

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

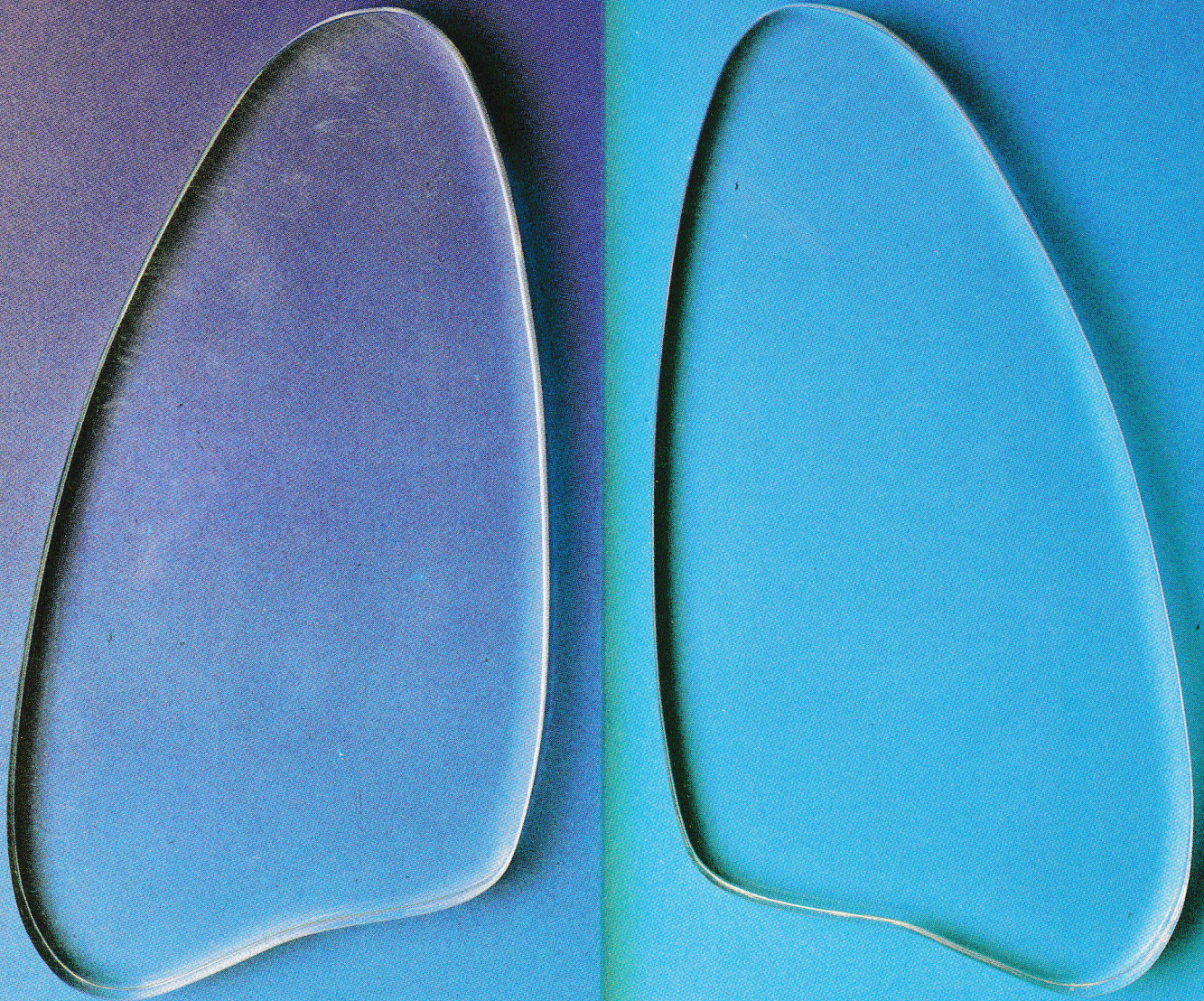
ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X



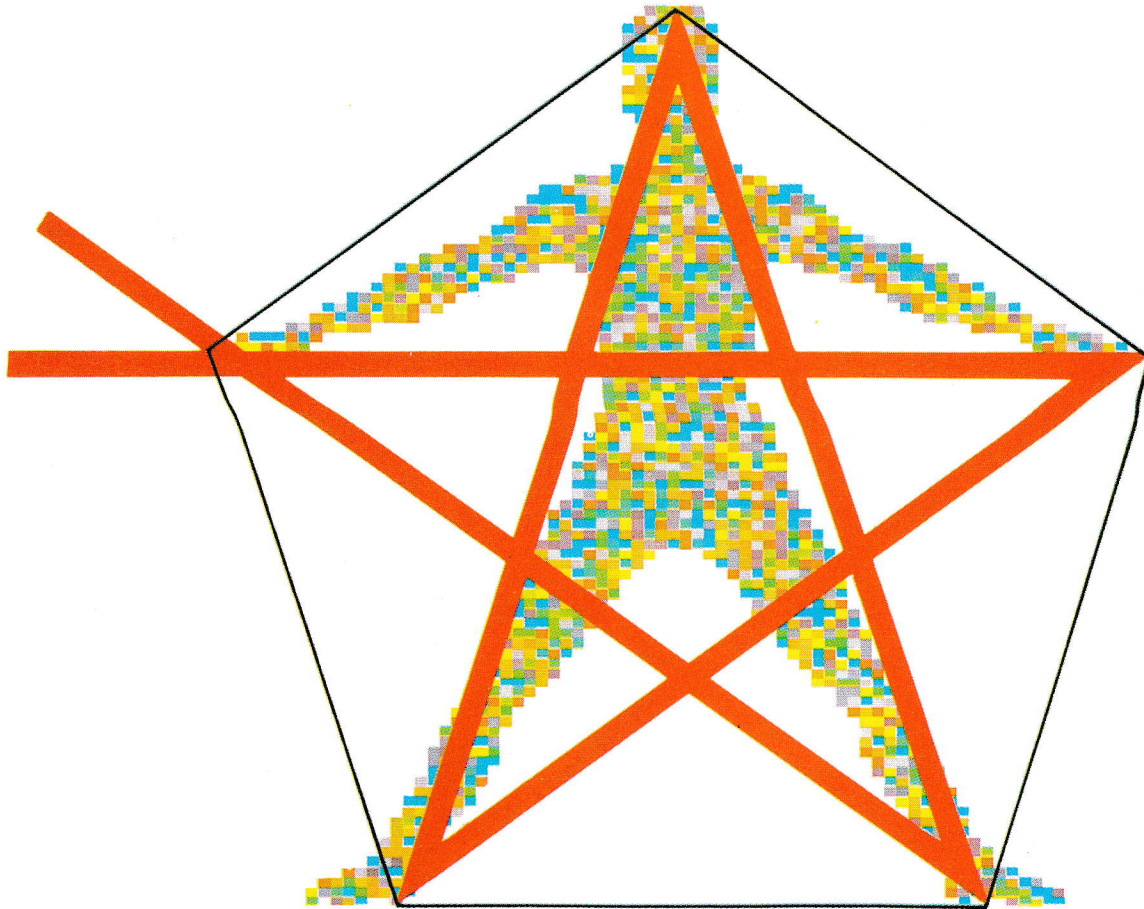
ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 5 • ΤΕΥΧΟΣ 4
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

PNEUMON • VOL 5 • No 4
OCTOBER-DECEMBER

FARMORUBICIN®

epirubicin



A multidimensional approach to cancer chemotherapy

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ - Η FARMORUBICIN® αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά μυελοκαταστολή που έχει προκληθεί από προηγούμενες αγωγές με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή μετά από ακτινοθεραπεία. Αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς στους οποίους έχουν ήδη χορηγηθεί οι μέγιστες αθροιστικές δόσεις, άλλων ανθρακυκλινών, όπως doxorubicin ή daunorubicin.

Η FARMORUBICIN® αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο ή ιστορικό καρδιακής βλάβης.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ - Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι η FARMORUBICIN® είναι λιγώτερο καρδιοτοξική από την doxorubicin.

Η αναλογία των συνολικών δόσεων, epirubicin, doxorubicin, που μπορούν να προκαλέσουν την ίδια λειτουργική βλάβη στην καρδιά, υπολογίστηκε σε μια συγκριτική μελέτη, ότι είναι της τάξης του 2:1. Σε ασθενείς που δεν είχαν κάνει προηγούμενη χημειοθεραπεία με doxorubicin, περιστατικά καρδιακής βλάβης αναφέρθηκαν μετά από αθροιστικές δόσεις που ξεπερνούσαν τα 1.000 mg/m².

Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της αγωγής για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος καρδιακής βλάβης του τύπου που ήδη έχει περιγραφεί για τις άλλες ανθρακυκλίνες, για τις οποίες έχει αναφερθεί καρδιακή βλάβη, ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ταυτόχρονη ή προηγούμενη ακτινοβολή της μεσοθωρακικής περικαρδιακής περιοχής και ο' εκεινούς που βρίσκονται σε αγωγή με άλλους δυνητικά καρδιοτοξικούς παράγοντες.

Τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τη συνέχιση της αγωγής και την υπέρβαση της αθροιστικής δόσολογίας θα πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά έναντι της πιθανότητας να αυξηθεί ο κίνδυνος καρδιακής βλάβης, ίδιου τύπου με αυτόν που έχει περιγραφεί για τις άλλες ανθρακυκλίνες. Έχει αναφερθεί ότι αυτή η καρδιακή βλάβη μπορεί να συμβεί ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας και να μην ανταποκρίνεται στις συνήθεις ειδικές αγωγές.

Σε περίπτωση ταυτόχρονης ή προηγούμενης ακτινοβολήσης της μεσοθωρακικής περικαρδιακής περιοχής, η μέγιστη αθροιστική δόση πρέπει να ελαττωθεί στο 400-450 mg/m² επιφανείας σώματος.

Όπως οι άλλοι κυτταροστατικοί παράγοντες, η epirubicin μπορεί να προκαλέσει υπερουριχαιμία σαν αποτέλεσμα της γρήγορης λύσης των νεοπλασματικών κυττάρων. Τα επίπεδα ουρικού οξέως

στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, για να ελεγχθεί φαρμακολογικά το φαινόμενο αυτό.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει οριστική απάντηση ως προς το αν το φάρμακο αυτό επηρεάζει αρνητικά την γονιμότητα στον άνθρωπο, αν προκαλεί τερατογένεση ή άλλες βλάβες στο έμβryo. Τα πειραματικά ωστόσο δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι η epirubicin έχει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες και είναι καρκινογόνος στα πειραματόζωα.

Η FARMORUBICIN® μπορεί να προσδώσει κόκκινη χροιά στα ούρα επί 1-2 ημέρες μετά τη χορήγηση.

ΑΝΕΠΙΟΥΜΗΤΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ - Εκτός από τη μυελοκαταστολή και την καρδιοτοξικότητα έχουν περιγραφεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες δράσεις:

- αλωπεκία, συνήθως αναστρέψιμη, εμφανίζεται στο 60-90% των περιστατικών, συνοδεύεται από αναστολή ανάπτυξης γενίων στους αρρένες
- βλεννογονίτις, μπορεί να εμφανιστεί 5-10 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής, συνήθως περιλαμβάνει στοματίτιδα με περιοχές επώδυνων εξελκώσεων, κυρίως κατά μήκος των πλευρών της γλώσσας και στον υπογλώσσιο βλεννογόνο
- γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια
- υπερπυρεξία

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ - Η FARMORUBICIN® πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικά εκπαιδευμένων γιατρών που είναι έμπειροι στις αγωγές με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Η έναρξη της αγωγής απαιτεί προσεκτικό έλεγχο των διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων και της καρδιακής λειτουργίας.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ — FARMORUBICIN®

- κουτί που περιέχει ένα φιαλίδιο με 10 mg λιπόφιλη σκόνη epirubicin hydrochloride και 50mg λακτόζη και μια φύσιγγα διαλυτού με 5 ml ενέσιμο νερό.

 **FARMITALIA CARLO ERBA**
(HELLAS) A.E.

ERBAMONT GROUP

Μαρ. Αντύπα 62-66, 141 21 Ν. Ηράκλειο, Τηλ. 27 96 833

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

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

ISSN 1105-848X

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 ορίσθηκαν από τα Διοικητικά Συμβούλια των δύο Εταιρειών με 5ετή 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. Τα άρθρα σύνταξης, τα 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 θα 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
ΠΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ 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

ISSN 1105-848X

EDITORIAL BOARD

Anagnostopoulou Nina	Athens	Moulopoulos Spyros	Athens
Vagenakis Apostolos	Patra	Bouros Dimosthenis	Heraclion
Vesslemes Marinus	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., Topp 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	Εντός ή εκτός των φυσιολογικών ορίων; Γ.Ι. Μπαλτόπουλος 214
πρωτότυπες εργασίες	Κυτταροτοξικότητα και κυτταροπροστασία αναπνευστικού επιθηλίου μετά από έκθεση σε H ₂ O ₂ . Α. Ρηγοπούλου, Rebecca Bascom, Karen Brown, Π. Μπεχράκης 221
ειδικό άρθρο	Ανεπάρκεια του αναστολέα της άλφα-1 πρωτεάσης (α1-PI ανεπάρκεια). Ι.Α. Λύχρος 243
ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	Έντονη δύσπνοια και παραγωγικός βήχας. Αθ., Πρεκατές, Γ. Νάκος, Ι. Παρασκευόπουλος, Γ. Γορανίτου, Κ. Βαλάκης, Σ. Νικολόπουλος, Σ. Λαμπρόπουλος 257
	Διαφραγματοκήλη Morgagni. Α. Μιχαλόπουλος, Λ. Γρηγοράκος, Τ. Παναγιωτόπουλος, Χ. Κατσάνος, Β. Κουρομιχελάκης. Ε. Ηλιόπουλος 263
	Κλινικό πρόβλημα 5B. Γ. Παυλάκου, Α. Κουτσούκου, Φ. Βλαστός, Α. Ράπτης 267
	Φυματίωση προστάτη σε ασθενή με ηπατί- τιδα Β. Κ. Ζαχαρίας, Στ. Παπαδημητρίου, Γ. Πολίτης, Κ. Μπάρλας 271

Contents

editorial	Within Normal limits or not? G. Baltopoulos 214
original article	Cytotoxicity and cytoprotection of respira- tory epithelium after exposure to H ₂ O ₂ . A. Rigoroulou, Rebecca Bascom, Karen Brown, P. Behrakis 233
special article	Alpha-1 Protease inhibitor deficiency (a1-PI Deficiency). I.A. Lichros 250

Εντός ή εκτός των φυσιολογικών ορίων;

Ιατρική είναι η επιστήμη της αβεβαιότητας και η τέχνη των πιθανοτήτων

Φυσιολογικές τιμές βιολογικών χαρακτηριστικών

Εξετάζοντας ένα βιολογικό χαρακτηριστικό, είναι πολύ δύσκολο να ορίσουμε τι είναι φυσιολογικό και τι όχι, διότι κύριο γνώρισμά του είναι η μεταβλητότητα, η οποία μπορεί να διακριθεί σε μετρική και βιολογική.¹ Η μετρική μεταβλητότητα οφείλεται σε σφάλματα κατά τη μέτρηση του χαρακτηριστικού. Η βιολογική μεταβλητότητα είναι διατομική (μεταβλητότητα που παρατηρείται μεταξύ ατόμων) και ενδοατομική (π.χ. μεταβλητότητα του χαρακτηριστικού σε ένα άτομο μέσα σε μια ημέρα ή από ημέρα σε ημέρα). Με τις φυσιολογικές τιμές σε υγιή πληθυσμό περιγράφουμε τη διατομική μεταβλητότητα. Οι φυσιολογικές αυτές τιμές εξαρτώνται από την ενδο- προς την διατομική μεταβλητότητα του μετρούμενου χαρακτηριστικού. Ο όρος φυσιολογικές τιμές χρησιμοποιείται συχνά στις επιστήμες υγείας. Επειδή όμως υπονοεί ότι τα άτομα με «φυσιολογικές τιμές» της μεταβλητής είναι υγιή, τα τελευταία χρόνια τείνει να αντικατασταθεί με τους όρους: κλινικά όρια², προβλεπόμενα όρια ή τιμές αναφοράς. Συνήθως όταν γνωρίζουμε την κατανομή των τιμών του χαρακτηριστικού σε ένα φαινομενικά υγιή πληθυσμό, θεωρούμε παθολογικές τις τιμές που «απέχουν πολύ από τη μέση τιμή». Εάν όμως μετρήσουμε π.χ. την αρτηριακή πίεση σε όλους τους Έλληνες οι τιμές θα παρουσιάζουν μια συνεχή κατανομή. Ποια όρια θα θεωρήσουμε φυσιολογικά και ποια παθολογικά; Οποιαδήποτε παραδοχή μοιάζει αυθαίρετη. Οι «φυσιολογικές» τιμές σ' αυτή την περίπτωση, όπως και σε άλλες, καθορίζονται από την πρόγνωση όπως αυτή φαίνεται σε μελέτες διαχρονικής παρακολούθησης ανθρώπων με διαφορετικές τιμές του μετρούμενου βιολογικού χαρακτηριστικού. Άρα, ένας τρόπος

Within Normal limits or not?

Medicine is a science of uncertainty and an art of probability. (Quoted by W.B. Bean in sir W. Osler: Amphorisms, Ch 5).

Normal values of biological characteristics



When examining a biological characteristic it is very difficult to define what is normal and what not because its main characteristic is variability which can be either metric or biological¹. Metric variability is due to an error during the measurement of a characteristic. Biological variability is distinguished as inter and intra subject variability. Normal values depend on intra to inter variability for a given biological characteristic. The term "normal values" is frequently used in medical science. Due to the fact that this term means that people with "normal values" are healthy recently there has been a tendency for this term to be replaced by the terms "clinical limits"², "predicted values" or "reference values". Usually when we know the value distribution of a characteristic in an apparently healthy population all values which are far from mean values are considered as abnormal. If we measure, for example, blood pressure in all Greeks, values will present a continuous distribution. Which limits may be considered normal and which abnormal? Either presumption seems arbitrary. The "normal values" in this case, as in other cases, are defined by prognosis, as the latter appears in long-term follow-up studies in patients with different values of the measured biological characteristic. Therefore, extrapolating from Rose and Kaplan's definition of normal limits in hypertension⁴, we could define as normal values those above or below which the benefit of treatment is greater than no treatment.

Usually the definition of normal values of a variable is achieved?

καθορισμού των φυσιολογικών ορίων είναι (παραφράζοντας τον ορισμό της αρτηριακής υπέρτασης των Rose και Kaplan):⁴

Φυσιολογικές είναι οι τιμές πάνω (ή κάτω) από τις οποίες το όφελος εάν επέμβεις είναι μεγαλύτερο από το να μην επέμβεις:

Συνήθως ο καθορισμός των φυσιολογικών τιμών μιας μεταβλητής γίνεται:¹

1) Με μελέτες παρακολούθησης και καθορισμό των τιμών της μεταβλητής που συνδυάζονται με αύξηση της θνητότητας ή της νοσηρότητας.

2) Όταν δεν υπάρχουν τέτοιες μελέτες τα όρια καθορίζονται από τον τύπο «Μέση τιμή \pm 2 σταθερές αποκλίσεις» ή από τα εκατοστημόρια.⁵

3) Με βάση ένα θεραπευτικό κριτήριο.

Σε πολλά βιολογικά χαρακτηριστικά που οι φυσιολογικές τιμές αλλάζουν με την ηλικία, πολλές φορές αλλάζει με την ηλικία και η διασπορά των τιμών (η σταθερή απόκλιση).⁶

Όταν υπολογίζονται φυσιολογικές τιμές πρέπει να διευκρινίζονται:⁷

1) Τα χαρακτηριστικά των εξετασθέντων.

2) Οι περιβαλλοντικές συνθήκες που έγινε η μέτρηση.

3) Ο χρόνος που έγινε η μέτρηση.

4) Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε και στοιχεία για την ακρίβεια και την εγκυρότητα της.

Τα τελευταία χρόνια έχει υποστηριχθεί ότι οι φυσιολογικές τιμές του πληθυσμού έχουν περιορισμένη χρησιμότητα όταν εφαρμόζονται σε ένα συγκεκριμένο άτομο. Μια μόνο μέτρηση ενός χαρακτηριστικού σε ένα άτομο απλώς μπορεί να μας κατευθύνει. Όταν έχουμε κάνει επανειλημμένες μετρήσεις στο ίδιο άτομο, τότε έχουμε τις τιμές αναφοράς του ατόμου για τον εαυτό του, που μπορεί να μας δώσουν περισσότερες πληροφορίες (π.χ. οι συνεχόμενες μετρήσεις κάποιων ουσιών για ανίχνευση υποτροπής νόσου).^{7,8}

Η σπιρομέτρηση στην μελέτη της λειτουργίας του αναπνευστικού

Η σπιρομέτρηση αποτελεί βασική μέθοδο εξέτασης για την διάγνωση πνευμονικών νοσημάτων, για τον καθορισμό του βαθμού επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας και για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία των ασθενών με πνευμονικό νόσημα.^{9,10}

Για την εκτέλεση της σπιρομέτρησης έχουν καθοριστεί από διάφορες επιστημονικές ομάδες και επιτροπές, ορισμένα κριτήρια (για την ελαχιστοποίηση της μετρικής μεταβλητότητας), που αναφέρονται στην συσκευή που χρησιμοποιείται για την σπιρομέτρηση και τα οποία περιληπτικά παρουσιάζονται πιο κάτω:

1) By follow up-studies and definition of values correlated or related to increase of morbidity or mortality.

2) When there are no such studies the limits are defined by the mathematical formula (mean value \pm standard deviation)⁵.

3) On the basis of therapeutic criteria.

In many biological characteristics where the normal values are influenced by age, standard deviation also changes⁶.

When normal values are defined we must clarify:

1) The characteristics of the study population.

2) Environmental factors under which measurement was performed.

3) Time of measurement.

4) Method used and its accuracy.

During recent years the notion that the normal values are of limited use when they refer to one particular subject has been supported and furthermore, it is believed that a single measurement of a characteristic in the same subject can only guide us. When repeated measurements on the same subject have been performed, then we have the reference values for this subject which can reveal more information (eg. continuing measurements of some biological parameters for the detection of disease relapse)^{7,8}.

Spirometry in studying the function of the respiratory system

Spirometry is a basic diagnostic tool in the diagnosis of pulmonary disease, for determination of the degree of deterioration of pulmonary function and for the estimation of response to treatment of patients with pulmonary disease^{9,10}. Certain criteria have been established by scientific groups and committees for performing spirometry (for minimising metric variance). These criteria refer to the equipment used and are summarised as follows;

1) The spirometric apparatus must be able to perform exact measurements on exhaled volume of 7 litres or more and must be able to collect exhaled volume for at least 10 seconds.

2) The apparatus must have a low inertia and resistance factor of less than 1.5 cm H₂O /L/sec with an air flow of 10 litres per second.

3) The apparatus must be calibrated at regular intervals with a precise syringe of at least 3 litres capacity. The calibration must be performed correctly with variability limits of 3%, at least once a month for the classical spirometers and once a week for the automatic electronic apparatus^{9,11-13}.

Forced vital capacity (FVC) is part of full spirome-

1) Η σπιρομετρική συσκευή πρέπει να έχει την ικανότητα ακριβούς μέτρησης εκπνεόμενου όγκου πάνω από 7 L (BTPS) και συσσωρεύσης του εκπνεόμενου όγκου αέρα για τουλάχιστον 10 sec.

2) Η συσκευή πρέπει να έχει χαμηλό συντελεστή αδράνειας και αντίστασης, μικρότερο από 1,5 cm H₂O /L/sec με ροή αέρα 12 L/sec.

3) Η συσκευή πρέπει να βαθμονομείται σε τακτά χρονικά διαστήματα με σύριγγα ακριβείας, 3 τουλάχιστον λίτρων. Η ρύθμιση πρέπει να γίνεται σωστά με όρια διακύμανσης 3%, μια φορά τον μήνα για τα κλασικά σπιρόμετρα και μια φορά την εβδομάδα για τις αυτόματες ηλεκτρικές συσκευές^{9,11,12,13}.

Η με βίαιη εκπνοή μετρούμενη ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC), που είναι το ποσό του αέρα που μπορεί να εκπνευστεί βίαια από τον πνεύμονα μετά από μία μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια, αποτελεί ένα μέρος μιας πλήρους σπιρομέτρησης και βασική σπιρομετρική παράμετρο στην εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος.

Τα στοιχεία που χαρακτηρίζουν μία σωστή δοκιμασία FVC είναι:

1) Η μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια γίνεται μέχρι το επίπεδο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (Total Lung Capacity, TLC), πριν την έναρξη της μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας.

2) Η έναρξη της μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας πρέπει να είναι απότομη χωρίς διακοπή.

3) Πρέπει να εξασκείται η μέγιστη προσπάθεια κατά την διάρκεια της εκπνοής.

4) Πρέπει να απορρίπτονται οι σπιρομετρήσεις εκείνες κατά την διάρκεια των οποίων παρατηρούνται διακοπές οφειλόμενες σε βήχα, σύγκλιση γλωττίδας, ή απόφραξη των αεραγωγών από την γλώσσα και τεχνητές οδοντοστοιχίες.

5) Μια δοκιμασία FVC που εκτελείται σε χρόνο λιγότερο από 4 sec πρέπει να απορρίπτεται, η μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου υπάρχει εμφανής επιπέδωση (plateau) στην καμπύλη όγκου/χρόνου και η μεταβολή του όγκου ανά 0.5 sec να είναι 25 ml ή μικρότερη.

Όλα τα πιο πάνω κριτήρια που αναφέρονται στο σπιρόμετρο και στην σπιρομέτρηση/στην μέτρηση της FVC, έχουν καθιερωθεί για την μείωση, κατά το δυνατόν, της μετρικής μεταβλητότητας, τόσο στις μετρήσεις για την εκτίμηση της κατάστασης υγείας ασθενών όσο και στις μετρήσεις για τον καθορισμό των προβλεπομένων τιμών.^{9,13}

Ερμηνεία σπιρομετρικών μετρήσεων - προβλεπόμενες τιμές

Η ερμηνεία των μετρήσεων/αποτελεσμάτων της

try and is also a basic spirometric parameter in estimating the mechanical properties of the respiratory system.

The characteristics of a correct FVC test are as follows;

1) The greatest inhalation must be up to the level of Total Lung Capacity (TLC) before the start of the greatest exhalation.

2) The beginning of the greatest exhalation must be sudden, without interruption.

3) The greatest effort must be made during the exhalation.

4) Spirometry during which interruptions due to coughing, or airway obstruction by tongue or dentures are observed must be dropped.

5) An FVC test performed more briefly than 4 minutes must be discarded, and the greatest exhaling effort must be continued until a plateau appears in the curve/volume/time and the volume change per 0.5 seconds is 25 ml or less.

All the above criteria referring to spirometers and spirometry have been established for the reduction of metric variability both for estimation of patient's health and in measurements for definition of predicted values^{9,13}.

Interpretation of spirometric measurements - predicted values

The interpretation of measurements/results of spirometry is based on the degree of their deviation from the predicted spirometric values, for calculation of which some factors influencing the pulmonary function, such as age, sex, height, weight and race have been taken into account. Thus predicted spirometric values for FVC increase with height, are lower in women, in compared to men of the same height and age and gradually become lower in adults as age increases^{13,14,15}. Equations were found which give the reference values according to sex, age, height, race and weight.

Let us examine some of the equations which refer to the reference value of FVC, for two subjects, one man and one woman of height 172 cm and age 60 and 70 years respectively.

I. Equation of predicted spirometric FVC values according to Crapo¹⁴:

Men: FVC (L) = 0.0600 × height - 0.0214 × age - 4.650

FVC man 60 years old. = 4386 L

FVC man 70 years old. = 4172 L

Reduction per decade = 214 ml and 21.4 ml/year

σπιρομέτρησης βασίζεται στον βαθμό απόκλισης τους από τις **προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές**, για τον υπολογισμό των οποίων έχουν ληφθεί υπ' όψιν ορισμένοι παράγοντες που επηρεάζουν την πνευμονική λειτουργία, όπως ηλικία, φύλο, ύψος, βάρος και φυλή. Οι προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές για την FVC αυξάνουν με την αύξηση του ύψους, είναι μικρότερες στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες ίδιου ύψους και ηλικίας και μειώνονται προοδευτικά στους ενήλικες με την αύξηση της ηλικίας (διατομική και ενδοατομική μεταβλητότητα).^{13,14,15}

Από δείγματα υγιών ανθρώπων που μελετήθηκαν για την εξαγωγή των προβλεπόμενων τιμών της FVC προέκυψαν εξισώσεις που μας δίνουν τις προβλεπόμενες τιμές ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το ύψος, την φυλή και το βάρος (σπανιότερα).

Ας εξετάσουμε μερικές από αυτές τις εξισώσεις που αναφέρονται στην προβλεπόμενη τιμή της FVC, για δύο άτομα έναν άνδρα και μια γυναίκα ύψους 172 cm, για την ηλικία των 60 και 70 ετών (σημειώνεται ότι όταν αναφερόμαστε στο ίδιο άτομο πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη και το ότι ο ύψος 172 cm στα 60 χρόνια, μπορεί να αντιστοιχεί σε πολύ μικρότερο ύψος για το ίδιο άτομο στα 70 του χρόνια λόγω κύφωσης, εκφύλισης μεσοσπονδυλίων δίσκων κ.λπ., και κατά συνέπεια σε μικρότερες προβλεπόμενες τιμές).

I. Εξίσωση προβλεπόμενης FVC κατά Crapo¹⁴:

Ανδρες: $FVC (L) = 0.0600 \times \text{ύψος} - 0.0214 \times \text{ηλικία} - 4650$

FVC άνδρα 60 ετών = 4386 L

FVC άνδρα 70 ετών = 4172 L

Μείωση ανά δεκαετία = 214 ml και 21.4 ml/έτος

Γυναίκες: $FVC (L) = 0.0491 \times \text{ύψος} - 0.0214 \times \text{ηλικία} - 3490$

FVC γυναίκας 60 ετών = 3570 L

FVC γυναίκας 70 ετών = 3.37 L

Μείωση ανά δεκαετία = 213 ml και 21.3 ml/έτος

Το ύψος σε cm.

II. Εξίσωση προβλεπόμενης FVC κατά Cherniac¹⁶:

Ανδρες: $FVC (L) = 0.06584 \times \text{ύψος} - 0.02954 \times \text{ηλικία} - 512451$

FVC άνδρα 60 ετών = 4427 L

FVC άνδρα 70 ετών = 4132 L

Μείωση ανά δεκαετία = 294 ml και 29.4 ml/έτος

Γυναίκες: $FVC (L) = 0.05557 \times \text{ύψος} - 0.00793 \times \text{ηλικία} - 489036$

FVC γυναίκας 60 ετών = 4191 L

FVC γυναίκας 70 ετών = 4112 L

Women: $FVC (L) = 0.0491 \times \text{height} - 0.0214 \times \text{age} - 3.490$

FVC woman 60 years old = 3570 L

FVC woman 70 years old = 337 L

Reduction per decade = 213 ml and 21.3 ml/year

Height measured in cm.

II. Equation of predicted spirometric FVC values according to Cherniac¹⁶:

Men: $FVC (l) = 0.06584 \times \text{height} - 0.02954 \times \text{age} - 5.12451$

FVC man 60 years old. = 4427 L

FVC man 70 years old = 4132 L

Reduction per decade = 294 ml and 29.4 ml/year

Women: $FVC (l) = 0.05557 \times \text{height} - 0.00793 \times \text{age} - 4.89036$

FVC woman 60 years old = 4.1911

FVC woman 70 years old = 4.1121

Reduction per decade = 78 ml and 7.8 ml/year

Height measured in cm.

III. Equation of predicted spirometric FVC values according to Quanjer Ph. H, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC¹³:

Men: $FVC (L) = 5.76 \times \text{height} - 0.026 \times \text{age} - 4.34$

FVC man 60 years old. = 4007 l

FVC man 70 years old = 3747 predicted

Reduction per decade = 260 ml and 26 ml/year

Women: $FVC (L) = 4.43 \times \text{height} - 0.026 \times \text{age} - 4.89$

FVC woman 60 years old = 3152 L

FVC woman 70 years old = 2892 L

Reduction per decade = 260 ml and 26 ml/year

Height measured in meter.

Studying the predicted values, as they were calculated from the equation it is concluded that the equations of each author did not agree with each other and if one were to use different equations for the same subject one could assume that the subject had normal, higher or lower than normal values. This problem becomes more apparent when the study concerns subjects of over 60 years of age or in studies which refer to FVC reduction according to age. This happens because the majority of studies which have been performed for the equation extraction, have been planned or scheduled in such a way as to include very few subjects of > 60 years. Therefore the equations for these groups of subjects do

Μείωση ανά δεκαετία = 78 ml και 7.8 ml/έτος
Το ύψος σε cm.

III. Εξίσωση προβλεπόμενης FVC κατά Quanjer Ph. H, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC¹³:

Ανδρες: $FVC (L) = 5.76 \times \text{ύψος} - 0.026 \times \text{ηλικία} - 4.34$
FVC άνδρα 60 ετών = 4007 L
FVC άνδρα 70 ετών = 3747 L
Μείωση ανά δεκαετία = 260 ml και 26 ml/έτος

Γυναίκες: $FVC (L) = 4.43 \times \text{ύψος} - 0.026 \times \text{ηλικία} - 4.89$

FVC γυναίκας 60 ετών = 3152 L
FVC γυναίκας 70 ετών = 2892 L
Μείωση ανά δεκαετία = 260 ml και 26 ml/έτος
Το ύψος σε μέτρα.

Εξετάζοντας τις προβλεπόμενες τιμές όπως αυτές υπολογίστηκαν από τις εξισώσεις, συμπεραίνεται ότι ο κάθε συγγραφέας με τις δικές του εξισώσεις δεν συμφωνεί με τους υπόλοιπους και ότι αν κανείς χρησιμοποιήσει διαφορετικές εξισώσεις μπορεί να πει ότι κάποιος άνθρωπος είναι φυσιολογικός, έχει μεγαλύτερες ή και μικρότερες τιμές από το φυσιολογικό.

Το πρόβλημα γίνεται εμφανέστερο όταν η μελέτη αφορά σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 χρόνων ή σε μελέτες που αναφέρονται στην μείωση της FVC ανάλογα με την ηλικία (δες τους πιο πάνω υπολογισμούς — ο συντελεστής του παράγοντα ηλικία πολλαπλασιασμένος με το 1000 αντιπροσωπεύει την ετησία μείωση σε ml). Αυτό συμβαίνει διότι οι πιο πολλές μελέτες που έχουν γίνει για την εξαγωγή των εξισώσεων με τις προβλεπόμενες τιμές, έχουν σχεδιασθεί κατά τέτοιο τρόπο ώστε να περιλαμβάνουν πολύ λίγα άτομα από τις ομάδες ηλικιών > 60 ετών. Κατά συνέπεια οι εξισώσεις με τις προβλεπόμενες τιμές για αυτές τις ομάδες δεν υποδηλώνουν μόνο την διατομική και ενδοατομική μεταβλητότητα αλλά και μια «μεγάλη παραδοχή»: το ότι η εξίσωση προβλεπόμενων τιμών που προέκυψε από μια ομάδα ηλικιών (νέων κυρίως), οφείλει να ισχύει και για μια άλλη (μεγάλων ηλικιών).

Στο πανελλήνιο συνέδριο πνευμονολογίας που έγινε στην Αθήνα το 1991, ένας από τους προσκεκλημένους ομιλητές ο Reuben Cherniack, μιλώντας για τις προβλεπόμενες τιμές των λειτουργικών εξετάσεων των πνευμόνων είπε:

«Η κάθε χώρα ακόμη και το κάθε εργαστήριο πρέπει να αναπτύξει τις δικές του "φυσιολογικές/προβλεπόμενες τιμές" για τις ομάδες ηλικιών που κατοικούν την χώρα ή που εξετάζονται στο εργαστήριο».

Από μια πρόσφατη μελέτη υγιών Ελλήνων > 60 ετών που έγινε, από μια μικρή ομάδα γιατρών της μονάδας μας, προέκυψαν οι πιο κάτω εξισώσεις, από τις ο-

not mean only inter subject and intra subject variations but also a wide "acceptance", that is, the equation for predicted values which has been extracted from various age groups (mainly young) must be valid for another age group (older ages).

During the Panhellenic Pneumology Congress held in Athens in 1991, one of the invited speakers Ruben Cherniack, talking about the predicted values of respiratory function tests, said,

"Each country and even each laboratory must develop their own predicted values for various age groups inhabiting the country or examined in the laboratory".

In a recent study on healthy Greek subjects of older than 60 years of age, which was performed by a small group of doctors from our unit, the calculated predicted FVC values for men and women of 60 and 70 years of age were very different from the respective values extracted from the equations described above.

Men: $FVC (ml) = 45,544 \times \text{height} - 47,133 \times \text{age} - 971$

FVC man 60 years old = 4034 ml
FVC man 70 years old = 3563 ml
Reduction per decade = 470 ml and 47 ml/year

Woman: $FVC (ml) = 14,82 \times \text{height} - 35,67 \times \text{age} + 2283$

FVC woman 60 years old = 2692 ml
FVC woman 70 years old = 2335 ml
Reduction per decade = 357 ml and 35.7 ml/year
Height per cm.

Thus, an FVC predicted value for a man of 60 years of age is 3300 ml and normal when it is examined according to greek and european predicted values whereas it is abnormal when it is examined according to Crapo and Cherniack's predicted values. On the contrary an FVC value for a women of 60 years old is 2690 ml and is absolutely normal according to the greek equation, slightly reduced according to european equations or abnormal according to Crapo and Cherniack's equation.

Conclusions

Now that the spirometer is no longer "wishful thinking" for the pneumonologist, now that diagnosis is made automatically by the spirometer's electronic calculator and the patient takes with him a

ποιές οι προβλεπόμενες FVC τιμές για άνδρες και γυναίκες 60 και 70 ετών που προκύπτουν είναι, στις περισσότερες περιπτώσεις πολύ διαφορετικές από τις αντίστοιχες που περιγράφηκαν πιο πάνω.

Άνδρες: $FVC (ml) = 45,544 \times \text{ύψος} - 47,133 \times \text{ηλικία} - 971$

FVC άνδρα 60 ετών = 4034 ml

FVC άνδρα 70 ετών = 3563 ml

Μείωση ανά δεκαετία = 470 ml και 47 ml/έτος

Γυναίκες: $FVC (ml) = 14,82 \times \text{ύψος} - 35,67 \times \text{ηλικία} + 2283$

FVC γυναίκας 60 ετών = 2692 ml

FVC γυναίκας 70 ετών = 2335 ml

Μείωση ανά δεκαετία = 357 ml και 35.7 ml/έτος

Το ύψος σε cm.

Μια τιμή FVC για έναν άνδρα 60 ετών ίση με 3300 ml όταν, εξετασθεί με τις ελληνικές και ευρωπαϊκές προβλεπόμενες τιμές είναι φυσιολογική (μείωση < 20% από την προβλεπόμενη τιμή), ενώ είναι παθολογική, εξεταζόμενη με τις προβλεπόμενες τιμές των Crapo και Cherniack. Αντίθετα μια τιμή FVC για μια γυναίκα 60 ετών ίση με 2690 ml είναι απόλυτα φυσιολογική (ίση με την προβλεπόμενη) εξεταζόμενη με την ελληνική εξίσωση, ελαφρά μειωμένη σε σχέση με την ευρωπαϊκή και παθολογική, εξεταζόμενη με την εξίσωση προβλεπόμενων τιμών των Crapo και Cherniack.

Συμπέρασμα

Τώρα που το σπιρόμετρο δεν είναι πια ο «ευγενής πόθος» του πνευμονολόγου, τώρα που η διάγνωση μπαίνει αυτόματα από τον ενσωματωμένο στο σπιρόμετρο ηλεκτρονικό υπολογιστή και που ο ασθενής παίρνει μαζί του την τυπωμένη από το «μηχάνημα» διάγνωση, η σωστή πνευμονολογική παρέμβαση και εκτίμηση της σπιρομέτρησης είναι εκείνη που δίνει τη σωστή διάσταση της ειδικότητας μας και μας διαφοροποιεί από τα υπερσύγχρονα μηχανήματα που εύκολα μπορεί κανείς να αποκτήσει.

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι μια μόνο μέτρηση πολύ λίγες πληροφορίες μας δίνει για την πορεία της πνευμονολογικής νόσου, ιδιαίτερα μάλιστα όταν ο εξεταζόμενος εμφανίζει τιμές μέσα στα «φυσιολογικά όρια», ενώ αντίθετα η παρακολούθηση των ατομικών μεταβολών στο σπιρογράφημα, με επαναλήψεις της εξέτασης, μας δίνει όλες εκείνες τις πληροφορίες που απαιτούνται για την διαμόρφωση μιας σωστής άποψης για την πορεία της νόσου ή/και την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής παρέμβασης.

computerised "diagnosis", the correct pneumonological intervention and evaluation of the spirometry is that which puts our specialty into perspective and sets us apart from the hypermodern equipment which one may easily obtain.

Finally, it is worth mentioning that a single measurement gives us limited information about the course of pneumonological disease, especially when the subject has values "within normal limits", whereas conversely repeat measurement of changes in the subject by spirometry, gives us all the information we need to form a correct opinion about the course of the disease and/or the success of treatment.

REFERENCES

1. Σπάρος Λ: Σφάλματα μέτρησης - Διαγνωστικές πιθανότητες. Προσωπική επικοινωνία και από έδρας παραδόσεις 1992.
2. Elveback LR, Guillier CL, Keating FR Jr: Health, normality, and the ghost of Gause. JAMA 1970; 211(1):69-75.
3. Hill AB, Hill ID: Bradford Hill's principles of medical statistics, 12th edition, Edward Arnold, London, 1991.
4. Kaplan NM: Clinical Hypertension. 5th edition, Williams and Wilkins, Baltimore, 1990.
5. Royston P, Matthews JNS: Estimation of reference ranges from normal samples. Stat Med 1991; 10:691-695.
6. Royston P: Constructing time specific reference ranges. Stat Med 1991; 10:675-690.
7. Sunderman FW Jr: Current concepts of "normal values", "reference values", and discriminant values in clinical chemistry. Clin Chem 1975; 21(13):1873-1877.
8. Harris EK: Some theory of reference values. I. Stratified (categorized) normal ranges and a method for following an individual's clinical laboratory values. Clin Chem 1975; 21(10):1457-1464.
9. Zamel N, Altose M, Speir W: ACCP scientific section recommendations. Statement on Spirometry. A report of the section on respiratory pathophysiology. Chest 1983; 83:547-550.
10. Fraser R, Pare JA, Pare PD et al: Pulmonary function tests. Methods in clinical, laboratory and functional investigation In. Diagnosis of diseases of the Chest. Philadelphia, W.B. Saunders 1977; pp. 388-457.
11. Gardner RM et al: ATS Statement - Snowbird workshop on standarization of spirometry. Am Rev Resp Dis 1979; 119:831-838.
12. Permutt et al: Office Spirometry in clinical practice. Statement of the American College of Chest Physicians. Committee on clinic and office pulmonary function testing. Chest 1978; 74:298.
13. Quanjer PHH, Tammeling CJ, Cotes JE, Pedersen OF,

- Peslin R, Yernault JC: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests European Community for steel and coal. Official statement of European Respiratory Society. Eur, Resp. J. 1993; 6 (Suppl. 16):5-40
14. Crapo R, Morris A, Gardner R: Reference Spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. Am Rev Respir Dis 1981; 123:659-654.
15. Morris J, Koski A, Johnson L: Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. Am Rev Respir Dis 1971; 108:57-67.
16. Cherniack RM: Pulmonary function testing. Second edition. W.B. Saunders - Harcourt Brace, Jovanovich, Inc. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1992; pp. 270.

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ι. ΜΠΑΛΤΟΠΟΥΛΟΣ

7^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

Η Εταιρεία Μελέτης Πνευμονοπαθειών και Επαγγελματικών Παθήσεων Θώρακος, διοργανώνει το 7^ο Πανελλήνιο Ιατρικό ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ, σε διεθνή συμμετοχή, που θα γίνει στο Ξενοδοχείο «ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ PALACE», της Θεσσαλονίκης από 2 έως 5 Δεκεμβρίου 1993.

Στρογγυλά Τραπέζια:

- Ανεπάρκεια πολλών οργάνων
- Βρογχογενής Καρκίνος - Σημερινό STATUS - Προοπτικές
- Φυσιοπαθολογία της υπεζωκοτικής μεμβράνης
- Διαγνωστική μεθοδολογία ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος κατά την ήμερο αναπνοή
- Γιατί υπάρχει ακόμα φυματίωση στην Ελλάδα
- Σύγχρονη επεμβατική Πνευμονολογία
- Πνευμονικές λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους
- Νευρομυϊκά νοσήματα και αναπνευστική λειτουργία
- Μεταμόσχευση καρδιάς - πνευμόνων
- Κυστική ίνωση: Από το παιδί στον ενήλικα
- Απεικονιστικές μέθοδοι στην Πνευμονολογία
- Κακόηθες μεσοθηλίωμα
- Διαγνωστική προσέγγιση της δευτεροπαθούς «Μυοκαρδιοπάθειας» στα συστηματικά νοσήματα του πνεύμονα

Ομιλίες:

- Πνευμονική λειτουργία σε υποψήφιους για μεταμόσχευση καρδιάς
- Κοινωνικοοικονομική διάσταση της χρόνιας αναπνευστικής νόσου
- Η λειτουργία των αναπνευστικών μυών στις ενδοκρινοπάθειες
- Rehabilitation of coro patients have we achieved our goals so far?
- Σύγχρονες ιστοπαθολογικές εξετάσεις στις Πνευμονοπάθειες
- Ανοσοθεραπεία στο άσθμα. Θέση και προοπτική
- Worldwide trends in asthma morbidity and worldwide Explanation of trends
- The mast cell in allergic disease
- Ένα οδοιπορικό στη φυματίωση
- Ανταλλαγή αερίων εντός ή εκτός πνεύμονος
- Ωφέλη και ζημιές της αναπνοής στο κυκλοφορικό
- Η διαχρονική εξέλιξη της ατμοσφαιρικής ρύπανσης

Πληροφορίες: Στον Γεν. Γραμματέα του Συνεδρίου Επίκ. Καθηγητή κ. Λάζαρο Σιχλετίδη, τηλ. 031/950.276 πρωινές ώρες, Fax 031/950.253

Ο Γεν. Γραμματέας
της Οργανωτικής Επιτροπής
Λάζαρος Σιχλετίδης
Επίκουρος Καθηγητής Α.Π.Θ.

Κυτταροτοξικότητα και κυτταροπροστασία αναπνευστικού επιθηλίου μετά από έκθεση σε H_2O_2

A. ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΥ^{1,2}, REBECCA BASCOM¹, KAREN BROWN¹, Π. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η *in vitro* μελέτη των μηχανισμών κυτταροτοξικότητας που προκύπτουν από την επίδραση των οξειδωτικών παραγόντων από το περιβάλλον στα κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος.

Το πειραματικό μοντέλο ήταν καλλιέργεια κυττάρων ανθρώπινου αναπνευστικού επιθηλίου συρρέοντα σε μονόστιβο πλακώδες και σεσημασμένα με ^{51}Cr . Σαν οξειδωτικός παράγοντας χρησιμοποιήθηκε το H_2O_2 , το οποίο προστέθηκε στα κύτταρα σε τελική συγκέντρωση 3mM και παρέμεινε στην καλλιέργεια επί 1h. Το υπερκείμενο αναρροφήθηκε και μετρήθηκε η συγκέντρωση του ^{51}Cr , σαν δείκτης της άμεσης κυτταροτοξικότητας. Εν συνεχεία τα κύτταρα επώαστηκαν σε καλλιεργητικό μέσον ελεύθερο H_2O_2 επί 8h, και έγινε καταμέτρηση του ^{51}Cr του υπερκείμενου και του ιζήματος των κυττάρων, για τον καθορισμό της επιβραδυνόμενης κυτταροτοξικότητας. Σε συγκέντρωση H_2O_2 3mM η άμεση κυτταροτοξικότητα μετά 1h δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά από αυτή του μάρτυρος, ενώ μετά 8h επώαση η τιμή (H_2O_2 /μάρτυρα), έδινε τιμή $p < 0,005$. Οι πολλαπλές εκπλύσεις των κυττάρων μετά την απομάκρυνση του H_2O_2 , δεν μείωσαν σημαντικά την κυτταροτοξικότητα από H_2O_2 ($p = NS$), ενώ η προσθήκη του ενζύμου καταλάση όπως επίσης και της 1,10 φαινανθρολίνης μείωσαν την επιβραδυνόμενη κυτταροτοξικότητα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (καταλάση/μάρτυρα, $p < 0,001$) και (φαινανθρολίνη/μάρτυρα, $p = 0,05$). Επιπροσθέτως η προσθήκη στην καλλιέργεια υπερκείμενου ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων, μείωσε σημαντικά την τοξικότητα από H_2O_2 ($p < 0,005$).

Συμπερασματικά η προσθήκη H_2O_2 , πυροδοτεί την έναρξη σειράς αλυσιδωτών αντιδράσεων που καταλήγουν στην καταστροφή των κυττάρων και οι οποίες είναι δυνατόν να ανασταλούν με την προσθήκη αντιοξειδωτικών παραγόντων (ενζυμικών/μη ενζυμικών). Ένα άλλο σημαντικό συμπέρασμα που προκύπτει από τα παραπάνω πειράματα είναι ότι η προσθήκη υπερκείμενου από φλεγμονώδη κύτταρα έχει προστατευτική επίδραση στην τοξικότητα από H_2O_2 .

ΠΝΕΥΜΩΝ (1992) 4: 221-232

Λέξεις Κλειδιά: — Καλλιέργεια κυττάρων ανθρώπινου αναπνευστικού επιθηλίου,
— Οξειδωτικοί παράγοντες,
— Μηχανισμοί κυτταροτοξικότητας/
— κυτταροπροστασίας.

1. University of Pulmonary Medicine, Environmental Research Facility
2. Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών
3. Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Τμήμα Φυσιολογίας

Εισαγωγή

Η παρούσα μελέτη αφορά την *in vitro* περιγραφή των μηχανισμών κυτταροτοξικότητας που προκύπτουν από την επίδραση οξειδωτικών παραγόντων του περιβάλλοντος στα κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος. Το πειραματικό μοντέλο είναι καλλιεργημένα κύτταρα ανθρώπινου αναπνευστικού επιθηλίου, που χρησιμοποιούνται σαν στόχος προκλητής κυτταροτοξικότητας από οξειδωτικούς παράγοντες σε κυτταρικό επίπεδο. Ο σκοπός της παρούσας έρευνας αφορά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ασκούν την τοξική τους δράση στα κύτταρα οι περιβαλλοντικοί ρύποι, όπως επίσης και η εξεύρεση τρόπων παρεμπόδισης της τοξικής αυτής δράσης.

Τα τελευταία χρόνια η αύξηση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης οδήγησε σε εκτεταμένες επιδημιολογικές και λειτουργικές μελέτες που αφορούσαν την επίδραση των τοξινών από το περιβάλλον στο αναπνευστικό σύστημα¹. Η πρόοδος των μελετών αυτών διαμόρφωσε την υψηλής προτεραιότητας ανάγκη περαιτέρω έρευνας σε κυτταρικό επίπεδο² των τρόπων βλάβης των κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος.

Είναι επίσης γνωστό ότι περιβαλλοντικές συνθήκες όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία, η ατμοσφαιρική ρύπανση και το κάπνισμα, πυροδοτούν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου, που εξασκούν τη δράση τους στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου^{3,4}.

Η κλινικά έκδηλη επίδραση της δράσης των βλαπτικών αυτών παραγόντων στους πνεύμονες, εκφράζεται είτε με άμεσες επιδράσεις που είναι ως επί το πλείστον ερεθισμός των βλεννογόνων, είτε με επιβραδυνόμενες αντιδράσεις που συμβαίνουν περίπου 6-8h μετά την εισπνοή των ερεθιστικών ουσιών και συνίστανται σε φλεγμονή, οίδημα και αποφολίδωση των κυττάρων^{5,17}. Τα ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα αποτελούν παράγοντες φλεγμονής που συρρέουν στο αναπνευστικό σύστημα είτε υγιών είτε πασχόντων αμέσως μετά την έκθεσή τους σε βλαπτικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα⁶ ή την έκθεση σε όζον⁷. Ο μέχρι τώρα γνωστός τους ρόλος με βάση τη λειτουργία της φαγοκυττάρωσης⁸ και της έκκρισης πρωτεολυτικών ενζύμων⁹ και οξειδωτικών ριζών¹⁰, είναι ρυθμιστικός της φλεγμονής¹¹, χωρίς όμως να έχει διευκρινισθεί πλήρως η ακριβής «βλαπτική ή επωφελής» συνισταμένη της συμμετοχής τους στη διαδικασία της φλεγμονής.

Στο καλλιεργημένο μοντέλο ανθρώπινου αναπνευστικού επιθηλίου που αναπτύσσεται παρακάτω επιχειρείται η όσο το δυνατόν πιστότερη αναπαράσταση των περιβαλλοντικών συνθηκών *in vitro* με σκοπό:

α) Την αναπαραγωγή της κυτταροτοξικότητας που προκύπτει από την επίδραση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου.

Στα πειράματα που ακολουθούν χρησιμοποιείται σαν τοξικός οξειδωτικός παράγοντας το H_2O_2 .

β) Την εξεύρεση τρόπων παρεμπόδισης της κυτταροτοξικότητας από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου με βάση τον πιθανό μηχανισμό δράσης τους.

γ) Την περαιτέρω διευκρίνηση του ρόλου των φλεγμονωδών κυττάρων (ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων) στον τόπο της φλεγμονής.

Υλικό και μέθοδος

ΥΛΙΚΑ

F-12-6X: Καλλιεργητικός θρεπτικός χυμός Ham's (Gibco) εμπλουτισμένος με^{12,16,24}: ινσουλίνη (2 μg/ml, Collaborative Research), τοξίνη χολέρας (10 ng/ml, Sigma), αυξητικό παράγοντα ενδοθηλιακών κυττάρων (3,75 μg/ml, Collaborative Research), αυξητικό παράγοντα επιδερμικών κυττάρων (12,5 ng/ml, Collaborative Research), συνδυασμό αντιβιοτικών - αντιμυκητιασικού Gibco (Pen-Strep-Fungizone, 1 ml/100 ml).

OCM: Θρεπτικός χυμός CMRL 1066 (Gibco) εμπλουτισμένος με^{12,14}: L-glutamine (2mM, Gibco), υδροκορτιζόνη (0,1 μg/ml, Collaborative Research), διττανθρακικά (2 mg/L) και συνδυασμό αντιβιοτικού αντιμυκητιασικού Gibco (Pen-Strep-Fungizone, 1 ml/100 ml).

FBS: Ορός εμβρύου βοός (Gibco), περιεκτικότητας 20% Καταλάση (Sigma) - Γενταμικίνη (Gibco) - Erythrocine B (Sigma) 1,10 φαινανθρολίνη (Sigma).

PAG: Pipes (0,76% Sigma) + Albumin (0.003%) + d-Glucose (0,1%) + απεσταγμένο H_2O .

ΜΕΘΟΔΟΣ

1. α) Λήψη ιστού

Το βασικό μοντέλο των πειραμάτων που περιγράφονται, είναι καλλιέργεια κυττάρων ανθρώπινου αναπνευστικού επιθηλίου^{13,16,54}. Η πηγή από όπου ελήφθησαν τα επιθηλιακά κύτταρα είναι μικροτεμαχίδια τραχείας από πρόσφατες νεκροψίες (< 12 ώρες) ατόμων που δεν έπασχαν από πνευμονικό νόσημα. Οι ιστοί μετά τη λήψη τους τοποθετούνται σε διάλυμα συντήρησης L-15, για διατήρηση στους 4 °C, πριν τη διαδικασία αποφολίδωσης των κυττάρων (4-12 ώρες).

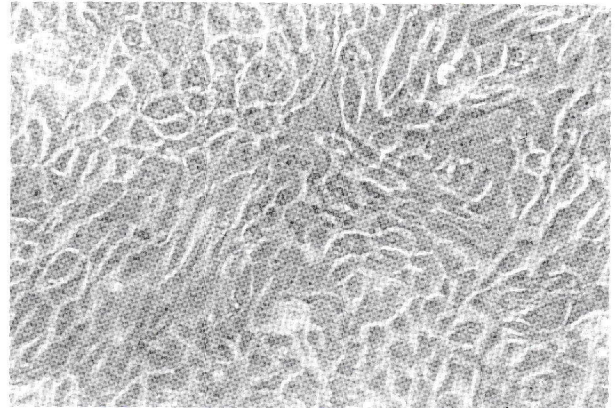
β) Λήψη κυττάρων για καλλιέργεια

Για την αποφολίδωση, καταμέτρηση και καλλιέργεια των κυττάρων χρησιμοποιούνται οι μέθοδοι που πρωτοπεριγράφηκαν από τους Wu και συν.¹², και Lecher and Moira LaVeck¹³. Η τραχεία παραμένει στους 4 °C για 16-24 ώρες σε 20 ml διαλύματος F-12-6X με

προνόση σε περιεκτικότητα 0.1% και γενταμικίνη σε συγκέντρωση 50 μ g/ml. Στη συνέχεια τα επιθηλιακά κύτταρα αποκολλώνται με βίαιες εγχύσεις από σύριγγα 3 ml, διαλύματος (F-12-6X με 20% FBS για αδρανοποίηση της προνόσης). Όλες οι διαδικασίες γίνονται υπό αυστηρώς άσηπτες συνθήκες και τα κύτταρα συλλέγονται σε 20 ml διαλύματος F-12-6X με 20% FBS και δίνουν εναιώρημα κυττάρων, που φυγοκεντρείται σε 1200 rpm επί 8 min σε θερμοκρασία 21°C. Το υπερκείμενο απορίπτεται, τα κύτταρα επαναιωρούνται σε 20 ml F-12-6X και FBS και επαναφυγοκεντρούνται στις ίδιες συνθήκες. Γίνεται εκ νέου απόρριψη του υπερκείμενου και στο ίζημα των κυττάρων προστίθενται 12 ml διαλύματος F-12-6X, γίνεται ήπια ανάδευση και από το εναιώρημα παίρνεται δείγμα για την αρίθμηση των κυττάρων. Η αρίθμηση γίνεται με αιμοκυττόμετρο (hemocytometer) και από αυτή εξαιρούνται τα νεκρά κύτταρα. Η βιωσιμότητα των κυττάρων ελέγχεται με την προσθήκη σε αναλογία 1:1 ειδικής χρωστικής —erythrocín B— η οποία αποβάλλεται από τα ζώντα κύτταρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα που απομονώνονται από κάθε κομμάτι τραχείας κυμαίνονται σε 2-12 εκατομμύρια, αν και η αρίθμηση δεν είναι ακριβής, αφ' ενός μεν λόγω της κινητικότητας των κυττάρων, αφ' ετέρου δε λόγω της τάσεως των κυττάρων να αθροίζονται κατά σωρούς. Στη συνέχεια γίνεται η επίστρωση των κυττάρων σε καλλιερητικούς φλασκούς με πυκνότητα 2-3 εκατομμύρια ανά 75cm². Τα κύτταρα που προσμιγνύονται και μολύνουν την καλλιέργεια είναι κυρίως τα ερυθρά αιμοσφαίρια που δεν προσκολλώνται στην καλλιέργεια και αναρροφώνται εύκολα κατά την πρώτη ανανέωση της τροφοδότησης των κυττάρων. Είναι επίσης δυνατόν να ανευρεθούν στην καλλιέργεια σπανίως απομονωμένοι ινοβλάστες αλλά η όλη διαδικασία καταλήγει στην εκλεκτική ανάπτυξη μόνο των επιθηλιακών κυττάρων όπως επιβεβαιώνεται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και ειδική χρώση με αντισώματα αντι-κερατίνης^{12,24}.

Μία εβδομάδα μετά την επίστρωση και με τακτική τροφοδοσία των κυττάρων ανάλογα με το ρυθμό πολλαπλασιασμού τους, τα κύτταρα συρρέουν στον πυθμένα του φλασκού και είναι έτοιμα για την μετακίνησή τους σε 24χωρους καλλιερητικούς δίσκους (24 - well plate). Η διαδικασία μετακίνησης των κυττάρων είναι η εξής: αρχικά απορίπτεται το καλλιερητικό υγρό και τα κύτταρα εκτίθενται σε διάλυμα 0.1% θρυψίνης - 1mM EDTA σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφόρου για 1 min. Η θρυψίνη στη συνέχεια αναρροφάται και απορρίπτεται απομακρύνοντας έτσι τα τυχόν υπολείμματα της καλλιέργειας. Ακολούθως προστίθενται 3 ml διαλύματος θρυψίνης - EDTA και αναμένεται η αποκόλληση των κυττάρων από τον πυθμένα του φλασκού, η οποία διαπιστώνεται με μικροσκόπιο αντιθέτου φάσεως. Τα κύτταρα αναρροφώνται σε διάλυμα F-12-6X και FBS,

γίνεται επαναφυγοκέντρωση και εκ νέου απόρριψη του υπερκείμενου. Το ίζημα των κυττάρων επαναιωρείται σε ελεύθερο ορού θρεπτικό υλικό και επιστρώνεται σε 24χωρους δίσκους, σε πυκνότητα 10⁶ κύτταρα ανά 12 ml (κάθε ένα δίσκο 24-well). Μετά 7 περίπου ημέρες τα κύτταρα συρρέουν και σχηματίζουν μονόστιβο που είναι απαραίτητο για την διεξαγωγή των πειραμάτων (εικ. 1).



Εικόνα 1: Φωτογραφία καλλιερημένων κυττάρων από ανθρώπινη τραχεία, που συρρέουν σε μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο.

2. α) Απομόνωση ουδετεροφίλων - μονοκυρήνων από περιφερικό αίμα

Για το διαχωρισμό και την απομόνωση των πολυμορφοκυρήνων και των μονοκυρήνων από το αίμα χρησιμοποιείται η μέθοδος των Warner et al¹⁵. Λαμβάνεται αίμα από περιφερική φλέβα και τοποθετείται μετά την αναρρόφησή του σε διάλυμα 0,8 cc EDTA (0,1M) και 25 cc N/S 0,9% (ανά 10 cc αίματος). Στην συνέχεια 35 ml αίματος + EDTA + N/S επιστρώνονται σε αντιδραστήριο Percoll (πυκνότητα 1,079 ή 1,080) και φυγοκεντρούνται για 15 min στις 1250 rpm. Τα κύτταρα διαχωρίζονται αναλόγως της βαρύτητας σε στιβάδες με υπερκείμενη τη στιβάδα των μονοκυρήνων και στον πυθμένα τη στιβάδα των πολυμορφοκυρήνων. Απομονώνονται αναλόγως τα PMN ή τα μονοκύρηνα και τα ερυθρά καταστρέφονται με υποτονική λύση. Η διαδικασία περιλαμβάνει την προσθήκη 18 ml κρύου υπότονου ύδατος ανά 10 ml αίματος για 30 sec και στη συνέχεια αποκατάσταση της τονικότητας με την προσθήκη 2 ml ρυθμιστικού διαλύματος 10xPipes (PAG). Τα κύτταρα φυγοκεντρούνται στις 1000 rpm, 4°C, για 6 min. Το υπερκείμενο απορρίπτεται και το ίζημα κυττάρων επαναιωρείται σε απεσταγμένο H₂O για δεύτερη υποτονική λύση. Τα κύτ-

ταρα επαναφυγοκεντρούνται και γίνεται έκπλυσή τους εις διπλούν με 2ΧΡΑΓ (αντιδραστήριο ελεύθερο ασβεστίου). Γίνεται εκ νέου εναιώρηση των κυττάρων σε ΟCM και καταμέτρησή τους με αιμοκυττόμετρο. Ανά 10 ml αίματος απομονώνονται συνήθως 10-20 εκατομμ. ουδετερόφιλα 98-99% βιωσιμότητας (σύμφωνα με τη χρώση Erythrosin) και άνω του 95% καθαρότητας όπως διαπιστώνεται με τη χρώση Wright (η τυχόν προσμειξεις οφείλονται στα ηωσινόφιλα σε ποσοστό 0-5%).

β) Προετοιμασία υπερκειμένου ουδετεροφίλων/μονοκυττάρων

Για την παρασκευή εκχυλίσματος από ουδετερόφιλα ή μονοκύτταρα τα κύτταρα αιωρούνται σε διάλυμα ΟCM σε πυκνότητα 2×10^6 /ml διαλύματος και επώάζονται για 1h στους 37°C ¹⁵. Μετά την επώαση τα κύτταρα φυγοκεντρούνται στις 1200 rpm για 8 min και καθιζάνουν στον πυθμένα των δοκιμαστικών σωλήνων. Το υπερκείμενο των κυττάρων συλλέγεται προσεκτικά και καταψύχεται στους -20°C , για να χρησιμοποιηθεί σε προσεχή πειράματα, τα δε κύτταρα απορρίπτονται.

3. Δοκιμασία απελευθέρωσης (^{51}Cr) σαν δείκτη κυτταροτοξικότητας αναπνευστικού επιθηλίου

Η παρακάτω δοκιμασία κυτταροτοξικότητας αναφέρεται στις μεθόδους του Simon⁵⁵. Όλα τα αντιδραστήρια θερμαίνονται αρχικά στους 37°C και σε 10 mls ΟCM διαλύονται 0.25 mls ^{51}Cr (0.25 mCi/ml). Στη συνέχεια από το διάλυμα ^{51}Cr προστίθενται 200 mls (4μCi) σε κάθε ένα από τα χωρίσματα του (24-well) καλλιεργητικού δίσκου (πάνω στα μονόστιβα επιθήλια που έχουν ήδη αναπτυχθεί). Στη δοκιμασία χρησιμοποιείται ΟCM αντί F-12-6X επειδή περιέχει φυσιολογικότερη συγκέντρωση ασβεστίου. Η συγκέντρωση ασβεστίου στο ΟCM είναι 2mM, ενώ στο F-12-6X είναι 0.4 mM γεγονός που ευνοεί την in vitro ανάπτυξη επιθηλιακών κυττάρων τραχείας.

Μετά την προσθήκη του ^{51}Cr τα κύτταρα τοποθετούνται σε επωαστήρα επί 30 min στους 37°C και σε συγκέντρωση CO_2 5%. Ακολούθως το ^{51}Cr που δεν έχει ενσωματωθεί στα κύτταρα αναρροφάται και γίνεται 4 φορές έκπλυση των κυττάρων με CMRL που προστίθεται σε ποσότητα 1 ml τη φορά σε κάθε διαμέρισμα του 24-χωρου δίσκου. Στη συνέχεια προστίθεται στα κύτταρα H_2O_2 σε συγκεντρώσεις 0.1-10.0 mM εναλλάξ με διάλυμα ΟCM που χρησιμοποιείται σαν μάρτυρας (σχήμα 2). Μετά μία ώρα το υπερκείμενο αναρροφάται, προσδιορίζεται η περιεκτικότητα του ^{51}Cr , στα κύτταρα προστίθεται ΟCM (1 ml/well) και η καλλιέργεια παραμένει στον επωαστήρα για 8h (37° , 5% CO_2). Μετά την παρέλευση του 8ώρου αναρροφάται

το υπερκείμενο, καταμετράται η περιεκτικότητα του ^{51}Cr και προστίθεται στα κύτταρα NH_4OH (1 ml/well), που προκαλεί λύση των υπολοίπων κυττάρων. Τα κατεστραμένα κύτταρα συλλέγονται με αναρρόφηση και καταμετράται εκ νέου η περιεκτικότητα του ^{51}Cr στο ίζημα των κυττάρων.

Η εκατοστιαία απελευθέρωση ^{51}Cr σε 1h καθορίζεται ως εξής: (1h περιεκτ./1h περιεκτ. + 8h περιεκτικ. + υπόλειμμα). Αντιστοίχως η απελευθέρωση ^{51}Cr σε 8h δίδεται παρακάτω ως: (1h + 8h περιεκτ. / 1h περιεκτ. + 8h περιεκτ. + υπόλειμμα). Οι ίδιες τιμές μπορούν να αποδοθούν σαν ειδική απελευθέρωση ^{51}Cr εάν από τον αριθμητή και τον παρονομαστή αφαιρεθούν αντίστοιχα οι βασικές τιμές απελευθέρωσης του μάρτυρα.

Η όλη διαδικασία σήμανσης με ^{51}Cr , έκθεσης σε H_2O_2 και καταμέτρησης των αποτελεσμάτων κυτταροτοξικότητας/κυτταροπροστασίας, παριστάνονται διαγραμματικά στο σχήμα 1.

4. Δοκιμασίες κυτταροπροστασίας των επιθηλιακών κυττάρων

Α) ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ: Τα κύτταρα μετά την αναρρόφηση του H_2O_2 υφίστανται εις τριπλούν έκπλυση με διάλυμα ΟCM σε ποσότητα 1ml/διαμέρισμα του 24χωρου δίσκου. Η έκπλυση γίνεται για μέτρηση της τυχόν συμμετοχής υπολειμματικής ποσότητας H_2O_2 στο φαινόμενο της επιβραδυνόμενης κυτταροτοξικότητας των επιθηλιακών κυττάρων. Η κυτταροτοξικότητα εκτιμάται με τη μέθοδο του ^{51}Cr (n = 5).

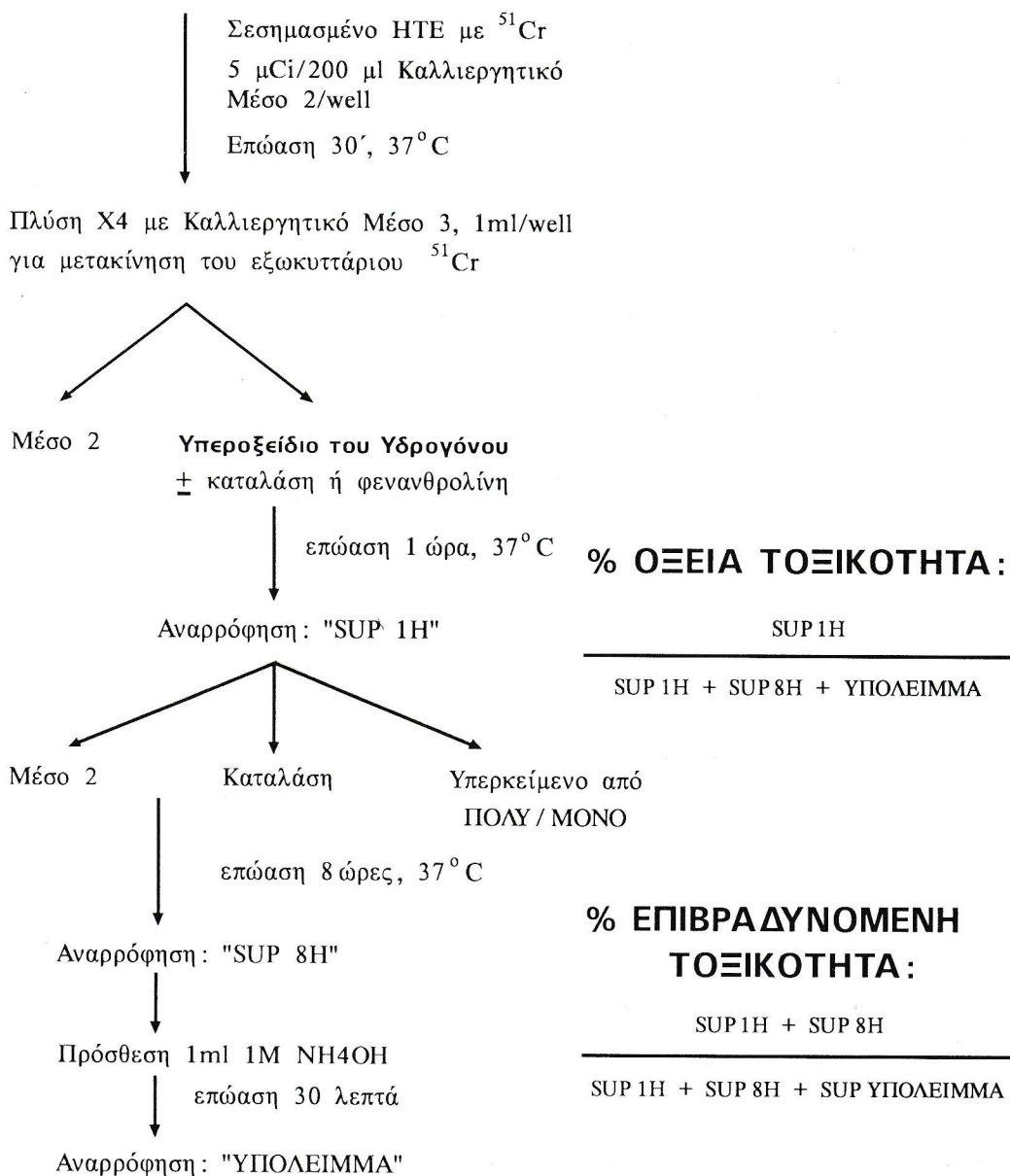
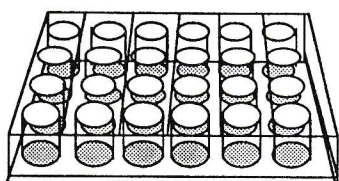
Β) ΕΝΖΥΜΙΚΕΣ: Σε συρρέουσα σε μονόστιβο επιθήλιο καλλιέργεια επιθηλιακών κυττάρων προτέθηκε H_2O_2 σε συγκέντρωση 1-10 mM και έγινε επώαση επί 1h. Το ένζυμο καταλάση προστέθηκε στα κύτταρα σε τελική συγκέντρωση 1200 I.U./ml είτε κατά τη διάρκεια της επώασης με το H_2O_2 είτε μετά την αναρρόφηση του H_2O_2 κατά τη διάρκεια της 8ωρης επώασης. Η μέτρηση της αναστολής της κυτταροτοξικότητας έγινε με την μέθοδο μέτρησης του ^{51}Cr (n = 6).

Γ) ΜΗ ΕΝΖΥΜΙΚΕΣ: Η διερεύνηση της συμμετοχής του φαινομένου Fenton (σχηματισμός OH^\cdot με καταλύτη μέταλλο) στην κυτταροτοξικότητα από H_2O_2 έγινε με την προσθήκη της 1,10 φαινανθρολίνης, που είναι δεσμευτής σιδήρου, στην καλλιέργεια των κυττάρων. Τα κύτταρα επώαστηκαν για 1h με 5mM H_2O_2 και 1,10 φαινανθρολίνη σε συγκέντρωση 0,4 mM. Η κυτταροτοξικότητα/κυτταροπροστασία ελέγχθηκαν πάλι με την απελευθέρωση ^{51}Cr (n = 4).

5. Επίδραση υπερκειμένου ουδετεροφίλων/μονοκυττάρων στην κυτταροτοξικότητα από H_2O_2

Τα κύτταρα εκτίθενται σε 3 mM H_2O_2 όπως ήδη περιγράφηκε επί 1h στους 37°C . Στη συνέχεια γίνεται αναρρόφηση του H_2O_2 και καταμέτρηση του ^{51}Cr σε γ-

ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ



Σχήμα 1: Σχηματική παράσταση της πειραματικής διαδικασίας έκθεσης του καλλιεργημένου αναπνευστικού επιθηλίου σε H₂O₂, όπως επίσης και των διαδικασιών αναστολής της κυτταροτοξικότητας με την προσθήκη κυτταροπροστατευτικών παραγόντων (βλ. κείμενο Μέθοδος).

* Μέσο 2: OCM

Μέσο 3: CRML

Sup.: Υπερκείμενο από πολυμορφοπύρνα ή μονοκύτταρα.

κάμερα. Τα κύτταρα ακολούθως επωάζονται επί 8ωρο στους 37° αφού προστεθεί υπερκείμενο ουδετεροφίλων/μονοκυττάρων ή διαλυμα OCM που χρησιμεύει σαν μάρτυρας. Η κυτταροτοξικότητα/κυτταροπροστασία εκτιμώνται πάλι με καταμέτρηση του ^{51}Cr στο υπερκείμενο των κυττάρων που αναρροφάται μετά 8ωρο και σύγχρονη καταμέτρηση του ^{51}Cr που προέρχεται από την τελική λύση των κυττάρων με NH_4OH .

6. Στατιστική ανάλυση

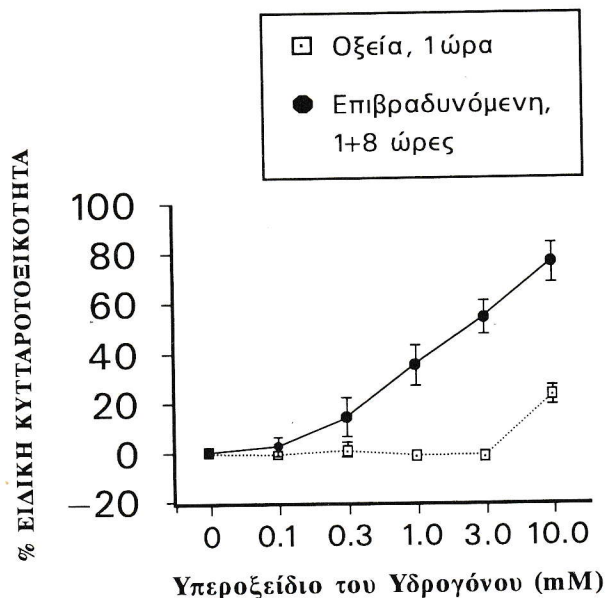
Όλα τα πειράματα διεξήχθησαν εις διπλούν. Η στατιστική ανάλυση έγινε με στατιστικό πρόγραμμα software (Statview 512⁺). Για την σύγκριση των αποτελεσμάτων δόσεως-αποτελέσματος, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση μεταβλητότητας (ANOVA). Οι απλές συγκρίσεις έγιναν με το two tail paired t test.

Αποτελέσματα

A) ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η έκθεση των επιθηλιακών κυττάρων σε H_2O_2 , αναφέρεται σαν **άμεση κυτταροτοξικότητα** και καταμετράται σαν άμεση περιεκτικότητα ^{51}Cr στο αναροφούμενο υπερκείμενο μετά την επί 1h επώαση με H_2O_2 .

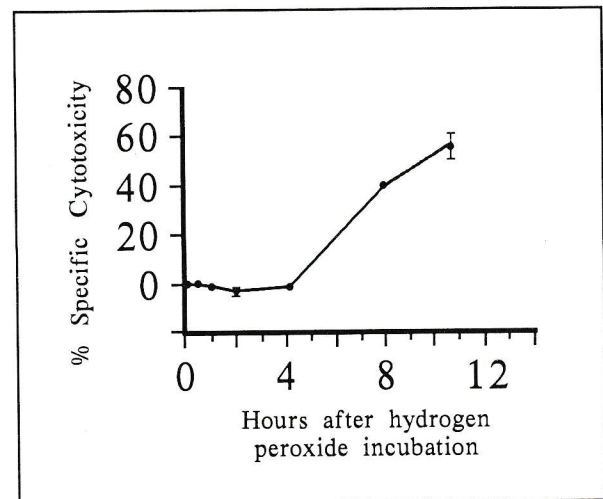
Στο σχήμα 2 καταγράφεται σε καμπύλη Δόσης (mM)



Σχήμα 2: Καμπύλη Δόσης - Αποτελέσματος της έκθεσης επιθηλιακών κυττάρων σε H_2O_2 . Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε άμεση (μετά 1 h) και επιβραδυνόμενη (μετά 8 h από την αναρρόφηση H_2O_2) κυτταροτοξικότητα.

H_2O_2) - Αποτελέσματος (% ειδική κυτταροτοξικότητα), η επίδραση της έκθεσης των κυττάρων σε H_2O_2 . Στο ίδιο σχήμα καταγράφεται επίσης η ίδια καμπύλη μετά την παρέλευση 8h από την απομάκρυνση του H_2O_2 και κατόπιν επώασης των κυττάρων μόνο σε καλλιεργητικά υλικά. Παρατηρείται ότι η καταστροφή των κυττάρων συνεχίζει να αυξάνεται μετά την απομάκρυνση του H_2O_2 και αναφέρεται σαν **επιβραδυνόμενη κυτταροτοξικότητα** (n = 5).

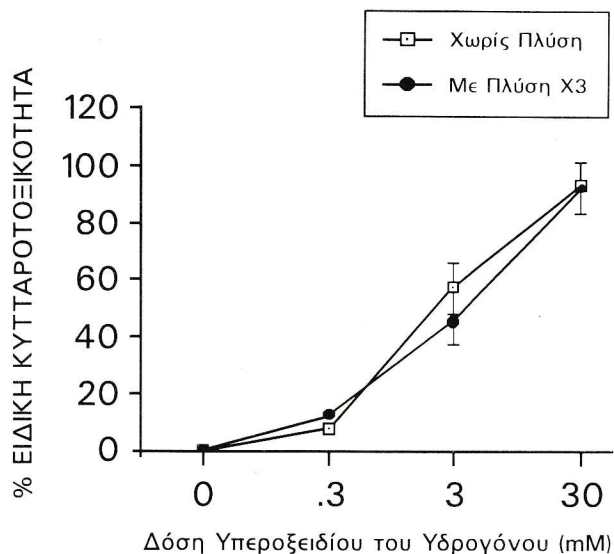
Στο σχήμα 3 καταγράφεται η καμπύλη Χρόνου (h) - Αποτελέσματος (% ειδική κυτταροτοξικότητα), μετά την απομάκρυνση του H_2O_2 . Επιθηλιακά κύτταρα σεσημασμένα με ^{51}Cr επώαστηκαν επί 1h σε 3mM H_2O_2 . Το H_2O_2 αναρροφήθηκε και τα κύτταρα επώαστηκαν σε θρεπτικά υγρά ελεύθερα H_2O_2 για τα χρονικά διαστήματα που αναγράφονται στην καμπύλη. Η εκατοστιαία κυτταροτοξικότητα μετά την απομάκρυνση του ^{51}Cr αναλόγως του χρόνου επώασης των κυττάρων σημειώνεται στην παραπάνω καμπύλη. Ο αριθμός (n) των πειραμάτων για κάθε χρονικό διάστημα επώασης είναι 4.



Σχήμα 3: Καμπύλη Χρόνου - Αποτελέσματος της έκθεσης των επιθηλιακών κυττάρων σε H_2O_2 . Η κυτταροτοξικότητα μετράται στα χρονικά διαστήματα μετά την απομάκρυνση του H_2O_2 , τα οποία αναγράφονται στο διάγραμμα.

B) ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ: Στην καμπύλη 4 καταγράφεται η επίδραση της πολλαπλής έκπλυσης των κυττάρων στην κυτταροτοξικότητα από H_2O_2 . Μετά την επί 1h επώαση των κυττάρων με 3 mM H_2O_2 , γίνεται αναρρόφηση του H_2O_2 και τριπλή έκπλυση των κυττάρων με διάλυμα OCM ελεύθερο H_2O_2 . Τα κύτταρα επωάζονται στη συνέχεια για διάστημα 8h σε επωαστικό κλίβανο

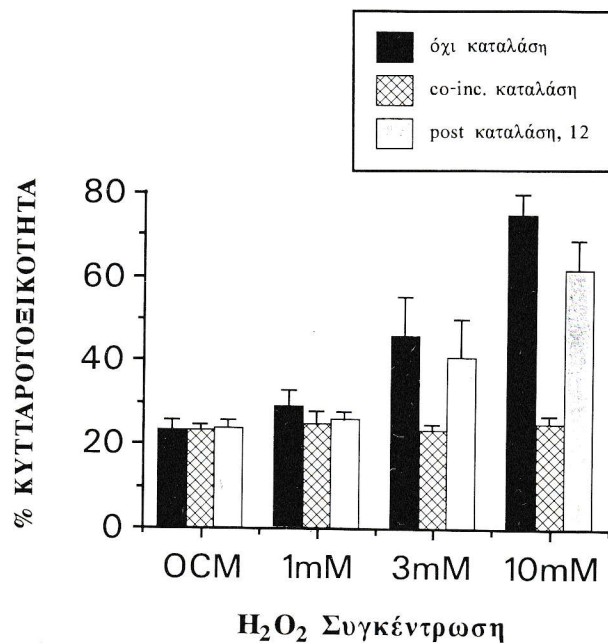


Σχήμα 4: Αποτελέσματα της επίδρασης της πολλαπλής έκπλυσης των κυττάρων μετά την απομάκρυνση του H₂O₂, στην επιβραδυνόμενη τοξικότητα από H₂O₂.

και γίνεται καταμέτρηση της κυτταροτοξικότητας με τη μέθοδο του ⁵¹Cr. Σαν μάρτυρες χρησιμοποιούνται κύτταρα που έχουν σημειωθεί με ⁵¹Cr, έχουν εκτεθεί σε H₂O₂, αλλά μετά την απομάκρυνσή του δεν έχουν υποστεί την πολλαπλή έκπλυση με OCM. Η σύγκριση της επιβραδυνόμενης κυτταροτοξικότητας με ANOVA στις δύο ομάδες κυττάρων έδωσε μη στατιστικά σημαντική διαφορά (p = NS) δηλ. ότι η έκπλυση των κυττάρων μετά την απομάκρυνση του τοξικού παράγοντα (H₂O₂) δεν μειώνει την επιβραδυνόμενη κυτταροτοξικότητα.

ENZYMΙΚΕΣ: Στο σχήμα 5 καταγράφονται τα αποτελέσματα της προσθήκης του αντιοξειδωτικού ενζύμου καταλάση στην επιβραδυνόμενη κυτταροτοξικότητα από H₂O₂. Επιθηλιακά κύτταρα σεσημασμένα με ⁵¹Cr επώαστηκαν επί 1h με H₂O₂ σε συγκεντρώσεις 1-10 mM. Σαν μάρτυρες χρησιμοποιούνται κύτταρα που εκτίθενται μόνο σε OCM. Στην καλλιέργεια προστίθεται καταλάση σε τελική συγκέντρωση 1200 IU/ml, είτε κατά τη διάρκεια της επώασης είτε μετά την απομάκρυνση του H₂O₂. Η συνέκθεση της καταλάσης με το H₂O₂ εμποδίζει την επιβραδυνόμενη κυτταροτοξικότητα (ANOVA, p < 0.001, n = 6). Η προσθήκη της καταλάσης μετά την απομάκρυνση του H₂O₂ δεν έδειξε σημαντικού βαθμού μείωση της κυτταροτοξικότητας (ANOVA p = NS, n = 6).

ΜΗ ENZYΜΙΚΕΣ: Η προσθήκη στην κυτταροκαλλιέργεια 1,10 φαινανθρολίνης που είναι δεσμευτής σιδήρου έχει σαν σκοπό την διερεύνηση της συμμετοχής ή όχι του σχηματισμού· OH (αντίδραση Fenton) στο φαινόμενο της επιβραδυνόμενης κυτταροτοξικότητας των κυττάρων.

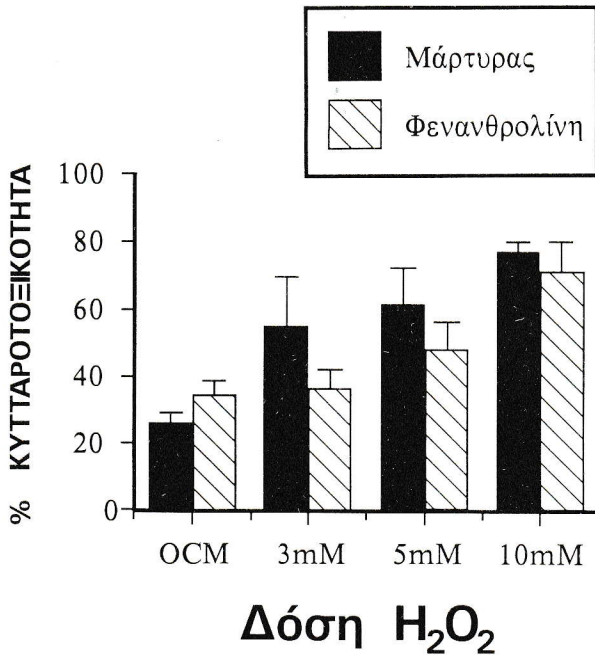


Σχήμα 5: Επίδραση της προσθήκης του ενζύμου καταλάση στην επιβραδυνόμενη τοξικότητα από H₂O₂. Στο διάγραμμα καταγράφονται τα αποτελέσματα: κυτταροτοξικότητας χωρίς καταλάση, επώασης με H₂O₂ και καταλάση (co-inc), και προσθήκης καταλάσης μετά την απομάκρυνση του H₂O₂ (post-inc).

Τα κύτταρα επώαστηκαν επί 1h σε H₂O₂ 3-10 mM με ή χωρίς την παρουσία του δεσμευτού σιδήρου 1,10 φαινανθρολίνης η οποία προστέθηκε συγχρόνως με το H₂O₂ σε τελική συγκέντρωση 0.4 mM. Η σύγκριση των τιμών της κυτταροτοξικότητας με την παρουσία ή όχι της φαινανθρολίνης με two-tail paired t test έδειξε τιμή p = 0.05 (στατιστικά σημαντική διαφορά n = 4) μόνο κατά την έκθεση των κυττάρων σε 5 mM H₂O₂ δηλ. η κυτταροτοξικότητα ελαττώθηκε με την προσθήκη 1,10 φαινανθρολίνης σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μόνο κατά την έκθεση σε 5 mM H₂O₂. Τα αποτελέσματα καταγράφονται στο σχήμα 5.

Γ) ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΥΠΕΡΚΕΙΜΕΝΟΥ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ/ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Επιθηλιακά κύτταρα ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος συρρέοντα σε μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο, σηματοδότηκαν με ⁵¹Cr και εκτέθηκαν επί 1h σε H₂O₂ περιεκτικότητας 3 mM. Ακολούθως το H₂O₂ απομακρύνθηκε και η επώαση συνεχίστηκε επί 8ωρο, με την προσθήκη υπερκειμένου ουδετεροφίλων ή μονοκυττάρων περιφερικού αίματος, ενώ σαν μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα που επώαστηκαν σε OCM (n = 5). Στο σχήμα 7 φαίνεται η επίδραση της προσθή-

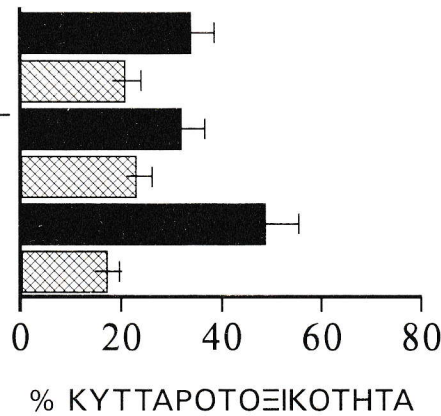


Σχήμα 6: Μεταβολή της επιβραδυνόμενης κυτταροτοξικότητας από H₂O₂, κατόπιν προσθήκης 1,10 φαινανθρολίνης στην καλλιέργεια των κυττάρων.

κης υπερκειμένου ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων σε κύτταρα που προηγουμένως έχουν εκτεθεί σε H₂O₂. Η προσθήκη υπερκειμένου μονοκυττάρων προκαλεί μείωση της επιβραδυνόμενης κυτταροτοξικότητας από H₂O₂ σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (p < 0.005). Παρόμοια ήταν επίσης τα αποτελέσματα από την επίδραση υπερκειμένου ουδετεροφίλων (p < 0.005). Συνεπώς το υπερκειμένο ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων έχει προστατευτική δράση έναντι της επιβραδυνόμενης κυτταροτοξικότητας από H₂O₂.

ΕΠΩΑΣΕΙΣ :
1 ΩΡΑ / 8 ΩΡΕΣ

- H₂O₂ / PMN sup
- Μέσο / PMN sup
- H₂O₂ / MONO sup
- Μέσο / MONO sup
- H₂O₂ / Μέσο
- Μέσο / Μέσο



Σχήμα 7: Μεταβολή της επιβραδυνόμενης κυτταροτοξικότητας από H₂O₂ με την προσθήκη υπερκειμένου μονοκυττάρων ή πολυμορφοκυττάρων στην κυτταροκαλλιέργεια.

MONO sup: Υπερκειμένο μονοκυττάρων
PMN sup: Υπερκειμένο πολυμορφοκυττάρων.

Συζήτηση

Το αναπνευστικό σύστημα βρίσκεται συνεχώς εκτεθειμένο στην επίδραση τοξικών παραγόντων από το περιβάλλον που δρουν καταστροφικά στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου. Οι περισσότερες από τις τοξίνες αυτές δρουν με την πυροδότηση οξειδωτικών μηχανισμών που καταλήγουν στην ανάπτυξη μονίμων παθήσεων των πνευμόνων, όπως είναι η πνευμονική ίνωση, το εμφύσημα, η χρόνια βρογχίτιδα και ο καρκίνος^{18,19,20,21}.

Οι ατμοσφαιρικοί ρυπαντές στους οποίους επικεντρώνεται το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια είναι το όζον (O₃) το διοξείδιο του αζώτου (NO₂), το διοξείδιο του θείου (SO₂), η ιονίζουσα ακτινοβολία, οι αρωματικοί πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες από το κάπνισμα και τα προϊόντα καύσεως των βενζινοκινητήρων^{22,23,24,31}.

Παρά την εκτεταμένη όμως έρευνα που αφορά στην επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στον πνεύμονα, εξακολουθούν και παραμένουν αναπάντητα βασικά ερωτήματα που αφορούν: α) Την αλληλουχία των βιοχημικών αντιδράσεων που έχουν σαν αφετηρία την έκθεση στους τοξικούς παράγοντες, β) Το τελικό προϊόν των αλυσιδωτών αυτών αντιδράσεων μέσω του οποίου ασκείται η ζημιογόνος δράση, γ) Τους μηχανισμούς τοξικότητας αναπνευστικού επιθηλίου σε κυτταρικό επίπεδο, δ) Τη διεκκρίση της συμμετοχής παραγόντων φλεγμονής στον τόπο δράσης των οξειδωτικών ριζών.

Τα πειράματα που περιγράφηκαν αποτελούν απλουστευμένο in vitro πρότυπο της τοξικής επίδρασης οξειδωτικών παραγόντων σε καλλιεργημένα κύτταρα ανθρώπινου αναπνευστικού επιθηλίου. Το πειραματικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε είναι κύτταρα από

ανθρώπινο αναπνευστικό επιθήλιο που ελήφθησαν και καλλιεργήθηκαν με τις περιγραφείσες τεχνικές των Wu και Moira La Veck^{12,13}. Η καλλιέργεια των κυττάρων αφορά συρρέοντα σε μονόστιβο επιθήλιο κύτταρα από ανθρώπινη τραχεία, που η επιθηλιακή τους φύση αποδεικνύεται με ειδική χρώση αντισώματος έναντι της κυττοκερατίνης του κυτταροπλάσματος^{12,24}. Η κυτοκερατίνη είναι χαρακτηριστικό συστατικό των επιθηλιακών κυττάρων που ελλείπει από άλλα κύτταρα μεσεγχυματογενούς προέλευσης, όπως οι ινοβλάστες. Η ισχυρή χρώση των κυττάρων της κυτταροκαλλιέργειας με το αντίσωμα έναντι των κυττάρων αποδεικνύει την ύπαρξη τυπικών χαρακτηριστικών επιθηλιακών κυττάρων (κερατίνη), στα κύτταρα της καλλιέργειας γεγονός που επιβεβαιώθηκε περαιτέρω με την εξέταση των κυττάρων σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο που επιβεβαίωσε την ύπαρξη πληθώρας τυπικών μορφολογικών χαρακτηριστικών επιθηλιακών κυττάρων (tonofilaments, πολυάριθμοι μικροκροσσοί και μεσοκυττάρια διασυνδέσεις)^{12,25}.

Τα κύτταρα της καλλιέργειας εκτέθηκαν επί 1h σε H₂O₂ που έδρασε σαν οξειδωτικός παράγοντας. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι η καταστροφή των κυττάρων συνεχίστηκε και μετά την απομάκρυνση του H₂O₂ και μεγιστοποιήθηκε μετά παρέλευση 8ώρου. Επίσης η τοξικότητα παρέμεινε και παρά την πολλαπλή έκπλυση των κυττάρων μετά την απομάκρυνση του H₂O₂. Ανάλογες είναι και οι παρατηρήσεις των Johnson και Ward οι οποίοι ανέπτυξαν πρότυπο άμεσης και επιβραδυνόμενης πνευμονικής βλάβης κατόπιν εκθέσεως πειραματοζώων (rats) σε H₂O₂²⁹.

Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα επιθηλιακά κύτταρα δεν μπορούν να μεταβολίσουν το H₂O₂ του οποίου η τοξική δράση εξακολουθεί και μάλιστα πολλαπλασιάζεται και μετά την απομάκρυνσή του από την κυτταροκαλλιέργεια παρά το γεγονός της ύπαρξης ενδογενών αντιοξειδωτικών μηχανισμών άμυνας στα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων³⁴.

Το γεγονός αυτό ισχυροποιεί την υπόθεση ότι η δράση του H₂O₂ δεν είναι άμεση στα κύτταρα αλλά πυροδοτεί την έναρξη σειράς αλυσιδωτών αντιδράσεων με ενδιάμεσα προϊόντα περισσότερο τοξικές ρίζες όπως το OH· ή το O₂^{-27,28} που καταλήγουν στην καταστροφή των κυττάρων. Ο ακριβής μηχανισμός της δράσης του όμως παραμένει ασαφής και πιθανώς πρόκειται για πολυκεντρική επίδραση στα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, στα κυτταροπλασματικά οργανίδια και στο DNA του πυρήνα.

Είναι γνωστό ότι το H₂O₂ με την παρουσία μεταβατικών δισθενών μετάλλων, όπως ο σίδηρος, μπορεί μέσω αντίδρασης Fenton να σχηματίσει το τοξικότερο (OH·)⁵³. Πρόκειται για εξαιρετικά δραστικό ιόν που είναι δυνατόν να προκαλέσει κυτταρική καταστροφή μέ-

σω υπεροξειδωσης των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, μέσω αδρανοποίησης σημαντικών ενζύμων και πρωτεϊνών των κυττάρων, όπως επίσης και κατόπιν αντιδράσεως με τα κυττοχρώματα της αναπνευστικής αλύσου ή κατακερματισμού των αλύσεων του DNA του πυρήνα^{35,36,37}. Είναι αδιευκρίνιστη μέχρι στιγμής η συμμετοχή ενός εκάστου από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς στην καταστροφή των κυττάρων από H₂O₂.

Η προσθήκη 1,10 φαινανθρολίνης στη καλλιέργεια των κυττάρων στηρίζεται στην υπόθεση ότι η τοξικότητα από H₂O₂ οφείλεται εν μέρει στον σχηματισμό OH· με καταλύτη δισθενές μέταλλο. Η παραδοχή ότι στο DNA του πυρήνα υπάρχει Fe, ο οποίος πιθανώς πυροδοτεί την αντίδραση σχηματισμού OH·, οδήγησε στην χρησιμοποίηση της 1,10 φαινανθρολίνης η οποία μπλοκάρει τα δισθενή μέταλλα και δεν επιτρέπει την συμμετοχή τους σε αντιδράσεις Fenton^{38,39}. Η παρατήρηση ότι η προσθήκη της 1,10 φαινανθρολίνης μείωσε σημαντικά την κυτταροτοξικότητα από H₂O₂ ισχυροποιεί την υπόθεση του σχηματισμού OH· στον πυρήνα με τελική κατάληξη τον κατακερματισμό του DNA και τη λύση των κυττάρων και συμφωνεί με ανάλογες παρατηρήσεις προηγούμενων ερευνητών^{38,39}.

Η συμμετοχή άλλων αντιδράσεων στην καταστροφή των κυττάρων, όπως π.χ. λύση των κυτταρικών μεμβρανών λόγω υπεροξειδωσης των λιπιδίων, παραμένει αντικείμενο περαιτέρω έρευνας. Τα μέχρι τώρα πρόδρομα αποτελέσματα της χρήσης βιταμίνης E σαν αντιοξειδωτικού παράγοντα σε επίπεδο κυτταρικής μεμβράνης είναι ενθαρυντικά (πριν από την έναρξη των πειραμάτων απαιτείται επώαση των κυττάρων με βιταμίνη E). Η προστατευτική της δράση σαν αντιοξειδωτικού αποδίδεται στην παρεμπόδιση της οξειδωσης των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης^{43,44}.

Από τα πιο ενδιαφέροντα αποτελέσματα των πειραμάτων αυτών είναι η παρατήρηση ότι το υπερχειλισμα από φλεγμονώδη κύτταρα (μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα), ασκεί προστατευτική δράση στην κυτταροτοξικότητα από το H₂O₂. Η παρατήρηση αυτή έχει αναφερθεί και στο παρελθόν σε in vivo πειράματα, όπου η παρουσία των πολυμορφοπυρήνων μείωσε σημαντικά την πνευμονική βλάβη σε πειραματοζώα που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε οξειδωτικούς παράγοντες⁵⁶. Ανάλογες είναι και οι παρατηρήσεις των Hoidal et al, και Toth et al,^{45,46} περί κυτταροπροστασίας έναντι H₂O₂, με την ενστάλαξη άθικτων ερυθρών αιμοσφαιρίων σε απομονωθέντες πνεύμονες πειραματοζώων ή σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων από αρτηρία βοός.

Η εξήγηση του προστατευτικού αυτού μηχανισμού είναι ασαφής. Η ερμηνεία του στηρίζεται σε υποθέσεις με βάση τις παρατηρήσεις και τα πειράματα που αφορούν την φυσιοπαθολογία των φλεγμονωδών κυττάρων.

ρων και των οξειδωτικών ριζών^{27,49,50}.

Είναι γνωστό ότι τα πολυμορφοπύρρηνα είναι τα κατ' εξοχήν κύτταρα της φλεγμονής που διαθέτουν πρωτεολυτικά ένζυμα^{8,48,49} και μηχανισμούς παραγωγής τοξικών ριζών οξυγόνου⁵⁰ μέσω των οποίων εξασκούν την λειτουργία της φαγοκυττάρωσης και συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής^{51,52}.

Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα φλεγμονώδη κύτταρα διαθέτουν αντιοξειδωτικά ενζυμικά συστήματα (γλουταθειόνη, καταλάση, δισμουτάση υπεροξειδίου), που δρουν προστατευτικά σε ενδεχόμενη αυτοκαταστροφή τους από τις ενδογενείς οξειδωτικές ρίζες που παράγονται από τα ίδια τα κύτταρα ή απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο χώρο από τα φαγοσώματα των ίδιων κυττάρων (μηχανισμοί αυτοπροστασίας)^{40,41,42}. Ανάλογες είναι και οι παρατηρήσεις που αφορούν τα ερυθροκύτταρα⁴⁵. Σειρά μελετών έχει δείξει ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια διαθέτουν αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς (γλουταθειόνη), που έχουν τη δυνατότητα να δρουν προστατευτικά έναντι της κυτταρικής βλάβης που προκαλείται από το H₂O₂^{45,46,47}.

Η ερμηνεία του μηχανισμού της κυτταροπροστασίας που προκύπτει από την επίδραση υπερκειμένου πολυμορφοπυρήνων/μονοπυρήνων έχει πολλές εκδοχές που συνδέονται με τους πιθανούς μηχανισμούς κυτταροτοξικότητας από H₂O₂.

Εάν θεωρηθεί ότι η αρχική βλάβη συμβαίνει στην κυτταρική μεμβράνη είναι πιθανό η απελευθέρωση αντιοξειδωτικών ενζύμων από τα πολυμορφοπύρρηνα π.χ. γλουταθειόνης³⁴, να εμποδίζει την εξέλιξη της οξείδωσης των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών. Εάν η βλάβη αφορά στον πυρήνα των κυττάρων (κατακερματισμός DNA), είναι δυνατόν η απελευθέρωση πρωτεϊνών που περιέχουν σίδηρο από τα πολυμορφοπύρρηνα⁸, ή από τα ερυθρά που υπέστησαν υποτονική λύση κατά τη διαδικασία διαχωρισμού των κυττάρων, να μετακινεί τον τόπο σχηματισμού OH[·], στον εξωκυττάριο χώρο. Μία άλλη πιθανή εξήγηση της κυτταροπροστασίας από το υπερκείμενο των πολυμορφοπυρήνων είναι η προσφορά ενεργείας υπό την μορφή του ATP ή NADH, που πιθανόν να συντελεί στην διατήρηση της ισορροπίας ιόντων μέσω των μεμβρανών των κυττάρων με αποτέλεσμα την εξασφάλιση της λειτουργικότητας των κυττάρων παρά την πιθανή βλάβη των μεμβρανών. Ανάλογη είναι και η ερμηνεία της διατήρησης της λειτουργικότητας των ενδοκυτταρίων προτεασών (προμήθεια ATP) στην περίπτωση που η προστασία αφορά την εξασφάλιση της λειτουργίας των ενδοκυτταρίων μακρομορίων. Παρόμοιος μηχανισμός έχει ανιχνευθεί στα ερυθρά αιμοσφαίρια⁵⁷. Τέλος η λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων πιθανώς απελευθερώνει τα αντιοξειδωτικά ένζυμα που περιέχονται σε αυτά^{45,46,470}, και που σε συνέργεια με τους ήδη υπάρχοντες αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς

των επιθηλιακών κυττάρων⁵⁸ συντελούν στην ελαχιστοποίηση της βλάβης από την επιβραδυνόμενη κυτταροτοξικότητα που προκαλεί το H₂O₂.

Είναι προφανές ότι η διευκρίνιση της ακριβούς συμμετοχής ενός εκάστου από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς στην διαδικασία της κυτταροπροστασίας μέσω του υπερχειλίσματος των πολυμορφοπυρήνων/-μονοπυρήνων είναι ασαφής και πιθανώς εμπεριέχει και άλλες ερμηνείες. Το σίγουρο είναι ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διασαφήνιση του προτατευτικού ρόλου των φλεγμονωδών κυττάρων κατά τη διαδικασία της φλεγμονής.

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα πειράματα που διεξήχθησαν, πάντοτε με την επιφύλαξη της in vitro υπεραπλοώστευσης των συνθηκών είναι:

1) Η έκθεση του αναπνευστικού συστήματος σε οξειδωτικούς παράγοντες από το περιβάλλον, πυροδοτεί την έναρξη σειράς αλυσιδωτών αντιδράσεων που συνεχίζονται και μετά την απομάκρυνση του παθογόνου αιτίου και οδηγούν σε βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων και κατά συνέχεια και του αναπνευστικού επιθηλίου.

2) Οι μηχανισμοί κυτταροτοξικότητας από τους οξειδωτικούς παράγοντες είναι δυνατόν να ανασταλούν με τη χορήγηση αντιοξειδωτικών μέσων, που είναι είτε ενζυμικά συστήματα είτε παράγοντες που δρουν προστατευτικά στους πιθανούς στόχους δράσης των οξειδωτικών ριζών.

3) Η παρουσία των φαγοκυττάρων στον τόπο της φλεγμονής, πλην της λειτουργίας της φαγοκυττάρωσης που επιτελούν, και η οποία μέσω των πρωτεολυτικών ενζύμων προκαλεί ιστική βλάβη, εξασφαλίζει και κάποια προστασία στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου της οποίας ο μηχανισμός παραμένει ανυπαικόμενο περαιτέρω έρευνας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Crapo J, Miller FJ, Mossman B, Pryor WA, Kiley JP: Environmental Lung Diseases (NHLBI Workshop Summary) Relationship between Acute Inflammatory Responses to air Pollutants and Chronic Lung Disease. Am Rev Resp Dis 1992; 145:1506-1512.
2. Watson AY, Bates RR, Kennedy D: Air Pollution the automobile and Public Health National Academy Press, Washington, D.C. 1988.
3. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD: Health Effects and Sources of Indoor Air Pollution PART I Am Rev Respir Dis 1989; 136:1486-1508.
4. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD: Health Effects and Sources of Indoor Air Pollution PART II. Am Rev Respit Dis 1988; 137:221-242.
5. Gong H: Health Effects of Air Pollution. Clinics in

- Chest Medicine 1992; 13:201-214.
6. Hunninghake GW, Crystal RG: Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:883-888.
 7. Koren HS, Devlin RB, Graham DE, Mann R, McGee MP, Horstman DH, Kozumbo WJ, Becker S, House DE, McDonnell WF, Bromberg PA. Ozone - induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:407-415.
 8. Falloon J, Gallin JI Neutrophil granules in health and disease *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:653-662.
 9. Ward DA, Johnson KJ, Till Go: Oxygen Radicals, Neutrophils and Acute Tissue Injury *Physiology of Oxygen Radicals*, 1986. American Physiological Society, Bethesda, Maryland.
 10. Segal AW: How do phagocytic cells kill bacteria; *Med Biol* 1984; 62:81-84.
 11. Brigham KL, Meyrich B: Interactions of granulocytes with the lungs *Circulation Research* 1984; 54:623-635.
 12. Wu R, Vankanskans J, Cheng E, Knowles MR, Boucher R: Growth and Differentiation of Human Nasal Epithelial Cells in Culture. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:311-320.
 13. Lechner JF, LaVeck MA: A serum free method for culturing normal human bronchial epithelia cells in clonal density. *Journal of Tissue Culture Methods* 1985; 9:43-48.
 14. Zielke MR, Zielke CL, Ozand PT: Glutamine: a major energy source for cultured mammalian cells. *Fed Proc* 1984; 43:121-125.
 15. Warner JA, Reshef A, MacGlashan DW: A rapid Percoll method for the purification of human basophils. *J Immunol Methods* 1987; 105:107-110.
 16. Barnes D, Sato G: Methods for Growth of Cultured Cells in Serum - Free Medium *Analyt Biochem* 1980; 102:255-270.
 17. Gold DR: Indoor Air Pollution. *Clinics in Chest Medicine* 1992; 13:215-229.
 18. Southorn PA: Free radicals in Medicine I. Chemical Nature and Biologic Reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:381-389.
 19. Das DK, Essman WB: Oxygen Radicals: Systemic Events and Disease Processes Karger, 1990.
 20. Fantone JC, Ward PA: Oxygen Derived Radicals and Their Metabolites: Relationship to Tissue Injury. The UpJohn Company, 1985.
 21. Halliwell B, Gutteridge JMC: Free radicals in biology and Medicine. Oxford Clarendon Press, 1989.
 22. Goldstein E, Hackney JD, Rokaw Sn: Photochemical Air Pollution PART II. *West J Med* 1985; 142:523-531.
 23. Euler GL, Abbey DE, Hodgkin JE, Magie AR: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Symptom Effects of Long Term Cumulative Exposure to Ambient Levels of Total Oxidants and Nitrogen Dioxide in California *Arch Envir Health* 1988; 43:279-283.
 24. Churchill L, Chilton FH, Reseau JH, Bascom R, Hubbard WC, Broud D: Cyclooxygenase Metabolism of Endogenous Arachidonic Acid by Cultured Human Tracheal Epithelial Cells *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:449-459.
 25. Widdicombe JH, Coleman DL, Finkbeiner WI, Tuet IK: Electrical properties of monolayers cultured from cells of human tracheal mucosa. *J Appl Physiol* 1985; 58:1729-35.
 26. Hoffman ME, Meneghini R: Action of Hydrogen Peroxide on Human Fibroblast in Culture. *Photochem Photobiol* 1979; 30:151-155.
 27. Ρηγοπούλου Α, Μπεχράκης Π: Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου: Στοιχεία βιοχημείας, μηχανισμών σχηματισμού και δράσης (Ανασκόπηση). *Πνεύμων* 1991; 4:107-122.
 28. Nelsh MJ, Shasby MD, Husted RM: Oxidants Increase Paracellular Permeability in a Cultured Epithelial Cell Line. *J Clin Invest* 1985; 76:1155-1168.
 29. Johnson KJ, Ward PA: Acute and Progressive Lung Injury After Contact With Phorbol Myristate Acetate. *Am J Pathol* 1982; 107:29-35.
 30. Saladino AJ, Willey JC, Lechner JF, Grafstrom RC, LaVeck Moira, Harris CC: Effects of Formaldehyde Acetaldehyde, Benzoyl Peroxide and Hydrogen Peroxide on Cultured Normal Human Bronchial Epithelial Cells. *Cancer Research* 1985; 45:2522-2526.
 31. Kehrl HR, Vincent LM, Kowalsky RJ, Horstman DH, O'Neil J, McCartney WH, Bronberg DA: Ozone Exposure Increases Respiratory Epithelial Permeability in Humans. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1124-1128.
 32. Freshney RI: Culture of Animal Cells: A manual of Basic Technique alan R Liss, Inc, New York, 1987.
 33. Barnes D, Sato G: Methods for Growth of cultured Cells in Serum - Free Medium. *Analytical Biochem* 1980 102:255-270.
 34. Suttorp N, Simon LM: Importance of the glutathione redox cycle for the resistance of lung epithelial cells against a polymorpho nuclear leukocyte mediated oxidant attack. *Biochem Pharmacol* 1986; 35:2268-2270.
 35. Bello Filho AC, Hoffman ME, Meneghini R: Cell killing and DNA damage by hydrogen peroxide are mediated by intracellular iron *Biochem J* 1984; 218:273-275.
 36. Gutteridge JMC, Rowley DA, Halliwell B: Superoxide - dependent formation of hydroxy radicals in the presence of iron salts. *Biochem J* 1982; 199:263-265.
 37. Gutteridge JMC: Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxidation can be released from haemoglobin by peroxides *FEBS* 1986; 201:291-295.
 38. Zigler JS, Jernigan HM, Garland D, Reddy VN\$ The Effects of "Oxygen Radicals" Generated in the Medium on Lenses in Organ Culture: Inhibition of Damage by Chelated Iron. *Atch Biochem Biophysics* 1985; 241:163-172.
 39. Igdaloff D, Santi DV, Eckert TS, Bruise TC: Effects of 1,7 - and 1,10 - phenanthroline dione on tissue culture cells. *Biochem Pharmacol* 1983; 32:172-174.
 40. Ross D, Weening RS, Voetman AA: Protection of Human Neutrophils against Oxidative Damage Agents and actions 1980; 10/6:528-535.

41. Roos D, Weening RS, Wyss SR, Aebi HE: Protection of Human Neutrophils by endogenous Catalase (studies with cells from catalase - deficient individuals) *J Clin Invest* 1980; 65:1515-1522.
42. Salin ML, McCord JM: Superoxide Dismutases in Polymorphonuclear Leukocytes *J Clin Invest* 1974; 54:1005-1009.
43. Crystal RG, Bast AM, Roshna-Ali Y: Oxidants and antioxidants: pathophysiological determinants and therapeutic agents. *Am J Med* 1991; 91:3C.
44. McCay PB: Vitamin E: interactions with free radicals and ascorbate *Annu Rev Nutr* 1985; 5:232-340.
45. Toth KM, Clifford DP, Berger EM, White CW, Repine JE: Intact Human Erythrocytes Prevent Hydrogen Peroxide - mediated Damage to Isolated Perfused Rat Lungs and Cultured Bovine Artery Endothelial Cells. *J Clin Invest* 1984; 74:292-295.
46. Hoidal JR, Van Asbeck BS, Mann J, Jacob HS, Kennedy TP: Therapy with Red Blood Cells Decreases Hyperoxic Pulmonary Injury. *Experimental Lung Research* 1988; 14:977-985.
47. Van Asbeck BS, Hoidal J, Vercellotti GM, Schwartz BA, Moldow CF, Jacobs HS: Protection Against Lethal Hyperoxia by tracheal. Insufflation of Erythrocytes: Role of Red Cell Glutathione. *Science* 1985; 277:756-758.
48. Dallegri F, Ballestrezo A, Goretti R, Ottonello L, Patrone F: Cytolysis mediated by phagocytosing neutrophils. Influence of the presence of an alternative target cell population. *J Clin Lab Immunol.* 26:103-106.
49. Hogg JC: Neutrophil Kinetics and Lung Injury. *Physiological Reviews* 1987; 67:1249-1295.
50. Kuroda M, Murakami K, Ishikawa V: Role of Hydroxyl Radicals derived from granulocytes in Lung injury Induced by Phorbol Myristate Acetate. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1435-1444.
51. Simon RH, DeHart PD, Todd RF: Neutrophil - induced Injury of rat Pulmonary Alveolar Epithelial Cells. *J Clin Invest* 1986; 78:1375-1386.
52. Rinaldo J, English D, Levine J, Stiller R, Henson J: Increased Intrapulmonary Tention of Radiolabeled Neutrophils in Early Oxygen Toxicity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:345-352.
53. Aruoma OJ, Halliwell B: Superoxide Dependent and ascorbate dependent formation of hydroxyl - radicals from hydrogen - peroxide in the presence of iron. *Biochem J* 1987; 241:273-278.
54. Lechner JF: Interdependent regulation of epithelial cell replication by nutrients, hormones, growth factors and cell density. *Feder Proc* 1984; 43:116-120.
55. Simon RH, DeHart PD, Todd RF: Neutrophil - induces injury of rat pulmonary alveolar epithelial cells. *J Clin Invest* 1986; 78:1375-1386.
56. Johnson KJ, Fantone JC, Kaplan J, Ward PA: In vivo damage of rat lungs by oxygen metabolites. *J Clin Invest* 1981; 67:983-993.
57. Davies KJA, Goldberg AL: Proteins damaged by oxygen radicals are radially degraded in extracts of red blood cells. *J Biol Chem* 1987; 262:8227-8234.
58. Suttorp N, Simon LM: Importance of the glutathione redox cycle for the resistance of lung epithelial cells against a polymorphonuclear leukocyte - mediated oxidant attack *Biochem Pharmacol* 1986; 13:2268-2270.

Cytotoxicity and cytoprotection of respiratory epithelium after exposure to H₂ O₂

A. RIGOPOULOU^{1,2}, REBECCA BASCOM¹, KAREN BROWN¹, P. BEHRAKIS³

SUMMARY

The aim of the present study was to investigate in vitro the mechanisms of cytotoxicity of the environmental oxidants to the cells of the human respiratory epithelium.

The experimental model was a cell culture of human tracheal epithelial cells, confluent in a monolayer and labelled with ⁵¹Cr. The oxidative factor was H₂O₂ which was added to the cells for 1 hour. The supernatant was absorbed and the ⁵¹Cr concentration was measured as an index of direct cytotoxicity. The cells were then incubated in an H₂O₂ — free culture media for 8 hours and measurement of the ⁵¹Cr in the supernatant and in the cell pellet was done to show delayed cytotoxicity. In an H₂O₂ concentration of 3 mM the direct cytotoxicity at one hour was not statistically, different than that of controls whereas at 8 hours this difference was statistically significant (p. < 0.005). Multiple washing of the cells after aspiration of H₂O₂ did not reduce cytotoxicity significantly, whereas the addition of the enzyme catalase, as well as 1.10 phenanthroline reduced the delayed cytotoxicity considerably in comparison to controls (p. < 0.05) respectively. The addition of neutrophils and monocytes in the cell culture significantly reduced the H₂O₂ toxicity (p. < 0.005).

In conclusion the addition of H₂O₂ to the cell culture triggers a series of chain reactions resulting in cell destruction which might be inhibited by adding antioxidant factor (enzymatic or non-enzymatic). Another conclusion is that the addition of supernatant derived from inflammatory cells has a protective role against H₂O₂ toxicity.

PNEUMON (1992) 4: 233-242

Introduction

The present study concerns the in vitro description of the cell toxicity mechanism which results from the action of environmental oxidative factors on the cells of the respiratory epithelium. The experimental model is a cell culture of human respiratory

epithelium, which is used as a cytotoxicity target of various oxidative factors. The aim of this study is to examine the pathophysiological mechanisms through which the various environmental factors exert their cytotoxicity and in addition to study how this toxic action could be halted.

Key Words: — Oxygen free radicals,
— Cell culture, H₂O₂ cytotoxicity,
— Antioxidants, Catalase, 1,10 phenanthroline,
— Neutrophils, Monocytes.

1. University of Pulmonary Medicine, Environmental Research Facility

2. Chest Disease Hospital of Athens.

3. University of Athens, Medical School, Dept. of Physiology.

In recent years the increase in environmental pollution triggered extensive epidemiological and functional studies related to the action of various environmental toxins in the respiratory system¹. The progress of these studies created a high priority need for research at a cell level² and for research into how this damage could be prevented. It is well known that environmental conditions such as ionized radiation, atmospheric pollution and smoking trigger the creation of oxygen free radicals which in turn exert their action on the cells of the respiratory epithelium^{3,4}. The chemical impact of these actions on the lungs is expressed either directly, such as mucosal irritation or as delayed reactions which happen 6-8 hours after inhaling the irritant, such as inflammation, oedema and cell exfoliation^{5,17}. Neutrophils and monocytes are inflammatory cells encountered in the respiratory system of healthy subjects or patients after exposure to harmful factors such as smoking⁶ or exposure to ozone⁷. Up to now their role in inflammation¹¹ was thought to be through their participation in fagocytosis⁸, secretion of proteolytic enzymes⁹ and oxidative radicals¹⁰. However, the exact "damaging or beneficial" participation in the whole process of inflammation has not been fully elucidated. In the model of respiratory epithelial cell culture used in this study we tried to recreate in vitro conditions similar to environmental conditions in order to study: a) cytotoxicity resulting from the action of oxygen free radicals on the respiratory epithelium, in these experiments we used H₂O₂ as a toxic oxidative agent, b) ways of halting the oxygen free radical cytotoxicity, and finally c) to further study and elucidate the role of the inflammatory cells (neutrophils and monocytes) in the inflammation.

Material and Methods

MATERIALS

F-12-6X: Nutritional juice Ham's (Gibco) enriched with^{12,16,24}: insulin (2 µg/ml, Collaborative Research), cholera toxin (10 ng/ml, Sigma), endothelial cells growth factor (3,75 µg/ml, Collaborative Research), epidermal cells growth factor (12,5 ng/ml, Collaborative Research), a combination of antibiotics - antifungal Gibco (Pen-Strep-Fungizone, 1 ml/100 ml).

OCM: Nutritional juice, CMRL 1066 (Gibco) enriched with^{12,14}: L-glutamine (2 mM, Gibco) hydrocortizone (0.1 µg/ml, Collaborative Research), bicarbonate (2 mg/L) and a combination of antibiotic-

s-antifungal Gibco (Pen-Strep-Fungizone, 1 ml/100 ml).

FBS: Fetal bovine serum (Gibco), containing 20% catalase (Sigma)-Gentamycin (Gibco)-Erythrocin B (Sigma), 1,10 phenantrolin (Sigma).

PAG: Pipes (0.76% Sigma) + Albumin (0.003%) + d-Glucose (0.1%) + distilled H₂O.

METHODS

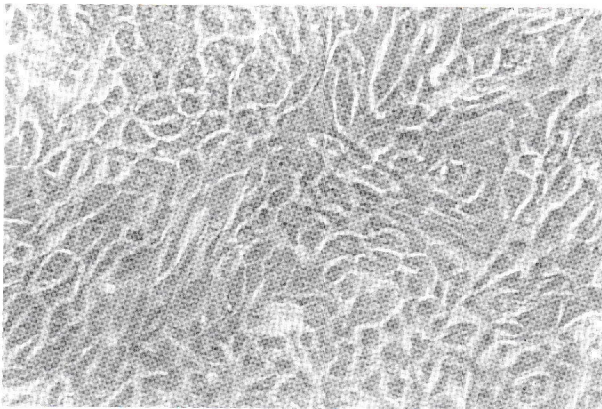
1. a) Tissue sampling

The basic model of experiments described is human respiratory epithelium culture^{13,16,54}. The source of these epithelial cells was tracheal micro-segments from recent postmortems (< 12 hours from subjects not suffering from respiratory disease). After sampling the tissues were placed in L-15 solution, for preservation in 4 °C before the procedure of cell shedding (4-12 hours).

b) Cell collection for culture

Cell shedding, counting and culture was performed according to the methods described by Wu et al¹² and Lecher and Moira LaVeck¹³. Trachea remained at 4°C for 16-24 hours in 20ml of F-12-6X solution with 0.1% pronase and gentamycin in a concentration of 50 µg/ml. Following this the epithelial cells were disconnected with violent ejections using a 3ml syringe (F-12-6X solution with 20% FBS for pronase inactivation). All procedures were performed under strict conditions, the cells collected in 20 ml F-12-6X solution with 20% FBS and were centrifuged at 1200 rpm for 8 minutes at 21 °C. The supernatant was then discarded and the remaining cells were again put into 20 ml F-12-6X and FBS and were again centrifuged under the same conditions as described above. The supernatant was discarded and in the remaining cells 12 ml of F-12-6X was added, stirred lightly and from the solution an aliquot was taken for cell counting, which was performed by using a special hemocytometer and excluding the dead cells. The latter was achieved by adding a special dye (erythrocin) which is rejected by live cells. Epithelial cells isolated from each trachea piece varied approximately from 2-12 million. Cells were then plated in culture flasks with a density of 2-3 million cells/75 cm². One week later the cells became confluent to the bottom of the flask and were ready for passage to 24-well plates. Removal procedure was as follows: Initially the culture fluid was discharged and the cells were exposed to 0.1% Trypsin solution - 1 mM EDTA in phosphate buffer solution for 1 minute. Trypsin was

then aspirated and discarded. Another 3 ml Trypsin EDTA solution was added and the cells were then suspended in F-12-6X solution and centrifuged at 1000 rpm for 8 minutes. The supernatant was discarded and the cells were again washed in F-12-6X and FBS solution, centrifuged and the supernatant again discarded. The cells were then put into nutritional fluid and plated in 24-well plates (concentrations of 10^8 cells / 12 mls). After approximately 7 days the cells created a monolayer which was required for the experiments. (Fig. 1).



Pict. 1: Cell culture, from human trachea, creating a monolayer flat epithelium.

2. a) Neutrophil monocyte isolation from peripheral blood

This was done according to the method of Warner et al. In detail, blood was drawn from a peripheral vein and put into a solution of 0.8 cc EDTA (0.1 M) and 25 cc N/S 0.9% (per 10 cc blood). Then 35 ml of blood + EDTA + N/S were put in Percoll (concentrations of 1,079 or 1,080) and were centrifuged at 1250 rpm for 5 minutes. The cells were separated in layers with mononuclear cells on top and neutrophils at the bottom. The neutrophils were then gathered and the red blood cells were destroyed using hypotonic solutions. The neutrophils were again centrifuged and were washed twice in calcium free 2XPAG. This was followed by suspension of the cells in OCM and cell counting by a haemocytometer. It was estimated that 10^6 - 20^6 neutrophils were isolated per 10 ml of blood.

b) Preparation of supernatant of neutrophils/monocytes

To do this, neutrophils or monocytes were sus-

pending in OCM solution in a concentration of 2×10^6 /ml of solution and incubated at 37°C for 1 hour¹⁵. After incubation cells were centrifuged for 8 minutes at 1200 rpm and dropped to the bottom of the test tube. The supernatant was very carefully collected and stored at -20°C for future use.

3) Test of (^{51}Cr) liberation as a marker of respiratory epithelium cytotoxicity

This was performed according to the method of Simon⁵⁵. All reactionary agents used were first heated to 37°C and then 0.25 ml ^{51}Cr (0.25 mCi/ml) were diluted in 10 ml OCM. Then 200 μl (5 μCi) of this solution was added to each 24-well dish where monolayer epithelia had developed. Then the dishes were incubated in 5% CO_2 atmosphere for 30 minutes at 37°C and following this were washed 4 times with CMRL which was used as a control (Fig. 2). After this ^{51}Cr was counted in the supernatant and OCM (1 ml/well) was counted in the cells, which remained in incubation for a further 8 hours after which the supernatant was drawn off and ^{51}Cr was again counted. NH_4OH (1 ml/well) was added in the cells which destroys the remaining cells. The whole procedure of cell labelling with ^{51}Cr cell exposure to H_2O_2 and the cytotoxicity/cytoprotection estimation are shown diagrammatically in Fig. 1.

4. Cytoprotection tests for epithelial cells

A. MECHANICAL: After the suction of H_2O_2 the cells are washed 3 times with OCM solution (1 ml/well), to measure any residual H_2O_2 in delayed cytotoxicity of epithelial cells. Cytotoxicity was estimated by the ^{51}Cr method ($n = 5$).

B. ENZYMATIC: In monolayer epithelial cell culture H_2O_2 was added in concentrations of 1-100 ml and incubated for 1 hour. The enzyme catalase was added in a final concentration of 1200 I.U./ml either during the incubation with H_2O_2 suction or during the 8 hour incubation. Cytotoxicity inhibition measurement was done by the ^{51}Cr method.

C. NON ENZYMATIC: The exploration of participation of Fenton reaction (OH^\cdot creation with metal as a catalyst) in cytotoxicity from H_2O_2 was achieved by adding 1,10 phenanthroline in a concentration of 0.4 mM. Cytotoxicity/cytoprotection were again checked with the ^{51}Cr liberation method ($n=4$).

5. Effect of neutrophil/monocyte supernatant in cytotoxicity from H_2O_2

The cells were exposed to 3 mM H_2O_2 as already

METHODS: Cytotoxicity assay

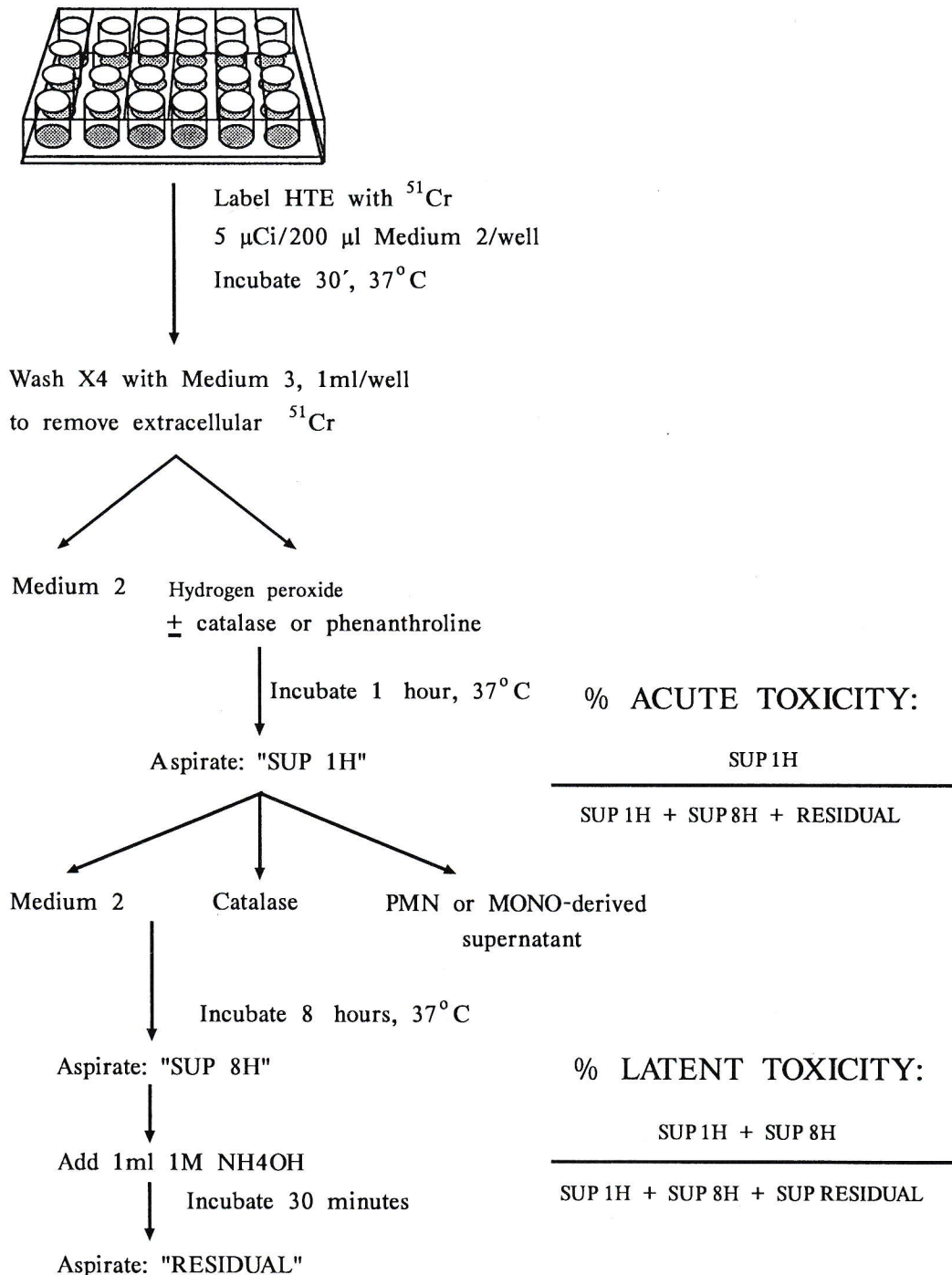


Fig. 1: Schematic representation of the experimental procedure of the cell culture exposure to H_2O_2 and also of the cytotoxicity inhibition procedure after adding cytoprotective factors (see text-Methods)

Medium 2: OCM

Medium 3: CRML

Sup: Polymorph or monocyte supernatant.

described, for 1 hour at 37°C. H₂O₂ was then aspirated and ⁵¹Cr counted in a γ-counter. The cells were then incubated for 8 hours at 37°C after adding the neutrophil/monocyte supernatant or OCM solution which was used as a control. Cytotoxicity/cytoprotection were estimated again by counting ⁵¹Cr in the cell supernatant aspirated after 8 hours and simultaneous counting of ⁵¹Cr which was liberated from the final cell lysis with NH₄OH.

6. Statistical Analysis

All experiments were performed in duplicate. Statistical analysis was done by using special software (Statview 512⁺). For comparison of the results of dose/effectiveness analysis of variance (ANOVA) was used. Simple comparison was made by using the two tail paired t test.

Results

A) CYTOTOXICITY TESTS

Epithelial cell exposure to H₂O₂ leads to direct cell damage which is known as **direct cytotoxicity** and is measured by direct ⁵¹Cr concentration in the drawn of supernatant after incubating the cells with H₂O₂ for 1 hour. In figure 2 the curve of dose (mM H₂O₂) - results (% specific cytotoxicity) after exposing the cells to H₂O₂ is shown. The same figure also

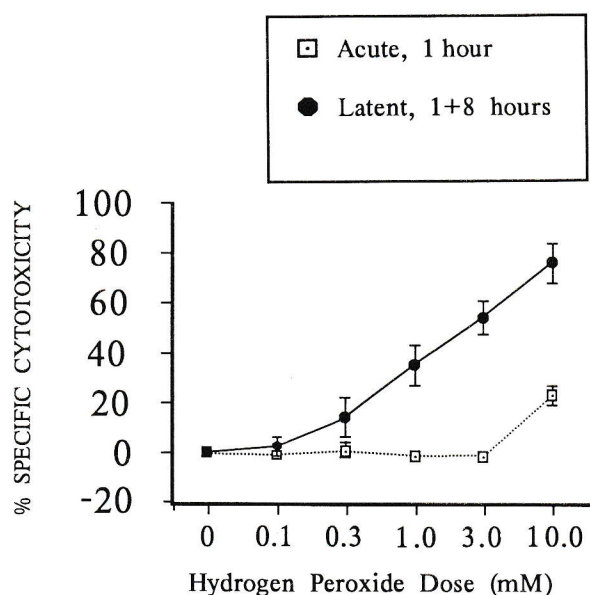


Fig. 2: Dose-response curve from cell exposure to H₂O₂. Results are expressed as both direct (after 1 hour) or delayed (after 8 hours from H₂O₂ removal) cytotoxicity.

shows the same curve 8 hours after removing H₂O₂ and incubating the cells only in culture medium. It is shown that cell destruction continues after H₂O₂ removal and this is known as **delayed cytotoxicity** (n=5). Figure 3 shows the time (h) - result (% specific cytotoxicity) curve after H₂O₂ removal. Epithelial cells labelled with ⁵¹Cr were incubated with 3 mM H₂O₂ for 1 hour. The H₂O₂ was then removed and the cells incubated with nutritional media free of H₂O₂, for the time intervals shown in the figure. There were four experiments for each time interval.

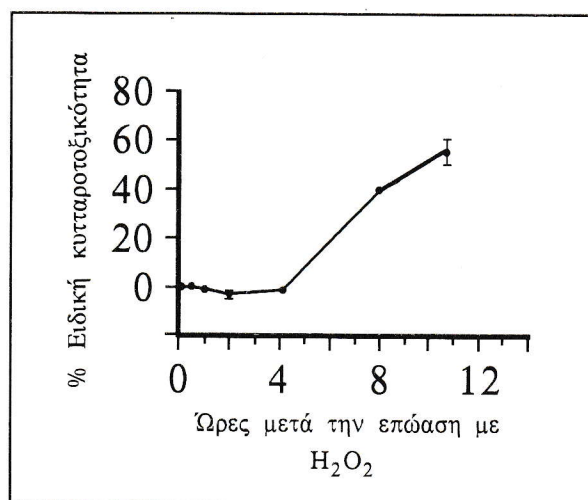


Fig. 3: Time-response curve of epithelial cell exposure to H₂O₂. Cytotoxicity is measured at time intervals, after H₂O₂ removal, as shown in the diagram.

B) CYTOPROTECTION TESTS

MECHANICAL: Curve 4 shows the effect of multiple cell washing on H₂O₂ cytotoxicity. After incubating the cells for one hour with 3 mM of H₂O₂ the latter is sucked and the cells are washed with H₂O₂ free solution. The cells are then incubated for 8 hours and cytotoxicity is measured by the ⁵¹Cr method. Cells labelled with ⁵¹Cr, exposed to H₂O₂ but not washed with OCM, were used as controls. The comparison of delayed cytotoxicity in the two groups of cells by ANOVA showed no statistically significant differences.

ENZYMATIC: Figure 5 shows the results after adding the antioxidant enzyme catalase in delayed cytotoxicity from H₂O₂. Epithelial cells labelled with ⁵¹Cr were incubated with H₂O₂ in concentrations of 1-10 mM for 1 hour. Cells exposed only to OCM were used as controls. The exposure of cells to both catalase and H₂O₂ blocked delayed cytotoxicity

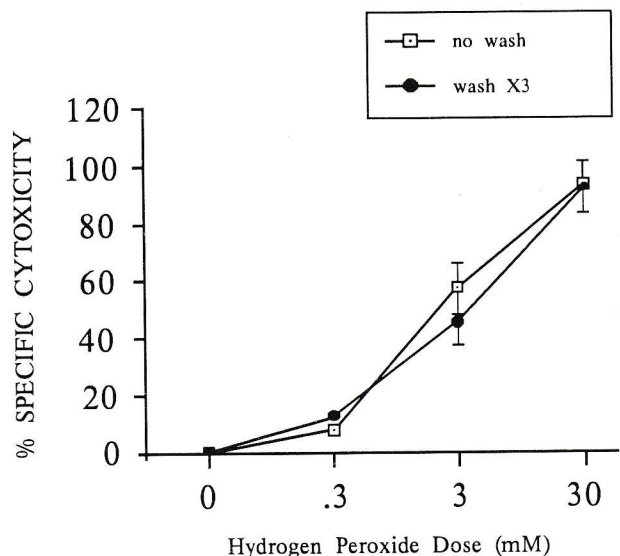


Fig. 4: Effect of cell multiple washing after H₂O₂ removal, on delayed H₂O₂ toxicity.

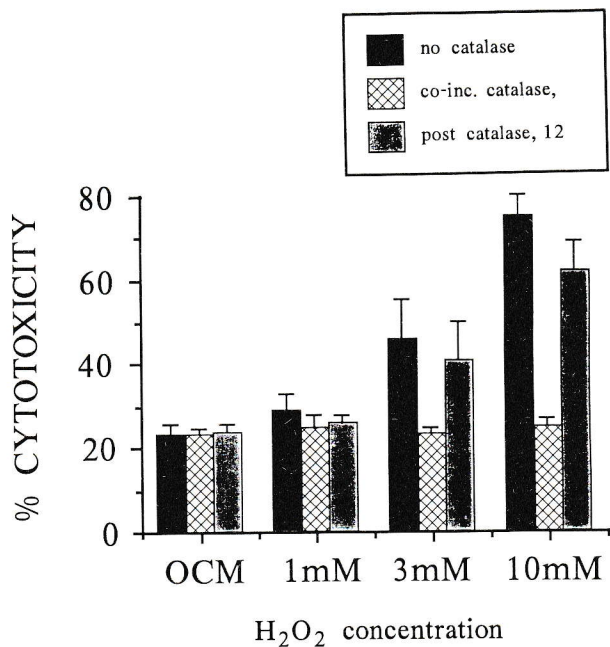


Fig. 5: Effect of enzyme catalase from H₂O₂ delayed cytotoxicity. The diagram shows the cytotoxicity results: a) without catalase, b) incubation with H₂O₂ and catalase (co-inc.) and c) catalase addition after removing H₂O₂ (post-inc.).

(ANOVA, P < 0.001, n = 6). Catalase addition after removing H₂O₂ did not show a significant reduction of cytotoxicity (ANOVA P = NS, n = 6).

NON-ENZYMATIC: The addition of 1,10 phenanthroline, which binds Fe, is made to explore the par-

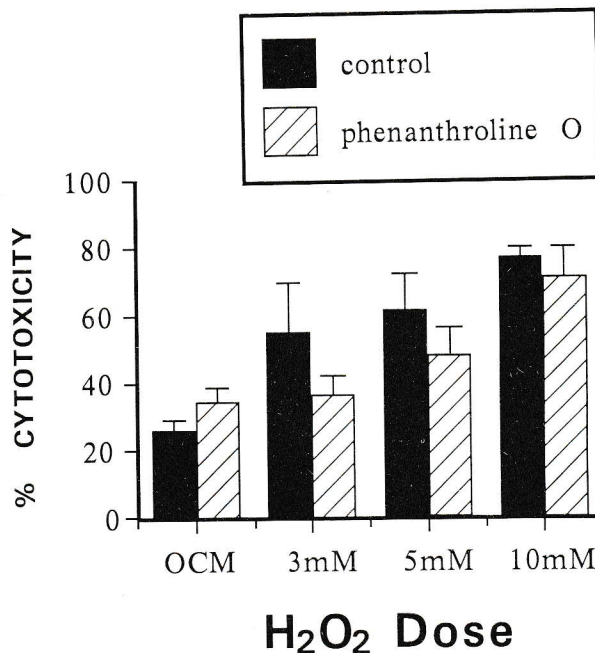


Fig. 6: Effect of 1,10 phenanthroline addition to cell culture on delayed H₂O₂ cytotoxicity.

ticipation or not of OH· (Fenton reaction) in delayed cytotoxicity (Fig. 5). The result of the comparison was statistically significant, only after exposing the cells to 5 mM H₂O₂ (P = 0.05, two tail paired t test, n = 4).

C) MODIFIED CYTOTOXICITY UNDER THE INFLUENCE OF NEUTROPHIL/MONOCYTE SUPERNATANT

Human respiratory epithelial cells labelled with ⁵¹Cr were exposed to 3 mM H₂O₂ for 1 hour. The H₂O₂ was removed and the incubation continued for 8 hours, after adding the neutrophil/monocyte supernatant, whereas cells incubated with OCM were used as controls (n = 5). The results are seen in Figure 7 which shows that the addition of monocyte supernatant caused statistically significant reduction of delayed cytotoxicity from H₂O₂ (P < 0.005). Neutrophil supernatant had a similar effect (p < 0.005).

Discussion

The respiratory system is continually exposed to the effect of environmental toxic factors which act destructively on respiratory epithelial cells. The majority of these toxins trigger oxidative mechanisms which result in the development of permanent lung

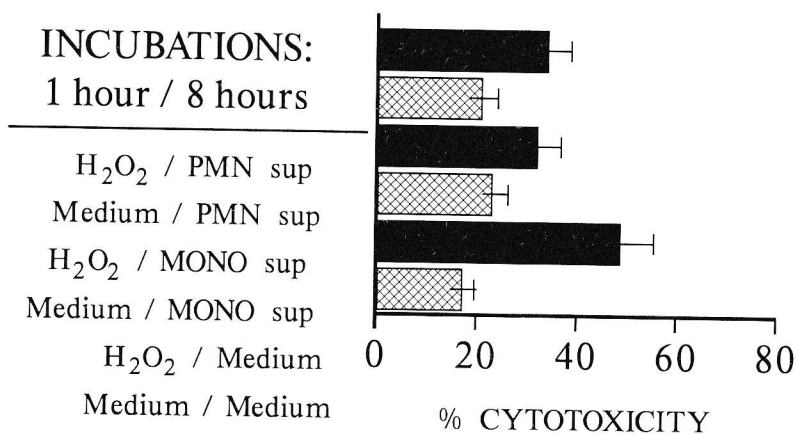


Fig. 7: Alteration of H₂O₂ delayed cytotoxicity from inflammatory cell supernatant addition in the cell culture. NONO sup: monocyte supernatant PMN sup: polymorph supernatant.

damage, such as respiratory fibrosis, emphysema, chronic bronchitis and cancer^{18,19,20,21}.

Ozone (O₃), nitrogen dioxide (NO₂), sulphur dioxide (SO₂), aromatic multicyclic carbonyl, smoking and the products of engine combustion are the main atmospheric pollutants on which research is nowadays concentrated. However, despite extensive research concerning the consequences of atmospheric pollution on the lung some questions remain concerning: a) the cascade of biochemical reactions which starts with exposure to these toxic factors, b) the final product of this cascade through which the damage is channelled, c) the toxic mechanisms at cellular level and d) clarification of the participation of inflammatory factors of the site where oxidative radicals act.

The experiments described consist of a simple *in vitro* prototype of the toxic action of oxidative factors on human respiratory cell culture. The culture was achieved according to the methods described by Wu, Moira and LeVeck^{12,13}. Cytokeratin is a characteristic component of epithelial cells which is absent from other cells of mesenchymal origin such as fibroblasts. The strong staining of culture cells with the antibody against keratin proves the presence of typical epithelial cells in the culture, a fact which was confirmed furthermore by examining these cells under the electronic microscope where multiple, typical morphological characteristics (tonofilaments etc) were found^{12,25}. Culture cells were exposed to H₂O₂, which acted as an oxidative factor, for 1 hour. It is of particular importance that cell destruction continued after H₂O₂ removal and multiple cell washing, and reached a peak after 8 hours. The observations of Johnson and Ward on rats were sim-

ilar. All these observations lead to the conclusion that epithelial cells are not able to metabolise H₂O₂, even after its removal, despite the fact that epithelial cells possess antioxidative defence mechanisms³⁴. This fact also strengthens the hypothesis that H₂O₂ action on the cells is direct, but triggers a reaction cascade with intermediate products; toxic radicals such as OH· or O₂^{-27,28}, which result in cell destruction. The exact mechanism of H₂O₂ toxic action is still unclear, but it is most probably a multiple action on cell membrane lipids, cytoplasmic organelles and nuclear DNA. It is known that H₂O₂ is able to react with metals, such as Fe and through the Fenton reaction to create toxic radical OH·⁵³. It is possible that this extremely powerful radical can cause cellular destruction and DNA damage^{35,36,37}. The addition of 1,10 phenanthroline to cell culture is based on the hypothesis that H₂O₂ toxic action is due partially at least to OH· creation with Fe as a catalyst. The view that nuclear DNA contains Fe, which most probably triggers the reaction resulting in OH· creation, led to the use of 1,10 phenanthroline which blocks Fe and does not permit its participation in Fenton's reactions^{38,39}. The observation that the addition of 1,10 phenanthroline significantly reduces the H₂O₂ cytotoxicity strengthens the hypothesis of OH· creation in the nucleus which results in DNA destruction and cell lysis. This agrees with other similar observations of previous researchers^{38,39}. The participation of other reactions in cell destruction, such as membrane lysis because of lipid hyperoxidation, requires further research. Preliminary research up to now, implicating vitamin E as an antioxidant factor has given very encouraging results in preventing the oxidation of cell membrane

lipids^{43,44}.

The most important observation from our study is that the inflammatory cells (neutrophils, monocytes) supernatant had a protective action against H₂O₂ cytotoxicity. This observation has been referred to in the past in in vivo experiments, where the polymorph presence significantly reduced lung damage in experimental animals which had previously been exposed to oxidative factors^{45,46,56}. The interpretation of this protective mechanism is unclear so far. The working explanation is based on experiments concerning the pathophysiology of inflammatory cells and oxidative radicals^{27,49,59}. Polymorphs are known to be the main inflammatory cells possessing proteolytic enzymes^{3,48,49} and mechanisms producing toxic, oxygen free radicals⁵⁰, through which they exert the phagocytosis function and also participate in the inflammation process^{51,52}. It has also been shown that inflammatory cells possess antioxidant enzymatic systems (glutathione, catalase and superoxide dismutase) which act protectively against endogenous oxidative radicals, which are produced either from cells themselves or liberated in the extracellular space from cell phagocytosis (autoprotection mechanisms^{40,42}). Similar observations have been made as far as red blood cells are concerned^{45,46,47}.

The explanation of the cytoprotection mechanism which is produced from the polymorph/monocyte supernatant action, includes many versions connected with possible mechanisms concerning H₂O₂ cytotoxicity. If it is considered that the initial damage is based on the cell membrane, then it is possible that the liberation of antioxidant enzymes from the polymorphs such as glutathione³⁴, halts the progress of cell membrane lipid oxidation. If the damage concerns the cell nucleus (DNA destruction), it is possible that Fe containing protein liberation from polymorphs⁸, or from red blood cells which have suffered a hypotonic lysis during the cell separation process move the OH· creation site to the extracellular space. The energy supply in the form of either ATP or NADH, is another possible explanation of cytoprotection from polymorph supernatant, which probably plays a role in the conservation of ion balance through cell membranes which results in cell viability despite cell membrane damage. A similar mechanism has been detected in red blood cells⁵⁷. Finally, red blood cell lysis liberates oxidant enzymes which are contained within⁴⁵⁻⁴⁷ and which in collaboration with the already existing antioxidant mechanisms in epithelial cells⁵⁸, contribute to damage minimisation from delayed H₂O₂ cytotoxicity.

In summary the conclusions which can be derived

from our experiments, bearing in mind the in vitro simplification are as follows:

1) The respiratory system's exposure to environmental oxidative factors triggers a cascade of reactions which continue after removal of the toxic factor and lead to damage firstly, of the epithelial cells and finally of the respiratory epithelium.

2) Cytotoxicity mechanisms from oxidative factors may be inhibited by supplying antioxidant media, which are either enzymatic systems or factors acting protectively at possible targets of oxidative radical action.

3) Inflammatory cell pressure at the site of inflammation, except for the phagocytosis function, secures a degree of respiratory epithelial cell protection. However, the mechanisms of this protection remain unclear and require further research.

REFERENCES

1. Crapo J, Miller FJ, Mossman B, Pryor WA, Kiley JP: Environmental Lung Diseases (NHLBI Workshop Summary) Relationship between Acute Inflammatory Responses to air Pollutants and Chronic Lung Disease. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145:1506-1512.
2. Watson AY, Bates RR, Kennedy D: Air Pollution the automobile and Public Health National Academy Press, Washington, D.C. 1988.
3. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD: Health Effects and Sources of Indoor Air Pollution PART I *Am Rev Respir Dis* 1989; 136:1486-1508.
4. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD: Health Effects and Sources of Indoor Air Pollution PART II. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:221-242.
5. Gong H: Health Effects of Air Pollution. *Clinics in Chest Medicine* 1992; 13:201-214.
6. Hunninghake GW, Crystal RG: Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers *Am Ren Respir Dis* 1983; 128:883-888.
7. Koren HS, Devlin RB, Graham DE, Mann R, McGee MP, Horstman DH, Kozumbo WJ, Becker S, House DE, McDonnell WF, Bromberg PA. Ozone - induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:407-415.
8. Falloon J, Gallin JI Neutrophil granules in health and disease *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:653-662.
9. Ward DA, Johnson KJ, Till Go: Oxygen Radicals, Neutrophils and Acute Tissue Injury Physiology of Oxygen Radicals, 1986. American Physiological Society, Bethesda, Maryland.
10. Segal AW: How do phagocytic cells kill bacteria; *Med Biol* 1984; 62:81-84.
11. Brigham KL, Meyrich B: Interactions of granulocytes with the lungs *Circulation Research* 1984; 54:623-635.

12. Wu R, Vankanskans J, Cheng E, Knowles MR, Boucher R: Growth and Differentiation of Human Nasal Epithelial Cells in Culture. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:311-320.
13. Lechner JF, LaVeck MA: A serum free method for culturing normal human bronchial epithelia cells in clonal density. *Journal of Tissue Culture Methods* 1985; 9:43-48.
14. Zielke MR, Zielke CL, Ozand PT: Glutamine: a major energy source for cultured mammalian cells. *Fed Proc* 1984; 43:121-125.
15. Warner JA, Reshef A, MacGlashan DW: A rapid Percoll method for the purification of human basophils. *J Immunol Methods* 1987; 105:107-110.
16. Barnes D, Sato G: Methods for Growth of Cultured Cells in Serum - Free Medium *Analyt Biochem* 1980; 102:255-270.
17. Gold DR: Indoor Air Pollution. *Clinics in Chest Medicine* 1992; 13:215-229.
18. Southorn PA: Free radicals in Medicine I. Chemical Nature and Biologic Reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:381-389.
19. Das DK, Essman WB: Oxygen Radicals: Systemic Events and Disease Processes Karger, 1990.
20. Fantone JC, Ward PA: Oxygen Derived Radicals and Their Metabolites: Relationship to Tissue Injury. The UpJohn Company, 1985.
21. Halliwell B, Gutteridge JMC: Free radicals in biology and medicine. Oxford Clarendon Press, 1989.
22. Goldstein E, Hackney JD, Rokaw Sn: Photochemical Air Pollution PART II. *West J Med* 1985; 142:523-531.
23. Euler GL, Abbey DE, Hodgkin JE, Magie AR: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Symptom Effects of Long Term Cumulative Exposure to Ambient Levels of Total Oxidants and Nitrogen Dioxide in California *Arch Envir Health* 1988; 43:279-283.
24. Churchill L, Chilton FH, Reseau JH, Bascom R, Hubbard WC, Broud D: Cyclooxygenase Metabolism of Endogenous Arachidonic Acid by Cultured Human Tracheal Epithelial Cells *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:449-459.
25. Widdicombe JH, Coleman DL, Finkbeiner WI, Tuet IK: Electrical properties of monolayers cultured from cells of human tracheal mucosa. *J Appl Physiol* 1985; 58:1729-35.
26. Hoffman ME, Meneghini R: Action of Hydrogen Peroxide on Human Fibroblast in Culture. *Photochem Photobiol* 1979; 30:151-155.
27. Ρηγοπούλου Α, Μπεχράκης Π: Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου: Στοιχεία βιοχημείας, μηχανισμών σχηματισμού και δράσης (Ανασκόπηση). *Πνεύμων* 1991; 4:107-122.
28. Nelsh MJ, Shasby MD, Husted RM: Oxidants Increase Paracellular Permeability in a Cultured Epithelial Cell Line. *J Clin Invest* 1985; 76:1155-1168.
29. Johnson KJ, Ward PA: Acute and Progressive Lung Injury After Contact With Phorbol Myristate Acetate. *Am J Pathol* 1982; 107:29-35.
30. Saladino AJ, Willey JC, Lechner JF, Grafstrom RC, LaVeck Moira, Harris CC: Effects of Formaldehyde Acetaldehyde, Benzoyl, Peroxide and Hydrogen Peroxide on Cultured Normal Human Bronchial Epithelial Cells. *Cancer Research* 1985; 45:2522-2526.
31. Kehrl HR, Vincent LM, Kowalsky RJ, Horstman DH, O'Neil J, McCartney WH, Bronberg DA: Ozone Exposure Increases Respiratory Epithelial Permeability in Humans. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1124-1128.
32. Freshney RI: Culture of Animal Cells: A manual of Basic Technique alan R Liss, Inc, New York, 1987.
33. Barnes D, Sato G: Methods for Growth of cultured Cells in Serum - Free Medium. *Analytical Biochem* 1980 102:255-270.
34. Suttorp N, Simon LM: Importance of the glutathione redox cycle for the resistance of lung epithelial cells against a polymorpho nuclear leukocyte mediated oxidant attack. *Biochem Pharmacol* 1986; 35:2268-2270.
35. Bello Filho AC, Hoffman ME, Meneghini R: Cell killing and DNA damage by hydrogen peroxide are mediated by intracellular iron *Biochem J* 1984; 218:273-275.
36. Gutteridge JMC, Rowley DA, Halliwell B: Superoxide - dependent formation of hydroxy radicals in the presence of iron salts. *Biochem J* 1982; 199:263-265.
37. Gutteridge JMC: Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxidation can be released from haemoglobin by peroxides *FEBS* 1986; 201:291-295.
38. Zigler JS, Jernigan HM, Garland D, Reddy VNS The Effects of "Oxygen Radicals" Generated in the Medium on Lenses in Organ Culture: Inhibition of Damage by Chelated Iron. *Atch Biochem Biophysics* 1985; 241:163-172.
39. Igdaloff D, Santi DV, Eckert TS, Bruise TC: Effects of 1,7 - and 1,10 - phenanthroline dione on tissue culture cells. *Biochem Pharmacol* 1983; 32:172-174.
40. Ross D, Weening RS, Voetman AA: Protection of Human Neutrophils against Oxidative Damage Agents and actions 1980; 10/6:528-535.
41. Roos D, Weening RS, Wyss SR, Aebi HE: Protection of Human Neutrophils by endogenous Catalase (studies with cells from catalase - deficient individuals) *J Clin Invest* 1980; 65:1515-1522.
42. Salin ML, MCord JM: Superoxide Dismutases in Polymorphonuclear Leukocytes *J Clin Invest* 1974; 54:1005-1009.
43. Crystal RG, Bast AM, Roshna-Ali Y: Oxidants and antioxidants: pathophysiological determinants and therapeutic agents. *Am J Med* 1991; 91:3C.
44. McCay PB: Vitamin E: interactions with free radicals and ascorbate *Annu Rev Nutr* 1985; 5:232-340.
45. Toth KM, Clifford DP, Berger EM, White CW, Repine JE: Intact Human Erythrocytes Prevent Hydrogen Peroxide - mediated Damage to Isolated Perfused Rat Lungs and Cultured Bovine Artery Endothelial Cells. *J Clin Invest* 1984; 74:292-295.
46. Hoidal JR, Van Asbeck BS, Mann J, Jacob HS, Kennedy TP: Therapy with Red Blood Cells Decreases Hyperoxic Pulmonary Injury. *Experimental Lung Research* 1988; 14:977-985.

47. Van Asbeck BS, Hoidal J, Vercellotto GM, Schwartz BA, Moldow CF, Jacobs HS: Protection Against Lethal Hyperoxia by tracheal. Insufflation of Erythrocytes: Role of Red Cell Glutathione. *Science* 1985; 277:756-758.
48. Dallegri F, Ballestrezo A, Goretti R, Ottonello L, Patrone F: Cytolysis mediated by phagocytosing neutrophils. Influence of the presence of an alternative target cell population. *J Clin Lab Immunol.* 26:103-106.
49. Hogg JC: Neutrophil Kinetics and Lung Injury. *Physiological Reviews* 1987; 67:1249-1295.
50. Kuroda M, Murakami K, Ishikawa V: Role of Hydroxyl Radicals derived from granulocytes in Lung injury Induced by Phorbol Myristate Acetate. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1435-1444.
51. Simon RH, DeHart PD, Todd RF: Neutrophil - induced Injury of rat Pulmonary Alveolar Epithelial Cells. *J Clin Invest* 1986; 78:1375-1386.
52. Rinaldo J, English D, Levine J, Stiller R, Henson J: Increased Intrapulmonary Tention of Radiolabeled Neutrophils in Early Oxygen Toxicity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:345-352.
53. Aruoma OJ, Halliwell B: Superoxide Dependent and ascorbate dependent formation of hydroxyl - radicals from hydrogen - peroxide in the presence of iron. *Biochem J* 1987; 241:273-278.
54. Lechner JF: Interdependent regulation of epithelial cell replication by nutrients, hormones, growth factors and cell density. *Feder Proc* 1984; 43:116-120.
55. Simon RH, DeHart PD, Todd RF: Neutrophil - induces injury of rat pulmonary alveolar epithelial cells. *J Clin Invest* 1986; 78:1375-1386.
56. Johnson KJ, Fantone JC, Kaplan J, Ward PA: In vivo damage of rat lungs by oxygen metabolites. *J Clin Invest* 1981; 67:983-993.
57. Davies KJA, Goldberg AL: Proteins damaged by oxygen radicals are radially degraded in extracts of red blood cells. *J Biol Chem* 1987; 262:8227-8234.
58. Suttrop N, Simon LM: Importance of the glutathione redox cycle for the resistance of lung epithelial cells against a polymorphonuclear leukocyte - mediated oxidant attack *Biochem Pharmacol* 1986; 13:2268-2270.

Ανεπάρκεια του αναστολέα της άλφα-1 πρωτεΐσης (α1-PI ανεπάρκεια)

I.A. ΛΥΧΡΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανεπάρκεια του αναστολέα της Αλφα1 πρωτεΐσης (α1-PD) είναι μια κληρονομική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλή συγκέντρωση του ενζύμου στον ορό, όπως επίσης και από χαμηλή αντιπρωτεολυτική δραστηριότητα. Η κατάσταση αυτή συνοδεύεται από οικογενή επίπτωση Χρόνιας Αποφρακτικής Νόσου των Πνευμόνων (ΧΑΠ) και Εμφυσήματος.

Η διαταραχή του α1-PI περιγράφεται πρώτα το 1963 από τους Laurell και Eriksson². Το 1964 ο Eriksson έδειξε το συσχετισμό της με το Πνευμονικό Εμφύσημα³. Επειδή στις δύο προηγούμενες εργασίες είχε μελετηθεί η πρωτεολυτική δραστηριότητα της θρυψίνης πάνω στο κλάσμα των α1-σφαιρινών, ο αναστολέας έγινε γνωστός σαν άλφα-1 αντιθρυψίνη. Στην πραγματικότητα η ουσία αυτή αναστέλει τη δράση μιας πλειάδας πρωτεολυτικών ενζύμων και για το λόγο αυτό είναι σωστότερος ο όρος «άλφα1 αναστολέας πρωτεΐσης (α1-PD)».

Σήμερα περισσότερα από 75 αλλήλια έχουν ανακαλυφθεί και ταξινομηθεί. Οι τύποι Z και «NULL» κατά κύριο λόγο συνοδεύονται από ελάττωση και απουσία αντίστοιχα του α1-PI στις συγκεντρώσεις του ορού και συσχετίζονται με πρώιμη και βαρεία εμφάνιση πνευμονικού εμφυσήματος.

Πολλές θεραπευτικές προσπάθειες έχουν γίνει με στόχο την αποκατάσταση ή την αναστολή του εμφυσήματος. Οι σύγχρονες τάσεις αφορούν στην θεραπεία υποκατάστασης με ανθρώπινο ή ανασυνδεδεασμένο α1-PI, χορηγούμενο ενδοφλεβίως ή με αεροζόλ. Μέχρι σήμερα, παρ' όλο που αμφότερες οι μέθοδοι χορηγήσεως αποκαθιστούν σε ικανοποιητικά επίπεδα τις συγκεντρώσεις του α1-PI τόσο στον ορό όσο και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, δεν έχει αποδειχθεί αν μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα έχουν ευεργετικά αποτελέσματα.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1992) 4: 243-249

Γενικές Πληροφορίες

Η ανεπάρκεια του αναστολέα της Αλφα1 πρωτεΐσης (α1-PD) είναι μια κληρονομική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλή συγκέντρωση του

ενζύμου στον ορό, όπως επίσης και από χαμηλή αντιπρωτεολυτική δραστηριότητα. Η κατάσταση αυτή συνοδεύεται από οικογενή επίπτωση Χρόνιας Αποφρακτικής Νόσου των Πνευμόνων (ΧΑΠ) και Εμφυσήματος¹.

Λέξεις κλειδιά:

Αλφα-1 πρωτεΐση, ανεπάρκεια, πνευμονικό εμφύσημα

* Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος, Ν.Δ. Ελλάδος.

Η διαταραχή του α1-PI περιγράφηκε πρώτα το 1963 από τους Laurell και Eriksson². Το 1964 ο Eriksson έδειξε το συσχετισμό της με το Πνευμονικό Εμφύσημα³. Επειδή στις δύο προηγούμενες εργασίες είχε μελετηθεί η πρωτεολυτική δραστηριότητα της τρυψίνης πάνω στο κλάσμα των α1-σφαιρινών, ο αναστολέας έγινε γνωστός σαν άλφα-1 αντιτρυψίνη. Στην πραγματικότητα η ουσία αυτή αναστέλει τη δράση μιας πλειάδας πρωτεολυτικών ενζύμων και για το λόγο αυτό είναι σωστότερος ο όρος «**άλφα-1 αναστολέας πρωτεάσης (α1-PI)**»^{1,4}. Στο κείμενο αυτό θα αναφέρεται σαν α1-PI και η ανεπάρκεια σαν α1-PI ανεπάρκεια.

Ο φυσιολογικός ρόλος του α1-PI

Ο α1-PI περιγράφηκε πρώτα από τον Schultze και συν. σαν άλφα1-3,5-γλυκοπρωτεΐδη⁹. Το μοριακό βάρος αυτής της γλυκοπρωτεΐδης είναι 52kd και συνιστά μια απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα 394 αμινοξέων χωρίς ενδιάμεσους διθειικούς δεσμούς, η οποία πρωτίστως συντίθεται στο ήπαρ και δευτερευόντως από τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα¹⁷. Το 90% της αντιπρωτεολυτικής δραστηριότητας στον ορό σχετίζεται με το κλάσμα των α1-σφαιρινών και μόνο το 10% με το κλάσμα των α2⁵. Στο πλάσμα του ανθρώπου ανιχνεύονται τουλάχιστον 6 πρωτεΐνες που δρουν σαν αντιπρωτεάσες. Όλες μαζί συνιστούν το 10% περίπου της συνολικής πρωτεΐνης του πλάσματος⁶⁰. Ο επικρατών είναι ο α1-PI με συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 200 mg/dl (212 ± 32) σε φυσιολογικά άτομα, 60-199 mg/dl σε περιπτώσεις μερικής ανεπάρκειας, και μικρότερες από 60 mg/dl σε βαρεία ανεπάρκεια⁵. Σύμφωνα με μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν περισσότερο ακριβείς μέθοδοι, πιστεύεται σήμερα ότι η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 136 ± 17.6 mg/dl, αντί των 200 mg/dl (212 ± 32), που είχαν αναφερθεί αρχικά⁷. Ο α1-PI ανιχνεύεται και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα των φυσιολογικών ατόμων¹⁸. Αναστολείς πρωτεάσες με παρόμοιες ιδιότητες είναι παρόντες στο πλάσμα διάφορων ζώων μεταξύ των οποίων και πίθηκοι, ινδικά χοιρίδια, βοοειδή, κουνέλια και αρουραίοι.

Η ανίχνευση του α1-PI επιτυγχάνεται τόσο με τον ποσοτικό προσδιορισμό του α1-PI στο πλάσμα με ανοσοδιάχυση, όσο και με τη μέτρηση της ανασταλτικής ικανότητας^{10,11}. Επειδή ο α1-PI είναι δυνατόν να αδρανοποιείται χωρίς να αλλάζει τα ανοσολογικά του χαρακτηριστικά, η δεύτερη μέθοδος είναι πιο ακριβής¹. Η ανασταλτική ικανότητα του α1-PI για την θρυψίνη είναι πάνω από 0.85 μονάδες για φυσιολογικά άτομα, 0.4-0.85 για ενδιάμεσες καταστάσεις, και κάτω από 0.4 για ομοζυγώτες με βαρεία ανεπάρκεια. Εξ αιτίας της πολύ καλά επιβεβαιωμένης επικάλυψης,

ιδιαίτερα μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης ομάδας, είναι αναγκαίος ο φαινοτυπικός προσδιορισμός του πρωτεολυτικού αναστολέα, τουλάχιστον για την αναγνώριση των ετεροζυγωτών^{5,10,12,13}.

Οι πρωτεολυτικοί αναστολείς έχουν μια κανονιστική λειτουργία μεταξύ πήξης και ινιδόλυσης και της απελευθέρωσης των κινασών. Μια ικανοποιητική ποσότητα πρέπει να απελευθερώνεται από τα ηπατοκύτταρα για να ουδετεροποιούνται τα κυκλοφορούντα πρωτεολυτικά ένζυμα και έτσι να προλαμβάνεται η ιστική καταστροφή¹. Ο α1-PI αντιδρά κατά την οξεία φάση και φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο σε καταστάσεις φλεγμονής λόγω της υψηλής συγκέντρωσής του στον εξωκυττάριο χώρο, όπου ελευθερώνονται κυτταρικές πρωτεάσες σαν συνέπεια θανάτου ή αποκοκκίωσης των κοκκιοκυττάρων⁷.

Η συγκέντρωση του α1-PI στον ορό έχει δείξει να αυξάνει μετεγχειρητικά, στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ύστερα από χορήγηση οιστρογόνων, στη διάρκεια λοιμογόνων και μη λοιμογόνων φλεγμονών, ύστερα από σοβαρά εγκαύματα, ύστερα από ενδοφλέβιο αντιτυφικό εμβολιασμό και τέλος το κάπνισμα και η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις σκόνης ανυψώνουν επίσης το επίπεδο συγκέντρωσης του α1-PI στον ορό. Σε όλες τις προηγούμενες καταστάσεις οι ετεροζυγώτες μπορούν να πλησιάσουν τα επίπεδα των φυσιολογικών τιμών και οι ομοζυγώτες τα ενδιάμεσα.

Στα πρωτεολυτικά ένζυμα, η δραστηριότητα των οποίων αναστέλλεται από τον α1-PI, περιλαμβάνονται η **παγκρεατική θρυψίνη, χυμοθρυψίνη, ελαστάση** και **κολλαγονάση** των κοκκιοκυττάρων, **κολλαγονάση** δέρματος και **πρωτεάσες** διάφορων μικροοργανισμών. Επίσης έχει ανιχνευθεί βραδεία αντίδραση του α1-PI σχετικά με την δράση των ενζύμων **πλασμίνη, θρομβίνη** και **καλλικρεΐνη**⁷.

Γενετικές παραλλαγές του α1-PI

Το γονίδιο του α1-PI είναι πολύ πολυμορφικό και 70 παραλλαγές έχουν περιγραφεί¹⁷. Ο α1-PI χαρακτηρίζεται από τον αναστολέα πρωτεάσης (PD), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14²⁰. Ο τρόπος κληρονομικής μεταβίβασης δεν είναι δυνατόν να ερμηνευθεί στη βάση ενός υπολοιπούμενου και ενός επικρατούντος γονιδίου, διότι τα επίπεδα του α1-PI για τους φυσιολογικούς είναι 100%, για τους ετεροζυγώτες ή φορείς 60% και για τους ομοζυγώτες 20%. Αυτή η κατανομή είναι συμβατή με την θεωρία μιας αυτοσωματικής υπολοιπομένης διαταραχής με 2 συμμετέχοντα γονίδια, εκ των οποίων το ένα συμβάλλει κατά 50% και το άλλο για το 10% περίπου της συγκέντρωσης του α1-PI. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, άτομα με βαρεία ανεπάρκεια έχουν 2 γονίδια του 10% (ομοζυγώτες), άρα

μια συνολική συγκέντρωση $10 + 10 = 20\%$ άτομα με ενδοϊάμεση ανεπάρκεια ένα γονίδιο 50% και ένα 10% (ετεροζυγώτες), άρα μια συνολική συγκέντρωση $10 + 50 = 60\%$. Τέλος, τα φυσιολογικά άτομα φυσιολογικά άτομα 2 γονίδια 50% (ομοζυγώτες με το «καλό γονίδιο»), άρα έχουν συγκέντρωση $50 + 50 = 100\%$ του a1-PI στον ορό^{1,19}.

Η ονοματολογία για τον φαινότυπο του «PI συστήματος» χρησιμοποιεί γράμματα για τον προσδιορισμό ξεχωριστών τύπων. Τα γράμματα αρχικά επιλέχθηκαν έτσι ώστε να αντανακλούν την ηλεκτροφορητική κινητικότητα: F = fast (ταχύ), M = medium (μέσο), S = slow (αργό), Z = υπέρ βραδύ.

Ο φαινότυπος Pi^{MM} ανευρίσκεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% του πληθυσμού²⁰. Ειδικότερα, έχει βρεθεί σε πάνω από το 90% του πληθυσμού στο Όσλο και στο Σαιντ Λούις, 88.4% στην πολιτεία της Ν. Υόρκης, 86.5% στη Β. Ιρλανδία, 87% στο Μόντρεαλ^{21,22,23,24,25}. Ο φαινότυπος Pi στην ομόζυγο κατάσταση M συσχετίζεται με φυσιολογικό προσδιορισμό του a1-PI.

Έχουν βρεθεί και άλλα αλληλίου και ονομάστηκαν σαν Pi^S , Pi^F , Pi^I , Pi^X , Pi^P , Pi^Z . Όλα είναι πολύ σπάνια, τόσο στον ομόζυγο, όσο και στον ετερόζυγο τύπο. Στις περισσότερες δημοσιευμένες σειρές οι κυριότερες παραλλαγές πρωτεϊνών είναι οι **MS**, **MZ**, **FM**, **IM**, **SS**, **SZ**, και **ZZ** κειμενόμενες από 6 έως 0.1% του πληθυσμού^{1,7,22,24}. Κοινότερο είναι το αλληλίου **S** με $3-4\%$ και το **Z** με $1-2\%$ στον πληθυσμό της Ευρώπης και των Η.Π.Α.³⁸.

Pi^{ZZ} φαινότυπος και Πνευμονική νόσος

Ο φαινότυπος Pi^Z έχει μια πολυπεπτιδική καρδιά παρόμοια με εκείνη του Pi^M , αλλά υπάρχει ανεπάρκεια του υδατοανθρακικού στοιχείου του σιαλικού οξέως^{46,47} και η απέκκριση της «μπλοκάρετα» στο ηπατοκύτταρο^{47,20}. Η ανωμαλία, η οποία οδηγεί στον φαινότυπο Pi^Z είναι μετάλλαξη στη θέση 342 με αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος με λυσίνη. Τελικά η παραγωγή και η ανασταλτική αποτελεσματικότητα της Z-πρωτεΐνης δεν επηρεάζεται, εκείνο που επηρεάζεται είναι η **έκκριση της πρωτεΐνης από τα ηπατοκύτταρα στο πλάσμα**²⁰. Είναι δυνατόν να ανιχνευθεί σε ηπατικές βιοψίες σαν PAS-θετικά σφαιρικά έγκλειστα μέσα στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων. Η χημική ανάλυση αποκαλύπτει παντελή απουσία του σιαλικού οξέος⁴⁹.

Μετά τις εργασίες του Mittman⁵⁰ και του Fegenhof⁵¹, οι οποίες έδειξαν χαμηλά επίπεδα αντιθρυψίνης σε ποσοστό πάνω από το 10% των προερχομένων από τη βόρεια, κεντρική και δυτική Ευρώπη, ενώ όλοι οι Ιταλικής καταγωγής είχαν φυσιολογικό a1-PI και μόνο

το 2% των Εβραίων, των Μεξικανικής προέλευσης και των Μαύρων παρουσίαζαν ανεπάρκεια, πιστεύεται ότι το παθολογικό γονίδιο προέρχεται από τη βόρεια και κεντρική Ευρώπη. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται και με δεδομένα άλλων εργασιών στο Σαιντ Λούις και την Καλιφόρνια^{22,52}.

Ο φαινότυπος Pi^{ZZ} συχνά συνοδεύεται από πρώιμη ανάπτυξη βαρέως πνευμονικού εμφυσήματος. Αυτός ο φαινότυπος επίσης συνοδεύεται από επίπεδα συγκέντρωσης του a1-PI στον ορό χαμηλότερα του 20% , όπως επίσης από μειωμένη αντιπρωτεολυτική δραστηριότητα σε παρόμοια επίπεδα²⁶. Έχει ανιχνευθεί σε μια από κάθε 1000 με 5000 γεννήσεις ζώντων^{27,28}. Σε ασθενείς με κλινικά διεγνωσμένο εμφύσημα αναγνωρίζεται σε ποσοστό 1 με 10% και σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς κάτω των 45 ετών, η ακτινογραφία θώρακος των οποίων παρουσιάζει κατανομή της νόσου στις βάσεις του πνεύμονα^{25,29,30,32}. Οι Pi^{ZZ} ομοζυγώτες έχουν πιθανότητα 50 ως 80% να αναπτύξουν πνευμονικό εμφύσημα ανάλογα με διάφορες εργασίες^{33,34}.

Η συμμετοχή του καπνίσματος στην επιδείνωση της κατάστασης είναι πολύ καλά θεμελιωμένη με αρκετές εργασίες. Η ανεπάρκεια του a1-PI συνοδευόμενη από κάπνισμα φέρνει το άτομο στο γιατρό με συμπτωματολογία δυσπνοίας και ενδείξεις απόφραξης των αεραγωγών στην τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής, ενώ οι μη καπνιστές είναι δυνατόν να μη ζητήσουν ιατρική βοήθεια ακόμη και στην έκτη δεκαετία της ζωής τους^{35,36,37,38}. Σε δεδομένα από τη Σουηδία και τις Η.Π.Α. αμφότεροι άνδρες και γυναίκες με ανεπάρκεια a1-PI είχαν σημαντικά μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης συγκριτικά με τους μη καπνιστές^{39,40}. Σε 39 αρρώστους με Pi^{ZZ} η ετήσια έκπτωση του FEV₁ ήταν 317 ml στους καπνιστές και 89 ml στους μη καπνιστές.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι εκτός από το κάπνισμα και άλλοι παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με τη ρύπανση του περιβάλλοντος, παίζουν ένα ουσιαστικό ρόλο στην πρώιμη εμφάνιση εμφυσήματος στους αρρώστους αυτούς³⁶. Σε μια μελέτη σε παιδιά με φαινότυπους Pi, ZZ και MZ συνδυαζόμενη με βαρεία και μέτρια ανεπάρκεια αντίστοιχα, δεν βρέθηκε σημαντική έκπτωση της συνολικής πνευμονικής λειτουργίας²⁸. Σε αντίθεση με τα προαναφερόμενα υπάρχουν άλλες εργασίες, οι οποίες αναφέρουν εμφάνιση προχωρημένης νόσου σε μη καπνιστές⁴³ και σε παιδιά⁴⁴.

Παθολογοανατομικά το εμφύσημα είναι πανλοβιώδες και συνήθως, αλλά όχι πάντοτε, εντοπίζεται στους κάτω λοβούς⁴⁵. Σπινθηρογραφήματα αιματώσεως πνευμόνων αναδεικνύουν τις πρώιμες εμπλοκές των πνευμόνων να επισυμβαίνουν στις βάσεις του πνεύμονος. Αυτό βρίσκεται σε αντίθεση με την κατανομή που παρατηρείται σε Pi^{MM} αποφρακτικούς ασθενείς, των οποίων συνηθέστερα επηρεάζονται οι άνω λοβοί⁴.

Σε μια σχετικά πρόσφατη έρευνα 120 ασθενών με α1-PI ανεπάρκεια και φαινότυπο **Pi^{ZZ}** και σε συμπτωματολογία εμφυσήματος, 119 ήταν Καυκασίας φυλής και 1 Μαύρος, 67 άνδρες και 33 γυναίκες, μέση ηλικία 45 ± 9 με εύρος 16-71, 7% μη καπνιστές, 13% καπνιστές και 80% πρώην καπνιστές. Ιστορικό εισβολής δυσπνοίας μεταξύ του 25 και του 40 έτους ηλικίας, ακτινογραφία θώρακος και σπινθηρογράφημα αερισμού αιμάτωσης παρουσίαζαν τυπικά βλάβες στο κατώτερο πνευμονικό πεδίο, FEV₁ και DLCO δραματικά μειωμένες και με πολύ ταχύτερους ρυθμούς ετήσιας έκπτωσης, τελικά με πιθανότητα επιβίωσης στα 60 χρόνια μόνο 16% έναντι του 85% για τα φυσιολογικά άτομα³⁸.

Μελέτες σε ασυμπτωματικά άτομα με βαρεία ανεπάρκεια του α1-PI ανέδειξαν απώλεια της ελαστικής πίεσης επαναφοράς των πνευμόνων και ανακατανομή της ροής αίματος, η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια της φυσιολογικής κλιμάκωσης της αιμάτωσης από τις κορυφές προς τις βάσεις. Στο στάδιο αυτό οι ασθενείς δυνατόν να εμφανίζουν υπερδιάταση χωρίς ενδείξεις απόφραξης των αεροφόρων οδών, τουλάχιστον όπως μετριέται με τις συνήθεις μεθόδους^{42,53,54}.

Πνευμονικοί νόσοι συνδυαζόμενες με άλλους φαινότυπους

Η σχετικά μεγάλη συχνότητα (2-3%) ετεροζυγωτών **Pi^{MZ}** στους λευκούς των Η.Π.Α., προσελκύει το ενδιαφέρον των επιστημόνων για δυνατότητα συσχέτισης με την συχνότητα επίπτωσης της ΧΑΠ. Σύμφωνα με διάφορες εργασίες δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ του φαινότυπου **MZ** και της ΧΑΠ, παρ' όλο που σε μια εργασία με ετεροζυγώτες **MZ**, συγγενείς γνωστών ομοζυγωτών **Pi^{ZZ}**, δημιουργήθηκαν υπόνοιες για υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με το δείγμα ελέγχου^{31,41}.

Η συγκέντρωση του α1-PI στον ορό του αίματος σε άτομα με φαινότυπο **SZ** είναι 40-105 mg/dl και εκείνων με **SS** 105-140 mg/dl. Οι συγκεντρώσεις αυτές, που βρίσκονται ενδιάμεσα εκείνων των ομοζυγωτών **ZZ** και τις φυσιολογικές, πιθανολογούν μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Όμως αυτό δεν συμβαίνει πραγματικά. Πολύ ελάχιστες περιπτώσεις νόσησης **SZ** έχουν περιγραφεί και καμμία **SS**. Η εξήγηση πιθανόν να βρίσκεται στο ότι ο **Z** τύπος του α1-PI υπολείπεται στην προστασία των πνευμόνων από την ελασάση των ουδετεροφίλων για 2 λόγους: ποσοτικώς υπάρχει ελαττωμένη συγκέντρωση α1-PI και ποιοτικώς έχει μειωμένη ανασταλτική δραστηριότητα σε σχέση με τον φυσιολογικό **M**. Αντίθετα η λειτουργική δραστηριότητα του τύπου **S** είναι παραπλήσια με εκείνη του φυσιολογικού α1-PI

και έτσι παρέχει κάποια προστασία στους πνευμονικούς ιστούς¹⁷.

Άλλες γενετικές παραλλαγές του α1-PI, όπως **PI-Mmalton** και **PI-Mduatrite**, είναι πολύ σπάνιες. Οδηγούν σε ανεπάρκεια μέσω της μη φυσιολογικής εκκρίσεως του α1-PI από τα ηπατοκύτταρα, όπως στην περίπτωση του **PI-Z**. Αμφότερες οι περιπτώσεις παρουσιάζουν επίπεδα μικρότερα του 20% των φυσιολογικών⁸.

Ένας άλλος προβληματικός φαινότυπος α1-PI είναι ο «**Null**». Στην περίπτωση αυτή δεν φαίνεται να υπάρχει πρόβλημα στην έκκριση του αναστολέα από το ηπατοκύτταρο, αλλά έλλειψη παραγωγής του. Στις περιπτώσεις αυτές πρακτικά δεν ανιχνεύονται ίχνη α1-PI. Ο φαινότυπος αυτός σχετίζεται με βαρύτατο και πρώιμη εισβολής πνευμονικό εμφύσημα. Η διαφορά στην κλινική εικόνα του «**Null**» από τον **ZZ** φαινότυπο ίσως οφείλεται στο ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις του **PI-ZZ** παρέχουν κάποια χαμηλή προστασία στους πνεύμονες⁸.

Ανεπάρκεια του α1-PI και εξωπνευμονικές εντοπίσεις

Ο Sharp και συνεργάτες το 1968⁵⁵ πρώτοι ανεγνώρισαν την συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας του α1-PI και ηπατοπαθειών. Το σύνδρομο παρουσιάζεται κυρίως σε συνδυασμό με πρωτοπαθή χολική κίρρωση και χρόνια ενεργό ηπατίτιδα⁵⁶. Ισχυρή συσχέτιση έχει βρεθεί μεταξύ ανεπάρκειας του α1-PI και ηπατίτιδος των νεογνών. Επίσης πανλοβιώδες εμφύσημα και κίρρωση του ήπατος έχουν βρεθεί συγχρόνως σε παιδιά με α1-PI ανεπάρκεια⁴⁴.

Σε ενήλικες έχει παρατηρηθεί κίρρωση του ήπατος σε συνδυασμό με πνευμονικό εμφύσημα και ηξημένη επίπτωση ηπατωμάτων^{59,60,61}. Τα αποτελέσματα αυτά όμως δεν είναι γενικώς αποδεκτά. Υπάρχει αντίλογος ο οποίος υποστηρίζει ότι η σύγχρονη εμφάνιση είναι απλή σύμπτωση και δεν αποτελεί αιτιολογική σχέση^{56,62}.

Θεραπευτική αντιμετώπιση της ανεπάρκειας του α1-PI

Ύστερα από την αιτιολογική συσχέτιση της ανεπάρκειας του α1-PI και της εμφάνισης πνευμονικού εμφυσήματος πολλές θεραπευτικές προσπάθειες καταβλήθηκαν για την πρόληψη ή την αναστολή της επιδείνωσής του. Οι προσπάθειες αυτές βασιζόντουσαν στη λογική της άρσης του αποτελέσματος, δηλαδή του εμφυσήματος, με την αποκατάσταση της λειτουργικής διαταραχής, η οποία φαίνεται ότι το προκαλεί, δηλαδή με αποκατάσταση στον ορό του αίματος φυσιολογι-

κών επιπέδων φυσιολογικού αναστολέα.

Οι πρώτες προσπάθειες αφορούσαν την χορήγηση αναβολικών στεροειδών με στόχο την αύξηση των επιπέδων του α1-PI στον ορό των πασχόντων. Οι προσπάθειες αυτές δεν αποδείχθηκαν αποτελεσματικές⁶³.

Η παρεντερική χορήγηση κεκαθαρμένου ανθρώπειου α1-PI με εβδομαδιαίες ή μηνιαίες εγχύσεις, έχει αποδειχθεί ότι ανυψώνει σημαντικά τα επίπεδα του τόσο στον ορό, όπου επιτυγχάνονται επίπεδα πάνω από τον θεωρούμενο ουδό προφύλαξης του πνευμονικού παρεγχύματος, ο οποίος τοποθετείται στα 80 mg/dl με μετρήσεις τόσο εμπορικής εφαρμογής⁶³, όσο και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα των πασχόντων^{64,65}.

Πρόσφατα χορηγήθηκε με αεροζόλ ανθρώπειος, όπως επίσης και ανασυνδεδυσμένος α1-PI με αποτέλεσμα την σημαντική αύξηση των επιπέδων του στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Η αύξηση έφτασε τον τεσσαρακονταπλασιασμό των επιπέδων σε 4 ώρες μετά την χορήγηση αεροζόλ και τον πενταπλασιασμό 24 ώρες μετά^{66,67}.

Οι συνιστώμενες δόσεις είναι 60 mg/kg σωματικού βάρους εφ' άπαξ εβδομαδιαίως, σε ενδοφλέβια έγχυση.

Η θεραπεία δεν αποσκοπεί φυσικά να αποκαταστήσει την κληρονομική διαταραχή, αλλά αποκαθιστώντας τις συγκεντρώσεις του α1-PI στα φυσιολογικά επίπεδα στο αίμα ή στα πνευμόνια των βαρέως πασχόντων, να αναστείλει ή να επιβραδύνει την πρόοδο της καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος. Μέχρι σήμερα η αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκαταστάσεως, τόσο με παρεντερική όσο και με αεροζόλ χορήγηση, παραμένει αναπόδεικτη⁶⁸. Δύο είναι τα κυριότερα ερωτήματα, τα οποία περιμένουν απάντηση: α) **Επιβραδύνεται πράγματι η επιδείνωση του πνευμονικού εμφυσήματος;** και β) **Είναι ελεύθερη σοβαρών παρεντερικών η παρεντερική ή δι' αεροζόλ μακροχρόνια χορήγηση του α1-PI: ή μήπως παρά την κάποια πιθανή επιβράδυνση της εξέλιξης του πνευμονικού εμφυσήματος, έχει σαν συνέπεια την αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας;**

Υπάρχουν τρία τουλάχιστον ανάλογα κλινικά παραδείγματα, τα οποία δείχνουν ότι η εφαρμογή νέων αναπόδεικτων θεραπειών μπορεί να μην είναι αναποτελεσματικές ή ακόμα και να είναι επιβλαβείς.

1. Η μελέτη CAST⁶⁹ έδειξε ότι, δύο θεωρητικά πολλά υποσχόμενα αντιαρρυθμικά φάρμακα (η ενκαινίδη και η φλικαινίδη) καταστέλλοντα την Πρώιμη Κοιλιακή Σύσπαση, τελικά είχαν σαν αποτέλεσμα την αύξηση της θνητότητας στην υπό θεραπεία ομάδα.
2. Η μελέτη της κλοφιβρέδης⁷⁰, έδειξε ότι, παρ' όλο που η κλοφιβρέδη εμείωνε τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό, η χρήση της συνοδεύταν από υψηλότερη θνητότητα στην υπό θεραπεία ομάδα.

3. Η μελέτη της με Διακεκομένη Θετική Πίεση Αναπνοής (IPPB) του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Η.Π.Α.⁷¹, έδειξε ότι η IPPB σε σύγκριση προς την θεραπεία με αεροζόλ νεφελοποιητές, δεν προσέφερε κανένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα, όπως ευρύτητα εθεωρείτο πριν την εργασία.

Με αυτά τα δεδομένα, η προσοχή, με την οποία πρέπει να αποφασίζεται η χορήγηση της θεραπείας αυτής, και η συστηματική παρακολούθηση της εφαρμογής της και των επιπτώσεώς της πάνω στην εξέλιξη της νόσου, είναι τεραστίας σημασίας για την ανάδειξη των πραγματικών αποτελεσμάτων της, πριν αυτή καταστεί θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η συμβατική θεραπεία συμπεριλαμβάνει μέγιστη βρογχοδιασταλτική αγωγή, καρδιοπνευμονική υποστήριξη, οξυγονοθεραπεία επί υποξαιμίας εν ηρεμία, αποφυγή αναπνευστικών λοιμώξεων, αποφυγή έκθεσης σε καπνούς, επαγγελματικές σκόνες και αέρια και σε άλλες ερεθιστικές ουσίες, και τελικά διακοπή του καπνίσματος. Η συμβατική θεραπεία συνιστάται κατά απόλυτη προτεραιότητα και η συμμόρφωση του ασθενούς με αυτή, αποτελεί ένα λίαν σημαντικό κριτήριο για την εισδοχή του σε ένα πρόγραμμα θεραπείας αποκαταστάσεως.

Συνυπολογιζόμενου του γεγονότος ότι, το κόστος θεραπείας για έναν άρρωστο 70 κιλών ανέρχεται σε 2500 δολάρια Ηνωμένων Πολιτειών ετησίως⁷², γίνεται απολύτως κατανοητή η σημασία των λόγων του G.L. Snider σε ένα τελευταίο editorial του Annals of Internal Medicine «**Η τρέχουσα επιτάχυνση της τεχνολογικής προόδου στην Ιατρική θέτει στους γιατρούς και την κοινωνία επαναλαμβανόμενες προκλήσεις: Για τους γιατρούς, η πρόκληση είναι, πώς να εφαρμόσουν άριστα την νέα τεχνολογία για την κοινωνία, η πρόκληση είναι, πώς να πληρώσει γι' αυτήν.**».

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fraser RG, Pare PGA, Pare PD, Fraser RS, Generaux GP (editors): Alpha1 protease inhibitor deficiency. Diagnosis of diseases of the chest. Vol #3. 3rd Edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 1990, p. 2163.
2. Laurell CB, Eriksson S: The electrophoretic al-globulin pattern of serum in a1-antitrypsin deficiency. Scand. Clin. Invest. 1963; 15:132.
3. Eriksson S: Pulmonary emphysema and a1-AT deficiency. Acta Med. Scand. 1964; 175:197.
4. Snider GL: Chronic Bronchitis and Emphysema. In Murray JF., Nadel JA: Text book of respiratory medicine. Vol 1. WB Saunders Co, Philadelphia, 1988, p. 1069.
5. Lieberman J: Alpha1-antitrypsin deficiency. Med. Clin. North. Am. 1973; 57:691.

6. Heimbürger N: Introductory remarks. Proteinase inhibition in human serum. Identification, concentration, chemical properties, enzymatic specificity. In Mittman C. (ed): Pulmonary Emphysema and Proteolysis. N. York, Academic Press, 1972, p. 325.
7. Idell S, Cohen HB: Alpha1-antitrypsin deficiency. Clin. Chest Med. 1983; 4:359.
8. Cox DW, Levison H: Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of a1-PI (null homozygotes). Am. Rev. Resp. Dis. 1988; 137:371.
9. Schultze HE, Heide M, Haupt H: Alpha1-antitrypsin aus humanserum. Klin. Wochenscher. 1962; 40:427.
10. Talamo RC, Langley CE, Hylsop NE. Jr: A comparison of functional and immunochemical measurements of serum a1-antitrypsin. In Mittman C. (ed.): Pulmonary Emphysema and Proteolysis. N. York, Academic Press, 1972, p. 167.
11. Laurer CB: Antigen-antibody crossed electrophoresis. Anal. Biochem. 1965; 10:358.
12. Talamo RC, Langley CE, Levine BW et al: Genetic vs quantitative analysis of serum alpha1-antitrypsin. N. Engl. J. Med. 1972; 287:1067.
13. Pierce JA: More on antitrypsin (editorial). N. Engl. Med. 1972; 287:1095.
14. Ihring J, Kleinerman J, Rynbrandt DJ: Serum antitrypsin in animals: Studies of species variation, components and the influence of certain irritants. Am Rev Respir Dis 1971; 103:377.
15. Laurer CB: Variation of the alpha1-antitrypsin level of plasma. In Mittman C. (ed): N. York, Academic Press, 1972, p. 161.
16. Ashley MJ, Corey P, Chan-Yeung M et al: Smoking dust exposure and serum alpha1-antitrypsin. Am. Rev. Respir. Dis. 1980; 121:783.
17. Ogushi F, Hubbard RC et al: Evaluation of the S-type of a1-antitrypsin as an in vivo and in vitro inhibitor. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 137:364.
18. Boudier C, Pelletier A et al: The functional activity of a1-PI in BAL fluids from healthy human smokers and nonsmokers. Clin. Chim. Acta. 1983; 132:309.
19. Fagerhol MK: Genetics of Pi system. In Mittman C. (ed): Pulmonary Emphysema and Proteolysis. N. York, Academic Press, 1972, p. 123.
20. Senior RM, Kuhn C: The pathogenesis of emphysema. In Fissman (ed)...
21. Fagerhol MK: Serum Pi types in Norwegians. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1967; 70:421.
22. Pierce JA, Eradio B, Dew TA: Antitrypsin phenotypes in St. Louis. JAMA 1975; 231:609.
23. Webb DR, Hyde RW, Schwartz RH et al: Serum alpha1-antitrypsin variants, prevalence and clinical spirometry. Am. Rev. Respir. Dis. 1973; 108:918.
24. Cole RB, Nevin NC et al: Relation of a1-antitrypsin phenotype to the performance of the pulmonary function test and to the prevalence of respiratory illness in a working population. Thorax 1976; 31:149.
25. Talamo RG, Thurlbeck WM: alpha1-antitrypsin Pi types in postmortem blood. Am. Rev. Respir. Dis. 1975; 112:201.
26. Falk GA, Briscoe WA: alpha1-antitrypsin deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. Am. Intern. Med. 1970; 72:430.
27. Alper CA: Deficiency of a1-antitrypsin. Am. Intern. Med. 1973; 78:298.
28. Buist AS, Adams BA et al: Pulmonary function in young children, with a1-antitrypsin deficiency: Comparison with matched control subjects. Am. Rev. Respir. Dis. 1980; 122:817.
29. James MC, Thomas GO: alpha1-antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema. Thorax. 1971; 26:652.
30. Leading article: Enzyme deficiency and emphysema. Br. Med. J. 1971; 3:655.
31. Bruce RM, Cohen BH et al: Collaborative study to assess risk of lung disease in PiMZ phenotype subject. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 130:386.
32. Hunchisson DCS, Cook PJJ et al: Pulmonary emphysema and a1-antitrypsin deficiency. Br. Med. J. 1971; 1:689.
33. Leading article: a1-antitrypsin deficiency and liver disease in childhood. Br. Med. J. 1973; 1:738.
34. Kueppers F, Black LF: a1-antitrypsin and its deficiency. Am. Rev. Respir. Dis. 1974; 110:176.
35. Tobin MJ, Cook PJJ, et al: a1-antitrypsin deficiency - the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z - a survey by the British Thoracic Association. Br. J. Dis. Chest. 1983; 77:14.
36. Black LF, Kueppers F: a1-antitrypsin deficiency in nonsmokers. Am. Rev. Respir. Dis. 1978; 117:421.
37. Janus ED, Phillips NT et al: Smoking lung function and a1-antitrypsin deficiency. Lancet. 1985; 1:152.
38. Brandly ML, Paul LD et al: Clinical features and history of the destructive lung disease associated with a1-antitrypsin deficiency of adults with Pulmonary symptoms. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 138:327.
39. Larsson C: Natural history and life expectancy in severe a1-antitrypsin deficiency. PIZ. Acta Med. Scand. 1978; 204:345.
40. Buist AS, Van Fleet DL, Ross BB: A comparison of conventional spirometric tests and the test of closing volume in an emphysema screening centre. Am. Rev. Respir. Dis. 1973; 107:735.
41. Mittman C: The PiMZ phenotype: Is it a significant risk factor for the development of chronic obstructive lung disease? Am. Rev. Respir. Dis. 1978; 118:649.
42. Eriksson S, Hedenstierna G, Soderholm B: Lung function in homozygous a1-antitrypsin deficiency: Mechanics and regional function in an asymptomatic male. In Mittman C. (ed): Pulmonary Emphysema and Proteolysis. N. York, Academic Press, 1972, p. 25.
43. Mittman C, Lieberman J et al: Smoking and chronic obstructive lung disease in a1-antitrypsin deficiency. Chest 1974; 60:214.
44. Glaskow JFT, Lynch MJ et al: a1-antitrypsin deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs. Am. J. Med. 1973; 54:181.
45. Orell SR, Mazodier P: Pathological findings in a1-anti-

- trypsin deficiency. In Mittman C. (ed): Pulmonary Emphysema and Proteolysis. N. York, Academic Press, 1972, p. 69.
46. Morse JO: a1-antitrypsin deficiency. *N. Engl. Med.* 1978; 279:1045.
 47. Jeppsson JO, Larsson C, Eriksson S: Characterization of a1-antitrypsin in the inclusion bodies of the liver in a1-antitrypsin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293:376.
 48. Lieberman J, Mittman C, Gordon HW: a1-antitrypsin in the liver of patients with emphysema. *Science.* 1972; 175:63.
 49. Eriksson S, Larsson C: Purification and partial characterization of PAS-positive inclusion bodies from the liver in a1-antitrypsin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292:176.
 50. Mittman C: Summary of symposium on pulmonary emphysema and proteolysis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1972; 105:430.
 51. Fagerhol MK: The incidence of a1-antitrypsin variants in chronic obstructive pulmonary disease. In Mittman C. (ed): Pulmonary Emphysema and Proteolysis. N. York, Academic Press, 1972, p. 51.
 52. Lieberman J, Gaidulis L, Roberts L: Racial distribution of a1-antitrypsin variants among high school students. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114:1194.
 53. Levine BW, Talamo RC et al: Alteration in distribution of pulmonary blood flow. *Ann. Intern. Med.* 1971; 73:397.
 54. Stevens PM, Hnilica VS et al: Pathophysiology of hereditary emphysema. *Ann. Intern. Med.* 1971; 74:672.
 55. Sharp H, Freier E et al: A1-globulin deficiency in familial infantile liver disease. *Pediatr. Res.* 1968; 2:298.
 56. Kueppers F, Dikson ER, Summerskill WHJ: Alpha1-antitrypsin phenotypes in chronic active liver disease and primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin. Proc.* 1976; 31:286.
 57. Porter CA, Mowat AP et al: a1-antitrypsin deficiency and neonatal hepatitis. *Br. Med. J.* 1972; 3:435.
 58. Sveger T: Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200000 infants. *N. Entg. J. Med.* 1976; 294:1316.
 59. Sharp H, Freier MS: Familial cirrhosis. In Mittman C. (ed): Pulmonary Emphysema and Proteolysis. N. York, Academic Press, 1972, p. 101.
 60. Berg NO, Eriksson S: Liver disease in adults with alpha1-antitrypsin deficiency. *N. Eng. J. Med.* 1972; 287:1264.
 61. Triger DR, Millward-Sadler GH et al: a1-antitrypsin deficiency and liver disease in adults. *Q.J. Med.* 1976; 45:351.
 62. Morin T, Martin JP et al: Heterozygous a1-antitrypsin deficiency and cirrhosis in adults. A fortuitous association. *Lanset.* 1975; 1:250.
 63. Gaded JE, Crystal RC: a1-antitrypsin deficiency. In Stanbury JB et al Eds "The metabolic bases of inherited diseases" McGraw Hill, N.Y., 1982; p. 1450-67.
 64. Wewers MD et al: Replacement therapy for a1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N. Engl. Med.* 1987; 316:1056-62.
 65. Hubbard RC et al: Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for a1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 1988; 260:1259-64.
 66. Hubbaerd RC et al: Recombinant DNA-produced a1-antitrypsin administered by aerosol augments lower respiratory tract anti-neutrophil-elastase defenses in individuals with a1-antitrypsin deficiency. *J. Clin. Invest.* 1989; 84:1349-54.
 67. Hubbard RC et al: Anti-neutrophil-elastase defenses of the lower respiratory tract in a1-antitrypsin deficiency directly augmented with an aerosol of a1-antitrypsin. *An. Intern. Med.* 1989; 111:206-212.
 68. Turino GM: Natural history and clinical management of emphysema in patients with and without a1-antitrypsin inhibitor deficiency. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991; 624:18-29.
 69. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:406-412.
 70. Report of the committee of the principal investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow up. *Lancet* 1984; 2:600-604.
 71. The intermittent positive pressure breathing trial group. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99:612-620.
 72. Snider GL: Pulmonary disease in a1-antitrypsin deficiency. *An. Intern. Med.* 1989; 111:957-959.

Alpha-1 Protease inhibitor deficiency (a1-PI Deficiency)

I.A. LICHROS

SUMMARY

Alpha-1 Protease Inhibitor (a1-PD) deficiency is a hereditary disorder characterised by very low serum concentration as well as low antiproteolytic activity and it is associated with a high familial incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and emphysema.

The disorder of a1-PI was first described by Laurell and Eriksson in 1963². In 1964 Eriksson pointed out the association of a1-PI deficiency with emphysema³. As they had both used trypsin as the proteolytic enzyme and the antiproteolytic activity of the alpha-1 globulin fraction, the inhibitor became known as alpha-1 antitrypsin. In fact this substance is capable of inhibiting a wide variety of proteolytic enzymes so the term alpha-1 protease inhibitor (a1 PD) or a1-antiprotease is more correct.

Today more than 70 alleles have been described and classified, mainly, the Z and "NULL" type characterised by reduction or absence respectively of a1-PI from the blood serum and associated with early and severe emphysema.

Many therapeutic efforts have been made for the prevention or at least the retardation of the development of emphysema. A recent trend is the augmentation therapy with human or recombinant a1-PI with parenteral or aerosol administration. To date, despite the fact that both means of administration restore to satisfactory levels the a1-PI concentration in the plasma as well as the bronchoalveolar lavage fluid, the middle-and long-term effectiveness, remains unproved.

PNEUMON (1992) 4: 250-256

General Information

Alpha-1 Protease Inhibitor (a1-PD) deficiency is a hereditary disorder characterised by very low serum concentration as well as low antiproteolytic activity and it is associated with a high familial incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and emphysema¹.

The disorder of a1-PI was first described by Lau-

rell and Eriksson in 1963². In 1964 Eriksson pointed out the association of a1-PI deficiency with emphysema³. Because they had both used trypsin as the proteolytic enzyme and the antiproteolytic activity of the alpha-1 globulin fraction, the inhibitor became known as alpha-1 antitrypsin. In fact this substance is capable of inhibiting a wide variety of proteolytic enzymes so it is more correct to use the term alpha-1 protease inhibitor (a1-PD or a1-antiprotease^{1,4}. In

Key Words:

Alfa-1 Protease, deficiency, emphysema.

* Chest Disease Hospital of S.W. Greece.

this text we will refer to it as **a1-PI** and to the deficiency as **a1-PI deficiency**.

The physiologic role of a1-protease inhibitor (a1-PD)

a1-PI was first described by Schultze et al as alpha₁-3,5-glycoprotein⁹. The molecular weight of this glycoprotein is 52 kd and it is a single polypeptide chain of 394 amino acids without internal disulphide bonds that is synthesised primarily by the liver and secondarily by the mononuclear phagocytes¹⁷. 90% of the antiproteolytic activity in serum is associated with the a1 globulin fraction and only 10% with the a2 globulin⁵. Human plasma contains at least six proteins that function as protease inhibitors. Together they make up about the 10% of the total plasma protein⁶. The predominant one is the a1-PI, with a serum concentration of about 200 mg/dl (212 ± 32 mg/dl) in normal subjects, 60-199 mg/dl in intermediate deficiency and less than 600 mg/dl in severe deficiency⁵. According to studies with purified standards, instead of 212 ± 32 mg/dl that was initially reported, the serum concentration is now believed to be 136 ± 17.6 mg/dl⁷. The protein is present in the bronchoalveolar lavage fluid of normal humans¹⁸. Protease inhibitors with similar properties are present in the plasma of various animals including primates, guinea pigs, cattle, rabbits and rats.

Detection is possible both by measurement with immunodiffusion of the amount of a1-PI in the serum and by determination of inhibitory capacity^{10,11}. Because a1-PI can be inactivated without changing its immunological characteristics the latter is more accurate¹. The inhibitory capacity of a1-PI for the serum trypsin is more than 0.85 units for normal subjects, 0.4-0.85 units for intermediate subjects supposed to be heterozygotes and less than 0.4 units for homozygotes with severe deficiency. As there is a well-documented overlap particularly between the two first groups, protease inhibitor (Pi) phenotyping is necessary for the recognition of heterozygotes at least^{5,10,12,13}.

Proteolytic inhibitors have a regulatory function in the equilibrium between coagulation and fibrinolysis and in the liberation of the kinins. A sufficient quantity is required to be released from hepatocytes to neutralised circulating Proteolytic enzyme and thus prevent tissue damage¹. a1-PI is an acute phase reactant and appears to play an important role in inflammatory states, because of its very high concentration in the extra vascular and extra cellular space,

where cellular proteases are liberated during inflammation by the death or degranulation of the granulocytes⁷.

The serum concentration of a1-PI has been shown to rise post-operatively, during pregnancy, after oestrogen administration, during infectious or not-infectious inflammations, in the presence of malignant diseases, after severe burns, following intravenous injection of typhoid vaccine, also smoking and exposure to high dust concentrations elevate the a1-PI serum concentration^{5,14,15,16}. Heterozygotes may approach the lower levels of normal values in any of these circumstances and the homozygotes the intermediate values.

Among the proteolytic enzymes whose activities are inhibited by a1-PI the following may be included: **pancreatic trypsin, chymotrypsin, elastase, granulocytic elastase and collagenase, collagenases from synovia and the skin and proteases from some micro-organisms**. Slow interactions of a1-PI have also been observed with **plasmin, thrombin and kallikrein**⁷.

Genetic Variations of a1-PI

The gene for a1-PI is highly polymorphic and 70 variants have been described¹⁷. a1-PI is specified by the proteinase inhibitor (Pi) locus on chromosome 14²⁰. The hereditary pattern is not possible to be explained on the base of one recessive and one dominant gene, because the a1-PI levels are 100% for the normal, 60% for the heterozygotes or carriers and 20% for the homozygotes. This distribution is compatible with a theory of an autosomal recessive disorder with two concomitant genes, one contributing about 50% and the other about 10% of the a1-PI concentration. According to this theory the subjects with severe deficiency have two 10% genes (homozygotes) and so a total concentration of $10 + 10 = 20\%$; the intermediate subjects have one 50% gene and one 10% (heterozygotes) so a $10 + 50 = 60\%$ concentration; and the normals have two 50% genes and so a $50 + 50 = 100\%$ a1-PI serum concentration (homozygotes with the "good" gene)^{1,19}.

A nomenclature for the phenotype "Pi system" uses letters to specify individual types. The original letters were chosen to reflect electrophoretic mobility: F = fast; M = medium; S = slow; Z = ultra slow.

The phenotype **Pi^{MM}** exists in greater than 90% of the population²⁰. Particularly it has been found more than 90% in the population of Oslo and St. Louis, 88.4% in N. York state, 86.5% in Nor. Ireland and 87% in Montreal^{21,22,23,24,15}. The **Pi^M** in its homozy-

gous state is associated with normal quantitative determination of $\alpha 1$ -PI.

Other alleles have been found and designated Pi^S , Pi^F , Pi^I , Pi^X , Pi^P , Pi^Z . All of them are very rare both in the homozygous or heterozygous forms. In most series the major anti protease variants reported have been MS, MZ, FM, IM, SS, SZ and ZZ, ranging from 6 to less than 0.1%^{1,22,24}. The most common is the S allele 3 to 4% and the Z one 1 to 2% in European and USA populations³⁸.

Pi^{ZZ} Phenotypes and Lung Disease

The Pi^Z genotype has a polypeptide core similar the one in the Pi^M , but it is deficient in the carbohydrate component, sialic acid^{46,47}, and its secretion is blocked in hepatocytes^{47,20}. The abnormality leading to the Pi^Z is a point mutation at position 342 with coding for lysine instead of glutamic acid. Eventually the production and the inhibitory effectiveness of the Z protein are not affected, what is affected is **the secretion of the protein from the hepatocytes into the plasma**²⁰. It can be detected in liver biopsies as periodic acid Schiff (PAS)-positive globular inclusions in the cytoplasm of the hepatocytes. The chemical analysis revealed a total absence of sialic acid⁴⁹.

Studies by Mittman⁵⁰ and Fagerhol⁵¹ showed low antitrypsin levels in up to 10% of subjects with a northern, central or western European background, whereas all the tested Italians had normal $\alpha 1$ -PI and only about 20% of Jews, Mexican Americans and Blacks were deficient, so it is believed that the abnormal gene derives from northern and central European countries. Data of other studies in St. Louis²² and California⁵² support this hypothesis.

The phenotype Pi^{ZZ} is frequently accompanied by the premature development of severe emphysema. This phenotype is also associated with low levels of $\alpha 1$ -PI serum concentration, a less than 20% of the normal values, as well as a lowered serum anti protease activity at similar levels²⁶. It has been found in every 1500 to 500 live births^{27,28}. In patients with clinically diagnosed emphysema it is identified in 1 to 10% and in a considerably higher percentage of patients of less than 45 years of age whose chest roentgenograms manifest a predominantly basal distribution of disease^{25,29,30,32}. The Pi^{ZZ} homozygotes have a 50% to 80% possibility of developing emphysema according to various studies^{33,34}.

The complicity of smoking in the aggravation of the situation is very well established after several studies. $\alpha 1$ -PI deficiency plus smoking bring the sub-

jects to medical attention with symptoms of dyspnea and evidence of airflow limitation in the third and fourth decades of life, much earlier than the non-smokers who may not seek medical assistance even in their sixth decade^{35,36,37,38}. In data from Sweden and USA in both men and women with $\alpha 1$ -PI deficiency the smokers had a significantly lower life expectancy than non-smokers^{39,40}. In 69 patients with Pi^{ZZ} the yearly decline in FEV₁ was 89 ml in non-smokers and 317 ml in smokers.

There is evidence, that other factors apart from smoking, related with air pollution, play a substantial role in the premature development of emphysema in these patients³⁶. In a study of paediatric patients with Pi phenotype ZZ and SZ associated with severe and moderate $\alpha 1$ -PI deficiency respectively, no gross impairment in overall pulmonary function was found²⁸. Despite this advanced disease has been described in nonsmokers⁴³ and in children⁴⁴.

Pathologically the emphysema is invariably panacinar and usually, but not always, in the lower lobes⁴⁵. Perfusion scintiscans of the lungs show the earliest involvement to occur at the lung bases. This is in contrast to the pattern observed in Pi^{MM} COPD patients in whom upper lobes are commonly affected⁴.

In a recent survey of 120 $\alpha 1$ -PI deficiency patients and symptomatic emphysema in the USA with the Pi^{ZZ} phenotype, 119 were Caucasian and 1 Black, 67 male and 33 female, mean age 45 ± 9 with range 16-71, 7% non-smokers, 13% smokers, 80% ex smokers, history of dyspnea onset between 25 and 40 years of age, chest x-ray and ventilation/perfusion studies typically showed abnormalities at the lower zone, the FEV₁ and D_{LCO} were dramatically reduced, with much faster annual rate of decline, and finally the expected survival was 16% and 60 year of age instead 85% for normal persons³⁸.

Studies of asymptomatic individuals with severe $\alpha 1$ -PI deficiency have revealed a loss of lung elastic recoil and a redistribution of the blood flow characterised by a loss of the normal perfusion gradient from the apex to the base. At these stages the patients may show hyper inflation without evidence of airway obstruction at least as measured at the routine methods^{42,53,54}.

Lung disease associated with other phenotypes

The comparatively high percentage, 2 to 3%, of the white population in the USA, of the heterozygotes Pi^{MZ} attract the interest of scientists about possible correlation with the frequency of COPD.

According to several studies there seems to be no association between the **MZ** phenotype and pulmonary diseases, despite study of MZ-subjects, relatives of known **Pi^{ZZ}** persons who seem to be at a slightly higher risk than controls^{31,41}.

The a1-PI serum concentration levels in subjects with **SZ** phenotype is 40 to 105 mg/dl and those with **SS** 105 to 140 sm/dl. These concentration levels, which are between the normals and omozygotes **ZZ**, presume a higher than normal risk for emphysema. However this is not the case. A very few cases have been reported with the **SZ** and none with the **SS**. The explanation is possibly found in that the **Z** type is inferior to **M** for two reasons: quantitatively there is a lower concentration of a1-PI, and qualitatively it has a lesser inhibitory capacity. In contrast, the relative function of the **S** type is similar with the **M** one, and so gives some protection to the lung tissues¹⁷.

Other genetic variants of a1-PI, the Pi-Mmalton and Pi-Mduarte, which is very rare and leads to deficiency, have abnormal secretion from the hepatocytes similar to the **ZZ** type. In both cases the serum concentration is less than 20% of the normal⁸.

Another type of deficiency allele, the "null" type, does not appear to be caused by a lack of secretion, but by a lack of production. In these cases a1-PI is hardly detected in plasma. This situation is associated with very severe, early onset emphysema, perhaps because of the lack of some protection that the low plasma concentration of Pi-**ZZ** type provide the lung⁸.

A1-PI deficiency and other diseases

The association between a1-PI deficiency and liver disease was first recognised by Sharp et al, in 1968⁵⁵. It appears mainly in combination with primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis, also panlobular emphysema and cirrhosis have been found together in children with this abnormality⁴⁴. In adult patients with a1-PI deficiency, cirrhosis in combination with emphysema and an increased incidence of hepatoma have been found^{59,60,61}. However there are some contraindications which suggest that the simultaneous presence does not indicate a causal relationship but it is fortuitous^{58,62}.

Therapy of a1-PI deficiency

The discovery of the association between the a1-

PI deficiency and the early onset of severe pulmonary emphysema gave rise to many therapeutic efforts for the prevention or at least the retardation of the development of emphysema. These efforts were based on the logic of the removal of the undesired result, i.e. emphysema, by the correction of the possible causing disorder, that is the restoration of the a1-PI concentration to normal levels.

Initial attempts concerned the use of anabolic steroids to raise the serum levels of a1-PI. These efforts were not proved effective.⁶³

Parenteral augmentation therapy by weekly or monthly infusions of partially purified human a1-PI, has been shown to raise serum concentration as well as bronchoalveolar lavage at higher than 80 mg/dl levels, based on commercial standards⁶³, which appears to be the protective threshold for lung parenchyma.^{64,65,66}

Recently, the administration of partial purified human, as well as recombinant a1-PI by aerosol has been shown to raise significantly the levels of a1-PI in the bronchoalveolar lavage fluid. The rise was forty fold over pre aerosol levels at four hours and five fold at twenty four hours.^{66,67}

The recommended dose is 60 mg/kg of body weight in intravenous administration.

The goal of augmentation therapy is certainly not the cure for hereditary deficiency, but the stopping or the retardation of the propagation of the pulmonary emphysema, by raising to normal levels the concentration of a1-PI in blood and lungs. To date, the effectiveness of the augmentation therapy, parenteral or aerosolized, remain unproved⁶⁸. There are two main questions to be answered: a. **Is there any real retardation of the progression of the destruction of lung tissue?** b. **Is long term augmentation therapy free of side effects or does it perhaps, in spite of a possible initial reardation of the deterioration, cause a higher incidence of morbidity and mortality?**

At least three recent clinical analogies show that the application of new unproven therapy or technology can be ineffective or even harmful:

1. The cast study⁶⁹ demonstrated that two theoretically very promising medications (encainide and flecainide) abolished the ventricular premature contractions, and they actually resulted in increased mortality in the treatment group.
2. The clofibrate study⁷⁰ demonstrated that although clofibrate resulted in a desired and hoped for reduction in serum lipids, its use was associated with a higher mortality in the treatment group.
3. The National Institute of Health - Intermittent

Positive Pressure Breathing study⁷¹ demonstrated no added benefit from IPPB compared to aerosol nebulizer therapy alone, as it had been widely accepted prior to the study.

Considering all these, it is obvious, that the decision for augmentation therapy must be very cautious. The observation and recording of its effect on the illness itself, as well as on the whole health of the patients, it is of great importance for the recognition of the real therapeutic results. Until this kind of data becomes available this treatment cannot be considered a standard first line therapy.

The conventional therapy involves, treating the airways obstruction with maximal bronchodilatory therapy, cardiopulmonary conditioning, oxygen therapy if resting hypoxemia is present, avoidance of respiratory infections, avoidance of exposure to smoke, occupational dusts and gases, and to other irritant materials, and finally stopping smoking. The conventional therapy is highly recommended, and the compliance of the patient is a very important criterion for his entrance into an augmentation therapy trial.

Taking into account a the fact that the cost of augmentation therapy, for a seventy kilos patient is about \$25000 USD yearly the meaning of the words of G.L. become absolutely clear. As Snider comments in a recent editorial of the Annals of Internal Medicine **“The current acceleration of technological advances in medicine presents physicians and society with repeated challenges. For physicians, the challenge is how best to apply the new technology; for society, the challenge is how to pay for it”**⁷².

REFERENCES

1. Fraser RG, Pare PGA, Pare PD, Fraser RS, Generaux GP (editors): Alpha1 protease inhibitor deficiency. Diagnosis of diseases of the chest. Vol #3. 3rd Edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 1990, p. 2163.
2. Laurell CB, Eriksson S: The electrophoretic α -globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. Scand. Clin. Invest. 1963; 15:132.
3. Eriksson S: Pulmonary emphysema and α 1-AT deficiency. Acta Med. Scand. 1964; 175:197.
4. Snider GL: Chronic Bronchitis and Emphysema. In Murray JF., Nadel JA: Text book of respiratory medicine. Vol 1. WB Saunders Co, Philadelphia, 1988, p. 1069.
5. Lieberman J: Alpha1-antitrypsin deficiency. Med. Clin. North. Am. 1973; 57:691.
6. Heimburger N: Introductory remarks. Proteinase inhibition in human serum. Identification, concentration, chemical properties, enzymatic specificity. In Mittman C. (ed): Pulmonary Emphysema and Proteolysis. N. York, Academic Press, 1972, p. 325.
7. Idell S, Cohen HB: Alpha1-antitrypsin deficiency. Clin. Chest Med. 1983; 4:359.
8. Cox DW, Levison H: Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of α 1-Pi (null homozygotes). Am. Rev. Resp. Dis. 1988; 137:371.
9. Schultze HE, Heide M, Haupt H: Alpha1-antitrypsin aus humanserum. Klin. Wochenscher. 1962; 40:427.
10. Talamo RC, Langley CE, Hylsop NE. Jr: A comparison of functional and immunochemical measurements of serum α 1-antitrypsin. In Mittman C. (ed.): Pulmonary Emphysema and Proteolysis. N. York, Academic Press, 1972, p. 167.
11. Laurer CB: Antigen-antibody crossed electrophoresis. Anal. Biochem. 1965; 10:358.
12. Talamo RC, Langley CE, Levine BW et al: Genetic vs quantitative analysis of serum alpha1-antitrypsin. N. Engl. J. Med. 1972; 287:1067.
13. Pierce JA: More on antitrypsin (editorial). N. Engl. Med. 1972; 287:1095.
14. Ihring J, Kleinerman J, Rynbrandt DJ: Serum antitrypsin in animals: Studies of species variation, components and the influence of certain irritants. Am Rev Respir Dis 1971; 103:377.
15. Laurer CB: Variation of the alpha1-antitrypsin level of plasma. In Mittman C. (ed): N. York, Academic Press, 1972, p. 161.
16. Ashley MJ, Corey P, Chan-Yeung M et al: Smoking dust exposure and serum alpha1-antitrypsin. Am. Rev. Respir. Dis. 1980; 121:783.
17. Ogushi F, Hubbard RC et al: Evaluation of the S-type of α 1-antitrypsin as an in vivo and in vitro inhibitor. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 137:364.
18. Boudier C, Pelletier A et al: The functional activity of α 1-Pi in BAL fluids from healthy human smokers and nonsmokers. Clin. Chim. Acta. 1983; 132:309.
19. Fagerhol MK: Genetics of Pi system. In Mittman C. (ed): Pulmonary Emphysema and Proteolysis. N. York, Academic Press, 1972, p. 123.
20. Senior RM, Kuhn C: The pathogenesis of emphysema. In Fissman (ed)...
21. Fagerhol MK: Serum Pi types in Norwegians. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1967; 70:421.
22. Pierce JA, Eradio B, Dew TA: Antitrypsin phenotypes in St. Louis. JAMA 1975; 231:609.
23. Webb DR, Hyde RW, Schwartz RH et al: Serum alpha1-antitrypsin variants, prevalence and clinical spirometry. Am. Rev. Respir. Dis. 1973; 108:918.
24. Cole RB, Nevin NC et al: Relation of α 1-antitrypsin phenotype to the performance of the pulmonary function test and to the prevalence of respiratory illness in a working population. Thorax 1976; 31:149.
25. Talamo RG, Thurlbeck WM: alpha1-antitrypsin Pi types in postmortem blood. Am. Rev. Perpir. Dis. 1975; 112:201.
26. Falk GA, Briscoe WA: alpha1-antitrypsin deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. Am. Intern.

- Med. 1970; 72:430.
27. Alper CA: Deficiency of α 1-antitrypsin. *Am. Intern. Med.* 1973; 78:298.
 28. Buist AS, Adams BA et al: Pulmonary function in young children, with α 1-antitrypsin deficiency: Comparison with matched control subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122:817.
 29. James MC, Thomas GO: α 1-antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema. *Thorax.* 1971; 26:652.
 30. Leading article: Enzyme deficiency and emphysema. *Br. Med. J.* 1971; 3:655.
 31. Bruce RM, Cohen BH et al: Collaborative study to assess risk of lung disease in PiMZ phenotype subject. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130:386.
 32. Hunchisson DCS, Cook PJJ et al: Pulmonary emphysema and α 1-antitrypsin deficiency. *Br. Med. J.* 1971; 1:689.
 33. Leading article: α 1-antitrypsin deficiency and liver disease in childhood. *Br. Med. J.* 1973; 1:738.
 34. Kueppers F, Black LF: α 1-antitrypsin and its deficiency. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 110:176.
 35. Tobin MJ, Cook PJJ, et al: α 1-antitrypsin deficiency - the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z - a survey by the British Thoracic Association. *Br. J. Dis. Chest.* 1983; 77:14.
 36. Black LF, Kueppers F: α 1-antitrypsin deficiency in nonsmokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117:421.
 37. Janus ED, Phillips NT et al: Smoking lung function and α 1-antitrypsin deficiency. *Lancet.* 1985; 1:152.
 38. Brandly ML, Paul LD et al: Clinical features and history of the destructive lung disease associated with α 1-antitrypsin deficiency of adults with Pulmonary symptoms. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138:327.
 39. Larsson C: Natural history and life expectancy in severe α 1-antitrypsin deficiency. *PiZ. Acta Med. Scand.* 1978; 204:345.
 40. Buist AS, Van Fleet DL, Ross BB: A comparison of conventional spirometric tests and the test of closing volume in an emphysema screening centre. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 107:735.
 41. Mittman C: The PiMZ phenotype: Is it a significant risk factor for the development of chronic obstructive lung disease? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118:649.
 42. Eriksson S, Hedenstierna G, Soderholm B: Lung function in homozygous α 1-antitrypsin deficiency: Mechanics and regional function in an asymptomatic male. In Mittman C. (ed): *Pulmonary Emphysema and Proteolysis.* N. York, Academic Press, 1972, p. 25.
 43. Mittman C, Lieberman J et al: Smoking and chronic obstructive lung disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1974; 60:214.
 44. Glaskow JFT, Lynch MJ et al: α 1-antitrypsin deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs. *Am. J. Med.* 1973; 54:181.
 45. Orell SR, Mazodier P: Pathological findings in α 1-antitrypsin deficiency. In Mittman C. (ed): *Pulmonary Emphysema and Proteolysis.* N. York, Academic Press, 1972, p. 69.
 46. Morse JO: α 1-antitrypsin deficiency. *N. Engl. Med.* 1978; 279:1045.
 47. Jeppsson JO, Larsson C, Eriksson S: Characterization of α 1-antitrypsin in the inclusion bodies of the liver in α 1-antitrypsin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293:376.
 48. Lieberman J, Mittman C, Gordon HW: α 1-antitrypsin in the liver of patients with emphysema. *Science.* 1972; 175:63.
 49. Eriksson S, Larsson C: Purification and partial characterization of PAS-positive inclusion bodies from the liver in α 1-antitrypsin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292:176.
 50. Mittman C: Summary of symposium on pulmonary emphysema and proteolysis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1972; 105:430.
 51. Fagerhol MK: The incidence of α 1-antitrypsin variants in chronic obstructive pulmonary disease. In Mittman C. (ed): *Pulmonary Emphysema and Proteolysis.* N. York, Academic Press, 1972, p. 51.
 52. Lieberman J, Gaidulis L, Roberts L: Racial distribution of α 1-antitrypsin variants among high school students. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114:1194.
 53. Levine BW, Talamo RC et al: Alteration in distribution of pulmonary blood flow. *Ann. Intern. Med.* 1971; 73:397.
 54. Stevens PM, Hnilica VS et al: Pathophysiology of hereditary emphysema. *Ann. Intern. Med.* 1971; 74:672.
 55. Sharp H, Freier E et al: α 1-globulin deficiency in familial infantile liver disease. *Pediatr. Res.* 1968; 2:298.
 56. Kueppers F, Dikson ER, Summerskill WHJ: α 1-antitrypsin phenotypes in chronic active liver disease and primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin. Proc.* 1976; 31:286.
 57. Porter CA, Mowat AP et al: α 1-antitrypsin deficiency and neonatal hepatitis. *Br. Med. J.* 1972; 3:435.
 58. Sveger T: Liver disease in α 1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200000 infants. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294:1316.
 59. Sharp H, Freier MS: Familial cirrhosis. In Mittman C. (ed): *Pulmonary Emphysema and Proteolysis.* N. York, Academic Press, 1972, p. 101.
 60. Berg NO, Eriksson S: Liver disease in adults with α 1-antitrypsin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287:1264.
 61. Triger DR, Millward-Sadler GH et al: α 1-antitrypsin deficiency and liver disease in adults. *Q.J. Med.* 1976; 45:351.
 62. Morin T, Martin JP et al: Heterozygous α 1-antitrypsin deficiency and cirrhosis in adults. A fortuitous association. *Lancet.* 1975; 1:250.
 63. Gaded JE, Crystal RC: α 1-antitrypsin deficiency. In Stanbury JB et al Eds "The metabolic bases of inherited diseases" McGraw Hill, N.Y., 1982; p. 1450-67.
 64. Wewers MD et al: Replacement therapy for α 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N. Engl. Med.* 1987; 316:1056-62.

65. Hubbard RC et al: Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for α 1-antitrypsin deficiency. JAMA 1988; 260:1259-64.
66. Hubbaerd RC et al: Recombinant DNA-produced α 1-antitrypsin administrated by aerosol augments lower respiratory tract anti-neutrophil-elastase defenses in individuals with α 1-antitrypsin deficiency. J. Clin. Invest. 1989; 84:1349-54.
67. Hubbard RC et al: Anti-neutrophil-elastase defenses of the lower respiratory tract in α 1-antitrypsin deficiency directly augmented with an aerosol of α 1-antitrypsin. An. Intern. Med. 1989; 111:206-212.
68. Turino GM: Natural history and clinical management of emphysema in patients with and without α 1-antitrypsin inhibitor deficiency. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1991; 624:18-29.
69. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial. N. Engl. J. Med. 1989; 321:406-412.
70. Report of the committee of the principal investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow up. Lancet 1984; 2:600-604.
71. The intermittent positive pressure breathing trial group. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1983; 99:612-620.
72. Snider GL: Pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. An. Intern. Med. 1989; 111:957-959.

Έντονη δύσπνοια και παραγωγικός βήχας

ΠΡΕΚΑΤΕΣ ΑΘ., ΝΑΚΟΣ Γ., ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΣ Ι., ΓΟΡΑΝΙΤΟΥ Γ., ΒΑΛΑΚΗΣ Κ., ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ Σ., ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΣ Σ.

Ιστορικό

Γυναίκα ηλικίας 66 ετών εισήχθη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας επί εδάφους χρονίας. Διασωληνώθηκε και τέθηκε σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η ασθενής είχε εισαχθεί αρχικά σε πνευμονολογική κλινική γιατί παρουσίασε έντονη δύσπνοια βαθμού IV, με παραγωγικό βήχα, πυώδη πτύελα αρκετά σε ποσότητα καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και πυρετό μέχρι 38°C χωρίς φρίκια ή ρίγος. Τα συμπτώματα είχαν αρχίσει 10 ημέρες προ της εισαγωγής της στο νοσοκομείο.

Συνήθειες και τρόπος ζωής: Πνευμονία σε ηλικία 8 ετών. Σκωληκοειδεκτομή προ πολλών ετών. Από 10ετίας άρχισε να έχει δύσπνοια στην κόπωση η οποία προοδευτικά επιδεινώθηκε. Υποξυγοναιμία από το 1989 τουλάχιστον. Προ 2μήνου υπερηχογράφημα καρδιάς: Διάταση δεξιού κόλπου και κοιλίας, πάχυνση τοιχώματος δεξιάς κοιλίας. Ηπατικές δοκιμασίες κατά διαστήματα επηρεασμένες από 3τίας τουλάχιστον. Υπερηχογράφημα ήπατος φυσιολογικό προ 3ετίας. Mantoux προ 3ετίας αρνητική. Σπироμέτρηση το 1989: FEV₁: 400 (22%), FVC: 800 (43%), FEV₁: FVC: 50%. Αέρια αίματος το 1989: Με FiO₂ 0,21: PaO₂: 55, PaCO₂: 66, pH: 7,34. Με ρινικό καθετήρα 1 lt/min. D₂CO: 15 ml CO/min/torr (φ.τ.: 32).

Κατά τη μηχανική αναπνοή: Compliance: lt/cmH₂O (φ.τ.: 0,2). Αντίσταση αεραγωγών: 1,6 cmH₂O/L/S (φ.τ.: 1,5)

Οικογενειακό ιστορικό: Ο πατέρας της πέθανε σε ηλικία 75 ετών από ηπατίτιδα και η μητέρα της σε ηλικία 70 ετών. Έχει 4 αδέρφια υγιή και 3 παιδιά, υγιή.

Φυσική εξέταση (κατά την είσοδο)

Επισκόπηση: Όψη βαρέως πάσχοντος, κυανωτική, ανήσυχη διεγερτική, έντονη δύσπνοια.

Αναπνευστικό σύστημα: Ακρόαση: υγροί ρόγχοι στις βάσεις άμφω, μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα στα υπόλοιπα τμήματα του πνεύμονα και μουσικοί ρόγχοι κατά διαστήματα. Επίκρουση: ήχος σαφής πνευμονικός άμφω. Ψηλάφηση: μειωμένη η έκπτυξη και των δύο ημιθωρακίων. Αναπνοές: 30/min.

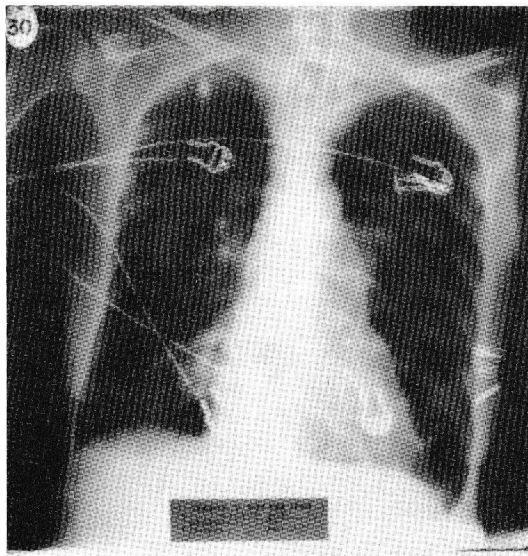
Κυκλοφορικό σύστημα: ΗΓΚ: δεξιά στροφή του άξονα, πνευμονικά P, αποκλεισμός δεξιού σκέλους. Ακρόαση καρδιάς: έντονος δευτερος καρδιακός τόνος. Σφύξεις: 124/min, ΑΠ = 135/60 mmHg. Οιδήματα κάτω άκρων. Περιφερικές σφύξεις ψηλαφητές. Καρδιακή ώση ψηλαφητή.

Πεπτικό σύστημα: Κοιλία μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη στην πίεση. Διόγκωση ήπατος 5 sm από το δεξιό πλευρικό τόξο, επώδυνο στην πίεση, με ομαλό χείλος και επιφάνεια. Εντερικοί ήχοι: κ.φ. Σπλήνας ψηλάφητος. Λεμφαδένες ψηλάφητοι.

Λοιπά συστήματα: Χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα.

Παρακλινικές εξετάσεις: Γενική αίματος: Ht: 63%, Hb: 20 g/dl, TKE: 40, Λευκά: 17.700 (Π: 91, Λ: 8, Η: 1), Αιμοπετάλια: 165.000, Γενική ούρων: κ.φ., Σάκχαρο: 10,9 mmol/L, Ουρία: 15 mmol/L, Κρεατινίνη: 128 mmol/L, Na: 130 mmol/L, K: 4,9 mmol/L, Αυστραλιανό αντιγόνο: αρνητικό, SGOT: 86 u, SGPT = 137 u, Αλκαλική φωσφατάση = 66 u, LDH: 539 u, CPK: 90 u, γGT: 12 u, Ολική χολερυθρίνη: 0,8 mg%, Λευκώματα: 6,7 mg/dl, Αλβουμίνες: 3,6 g/dl, Χρόνος προθρομβίνης: 12' /16', Ra test: αρνητικό, ASTO: κ.φ., CRP: 64 (αυξημένη), Αμυλάση ορού: 12 u/L, Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: IgG, IgA, IgM: κ.φ., αύξηση α₂ σφαιρίνης, α₁ σφαιρίνη στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Αέρια αίματος με FiO₂: 0,5: PaO₂: 40, PaCO₂: 102, HCO₃: 36, pH: 7,20. Mantoux αρνητική. Πτύελα για β Koch: άμεση χρώση και καλλιέργειες αρ-

* Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο



Εικόνα 1

νητικές.

Ακτινογραφία θώρακος: Ελαττωμένη αγγείωση στις βάσεις και των δύο πνευμόνων. Υπερδιαφάνεια, Όγκος πνεύμονα μεγάλος άμφω, σε χαμηλή θέση τα διαφράγματα, μικρό το μέγεθος της καρδιάς, μικρές οι πύλες του πνεύμονος άμφω.

Διαφορική διάγνωση Ο παράγων της λοίμωξης απορρύθμισε την άρρωστη. Αλλά ποιά ήταν η αιτία της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας; Στην διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται τα εξής:

1ον. Βρογχεκτασίες

Υπέρ: Το προηγούμενο ιστορικό της πνευμονίας που προδιαθέτει για βρογχεκτασίες, ορισμένες ακτινογραφίες στις οποίες υπάρχουν κάποια στοιχεία συμβατά με τις βρογχεκτασίες, η ελαττωμένη διάχυση, τα αέρια αίματος και η σπιρομέτρηση.

Κατά: Η ακτινογραφία θώρακος, η φυσιολογική διατασιμότητα που είναι εντός φυσιολογικών ορίων, καθώς και οι αντιστάσεις των αεραγωγών.

2ον. Εμφύσημα ή φυσαλιδώδες εμφύσημα

Υπέρ: η δύσπνοια που προσδευτικά επιδειωνόταν, η ακτινογραφία θώρακος, τα αέρια αίματος που δείχνουν μικτή βλάβη, η διάχυση, η διατασιμότητα και οι αντιστάσεις των αεραγωγών.

Κατά: Δεν ήταν καπνίστρια, δεν υπήρχε έκδηλος προδιαθεσικός παράγων για το εμφύσημα και οι ηπατικές δοκιμασίες ήταν επηρεασμένες.

3ον. Εμφύσημα λόγω έλλειψης α-1-αντιθρυψίνης

Υπέρ: Η κλινική εικόνα, ο χρόνος που άρχισαν τα συμπτώματα, τα πνευμονικά λειτουργικά τεστ, η ακτινογραφία θώρακος, η διατασιμότητα, οι αντιστάσεις των αεραγωγών, η διάχυση, τα αέρια αίματος και οι η-

πατικές δοκιμασίες.

Κατά: Ίσως ο χρόνος που εμφανίστηκαν τα συμπτώματα, δηλαδή αρκετά αργά.

4ον. Κυστική ίνωση

Υπέρ: η ακτινογραφία θώρακος, τα πνευμονικά λειτουργικά τεστ, τα αέρια αίματος, η διάχυση και οι ηπατικές δοκιμασίες.

Κατά: η ηλικία, τα συμπτώματα της άρχισαν σε μεγάλη ηλικία, οι μη συχνές λοιμώξεις, και η απουσία συμπτωμάτων στην παιδική και νεαρή ηλικία.

5ον. Πνευμονική εμβολή

Υπέρ: η επιδείνωση της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Κατά: η κλινική εικόνα, η απουσία προδιαθεσικών παραγόντων, τα αέρια αίματος και οι προηγούμενες λειτουργικές δοκιμασίες.

6ον. **Αποφρακτική βρογχιολίτιδα, με οργανωμένη πνευμονία (BOOP-bronchiolitis obliterans organizing pneumonia).**

Υπέρ: η χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια.

Κατά: η ακτινογραφία θώρακος, η BOOP κάνει περιοριστική συνδρομή και συνήθως έχει ταχεία κλινική εξέλιξη.

Προτεινόμενη διαγνωστική μεθοδολογία

1. Πνευμονικά λειτουργικά τεστ, 2. Αξονική τομογραφία θώρακος, 3. α-1-αντιθρυψίνη ορού, 4. Τεστ ιδρώτος, 5. Βιοψία ήπατος, 6. Φλεβογραφία 7. Σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης

Τελική διάγνωση

Στην περίπτωση μας έχουμε μια ασθενή ηλικίας 66 χρονών, με κύριο σύμπτωμα την έντονη δύσπνοια στην ελαφρά κόπωση και την κυάνωση, η οποία τελικά λόγω της βαριάς γενικής κατάστασης διασωληνώθηκε και ετέθη σε μηχανικό αερισμό.

Η αιτία της οξείας επιδείνωσής της ήταν η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού (πυρετός έως 38.5⁰ C, πυώδη πτύελα και βήχας παραγωγικός). Το ερώτημα που τέθηκε σε μας ήταν ποιά ήταν η αιτία της χρόνιας αναπνευστικής της ανεπάρκειας και αν αυτή σχετίζεται με τις επηρεασμένες ηπατικές δοκιμασίες.

Από το ιστορικό δεν έχουμε στοιχεία που να συνηγορούν για επανηλειμμένες πνευμονικές εμβολές. Εξάλλου ούτε η κλινική εικόνα, ούτε τα αέρια αίματος αλλά ούτε και τα πνευμονικά λειτουργικά τεστ μας κατευθύνουν προς αυτή τη διάγνωση.

Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία πρέπει να αποκλεισθεί διότι α) αυτή είναι ο-

ξεία κατάσταση, β) είναι περιοριστική συνδρομή γ) κάνει συνήθως διάχυτες κυψελιδικές σκιάσεις, δ) δεν επηρεάζει τις ηπατικές δοκιμασίες και ε) κάνει τρίζοντες στις βάσεις.

Την κυστική ίνωση θα μπορούσε κανείς να τη σκεφτεί αλλά η άρρωστη δεν είχε προβλήματα με το αναπνευστικό και το πεπτικό σύστημα στην παιδική και την πρώτη ενήλικη ζωή. Οι βρογχεκτασίες μπορούν να τοποθετηθούν αρκετά ψηλά στην διαφοροδιαγνωστική λίστα αλλά η ακτινογραφία θώρακος δεν είναι τόσο συμβατή, η διαστασιμότητα του πνεύμονος και αντίστασεις των αεραγωγών στην ασθενή ήταν φυσιολογικές πράγμα που σχεδόν αποκλείει αυτή τη διάγνωση.

Έτσι το ερώτημα είναι κατά πόσο πρόκειται για εμφύσημα ή φυσαλιδώδες εμφύσημα ή εμφύσημα από έλλειψη της α-1-αντιθρυψίνης. Δεδομένου ότι α) τα συμπτώματα της ασθενούς ξεκίνησαν σχετικά αργά, β) οι ηπατικές δοκιμασίες ήταν επηρεασμένες και γ) η ακτινογραφία θώρακος είχε υπερδιαφάνεια κυρίως στις βάσεις του πνεύμονα σκεφτήκαμε να ζητήσουμε και α-1-αντιθρυψίνη, η οποία βρέθηκε αρκετά ελαττωμένη. Επίσης έγινε νεκροψία και στη βιοψία ήπατος βρέθηκε εικόνα συμβατή με έλλειψη της α-1-αντιθρυψίνης. Έτσι η διάγνωση μας ήταν εμφύσημα από έλλειψη της α-1-αντιθρυψίνης.

Θεραπεία και πορεία

Η άρρωστη τελικά απεβίωσε. Η θεραπεία στη συγκεκριμένη άρρωστη εκτός από τη συμπτωματική περιλαμβάνει και τη χορήγηση του αναστολέα των πρωτεασών αλλά αυτό δεν κατέστη τελικά δυνατόν.

Συζήτηση

Εισαγωγή: Η ανεπάρκεια της α-1-αντιθρυψίνης είναι μια κληρονομική ανωμαλία που οφείλεται στα χαμηλά επίπεδα της α1-αντιθρυψίνης στον ορό και στον πνεύμονα και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη εμφύσηματος συνήθως στην τρίτη με τέταρτη δεκαετία της ζωής. Η α-1-αντιθρυψίνη είναι ο σημαντικότερος ανασταλτικός παράγοντας έναντι της ελάστασης για την κατώτερη αναπνευστική οδό. Η ανεπάρκεια ή η έλλειψη της α-1-αντιθρυψίνης συντελεί στην καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος από τις ελαστάσες οι οποίες κυρίως προέρχονται από τα πολυμορφοπύρρηνα και συνήθως καταλήγει σε διάχυτο εμφύσημα στις βάσεις, με ελαττωμένα τα πνευμονικά λειτουργικά τεστ, με διαταραχές στα αέρια αίματος και με παθολογική ακτινογραφία θώρακος (Moser, 1991).

Η α-1-αντιθρυψίνη επίσης αποτελεί προδιαθεσικό

παράγοντα για ανάπτυξη ηπατικής νόσου. Σοβαρή ηπατική νόσος συνήθως εμφανίζεται στα παιδιά, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στους ενήλικες λιγότερο συχνά. (Moser, 1991)

Γενικό μέρος: Πρώτος ο Erikson το 1963 ανέφερε ότι ο ψαινότυπος ZZ (δηλαδή η έλλειψη της α-1-αντιθρυψίνης), μπορεί να προκαλέσει πανλοβιώδες εμφύσημα. (Erikson, 1963).

Πρόκειται για μια κληρονομική ανωμαλία, που συνοδεύεται από ελάττωση της α-1-αντιθρυψίνης ή καλύτερα τώρα του α-1-αναστολέα των πρωτεασών. — α1Pi, (Alpha-1-protease inhibitor) (Scharschmidt 1992).

Στην περιοχή των α1 σφαιρίνων (από την ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών), τα άτομα με έλλειψη της α-1-αντιθρυψίνης δεν έχουν την πρωτεΐνη — αντιθρυψίνη που αναστέλει τη θρυψίνη, την ελαστάση και άλλα ένζυμα. Γι' αυτό το λόγο στη διεθνή βιβλιογραφία η α-1-αντιθρυψίνη αναφέρεται τώρα ως α-1-αναστολέας των πρωτεασών. (alpha-1-proteinase-inhibitor- (a1-Pi). (Scharschmidt 1992, Snider 1988).

Η α1-Pi είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται πρωτοπαθώς στο ήπαρ και απελευθερώνεται στο αίμα (Scharschmidt 1992). Η κύρια δράση της είναι η αδρανοποίηση της ελαστάσης των ουδετεροφίλων αλλά αδρανοποιεί επίσης και άλλες πρωτεάσες όπως την παγκρεατική θρυψίνη, τη χυμοθρυψίνη, την κολλαγενάση, την ελαστάση, την κολλαγενάση των αρθρώσεων και του δέρματος, τις πρωτεάσες που εκκρίνονται από μερικούς μικροοργανισμούς κ.λπ. (Snider 1988).

Η συγκέντρωση της α1-Pi στον ορό είναι 136 ± 17 mg/dl με βάση τη standard μέθοδο με κεκαθαμένο υλικό (Snider 1988). Η α1-Pi αυξάνεται στην κύηση, στις λοιμώξεις, στα σοβαρά εγκαύματα, σε κακοήθεις όγκους και σ' ενδοφλέβια ένεση εμβολίου για τον τυφοειδή πυρετό (Snider 1988). Στους καπνιστές τα επίπεδα της α1-Pi αυξάνονται κατά 20% (Snider 1988). Ο Welsh και συν., μέτρησαν την ανασταλτική ικανότητα της θρυψίνης (A.I.Θ.-trypsin inhibitory capacity - T.I.C.) δηλ. mg της θρυψίνης που αναστέλλονται ανά ml ορού). Οι ομοζυγώτες ασθενείς (Pizz) έχουν επίπεδα της αντιθρυψίνης (Aθ), λιγότερο από 0.4 mg/ml, οι ετεροζυγώτες (Pimz) 0.4-0.8 mg/ml και οι φυσιολογικοί μομοζυγώτες (Pimm) 0.85-1.45 mg/ml (Welsh 1971). Τα άτομα με έλλειψη του α-1 αναστολέα των πρωτεασών έχουν φαινότυπο ZZ (Pizz). Τα φυσιολογικά άτομα έχουν φαινότυπο MM (Pimm). Υπάρχουν άτομα που έχουν ενδιάμεσους φαινότυπους όπως MZ, MS, SZ κ.λπ. Τα άτομα με φαινότυπο ZZ (Pizz), έχουν την α-1-αντιθρυψίνη σε πολύ χαμηλά επίπεδα, στο 15% της φυσιολογικής τιμής (Senior, 1988). Λιγότερο από ένα άτομο στα 2.000 έχουν έλλειψη της α1-Pi. Πάνω από το 90% των φυσιολογικών ατόμων και η τεράστια πλειοψηφία των ατόμων με

εμφύσημα έχουν φυσιολογικό φαινότυπο, δηλαδή PiMM και έχουν φυσιολογικά επίπεδα α-1-αντιθρυψίνης (Moser K.M., 1911). 3% από τα φυσιολογικά άτομα είναι φορείς του φαινότυπου PiMZ χωρίς να έχει μέχρι στιγμής αποδειχτεί ότι αυτά τα άτομα έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για εμφύσημα από ότι τα άτομα με φαινότυπο MM (Crofton, 1981).

Μεγάλη διαφορά στα επίπεδα της α1-Pi έχει βρεθεί ανάμεσα στο αρτηριακό και φλεβικό αίμα των ασθενών με πνευμονικές λοιμώξεις, άσθμα ή βρογχίτιδα. Αυτό έχει αποδοθεί στην σύνδεση της α1-Pi με τις πρωτεάσες του πνεύμονος (Woolock, 1972).

Παθολόγηση: Έχουν αναγνωρισθεί 30 τύποι φαινότυπου που σχετίζονται με την παραγωγή των αναστολέων των πρωτεασών -Pi (Snider 198). Στο φαινότυπο PiZZ η α1-Pi έχει το χαμηλότερο αρνητικό φορτίο σε σύγκριση με την εκκρινόμενη από το φαινότυπο PiMM. Το φορτίο αλλάζει γιατί το γλουταμινικό οξύ της γλυκοπρωτεΐνης M αντικαθίσταται από τη λυσίνη. Το σημείο μετάλλαξης γίνεται στην θέση 342 με κρυπτογράφηση της λυσίνης στη θέση του γλουταμινικού οξέος στη γλυκοπρωτεΐνη. Η έκκριση της α1-αντιθρυψίνης ρυθμίζεται στο χρωμόσωμα 14 (Snider 1988). Ο πιθανός παθολογικός μηχανισμός για τη δημιουργία πανλοβιώδους εμφυσήματος είναι ότι η ελασάση, η οποία βρίσκεται φυσιολογικά στα πολυμορφοπύρηνα και στα κυψελιδικά μακροφάγα, απελευθερώνεται κανονικά από αυτά τα κύτταρα, (σε μικρή ποσότητα συνεχώς και σε μεγαλύτερες ποσότητες όταν έχουμε λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού) και προκαλεί βλάβες στο πνευμονικό παρέγχυμα. Τούτο συμβαίνει γιατί η α-1-αντιθρυψίνη βρίσκεται σε χαμηλές ποσότητες και έτσι οι πρωτεάσες και ιδιαίτερα η ελασάση των πολυμορφοπυρήνων δεν εξουδετερώνονται (Moser 1991).

Η ηπατική νόσος, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες, πιθανόν προκύπτει από τη συσσώρευση της ελαττωματικής α-1-αντιθρυψίνης εντός του ενδοπλασματικού δικτύου των ηπατοκυττάρων επειδή δεν μπορεί να εκκριθεί (Scharschmidt 1992).

Κλινική εικόνα: Το κυριώτερο και συχνότερο σύμπτωμα στ' άτομα που έχουν ανεπάρκεια της α-1-αντιθρυψίνης είναι η δύσπνοια η οποία μπορεί να είναι ήπια ή και σοβαρή. Συνήθως η έναρξη της δύσπνοιας συναντάται στους καπνιστές με ομοζυγωτική ανεπάρκεια της α-1-αντιθρυψίνης (Pizz) σε ηλικία 40 χρόνων κατά μέσο όρο, ενώ στους μη καπνιστές, αλλά με Pizz, σε ηλικία 53 χρόνων κατά μέσο όρο (Snider 1988).

Η δύσπνοια μπορεί να αρχίσει είτε στην ηλικία των 30 χρόνων είτε ακόμη και στην ηλικία των 70 χρόνων (Κωνσταντόπουλος, 1991). Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες εκτός της ηλικίας και του καπνίσματος που παίζουν ρόλο στο πότε θα αρχίσουν να εμφανίζονται τα

σύμπτώματα (Snider 1988). Τα άτομα με φαινότυπο Pi-ZZ, δηλαδή τα άτομα που έχουν έλλειψη της α1-Pi, που δεν καπνίζουν ζουν σε αγροτικές περιοχές και δεν εκτίθενται σε μεγάλες συγκεντρώσεις ρύπανσης της ατμόσφαιρας, είναι δυνατόν να εμφανίσουν τα πρώτα συμπτώματα στην έβδομη δεκαετία της ζωής τους με μικρή μόνο επιδείνωση στις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων σε σύγκριση με τις τιμές των φυσιολογικών ατόμων (Jack, 1991, Snider, 1988). Το ίδιο παρατηρήθηκε στο δικό μας περιστατικό. Εκτός από τη δύσπνοια που μπορεί να υπάρχει χωρίς κανένα άλλο σύμπτωμα, μπορεί τα άτομα αυτά να εμφανίζουν συμπτώματα βρογχίτιδας, άσθματος, συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού και απώλεια βάρους (Crofton, 1981). Αναφέρεται σε μια εργασία ότι στα άτομα που είχαν δύσπνοια και ηλικία μικρότερη των 40 ετών, βρέθηκε σε ποσοστό 60% ότι είχαν ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης. (Tommas, 1971). Σε μια άλλη εργασία αναφέρεται ότι από τους 196 ασθενείς με αποφρακτική νόσο των πνευμόνων μόνο 2% είχαν έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης. (Gagerhol, 1972).

Κυλινδρικές βρογχεκτασίες υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν (Crofton 1981). Όταν ένα άτομο έχει φαινότυπο PiZZ δεν σημαίνει ότι οπωσδήποτε θα αναπτύξει εμφύσημα ή συμπτώματα από το αναπνευστικό (Crofton, 1981).

Το κάπνισμα επιδεινώνει την προϋπάρχουσα βλάβη του εμφυσήματος. Στα νεογνά με φαινότυπο ZZ έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό 20-30% ηπατίτιδα. Μόνο 10% των παιδιών με φαινότυπο ZZ αναπτύσσουν εμφανή ηπατική νόσο. (Scharshmidt 1992). Επίσης τα σημεία και τα συμπτώματα της χολολιθίασης μπορούν να εμφανισθούν από τις πρώτες λίγες ημέρες ή εβδομάδες της ζωής. Στη μειοψηφία των νηπίων, η χολόσταση μπορεί να επιμένει ή να χειροτερεύσει και να συνοδευτεί με ηπατική ανεπάρκεια ή θάνατο σε λίγα χρόνια (Scharshmidt, 1992). Στους ενήλικες με φαινότυπο ZZ έχει βρεθεί ιστολογικά κίρρωση ήπατος, που σπάνια είναι κλινικά εμφανής. Στα ηπατικά κύτταρα των ενηλίκων και των παιδιών με ZZ υπάρχουν έγκλειστα σφαιρικά σωμάτια. Επίσης τέτοια σωμάτια έχουν παρατηρηθεί στα ηπατικά κύτταρα των ετεροζυγώντων MZ και ίσως αυτό να αποτελεί μια αιτία κρυφών κίρρωσης του ήπατος σε μεταγενέστερο στάδιο (Κωνσταντινόπουλος, 1991). Επίσης οι ετεροζυγώτες MZ ή SZ ίσως να έχουν αυξημένη συχνότητα ηπατικής νόσου και καρκίνου, μολονότι αυτό δεν είναι τόσο σαφές (Scharshmidt 1992). Τα παιδιά με φαινότυπο ZZ έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ηπατίτιδα ή κίρρωση ήπατος (Senior 1988). Στους ενήλικες με φαινότυπο ZZ η χρόνια ηπατική νόσος και το ηπάτωμα βρίσκονται σε αυξημένη συχνότητα. Κίρρωση βρίσκεται σε 10-20% των ασθενών που είναι πάνω από 50 χρόνων και έχουν φαινότυπο ZZ (Senior 1988).

Από παρατηρήσεις σε ποντίκια που εξέφραζαν τους ανθρώπους με φαινότυπο ZZ υποστηρίζεται ότι αναπτύχθηκε ηπατική ανεπάρκεια παρά την παρουσία της ενδογενούς α1-Pi σε φυσιολογικά επίπεδα (Scharschmidt 1992). Επίσης οι ασθενείς με «ουδέτερο-μη-δενικό» (Null) φαινότυπο που η α-1-αντιθρυψίνη στον ορό ή στα ηπατοκύτταρα ήταν πολύ ελαττωμένη δεν ανέπτυξαν ηπατική νόσο (Scharschmidt 1992).

Στα νήπια η ομοζυγωτική ανεπάρκεια της α-1-θρυψίνης μπορεί να συνδέεται με ηπατομεγαλία, ηπατοσπληνομεγαλία, χολόσταση και αύξηση των ηπατοκυτταρικών ενζύμων (Idell 1983). Φαίνεται ότι τελικά δεν υπάρχει οριστική σχέση μεταξύ των ατόμων που έχουν φαινότυπο PiMZ και COPD. (Snider 1988, Morse, 1977, Bruce, 1984).

Ενδιαφέρον επίσης είναι ότι τα μικρά παιδιά με μέσο όρο ηλικίας τα 6 έτη, που είχαν έλλειψη της α-1-αντιθρυψίνης και ηπατική νόσο είχαν επίσης ανωμαλίες στην πνευμονική λειτουργία (αυξημένη FRC-υπερδιάταση) (Hird, 1991).

Ακτινογραφία θώρακος: Στην ακτινογραφία θώρακος θα δούμε εικόνα πανλοβιδιακού εμφυσήματος (στις βάσεις του πνεύμονα αρχικά). Τούτο οφείλεται στο ότι το μεγαλύτερο ποσό αίματος πηγαίνει φυσιολογικά στις βάσεις του πνεύμονα όπου η ποσότητα της ελαστάσης ανά μονάδα όγκου είναι μεγαλύτερη και έτσι, επειδή έχουμε ανεπάρκεια της α1-Pi, η έκταση της βλάβης στην βάση του πνεύμονα είναι μεγαλύτερη (Κωνσταντόπουλος, 1991). Το εύρημα του εμφυσήματος στις βάσεις του πνεύμονα στην ακτινογραφία θώρακος δεν είναι σταθερό εύρημα στους ασθενείς με PiZZ, αλλά όταν υπάρχει ενισχύει πάρα πολύ τη διάγνωση (Gishen, 1982, Hepper, 1978). Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης δείχνει ότι προσβάλλονται κυρίως οι βάσεις του πνεύμονα, ενώ σε ασθενείς με COPD και με φαινότυπο PiMM η συμμετοχή των άνω λοβών είναι περισσότερο συνήθης (Kuppers, 1974).

Πνευμονικά λειτουργικά τεστ: Από το λειτουργικό έλεγχο έχουμε: α) ελαττωμένες FEV, FVC, FEF 25-75 κ.ά. β) αύξηση του υπολειπόμενου όγκου αέρα γ) ελαττωμένη διάχυση και δ) στα τελευταία στάδια της νόσου έχουμε και διαταραχές αερίων αίματος.

Διάγνωση: Η διάγνωση της ανεπάρκεια της α1-Pi γίνεται από τη μέτρηση της α-1-αντιθρυψίνης στον ορό είτε με τη μέθοδο της ανοσοανάλυσης είτε με τη μέθοδο της ανασταλτικής ικανότητας της θρυψίνης (Scharschmidt 1992).

Περισσότερο οριστική διάγνωση απαιτεί τον προσδιορισμό του φαινότυπου της α-1-αντιθρυψίνης και του γονότυπου με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (Polymerase chain reaction PCR). Επίσης με τη μέθοδο της PCR μπορεί η ανεπάρκεια της α1-Pi να ανιχνευθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Dry, 1991). Η βιοψία ήπατος σε ασθενείς

με φαινότυπο ZZ με ή χωρίς ηπατική νόσο δείχνει χαρακτηριστικά στρογγυλά ηωσινοφιλικά κυτταροπλασματικά έγκλειστα στην περιπυλαία περιοχή. Αυτή η εικόνα μπορεί να παρουσιαστεί και σε αλκοολική ηπατική νόσο και έτσι δεν είναι διαγνωστική της ανεπάρκειας της α1-Pi (Scharschmidt, 199).

Πρόγνωση: Κατόπιν εργασιών που έγιναν τόσο στη Σουηδία όσο και στις ΗΠΑ σε μεγάλο αριθμό ομοζυγών με ZZ βρέθηκε ότι η επιβίωση ήταν αρκετά ελαττωμένη τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Οι καπνιστές με PiZZ φάνηκε ότι είχαν ακόμη μικρότερη επιβίωση (Larson, 1978, Buist, 1973).

Άλλοι τονίζουν ότι η πρόγνωση της νόσου στα άτομα με φαινότυπο ZZ δεν είναι γνωστή γιατί είναι τα συμπτώματα που τους οδηγούν στον ιατρό, με αποτέλεσμα τα άτομα με καλύτερη κλινική εικόνα και πρόγνωση να διαφεύγουν. Στη Μεγάλη Βρετανία χαρακτηριστικά έχει υπολογιστεί ότι θα έπρεπε να είχαν εμφανισθεί, με βάση γονοτυπικές μελέτες, περίπου 2000 άτομα μεταξύ των ηλικιών 45-55 με φαινότυπο ZZ αλλά έχουν εντοπιστεί μόνο 100. Αν και ένας αριθμός από αυτούς πιθανόν έχει πεθάνει από ηπατική ή πνευμονική νόσο είναι πολύ πιθανό η πλειονότητα να επιβιώνει ομαλά (Κωνσταντόπουλος, 1991).

Θεραπεία: Όσο πιο γρήγορα δοθεί α-1-αντιθρυψίνης ή ο αναστολέας των πρωτεασών τόσο μικρότερη θα είναι η βλάβη στον πνεύμονα. Επίσης μελετάται θεραπεία που έχει σαν κύριο άξονα το γονίδιο του υπεύθυνου για την ανεπάρκεια αυτή (Scharschmidt, 1992, Tarjan, 1991). Σε ασθενείς με ηπατική νόσο μάλλον είναι άπιθανο να βοηθά. Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια η μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να αποτελέσει λύση. Μετά τη μεταμόσχευση τα επίπεδα της α1-Pi αυξάνουν και φτάνουν στα φυσιολογικά επίπεδα. (Scharschmidt, 1992).

Σύνοψη: Αν και είναι αρκετά ενδιαφέρουσα η ανεπάρκεια της α1-Pi alpha-1-proteinase inhibitor), μόνο ένα μικρό ποσοστό των αρρώστων με χρόνια βρογχίτιδα ή εμφύσημα έχουν αυτή τη διαταραχή. Φαίνεται ότι το κάπνισμα επιδεινώνει τη βλάβη του πνεύμονα. Η ανεπάρκεια της α1-Pi πρέπει ιδιαίτερως να αναζητείται σε άτομα που έχουν ηλικία κάτω των 40 χρόνων και παραπονούνται για δύσπνοια ή έχουν εμφύσημα, ιδιαίτερως δε, αν δεν είναι καπνιστές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bruce RM, Cohen BH et al: Collaborative study to assess risk of lung disease in PiMZ phenotype subject Cts. Am Rev Resp Dis 1984; 130:386-390.
2. Buist AS, Van Fleet DL, Ross BB: A comparison of conventional spirometric tests and the test of closing v-

- olume in an emphysema screening center. *Am Rev Resp* 1973; 107:735-743.
3. Crofton J, Douglas A: Chronic bronchitis and emphysema in Respiratory Diseases (Crofton J and Douglas A, eds) Blackwell 1981; pp 358.
 4. Dry PJ: Rapid detection of alpha-1-antitrypsin deficiency by analysis of PCR-induced TagI restriction site. *Hum Gen* 1991 Oct; 87:742-4.
 5. Erikson S: Pulmonary emphysema and a1-antitrypsin deficiency. *Acta ed*: 1964; 175, 197.
 6. Gagerhol MK: In Mittman, 1972, op. cit.
 7. Gishen P, Saunders AJS, Tobin NJ et al: Alpha 1-entitrypsin deficiency. The radiologic features of pulmonary emphysema in subjects of Pitype 2 and Pi type S2: A survey the British Thoracic Association *Clin Radiol* 1982; 33:371-80.
 8. Hepper RG, Mulm JR, Sheeman WC, et al: Roentgenographic study et chronic obstructive pulmonary disease by alpha-1-antitrypsin phenotype. *Mano Clin Proc* 1978; 53:166-174.
 9. Hird MF, Greenough A, Mielin-Vergani G, Mowat AP: Hyperinflation in children with liver disease due to alpha-1-antitrypsin deficiency *Ped Pulm* 1991; 11:212-6.
 10. Idell S, Cohen HB: Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Chest Med* 1983; 4:359-376.
 11. Jack CI, Evans CC: Three cases of alpha-1-antitrypsin defficiency in the elderly *Postgr Med J* 1991, Sept; 67:840-2.
 12. Kueppers F, Black LF: Alpha-1-antitrypsin and its deficiency *Am Revs Repts dis* 1974: 110:176-94.
 13. Κωνσταντόπουλος Σ, Παπαδάκης Εμ: Κλινική εικόνα και πρόγνωση της χρόνιας αποφρακτικής. Εκδόσεις της Ελληνικής Νευμονολογικής Εταιρείας Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια 1991, pp. 72-93
 14. Larrson C: Natural history and life expectancy in severe alpha-1-antitrypsin deficiency, *PiZ Acta Med Scand*. 1978; 204:345-351.
 15. Morse LO, Lebowitz DM, Knudson RJ, Burrows B: Relation of protease inhibitor phenotypes to obstructive pulmonary disease: Definition epidemiology and pathology in Bordow RA and Moser KM (eds) *Manual of clinical problems in pulmonary Medicine*. Little Brown 1991; pp: 219-223.
 17. Scharschmidt BF: Inherited, Infiltrative and Metabolic Disorders Involving the liver; In *textbook of Medicine: (Cecil, Wyngarden, Smith, Bennets eds) W.S. Saunders* 1992; 782-86.
 18. Senior RM, Kuhn: (III: The pathogenesis of emphysema in pulmonary diseases and disorders) Eds Fishman AP. *Mc Graw Hill* 1988; 1209-1218.
 19. Snider GL: Chronic Bronchitis and Emphysema. In: *Textbook of Respiratory Medicine (Eds Murray JF, Nadel JA) Saunders W.B. Company* 1988; 1078-1079.
 20. Tarjan E, Pitlik E: Theurapeutic possibilities in the management of antitrypsin deficient pulmonary emphysema *Orv Hatil*: 1991; 8:132, 1975-78 Senior 1988, 1981-82.
 21. Tomas GO, Jones MC: Alpha-1-antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema *Thorax* 1971; 26:488.
 22. Welsh NH, Guenter CA, Hammarstein JF: Precocious emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Adn. Int. Med*. 1971; 17:379.
 23. Woolck Ann J, Green W, Grockett A: Veno-arterial difference in a-1-antitrypsin level I. *Br Med J* 1972; 2:134.

Διαφραγματοκήλη Morgagni

Α. ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΣ, Λ. ΓΡΗΓΟΡΑΚΟΣ, Τ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΣ, Χ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ, Β. ΚΟΥΡΟΜΙΧΕΛΑΚΗΣ, Ε. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

Ιστορικό

Πρόκειται για άνδρα, ηλικίας 50 ετών, οδηγό εκσκαφέα.

Αιτία εισαγωγής: μικρή αιμόπτυση, δύσπνοια στη κόπωση προοδευτικά επιδεινούμενη.

Παρούσα νόσος: 3 επεισόδια μικρών αιμοπτώσεων το τελευταίο εξάμηνο, που αντιμετωπίστηκαν με συντηρητική αγωγή στο σπίτι. Δύσπνοια στη κόπωση από 5ετίας, προοδευτικά επιδεινούμενη. Κρίσεις δύσπνοιας σε ηρεμία και οιδήματα σφυρών από έτους. Ευαισθησία σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος.

Ατομικό αναμνηστικό: Αρτηριακή υπέρταση από 8ετίας, υπό φαρμακευτική αγωγή. Τραυματισμός αριστερής κατά γόνυ άρθρωσης προ 20ετίας, που εγκατέστησε δυσχέρεια βαδίσσεως.

Οικογενειακό αναμνηστικό: Ελεύθερο.

Συνήθεια και τρόπος ζωής: Έγγαμος, πατέρας 2 υγιών τέκνων, κάτοικος επαρχιακής πόλης. Βαρύς καπνιστής (60 ΡΥ), από ηλικίας 17 ετών.

Φυσική εξέταση

Γενική κατάσταση: Άτομο παχύσαρκο (Σωματικό βάρος 90 kg), σε σχετικά καλή γενική κατάσταση.

Αναπνευστικό σύστημα: Σαφής μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος άμφω. Στη βάση του δεξιού πνεύμονα, εξαλειψη του αναπνευστικού ψιθυρίσματος και βορβορυγμοί.

Κυκλοφοριακό σύστημα: Καρδιακοί τόνοι βύθιοι, χωρίς παθολογικά φυσήματα. Οιδήματα σφυρών.

Λεμφαδένες: αφηλάφητοι.

Κοιλία: μαλθακή ανώδυνη.

Ηπαρ-σπλήνας: αφηλάφητα.

Λοιπά συστήματα: χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Εργαστηριακά ευρήματα

Ht: 46%, Hb: 15 g%, Λευκά: 6.500/mm³ (Π: 58, Λ: 40, Η: 1, Μον: 1), Αιμοπετάλια: 182.000/mm³, ΤΚΕ: 6 mm. Γεν. Ούρων: ΚΦ. Σάκχαρο αίματος: 0,78 mg%, Ουρία: 0,26 mg%, Κρεατινίνη: 1,3 mg% (ΦΤ: έως 1,7), Ουρικό οξύ: 6,1 mg%, Χολερυθρίνη: 0,4 mg% SGOT: 11 IU, SGPT: 16 iu, LDH: 78, Διάσταση: 2010 (ΦΤ: έως 2.800), Κ: 4,3, Na: 138, Cl: 102, HBsAg: αρνητικό, Χρόνος Thrombofax: 29', Χρόνος Προθρομβίνης: 12'"/12' ", Αέρια αίματος: (FiO₂: 0,21) pO₂: 73 mm Hg, pCO₂: 37 mm Hg, pH: 7,41, BE: + 2,3, O₂-Sat: 95%. Σπυρομέτρηση: FVC: 3540 (87%), FEV₁: 3040 (86%) ΗΚΓ: Ατελής αποκλεισμός δεξιού σκέλους.

Ακτινολογικά ευρήματα από το θώρακα

— Στην α/α θώρακος (Face) (Εικ. 1) διαπιστώνεται ομοιογενής τμηματική πύκνωση στο δεξιό κάτω πνευμονικό πεδίο με σαφή όρια, ασαφοποιούσα το δεξιό καρδιακό χείλος. Αύξηση των ορίων της καρδιαγγειακής σκιάς.

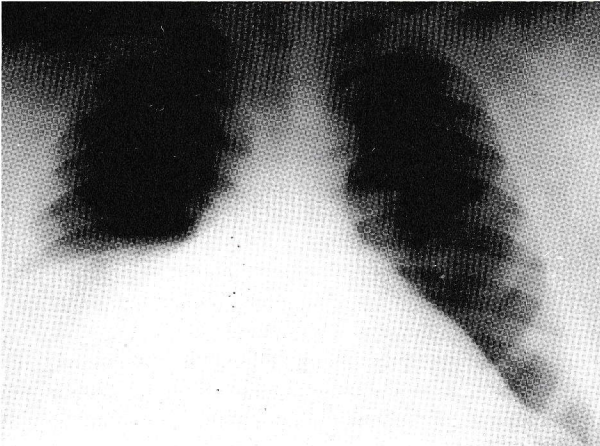
— *Τομογραφίες δεξιού ημιθωρακίου (τομές 5-12):* Ομοιογενής παρακαρδιακή σκίαση στις πρόσθιες τομές δεξιά.

— *Υπερηχοκαρδιογράφημα:* μέτρια διάταση δεξιών κοιλοτήτων.

Διαφορική διάγνωση

1. Νέο-εξεργασία πνεύμονος.

* Κ.Α.Α., Ν.Ν.Θ.Α.



Εικόνα 1:

- 1Α. Καλοήθης (αδένωμα)
- 1Β. Κακοήθης (βρογχογενής καρκίνος). (Υπέρ της διάγνωσης είναι η ηλικία, η καπνιστική συνήθεια, η κλινική εικόνα).
2. Πνευμονία (Εναντίον της διάγνωσης είναι η απουσία πυρετού, βήχα, απόχρεμψης και τα ευρήματα από τη γενική αίματος και τη ΤΚΕ).
3. Απόστημα (Ως επί πνευμονίας)
4. Υποδιαγραμματικό απόστημα (έλλειψη προδιαθεσικού παράγοντα και συμβατής κλινικής εικόνας)
5. Εχινόκοκκος κύστης (έλλειψη κλινικής μαρτυρίας εξωπνευμονικής εχινόκοκκίας).
6. Ανύψωση Ημιδιαγράμματος (eventration), μερική ή ολική.
7. Περικαρδιακή κύστη.
8. Υπεζωκοτική συλλογή (Υπέρ η μεγαλοκαρδία, κατά η μη απώθηση του μεσοθωρακίου).
9. Διαφραγματοκήλη (οισοφαγοκήλη, κήλη Bochdalek ή Morgagni).

Διαγνωστικοί χειρισμοί

- Εξετάσεις πτυέλων για *B. Koch*: αρνητικές
- Κυτταρολογικές πτυέλων: αρνητικές.
- Καλλιέργειες πτυέλων για κοινά μικρόβια: αρνητικές.
- Βρογχοσκόπηση: Δεξιό βρογχικό δέντρο: στένωση του στομίου του RB5 κατά 80%, ως εκ πίεσεως εκ των έξω. Λοιποί βρόγχοι και βλεννογόνος: ΚΦ. Καλλιέργεια και κυτταρολογικές εξετάσεις βρογχικών εκκρίσεων αρνητικές.
- Η αξονική τομογραφία έδειξε μεγάλη ποσότητα λίπους και εντερικών ελίκων εντός του προσθίου κάτω δεξιού πνευμονικού πεδίου. (Είσοδος εντέρου παρά την ξιφοειδή απόφυση του στέρνου) (Εικ. 2).

— Ο βαριούχος υποκλυσμός επιβεβαίωσε την παρουσία παχέος εντέρου εντός του θωρακικού κλωβού, στην οπισθοστερνική χώρα (Εικ. 3.4), ενώ η απλή α/α θώρακος, μετά τριήμερο από της εισαγωγής του ασθενούς απέκαλυψε εξαφάνιση της σκιάσεως (Εικ. 5).

Τελική διάγνωση

Διαφραγματοκήλη Morgagni

Συζήτηση

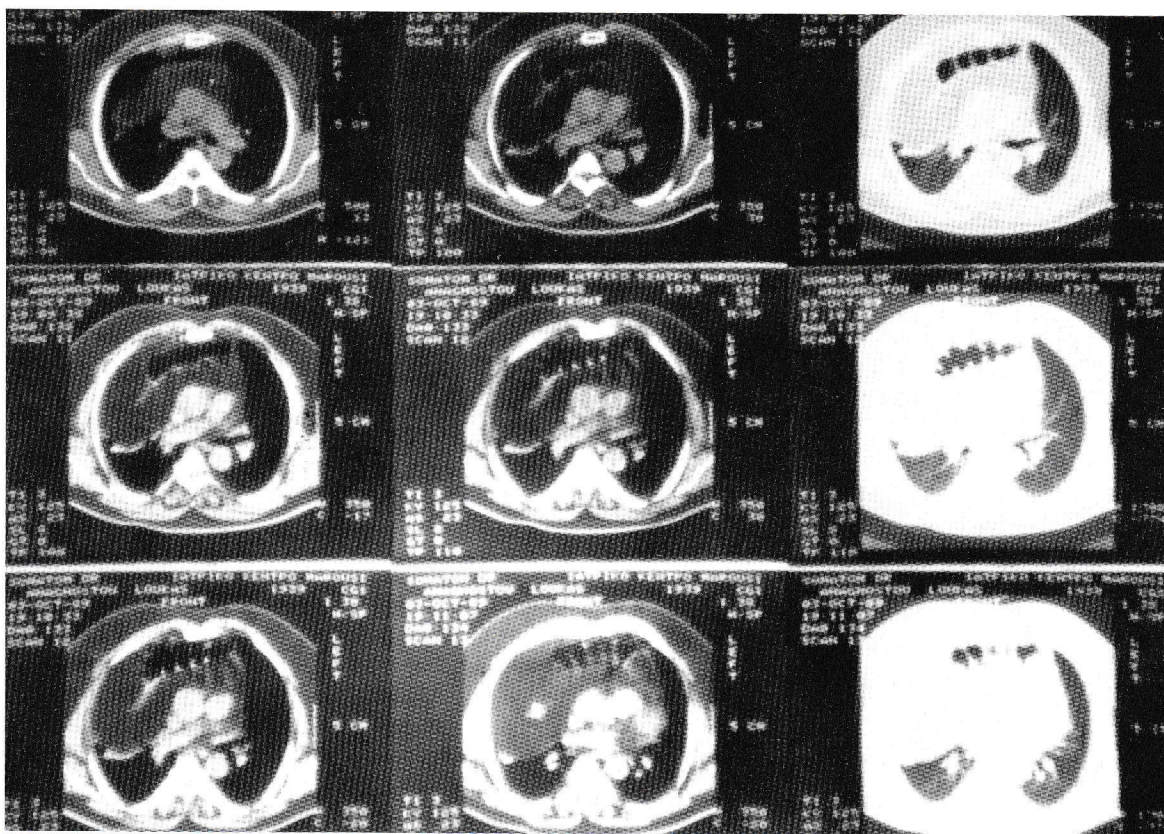
Αν και η διαφραγματοκήλη αποτελεί σχετικά συχνό πρόβλημα στους ενήλικες¹ και κυρίως στις παχύσαρκες ηλικιωμένες γυναίκες, με συχνότητα που υπερβαίνει το 40%², εν τούτοις, σε αντίθεση με τα νεογνά και τα παιδιά^{3,4}, σπανιότατα προκαλεί συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα.

Στις μεν συγγενείς διαφραγματοκήλες ο πιο συχνός τύπος είναι η κήλη Bochdalek^{5,6}, με συχνότητα 0.8/1000 γεννήσεις⁷, και συνήθως είναι αριστερά⁸, ενώ στις επίκτητες, η πλειοψηφία αυτών αφορά διαφραγματοκήλη μέσω του οισοφαγικού τρήματος και διακρίνεται σε 2 κύριους τύπους: τον τύπο I (Κατ'επολίσηση) και τον τύπο II (παραοισοφαγική), που είναι λιγότερο συχνή, αλλά αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα⁹. Μερικοί γιατροί περιγράφουν και τρίτο τύπο, το μεικτό, που όμως είναι απλά συνύπαρξη των δύο προηγούμενων. Μόλις το 3% των ασθενών που χειρουργούνται για οισοφαγοκήλη έχουν παραοισοφαγική κήλη. Η αιτιολογία της είναι ασαφής. Κατά κανόνα οι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί επί χρόνια, έτσι ώστε η διάγνωση του τύπου II της οισοφαγοκήλης είναι σπάνια σε άτομο κάτω των 40 ετών.

Στον τύπο I η φρενοοισοφαγική μεμβράνη είναι άθικτη και δεν υπάρχει αληθής περιτοναϊκός σάκκος, εντός του θώρακος, ενώ στον τύπο II υπάρχει έλλειμμα στη φρενοοισοφαγική μεμβράνη, που επιτρέπει την είσοδο ελεύθερου περιτοναϊκού σάκκου στη θωρακική κοιλότητα.¹⁰

Η οισοφαγοκήλη είναι συνήθως ασυμπτωματική, αποτελούσα τυχαίο ακτινολογικό εύρημα. Στους ενήλικες συνήθη ενοχλήματα είναι οπισθοστερνικό άλγος, αίσθημα καύσου, ερυγές που επιτείνονται κατά την κατάκλιση, δυσκαποσία, δυσάρεστο αίσθημα κατά το επιγαστριο, ενώ η αιμορραγία δεν είναι ασυνήθης.

Η κήλη μέσω του στερνοπλευρικού τριγώνου του Morgagni (ή σχισμής του Larrey) είναι σπάνια, με ποσοστό συμμετοχής μικρότερο από 10% επί συγγενούς διαφραγματοκήλης.⁹ Εμφανίζεται σπάνια στη παιδική ηλικία⁸ και στους ενήλικες¹¹, όπου οι λίγες περιπτώσεις



Εικόνα 2:



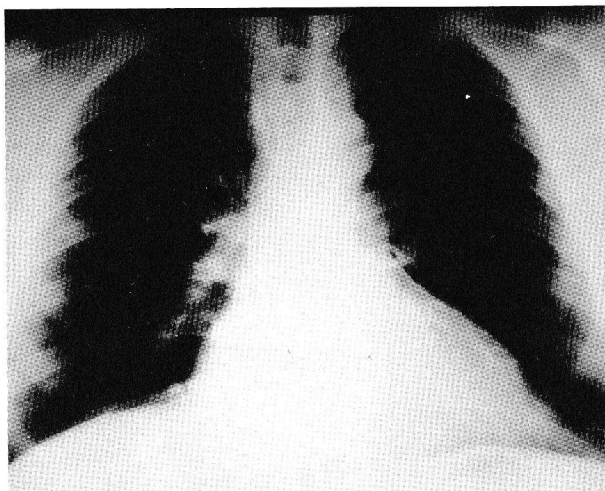
Εικόνα 3:



Εικόνα 4:

τήνουν να συμβούν σε παχύσαρκους, ως επί του ασθενούς της εργασίας αυτής, ή σε άτομα με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση¹¹. Είναι οπισθοστερνική, συνήθως

δεξιά και χαρακτηριστικά εμφανίζεται σαν μία στρογγύλη μάζα στη πρόσθια, δεξιά καρδιοφρενική γωνία¹². Η διαφραγματοκήλη Morgagni χαρακτηρίζεται σε αντίθεση με τη κήλη Bochdalek από την παρουσία ε-



Εικόνα 5:

ντός του θωρακικού κλωβού περιτοναϊκού σάκκου που συνήθως περιέχει επίπλου και λιγότερο συχνά στομάχο, έντερο ή ήπαρ, όταν η κήλη είναι ευρεία. Είναι ασυμπτωματική ή εκδηλώνεται παροδικά με αίσθημα πύεσης ή πόνο στον δεξιό πρόσθιο θώρακα, που αντανακλά στον ώμο¹³. Προφανώς τα συμπτώματα του ασθενούς της εργασίας μας δεν μπορούν να αποδοθούν στην διαφραγματοκήλη Morgagni, που απετέλεσε τυχαίο ακτινολογικό εύρημα, αλλά στη συνυπάρχουσα χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Η ακτινολογική εξέταση του θώρακα αποκαλύπτει, όπως στον ασθενή μας, στρογγύλη ομοιογενή σκίαση, με ή χωρίς αέρα, στη καρδιοφρενική γωνία^{8,11}.

Η διάγνωση της κήλης Morgagni είναι συνήθως προφανής αν μέσα στο σάκκο της κήλης βρίσκεται έντερο. Εάν όμως υπάρχει πρόπτωση μόνο του επίπλου ή του εγκαρσίου κόλου, το πρόβλημα γίνεται δυσκολότερο, λόγω απουσίας αερίων¹⁴.

Η διάγνωση τίθεται με τη βοήθεια βαριούχου υποκλυσμού, αξονικής τομογραφίας θώρακος και πνευμοπεριτόναιου. Στη περίπτωση της πρόπτωσης μόνο του επίπλου ή του εγκαρσίου κόλου ο βαριούχος υποκλυσμός θα αποκαλύψει ανύψωση του εγκαρσίου κό-

λου, ένα εύρημα κατ' εξοχήν διαγνωστικό.¹⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τούντας Κ: Επίτομος Χειρουργική Γ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1976.
2. Γαρδίκας Κ: Ειδική Νοσολογία Γ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1977.
3. Snider W, Greaney E: Congenital diaphragmatic hernia; 77 consecutive cases. *Pediatric Surgery*, 1985; 57:576-587.
4. Carter B, Waterston D, Aberdeen E: Hernia and eventration of the diaphragm in childhood. *Lancet* 1962; 31:656-659.
5. Slim M, Akel S, Baraka A, Mounla N: Congenital diaphragmatic hernia and eventration. *Anesth.* 1987; 9:55-69.
6. Krishna A, Bhatnagar V, Mitra D: Diaphragmatic Hernias in infants and children. *Pediatrics* 1986; 23:355-359.
7. Bock HB, Zimmermann JH: Study of selected congenital abnormalities in Pennsylvania US Public Health Reports. 1967; 82:446.
8. Seaton A, Seaton D, Leith Gordon A. Abnormalities and diseases of the diaphragm. In Crafton and Douglas respiratory diseases. Fourth Edition Blackwell Oxford, 1989.
9. Reed JO, Lang EF: Diaphragmatic Hernia in infancy. *Am. J. Roentgenol.* 1959; 82:437.
10. Low D and Hill L: Paraesophageal hiatal Hernia. In Sabiston and Spencer Surgery of the Chest. 5th edition W.B. Saunders. Philadelphia, 1990; 923.
11. Wyngaarden J and Smith L. The diaphragm in Cecil Textbook of medicine. 17th Edition. W.B. Saunders. Philadelphia. 1985.
12. Lillington G: Diaphragmatic abnormalities In: A diagnostic approach to chest diseases. Third Edition. Williams and Wilkins. Baltimore, 1987.
13. Betts RA: Subcostosternal diaphragmatic hernia. *Am. J Roentgenol.* 1956; 75:269.
14. Felson B. The diaphragm In: Chest Roentgenology, W.B. Saunders. Philadelphia. 1973.
15. Rogers. J and Leight T: Differential diagnosis of right cardiophrenic anglemasses. *Radiology.* 1953; 61:871.

Κλινικό πρόβλημα 5B

Γ. ΠΑΥΛΑΚΟΥ, Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΟΥ, Φ. ΒΛΑΣΤΟΣ, Α. ΡΑΠΤΗΣ

Ιστορικό

Γυναίκα 30 ετών, άγαμη, δημόσια υπάλληλος.

Συνήθειες: Καπνίστρια 20 ρ.γ., μέτρια χρήση αλκοόλ, όχι χρήση ναρκωτικών.

Κληρονομικό: Γιαγιά με TBC πνευμόνων προ διατίας, πατέρας με ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Ατομικό: Προ 5ετίας ηπατίτιδα Β, προ έτους νοσηλεία σε παθολογική κλινική με α/α θώρακος που παρουσίαζε νεφελοειδή σκίαση στο μέσο πνευμονικό πεδίο δεξιά και με θετική mantoux. Συστήθηκε αντιφυματική αγωγή την οποία δεν δέχθηκε η ασθενής.

Παρούσα νόσος: Από 3 μήνες ακανόνιστος πυρετός μέχρι 41°C που υφίεται με λήψη παρακεταμόλης. Από διμήνου βήχας παραγωγικός με μικρή ημερήσια ποσότητα βλεννώδους απόχρεμψης. Επίσης αναφέρει αδυναμία, καταβολή και απώλεια 12 kg το τελευταίο 3μηνο. Έλαβε για ένα 10ήμερο κοινή αντιβίωση και λόγω εμμονής του πυρετού έκανε α/α θώρακος. Λόγω παθολογικών ευρημάτων προσέρχεται στο ΝΝΘΑ.

Φυσική εξέταση: Άτομο αρτιμελές, με υπολειπόμενη θρέψη, ωχρό με καλή ψυχοδιανοητική κατάσταση.

Αναπνευστικό: Ικανοποιητική έκπτυξη ημιθωρακίων. Επίκρουση: σαφής πνευμονικός. Ακρόαση: μη μουσικοί μέσοι ρόγχοι στο μέσο και κάτω οπίσθιο ημιθωράκιο αμφοτερόπλευρα.

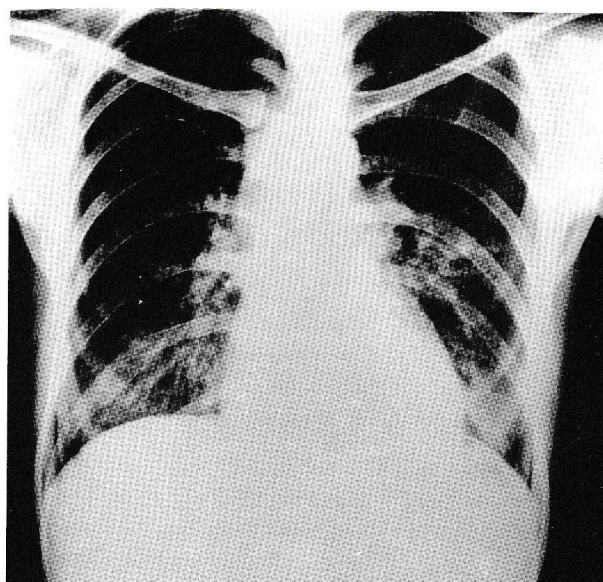
Κυκλοφορικό: Σφύξεις 120/min, Α.Π. 11/8 cm Hg, καρδιακοί τόνοι ευκρινείς, φυσημάτα δεν ανευρίσκονται.

Πεπτικό: Κοιλία μαλακή, ήπαρ και σπλην αφηλάφητα.

Λεμφαδένες: Δεν ψηλαφώνται.

Λοιπα συστήματα: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

α/α θώρακος: Ανομοιογενείς σκιάσεις με ασαφή όρια στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία άμφω με πιθανότητα ύπαρξης κοιλοτικών διαυγάσεων. (Εικόνα 1)



Εικόνα 1

Εργαστηριακά ευρήματα

Γεν. αίματος: Ht: 23%, Hb: 7 g/dl, λευκά: 3000/cm³, πολ.: 86%, λεμφ.: 7%, ΜΟΝ.: 7%, ΤΚΕ: 77 mm, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, υποχρωμία.

Σάκχαρο, ουρία, ηλεκτρολύτες, ηπατικός έλεγχος: φυσιολογικά.

Hb sAg: αρνητικός, αντί Hb Ag: θετικό (πολύ χαμηλός τίτλος).

Γεν. ούρων: Λίγα πυοσφαίρια, σπάνια ερυθρά: (3 δείγματα).

Απλή πτυέλων ΒΚ: Αρνητική (3 δείγματα).

Κυτταρολογική πτυέλων: Αρνητική (2 δείγματα).

Mantoux με 2 UPPD RT 23: Αρνητική.

Ανέυρεση HIV με ELISA: Θετικό.

Αέρια αίματος: PO₂ = 75 mm Hg, PCO₂ = 30 mm Hg, pH = 7,52.

- 1) πιθανές διαγνώσεις;
- 2) διαγνωστικοί χειρισμοί;
- 3) έναρξη θεραπευτικής αγωγής;

Κατά τη νοσηλεία

Έγιναν οι κάτωθι εξετάσεις:

Vidal και Wright: Αρνητικές, Fe ορού: 54 μg/dl, Ferritine: 876 ng/ml, IgA: 203, IgG: 2850, IgM: 363, T₃, T₄, TSH, CEA, AFP και test δρεπανώσεως: Όλα φυσιολογικά.

Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας: αύξηση των ορίων του δεξιού λοβού του ήπατος με φυσιολογική ηχογένεια και μικρή αύξηση των ορίων του σπληνός.

4 μέρες μετά την εισαγωγή έγινε ιολογικός έλεγχος, ο οποίος ήταν αρνητικός για γρίπη Α και Β, παραϊνφλουέντζα, αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, αδενοϊό, ψιττάκωση, μυκόπλασμα, πυρετό Q, παρωτίτιδα, ιλαρά, έρπητα ζωστήρα, κυτταρομεγαλοϊό.

10 ημέρες μετά την εισαγωγή έγινε έλεγχος υποπληθυσμών λεμφοκυττάρων: Τ λεμφοκύτταρα 16% 672/μl.

T₁: 38%, T₃: 64%, T₄: 22%, 147/μl, T₈: 28% 188/μl, T₄/T₈: 0,8. Τα συμπεράσματα ήταν μεγάλη ελάττωση των T₄ λεμφοκυττάρων.

Η α/α θώρακος παρέμεινε αμετάβλητη καθ' όλη την διάρκεια νοσηλείας όπως και τα αέρια αίματος.

Θεραπεία

Την 4η ημέρα από τους εισαγωγής: Ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη per os καθώς και amr τριμεθοπρίμη-κορτιμαξαζόλη (TRM-CMX) IV.

Την 13η ημέρα από τις εισαγωγής διακόπτεται η (TRM-CMX) λόγω αλλεργικού εξανθήματος.

Την 30ή ημέρα προτίθεται tab κετοκοναζόλης και tab αζιθοθυμιδίνης.

Την 35η ημέρα προστίθενται ιντερφερόνη και πενταμιδίνη IV.

Την 38η ημέρα διακόπτεται η ιντερφερόνη και χορηγείται AZT IV.

48 ημέρες μετά την εισαγωγή η ασθενής πεθαίνει από καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια.

Καθ' όλη την διάρκεια νοσηλείας ο πυρετός παραμένει υψηλός, συνεχίζεται η απώλεια βάρους, η αναιμία και η λευκοπενία. Λαμβάνει συνολικά 15 μονάδες αίματος. Μετά θάνατον ήρθαν καλλιέργειες πτυέλων θετικές για μυκοβακτηρίδια φυματίωσης ανθρωπίου τύπου ευαίσθητα σε όλα τα συνήθη αντιφυματικά φάρμακα. Οι καλλιέργειες ούρων για ΒΚ ήταν αρνητικές.

Διαφορική διαγνωστική

Οι πιο συνηθισμένες παθήσεις που παρουσιάζονται σε ασθενείς με AIDS είναι η πνευμονίτιδα από *Pneumocystis carinii*, οι μυκοβακτηριώσεις *Στρεπτόκοκκος*, *Σταφυλόκοκκος*, *Αιμόφιλος* και *ψευδομονάδα*, η πνευμονίτιδα από *Κυτταρομεγαλοϊό (CMV)* και διάφορες μυκητιάσεις από *κρυπτόκοκκο*, *κάντιντα*, *νεοπλασίες*, *συνηθέστερες των οποίων είναι το σάρκωμα Kaposi* και τα *Non-Hodgkin λεμφώματα* όπως επίσης και διάφορες διάμεσες πνευμονίτιδες (μη ειδικές). (Resp. Med. by Brewis, Gibson & Geddes 1990).

Αναφέροντας τα υπέρ και τα κατά για την κάθε πάθηση από τις ανωτέρω συγκρίνοντας με την περίπτωση μας, αρχίζουμε με την πνευμονίτιδα από *Pneumocystis carinii*.

— Η ακτινογραφική εικόνα του θώρακος με τις διάχυτες σκιάσεις άμφω στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία.

— Η μη συχνή εμφάνιση πλευριτικών συλλόγων.

— Η μικρή ποσότητα των πτυέλων και η λευκοπενία καθώς και

— Η μακρά διάρκεια των συμπτωμάτων πριν την εμφάνιση (Radiology 1990/175/723), (AIDS Patient Care/June 1989/5).

Στα κατά για τη διάγνωση αυτή μπορούν να αναφερθούν:

— Τα σαφή ευρήματα από τη φυσική εξέταση της ασθενούς.

— Η μη επέκταση των ακτινολογικών ευρημάτων και η μη ανταπόκρισή της στην κατάλληλη θεραπευτική αγωγή (TMΠ, SMX). (Resp. Med. 1990, 944).

Συνεχίζοντας την διαφοροδιαγνωστική λίστα αναφέρουμε τις μυκοβακτηριώσεις και πρώτο το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

Στα υπέρ εδώ μπορούν να αναφερθούν:

— Οι διάχυτες σκιάσεις στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία και

— Η βραδεία εξέλιξη των ακτινολογικών αλλοιώσεων, καθώς και

— Η προ έτους διάγνωση της tbc, με θετικό δερμ. test και τώρα εμφάνιση α/α σημείων συμβατών με tbc και αρνητικό δερμ. test (reactivation). (Chest 1990/98/5/1051, ARRD 1987/135/504, ARD 1987/136/492).

Στα κατά για τη διάγνωση της φυματίωσης είναι:

— Η μη ύπαρξη εξωθωρακικών εντοπίσεων, αν και το περιστατικό δεν ερευνήθηκε επαρκώς προς αυτή την κατεύθυνση (μόνο β.κ. ούρων αρνητική) και

— Η μη ανταπόκριση στο θεραπευτικό σχήμα.

Για τα άτυπα μυκοβακτηρίδια (*avium*, *kansasii*), μπορούμε να αναφέρουμε στα υπέρ για τη διάγνωση αυτών:

— Την ακτινολογική εικόνα και τα συμπτώματα τα

οποία δεν είναι ειδικά

— Την μεγάλη συνήθως διάρκεια των συμπτωμάτων, και βέβαια

— Την μη ανταπόκριση στα αντιφυματικά φάρμακα, ενώ

Στα κατά για την διάγνωση:

— Την συνήθως διάσπαρτη νόσο με συχνότερα προβλήματα από το γαστρεντερικό (διάρροιες κ.λπ.), και το ήπαρ. (ARRD/1987/136/493, Resp. Med. 1990, 953).

Για τις βακτηριδιακές λοιμώξεις, οι οποίες είναι αρκετά συχνές μπορούμε να αναφέρουμε στα υπέρ:

— Τα ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση (μη μουσικοί στα μέσα και κάτω άμφω), ενώ στα κατά:

— Την ακτινολογική εικόνα του θώρακος με λοβώδεις συμπαγείς εικόνες,

— Τα πυώδη πτύελα με λευκοκυττάρωση που έχουν με συνήθως στις λοιμώξεις από βακτηρίδια και δεν υπάρχουν στην ασθενή μας (Radiology 1990/175/723, AIDS Patient Care, June 1989/5).

Για την πνευμονίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επίσης, μπορούμε να αναφέρουμε στα υπέρ για την διάγνωση αυτή:

— Την ακτινογραφία θώρακος και την κλινική εικόνα, η οποία ομοιάζει με την *P. carinii* με την οποία συχνά και συνυπάρχει, ενώ στα κατά

— Την συχνή αμφιβληστροειδίτιδα, καθώς και την ηπατίτιδα και κολίτιδα που εμφανίζονται στην πνευμονίτιδα του κυτταρομεγαλοϊού (Resp. Med. 1990, 952).

Τώρα για την ομάδα των μυκητιάσεων, αναφέρουμε στα υπέρ:

— Μόνο τα γενικά συμπτώματα, αν και μη ειδικά, με κύριο τον παρατεινόμενο πυρετό παρά τα διάφορα φάρμακα και στα κατά

— Την ακτινογραφία θώρακος με τις συχνές εντοπισμένες σκιάσεις με ασαφείς όζους, καθώς και

— Τις συχνές πλευριτικές συλλογές, κοινά γνωρίσματα των μυκητιάσεων που όμως δεν υπάρχουν στην ασθενή μας. (AIDS Patient care/Dec 1990/97, Radiology 1990/175/725).

Στις νεοπλασίες τώρα με το σάρκωμα Kaposi και το Non-Hodgkin λέμφωμα αναφέρουμε γενικά:

— Τις διάσπαρτες οζιδιακές σκιάσεις στην α/α θώρακος, καθώς

— Τις συχνές πλευριτικές συλλογές (συνήθως αιμορραγικές στο σάρκωμα Kaposi), στα κατά για τη διάγνωση αυτών. (AJR 1987/148/25, Radiology 1986/161/87, Res. Med. 1990/754).

Τέλος για την μη ειδική διάμεση πνευμονίτιδα (η LIP συνήθως στα παιδιά), αναφέρουμε στα υπέρ:

— Τα ακτινογραφικά του θώρακος και τα γενικά κλινικά τα οποία είναι κοινά με την *P. carinii*, ενώ στα κατά την

— Συνήθη διάλυση ή σταθεροποίηση της πνευμονίτιδος αφ' εαυτής σε ταχύ σχετικά χρονικό διάστημα. (AJR 1987/149/265, An. Int. Med. 1987/107/7).

AIDS και φυματίωση

Η TBC είναι μία πολύ συχνή νόσος σε άτομα που είναι φορείς ή πάσχουν από AIDS.

Πολλές υποθέσεις έχουν γίνει για να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο.

Κατ' αρχήν είναι γνωστό ότι η μειωμένη δραστηριότητα των T-helpers λεμφοκυττάρων που εμφανίζεται στα άτομα αυτά προκαλεί διαταραχή στην λειτουργία των μακροφάγων, των κυττάρων δηλαδή που ουσιαστικά παρεμποδίζουν την εξέλιξη της μόλυνσης από μικρόβιο της Φυματίωσης σε νόσηση¹. Έτσι άτομα που έχουν προσβληθεί από τον HIV έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης TBC.

Διάφορες μελέτες που έγιναν στις ΗΠΑ επιβεβαιώνουν την αυξημένη συχνότητα της TBC σε ασθενείς με AIDS. Έτσι βρέθηκε ότι οι πολιτείες που είχαν αυξημένο αριθμό σθενών με AIDS είχαν αυξημένο αριθμό ασθενών με TBC. Επίσης οι κοινωνικές ομάδες που είχαν αυξημένη TBC ήταν οι ίδιες με αυτές που είχαν αύξηση AIDS².

Η πιο σημαντική απόδειξη αυξημένης TBC σε άτομα με AIDS είναι η μελέτη μιας ομάδας από 519 ναρκομανείς στη Νέα Υόρκη που παρακολουθήθηκαν από το 1984 έως το '86. 12 από τους 279 που έγιναν φορείς ή νόσησαν από AIDS ανέπτυξαν TBC. Κανένας δεν ανέπτυξε TBC από τους 240 που δεν μολύνθηκαν από τον HIV³.

Όσον αφορά την κλινική εικόνα ασθενών με AIDS και TBC υπάρχουν αρκετές αναδρομικές μελέτες⁴ που έγιναν σε νοσοκομεία των ΗΠΑ και δίνουν αρκετές πληροφορίες γύρω από το θέμα. Φαίνεται λοιπόν ότι η TBC σε τέτοιους ασθενείς προηγείται συνήθως των λοιμώξεων με ευκαιρικά μικρόβια μπορεί όμως να συνυπάρχει ή να ακολουθεί μία τέτοια λοίμωξη. Από 1090 περιπτώσεις TBC που αναφέρθηκαν στη Φλώριδα των ΗΠΑ σε άτομα με AIDS, η διάγνωση της TBC προηγήθηκε της διάγνωσης των AIDS περισσότερο από ένα μήνα σε 62 περιπτώσεις (ποσοστό 57%), η διάγνωση τέθηκε τον ίδιο μήνα σε 30 περιπτώσεις (28%) και ακολούθησαν την διάγνωση του AIDS περισσότερο από ένα μήνα μόνο 17 περιπτώσεις (16%)⁴.

Η ακτινολογική εικόνα συνήθως είναι αυτή άτυπης διηθήσεως κάτω λοβών, εικόνα διάχυτης διάμεσης πνευμονοπάθειας και διόγκωση πύλης ή παρατραχειακή λεμφαδενίτιδα είναι συχνές εικόνες.

Πολλές φορές είναι δυνατόν να υπάρχουν θετικές καλλιέργειες πτυέλων για μυκοβακτηρίδιο της φυμα-

τίωσης με αρνητική α/α θώρακα⁵.

Η διάγνωση αποτελεί συχνά ένα μεγάλο πρόβλημα γιατί τα γενικά συμπτώματα της TBC μπορεί να οφείλονται και σε άλλη νόσο που συνοδεύει το AIDS, η ακτινολογική εικόνα συνήθως είναι άτυπη και είναι πολύ συχνή η εξωπνευμονική φυματίωση χωρίς ειδικά συμπτώματα. Έτσι οι διαγνωστικοί χειρισμοί περιλαμβάνουν εκτός από την α/α θώρακος και την mantoux, πτύελα για B. Koch που αρκετές φορές μπορεί να είναι θετικά με αρνητική α/α θώρακος. Σε αρνητική απόχρηψη αλλά υποψία TBC πρέπει να γίνεται βρογχοσκόπηση, lavage και διαβρογχική βιοψία. Το lavage έχει βρεθεί ότι βοηθάει πιο συχνά στη διάγνωση απ' ό,τι η διαβρογχική βιοψία χωρίς όμως να μειώνει την αξία της βιοψίας⁵.

Η θεραπεία περιλαμβάνει τα τρία γνωστά αντιφυματικά INH, RFM, PZ για 9 μήνες με συχνό follow-up μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. Η ETB μπορεί να προστεθεί στη θεραπεία αν αναμένεται ανθεκτικότητα στην INH ή έχει προσβληθεί το ΚΝΣ. Μερικοί προτείνουν συνέχιση INH-RFM για 12 μήνες και άλλοι την χορήγηση INH για όλη την υπόλοιπη ζωή των ασθενών. Αν η INH η RFM δεν περιλαμβάνονται στη θεραπεία τότε πρέπει να συνεχίζεται για 18 μήνες¹⁶. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με AIDS και TBC απαντούν καλά στην αντι-TBC αγωγή.

Σε άτομα που έχουν προσβληθεί από μυκοβακτηρίδιο ανίμν που είναι πολύ συχνό η θεραπεία είναι δύσκολη, τα φάρμακα εμφανίζουν μεγάλη τοξικότητα και τα θεραπευτικά σχήματα γενικά δεν αποδίδουν. Η θεραπεία περιλαμβάνει τέσσερα έως έξι φάρμακα και τα προτεινόμενα σχήματα είναι:

- α) INH, ETB, clofazamine, rifabutin
- β) προσθήκη το προηγούμενο cycloserine, PZ, ami-

kacin.

Τα νεώτερα και πιο ελπιδοφόρα σχήματα περιλαμβάνουν: amikacin-ciprofloxacin-imipenem/cilavtin ή ciprofentine/amikacin.

Όσον αφορά την πρόληψη, ασθενείς με AIDS ή φορείς πρέπει να υποβάλλονται σε mantoux και α/α θώρακος. Αν η mantoux είναι θετική ή υπάρχει ιστορικό θετικής mantoux στο παρελθόν δίνεται INH για 12 μήνες ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control: Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:492-496.
2. Millar JW, Horne NW: Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet* 1979; 1:1176-1178.
3. Stonemurmer RL, Des jarlais D, Milberg J et al: Evidence for a causal association between HIV infection and increasing tuberculosis incidence in New York city. Presented at the Third International Conference on Acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS) Washington DC June 1987; 1-5.
4. Centre for Disease control: Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - Florida *MMWR* 1986; 35:587-90.
5. Pitchenik AE, Rubinson A: The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131:393-396.
6. Pitchenik AE, Fertel D, Bloch A, Mycobacterial Disease: Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Prevention clinics in chest medicine No 3, Sept. 1988.

Φυματίωση προστάτη σε ασθενή με ηπατίτιδα Β

Κ. ΖΑΧΑΡΙΑΣ, ΣΤ. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ, Γ. ΠΟΛΙΤΗΣ, Κ. ΜΠΑΡΛΑΣ

Ιστορικό

Ασθενής ηλικίας 38 ετών προσήλθε για εξέταση, επειδή παρατήρησε από μηνός μείωση του όγκου του σπέρματός του και μείωση (έως κατάργηση) της ακτίνας ούρησης.

Συνήθειες: Καπνιστής 30 ρ.γ., τα τελευταία χρόνια 40 τσιγάρα/ημέρα.

Κληρονομικό ιστορικό: Ελεύθερο.

Ατομικό ιστορικό: Ατροφία των μυών προσθίας επιφανείας της κνήμης άμφω, με ιπποποδία, από πολυομελίτιδα σε παιδική ηλικία. Από διαιτίας, άτυπα κοιλιακά άλγη, μάλλον κωλικοειδή, υπερηβικώς ιδίως αριστερά που απεδόθησαν σε κολίτιδα. Η ουρολογική εξέταση με δακτυλική ψηλάφηση του προστάτη, απέβη αρνητική. Προ 10μήνου, πυρετός έως 38°C για 20 ημέρες, με ρινίτιδα, παροξυντικό παραγωγικό βήχα, καταβολή και αδυναμία. Τα συμπτώματα αυτά απεδόθησαν σε λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού. Η φυσική εξέταση του αναπνευστικού και των λοιπών συστημάτων ήταν αρνητική. Ο εργαστηριακός έλεγχος (γεν. αίματος, γεν. ούρων - ΤΚΕ - ηπατικός κύκλος), ήταν στα φυσιολογικά όρια.

Η ακτινογραφία θώρακα ήταν αρνητική.

Το υπερηχογράφημα ήπατος - χοληδόχου - νεφρών, ήταν αρνητικό. Έγινε δερμοαντίδραση Mantoux 2 UI PPD και ήταν θετική (22 mm).

Φυσική εξέταση

Άτομο με καλή όψη, σχετικά παχύσαρκο (ύψους 1,76 μ. και βάρους 95 kgr). Χωρίς παθολογική σημειολογία από το αναπνευστικό και κυκλοφορικό σύστημα.

Δεν παρατηρήθηκαν κυάνωση, οιδήματα, πληκτροδακτύλια, δερματικές βλάβες.

Δεν ψηλαφήθηκαν λεμφαδένες.

Πεπτικό: Μόλις ψηλαφητό ήπαρ.

Ουροποιογεννητικό: Κατά την δακτυλική εξέταση του προστάτη από το ορθό, διαπιστούται σκληρία του δεξιού προστατικού λοβού («bonny hart» σκληρία).

Εργαστηριακά ευρήματα

Γεν. Αίματος: Ht: 50,5%, Hb: 16, 1 gr/dl.

Λευκά Αιμοσφ.: 8700/κκχ (Πολυμ: 62, Λεμφ.: 33, Μεγ. Μον: 4, Ηωσιν.: 1).

Αιμοπετάλια: 130.000/κκχ. ΤΚΕ: 8 mm 1η ώρα.

Ουρία: 37 mg/dl, *Σάκχαρο:* 95 mg/dl *Ουρικό οξύ:* 5,6 mg/dl. *Χολερυθρίνη ολική:* 0,68 mg%, *SGOT:* 36 Mon. *SGPT* 39 Mon. (Φ.Τ. από 2-12).

Αλκαλ. Φωσφατάση: 23 μον. (Φ.Τ. έως 48). *Όξινος φωσφατάση:* 10,8 μον. (Φ.Τ. έως 11).

Προστατική όξινος φωσφατάση: 2,5 μον. (Φ.Τ. έως 4).

Γεν. Ούρων: ε.β. 1018. *Πυοσφαίρια:* 4-6 κ.ο.π. Χωρίς ερυθρά - λευκά - άλατα - κυλίνδρους.

Αυτραλιανό αντιγόνο: Θετικό.

Ακτινογραφία θώρακα: Αρνητικό.

Διαφορική διάγνωση

— *Μίτωση προστάτη*

Υπέρ: Ψηλαφητή σκληρία

Κατά: Ηλικία.

— *Φυματίωση προστάτη*

Υπέρ: Ψηλαφητή σκληρία, θετική Mantoux.

Κατά: Αρνητική ακτινογραφία θώρακα.

— *Κοκκιωματώδης προστατίτιδα*

Υπέρ: Άλγη υπερηβικώς, ψηλαφητή σκληρία.

Κατά: Παλιότερη αρνητική εξέταση προστάτου.

— *Λιθίαση προστάτη*

Υπέρ: Ψηλαφητή σκληρία.

Κατά: Πυελογραφία αρνητική.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η ψηλαφητή σκληρία του προστάτη είναι κοινό εύρημα· η τελική διάγνωση τίθεται μόνο με βιοψία.

Διαγνωστικοί χειρισμοί

A. Διερεύνηση ηπατικής νόσου

1. Δείκτες ηπατίτιδας

- Anti Hbc θετικό
- Hbe Ag Αρνητικό
- Anti Hbs Αρνητικό
- Anti-Hbe θετικό.

2. Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων

Εντός φυσιολογικών ορίων

3. Βιοψία ήπατος

Η μικροσκοπική εξέταση του ιστοτεμαχιδίου ήπατος μήκους 3 cm, έδειξε έντονες αλλοιώσεις χρονίας ηπατίτιδας λοβιδιακού τύπου (chronic lobular hepatitis).

Οι αλλοιώσεις συνοδεύονται από εκτεταμένη παρουσία ground glass κυττάρων ενδεικτικών της παρουσίας Αυστραλιανού αντιγόνου.

Κακοήθης νεοπλασματική εξεργασία δεν παρατηρήθηκε.

B. Διερεύνηση σκληρίας του προστάτη

1. Ακτινογραφία θώρακα: Αρνητική

2. Απλή εξέταση ούρων για *B. Koch* (3 φορές): Αρνητική.

3. Απλή εξέταση σπέρματος για *B. Koch*: Αρνητική.

4. Κυτταρολογική ούρων: Αρνητική.

5. Απλή νεφρών - Ενδοφλέβιος πυελογραφία - Κυστεογραφία: Χωρίς ευρήματα.

6. Υπερηχογράφημα νεφρών - όρχεων: Οι νεφροί εντός του φυσιολογικού ως προς το μέγεθος και σύσταση με σαφή διαφοροποίηση φλοιώδους - μυελώδους μοίρας. Δεν σημειούται διάταση του πυελοκαυκκλικού συστήματος.

Όρχεις φυσιολογικοί σε μέγεθος και σύσταση: Δεν σημειούται διόγκωση της επιδιδυμίδος αμφοτερόπλευρα. Μικρή κύστη 3 mm στη κεφαλή της δεξιάς επιδιδυμίδος.

7. Διορθρικό υπερηχογράφημα προστάτη: Προστάτης φυσιολογικός σε μέγεθος κα σύσταση με κατά τόπους ελαττωμένη ηχογένεια του παρεγχύματος ως επί προστατίτιδος. Δεν σημειούται διόγκωση σπερματοδόχων κύστεων.

8. Βιοψία προστάτη με βελόνη: Κυλινδρικά ιστοτεμάχια με χρώμα λευκωπό. Σε πρώτη φάση διαγνώσθηκε νεκρωτική εν μέρει κοκκιωμάτωση με χαρακτηριστικές συμβατούς με αυτούς της φυματίωσης. Επειδή όμως είναι γνωστό ότι στον προστάτη μπορεί να αναπτυχθεί κοκκιωματώδης προστατίτιδα έγινε ειδική χρώση Zie-

hl-Neelsen.

Διαπιστώθηκαν μυκοβακτηρίδια σε στενή σχέση με τα κοκκίωματα και την νέκρωση, στοιχείο που αποδεικνύει τη φυματιώδη αιτιολογία της νόσου.

Τελική διάγνωση

Φυματίωση προστάτη και Ηπατίτιδα Β.

Συζήτηση

Η φυματίωση του γεννητικού συστήματος στον άνδρα είναι κυρίως απότοκος φυματικής βλάβης των νεφρών. Ο Medlar^{1,3} με τις παρατηρήσεις του σε ασθενείς με φυματίωση του ουροποιογεννητικού συστήματος υποστηρίζει ότι η γεννητική προσβολή στον άνδρα γίνεται κατ' ευθείαν από τα ούρα. Εν τούτοις αναφέρει ότι στο 11% των περιπτώσεων η προσβολή του γεννητικού συστήματος ήταν απευθείας αιματογενής, χωρίς να πάσχουν οι νεφροί.

Η επιδιδυμίδα είναι η συνηθέστερη εμφάνιση της φυματίωσης του γεννητικού συστήματος στον άνδρα^{1,2}.

Ακολουθούν σε συχνότητα η εντόπιση στους όρχεις και στον προστάτη.

Περιπτώσεις φυματίωσης της ουρήθρας και του πέους έχουν περιγραφεί, αλλά είναι σπάνιες.

Οι άνδρες με φυματίωση του γεννητικού συστήματος συνήθως είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων και ευρημάτων. Σε πολλούς ασθενείς, υπάρχει ψηλαφητή μάζα στο πάσχον όργανο που στο 20-40% των περιπτώσεων είναι επώδυνη⁴. Η στειρότητα είναι πολύ συχνά το αποτέλεσμα της φυματικής προσβολής του αναπαραγωγικού συστήματος στον άνδρα. Οι Sole-Balcells, Jimenez-Cruz συνεργάτες¹ ταξινόμησαν τους άνδρες με γεννητική φυματίωση σε τρεις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα περιλαμβάνονται αυτοί που είχαν παθολογική πυελογραφία και δεν είχαν ευρήματα κατά την εξέταση των γεννητικών τους οργάνων (δακτυλική, ψηλάφηση οσχέου). Στην δεύτερη ομάδα ανήκουν αυτοί που είχαν παθολογική πυελογραφία και μία ή περισσότερες ψηλαφητές μάζες στα γεννητικά όργανα. Στην τρίτη ομάδα κατέταξαν αυτούς που είχαν φυσιολογική πυελογραφία και ψηλαφητή μάζα γεννητικών οργάνων. Το 25% των ασθενών της πρώτης ομάδας (παθολογική πυελογραφία αρνητική εξέταση γεννητικών οργάνων) είχε φυσιολογικό σπέρμα, ενώ οι υπόλοιποι ήταν στείροι. Όλοι οι ασθενείς των άλλων δύο ομάδων ήταν στείροι.

Η παρατήρηση αυτή των εκσεσημασμένων αλλοιώσεων της ποιότητας του σπέρματος των ασθενών αυτών ερμηνεύει την μεγάλη συχνότητα της στειρότητας

των ανδρών με φυματίωση του γεννητικού συστήματος.

Η διάγνωση γίνεται με βιοψία και καλλιέργεια για *B. Koch* των τεμαχιδίων που λαμβάνονται από την μάζα των γεννητικών οργάνων (προστάτη, επιδιδυμίδας)^{2,5}.

Επειδή διάφορα σαπρόφυτα (όπως *M. Smegmatis*) μπορεί να οδηγήσουν στον σχηματισμό κοκκιωμάτων στα γεννητικά όργανα του άνδρα καλό είναι να αναμένονται οι καλλιέργειες για επιβεβαίωση της φυματικής αιτιολογίας της βλάβης².

Στην φυματική προστατίτιδα η διάγνωση μπορεί να τεθεί και με καλλιέργεια του σπέρματος. Επίσης έχει περιγραφεί και η δυνατότητα μετάδοσης της φυματίωσης με το σπέρμα όταν πάσχει ο προστάτης^{1,3}.

Είναι γνωστό ότι:

Η εξωπνευμονική φυματίωση αντιμετωπίζεται σήμερα, με τα ίδια θεραπευτικά σχήματα και για ίδιο χρόνο με την πνευμονική φυματίωση (είναι δυνατόν, στην εξωπνευμονική φυματίωση η θεραπεία να παραταθεί έως τους 12 μήνες⁶).

Από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα (SM, INH, RFM, EMB, PZ), τα INH, PZ είναι ηπατοτοξικά. Ο συνδιασμός δύο ηπατοτοξικών φαρμάκων, μπορεί να αυξήσει την τοξική τους επίδραση⁷.

Η INH περιλαμβάνεται σε όλα τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα, ακόμη και αν υπάρχει πρωτοπαθής ανοχή στο φάρμακο.

Εάν στο θεραπευτικό σχήμα δεν περιλαμβάνεται η RFM, τότε η χρονική διάρκεια αγωγής παρατείνεται πλέον των εννέα μηνών.

Αποδεκτά σχήματα μακράς διαρκείας που δεν περιέχουν ριφαμπικίνη είναι τα:

α) 2 μήνες SM, INH, T/10 μήνες INH, T (θειακεταζόνη)

β) 2 μήνες SM, INH, EMB/10 μήνες INH, EMB

γ) 2 μήνες SM, INH, PAS/10 μήνες INH, PAS⁶.

Η INH έχει σαφώς ενοχοποιηθεί για ηπατοτοξική βλάβη. Σε 1% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο αναπτύσσεται ίκτερος και σε 10% περίπου, μικρότερη ανικτερική βλάβη. Περίπου το 10% των ασθενών που αναπτύσσουν ίκτερο, πεθαίνουν⁷.

Η ηπατική βλάβη εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς που παίρνουν μόνο HNH ή INH και RFM από εκείνους που παίρνουν INH+SP.

Η ηπατοτοξικότητα της INH σχετίζεται με την ηλικία^{7,80}. Σε νέους ενήλικες 20-35 ετών, παρουσιάζεται ηπατική βλάβη σε ποσοστό 0.5% των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο. Το ποσοστό διπλασιάζεται για την ηλικία 35-50 ετών και φθάνει το 3% σε ηλικίες άνω των 50 ετών.

Οι χρόνιοι ασυμπτωματικοί φορείς Αυστραλιανού Αντιγόνου (HBs Ag), μπορούν να λάβουν INH, χωρίς κίνδυνο αύξησης των τρανσαμινασών⁷.

Σε μελέτη κατάταξης φαρμάκων που δίδονται σε ασθενείς με ηπατική βλάβη σε ομάδες επικινδυνότητας,

διακρίνονται ομάδες «υψηλού, περιορισμένου και χαμηλού κινδύνου». Η INH και PAS κατατάσσονται στην ομάδα χαμηλής επικινδυνότητας. Η κατάταξη των φαρμάκων έχει σχέση με την διαδικασία απέκκρισής τους⁹.

Η RFM προκαλεί ηπατίτιδα στο 1% περίπου των ασθενών, όπως επίσης και αύξηση της χολερυθρίνης^{7,10}.

Έχοντας υπ' όψη τα παραπάνω, το θεραπευτικό μας σχήμα περιέχει από τα πρωτεύοντα SM, EMB, και την INH. Επειδή όμως υπάρχει το σχετικά απρόβλεπτο της αγωγής (ηπατοτοξικό φάρμακο σε ασθενή με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα), προστέθηκε και τέταρτο φάρμακο από τα δευτερεύοντα (PAS).

Διαμορφώθηκε τελικά το σχήμα.

Στρεπτομυκίνη (SM) 1 gr/ημέρα, για το πρώτο διήμερο.

Ισονιαζίδη (INH) 300 mg/ημέρα,

Εθαμβουτόλη (EMB) 1400 mg/ημέρα και

Παρααμινοσαλικυλικό οξύ (PAS) 1 gr/ημέρα.

Ο ασθενής σήμερα, έξι περίπου μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, συνεχίζει με INH, EMB και PAS και οι τιμές των εργαστηριακών παραμέτρων παραμένουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Allan J, Weinstein: Genitourinary Tuberculosis. In: Tuberculosis. David Schlossberg (edr) 2nd edition. Springer - Verlag, New York, 1988; 109-117.
- Βλαστός ΦΚ: Εξωπνευμονική φυματίωση. Πρακτικά Συμποσίου «Φυματίωση». Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών. Αθήνα, 1988: 48-53.
- Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS et al: Genitourinary Tuberculosis: Clinical Features in a General Hospital Population. Amer J Med. 1977; 63:410-420.
- Gow JG, Barbosa S: Genitourinary Tuberculosis. A study of 1117 Cases over a period of 34 years. Br. J. Urol. 1984; 56:449-455.
- Emanuel Wolinsky: Tuberculosis. In: Cecil Textbook of Medicine. James B. Wyngaergen, Lloyd H. Smith (eds) 18th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1988; 303:1689-1692.
- Θέσεις Ομοφωνίας για την φυματίωση στην Ελλάδα. Ε.Ε.Κ.Φ.Ν.Α.Σ., 1990.
- Schlossberg David: Tuberculosis Second Edition 1988; 164-166.
- Kopanoff DE, Snider DE, Caras GS: Isoniazid - Related Hepatitis. Am Rev Res Dis Volume 117, 1978; 991-1001.
- Bircher S: Hepatic Drug Disposition in Liver Disease: Consequences for Dosage Adjustments Clinical Hepatology: 45-51.
- Cirling DS, Hitze KL: Adverse reaction to rifampicin Bulletin of the World Health Organization 1979; 57(1):45-49.

Bronchogeril®

anhydrous theophylline

κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης

φυσική πνοή

200 mg

300 mg

400 mg

ΝΕΕΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ

BRONCHOGERIL THEOPHYLLINE ANHYDROUS

ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε κάψουλα ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει Theophylline anhydrous 200 mg, 300mg ή 400mg.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Βρογχικό άσθμα, πνευμονικό οίδημα, χρόνια πνευμονοπάθεια όταν ο βρογχόσπασμος είναι αναστρέψιμος.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Υπεραισθησία στο φάρμακο.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Γαστρεντερικό (ναυτία, ανορεξία, επιγαστρικό βάρος), Καρδιακές αρρυθμίες (ταχυρρυθμία, βραδυρρυθμία).

ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ: Σε αρρώστους με στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, υπέρταση, υπερθυρεοειδισμό, πεπτικό έλκος. Επίσης σκόπιμος είναι ο καθορισμός των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης. Προσοχή στη χορήγηση με συμπαθομιμητικά φάρμακα. Επίσης για τις μορφές βραδείας αποδέσμευσης είναι σκόπιμος ο έλεγχος της πικνότητας θεοφυλλίνης στο αίμα, ιδίως όταν χρησιμοποιείται από συγκεκριμένο ασθενή και επιπλέον όταν είναι απαραίτητη η προσθήκη και άλλων φαρμάκων, τα οποία επηρεάζουν τον μεταβολισμό της θεοφυλλίνης.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ: Σε καπνιστές χρειάζονται 50-100% αύξηση της δόσολογίας.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΓΑΛΟΥΧΙΑ: Σε θηλάζουσες γυναίκες το φάρμακο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσει ευερεθιστότητα στο βρέφος.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ: Οι κάψουλες BRONCHOGERIL πρέπει να χορηγούνται 2 φορές την ημέρα. Η δόσολογία πρέπει να εξαστομικευτεί για κάθε ασθενή.

ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΕΣ: Καμιά

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ: Το προϊόν διατηρείται σε μέρος ξηρό και ήπιο και διαμένει σταθερό για διάστημα 3 χρόνων.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ: BRONCHOGERIL® 200mg: Κουτί με 30 κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης. BRONCHOGERIL® 300mg: Κουτί με 20 κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης. BRONCHOGERIL® 400mg: Κουτί με 20 κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

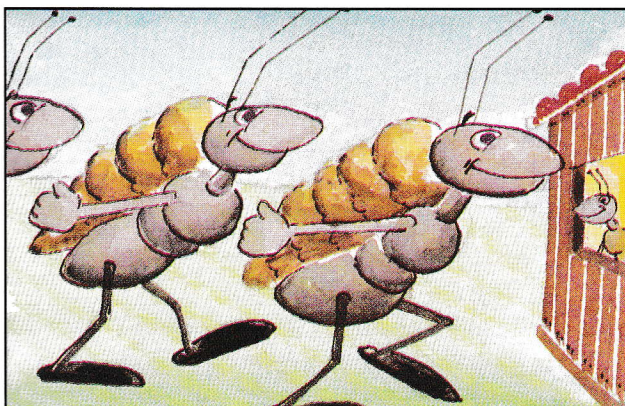
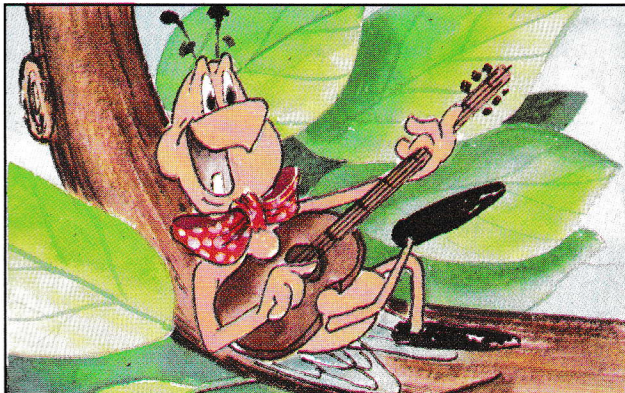
BELOLAB Switzerland

Παρασκευαστής:
Π. Ν. ΓΕΡΟΥΛΑΤΟΣ ΑΕΒΕ
Λοκρίσιος 14 Κορινθίου Αττικής
τηλ.: 81.61.907-8
Θεσσαλονίκη:
Ν. Δημητριάδου 105
Ν. Ζέρβα 4, τηλ.: 816715, 816863



Biostim®

εκχύλισμα γλυκοπρωτεΐνης από klebsiella pneumoniae



**Επειδη
το φθινοπωρο
και ο χειμώνας
δεν θα είναι
το ίδιο για όλους...**

Αποτελεσματική προφύλαξη από τις λοιμώξεις του αναπνευστικού για όλο το χρόνο

ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε δισκίο περιέχει: Glycoproteins extracted from *Klebsiella pneumoniae* (on the anhydrous basis) 1.00 mg Έκδοχα q.s.p. 1 δισκίο. **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Συμπληρωματική, ανοσοενισχυτική θεραπευτική αγωγή επί λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. - Οξεία και χρόνια βρογχίτιδα. - Αμυγδαλίτιδα - Φαρυγγίτιδα - Λαρυγγίτιδα. - Παραρινικοκολπίτιδα - Ωτίτιδα. - Λοιμώξεις που ανθίστανται στη συμβατική αντιβιοτική θεραπεία. (π.χ. ιογενείς λοιμώξεις). **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Παιδιά ηλικίας μικρότερης από 1 έτος. Με τα

σημερινά επίπεδα γνώσεων πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του Biostim σε ασθενείς με αυτοάνοσους νόσους. **Κύηση:** Το Biostim δεν ενδείκνυται σε γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης, όπως όλες οι καινούργιες θεραπείες. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Το Biostim είναι πολύ καλά ανεκτό. Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσεως. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Κουτί των 32 δισκίων σε blister, Α.Τ.6.947.

ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ = 1 κουτί BIOSTIM των 32 δισκίων

Στα μικρά παιδιά τα δισκία Biostim μπορούν να θρυμματισθούν για να διευκολυνθεί η κατανόησή τους



ROUSSEL
HELLAS



ΛΕΩΦ. ΚΗΦΙΣΙΑΣ 16, 151 25 ΜΑΡΟΥΣΙ - ΤΗΛ. 6849605-6
ΑΙΓΑΙΟΥ 102, 55 133 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - ΤΗΛ. 031-421287

Choledyl®

ΟΣΤΡΙΦΥΛΛΙΝΗ
(CHOLINE THEOPHYLLINATE)

Με 4 μορφές δίνει τη λύση
σε όλες τις ηλικίες.

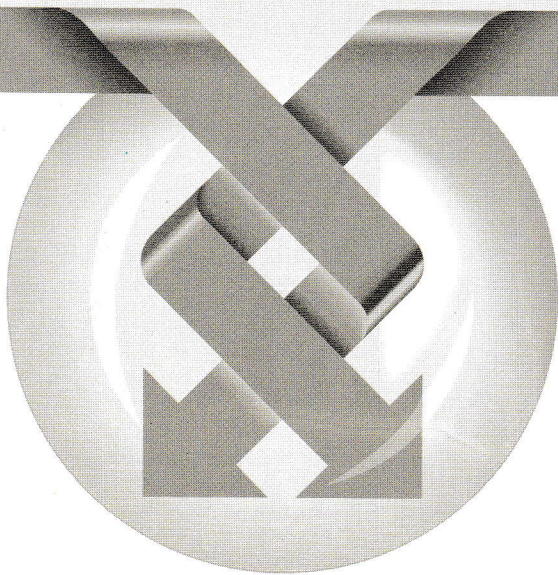


CHOLEDYL SA	400/600mg.
CHOLEDYL SYRUP	62,5mg./5ml.
CHOLEDYL ELIXIR	100mg./5ml.
CHOLEDYL TABS	200mg.

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: WARNER LAMBERT A.E.
Δελφών & Αλαμάνας 10, Μαρούσι - Αθήνα
Τηλ.: 6852000-4, 6833961-5

ΤΟ ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΙΣΠΝΟΩΝ

Τώρα
στον πίνακα
του Ι.Κ.Α.



Pulmicort[®]

Dracanyl[®]

Turbuhaler[®]

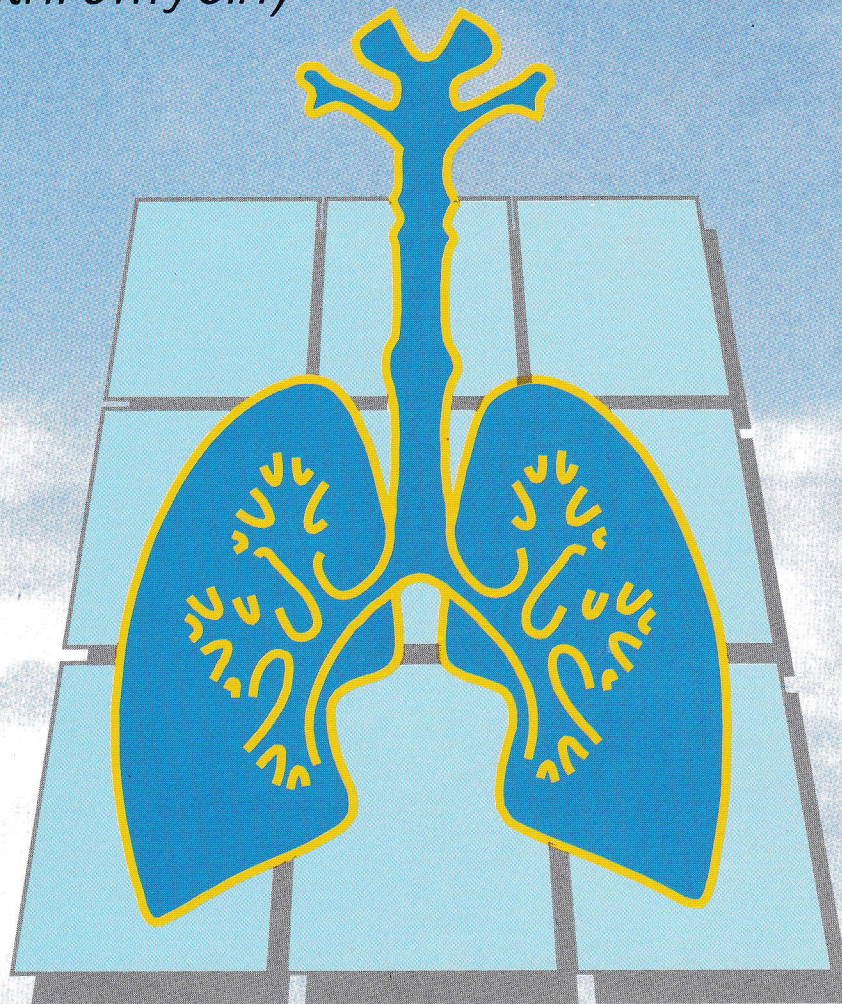
ASTRA
Astra Ελλάς Α.Ε.

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 ΜΑΡΟΥΣΙ, Τηλ.: 6847977, Fax: 6847968

Αντιπρόσωπος-Διανομέας:  **ΦΑΡΜΑΛΕΕ** Α.Ε.Β.Ε. Τηλ. Παραγγελιών: 6039378-9, Fax: 6039474

KLARICID®

(clarithromycin)



ΤΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΔΕΚΑΕΤΙΑΣ ΤΟΥ '90

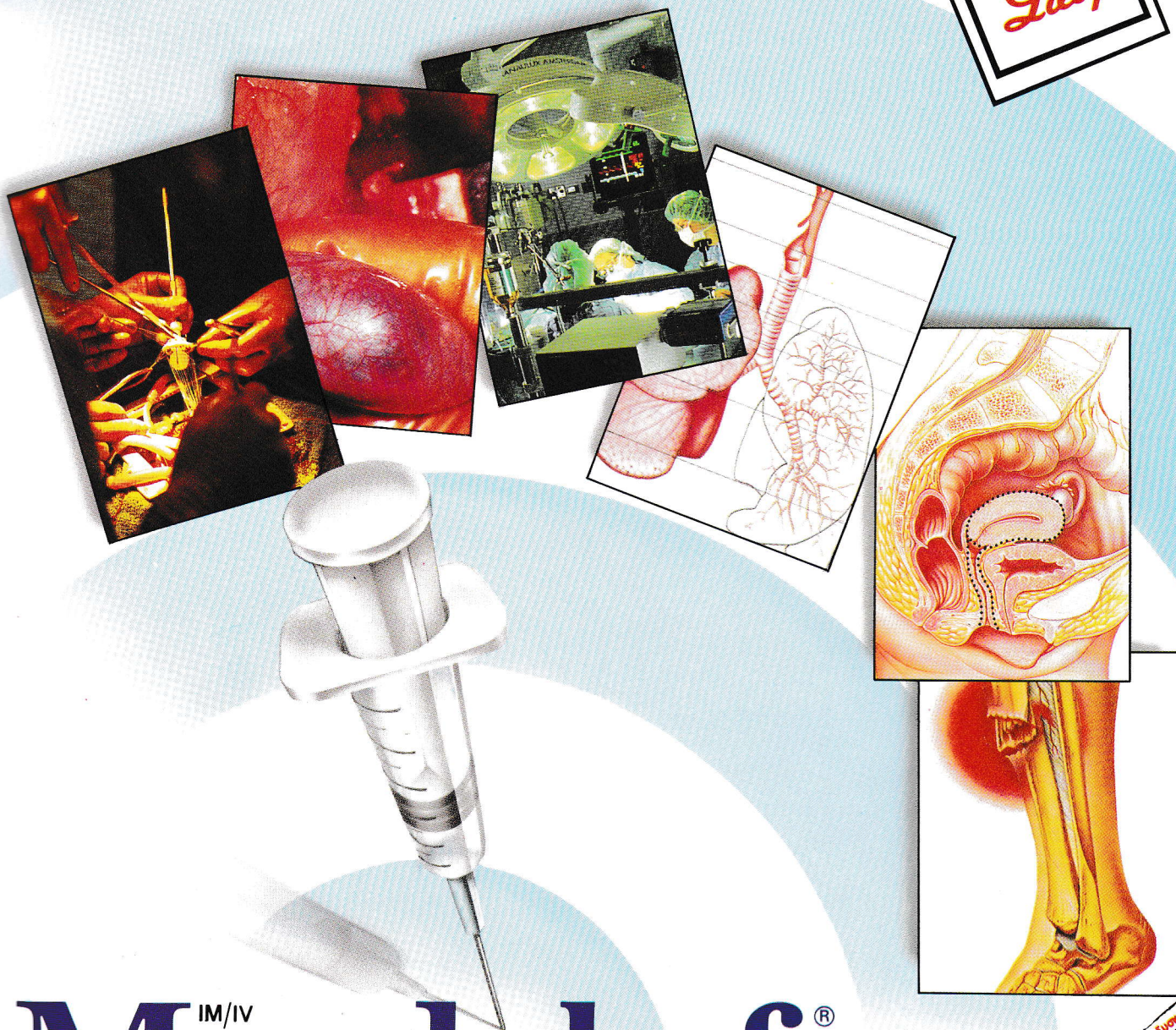
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το Klaricid ενδείκνυται για τη θεραπεία όλων των λοιμώξεων που προκαλούνται από ευαίσθητους σε αυτό παθογόνους οργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις περιλαμβάνουν: 1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία). 2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ιγμορίτις). 3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας). **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Klaricid αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε αντιβιοτικά φάρμακα του τύπου των μακρολιδίων. Ο γιατρός δεν πρέπει να αναγράφει το φάρμακο σε εγκύους χωρίς να σταθμίσει προσεκτικά τα οφέλη έναντι των κινδύνων, ιδιαίτερος κατά τους πρώτους 3 μήνες της κύησης. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του Klaricid σε κλινικές μελέτες ήταν γαστρεντερικές διαταραχές όπως π.χ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν κεφαλαλγία και δερματικό εξάνθημα. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ:** Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μετρία μεν αλλά στατιστικά σημαντική ($P=0.05$) αύξηση των επιπέδων της θεοφυλλίνης ή της καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία όταν οποιδήποτε από αυτά τα φάρμακα χορηγείται ταυτόχρονα με την Clarithromycin. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Η Clarithromycin απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση του αντιβιοτικού σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Επίσης, προσοχή πρέπει να δίδεται στην πιθανότητα διασταυρούμενης αντίστασης μεταξύ του Klaricid και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων, καθώς και της Λινκομυκίνης και Κλινδαμυκίνης. Α.Τ. 6.081 δρχ.



Αντιβιοτικά

Lilly

ΠΚΑ Διαφημιστική/92



Mandokef[®]

cefamandole nafate

Το κεντρικό αντιβιοτικό ευρέος φάσματος

- Στην Πνευμονία
- Στην Χειρουργική προφύλαξη
- Σε χολαγγειίτιδες
- Σε χολοκυστεκτομές
- Σε Μειζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις
- Στην Καρδιοχειρουργική
- Στην Καισαρική Τομή.



ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ - ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ: Αναφέρθηκαν περιπτώσεις κληδοβλατητώδους εξανθήματος, κνιδώσεως, ηαιμοφιλίας και πυρετού απ' τη λήψη του φαρμάκου. Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιθανότερο να συμβούν σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας, ιδιαίτερα στην πενικιλίνη. Όπως και με μερικές άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες παροδική ηπατίτιδα και χολοστατικός ίκτερος έχουν σπάνια αναφερθεί. **ΑΙΜΑ:** Αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ουδετεροπενίας ή θρομβοκυττοπενίας. Μερικά άτομα, ανέπτυξαν θετική την άμεση αντίδραση Coombs κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με αντιβιοτικό της ομάδας των κεφαλοσπορινών. **ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ:** Συμπτώματα ψευδομεμβράνωσης κολίτιδας μπορεί να εμφανιστούν είτε κατά τη διάρκεια, είτε κατά τη θεραπεία. Ναυτία και έμετος σπάνια αναφέρονται. **ΗΠΑΡ:** Παρουσιάστηκε παροδική αύξηση στις SGOT SGPT, και στην αλκαλική φωσφατάση. **ΝΕΦΡΑ:** Αναφέρθηκε αύξηση των ουριών υπολειπόμενου αζώτου και μείωση της κθάαρσης της κρεατινής, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας στο αναμνηστικό τους. Η ευθινη της κεφαμανδόλης για τις διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, γιατί συνήθως συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε προνεφρική αζωθαιμία ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια. **ΤΟΠΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ:** Η ενδομυϊκή χορήγηση δεν προκαλεί συνήθως πόνο. Θρομβοφλεβίτιδα σπάνια παρουσιάστηκε.

1 g x 3 THN ΗΜΕΡΑ

Α.Γ.: 1261



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ Α.Ε.Β.Ε. ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΙ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ ELI LILLY
 Μεσογείων 335, Χαλάνδρι Ταχ. Θυρίδα 600 36 - Αγία Παρασκευή Αττικής - Ταχ. Κωδ. 153 10 - Τηλ.: 6726385
 Γραφεία Θεσσαλονίκης: Ν. Εγνατία 269 Ταχ. Κωδ. 542 49 - Τηλ. 303350



ΠΔΕ 4-2/92

προφυλάξεις που αφορούν τη χρήση φαρμάκων. Η ασφάλεια κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί.

Δοσιμετρικό αεροζόλ
1 ml = 0,4mg
1 εισπνοή=0,02mg

ΣΥΝΘΕΣΗ:
(R)-3α-hydroxy-8-isopropyl-1αH, 5αH-tropanium bromide (±) - tropate (=ipratropium bromide)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ: Δοσιμετρικό αεροζόλ με επιστόμιο. Συσκευή των 15ml (περίπου 300 δόσεις)
Αρ. αδ. κυκλ.: 2725/11834/20.01.1985
Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 77 93 777

Όλα τα φάρμακα πρέπει να φυλάσσονται με προσοχή και σε θέση απρόσιτη για τα παιδιά.
Το Atrovent® Αεροζόλ παρασκευάζεται στη Γερμανία από τη **Boehringer Ingelheim K.G.**

ATROVENT®

ipratropium bromide

«Το πρωτοποριακό βρογχοδιασταλτικό που διαφέρει σε **δράση** και **ασφάλεια**»

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

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ: Συνιστάται γενικός προσοχή στη χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμάκων σε πάσχοντες 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.

ΚΥΝΗΓ - ΓΑΛΟΥΧΙΑ: Προκλινικές μελέτες δεν έδειξαν κινδύνους, αλλά η ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο πρέπει να προυνται οι συνθήκες

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

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το Atrovent® αντενδείκνυται σε πάσχοντες 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 βήχας.

Ο ασθενής πρέπει να γνωρίζουν για τη σωστή χρήση του δοσιμετρικού αεροζόλ και να είναι προσεκτικοί για την αποφυγή της τυχαίας εφαρμογής του φαρμάκου στον οφθαλμό.



Δοσιμετρικό Αεροζόλ

2 εισπνοές
3-4 φορές την ημέρα

Boehringer Ingelheim



BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ ΑΕ
ΚΕΝΤΡΙΚΑ ΓΡΑΦΕΙΑ: Ευαγγελιστριάς 5, 176 71 Καλλιθέα - ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟ: 9511.311 ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟΥ ΕΞΥΠΗΡΕΤΗΣΗΣ ΠΕΛΑΤΩΝ: 9520.057 FAX: 9520.623 TELEX: 215747 CHBS GR
ΓΡΑΦΕΙΟ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ - ΘΡΑΚΗΣ: Πλ. Αριστοτέλους 4, 546 23 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ ΤΗΛ. (031) 224.891



Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΗΜΕΡΑ



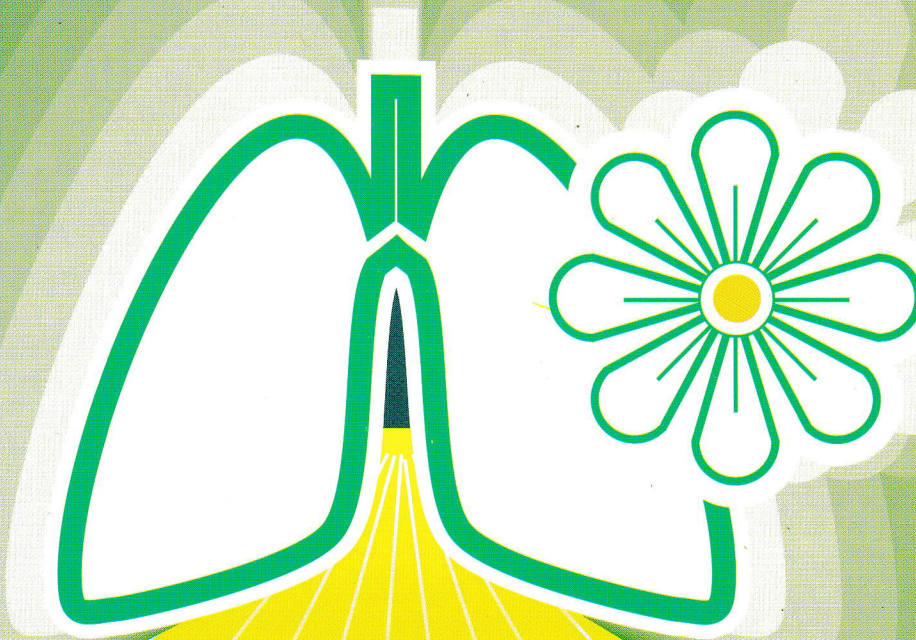
ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΗΜΕΡΙΝΟΥΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΗΠΙΟ ΕΩΣ ΜΕΤΡΙΟ ΑΣΘΜΑ

ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Μορφή: Το TILADE είναι ένα δοσιμετρικό aerosol για εισπνοές που περιέχει ποσότητα για 56 εισπνοές, από 2mg podocromil sodium η κάθε μία. **Ενδείξεις:** Το TILADE ενδείκνυται για την συντηρητική θεραπεία της αναστρέψιμης αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, συμπεριλαμβανομένων του άσθματος και της ασθματικής βρογχίτιδας. **Δοσολογία και Τρόπος Χρήσεως:** Σε ενήλικες και παιδιά άνω των 12 χρόνων 2 εισπνοές (4 mg podocromil sodium) δύο φορές την ημέρα. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 εισπνοές τέσσερις φορές την ημέρα. **Παιδιά κάτω των 12 χρόνων:** Συνιστάται να μη χρησιμοποιείται το TILADE γιατί σ' αυτή την ηλικία είναι ακόμη υπό μελέτη. Το TILADE προορίζεται για τακτική καθημερινή χρήση και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σ' ένα οξύ επεισόδιο. **Παρενέργειες, προφυλάξεις, αντενδείξεις:** Λίγες παρενέργειες έχουν αναφερθεί, κυρίως πονοκεφάλους και ναυτία. Το TILADE χρησιμοποιείται με προσοχή σε έγκυες ή θηλάζουσες μητέρες. Δεν υπάρχουν ειδικές αντενδείξεις.

REMEK Φάρμακα - Καλλυντικά Α.Ε. Κατεχάκη 58, Ν. Ψυχικό, τηλ. 6714.851-2

FISONS



Μια ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ
στην αντιασθματική αχχώη
αρχίζει

Serevent[®]

Σαλμετερόλη / GLAXO

2 φορές την ημέρα
Inhaler - Rotadisks

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Μακρόχρονη τακτική θεραπεία αναστρέψιμων αποφράξεων των αεροφόρων οδών από άσθμα (συμπεριλαμβανομένου του νυκτερινού άσθματος και αυτού που προκαλείται από άσκηση), χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του ιδιοσκευάσματος. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Το Salmeterol χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με θυρεοειδική νόσο. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Σπάνια έχει αναφερθεί τρόμος. Αυτός τείνει να είναι παροδικός, εξαρτάται από το δοσολογικό σχήμα και μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας. Στις κλινικές μελέτες σπάνια επίσης αναφέρθηκαν κεφαλαλγία και υποκειμενικό αίσθημα προκάρδιων παλμών αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από το placebo. Όπως και με άλλες θεραπείες με εισπνοές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης παράδοξου βρογχοσπασμού. Αν τούτο συμβεί, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η χρήση του οικουάσματος και να δοθεί εναλλακτική θεραπεία. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Inhaler 25 mcg δοσιμετρική συσκευή εισπνοών 60 δόσεων, Rotadisks 50 mcg κοτύ 5 δίσκων x 4 blisters

Glaxo a.e.θ.ε.

Λ. Ιωνίας 226, 111 44 Αθήνα
Μεγ. Αλεξάνδρου 21, 546 40 Θεσσαλονίκη
Φιλοποίμενας 11, 262 21 Πάτρα