

ΠΝΕΥΜΩΝ

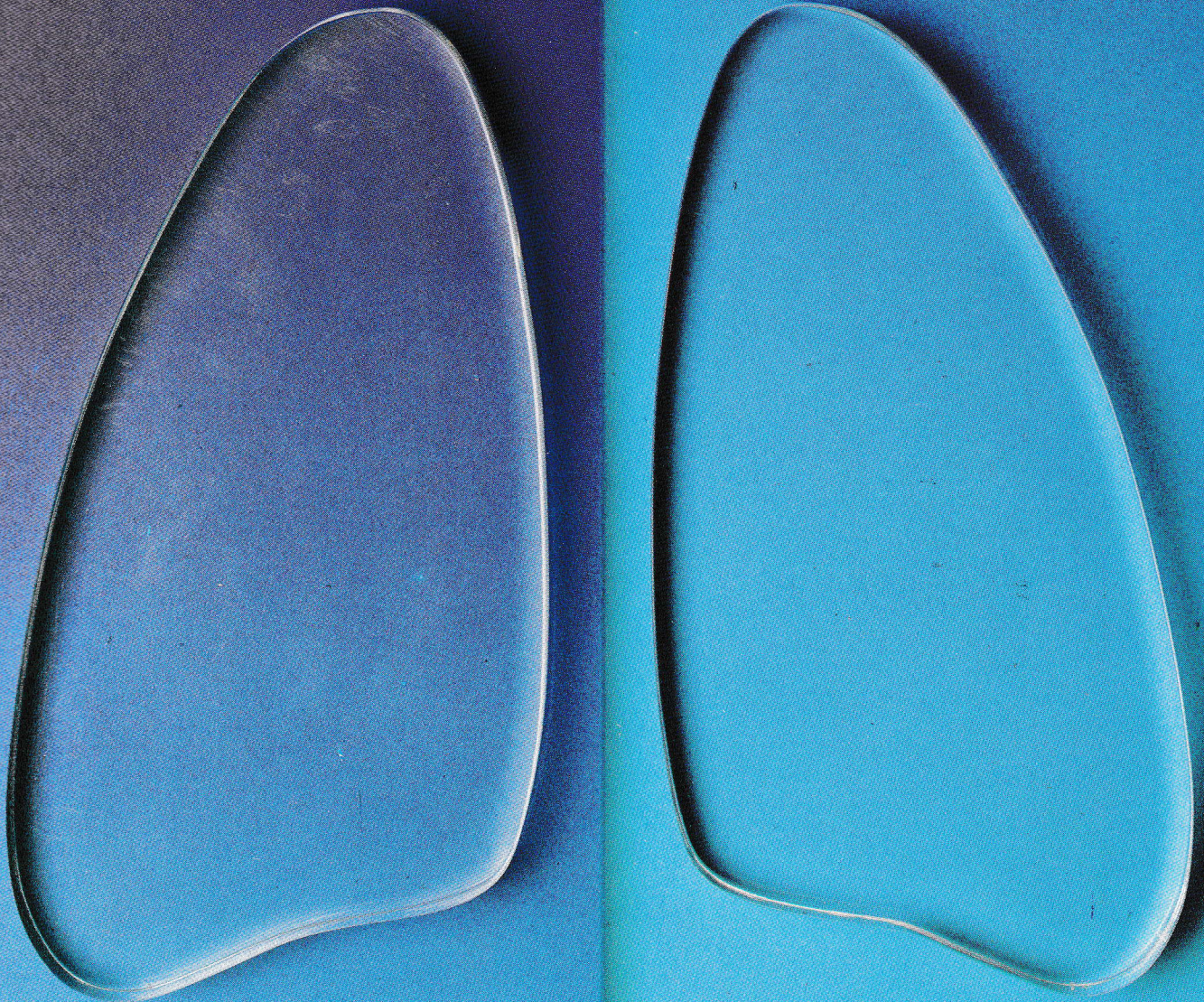
ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL



ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 4 • ΤΕΥΧΟΣ 1
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 1991

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

PNEUMON • VOL 4 • No 1
JANUARY - JUNE 1991

briklín®

Θεϊκή Αμικασίνη

ΙΔΑΝΙΚΟ ΓΙΑ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΝΤΨΕΥΔΟΜΟΝΑΔΙΚΕΣ
ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

για τη βακτημ'ιοκλήρωση της θεραπείας

ΕΝΕΣΙΜΕΣ ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ
Β' ΚΑΙ Γ' ΓΕΝΙΑΣ

Θεϊκή Αμικασίνη
briklín®
η πρώτη εκλογή

Για πλήρη συνταγογραφική ενημέρωση,
απευθυνθείτε στην



Bristol-Myers Squibb Company

11ο ΧΛΜ. ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ-ΛΑΜΙΑΣ
ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΤΗΛ.: 2813.390

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Διευθυντές Σύνταξης: Χ. ΜΕΛΙΣΣΗΝΟΣ — Π. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ
Μέλη: Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ — Α. ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ
Ε. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ — Μ. ΑΛΧΑΝΑΤΗΣ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

| | | | |
|-------------------------|-----------|----------------------|-----------|
| Αναγνωστοπούλου Νίνα | Αθήνα | Μουλόπουλος Σπύρος | Αθήνα |
| Βαγενάκης Απόστολος | Πάτρα | Μπούρος Δημοσθένης | Ηράκλειο |
| Βεσλεμές Μαρίνος | Αθήνα | Παπαβασιλείου Κώστας | Αθήνα |
| Γκιουλέκας Δημήτρης | Θεσ/νίκη | Παπαδάκης Εμμανουήλ | Αθήνα |
| Gautier Henry | Paris | Παπά Ιόλη | Αθήνα |
| Green Malcolm | London | Πατάκας Δημήτρης | Θεσ/νίκη |
| James Yves | Marseille | Permutt Solbert | Baltimore |
| Ιορδάνογλου Ιωάννης | Αθήνα | Ρίγγος Δημήτρης | Θεσ/νίκη |
| Καρατζάς Νίκος | Αθήνα | Ρούσσος Χαράλαμπος | Αθήνα |
| Κονταξής Αργύρης | Αθήνα | Σιδεράς Δημήτρης | Αθήνα |
| Κωνσταντόπουλος Σταύρος | Γιάννενα | Σπαντίδος Δημήτριος | Ηράκλειο |
| Macklem Peter | Montreal | Σταυρίδης Ιωάννης | Αθήνα |
| Milic-Emili Joseph | Montreal | Τρακόπουλος Γεώργιος | Αθήνα |
| Μιχάλης Άλκης | Αθήνα | | |

Επιστημονική Αλληλογραφία
Συνδρομές — Διαφημίσεις
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Παπαδιαμαντοπούλου 4
Αθήνα 115 28
Τηλ : 7211.845

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

| | |
|------------------------|------------|
| Εσωτερικού | δρχ. 2.000 |
| Μέλη ΕΠΕ — ΕΒΕ | δρχ. 1.000 |
| Ειδικευόμενοι-Φοιτητές | δρχ. 1.000 |
| Εταιρείες-Οργανισμοί | δρχ. 4.000 |
| Βιβλιοθήκες | δρχ. 4.000 |
| Εξωτερικού | \$ U.S. 40 |

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ:

ΠΝΕΥΜΩΝ είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Η επιλογή της ύλης γίνεται από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού με ευθύνη των Διευθυντών Σύνταξης και των Υπεύθυνων της Εκπαιδευτικής Ύλης και των Ερευνητικών Εργασιών που ορίστηκαν από τα Διοικητικά Συμβούλια των δύο Εταιρειών με δετή θητεία.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

Η ύλη του περιοδικού **ΠΝΕΥΜΩΝ** αναφέρεται κατά κύριο λόγο στο Αναπνευστικό Σύστημα. Η διάρθρωση της ύλης περιλαμβάνει: 1) Άρθρα Σύνταξης, 2) Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες, 3) Ανασκοπήσεις, 4) Εκπαιδευτικό Βήμα, 5) Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Άρθρα σύνταξης, Ανασκοπήσεις, Ειδικά άρθρα και Άρθρα εκπαιδευτικού περιεχομένου (Εκπαιδευτικό Βήμα) δημοσιεύονται μετά από γραπτή πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής.

Οι Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις επιλέγονται από τις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στις Διανοσοκομειακές συγκεντρώσεις της Βρογχολογικής Εταιρείας. Τά άρθρα σύνταξης, τά ειδικά άρθρα, οι πρωτότυπες εργασίες δημοσιεύονται ολόκληρες στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα. Οι ερευνητικές εργασίες που υποβάλλονται στα Ελληνικά θα μεταφράζονται στα Αγγλικά μέσα σε ένα μήνα από της αποδοχής της εργασίας για δημοσίευση, με ευθύνη των συγγραφέων.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ: περιέχουν κατά σειρά:

1) *Σελίδα τίτλου:* Τίτλος, Ονόματα συγγραφέων στην ονομαστική, κέντρο προέλευσης, Διεύθυνση, τηλέφωνο κύριου συγγραφέα για επικοινωνία.

2) *Περίληψη:* Από 100 έως 200 λέξεις που θά περιέχει συνοπτικά το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας (ο τίτλος, η περίληψη και η βιβλιογραφία να αρχίζουν από νέα σελίδα). Στο τέλος των περιλήψεων να αναγράφονται 5 τουλάχιστον λέξεις κλειδιά.

3) *Εισαγωγή,* 4) *Υλικό - Μέθοδος,* 5) *Αποτελέσματα,* 6) *Συζήτηση,* 7) *Βιβλιογραφία.*

Οι Βιβλιογραφικές παραπομπές θα γίνονται με το σύστημα **Vancouver** δηλαδή στο κείμενο αριθμούνται κατά σειρά εμφάνισής τους. Βιβλιογραφία από περιοδικά: Μετά τον αριθμό, αναφέρονται όλα τα ονόματα των συγγραφέων, ο πλήρης τίτλος του άρθρου, η επίσημη σύντμηση του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και τελευταία σελίδα. π.χ. 1. Milic-Emili J., Henderson J.A.M., Dolovich M.B., Trop D. and Koneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966: 21, 749-759.

Βιβλιογραφία από Μονογραφία: Αριθμός, ονόματα συγγραφέων, τίτλος, αριθμός έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, ο τόπος και το έτος έκδοσης, σελίδες. π.χ. 2. Nunn J.F.: *Applied Respiratory Physiology* 2nd Edition. Mac Graw Hill, N.York, 1977, 33-35.

Βιβλιογραφία από κεφάλαιο βιβλίου: Αριθμός, ονόματα συγγραφέων του κεφαλαίου, ο τίτλος του κεφαλαίου, In, ο τίτλος του βιβλίου, οι Επιστημονικοί Συντάκτες (Editors), ο αριθμός έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, ο τόπος και το έτος έκδοσης και οι σελίδες. π.χ. 3) Gibson J.G., and Pride N.B.: Pleural, Alveolar and Systemic Diseases Affecting Chest Wall Function: In: *The Thorax*. Roussos C. and Macklem P.T. (eds) 1st edition. Marcel Dekker, New York, 1986, 1123-1133.

8) Πίνακες: Να έχουν σαφή - επεξηγηματικό τίτλο και να γράφεται ο καθένας σε χωριστή σελίδα.

9) Εικόνες - Διαγράμματα: Υποβάλλονται σε φωτογραφίες 9 x 12 cm (3 ανάτυπα), τεχνικά άψογες. Σημειώνεται στο πίσω μέρος με μαλακό μολύβι, ο αριθμός της, ο τίτλος του άρθρου και ο πρώτος συγγραφέας καθώς και το επάνω μέρος αυτής. Οι υπότιτλοι των εικόνων (λεζάντες) σε χωριστή σελίδα.

Προϋποθέσεις: Πειραματικές εργασίες σε ανθρώπους ή πειραματόζωα θα πρέπει να συνοδεύονται με δήλωση ότι ακολουθήθηκαν όλοι οι κανόνες της επιστημονικής δεοντολογίας σύμφωνα με τις αρχές του Helsinki. Τέλος η εργασία δεν θα πρέπει να έχει δημοσιευθεί προηγουμένως.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

Οι εργασίες για δημοσίευση, δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα και με ευρύ περιθώριο, υποβάλλονται σε 3 ανάτυπα (1 πρωτότυπο, 2 καλής ποιότητας φωτοαντίγραφα) στη Διεύθυνση:

**ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ «ΠΝΕΥΜΩΝ»
ΠΑΠΑΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ 4
ΑΘΗΝΑ 115 28**

ΑΝΑΤΥΠΑ:

Η δαπάνη της παραγγελίας ανατύπων βαρύνει τους συγγραφείς και η συμφωνία γίνεται κατευθείαν με την εκδότρια εταιρεία.

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

OFFICIAL MEDICAL PUBLICATION OF



THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY

THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY



OWNER: GREEK BRONHOLOGIC SOCIETY

Editors: C. MELISSINOS — P. BEHRAKIS
Associate editors: N. SIAFAKAS — A. RASIDAKIS
E. ZACHARIADIS — M. ALCHANATIS

EDITORIAL BOARD

| | | | |
|-------------------------|--------------|----------------------|--------------|
| Anagnostopoulou Nina | Athens | Moulopoulos Spyros | Athens |
| Vagenakis Apostolos | Patra | Bouros Dimosthenis | Heraclion |
| Vesslemes Marinos | Athens | Papavassiliou Kostas | Athens |
| Gioulekas Dimitris | Thessaloniki | Papadakis Emmanouil | Athens |
| Gautier Henry | Paris | Papa Ioli | Athens |
| Green Malcolm | London | Patakas Dimitris | Thessaloniki |
| James Yves | Marseille | Permutt Solbert | Baltimore |
| Iordanoglou John | Athens | Rigos Dimitris | Thessaloniki |
| Karatzas Nicos | Athens | Roussos Charis | Athens |
| Kontaxis Argiris | Athens | Sideris Dimitris | Athens |
| Konstantopoulos Stavros | Giannena | Spantidos Dimitris | Heraclion |
| Macklem Peter | Montreal | Stavridis John | Athens |
| Milic-Emili Joseph | Montreal | Trakopoulos George | Athens |
| Michalis Alkis | Athens | | |

Address:
PNEUMON
Medical Journal
4 papadiamantopoulou str.,
Athens 115 28
Greece
Tel.: 7211.845

| | |
|--------------------------|------------|
| Annual Subscriptions | |
| Greece | Dr. 2.000 |
| Members of the Societies | Dr. 1.000 |
| Interns-Medical students | Dr. 1.000 |
| Societies-Libraries | Dr. 4.000 |
| Bibliouhkew | Dr. 4.000 |
| Abroad | \$ U.S. 40 |

NOTICE TO CONTRIBUTORS

PNEUMON is the official Journal of the **Hellenic Thoracic Society** and the **Greek Bronchologic Society**, published quarterly in Athens, Greece. It is primarily intended for the publication of articles relevant to the respiratory system.

Editorial, original articles and special articles are published in **Greek** and **English**.

Editorials, Reviews and Special Articles are submitted after written invitation by the Editorial Board.

Original articles are subject to editorial revision. Articles submitted in English will be translated into Greek under the supervision and the responsibility of the Editorial Board.

Title page: Should bear the name, address and telephone number of the author who will deal with editorial correspondence.

Summary: No less than 100 and no more than 200 words. Key Words: No less than five.

References: The «**Vancouver**» system should be used. References in the text should be numbered in the consecutive order in which they are first mentioned in the text. Responsibility for accuracy of the references rests entirely with the authors.

The list of references should be typed in numerical order on separate pages at the end of the paper.

References should include number, author's names and initials (all authors), title of article, name of Journal year, volume, the first and last page numbers. e.g. 1. Milic-Emili J., Henderson J.A.M., Dolovich M.B., Trop D. and Kaneko K: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966. 21. 749-759.

For Books: Number, author(s), chapter's title (if applicable), book title, place of publication, publisher, year and page number. e.g. 2. Gibson J.G. and Pride N.B.: *Pleural, Alveolar and Systemic Diseases Affecting Chest Wall Function*. Roussos C. and Macklem D.T. (eds) 1st edition, Marcel Dekker, New York, 1986, 1123-1133.

Illustrations: Three copies of each illustration should be submitted as unmounted glossy photographic prints 9cm x 12cm. Each should bear a note on the back in soft pencil with the number of the figure, first author, and the top should be indicated. Legends should be typed on a separate page.

Submission: The original typescript and two copies should be sent to the **PNEUMON, 4 Papdiamantopoulou st., Athens 115 28, Greece**. Paper must be typed in double spacing with wide margins on one side of the paper only. Submission of an original paper for publication declares that the principles of Helsinki principles were observed and that the paper is not under consideration by any other journal for publication.

Περιεχόμενα

| | |
|---------------------------|---|
| από τη σύνταξη | Χρόνος παθητικής εκπνοής: Μια πολύτιμη λειτουργική δοκιμασία της αναπνοής Π.Κ. Μπεχράκης, Γ. Γεωργιάδης 6 |
| πρωτότυπες εργασίες | Έλλειψη επίδρασης της οξείας υπερκαπνίας στην συσταλτικότητα του διαφράγματος στον άνθρωπο L.G. Vianna, N. Κουλούρης, J. Moxham 10 |
| ειδικό άρθρο | Πλευροπεριτοναϊκή παροχέτευση στη θεραπεία των χρόνιων κακοήθων πλευριτικών συλλογών Κ. Βέργος, Α. Μπούρας, Δ. Νίκας 23 |
| ανασκόπηση | Καρκινοειδές των βρόγχων: διάγνωση και παρακολούθηση 37 ασθενών Ε. Ζαχαριάδης, Μ. Αγγελίδου, Χ. Μελισσηνός, Σ. Λεγάκη, Α. Κυρούδη-Βούλγαρη, Κ. Κατής, Φ. Παλαμίδας, Ν. Καραγιαννίδης, Φ. Αποστολοπούλου 31 |
| ενδιαφέρουσες περιπτώσεις | Δύσπνοια προοδευτικά αυξανόμενη σε ασθενή με χειρουργημένο Ca δεξιάς ρινικής κόγχης Γ. Κούτρας, Ε. Καστανάκης, Ε. Τσιάντου, Ν. Πέγιου, Ν. Καραγιαννίδης, Γ. Παπαδάκης 49 |
| | Θωρακική εξωμυελική αιμοποίηση Γ. Κοκκίνη, Δ. Δαλαμαρίνης, Β. Μπελούλη, Χ. Κάβακας, Β. Παπαναστασόπουλος 53 |
| | Ανομοιογενής σκίαση δεξιού μέσου και κάτω πνευμονικού πεδίου και παρατεινόμενο εμπύρετο Ι. Αράπης, Α. Τζώρτζη, Α. Ράπη, Β. Σγούντζος, Ουρ. Αναγνωστοπούλου, Η. Παπασταματίου 58 |

Contents

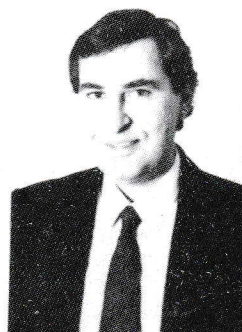
| | |
|------------------|---|
| editorial | Passive expiratory time: A valuable lung function test Π.Κ. Μπεχράκης, Γ. Γεωργιάδης 6 |
| original article | Lack of an effect of acute hypercapnia on contractility of diaphragm in man L.G. Vianna, N. Koulouris, J. Moxham 17 |
| special article | Pleuroperitoneal drainage in the management of chronic malignant pleural effusion K. Vergos, A. Bouras, D. Nikas 27 |
| review | Bronchial carcinoid: Diagnosis and follow up in 37 cases E. Zachariadis, M. Angelidou, C. Melissinos, S. Legaki, A. Kiroudi-Voulgari, K. Katis, F. Palamidis, N. Karagiannidis, F. Apostolopoulou 41 |

Χρόνος παθητικής εκπνοής: Μια πολύτιμη λειτουργική δοκιμασία της αναπνοής

Passive expiratory time: A valuable lung function test



Π.Κ. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ



Γ. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ

Κατά την εφαρμογή μηχανικού αερισμού με αναπνευστήρα θετικής πίεσης, η θεραπευτική υποβοήθηση της αναπνοής ασκείται μόνο στη φάση της εισπνοής. Η εκπνοή είναι φαινόμενο παθητικό κατά τη διάρκεια του οποίου η ροή οδηγείται από την ελαστική πίεση επαναφοράς του αναπνευστικού συστήματος, που δαπανάται για την υπερνίκηση των εκπνευστικών αντιστάσεων ροής¹. Οι εκπνευστικές αντιστάσεις ροής κάτω από συνθήκες ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, χαρακτηρίζονται από μη γραμμικότητα που οφείλεται στο σχηματισμό στροβίλων^{2,3}. Η εμφάνιση στροβίλων σύμφωνα με τους νόμους της μηχανικής των ρευστών, είναι εντονότερη σε τραχειοσωλήνες μικρής εσωτερικής διαμέτρου και αέρια μίγματα μεγάλης πυκνότητας^{4,5}. Η μη γραμμικότητα των εκπνευστικών αντιστάσεων ροής, συνεπάγεται και μη γραμμικότητα της χρονικής σταθεράς του συστήματος ακόμη και αν η σχέση πίεσης-όγκου του αναπνευστικού συστήματος θεωρηθεί σταθερά^{6,2,3}.

Με το δεδομένο αυτό, η χρονική σταθερά αδυνατεί να εκφράσει με μία και μόνο αριθμητική τιμή τη συνολική μηχανική συμπεριφορά του αναπνευστικού συστήματος κάτω από συνθήκες ενδοτραχειακής διασωλήνωσης^{2,3}.

Η ανάγκη όμως μιας χρονικής έκφρασης της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος κατά τη διάρκεια

During positive pressure ventilation, respiratory support occurs only during inspiration. Expiration is a passive phenomenon during which flow is driven by the elastic recoil of the respiratory system. A portion of the elastic recoil pressure is used to overcome the expiratory flow resistance¹.

Endotracheal intubation produces an expiratory flow resistance which is non linear due to the development of turbulent flow^{2,3}.

According to the laws of fluid mechanics, the appearance of turbulent flow is accentuated in tubes of small internal diameter and by the use of high density mixtures^{4,5}. The non linear behavior of the expiratory flow resistance results in a subsequent non linear time constant of the respiratory system even if the pressure - volume relationship is considered constant^{6,2,3}.

Under these conditions, the total mechanical behavior of the respiratory system during endotracheal intubation can not be expressed by only a single numerical value of time constant^{2,3}. During mechanical ventilation it is imperative to possess a timing expression of the patient's total respiratory system mechanics. This is essential if one is to achieve a successful ventilation of the patient, under specific timing limitations imposed by the

εφαρμογής μηχανικού αερισμού, υπαγορεύεται από την ανάγκη εξασφάλισης επιτυχούς αερισμού του ασθενούς, μέσα από συγκεκριμένους χρονικούς περιορισμούς της συχνότητας του αναπνευστήρα και της σχέσης χρόνου εισπνοής-εκπνοής.

Πρόσφατα, με ειδική επεξεργασία της κλασσικής εξίσωσης κίνησης του αναπνευστικού συστήματος, υπολογίσαμε τη διάρκεια παθητικής εκπνοής⁷ που εκφράζεται από την εξίσωση:

$$T_E = \frac{d + K_1 * \ln |d - K_1| + C}{E_{rs}} \quad (1)$$

όπου TE: η διάρκεια παθητικής εκπνοής,

In: νεπερίος λογάριθμος

E_{rs}: η ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος

K1 και K2: οι συντελεστές γραμμικών και μη γραμμικών αντιστάσεων ροής αντίστοιχα, που διαμορφώνονται, τόσο από τους ενδογενείς συντελεστές αντιστάσεων ροής του αναπνευστικού συστήματος όσο και από τους συντελεστές αντιστάσεων ροής του τραχειοσωλήνα.

V: ο αναπνευόμενος όγκος.

$$D = \sqrt{K_1^2 + 4K_2 * E_{rs} * V}$$

C: σταθερά που υπολογίζεται με την παραδοχή ότι κατά την έναρξη του φαινομένου, υπάρχει ένας όγκος V_{init}. Έτσι προκύπτει:

$$C = - \sqrt{K_1^2 + 4K_2 * E_{rs} * V_{init}} - K_1 * \ln \left| \frac{\sqrt{K_1^2 + 4K_2 * E_{rs} * V_{init}} - K_1}{\sqrt{K_1^2 + 4K_2 * E_{rs} * V} - K_1} \right|$$

Η εξίσωση (1) προσδιορίζει το χρόνο παθητικής εκπνοής σε συνάρτηση με τον αναπνευόμενο όγκο, την ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος, τους συντελεστές γραμμικών και μη γραμμικών αντιστάσεων ροής του αναπνευστικού συστήματος του αρρώστου και του ενδοτραχειακού σωλήνα. Η διάρκεια, δηλαδή, της παθητικής εκπνοής είναι ουσιαστικά μια λειτουργική εξέταση της αναπνοής, που εξαρτάται αφενός μεν από τη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος του αρρώστου, αφετέρου δε, από ρυθμιζόμενα μεγέθη όπως ο αναπνευόμενος όγκος, το εύρος του τραχειοσωλήνα και οι φυσικές σταθερές του αερίου μίγματος που διαμορφώνουν την εμφάνιση στροβίλων.

Η διάρκεια παθητικής εκπνοής χαρακτηρίζεται από απλό προσδιορισμό, με μη επεμβατική τεχνική, που δεν απαιτεί περίπλοκα μηχανήματα, ιδιότητες που την καθιστούν πολύτιμη λειτουργική εξέταση αναπνοής στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

ventilator's respiratory frequency and the inhalation time-expiration time ratio.

Recently, we used the classical motion equation of the respiratory system to create a mathematical model which can calculate the passive expiratory time⁷.

Passive expiratory time is obtained, using the following equation:

$$T_E = \frac{d + K_1 * \ln |d - K_1| + C}{E_{rs}} \quad (1)$$

Where TE: Passive expiratory time.

In: neperios logarithm

E_{rs}: Total respiratory system elastance.

K1 and K2: Linear and non linear flow resistance coefficients reespectively both the patient's total respiratory system and endotracheal tube.

V: Tidal volume, V_{init}: Initial volume.

$$D = \sqrt{K_1^2 + 4K_2 * E_{rs} * V}$$

$$C = - \sqrt{K_1^2 + 4K_2 * E_{rs} * V_{init}} - K_1 * \ln \left| \frac{\sqrt{K_1^2 + 4K_2 * E_{rs} * V_{init}} - K_1}{\sqrt{K_1^2 + 4K_2 * E_{rs} * V} - K_1} \right|$$

Based on Equation (1), passive expiratory time is expressed in terms of tidal volume, total respiratory system elastance, linear and nonlinear flow resistance coefficients of both the patient's total respiratory system and endotracheal tube. The passive expiratory time is in essence, an assessment (Test) of respiratory function, since it is calculated using not only controlled parameters of the ventilator and endotracheal tube but also on the individual patient's mechanical respiratory system properties.

The measurement of passive expiratory time is a simple, non-invasive technique which doesn't require the use of complex machinery; therefore, it could be a useful test for everyday assessment of the individual patient's respiratory function in the intensive care unit. Using the passive expiratory time and the linear model of the total respiratory system elastance, a concise indicator of the patient's expiratory flow resistance is created.

In addition, therapeutic decisions can be made based upon the passive expiratory time which entail the adjustment of the ventilator setting, the endotracheal tube's internal diameter and the density of the carrier gas.

Specifically, by decreasing tidal volume, applying an endotracheal tube with a wide internal diameter and using gas mixtures of low density (such as

Η μέτρηση ειδικότερα του χρόνου παθητικής εκπνοής, σε συνδυασμό με τη γραμμική θεώρηση της ελαστικότητας του αναπνευστικού συστήματος, είναι δείκτης των εκπνευστικών αντιστάσεων ροής του αρρώστου. Επί πλέον, η απλή αυτή μέτρηση οδηγεί στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων που σχετίζονται με τη ρύθμιση του αναπνευστήρα, το εύρος του ενδοτραχειακού σωλήνα καθώς και την επιλογή του χρησιμοποιούμενου μίγματος αερίου. Η μείωση δηλαδή του αναπνεόμενου όγκου, η εφαρμογή τραχειοσωλήνων μεγάλης εσωτερικής διαμέτρου και η χρήση μιγμάτων χαμηλής πυκνότητας, όπως τα μίγματα ηλίου, ελαττώνουν σημαντικά τις εκπνευστικές αντιστάσεις ροής και βραχύνουν σημαντικά τη διάρκεια παθητικής εκπνοής. Η ανάγκη βράχυνσης του χρόνου παθητικής εκπνοής, όταν η δυνατότητα παρέμβασης στις ενδογενείς μηχανικές παραμέτρους του αναπνευστικού συστήματος έχει εξαντληθεί, είναι καθοριστική για τον επιτυχή μηχανικό αερισμό του αρρώστου. Στις κριτικές αυτές καταστάσεις, με κατάλληλη ρύθμιση των συνθηκών του μηχανικού αερισμού θα πρέπει να παρέχεται επαρκής χρόνος εκπνοής και να μη διακόπεται μία παρατεταμένη εκπνευστική περίοδος από την επερχόμενη εισπνευστική φάση, φαινόμενο που οδηγεί σε δυναμική υπερδιάταση των πνευμόνων και θετική τελοεκπνευστική πίεση (Auto-PEEP ή PEEP)^{8,9,10}.

Εκτός όμως από λειτουργική δοκιμασία της αναπνοής, η διάρκεια παθητικής εκπνοής είναι και παράμετρος που υπεισέρχεται καθοριστικά στη διαμόρφωση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακος στον κυψελιδικό αέρα ($P_A\text{CO}_2$) σύμφωνα με την εξίσωση του κυψελιδικού αερισμού^{11,12}, που τροποποιείται ως εξής:

$$P_A\text{CO}_2 = \frac{K \cdot \text{VCO}_2}{(V_T/T_I) \cdot (1 - T_E/T_{\text{TOT}}) \cdot (1 - V_D/V_T)} \quad (2)$$

όπου K: σταθερά που ισούται με 0.863

VCO_2 : ο αριθμός παραγωγής του διοξειδίου του άνθρακα

V_T/T_I : η μέση εισπνευστική ροή

T_I/T_{TOT} : ο εισπνευστικός κύκλος που ισούται με $(1 - T_E/T_{\text{TOT}}$ όταν $T_I + T_E = T_{\text{TOT}}$

VD: ο φυσιολογικός νεκρός χώρος

VT: ο αναπνεόμενος όγκος.

Η εφαρμογή της εξίσωσης (2) σε οριακές καταστάσεις δυσμενών μηχανικών παραμέτρων του αναπνευστικού συστήματος του αρρώστου, καταργεί την εμπειρική ρύθμιση του αναπνευστήρα και εισάγει τον ακριβή πλέον προσδιορισμό των συνθηκών μηχανικού αερισμού, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η επιθυμητή $P_A\text{CO}_2$ με την καλύτερη δυνατή σχέση μέσης εισπνευστικής ροής και αναπνευστικής συχνότητας, χωρίς κίνδυ-

Helium mixtures), the patient's respiratory flow resistance and passive expiratory time can be both significantly reduced. In cases where further therapeutical modifications of the patient's intrinsic respiratory properties are impossible, it is critical to decrease the passive expiratory time in order to achieve adequate ventilation. The ventilator settings in these patients must provide an adequate passive expiratory time, which prevents the interruption of a prolonged expiratory period by the next inspiratory phase and therefore safeguards these patients against dynamic hyperinflation and endogenous positive end-expiratory pressure (Auto, intrinsic PEEP)^{8,9,10}. Besides its use in the assessment of the respiratory function, the passive expiratory time has a very important role in the determination of $P_A\text{CO}_2$ value, according to the equation of alveolar ventilation^{11,12}, which we modified as follows:

$$P_A\text{CO}_2 = \frac{K \cdot \text{VCO}_2}{(V_T/T_I) \cdot (1 - T_E/T_{\text{TOT}}) \cdot (1 - V_D/V_T)} \quad (2)$$

Where K: constant

VCO_2 : CO₂ production

V_T/T_I : mean inspiratory flow

T_I/T_{TOT} : Duty cycle equal to $(1 - T_E/T_{\text{TOT}}$ when

$T_I + T_E = T_{\text{TOT}}$

VD: Physiological dead space

VT: Tidal volume

In critical conditions with unfavourable mechanical properties of the patient's respiratory system, the application of equation (2) abolishes the empirical ventilator setting and provides a precise determination of the respiratory conditions required to maintain an adequate $P_A\text{CO}_2$ with the best possible combinations of mean inspiratory flow and respiratory frequency without dynamic hyperinflation.

Further theoretical analysis of equation (2) allows the determination of all possible combinations of mean inspiratory flow and duty cycle which can be used in order to obtain a specific $P_A\text{CO}_2$ value, for any given VD/VT and VCO_2 values.

Using this method, one can choose the ideal mean inspiratory flow, which for any given respiratory frequency provides adequate ventilation with the lowest possible peak inspiratory pressure and prevents the appearance of dynamic hyperinflation.

In conclusion, the study of passive expiratory time is a simple non-invasive method of assessing the patient's respiratory system mechanics on a daily basis, and must be taken into account for the proper setting of mechanical ventilation.

νο δυναμικής υπερδιάτασης⁷.

Ακόμα περισσότερο, θεωρητική ανάλυση της εξίσωσης (2), επιτρέπει τον προσδιορισμό όλων των δυνατών σχέσεων μέσης εισπνευστικής ροής και εισπνευστικού κύκλου που για δεδομένη τιμή VD/VT και VCO_2 οδηγούν σε μία συγκεκριμένη τιμή P_ACO_2 ⁷. Έτσι είναι δυνατή η επιλογή της μέσης εισπνευστικής ροής που για δεδομένη συχνότητα εξασφαλίζει επιτυχή αερισμό με όσο το δυνατόν μικρότερη εισπνευστική πίεση χωρίς φαινόμενα δυναμικής υπερδιάτασης των πνευμόνων. Συμπερασματικά, η μέτρηση του χρόνου παθητικής εκπνοής προτείνεται στην κλινική πράξη σαν απλή λειτουργική δοκιμασία της αναπνοής και σαν στοιχείο απαραίτητο για τη σωστή επιλογή των συνθηκών μηχανικού αερισμού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Behrakis R.: Respiratory mechanics during anesthesia in humans Ph. D. Thesis, Mc Gill University, Montreal, 1987.
- Behrakis P.K., Higgs B.D., Baydur A., Zin W.A., Milic-Emili J.: Respiratory mechanics during halothane anesthesia and anesthesia-paralysis in humans. *J Appl Physiol: Respirat, Environ Exercise Physiol* 1983, 55:1085-1092.
- Behrakis P.K., Higgs B.D., Baydur A., Zin W.A., Milic-Emili J.: Active inspiratory impedance in halothane-anesthetized humans. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1983, 54:1477-1481.
- Γεωργιάδης Γ.: Πειραματική μελέτη των αντιστάσεων ροής των ενδοτραχειακών σωλήνων. Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα 1984.
- Μπεχράξης Π., Γεωργιάδης Γ., Αλιβιζάτος Α., Βατίστας Γ.: Υδραυλικά φαινόμενα ροής στους ενδοτραχειακούς σωλήνες. *Ελ. Πνευμ. Επιθεώρ.* 1985, 117-124.
- Zin W.A., Pengelly L.D., Milic-Emili J.: Single-breath method for measurement of respiratory mechanics in anesthetized animals. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1982, 52:1266-1271.
- Λούκος Α., Φραγκουλάκης Δ., Κοντάκη Ε., Ευαγγελοπούλου Β., Στεφανίδης Π., Φραγκουλίδου Ε., Μανδραγός Κ., Γεωργιάδης Γ., Μπεχράξης Π.Κ.: Θεωρητική μελέτη της μέσης εισπνευστικής ροής (V_T/T_I) και του εισπνευστικού κύκλου (T_I/T_{TOT}) αρρώστων με χρόνια αποφρακτική νόσο των πνευμόνων (C.O.P.D.) σε μηχανικό αερισμό. *Πνεύμων* 1991.
- Pepe P.E., Marini J.J.: Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982, 126:166-170.
- Rossi A., Gottfried S.B., Zocchi L., Higgs B.D., Lennox S., Calverley P.M.A., Begin P., Grassino A., Milic-Emili J.: Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical Ventilation. The effect of intrinsic Positive End - Expiratory Pressure *Am Rev Respir Dis* 1985, 131:672-677.
- Tobin M.J., Lodato R.F.: PEEP, Auto-PEEP and Waterfalls. *Editorial Chest* 1989, 96:449-451.
- West J.B.: *Respiratory Physiology - The Essentials* 2nd ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1977, 16-19.
- Milic-Emili J.: Recent advances in clinical assessment of control of breathing. *Lung* 1982, 160:1-17.

Έλλειψη επίδρασης της οξείας υπερκαπνίας στην συσταλτικότητα του διαφράγματος στον άνθρωπο

L.G. VIANNA, N. ΚΟΥΛΟΥΡΗΣ, J. MOXHAM

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίδραση της οξείας υπερκαπνίας στη λειτουργία συσταλτικότητας του διαφράγματος μελετήθηκε σε 3 φυσιολογικά άτομα. Η συσταλτικότητα εκτιμήθηκε με τη μέτρηση της δια-διαφραγματικής πίεσης (Pdi) μετά υπερμέγιστο ερεθισμό του φρενικού νεύρου σε συχνότητα 1 Hz. Η οξεία αναπνευστική οξέωση που ακολούθησε την εισπνοή 7% CO₂ για 12 λεπτά (μέση P_{ET} CO₂ 57.8 mmHg), δεν ελάττωσε την Pdi μετά ακούσιο σπασμό του διαφράγματος. Η Pdi αυτή ήταν σημαντικά επηρεασμένη μετά 2 λεπτά ανάνηψη που ακολούθησε εισπνοή CO₂ 9% για 12 λεπτά (μέση P_{ET} CO₂ 69.7 mmHg). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι στα φυσιολογικά άτομα το διάφραγμα είναι ανθεκτικό στις ανεπιθύμητες επιδράσεις της υπερκαπνίας.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1991) 1:10-16

Σε μελέτες *in vitro*, βρέθηκε ότι η υπερκαπνική οξέωση βλάπτει την αναπνευστική μυική συσταλτικότητα με λίγες εξαιρέσεις¹⁻⁵. Υπάρχει επίσης εύρημα ότι η υπερκαπνική οξέωση βλάπτει τη συσταλτικότητα αυτή σε πειραματόζωα *in vivo*. Οι Schnader και συν.⁶ δημοσίευσαν μια απότομη και σημαντική κατασταλτική ενέργεια της οξείας υπερκαπνίας στην μυική συσταλτικότητα του διαφράγματος σε σκύλους. Η δια-διαφραγματική πίεση (Pdi) στην εργασία αυτή ήταν ελαττωμένη σε απάντηση του ερεθισμού του φρενικού νεύρου στα 20,50 και 100 Hz με PCO₂ κυμαινόμενη από 46 μέχρι 70 mmHg και η Pdi ήταν επίσης ελαττωμένη σε απάντηση στον ερεθισμό με 1 Hz, με PCO₂ πάνω από 71 mmHg. Οι Howell και συν.⁷, με μελέτες στο διάφραγμα σκύλου, επίσης έδειξαν ελάττωση της ακούσιας σύσπασης κατά 17% στην υπερκαπνία (PCO₂ 87 mmHg, pH 7.06), ενώ οι συσπαστικές δυνάμεις ελαττώθηκαν κατά 10% σε απάντηση στις χαμηλές και υψηλές συχνότητες. Οι Garzaniti και Bellemare⁸ ανέφεραν μια ελάττωση κατά 40% στην Pdi του σκύλου σε απάντηση της διέγερσης του φρενικού νεύρου στα 70 Hz, όταν η PCO₂ έφθασε στα 212 mmHg. Αυτή η ελάττωση ήταν βαθμιαία και σχεδόν γραμμικά συσχε-

τισμένη με την αρτηριακή συγκέντρωση των ιόντων υδρογόνου. Εν τούτοις, η υπερκαπνία δεν είχε σημαντική επίδραση στην Pdi που προέκυψε από διεγέρσεις στις συχνότητες των 20 Hz ή λιγότερο.

Υπάρχει μόνο μια προηγούμενη μελέτη, αυτή των Juan και συν.⁹, που περιγράφει την επίδραση της οξείας υπερκαπνίας στη λειτουργία συστολής του διαφράγματος στον άνθρωπο. Οι συγγραφείς αυτοί δημοσίευσαν ότι η ικανότητα του διαφράγματος στη δημιουργία πίεσης στα φυσιολογικά άτομα έπεσε κατά 10 μέχρι 30% όταν η τελοεισπνευστική PCO₂ ελαττώθηκε στο 7,5% (αρτηριακή PCO₂ 54 mmHg). Τα ηλεκτρικά σήματα της διαφραγματικής κόπωσης, όπως δείχθηκε με μεταβολή της αναλογίας υψηλό/χαμηλό στη διαφραγματική ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα, επίσης εμφανίσθηκαν στην υπερκαπνία σε σύγκριση με την νορμοκαπνία. Αυτό πιθανόν να δείχνει ότι ο διαφραγματικός χρόνος αντοχής ελαττώνεται κατά τη διάρκεια της αναπνευστικής οξέωσης. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε λίγα δεδομένα που αφορούν την ενέργεια της οξείας υπερκαπνίας στο ανθρώπινο διάφραγμα. Στην παρούσα μελέτη έγινε έρευνα των πιθανών επιπτώσεων της οξείας αναπνευστικής οξέωσης στην Pdi από ακούσια σύσπαση του διαφράγματος, σε φάση μη κοπώσεως, στα φυσιολογικά άτομα.

¹ Έδρα Θωρακικής Ιατρικής, Νοσοκομείο King's College, Λονδίνο, Αγγλία.

Υλικό και Μέθοδοι

Μελετηθέντα άτομα

Η επίδραση της οξείας υπερκαπνίας στην Pdi από ακούσια σύσπαση του διαφράγματος διερευνήθηκε σε 3 φυσιολογικά άτομα (2 άνδρες και 1 γυναίκα) με ηλικίες 32, 39 και 42 χρόνια. Η μελέτη είχε την έγκριση της επιτροπής ηθικής δεοντολογίας του Νοσοκομείου King College του Λονδίνου, και τα μελετηθέντα άτομα έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους.

Δια-διαφραγματική πίεση

Ταυτόχρονες μετρήσεις της οισοφαγικής (Poes) και γαστρικής (Pg) πίεσης πάρθηκαν με τη μέθοδο που περιγράφηκε από τους Agostoni και Rahn¹⁰. Η διαφορά της γαστρικής και οισοφαγικής πίεσης προσδιόριζαν την Pdi. Η Pdi αξιολογήθηκε με δύο εμπορικά διαθέσιμα μπαλόνια μήκους 10 cm και διαμέτρου 3.5 cm που ήταν συνδεδεμένα σε λεπτούς καθετήρες πολυαιθυλενίου μήκους 100 cm (P.K. Morgan Ltd., Rainham, Kent, U.K.). Πριν από κάθε μελέτη γινόταν έλεγχος στεγανότητας του μπαλονιού με εμβάπτιση στο νερό σε βάθος 5 cm. Στην έναρξη της μελέτης οι δύο καθετήρες ετοποθετούντο ταυτόχρονα διαρινικά στο στομάχι και στη συνέχεια γινόταν εμφύσηση 0.5 ml και 2.0 ml αέρα στο γαστρικό και οισοφαγικό μπαλόνι αντίστοιχα¹¹. Στη συνέχεια οι καθετήρες των μπαλονιών συνδεόταν σ' ένα Validyne MP-45 μορφοτροπέα πίεσης (Validyne Engineering Corp. Nocthridge, CA) με εύρος ± 350 cm H₂O. Το αντίθετο άκρο των καθετήρων συνδεόταν σ' ένα άλλο μορφοτροπέα που μετρούσε Pdi. Η μεγίστη συχνότητα απάντησης του κάθε συστήματος καθετήρα μπαλονιού-κατογραφέα ήταν 10.96 Hz. Στον στόμαχο οι καταγραφές ήταν θετικές κατά την εισπνοή. Στη συνέχεια ο καθετήρας του οισοφαγικού μπαλονιού αποσυρόταν βαθμιαία προς τα έξω μέχρις ότου η καταγραφή πίεσης γινόταν από θετική αρνητική, σ' ένα σημείο που αντιστοιχούσε στην καρδιά. Στη συνέχεια το μπαλόνι αποσυρόταν 10 cm, δηλαδή στο επίπεδο που αντιστοιχούσε στο μέσο τριτημόριο του οισοφάγου¹¹.

Η Pdi καταγραφόταν κατά τη διάρκεια υπερμεγίστης διέγερσης του αριστερού φρενικού νεύρου στο λαιμό με ωστικά κύματα συχνότητας 1 Hz. Η ηλεκτρική διέγερση γινόταν μ' ένα διπολικό ηλεκτρόδιο διέγερσης νεύρων τύπου EC 225 (Medelec Ltd., Surrey, U.K.). Το ηλεκτρόδιο τοποθετούνταν στον υπερκλειδίο βόθρο, αμέσως πίσω από το όριο του στερνοκλειδομαστοειδούς, στο επίπεδο του κρικοειδούς χόνδρου. Κατά τη διάρκεια της διέγερσης η μύτη περιέμενε κλειστή και η Pdi μετά ακούσια διέγερση του διαφράγματος μετριοταν σε συνθήκες λειτουργικής υπολειπομένης χωρητικότητας με τη γλωττίδα κλειστή.

Ηλεκτρομυογραφία

Η ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα (EMG) της λείας επιφανείας του πλευρικού αριστερού ημιδιαφράγματος καταγραφόταν με ηλεκτρόδια επιφανείας DISA 13 K 60. Το αρχικό ηλεκτρομυογραφικό κύμα καταγραφόταν και η επεξεργασία του γινόταν με τη χρήση καταλλήλου συστήματος (Neurolog System Electromyograph type 14A II, Digitime Ltd.). Η συσκευή περιλάμβανε τρεις μονάδες, δηλαδή προενισχυτή A.C., τύπου NL 104, φίλτρα τύπου NL 125 και R.M.S. και ενσωματωτή τύπου NL 705. Τα ηλεκτρόδια τοποθετούνταν στο πρόσθιο-πλάγιο θωρακικό τοίχωμα στη μεσοκλειδική γραμμή στο έκτο και έβδομο (ή έκτο και όγδοο) μεσοπλευρίο διάστημα, σε απόσταση μεταξύ τους 2 cm, ώστε να αποφεύγεται η παρεμβολή από τη δραστηριότητα μυών του άλλου ημιθωρακίου^{12,13}. Οι θέσεις αυτές προσαρμοζόνταν ώστε το διαφραγματικό ηλεκτρομυογράφημα καταγραφόταν ικανοποιητικά κατά τη διάρκεια ήσυχης εισπνοής.

Σχήμα θωρακικού τοιχώματος

Η σταθερότητα του τελο-εκπνευστικού θωρακικού όγκου επιτεύχθηκε με τη χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου συστήματος αναπνευστικής πληθυσμογραφίας — RespiTrace (RespiTrace Corp., Ambulatory Monitoring Inc., New York, USA).

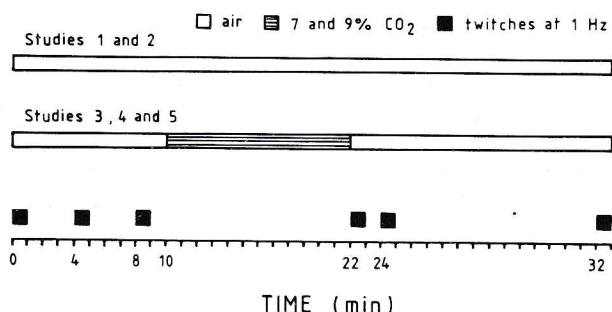
Μείγματα αερίων

Τα υπερκαπνικά μείγματα περιείχαν 7 και 9% CO₂, 21% O₂ και αναλογούν ποσοστό αζώτου. Τα μείγματα αποθηκεύονταν σε 2-4 μεγάλες σακούλες τύπου Douglas χωρητικότητας 500 λίτρων η κάθε μία. Το εισπνεόμενο αέριο μείγμα εχορηγείτο μέσω ενός μεγάλου κυλινδρικού σωλήνα χαμηλής αντίστασης και μιας ειδικής βαλβίδας μικρού νεκρού χώρου (Hans Rudolph valve no. 1400). Η εισπνοή γινόταν με το στόμα με τη βοήθεια ειδικού επιστομίου, αποφράσσοντας τη μύτη, και η εκπνοή γινόταν στην ατμόσφαιρα του δωματίου. Οι συγκεντρώσεις του CO₂ στις σακούλες Douglas και η τελοεκπνευστική πίεση CO₂ στο στόμα (P_{ET} CO₂) μετριοταν με αναλυτή αερίων τύπου 901 MK2 (P.K. Morgan Ltd., Kent, U.K.). Σ' ένα άτομο ο ελάχιστος αερισμός υπολογίστηκε, κατά τη διάρκεια εισπνοής 9% O₂, μετρώντας τον όγκο του αερίου που εισπνεύσθηκε από τις σακούλες Douglas.

Πρωτόκολλο

Η Pdi από υπερμεγίστη ακούσια σύσπαση του αριστερού ημιδιαφράγματος μετρήθηκε σε 3 φυσιολογικά άτομα. Κάθε άτομο εκτελούσε 2 δοκιμασίες ελέγχου εισπνεόμενου αέρα δωματίου, 1 δοκιμασία εισπνεόμενου 7% CO₂ και 2 δοκιμασίες εισπνεόμενου 9% CO₂.

Στην αρχή κάθε δοκιμασίας το διάφραγμα εξαναγκάζονταν σε ακούσια σύσπαση τρεις φορές για περίοδο 1 λεπτού, με μεσοδιάστημα 3 λεπτών, και ένας μεγάλος αριθμός των βασικών αρχικών δεδομένων για την Pdi λαμβανόταν για κάθε άτομο. Στη συνέχεια τα άτομα εισέπνεαν αέρα ή CO₂ (7 και 9%) για 12 λεπτά. Οι Pdi καταγραφόταν διαρκώς για τα 12 αυτά λεπτά όταν γινόταν η εισπνοή αέρα. Σ' ένα άτομο οι Pdi καταγράφηκε διαρκώς κατά τη διάρκεια εισπνοής 7% CO₂. Περισσότερες Pdi επίσης λαμβάνονταν κατά τη διάρκεια ενός λεπτού στην αρχή και επίσης στα 2 και 10 λεπτά περιόδου ανανήψεως, όταν τα άτομα ανέπνεαν αέρα δωματίου. Οι 10 μεγαλύτερες ακούσιες συσπάσεις συλλεγόταν για κάθε περίοδο του 1 λεπτού και υπολογιζόταν η μέση τιμή. Η μέση τιμή που λαμβανόταν από 3 μετρήσεις μεταξύ 0 και 10 λεπτών αναπνοής αέρα, εκχρησιμοποιούντο σαν τιμή ελέγχου (100%) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Πρωτόκολλο της μελέτης με την επίδραση της εισπνοής 7 και 9% CO₂ στην Pdi από ακούσια σύσπαση του αριθμού ημιδιάφραγματος. Κάθε άτομο εκτελούσε 2 αρχικές δοκιμασίες ελέγχου με εισπνοή αέρα δωματίου, 1 δοκιμασία με εισπνοή 7% CO₂ και 2 δοκιμασίες με εισπνοή 9% CO₂.

Ανάλυση κριτηρίων

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή των ακούσιων συσπάσεων που ήταν κατάλληλα για συσπάσεις ήταν: 1) Σύσπαση που πάρθηκε σε κατάσταση λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, όπως αυτό κρίθηκε από τη θέση του RespiTrace και τη θέση καταγραφής της Pdi, 2) Το ημεκτρομιογράφημα έπρεπε να δείχνει μέγιστο δυναμικό δράσης σε σχέση με την Pdi, 3) Η σύσπαση έπρεπε να ξεχωρίζει διάκριτα από το ηλεκτροκαρδιογράφημα που καταγραφόταν στο ηλεκτρομιογραφικό χαρτί καταγραφής και 4) Μη παραμόρφωση της Pdi στο καταγραφικό χαρτί από οισοφαγικό σπασμό ή κατάποση.

Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (SD). Η στατιστική ανάλυση έγινε

με τη χρήση της, κατά ζεύγη, δοκιμασίας του Student.

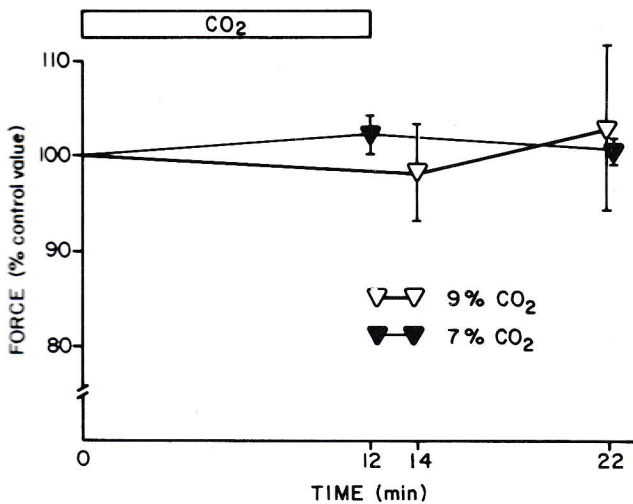
Αποτελέσματα

Η μέγιστη Pdi από ακούσια σύσπαση του διαφράγματος πάρθηκε με ηλεκτρικό δυναμικό από 90-150 V. Η βασική αρχή Pdi ήταν 11.7 ± 4.62 cm H₂O (εύρος 5.99 — 17.69 cm H₂O). Κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών ελέγχου η Pdi δεν άλλαξε σημαντικά καθ' όλη τη διάρκεια των 12 min εισπνοής ατμοσφαιρικού αέρα. Μετά από την περίοδο αυτή, η Pdi από ακούσια διαφραγματική σύσπαση ήταν $100.5 \pm 2.4\%$. Μετά 2 και 10 λεπτά ανανήψεως οι τιμές ήταν $102.2 \pm 2.6\%$ και $102.9 \pm 3.3\%$ αντίστοιχα.

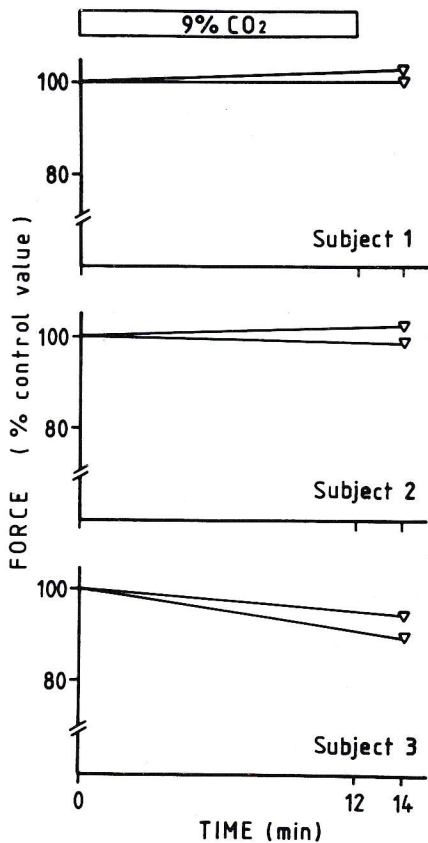
Στη διάρκεια εισπνοής 7% CO₂ η μέση P_{ET} CO₂ ήταν 57.8 mmHg (55.0, 58.0 και 60.5 mmHg σε κάθε άτομο). Σαν συνέπεια των υψηλών επιπέδων αερισμού, κατέστη δυνατόν να παρθούν αξιόπιστα δεδομένα για Pdi από ακούσια διαφραγματική σύσπαση, κατά τη διάρκεια εισπνοής μείγματος αερίου 7% CO₂, μόνο σ' ένα άτομο. Αξιόπιστα δεδομένα πάρθηκαν σ' όλα τα άτομα για 1 λεπτό κατά την αρχική διάρκεια ανανήψεως αμέσως μετά την εισπνοή CO₂. Στο άτομο, στο οποίο η Pdi καταγραφόταν καθ' όλη τη διάρκεια εισπνοής 7% CO₂, το μέγεθος του κύματος στο καταγραφικό χαρτί παρέμεινε αναλλοίωτο καθ' όλη τη διάρκεια της εξέτασης. Μετά την εισπνοή 7% CO₂ για 12 λεπτά, η μέση Pdi κατά τη διάρκεια του πρώτου λεπτού ανανήψεως για καθένα από τα τρία άτομα ήταν 101.9, 100.6 και 104.3%. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν σημαντικά απ' αυτές που πάρθηκαν για καθένα από τα άτομα στην περίοδο ελέγχου με εισπνοή αέρα. Δεν παρατηρήθηκαν περαιτέρω μεταβολές στην Pdi κατά τη διάρκεια του υπόλοιπου της περιόδου ανανήψεως (Εικόνα 2).

Κατά την εισπνοή 9% CO₂ η P_{ET} CO₂ έφθασε τη μέση τιμή των 69.7 mmHg (68.0, 70.5 και 70.5 mm Hg για κάθε άτομο). Ο αερισμός που μετρήθηκε στο ένα άτομο ήταν 8 λίτρα/min. Οι ελεγχθέντες βρήκαν την εισπνοή 9% CO₂ κουραστική. Όλοι τους παρουσίασαν έντονη δυσφορία, εκσεσημασμένο υπεραερισμό και έντονη κεφαλαλγία. Δεν κατέστη δυνατόν να ληφθούν αξιόπιστα δεδομένα για Pdi κατά την εισπνοή του υπερκαπνικού αυτού μείγματος αερίου και την αμέσως μετά περίοδο ανανήψεως.

Αξιόπιστα αποτελέσματα είχαμε σ' όλα τα άτομα 2 λεπτά μετά την ανάνηψη. Οι τιμές ήταν $98.5 \pm 5\%$ μετά 2 λεπτά ανάνηψη και $103.0 \pm 8.0\%$ μετά 10 λεπτά. Αυτές οι τιμές δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές απ' εκείνες που πάρθηκαν κατά την περίοδο ελέγχου με εισπνοή ατμοσφαιρικού αέρα (Εικόνες 2, 3). Καταγραφή των οισοφαγικών και γαστρικών πιέσεων, της Pdi, του ηλεκτρομιογραφήματος, οι διάμετροι θωρα-



Εικόνα 2: Η επίδραση της εισπνοής 7 και 9% CO₂ στην Pdi από ακούσια σύσπαση του διαφράγματος στα 3 μελετηθέντα άτομα. Τα άτομα είχαν 1 μελέτη με 7% CO₂ και 2 μελέτες με 9% CO₂. Τα δεδομένα εκφράζονται σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση. Η Pdi δεν ελαττώθηκε με την υπερκαπνία.

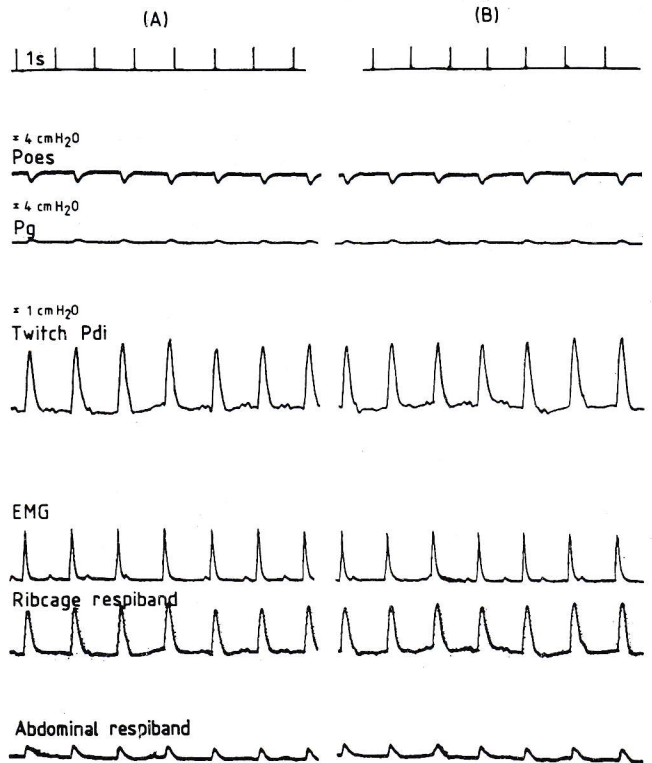


Εικόνα 3: Η επίδραση της εισπνοής 9% CO₂ στην Pdi από ακούσια σύσπαση του διαφράγματος με τα αποτελέσματα των 3 μελετηθέντων ατόμων. Μετά 2 λεπτά ανάνηψη που ακολούθησε την εισπνοή 9% CO₂, η Pdi παρέμεινε σχεδόν αναλλοίωτη.

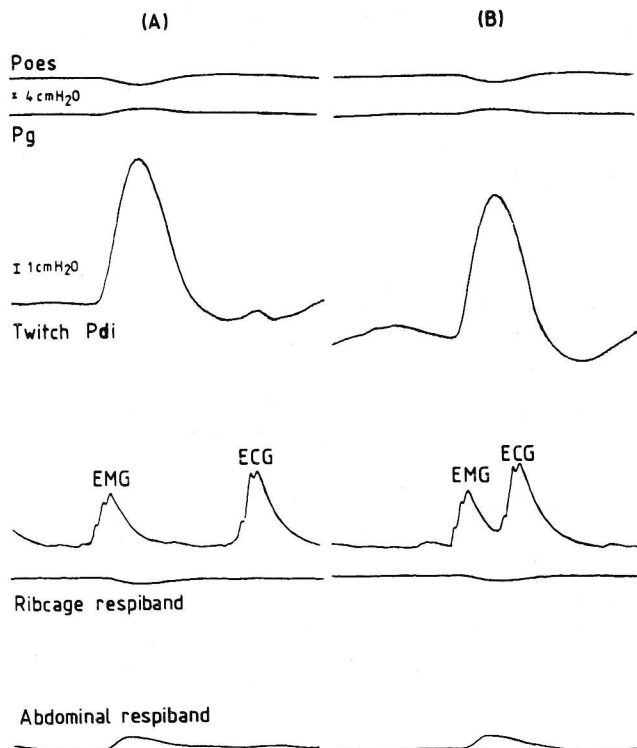
κικού κλωβού και κοιλίας σε 2 άτομα πριν την εισπνοή 9% CO₂ και μετά 2 λεπτά ανάνηψη, φαίνονται στις Ει-κόνες 4 και 5.

Συζήτηση

Η παρούσα εργασία έδειξε ότι μετά εισπνοή 7% CO₂ για 12 λεπτά, δεν παρατηρήθηκε κατασταλτική επί-δραση στην Pdi μετά ακούσια διαφραγματική σύσπα-ση. Μετά 2 λεπτά ανάνηψη από εισπνοή 9% CO₂ όταν η μέση P_{ET} CO₂ αυξήθηκε στο 69.7 mHg, η Pdi δεν άλλαξε σημαντικά. Είναι αδύνατο να αποκλεισθεί η πι-θανότητα μιας μικράς ελάττωσης στην συσταλτικότη-τα του διαφράγματος με εισπνοή 9% CO₂ που αποκα-ταστάθηκε μετά 2 λεπτά ανάνηψη. Η απαραίτητη πε-ρίοδος για πλήρη αποκατάσταση της ακούσιας σύ-σπασης ενός άλλου μυ, του προσαγωγού του αντίχει-ρα, μετά εισπνοή υπαρκαπνικού μείγματος αερίου με-λετήθηκε σε άλλη εργασία και βρέθηκε ότι η μέση α-κούσια μυική τάση ήταν 90.5% στα 10 λεπτά αποκατά-στασης μετά 19 λεπτά εισπνοή 8% CO₂. Εν τούτοις το



Εικόνα 4: Καταγραφή των οισοφαγικών και γαστρικών πιέσεων, Pdi, ηλεκτρομυογραφήματος επιφανείας και διαμέτρων θωρακι-κού κλωβού και κοιλίας πριν την εισπνοή 9% CO₂ (α) και μετά 2 λεπτά ανάνηψη (β). Οι καταγραφές αφορούν ένα από τα μελετη-θέντα άτομα. Η Pdi από ακούσια σύσπαση του διαφράγματος παρέμεινε αναλλοίωτη μετά τα 2 λεπτά ανανήψεως που ακολού-θησε την εισπνοή 9% CO₂.



Εικόνα 5: Καταγραφή των οισοφαγικών και γαστρικών πιέσεων, Pdi, ηλεκτρομυογραφήματος επιφανείας και διαμέτρων θωρακικού κλωβού και κοιλίας πριν την εισπνοή 9% CO₂ (α) και μετά περίοδο ανάνηψης 2 λεπτών (β). Η καταγραφή αφορά ένα από τα μελετηθέντα άτομα. Η ταχύτητα καταγραφής ήταν 100 mm/sec. Η Pdi από ακούσια σύσπαση του διαφράγματος παρέμεινε αναλλοίωτη μετά τα 2 λεπτά ανάνηψης που ακολούθησε την εισπνοή 9% CO₂.

διάφραγμα ενδέχεται να αποκαθίσταται ταχύτερα από τις συνέπειες της υπερκαπνίας σε σχέση με τον προσαγωγό του αντίχειρα.

Τα συμπεράσματα που βγαίνουν από την παρούσα μελέτη βασίζονται στη συγκρισιμότητα μεταξύ των μετρήσεων που πάρθηκαν κατά την εισπνοή νορμοκαπνικών και υπερκαπνικών αερίων. Η πίεση που δημιουργήθηκε στο διάφραγμα, για δεδομένο επίπεδο διέγερσης του φρενικού νεύρου, επηρεάζεται από το μήκος και τη γεωμετρία του¹⁵. Αυτοί οι δύο παράγοντες εξαρτώνται από το σχήμα του θωρακικού τοιχώματος και τον όγκο των πνευμόνων. Στα πειράματα της παρούσας εργασίας οι θωρακο-κοιλιακές πιέσεις, όπως επίσης η γαστρική και οισοφαγική πίεση μετριούνταν διαρκώς. Αυτό βεβαιώνει ότι όλες οι μετρήσεις πάρθηκαν σε συνθήκες ίδιας λειτουργικής υπολειπομένης χωρητικότητας και ίδιου σχήματος διαφράγματος που διευκολύνονταν από την ύπτια θέση. Λόγω του υψηλού βαθμού υπεραερισμού οι Pdi πάρθηκαν σε 2 άτομα καθ' όλη τη διάρκεια εισπνοής 7% CO₂, ενώ σ'

όλα τα άτομα οι μετρήσεις με εισπνοή 9% CO₂ θεωρήθηκαν αναξιόπιστες. Εκτός των δυσκολιών, διεγέρσεως του φρενικού νεύρου στο λαιμό ενός ατόμου που βρίσκεται σε κατάσταση υπεραερισμού, δεν κατέστη δυνατόν να διατηρηθεί σταθερή κατάσταση σχήματος του διαφράγματος στη διάρκεια αυτής της κατάστασης υπεραερισμού. Παρόμοια, δεν ήταν δυνατόν να παρθούν αξιόπιστα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάνηψης αμέσως μετά την εισπνοή 9% CO₂. Αξιόπιστα αποτελέσματα πάρθηκαν μετά παρέλευση 2 λεπτών ανάνηψης που ακολούθησε την εισπνοή 9% CO₂. Κατά την περίοδο ανάνηψης ο αερισμός ελαττωνόταν προς το κανονικό και το σχήμα του θωρακικού τοιχώματος ήταν το ίδιο, όπως για την περίοδο ελέγχου. Κατά συνέπεια είναι απίθανο ότι τα αποτελέσματα επηραζόταν από μεταβολές σχήματος του θωρακικού κλωβού και του διαφράγματος.

Η παρούσα μελέτη δεν έδωσε δεδομένα σημαντικής ελάττωσης της Pdi μετά ακούσια διαφραγματική σύσπαση, σε φυσιολογικά άτομα, όταν η μέση P_{ET} CO₂ αυξήθηκε στα 69.7 mmHg. Αυτό δεν βρίσκεται σε συμφωνία με ευρήματα άλλων συγγραφέων που μελέτησαν τις επιδράσεις της υπερκαπνίας στη συστατικότητα του διαφράγματος σε πειραματόζωα^{6,7}. Στη μελέτη του Schnader και συν.⁶ η κατασταλτική ενέργεια της υπερκαπνίας στη με 1 Hz ακούσια σύσπαση του διαφράγματος σκύλων εμφανίσθηκε όταν η PCO₂ στο αίμα ξεπέρασε τα 71 mmHg. Οι Howell και συν.⁷ έδειξαν ότι υπάρχει κατασταλτική δράση της υπερκαπνίας στο διάφραγμα σκύλου όταν η μέση PCO₂ αίματος ήταν 87 mmHg (με εισπνοή 10-12% CO₂). Στην παρούσα εργασία η εισπνοή 9% CO₂ προκάλεσε εξαιρετική δυσφορία. Φαίνεται πως ο άνθρωπος είναι αδύνατο να εισπνεύσει CO₂ σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες του 10%¹⁶.

Μέχρι τώρα μόνο μια εργασία εξέτασε την επίδραση της υπερκαπνίας στη λειτουργία του διαφράγματος του ανθρώπου. Οι Juan και συν.⁹ δημοσίευσαν ελάττωση στη συστατικότητα του διαφράγματος σε φυσιολογικά άτομα όταν η PCO₂ στο αρτηριακό αίμα αυξήθηκε στα 54 mmHg. Η μελέτη αυτή βασίζεται στη σχέση τάσης διαφράγματος (όπως μετρήθηκε με την Pdi) και διαφραγματικής διέγερσης (όπως μετρήθηκε με ηλεκτρομυογράφημα). Με την κόπωση υπήρχε μια πρώιμη μεταβολή του ηλεκτρομυογραφήματος, ώστε η δραστηριότητα υψηλής συχνότητας ήταν ελαττωμένη και υπήρχε μια αύξηση ισχύος σε χαμηλές συχνότητες, μεταβολές που αναφέρονται σαν ελάττωση στην αναλογία υψηλού/χαμηλού. Ωστόσο η αιτία της αλλαγής αυτής στο φάσμα της ισχύος δεν είναι γνωστή και επιπλέον δεν είναι κατανοητή η σχέση μεταξύ αυτών των αλλαγών ισχύος και της ανεπάρκειας μυϊκής δύναμης. Η παρούσα μελέτη ίσως είναι ανώτερη απ' αυτή την άποψη καθώς από τον υπερμέγιστο ερε-

θισμό του φρενικού νεύρου προκλήθηκε σταθερή διέγερση του διαφράγματος.

Σε προηγούμενες παρατηρήσεις βρήκαμε μια κατασταλτική δράση της υπερκαπνικής οξέωσης στον ανθρώπινο τετρακέφαλο μυ και τον προσαγωγό του αντίχειρα²⁰. Οι Kendrick και συν.²⁰ μελέτησαν τις συνέπειες της υπερκαπνίας (PCO₂ 40-75 mmHg) στην αιματική ροή στους αναπνευστικούς μυς και μύς σκελών κουνελιών που ανέπνεαν αυτόματα. Παρατήρησαν μια αυξημένη αιματική ροή στο διάφραγμα και ιδιαίτερα στους μεσοπλεύριους μυς και υπήρχε γραμμική συσχέτιση μεταξύ της αιματικής ροής και του βαθμού της υπερκαπνίας. Η αιματική ροή στους μύς των σκελών ήταν αμετάβλητη. Στους αναπνευστικούς μυς η αιματική ροή, κατά τη διάρκεια μηχανικής αναπνοής για παράλυση που προκλήθηκε με Flaxedil, ελαττώθηκε στο 10% των τιμών που πάρθηκαν κατά τη διάρκεια ήρεμης αναπνοής. Η ροή δεν άλλαξε με υπερκαπνία. Έτσι είναι απίθανο ότι η υπερκαπνία προκάλεσε απευθείας αγγειοδιασταλτική ενέργεια στα αγγεία του διαφράγματος^{21,22}. Όταν ο αερισμός αυξάνεται με εισπνοή CO₂, η αιματική ροή του διαφράγματος αυξάνεται σαν μια συνοδός λειτουργία της καρδιακής παροχής και της συσπάσεως του διαφράγματος²³. Φαίνεται ότι ο κύριος παράγοντας που ευθύνεται για τη ρύθμιση της αιματικής ροής στους αναπνευστικούς μυς κατά τη διάρκεια υπερκαπνικής αναπνοής είναι το επίπεδο της δραστηριότητάς τους. Το διάφραγμα επίσης αντιρροπεί για την αύξηση της δραστηριότητας αυξάνοντας την ελευθέρωση του οξυγόνου και αμβλύνοντας την αρτηριοφλεβική διαφορά του οξυγόνου^{21,22,24,25,26}, που σημαίνει ότι η διαφραγματική αιματική ροή μπορεί να παίζει ένα ρόλο στην απομάκρυνση των παραπροϊόντων του κυτταρικού μεταβολισμού. Είναι πιθανό ότι η μεταβολή της αιματικής ροής μπορεί να ρυθμίζει τον ρυθμό ανάπτυξης της ελάττωσης της διαφραγματικής δύναμης με ελάττωση παραγωγής των ιόντων υδρογόνου. Η μεγάλη αιματική ροή στο διάφραγμα ίσως είναι η ερμηνεία στο γιατί ο μυς αυτός επηρεάζεται λιγότερο από την υπερκαπνική οξέωση σε σύγκριση με τους μύς των σκελών.

Το ανθρώπινο διάφραγμα αντιστέκεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες της υπερκαπνίας. Η σχετική προστασία του μυ αυτού από τις καταστροφικές συνέπειες της υπερκαπνικής οξέωσης μπορεί να μην εμφανιστεί σε αρρώστους με προχωρημένη πνευμονική νόσο, ιδιαίτερα σ' αυτούς που συνυπάρχει καρδιακή νόσος. Περαιτέρω δεν είναι γνωστό αν στον άνθρωπο η συσταλτικότητα άλλων αναπνευστικών μυών επηρεάζεται από την υπερκαπνία. Η απάντηση στα ερωτήματα αυτά εξαρτάται από την ανάπτυξη των τεχνικών εκτίμησης της συσταλτικότητας του διαφράγματος και των άλλων αναπνευστικών μυών σε ανθρώπους με οξεία υπερκαπνική οξέωση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Finerty J.C. and Gessell R.: The effect of pH on humoral stimulation of striated muscle and its application to the chemical control of breathing. *Am. J. Physiol.* 1945, 145:1-15.
2. Creese R.: Effects of carbon dioxide on muscle. *J. Physiol. (Lond.)*, 1953, 119, p. 16.
3. Fitzgerald R.S., Garfinkel D., Silbergeld E. and Loscutoff S.C.: Factors in the interpretation of mouth occlusion pressure during measurements of chemosensitivity. *Chest.*, 1976, 70 (Suppl.), 145-149.
4. Fretthold D.W. and Garg L.C.: The effect of acid-base changes on skeletal muscle twitch tension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1978, 56:543-549.
5. Sheridan M., Bierkamper G., Hauer C. and Fitzgerald R.: Recovery of the isolated vascularly perfused rat hemidiaphragm from hyperoxic-hypercapnic exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982, 125(2 Pt 2):209.
6. Schnader J.Y., Juan G., Howell S., Fitzgerald R. and Roussos C.: Arterial CO₂ partial pressure affects diaphragmatic function. *J. Appl. Physiol.* 1985, 58:823-829.
7. Howell S., Fitzgerald R.S. and Roussos C.: Effects of aminophylline, isoproterenol and neostigmine on hypercapnic depression of diaphragmatic contractility. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985, 132:241-247.
8. Garzaniti N. and Bellemare F.: The function of the diaphragm during CO₂ rebreathing in the dog. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 133(2 Pt 2):A251.
9. Juan G., Calverley P., Talamo C., Schnader J. and Roussos C.: Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N. Engl. J. Med.* 1984, 310:874-879.
10. Agostoni E., and Rahn H.: Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes. *J. Appl. Physiol.* 1960, 15:1087-1092.
11. Milic-Emili J., Mead J., Turner J.M. and Glauser E.M.: Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J. Appl. Physiol.* 1964, 19:207-211.
12. Gross D., Grassino A., Ross W.R.D. and Macklem P.T.: Electromyogram pattern of diaphragmatic fatigue. *J. Appl. Physiol.* 1979, 46:1-7.
13. Sieck G.C., Mazar A. and Belman M.J.: Changes in diaphragmatic EMG spectra during hypercapnic loads. *Respir. Physiol.* 1985, 61:137-152.
14. Vianna L.G.: Effect of acute hypoxia and hypercapnia on contractility and relaxation rate of limb muscles and diaphragm in man. PhD Thesis, University of London, London, 1988.
15. Grassino A., Goldman M.D., Mead J. and Sears T.A.: Mechanisms of the human diaphragm during voluntary contraction: statics. *J. Appl. Physiol.* 1978, 44:829-839.
16. Brackett N.C.Jr., Cohen J.J. and Schwartz W.B.: Carbon dioxide titration curve of normal man. Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid-base

- equilibrium. *N. Engl. J. Med.* 1965, 272:6-12.
17. Sandercock T.G., Albers J.W., Faulkner J.A. and Abbrecht P.H.: Single motor unit action potentials during fatigue *Physiologist* 1980, 24:30.
 18. Nava S., Levy R.D., Gibbons L. and Bellemare F.: Determinants of diaphragmatic response to bilateral phrenic nerve stimulation in man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 135(2 Pt 2):A332.
 19. Vianna L.G., Koulouris N., Lanigan C. and Moxham J.: Effect of acute hypercapnia on limb muscle contractility in humans. *J. Appl. Physiol.* 1990, 69:1486-1493.
 20. Kendrick J.E., DeHaan S.J. and Parke J.D.: Regulation of blood flow to respiratory muscles during hypoxia and hypercapnia (41039). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1981, 166:157-161.
 21. Robertson C.H.Jr., Pagel M.A. and Johnson R.L.Jr.: The distribution of blood flow, oxygen consumption, and work output among the respiratory muscles during unobstructed hyperventilation. *J. Clin. Invest.* 1977, 59:43-50.
 22. Reid M.B. and Johnson R.L. Jr.: Efficiency, maximal blood flow, and aerobic work capacity of canine diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1983, 54:763-772.
 23. Rochester D.F. and Pradel-Guena M.: Measurement of diaphragmatic blood flow in dogs from xenon 133 clearance. *Appl. Physiol.* 1973, 34:68-74.
 24. Rochester D.F. and Briscoe A.M.: Metabolism of the working diaphragm. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 119(suppl.):151-154.
 25. Bark H., Supinski G.S., Bundy R.J. and Kelsen S.G.: Effect of acute hypoxaemia on diaphragmatic muscle contractile function, blood flow and metabolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 133(2 Pt 2):A250.
 26. Mortimer J.T., Magnusson R. and Petersen I.: Conduction velocity in ischemic muscle: effect on EMG frequency spectrum. *Am. J. Physiol.* 1970, 219:1324-1329.

Lack of an effect of acute hypercapnia on contractility of diaphragm in man

L.G. VIANNA, N. KOULOURIS, J. MOXHAM

SUMMARY

The effect of acute hypercapnia on the contractile function of the diaphragm was studied in 3 normal subjects. The contractility of the diaphragm was assessed by the measurement of transdiaphragmatic pressure (Pdi) after supramaximal stimulation of the phrenic nerve, at 1 Hz frequency. Acute respiratory acidosis, following the breathing of 7% CO₂ for 12 min (mean P_{ET} CO₂ 57.8 mm Hg), did not reduce twitch Pdi. The twitch Pdi was also not significantly altered after 2 min recovery following the breathing of 9% CO₂ for 12 min (mean P_{ET} CO₂ 69.7 mm Hg). In normal subjects, the diaphragm was resistant to the adverse effects of hypercapnia.

PNEUMON (1991) 1:17-22

When examined *in vitro*, hypercapnia acidosis has been found to impair respiratory muscle contractility, with a very few exceptions¹⁻⁵. There is also evidence that a hypercapnic acidosis impairs diaphragm force generation in animals *in vivo*. Schnader et al⁶ reported a rapid and significant depressant effect of acute hypercapnia on canine diaphragm contractility. The transdiaphragmatic pressure (Pdi) was reduced in response to phrenic nerve stimulation at 20, 50 and 100 Hz, with arterial blood dioxide tension ranging from 46 to 70 mm Hg. The Pdi was also reduced in response to stimulation at 1 Hz, with blood carbon dioxide tension above 71 mm Hg. Howell et al⁷, also studying canine diaphragm, showed a reduction of twitch tension by 17% with hypercapnia (arterial blood carbon dioxide tension 87 mm Hg, pH 7.06), while the tetanic forces decreased by 10% in response to stimulation at low and high frequencies. Garzaniti and Bellemare⁸ reported a 40% reduction in canine Pdi in response to phrenic nerve stimulation at 70 Hz, when the carbon dioxide tension reached 212 mm Hg. This fall in tension was progressive and almost linearly related to the arterial hydrogenion concentration. However, hypercapnia had no significant effect on

the Pdi elicited by stimulations at frequencies of 2 Hz or less.

There has been only one previous study, that of Juan et al⁹, describing the effect of acute hypercapnia on human diaphragm contractile function. These authors reported that the capacity of the diaphragm to generate pressure in normal subjects fell by 10 to 30% when the end-tidal carbon dioxide tension was increased to 7.5% (arterial blood carbon dioxide tension 54 mm Hg). The electrical signs of diaphragm fatigue, as showed by a change in the diaphragm electromyographic activity high/low ratio, also appeared at a lower tension-time index during hypercapnia, compared with normocapnia. This might indicate that diaphragm endurance time diminishes during respiratory acidosis.

The review of the literature showed scarce data concerning the effect of acute hypercapnia upon the human diaphragm. Consequently, an investigation of the possible effects of acute respiratory acidosis on the twitch Pdi on non-fatigued diaphragm was carried out in normal subjects.

Materials and Methods

SUBJECTS. The effect of acute hypercapnia on twitch Pdi was investigated in 3 normal subjects (2 males

Department of Thoracic Medicine, King's College Hospital, London University, England.

and 1 female), aged 32, 39 and 42 years. The study had approval of the Ethical Committee of King's College Hospital, and subjects gave informed consent.

TRANSDIAPHRAGMATIC. Simultaneous measurements of oesophageal (Poes) and gastric pressures (Pg) were obtained using the method described by Agostoni and Rahn¹⁰. The differential measurement of gastric and oesophageal pressures determined the Pdi. The Pdi was assessed with two commercially available balloons, 10 cm long and 3.5 cm in circumference attached to 100-cm-long fine polythene catheters, P.K. Morgan Ltd., Rainham, Kent, UK).

Prior to each study, the balloons were submerged under water to a depth of 5 cm and closed off. The balloon-catheters were passed simultaneously through the nostril and advanced to the stomach. Then, 0.5 ml and 2.0 ml of air were injected within the oesophageal and gastric balloons, respectively¹¹. Each balloon-catheter was connected to a Validyne MP-45 pressure transducer (Validyne Engineering Corp., Northridge, CA), which ranged ± 350 cm H₂O. The Pg and the Poes catheters were also connected to opposite ports of a third transducer which recorded Pdi. The maximal frequency response of each balloon catheter-recorder System was 10.96 Hz. In the stomach, the pressure deflections were positive during inspiration and sniffs. The oesophageal balloon was gradually withdrawn, until the pressure deflection changed to a negative direction, a point which indicated the level of the cardia. Subsequently, the balloon was withdrawn 10 cm, to a level corresponding to the middle third of the oesophagus¹¹.

The Pdi was recorded during supramaximal stimulation of the left phrenic nerve, at the neck, with square wave pulses of 0.5 ms, at 1 Hz frequency. The electrical stimulation was performed with a Bipolar Nerve Stimulating Electrode type EC 225 (Medelec Ltd., Surrey, UK). The electrode was positioned in the supraclavicular fossa, immediately posterior to the sternomastoid muscle border, at the level of the cricoid cartilage. During the stimulation, a noseclip was used. Twitch Pdi was measured at functional residual capacity, with the glottis closed.

ELECTROMYOGRAPHY. The smooth rectified surface electromyographic activity (EMG) of the costal left hemidiaphragm was recorded with DISA 13 K 60 Surface Electrodes. The raw EMG signal was recorded, rectified and integrated, using a Neurolog System Electromyograph type 14 A II (Digitimer Ltd.). This apparatus accommodated 3 units: A.C. Preamplifier type NL 104, Filters type NL 125 and

R.M.S. Integrator type NL 705. The electrodes were placed on the anterior-lateral chest wall, in the midclavicular line, at the left sixth and seventh (or seventh and eighth) intercostal spaces, with an interelectrode distance of 2 cm, to prevent contamination from the activity of other chest wall muscles^{12,13}. These positions were adjusted so that the diaphragm EMG was satisfactorily recorded during quiet inspiration.

CHEST WALL CONFIGURATION. The constancy of end-expiratory lung volume was achieved with a commercially available Respiratory Inductive Plethysmography System - RespiTrace (RespiTrace Corp., Ambulatory Monitoring INC., New York, USA).

GAS MIXTURES. The hypercapnic mixtures contained 7 and 9% CO₂, 21% O₂ and balance per cent of nitrogen. They were stored in two to four large Douglas bags (500 litres each). The inspired gas was delivered through a large bore tubing of low resistance and a low dead-space valve (Hans Rudolph valve no. 1400). The gas mixtures were inspired by the subjects via a conventional mouthpiece, using a noseclip, and expired to room atmosphere. The concentrations of carbon dioxide in the Douglas bags, and the end-tidal carbon dioxide (P_{ET} CO₂) at the mouth were measured with a Carbon Dioxide Gas Analyser type 901 MK2 (P.K. Morgan Ltd., Kent, UK). In one subject, minute ventilation was calculated during the breathing of 9% CO₂, by measuring the gas volume inspired from Douglas bags.

PROTOCOL. The supramaximal twitch Pdi of the left hemidiaphragm was measured in 3 normal subjects. Each subject performed two control studies breathing room air, one study breathing 7% CO₂ and two studies with 9% CO₂. At the onset of each study, the diaphragm was twitched for a period of 1 min, at 3 min intervals, on three occasions, when a large number of baseline data for twitch Pdi were obtained in each subject. Subsequently, the subjects breathed air or CO₂ (7 and 9%) for 12 min. Twitches Pdi were continuously recorded throughout this period of 12 min when breathing air. In one subject, twitches Pdi were also continuously recorded during the breathing of 7% CO₂. Further twitches were obtained, during 1 min, at the onset and after 2 and 10 min of the recovery period, when the subjects breathed room air. The 10 highest twitches were selected for each period of 1 min and the mean value determined. A mean taken from the 3 measurements obtained between 0 and 10 min, breathing air, was used as a control value (100%) (Fig. 1).

ANALYSIS. Criteria used to select the twitch suitable

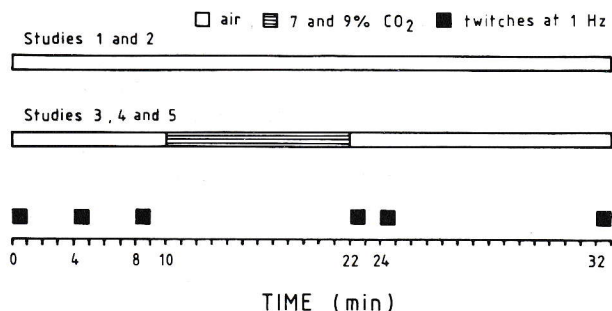


Fig. 1: Protocol to study the effect of breathing 7 and 7 and 9% CO₂ on twitch Pdi of the left hemidiaphragm. Each subject performed 2 control studies breathing room air, 1 study breathing 7% CO₂ and 2 studies with 9% CO₂.

for analysis were: 1) twitch obtained at functional residual capacity, as judged by the position of the ribcage and abdominal bands of the Respirace, and the position of the Pdi trace; 2) the diaphragm EMG showing a maximal evoked muscle action potential in relation to the twitch Pdi; 3) twitch distinctly isolated from the electrocardiogram, seen on the EMG trace; and 4) no distortion of the Pdi trace by oesophageal spasm or swallowing.

STATISTICS. Results are presented as mean ± SD. The statistical analysis was carried out using the paired student's t test.

Results

The maximum twitch Pdi was obtained with voltages varying from 90 to 150 v. The baseline twitch Pdi was 11.70 ± 4.62 cm H₂O (range 5.99-17.69 cm H₂O). During control studies, the twitch Pdi did not change significantly throughout the period of 12 min breathing room air. After this period, the twitch Pdi was 100.5 ± 2.4%. After 2 and 10 min recovery, the twitch Pdi was 102.2 ± 2.6% and 102.9 ± 3.3%, respectively.

When breathing 7% CO₂, mean P_{ET} CO₂ was 57.8 mm Hg (55.0, 58.0 and 60.5 mm Hg, in each subject). As a consequence of the high levels of ventilation, it was possible to obtain reliable data for twitch Pdi during the 7% CO₂ gas mixture breathing in only one subject. Reliable data were obtained in all subjects for 1 min during the initial recovery period, immediately after breathing carbon dioxide. In the subject who had the twitch Pdi recorder throughout the breathing of 7% CO₂, the twitch amplitude over this period remained unchanged. After breathing 7% CO₂ for 12 min, the mean twitch Pdi over the first minute of recovery for each of the three subjects was 101.9, 100.6 and 104.3%. These

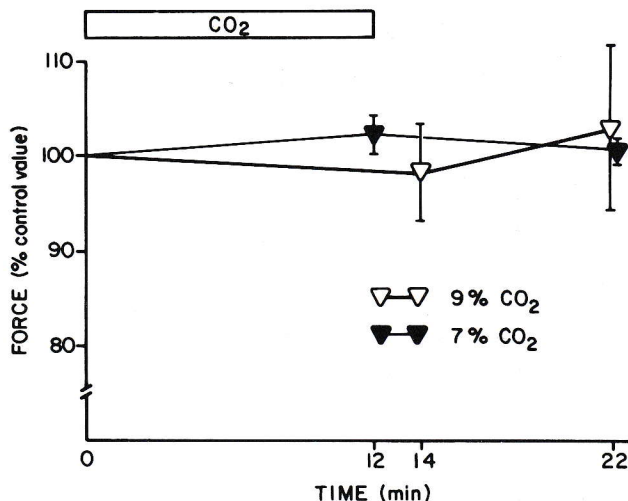


Fig. 2: The effect of breathing 7 and 9% CO₂ on twitch Pdi in 3 subjects. The study of the diaphragm when breathing 7% CO₂ was performed in 1 occasion and when breathing 9% CO₂ in 2 occasions. Values are mean ± SD. The twitch Pdi was not significantly reduced with hypercapnia.

values were not significantly different from those obtained during the control period breathing air. No further significant change was observed in twitch Pdi during the remaining recovery period (Fig. 2).

When breathing 9% CO₂, P_{ET} CO₂ reached a mean value of 69.7 mm Hg (68.0, 70.5 and 70.5 mm Hg, in each subject). The minute ventilation measured in one subject was 80 litres per min. The subjects found the breathing of 9% CO₂ uncomfortable and presented headaches. All of them experienced intense physical distress, marked hyperventilation and severe headache. It was not possible to obtain reliable data for twitch Pdi during the hypercapnic gas mixture breathing and in the immediate recovery period. Reliable data were obtained in all subjects after 2 min recovery. The twitch amplitude was 98.2 ± 5.0% after 2 min recovery and 103.0 ± 8.01% after 10 min. These twitch Pdi values were not significantly different from those obtained during the control period breathing room air (Fig. 2 and 3). Recordings of Poes, Pg, twitch Pdi, diaphragm surface EMG, ribcage and abdominal diameters in 2 subjects, before breathing 9% CO₂ and after 2 min recovery, are shown in Figure 4 and 5.

Discussion

The present study demonstrated that after breathing 7% CO₂ for 12 min, no depressant effect was observed on the twitch Pdi. After 2 min recovery

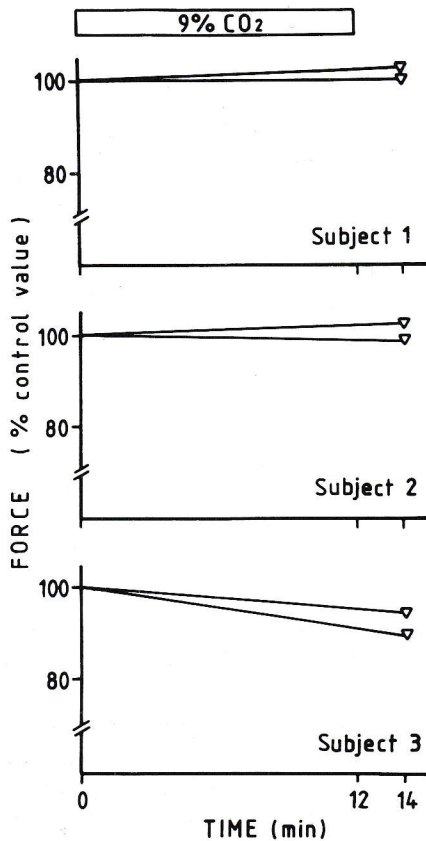


Fig. 3: The effect of breathing 9% CO₂ on twitch Pdi. Results in 3 subject. After 2 min recovery following the breathing of 9% CO₂, the twitch Pdi remained almost unchanged.

from 9% CO₂, when mean P_{ET} CO₂ rose to 69.7 mm Hg, the twitch Pdi was also not significantly altered. It is impossible to exclude the possibility of a small reduction in diaphragm contractility when breathing 9% CO₂, which recovered after 2 min. The necessary period for complete recovery of twitch tension on a limb muscle, the adductor for complete recovery of twitch tension on a limb muscle, the adductor pollicis, after breathing hypercapnic gas mixture, was investigated previously¹⁴. Mean twitch tension was 90.5% at 10 min recovery after 19 min breathing 8% CO₂. However, the diaphragm might recover from the effect of hypercapnia more rapidly than limb muscles.

The conclusions drawn from the present study rely upon the comparability between the measurements obtained during normocapnic and hypercapnic breathing. The pressure generated by the diaphragm for a given level of phrenic nerve stimulation is affected by its length and geometry¹⁵. These two factors are dependent on chest wall configuration and lung volume. In the present

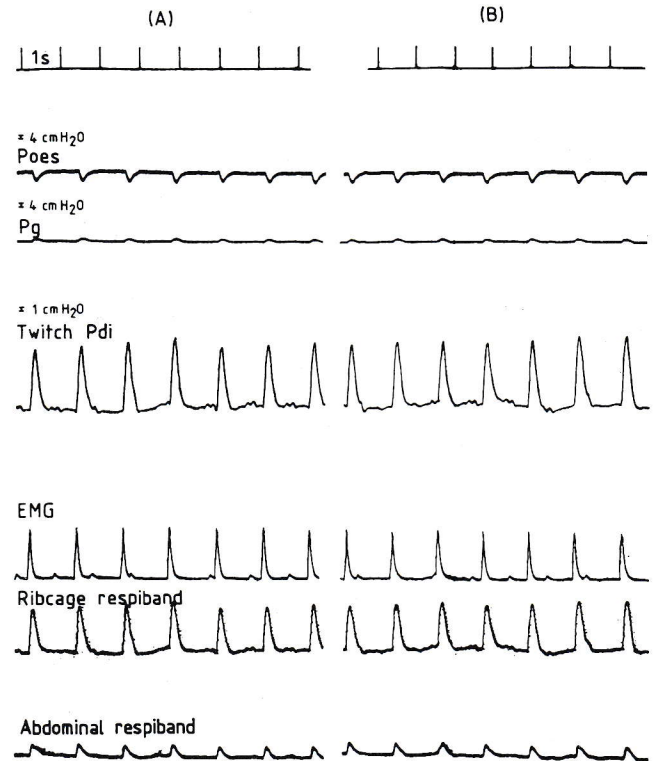


Fig. 4: Recordings of Poes, Pg, twitch Pdi, diaphragm surface EMG, ribcage and abdominal diameters, before breathing 9% CO₂ (a) and after 2 min recovery (b). Records from one subject. Twitch Pdi persisted unchanged after 2 min recovery following the breathing of 9% CO₂.

experiment, thoraco-abdominal pressures, as well as gastric and oesophageal pressures, were continuously monitored. This ensured that all measurements were obtained at functional residual capacity and at the same diaphragm configuration, which was facilitated by the supine posture. Due to a high degree of hyperventilation, the twitches Pdi recorded in 2 subjects throughout the breathing of 7% CO₂ and in all subjects with 9% CO₂ were considered unreliable. In addition to the difficulties of stimulating the phrenic nerve at the neck of a subject who was hyperventilating, it was not possible to maintain a constant diaphragm configuration during such a condition. Similarly, reliable data during the recovery period, immediately after breathing 9% CO₂, could not be obtained. It was possible to measure the twitch Pdi only after two minutes of recovery following 9% CO₂. At the recovery period, the ventilation subsided towards normal and the chest wall configuration was the same as in the control period. Therefore, it is unlikely that the results were affected by alterations on the configuration of the ribcage and diaphragm.

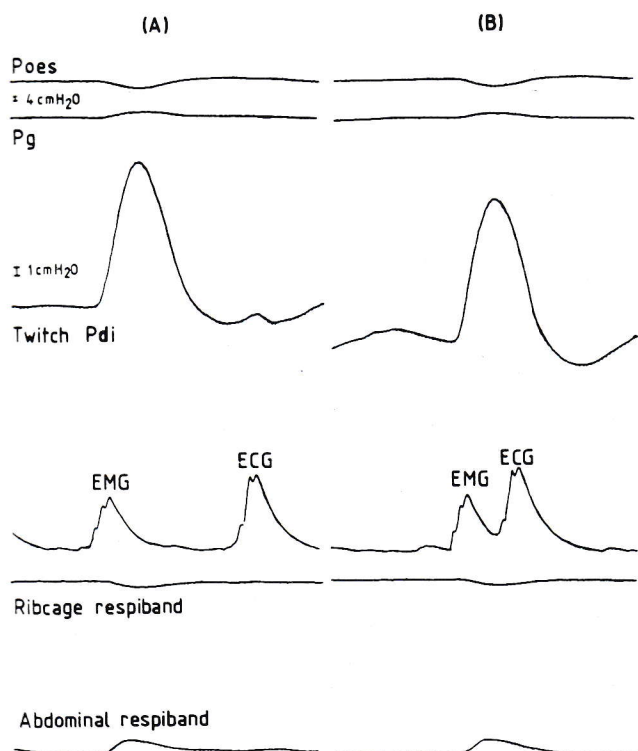


Fig. 5: Recording of Poes, Pg, twitch Pdi, diaphragm surface EMG, ribcage and abdominal diameters, before breathing 9% CO₂ (a) and after 2 min recovery (b). Records from one subject. Chart speed was 100 mm/s. Twitch Pdi persisted unchanged after 2 min recovery following the breathing of 9% CO₂.

The present study provided no evidence of significant reduction in twitch Pdi, in normal subjects, when the mean P_{ET} CO₂ was increased to 69.7% mm Hg. This is not in accordance with the findings of other authors who have studied the effects of hypercapnia on diaphragm contractility in animal models^{6,7}. In the study of Schnader et al⁶ the depressant effect of hypercapnia on 1 Hz twitch of canine diaphragm appeared with arterial blood carbon dioxide tension above 71 mm Hg. Howell et al⁷ showed a depressant effect of hypercapnia on canine diaphragm when the mean arterial blood carbon dioxide tension was 87 mm Hg (breathing 10-12% CO₂). In the present investigation, the breathing of 9% CO₂ caused extreme discomfort. It seems to be impossible for man to breathe higher concentrations than 10% CO₂¹⁶.

Only one previous study has looked at the effect of hypercapnia upon the function of the human diaphragm. Juan et al⁹ reported a reduction in diaphragm contractility and endurance in normal subjects when the arterial blood carbon dioxide tension was elevated to 54 mm Hg. However, this study relies on a relationship between diaphragm tension (as measured by Pdi) and diaphragm

activation (as measured by EMG). With fatigue, there is an early alteration of the EMG such that high frequency activity is reduced and there is an increase in power at low frequencies, referred to as a reduction in the high/low ratio. Nevertheless, the cause of the shift in power spectrum is not known, nor is the relationship between these changes and force failure understood^{17,18}. The present study may be superior in this respect, since the supramaximal phrenic nerve stimulation caused a constant diaphragm activation. Consequently, possible alteration in the contractile response could not be caused by variable excitation.

In previous investigations, we found a depressant effect of hypercapnic acidosis on the human quadriceps and adductor pollicis muscles¹⁹. Muscle blood flow might be the main factor responsible for the distinct effect of acute hypercapnia on the diaphragm and adductor pollicis. Kendrick et al²⁰ investigated the effect of hypercapnia (PCO₂ 40-75 mm Hg) on blood flow of respiratory and limb muscles, in rabbits breathing spontaneously. They found an increased blood flow both to the diaphragm and intercostal muscles, more pronounced to the former, in a linear relationship with the severity of hypercapnia. Meanwhile, blood flow to non-contracting limb muscles remained unchanged. The blood flow to the respiratory muscles during mechanical ventilation, following paralysis with Flaxedil, was reduced to 10% of the values during quiet breathing. This flow did not change with hypercapnia. So, it is unlikely that hypercapnia causes a direct vasodilator effect on diaphragm blood vessels^{21,22}. When ventilation is increased by inhalation of carbon dioxide, diaphragm blood flow increases as a joint function of cardiac output and diaphragm contraction²³. It appears that the major factor regulating blood flow to the respiratory muscles during hypercapnic breathing is their level of activity. The diaphragm also compensates for increase in activity, increasing its extraction of oxygen and widening the arteriovenous oxygen gradient^{21,22,24,25,26} suggested that a diaphragm blood flow may play a part in washing out the acid by-products of cellular metabolism. Thus, variation in blood flow may modulate the rate of development of diaphragm reduction of force, by changing the production and elimination of intracellular hydrogen ion. The high blood flow to the diaphragm may explain why this muscle is less adversely affected by hypercapnic acidosis compared with the limb muscles.

The human diaphragm is resistant to the adverse effects of hypercapnia. The relative protection of the diaphragm from the deleterious effect of hyper-

capnic acidosis may not occur in patients with advanced lung diseases, especially those with coexisting cardiac disease. Furthermore, it is unknown if the contractility of other respiratory muscles is affected by hypercapnia. The answer to these questions depends upon the development of techniques for assessing the contractility of the diaphragm and other respiratory muscles, in patients with acute hypercapnic acidosis.

REFERENCE

1. Finerty J.C. and Gessell R.: The effect of pH on humoral stimulation of striated muscle and its application to the chemical control of breathing. *Am. J. Physiol.* 1945, 145:1-15.
2. Creese R.: Effects of carbon dioxide on muscle. *J. Physiol. (Lond.)*, 1953, 119, p. 16.
3. Fitzgerald R.S., Garfinkel D., Silbergeld E. and Loscutoff S.C.: Factors in the interpretation of mouth occlusion pressure during measurements of chemosensitivity. *Chest.*, 1976, 70 (Suppl.), 145-149.
4. Fretthold D.W. and Garg L.C.: The effect of acid-base changes on skeletal muscle twitch tension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1978, 56:543-549.
5. Sheridan M., Bierkamper G., Hauer C. and Fitzgerald R.: Recovery of the isolated vascularly perfused rat hemidiaphragm from hyperoxic-hypercapnic exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982, 125(2 Pt 2):209.
6. Schnader J.Y., Juan G., Howell S., Fitzgerald R. and Roussos C.: Arterial CO₂ partial pressure affects diaphragmatic function. *J. Appl. Physiol.* 1985, 58:823-829.
7. Howell S., Fitzgerald R.S. and Roussos C.: Effects of aminophylline, isoproterenol and neostigmine on hypercapnic depression of diaphragmatic contractility. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985, 132:241-247.
8. Garzaniti N. and Bellemare F.: The function of the diaphragm during CO₂ rebreathing in the dog. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 133(2 Pt 2):A251.
9. Juan G., Calverley P., Talamo C., Schnader J. and Roussos C.: Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N. Engl. J. Med.* 1984, 310:874-879.
10. Agostoni E., and Rahn H.: Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes. *J. Appl. Physiol.* 1960, 15:1087-1092.
11. Milic-Emili J., Mead J., Turner J.M. and Glauser E.M.: Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J. Appl. Physiol.* 1964, 19:207-211.
12. Gross D., Grassino A., Ross W.R.D. and Macklem P.T.: Electromyogram pattern of diaphragmatic fatigue. *J. Appl. Physiol.* 1979, 46:1-7.
13. Sieck G.C., Mazar A. and Belman M.J.: Changes in diaphragmatic EMG spectra during hypercapnic loads. *Respir. Physiol.* 1985, 61:137-152.
14. Vianna L.G.: Effect of acute hypoxia and hypercapnia on contractility and relaxation rate of limb muscles and diaphragm in man. PhD Thesis, University of London, London, 1988.
15. Grassino A., Goldman M.D., Mead J. and Sears T.A.: Mechanisms of the human diaphragm during voluntary contraction: statics. *J. Appl. Physiol.* 1978, 44:829-839.
16. Brackett N.C.Jr., Cohen J.J. and Schwartz W.B.: Carbon dioxide titration curve of normal man. Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid-base equilibrium. *N. Engl. J. Med.* 1965, 272:6-12.
17. Sandercock T.G., Albers J.W., Faulkner J.A. and Abbrecht P.H.: Single motor unit action potentials during fatigue. *Physiologist* 1980, 24:30.
18. Nava S., Levy R.D., Gibbons L. and Bellemare F.: Determinants of diaphragmatic response to bilateral phrenic nerve stimulation in man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 135(2 Pt 2):A332.
19. Vianna L.G., Koulouris N., Lanigan C. and Moxham J.: Effect of acute hypercapnia on limb muscle contractility in humans. *J. Appl. Physiol.* 1990, 69:1486-1493.
20. Kendrick J.E., DeHaan S.J. and Parke J.D.: Regulation of blood flow to respiratory muscles during hypoxia and hypercapnia (41039). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1981, 166:157-161.
21. Robertson C.H.Jr., Pagel M.A. and Johnson R.L.Jr.: The distribution of blood flow, oxygen consumption, and work output among the respiratory muscles during unobstructed hyperventilation. *J. Clin. Invest.* 1977, 59:43-50.
22. Reid M.B. and Johnson R.L. Jr.: Efficiency, maximal blood flow, and aerobic work capacity of canine diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1983, 54:763-772.
23. Rochester D.F. and Pradel-Guena M.: Measurement of diaphragmatic blood flow in dogs from xenon 133 clearance. *Appl. Physiol.* 1973, 34:68-74.
24. Rochester D.F. and Briscoe A.M.: Metabolism of the working diaphragm. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 119(suppl.):151-154.
25. Bark H., Supinski G.S., Bundy R.J. and Kelsen S.G.: Effect of acute hypoxaemia on diaphragmatic muscle contractile function, blood flow and metabolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 133(2 Pt 2):A250.
26. Mortimer J.T., Magnusson R. and Petersen I.: Conduction velocity in ischemic muscle: effect on EMG frequency spectrum. *Am. J. Physiol.* 1970, 219: 1324-1329.

Πλευροπεριτοναϊκή παροχέτευση στη θεραπεία των χρόνιων κακοήθων πλευριτικών συλλογών

Κ. ΒΕΡΓΟΣ, Α. ΜΠΟΥΡΑΣ, Δ. ΝΙΚΑΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εσωτερική παροχέτευση της υπεζωκοτικής συλλογής στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω πλευροπεριτοναϊκού shunt κατά Denver απλοποιεί τα προβλήματα που δημιουργούν οι επανειλημμένες θωρακεντήσεις και η φαρμακευτική πλευροδεσία στις χρόνιες κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές. Παρουσιάζουμε την εμπειρία μας από 6 περιπτώσεις κακοήθων πλευριτικών συλλογών που αντιμετωπίστηκαν με την παραπάνω μέθοδο μαζί με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1991) 1:23-26

Εισαγωγή

Η υποτροπιάζουσα πλευριτική συλλογή είναι η πιο συχνή εκδήλωση των τελικών σταδίων του καρκίνου του πνεύμονα και του μαστού, αλλά όχι σπάνια και άλλων καρκίνων, όπως του πεπτικού συστήματος και των λεμφωμάτων.

Η αντιμετώπιση των συλλογών αυτών γίνεται με διάφορες μεθόδους στις οποίες περιλαμβάνονται η χημειοθεραπεία, η ακτινοβολία, οι επαναλαμβανόμενες εκκενωτικές θωρακεντήσεις και η φαρμακευτική πλευροδεσία¹. Οι δύο πρώτες μέθοδοι συνήθως εξαντλούνται στην αρχική αντιμετώπιση της νόσου, αλλά δεν θεωρούνται αποτελεσματικές στη θεραπεία των κακοήθων πλευριτίδων².

Οι θωρακεντήσεις και η πλευροδεσία που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα για το σκοπό αυτό είναι επώδυνες και βασανιστικές για τον ασθενή, ενώ προκαλούν σημαντική απώλεια υγρών, λευκώματος, ανοσοσφαιρινών και ηλεκτρολυτών. Παράλληλα απαιτούν σχετικά μακρά νοσηλεία στο νοσοκομείο και δεν είναι σπάνιες οι επιπλοκές.

Η ιδέα της εφαρμογής της πλευροπεριτοναϊκής παροχέτευσης στις περιπτώσεις αυτές ξεκίνησε από τα ε-

ξαιρετικά αποτελέσματα που είχε η μέθοδος στη θεραπεία των χυλοθωράκων σε νήπια και παιδιά^{3, 4}. Το shunt κατά Denver δημιουργήθηκε το 1982 και η λειτουργία του βασίζεται στην αξιοποίηση της τεράστιας απορροφητικής ικανότητας της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η μέθοδος έχει εφαρμοσθεί με επιτυχία σε αρκετές περιπτώσεις καλοήθων ή καρκινικών πλευριτικών συλλογών⁵. Δοκιμάσαμε τη μέθοδο σε δικούς μας ασθενείς με κακοήθεις υποτροπιάζουσες πλευριτικές συλλογές. Παρουσιάζουμε την εμπειρία μας από την εφαρμογή της μεθόδου και συγκρίνουμε τα αποτελέσματα με εκείνα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας.

Ασθενείς και Μέθοδοι

Έξι ασθενείς που έπασχαν από κακοήθη νεοπλασία τρίτου σταδίου και ετερόπλευρη υποτροπιάζουσα υπεζωκοτική συλλογή αντιμετωπίστηκαν με τη μέθοδο της τοποθέτησης πλευροπεριτοναϊκού shunt. Οι 4 από τους ασθενείς αυτούς έπασχαν από πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα (3 από επιθηλιακό και 1 από αδενοκαρκίνωμα) ενώ οι άλλοι δύο από αδενοκαρκίνωμα του μαστού και του παχέος εντέρου αντίστοιχα.

Δημογραφικά και άλλα στοιχεία των ασθενών μας παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Κοινό σύμπτωμα σε ό-



Εικόνα 3: Η αντλία του shunt πρέπει να ενεργοποιείται καθημερινά σύμφωνα με τις υποδείξεις του θεράποντος ιατρού.

διάστημα της λειτουργίας του. Δεν υπήρξαν επίσης ενδείξεις διασποράς καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω του shunt, ούτε ανάπτυξη δευτεροπαθών όγκων.

Συζήτηση

Οι κακοήθεις υποτροπιάζουσες πλευριτικές συλλογές αποτελούν ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα για τους κλινικούς και αιτία πρόσθετης ταλαιπωρίας για τους ήδη εξασθενημένους καρκινοπαθείς.

Υπολογίζεται ότι το 50-70% των καρκινοπαθών γενικά παρουσιάζουν σε κάποια φάση της ασθένειάς τους κακοήθη πλευριτική συλλογή⁸. Αν και η ακριβής παθογένεση του τύπου αυτού της πλευρίτιδας είναι συχνά σκοτεινή, οι πιο συχνοί μηχανισμοί πιστεύεται ότι είναι η απ' ευθείας επίνεση του υπεζωκότα από τη νεοπλασία και η απόφραξη των λεμφικών και φλεβικών οδών⁹.

Η εκκενωτική παρακέντηση του θώρακα είναι η πιο συνηθισμένη μέθοδος αντιμετώπισης της πλευρίτιδας, που τις περισσότερες φορές πρέπει να επαναλαμβάνεται μόλις υποτροπιάσει η συλλογή. Η διαδικασία αυτή προκαλεί σημαντική απώλεια υγρών, λευκώματος και άλλων πολύτιμων συστατικών στον οργανισμό του ασθενούς, ενώ συγχρόνως είναι επώδυνη και όχι άμοιρη επιπλοκών. Για τους παραπάνω λόγους αρκετοί συγ-

γραφείς θεωρούν τη θωρακέντηση σαν αποκλειστικά διαγνωστική μέθοδο⁷.

Η φαρμακευτική πλευροδεσία είναι η αμέσως συχνότερα εφαρμοζόμενη μέθοδος. Έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διάφορες «σκληρυντικές ουσίες», για έγχυση μέσω ενός ενδοθωρακικού σωλήνα. Τέτοιες ουσίες είναι η σκόνη τάλκ¹⁰, η Κινακρίνη¹¹, η Τετρακυκλίνη¹², η Μπλεομυκίνη, η Αδριαμυκίνη, η Μιτομυσίνη-C και άλλες¹³.

Η μέθοδος αυτή είναι σχετικά αποτελεσματική αν και προκαλεί σημαντικό άλγος στην εφαρμογή της, έχει σημαντικό ποσοστό αποτυχίας και σχετίζεται με κάποιες σημαντικές επιπλοκές.

Τα παραπάνω προβλήματα απλοποιούνται με την εφαρμογή του shunt κατά Denver¹⁴. Η επέμβαση για την τοποθέτηση του shunt γίνεται καλώς ανεκτή από τους ασθενείς και σχετίζεται με πολύ χαμηλό ποσοστό χειρουργικού κινδύνου¹⁵. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι σπάνιες ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται εισαγωγέας τύπου Seldinger για την τοποθέτησή του⁷. Μερικές φορές παρατηρείται μια μετεγχειρητική μικροενοχληση, που εξαφανίζεται μετά παρέλευση λίγων ημερών.

Ο ακριβής μηχανισμός της λειτουργίας του Denver shunt δεν μας είναι εντελώς γνωστός. Οπωσδήποτε σχετίζεται με την αξιοποίηση της μεγάλης απορροφητικής δυνατότητας της περιτοναϊκής κοιλότητας, που είναι γνωστή από παλαιά. Το πλούσιο λεμφικό πλέγμα της υποδιαφραγματικής περιοχής φαίνεται ότι συμμετέχει σημαντικά στην ιδιότητα αυτή της περιτοναϊκής κοιλότητας¹⁴. Η επικοινωνία της υπεζωκοτικής κοιλότητας με την περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω του shunt επιτρέπει την παροχέτευση του πλευριτικού υγρού λόγω της αυξημένης υδροστατικής πίεσης στην πλευρική κοιλότητα. Όταν η διαφορά της υδροστατικής πίεσης ανάμεσα στην πλευρική και την περιτοναϊκή κοιλότητα δεν είναι επαρκής για την παροχέτευση του υγρού, τότε είναι απαραίτητη η ενεργοποίηση της μικροσκοπικής βαλβίδας που έχει τοποθετηθεί στο υποδόριο και διδάσκειται ο ασθενής να ενεργοποιεί, με άσκηση περιοδικής ελαφράς πίεσης για 2-3 λεπτά δύο ή περισσότερες φορές την ημέρα. Σε καταστάσεις με αυξημένη πίεση στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπως στον ασκίτη αλλά και την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια η τοποθέτηση του shunt αντενδείκνυται.

Το shunt κατά Denver έχει χρησιμοποιηθεί τόσο στη θεραπεία καλοήθων υπεζωκοτικών συλλογών, (π.χ. χυλοθωράκων, συνδρόμου κίτρινων ούλων) όσο και σε κακοήθεις με άριστα αποτελέσματα^{16, 18}.

Για την εφαρμογή της μεθόδου σε κακοήθεις πλευριτικές συλλογές έχουν εκφραστεί ανησυχίες για την ενδεχόμενη διασπορά του νεοπλασματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Τέτοιου όμως είδους εμφυτεύσεις καρκινικών κυττάρων δεν έχουν περιγραφεί στην βι-

βλιογραφία μέχρι σήμερα. Σε κανένα από τους δικούς μας ασθενείς δεν παρατηρήθηκε κανενός είδους ανάρπυξη δευτεροπαθούς νεοπλασματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Στις περιπτώσεις καρκίνου τρίτου σταδίου, όπου το προσδόκιμο της επιβίωσης είναι σχετικά μικρό (6-10 μήνες) πιστεύουμε ότι ο κίνδυνος της διασποράς του καρκίνου στην περιτοναϊκή κοιλότητα είναι πρακτικά ανύπαρκτος. Παραμένει όμως προς απάντηση το θεωρητικό ερώτημα για το εάν πρέπει να τοποθετείται το shunt σε καρκινοπαθείς με τοπική νόσο χωρίς ένδειξη γενικευμένων μεταστάσεων¹⁴.

Η απόφραξη του shunt από πήγματα ινικής περιγράφεται στη βιβλιογραφία⁷ σαν επιπλοκή της μεθόδου σε ποσοστό 10% των περιπτώσεων. Στις περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές η απόφραξη σχετίζεται με πλημμυρή συνεργασία του ασθενούς όσον αφορά στην ενεργοποίηση της μικρής αντλίας. Σε κανένα από τους ασθενείς μας δεν παρατηρήθηκε η επιπλοκή αυτή, προφανώς διότι έχει εξηγηθεί με έμφαση στον ίδιο τον ασθενή, αλλά και στο περιβάλλον του η σημασία της τακτικής ενεργοποίησης της μικρής αντλίας. Η αντιμετάσταση του shunt στις περιπτώσεις απόφραξης του είναι σχετικά απλή. Πιστεύουμε ότι η αντιμετώπιση της κακοήθους υποτροπιάζουσας πλευριτικής συλλογής με τοποθέτηση shunt κατά Denver απαλλάσσει τους καρκινοπαθείς από τις ταλαιπωρίες των επανειλημμένων θωρακεντήσεων και το άλγος από την έγχυση σκληρυντικών ουσιών. Είναι μέθοδος σχετικά απλή, αποτελεσματική, με πολύ μικρό εγχειρητικό κίνδυνο και χωρίς συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι χρήσιμο να την έχουν υπόψη οι κλινικοί είτε σαν πρώτη είτε σαν εναλλακτική μέθοδο, όπου η φαρμακευτική πλευροδεσία αποτυγχάνει για διάφορους λόγους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Austin E.H., Flye M.W.: The treatment of recurrent malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1979, 28:190-203.
2. Albain K.S., Hoffman P.C., Little A.G., et al: Pleural involvement in Stage III MO Non-small cell bronchogenic carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1986, 9:255-261.
3. Murphy M., Newman B., Rodgers B.: Pleuroperitoneal shunts in the management of persistent chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1989, 48:195.
4. Milsom J., Kron I., Rheuban K., Rodgers B.: Chylothorax: An assessment of current surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985, 89(2):221-227.
5. Little A.G., Fergusson M.K., Golomb H.M., et al: Pleuroperitoneal shunting for malignant pleural effusions. *Cancer* 1986, 58:2740-2743.
6. Hussain S.A.: Pleuroperitoneal shunt in recurrent pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1986, 41:609-611.
7. Little A.G., Kadowaki M.H., Ferguson M.K., et al: Pleuro-peritoneal shunting. Alternative therapy for pleural effusions. *Ann Surg* 1988, 208, 4:443-450.
8. Reshad K., Inui K., Takeuchi Y., et al: Treatment of Malignant Pleural Effusion. *CHEST* 88, 3:393-397.
9. Leff A., Hopewell P.C., Costello J.: Pleural effusion from malignancy. *Ann Intern Med* 1978, 88:532-537.
10. Adler R.H., Sayenk I.: Treatment of malignant pleural effusion. A method using tube thoracotomy and talc. *Ann Thor Surg* 1976, 22:8-15.
11. Rocklin D.B., Smart C.R., Wagner D.E., Silvia A.R.M.: Control of recurrent malignant effusions using quinacrine hydrochloride. *Surg Gynecol Obstet* 1964, 118:991-994.
12. Kisner D., Bayly T., Sybert A., et al: Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions. A randomised clinical trial. *Asco abstracts*, c-93, 1997.
13. Reshad K., Kitano M., Hitomi S.: Treatment of carcinomatous pleurisy and pleural permeability of anticancer against. *Jap J Lung Can* 1982, 22:139-151.
14. Weese J., Schouten J.T.: Pleural peritoneal shunts for the treatment of malignant pleural effusions. *Surg Gynecol Obstet* 1982, 154:391-392.
15. Brofman J., Hall J., Scott W., Little A.: Yellow nails, Lymphedema and pleural effusion. Treatment of chronic pleural effusion with pleuroperitoneal shunting. *CHEST* 1990, 97(3):743-744.
16. Ferguson M.K., Little A.G., Skinner D.B.: Current concepts in the management of postoperative chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1985, 40:542-545.

Pleuroperitoneal drainage in the management of chronic malignant pleural effusion

K. VERGOS, A. BOURAS, D. NIKAS

SUMMARY

The internal drainage of chronic pleural effusions to the peritoneal cavity through the Denver pleuro-peritoneal shunt simplifies the problems associated to repeated therapeutic thoracenteses and sclerosing therapies. We present our experience of 6 patients with malignant recurrent pleural effusions treated with this method. There were no complications related to implantation of the shunt. In all cases patients experienced relief of dyspnea caused by the effusion throughout their survival. In conclusion pleuroperitoneal shunting is an alternative therapy for malignant effusions that gives excellent results in selected patients.

PNEUMON (1991) 1:27-30

Introduction

Recurrent malignant pleural effusion is the most frequent manifestation of terminal stage cancers of lung and breast, but not a rare manifestation of other cancers such as lymphomas and cancers of the digestive system. The management of these effusions is achieved in several ways including chemotherapy, radiotherapy, and repeated therapeutic thoracentesis and sclerosing therapies¹. The first two methods are used for the initial management of this condition but they are not considered as effective modalities in the treatment of malignant pleural effusions². Therapeutic thoracentesis and sclerosing therapies are used more frequently but are very painful for the patient and cause significant loss of fluid, protein, immunoglobulins and electrolytes. In addition they require long hospitalisation and complications are not rare. The idea of pleuro-peritoneal drainage in these cases originated from the excellent results achieved in the treatment of chylothorax in infants and children. The Denver

pleuro-peritoneal shunt was created in 1982 and its function was based on taking advantage of the enormous absorbing ability of the peritoneal cavity. This method has been successfully used in cases of benign or malignant pleural effusions. In this study we present the experience of six patients with malignant recurrent pleural effusions treated with this method.

Patients and Methods

Six patients suffering from stage three malignancy and unilateral recurrent pleural effusions were managed with internal drainage to the peritoneal cavity through the Denver pleuro-peritoneal shunt. Four out of the six patients suffered from primary lung cancer (3 had epithelial type cancer and one had adenocarcinoma), whereas the remaining 2 patients had breast adenocarcinoma and large bowel cancer. Table 1 shows patients data. A common symptom in all patients was dyspnea initially after stress and thereafter when resting. All patients were hospitalised between June 1989 and May

Good Samaritan Hospital, Dayton, Ohio, USA.

Table 1. SURVIVAL AND DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH 3rd STAGE CANCER.

| No | Age | Sex | Disease | Complications | Survival (months) |
|----|-----|-----|----------------|---------------|-------------------|
| 1 | 62 | F | Lung cancer | — | 8 |
| 2 | 71 | M | Lung cancer | — | 10 |
| 3 | 65 | M | Lung cancer | — | 2 |
| 4 | 72 | M | Lung cancer | — | 6 |
| 5 | 58 | F | Breast cancer | — | 14 |
| 6 | 61 | M | Colonic cancer | — | 8 |

All patients were suffering from 3rd stage cancer. Mean age was 65 yrs and mean survival 8 months.

1990 in the Thoracic Surgery Clinic of the Good Samaritan Hospital, Dayton, Ohio, USA. Denver's pleuro-peritoneal shunt (Codman and Shurtleff, Inc., Randolph, MA, USA) comprises two branches of thin elastic silicone which are connected by a pump with one-way valves (Fig. 1). The proximal (pleural) and distal (peritoneal) catheters of this system are fenestrated and the pump capacity is 1.5 ml. The

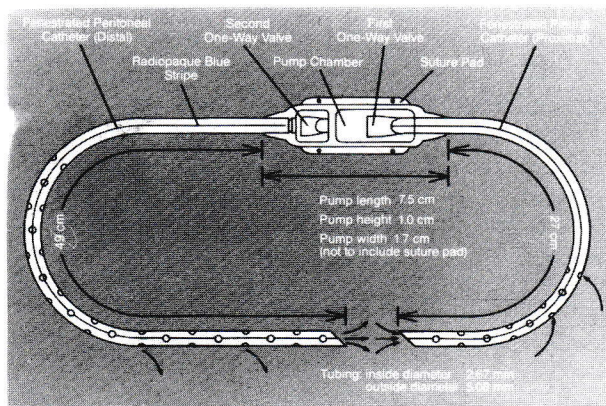


Fig. 1: Schematic representation of Denver shunt.

shunt's functioning is automatic when the hydrostatic pressure difference between pleural and peritoneal ends is greater than 1 cm H₂O, or after slight external pressure. The implantation of the shunt was performed under general anaesthesia. The pleural branch was placed through a French introducer, according to the Seldinger technique as described by Little⁷. The peritoneal branch was placed posteriorly and the pump was placed subcutaneously in the thoracic wall, slightly lower than the incision (Fig. 2).

All of our patients were taught the pump's functioning so that it might be activated for 2-5 minutes every 4 hours during the day so as to drain 1 liter of pleural fluid every 24 hours (Fig. 3).

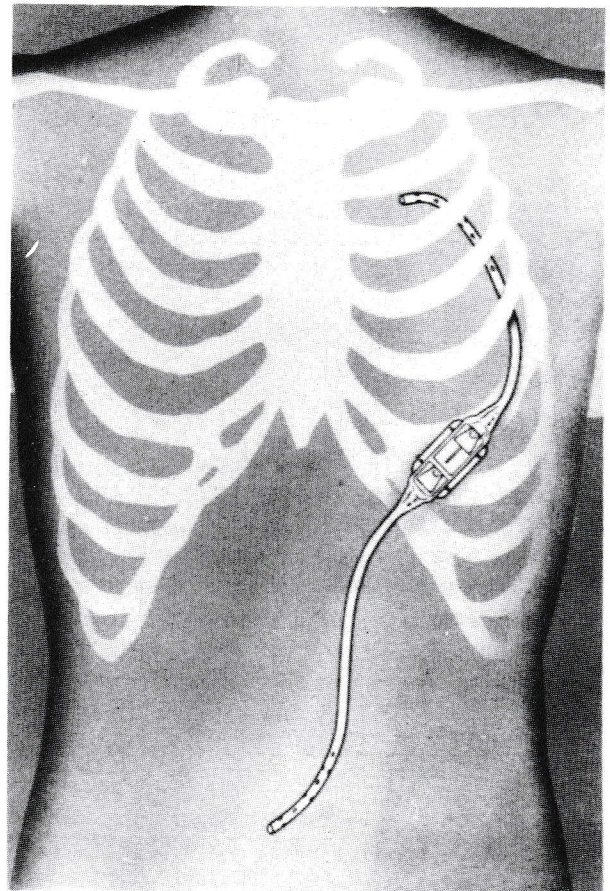


Fig. 2: Schematic representation of Denver shunt implantation.

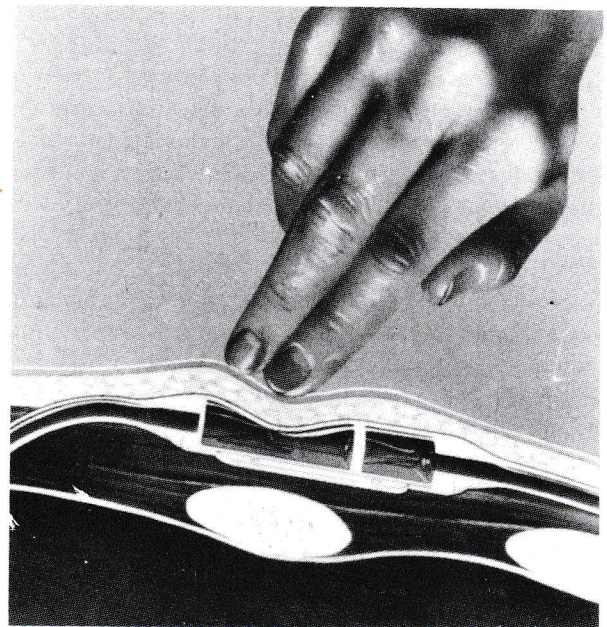


Fig. 3: Shunt's pump must be activated daily according to physicians instructions.

Results

All patients had significant relief from symptoms of recurrent pleural effusion, especially dyspnea. The shunts functioned satisfactorily throughout their survival, which varied from 2 to 12 months (Table 1). There were no complications related to implantation of the shunt and in addition there was no indication of malignant cells spreading to the peritoneal cavity through the shunt or development of secondary tumors.

Discussion

Recurrent malignant pleural effusion is a difficult challenge for the clinician and a common cause of additional distress for the already weakened cancer patient. It is estimated that 50-70% of cancer patients will present malignant pleural effusions at some stage in their disease⁸. Although the exact pathogenesis of this is frequently obscure it is believed that the most common mechanisms are direct pleural malignant spreading and lymph vessel and vein obstruction. The external drainage of chronic pleural effusions is the most common management, which in most cases must be repeated frequently. This method causes significant loss of fluid, protein and other very important ingredients and at the same time is painful and accompanied by complications. For all these reasons several researchers consider thoracentesis as purely a diagnostic method⁷.

Sclerosing therapies are the next most frequently applied methods and several sclerosing agents, such as talc¹⁰ quinacrine hydrochloride¹¹, tetracycline¹², and anticancer agents¹² have been used for control of malignant pleural effusions using tube thoracotomy. This method is relatively effective although it is painful and sometimes accompanied by significant complications.

All the above problems can be overcome by the Denver shunt¹⁴. The implantation of which is well tolerated and safe¹⁵. The complications are rare especially when a Seldinger introducer is used.

The exact functional mechanism of the Denver shunt is not completely known, but in any case it is associated with the great absorptive capacity of the peritoneal cavity. The rich lymph network also seems to play a significant role in this¹⁴. The communication of pleural to peritoneal cavity through the shunt allows drainage because of increased hydrostatic pressure in the pleural cavity. When the

hydrostatic pressure difference between the cavities is not sufficient for drainage, then it is necessary for the patient to activate the microscopic valve, implanted subcutaneously for 2-3 minutes, twice or three times daily to create the necessary slight pressure. In cases of increased pressure in the peritoneal cavity, such as ascites and congestive heart failure, the shunt is contra-indicated. The Denver shunt has been used in both benign (chylothorax) and malignant pleural effusion with excellent results¹⁶⁻¹⁸. Some concern has been expressed about the spreading of malignant cells to the peritoneal cavity. However, such an event has not yet been described. In cases of stage 3 cancer, where the life expectancy is short (6-10 months) we believe that such spreading is practically non-existent. However, the answer to the question as to whether the shunt should be implanted in patients with restricted diseases without indication of metastases remains to be answered¹⁴.

Shunt obstruction from clots is described as a complication of this method in about 10% of cases⁷. However, in most of these cases the obstruction is related to bad patients' cooperation as far as the pump activation is concerned. We had no such complications and this was due to the fact that we explained in detail to the patients and the significance of frequent pump activation. In any case shunt replacement in case of obstruction is relatively simple. We believe that recurrent malignant effusion management relieves the patient from the consequences of repetitive thoracentesis and the pain of sclerosing therapies. In conclusion pleuro-peritoneal shunting is an alternative therapy for malignant pleural effusions that gives excellent results in selected patients.

REFERENCE

1. Austin E.H., Flye M.W.: The treatment of recurrent malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1979, 28:190-203.
2. Albain K.S., Hoffman P.C., Little A.G., et al: Pleural involvement in Stage III MO Non-small cell bronchogenic carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1986, 9:255-261.
3. Murphy M., Newman B., Rodgers B.: Pleuroperitoneal shunts in the management of persistent chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1989, 48:195.
4. Milsom J., Kron I., Rheuban K., Rodgers B.: Chylothorax: An assessment of current surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985, 89(2): 221-227.
5. Little A.G., Fergusson M.K., Golomb H.M., et al

- Pleuroperitoneal shunting for malignant pleural effusions. *Cancer* 1986, 58:2740-2743.
6. Hussain S.A.: Pleuroperitoneal shunt in recurrent pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1986, 41: 609-611.
 7. Little A.G., Kadowaki M.H., Ferguson M.K., et al: Pleuro-peritoneal shunting. Alternative therapy for pleural effusions. *Ann Surg* 1988, 208, 4:443-450.
 8. Reshad K., Inui K., Takeuchi Y., et al: Treatment of Malignant Pleural Effusion. *CHEST* 88, 3:393-397.
 9. Leff A., Hopewell P.C., Costello J.: Pleural effusion from malignancy. *Ann Intern Med* 1978, 88:532-537.
 10. Adler R.H., Sayenk I.: Treatment of malignant pleural effusion. A method using tube thoracotomy and talc. *Ann Thor Surg* 1976, 22:8-15.
 11. Rocklin D.B., Smart C.R., Wagner D.E., Silvia A.R.M.: Control of recurrent malignant effusions using quina-crine hydrochloride. *Surg Gynecol Obstet* 1964, 118:991-994.
 12. Kisner D., Bayly T., Sybert A., et al: Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions. A randomised clinical trial. *Asco abstracts*, c-93, 1997.
 13. Reshad K., Kitano M., Hitomi S.: Treatment of carcinomatous pleurisy and pleural permeability of anti-cancer against. *Jap J Lung Can* 1982, 22: 139-151.
 14. Weese J., Schouten J.T.: Pleural peritoneal shunts for the treatment of malignant pleural effusions. *Surg Gynec Obstet* 1982, 154:391-392.
 15. Brofman J., Hall J., Scott W., Little A.: Yellow nails, Lymphedema and pleural effusion. Treatment of chronic pleural effusion with pleuroperitoneal shunting. *CHEST* 1990, 97(3):743-744.
 16. Ferguson M.K., Little A.G., Skinner D.B.: Current concepts in the management of postoperative chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1985, 40:542-545.

Καρκινοειδές των βρόγχων: διάγνωση και παρακολούθηση 37 ασθενών

Ε. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ, Μ. ΑΓΓΕΛΙΔΟΥ, Χ. ΜΕΛΙΣΣΗΝΟΣ, Σ. ΛΕΓΑΚΗ, Α. ΚΥΡΟΥΔΗ-ΒΟΥΛΓΑΡΗ, Κ. ΚΑΤΗΣ, Φ. ΠΑΛΑΜΙΔΑΣ, Ν. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΙΔΗΣ, Φ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σ' αυτή τη μελέτη περιγράφουμε 37 περιπτώσεις με καρκινοειδές των βρόγχων, που διαγνώστηκαν κατά την περίοδο 1976 μέχρι 1991 στο Σισμανόγλειο Γ.Π.Ν.Α.

Η διάγνωση βασίστηκε σε ιστολογική εξέταση του χειρουργικού υλικού. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνται μέχρι σήμερα (1-15 χρόνια). Το συχνότερο σύμπτωμα, κατά την εισαγωγή, ήταν βήχας (22 ασθενείς, 59%) και η συνηθέστερη ακτινολογική εικόνα ήταν ατελεκτασία (19 ασθενείς 51%). Η βλάβη περιγράφηκε σαν μάζα, κατά τη βρογχοσκόπηση, σε 34 ασθενείς (92%) και η εντύπωση βρογχοσκοπικά ήταν αδένωμα σε 12 (32%) ή πιθανό αδένωμα σε 22 (59%). Βιοψία της βλάβης έγινε βρογχοσκοπικά σε 30 ασθενείς και ήταν διαγνωστική σε 26 (87%). Αιμορραγία άνω των 100 ml παρουσιάστηκε σε 3 ασθενείς. Πνευμονεκτομή κρίθηκε αναγκαία σε 12 (32%), Λοβεκτομή σε 24 (65%) και βρογχοτομή-βρογχοπλαστική σε 1. Τέσσερεις ασθενείς απεβίωσαν με μεταστατική νόσο 1-5 χρόνια από τη διάγνωση και 2, από αυτούς, παρουσίασαν σύνδρομο καρκινοειδούς. Επιβίωση άνω των 10 χρόνων έχει διαπιστωθεί σε 17 ασθενείς.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1991) 1:31-40

Εισαγωγή

Το βρογχικό καρκινοειδές είναι νεόπλασμα με ιδιόμορφη κλινική εικόνα που έχει απασχολήσει επανειλημμένα τη διεθνή βιβλιογραφία για την ιδιαιτερότητα στην ιστογένεση και στη βιολογική του συμπεριφορά¹.

Πρώτος ο Muller το 1882 περιέγραψε το καρκινοειδές των βρόγχων σε νεκροτομικό υλικό. Το 1937 ο Hamperl διαχώρησε το καρκινοειδές από τα κυλινδρώματα, ενώ για πολλά χρόνια και τα δύο εθεωρούντο υποτύποι του βρογχικού αδενώματος. Το 1967 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας περιέγραψε το καρκινοειδές σαν ξεχωριστή οντότητα στην ταξινόμηση των νεοπλασμάτων του πνεύμονα^{2,3,4}.

Το καρκινοειδές αποτελεί το 1,2% του συνόλου των πνευμονικών όγκων και το 3-10% των εξαιρέσιμων από αυτούς^{5,6}. Η ταυτοποίησή του στηρίζεται στην ύπαρξη μορφολογικών χαρακτηριστικών που αναγνωρίζονται με το κοινό ή το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και τελευταία ιδιαίτερη χρησιμότητα έχει αποκτήσει η διερεύνησή του με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους^{7,8,9,10,11}. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την πρόγνωση του καρκινοειδούς είναι η ιστολογική διαφοροποίηση (τυπική ή άτυπη μορφή), η διηθητικότητα, η ύπαρξη μεταστάσεων, η εντόπιση (κεντρική ή περιφερική), καθώς και το μέγεθος του όγκου^{12,13,14}.

Στις μελέτες, που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα, υπάρχει έντονος προβληματισμός για τη θέση της βρογχοσκόπησης στη διάγνωση του καρκινοειδούς και για τη βιολογική συμπεριφορά του^{15,16,17}. Στην παραπάνω μελέτη, περιγράφουμε την εμπειρία μας, από τη

Β* Πνευμονολογικό Τμήμα, Σισμανόγλειο Γ.Π.Ν.Α.

διάγνωση και την αντιμετώπιση ενός σημαντικού αριθμού ασθενών με καρκινοειδές των βρόγχων.

Υλικό και Μέθοδος

Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν 37 ασθενείς με καρκινοειδές των βρόγχων, που διαγνώστηκαν από το 1976 μέχρι το 1991 στο Σισμανόγλειο Γ.Π.Ν.Α. Από αυτούς 20 ήταν άνδρες και 17 γυναίκες. Η μέση ηλικία ήταν 41 χρόνια, ο νεώτερος ήταν 16 χρόνων και ο μεγαλύτερος 66. Η κατανομή των ασθενών κατά δεκαετία ηλικίας φαίνεται στον πίνακα 1.

Η νόσος επιβεβαιώθηκε σε όλους τους ασθενείς με την ιστολογική εξέταση του χειρουργικού υλικού. Με το κοινό μικροσκόπιο, αναγνωρίστηκαν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του καρκινοειδούς, αφού προηγήθηκε χρώση του ιστολογικού παρασκευάσματος με αιματοξυλίνη-ηωσίνη. Καταγράφηκαν, βάσει πρωτοκόλλου, τα κλινικά ευρήματα, η ακτινολογική και βρογχοσκοπική εικόνα, το είδος της χειρουργικής επέμβασης και τα παθολογοανατομικά ευρήματα όλων των ασθενών που παρακολουθούνται από την ημέρα της διάγνωσης τους μέχρι σήμερα ή την ημέρα θανάτου τους. Η παρακολούθηση γίνεται κάθε έξι μήνες, τα τρία πρώτα χρόνια και, στη συνέχεια, μία φορά το χρόνο στα τακτικά ιατρεία του Νοσοκομείου και συνίσταται σε κλινικό και ακτινολογικό έλεγχο. Όταν υπάρχουν ενδείξεις για υποτροπή της νόσου γίνεται διερεύνηση με βρογχοσκόπηση και υπολογιστική τομογραφία θώρακα. Στο πλαίσιο του ελέγχου περιλαμβάνεται, επίσης, υπολογιστική τομογραφία άνω κοιλίας, μέτρηση 5-ιδροξυϊνδολοξείκου οξέος (5-HIAA) στα ούρα 24ωρου και οστικός έλεγχος, όταν υπάρχουν ενδείξεις μεταστατικής νόσου.

Αποτελέσματα

Οι 37 ασθενείς, με καρκινοειδές των βρόγχων, αποτελούν το 2% των 1770 ασθενών με πρωτοπαθείς όγκους του πνεύμονα, που διαγνώστηκαν το ίδιο χρονικό διάστημα στο Σ.Γ.Π.Ν.Α.

Κλινικά ευρήματα

Τα συχνότερα συμπτώματα που αναφέρθηκαν, κατά την εισαγωγή των ασθενών ήταν: βήχας, αιμόπτυση, εμπύρετα επεισόδια, απόχρεμψη, δύσπνοια, θωρακικός πόνος. Ένας ασθενής παρουσίαζε εισπνευστικό συριγγμό και μόνο ένας ήταν ασυμπτωματικός (Πίνακας 2). Η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων κυμαίνονταν από 10 ημέρες μέχρι και 15 χρόνια. Ο μεγαλύτερος α-

Πίνακας 1. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΤΑ ΔΕΚΑΕΤΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ, ΤΩΝ 37 ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΣ ΤΩΝ ΒΡΟΓΧΩΝ.

| Ηλικίες | Αριθμός ασθενών |
|---------|-----------------|
| 1—19 | 2 |
| 20—29 | 3 |
| 30—39 | 13 |
| 40—49 | 12 |
| 50—59 | 3 |
| 60—69 | 4 |

Πίνακας 2. ΚΥΡΙΩΤΕΡΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

| Συμπτώματα | Αριθμός ασθενών | |
|------------------|-----------------|-------|
| Βήχας | 22 | 59,5% |
| Αιμόπτυση | 14 | 37,8% |
| Εμπύρ. επεισόδια | 12 | 32,4% |
| Απόχρεμψη | 8 | 21,6% |
| Δύσπνοια | 5 | 13,5% |
| Θωρακ. πόνος | 4 | 10,8% |
| Συριγγμός | 1 | 2,7% |

ριθμός των ασθενών παρουσίαζε συμπτώματα από 3 μήνες μέχρι και 3 χρόνια με επίταση ή προσθήκη νέων μικρό χρονικό διάστημα πριν την εισαγωγή στο Νοσοκομείο. Η κλινική εξέταση του θώρακα, χωρίς να είναι ενδεικτική για τη νόσο στους 28 ασθενείς, ήταν παθολογική με συχνότερο εύρημα μουσικούς ή μη μουσικούς ρόγχους στην περιοχή της βλάβης. Σε 17 ασθενείς προηγουμένως είχε τεθεί διαφορετική διάγνωση με βάση τα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα. Η συχνότερη ήταν η φυματίωση και η βρογχεκτασία (Πίνακας 3).

Ακτινολογικά ευρήματα

Η ακτινογραφία θώρακα ήταν παθολογική σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από μία. Το συχνότερο εύρημα ήταν η ατελεκτασία και ακολουθούσαν η διεύρυνση πύλης, η πύκνωση και η ομοιογενής σκίαση (Πίνακας 4). Σε 10 από τους ασθενείς με παθολογική ακτινογραφία θώρακα έγινε απλός τομογραφικός έλεγχος και σε 6 από αυτούς αναγνωρίστηκε ενδοβρογχικός όγκος, που προκαλούσε τη διακοπή της συνέχειας των βρόγχων. Οι υπόλοιποι 27 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου αυτού που είχε φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα μελε-

Πίνακας 3.

| Προηγούμενες διαγνώσεις | Αριθμός ασθενών |
|-------------------------|-----------------|
| Φυματίωση | 5 |
| Βρογχεκτασία | 4 |
| Πνευμονία | 3 |
| Βρογχίτιδα | 2 |
| Βρογχικό άσθμα | 1 |
| Σύνδρομο μέσου λοβού | 1 |
| Πνευμονική λοίμωξη | 1 |

Πίνακας 4.

| Ακτινολογικά ευρήματα | Αριθμός ασθενών | |
|---------------------------|-----------------|-------|
| Ατελεκτασία | 19 | 51,4% |
| Διεύρυνση πύλης | 10 | 27,0% |
| Πύκνωση | 6 | 16,2% |
| Ομοιογεν. σκίαση κεντρική | 3 | 8,1% |
| περιφερική | 1 | 2,7% |
| Αρνητ. ακτινογραφία | 1 | 2,7% |
| Συριγγός | 1 | 2,7% |

τήθηκαν με υπολογιστική τομογραφία. Η εξέταση ήταν παθολογική για όλους τους ασθενείς. Σε μία περίπτωση υπήρχαν ενδείξεις συμμετοχής των λεμφαδένων της σύστοιχης πύλης. Στη περίπτωση του ασθενή με την αρνητική ακτινογραφία θώρακα με τομές 2 mm αναγνωρίστηκε ενδοαυλική ανάπτυξη μισχωτού όγκου στον αριστερό κύριο βρόγχο. Σε 4 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε απλό τομογραφικό έλεγχο ακολούθησε βρογχογράφημα και το χαρακτηριστικό εύρημα ήταν η εικόνα διακοπής της ακτινοσκιεράς ουσίας στο επίπεδο της βλάβης.

Άλλα ευρήματα

Ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος δεν έδωσε ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα, που θα μπορούσαν να συσχετισθούν με τη νόσο. Σε 8 περιπτώσεις έγινε μέτρηση προεγχειρητικά του 5-υδροξυινδολεξικού οξέος (5-HIAA) στα ούρα 24ώρου και ήταν φυσιολογικό. Κανένας ασθενής δεν είχε σύνδρομο καρκινοειδούς κατά τη διάγνωση.

Βρογχοσκοπικά ευρήματα

Η βρογχοσκόπηση, σε 12 ασθενείς, έγινε με το ευθύ

βρογχοσκόπιο και στους υπόλοιπους με το ινοβρογχοσκόπιο. Στους 36 ασθενείς υπήρχε ορατή ενδοβρογχική βλάβη, ενώ η βρογχοσκόπηση ήταν αρνητική στην περίπτωση του περιφερικού καρκινοειδούς παρότι πραγματοποιήθηκε με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο. Εξωφυτική μάζα περιγράφηκε σε 34 περιπτώσεις και διήθηση του βρογχικού βλεννογόνου σε 2. Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά της ενδοβρογχικής βλάβης ήταν η ερυθρότητα, η στιλπνότητα και η αιμορραγική διάθεση. Η εντύπωση του βρογχοσκόπου ήταν αδένωμα σε 12 ασθενείς πιθανό αδένωμα σε 22 και βρογχογενής καρκίνος σε 2 (Πίνακας 5). Βιοπτικά δείγματα

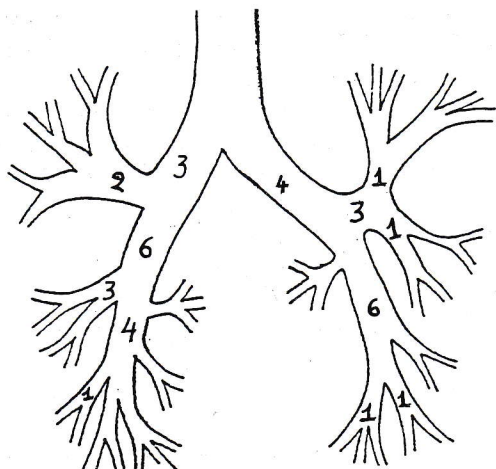
Πίνακας 5.

| Βρογχοσκοπικά ευρήματα | Αριθμός ασθενών |
|------------------------|-----------------|
| Μορφολογία βλάβης | |
| Μάζα | 34 |
| Διήθηση βλεν. | 2 |
| Μη ορατή | 1 |
| Μακροσκοπική εντύπωση | |
| Αδένωμα | 12 |
| Πιθανό αδένωμα | 22 |
| Βρογχογενής καρκίνος | 2 |

πάρθηκαν σε 30 ασθενείς. Η ιστολογική εξέταση των τεμαχιδίων έθεσε τη διάγνωση του καρκινοειδούς σε 26 (ποσοστό 87%). Κυτταρολογική εξέταση των βρογχοσκοπικών δειγμάτων (βρογχικές εκκρίσεις, έκπλυμα ψήκτρας και μεταβρογχοσκοπικά πτύελα) έγινε σε όλους τους ασθενείς. Τα κυτταρολογικά δείγματα σε 2 περιπτώσεις συνηγορούσαν υπέρ του καρκινοειδούς, ενώ σε άλλες 3 περιπτώσεις κρίθηκαν ύποπτα για κακοήθεια. Αιμορραγία άνω των 100 ml από την περιοχή της βλάβης παρουσιάστηκε μετά τη βρογχοσκόπηση σε 3 ασθενείς. Σε έναν από αυτούς χρειάστηκε να γίνει αιμόσταση με ακτινοβολία Laser. Η εντόπιση του νεοπλασματος φαίνεται στο Σχήμα 1.

Χειρουργική αντιμετώπιση

Στον προεγχειρητικό έλεγχο υπήρχαν ενδείξεις διήθησης των λεμφαδένων της σύστοιχης πύλης σε έναν ασθενή, ενώ δεν υπήρχαν ενδείξεις μεταστατικής νόσου στους 36. Σαν θεραπεία εκλογής εφαρμόστηκε η χειρουργική επέμβαση με σκοπό την ευρεία εξαίρεση του όγκου και τη διατήρηση, κατά το δυνατό, περισσότερου υγιούς πνευμονικού παρεγχύματος. Το είδος της επέμβασης καθορίστηκε με βάση την εντόπιση και την επέκταση του καρκινοειδούς, καθώς και τις αλλοι-

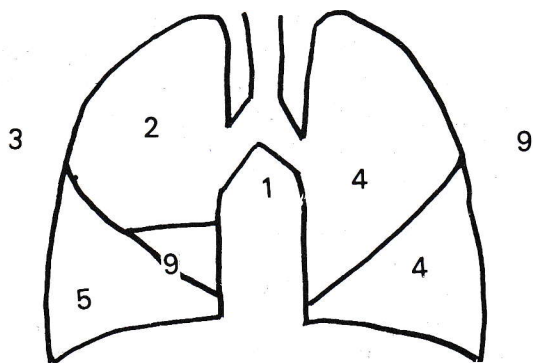


Εικόνα 1: Εντόπιση του νεοπλασματος, σύμφωνα με τη βρογχοσκοπική έκθεση (36 ασθενείς)

Δεξιός πνεύμονας (19)
Δ. κύριος βρόγχος (3)
Διάμεσος βρόγχος (6)
Άνω λοβιαίος βρόγχος (2)
Μέσος λοβιαίος βρόγχος (3)
Κάτω λοβιαίος βρόγχος (4)
Τμηματικός βρόγχος (RB9) (1)

Αριστερός πνεύμονας (17)
Αρ. κύριος βρόγχος (4)
Άνω λοβιαίος βρόγχος (3)
Ανιόν σκέλος άνω λοβού (1)
Βρόγχος της γλωσσίδας (1)
Κάτω λοβιαίος βρόγχος (6)
Τμηματικοί (LB9, LB10) (2)

ώσεις του πνευμονικού παρεγχύματος. Πνευμονεκτομή κρίθηκε αναγκαία σε 12, λοβεκτομή 24 και βρογχοτομή-βρογχοπλαστική σε έναν ασθενή που είχε μικρό μισχωτό καρκινοειδές. Το τελευταίο αυτό είχε διάμετρο 0,5 cm και εντοπιζόταν στον κύριο βρόγχο του αριστερού πνεύμονα σε απόσταση 2 cm από την κύρια τρόπιδα. Δεν παρατηρήθηκε θάνατος ή σημαντική μετεγχειρητική επιπλοκή. Το είδος της επέμβασης περιγράφεται στο Σχήμα 2.



Εικόνα 2: Είδη χειρουργικών επεμβάσεων

Πνευμονεκτομές (12) (9 αριστερά, 3 δεξιά)

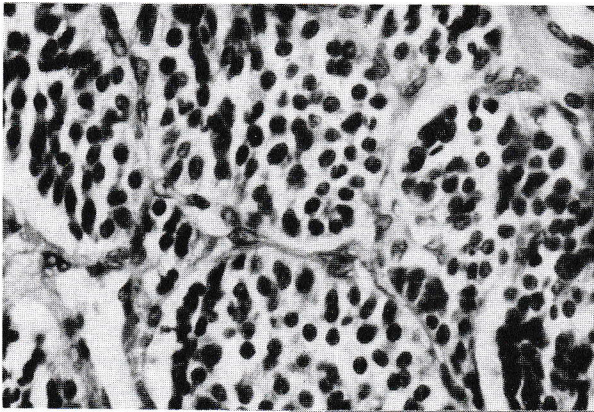
Λοβεκτομές 24 (αριστερός άνω λοβός (4), αριστερός κάτω λοβός (4), δεξιός άνω λοβός (2), δεξιός κάτω λοβός (5), μέσος και κάτω λοβός (9)).

Βρογχοτομή-Βρογχοπλαστική (1)

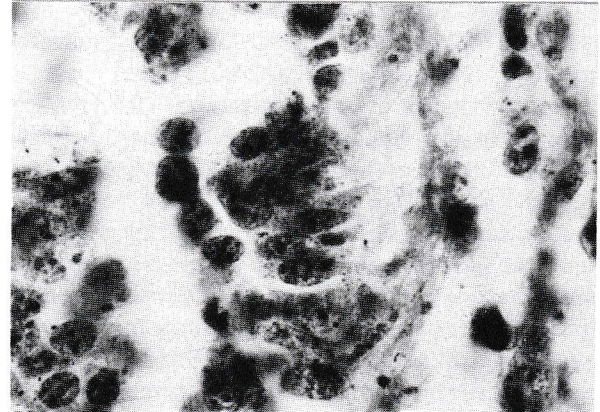
Παθολογοανατομικά ευρήματα

Το νεόπλασμα ταυτοποιήθηκε με την ιστολογική εξέταση και στις 37 περιπτώσεις. Οι 31 ήταν τυπικό κεντρικό καρκινοειδές με ενδοβρογχική ανάπτυξη, ενώ σε δύο περιπτώσεις τυπικού καρκινοειδούς υπήρχε διήθηση του βρόγχου και του πνευμονικού παρεγχύματος. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η βρογχοσκοπική εικόνα είχε περιγραφεί σαν εξωφυτική μάζα και πράγματι το νεόπλασμα αναπτύσσεται κατά μήκος των μεγάλων βρόγχων και προέβαλε μέσα στον αυλό τους. Ένα καρκινοειδές ήταν τυπικό περιφερικό και αναπτύσσεται στο παρέγχυμα. Σε 3 ασθενείς διαγνώστηκε άτυπο καρκινοειδές με διήθηση του βρόγχου και του παρεγχύματος. Στους δύο από αυτούς η βρογχοσκοπική εικόνα είχε περιγραφεί σαν διήθηση του βλεννογόνου και στην ιστολογική εξέταση το νεόπλασμα εμφανιζόταν σαν διάχυτη διηθητική μάζα, η οποία επεκτείνονταν κατά βάθος μέσα στους υποκείμενους βρογχικούς και περιβρογχικούς ιστούς. Στον τρίτο η βρογχοσκοπική εικόνα είχε περιγραφεί σαν εξωφυτική μάζα και η ανάπτυξη ήταν κυρίως ενδοβρογχική. Τα περισσότερα καρκινοειδή είχαν διάμετρο 2-4 cm με ακραία μεγέθη 0,5-6 cm. Τριανταπέντε νεοπλασμάτα είχαν εμφάνιση λεία και πολυπώδη, σύσταση σκληροελαστική ή υπόσκληρη και χροιά λευκωπή ή λευκόφαιη. Μεταστάσεις στους περιβρογχικούς λεμφαδένες είχαν δώσει ένα από τα δύο τυπικά καρκινοειδή που είχε διηθήσει το βρόγχο και το παρέγχυμα και δύο άτυπα καρκινοειδή. Τα δύο τελευταία είχαν δώσει μεταστάσεις και στους λεμφαδένες της πύλης.

Η ιστολογική εικόνα στις 33 περιπτώσεις ήταν χαρακτηριστική τυπικού καρκινοειδούς και δεν παρουσίαζε διαγνωστικά προβλήματα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν ομοιόμορφα με λεπτό κοκκιώδες πρωτόπλασμα και υποστρόγγυλο κεντρικό πυρήνα. Τα κύτταρα αυτά σχημάτιζαν συμπαγείς οργανοειδείς αθροίσεις που διαχωρίζονταν από λεπτές λωρίδες αγγειοβριθούς ιστού. Το περιφερικό καρκινοειδές εμφάνιζε σε αρκετές θέσεις ατρακτομορφα κύτταρα, που αναπτύσσονταν διάχυτα σε άλλες θέσεις όμως υπήρχαν αραιοχρωματικά υποστρόγγυλα κύτταρα. Οι μιτώσεις σε όλα τα τυπικά καρκινοειδή ήταν σπάνιες (Εικόνα 3). Τα άτυπα καρκινοειδή αποτελούνταν από κύτταρα που δημιουργούσαν συμπαγείς αθροίσεις και ροδοειδείς ή σωληνώδεις σχηματισμούς. Τα νεοπλασματικά αυτά κύτταρα εμφάνιζαν αυξημένη κυτταρική και πυρηνική πολυμορφία, υποχρωματικούς πυρήνες και αρκετά συχνές μιτώσεις (Εικόνα 4). Στις περιπτώσεις που αφορούσαν τα άτυπα καρκινοειδή, καθώς και σε 3 περιπτώσεις τυπικών, εκτός από τη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης χρειάστηκε επιβεβαίωση με ειδικές ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις (ενολάση, χρωμογρανίνη, νευροϊνιδία) για την επιβεβαίωση της διά-



Εικόνα 3: Τυπικό καρκινοειδές με ομοιομορφία των κυττάρων. Μεγ. X 40.



Εικόνα 4: Άτυπο καρκινοειδές με χρώση Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης. Μεγ. X 10.

γνωσης και τη διαφοροδιάγνωση από το μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Στην περίπτωση του περιφερικού καρκινοειδούς η διαφοροδιάγνωση έγινε από αδενοκαρκίνωμα.

Παρακολούθηση

Τριανταδύο ασθενείς παρακολουθούνται μέχρι σήμερα και δεν έχουν συμπτώματα από τη νόσο τους. Σε έναν ασθενή που είχε υποβληθεί σε λοβεκτομή αριστερού άνω λοβού δύο χρόνια μετά χρειάστηκε πνευμονεκτομή, λόγω τοπικής υποτροπής. Ένας από τους δύο ασθενείς, που είχαν διήθηση βρόγχου και παρεγχύματος από τυπικό καρκινοειδές παρακολουθείται επί 7 χρόνια και δεν παρουσιάζει σημεία υποτροπής. Επιβίωση άνω των 15 χρόνων έχει διαπιστωθεί σε 4, άνω των 10 χρόνων σε 17 και άνω των 5 χρόνων σε 24 ασθενείς.

Πέντε ασθενείς απεβίωσαν. Ένας απεβίωσε σε ηλικία 76 χρόνων, 15 χρόνια μετά την επέμβαση, από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στην τελευταία εξέ-

ταση δεν είχε ένδειξη υποτροπής. Οι άλλοι 4 απεβίωσαν σε χρονικό διάστημα 1-5 χρόνων λόγω μεταστατικής νόσου και 2 από αυτούς ανέπτυξαν σύνδρομο καρκινοειδούς. Όλοι είχαν υποβληθεί σε πνευμονεκτομή. Τα χαρακτηριστικά των 4 ασθενών, που απεβίωσαν, φαίνονται στον Πίνακα 6.

Συζήτηση

Το βρογχικό καρκινοειδές είναι ένα σπάνιο σχετικά νεόπλασμα, που παρουσιάζεται με την ίδια συχνότητα στα δύο φύλα αν και σε μερικές μελέτες φαίνεται να υπερέχει το γυναικείο φύλο ιδίως στο καρκινοειδές περιφερικού τύπου^{18,19}. Εμφανίζεται συνήθως στην τέταρτη δεκαετία, έχουν όμως αναφερθεί και ακραίες περιπτώσεις ηλικίας 3 και 78 χρόνων. Σπάνια το συναντάμε στη μαύρη φυλή²⁰. Η αναλογία των καρκινοειδών, στο σύνολο των πρωτοπαθών όγκων στο Νοσοκομείο μας, ήταν 2% με μικρή υπεροχή των ανδρών. Η

Πίνακας 6. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ 4 ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΑΠΕΒΙΩΣΑΝ, ΛΟΓΩ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.

| Α/Α | Ιστολογική ταξινόμηση | Εγχειρητικά ευρήματα | | Υποτροπή | 5—ΗΙΑΑ | Χρόνος υποτροπής | Χρόνος θανάτου |
|-----|-----------------------|----------------------------------|------------------------|--------------|--------|------------------|----------------|
| | | Διήθηση βρόγχων και παρεγχύματος | Συμμετοχή λεμφαδένων | | | | |
| 1.* | άτυπο | + | περιβρογχικοί, πυλαίοι | ήπαρ | ↑ | 8 μίν. | 1 χρ. |
| 2. | άτυπο | + | περιβρογχικοί, πυλαίοι | ήπαρ | — | 10 μίν. | 1 χρ. |
| 3. | άτυπο | + | (—) | μεσοθ., οστά | — | 3,5 χρ. | 5 χρ. |
| 4. | τυπικό | + | περιβρογχικοί | ήπαρ | ↑ | 2 χρ. | 4 χρ. |

* Έγινε ακτινοβολία μεσοθωρακίου μετά την επέμβαση.

μέση ηλικία ήταν 44 χρόνια στους άνδρες και 37 στις γυναίκες. Τριάντα ασθενείς (81%) ήταν κάτω των 40 χρόνων. Κατά καιρούς έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες σχετικά με την ογκογένεση του και τη συγγενεία του με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Η επικρατέστερη θεωρία είναι του Pearse, η οποία υποστηρίζει ότι τα μητρικά κύτταρα των καρκινοειδών και γενικά των Arudomas προέρχονται από νευροενδοκρινικά προγραμματισμένα κύτταρα της επιβλάστης, τα οποία μετανάστευσαν στο ενδόδερμα πριν δημιουργηθεί η νευρική ακρολοφία και τα παράγωγά της. Σήμερα είναι παραδεκτό ότι, τα καρκινοειδή προέρχονται από τα κύτταρα Kultschitzky, τα οποία χάρη στην ικανότητά τους να ανάγουν άλατα αργύρου και στην παρουσία νευροεκκριτικών κοκκίων στο πρωτόπλασμα τους έχουν ενταχθεί στο περιφερικό τμήμα του συστήματος APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Έτσι τα καρκινοειδή κατατάχθηκαν στα απουνώματα (arudomas)^{21,22,23}. Για πολλά χρόνια θεωρούνταν υποτύπος του βρογχικού αδενώματος. Ο όρος αδένωμα των βρόγχων που επικράτησε για πολλές δεκαετίες και χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα περιλαμβάνει τα καρκινοειδή (89%), τα κυλινδρώματα (αδενοειδή κυστικά καρκινώματα 8%) τους βλεννοεπιδερμοειδείς όγκους (2%) και τους μικτούς όγκους περίπου το 1%^{24,25}. Η εξέλιξη του καρκινοειδούς είναι μακροχρόνια και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις συνύπαρξής του με άλλα νοσήματα^{26,27}.

Με βάση μακροσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα διακρίνονται σε τυπικά και άτυπα. Τα άτυπα καρκινοειδή που κατά διάφορους ερευνητές φθάνουν σε ποσοστό 10% περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Engelbreth-Holm το 1944 και κατατάχθηκαν σε χωριστή οντότητα από τον Arrigoni το 1972²⁸. Όσον αφορά στη διάκριση μεταξύ τυπικού καρκινοειδούς και μικροκυτταρικού καρκινώματος τα ιστολογικά κριτήρια είναι επαρκή. Σοβαρό πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης παρουσιάζεται στην περίπτωση άτυπου καρκινοειδούς²⁹.

Η συμπτωματολογία των καρκινοειδών εξαρτάται άμεσα από την εντόπισή τους κεντρική ή περιφερική και τη βιολογική τους συμπεριφορά. Τα κλινικά ευρήματα μπορεί να είναι λίγα και να εμφανίζονται σποραδικά. Η κεντρική εντόπιση είναι συχνότερη (90%) και τότε τα συμπτώματα —βήχας, δύσπνοια, αιμόπτυση— είναι πρώιμα και θορυβώδη³⁰. Τα συμπτώματα οφείλονται στη μερική ή ολική απόφραξη του βρόγχου από την ανάπτυξη του όγκου και στην αγγειοβρίθειά του. Η αιμόπτυση συνήθως είναι μεγάλη αρχίζει αιφνίδια και σταματά απότομα³¹. Τα περιφερικά καρκινοειδή είναι δυνατόν να είναι μονήρη ή πολλαπλά, συνήθως αποκαλύπτονται τυχαία και έχουν ελάχιστα ή καθόλου κλινικά ευρήματα. Η διαφορική διάγνωση των περιφερικών καρκινοειδών περιλαμβάνει το αδενοκαρκίνωμα, άλλα

μεσεγχοματογενή ή νευρογενή νεοπλάσματα, καθώς και τα tumorigens. Τα τελευταία είναι συνήθως εντοπισμένη υπερπλασία ατρακτομορφων κυττάρων, που συνοδεύουν τα περιφερικά καρκινοειδή ή είναι μικρά αυτοτελή καρκινοειδή νεοπλάσματα^{32,33,34}. Τα κλινικά μας ευρήματα, συμφωνούν απόλυτα με αυτά που αναφέρονται σε μεγάλες δημοσιευμένες σειρές. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι, σε 17 περιπτώσεις είχε τεθεί προηγούμενα άλλη διάγνωση, συνήθως φυματίωση ή βρογχεκτασία. Η ηπιότητα και η χρονιότητα των συμπτωμάτων που σε 3 ασθενείς ήταν πάνω από 10 χρόνια εξηγούν την υποψία για υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού^{35,36}.

Ενδοκρινικές διαταραχές σπάνια παρουσιάζονται και συνήθως συνδυάζονται με μεταστάσεις στο ήπαρ, που είναι συχνότερες στα άτυπα καρκινοειδή. Εκτός από το σύνδρομο καρκινοειδούς, που η εμφάνισή του δεν υπερβαίνει το 1-2% έχει περιγραφεί σύνδρομο Cushing, σύνδρομο Zollinger-Ellison, ακρομεγαλία εκδηλώσεις πολυενδοκρινικής αδενώματωσης και άλλες διαταραχές που μπορεί να συνδυασθούν με καρκινοειδή που έχουν εμβρυολογική προέλευση το πρόσθιο έντερο. Οι εκδηλώσεις αυτές οφείλονται στην έκκριση ορμονών, όπως 5-υδροξυτρυπταμίνη, βραδυκίνη, προσταγλανδίνες, καλσιτονίνη, κορτικοτροπίνη, βομβεσίνη, σωματοστατίνη και άλλες. Οι ουσίες αυτές καταστρέφονται σε σημαντικό βαθμό από τις αμινοξειδάσεις του πνεύμονα και γι' αυτό η περιγραφή ενδοκρινικών διαταραχών είναι σπάνια στην περίπτωση καρκινοειδούς των βρόγχων. Σπάνιες είναι επίσης οι εκδηλώσεις από την καρδιά, λόγω υπενδοκαρδιακής ίνωσης και μικτών βλαβών των βαλβίδων^{37,38,39,40,41,42}. Στους ασθενείς μας σύνδρομο καρκινοειδούς παρουσιάστηκε σε 2 περιπτώσεις που παρουσίασαν αυξημένο 5—HIAA και μεταστάσεις στο ήπαρ (Πίνακας 6).

Το συχνότερο ακτινολογικό εύρημα ήταν η ατελεκτασία (51%) και η ακτινογραφία ήταν αρνητική στην περίπτωση του μικρού μισχωτού καρκινοειδούς. Υποσημαίνονται, η δυνατότητα της απλής τομογραφίας στην ανάδειξη κεντρικών βλαβών και τα πλεονεκτήματά της, ως προς την υπολογιστική τομογραφία, στην αξιολόγηση βλαβών των κεντρικών βρόγχων. Η υπολογιστική τομογραφία παρουσίασε μη ειδικά ευρήματα και αναγνώρισε αδένες μεγέθους άνω των 2 cm σε μία από τις δύο περιπτώσεις που βρέθηκαν αδένες στην επέμβαση⁴³.

Η διάγνωση έγινε προεγχειρητικά σε βρογχοσκοπικό βιοπτικό δείγμα σε υψηλό ποσοστό (87%) και η εκτίμηση της βρογχοσκοπικής εικόνας ήταν σωστή σε ποσοστό 94%. Και στις 6 περιπτώσεις, που δεν πάρθηκε βιοψία, λόγω του κινδύνου της αιμορραγίας, η εντύπωση κατά τη βρογχοσκόπηση ήταν ότι, πρόκειται περί αδενώματος. Η υψηλή διαγνωστική αξία της βρογχοσκόπησης, στη μελέτη μας, συμφωνεί με άλλες μελέ-

τες και εξηγείται από τη συνήθη κεντρική εντόπιση του καρκινοειδούς^{4,25}. Το γεγονός ότι υπήρχε δυνατότητα βρογχοσκόπησης με το ευθύ βρογχοσκόπιο, πλήρους θωρακοχειρουργικής κάλυψης και θεραπευτικών χειρισμών με ακτινοβολία Laser μας επέτρεψε να επιχειρήσουμε μεγάλο αριθμό βιοψιών, παρά την ορθή μακροσκοπική εκτίμηση της βλάβης. Οι 3 περιπτώσεις, όπου παρατηρήθηκε σημαντική αιμορραγία, ενισχύουν την άποψη του κινδύνου της αιμορραγίας, κατά τη βιοψία^{4,30}. Η κυτταρολογική εξέταση των πτυέλων και των βρογχοσκοπικών δειγμάτων, στην πλειονότητά τους, ήταν αρνητική και αυτό οφείλεται αφενός στο ότι το νεόπλασμα καλύπτεται από φυσιολογικό βρογχικό επιθήλιο, τις περισσότερες φορές, και αφετέρου στο ότι δεν αποφολιδώνεται εύκολα. Πρόσφατες μελέτες αναφέρονται στη δυνατότητα κυτταρολογικής διάγνωσης των περιφερικών καρκινοειδών με λήψη δείγματος δια βελόνης διαθωρακικά^{44,45}.

Όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση προτείνεται η έγκαιρη και ριζική εξαίρεση του όγκου. Λοβεκτομή ή πνευμονεκτομή εκτελείται όταν υπάρχει υποψία επέκτασης της νόσου στον παρακείμενο ιστό, ή διήθηση των λεμφαδένων ή όταν επανειλημμένες λοιμώξεις έχουν προκαλέσει αλλοιώσεις του πνευμονικού παρεγχύματος^{18,30,46,47,48}. Σε περιπτώσεις που η χειρουργική αφαίρεση είναι αδύνατη τότε γίνεται ενδοαυλική αφαίρεση με Laser, κρυοθεραπεία ή θερμοκαυτηρίαση^{49,50}. Στις περιπτώσεις μας η συχνότερη χειρουργική επέμβαση ήταν η λοβεκτομή (65%) ακολουθούσε η πνευμονεκτομή (32%), σε μία περίπτωση έγινε βρογχοτομή-βρογχοπλαστική, ενώ σε κανέναν από τους ασθενείς μας δεν έγινε τμηματεκτομή.

Η πρόγνωση των ασθενών με καρκινοειδές των βρόγχων είναι καλή και το 90% από αυτούς που αντιμετωπίζονται χειρουργικά υπερβαίνει σε επιβίωση την πενταετία. Ένα μεγάλο ποσοστό από αυτούς εξακολουθεί να μένει ασυμπτωματικό και μετά δύο δεκαετίες. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν εργασίες που επιβεβαιώνουν επιβίωση άνω των 30 χρόνων^{4,48}. Οι διαφορετικές εκτιμήσεις, σχετιμά με την κακοήθειά τους οφείλονται πιθανόν στην ενδεχόμενη δυσκολία διαφορικής διάγνωσης του καρκινοειδούς από άλλους κακοήστερους όγκους του βρογχικού δένδρου^{51,52}. Σημαντική αξία σήμερα στην αναγνώριση ενός καρκινοειδούς έχει αποκτήσει η ανοσοϊστοχημική κατάδειξη ορισμένων ορμονών και ουσιών που σχετίζονται με τη σύνθεση αμινών. Ανοσοϊστοχημικά υπάρχει θετικότητα για κερατίνη, σεροτονίνη, ενολάση, χρωμογρανίνη, νευροϊνίδια και Leu-7^{7,9,10,11,53,54,55}. Στις περιπτώσεις των τυπικών κεντρικών καρκινοειδών χωρίς μεταστάσεις στους λεμφαδένες η δεκαετής επιβίωση πλησιάζει το 100%. Το τυπικό καρκινοειδές σε ένα ποσοστό 5% μεθίσταται στους λεμφαδένες της πύλης και τότε η επιβίωση πλησιάζει το 90% την πρώτη πενταετία^{18,19}.

Τα περιφερικά καρκινοειδή από ατρακτόμορφα κύτταρα έχουν εντονότερη μεταστατική διάθεση από τα κεντρικά και από τα tumourlets⁵⁶. Αναφέρονται περιπτώσεις τυπικών καρκινοειδών που ανέπτυξαν μεταστάσεις μετά δύο δεκαετίες. Οι μεταστάσεις εντοπίζονται κυρίως στους λεμφαδένες, στο ήπαρ, στα οστά — πολλές φορές είναι οστεοβλαστικές— στα επινεφρίδια, στο νωτιαίο μυελό και σε άλλα όργανα, όπως τον οφθαλμικό κόγχο, το χοριοειδή, την υπόφυση και τη μαλθακή υπερώα^{31,38,57,58,59}. Ακόμη και αν αναπτυχθούν μεταστάσεις η επιβίωση είναι μεγάλη δεδομένου ότι αυτές εξελίσσονται βραδέως, όπως και η πρωτοπαθής εστία^{60,61}. Στην περίπτωση των άτυπων καρκινοειδών έχει τεκμηριωθεί αυξημένη μεταστατική δυνατότητα και μικρότερη επιβίωση. Μεταστάσεις στα άτυπα εμφανίζονται περίπου σε ένα ποσοστό 70%, ενώ αποβιώνουν 30% την πρώτη πενταετία. Αναφέρονται απομακρυσμένες μεταστάσεις από άτυπο καρκινοειδές και μετά παρέλευση 15 χρόνων^{25,28,62}. Έχει προταθεί για τις ηπατικές μεταστάσεις εκλεκτικός εμβολιασμός της ηπατικής αρτηρίας και αντιμετώπιση των κλινικών συνδρόμων με κορτιζόνη, α-αδρενεργικούς αναστολείς, μεθυσσεργίδη, κυπροεπταδίνη, σωματοστατίνη, κετανσερίνη και άλλες ουσίες που βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό επίπεδο. Πρόσφατα έχει δοκιμασθεί χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία με ικανοποιητικά αποτελέσματα και εξετάζεται η δυνατότητα χρησιμοποίησης ιντερφερόνης και ιντερλευκίνης. Το γεγονός ότι, οι παραπάνω θεραπευτικοί χειρισμοί, έχουν χρησιμοποιηθεί σε λίγους ασθενείς, καθιστά δύσκολη την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων^{16,63,64,65,66,67}. Στη μελέτη μας και οι 3 ασθενείς με άτυπο καρκινοειδές απεβίωσαν. Οι 2, από αυτούς, με διήθηση του παρεγχύματος και των πυλαίων λεμφαδένων απεβίωσαν σε ένα χρόνο, ενώ ο ασθενής, στον οποίο δεν διαπιστώθηκαν μεταστάσεις, κατά τη χειρουργική επέμβαση, απεβίωσε μετά από πέντε χρόνια. Από τους ασθενείς με το τυπικό καρκινοειδές μόνο ένας έχει αποβιώσει μετά τέσσερα χρόνια, ενώ οι υπόλοιποι παρακολουθούνται και δεν εμφανίζουν ενδείξεις υποτροπής της νόσου. Στον ασθενή που απεβίωσε, κατά την επέμβαση βρέθηκε διηθημένο το παρέγχυμα και οι περιβρογχικοί λεμφαδένες. Η επιβίωση των ασθενών της μελέτης μας συμφωνεί με αυτήν που αναφέρεται στη βιβλιογραφία και επιβεβαιώνεται η σχετικά καλή πρόγνωση των ασθενών με τυπικό καρκινοειδές που χειρουργούνται σε αντίθεση με τους ασθενείς με άτυπο καρκινοειδές^{29,68}.

Η δυνητική κακοήθεια των καρκινοειδών συσχετίζεται σήμερα με άλλους παράγοντες. Με ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχει βρεθεί ότι καρκινοειδή που δίνουν θεικότητα για το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο συνοδεύονται με επιθετικότερη συμπεριφορά που εκδηλώνεται με μεγαλύτερη μεταστατικότητα στους λεμφαδένες. Πρόσφατες μελέτες τονίζουν την αξία εφαρμογής

της κυτταρομετρίας ροής σαν προγνωστικό δείκτη για τη βιολογική συμπεριφορά του καρκινοειδούς^{12,31,57,69}.

Συμπερασματικά, στη μελέτη μας, παρατηρούμε ότι, η σχέση του καρκινοειδούς, ως προς τους άλλους πρωτοπαθείς όγκους του πνεύμονα είναι 2%. Η εντόπισή του ήταν κατά κύριο λόγο κεντρική και η αναλογία των άτυπων καρκινοειδών ήταν 8%. Η βρογχοσκοπική εικόνα και το βιοπτικό δείγμα προσανατόλισαν σωστά τη διαγνωστική μας σκέψη. Η χειρουργική θεραπεία που εφαρμόστηκε ήταν κυρίως λοβεκτομή και η κλινική πορεία για την πλειοψηφία των ασθενών με τυπικό καρκινοειδές ήταν γενικά καλή, σε αντίθεση με τους ασθενείς με άτυπο καρκινοειδές που απεβίωσαν και οι τρεις την πρώτη πενταετία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Torre M., Barberis M., Bohacina E., Belloni R.: Typical and atypical bronchial carcinoids. *Resp Med* 1989, 83, 4:305-308.
- Forster B.B., Muller N.L., Miller R.R., Nelemsi B., Evans G.: Neuroendocrine carcinomas of the lung. Clinical, radiologic and pathologic correlation. *Radiology* 1989, 170(2):441-445.
- The World Health Organization. Histological Typing of Lung Tumours. In *Am J Clin Path* 1982, 77:123-132.
- Hurt R., Bates M.: Carcinoid tumours of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax* 1984, 39:617-623.
- Lima R.: Bronchial Adenoma Clinicopathologic Study and Results of Treatment. *Chest* 1980, 77(1):81-84.
- Rozenman J., Pausner R., Lieberman Y., Gamsu G.: Bronchial Adenoma. *Chest* 1987, 92(1):145-147.
- Alvarez-Fernandez E.: Intracytoplasmic Fibrillary Inclusions in Bronchial Carcinoid. *Cancer* 1980, 46:144-151.
- Martin J.M.E., Maung R.J.: Differential Immunohistochemical Reactions of Carcinoid Tumors. *Human Pathology* 1987, 18(9):941-945.
- Christen B., Trozanowski J.W., Pietra G.G.: Immunohistochemical Demonstration of Phosphorylated and Nonphosphorylated Subunits in Human Pulmonary Carcinoids. *Human Pathology* 1987, 18(10):997-1001.
- Lehto V.P., Miettinen M., Dahl D., PHD, Virtanen I.: Bronchial Carcinoid Cells Contain Neural-Type Intermediate Filaments. *Cancer* 1984, 54:624-628.
- Lehto V.P., Miettinen M., Virtanen I.: A dual expression of cytokeratin and neurofilaments in Bronchial Carcinoid cells. *Int J Cancer* 1985, 35:421-425.
- Bishopric G.A., Ordenez N.G.: Carcinoembryonic antigen in primary Carcinoid Tumors of the Lung. *Cancer* 1986, 58:1316-1320.
- Warren W.H., Faber P.F., Could V.E.: Neuroendocrine neoplasms of the lung. A clinicopathologic update. *The J Thorac Cardiovasc Surg* 1989, 98:321-332.
- Neal M.H., Kosinski R., Cohen P., Orenstein J.M.: A typical Endocrine Tumors of the Lung: A Histologic, Ultrastructural and Clinical Study of 19 cases. *Human Pathology* 1986, 17(12):1264-1277.
- Kennedy A.: The diagnosis of Pulmonary Carcinoid Tumors *Br J Dis Chest* 1979, 73:71-80.
- Bernstein C., McCoe J., Lertzman M.: Recurrent Bronchial Carcinoid Tumor. *Chest* 1989, 95:693-694.
- Rea F., Binda R., Spreafico G., Calabro F., Bonavina L., Cipriani A., Vittoria G., Fassina A., Sartori F.: Bronchial carcinoids: a review of 60 patients. *Ann Thorac Surg* 1989, 47(3):412-414.
- Okike N., Bernatz P., Woolner L.B.: Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1976, 22:270-275.
- Aberg T., Blondal T., Nou E., Malmaeus J.: The choice of operation for bronchial carcinoids. *Ann Thorac Surg* 1981, 32:19-22.
- Wilkins E.W.Jr., Darling R.C., Soutter L., Sniffen R.C.: A continuing Clinical Survey of the adenomas of the trachea and bronchus in a general hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg* 46:279-285.
- Pearse A.G.E.: APUD. Concept, Tumors, Molecular, Markers and Amyloid. *Mikroskopie (Wien)* 36:257-275.
- Paladugu R.R., Benfield J.R., Park H.Y., Ross R.K., Teplitz R.L.: Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinoma. A new classification Scheme for Typical and atypical carcinoids. *Cancer* 1985, 55:13030-1311.
- Linoila R.I., Mulchine J.L., Steinberg S.M., Funa K., Matthews M.J., Cotelingam J.D., Gardar A.F.: Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine Lung Carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1988, 90(6):641-652.
- Blondal T., Grinelius L., Nou E., Wilander E., Aberg T.: Argyrophil Carcinoid Tumors of the Lung. Incidence Clinical Study and follow up of 46 patients. *Chest* 1980, 78(6):840-844.
- Lawson R.M., Pananathan L., Hurley G., Hinson K.W., Lennox S.G.: Bronchial Adenoma: review of an 18-year experience at the Brompton Hospital. *Thorax* 1976, 31:245-252.
- Wattanabe M., Imamura M., Abe I., Itagaki M., Takahashi H.: A case of multiple peripheral pulmonary carcinoids showing a diffuse lung disease synchronously associated with sigmoid colon cancer. *Can No Rinsho* 1990, 36(15):2580-2586.
- Juettner F.M., Fellbanm C., Popper H., Lehnert M., Neubauer M., Wagner W., Becker H.: Synchronous pulmonary carcinoid tumor and non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. *Thorax* 1989, 44:516-518.
- Arrigoni M.G., Woolner L.B., Bernatz P.E.: Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972, 64:413-419.
- Grote T.H., Macon W.R., Davis B., Greco A.F., Johnson D.H.: Atypical Carcinoid of the lung. A Distinct clinicopathologic Entity. *Chest* 1988, 93(2):370-375.

30. Frigo GG., Iacono C., Puchetti V.: Bronchopulmonary carcinoids: report of nine surgically treated cases. *Ital J Surg Sci* 1988, 18(3):267-273.
31. Thunnissen F.B., Van Eijk J., Baak J.P., Schipper N.W., Vuyterlinde A.M., Breederveld R.S., Meijer S.: Bronchopulmonary Carcinoids and regional lymph node metastases. A quantitative pathologic investigation. *Am J Pathol* 1988, 132(1):119-122.
32. Rael J., Misra R.P.: Carcinoid tumorlet of the bronchus in a child. *South Med J* 1990, 83(9):1104-1105.
33. Magid D., Siegelman S.S., Eggleston J.C., Fishman E.K., Zerhouni E.A.: Pulmonary Carcinoid tumors: CT assessment. *J. Comput Tomogr* 1989, 13(2):244-247.
34. Abdi E.A., Coel R., Bishop S., Bain G.O.: Peripheral Carcinoid tumours of the lung. A clinicopathological study. *J Surg Oncol* 1988, 39(3):190-196.
35. Gould V.E., Lee I., Warren W.H.: Immunohistochemical evaluation of neuroendocrine cells and neoplasms of the lung. *Pathol Res Pract* 1988, 183:200-213.
36. Pant K., Bhagat R., Chawla R., Gupta N., Chokhani R.: Primary carcinoid Tumour of trachea. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1990, 32(3):137-197.
37. Francioni F., Rendina E.A., Venuta F., Pescarmona F., Pe-Giacomo T., Ricci C.: Low grade neuroendocrine tumors of the lung (bronchial carcinoids). 25 year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990, 4(9):472-476.
38. Lalau J.D., Viean D., Tenenbaum F., Wested P.F., Mesmacque A., Lenne F., Quichaud J.: A case of pseudo-Nelson's syndrome: cure of ACTH hepersecretion by removal of a bronchial carcinoid tumor responsible for Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 1990, 13(6):531-537.
39. Pass H.L., Doppman J.L., Nieman L., Storoff M., Vetto J., Norton J.A., Travis W., Chrousos G.P., Oldfield E.H., Culter G.B.Jr.: Mangement of the etropic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann Thorac Surg* 1990, 50(1):52-57.
40. Harris P.E., Bouloux P.M., Wass J.A., Besser G.M.: Successful treatment by chemotherapy for acromegaly associated with ectopic growth hormone releasing hormone secretion from a carcinoid tumor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990, 32(3):315-321.
41. Gremainger P., Hess O.M., Muller A.E., Von Segerrer L., Schneider J., Sutsch G., Siegenthaler W., Heitz P.U.: Bronchial neuroendocrine (carcinoid) tumor causing unilateral left-sided carcinoid heart disease. *Klin Wochenschr* 1991, 69(3):128-133.
42. Bjartell A., Fenger M., Ekman R., Sundler F.: Amidated joining peptide in the human pituitary gut, adrenal gland and bronchial carcinoids. Immunocytochemical and immunochemical evidence. *Peptides* 1990, 11(1):149-161.
43. Naidich D.P.: CT/MR correlation in the evaluation of trancheobronchial neoplasia. *Radiol Clin North Am* 1990, 28(3):555-571.
44. Anderson G., Ludwig M.E., O'Dounell M., Cancia N.: Fine needle aspiration Cytology of Pulmonary carcinoid tumors. *Acta cytol* 1990, 34(4):505-510.
45. Sinner W.N.: Triple fine-needle biopsy of kulchitsky cell carcinomas I.II (bronchial adenomas). *Eur J Radiol* 1988, 8(3):165-171.
46. Salminen U.S., Halttunen P., Miettinen M., Mattila S., Scand J.: Bronchoplastic procedures in the treatment of endobronchial carcinoid tumors. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1990, 24(1):27-32.
47. Toledo J., Roca R., Anton J.A., Martin de Nicolas J.L., Varela G., Yuste P.: Conservative and bronchoplastic resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989, 3(4):288-291.
48. Hallgrímsson J.G., Jonsson T., Johannsson J.H.: Bronchopulmonary carcinoids in Iceland 1955-1984. A retrospective clinical and histopathologic study. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1989, 23(3):275-278.
49. Stanley P.R., Anderson T., Paggiro K.M.: Laser Photosecretion in the preoperative assessment of a bronchial adenoma. *Thorax* 1988, 43(9):741-742.
50. Rodgers B.M., Moazam F., Tablert J.L.J.: Successful cryotherapy of a benign trancheal neoplasm. *Pediatr Surg* 1988, 23(8):771-774.
51. Shaw P.A.: Comparison of immunological deflection of 5-hydroxytryptamine by monoclonal antibodies with standard silver stains, an aid to diagnosing carcinoid tumours. *J. Clin. Pathol.* 1988, 41(3):265-272.
52. Elema J.D., Kenning H.M.: The use of election microscopy for the diagnosis of cancer in bronchial biopsies. *Hum. Pathol.* 1988, 19(3):304-308.
53. Jensen SM., Gardar A.F., Guttitta F., Russell E.K., Linoila R.J.: A comparison of synaptophysin chromogranin and L-dopa decarboxylase as markers for neuroendocrine differentiation in lung cancer cell lines. *Cancer Res.* 1990, 50(18):6068-6074.
54. Blobel G.A., Gould V.E., Moll E., Lee I., Huszar M., Geiger B., Franke W.: Coexpression of Neuroendocrine Markers and Epithelial Cytoskeletal Proteins in Bronchopulmonary Neuroendocrine Neoplasms Laboratory Investigation 1985, 52(1):39-51.
55. al-Saffar N., White A., Moore M., Hasleton P.S.: Immunoreactivity of various peptides in typical and atypical bronchopulmonary carcinoid tumors. *Br. J. Cancer* 1988, 58(6):762-766.
56. Ranchod Mad Levine G.: Spindle-cell carcinoid tumors of the lung. A clinicopathologic study of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980, 4:315-331.
57. Shetlar D.J., Font R.L., Ordonez N., el-Naggar A., Boniuk M.: A clinicopathologic study of three carcinoid tumors metastatic to the orbit. Immunohistochemical ultrastructural and flow cytometric studies. *Ophthalmology* 1990, 97(2):257-264.
58. Balestrazzi E., Di Tonto U., delle Noci N., Blasi M.A.: Metastasis of bronchial carcinoid tumour to choroid. *Ophthalmology* 1989, 98(2):104-109.
59. Mintz S.M., Radecki C.: Metastatic bronchial carcinoid tumor of the soft palate: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988, 46(6):516-518.
60. Powell J.M.: Metastatic carcinoid of bone. Report of

- two cases and review of the literature. *Clin Orthop* 1988, 11(230):266-272.
61. Rossi M.L., Bevan J.S., Fleming K.A., Gruz-Sanchez F.: Pituitary metastasis from malignant bronchial carcinoid. *Tumori* 1988, 74(1):101-105.
 62. Breederveld R.S., Meijer S., Tunnissen F.U., Stam J.: Surgical treatment of bronchopulmonary carcinoid tumours. *Neth. J. Surg.* 1989, 41(4):82-84.
 63. Moetrel C.G., Kvols L.K., Rubin J.: A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor of the malignant carcinoid syndrome. *Cancer* 1991, 67:33-36.
 64. Robertson J.I.: Carcinoid syndrome and serotonin therapeutic effects of ketanserin. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1990, 4 suppl. 1:53-58.
 65. Tunkegar M.F., Turley H., Dunnill M.S., Gatter K.C., Riffer M.A., Harris A.L.: Interleukin 4 receptor expression on human lung tumors and normal lung. *Cancer* 1990, 1.51.1:261-264.
 66. Doppman J.L., Pass H.I., Nieman L.K., Findling J.W., Dwyer A.J., Feuerstein I.M., Ling A., Travis W., Gutler G.B., Chrousos G.P., Loriaux D.L.: Detection of ACTH-Producing Bronchial Carcinoid Tumors. MR. Imaging VS GJ. *AJR* 1991, 156:39-43.
 67. Malchoff C.D., Prth D.N., Abboud C., Carney J.A., Pairello P.C., Carey R.M.: Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone metyrapone and corticotropin-releasing factor. *Am. J. Med.* 1988, 84(4):760-764.
 68. Maasilta P., Tammilehto L., Mattson K., Holsti L.R.: Bronchial carcinoid with a twenty four year natural history. A case report. *Acta Oncol.* 1989, 28(5):715-716.
 69. Jones D.J., Harleston P.S., Moore M.: DNA ploidy in bronchopulmonary carcinoid tumours. *Thorax* 1988, 43:195-199.

Bronchial carcinoid: Diagnosis and follow up in 37 cases

E. ZACHARIADIS, M. ANGELIDOU, C. MELISSINOS, S. LEGAKI, A. KIROUDI-VOULGARI, K. KATIS, F. PALAMIDAS, N. KARAGIANNIDIS, F. APOSTOLOPOULOU

SUMMARY

In this study 37 patients with bronchial carcinoid, diagnosed between 1976 and 1991 at the Sismanoglion General Hospital, are described. Diagnosis was based on histological examination of removed surgical specimens. The follow up range was 1-15 years. The most frequent symptom at admission was coughing (22 patients, 59%) and the most common radiological picture was atelectasy (19 patient, 51%). At bronchoscopy the lesion was described as a mass in 34 patients (92%) and the bronchoscopic impression was that of adenoma in 12 patients (32%) or possible adenoma in 22 patients (59%). Biopsy was taken in 30 patients and it was diagnostic in 26 (87%). Bleeding, more than 100 ml of blood, appeared in 3 patients. Pneumonectomy was judged as necessary in 12 patients (32%), lobectomy in 24 patients (65%) and bronchotomy-bronchoplasty in one patient. Four patients died from metastatic disease 1-5 years after the diagnosis was established and 2 of these patients suffered from carcinoid syndrome. Seventeen patients survived for more than 10 years.

PNEUMON (1991) 1:41-48

Introduction

Bronchial carcinoid is a neoplasm with a distinct clinical picture which has frequently been covered in the international literature because of its uniqueness in histogenesis and bacteriological behavior¹. First of all Muller in 1882 described bronchial carcinoid in material taken at autopsy. In 1987 Hamper distinguished carcinoids from cylindromas, whereas for many years both of these tumors were believed to be bronchial adenoma subtypes. In 1967 the WHO described carcinoids as a distinct entity in the classification of lung neoplasms^{2,3,4}. Carcinoids consist of 1.2% of lung tumors and 8-10% of resectable tumors^{5,6}. It is identified with character-

istic morphological findings at common or electronic microscopy and recently immunohistochemistry has been particularly useful⁷⁻¹¹. Factors related to carcinoid prognosis are histological differentiation (typical or atypical appearance), its infiltration to surrounding tissues, the presence of metastases, its location (central or peripheral) and finally its size¹²⁻¹⁴. In the studies published to date, there is much discussion concerning the significance of bronchoscopy in its diagnosis and biological behavior¹⁵⁻¹⁷) In this study we have described our experience in diagnosing and managing a significant number of patients with bronchial carcinoid.

Material and Methods

We studied 37 patients with bronchial carcinoid

2nd Department of Pneumonology, Sismanoglion General Hospital.

diagnosed between 1976 and 1991 at our hospital. Twenty were men and 17 women with a mean age of 41 years (range 16-66). Table 1 shows some demographic data of these patients. The diagnosis was established by histological examination of surgically removed material. At common microscopy, H and E stain, the morphological characteristics were recognised. Clinical findings, radiological findings and bronchoscopy pictures, the kind of operation and histological findings were stored according to the protocol, from the day of diagnosis until the present or the day of death. All patients had a six monthly clinical and radiological follow up for the first 3 years and thereafter once every year. When there was suspicion of relapse the patients had bronchoscopy and CT scan and when there were indications of metastatic disease the patients had CT scan, measurement of 5-HIAA in 24 hour urine collection and also bone check.

Table 1. AGE DISTRIBUTION (DECADES) OF 37 PATIENTS WITH BRONCHIAL CARCINOID.

| Ages | No of patients |
|-------|----------------|
| 1—19 | 2 |
| 20—29 | 3 |
| 30—39 | 13 |
| 40—49 | 12 |
| 50—59 | 3 |
| 60—69 | 4 |

Results

The 37 patients studied constitute 2% of 1770 patients with primary lung tumors who were diagnosed over the same period in our hospital.

Clinical Findings

The most common symptoms at admission were: coughing, haemoptesis, episodes of fever, sputum production, dyspnea and thoracic pain. One patient was asymptomatic (Table 2). The duration of symptoms varied from 10 days to 15 years. The majority of patients had symptoms from 3 months to 3 years with exacerbation of old or new symptoms prior to admission. Chest examination was pathological in 28/37 patients. In 17 patients a different diagnosis had been established prior to admission according to clinical and radiological findings. The

Table 2. MAIN SYMPTOMS AT ADMISSION.

| Symptoms | No of patients | |
|-------------------|----------------|-------|
| Coughing | 22 | 59,5% |
| Haemoptesis | 14 | 37,8% |
| Episodes of fever | 12 | 32,4% |
| Sputum | 8 | 21,6% |
| Dyspnea | 5 | 13,5% |
| Chest pain | 4 | 10,8% |
| Wheezing | 1 | 2,7% |

most common diagnosis in these patients was tuberculosis and bronchiectasy (Table 3).

Radiological finding

Chest X-ray was abnormal in all cases but one. The most frequent finding was atelectasis and then consolidation (Table 4). Ten of the patients with abnormal chest X-ray had simple tomography and in 6 endobronchial tumor was recognised which caused an interruption in the bronchial tree. The remaining 27 patients, including the patient with

Table 3.

| Previous diagnoses | No of patients |
|----------------------|----------------|
| T.B. | 5 |
| Bronchiectasis | 4 |
| Pneumonia | 3 |
| Bronchitis | 2 |
| Asthma | 1 |
| Middle lobe syndrome | 1 |
| Pulmonary infection | 1 |

Table 4.

| Radiological findings | No of patients | |
|-----------------------|----------------|-------|
| Atelectasis | 19 | 51,4% |
| Hilar enlargement | 10 | 27,0% |
| Consolidation | 6 | 16,2% |
| Shadowing central | 3 | 8,1% |
| peripheral | 1 | 2,7% |
| Normal chest X-ray | 1 | 2,7% |

normal chest X-ray, were studied with CT scan and this examination was abnormal in all cases. In one case there were indications of lymph node involvement. In the case of the patient with normal chest X-ray, an endobronchial stalked carcinoid in the left main bronchus was recognised. In 4 patients who had simple tomography bronchography was performed and the main finding was obstruction at the level of damage.

Other findings

Various blood tests gave no particular findings which could be related to the disease. In 8 cases we measured 5-HIAA preoperatively in 24h urine collection and this was found to be normal. No patient had the carcinoid syndrome at the time of diagnosis.

Bronchoscopy

Twelve patients had bronchoscopy with a straight non-flexible bronchoscope whereas the rest were examined with a flexible instrument. In the group of 36 patients there was visible endobronchial damage, whereas the examination was negative in the case of peripheral carcinoid despite the fact that it was performed with a flexible instrument. Polypoid mass was described in 34 cases. The examiner's impression was that of adenoma in 12 patients, possible adenoma in 22 patients and cancer in 2 patients.

Table 5.

| <i>Bronchoscopic findings</i> | <i>No of patients</i> |
|-------------------------------|-----------------------|
| Type of damage | |
| Mass | 34 |
| Mucosal infiltration | 2 |
| Invisible | 1 |
| Macroscopic diagnosis | |
| Adenoma | 12 |
| Possible adenoma | 22 |
| Bronchial carcinoma | 2 |

Biopsy was taken in 30 patients and final diagnosis was achieved in 26 patients (87%). Cytology of brushings and sputum was done in all patients. The findings were compatible with the diagnosis in 2 cases, whereas 3 more cases were judged suspicious for malignancy. Three patients had bleeding after bronchoscopy (more than 100 ml of blood). In

one of these patients laser haemostasis was necessary. Neoplasm location is shown in Fig. 1.

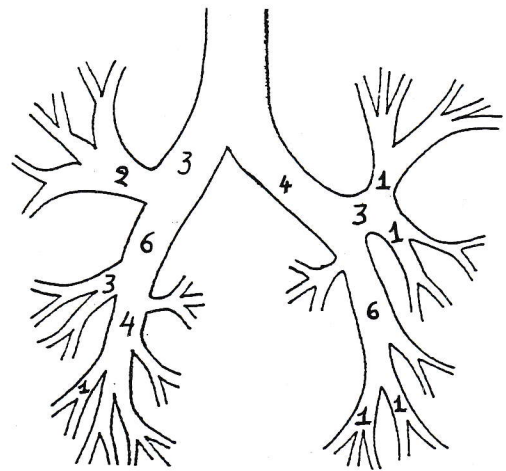


Fig. 1: Localisation of neoplasm' according to bronchoscopy in 36 patients.

Surgical management

During preoperative checking in one patient there were indications of lymph node involvement, whereas there were no indications of metastasis in 36 patients. Surgical management was the treatment of choice, aiming at tumor removal and preservation of as much pulmonary parenchyma as possible. The kind of operation was decided according to tumor location, its spreading as well as the degree of damage of pulmonary parenchyma. Pneumonectomy was necessary in 12 patients, lobectomy in 24 patients and bronchotomy-bronchoplasty in 1 patient who had a small stalked carcinoma. We did not have any deaths or significant complications post-operatively. The kind of operation is described in Fig. 2.

Histological findings

Histology was positive in all 37 cases. In 31 cases there was a typical central carcinoid with endobronchial spreading, whereas in 2 cases of typical carcinoid there was infiltration of bronchus and pulmonary parenchyma. Most carcinoids had a diameter of 2-3 cm (range 2.5-6 cm). Thirty seven neoplasms had a smooth and polypoid appearance, whitish and white-brownish colour and hard, elastic or semi-hard consistency. Regional lymph node involvement gave one typical and 2 atypical carcinoids. The histological picture was typical of carcinoid in 88 patients. Neoplastic cells were similar with grainy protoplasm and nearly-round

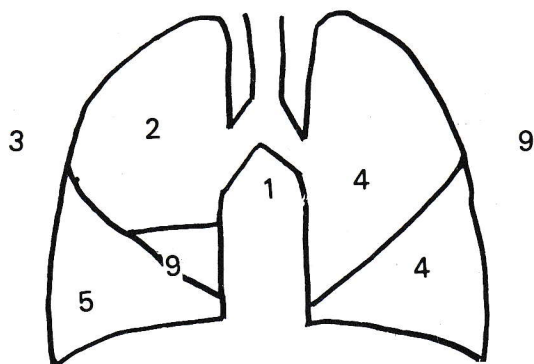


Fig. 2: Type of surgery
 12 Pneumonectomies (9 left, 3 right)
 24 Lobectomies (according to numbers)
 1 Bronchotomy-bronchoplasty

central nucleus. Mitoses were rare in all typical carcinoids (Fig. 3). neoplastic cells in atypical carcinoids had increased cell and nuclear polymorphy, pale nucleus and frequent mitoses (Fig. 4). In all atypical cases and in addition in 3 typical cases, apart from the H and E stain, histochemistry and immunohistochemistry was needed to establish diagnosis to differentiate from oat cell carcinoma. In the case of peripheral carcinoid, the differential diagnosis was made from adenocarcinoma.

Follow up

Thirty two patients have been followed up to date and show no symptoms of their disease. In one patient with upper left lobectomy pneumonectomy was required 2 years later due to tumor recurrence. One of the two patients who had both bronchial and pulmonary infiltration has been followed up for 7 years without any signs of relapse. Four patients survived for more than 15 years, 17 more than 10 years and 24 more than 5 years. Five patients died, of whom one died of a stroke 15 years after the

operation without signs of relapse. The remaining 4 died 1-5 years after operation because of metastatic disease and 2 of these patients developed the carcinoid syndrome. Demographic data for these patients are given in Table 6.

Discussion

Bronchial carcinoid is a relatively rare neoplasm, affecting both sexes with the same frequency although in some cases females are most affected¹⁸⁻¹⁹. The fourth decade is the most frequently affected age although the range is very wide (3 and 78 years). It is extremely rare in black people²⁰. In our hospital bronchial carcinoids represented 2% of all primary tumors with a slight preponderance of males. Mean age was 44 years in men and 37 in females. Thirty patients (81%) were less than 41 years of age. Some theories have appeared concerning the oncogenesis of bronchocarcinoma and its relationship to oat cell carcinoma. The strongest theory is that of Pearse according to which the stem cell of carcinoids and generally of apudomas come from neuroendocrinically programmed cells of epiblasts, which migrated in the endogerm before the creation of neural acrolophy and its produce. Today it is accepted that carcinoids come from Kultschintsky cells, which, due to their ability to reduce silver salts and the presence of neurosecretory granules in their protoplasm, have been classified in the peripheral section of the APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) system and therefore carcinoids were classified as apudomas²¹⁻²³. For many years bronchial carcinoids were considered as bronchial adenoma. The term bronchial adenoma is still used today and includes

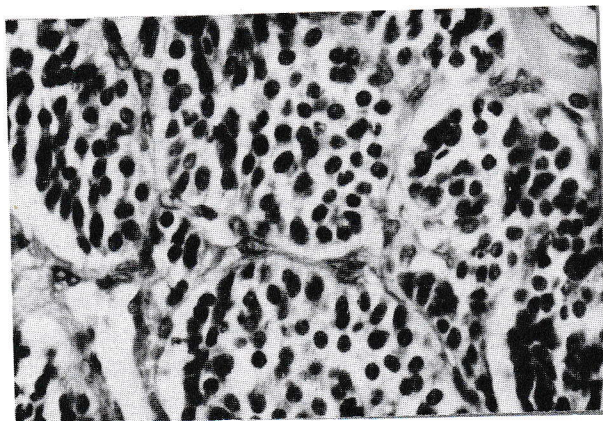


Fig. 3: Typical carcinoid with even cells L x 40.

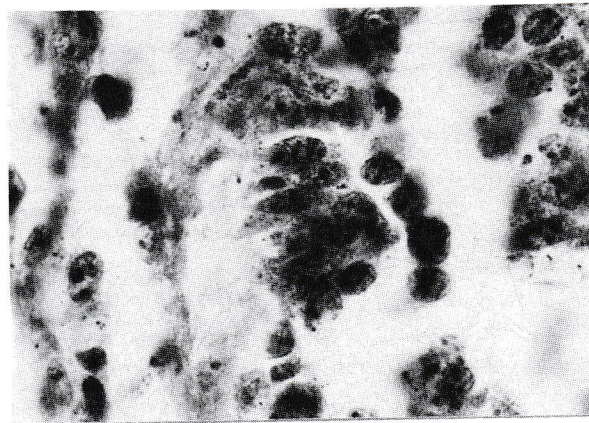


Fig. 4: Atypical carcinoid (H and C x 40).

Table 6. CHARACTERISTICS OF 4 PATIENTS WHO DIED FROM THE DISEASE.

| No | Histological classification | Surgical findings | | Relapse | 5—HIAA | Relapse time | Total survival |
|-----|-----------------------------|--|------------------------|-------------------|--------|--------------|----------------|
| | | Bronchial and parenchymal infiltration | Lymph node involvement | | | | |
| 1.* | atypical | + | Peribronchial, hilar | liver | ↑ | 8 months | 1 year |
| 2. | atypical | + | peribronchial, hilar | liver | — | 10 months | 1 year |
| 3. | atypical | + | (—) | mediastinum bones | — | 3,5 years | 5 years |
| 4. | typical | + | peribronchial | liver | ↑ | 2 years | 4 years |

* Mediastinal radiotherapy was given after surgery.

carcinoids (89%), cylindromata (8%), the mucal epidermal tumors (2%) and mixed tumors (1%)^{24,25}. The natural history of carcinoids is long and some cases of coexistence with other diseases have been described^{26,27}. According to microscopic and macroscopic findings carcinoids are classified as typical and atypical. Atypical, which according to some researchers are approximately 10%, were described for the first time by Engelbreth-Holm in 1944 and classified as a distinct entity by Arrigoni in 1972. Histological findings are sufficient to distinguish between carcinoid tumor and oat cell carcinoma. However, a serious differential problem might exist in the case of atypical carcinoid²⁹.

The clinical picture depends on carcinoids' location and its biological behaviour. Clinical findings might be few and appear sporadically. Central carcinoid location is most common (90%) and the symptoms such as coughing, dyspnea and haemoptosis are early and noisy³⁰. Symptoms are mainly due to partial or total bronchial obstruction. Haemoptosis, when present, is usually large and begins and ends abruptly³¹. Peripheral carcinoids may be single or multiple, are usually discovered by chance and they have either non or few clinical findings. Their differential diagnosis includes adenocarcinoma, other mesenchymal tumors as well as tumorlets. The latter are usually strictly located hyperplasia of spindle cells, which usually accompany peripheral carcinoids or small independent carcinoid neoplasms³²⁻³⁴. In our series the clinical findings are in full agreement with those of other published series. It is of interest that in 17 cases another disease had been diagnosed, usually tuberculosis or bronchiectasy. The mildness and chronicity of symptoms, which in 3 cases was more

then 10 years, justify the trend for diagnosing relapsing respiratory infections^{35,36}.

Endocrine disorders are relatively rare and when present are connected to liver metastases which are usually atypical carcinoids. Apart from the carcinoid syndrome, which is generally not more than 1-2%, Cushing's syndrome, Zollinger-Ellison syndrome, acromegaly and other manifestations of multiple endocrine adenomatoses have been described. These manifestations are due to the secretion of substances such as 5-hydroxytryptamine, bradikinin, prostaglandins, calcitonin, corticotrophin, bombesin, somatostatin etc. All these substances are destroyed, to a substantial degree, by lung amine oxydases and for this reason endocrine disorders are rare in the case of bronchial carcinoid. In addition cardiac manifestations are rare³⁷⁻⁴². Among our patients, 2 had the carcinoid syndrome with liver metastases and increased 5-HIAA excretion in the urine.

Atelectasy was the most common radiological finding (51%) whereas chest X-ray was negative in the case of a small stalked carcinoid. The significance of simple tomography must be stressed, particularly its superiority over the CT scan as far as the evaluation of damage located at central bronchi is concerned. CT scan showed non-specific findings, whereas it recognised lymph node involvement, with lymph nodes greater than 2 cm in diameter, in one of the 2 cases in which lymph nodes were found at operation.

Biopsies taken during bronchoscopy were diagnostic in 87% whereas the bronchoscopic picture was correct in 94%. In all 6 cases in which biopsy was not taken because of the fear of bleeding, the bronchoscopic picture was suggestive of adenoma. The high diagnostic value of bronchoscopy in our

study is in agreement with the international experience and it is explained by the central location of the tumor^{4,25}. In 3 cases bleeding appeared during biopsy which stresses the possibility of haemorrhage during biopsy^{4,30}. Cytology of sputum and bronchoscopic samples were negative in the vast majority and this was due to the fact that the neoplasm is covered by normal epithelium which is not easily exfoliated. Recent studies refer to positive cytology diagnosis in peripheral carcinoids using a fine needle transthoracically^{44,45}.

As far as the surgical management is concerned, the best choice is early radical excision of the tumor. Lobectomy or pneumonectomy is performed when we suspect spreading of the disease to the lungs, regional lymph node involvement, or recurrent infections which have damaged the pulmonary parenchyma^{18,30,46,48}. In case surgical intervention is impossible laser ablation, cryotherapy or destruction of the lesion by heater probe is performed^{49,50}. In our series the most common operation was lobectomy (65%), followed by pneumonectomy³⁰ and in 1 case bronchotomy-bronchoplasty was performed.

In patients who underwent surgical management good prognosis with a five year survival was the rule in the majority of cases (90%). A substantial percentage of patients remain asymptomatic 10 years after the operation. Recently there have been some reports confirming survival 30 years after operation^{4,48}. The different estimations concerning the malignancy of carcinoids are probably due to the difficulty in differential diagnosis between carcinoids and other malignant tumors of the bronchial tree^{51,52}. Immunohistochemistry is of significant value in recognising carcinoids. By this method positiveness has been described for cytokeratin, serotonin, enolase, neurofilaments and Leu-7^{7,9,10,11,53-55}. In the case of typical central carcinoid without regional lymph node involvement the 10 year survival reaches almost 100%. When there is lymph node involvement the 5 year survival is 9%^{18,19}. Peripheral carcinoids with spindle cells have stronger metastatic behavior compared to central carcinoids and tumorlets⁵⁶. Distal metastases refer to lymph nodes, liver, adrenals, eye pituitary gland and spinal cord^{31,38,57-59}. Even when metastases develop, survival is long due to the fact that they develop slowly like the primary tumor^{60,61}. Atypical carcinoids show an increased metastatic possibility and shorter survival. In this case metastases appear in approximately 70% of cases and 30% of patients die within the first 5 years. Some have described distal metastases from atypical carcinoids as late as 15 years after diagnosis^{25,28,62}. Selective cannulation

of the hepatic artery and embolisation has been proposed for metastases in the liver, and management of the clinical syndrome with cortisone, α -adrenergic blockers, somatostatin and other substances still at an experimental level. Recently, chemotherapy and radiotherapy have been proposed for management with satisfactory results. Additionally, interferon and interleukins have been tried out⁶³⁻⁶⁷. In our study all 3 patients with atypical carcinoids died. Only 1 patient of those with typical carcinoids died 4 years after diagnosis whereas all other patients are alive and well without any sign of recurrence of disease. Our results concerning survival agree with those in the international literature^{29,68}. The potential malignant behavior of carcinoids is related to various factors. In studies, using immunohistochemistry, more aggressive malignant behavior has been found in carcinoids positive for CEA, as judged by the more frequent involvement of regional lymph nodes. On the other hand recent studies stress the significance of flow cytology as a prognostic marker for biological behavior of carcinoids^{12,31,57,69}.

In conclusion, in our study we found that carcinoids represented 2% of primary lung tumors. The location was mainly central, and atypical carcinoids represented 80% of the total group. Bronchoscopy and biopsy contributed greatly to the diagnosis. Lobectomy was the most common operation. The clinical course of patients with typical carcinoids was relatively good compared to patients with atypical carcinoids all of whom died within the first 5 years.

REFERENCE

1. Torre M., Barberis M., Bohacina E., Belloni R.: Typical and atypical bronchial carcinoids. *Resp Med* 1989, 83, 4:305-308.
2. Forster B.B., Muller N.L., Miller R.R., Nelemsi B., Evans G.: Neuroendocrine carcinomas of the lung. Clinical, radiologic and pathologic correlation. *RadioLOGY* 1989, 170(2):441-445.
3. The World Health Organization. Histological Typing of Lung Tumours. In *Am J Clin Path* 1982, 77:123-132.
4. Hurt R., Bates M.: Carcinoid tumours of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax* 1984, 39:617-623.
5. Lima R.: Bronchial Adenoma Clinicopathologic Study and Results of Treatment. *Chest* 1980, 77(1):81-84.
6. Rozenman J., Pausner R., Lieberman Y., Gamsu G.: Bronchial Adenoma. *Chest* 1987, 92(1):145-147.
7. Alvarez-Fernandez E.: Intracytoplasmic Fibrillary Inclusions in Bronchial Carcinoid. *Cancer* 1980, 46:144-151.
8. Martin J.M.E., Maung R.J.: Differential Immunohisto-

- chemical Reactions of Carcinoid Tumors. Human Pathology 1987, 18(9):941-945.
9. Christen B., Trozanowski J.W., Pietra G.G.: Immunohistochemical Demonstration of Phosphorylated and Nonphosphorylated Subunits in Human Pulmonary Carcinoids. Human Pathology 1987, 18(10):997-1001.
 10. Lehto V.P., Miettinen M., Dahl D., PHD, Virtanen I.: Bronchial Carcinoid Cells Contain Neural-Type Intermediate Filaments. Cancer 1984, 54:624-628.
 11. Lehto V.P., Miettinen M., Virtanen I.: A dual expression of cytokeratin and neurofilaments in Bronchial Carcinoid cells. Int J Cancer 1985, 35:421-425.
 12. Bishopric G.A., Ordonez N.G.: Carcinoembryonic antigen in primary Carcinoid Tumors of the Lung. Cancer 1986, 58:1316-1320.
 13. Warren W.H., Faber P.F., Could V.E.: Neuroendocrine neoplasms of the lung. A clinicopathologic update. The J Thorac Cardiovasc Surg 1989, 98:321-332.
 14. Neal M.H., Kosinski R., Cohen P., Orenstein J.M.: A typical Endocrine Tumors of the Lung: A Histologic, Ultrastructural and Clinical Study of 19 cases. Human Pathology 1986, 17(12):1264-1277.
 15. Kennedy A.: The diagnosis of Pulmonary Carcinoid Tumors Br J Dis Chest 1979, 73:71-80.
 16. Bernstein C., McCoe J., Lertzman M.: Recurrent Bronchial Carcinoid Tumor. Chest 1989, 95:693-694.
 17. Rea F., Binda R., Spreafico G., Calabro F., Bonavina L., Cipriani A., Vittoria G., Fassina A., Sartori F.: Bronchial carcinoids: a review of 60 patients. Ann Thorac Surg 1989, 47(3):412-414.
 18. Okike N., Bernatz P., Woolner L.B.: Carcinoid tumors of the lung. Ann Thorac Surg 1976, 22:270-275.
 19. Aberg T., Blondal T., Nou E., Malmaeus J.: The choice of operation for bronchial carcinoids. Ann Thorac Surg 1981, 32:19-22.
 20. Wilkins E.W.Jr., Darling R.C., Soutter L., Sniffen R.C.: A continuing Clinical Survey of the adenomas of the trachea and bronchus in a general hospital. J Thorac Cardiovasc Surg 46:279-285.
 21. Pearse A.G.E.: APUD. Concept, Tumors, Molecular, Markers and Amyloid. Mikroskopie (Wien) 36:257-275.
 22. Paladugu R.R., Benfield J.R., Park H.Y., Ross R.K., Teplitz R.L.: Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas. A new classification Scheme for Typical and atypical carcinoids. Cancer 1985, 55:13030-1311.
 23. Linoila R.I., Mulchine J.L., Steinberg S.M., Funa K., Matthews M.J., Cotelingam J.D., Gardar A.F.: Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine Lung Carcinomas. Am J Clin Pathol 1988, 90(6):641-652.
 24. Blondal T., Grinelius L., Nou E., Wilander E., Aberg T.: Argyrophil Carcinoid Tumors of the Lung. Incidence Clinical Study and follow up of 46 patients. Chest 1980, 78(6):840-844.
 25. Lawson R.M., Pananathan L., Hurley G., Hinson K.W., Lennox S.G.: Bronchial Adenoma: review of an 18-year experience at the Brompton Hospital. Thorax 1976, 31:245-252.
 26. Watanabe M., Imamura M., Abe I., Itagaki M., Takahashi H.: A case of multiple peripheral pulmonary carcinoids showing a diffuse lung disease synchronously associated with sigmoid colon cancer. Can No Rinsho 1990, 36(15):2580-2586.
 27. Juetter F.M., Fellbanm C., Popper H., Lehnert M., Neubauer M., Wagner W., Becker H.: Synchronous pulmonary carcinoid tumor and non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. Thorax 1989, 44:516-518.
 28. Arrigoni M.G., Woolner L.B., Bernatz P.E.: Atypical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1972, 64:413-419.
 29. Grote T.H., Macon W.R., Davis B., Greco A.F., Johnson D.H.: Atypical Carcinoid of the lung. A Distinct clinicopathologic Entity. Chest 1988, 93(2):370-375.
 30. Frigo G.G., Iacono C., Puchetti V.: Bronchopulmonary carcinoids: report of nine surgically treated cases. Ital J Surg Sci 1988, 18(3):267-273.
 31. Thunnissen F.B., Van Eijk J., Baak J.P., Schipper N.W., Vyerterlinde A.M., Breederveld R.S., Meijer S.: Bronchopulmonary Carcinoids and regional lymph node metastases. A quantitative pathologic investigation. Am J Pathol 1988, 132(1):119-122.
 32. Rael J., Misra R.P.: Carcinoid tumorlet of the bronchus in a child. South Med J 1990, 83(9):1104-1105.
 33. Magid D., Siegelman S.S., Eggleston J.C., Fishman E.K., Zerhouni E.A.: Pulmonary Carcinoid tumors: CT assessment J. Comput Tomogr 1989, 13(2):244-247.
 34. Abdi E.A., Coel R., Bishop S., Bain G.O.: Peripheral Carcinoid tumours of the lung. A clinicopathological study. J Surg Oncol 1988, 39(3):190-196.
 35. Gould V.E., Lee I., Warren W.H.: Immunohistochemical evaluation of neuroendocrine cells and neoplasms of the lung. Pathol Res Pract 1988, 183:200-213.
 36. Pant K., Bhagat R., Chawla R., Gupta N., Chokhani R.: Primary carcinoid Tumour of trachea. Indian J Chest Dis Allied Sci 1990, 32(3):137-197.
 37. Francioni F., Rendina E.A., Venuta F., Pescarmona F., Pe-Giacomo T., Ricci C.: Low grade neuroendocrine tumors of the lung (bronchial carcinoids). 25 year experience. Eur J Cardiothorac Surg 1990, 4(9):472-476.
 38. Lalau J.D., Viean D., Tenenbaum F., Wested P.F., Mesmacque A., Lenne F., Quichaud J.: A case of pseudo-Nelson's syndrome: cure of ACTH hypersecretion by removal of a bronchial carcinoid tumor responsible for Cushing's syndrome. J Endocrinol Invest 1990, 13(6):531-537.
 39. Pass H.I., Doppman J.L., Nieman L., Storoff M., Vetto J., Norton J.A., Travis W., Chrousos G.P., Oldfield E.H., Culter G.B.Jr.: Management of the atrophic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. Ann Thorac Surg 1990, 50(1):52-57.
 40. Harris P.E., Bouloux P.M., Wass J.A., Besser G.M.: Successful treatment by chemotherapy for acromegaly associated with ectopic growth hormone release.

- ing hormone secretion from a carcinoid tumor. Clin Endocrinol (Oxf) 1990, 32(3):315-321.
41. Gremainger P., Hess O.M., Muller A.E., Von Segerrer L., Schneider J., Sutsch G., Siegenthaler W., Heitz P.U.: Bronchial neuroendocrine (carcinoid) tumor causing unilateral left-sided carcinoid heart disease. Klin Wochenschr 1991, 69(3):128-133.
 42. Bjartell A., Fenger M., Ekman R., Sundler F.: Amidated joining peptide in the human pituitary gut, adrenal gland and bronchial carcinoids. Immunocytochemical and immunochemical evidence. Peptides 1990, 11(1):149-161.
 43. Naidich D.P.: CT/MR correlation in the evaluation of trancheobronchial neoplasia. Radiol Clin North Am 1990, 28(3):555-571.
 44. Anderson G., Ludwing M.E., O'Donnell M., Cancia N.: Fine needle aspiration Cytology of Pulmonary carcinoid tumors. Acta cytol 1990, 34(4):505-510.
 45. Sinner W.N.: Triple fine-needle biopsy of kulchitsky cell carcinomas I.II (bronchial adenomas). Eur J Radiol 1988, 8(3):165-171.
 46. Salminen U.S., Halttunen P., Miettinen M., Mattila S., Scand J.: Bronchoplastic procedures in the treatment of endobronchial carcinoid tumors. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1990, 24(1):27-32.
 47. Toledo J., Roca R., Anton J.A., Martin de Nicolas J.L., Varela G., Yuste P.: Conservative and bronchoplastic resection for bronchial carcinoid tumors. Eur J Cardiothorac Surg 1989, 3(4):288-291.
 48. Hallgrimsson J.G., Jonsson T., Johannsson J.H.: Bronchopulmonary carcinoids in Iceland 1955-1984. A retrospective clinical and histopathologic study. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1989, 23(3):275-278.
 49. Stanley P.R., Anderson T., Paggiario K.M.: Laser Photosecretion in the preoperative assessment of a bronchial adenoma. Thorax 1988, 43(9):741-742.
 50. Rodgers B.M., Moazam F., Tablert J.L.J.: Successful cryotherapy of a benign trancheal neoplasm. Pediatr Surg 1988, 23(8):771-774.
 51. Shaw P.A.: Comparison of immunological defection of 5-hydroxytryptamine by monoclonal antibodies with standard silver stains, an aid to diagnosing carcinoid tumours. J. Clin. Pathol. 1988, 41(3):265-272.
 52. Elema J.D., Kenning H.M.: The use of election microscopy for the diagnosis of cancer in bronchial biopsies. Hum. Pathol. 1988, 19(3):304-308.
 53. Jensen SM., Gardar A.F., Guttitta F., Russell E.K., Linoila R.J.: A comparison of synaptophysin chromogranin and L-dopa decarboxylase as markers for neuroendocrine differentiation in lung cancer cell lines. Cancer Res. 1990, 50(18):6068-6074.
 54. Blobel G.A., Gould V.E., Moll E., Lee I., Huszar M., Geiger B., Franke W.: Coexpression of Neuroendocrine Markers and Epithelial Cytoskeletal Proteins in Bronchopulmonary Neuroendocrine Neoplasms Laboratory Investigation 1985, 52(1):39-51.
 55. al-Saffar N., White A., Moore M., Hasleton P.S.: Immunoreactivity of various peptides in typical and atypical bronchopulmonary carcinoid tumors. Br. J. Cancer 1988, 58(6):762-766.
 56. Ranchod Mad Levine G.: Spindle-cell carcinoid tumors of the lung. A clinicopathologic study of 35 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1980, 4:315-331.
 57. Shetlar D.J., Font R.L., Ordonez N., el-Naggar A., Boniuk M.: A clinicopathologic study of three carcinoid tumors metastatic to the orbit. Immunohistochemical ultrastructural and flow cytometric studies. Ophthalmology 1990, 97(2):257-264.
 58. Balestrazzi E., Di Tonto U., delle Noci N., Blasi M.A.: Metastasis of bronchial carcinoid tumour to choroid Ophthalmology 1989, 98(2):104-109.
 59. Mintz S.M., Radecki C.: Metastatic bronchial carcinoid tumor of the soft palate: report of a case. J Oral Maxillofac Surg. 1988, 46(6):516-518.
 60. Powell J.M.: Metastatic carcinoid of bone. Report of two cases and review of the literature. Clin Orthop 1988, 11(230):266-272.
 61. Rossi M.L., Bevan J.S., Fleming K.A., Gruz-Sanchez F.: Pituitary metastasis from malignant bronchial carcinoid. Tumori 1988, 74(1):101-105.
 62. Breederveld R.S., Meijer S., Tunnissen F.U., Stam J.: Surgical treatment of bronchopulmonary carcinoid tumours Neth. J. Surg. 1989, 41(4):82-84.
 63. Moetrel C.G., Kvols L.K., Rubin J.: A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor of the malignant carcinoid syndrome. Cancer 1991, 67:33-36.
 64. Robertson J.I.: Carcinoid syndrome and serotinin therapeutic effects of ketanserin. Cardiovasc. Drugs Ther. 1990, 4 suppl. 1:53-58.
 65. Tunkegar M.F., Turley H., Dunnill M.S., Gatter K.C., Riffer M.A., Harris A.L.: Interleukin 4 receptor expression on human lung tumors and normal lung. Cancer Res. 1990, 50:261-264.
 66. Doppman J.L., Pass H.I., Nieman L.K., Findling J.W., Dwyet A.J., Feuerstein I.M., Ling A., Travis W., Gutler G.B., Chrousos G.P., Loriaux D.L.: Detection of ACTH-Producing. Bronchial Carcinoid Tumors. MR. Imaging VS GJ. AJR 1991, 156:39-43.
 67. Malchoff C.D., Prth D.N., Abboud C., Carney J.A., Pairolero P.C., Carey R.M.: Ectropic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone metyrapome and corticotropia-releasing factor Am. J. Med. 1988, 84(4):760-764.
 68. Maasilta P., Tammilehto L., Mattson K., Holsti L.R.: Bronchial carcinoid with a twenty four year natural history. A case report. Acta Oncol. 1989, 28(5): 715-716.
 69. Jones D.J., Harleston P.S., Moore M.: DNA ploidy in bronchopulmonary carcinoid tumours. Thorax 1988, 43:195-199.

Δύσπνοια προοδευτικά αυξανόμενη σε ασθενή με χειρουργημένο Ca δεξιάς ρινικής κόγχης

Γ. ΚΟΥΤΡΑΣ, Ε. ΚΑΣΤΑΝΑΚΗΣ, Ε. ΤΣΙΑΝΤΟΥ, Ν. ΠΕΓΙΟΥ, Ν. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΙΔΗΣ, Γ. ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ

1. Ιστορικό

Ασθενής, ηλικίας 62 ετών, μηχανικός πλοίων μέχρι το 1973 και στη συνέχεια ιδιοκτήτης βιοτεχνίας υφαντουργίας μέχρι σήμερα. Καπνιστής από ηλικία 18 ετών, μέχρι το 1985, 40 τσιγάρων ημερησίως. Εισάγεται στο Τμήμα μας για δύσπνοια.

Από το ατομικό αναμνηστικό: Έμφραγμα μυκαρδίου το 1985. Καρκίνωμα αμετάπλαστου τύπου δεξιάς ρινικής κόγχης, χειρουργηθέν τον Ιούνιο του 1989.

Παρούσα Νόσος

Ο ασθενής προ 3μήνου παρουσιάζει δύσπνοια στην κόπωση και την κατάκλιση χωρίς πυρετό, βήχα ή απόχρεμψη. Μία εβδομάδα αργότερα παρουσιάζει πτώση του αριστερού βλεφάρου, δυσαρθρία και διαταραχές στην κατάποση. Στο ΗΚΓ παρουσιάζει αρρυθμία με έκτακτες κοιλιακές συστολές και παίρνει αγωγή με Mexitil, Lasix και Digoxin, με βελτίωση της δύσπνοιας, η οποία όμως δεν εξαφανίσθηκε, ενώ επίσης παρουσιάζει βελτίωση της πτώσης του αρ. βλεφάρου.

2. Φυσική εξέταση

Κατά την είσοδο:

Άτομο αρτιμελές, με όψη καλή και στη θρέψη μέτρια παχυσαρκία. Α.Π. = 140/80 mmHg. Σφύξεις = 80/min. Αναπνοές = 18/min. Θερμοκρασία 37⁰ C.

Αναπνευστικό: Επικρουστική αμβλύτητα στις βάσεις ιδίως αριστερά. Ακροαστικώς σιγή αριστερής βάσης και μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος δεξιά. Επιπρόσθετοι ήχοι δεν ακούγονται.

Νευρικό: Δυσαρθρία, πτώση του αριστερού βλεφάρου

ρου ενίοτε, δυσχέρεια στην κατάποση.

Τενόντια αντανάκλαστικά = κ.φ., μυϊκός τόνος = κ.φ., αισθητικότητα = κ.φ., ισοκορμία, Babinski = αδιάφορο, Romberg = αρνητικό, κλόνος δεν υπάρχει.

ΩΡΛ εξέταση: υποκινητικότητα άμφω φωνητικών χορδών. Οπισθία ρινοσκόπηση = ουδέν.

Πεπτικό: ουδέν.

3. Εργαστηριακά ευρήματα

Αιματολογικός έλεγχος: Αιματοκρίτης = 46,8%, Λευκά = 7.800 (Π = 55 %, Η = 1%, ΜΜ = 6 Λ = 38%), ΤΚΕ = 3.

Βιοχημικός έλεγχος: Σάκχαρο = 5,9, Ουρία = 7,5, Κρεατινίνη = 94,7, Na = 150, K = 3,8, Αλκαλική φωσφατάση = 51, SGOT = 22, SGPT = 21, LDH = 128, γGT = 23,8, CK = 92, Ca = 2,4, Π = 1,16, Ουρικό οξύ = 0,45.

Αέρια αίματος: pH = 7,404, PCO₂ = 42, PO₂ = 58, FiO₂ = 0,21.

Γενική ούρων: κ.φ.

Καλλιέργεια πτυέλων για κοινά μικρόβια: αρνητική.

Καλλιέργεια πτυέλων για β-Koch: αρνητική.

Κυτταρολογικές πτυέλων: αρνητικές.

Σπιρομέτρηση: VC = 1470 (43%), FEV₁ = 1060 (40%), FEV₁/VC = 95%.

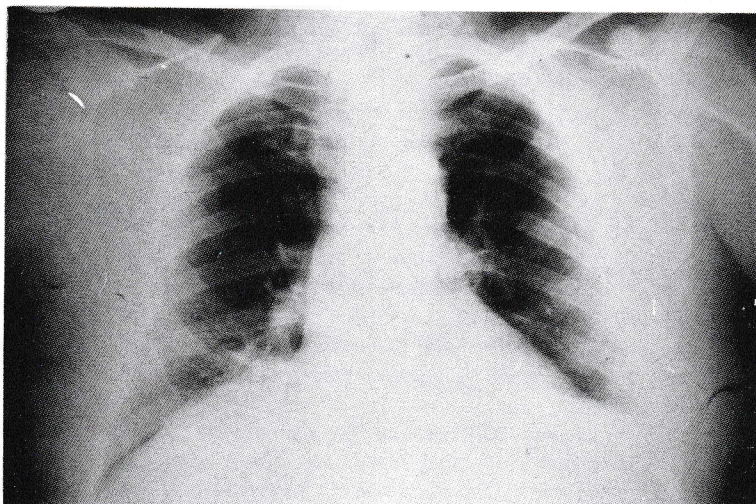
Ακτινογραφία θώρακος: Εικόνα 1 και 2.

4. Ανάγνωση ακτινογραφίας θώρακα

Τριγωνική σκίαση δεξιού μέσου λοβού και σκίαση του οπισθίου τμήματος του δεξιού κάτω λοβού.

Ανύψωση ημιδιαφραγμάτων.

Μικρού βαθμού διεύρυνση του μεσοθωρακίου.



Εικόνα 1



Εικόνα 2

5. Διαφορική διάγνωση

1. Σύνδρομο καρκινοματώδους μυασθένειας (*S. Eaton Lambert*)

Υπέρ: Καρκίνωμα δεξιάς ρινικής κόγχης.

Κατά: Το σύνδρομο σχετίζεται κυρίως με νεόπλασμα πνεύμονος και ιδίως μικροκυτταρικό. Η μυϊκή αδυναμία αφορά πιο συχνά τα κάτω άκρα και δεν βελτιώνεται ή βελτιώνεται ελάχιστα με αντιχολινεστερασικά.

2. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Υπέρ: Ηλικία, παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου.

Κατά: Η μη ακριβής συσχέτιση ανατομικής βλάβης εγκεφάλου και κλινικής συνδρομής.

3. Μεταστατικό καρκίνωμα εγκεφάλου

Υπέρ: Γνωστό καρκίνωμα ρινικής κόγχης

Κατά: Αρνητική αξονική τομογραφία εγκεφάλου. Διάσταση κλινικών εκδηλώσεων, ανατομικών βλαβών.

4. Σκλήρυνση κατά πλάκας

Κατά: Νόσος με επαναλαμβανόμενα επεισόδια, στα μεσοδιαστήματα των οποίων δεν υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις. Πρώτη εκδήλωση συνήθως παροδική τύφλωση. Νεότερη ηλικία κατά κανόνα.

5. Βαριά μυασθένεια (*Myasthenia Gravis M.G.*)

Υπέρ: Συχνή η προσβολή οφθαλμικών και αναπνευστικών μυών, προοδευτική κόπωση των μυών.

Κατά: Δεν υπήρχε ακτινολογικά ανιχνεύσιμος θύμος.

6. Προϊούσα ατροφία (*N. Aram-Duchene*)

Κατά: Βραδεία εξελισσόμενη πορεία, που αρχίζει τις περισσότερες φορές, απ' τους μικρούς μύες των χεριών.

7. Πλαγία μυατροφική σκλήρυνση (*N. Charcot*)

Υπέρ: Η κλινική συνδρομή.

Κατά: Η αιφνίδια ύπαρξη των συμπτωμάτων, η έλλειψη μυατροφικών, που είναι έκδηλη στη νόσο, ιδίως του θέναρος και οπισθέναρος.

8. Πολυμοσοίτις-δερματομυοσίτις

Υπέρ: Ύπαρξη καρκινώματος.

Κατά: Δεν υπάρχει εξάνθημα, δεν υπάρχουν κεντρικές ατροφίες των μυών των άκρων χαρακτηριστικό της νόσου, αρνητικός κολλαγονικός έλεγχος και δεν υπήρχε ευαισθησία μυϊκών μαζών.

6. Διαγνωστικοί χειρισμοί

1. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου-κρανίου-θώρακος

Κρανίου: Μικρή κύστη εκ κατακρατήσεως του αριστερού ιγμορίου. Σκολίωση του ρινικού διαφράγματος με στένωση της αριστεράς ρινικής θαλάμης ως και παχύνσεις ρινικών κογχών άμφω.

Εγκεφάλου: Εξέταση αρνητική για παθολογικά ευρήματα.

Θώρακα: Ευρήματα συμβατά με περιφερικές ατελεκτασίες στην περιοχή του μέσου και αριστερού κάτω λοβού.

Μεσοθωράκιο: αρνητικό.

2. Ηλεκτρομυογράφημα

Μεγίστη μετατετανική εξάντληση 19%. Μετατετανική όδωση δεν καταγράφηκε. Δοκιμασία θετική για μυασθένεια.

3. Ανοσοχημική ανίχνευση αντισωμάτων μυσθένειας

Ορός αρνητικός.

4. Δοκιμασία αντιχολινεστερασικών

Ο ασθενής πήρε 1/2 tab. Mestinon, με αποτέλεσμα τη βελτίωση των συμπτωμάτων (δυσκαταποσία, ατονία, ομιλία, δύσπνοια), μετά πάροδο 45', η οποία διήρκησε 4 ώρες).

7. Τελική διάγνωση

Myasthenia Gravis

8. Συζήτηση

Από τα μέσα της δεκαετίας του '70, η βαριά μυσθένεια (Myasthenia Gravis M.G.), έχει αποδειχθεί πως είναι αυτοάνοσο νόσημα. Οφείλεται σε αντισώματα κατά των υποδοχέων της ακετυλχολίνης στις νευρομυϊκές συνάψεις, των γραμμωτών μυϊκών ινών. Στους ασθενείς με M.G. έχουν βρεθεί 2 είδη αντισωμάτων IgG και IgM. Η ποσοτική σχέση των δύο στον ορό σχετίζεται πιθανώς με τη βαρύτητα της νόσου, δεδομένου ότι η IgG δεσμεύει ταχύτερα και για μακρύτερο διάστημα τους υποδοχείς, μέρος των οποίων καταστρέφει. Ο βαθμός καταστολής και δέσμευσης ευθύνεται άμεσα για την βαρύτητα των συμπτωμάτων.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει δειχθεί η ισχυρή σχέση της M.G. με τον θύμο αδέν, που στηρίζεται στα εξής:

- α. Θύμωμα βρίσκεται στο 15% περίπου των περιπτώσεων με M.G., ενώ άρρωστοι με θύμωμα έχουν M.G. σε ποσοστό 70%.
- β. Σε άτομα με M.G. που αποκλείστηκε το θύμωμα, ανακαλύπτεται υψηλή επίπτωση μικροσκοπικής ανωμαλίας του θύμου αδέν.
- γ. M.G. με θύμωμα είναι περισσότερο βαριά και έχει κακή πρόγνωση.
- δ. Ακτινοβολία του θύμου ή εκτομή, βελτιώνει τις εκδηλώσεις της μυσθένειας.

Η M.G. συνυπάρχει σ' ένα μικρό ποσοστό με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως: συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (Σ.Λ.Ε.), υπογαμμασφαιριναιμία, ιδιοπαθής κοκκιωματώδης μυοκαρδίτιδα, Ν. Cushing, ρευματοειδής αρθρίτιδα, διάφορες αιματολογικές διαταραχές (απλαστική αναιμία, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα).

Η M.G. μοιάζει με το σύνδρομο της καρκινωμάτους μυσθένειας (S. Eaton Lambert), το οποίο συνδέεται ιδιαίτερα με το νεόπλασμα του πνεύμονα και ειδικά

κά με το μικροκυτταρικό. Τα σημεία των διαφορών τους είναι:

- α. Οι εγκεφαλικές επιπλοκές στο σύνδρομο καρκινωμάτους μυσθένειας είναι σπάνιες, όπως και η προσβολή των εξωφθαλμίων μυών, σε αντίθεση με τη M.G. όπου είναι συχνές.
- β. Στο σύνδρομο καρκινωμάτους μυσθένειας επηρεάζονται περισσότερο τα κάτω άκρα από τα άνω.
- γ. Οι μυϊκοί πόνοι και η ευαισθησία στην πίεση των μυών είναι πολύ συχνοί σ' αυτό.
- δ. Η απάντηση στα αντιχολινεστερασικά είναι μηδανική στο S. Eaton Lambert, σε αντίθεση με τη M.G. όπου είναι θεαματική.
- ε. Τα ηλεκτρομυογραφικά αποτελέσματα διαφέρουν στις δύο παθήσεις.
- στ. Στο σύνδρομο καρκινωμάτους μυσθένειας παρατηρείται προσωρινή αύξηση της μυϊκής ισχύος, μετά μικρή άσκηση, πριν επέλθει αδυναμία.

Η κλινική εκδήλωση της βαριάς μυσθένειας είναι η εύκολη κόπωση των μυών, μετά από επαναλαμβανόμενη μυϊκή σύσπαση. Χαρακτηριστικά οι ασθενείς έχουν, κατά την πρωινή έγερση, καλή μυϊκή ισχύ και μεγαλύτερη αντοχή στην κόπωση, που μειώνεται με την πάροδο της ημέρας. Πιο συχνά εκδηλώνεται σαν πάρεση των εξωφθαλμίων μυών (διπλωπία-πτώσει βλεφάρου) ή των αναπνευστικών μυών (υποδυναμικού τύπου αναπνευστική ανεπάρκεια) ή των μυών καταπόσεως.

Η διάγνωση θεμελιώνεται από:

1. Test εδροφωνίου ή Prostigmine.
2. Τα ηλεκτρομυογραφικά δεδομένα.
3. Την εύρεση των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της ακετυλχολίνης. Ανευρίσκονται στο 70% των περιπτώσεων.

4. Βιοψία του θύμου

Η θεραπεία συνίσταται:

1. Στη χειρουργική εκτομή του θύμου ακόμα και σε απουσία θυμώματος. Έχει αποδειχθεί ότι η αφαίρεσή του, αποδίδει καλύτερα αποτελέσματα στην πορεία της νόσου.
2. Στην εξατομικευμένη χορήγηση των αντιχολινεστερασικών φαρμάκων (πυριδοστιγμίνη, νεοστιγμίνη), σαν κύρια θεραπευτική αντιμετώπιση. Στην αρχή της θεραπείας δίδονται σε υψηλές δόσεις μέχρις εξαφανίσεως των συμπτωμάτων και στη συνέχεια εξατομικεύεται η δόση.
3. Στη χορήγηση χημειοθεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη, αδριαμυκίνη και βινκριστίνη, που επιδρά ευεργετικά σε αρρώστους με κακώθες θύμωμα και M.G. που έχουν πτωχή ανταπόκριση στα αντιχολινεστερασικά.

4. Επαναλαμβανόμενες δόσεις ανοσοσφαιρίνης IgG έχουν δοθεί σε M.G. με ευεργετικά αποτελέσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aita A.J., Sahs A.L.: Neurologic manifestations of general diseases. p. 240-241 και 140-121.
2. Arsura El. et al: Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in Myasthenia Gravis. Am J Med su, 1988, 295(5):438-43.
3. Crofton J., Douglas A.: Respiratory Diseases. 3d Ed., 1981.
4. Fraser R., Pare J.: Diagnosis of Diseases of the chest. Saunders, London. 2nd Ed. 1979, p. 1934.
5. Jaretzki A. et al: "Maxima" thymectomy for Myasthenia Gravis. Results: J Thor Cardio Surg 1988, 95(5):747-57.
6. Kosmidis P.A., Iliopoulos E.: Combination chemotherapy with cyclophosphamide, adrimycin and vincristine in malignant thymoma and myasthenia gravis. Cancer 1988, 61(9):1736-40.
7. Λογοθέτης Ι.: Εισαγωγή εις τη Νευρολογία. Θεσ/νίκη, τομ. 2ος, 1980, σελ. 701-705.
8. O'Neill J.H. et al: The Lamert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 130 cases: Brain: 1988, 111(3):577-96.
8. Smirnov V.A. et al: The 2-phase action of immunoglobulins isolated from the blood of a myasthenia patient. Biull, Ekse, Biol Med 1988, 106(11):549-52.

Θωρακική εξωμυελική αιμοποίηση

Γ. ΚΟΚΚΙΝΗ, Δ. ΔΑΛΑΜΑΡΙΝΗΣ, Β. ΜΠΕΛΟΥΛΗ, Χ. ΚΑΒΑΚΑΣ, Β. ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΟΠΟΥΛΟΣ

1. Ιστορικό

Άνδρας, ηλικίας 50 ετών προσήλθε τον Ιανουάριο του 1988 για συνεχή ασφυαλγία και έντονες αιμωδίες των κάτω άκρων από τριμήνου και πλέον.

Ατομικό αναμνηστικό: Ομόζυγος μεσογειακή αναιμία, γνωστή από τη παιδική ηλικία. Άτονο έλκος κάτω τριμημορίου αριστερής κνήμης το 1980 που επουλώθηκε μέσα σε ένα εξάμηνο. Μέχρι το 1984 ο αιματοκρίτης (Ht) του εκυμαίνετο από 39%-41%. Μετά το 1984 είχε μικρή σταδιακή πτώση από 39% σε 32%. Δεν είχε πάρει ποτέ μετάγγιση. Τα τελευταία τέσσερα χρόνια, άλγος κνημών και ποδοκνημικών αρθρώσεων με επιδείνωση τελευταία.

Οικογενειακό ιστορικό: Η μητέρα του είχε ήπια αναιμία.

Συνήθειες και τρόπος ζωής: Είναι αγρότης. Δεν πίνει. Ήταν καπνιστής 40 τσιγάρων ημερησίως για 20 χρόνια και διέκοψε προ τριετίας.

Φάρμακα: 1) Ελάμβανε φυλλικό οξύ, 5 mg ημερησίως για χρόνια και το είχε διακόψει 2 μήνες πριν έλθει σε μας, 2) Αλλοπουρινόλη κατά διαστήματα και 3) Naproxen κατά τον τελευταίο μήνα.

2. Φυσική εξέταση

Άτομο με καλή σωματική ανάπτυξη με ελαφρά ωχρότητα και υπικτερική χροιά δέρματος και επιπεφυκώτων.

Αναπνευστικό σύστημα: Χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα.

Κυκλοφοριακό: Ήπιο συστολικό φύσημα στην εστία ακροάσεως της μιτροειδούς. Ήπαρ διογκωμένο, επικρυστακτά 16 cm κατά μήκος της μεσοκλειδικής γραμμής και ψηλαφητικά 4-5 cm κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο. Σπλήνας διογκωμένος προς τα κάτω μέ-

χρι την άνω λαγόνια ακρολοφία και δεξιά μέχρι την μέση γραμμή. Η ουρολογική εξέταση, έδειξε μέτρια υπερτροφία προστάτου μαλακής συστάσεως. Στην εξέταση των αρθρώσεων δεν υπήρχε αρθρίτιδα στις αρθρώσεις που ανέφερε άλγος. Στη νευρολογική εξέταση βρέθηκε, αύξηση των τετοντίων αντανακλαστικών και babinski αμφοτερόπλευρα, ιδιαίτερα δεξιά. Αισθητικές διαταραχές δεν διαπιστώθηκαν.

3. Εργαστηριακός έλεγχος

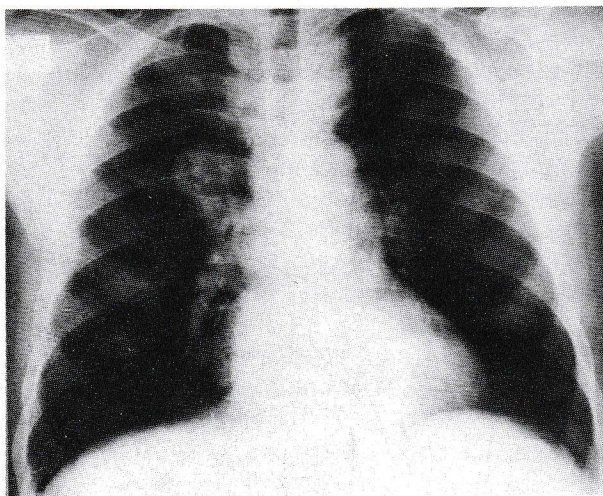
Ht 32%, Hb 10.0 g/dl, MCV 85.6 fl, MCH 26 pg, δικτυοερυθροκύτταρα 1.2%, λευκά 5200, Π 58%, Λ 36%, Η 4%. Μορφολογία ερυθρών: ποικιλο+++ , βασιόφιλος στίξη, σχιστοκύτταρα++, ανισοκ++, υποχρ++, μικρο++, αιμοπετάλια 80000, ΤΚΕ 10 mm την 1η ώρα. Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης: A₂F >>> A, HbA₂ 1%, HbF 80-85%. Γενική ούρων χωρίς παθολογικά ευρήματα. Σάκχαρο, Ουρία, Κρεατινίνη, Κ, Na, Ca, P, Ολικά λευκώματα, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων, SGOT, SGPT, SAP, και γGT, εντός φυσιολογικών ορίων. Ουρικό οξύ 0,37-0,52 mmol/L (0.09-0.42), Χολερυθρίνη 2.6 mg/dl, άμεση χολερυθρίνη 1,10 mg/dl, HBs Ag (-), όξινη φωσφατάση 3.3 IU/L, (0-9 IU/L), προστατικό κλάσμα 0,1 IU/L, (0-5 IU/L), Ra test (30 IU/ml), CRP < 6 mg/L, ANA 1/80 (+), αντι DNA (-), Fe ορού 40.4 μmol/L (10.7-26,8), TIBC 46.4 μmol/L (48.3-68.0), Φερίτινη ορού 884 ng/ml (25-350). Απουσία αποσφαιρινών (0.3-2.0 g/l). Κρυσταλλοκλιτίνες δεν ανιχνεύθηκαν. Πλήρης αιμορραγικός έλεγχος σε φυσιολογικά όρια, εκτός από μικρή παράταση του χρόνου προθρομβίνης σε 16.5 sec «με χρόνο μάρτυρα 13 sec». Αέρια αίματος: PH 7.4, PO₂ 65.4, PCO₂ 40.8, HCO₃ 25.2, Sat 92.5%. ΗΚΓ εντός φυσιολογικών ορίων. Κυτταρολογικές πτυέλων (5 δείγματα), αρνητικές. MANTOUX (2 μον PPD RT 23) αρνητική. Βρογχοσκόπηση: Λάρυγγας χωρίς ευρήματα. Τροπίδα διευρυσμένη. Υποβλενογόνια διήθηση όλων

Από την Αιματολογική Μονάδα του Σισμανόγλειου Γενικού Περιφερειακού Νοσοκομείου.

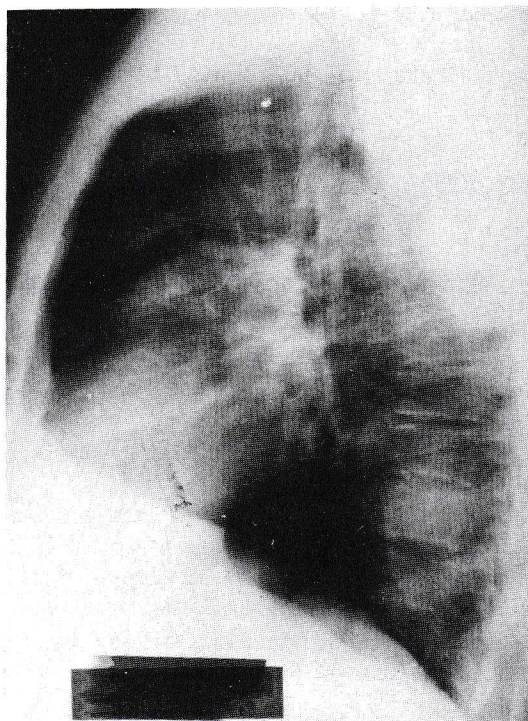
των ορατών βρόγχων μέχρι 40% αμφοτερόπλευρα. Συμπέρασμα ιστολογικής εξέτασης διαβρογχικής βιοψίας: Υλικό ανεπαρκές για στήριξη διάγνωσης. Στοιχεία κακοήθειας δεν παρατηρούνται. Ακτινογραφίες κρανίου (F και P): Διεύρυνση της διπλός, ψηκτοειδής παρυφή του έξω πετάλου της διπλός, εξαφάνιση των μετωπιαίων κόλπων και αποπιάνωση της επίφυσης. Ακτινογραφίες οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (F και Π): Αύξηση της επιμήκους και μείωση της εγκάρσιας διαμέτρου, των οσφυϊκών σπονδύλων, έντονη επεικόνιση των επιμήκων δοκίδων και ήπιες εκφυλιστικές αλλοιώσεις. Ακτινογραφίες κνήμης, περόνης, κερκίδας, ωλένης, ποδοκνημικών και πηχεοκαρπικών αρθρώσεων αμφοτερόπλευρα: ελάττωση της σπογγώδους οστικής ουσίας και μικρή διεύρυνση των επιφύσεων.

4. Ανάγνωση ακτινογραφιών θώρακος

Εικόνες 1 και 2 (ακτινογραφίες θώρακα F και P): Μεγάλη πολυλοβωτή μάζα από μαλακούς ιστούς με ομαλά και σαφώς αφοριζόμενα όρια από το πνευμονικό παρέγχυμα, που εκτείνεται από το Θ3 σπόνδυλο μέχρι τον Θ12. Η βλάβη εντοπίζεται παρασπονδυλικά και αμφοτερόπλευρα. Σκίαση, με ομαλά σχεδόν όρια διαστάσεων 3 × 3 εκατοστά εντοπίζεται στο δεξιό άνω πνευμονικό πεδίο. Ασαφείς σκιάσεις εντοπίζονται στο δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο στο ύψος των προσθίων τόξων της 4ης και 5ης πλευράς. Επίσης παρατηρείται μάζα με οστική πυκνότητα, η οποία εξορμάται από το πλάγιο τόξο της 6ης πλευράς δεξιά καθώς και διεύρυνση των προσθίων τόξων των πλευρών με αραίωση



Εικόνα 1



Εικόνα 2

και τραχύτητα των οστικών δοκίδων.

5. Διαφορική διάγνωση

Ο ασθενής γνώριζε ότι είχε κάποιο θαλασσαιμικό σύνδρομο που με βάση τη μορφολογία του περιφεριακού αίματος, την ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης και την κλινική πορεία, χαρακτηρίστηκε σαν Ενδιάμεσος Μεσογειακή Αναιμία. Η ηπατοσπληνομεγαλία δικαιολογείτο από την αιματολογική του νόσο. Από τον κλασικό ακτινολογικό έλεγχο προέκυψε ότι οι περισσότερες από τις βλάβες έχουν χαρακτηριστικές συμβατούς με εξωπνευμονική εντόπιση. Οι χαρακτήρες αυτοί είναι: α) ομαλά και σαφώς περιγεγραμμένα όρια προς το πνευμονικό παρέγχυμα, β) ευρεία βάση προς το μεσοθωράκιο και τις πλευρές της γ) η γωνία που σχηματίζουν οι κατ' εφαπτομένη ευθείες στα όρια της βλάβης με το θωρακικό τοίχωμα είναι αμβλεία. Μικρές αμφιβολίες για την εντόπιση ωρισμένων από τις βλάβες αναμένετο να λυθούν με την αξονική τομογραφία. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα η διαφορική διάγνωση περιλάμβανε:

A) Νοσήματα ανεξάρτητα από την αιμολυτική του νόσο και

B) Εκδήλωση ή επιπλοκή επί εδάφους Μεσογειακής Αναιμίας.

A1) Νευρογενείς όγκοι του οπισθίου μεσοθωρακίου. Το νευροϊνώμα (neurofibroma) και το νευρίνωμα (neurileioma Schwannoma) ακτινολογικά έχουν καλά αφοριζόμενα όρια, είναι συνήθως μονήρεις αλλά σπάνια εμφανίζονται με δεύτερη παραπλήσια εστία. Τουλάχιστον 50% συνοδεύονται από διάβρωση ή σκλήρυνση των παρακειμένων οστών. Το γαγγλιονεύρωμα εξορμάται από τα συμπαθητικά γάγγλια και αυτό μπορεί να εντοπίζεται στην παρασπονδυλική αύλακα. Είναι ο συνηθέστερος νευρογενής όγκος στα παιδιά, αλλά σπάνια συναντάται στους μεγάλους.

A2) Μεσεγγυματικοί όγκοι του οπισθίου μεσοθωρακίου όπως ίνωμα, ινοσάρκωμα, μύξωμα, μεσοθηλίωμα, λίπωμα και λιποσάρκωμα. Το λίπωμα είναι ο συχνότερος μεσεγγυματικός όγκος του μεσοθωρακίου. Εντοπίζεται συχνότερα στο πρόσθιο μεσοθωράκιο (δεξιά περικαρδιακά) αλλά μπορεί να εντοπίζεται και στο οπίσθιο μεσοθωράκιο.

A3) Πρωτοπαθής αδιαφοροποίητος ή επιθηλιοειδής καρκίνος μεσοθωρακίου. Τυπικά, εντοπίζεται στο πρόσθιο άνω μεσοθωράκιο αλλά μπορεί να εντοπίζεται και στο οπίσθιο μεσοθωράκιο. Η συμμετοχή του οστού είναι συνήθης.

A4) Μεταστατικές εναποθέσεις αγνώστου πρωτοπαθούς. Δεν μπορεί να ερμηνευθεί η εκλεκτική εξωπνευμονική εντόπιση.

A5) Πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα. Το πολλαπλούν μυέλωμα (Π.Μ.) δύσκολα μπαίνει στην διαφορική διάγνωση. Τόσο η εντόπιση όσο και οι χαρακτήρες των οστικών βλαβών δεν είναι οι τυπικές. Επιπλέον δεν υπήρχαν διαταραχές στην ηλεκτροφόρηση και ανοσοηλεκτροφόρηση αίματος και ούρων που συνολικά ανευρίσκονται στα 99% του Π.Μ. Εντοπισμένο πλασματοκύττωμα (μονήρες μυέλωμα και εξωμυελικό πλασματοκύττωμα) που μετέπεσε σε πολλαπλούν μυέλωμα θα μπορούσε ενδεχομένως να συζητηθεί.

A6) Φυματιώδες απόστημα της σπονδυλικής στήλης. Συνήθως υπάρχουν οστικές βλάβες. Δεν υπάρχει λόβωση.

B) Εξωμυελική αιμοποίηση επί εδάφους μεσογειακής αναιμίας. Η τελευταία διάγνωση είναι και η πιθανότερα. Το ιστορικό, η κλινική πορεία του ασθενούς, τα χαρακτηριστικά ευρήματα της μεσογειακής αναιμίας στον υπόλοιπο οστικό έλεγχο, η εικόνα των πολυλοβωτών σφαιρικών μαζών στο οπίσθιο μεσοθωράκιο παρασπονδυλικά και τα βιβλιογραφικά δεδομένα, είναι χαρακτηριστικά συμβατά της εξωμυελικής αιμοποίησης.

6. Προτεινόμενοι διαγνωστικοί χειρισμοί

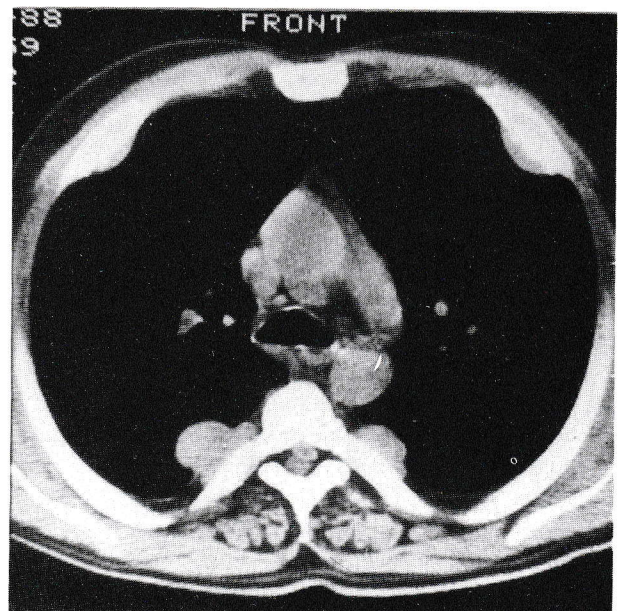
1) Αναζήτηση προηγούμενου Ακτινολογικού ελέγ-

χου: Σε ακτινογραφία θώρακα 22.11.84 ανευρίσκονται οι ίδιες ακτινομορφολογικές αλλοιώσεις με αυτές της ακτινογραφίας προσέλευσης του ασθενούς (Ιαν. 1988).

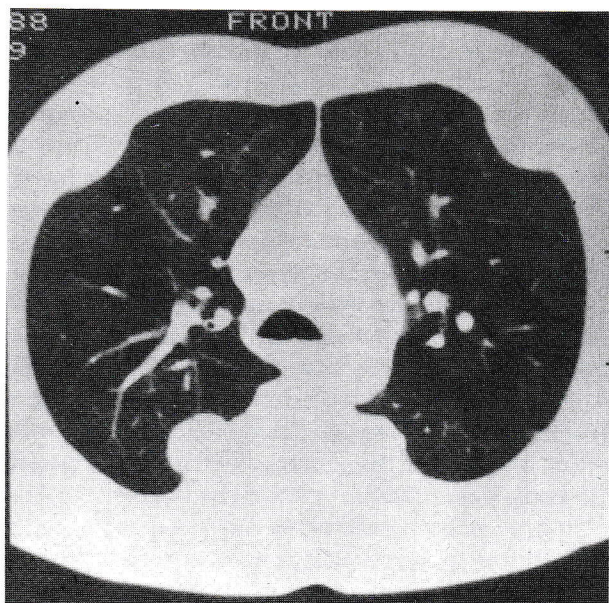
2) Υπολογιστική Τομογραφία Θώρακα (εικόνα 4): Πολλαπλές μάζες πυκνότητας μαλακών μορίων στον παρασπονδυλικό χώρο αμφοτερόπλευρα από τον Θ_3 σπόνδυλο έως και τον Θ_1 . Οι μάζες αυτές έχουν σχήμα σφαιρικό και ωοειδές με ομαλό περίγραμμα και ομοιογενή πυκνότητα και δεν προκαλούν διάβρωση των σωματιών των σπονδύλων, ούτε διηθούν τα παρακείμενα όργανα. Παρατηρούνται αλλοιώσεις πολλών πλευρών που μπορούν να καταταγούν σε δύο ξεχωριστούς τύπους. Στις περισσότερες πλευρές παρατηρείται διεύρυνση της σπογγώδους ουσίας και επέκταση μάζας από μαλακά μόρια προς την θωρακική κοιλότητα, χωρίς να περιβάλλεται από οστικό φλοιό. Στη δεύτερη περίπτωση παρατηρείται διόγκωση της πλευράς και επέκταση προς την θωρακική κοιλότητα μάζας από μαλακά μόρια, η οποία όμως περιβάλλεται από οστικό φλοιό. Επίσης απεικονίζονται μικρές μάζες πυκνότητας μαλακών μορίων στο νωτιαίο σωλήνα και στον επισκληρίδιο χώρο που προκαλούν μικρή πίεση του νωτιαίου μυελού. Δεν παρατηρούνται ενδοπνευμονικές εστιακές βλάβες ή διογκωμένοι λεμφαδένες. Οι αντιπροσωπευτικές αξονικές τομές δίνονται στις εικόνες 3 και 4.

3) Υπολογιστική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας: σπληνομεγαλία. Ευρήματα συμβατά με αιμοσιδήρωση του ήπατος.

4) Επανάληψη βρογχοσκόπησης: Δεν δέχθηκε ο ασθενής.



Εικόνα 3



Εικόνα 4

5) *Σπιρομέτρηση:* Δεν έγινε κατά την πρώτη εκτίμηση του ασθενούς. Αργότερα έδειξε, αποφρακτικού τύπου διαταραχή του αερισμού με μικρού βαθμού λειτουργική εκτροπή. Διαχυτική ικανότητα αυξημένη.

Πορεία νόσου: Ο ασθενής υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή τον Μάρτιο του 1988 με αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της αιματολογικής εικόνας, Hb 12.2 g/dl και Ht 42.5%. Θεαματική υποχώρηση της οσφυαλγίας και σημαντική μείωση του άλγους των άνω και κάτω άκρων. Ωστόσο δύο μήνες μετά την σπληνεκτομή παραμένει *babinski* δεξιά.

Αέρια αίματος: PH 7.4, PO₂ 77.9, PCO₂ 39.9, HCO₃ 24.8, Sat 95,3%.

7. Τελική διάγνωση

Θωρακική εξωμυελική αιμοποίηση (θ.ε.α.).

8. Συζήτηση

Η εξωμυελική αιμοποίηση είναι ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός στην μη αποδοτική παραγωγή αίματος από το μυελό των οστών. Έχει περιγραφεί: 1) Σε χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες (Μεσογειακή και συγγενή σφαιροκυτταρική αναιμία), 2) Σε μυελοσκληρήνωση με μυελοειδή μεταπλασία, 3) σε Hodgkin λέμφωμα, λευχαιμία και διάσπαρτη καρκινομάτωση δευτεροπαθώς της ανεπάρκειας του μυελού των οστών από την επί-

δραση του νεοπλασματικού ιστού. Εξωμυελική αιμοποίηση συχνά παρατηρείται στο ήπαρ και στο σπλήνα και σπανιότερα σε άλλα όργανα όπως λεμφαδένες, επινεφρίδια, θύμο, νεφρική πύελο, μαστό, σκληρά μήνιγγα. Έχουν περιγραφεί μερικές περιπτώσεις θωρακικής εξωμυελικής αιμοποίησης σε χρόνια αιμολυτικές αναιμίες ιδιαίτερα στην υποομάδα της ενδιάμεσου Μεσογειακής αναιμίας^{1,2,3}. Ο ασθενής που περιγράφεται εδώ, είχε μία πολύ ήπια μορφή ενδιάμεσου Μεσογειακής αναιμίας και μέχρι πριν το 1984 διατηρούσε επίπεδα Ht 39-41% και Hb 12g/dl. Έκτοτε παρατηρήθηκε προοδευτική ελάττωση της αιμοσφαιρίνης σε Hb 10.0 g/dl και Ht 32%. Ο παθγενετικός μηχανισμός της θ.ε.α. κατά τον Long και συν.⁴ είναι ο εξής: Οι εξωμυελικές μάζες σχηματίζονται από προσεκβολή του μυελού των οστών μέσω του φλοιού των πλευρών οι οποίες είναι ιδιαίτερα λεπτές και φαρδιές. Ακόμη αυτή η βλάβη είναι περισσότερο ενδοθωρακική λόγω της αρνητικής πίεσης η οποία βοηθάει σ' αυτό το μηχανισμό. Η απουσία μεταγίσεων μαζί με την αναιμία κάνει αυτή την ομάδα ασθενών ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ανάπτυξη εξωμυελικής αιμοποίησης^{2,3}. Ένας άλλος σημαντικό παράγοντας στην ανάπτυξη εξωμυελικής αιμοποίησης είναι η ηλικία των ασθενών. Οι περισσότερες περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί μέχρι τώρα ήσαν 20-35 ετών^{2,3}. Ελάχιστοι ήσαν μεγαλύτεροι και μόνον δύο περιπτώσεις ήσαν 17 ετών. Ο υπερσπληνισμός που είχε και ο δικός μας ασθενής παίζει κάποιο ρόλο στην αύξηση της ερυθροποιητικής δραστηριότητας και έχει δείχθει ελάττωση της ερυθροποίησης μετά σπληνεκτομή. Η βαρύτητα των οστικών αλλοιώσεων στο κρανίο και περιφερικά οστά δεν συσχετίζεται με το μέγεθος και τον αριθμό των οπισθοθωρακικών μαζών της εξωμυελικής αιμοποίησης². Στην α/α θώρακα της ρουτίνας, τις εστίες εξωμυελικής αιμοποίησης μπορούμε να υποπτευθούμε από την παρουσία μιας ή συχνότερα περισσότερων πολυλοβωτών μαζών στο οπίσθιο μεσοθωράκιο. Έχουν σαφώς καθοριζόμενα όρια και δεν υπάρχουν οστικές διαβρώσεις. Στην ακτινοσκόπηση δεν σφύζουν. Αυτό το εύρημα μπορεί να επιβεβαιωθεί με υπολογιστική τομογραφία που δείχνει την συνάφεια αυτών των μαζών με το οπίσθιο άκρο των πλευρών⁴. Συνήθως με τις απεικονιστικές μεθόδους που προαναφέρθηκαν και το αιματολογικό ιστορικό μπορεί να μπει η διάγνωση. Η βιοψία θεωρείται επικίνδυνη οι μάζες είναι αγγειοθριθείς και αιμορραγούν³. Η με λεπτή βελόνα Chiba αναρρόφηση αναφέρεται ότι δεν έχει κινδύνους⁶. Σπάνια επιπλοκή της εξωμυελικής αιμοποίησης είναι η πίεση του νωτιαίου μυελού από εστίες στον επισκληρίδιο χώρο με δυσλειτουργία από την κύστη και παραπληγίες^{7,8}. Ακόμη σπανιότερη επιπλοκή είναι η δύσπνοια.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με χρόνια αιμολυτική αναιμία που παρουσιάζουν πολυλοβωτή ή στρογγύλη

μάζα στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, που έχει σαφή όρια, δεν σφύζει και δεν διαβρώνει τα παρακείμενα οστά, πρέπει να μπαίνει η εξωμυελική αιμοποίηση στη διαφορική διάγνωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malamos B., Papavasiliou B., Papavasiliou C., Abramidis A.: Tumor simulating intrathoracic extramedullary hemopoiesis. Report of a case. *Acta Radiol* 1962: 57, 227-231.
2. Korsten J., Grossman H., Winchester P., Canale V.: Extramedullary hematopoiesis in patients with Thalassemia Anemia. *Radiology* 1970: 95, 257-263.
3. Camasella C., Saglio G., Rich P.G., Canavoso P., Ferraris R., Bianco G., Mazza U.: Thoracic extramedullary hematopoiesis in Thalassemia intermedia during adult life: a report of 9 cases. *Haematologica* 1981: 66, 613-626.
4. Long J.A., Doppman J.L., Nienhuis S.W.: Computed tomographic studies of thoracic extramedullary hematopoiesis. *J Comput. Assist. Tomogr.* 1980: 4, 67-70.
5. Hanford R.B., Schneider G.E., MacGarthy J.D.: Massive thoracic extramedullary hematopoiesis. *N. Engl. J. Med.* 1960: 263, 1210-1213.
6. Walker A.N., Feldman B.G., Walter G.K.: Fine needle aspiration of thoracic extramedullary hematopoiesis. *Acta cytol. (Baltimore)* 1983: 127, 170-172.
7. Sorsdahl O.S., Taylor P.E., Noyes W.D.: Extramedullary hematopoiesis, mediastinal masses and spinal cord compression, *JAMA* 1964: 189, 343-347.
8. Mann K.S., Yue C.B., Chan K.H., Ma L.T., Ngan H.: Paraplegia due to extramedullary hematopoiesis in thalassemia. *J. Neurosurg.* 1987: 66, 938-940.

Ανομοιογενής σκίαση δεξιού μέσου και κάτω πνευμονικού πεδίου και παρατεινόμενο εμπύρετο

Ι. ΑΡΑΠΗΣ, Α. ΤΖΩΡΤΖΗ, Α. ΡΑΠΤΗ, Β. ΣΓΟΥΝΤΖΟΣ, ΟΥΡ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ*, Η. ΠΑΠΑΣΤΑΜΑΤΙΟΥ**

1η Εισαγωγή

1. Ιστορικό

Πρόκειται για γυναίκα 67 χρονών που εισάγεται στις 26/6/87 στην 8η κλινική του Ν.Ν.Θ.Α. με το παρακάτω ιστορικό. Από 4μήνου παρουσιάζει δύσπνοια στην κόπωση, βήχα ξηρό, ανορεξία και απώλεια βάρους (7 kg). Από 2μήνου προστέθηκε και πυρετική κίνηση μέχρι 39°C. Η συμπτωματολογία αυτή δεν υποχώρησε με κοινή αντιβίωση που δόθηκε από τον οικογενειακό γιατρό της. μετά από αυτό ετέθη σε αντί-TBC αγωγή με INH, RIF και PZ και συνεστήθη εισαγωγή στο ΝΝΘΑ.

Συνήθειες και τρόπος ζωής: Συνταξιούχος εργάτρια σε καπνεργοστάσιο, έγγαμος, μητέρα τριών υγιών παιδιών, που δεν καπνίζει, ούτε πίνει.

Στο προηγούμενο ιστορικό της αναφέρεται TBC πνευμόνων προ τετραετίας και πήρε άγνωστη αγωγή για 3-4 μήνες (τη διέκοψε μετά από ιατρική σύσταση).

2. Φυσική εξέταση

Άτομο αρτιμελές, μειωμένης θρέψης με όψη πάσχοντος. Κλινικά ανευρίσκονται: αμβλύτητα και μείωση των φωνητικών δονήσεων στη βάση του δεξιού ημιθωρακίου, όπου το αναπνευστικό ψυθίρισμα είναι μειωμένο. Το ήπαρ είναι ψηλαφητό 3-4 δάκτυλα μαλακό ανώδυνο ΑΠ = 120/80 mmHg.

Από τα υπόλοιπα συστήματα δεν υπάρχουν ευρήματα παθολογικά.

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Γεν. αίματος: Hct: 35.8%, Hb: 11.3 gr%, Λευκά: 16.400/ml (Π = 84%, Η = 1%, Μ = 5%, Λ = 10%), Αι-

μοπετάλια 396 K/UL, TKE = 100 mm/1 ώρα, Ουρία, 21 mgr%, Σάκχαρο: 83 mg%, HB_sAg: αρνητικό, χρόνος προθρομβίνης 12'"/12'". Χολερυθρίνη ολική: 0.7 mgr%, Λευκώματα ολικά: 6,4 gr%, Λευκωματίνη: 2,4 gr%, Σφαιρίνες: 4 gr%, SGOT: 9 μον., SGPT: 7 μον., αλκαλική φωσφατάση: 68 μον., Κρεατινίνη: 1,6 mgr%, Γεν. Ούρων: κ.φ., ΗΚΓ: κ.φ., Mantoux, Widal-Wright = αρνητικές, Α/α θώρακα: ανομοιογενή σκίαση με ασαφή όρια που καταλαμβάνει όλο το δεξιό μέσο και κάτω πνευμονικό πεδίο και επικαλύπτει την συστοιχη πύλη. Δεν υπάρχει αεροβρογχόγραμμα. Θελορότητα κατά το κάτω πνευμονικό πεδίο αριστερά (Εικόνα 1α και 1β).

Βρογχοσκόπηση: Λάρυγγας - τραχεία - τρόπιδα -αριστερό βρογχικό δένδρο κ.φ. Δεξιό βρογχικό δένδρο: Πλήρης απόφραξη λόγω οιδήματος και βλεννογόνου του στομίου του οπίσθιου βασικού, 80% απόφραξη του στομίου του παρακαρδιακού για τον ίδιο λόγο. Ο βλεννογόνος είναι εξέρυθρος, οιδηματώδης και αιμορραγικός.

CT-scan θώρακα: εκτεταμένη πύκνωση του δεξιού κάτω λοβού που εντοπίζεται στο οπίσθιο βασικό τμήμα. Πρόκειται μάλλον για χωροκατακτητική επεξεργασία βρογχογενούς προέλευσης. Υπέρ της εκδοχής αυτής συνηγορεί η παρουσία μετρίου βαθμού λεμφαδενικών διογκώσεων τόσο στη δεξιά πύλη όσο και στο μεσοθωράκιο. Αξίζει να σημειωθεί η περίπτωση υποτροπής TBC λόγω της μικρής εκτάσεως των λεμφαδενικών διογκώσεων. Χωρίς άλλα ευρήματα από το υπόλοιπο πνευμονικό παρέγχυμα.

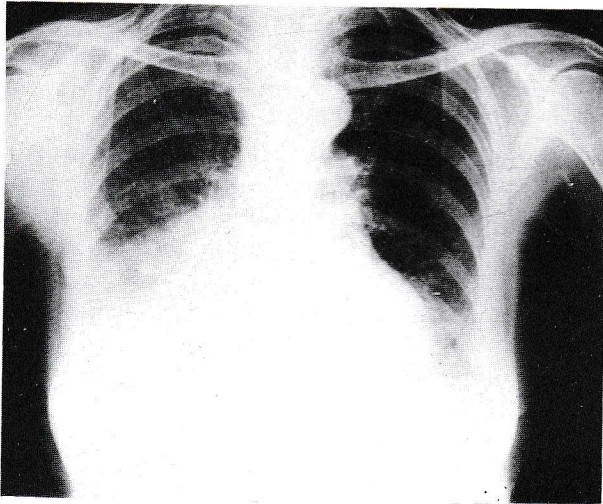
Βιοψία βρόγχου: Οιδηματώδης βρογχικός βλεννογόνος - στοιχεία ειδικής φλεγμονής ή κακοήθειας δεν ανευρέθησαν.

Βιοψία πνεύμονα υπό αξονικό τομογράφο: Λίγα καλοήγη επιθηλιακά κύτταρα, λίγα κύτταρα συνδετικού ιστού και φλεγμονώδη στοιχεία. Κακοήγη κύτταρα δεν ανευρέθησαν.

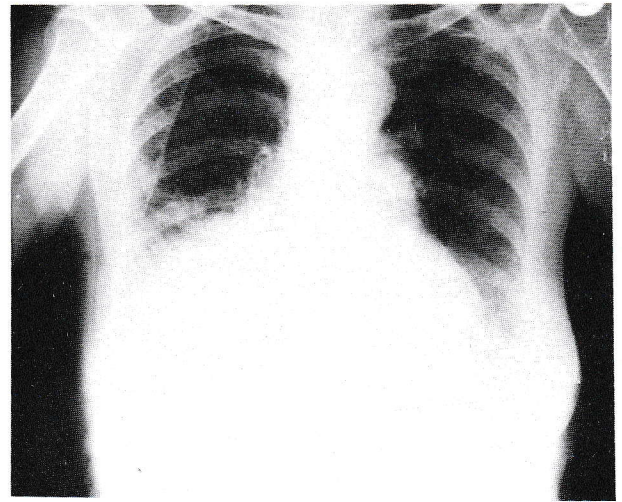
Κυτταρολογική βρογχικών εκκρίσεων, πτυέλων,

* Διευθύντρια της 8ης Κλινικής του ΝΝΘΑ.

** Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του ΝΝΘΑ



Εικόνα 1α



Εικόνα 1β

brushing, πτύελα για B. Koch: αρνητικά.

Καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων για κοινά μικρόβια (—), για μύκητες (—), Αιμοκαλλιέργειες κατ' επανάληψη (—).

Ετέθη σε αντιβίωση με Penicillin - Μετρονιδαζόλη και αμικασίνη. Ο πυρετός δεν παρουσίασε καμία ύφεση· κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της ήλθε μια καλλιέργεια πτυέλων για κοινά μικρόβια με ανάπτυξη klebsiella pneumoniae. Έγινε αλλαγή της αντιβίωσης κατόπιν αντιβιογράμματος και ετέθη σε κεφουραζίμη, αμικασίνη.

Μετά από τρεις μέρες έχουμε ύφεση του πυρετού και στη συνέχεια απυρεξία, βελτίωση γενικής κατάστασης.

Η ακτινογραφία θώρακα σ' αυτή τη φάση δεν παρουσιάζει βελτίωση. Εξέρχεται με διάγνωση πιθανή πνευμονική TBC και αγωγή με INH 100 mg 3 × και RMP 600 mg 1 × 1, και PZ 500 mg 1¹/₂ tabl × 2.

2η Εισαγωγή

Η ασθενής παρέμεινε απύρετη για 10 μέρες και μετά παρουσίασε δεκαδική πυρετική κίνηση και στη συνέχεια πυρετό μέχρι 40°C. Επίσης αδυναμία, καταβολή, βήχα ξερό. Γι' αυτό επανεισάγεται.

Κλινικά υπάρχουν τα ίδια ευρήματα με την 1η εισαγωγή εκτός από ένα ψηλαφητό μόρφωμα που εκλύδαζε στην εσωτερική επιφάνεια του αριστερού αντιβραχίου και μετά από δύο μέρες παρουσιάστηκε παρόμοιο στην εσωτερική επιφάνεια του αριστερού μηρού. Η ακτινογραφία θώρακα είναι η ίδια με της 1ης εισαγωγής.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Hct: 32%, Hb: 10.1 gr%, Λευκά: 16.300 ml (Π = 73%, H = 1%, M = 10%, Λ = 10%), Αιμοπετάλια: 538.000/ml, TKE: 112 mm/1η ώρα. Σάκχαρο: 20 mg%, Ουρία: 12 mg%, Λεύκωμα ολικό: 6,9 g%, Λευκωματίνη: 2,5 g%, Σφαιρίνη: 4,4 g%, SGOT: 22 μον., SGPT: 34 μον., αλκαλ. φωσφ.: 89 μον., Γεν. ούρων: κ.φ. κυτταρολογικές πτυέλων: αρνητικές. Πτύελα για B. Koch: Αρνητικά, Mantoux: Αρνητική. Καλλιέργειες πτυέλων για κοινά μικρόβια: αρνητικές. Καλλιέργειες πτυέλων για μύκητες (—), Αιμοκαλλιέργεια για μικρόβια (—).

Διαφορική διάγνωση

1. Φυματίωση πνεύμονα:

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, CT-θώρακος, ύπαρξη λεμφαδένων, ανεπαρκής λήψη αντιφυματικής αγωγής στο παρελθόν, βρογχοσκοπικά ευρήματα, κλινική εικόνα και πορεία νόσου.

κατά: αρνητική mantoux —εξέταση πτυέλων για β-koch απλές και καλλιέργειες αρνητικές— μη ανταπόκριση στην αντιφυματική αγωγή.

2. Βρογχογενής καρκίνος πνεύμονα:

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία θώρακα, ύπαρξη λεμφαδένων βρογχοσκοπικά ευρήματα, κλινική εικόνα.

κατά: αδυναμία επιβεβαίωσης καρκίνου, κυτταρολογική βρογχικών εκκρίσεων, πτυέλων βιοψία βλεννογόνου βρόγχου, διαδερμική βιοψία πνεύμονα (—).

3. Κυψελιδοκυτταρικό Ca πνεύμονα:

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία, ύ-

παρξη λεμφαδένων, κλινικά ευρήματα και συμβατή σε μεγάλο ποσοστό βρογχοσκοπική εικόνα.

κατά: αρνητική κυτταρολογική πτυέλων, βρογχικών εκκρίσεων, απουσία βρογχορροίας.

4. Πνευμονία από άτυπα μυκοβακτηρίδια:

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία θώρακα, ύπαρξη λεμφαδένων, αρνητική mantoux, κλινική εικόνα.

κατά: ουδεμία ανταπόκριση στη θεραπεία.

5. Κακοήθες λέμφωμα:

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία θώρακα, ύπαρξη λεμφαδένων, κλινική εικόνα, βρογχοσκοπική εικόνα.

κατά: αιματολογική εικόνα.

6. Πνευμονικές λοιμώξεις από μύκητες:

α. κοκκιδιομυκωσική πνευμονία.

υπέρ: α/α θώρακα, αξονική τομογραφία θώρακα, ύπαρξη λεμφαδένων, κλινική εικόνα.

κατά: τόπος διαμονής, επάγγελμα, απουσία επιπλοκών (πνευμονικό απόστημα, βρογχοπνευμονικά συρίγγια), καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων και πτυέλων (—) βρογχοσκοπική εικόνα.

β. ιστοπλάσωση (Πρωτοπαθής οξεία πνευμονική ιστοπλάσωση).

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία, ύπαρξη λεμφαδένων.

κατά: κλινική πορεία (συνήθως αυτόματη ίαση μετά 1-3 εβδομάδες), αδυναμία ελέγχου για τη διάγνωση της νόσου με δερμοαντιδράσεις, βρογχοσκοπική εικόνα.

γ. βλαστομύκωση.

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία, ύπαρξη λεμφαδένων, κλινική εικόνα, πορεία νόσου, δερματικές εκδηλώσεις (δερματικοί όζοι, υποδόρια αποστήματα).

κατά: αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων και βρογχικών εκκρίσεων για τη νόσο.

7. Ευκαιριακές λοιμώξεις:

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, κλινική εικόνα.

κατά: απουσία ιστορικού ανοσοκατασταλμένου ασθενούς, απουσία από το ιστορικό νοσημάτων που προδιαθέτουν σε ανάπτυξη ευκαιριακών λοιμώξεων, αρνητικές καλλιέργειες για μικρόβια που ενοχοποιούνται στην ανάπτυξη ευκαιριακών λοιμώξεων.

8. Βακτηριδιακές πνευμονίες:

(πνευμονία από θετικά ή αρνητικά κατά Gram)

υπέρ: ακτινολογική εικόνα, αιματολογική εικόνα.

κατά: έναρξη κλινικής εικόνας και πορεία της νόσου,

αξονική τομογραφία θώρακα, βρογχοσκοπική εικόνα, αδυναμία απομόνωσης του μικροοργανισμού από καλλιέργειες αίματος, πτυέλων, βρογχικών εκκρίσεων.

9. Πνευμονία από ακτινομύκητα:

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία, ύπαρξη λεμφαδένων, κλινική εικόνα και πορεία νόσου, δερματικές εκδηλώσεις.

κατά: αδυναμία καλλιέργειας και τυποποίηση του μικροοργανισμού, μη ανταπόκριση στην θεραπεία με πενικιλίνη.

10. Άτυπη πνευμονία:

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, αιματολογική εικόνα, αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων και βρογχικών εκκρίσεων.

κατά: αξονική τομογραφία θώρακα, λεμφαδένες, έναρξη, εξέλιξη και πορεία νόσου.

11. Αδένωμα:

υπέρ: ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία.

κατά: βρογχοσκοπική εικόνα, απουσία αιμοπτύσεων

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

- Mantoux.
- Καλλιέργειες πτυέλων για κοινά μικρόβια και για β-koch.
- Αιμοκαλλιέργειες-ουροκαλλιέργειες.
- Κυτταρολογική πτυέλων.
- Βρογχοσκόπηση
 - α. βιοψία βρογχικού βλεννογόνου
 - β. κυτταρολογική βρογχικών εκκρίσεων
 - γ. καλλιέργειες βρογχικών εκκρίσεων (κοινά μικρόβια-β-koch μύκητες)
 - δ. Brushing: επίστρωση του υλικού σε υαλίνη πλάκα μονιμοποίηση του υλικού και εξέταση για β-koch, κυτταρολογική.
- Αξονική τομογραφία θώρακα-κοιλίας.
- Σε περίπτωση αρνητικών απαντήσεων από το υλικό της βρογχοσκόπησης διαδερμική βιοψία πνεύμονα.

Δεύτερη εισαγωγή

- Επανάληψη βρογχοσκόπησης με τις ίδιες εξετάσεις.
- Χειρουργική αφαίρεση του ογκιδίου από τον αριστερό μηρό και το αριστερό αντιβράχιο και ιστολογική εξέταση.
- Καλλιέργεια του αφαιρεθέντος υλικού από τα ογκίδια, για κοινά μικρόβια και μύκητες.
- Επανάληψη καλλιέργειών προς όλες τις δυνατές κατευθύνσεις.

Αποτελέσματα εξετάσεων

Δεύτερη βρογχοσκόπηση: Ίδια ευρήματα της προηγούμενης εξέτασης: Βιοψία βρογχικού βλεννογόνου: οίδημα, αγγειοβρίθεια, και αραιές φλεγμονώδεις διηθήσεις του χορίου. Στοιχεία ειδικής φλεγμονής ή κακοηθείας δεν ανευρέθηκαν. Brushing κυτταρολογικές βρογχικών εκκρίσεων και πτυέλων αρνητικές για κακοήθεια.

Καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων για μύκητες: Αναπτύχθηκαν μύκητες αλλά δεν έγινε δυνατή η τυποποίησή τους. Υπάρχει η πιθανότητα ανάπτυξης ακτινομύκητα ή νοκάρδιας. Τα ευρήματα είναι περισσότερο συμβατά με νοκάρδια.

Έγινε χειρουργική αφαίρεση του ογκιδίου στην έσω επιφάνεια του αριστερού μηρού και της εσωτερικής επιφάνειας του αριστερού αντιβραχίου.

CT θώρακα και κοιλίας: ίδια του θώρακα - πιθανή χολολιθίαση.

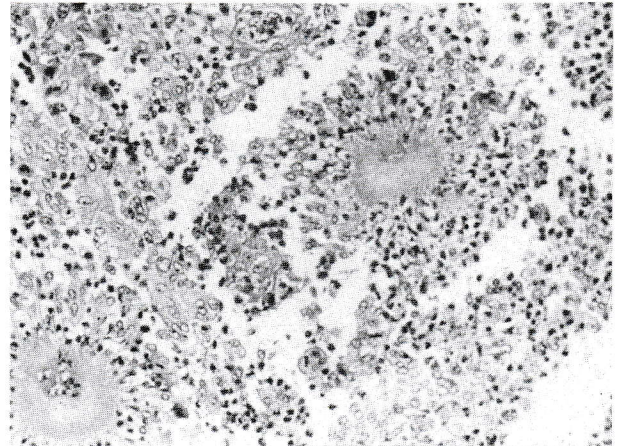
Βιοψία του αφαιρεθέντος ογκιδίου του αντιβραχίου. Εικόνα κοκκιώδους φλεγμονής με πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα του τύπου των ξένων σωμάτων.

Η ιστολογική εξέταση του ογκιδίου του αριστερού μηρού έδειξε: φλεγμονώδης επεξεργασία δέρματος και υποδορίου με χαρακτηρισές διαπύησης και γιγαντοκυτταρική αντίδραση, παρουσία μορφωμάτων με χαρακτηρισές μυκητυλίων.

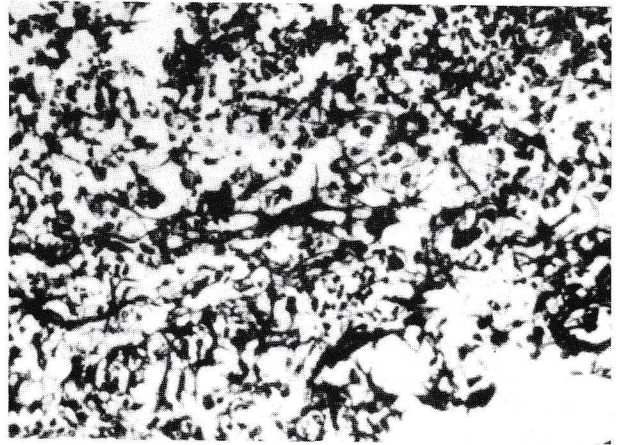
Η εξήγηση των παθολογοανατομικών ευρημάτων είναι η εξής:

Η ιστολογική εικόνα της αλλοίωσης χαρακτηρίστηκε αρχικά απλώς σαν αποστηματώδης, γιγαντοκυτταρική δερματική επεξεργασία με παρουσία «μυκητυλίων» επειδή:

1. Μυκητύλια, ιδιαίζουσας δηλαδή μορφολογίας αποικίες σαν εκδήλωση του φαινομένου Splendor-Haerli¹⁷ είναι δυνατόν να αναπτυχθούν επί λοιμώξεων όπως: Ακτινομυκητίαση, κοκκιδιομύκωση βοτρυομύκωση, φυτομύκωση, σποροτρίχωση, μυκητώματα οφειλόμενα σε μαδουρομύκωση ή Νοκάρδια τύπου *Brasiliensis* και μόνο στο δέρμα, λοιμώδη αίτια δηλ. ανήκοντα τόσο σε αληθείς μύκητες όσο και σε βακτηρίδια υψηλής βαθμίδας¹⁸.
2. Τα μυκητύλια της αλλοίωσης, δεν παρουσίαζαν τυπικούς χαρακτηρισές ακτινομυκητιάσεως ήταν δηλαδή, πολύ μικρότερα από αυτά του ακτινομύκητα, με ακτινοειδή μεν, αλλά όχι κορυνοειδή διαμόρφωση των περιφερικών υφών, και όχι ομοιογενές βασεόφιλο κέντρο (εικόνες 1 και 2).
3. Στην αλλοίωση συμμετείχε και γιγαντοκυτταρική ανάπτυξη, στοιχείο ασυνήθες επί ακτινομυκητιασικής λοίμωξης.
4. Η απόδοσή του σε Νοκάρδια *asteroides* (βακτηρίδιο που όπως και ο ακτινομύκης *Israeli*, ευθύνονται



Εικόνα 1

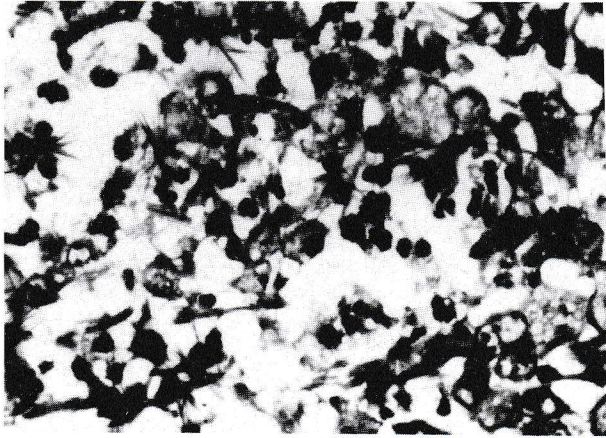


Εικόνα 2

για πνευμονικές αποστηματώδεις αλλοιώσεις με σύγχρονες συριγγοποιήσεις) προσέκρουε στα βιβλιογραφικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία η νοκάρδια *asteroides* δεν σχηματίζει ανάλογες αποικίες αλλά αθροίσεις διάσπαρτες διακλαδιζόμενων ινιδίων (υφών)^{16,19,20}.

Έτσι, μετά τη διάγνωση ότι η όλη επεξεργασία οφείλεται σε μύκητα ή υψηλής βαθμίδος βακτηρίδιο, και αποκλεισμένου του ακτινομύκητα *Israeli*, ο σαφής καθορισμός του αιτίου, αφέθηκε σε μικροβιολογικό ορολογικό έλεγχο. Μετά την, όπως αναμενόταν (παθολογοανατομικά τουλάχιστον) αποτυχία της θεραπείας για ακτινομυκητίαση, την αποτυχία απομονώσεως και μικροβιολογικά του συγκεκριμένου αιτίου, και τα καλά αποτελέσματα της θεραπείας με Τριμεθοπρίμη + Σουλφαμεθοξαζάλη, στοιχείο που εντονώτατα πιθανολογούσε νοκάρδια, και παρά το δεδομένο, της συνήθους απουσίας μυκητυλίων επί νοκαριάσεως, επιχειρήθηκε η ιστολογική διερεύνηση για πιθανή συνύπαρ-

ξη διασπάρτων Gram θετικών ινιδίων στην αλλοίωση. Η χρώση Gram είχε θετικά αποτελέσματα, εικόνα 3, και έτσι ταυτοποιήθηκε το αίτιο και με αντικειμενικό εύρημα.



Εικόνα 3

Τέλος, η ιστολογική πιστοποίηση ινιδίων νοκορδίας με χρώση Gram στο ιστολογικό παρασκεύασμα, παρά την ύπαρξη μυκητυλίων, οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι ο σχηματισμός μυκητυλίων παρά τα δεδομένα της βιβλιογραφίας δεν αποτελεί εύρημα που αντίκειται στην νοκορδίαση και θα πρέπει πάντοτε να ακολουθείται με πιθανή αναζήτηση ινιδίων νοκορδίας μη εμφανών με την κοινή χρώση Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης, επί παρουσίας πνευμονικής νόσου, δερματικών συριγγίων, και δυσταξινόμητου αιτιολογικά μυκητυλίου.

Διακόπηκε η αντιφυματική αγωγή και τέθηκε σε αγωγή I.V. με τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη σε δόση 2amp IV x 2 (1amp: 400/800). Μετά από πάροδο 4 ημερών παρουσίασε ύφεση του πυρετού και στη συνέχεια απυρεξία με παράλληλη βελτίωση της γενικής κατάστασης. Η ακτινογραφία θώρακα μετά από 15 ημέρες παρουσίασε βελτίωση. Έγινε μείωση της αρχικής δόσης των φαρμάκων. Συνέχισε τη θεραπευτική αγωγή για 3 μήνες και παρουσίασε προοδευτικά πλήρη αποκατάσταση της υγείας. Επανεξέταση μετά από 4μηνο έδειξε α/φία θώρακα χωρίς ουσιαστικά παθολογικά στοιχεία.

Τελική διάγνωση: Νοκορδίαση

Συζήτηση

Η νοκορδίαση είναι νόσος χρόνια εξελικτική που προκαλείται από διάφορα είδη οξεαντόχων και αεροβίων ακτινομυκήτων, των νοκορδίων ο σπουδαιότερος αντιπρόσωπος των οποίων είναι η *Nocardia asteroides*³. Τρία είναι τα είδη της *Nocardia* που ενοχοποιού-

νται για τις λοιμώξεις στον άνθρωπο η *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, και *N. Avial*. Το είδος *N. asteroides* είναι υπεύθυνο για τις πνευμονικές λοιμώξεις, ενώ τα είδη *N. Brasiliensis* και *N. Avial* προκαλούν συνήθως εντοπισμένες υποδόριες αλλοιώσεις (μυκητώματα)^{11,12}.

Η νοκορδίαση είναι νόσος που απαντάται σε όλο το κόσμο, είναι πιο συχνή στις τροπικές χώρες, ενώ στην Ελλάδα θεωρείται σπάνια. Στη βιβλιογραφία μέχρι το 1957 είχαν ανακοινωθεί 50 περίπου περιπτώσεις νοκορδίασης ενώ τα επόμενα 4 χρόνια ανακοινώθηκαν 180 περιπτώσεις¹.

Προβάλλει όλες τις ηλικίες με μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ 20-30 ετών. Απαντάται πιο συχνά στους άνδρες, σε αναλογία 2:1.

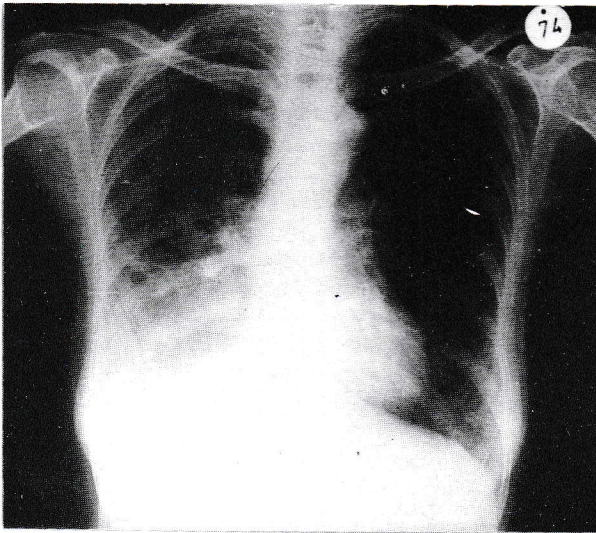
Η Νοκάρδια δεν αποτελεί στοιχείο της σαπροφυτικής χλωρίδας στον άνθρωπο, γι' αυτό όταν απομονώνεται από πτύελα θεωρείται ότι υπάρχει λοίμωξη^{10,11}. Οι Νοκορδίες βρίσκονται σε αφθονία στη φύση^{13,14} κυρίως δε στο έδαφος και εισέρχονται στον οργανισμό ή από εισπνοή μολυσμένης σκόνης¹⁵ ή κατόπιν λύσης της συνέχειας του δέρματος¹⁰. Δεν υπάρχει απόδειξη μετάδοσης νόσου από άνθρωπο σε άνθρωπο ή από ζώο σε ζώο⁵.

Η Νοκορδία συνήθως αναπτύσσεται σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς και ειδικά σ' αυτούς που πάσχουν από κακοήγη νοσήματα, όπως λευχαιμία, λεμφώματα, κ.λ.π., σε ασθενείς με κυψελιδική πρωτεϊνώση, βρογχεκτασίες, AIDS, και σ' αυτούς που λαμβάνουν χρόνια κορτικοειδή για θεραπεία άλλων νόσων^{2,10}.

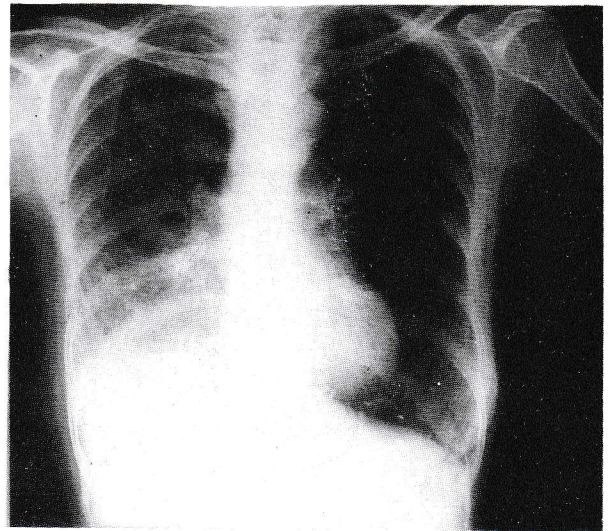
Η λοίμωξη από νοκάρδια μπορεί να εντοπίζεται σε οποιοδήποτε όργανο του σώματος ή να εμφανίζεται από την αρχή σαν γενικευμένη λοίμωξη προσβάλλοντας ταυτόχρονα περισσότερο από ένα όργανα^{3,4}. Μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ότι το 1/3 των περιπτώσεων με νοκορδίαση αφορούσε λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος, 1/3 είχε μορφή γενικευμένης λοίμωξης και το υπόλοιπο ποσοστό αφορούσε προσβολή δέρματος και κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ.)⁵.

Η κλινική εικόνα δεν είναι ειδική για τη νόσο αλλά μπορούμε να την σκεφτούμε όταν διαπιστώσουμε λοίμωξη σε ανοσοκατασταλαμένο ασθενή⁵. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι πυρετός, κόπωση, απώλεια βάρους, βήχας παραγωγικός, πλευρικό άλγος^{16,11}. Αιμόπτυση σπάνια αναφέρεται. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να διαρκούν μερικές εβδομάδες. Επέκταση της πνευμονικής λοίμωξης στον υπεζωκότα με ή χωρίς προσβολή του θωρακικού τοιχώματος παρατηρείται στο 10% των ασθενών.

Αιματογενής διασπορά με τη δημιουργία απομακρυσμένων αποστημάτων είναι ο φόβος της πνευμονικής νοκορδίασης. Όταν συμβεί αιματογενής διασπορά μπορεί να προσβληθούν εγκέφαλος, αρθρώσεις, ο-



Εικόνα Γ



Εικόνα Δ

στά, δέρμα, νεφρά, ήπαρ, οφθαλμοί⁶. Η προσβολή εγκεφάλου ή μηνίγγων παρατηρείται σε ποσοστό 30%⁸. Σε περίπτωση προσβολής εγκεφάλου ή μηνίγγων έχουμε και την ανάλογη συμπτωματολογία. Η διαφορική διάγνωση στις περιπτώσεις αυτές θα περιλαμβάνει νοσήματα που μπορεί να προσβάλλουν ταυτόχρονα πνεύμονες, εγκεφαλο, μηνιγγες όπως είναι TBC νεοπλασμάτα κλπ.⁸.

Αρκετές φορές είναι πολύ δύσκολη η απομόνωση της νοκάρδιας από τα διάφορα βιολογικά υγρά των πασχόντων (αίμα, πτύελα, βρογχικές εκκρίσεις). Και τούτο γιατί συχνά τα δείγματα επιμολύνονται από άλλα βακτηρίδια τα οποία αναπτύσσονται γρηγορότερα από την νοκάρδια και ακόμη οι νοκάρδιες καταστρέφονται κατά την διαδικασία απομόνωσης του μυκοβακτηριδίου. Τα ινίδια (υφές) της νοκάρδιας της ασπεροειδούς δεν γίνονται εμφανή με τις κοινές χρώσεις στις ιστολογικές τομές και γι' αυτό επί υποψίας απαιτείται χρώση Gram^{12,16}.

Στην ακτινογραφία θώρακα στα αρχικά στάδια φαίνεται σαν εντοπισμένη βρογχοπνευμονία, καθώς η βλάβη αυξάνει, γίνεται πύκνωση όλου του βολβού⁹. Είναι δυνατόν να δούμε κοιλότητες. Άλλες ακτινογραφικές απεικονίσεις είναι οζώδεις πολυοζώδεις σκιάσεις και υπεζωκοτική συλλογή¹⁰.

Μετά την εισαγωγή των σουλφοναμιδών στην θεραπεία της νοκαρδιάσεως η θνησιμότης από 75% μειώθηκε στο 46%. Οι ασθενείς βέβαια με γενικευμένη λοίμωξη έχουν βαρύτερη πρόγνωση. Η θνησιμότης εξακολουθεί να παραμένει υψηλή γιατί αυτοί που πάσχουν από νοκαρδίωση συνήθως πάσχουν και από άλλα βαρεια νοσήματα^{5,6}. Η θνησιμότητα πλησιάζει το 50% όταν πάσχει και το Κ.Ν.Σ. και το 11% σ' ασθενείς με πνευμονική λοίμωξη¹⁰.

Θεραπεία: Η εφαρμογή των σουλφοναμιδών στην θεραπευτική της νοκαρδιάσεως άλλαξε ριζικά την πρόγνωση.

Το συνήθως χρησιμοποιούμενο φάρμακο είναι η σουλφαδιαζίνη σε δόση ικανή να δημιουργήσει στάθμη του φαρμάκου στο αίμα όχι μικρότερη από 10 mg/100 ml. Η ημερήσια δόση είναι 4-6 g σουλφαδιαζίνης. Σε πολύ βαρείς καταστάσεις η ημερήσια δόση, μπορεί να φτάσει 8-9 g. Σ' αυτές τις καταστάσεις όμως μπορεί να δοθούν και άλλα φάρμακα όπως τετρακυκλίνη, ερυθρομυκίνη, αμπικιλίνη, γενταμυκίνη σε συνδυασμό με σουλφαδιαζίνη. Έχει χρησιμοποιηθεί ακόμη και ο συνδυασμός σουλφομεδοξαζόλης-τριμεδοπρίμης με μέση ημερήσια δόση διπλάσιας της κανονικής (8 tabl. 80/400 mg TMP/SMX την ημέρα) με αξιόλογα αποτελέσματα⁷.

Οι θεραπευτικοί χειρισμοί για τη νοκαρδίαση ομοιάζουν με εκείνους της TBC δηλαδή θα πρέπει να χορηγείται η θεραπεία για μήνες και μετά την απουσία ενδείξεων ενεργού νόσου. Το σύνηθες χρονικό διάστημα που δίνουμε θεραπεία είναι 3-6 μήνες.

Σε περιπτώσεις αποστημάτων ή δερματικών βλαβών η διάνοιξη ή η παροχέτευση θα πρέπει να συνδυάζεται με αντιμικροβιακή θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bodey G.P.: Infections in Cancer patients. Cancer Treatment Rev. 1975, 2: 89.
2. Young L.S., Armstrong D., Blevins A. et al: Nocardia asteroides infection complicating neoplastic disease. Amer. J. Med. 1979, 50: 356.
3. Δημητρακόπουλος Γεώργιος: Ιατρική Βακτηριολογία.

- Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη, 1982.
4. Murray J.F. et al: The changing spectrum of Nocardiosis. A review and presentation of nine cases. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1961, 83: 315.
 5. The pneumonias: Levison M.E. - Boston 1984.
 6. Medical Clinics of North America. Symposium on infections lung disease. May 1980 - W.B. Saunder Co. Vol. 64 - No 3.
 7. Smego Jr. R.A., Moeller M.N., Gallis H.A.: Trimethoprim - Sulfamethoxazole Therapy for Nocardia infections. *Arch. Inter. Med.* - Vol. 143 - Arril 1983.
 8. Beaman B., Burnside S., Edwards B., Causey W.: Nocardia infections in the United States *J. Infect. Dis.* 1976, 134: 286-289.
 9. Balikian P., Herman G., Kopit S.: Pulmonary nocardiosis *Radiology* 1978, 126: 569-573.
 10. Myrray/Nabel Respiratory medicine W.B. Saunders company 1988.
 11. Curry W.A.: Human nocardiosis. A clinical review with selected case reports. *Arch. Int. Med.* 1980, 140: 818-826.
 12. Palmer D.C., Harvey R.L., Wheeler J.K.: Diagnostic and therapeutic considerations in nocardia asteroides infection. *Medicine* 1974, 53: 391-401.
 13. Neu H.C., Silva M., Hajen E.: Necrotizing nocardial pneumonitis. *An. Int. Med.* 1967, 66: 274-284.
 14. Slade P.R., Slesser B.V., Southgate J.: Thoracic actinomycosis. *Thorax* 1973, 28: 73-55.
 15. Gorovic P.D., Katler E.I., Agus B.: Pulmonary nocardiosis. Occurrence in men with systemic lupus erythematosus. *Arch. Int. Med.* 1980, 140: 361-363.
 16. Robboy S.J., Vickery A.J.: Tinctorial and morphologic properties distinguishing actinomycosis and nocardiosis. *N. Engl. J. Med.* 1970, 282: 593-596.
 17. Frank B.J.: Pathology of tropical and extraordinary diseases. *A.F.I.P.* 1976, 2: 681-682.
 18. Brown J.R.: Human actinomycosis. *Human Path.* 1973, 4:319.
 20. Emmous C.W.: *Medical Mycology*. 2nd Ed.: 486 Lea and Febinger. Philadelphia, 1970.

ΒΛΕΝΝΟΛΥΤΙΚΟ-ΑΠΟΧΡΕΜΠΤΙΚΟ

MUCOMYST

Ακετυλοκυστεΐνη

με ευχάριστη
γεύση
πορτοκαλιού



Bristol-Myers Squibb A.E.B.E.

11ο ΧΛΜ - ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ - ΛΑΜΙΑΣ
ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ ΑΤΤΙΚΗΣ - ΤΗΛ.: 2813490

BERODUAL®

fenoterol hydrobromide

ipratropium bromide

δοσιμετρικό αεροζόλ

η εξέλιξη στη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά

NEO



μοναδική, διπλή δράση για καλύτερη βρογχοδιαστολή από το άσθμα ως τη χρόνια βρογχίτιδα

Σύνθεση

1-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-[[1-(4-1-hydroxy-2-hydroxyethyl)-ethyl]-amino]ethanol hydrobromide (= fenoterol hydrobromide)
(B2)-2a-Inversion-9-isoformyl-1a-1, 5a-11-tetrahydro-2H-1,2,4-benzoxazine-10-one (= ipratropium bromide)

Δοσιμετρικό αεροζόλ

1 ml = 1 mg
1 εισπνοή = 0,05 mg
1 ml = 0,4 mg
1 εισπνοή = 0,02 mg

Ενδείξεις

Πρόληψη και θεραπεία βρογχικού άσθματος, θεραπεία χρόνιας οξυαιμιακού βρογχίτιδας

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε σπάνια περιπτώσεις μπορεί να βραδύνει να προκαλέσει αίσθημα έντασης, τσίκνο χροάν, αίσθημα πάλιν, άγχος, αυτιά, υπερβολική εφίδρωση, άγχος, ζάλη, πονοκέφαλο, ροινοβόλο παραστάση, ταχυκαρδία, σπασμωδική κομπροπρόντα, δύσκαλητητα, μεταβολικές, ελκώδη νόσοι, θυμικός ορσση, αλλεργικές αντιδράσεις, Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί σαν τοπική αντίδραση ερυθρότητα στοματός, διεννήθων, ερυθρίαός του Αδριαγγί ή θύσης. Οι παρενέργειες είναι γενικά παροδικές. Σύνθεός δεν είναι απαραίτητη αντιμετώπιση τους. Αν το φάρμακο φασκαί από λάθος στα μάτια, μπορεί να προκαλέσει ήπιες αντανακλαστικές διαταραχές της προσαύσης. Από ανατομική απόσταση εισπνοή μπορεί να εμφανιστεί ελαφρά τσίκνο για θύλα που συνήθως αποφεύγεται με βαθιά, ηρεμή αναπνοή.

Αντενδείξεις

Το φάρμακο αντενδείκνυται σε αρρώστους με γνωστή υπερευαίσθησία σε αινεός, τύπου σπασμωδικ, τοχυκαρδία, ταχυκαρδία από τοξικό δακτυλιολισμό, Βραδυαρρυθμία, υποθαλάσσια αρτηρία στένωση και, για κεντρική ελαστική γυναιός.

Προσοχή στη χρήση

Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε υπέρτατους, σε αρρώστους με ισχυρή καρδιοπάθεια και αρτηριακή υπέρταση. Να αποφευχθεί η χρήση του σε παιδιά ηλικίας κάτω, σπασμωδικ, πνεύμων και υπέρτασης, προστάται λόγω πιθανής συμπτωμτικής σπασμωδικής.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα συμπαθητικώμημητικά βρογχοδιασταλτικά πρέπει να γίνει κάτω από αυστηρή παρακολούθηση του γιατρού. Προσοχή απαιτείται αν δεν έχει ρυθμιστεί ο μεταβολισμός των διαβητικών. Σε αρρώστους με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και/ή θύρας οργάνως αλλοιωσής της καρδιάς και των σπληνων πρέπει να σημειώματα από το γιατρό ιδιαίτερα η θεραπεία με Berodual ειδικά σε υπέρταση των δόσεων που συστήνονται. Όπως και με άλλα βρογχοδιασταλτικά μπορεί κατά τη χρήση του φαρμάκου να παρουσιασθεί παροδική υποκαλιμία, που εξάγεται από τη Νύκτα. Αν υπάρχουν θύρας αλλοιωσής για την κεντρική της σπινθηροσύνθε, Σύνθε και παρατεταμένη χρήση μπορεί να προκαλέσει παράδοση αύξηση της αντίδρασης των αερογύλων και επιδεινώση της ασθματικής κρίσης ή ελάτωση της δραστηριότητας του φαρμάκου. Κατάχρηση του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει επίσης σπασμωδικ από την καρδιά λόγω των προαθητικών αερίων.

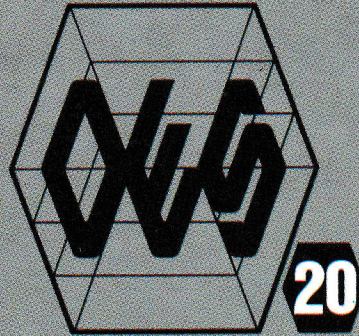
Boehringer
Ingelheim



BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Ευαγγελιστρίας 5, 176 71 Καλλιθέα - Αθήνα, τηλ. κέντρο 9511 311
Πλατεία Αριστοτέλους 4, 546 23 Θεσσαλονίκη, τηλ. 224 891

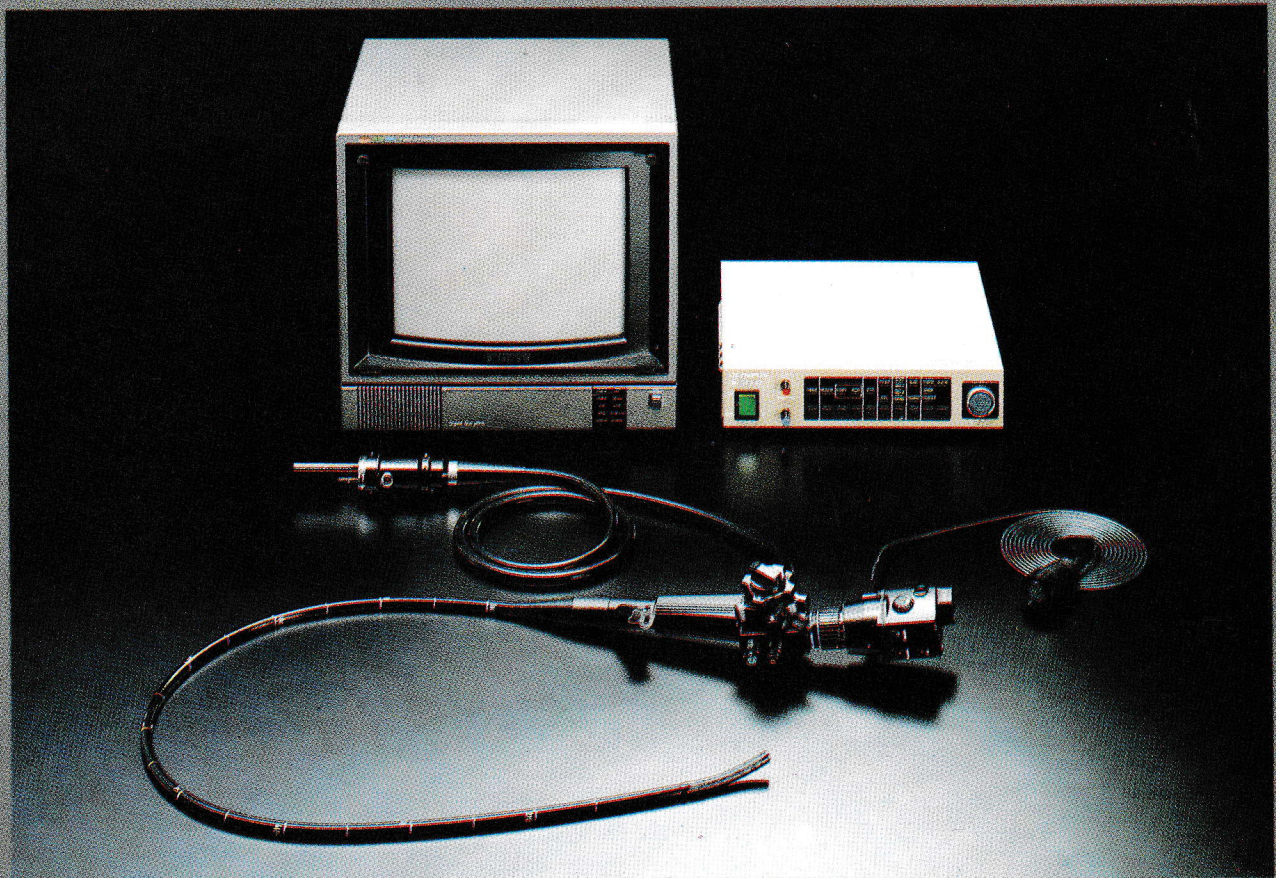
OES EVOLUTION



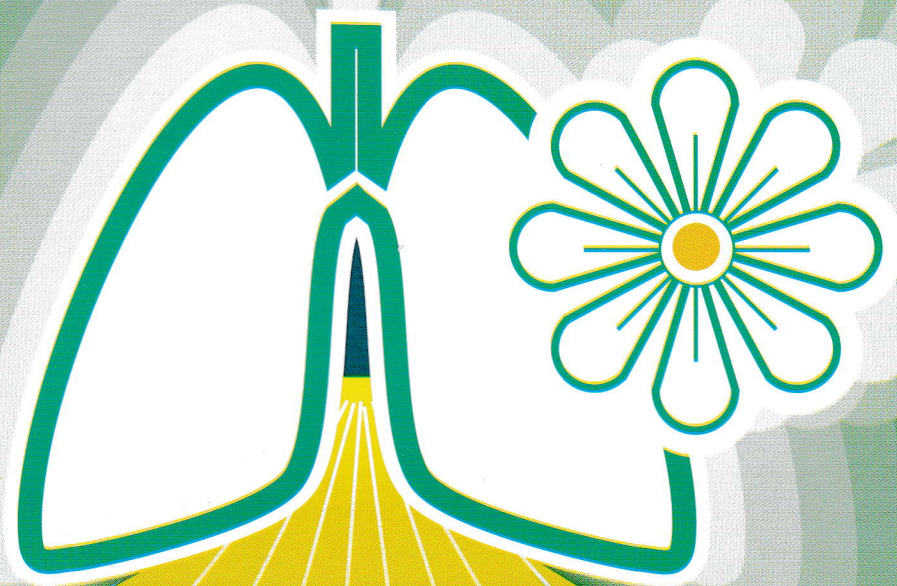
OLYMPUS ENDOSCOPY SYSTEM

MEDICAL TV SYSTEM

OLYMPUS OTV-F2



ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΙ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ
Α. ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ MEDICALS Ε.Π.Ε.
ΒΑΛΤΕΤΣΙΟΥ 50 ΤΗΛ. 36.38.002



Από την έρευνα της Glaxo
αρχίζει σύντομα μια
ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ
στην αντιασθματική αγωγή



zaditen®

(Ketotifen)

Η προφυλακτική αγωγή του βρογχικού άσθματος

Προφυλάξεις: Τα ήδη χρησιμοποιούμενα αντιασθματικά φάρμακα δεν πρέπει να διακόπτονται ποτέ αποτόμως όταν αρχίζει η μακροχρόνια θεραπεία με το Zaditen. Αυτό αφορά κυρίως τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή και ACTH λόγω της πιθανής αναπύξεως φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας στους εξαρτημένους από τα στεροειδή ασθενείς. Στις περιπτώσεις αυτές η ανάκτηση φυσιολογικής αδρενοϋποφυσεϊκής αντιδράσεως στο Stress μπορεί να χρειασθεί μέχρι ένα χρόνο. Αν μεσολαβήσει παρεμπόδιση λοίμωξη η θεραπεία με το Zaditen πρέπει να συμπληρωθεί με ειδική αντιλοιμώδη αγωγή. Κατά τις πρώτες ημέρες της χορηγήσεως του Zaditen οι αντιδράσεις του ασθενούς μπορεί να επηρεασθούν. Επιβάλλεται συνεπώς προσοχή στις περιπτώσεις οδηγήσεως οχημάτων χειρισμού μηχανών κ.λ.π. Μολονότι δεν υπάρχει καμιά απολύτως ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, το Zaditen - όπως άλλωστε και όλα τα νέα φάρμακα - δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες παρά σε εξαιρετικές μόνο περιπτώσεις. Όπως όλα τα φάρμακα το Zaditen πρέπει να φυλάγεται μακριά από τα παιδιά.

Αλληλεπιδράσεις: Το Zaditen δυνατόν να ενισχύσει την δράση των κατευναστικών, των υπνωτικών, των αντισταμινικών και του οιοπνεύματος. Μια αναστρέψιμη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που ελάμβαναν το Zaditen ταυτοχρόνως με αντιδιαβητικά φάρμακα από το στόμα παρατηρήθηκε σε μερικές περιπτώσεις. Για τον λόγο αυτό πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός αυτός των φαρμάκων έως ότου δοθεί ικανοποιητική εξήγηση στο φαινόμενο.

Παρενέργειες: Κατευναστική δράση και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ξηρότητα του στόματος και ελαφρά ζάλη δυνατόν να εμφανισθούν κατά την έναρξη της θεραπείας, συνήθως όμως υποχωρούν αυτομάτως σε λίγες ημέρες.

Οι ασθενείς που έχουν την τάση να παρουσιάζουν εύκολα κατευναστική επίδραση θα πρέπει να αρχίζουν την θεραπεία με 1 λήψη ημερησίως (το βράδυ) για τις πρώτες μέρες.

Δοσολογία: Παιδιά. Σιρόπι: 2-4 ετών: 2 ml (0,4 ml) δύο φορές ημερησίως. 4 ετών και άνω: 5 ml (1 mg) δύο φορές ημερησίως. Εάν η θεραπευτική ανταπόκριση μετά 4 εβδομάδες θεραπείας είναι ανεπαρκής, η απλή δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 1/2 δισκίο. Ενήλικες: 1 δισκίο 2 φορές ημερησίως. Εάν υπάρχει ανάγκη η δόση μπορεί να διπλασιασθεί. Σε ασθενείς ευαίσθητους στην καταστολή, συνιστάται μια προοδευτική αύξηση κατά την διάρκεια της πρώτης εβδομάδας θεραπείας.

Συσκευασία: Σιρόπι (1 mg/5 cc): Φιάλες των 100 cc. Δισκία (1 mg): Κουτιά των 30.

Αντενδείξεις: Ουδεμία γνωστή μέχρι σήμερα.

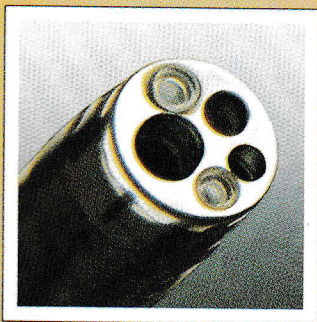


SANDOZ (HELLAS) A.E.B.E.
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΟΥ ΟΙΚΟΥ SANDOZ s.a. ΕΛΒΕΤΙΑΣ
Εθνική οδός αρ. 1, 12ο χλμ.
144 51 Μεταμόρφωση Αττικής

Για περισσότερες πληροφορίες
αποταθείτε στο τηλ. 2811 712

A two-channel scope for anesthetic instillation or power suction with accessories in use

BRONCHOFIBERSCOPES
OLYMPUS BF
Type **2T10**

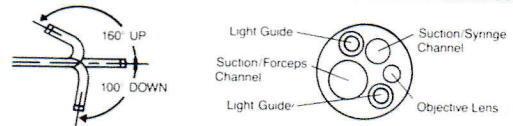


Any standard accessory equipment, including a laser fiber, can be used through the 2mm channel, while suction or administration of anesthetics is simultaneously accomplished through the auxiliary 1.5mm channel.

This dual-channel capability greatly facilitates previously complex, time-consuming therapeutic procedures. You get this functional versatility without sacrifice of either field of view or tip angulation.

SPECIFICATIONS: BF-2T10

| | | |
|-----------------|--------------------------|------------------------|
| Optical System | Field of view | 90° (forward viewing) |
| | Depth of field | 3 - 50mm (fixed focus) |
| Distal End | Outer diameter | 5.9mm |
| Bending Section | Range of tip bending | up 160°, down 100° |
| Insertion Tube | Outer diameter | 6.0mm |
| | Working length | 550mm |
| Length | Total length | 760mm |
| | Minimum visible distance | 5mm from distal end |
| Biopsy Forceps | Inner diameter | 2.0mm and 1.5mm |



ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΙ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ
Α. ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ MEDICALS Ε.Π.Ε.
ΒΑΛΤΕΤΣΙΟΥ 50 ΤΗΛ. 36.38.002

Θειϊκή Τερβουταλίνη

NEO
ΠΡΟΪΟΝ

Dracanyl®



Turbuhaler®

Η προηγμένη Σουηδική τεχνολογία στη θεραπεία του άσθματος

- Περιέχει **200 ακριβείς δόσεις καθαρής τερβουταλίνης** – του παγκόσμια καταξιωμένου β₂-διεγέρτη
- **Χωρίς προωθητικά και άλλες πρόσθετες ουσίες**
- **Εύκολο στην εκμάθηση**
- **Απλό στη χρήση**
- **Διαθέτει δείκτη δόσεων**



Metro advertising

Dracanyl® Turbuhaler®

Terbutaline sulphate/Θειϊκή τερβουταλίνη

Πλαστική δοσιμετρική συσκευή με σκόνη για εισπνοές, σταθερών δόσεων 0,5mg / δόση

Σύνθεση: Κάθε συσκευή Dracanyl® Turbuhaler® περιέχει 200 δόσεις των 0,5 mg (terbutaline sulphate).

Φαρμακολογικές ιδιότητες: Η τερβουταλίνη διαθέτει αδρενεργική δράση, που βασικά όμως στρέφεται στους β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς, προκαλώντας έτσι χαλάρωση των λειών μυϊκών ινών των βρόγχων, αναστολή της απελευθέρωσης ενδογενών σπασμογόνων, αναστολή του οιδήματος που προκαλείται από ενδογενείς ενδιάμεσους παράγοντες, αυξημένη κάθαρση μέσω του κροσσώτου επιθηλίου του βλεννογόνου και χαλάρωση του μύος της μήτρας.

Ενδείξεις: Επί βρογχόσπασμου σε βρογχικό άσθμα και επί αναστρέψιμου βρογχόσπασμου σε πνευμονικό εμφύσημα, βρογχίτιδα και γενικών πνευμονοπάθειες συνοδευόμενες από βρογχόσπασμο.

Αντενδείξεις: Το προϊόν αντενδείκνυται σε υπερευαίσθητα στις συμπαθομιμητικές αμίνες, άτομα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Η συχνότητα των παρενεργειών στις συνιστώμενες δόσεις είναι χαμηλή. Η τερβουταλίνη χορηγούμενη με εισπνοή, δεν αναμένεται να προκαλέσει συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο τρόμος, το αίσθημα παλμών και οι τονικοί σπασμοί που έχουν αναφερθεί, αποτελούν χαρακτηριστικά της δράσης όλων των συμπαθομιμητικών αμινών. Και οι τρεις ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αναστρέψιμες εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας.

Αλληλεπιδράσεις: Οι μη εκλεκτικοί β-αναστολείς μπορεί ν'αναστείλουν μερικώς ή ολικώς την δράση των β-διεγερτών.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση: Το Dracanyl® Turbuhaler® πρέπει να χορηγείται προσεκτικά σε ασθενείς με υπερευαίσθησία προς τις συμπαθομιμητικές αμίνες π.χ. ασθενείς με μη επαρκώς ελεγχόμενο υπερθυρεοειδισμό. Όπως όλα τα φάρμακα που διεγείρουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, έτσι και το Dracanyl® Turbuhaler® μπορεί

να προκαλέσει αύξηση της γλυκόζης του αίματος σε διαβητικούς (απορρόβηση). Οι β₂-διεγέρτες έχουν χρησιμοποιηθεί μ' επιτυχία στην οξεία αντιμετώπιση της σοβαρής ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας. Παρά ταύτα, τα φάρμακα αυτά μπορεί να προκαλέσουν καρδιακές αρρυθμίες κι' αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, κατά τη θεραπεία ασθενών.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών: 0,5 mg (1 εισπνοή) κάθε 6 ώρες και / ή όπως απαιτείται. Σε σοβαρές καταστάσεις η εφάπαξ δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τις 3 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δε θα πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εισπνοές.

Παιδιά 5-12 ετών: 0,5 mg (1 εισπνοή) κάθε 6 ώρες και / ή όπως απαιτείται. Σε σοβαρές καταστάσεις η εφάπαξ δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δε θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 εισπνοές.

Αρ.Αδ.Κυκλοφορίας: 4057/1.2.90

ASTRA
Astra Ελλάς Α.Ε.

Συνοδού Πηγής 7, 152 31 Κ.Χαϊάνδρι, Αθήνα, Τηλ.: (01) 64.76.523

Αντιπρόσωπος – Διανομέας



ΦΑΡΜΑΛΕΕ Α.Ε.Β.Ε. Τηλ. Παραγγελιών: (01) 66.77.378

DRA-TU/AD/01/1/191

Choledyl®

ΘΕΤΡΙΦΥΛΛΙΝΗ
(CHOLINE THEOPHYLLINATE)

Με 4 μορφές δίνει τη λύση
σε όλες τις ηλικίες.



| | |
|------------------------|---------------------|
| CHOLEDYL SA | 400/600mg. |
| CHOLEDYL SYRUP | 62,5mg./5ml. |
| CHOLEDYL ELIXIR | 100mg./5ml. |
| CHOLEDYL TABS | 200mg. |

Υπευθύνος κυκλοφορίας WARNER LAMBERT A.E.
Δεληφών & Αλαμάνος 10, Μαρούσι - Αθήνα
Τηλ. 6852000-4 6833961-5

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το Atrovent® ενδείκνυται σε βρογχοδιασταλτικό για την πρόληψη και τη θεραπεία των συμπτωμάτων των χρόνιων αποφρακτικών διαταραχών των αεραγωγών οδών με αναστρέψιμο βρογχοσπασμό όπως το βρογχικό άσθμα και ιδιαίτερα η χρόνια βρογχίτιδα με / ή χωρίς εμφύσημα.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ: Συνιστάται γενικός προσοχή στη χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμάκων σε πασχόντες με γλαύκωμα κλειστής γωνίας και υπερτροφία του προστάτη αν και σε θεραπευτικές δόσεις οι κίνδυνοι επιπλοκών είναι ελάχιστοι. Εάν η θεραπεία με τις εισπνοές δεν επέφερε το επιθυμητό αποτέλεσμα, πρέπει να ζητηθεί ιατρική συμβουλή για να καθορισθεί ένα νέο θεραπευτικό σχήμα.

ΚΥΗΣΗ - ΓΑΛΟΥΧΙΑ: Προκλινικές μελέτες δεν έδειξαν κινδύνους, αλλά η ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο δεν έχει ακούσει.

επίδεσθαι. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο πρέπει να τηρούνται οι συνήθειες προφυλάξεως που αφορούν τη χρήση φαρμάκων. Η ασφάλεια κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το Atrovent® αντενδείκνυται σε πασχόντες με γνωστή υπερευαισθησία σε ουσίες ατροπινικού τύπου.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Το Atrovent® δεν προκαλεί συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθούν τοπικές αντιδράσεις όπως ξηρότητα του στόματος, ερεθισμός του φάρυγγα και θήλας. Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν για τη σωστή χρήση του δοσμετρικού αεροζόλ και να είναι προσεκτικοί για την αποφυγή της τυχαίας εφαρμογής του φαρμάκου στον οφθαλμό.

Από κακή χρήση της δοσμετρικής συσκευής εισέλθει το Atrovent® στα μάτια μπορεί να εμφανισθεί ήπια αναστρέψιμη διαταραχή της προσαρμογής. Στα όρια των θεραπευτικών δόσεων το Atrovent® δεν αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητη ενέργεια στη βρογχική έκκριση.

Δοσμετρικό αεροζόλ
1 ml = 0.4mg
1 εισπνοή = 0.02mg

ΣΥΝΘΕΣΗ:
(β):3α-ηydroxy-8-isopropyl-1ah, 5ah-tropanium
bromide (1) - tropate (= ipratropium bromide)

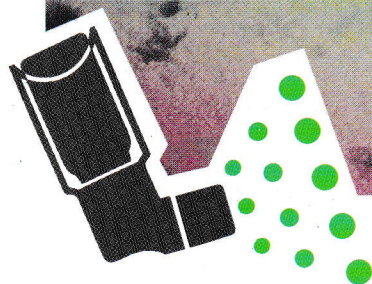
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ: Δοσμετρικό αεροζόλ με επιστόμιο
Συσκευη των 15 ml (περίπου 300 δόσεις)
Αρ. αδ. κυκλ.: 2725 / 11834 / 20.01.1985

Λισνική Τιμή: Δρχ. 2.361



ATROVENT®

ipratropium bromide



ATROVENT®

ipratropium bromide

Το βρογχοδιασταλτικό εκλογής στη χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα

**Boehringer
Ingelheim**



BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Ευαγγελιστριάς 5, 176 71 Καλλιθέα - Αθήνα, τηλ. κέντρο 9511.311
Πλατεία Αριστοτέλους 4, 546.23 Θεσσαλονίκη τηλ. 224.891