

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ

Κλινικά Προβλήματα από το Αναπνευστικό σε Ειδικούς Πληθυσμούς

11ο Μεταπτυχιακό Σεμινάριο
Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας

Προσυνεδριακό Φροντιστήριο:
Διάχυτες Πνευμονοπάθειες

ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 8 • ΤΕΥΧΟΣ 2γ
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 1995

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

PNEUMON • VOL 8 • No 2c
APRIL 1995



ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

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

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αναγνωστοπούλου Νίνα	Αθήνα	Μουλόπουλος Σπύρος	Αθήνα
Βαγενάκης Απόστολος	Πάτρα	Μπούρος Δημοσθένης	Ηράκλειο
Βεσλεμές Μαρίνος	Αθήνα	Παπαβασιλείου Κώστας	Αθήνα
Γκιουλέκας Δημήτρης	Θεσ/νίκη	Παπαδάκης Εμμανουήλ	Αθήνα
Gautier Henry	Paris	Παπά Ιόλη	Αθήνα
Green Malcom	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
Μιχάλη Αλκης	Αθήνα		

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

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

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

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ:

ΠΝΕΥΜΩΝ είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Η επιλογή της ύλης γίνεται από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού με ευθύνη των Διευθυντών Σύνταξης και των Υπεύθυνων της Εκπαιδευτικής Ύλης και των Ερευνητικών Εργασιών που ορίστηκαν από τα Διοικητικά Συμβούλια των δύο Εταιρειών με 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. Τά άρθρα σύνταξης, τά ειδικά άρθρα, οι πρωτότυπες εργασίες δημοσιεύονται ολόκληρες στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα. Οι ερευνητικές εργασίες που υποβάλλονται στα Ελληνικά θα μεταφράζονται στα Αγγλικά μέσα σε ένα μήνα από της αποδοχής της εργασίας για δημοσίευση, με ευθύνη των συγγραφέων.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ: περιέχουν κατά σειρά:

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

2) *Περίληψη:* Από 100 έως 200 λέξεις που 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
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

OFFICIAL MEDICAL PUBLICATION OF



THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY

THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY



OWNER: GREEK BRONHOLOGIC SOCIETY

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

EDITORIAL BOARD

Anagnostopoulou Nina	Athens	Moulopoulos Spyros	Athens
Vagenakis Apostolos	Athens	Bouros Dimosthenis	Heraclion
Vesslemes Marinós	Athens	Papavassiliou Kostas	Athens
Gioulekas Dimitris	Thessaloniki	Papadakis Emmanouil	Athens
Gautier Henry	Paris	Papa Ioli	Athens
Green Malcom	London	Patakas Dimitris	Thessaloniki
James Yves	Marseille	Permutt Solbert	Baltimore
Iordanoglou John	Athens	Rigos Dimitris	Thessaloniki
Karatzas Nicos	Athens	Roussos Charis	Athens
Kontaxis Aris	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-Organizations Dr. 4.000
Libraries 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.E., Trop D. and Kaneko K: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966. 21. 749-759.

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

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

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

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

11ο ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

ΑΘΗΝΑ 1-2 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1995

ΑΜΦΙΘΕΑΤΡΟ ΝΙΜΤΣ

Κλινικά προβλήματα από το αναπνευστικό σε ειδικούς πληθυσμούς

**Προσυνεδριακό Φροντιστήριο:
Διάχυτες Πνευμονοπάθειες**

**ΠΡΟΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΟ
ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Ιόλη Γεωργίου Παπά:	Νοσήματα του διάμεσου ιστού του πνεύμονος	7
2. Γ.Ι. Μπαλτόπουλος:	Ανατομική κατανομή βλαβών και ιστοπαθολογικές μορφές των διαμέσων πνευμονοπαθειών	9
3. Κ. Παπαγεωργίου:	Ανατομική του διάμεσου ιστού	12
4. Α. Μαλαγάρη:	Διάχυτες πνευμονοπάθειες: Απεικονιστικές μέθοδοι	14
5. Γ.Ι. Βαρουχάκης:	Παθοφυσιολογικές μεταβολές στα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα	21
6. Σ.Α. Παπίρης, Σ.Η. Κωνσταντόπουλος:	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση. Παθογένεση, Σταδιοποίηση και Θεραπευτική προσέγγιση	25
7. Γ.Α. Δαλαθάγκα:	Η συμβολή της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης στη διάγνωση παθήσεων διαμέσου πνευμονικού ιστού	31
8. Γ. Πολίτης:	Θεραπεία διάχυτων διαμέσων πνευμονοπαθειών	34
9. Σ. Παραστατίδης:	Πρόγνωση και πορεία διάχυτων διαμέσων πνευμονοπαθειών	40

Διάχυτες Πνευμονοπάθειες

Νοσήματα του διάμεσου ιστού του πνεύμονος

Ιόλη Γεωργίου Παπά

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Τα νοσήματα του διαμέσου ιστού του πνεύμονος (ΝΔΙΠ) συγκροτούν μια ομάδα ετερογενών παθολογικών καταστάσεων, που χαρακτηρίζονται από αλλοίωση της κυψελιδικής δομής, της υφής του διάμεσου ιστού και κοινές παθοφυσιολογικές διαταραχές.

Αποτελούν σοβαρό πρόβλημα λόγω της νοσηρότητας και της αναπνευστικής αναπηρίας που προκαλούν. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ τα ΝΔΙΠ ευθύνονται για 100.000 εισαγωγές ασθενών σε νοσοκομεία κάθε χρόνο και αντιπροσωπεύουν το 15% των αιτιών για εξέταση ασθενών από πνευμονολόγο¹. Η συχνότητά τους αυξάνει αν τα ΝΔΙΠ συσχετισθούν με ειδικές νοσολογικές οντότητες: στη σκληροδερμία το ποσοστό των ΝΔΙΠ φθάνει στο 100%², στη ρευματοειδή αρθρίτιδα στο 33%³ και επίσης υπολογίζεται ότι 30% έως 40% των ΝΔΙΠ εμπίπτουν στην κατηγορία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης⁴. Η συχνότητα των ΝΔΙΠ αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω λόγω του ανοδικού ρυθμού των μεταμοσχεύσεων, της αυξημένης ανάπτυξης και χρήσης φαρμάκων για τη θεραπεία κακοήθων νοσημάτων, τα οποία όμως είναι τοξικά για τον πνεύμονα. Εξ άλλου η ανάπτυξη και η εισαγωγή νέων μεθόδων στη διάγνωση των ΝΔΙΠ (π.χ. αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας) αναμένεται να αυξήσει τον αριθμό των διαγιγνωσόμενων κατ' έτος ΝΔΙΠ⁵.

Η πλέον συνήθης εμφάνιση των ΝΔΙΠ είναι ο συνδυασμός "συμπτωματικός ασθενής με παθολογική ακτινογραφία θώρακος". Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά είναι η δύσπνοια και ο βήχας. Ιδιαίτερα κλινικά σημεία είναι δυνατόν να χαρακτηρίζουν - να εμφανίζονται δηλ. συχνότερα - σε ορισμένες νόσους όπως π.χ. στη σαρκοείδωση ο πλευριτικός πόνος είναι συχνότερος απ' ό τι στις περισσότερες ΝΔΙΠ⁶.

Με βάση τον τρόπο εισβολής τα νοσήματα του διάμεσου ιστού του πνεύμονα μπορούν να διακριθούν σε 2 ομάδες: Α) ΝΔΙΠ με οξεία εισβολή και Β) ΝΔΙΠ με βαθμιαία εισβολή. Η πρώτη ομάδα με οξεία εισβολή περιλαμβάνει παθολογικές καταστάσεις που αφορούν σε:

1) ανοσοκατεσταλμένα άτομα και περιλαμβάνει ΝΔΙΠ που οφείλονται σε λοίμωξη, σε υποτροπή της κύριας νόσου, σε φάρμακα και σε μη ειδικές αντιδράσεις.

2) μη ανοσοκατεσταλμένα άτομα όπου τα ΝΔΙΠ οφείλονται σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σε λοίμωξη στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκου, σε αγγειίτιδα ή σε φάρμακα.

Στην ομάδα ΝΔΙΠ με βαθμιαία εισβολή ανήκουν:

η διάμεσος πνευμονική ίνωση, παθολογικές καταστάσεις που οφείλονται σε έκθεση σε διάφορους βλαπτικούς παράγοντες (επαγγελματικά νοσήματα, φάρμακα, πνευμονία εξ υπερευαισθησίας) σε κακοήθη νοσήματα, σαρκοείδωση, χρόνια εισρόφηση, κυψελιδική πρωτείνωση, λεμφαγγειολειομυομάτωση και ηωσινοφιλικά σύν-

δρομα.

Η προβολή και η αλλοίωση της υφής και της λειτουργίας του διάμεσου ιστού του πνεύμονος αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό της ομάδος των νοσημάτων που θα συζητήσουμε.

Ο διάμεσος ιστός του πνεύμονος περιλαμβάνει στοιχεία του συνδετικού ιστού και αποτελείται από κολλαγόνο, πρωτεογλυκίνες, γλυκοπρωτεΐνες καθώς και φιμπρονεκτίνη και λαμινίνη. Περιλαμβάνει επίσης ινοβλάστες, μυοϊνοβλάστες, μακροφάγα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Στο χώρο τέλος, του διάμεσου ιστού περιλαμβάνονται και τα τριχοειδή αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας.

Διαταραχή στην υφή και στην αρχιτεκτονική του διάμεσου ιστού (παρουσία κυττάρων φλεγμονής, αύξηση ινοβλαστών, διαταραχή στην εναπόθεση κολλαγόνου, αύξηση των λείων μυικών ινών κλπ.) αποτελούν τη βάση για την ανάπτυξη των παθοφυσιολογικών διαταραχών και των αντιστοιχών κλινικών συμπτωμάτων και σημείων καθώς και των αναλόγων ακτινολογικών ευρημάτων ευρημάτων που χαρακτηρίζουν την ομάδα των ΝΔΙΠ⁷.

Ο συνάδελφος κ. Παπαγεωργίου θα αναφερθεί λεπτομερέστερα στην ανατομική του διάμεσου ιστού.

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση είναι μια από τις σύγχρονες νόσους του διάμεσου πνευμονικού ιστού άγνωστης αιτιολογίας. Εκτιμάται ότι 3-5 περιπτώσεις αντιστοιχούν για κάθε 100.000 πληθυσμό⁸. Η μέση διάρκεια επιβίωσης είναι 4 έως 6 χρόνια. Ο συνάδελφος κ. Σ. Παπίρης θα αναφερθεί στη παθογένεση, τη σταδιοποίηση και τη θεραπευτική προσέγγιση της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης.

Η διαταραχή στην υφή και αρχιτεκτονική του διάμεσου ιστού με την παρουσία κυττάρων φλεγμονής, πολλαπλασιασμό ινοβλαστών, λείων μυικών ινών, αύξηση του κολλαγόνου κλπ. δίνει χαρακτηριστικές διαφορές

ακτινογραφικής απεικόνισης του διάμεσου ιστού του πνεύμονα που αφορούν σε μεμονωμένα νοσήματα ή σε ομάδες νοσημάτων του διάμεσου ιστού⁹.

Η συνάδελφος κ. Αικ. Μαλαγάρη θα αναφερθεί στη συμβολή των απεικονιστικών μεθόδων στη διάγνωση των νοσημάτων του διάμεσου πνευμονικού ιστού.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. National Heart and Lung institute. Task force on research in respiratory diseases. Report on problems, research approaches and needs. The Lung Program, Natl Heart and Lung Inst. Oct 1972, Washington, DC DHEW No 1973, 73-432.
2. Greenwald GI, Tasbkin DP, Gong H et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 83:83-92, 1987.
3. Popper MS, Bogdonoff ML, Hughes RL. Interstitial rheumatoid lung disease: A reassessment and review of literature. *Chest* 62:243-249, 1977.
4. Schwarz MI. Idiopathic pulmonary fibrosis. *West J Med* 149:199-203, 1988.
5. Schwarz MI. Clinical of interstitial lung disease. In *Interstitial lung disease*. Schwarz MI and King TE Jr (Eds). 2nd editions, Mosby-Year book, St. Louis 1-22:1993.
6. James DG (editor). *Sarcoidosis of the respiratory System* Semin. *Respir Med* 8:1-111, 1986.
7. Campbell EJ, Senior RM, Welgus HG. Extracellular matrix injury during lung inflammation. *Chest* 92:161-167, 1987.
8. Crytal RG, Bitterman PB, Rennard SI et al. Interstitial lung diseases of unknown cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 310:154-166, 1984.
9. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 171:111-116, 1989.

Ανατομική κατανομή βλαβών και ιστοπαθολογικές μορφές των διαμέσων πνευμονοπαθειών

Γ.Ι. Μπαλτόπουλος

Εισαγωγή

Επειδή στην πλειονότητα των διαμέσων πνευμονοπαθειών η βιοψία του πνεύμονα είναι η εξέταση που δεν αποφεύγεται εύκολα, η περιγραφή των βασικών αρχών πάνω στις οποίες ο παθολογοανατόμος στηρίζει την γνωμάτευσή του είναι αναγκαία.

Αυτή στηρίζεται σε τρεις βασικούς άξονες:

Στην αναζήτηση και περιγραφή της ανατομικής κατανομής των ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων.

Στην μορφολογία του τύπου της ιστικής αντίδρασης του πνεύμονα και

Σε κάποια ιδιαίτερα ευρήματα υποδηλωτικά ειδικών καταστάσεων.

Από την ανατομία του υγιούς πνεύμονα υπενθυμίζουμε:

Τελική αναπνευστική μονάδα (ή acinus ή πρωτογενές βοτρυδίο) είναι το τμήμα του πνεύμονα που κείται μετά το τέλος του τελικού βρογχιολίου (αυτό στην συνέχεια διαιρείται σε 2-5 τάξεις αναπνευστικών βρογχιολίων, ένα έκαστο των οποίων διαιρείται περαιτέρω σε 2-5 τάξεις κυψελιδικών πόρων). Τους κυψελιδικούς πόρους τους ακολουθούν οι κυψελιδικοί σάκκοι, ενώ οι κυψελίδες ανευρίσκονται σε όλες τις υποδιαιρέσεις από το επίπεδο των αναπνευστικών βρογχιολίων και μετά.

Δευτερογενές βοτρυδίο είναι σύνολο μερικών τελικών βρογχιολίων, το οποίο σε μερικά ζώα (όχι στον άνθρωπο), όπως στα βοοειδή, χωρίζεται από τα γειτονικά βοτρυδία με εμφανή δεσμίδα συνδετικού ιστού, η οποία μέσω του συστήματος και των υπολείπων δεσμίδων του συνδετικού ιστού, συνδέεται με τον σπλαχνικό υπεζωκότα και τον συνδετικό ιστό του βρογχοαγγειακού (βρογχιόλιο+κλάδος πνευμονικής αρτηρίας+λεμφαγγείο) δεματίου. Η έννοια αυτή του βοτρυδίου είναι χρήσιμη στην ταξινόμηση του εμφυσήματος, μορφολογικά. Επισημαίνεται ότι σε κάθε βοτρυδίο ανευρίσκονται επίσης και οι κλάδοι των πνευμονικών φλεβών (στο όριο

μεταξύ τελικών αναπνευστικών μονάδων), καθώς και μερικά λεμφαγγεία (μέσα στην δεσμίδα του συνδετικού ιστού που διαχωρίζει μεταξύ τους τα δευτερογενή βοτρυδία).

Οι πληροφορίες που μπορεί να δώσει η ιστολογική εξέταση του πνεύμονα αφορούν στην αιτιολογία, στην δραστηριότητα, στην ηλικία, στην αναστρεψιμότητα και στην πρόγνωση των διαμέσων πνευμονοπαθειών.

Η ανατομική κατανομή των βλαβών στις διάμεσες πνευμονοπάθειες

Η αναγνώριση των ανατομικών μορίων (που περιγράφθηκαν) στον φυσιολογικό πνεύμονα δεν είναι δύσκολη υπόθεση, στον πνεύμονα όμως με βλάβες είναι αρκετά δύσκολη και χρειάζεται παθολογοανατόμο με αρκετή εμπειρία.

Ανάλογα με τις ανατομικές κατανομές τους, οι βλάβες των διαμέσων πνευμονοπαθειών θα μπορούσαν να διακριθούν σε: Βρογχο-βρογχιολιο-κεντρικές (γύρω από τους αεραγωγούς), αγγειοκεντρικές (γύρω από τις αρτηρίες ή/και τις φλέβες), υπεζωκοτικές/υπό-υπεζωκοτικές, λεμφαγγειακές, περιφερικές βοτρυδιακές, μεσοβοτρυδιακές (στον συνδετικό ιστό μεταξύ των βοτρυδίων), οζώδεις διάσπαρτες, διάχυτες διάμεσες, παρεγχυματικής πύκνωσης και σε μικτές αταξινόμητες.

Βρογχο-βρογχιολιο-κεντρική (γύρω από τους αεραγωγούς)

Αλλοιώσεις αυτής της κατανομής υποδηλώνουν την προτίμησή τους προς τους αεραγωγούς/αεροχώρους, δηλαδή εντοπίζονται στο κέντρο του βοτρυδίου. Τέτοια κατανομή βλαβών συναντά κανείς σε λοιμώξεις (ιογενείς και από μυκόπλασμα), στην εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα (πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία), στο ηωσινόφιλο κοκκίωμα, στις πνευμοκονιώσεις κ.λπ.

Αγγειοκεντρική (γύρω από τις αρτηρίες ή/και τις φλέβες)

Παραδείγματα τέτοιων κατανομών είναι οι αγγειοπάθειες, οι λοιμώξεις που αφορούν σε αγγεία, οι θρόμβοι και η θρομβοεμβολή, η πνευμονική υπέρταση, η πνευμονική μεταμόσχευση, η ενδοφλέβια χρήση φαρμάκων και μερικοί όγκοι των αγγείων.

Υπεζωκοτική και υπο-υπεζωκοτική (σπάνιες εντοπίσεις)

Όπως π.χ. η σαρκοείδωση, η αμυλοείδωση και η αμιάντωση.

Λεμφαγγειακή (συνηθισμένος τύπος)

Τα λεμφαγγεία του πνεύμονα ευρίσκονται γύρω από τις φλέβες, στο βρογχοαγγειακό δεμάτιο στον υπεζωκότα και στα μεσο-βοτρυδικά διαφράγματα συνδετικού ιστού. Παραδείγματα: σαρκοείδωση, λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση, λεμφώματα/λευχαιμίες, πνευμονοκονιώσεις.

Με κατανομή στην περιφέρεια του βοτρυδίου

Είναι χαρακτηριστική η περίπτωση της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, η οποία έχει την τάση να καταλαμβάνει και την υπο-υπεζωκοτική περιοχή.

Μεσο-βοτρυδική

Εκφράζει κυρίως πρόβλημα στην αποχέυση των λεμφαγγείων και συναντάται σε πνευμονικό οίδημα, φλεβο-αποφρακτική νόσο και χρόνια συμφόρηση.

Οζώδης; διαβήτης

Αποτελεί μέρος της εικόνας κεχροειδών νόσων όπως η φυματίωση και οι ιώσεις.

Παρεγχυματική πύκνωση (δηλαδή κατάληψη των κυψελίδων)

Είναι πολύ συνηθισμένος τύπος διαμέσων πνευμονοπαθειών στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι οργανωμένες λοιμώξεις, η πνευμονική αιμορραγία, η κυψελιδική πρωτεΐνωση, η χρόνια ηωσινόφιλη πνευμονία, η αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία, κ.λπ.

Βέβαια η διαπίστωση της πύκνωσης δεν θα μας δώσει την διάγνωση αν δεν αναζητηθεί η ανεύρεση πλέον χαρακτηριστικής εντόπισης/αλλοίωσης στον γειτονικό περί την πύκνωση ιστό.

Διάχυτη διάμεση

Διάχυτα διάμεσα διηθήματα που αποτελούνται από μονοπύρνα, λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Είναι πολύ συνηθισμένο εύρημα στις διάμεσες πνευμονοπάθειες και κατά συνέπεια πολύ λίγο βοηθάει στην διαφοροδιάγνωση. Παραδείγματα: εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα, λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία κ.λπ.

Η μικροσκοπική εκτίμηση της ανατομικής κατανομής των βλαβών γίνεται με την μικρή μεγέθυνση του μικροσκοπίου. Τα οποιαδήποτε ευρήματα θα πρέπει να εκτιμώνται πάντα μαζί με τα ευρήματα από την παρεγχυματική αντίδραση.

Τύποι παρεγχυματικής πνευμονικής αντίδρασης

Ως προς την χρονιότητα οι τύποι της παρεγχυματικής αντίδρασης διακρίνονται σε:

Οξεία βλάβη (π.χ. διάχυτη κυψελιδική βλάβη): Χαρακτηρίζεται από ινώδες εξίδρωμα, υάλινες μεμβράνες και οίδημα (διάμεσο και ενδοκυψελιδικό).

Υποξεία βλάβη (Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία): Οργάνωση των εξιδρωμάτων, πολλαπλασιασμός των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II και εγκατάστασή τους στο τοίχωμα των κυψελίδων, καθώς και πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών των αεροχώρων και του διαμέσου ιστού με μικρή εναπόθεση ωρίμου κολλαγόνου.

Χρόνια βλάβη (Διάμεση ίνωση με βλάβες δικην μελικηρήθρας): Χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη διάμεση ίνωση και πολλαπλασιασμό των μύικων κυττάρων του διαμέσου χώρου.

Κοκκιώματα και διηθήματα από μονοπύρνα ανευρίσκονται σε αλλοιώσεις όλων των ηλικιών.

Οι πλέον συνηθισμένοι τύποι πνευμονικής παρεγχυματικής αντίδρασης στις διάμεσες πνευμονοπάθειες είναι η διάχυτη κυψελιδική βλάβη, η κυψελιδική αιμορραγία, η αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία (τύπος BOOP), η διάμεση ίνωση με σχηματισμό αλλοιώσεων σαν μελικηρήθρα, ο τύπος όπως επί αποφολιδωτικής διάμεσης πνευμονίας, τα διάμεσα κυτταρικά διηθήματα και η κοκκιωματώδης διάμεση πνευμονία με ή χωρίς νέκρωση.

Διάχυτη κυψελιδική βλάβη (οξεία ή οργανωμένη)

Είναι ο πλέον συνηθισμένος ιστολογικός τύπος. Παρατηρείται στο ARDS και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Κατά την πορεία της νόσου μπορεί κανείς να συναντήσει ιστολογικά όλες τις αλλοιώσεις που περιγράφηκαν πιο πάνω για την οξεία, υποξεία και χρόνια φάση. Πρακτικά δηλαδή μπορεί να βρεθούν ταυτόχρονα βλάβες όλων των ηλικιών.

Η διάχυτη κυψελιδική βλάβη παρατηρείται σε περιπτώσεις λοιμώξεων (ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους) σε εισπνοή τοξικών ουσιών, μετά από λήψη φαρμάκων, μετά από shock, σε κολλαγονοπάθειες ή αγγειίτιδες, μετά από ακτινοβολίες, σε περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων (πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία), σε κυψελιδικά αιμορραγικά σύνδρομα, στο τελικό στάδιο της διαμέσου πνευμονικής ίνωσης και σε άλλες καταστάσεις.

Κυψελιδική αιμορραγία

Στα κυψελιδικά αιμορραγικά σύνδρομα που μπορεί να συνοδεύονται και από μικρή διάχυτη κυψελιδική βλάβη, το κύριο χαρακτηριστικό που αναζητούμε είναι η παλαιότητα της αιμορραγίας. Στις χρόνιες αιμορραγίες ανευρίσκονται τα χαρακτηριστικά μακροφάγα με την αιμοσιδηρίνη. Στις οξείες κυψελιδικές αιμορραγίες ανευρίσκονται μια τριχοειδίτιδα στην οποία υπάρχουν πολυμορφοπυρηνικές διηθήσεις των κυψελιδικών τοιχωμάτων και των μικρών φλεβών.

Αν έχει αρχίσει η οργάνωση της αιμορραγίας, όπως συμβαίνει στις χρόνιες περιπτώσεις, ανευρίσκεται και οργανωμένος συνδετικός ιστός μέσα στους αεροχώρους. Πολλά από τα αίτια των διάχυτων κυψελιδικών αιμορραγιών σχετίζονται και με σπειραματονεφρίτιδα, και τα σημαντικότερα είναι: Το σύνδρομο Goodpasture, οι αγγειίτιδες, οι κολλαγονοπάθειες, η ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση, οι αντιδράσεις σε φάρμακα κ.λπ.

Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία (τύπος BOOP)

Είναι μια πολύ κοινή αντίδραση που χαρακτηρίζεται από διάσπαρτες βλάβες (προσεκβολές οργανωμένου συνδετικού ιστού) που βρίσκονται στα βρογχιόλια, στους κυψελιδικούς πόρους και στις κυψελίδες (αυτό το εύρημα ονομάζεται οργανωμένη πνευμονία). Επίσης χαρακτηρίζεται από την ανεύρεση διηθημάτων από μονοκύτταρα, ινώδη εξιδρώματα, κενοτοπιώδη κύτταρα στους αεροχώρους και έντονα αυξημένο τον αριθμό των τύπου II κυττάρων.

Τα συνήθη αίτια της BOOP είναι: Λοιμώξεις και κυψελιδικές βλάβες που οργανώθηκαν, αντιδράσεις σε φάρμακα και τοξικές ουσίες, κολλαγονοπάθειες και αγγειίτιδες, και η εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα.

Διάμεση ίνωση με σχηματισμό αλλοιώσεων σαν μελικηρήθρα

Χαρακτηρίζεται από μόνιμη και μη αναστρέψιμη βλάβη της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα που ονομάζεται βλάβη σαν την κηρήθρα της μέλισσας, η οποία φαίνεται μακροσκοπικά, μικροσκοπικά και ακτινολογικά. Κύριος εκπρόσωπός της είναι η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, πατηρείται όμως και σε άλλες περιπτώσεις.

Κάτω από το μικροσκόπιο μπορεί να ανευρεθούν περιοχές με υγιές πνευμονικό παρέγχυμα, με προχωρημένη ίνωση (μελικηρήθρα) ή/και με ίνωση σε εξέλιξη, στο τοίχωμα των κυψελίδων.

Τύπος όπως επί αποφολιδωτικής διάμεσης πνευμονίας

Χαρακτηρίζεται από αύξηση των κυψελιδικών μακροφάγων που συνοδεύεται και από φλεγμονώδεις μεταβολές στο τοίχωμα των κυψελίδων (π.χ. πνευμονοκονιώσεις, αντίδραση στην λήψη αμιοδαρόνης, λιποειδική πνευμονία).

Διάμεσα κυτταρικά διηθήματα

Τα κυτταρικά διηθήματα από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα με σχετικά μικρή ίνωση και με διατήρηση της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα, είναι μια συνηθισμένη αντίδραση χωρίς σπουδαία διαφοροδιαγνωστική σημασία (π.χ. αντίδραση μετά από λήψη φαρμάκων).

Κοκκιωματώδης διάμεση πνευμονία με ή χωρίς νέκρωση

Στην κοκκιωματώδη διάμεση πνευμονία με ή χωρίς νέκρωση αναφέρουμε την σαρκοειδωση, την πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία, την τάλκωση κ.λπ.

Ειδικά ιστολογικά ευρήματα για την διάγνωση της διάμεσης πνευμονοπάθειας

Σε αυτά αξίζει να αναφερθούν:

Η ανεύρεση μικροοργανισμών των κυττάρων Langherhans του ηωσινόφιλου πνευμονικού κοκκιώματος, των κακοήθων κυττάρων, των κανιβαλιστικών κυττάρων, των πνευμονοκονιώσεων από βαρέα μέταλλα, τα εξωγενή υλικά (π.χ. τάλκης), τους μικρολίθους (κυψελιδική μικρολιθίαση) κ.λπ.

Παραδείγματα διαμέσεων πνευμονοπαθειών στα οποία περιγράφονται:

Η ανατομική κατανομή (α), ο τύπος (παθολογοανατομικός) της παρεγχυματικής αντίδρασης (β) και τα ειδικά ιστολογικά ευρήματα (γ), μερικών διαμέσεων πνευμονοπαθειών.

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση

- (α) Ανατομική κατανομή: Ίνωση του τοιχώματος των κυψελίδων με κατανομή στην περιφέρεια του βοτρυδίου, ιδιαίτερα στις υπό τον υπεζωκότα περιοχές.
- (β) Παθολογοανατομικός τύπος: Διάμεση ίνωση με δημιουργία μελικηρήθρας.
- (γ) Ειδικά ιστολογικά ευρήματα: Κανένα.

Πνευμονία από υπερευαισθησία

- (α) Ανατομική κατανομή: Βρογχιολιοκεντρική και σε άλλες περιπτώσεις βρογχιολιοκεντρική μαζί με διάμεση διάχυτη.
- (β) Παθολογοανατομικός τύπος: Κοκκιωματώδης διάμεση πνευμονία, τύπου BOOP, κυτταρικά διάμεσα διηθήματα ή και τα δύο.
- (γ) Ειδικά ιστολογικά ευρήματα: Ιστολογική τριάδα κυτταρικής βρογχιολίτιδας, διάμεσων μονοκυτταρικών διηθήσεων και μικρών διασπάρτων κοκκιωμάτων.

Σαρκοειδωση

- (α) Ανατομική κατανομή: Λεμφαγγειακή.
- (β) Παθολογοανατομικός τύπος: Κοκκιωματώδης διάμεση πνευμονία.
- (γ) Ειδικά ιστολογικά ευρήματα: Αν και μη ειδικά είναι τα μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα που περιβάλλονται από μικρή ίνωση.

Πυριτίαση

- (α) Ανατομική κατανομή: Αρθροίση ιστιοκυττάρων γεμάτων με ίνες πυριτίου κατά μήκος των λεμφαγγείων στα οποία δημιουργούνται όζοι ίνωσης (πρώιμα), ή τυχαία διασκορπισμένοι υαλινοποιημένοι όζοι (όψιμα).
- (β) Παθολογοανατομικός τύπος: Διάμεση κυτταρική διήθηση από ιστιοκύτταρα (πρώιμα), ινοποιημένοι όζοι (όψιμα).
- (γ) Ειδικά ιστολογικά ευρήματα: Ανεύρεση των χαρακτηριστικών ινών του πυριτίου στα ιστιοκύτταρα ή/και στους περιφερικούς όζους.

Κοκκιωμάτωση του Wegener

- (α) Ανατομική κατανομή: Μικτή αγγειοκεντρική και παρεγχυματική πύκνωση.
- (β) Παθολογοανατομικός τύπος: Κυψελιδική αιμορραγία, τύπος ΒΟΟΡ, κοκκιώματα με νέκρωση ή όλα τα πιο πάνω.
- (γ) Ειδικά ιστολογικά ευρήματα: Γεωγραφική βασεόφιλος νέκρωση, χαρακτηριστική αλλά μη ειδική.

Λεμφαγγειακό καρκίνωμα

- (α) Ανατομική κατανομή: Λεμφαγγειακή.
- (β) Παθολογοανατομικός τύπος: Δεν υπάρχει.
- (γ) Ειδικά ιστολογικά ευρήματα: Μερικά καρκινώματα μπορεί να αναγνωρισθούν από την ειδική τους μορφολογία ιδιαίτερα αν υπάρχει προηγούμενη βιοψία.

Ποιά η σημασία της βιοψίας του πνεύμονα όταν είναι φυσιολογική και ο ασθενής έχει κλινική εικόνα διαμέσου πνευμονοπάθειας;

Τα αίτια ανεύρεσης φυσιολογικής βιοψίας πνεύμονα σε ένα άρρωστο με κλινικά ευρήματα διαμέσου πνευμονοπάθειας είναι:

Η βιοψία έγινε από περιοχή χωρίς βλάβη, οι αλλοιώ-

σεις είναι πολύ μικρές και η νόσος είναι σε πολύ αρχικά στάδια και η σημειολογία του ασθενή προκαλείτο από άλλη νόσο (νόσος των αεραγωγών, πνευμονικό οίδημα, πνευμονική εμβολή, λεμφαγγειολυμφοματώση, νόσος των πνευμονικών αγγείων) και όχι από διάμεση πνευμονοπάθεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Murray JF: The Normal Lung. Chapter 2. W.B. Saunders. Philadelphia, London, Toronto, 1976, pp. 43-50.
2. Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Β: Κλινική Πνευμονολογία. Κεφάλαιο 12, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1993, σελ. 1076.
3. Reynolds HY: Interstitial Lung Disease. In Pulmonary and Critical Care Medicine. R. Bone Editor, Mosby Year Book. St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1993: Volume 2, Part M Chapters 1-12 pp 1-15, 1-24, 1-14, 1-16, 1-9, 1-13, 1-9, 1-9, 1-8, 1-13, 1-7, 1-7.
4. Colby TV: Anatomic distribution and histopathologic patterns in interstitial lung disease. In Intestinal lung disease. 2nd edition. Schwartz MI, King TE. Eds. Mosby Year Book. St. Louis, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1993, pp 59-77.

Ανατομική του διάμεσου ιστού

Κ. Παπαγεωργίου

Ως διάμεσος ιστός του πνεύμονος χαρακτηρίζεται ο χώρος ο οποίος παρεμβάλλεται μεταξύ του επιθηλίου των αεροφόρων, του ενδοθηλίου των τριχοειδών και του μεσοθηλίου του υπεζωκότος, αφορίζεται δε, από τις εν λόγω επενδυματικές κυτταρικές στιβάδες δια της βασικής μεμβράνης. Ο διάμεσος ιστός του πνεύμονος ή αλλιώς ο ιστός του μεσοκυψελιδικού διαφράγματος (βλέπε κατωτέρω), συνίσταται από δίκτυο λεπτών ινών συνδετικού ιστού, και αλληλοδιαπλέκονται με το δίκτυο των τριχοειδών, το οποίο και αποτελεί το κύριο συστατικό του μεσοκυψελιδικού διαφράγματος από πλευράς όγκου. Τα τριχοειδή κατ'αυτόν τον τρόπο μοιάζουν να αιωρούνται από τον ινώδη σκελετό του πνεύμονος.

Οι ίνες του μεσοκυψελιδικού διαφράγματος αποτελούν μέρος ενός συνεχούς τρισδιάστατου ινώδους δικτύου, το οποίο εκτείνεται από την περιφέρεια προς το κέντρο, δηλαδή από την επιφάνεια του υπεζωκότος προς τα μεγάλα αεροφόρα και τα μεγάλα αγγεία. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του ερειστικού αυτού συστήματος του πνεύμονος, έχουν περιγραφεί στο παρελθόν. Οι εργασίες όμως του Weibel και συνεργατών, με βάση τις κλασσικές γνώσεις, οδήγησαν στη νοητική σύλληψη ενός ανατομικού προτύπου, το οποίο αποτελείται από τρία διαφορετικά συστήματα συνδετικού ιστού και τα οποία είναι αλληλένδετα. Τα συστήματα αυτά είναι:

- 1) Το σύστημα των κεντρικών ινών ή αξονικό σύστημα.

Τούτο είναι ένα ισχυρό δίκτυο ινών το οποίο περιβάλλει δακτυλιοειδώς το βρογχικό δένδρο και τις πνευμονικές αρτηρίες, και εκτείνεται ακτινοειδώς κατά τον επιμήκη άξονά των, καλύπτει δε την ανατομική απόσταση που αφορίζεται μεταξύ της αρχής των μεγάλων αεροφόρων και του ινώδους δικτύου το οποίο περιβάλλει τους κυψελωτούς πόρους. Στη συμβολή των δύο ινωδών δικτύων σχηματίζονται μορφώματα γνωστά ως "κυψελιδικό δακτύλιο εισόδου".

2) *Το σύστημα των περιφερικών ινών.* Είναι και τούτο ισχυρό δίκτυο και αρχίζει από τα πέταλα του συνδετικού ιστού που είναι μέρος του περισπλαχνίου πετάλου του υπεζωκότος. Κάθε λοβός του πνεύμονος, επενδύεται από ένα ινώδες περίβλημα, από το οποίο εκπορεύονται ακτινοειδώς επιπρόσθετα πέταλα συνδετικού ιστού προς τα έσω και υποδιαίρουν τον λοβό σε βρογχοπνευμονικά τμήματα και λοβία. Η πορεία του εν λόγω δικτύου προς το πνευμονικό παρέγχυμα άγεται κυρίως από τις περιφερικές πνευμονικές φλέβες. Στις παρυφές των δύο αυτών συστημάτων κεντρικού (αξονικού) και περιφερικού, βρίσκεται "αγκυροβολημένο"

3) *το σύστημα των διαφραγματικών ινών.* Τούτο είναι ένας λεπτεπίλεπτος σχηματισμός δικτύου οι ίνες του οποίου αλληλοδιαπλέκονται με τα τριχοειδή, στις δοκίδες του σχηματισμού τούτου βρίσκονται οι κυψελίδες. Το τρισδιάστατο γεωμετρικό σχήμα των δύο αλληλοδιαπλεκομένων δικτύων, ινών και τριχοειδών είναι δυσνόητο. Τα μεσοκυψελιδικά διαφράγματα νοούνται ως τρισδιάστατα συστήματα πολυεδρικών επιφανειών, τα οποία συνέχονται με άλλα διαφράγματα. Μέσα σε κάθε μεσοκυψελιδικό διάφραγμα οι ίνες και τα τριχοειδή σχηματίζουν επίπεδα δίκτυα τα οποία στα σημεία συμβολής των είναι συνεχή. Κατ'αυτόν τον τρόπο οι ίνες του συνδετικού ιστού και τα τριχοειδή σχηματίζουν τρισδιάστατα πολυεδρικά δίκτυα τα οποία είναι συνεχή και εκτείνονται σε μεγάλη έκταση του πνευμονικού παρεγχύματος. Τα περιγραφέντα συστήματα συνδετικού ιστού, κεντρικό και περιφερικό, διαιτηραίνουν συνεχώς το διαφραγματικό σύστημα, συνέχονται με τις λεπτές του ίνες, και κατ'αυτόν τον τρόπο το οργανώνουν σε ατελείς ανατομικούς σχηματισμούς όπως τα βοτρία και τα λοβία. Τα τριχοειδή αφορίζονται από μια στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων η οποία είναι η συνέχεια του ενδοθηλίου των πνευμονικών αρτηριών και φλεβών. Το μεσοκυψελιδικό διάφραγμα περιλαμβάνει μονήρες πυκνό τριχοειδικό δίκτυο και ίνες συνδετικού ιστού που εξυφαίνονται αλληλοδιαδόχως καθ'όλην την έκταση του δικτύου τούτου. Τα μεσοκυψελιδικά διαφράγματα καλύπτονται και από τις δύο των επιφάνειες από το κυψελιδικό επιθήλιο, το οποίο αποτελεί συνεχή και αδιάρηκτο κυτταρικό φραγμό, και συνίσταται κατά 97% από λεπτά επιθηλιακά κύτταρα τύπου I και επιθηλιακά κύτταρα τύπου II διάσπαρτα ανάμεσα στα πρώτα. Ο μεσοκυψελιδικός χώρος αφορίζεται από τις βασικές μεμβράνες του επιθηλίου και του τριχοειδικού ενδοθηλίου. Επειδή κατά την εγκάρσια διατομή ενός τριχοειδούς οι ίνες του διαμέσου ιστού

απαντούν μόνο κατά την μία πλευρά, οι βασικές μεμβράνες τόσο της επιθηλιακής όσο και της ενδοθηλιακής στιβάδος συνέχονται κατά το ήμισυ της επιφανείας, κατά συνέπεια διαφοροποιούνται δύο ξεχωριστές περιοχές του αεροαιματικού φραγμού. 1) Οι ανατομικές περιοχές όπου η επιθηλιακή και ενδοθηλιακή μεμβράνη συνέχονται και 2) Οι ανατομικές περιοχές όπου τα ινώδη στοιχεία χωρίζουν τις δύο βασικές μεμβράνες και μόνο στην τελευταία περίπτωση υφίσταται αληθής μεσοκυψελιδικός χώρος, ενώ δεν υφίσταται στις περιοχές όπου η ενδοθηλιακή και επιθηλιακή βασική μεμβράνη συνέχονται σε μια. Ο διάμεσος χώρος (μεσοκυψελιδικός χώρος) πλην του υγρού περιλαμβάνει και κυτταρικά στοιχεία. Τα κύτταρα που ανευρίσκονται στον χώρο αυτό ταξινομούνται αναλόγως της λειτουργίας και του σκοπού που εξυπηρετούν. Από τα μέχρι τούδε λεχθέντα καθίσταται σαφές ότι η ανατομική διάταξη του διαμέσου ιστού λειτουργεί ως μηχανικό έρεισμα των επί μέρους της λειτουργικής μονάδος ανταλλαγής των αερίων, ενώ ταυτόχρονα δημιουργεί ένα χώρο υγρής φάσεως που σχετίζεται με την κυκλοφορία της λέμφου. Και η μέν πρώτη λειτουργία εξυπηρετείται από το σύστημα των ινών συνδετικού ιστού που κατακλύζουν ολόκληρο τον πνεύμονα αλλά και κυττάρων που προσδίδουν ελαστικότητα και ταχεία απαντητικότητα (π.χ. λεία μυϊκά κύτταρα) καθώς και ινοβλαστών προκειμένου να διατηρηθεί το ινώδες δίκτυο. Η δεύτερη λειτουργία, δηλαδή η κυκλοφορία υγρού, παρέχει την δυνατότητα στην ανατομική αυτή θέση να εγκατασταθεί κυτταρικός πληθυσμός που αποτελεί σημαντικό τμήμα του αμυντικού μηχανισμού και βρίσκεται σε στενή γειτνίαση με την οδό που απάγει από τον πνεύμονα. Ο κυτταρικός πληθυσμός επομένως που απαντά στον μεσοκυψελιδικό χώρο κατατάσσεται σε κύτταρα με αναπλαστική και συσπαστική ικανότητα, καθώς και σε κύτταρα με αμυντικές ικανότητες. Στα κύτταρα με αναπλαστική ικανότητα υπάγονται οι ινοβλάστες, τούτοι είναι τα μητρικά κύτταρα του συνδετικού ιστού, και ευθύνονται για την σύνθεση του δομικού υλικού των ινών κατά την ινοπαραγωγική φάση καθώς και για την διατήρηση του υπάρχοντος ινώδους δικτύου. Όμως τους αποδίδεται και άλλη ιδιότητα επειδή είναι κύτταρα ευπροσάρμοστα και δεν περιορίζονται στην παραγωγή ινώδους ιστού και μόνο. Φαίνεται ότι οι ινοβλάστες έχουν και ικανότητα συσπάσεως γεγονός που τους καθιστά απαραίτητο κύτταρο στο μηχανισμό αποκαταστάσεως της ιστικής βλάβης καθώς πληρούν τα κενά και προάγουν την ουλοποίηση. Αλλά κύτταρα που ανευρίσκονται στον διάμεσο ιστό είναι τα λεία μυϊκά κύτταρα. Στο ελεύθερο άκρο του μεσοκυψελιδικού διαφράγματος τα κύτταρα αυτά συγκροτούν δεσμίδες και απεργάζονται τα κυψελιδικά στόμια τα γνωστά ως "κυψελιδικό δακτύλιο εισόδου" (βλέπε ανωτέρω). Στο σύμπλεγμα της ακτινομοοσίνης που καταλαμβάνει το κυτταρόπλασμα κατά το μεγαλύτερο του μέρος αποδίδεται η ιδιότης της συσπαστικότητας των κυττάρων αυτών. Οι μυοϊνοβλάστοι και τα περικύτταρα

πιθανότατα ρυθμίζουν το εύρος των τριχοειδών και επηρεάζουν την ενδοτικότητα του διαμέσου ιστού. Τέλος στο διάμεσο ιστό ανευρίσκονται και μακροφάγα καθώς επίσης και ποικίλλος αριθμός λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων. Η παροχέτευση του υγρού του διαμέσου ιστού του πνεύμονος γίνεται μέσω των λεμφοφόρων αγγείων, αυτά δεν ανευρίσκονται στα μεσοκυψελιδικά διαφράγματα αλλά στις άπω-κυψελιδικές περιοχές και εδράζονται στην περιαγγειακή, περιβρογχική και την εκ συνδετικού ιστού διαφραγματική κοίτη. Στις θέσεις αυτές τα λεμφαγγεία λειτουργούν ως καταθλιπτική αντλία δια την απαγωγή του υγρού του διαμέσου ιστού. Η ροή του υγρού από τον διάμεσο ιστό προς το λεμφαγγείο οδεύει απολύτως, επειδή το εκτεταμένο διαφραγματικό δίκτυο είναι "αγκυροβολημένο" ως ήδη ανεφέρθη, μεταξύ κεντρικού και περιφερικού συστήματος ινών, και το υπάρχον υγρό στο διάμεσο ιστό λογίζεται ως συνεχής στήλη ύδατος η οποία καταλήγει στα στόμια της καταθλιπτικής αντλίας (λεμφαγγεία).

Συμπερασματικώς: Από την μέχρι τούδε περιγραφή προκύπτει ότι ο πνεύμων ο οποίος έχει μηχανικώς εξομοιωθεί με όργανο τριών χώρων σε ότι αφορά την συμπεριφορά των ρευστών, δηλαδή χώρος αερίου φάσεως, υγράς και αιματικής φάσεως, έχει ένα εκτεταμένο δίκτυο διαμέσου ιστού το οποίο παρεμβάλλεται μεταξύ

αερίου και αιματικής φάσεως και εκτείνεται καθ'όλη την έκταση του πνεύμονος. Στη θέση αυτή δέχεται την επίδραση και των δύο φάσεων, αερίου και αιματικής, και διατηρεί την ιστική ομοιότητα με την βοήθεια των λεμφαγγείων, τα οποία είναι εγκατεστημένα σε καίριες θέσεις του πνεύμονος.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weibel ER. Lung cell biology in Handbook of Physiology. Section 3, The Respiratory System, AP Fishman (ed). Bethesda Md, American Physiological Society, 1985, pp. 47-91.
2. Velazquez M et al. PET evaluation of pulmonary vascular permeability: a structure-function correlation. J Appl Physiol 70:2206, 1991.
3. Bachofen H et al. Alterations in gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. Am Rev Respir Dis 116:589, 1977.
4. Bachofen H et al. Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lungs. Morphology. Am Rev Respir Dis 147:989, 1993.
5. Bachofen H et al. Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lungs. Barrier lesions. Am Rev Respir Dis 147:997, 1993.

Διάχυτες πνευμονοπάθειες: Απεικονιστικές μέθοδοι

A. Μαλαγάρη

Απλή ακτινογραφία θώρακα (Α/α θώρακα)

Παρά την εισαγωγή απεικονιστικών μεθόδων σύγχρονης τεχνολογίας στην κλινική πράξη, η Α/α αντιπροσωπεύει τη συχνότερα διενεργούμενη απεικονιστική εξέταση του θώρακα. Είναι μέθοδος ευρέως διαθέσιμη και οικονομική, ο εξεταζόμενος εκτίθεται σε μικρή δόση ακτινοβολίας (5-25 mrem ανά λήψη), χαρακτηριστικά

που την καθιστούν την καλύτερη τεχνική απεικονιστική μέθοδο αξιολόγησης και μετέπειτα παρακολούθησης του θώρακα. Επίσης η Α/α θώρακα είναι η τεχνική που χρησιμοποιείται για την αντικειμενική και διεθνώς ομοιογενή ταξινόμηση των αλλοιώσεων του πνεύμονα και του υπεζωκότα στις πνευμοκονιώσεις σύμφωνα με το σύστημα του Διεθνούς Γραφείου Εργασίας (International Labor Office-ILO).

Τεχνική

Σήμερα διατίθεται μια μεγάλη ποικιλία υλικών (ενισχυτικών πινακίδων, φιλμς, αντιδιαχυτικών διαφραγμάτων) για την βελτίωση της σκιαγραφικής αντίθεσης και της ευκρίνειας της ακτινογραφίας θώρακα. Παρότι είναι γνωστό ότι "ιδανικοί" παράγοντες έκθεσης δεν υπάρχουν, σήμερα έχει θεωρηθεί διεθνώς σκόπιμο να χρησιμοποιείται τεχνική υψηλής τάσης (120-140 Kvp) με μικρές τιμές ρεύματος και χρόνου (mAs). Η τεχνική που χρησιμοποιείται περισσότερο στην Ελλάδα προς το παρόν είναι η τεχνική χαμηλής τάσης. Πλεονεκτήματα της τεχνικής υψηλής τάσης είναι η καλύτερη απεικόνιση περιοχών του πνευμονικού παρεγχύματος που επιπροβάλλονται με την καρδιαγγειακή σκιά, το θωρακικό κλωβό και τα ημιδιαφράγματα. Μειονεκτήματα είναι η μείωση της σκιαγραφικής αντίθεσης και η μείωση της δυνατότητας αναγνώρισης ασβεστώσεων σε μία παρεγχυματική βλάβη.

Οι συνήθεις λήψεις είναι οι οπισθοπρόσθια και πλάγια σε τελοεισπνευστική φάση. Συμπληρωματικές λήψεις για την μελέτη του πνευμονικού παρεγχύματος μπορεί να αποτελούν οι ακτινογραφίες σε εκπνοή (σε RV ή FEV₁) οι οποίες μπορεί να χρησιμεύσουν για την αναγνώριση πνευμοθώρακα ή κατακράτησης αέρα.

Νέες ψηφιακές τεχνικές έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια που έχουν ιδιαίτερη εφαρμογή στην απεικόνιση του θώρακα με κύριες κατευθύνσεις την εξάλειψη των εγγενών μειονεκτημάτων της συμβατικής τεχνικής (χαμηλή σκιαγραφική αντίθεση), αφετέρου δε την ανάπτυξη της δυνατότητας ηλεκτρονικής αρχειοθέτησης και μεταφοράς εικόνας. Τα περισσότερα ψηφιακά συστήματα τα οποία χρησιμοποιούνται σήμερα στην απεικόνιση του θώρακα έχουν κύρια εφαρμογή στις επί κλίνης ακτινογραφίες. Οι τεχνικές ισοσταθμισμένης δέσμης γραμμικής σάρωσης (SER) χρησιμοποιούν μία γραμμική δέσμη ακτινοβολίας κατά το μήκος της οποίας η ένταση τροποποιείται από ένα σύστημα ανάδρασης (feedback loop) ανάλογα με την ανατομική περιοχή στην οποία προσπίπτει η ακτινοβολία. Η τεχνική αυτή βελτιώνει πολύ την απεικόνιση του πνευμονικού παρεγχύματος και ταυτόχρονα και του μεσοθωράκιου. Παράλλαγή της τεχνικής αυτής είναι η τεχνική πολλαπλής ισοσταθμισμένης γραμμικής σάρωσης (Advanced Multiple Equalization Radiography-AMBER) είναι η πιο διαδεδομένη αυτής της τεχνολογίας. Οι εικόνες που προκύπτουν έχουν ιδανική σκιαγραφική αντίθεση για όλες τις περιοχές του πνευμονικού παρεγχύματος και του μεσοθωράκιου.

Ακτινοσημειολογία

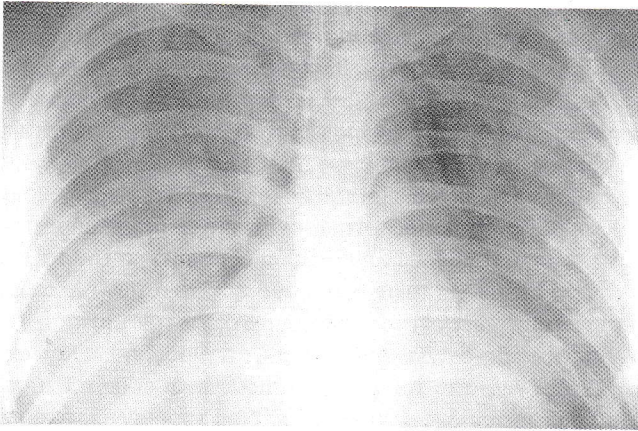
Η κλασική ακτινογραφική προσέγγιση η οποία σε μεγάλο βαθμό συσχετίζεται με την παθοφυσιολογία των νόσων είναι η διάκριση των ευρημάτων σε καθ' υπεροχήν διάμεσου ή κυψελιδικού τύπου βλάβες. Στην αρχική

αυτή "παθολογοανατομικής αρχής" ταξινόμηση προσετέθει αργότερα μια τρίτη κατηγορία "περιγραφικής αρχής": οι οζώδους τύπου βλάβες. Η ακτινογραφική ανάλυση με την μέθοδο του υπερέχοντος τύπου βλάβες (pattern recognition approach), έχει υποστεί μέχρι σήμερα σημαντική κριτική και έχουν εντοπισθεί πολλοί περιορισμοί στην χρήση του¹. Είναι προφανές ότι στην κατάταξη αυτή αναμειγνύονται παθογοανατομικοί με περιγραφικούς όρους. Επίσης είναι γνωστό ότι σε ορισμένες φάσεις πολλών παθολογικών καταστάσεων, παθολογοανατομικά συνυπάρχουν βλάβες των κυψελίδων και του διάμεσου ιστού, γεγονός που σχετίζεται με την φύση της νόσου και το γεγονός ότι ακτινολογικά και παθολογοανατομικά, τα ευρήματα πάντα αποτελούν ένα συνδυασμό διαφόρων φάσεων περιοχών ιστικής βλάβης και ουλής (lung injury and repair). Κατά συνέπεια η διάκριση αυτή είναι κάπως αυθαίρετη και αντανάκλα στην καλύτερη περίπτωση τη δεσπόζουσα μορφή αντίδρασης του πνευμονικού παρεγχύματος σε κάποιο βλαπτικό ερέθισμα². Ένας ακόμα λόγος που η αναγνώριση της υπερέχουσας μορφής βλάβης είναι συχνά δύσκολη είναι η επιπροβολή των αλλοιώσεων στην α/α θώρακος. Με την αξονική τομογραφία μεγάλης ευκρίνειας, τουλάχιστον το πρόβλημα αυτό παρακάμπτεται. Παρόλα αυτά η κλασική αυτή διάκριση εξακολουθεί να είναι χρήσιμη λαμβάνοντας υπόψη τους εγγενείς περιορισμούς της: 1. ότι η ακτινογραφική ανάλυση σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή έχει εφαρμογή μόνο επί διαχύτων αλλοιώσεων του πνεύμονα, 2. ότι συμβάλλει στην εστίαση της διαφορικής διάγνωσης μόνον όταν πράγματι αναγνωρίζεται ένας από τους τρεις τύπους ενώ οι μικτοί τύπου αλλοιώσεων έχουν πολύ ευρύ διαφοροδιαγνωστικό φάσμα. 3. ότι συχνά στην κλινική πράξη τα ευρήματα έχουν μικτό χαρακτήρα και αυτού του τύπου η προσέγγιση δεν είναι πάντα δυνατή. Στις περιπτώσεις αυτές η αξονική τομογραφία μεγάλης ευκρίνειας μπορεί να συμβάλει στην αναγνώριση του υπερέχοντος τύπου ακτινομορφολογικής αλλοίωσης. 4. Οτι κυψελιδική βλάβη που επιπλέκει προϋπάρχουσα διάμεσου τύπου βλάβη καλύπτει την τελευταία και 5. η ακτινολογική εικόνα ακόμα και αμιγώς διαμέσων ή κυψελιδικών εξεργασιών μπορεί να είναι διαφορετική όταν το υπόστρωμα είναι ήδη παθολογικό (π.χ. ΧΑΠ)^{2,3}. Όταν αναγνωρίζεται ένας από τους τρεις αυτούς τύπου εικόνας περιορίζεται περαιτέρω το διαφοροδιαγνωστικό πλαίσιο από την μελέτη διαδοχικών ακτινογραφιών από την οποία προκύπτει εάν μια εικόνα (καθ' υπεροχήν κυψελιδική, διάμεση ή οζώδης) είναι οξεία ή χρόνια ή μετέπειθε σύντομα από την μία μορφή στην άλλη, τονίζεται ότι όταν αναφέρουμε χρονιότητα, αυτή αφορά στην ακτινολογική εξέλιξη και όχι την χρονιότητα των συμπτωμάτων καθώς σε πολλές περιπτώσεις σε χρόνιες νόσους δεν αναφέρονται συμπτώματα από τον ασθενή. Τέλος στην διαφορική διάγνωση περαιτέρω εστιάζουν στοιχεία από το ιστορικό του ασθενούς όπως: αιματοουρία, παραρινοκολπίτιδα, λήψη φαρμάκων, υποκείμενη νόσος, συμπτω-

ματικός ασθενής, ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα, ανοσοκαταστολή, κ.ά.

Στην συνέχεια περιγράφονται τα χαρακτηριστικά κάθε τύπου "εικόνας".

α) *Καθ' υπεροχήν κυψελιδικού τύπου εικόνα*: Κλασικά σημεία αποτελούν η ασάφεια των ορίων, η τάση για συρροή, η παρουσία ή όχι αεροβρογχογράμματος (Εικ. 1). Επίσης σκιάσεις με σαφώς λοβαία κατανομή αφορούν κατ' εξοχήν κυψελιδικού τύπου βλάβες. Μία ιδιαίτερη κατανομή αποτελεί η κυψελιδική εικόνα με περιπυλαία κατανομή τύπου πεταλούδας ή φτερών νυχτερίδας. Στα πιο πάνω χαρακτηριστικά της κυψελιδικού τύπου εικόνας προσετέθη από το Felson ένα ακόμα, η ταχεία εξέλιξη, υποδεικνύοντας ότι όταν μία εικόνα εγκαθίσταται ή αλλάζει μέσα σε διάστημα λίγων ωρών είναι σχεδόν σίγουρα κυψελιδική. Επίσης στα πλαίσια της κυψελιδικής εικόνας τοποθετούνται και οι βοτρυοειδείς σκιάσεις.



Εικόνα 1. Διάχυτη κυψελιδική εικόνα με αεροβρογχογράμμα.

β) *Καθ' υπεροχήν διάμεσου τύπου εικόνα*: Ακολούθως περιγράφονται ακτινομορφολογικοί τύποι βλάβης οι οποίοι σχετίζονται με καθ' υπεροχήν διάμεσου τύπου εικόνας³⁻⁵. Α) *Δικτυωτή εικόνα*. Ανάλογα με το μέγεθος των πολυγωνικών χώρων που την απαρτίζουν διακρίνεται συνήθως σε λεπτή, ενδιάμεση και αρδή. Β) *Οζώδης τύπος εικόνας*: Αναλόγως του μεγέθους των όζων διακρίνεται σε αβλυχή μικροοζώδη, μικροοζώδη και σε μεγαλοοζώδη. Γ) *Δικτυοοζώδης εικόνα*: Αυτή μπορεί να είναι η αληθής μικτός τύπος βλάβης ή να είναι αποτέλεσμα επι προβολής του γραμμοειδούς στοιχείου της δικτυωτής ή γραμμοειδούς εικόνα. Δ) *Η γραμμοειδής εικόνα*: Η εικόνα αυτή προκύπτει είτε από την αύξηση του όγκου του κεντρικού διάμεσου ιστού (κατά την ταξινόμηση του Weibel) είτε από την αύξηση του όγκου του περιφερικού διάμεσου ιστού δηλαδή των μεσολόβιων διαφραγμάτων. Στην τελευταία περίπτωση αναγνωρίζονται οι γνωστές γραμμές Kerley. Ε) *Γαλακτόχρωμη απεικόνιση (ground glass)*. Ο όρος έχει χρησιμοποιηθεί στις Α/α για την περιγραφή αρχόμενης διάχυτης κυψελιδικής ή λεπτής δικτυωτής εικόνας. Η εικόνα αυτή αντανακλά την παρουσία παθολογικών στοιχείων στο

παρέγχυμα που είναι μικρότερα της ευκρίνειας (resolution) της απεικονιστικής μεθόδου είτε αυτή είναι απλή ακτινογραφία είτε είναι αξονική τομογραφία. Τέτοια στοιχεία αποτελούν: α) κοκκιωματώδεις εξεργασίες με άθροιση οζιδίων στο διάμεσο ιστό, β) πάχυνση των τοιχωμάτων των κυψελίδων, γ) μερική πλήρωση κυψελίδων, δ) συνδυασμοί των α,β και γ.

Συνοδά ακτινομορφολογικά ευρήματα που βοηθούν στη δ.δ.

Εκτός του τύπου της εικόνας της παρεγχυματικής βλάβης στη διαφορική διάγνωση συμβάλλει η αναγνώριση και άλλων ευρημάτων που περιγράφονται στην συνέχεια.

1. *Κατανομή των αλλοιώσεων*. Αυτές καθ' υπεροχήν κατανομή στα άνω ή στα κάτω πνευμονικά πεδία μπορεί να συμβάλλει στην διαφορική διάγνωση όπως π.χ. καθ' υπεροχήν κατανομή στους άνω λοβούς παρατηρείται στην ηωσινοφιλική κοκκιωματώση, στην σαρκοειδωση, στην αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, ενώ καθ' υπεροχήν κατανομή στα κάτω πνευμονικά πεδία παρατηρείται στη σιλίκωση, σε κολλαγονώσεις, στην αμιάντωση και το πνευμονικό οίδημα. Κατανομή στα μέσα πνευμονικά πεδία και περιπυλαία παρουσιάζει το πνευμονικό οίδημα, η κυψελιδική πρωτεΐνωση και η πνευμονία από πνευμοκύστη καρίνι. Ακόμα, τυπική υπο-υπεζωκοτική κατανομή έχουν οι αλλοιώσεις στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Περιβρογχική ή βρογχοκεντρική κατανομή παρουσιάζουν νοσήματα όπως η σαρκοειδωση, η λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση, οι πνευμονικές αλλοιώσεις στο σύνδρομο Sjogren, το λέμφωμα και το σάρκωμα Kaposi.

2. *Όγκοι των πνευμόνων*. Στις περισσότερες παθήσεις του διάμεσου ιστού που οδηγούν σε ίνωση οι όγκοι των πνευμόνων επηρεάζονται σε βαθμό ακτινολογικά εμφανή. Χαρακτηριστικά οι όγκοι των πνευμόνων διατηρούνται στη σαρκοειδωση ενώ σε ορισμένα άλλα νοσήματα όπως είναι η λεμφαγγειομυομάτωση το ηωσινόφιλο κοκκίωμα και η σπάνια οζώδης σκλήρυνση, οι όγκοι των πνευμόνων είναι αυξημένοι.

3. *Υπεζωκοτικές αλλοιώσεις*. Η παρουσία υγρού δεν είναι πολύ ειδικό εύρημα αλλά σε συνδυασμό με τις αντίστοιχες παρεγχυματικές αλλοιώσεις παρατηρείται στο πνευμονικό οίδημα, στη λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση, το λέμφωμα, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη λεμφαγγειομυομάτωση. Η παρουσία υπεζωκοτικών πλακών ή επιδιαφραγματικών υπεζωκοτικών ασβεστώσεων κατευθύνει προς την αμιάντωση.

4. *Διόγκωση λεμφαδένων*. Διόγκωση πυλαίων λεμφαδένων, με ή χωρίς συνοδό μεσοθωρακική λεμφαδενική διόγκωση, σε συνδυασμό με διάχυτες παρεγχυματικές αλλοιώσεις, παρατηρείται στην σαρκοειδωση, το λέμφωμα, τη λευχαιμία, πρωτοπαθή μεταστατικά νεοπλασμάτα, τη φυματίωση και μυκητιασικές λοιμώξεις.

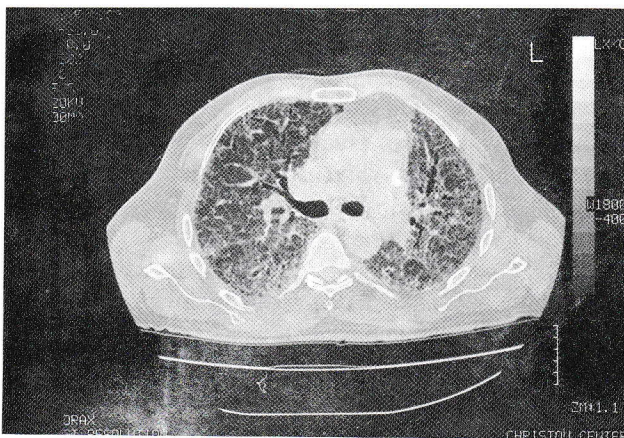
5. *Άλλα ευρήματα*. Η συνύπαρξη αυξημένων ορίων της καρδιάς μπορεί να υποδεικνύει καρδιομεγαλία ή περικαρδιακή συλλογή και να κατευθύνει σε καρδιακή κάμψη

ή κολλαγόνωσεις. Αλλοιώσεις από τον πεπτικό σωλήνα και ιδιαίτερα από τον οισοφάγο κατευθύνουν σε κολλαγόνωση. Ευρήματα από το μυοσκελετικό επίσης μπορεί να είναι χαρακτηριστικά κολλαγόνωσης, ηωσινοφιλικής κοκκιωμάτωσης, ή σαρκοειδωσης. Τέλος συνύπαρξη ευρημάτων ή συμπτωμάτων από το ΚΝΣ κατευθύνει προς ορισμένες λοιμώξεις (κοκκιδιομύκωση, TBC, κ.ά.), αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες του πνεύμονα, πρωτοπαθής νεοπλασμάτα του πνεύμονα και φακοματώσεις.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αξονική Τομογραφία (CT)

Παρότι η A/A θώρακος αποτελεί ακόμα και σήμερα την κύρια απεικονιστική μέθοδο διάγνωσης και ταξινόμησης των διάχυτων πνευμονικών παθήσεων η αξονική τομογραφία σήμερα, ιδίως μετά την εφαρμογή της τεχνικής μεγάλης ευκρίνειας (high resolution CT-HRCT) κατέχει σημαντική θέση στην διάγνωση και παρακολούθηση των παθήσεων αυτών. Με την τεχνική μεγάλης ευκρίνειας είναι δυνατό να αναδειχθούν αλλοιώσεις που δεν αναγνωρίζονται στην συμβατική ακτινογραφία θώρακος ή να απεικονισθούν χαρακτηριστικά ευρήματα επί περιπτώσεων όπου η απλή ακτινογραφία παρουσιάζει αλλοιώσεις μη ειδικού χαρακτήρα. Στην συνέχεια συζητούνται οι τεχνικές εξέτασης του πνευμονικού παρεγχύματος με την αξονική τομογραφία, και μετά περιγράφεται η CT σημειολογία των διάχυτων παθήσεων του πνευμονικού παρεγχύματος και τέλος ζητείται η κλινική αξία του HRCT με την έννοια της ευαισθησίας και της ειδικότητας της μεθόδου.



Εικόνα 2. Σημεία παρυφής. Πνευμονική ίνωση.

Τεχνικές εξέτασης

Αναλόγως του κλινικού προβλήματος τα πρωτόκολλα εξέτασης του πνευμονικού παρεγχύματος με αξονική τομογραφία διαφέρουν προς διάφορες παραμέτρους. Τέτοιες παράμετροι είναι το πάχος και το βήμα των τομών και η χρήση τεχνικής μεγάλης ευκρίνειας (High

Resolution CT-HRCT). Οι παράμετρος αυτοί τροποποιούνται αναλόγως εάν ο στόχος της εξέτασης είναι η ανίχνευση ή η περαιτέρω αξιολόγηση ή παρακολούθηση γνωστών αλλοιώσεων. Σχετικά με τα επίπεδα που πρέπει να γίνονται οι λεπτές τομές μεγάλης ευκρίνειας στις διάχυτες πνευμονοπάθειες δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία. Οι περισσότεροι ερευνητές προτείνουν 4-6 λεπτές τομές στα άνω, μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία, σε συνδυασμό με τη συνήθη εξέταση (πάχος τομής και βήμα 8-19 χιλιοστών), ή αποκλειστικά λεπτές τομές (πάχος τομής 1-1,5 χιλιοστό με βήμα 1-1,5 εκατοστό). Η τελευταία τεχνική ιδίως εάν έχει συνδυασθεί με μικρό βήμα τομής επιτρέπει την ταυτόχρονη ικανοποιητική απεικόνιση των αεραγωγών. Πρηνής θέση εξέτασης κυρίως έχει ένδειξη για την διάκριση περιοχών αυξημένης πυκνότητας του πνευμονικού παρεγχύματος των βάσεων που οφείλονται σε υποαερισμό του παρεγχύματος στα καταφερέστερα τμήματα του πνεύμονα (dependent densities) από αρχόμενες διάμεσου τύπου αλλοιώσεις.

Ειδική τεχνική η οποία έχει εφαρμοσθεί τα τελευταία χρόνια είναι η αξονική τομογραφία χαμηλής δόσεως ακτινοβολίας (Low Dose CT-LDCT). Με την τεχνική αυτή μειώνεται σημαντική η δόση ακτινοβολίας που δέχεται ο ασθενής. Ακόμα, με την χρήση ειδικών φίλτρων και την τροποποίηση του πάχους των τομών μπορεί να γίνει αξονική τομογραφία μεγάλης ευκρίνειας και χαμηλής δόσεως (Low Dose-HRCT ή LDHRCT). Πρόσφατες μελέτες⁶ έχουν δείξει ότι η τεχνική αυτή παρέχει ικανοποιητικές πληροφορίες από διαγνωστική άποψη για την παρακολούθηση γνωστών πνευμονοπαθειών.

Το ογκομετρικό-σπироειδές ή ελικοειδές CT (volumetric-spiral or helical scanning) είναι αξονική τομογραφία που γίνεται με τομογράφους νέας-ελικοειδούς τεχνολογίας. Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει ελικοειδή συνεχή σάρωση (δηλαδή δεν υπάρχει καθυστέρηση μεταξύ των τομών) ενώ η επιφάνεια στην οποία βρίσκεται ο ασθενής μετακινείται γραμμικά. Η σάρωση γίνεται τόσο γρήγορα ώστε με ένα κράτημα αναπνοής διάρκειας 20 sec να μπορούν να ληφθούν 20 συνεχείς τομές πάχους 10 ml (καλύπτοντας 20 εκατοστά του θώρακα) ή 20 συνεχείς τομές πάχους 1 χιλ. (καλύπτοντας 2 cm) σε κεφαλουραίο άξονα. Τα πλεονεκτήματα της νέας αυτής τεχνολογίας είναι: α) ο μικρός χρόνος εξέτασης, β) η μείωση των κινητικών artifacts, γ) η δυνατότητα διενέργειας καλύτερων δυναμικών μελετών σε περιπτώσεις αγγειακών βλαβών με χρήση μικρότερης ποσότητας σκιαγραφικού, δ) η δυνατότητα διενέργειας μελετών συσχέτισης φυσιολογίας και ακτινομορφολογίας του πνεύμονα και ε) η δυνατότητα για τρισδιάστατη ανασύνθεση.

CT σημειολογία διάχυτων παθήσεων του πνευμονικού παρεγχύματος

α) Σημεία παρυφής (interface signs.).

Η πάχυνση, η ανωμαλία περιγράμματος, η οζώδης απεικόνιση, η κομβολογιοειδής και οδοντωτή μορφολο-

γία των παρυφών που φυσιολογικά είναι ομαλές είναι ένα συχνό σημείο, ενδεικτικό ορισμένων παθήσεων του διάμεσου ιστού σε φάση ακόμα που η απλή ακτινογραφία μπορεί να μην δίνει ευρήματα. Τέτοιες παρυφές (Εικ. 3) είναι το περίγραμμα των αγγείων και των βρόγχων και τα μεσολόβια διαφραγμάτια. Σημεία παρυφής παρατηρούνται κύρια επί ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, λεμφαγγειακής καρκινωμάτωσης και άλλων παθήσεων που οδηγούν σε ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης όπως η σαρκοειδωση, κολλαγονώσεις και επαγγελματικά νοσήματα⁷⁻¹⁰. Ειδικότερα, επί αρχόμενης λεμφαγγειακής διασποράς νεοπλασμάτων χαρακτηριστική είναι η κομβολογιοειδής απεικόνιση μεσολοβιδίων διαφραγμάτων.

β) Οζώδεις σκιάσεις

Με την τεχνική μεγάλης ευκρίνειας είναι δυνατή η απεικόνιση οζίων της τάξεως των 1-3 χιλ. μεγέθους μικρότερου από αυτού που επιτρέπει η διακριτική ικανότητα της απλής ακτινογραφίας. Η διαφορική διάγνωση είναι ίδια με την διαφορική διάγνωση των πολλαπλών οζίων στην απλή ακτινογραφία θώρακος και συμπεριλαμβάνει κυρίως στην αιματογενή διασπορά κοκκιωματώδων φλεγμονών και νεοπλασμάτων, τη σαρκοειδωση, το ηωσινόφιλο κοκκίωμα και τη σιλίκωση¹¹⁻¹³.

γ) Δικτυωτή εικόνα

Σε αυτήν στην αξονική τομογραφία συμπεριλαμβάνονται κυρίως 4 κατηγορίες ευρημάτων; α) *Δίκτυο αποτελούμενο από πολυγωνικούς σχηματισμούς διαμέτρου 15-25 mm*, με έντονα σκιαγραφούμενο περίγραμμα. Η εικόνα αυτή παρατηρείται συχνότερα επί πνευμονικού οιδήματος, σε ιογενείς πνευμονίες και επί λεμφαγγειακής καρκινωμάτωσης¹⁴⁻¹⁶. β) *Δίκτυο αποτελούμενο από μικρότερους σχηματισμούς διαμέτρου 6-12 χιλ.* Η δικτυωτή αυτή εικόνα σχηματίζεται από την πάχυνση του διάμεσου ιστού που βρίσκεται μέσα στο δευτερογενές πνευμονικό λοβό¹⁷⁻¹⁸. γ) *Λεπτό δίκτυο αποτελούμενο από σχηματισμούς 2-3 mm*. δ) *Αδρό δίκτυο αποτελούμενο από σχηματισμούς 8-10 mm* με παχιά τοιχώματα που αντιστοιχούν με αλλοιώσεις καταστροφής και αποδιοργάνωσης της αρχιτεκτονικής του πνευμονικού παρεγχύματος. Αυτή είναι εικόνα τύπου μελικυρήθρας (honeycomb lung)^{19,20}.

δ) Περιβρογχική πάχυνση

Παρατηρείται σε οποιαδήποτε κατάσταση δημιουργεί πάχυνση του κεντρικού διάμεσου ιστού που αφορά το βρογχοαγγειακό έλυτρο (λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση, σαρκοειδωση, κυστική ίνωση)^{3,12}.

ε) Γραμμοειδείς σκιάσεις

Διακρίνονται στις ανωμάλως διατασσόμενες γραμμοειδείς σκιάσεις (irregular linear opacities) και σε γραμμοειδείς σκιάσεις που διατάσσονται παράλληλα με τον υπεζωκότα και εντοπίζονται στην υπούπεζωκοτική μούρα του πνευμονικού παρεγχύματος (subpleural bands of

fibrosis). Οι πρώτες θεωρούνται μη ειδικά ευρήματα ίνωσης που παρατηρούνται επί ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, σαρκοειδωσης, αμιάντωσης και ορισμένων κολλαγονώσεων^{7,11,17} ενώ οι δεύτερες έχουν περιγραφεί κυρίως επί ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης¹⁷.

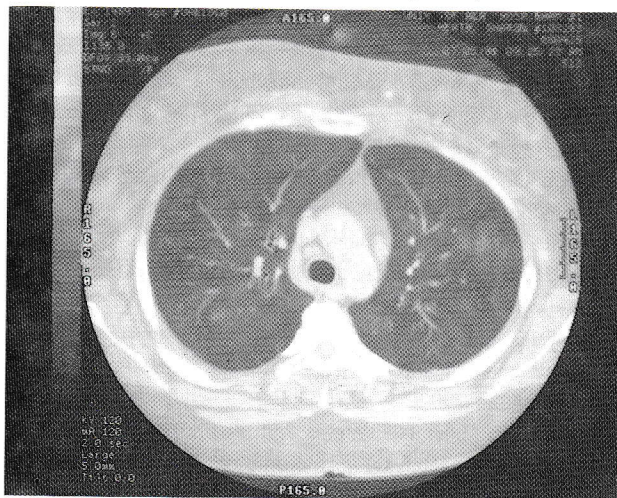
στ) Κυστικοί σχηματισμοί

Η απεικόνιση κυστικών αεροχώρων διαμέτρου 0,5-1,5 εκ. με πάχος τοιχώματος 1-1,5 ml με διάχυτη κατανομή στο πνευμονικό παρέγχυμα ουσιαστικά περιορίζει την διαφορική διάγνωση στην ιστοκύτωση, τη λεμφαγγειομυομάτωση και την οζώδη σκλήρυνση³. Η ανάδειξη των κυστικών αυτών σχηματισμών με την αξονική τομογραφία έχει μεγάλη σημασία καθώς στις περιπτώσεις αυτές συχνά τα ευρήματα από την απλή ακτινογραφία δεν είναι ειδικά. Ακόμα η ανάδειξη επιπρόσθετων ευρημάτων από το πνευμονικό παρέγχυμα όπως η παρουσία οζιδίων ή χαρακτηριστικοί τύποι κατανομής των κυστικών αλλοιώσεων στο κεφαλουραίο επίπεδο των πνευμόνων και ευρήματα από τον υπεζωκότα οδηγούν σε σχεδόν παθολογικούς συνδυασμούς ευρημάτων. Η παρουσία οζιδίων με κατανομή των ευρημάτων κυρίως στα άνω πνευμονικά πεδία συνηγορεί ισχυρά υπέρ της ιστοκύτωσης^{21,22} η παρουσία ευρημάτων από τον υπεζωκότα (παρουσία υγρού ή υποτροπιάζων πνευμοθώραξ) σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας συνηγορεί υπέρ λεμφαγγειομυομάτωσης^{23,24}, ενώ στην σπάνια οζώδη σκλήρυνση δεν υπάρχουν επιπρόσθετα διακριτικά γνωρίσματα από το παρέγχυμα. Ακόμα, κυστικοί σχηματισμοί διάφορου μεγέθους μπορούν να παρατηρηθούν και σε μία σειρά άλλων παθήσεων φλεγμονώδους ή νεοπλασματικής αρχής όπως στην πνευμονία από πνευμοκύστη καρίνη²⁵⁻²⁷ τη φυματίωση²⁸ σε κάποια φάση μυκητιασικών λοιμώξεων, επί σηπτικών εμβόλων, επί σαρκοειδώσεως και σε κοιλοποιημένες μεταστάσεις ιδίως μετά θεραπεία²⁹⁻³¹. Στις περιπτώσεις αυτές όμως τα κυστικά μορφώματα δεν είναι πολλαπλά και διάχυτα και συνήθως είναι παχυτοιχωματικά ενώ η μελέτη των προηγούμενων εξετάσεων του ασθενούς και η συσχέτιση με το ιστορικό επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση.

ζ) Γαλακτόχροη απεικόνιση του πνευμονικού παρεγχύματος (ground glass opacities)

Η εικόνα αυτή δημιουργείται από κυψελιδικού ή διάμεσου χαρακτήρα αλλοιώσεις του πνευμονικού παρεγχύματος οι οποίες έχουν μέγεθος μικρότερο της διακριτικής ικανότητας της τεχνικής. Την εικόνα αυτή δημιουργούν η κοκκιωματώδης διήθηση του διάμεσου ιστού με μικρά κοκκίωματα, η πάχυνση του τοιχώματος των κυψελίδων, η μερική πλήρωση των κυψελίδων ή συνδυασμοί των ανωτέρω βλαβών. Έτσι η εικόνα αυτή της γαλακτόχροης απεικόνισης του πνευμονικού παρεγχύματος η οποία μπορεί να είναι κατά τόπους ή διάχυτη έχει περιγραφεί στην οξεία φάση της πνευμονικής βλάβης (acute lung injury), σε διάφορες φάσεις της εξωγενούς αλλεργικής κυψελίτιδος³², σε αρχόμενα στάδια ιδιοπαθούς

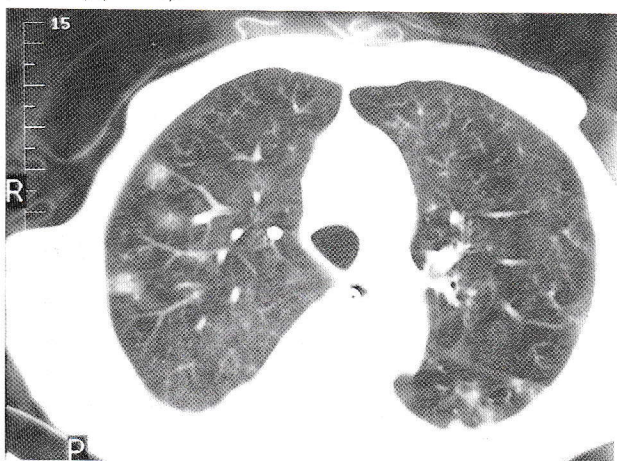
πνευμονικής ίνωσης¹⁷, στη σαρκοείδωση^{11,20}, στην αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία (DIP)¹⁸, στην κυψελιδική πρωτεΐνωση³¹ και σε διάμεσες πνευμονίες όπως η πνευμονία από πνευμοκύστη καρίνι (Εικ. 3).



Εικόνα 3. Κατά τόπους γαλακτόχροη απεικόνιση παρεγχύματος. Πρώιμη διάγνωση πνευμονίας από πνευμονοκύστη σε ασθενή με AIDS.

η) Σημεία κυψελιδικής βλάβης

Σαν κυψελιδικού χαρακτήρα αλλοιώσεις στην αξονική τομογραφία χαρακτηρίζονται: α) περιοχές αυξημένης πυκνότητας του παρεγχύματος με τάσεις συρροής και νεφελοειδή όρια, που συνήθως παρουσιάζουν αεροβρογχόγραμμα και β) "μικροί ασαφώς αφορηζόμενοι όζοι" (air space nodules) διαμέτρου 6-10 mm με τάσεις συρροής που αποτελούν πυκνωτικά βοτρίδια (acinar pattern) (Εικ. 4).



Εικόνα 4. Βοτρουοειδή οζία.

Η κλινική αξία του HRCT

Η σημασία της αναγκαιότητας μιας πιο ευαίσθητης μεθόδου απεικόνισης φαίνεται από το γεγονός ότι οι απλές ακτινογραφίες μπορεί να είναι αρνητικές σε 10-15% ασθενών με τεκμηριωμένη με βιοψία πνευμονοπάθεια, σε 30-50% ασθενών με βρογχεκτασίες και σε 20-60% ασθενών με εμφύσημα^{33,34}.

Επί αρνητικής ακτινογραφίας θώρακα έχει βρεθεί ότι η αξονική τομογραφία μεγάλης ευκρίνειας μπορεί να συμβάλλει στην πρώιμη διαπίστωση παρεγχυματικών αλλοιώσεων. Χαρακτηριστική εικόνα δίνει η πνευμονία από πνευμοκύστη καρίνι ενώ ακόμα θετικά ευρήματα μπορούν να αναδειχθούν σε επαγγελματικά νοσήματα όπως η αμιάντωση και σε άλλες διάχυτες πνευμονοπάθειες όπως η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, η λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση, η αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία και η εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτις^{7,35-37}. Πάντως η αξονική τομογραφία μεγάλης ευκρίνειας αναφέρεται να έχει μία ευαισθησία της τάξεως του 100% στην διάγνωση πρώιμων αλλοιώσεων αμιάντωσης³⁸. Παρόλα αυτά οι Epstein και συνεργάτες έδειξαν ότι τα ευρήματα αυτά δεν είναι ειδικά και ένα ποσοστό ασθενών χωρίς επαγγελματική έκθεση στον αμίαντο είχαν παρόμοια ευρήματα³⁹. Ακόμα σε πρόσφατες μελέτες έχει δειχθεί ότι η ειδικότητα της αξονικής τομογραφίας για την αμιάντωση δεν ξεπερνά το 80% ενώ ψευδώς αρνητικά ευρήματα αναδεικνύονται σε ποσοστά 25-30%.

Ακόμα επί αρνητικής απλής ακτινογραφίας η αξονική τομογραφία μεγάλης ευκρίνειας έχει αξία επί αναντιστοιχίας κλινικών δεδομένων και ακτινολογικών ευρημάτων γεγονός το οποίο μπορεί να παρατηρείται όταν υπάρχει νόσος του διάμεσου ιστού και συνυπάρχει αποφρακτικού τύπου βλάβη του τύπου του εμφυσηματος.

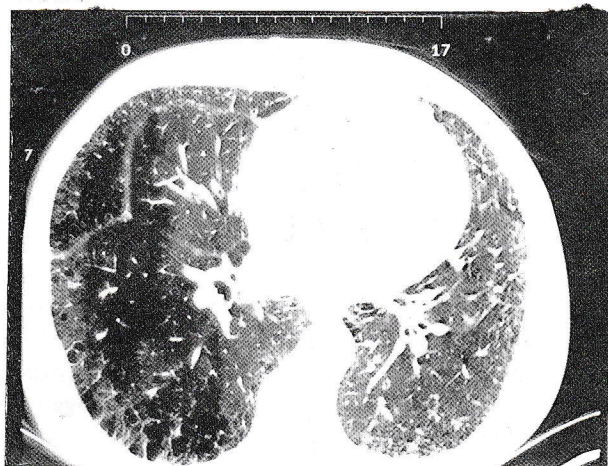
Επί θετικής απλής ακτινογραφίας θώρακα η αξονική τομογραφία έχει αξία α) για την ανάδειξη χαρακτηριστικών σημείων όταν τα ευρήματα της απλής ακτινογραφίας δεν είναι ειδικά. Τέτοια σημεία είναι: η ανάδειξη κυστικών σχηματισμών, η ανάδειξη οζιδίων ή περιοχών με γαλακτόχροη απεικόνιση, η ανάδειξη πεπαχυσμένων μεσολόβιων διαφραγμάτων κλπ. β) στην ανάδειξη παρεγχυματικών αλλοιώσεων που στην απλή ακτινογραφία καλύπτονται από υπεζωκοτικές ή άλλης φύσεως σκιάσεις, με κύρια εφαρμογή την ανάδειξη παρεγχυματικών αλλοιώσεων αμιάντωσης όταν συνεπιπροβάλλονται σκιάσεις από παχύνσεις του υπεζωκότα και γ) στην αξιολόγηση της βαρύτητας και της δραστηριότητας νόσων. Πρόσφατες μελέτες παρόλα αυτά έχουν δείξει ότι υπάρχει χαμηλή συσχέτιση μεταξύ της έκτασης των CT ευρημάτων και την δραστηριότητα της νόσου κυρίως στη σαρκοείδωση⁴⁰.

Σήμερα η ειδικότητα της αξονικής τομογραφίας για την ανίχνευση βρογχεκτασικού αλλοιώσεων με την χρήση ειδικών πρωτοκόλλων εξέτασης φτάνει το 93% ενώ η ευαισθησία της τεχνικής φτάνει μέχρι 97%. Ετσι δεδομένων των δυσκολιών που παρουσιάζει η διενέργεια βρογχογραφίας σήμερα η αξονική τομογραφία θεωρείται η εξέταση εκλογής για την διάγνωση των βρογχεκτασιών⁴¹⁻⁴⁴.

Σχετικά με την διαγνωστική ακρίβεια στην αναγνώριση εμφυσηματικών αλλοιώσεων η αξονική τομογραφία είναι η πιο ευαίσθητη απεικονιστική μέθοδος για την ανάδειξη τέτοιων βλαβών (Εικ. 5). Παρόλα αυτά στην κλινική πράξη η αξονική τομογραφία μεγάλης ευκρίνειας

ας δεν χρησιμοποιείται ευρέως για την διάγνωση του εμφυσήματος. Έχει σίγουρα ένδειξη σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα από τις λειτουργικές δοκιμασίες π.χ. μειωμένη διάχυση χωρίς σημεία απόφραξης¹⁸. Ακόμα ένδειξη έχει για τον έλεγχο των επιπλοκών του εμφυσήματος.

Τέλος η αξονική τομογραφία χρησιμεύει στην εντόπιση των σημείων που είναι κατάλληλα για λήψη υλικού βιοψίας.



Εικόνα 5. HRCT. Εμφυσηματικές αλλοιώσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Felson B. A new look at pattern recognition of diffuse pulmonary disease. *AJR* 133:183-189.
2. Heitzman RE. The lung: Radiologic-pathologic correlations. Mosby Co St Louis 1984.
3. Frager RG, Pave PJA, Pare PD, Fraser RS, Gemereux GP. Diagnosis of diseases of the chest. Saunders Co, Philadelphia 1988.
4. McLoud Th, Carrington CH, Gaensler E. Diffuse infiltrative lung disease: a new scheme for description. *Radiology* 149: 353-363, 1983.
5. Epstein D, Miller W, Bresnitz E, Levine M, Geffer W. Application of ILO classification to a population without industrial exposure: findings to be differentiated from pneumoconiosis. *AJR* 142:53-58, 1984.
6. Swirewich ChV, Mayo JR and Muller NL. Low dose high resolution CT of lung parenchyma. *Radiology* 180:413-417, 1991.
7. Aberle Dr, Gamsu G, Ray CS et al. Asbestos related pleural and parenchymal fibrosis: Detection with high resolution CT. *Radiology* 166:729-734, 1988.
8. Bergin CJ, Muller NL, Vedal S, Chans Yeung M. CT in silicosis: correlation with plain films and pulmonary function tests. *AJR* 146:477-483, 1986.
9. Webb WR, Stein MG, Finkbeiner WE et al. Normal and diseased isolated lungs: High resolution CT. *Radiology* 166:81-87, 1988.
10. Stein MG, Mayo J, Muller N. Pulmonary lymphangitic spread of carcinoma: Appearance on CT scans. *Radiology* 1987, 162:371-375.
11. Lynch DA, Webb WR, Gamsu G et al. Computed tomography in sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 13:405-410, 1989.
12. Brauner MW, Grenier P, Mompont D. Pulmonary sarcoidosis. Evaluation with high resolution CT. *Radiology* 172: 467-471, 1989.
13. Murata K, Itoh H, Todo G. Centrilobular lesions of the lung. Demonstration by high resolution CT and pathologic correlation. *Radiology* 161:641-645, 1986.
14. Zerhouni EA. Computed tomography of the pulmonary parenchyma: An overview. *Chest* 95:901-908, 1989.
15. Zerhouni EA, Naidich DP, Stitic NF, Siegelman SS. CT of the pulmonary parenchyma: Interstitial disease. *J Thorac Imag* 1:54-64, 1985.
16. Munk PL, Muller NL, Miller RR. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: CT and pathologic findings. *Radiology* 166:705-709, 1988.
17. Muller NL, Miller RR, Webb WR, Frans KG, Ostrow DN. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 160:585-588, 1986.
18. Webb WR. High resolution CT of the lung parenchyma. *Radiol Clin North Am* 27:19085-1097, 1989.
19. Meziane MA, Hruban RH, Zerhouni EA. High resolution CT of the lung parenchyma with pathologic correlation. *Radiographics* 8:27-54, 1988.
20. Muller NL, Kullnig P, Miller RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: Analysis of 25 patients. *AJR* 152:1179-1182, 1989.
21. Williford ME, Korobkin M, Putman CR. CT of pleural disease. In: *Computed Tomography of the Chest*. Siegelman SS (ed). Churchill Livingstone, New York 1990.
22. Brauner MW, Grenier P, Monelhi MM. Pulmonary histiocytosis X. Evaluation with high resolution CT. *Radiology* 172: 255-258, 1989.
23. Lenoir S, Grenier P, Brauner MW et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: Comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology* 175:329-334, 1990.
24. Pappaport DC, Weisbrod GL, Herman SJ et al. Pulmonary lymphohangioleiomyomatosis: High-resolution CT findings in four cases. *AJR* 152:961-964, 1989.
25. Kuhlman JE, Knowles MC, Fishman EK et al. Premature bullous pulmonary damage in AIDS: CT diagnosis. *Radiology* 173:23-26, 1989.
26. Murch CR, Carr DH. Computed tomography appearances of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Radiol* 40:240-243, 1989.
27. Gurney JW, Bates FT. Pulmonary cystic disease: Comparison of pneumocystic carinii pneumatoceles and bullous emphysema due to intravenous drug abuse. *Radiology* 173:27-31, 1989.
28. Naidich DR, Mr Ganley DI, Leitman BS et al. Computed tomography of pulmonary tuberculosis. *Contem Issues Comput Tomogr* 4:175-217, 1984.
29. Huang RM, Naidich DP, Lubart G. Septic pulmonary emboli: CT-radiographic correlation. *AJR* 153:41-45, 1989.

30. Grow J, Slavin G, Kreef L. Pulmonary metastases: A pathologic and radiologic study. *Cancer* 47:2595-2602, 1981.
31. Rockoff SD, Rohatgi PK. Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis. *AJR* 144:513-528, 1985.
32. Silver SF, Muller NL, Miller RR. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis. *Radiology* 173:441-445, 1989.
33. Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 298:934-939, 1978.
34. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic and physiologic correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 30:411-426, 1980.
35. Brauner MW, Greier P, Mompont D, Lenoir S, DeCremeux H. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 172:467-471, 1989.
36. Muller NL, Chiles C, Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology* 175:335-339, 1990.
37. Strickland B, Strickland NH. The value of high definition, narrow section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Clin Radiol* 39:589-594, 1988.
38. Friedman AC, Fiel SB, Fisher MS, Radecki PD, Lev-Toaff AS, Caroline DF. Asbestos-related pleural disease and asbestosis: a comparison of CT and chest radiography. *AJR* 150:269-275, 1988.
39. Epstein DM, Miller WT, Bresnitz EA, Levine MS, Geffer WB. Applications of ILO classification to a population without industrial exposure: findings to be differentiated from pneumoconiosis. *AJR* 142:53-58, 1984.
40. Brauner NW, Lenoir S, Grenier Ph, Chutel P, Baresti JP, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis: CT assessment and lesion reversibility. *Radiology* 182:349-354, 1992.
41. Flower CDR, Shneerson JM. Bronchography via the fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 39:260-263, 1984.
42. Silverman PM, Godwin JD. CT/bronchographic correlations in bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 11:52-56, 1987.
43. Phillips MS, Williams Mp, Flower CDR. How useful is computed tomography in the diagnosis and assessment of bronchiectasis? *Clin Radiol* 37:321-325, 1986.
44. Grenier P, Maurice F, Musset D, Menu Y, Nahum H. Bronchiectasis: assessment by thinsection CT. *Radiology* 161:95-99, 1986.

Παθοφυσιολογικές μεταβολές στα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα

Γ.Ι. Βαρουχάκης

Η μεταβολή της φυσιολογικής δομής του πνευμονικού παρεγχύματος είναι φυσικό να οδηγήσει σε τροποποίηση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων με επακόλουθο την εμφάνιση δυσλειτουργιών που αφορούν το σύνολο των παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας.

Στην περίπτωση των διαμέσων πνευμονικών νοσημάτων η επικρατούσα διαταραχή είναι η ανάπτυξη περιοριστικού συνδρόμου δηλ. η διαταραχή στην σχέση πίεσης-όγκου του πνεύμονα σε αντίθεση με τα αποφρακτικά σύνδρομα που έχουν σαν κύριο εύρημα την διαταραχή στη σχέση πίεσης-ροής.

Αποτέλεσμα αυτών των μηχανικών διαταραχών είναι η αύξηση του έργου της αναπνοής. Η αύξηση του έργου της αναπνοής οδηγεί σε τροποποίηση του τύπου της αναπνοής (pattern of breathing). Δομικές αλλαγές επέρχονται και στο επίπεδο των κυψελίδων οι οποίες τροποποιούν τόσο τον αερισμό όσο και την αιμάτωση με αποτέλεσμα διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων.

Σε πολλά διάμεσα νοσήματα προσβάλλονται και οι μικροί αεραγωγοί και οι κυψελίδες και τα αγγεία εις τρόπον ώστε να διαταράσσεται η ροή τόσο στους αεραγωγούς όσο και η αιματική ροή.

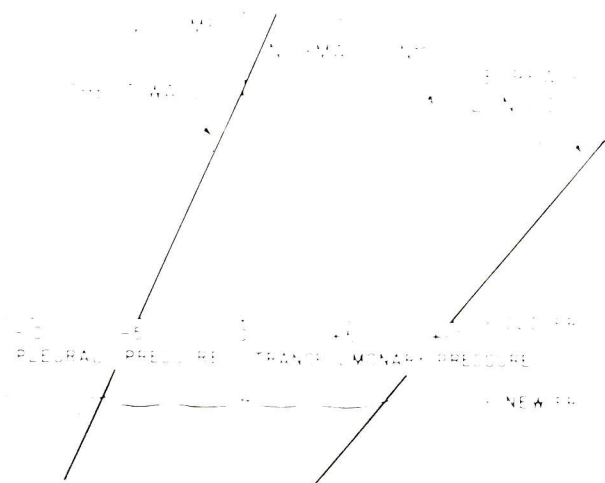
Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι στα διάμεσα νο-

σήματα η επικρατούσα παθοφυσιολογική διαταραχή είναι αυτή που περιγράφεται ως "περιοριστικού τύπου διαταραχή του αερισμού" (restrictive ventilatory defect).

Είναι όμως σαφές ότι ανάλογα με το νόσημα και με την έκταση προσβολής των διαφόρων δομικών στοιχείων των πνευμόνων μπορούν να συνυπάρχουν και όλες οι άλλες διαταραχές όπως π.χ. διαταραχές της ροής, διαταραχές της διαχυτικής ικανότητας, διαταραχή αερισμού/αιμάτωσης.

Οι ελαστικές ιδιότητες των πνευμόνων δηλ. η μεταβολή του όγκου από το κράτος δεδομένης πίεσης περιγράφεται από την καμπύλη πίεσης-όγκου η κλίση της οποίας είναι η πνευμονική διατασιμότητα (compliance): δηλ. ο λόγος της μεταβολής του όγκου προς την μεταβολή της πίεσης υπό στατικές πάντοτε συνθήκες δηλ. υπό συνθήκες μηδενικής ροής ($C = \Delta V / \Delta P$). Η ανάπτυξη παθολογίας στους πνεύμονες επηρεάζει τόσο τη θέση όσο και την κλίση της καμπύλης πίεσης-όγκου (Σχ. 1). Εάν οι πνεύμονες καταστούν πιο "σκληροί" - "δύσκαμπτοι" (stiff) η πίεση ελαστικής επαναφοράς (elastic lung recoil) αυξάνει, οπότε ο λόγος αυτός δηλ. η πνευμονική διατασιμότητα μειώνεται και η ικανότητα των πνευμόνων να διαταθούν πλήρως περιορίζεται.

Η ανάπτυξη διαμέσου συνδετικού ιστού πέραν του φυσιολογικού και η κυτταρική διήθηση όπως αυτό συμβαίνει στα διάμεσα νοσήματα οδηγεί στην αύξηση της πίεσης ελαστικής επαναφοράς, μείωση της διατασιμότητας και συνεπώς μείωση των πνευμονικών όγκων.



Σχήμα 1. Καμπύλη πίεσης-όγκου σε ινωτικό πνεύμονα με φυσιολογικό θωρ. τοίχωμα. Μετατόπιση κάτω δεξιά. Η μείωση της διατασιμότητας (C) μειώνει την FRC και αυξάνει την πίεση που απαιτείται για να διαταθεί ο πνεύμων σε κάθε δεδομένο πνευμονικό όγκο.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΠΙΕΣΗΣ-ΟΓΚΟΥ

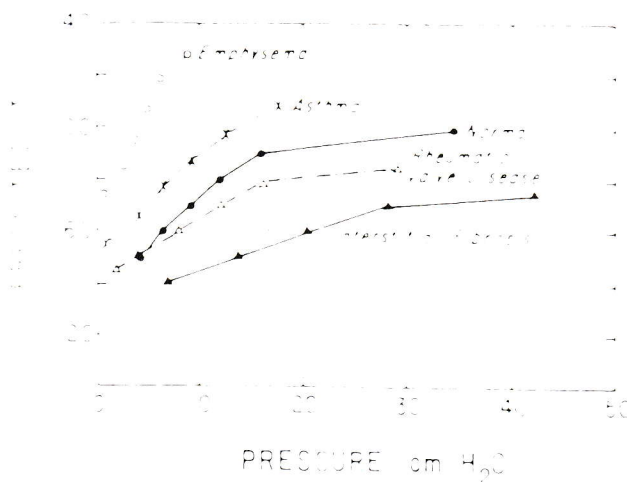
Η αύξηση της πίεσης ελαστικής επαναφοράς στα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα έχει τρία άμεσα επακόλουθα:

- 1) Μείωση της πνευμονικής διατασιμότητας (compliance)
- 2) Μείωση των στατικών όγκων των πνευμόνων (Static lung volumes)

3) Αύξηση του έργου της αναπνοής (Work of breathing)

Η μείωση της Ζωτικής Χωρητικότητας (VC) και της Ολικής Πνευμονικής Χωρητικότητας (TLC) είναι σαφώς κάτω από τα αναμενόμενα όρια. Η μείωση της Λειτουργικής Υπολειπόμενης Χωρητικότητας (FRC) και του Υπολειπομένου Ογκου (RV) είναι υπαρκτή αλλά συχνά είναι μικρότερου βαθμού από ότι η VC. Τούτο έχει ως αποτέλεσμα να διατηρείται φυσιολογική ή και πέραν του φυσιολογικού η σχέση RV/TLC. Υπενθυμίζεται εδώ ότι $VC + RV = TLC$ και ότι $RV/TLC = 0,3$ περίπου που σημαίνει ότι φυσιολογικά ο RV καταλαμβάνει το ένα τρίτο της TLC πράγμα που διατηρείται στις αμιγείς περιοριστικές διαταραχές. Ο μηχανισμός μέσα από τον οποίο η FRC και ο RV μειώνονται λιγότερο είναι ασαφής, φαίνεται όμως σαν συνέπεια πρώιμης σύγκλεισης των αεραγωγών και παγίδευσης αέρα (air trapping) ή στην ανάπτυξη κυστικών αλλοιώσεων στο παρέγχυμα, πράγμα που οδηγεί στην μείωση της ελαστικής πίεσης στους χαμηλούς όγκους. Οι μεταβολές στη σχέση πίεσης-όγκου εξαρτώνται εν πολλοίς και από το στάδιο της νόσου. Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που ισχυρίζονται ότι η μείωση της διατασιμότητας οφείλεται αποκλειστικά στην απώλεια κυψελίδων και ότι η ελαστικότητα του υπολειπόμενου παρεγχύματος είναι φυσιολογική, πράγμα όμως που δεν επιβεβαιώνεται από άλλους συγγραφείς ή πειραματικά πρότυπα.

Επικρατούσα άποψη είναι ότι η μείωση της διατασιμότητας στα διάμεσα νοσήματα οφείλεται σε συνδυασμό αύξησης της ελαστικής πίεσης του παραμένοντος παρεγχύματος και της απώλειας του υπολοίπου.



Σχήμα 2. Καμπύλη πίεσης-όγκου των πνευμόνων σε φυσιολογική και διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Φαίνεται η μετατόπιση της καμπύλης επί ινώσεως προς τα κάτω και δεξιά καθώς και οι αυξημένες ελαστικές πιέσεις για κάθε δεδομένο όγκο.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Οι πρώιμες περιγραφές της αναπνευστικής λειτουργίας στην πνευμονική ίνωση επικεντρώθηκαν στην εκτί-

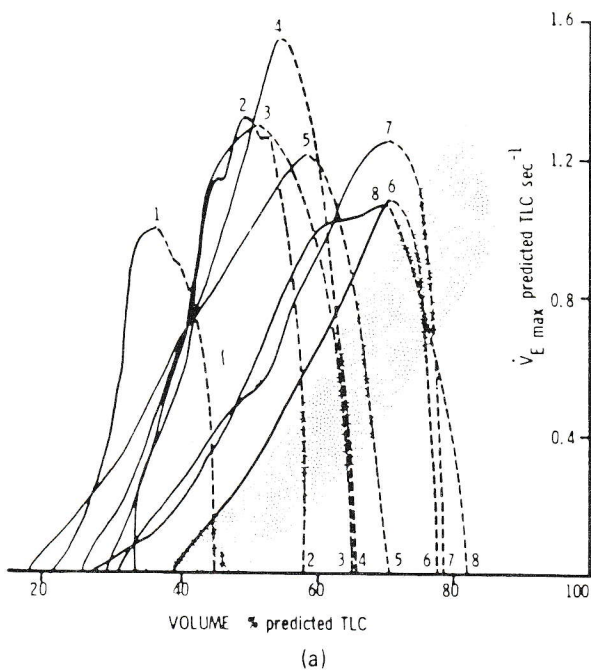
μηση των στατικών παραμέτρων δεδομένης της βεβαιότητας ότι η λειτουργία των αεραγωγών παραμένει φυσιολογική. Η βεβαιότητα αυτή δεν είναι μακράν της πραγματικότητας πλην όμως δεν ταυτίζεται με αυτήν. Σε πολλές νοσολογικές οντότητες η παθολογία του παρεγχύματος επεκτείνεται στους αεραγωγούς και παραβλάπτει τη λειτουργία τους.

Σε πάσχοντες από ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, σαρκοειδωση, αμιάντωση, ιστιοκύττωση Χ, νόσους των πνευμονικών αγγείων οι μικροί αεραγωγοί ευρίσκονται εστενωμένοι από ινώδη επεξεργασία ή φλεγμονώδη διήθηση. Επίσης βρογχική απόφραξη έχει διαπιστωθεί πολλές φορές στην σαρκοειδωση και στην κοκκιωμάτωση Wegener.

Ο αδρός έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας δεν αποκαλύπτει την δυσλειτουργία των αεραγωγών δεδομένου ότι ο δείκτης FEV_1/FVC είναι κατά κανόνα φυσιολογικός.

Μερικές φορές η σχέση FEV_1/FVC είναι πέραν του αναμενόμενου όπως επίσης και η ειδική αγωγιμότητα των αεραγωγών (sG_{aw} specific conductance) πράγμα που καταδεικνύει ότι η διάμετρος των αεραγωγών είναι αυξημένη εν σχέσει προς τον όγκο και έτσι ο ρυθμός με τον οποίο κενούται ο πνεύμων κατά την βίαιη εκπνοή είναι ταχύτερος του κανονικού. (Υπενθυμίζεται ότι ειδική αγωγιμότητα sG_{aw} είναι το αντίστροφο της αντίστασης των αεραγωγών R_{aw} διορθωμένο ως προς τον όγκο π.χ. sG_{aw} στο επίπεδο της FRC).

Τούτο απεικονίζεται εναργέστερα στην καμπύλη ροής-όγκου όπου παρατηρούνται συνήθως αυξημένες ροές εν σχέσει με τους απόλυτους όγκους (Σχ. 3α).



Σχήμα 3α. Καμπύλη ροής-όγκου σε 8 ασθενείς πάσχοντες από πνευμονική ίνωση. Αυξημένες ροές παρατηρούνται όταν αυτές καταγραφούν σε σχέση προς την θεωρητικώς αναμενόμενη τιμή όγκων (% predicted TLC)

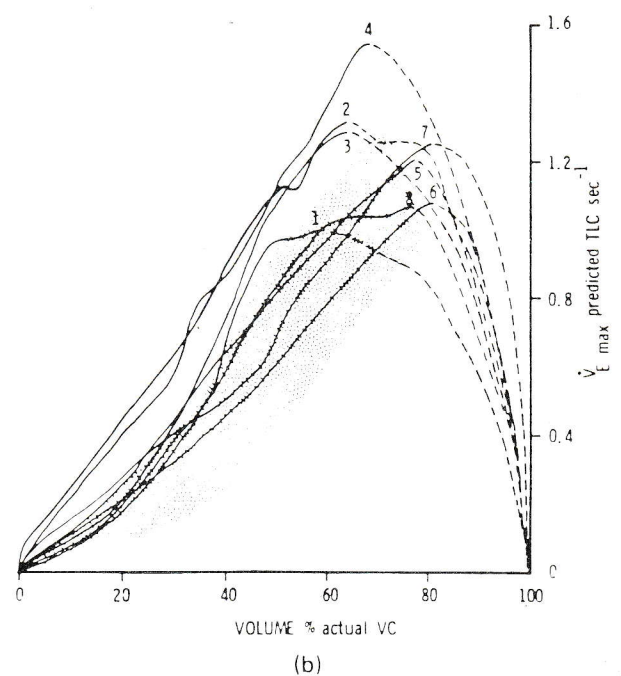
Αν όμως οι ροές των αεραγωγών καταγραφούν αναλογικά προς την πραγματική Ζωτική Χωρητικότητα των πασχόντων είναι φυσιολογικές (Σχ. 3β). Παράλληλως πολλές φορές η Μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή (MMFR) ευρίσκεται μειωμένη.

Εξ άλλου η αγωγιμότητα των αεραγωγών και οι μέγιστες εκπνευστικές ροές καθορίζονται σε σημαντικό βαθμό από την ελαστική πίεση επαναφοράς (lung recoil pressure) και είναι υψηλές στην ίνωση δεδομένου ότι η πίεση αυτή είναι υψηλή σε κάθε δεδομένο όγκο (Σχ. 2). Αυτό είναι γεγονός ανεξαρτήτως από τον μηχανισμό που οδηγεί στην αύξηση της ελαστικής πίεσης είτε πρόκειται για ομοιόμορφη μείωση της διατασιμότητας των κυψελίδων είτε πρόκειται για απώλεια λειτουργικών μονάδων. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η απάντηση στο ερώτημα αν υπάρχει αληθής απόφραξη των μικρών αεραγωγών στα διάμεσα νοσήματα είναι δυσχερής και αφήνει πολλά ερωτηματικά.

Στην κλινική πράξη αναμφισβήτητη αξία έχει η σχέση FEV_1/FVC η οποία όταν ευρεθεί μειωμένη τεκμηριώνει την παρουσία αποφρακτικής διαταραχής πράγμα που διαπιστώνεται σε πολλές καταστάσεις όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι υπάρχει αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών στη νόσο Chung-Strauss, στη χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία και στις οξείες εξάρσεις των νόσων εξ εισπνοής οργανικών κόκκων.

Στις τελευταίες αυτές νόσους η δοκιμασία μεταχολίνης δίνει αυξημένη απαντητικότητα των αεραγωγών πράγμα που έχει περιγραφεί και στη σαρκοειδωση.



Σχήμα 3β. Οι ροές των ίδιων ασθενών καταγραμμένες εν σχέσει με την πραγματικώς μετρούμενη VC. Οι τιμές πλησιάζουν στην φυσιολογική δηλ. αναμενόμενη περιοχή τιμών ή είναι ελαφρά αυξημένες.

Πίνακας 1. Διάμεσα νοσήματα με μειωμένη FEV₁/FVC

Πνευμονική ιστοκύττωση Χ
Προχωρημένη σαρκοείδωση
Χρονία ηωσινοφιλική πνευμονία
Νόσος Chung-Strauss
Κοκκιωμάτωση Wegener
Νόσοι εξ οργανικών κόνων
Λεμφαγγειολειομομάτωση

ΕΡΓΟ ΑΝΑΠΝΟΗΣ - ΡΥΘΜΙΣΗ/ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Η αυξημένη ελαστική πίεση είναι σταθερό εύρημα στα διάμεσα νοσήματα των πνευμόνων οδηγεί σε αύξηση του ελαστικού έργου της αναπνοής: Ο κατά λεπτόν αερισμός (V_E) δεν περιορίζεται εξαιτίας της αύξησης του έργου, αντιθέτως είναι συχνά αυξημένος.

Η ανάγκη για αυξημένο έργο αναπνοής εκφράζεται με την τροποποίηση του τύπου της αναπνοής (pattern of breathing) εύρημα κοινό στις διάμεσες πνευμονοπάθειες. Η τροποποίηση αυτή του τύπου της αναπνοής συνίσταται σε μείωση του αναπνεομένου όγκου ($Tidal Volume - V_T$) και αύξηση της συχνότητας (f).

Η μείωση του V_T είναι ανάλογη με την μείωση της VC ενώ ο χρόνος εισπνοής (Inspiratory Time - T_I) μειώνεται αναλογικά προς τον ολικό χρόνο αναπνοής (T_{TOT}) και συνεχώς η σχέση T_I/T_{TOT} παραμένει φυσιολογική.

Η μέση εισπνευστική ροή (V_I) αυξάνει πράγμα που σημαίνει αυξημένη δραστηριότητα του αναπνευστικού βηματοδότη (respiratory drive). Το αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών στον τύπο της αναπνοής είναι η μείωση της μεγίστης δύναμης (peak force) που αναπτύσσεται από την σύσπαση των εισπνευστικών μυών και η μείωση της χρονικής διάρκειας της μεγίστης αυτής σύσπασης σε σχέση με τη διάρκεια χάλασης των εισπνευστικών μυών. Οι μεταβολές αυτές μειώνουν το αίσθημα της δύσπνοιας και τον κίνδυνο κόπωσης των αναπνευστικών μυών.

Το "κέντρο της αναπνοής" - ο βηματοδότης έχει αυξημένη δραστηριότητα όπως προκύπτει από τις υψηλές τιμές του V_E και της $P_{0,1}$ (πίεση σύγκλισης στο στόμα στο 0,1 sec από την έναρξη της εισπνοής) όταν αυτές σχετίζονται με την $PaCO_2$ κατά την διέγερση του κέντρου με επανεισπνοή CO_2 .

Φαίνεται ότι η αιτία της αυξημένης αυτής δραστηριότητας είναι μηχανικώς διαβιβαζόμενα ερεθίσματα δεδομένου ότι η χορήγηση O_2 ή αλκάλεος δεν τροποποιεί την συμπεριφορά του κέντρου.

ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ

Σταθερό εύρημα στα διάμεσα νοσήματα των πνευμόνων είναι η υποξαιμία η οποία επιδεινείται στην άσκηση. Η τριχοειδοκυψελιδική διαφορά οξυγόνου ($AaPO_2$) είναι μεγάλη κατά την ανάπαυση και γίνεται ακόμη μεγα-

λύτερη κατά την άσκηση.

Η διαχυτική ικανότης των πνευμόνων (D_{LCO}) είναι μειωμένη. Παλαιότερα η μείωση της διαχυτικής ικανότητας εθεωρείτο ο κύριος μηχανισμός υποξαιμίας, εκείθεν και ο όρος "τριχοειδοκυψελιδικός αποκλεισμός" (alveolar - capillary block) ο οποίος εχρησιμοποιείτο παλιότερα.

Σήμερα είναι γνωστό ότι η μείωση της διαχυτικής ικανότητας μικρό ρόλο έχει στην ανάπτυξη της υποξαιμίας και περιορίζεται σ'εκείνες τις περιπτώσεις όπου η πολύ έντονη άσκηση προκαλεί μείωση του χρόνου έκθεσης του αίματος των πνευμονικών τριχοειδών (capillary transit time) στην διαφορά πίεσης κυψελιδικού και αρτηριακού O_2 και άρα αδυναμία του αίματος να οξυγονωθεί ακριβώς εξαιτίας της ταχείας διαβάσεως σε συνδυασμό βέβαια με την αύξηση της "απόστασης για τη διάχυση" που ούτως ή άλλως υπάρχει στα διάμεσα νοσήματα.

Κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός θεωρείται σήμερα η διαταραχή στη σχέση αερισμού-αιμάτωσης (V/Q) δεδομένου ότι περιοχές των πνευμόνων αιματώνονται χωρίς να αερίζονται ενώ συνυπάρχει αυξημένη φλεβική ανάμιξη.

Το "φυσιολογικό Shunt" που διορθώνεται με την χορήγηση οξυγόνου δίδει τη θέση του καθώς προχωρεί η ίνωση σε "ανατομικό Shunt" (anatomic venous admixture) που δε αποκαθίσταται με την χορήγηση οξυγόνου.

Ο κατά λεπτόν αερισμός-αυξημένος κατά την ηρεμία αυξάνεται κατά την άσκηση και η $PaCO_2$ είναι κατά κανόνα χαμηλή - κάτω του φυσιολογικού. Η υπερκαπνία εμφανίζεται στα τελικά στάδια της νόσου. Ο αερισμός του νεκρού χώρου εν σχέσει με τον αναπνεόμενο όγκο (V_2/V_T) είναι συχνά αυξημένος διότι και ο V_T είναι χαμηλός και μέρος του αερισμού "χάνεται" σε μη αιματούμενες περιοχές. Η ικανότητα άσκησης των πασχόντων περιορίζεται και ο V_D/V_T κατά την άσκηση αυξάνει. Παρ'όλα αυτά μεγάλο μέρος των ασθενών διατηρεί ικανοποιητική δυνατότητα άσκησης παρά την υποξαιμία εκτός εάν συνυπάρχει πνευμονική αγγειακή νόσος.

Πνευμονική υπέρταση είναι συχνή στις προχωρημένες ινώσεις. Ο μηχανισμός ανάπτυξης της είναι η καταστροφή των αγγείων από την ινωτική διαδικασία, μειωμένη διατασιμότητα των πνευμονικών αγγείων και αγγειοσύσπαση που οφείλεται στην κυψελιδική υποξία. Έτσι το μεγαλύτερο μέρος των πασχόντων από προχωρημένη ίνωση αναπτύσσουν χρονία πνευμονική καρδία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gibson GJ. Clinical tests of Respiratory Function. London Macmillan 1984.
2. West JB. Pulmonary Pathophysiology. The essentials Baltimore. The Williams and Wilkins Co 1977.
3. Bates DV, Mackelm PT and Christie RV. Respiratory Function in Disease (2nd ed). Philadelphia: Saunders, 1971.
4. Murray JF. The Normal Lung. Philadelphia: Saunders, 1976.

5. Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW. Interstitial lung disease: Current concepts of pathogenesis staging and therapy. *Am J Med.* 70: 542-568, 1981.
6. Gibson GJ and Pride NB. Pulmonary mechanisms in fibrosis alveolitis: the effects of lung shrinkage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 116:637-647, 1977.
7. Pande JN. Interrelationships between lung volume, expiratory flow and lung transfer factor in fibrosing alveolitis. *Thorax* 36:858-862, 1981.
8. Renzi G, Milic Emili, J and Grassino AE. The pattern of breathing in diffuse lung fibrosis. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.* 18:461-472, 1982.
9. De Troyer A, Yernault JC. Inspiratory muscle force in normal subjects and patients with interstitial lung disease. *Thorax* 35:92-190, 1980.
10. Di Marco AF, Kelsen SG, Cherniack NS, Gothe B. Occlusion pressure breathing pattern in patients with interstitial lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis* 127:425-430, 1983.

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση. Παθογένεση, Σταδιοποίηση και Θεραπευτική προσέγγιση

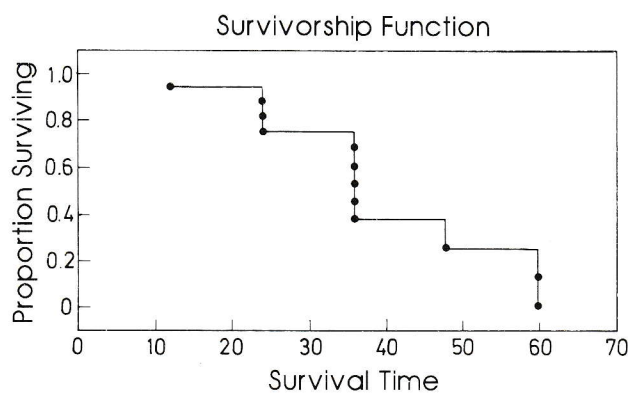
Σ.Α. Παπίρης, Σ.Η. Κωνσταντόπουλος

Η Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση είναι μια αργά προοδευτική νόσος του πνευμονικού παρεγχύματος που φέρει βαρεία πρόγνωση¹. Πράγματι στις τελευταίες δύο δεκαετίες δεν παρατηρήθηκε καμμία αλλαγή στην επιβίωση, ποσοστό μεγαλύτερο του 70% των ασθενών πεθαίνουν στα πέντε χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων (Εικ. 1) και καμμία αύξηση στο ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν έστω και παροδική αντικειμενική βελτίωση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία (παραμένει < 20%)^{2,3}.

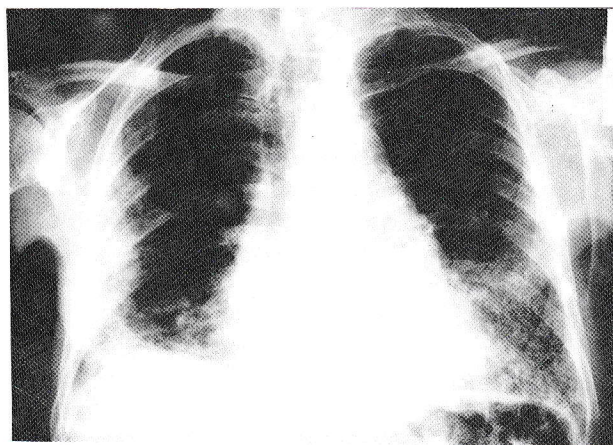
Ο τυπικός ασθενής με την νόσο είναι ένας ενήλικας (40-70%) που παρουσιάζεται λόγω προοδευτικά επιδεινούμενης δύσπνοιας προσπαθείας και ξηρού βήχα και από την αντικειμενική εξέταση παρουσιάζει πληκτροδακτυλία και λεπτούς τρίζοντες στις βάσεις των πνευμόνων άμφω. Στην ακτινογραφία θώρακος είναι εμφανές ένα δικτυωτό ή δικτυοζώδες πρότυπο στις βάσεις και στην περιφέρεια των πνευμόνων άμφω, χωρίς κατ' ανάγκη απόλυτη συμμετρία (Εικ. 2) και στην αξονική τομογραφία δικτυωτό πρότυπο στις βάσεις, πίσω και στην

περιφέρεια του πνευμονικού παρεγχύματος (Εικ. 3)⁴⁻⁶. Στις λειτουργικές δοκιμασίες ανιχνεύονται περιορισμός, μειωμένη διάχυση και υποξαιμία υποκαπνία, και τέλος στη βιοψία (διαβρογχική ή ανοικτή) συνυπάρχει ποικίλος βαθμός φλεγμονής και ίνωσης των κυψελιδικών δομών, με γειτονικό φυσιολογικό παρέγχυμα. Συνήθως η πορεία της νόσου είναι αργά προοδευτική, αλλά ένας αριθμός ασθενών υποπίπτει σε ποικιλία επιπλοκών που συχνά έχουν μοιραίο αποτέλεσμα (Εικ. 4,5)⁷.

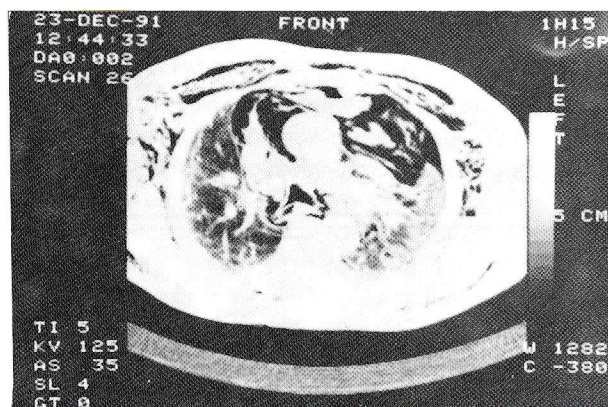
Στην αιτιολογία της νόσου ενέχονται γεννητική προδιάθεση (οικογενής μορφή της νόσου) και ιογενείς παράγοντες (βραδείς ιοί;) Η επικρατέστερη σήμερα άποψη είναι ότι η νόσος προσβάλλει προδιατεθειμένα άτομα στα οποία επιδρούν κάποια άγνωστα ερεθίσματα, τα οποία ξεκινούν έναν καταρράκτη συμβάντων που αφορούν παράγοντες που ελέγχουν την ποιότητα, την ένταση και την αναστρεψιμότητα της φλεγμονής, την διέγερση των ανοσολογικών κυττάρων και την διαδικασία επούλωσης της βλάβης^{8,9}.



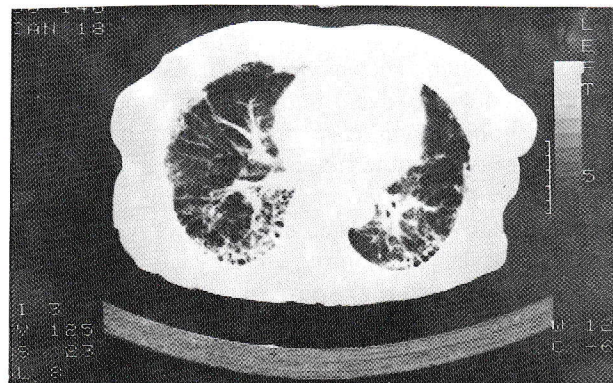
Εικόνα 1. Ανάλυση επιβίωσης (σε μήνες) από την έναρξη των συμπτωμάτων 18 ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση που διαγνώστηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων τα τελευταία 5 χρόνια.



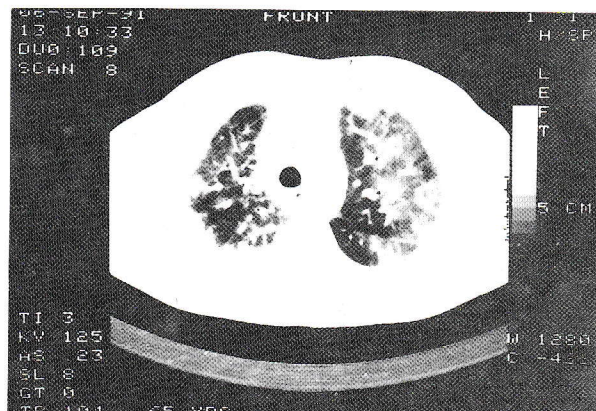
Εικόνα 2. Δικτυοζώδες πρότυπο στις βάσεις και στην περιφέρεια άμφω. Ασθενής 60 ετών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια και ηπατίτιδα Β και C.



Εικόνα 4. (A,B). Ασθενής με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και οξεία επιδείνωση της δύσπνοιας. Πνευμονοεμβολασκία και υποδόριο εμφύσημα.



Εικόνα 3. Γυναίκα ασθενής με πνευμονική ίνωση: περιφερικό honeycomb άμφω.



Εικόνα 5. (A). Ασθενής με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και σπογγώειδη μικηττίαση. Οξεία εμφάνιση πυρετού με επιδείνωση της υποξαιμίας της δύσπνοιας. ARDS: νεκροψία DAD (diffuse alveolar damage).

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση είναι μια νόσος του κατώτερου αναπνευστικού που χαρακτηρίζεται από διήθηση φλεγμονωδών και ανοσοδραστικών κυττάρων στο κυψελιδικό τοίχωμα και στο κυψελιδικό αεροδιάστημα, βλάβη στο επιθηλιακό κύτταρο τύπου I, απογύμνωση του κυψελιδικού τοιχώματος με καταστροφή της βασικής μεμβράνης, πλήρωση του κυψελιδικού χώρου από οίδημα, φλεγμονώδη κύτταρα, ινοβλάστες και συστατικά της θεμελιώδους ουσίας, απώλεια επιφανειοδραστικής ουσίας, collapse κυψελίδων, υπερτροφία κυψελιδικών κυττάρων τύπου II και εναπόθεση κολλαγόνου στον κυψελιδικό αεροχώρο και στο κυψελιδικό τοίχωμα. Λαμβάνει χώρα δηλαδή βαθμιαία ένας άτακτος επανασχεδιασμός της αρχιτεκτονικής του πνευμονικού παρεγχύματος με κατάληξη σε honeycomb. Αυτός ο διάχυτα επουλωμένος πνεύμονας δεν είναι πια σε θέση να εξυπηρετήσει λειτουργικά το όργανο και να αντεπεξέλθει στις ανάγκες για τις οποίες σχεδιάστηκε με συνέπειες όπως: α) αύξηση της ελαστικής επανόδου και συνεπώς του ελαστικού έργου (βαθμιαία επιδεινούμενη δύσπνοια προσπαθείας και ταχύπνοια με επιπόλαιη αναπνοή στην άσκηση, β) διαταραχή της σχέσης V/Q (πτώση της PaO₂ και της DLCO), γ) μείωση της έκτασης της τριχοειδικής κυκλοφορίας και αγγειοσύσπαση λόγω χαμηλής PAO₂ (πνευμονική καρδιά)¹⁰.

Είναι σήμερα γενικώς παραδεκτό ότι η φλεγμονή στο κατώτερο αναπνευστικό προηγείται της ίνωσης. Οι Burkhardt και Gebbers περιγράφουν την κυψελίτιδα σαν μια λίγο ή πολύ διάχυτη μη λοιμώδη φλεγμονώδη διαδικασία που προσβάλλει στην ολότητά τους τις πνευμονικές κυψελίδες περιλαμβανομένων και του διάμεσου ιστού, των τριχοειδών, των επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων και των κυψελιδικών μακροφάγων και που μπορεί να προκληθεί από πληθώρα εξωγενών ή ενδογενών ή άλλων άγνωστων βλαπτικών παραγόντων⁹. Η κυψελίτιδα στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση χαρακτηρίζεται βασικά από αυξημένο αριθμό μακροφάγων και ουδετερόφιλων (5-30%) αλλά περιλαμβάνει σε μικρότερο βαθμό και λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μαστοκύτταρα.

Είναι άγνωστος σήμερα ο παράγοντας ο οποίος ευθύνεται για την έναρξη και διατήρηση της φλεγμονής. Πιθανώς ανοσοσμπλέγματα, με άγνωστη προέλευση του αντιγόνου το οποίο θα μπορούσε να είναι και self αντιγόνο, ερεθίζουν και ενεργοποιούν κυψελιδικά μακροφάγα τα οποία απελευθερώνουν χημειοτακτικούς παράγοντες (LB4, IL8) για άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, πρωτίστως πολυμορφοπύρηνια (ΠΜΠ)⁸. Τα ΠΜΠ είναι τα κατ' εξοχήν βλαπτικά κύτταρα της κυψελιδίτιδας της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, παρά το ότι συχνά σε άλλες περιπτώσεις οι συνέπειες της δράσης τους είναι πλήρως αναστρέψιμες (πνευμονιοκοκκική πνευμονία). Η διαδικασία προσέλευσης των ΠΜΠ στο κυψελιδικό τοίχωμα και στο κυψελιδικό αεροδιάστημα παρουσιάζει

ορισμένα χαρακτηριστικά άξια αναφοράς. Κατ' αρχήν η "κάθοδος" των ΠΜΠ στο πνευμονικό παρέγχυμα γίνεται σε τριχοειδικό επίπεδο και όχι μέσω μετατριχοειδικών φλεβιδίων όπως στην φλεγμονή της συστηματικής κυκλοφορίας και γίνεται ειδικότερα μέσω του παχέως τμήματος του κυψελιδικού τοιχώματος. Αυτή καθ' αυτή η τοπογραφία της "κάθοδου" των φλεγμονωδών κυττάρων τους επιτρέπει κατ' αυτό τον τρόπο εκτενέστερη επαφή με τις δομές του τοιχώματος ενδοθήλιο, βασική μεμβράνη, διάμεσος χώρος, βασική μεμβράνη και επιθήλιο και τους προσδίδει μεγαλύτερη βλαπτική ικανότητα.

Η Παγίδευση των ΠΜΠ στην πνευμονική τριχοειδική κυκλοφορία αποτελεί όμως την πρώτη φάση στη διαδικασία προσέλευσης των κυττάρων στο πνευμονικό παρέγχυμα. Δεδομένου του ότι τα ΠΜΠ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το βαθμό της οργάνωσης της ακτίνης και την κυτταροπλασματική γλοιότητα. Οι φλεγμονώδεις παράγοντες όμως που έχουν αρχίσει να κατακλύζουν την κυψελίτιδα επιδρούν αρνητικά στο κυτταρόπλασμα των ΠΜΠ με πρόκληση δικτυωτής πλέξης της ακτίνης και ανακατανομής της που έχει σαν συνέπεια μείωση της πλαστικότητας των κυττάρων και αλλαγές στο γεωμετρικό τους σχήμα και τη γλοιότητα. In vivo αυτό συνεπάγεται παγίδευση ΠΜΠ στα κυψελιδικά τριχοειδή.

Ενας δεύτερος μηχανισμός που διευκολύνει την παγίδευση ΠΜΠ στα κυψελιδικά τριχοειδή είναι η Συκόλληση. Φλεγμονώδεις παράγοντες προκαλούν έκφραση και ενεργοποίηση συγκολλητικών μορίων στα ΠΜΠ και στο αγγειακό ενδοθήλιο (CD11/CD18, ICAMs και ELAMs).

Η απλή όμως παρουσία των ΠΜΠ στο πνευμονικό παρέγχυμα δεν επαρκεί για να επέλθει σημαντική βλάβη. Ενας επιπλέον παράγοντας υπεισέρχεται, η Ενεργοποίησή τους. Ενας μεγάλος αριθμός παραγόντων που προκαλούν την ενεργοποίηση των ΠΜΠ έχει περιγραφεί μεταξύ των οποίων RAF, IL1, TNF, GM-CSF.

Θα μπορούσαμε λοιπόν στην κυριολεξία να πούμε ότι τα ΠΜΠ δεν επιπλέουν, κολλυμπούν ή καλύτερα διαπερνούν με ταχύτητα το κυψελιδικό τοίχωμα και λόγω του μεγίστου οπλοστασίου φλεγμονωδών παραγόντων με το οποίο είναι εφοδιασμένα (ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, πρωτεολυτικά ένζυμα, πεπτιδία, πολυαμίνες και κατιονικές πρωτεΐνες) ευθύνονται σε σημαντικό βαθμό για την βλάβη του ενδοθηλίου της βασικής μεμβράνης, τον κατακερματισμό της θεμελιώδους ουσίας και του διαμέσου σκελετού, της επιθηλιακής βασικής μεμβράνης και των επιθηλιακών κυττάρων τύπου I.

Πολύ λιγότερο γνωστό είναι οι μηχανισμοί που καθορίζουν την "κάθοδο" των ηωζινοφίλων στο πνευμονικό παρέγχυμα. Είναι όμως σίγουρο ότι και αυτά τα κύτταρα συνεισφέρουν σε κάποιο βαθμό με το οπλοστάσιο τους στην κυψελιδίτιδα και συνεπώς στην βλάβη της Ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Τα μακροφάγα (μέσω κυτταροκινών IL8, TNF και LB4) και τα λεμφοκύτταρα φαίνεται να ενέχονται, σε μικρότερο βαθμό στην άμεση διεύρυνση βλάβης αλλά παίζουν βασικά το ρόλο των

ενορχηστρωτών των δύο μεγάλων διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα στο κυψελιδικό τοίχωμα δηλαδή φλεγμονής και επούλωσης¹¹.

Η διήθηση του κυψελιδικού τοιχώματος από φλεγμονώδη και ανοσοδραστικά κύτταρα έχει σαν άμεσες συνέπειες την καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων τύπου I και την πρόκληση ρηγμάτων στην βασική μεμβράνη. Η διαδικασία περιλαμβάνει: α) αντικατάσταση των επιθηλιακών κυττάρων τύπου I από κύτταρα τύπου II τα οποία πολλαπλασιάζονται στην προσπάθειά τους να επικαλύψουν τον κυψελιδικό χώρο, και β) πολλαπλασιασμό μεσεγγυματικών κυττάρων και εναπόθεση συνδετικού ιστού. Ταυτόχρονα όμως μέσω των ρηγμάτων που έχουν προκληθεί στη βασική μεμβράνη μεσεγγυματικά κύτταρα και φλεγμονώδεις εξίδρωμα πλούσιο σε ινική καταλαμβάνουν τον κυψελιδικό χώρο. Το φλεγμονώδες αυτό εξίδρωμα είναι πλούσιο σε αυξητικούς παράγοντες προερχόμενοι από αιμοπετάλια και φλεγμονώδη κύτταρα πρωτίστως μακροφάγα και αποτελεί γόνιμο περιβάλλον για ινοβλάστες οι οποίοι διαθέτουν ξεχωριστό φαινότυπο, εκείνον των μυοίνοβλαστών.

Τρεις είναι οι βασικοί αυξητικοί παράγοντες που παράγονται από ενεργοποιημένα μακροφάγα της κυψελιδικής, της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, PDGF (platelet derived growth factor), fibronectin και IGF-1 (alveolar acrophage insuline like growth factor). Στην ουσία δηλαδή το ίδιο κύτταρο το οποίο σε μεγάλο βαθμό καθοδήγησε και ρύθμισε το είδος, την ποιότητα, την ένταση και την έκταση της κυψελιδίτιδας καλείται τώρα να κατευθύνει την όλη διαδικασία της επούλωσης. Το αποτέλεσμα δυστυχώς είναι ακόμη πιο οδυνηρό για το όργανο και χαρακτηρίζεται από ενδοκυψελιδική και διάμεση ίνωση ως την πλήρη κυστική επαναδόμηση του πνευμονικού παρεγχύματος (honeycomb)⁸.

Τέλος δεν είναι απόλυτα σαφές αν αλλαγές στην σύνθεση ή αποδόμηση του κολλαγόνου αποτελούν σημαντική βιολογική διαδικασία στην παθογένεση της ίνωσης, αλλά υπάρχουν ενδείξεις σχετικά με το ρόλο των διαφορετικών κατηγοριών μορίων: TGF-β (transforming growth factor), PG-E (prostaglandin E) και collagenases⁸.

Στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση όμως το κεντρικό πρόβλημα φαίνεται να είναι η "ρήξη" της ισορροπίας μεταξύ "φυσιολογικής" φλεγμονής, λύσης και επούλωσης. Ως είναι γνωστό συνήθως οξείας φλεγμονές του πνευμονικού παρεγχύματος συχνότατα λύνονται και σπάνια επουλώνονται. Είναι άγνωστοι όμως οι παράγοντες και οι συγκυρίες εκείνες κάτω από τις οποίες διακρίνεται η φλεγμονή και διακόπτεται η φυσιολογική διαδικασία λύσης.

Ισως μεταξύ των άλλων ενέχονται:

A) Η ένταση ή έκταση και η ποιότητα της φλεγμονής

Ισως ένας από τους βασικούς λόγους στους οποίους οφείλεται η εμφάνιση της φλεγμονής στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση είναι το εξαιρετικά χαμηλό της επίπεδο σε τέτοιο βαθμό ώστε να είναι αδύνατη η πυροδότη-

ση εκείνων των μηχανισμών απαραίτητων για την λύση και υποστροφή.

B) Η βαρύτητα της αρχικής βλάβης στο αγγειακό ενδοθήλιο, στο διάμεσο συνδετικό ιστό και βασική μεμβράνη και στο κυψελιδικό επιθήλιο.

Μια τακτική διαδικασία επούλωσης στον πνεύμονα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό στην μετανάστευση, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση μεσεγγυματικών κυττάρων κατά μήκος και διαμέσου ενός καλά διατηρημένου διαμέσου σκελετού συνδετικού ιστού. Η ρήξη της βασικής μεμβράνης που εμποδίζει την επανεπιθηλιοποίηση της κυψελίδας και η καταστροφή του φυσιολογικού διαμέσου σκελετού επιβάλλουν τον άναρχο πια επανασχεδιασμό της πνευμονικής αρχιτεκτονικής και την κατάληξη σε honeycomb.

Γ) Το collapse των κυψελίδων

Το φλεγμονώδες ενδοαυλικό εξίδρωμα είναι πλούσιο σε πρωτεΐνες του πλάσματος ιδιαίτερα μονόμερα ινικής και ινικά πεπτίδια τα οποία είναι γνωστό ότι αποτελούν σημαντικούς ανασταλτικούς παράγοντες του surfactant. Δημιουργούνται κατ' αυτό τον τρόπο δυνάμεις ανάκλησης που οδηγούν στην περαιτέρω απορρόφηση πλάσματος. Η αδρανοποίηση του surfactant σε συνδυασμό με την μειωμένη ή αλλοιωμένη παραγωγή τους από τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II οδηγούν εν συνεχεία στην μόνιμη αλληλοεπικάλυψη απογυμνωμένων κυψελιδικών τοιχωμάτων μεταξύ τους συγκολλημένων με ινική (collapse induration or atelectatic induration). Το collapse των κυψελίδων συνεισφέρει αποφασιστικά στην κυστική επαναδόμηση του πνεύμονα (honeycomb). Τώρα σχηματίζονται λιγότερες αλλά μεγαλύτερες "κυψελίδες" που έχουν την τάση να μεγαλώνουν ολοένα και περισσότερο.

Δ) Η "τύχη" των μακροφάγων

Η ταχύτητα και η αποτελεσματικότητα με την οποία τα φλεγμονώδη κύτταρα και τα προϊόντα τους απομακρύνονται από τον κυψελιδικό χώρο είναι λογικό ότι συνεισφέρει στην ισορροπία μεταξύ λύσης, προόδου και επούλωσης. Η συνεχής παρουσία των μακροφάγων στο πνευμονικό παρέγχυμα των ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση καθ' όλες τις φάσεις της νόσου παίζει μάλλον καθοριστικό ρόλο στην τελική έκβαση της φλεγμονώδους διαδικασίας.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Εκτίμηση ενεργότητας και έκτασης της προσβολής στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση¹². Σήμερα δεν υπάρχει η "ιδανική" εξέταση η οποία να μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, ενώ υπάρχει μεγάλη ανάγκη πληροφόρησης που να αφορά: 1) την ένταση της φλεγμονής, 2) την έκταση της αρχιτεκτονικής καταστροφής και 3) τον βαθμό της λειτουργικής διαταραχής. Η πληροφόρηση αυτή όμως θα πρέπει να προέρχεται από δοκιμασίες: α) Μη επεμβατικές, β) ειδικές, δηλαδή ικανές να διακρίνουν φλεγμονή από

ίνωση και γ) ευαίσθητες στο διαχωρισμό φυσιολογικού από μη φυσιολογικό. Συνήθως η πρόοδος της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης εκτιμάται στη βάση: α) κλινικών συμπτωμάτων, β) ακτινολογικών ευρημάτων και γ) λειτουργικών δοκιμασιών. Μεθόδων δηλαδή που εκτιμούν το πρόβλημα από διαφορετική οπτική γωνία αλλά που δεν μπορούν να ξεχωρίσουν φλεγμονή από ίνωση. Η ανοικτή βιοψία είναι απαραίτητη για την διάγνωση, πρέπει να γίνεται σωστά, δεν μπορεί όμως να επαναληφθεί και μας δίνει πληροφορίες για το ότι συμβαίνει μόνο σε περιορισμένο χώρο του πνευμονικού παρεγχύματος^{7,12}.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η διαταραχή της ελαστικής επανόδου και η αυξημένη ΔΡ(A-a) O₂ σχετίζονται με τον βαθμό της ίνωσης και η συμπεριφορά τους ακολουθεί την πορεία της. Η ειδικότητα όμως των δεικτών περιορίζεται σημαντικά από άλλους παράγοντες όπως το κάπνισμα. Μειωμένη DLCO και αυξημένη ΔΡ(A-A)O₂ στην άσκηση είναι χρήσιμοι δείκτες προγνωστικά, δεδομένου ότι στην ουσία εκτιμούν την έκταση της αρχιτεκτονικής καταστροφής¹³.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η ανίχνευση ανοσοσυμπλεγμάτων στον ορό και στον πνεύμονα (BAL) δεν προσφέρει εκτίμηση ενεργότητας δεδομένου ότι η συσχέτισή τους με την κλινική νόσο είναι ποιοτική και όχι ποσοτική.

ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΦΛΕΜΓΟΝΗΣ (BAL)

Ο αυξημένος αριθμός PMN (.5%) και ηωζινοφίλων στο BAL έχουν συσχετισθεί με κλινική πρόοδο και επιθετική μορφή της νόσου αντίστοιχα και αντιθέτως ο υψηλός αριθμός λεμφοκυττάρων πιστεύεται ότι προδιαθέτει σε θετική απάντηση στη θεραπεία. Η χρησιμοποίηση όμως των κυττάρων του BAL σαν δείκτες ενεργότητας της νόσου είναι προβληματική και υπάρχει σημαντικός σκεπτικισμός δεδομένου του ότι πιστεύεται πως τα κύτταρα της φλεγμονής χαρακτηρίζουν ποιοτικά και όχι ποσοστικά το πρόβλημα.

Το κυτταρικό pattern που προβλέπει ενεργότητα και εξέλιξη της νόσου δεν έχει ακόμα καθορισθεί.

⁶⁷Ga

Ο σκοπός είναι η διάκριση ενεργού φλεγμονής από ίνωση και η πρόβλεψη της πορείας της νόσου. Το σπινθηρογράφημα με ⁶⁷Ga: α) έχει δυσκολίες στην ερμηνεία, β) είναι μη ειδικό, γ) δεν είναι ευαίσθητο, δ) δεν προβλέπει την εξέλιξη και ε) προσφέρει μεγαλύτερο κίνδυνο ακτινοβολίας από ότι πιστεύεται.

Πράγματι μέχρι σήμερα κανένας συνδυασμός ανοικτής βιοψίας με BAL ή και ⁶⁷Ga απεδείχθη ικανός εκτί-

μησης ενεργότητας και πρόβλεψης προόδου της νόσου.

Η ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας είναι μη επεμβατική, ειδική, ευαίσθητη, μας επιτρέπει να αποκτήσουμε σφαιρική εικόνα της κατανομής ενός ανομοιογενούς νοσήματος και να εκτιμήσουμε το βαθμό έκτασης της προσβολής και να παρακολουθήσουμε την εξέλιξη του¹⁴.

ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ (PET)

Μας επιτρέπει την εκτίμηση της εξωαγγειακής πνευμονικής πυκνότητας (Dev) η οποία παρουσιάζεται αυξημένη στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και του πνευμονικού αιματικού όγκου (Vb) που είναι μειωμένος σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα.

Αν συνδυαστεί με την χορήγηση ¹⁹FDG μας επιτρέπει να εκτιμήσουμε την ικανότητα χρησιμοποίησής τους από τα κύτταρα της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (ινοβλάστες, μακροφάγα, πολυμορφοπύρρηνα και ηωζινόφιλα). Αυξημένη χρησιμοποίηση ¹⁹FDG σημαίνει ενεργότητα και προέβλεψε τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις προοδευτική εξέλιξη της νόσου.

⁹⁹Tc-DTPA

Μέτρηση της clearance του ⁹⁹Tc-DTPA είναι ευαίσθητο δείκτης αυξημένης διαβατότητας της πνευμονικής τριχοειδικής κυκλοφορίας, ένδειξη ενεργότητας της νόσου και μεταβάλλεται με την αλλαγή της κλινικής κατάστασης και των ακτινολογικών και λειτουργικών ευρημάτων¹⁵.

Συνολικά τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν με οποιοδήποτε συνδυασμό αυτών των τεχνικών είναι μη καθοριστικά, και ο ρόλος τους στην πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου είναι ακόμη ασαφής. Γενικά δίνεται η εντύπωση ότι μ' αυτές τις τεχνικές εκτιμάται περισσότερο το "διάστημα" που η νόσος έχει διανύσει.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Με την ολοένα καλύτερη κατανόηση των παθογεννητικών μηχανισμών της νόσου γίνεται σαφές ότι η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να έχει τις εξής κατευθύνσεις:

A) Μη ειδική καταστολή της φλεγμονής (κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά)

B) Προστασία του παρεγχύματος (αντιοξειδωτικά, αναστολείς των πρωτεολυτικών ενζύμων).

Γ) Καταστολή της διέγερσης των μεσεγγυματικών κυττάρων⁸.

Τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης από την δε-

καετία του 50 μόνα τους ή σε συνδυασμό^{7,16}. Πιο πρόσφατα κυτταροτοξικά φάρμακα, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίμη¹⁸ και κυκλοσπορίνη¹⁹ χρησιμοποιήθηκαν με ή χωρίς κορτικοστεροειδή. Τα τελευταία 20 χρόνια επαρκής αριθμός μελετών εμφανίσθηκαν στην βιβλιογραφία γύρω από την αποτελεσματικότητα αυτών των πρωτοκόλλων. Τα αποτελέσματα όμως προέκυψαν ομοιόμορφα αποθαρρυντικά.

Τα στοιχεία που προκύπτουν από την βιβλιογραφία και η προσωπική εμπειρία θέτει σήμερα έντονα το ερώτημα αν αυτά τα φάρμακα πρέπει να συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται σ' αυτούς τους ασθενείς ή θα πρέπει να οδηγηθούμε σε νέο τρόπο σκέψης για την αντιμετώπιση της νόσου²⁰. Μέχρι σήμερα κανείς ασθενής με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση δεν θεραπεύτηκε με κορτικοστεροειδή και κυτταροτοξικά, πολύ μικρός αριθμός αυτών γνώρισε υποκειμενική βελτίωση και μικρότερος ακόμη αντικειμενική, ενώ πολύ μεγάλος αριθμός από αυτούς τους ασθενείς είχε την ατυχία επιπλέον να γνωρίσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων.

Από την άλλη πλευρά συχνά ιατροί και ασθενείς αποφασίζουν να μην παρέμβουν στην νόσο ιδιαίτερα όταν αυτή είναι αρχικά ολιγοσυμπτωματική. Το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών δέχονται να πάρουν θεραπεία όταν τα συμπτώματα είναι έντονα και το μεγαλύτερο μέρος των ιατρών την προτείνουν μόνο τότε, δηλαδή που σήμερα γνωρίζουμε ότι η νόσος έχει στην ουσία διανύσει το μεγαλύτερο μέρος της παραβολής της και η απάντηση στην θεραπεία είναι λιγότερο πιθανή²¹.

Με τα υπάρχοντα μέσα και με την παρούσα τακτική φθάσαμε στην αυγή της δεύτερης χιλιετηρίδας χωρίς ακόμη να γνωρίζουμε ποιός ασθενείς πρέπει να θεραπεύεται, πότε πρέπει να αρχίζει η θεραπεία και ποιά φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούμε.

Η μεταμόσχευση πνεύμονα αποτελεί μια λογική απάντηση στην αποτυχία μας με αυτούς τους ασθενείς αλλά εξαιρετικά δύσκολη πρακτικά. Τεράστιο κόστος, μεγάλος αριθμός ασθενών, έλλειψη πολιτικής από την πολιτεία για τις μεταμοσχεύσεις και απουσία μοσχευμάτων.

Ας ελπίσουμε ότι ο σημερινός νιχιλισμός που περιβάλλει την θεραπευτική προσπάθεια με αυτούς τους ασθενείς θα καταρριφθεί. Χωρίς αμφιβολία ο δρόμος προς την θεραπεία θα προκύψει από την κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών και την ορθολογιστική εφαρμογή κλινικού εμπειρισμού^{22,23}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis. A rational clinical approach. *Chest* 92:148-154, 1987.
- Proceedings of the 4th Annual Chicago Lung Conference. *Chest* 100:230-54, 1991.
- Cherniack RM, Crystal RG and Kalica AR. Current concepts in idiopathic pulmonary fibrosis: a road map for the future. NHLBI Workshop Summary. *Am Rev Respir Dis* 143:680-683, 1991.
- Mulle NL and Miller RR. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. (state of the art). *Am Rev Respir Dis* 142:1206-1215, 1990. Part 1 and 142:1440-1448 Part 2.
- Staples CA, Muller NL, Vedral S, Abboud R, Ostrow D, Miller RR. Usual interstitial pneumonia: correlation of CT with clinical, functional and radiological findings. *Radiology* 162:377-381, 1987.
- Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Muller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 187:787-790, 1993.
- Hyde DM, King TE Jr, McDermott T, Waldron JAJr, Colby TV, Thurlbeck WM, Flint A, Ackerson L and Cherniack RM. Idiopathic pulmonary fibrosis. Quantitative assessment of lung pathology. Comparison of a semiquantitative and a morphometric histopathologic scoring system. *Am Rev Respir Dis* 146:1042-1047, 1992.
- Crystal RG, Ferrans VJ and Basset F. Biologic basis of pulmonary fibrosis. *The Lung: Scientific Foundation* edited by Crystal RG, West JB et al, Raven Press, Ltd, New York 2031-2045, 1991.
- Burkhardt A. Pulmonary perspective. Alveolitis and collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 140:513-524, 1989.
- Sturani C, Papiris SA, Galavotti V, Gunella G. Pulmonary vascular responsiveness at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: effects of oxygen and nifedipine. *Respiration* 50:2, 117-129, 1986.
- Gauldie J, Jordana M, Cox G. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Thorax* 48:931-935, 1993.
- Pantin CF, Valind SO, Sweatman M, Lawrence R, Rhodes CG, Brudin L, Britten A, Hughes JMB and Turner-Warwick M. Measures of the inflammatory response in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 138:1234-1241, 1988.
- Agusti C, Xaubet A, Agusti AGN, Roca J, Ramirez J, Rodriguez-Roisin R. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 7:643-650, 1994.
- Muller NL, Staples A, Miller RR, Vedral S, Thurlbeck WM, Ostrow DN. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 165:731-734, 1987.
- Labrune S, Chinet Th, Colligno MA, Barritault L, Huchon GJ. Mechanisms of increased epithelial lung clearance of DTPA in diffuse fibrosing alveolitis. *Eur Respir J* 7:651-656, 1994.
- Keogh BA, Bernardo J, Hunnighake GW, Line BR, Price DL and Crystal RG. Effect of intermittent high dose parenteral corticosteroids on the alveolitis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 127:18-22, 1983.
- O'Donnell K, Keogh B, Cantin A and Crystal RG. Pharmacologic suppression of the neutrophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 136:288-292, 1987.
- Raghu G, Depaso WJ, Cain , Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, Hutchinson J, Pardee NE and Winterbauer RH. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idio-

- pathic pulmonary fibrosis: A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 144:291-296, 1991.
19. Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 46:592-595, 1991.
20. DeRemee RA. New approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. (Editorial) *Eur Respir J* 7:427-428, 1994.
21. Costabel U. Management of idiopathic pulmonary fibrosis: academic postulate and clinical practice (Editorial) *Eur Respir J* 6:770-771, 1993.
22. Wells AU, DuBois RM. Prediction of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. (Editorial). *Eur Respir J* 7:637-639, 1994.
23. Meyer A, Buhl R, Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 7:431-436, 1994.

Η συμβολή της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης στη διάγνωση παθήσεων διαμέσου πνευμονικού ιστού

Γ.Α. Δαλαβάγκα

Η βρογχοκυψελιδική έκπλυση άρχισε να χρησιμοποιείται πριν από περίπου 20 χρόνια σαν μια ελάχιστη επεμβατική μέθοδος διερεύνησης των διάχυτων πνευμονοπαθειών. Ο ρόλος της μεθόδου ως ερευνητικού εργαλείου αλλά και ως διαγνωστικού μέσου, αποδεικνύεται από τον τεράστιο, μέχρι σήμερα, όγκο των συναφών δημοσιεύσεων. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε, κατ' αρχήν, μέσα στα πλαίσια της έρευνας που αφορούσε στις παθήσεις του διαμέσου πνευμονικού ιστού. Δηλαδή μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων με ασαφή όρια με σκοτεινή αιτιολογία και παθογένεια και συχνά κακή κατάλληλη. Πιστεύουμε ότι η μέθοδος συνέβαλε σημαντικά στο να φθάσουμε στο σημερινό επίπεδο γνώσεων γύρω από αυτά τα νοσήματα.

Ετσι η βρογχοκυψελιδική έκπλυση χρησιμοποιήθηκε και στην διαφορική διάγνωση των νοσημάτων του διαμέσου ιστού, όπου, αν και δεν απεδείχθη αυτάρκης, απεδείχθη πολύτιμος σύμβουλος που κατήυθνε την διάγνωση. Δεν πρέπει βέβαια να ξεχνάμε ότι στην περίπτωση της ιστιοκυττάρωσης-Χ^{1,2} της κυψελιδικής αιμορραγίας^{3,4}, της κυψελιδικής πρωτεϊνώσεως^{5,6} και της ηωσινοφιλικής πνευμονίτιδας^{7,8} η βρογχοκυψελιδική έκπλυση είναι διαγνωστική. Αρα σημαντική στην διαφορική διαγνωστική.

Με την βρογχοκυψελιδική έκπλυση "Ξεπλένουμε" περίπου ένα εκατομμύριο κυψελίδες και στους αντίστοι-

χους μικρούς αεραγωγούς⁹. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η μέθοδος σήμερα χρησιμοποιείται και στην διάγνωση λοιμώξεων του αναπνευστικού, ιδίως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα^{10,11}, αλλά και στην διάγνωση διάχυτων κακοήθων διεργασιών του πνεύμονα^{12,13} (λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση, μεταστατικά καρκινώματα, βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα) συμβάλλοντας έτσι σημαντικά στην διαφορική διάγνωση των διάχυτων πνευμονοπαθειών.

Η δυσκολία της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης σαν αυτόνομη διαγνωστικής μεθόδου έγκειται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν σαφείς εικόνες, διαγνωστικές για κάποιο συγκεκριμένο νόσημα. Υπάρχουν εικόνες συμβατές με ομάδες νοσημάτων και μέσα σ' αυτές συχνά στοιχεία συμβατά με συγκεκριμένες νοσηρές καταστάσεις.

Με βάση την παθολογοανατομική τους εικόνα μπορούμε να διαρίνουμε 2 μεγάλες ομάδες διαχύτων πνευμονοπαθειών: α) τις διάμεσες ινώσεις, με κυρίως εκπροσώπους την Ιδιοπαθή Πνευμονική Ινώση, τις Διάμεσες Ινώσεις των Αυτοάνοσων Ρευματικών Νοσημάτων, Διάμεσες Ινώσεις μετά έκθεση σε ανόργανες κόνεις και β) τις κοκκιωματώδεις νόσους με κυρίως εκπροσώπους την εξωγενή Αλλεργική κυψελιδίτιδα και την Σαρκοείδωση.

Η κυψελιδίτιδα της πρώτης ομάδας κυριαρχείται από

ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, της δεύτερης από λεμφοκύτταρα.

A. Διάχυτες Πνευμονικές Ινώσεις

Στην ομάδα αυτή των μη κοκκιωματωδών ινοποιών διεργασιών, με κοινό γνώρισμα στην ουδετεροφιλική κυψελιδίτιδα, ανήκει όπως αναφέραμε ένα σύνολο ετερογενών διάχυτων νοσημάτων του πνεύμονα.

Στην περίπτωση της προσβολής του πνεύμονα από Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα (APN) η διαγνωστική αξία της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης είναι περιορισμένη, αφού συνήθως έχει προηγηθεί διάγνωση του υποκείμενου νοσήματος¹⁴⁻¹⁶.

Αντίθετα στην περίπτωση της Ιδιοπαθούς Διαμέσου Ινώσεως και των Ινώσεων από ανόργανες κόνεις η συμβολή της μεθόδου είναι σημαντική. Κατ' αρχήν στην μεταξύ αυτών διαφορική διαγνωστική αφού η παρουσία ανοργάνων στοιχείων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (π.χ. σωματία αμιάντου)¹⁷⁻¹⁹ είναι διαγνωστική (τουλάχιστον έκθεσης). Η Ιδιοπαθής Πνευμονική Ινώση δεν δίνει μεν σαφή διαγνωστική εικόνα βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, όμως συνδυασμός στοιχείων από το έκπλυμα με στοιχεία από την λοιπή διαγνωστική προσέγγιση θέτουν διάγνωση. Η κλασική εικόνα Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ινώσεως, σε επίπεδο βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, είναι η μεγάλη αύξηση των ουδετερόφιλων²⁰⁻²² η οποία συνήθως συσχετίζεται με πτωχή ανταπόκριση στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή²⁰. Η αύξηση των ουδετερόφιλων είναι γενικώς χαρακτηριστική διαχύτων πνευμονοπαθειών που οδηγούν σε ίνωση. Υπάρχουν όμως και ομάδες ασθενών με διαφορετικά στοιχεία στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, που αντικατοπτρίζουν πιθανότατα κάποια άλλα στάδια του νοσήματος. Ένα σημαντικό στοιχείο είναι η παράλληλη, με τα ουδετερόφιλα, μέτρια αύξηση των λεμφοκυττάρων, η οποία κατά κανόνα σημαίνει καλή ανταπόκριση στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή^{22,23} και πιθανότατα αντι-στοιχεί σε ένα πρώιμο στάδιο της νόσου.

Η ύπαρξη ηωσινοφίλων κατά κανόνα προδικάζει πτωχή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή και ταχεία εξέλιξη. Παράλληλα όμως φαίνεται ότι οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται αρκετά καλά στην θεραπεία με κυκλοφωσφamide^{24,25}.

Φαίνεται λοιπόν, σύμφωνα με τα στοιχεία που έχουν δημοσιευθεί ότι η βρογχοκυψελιδική έκπλυση θα πρέπει να περιλαμβάνεται στην διαγνωστική προσέγγιση των διάχυτων ινώσεων. Θέτει διάγνωση σε σπάνια νοσήματα του πνεύμονα (κυψελιδική πρωτεϊνώση, κυψελιδική αιμορραγία, ιστιοκυττάρωση-Χ, ηωσινοφιλική πνευμονίτις), στοιχειοθετεί επαγγελματική έκθεση (αμιάντωση) και στην περίπτωση της Ιδιοπαθούς Ινώσεως αν και όχι άμεσα διαγνωστική, συχνά καθορίζει ανταπόκριση στη θεραπεία. Είναι τέλος σημαντική η συμβολή της μεθόδου στην παρακολούθηση των ασθενών αυτών, και στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων^{22,24,26,27}.

B. Κοκκιωματώδεις νόσοι του πνεύμονα

Εδώ οι κύριοι εκπρόσωποι είναι η εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτις και η σαρκοειδωση. Και οι δύο χαρακτηρίζονται από λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα^{28,29}. Όμως στην εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα τα λεμφοκύτταρα που επικρατούν είναι τα CD8+ κατασταλτικά/κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα^{28,30,31}, ενώ στην σαρκοειδωση τα CD4+ βοηθητικά T λεμφοκύτταρα^{32,33}.

Στην σαρκοειδωση η εικόνα του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος δεν είναι αυτόνομα διαγνωστική, αν και ο συνδυασμός i) αύξησεως των λεμφοκυττάρων, ii) αυξήσεων του λόγου CD4/T/CD8+ T 3,5 και iii) της παρουσίας μακροφάγων με φαινότυπο RFD1 σε αυξημένα ποσοστά, είναι συμβατός με την νόσο^{33,34}.

Φαίνεται όμως ότι η εικόνα του εκπλύματος συσχετίζεται με την πρόγνωση και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Έτσι ασθενείς με μεγάλη αύξηση των κυψελιδικών λεμφοκυττάρων, ανταποκρίνονται καλύτερα στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή (γεγονός που επιβεβαιώνεται και σε επίπεδο ακτινολογικής εικόνας) σε σχέση με ασθενείς με μικρής ή μέτριας "εντάσεως" λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα^{35,36}. Με καλύτερη πρόγνωση συσχετίζεται επίσης ο υψηλός βαθμός ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων του εκπλύματος καθώς και η αύξηση του λόγου CD4+/CD8+ T λεμφοκυττάρων³⁵⁻³⁷.

Οι πληροφορίες αυτές φαίνεται να ανατρέπουν την αρχική υπόθεση των "βλαβερών συνεπειών της λεμφοκυτταρικής κυψελιδίτιδας" η οποία, αναμφισβήτως εθεωρείτο ότι οδηγεί σε ίνωση³⁸. Και αυτή είναι σήμερα η κύρια αξία της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης σε σχέση με την σαρκοειδωση η συλλογή πληροφοριών που θα βοηθήσουν στην διερεύνηση της παθογένειας της.

Στην περίπτωση της εξωγενούς αλλεργικής κυψελιδίτιδας η διαγνωστική αξία της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης είναι σημαντική αν και εδώ το ιστορικό έκθεσης είναι πολύ ισχυρό διαγνωστικό στοιχείο. Η κλασική εικόνα του εκπλύματος σε χρόνιες καταστάσεις παρουσιάζει i) μεγάλη αύξηση λεμφοκυττάρων, καθ' υπεροχήν CD8+, κατασταλτικά/κυτταροτοξικά T λεμφοκυττάρων^{28,30,31}, ii) μεταβολή της μορφολογίας των λεμφοκυττάρων με χαρακτηριστική την παρουσία μεγάλων λεμφοκυττάρων με πολύ κυτταρόπλασμα και ανώμαλο πυρήνα³², iii) παρουσία λίγων πλασματοκυττάρων, iv) αύξηση των συτευτικών κυττάρων, v) αύξηση των φυσικών φονικών κυττάρων (Natural killer cells)^{39,40}.

Αύξηση των ουδετερόφιλων παρατηρείται στην οξεία φάση της νόσου, αμέσως μετά έκθεση στο αντιγόνο που την προκαλεί, είναι σημαντική αλλά παροδική ενώ μπορεί να σημειωθεί μικρή αύξηση των ουδετερόφιλων του εκπλύματος στην υποξεία ή και χρόνια φάση της νόσου^{28,31,40,41}. Και εδώ η κύρια αξία της μεθόδου έγκειται στην συμβολή της στην διερεύνηση της παθογένειας της νόσου, αφού είναι γνωστό ότι δεν ευαισθητοποιούνται ούτε νοσοούν όλα τα άτομα που εκτίθενται στα αντιγόνα για την νόσο.

Συμπέρασμα

"Μετά 20 έτη" από όταν εμφανίζεται στον προσκήνιο η βρογχοκυψελιδική έκπλυση, θεωρούμε ότι αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο της διαγνωστικής προσέγγισης των διάχυτων πνευμονοπαθειών.

Η μορφολογική μελέτη των κυττάρων και η αναγνώριση κυτταρικών υποποληθυσμών και ενεργοποιημένων κυττάρων είναι πια έλεγχος ρουτίνας.

Ο ανοσολογικός και βιοχημικός έλεγχος της υγράς φάσεως του εκπλύματος, αν και έχει προβλήματα όγκων αναφοράς, δίνει σημαντικές πληροφορίες για διαλυτούς παράγοντες που υπεισέρχονται σε φλεγμονώδεις διεργασίες. Ίσως μια πιο ενδελεχής μελέτη των στοιχείων αυτών δώσει περισσότερες πληροφορίες για το τι συμβαίνει στις κυψελίδες. Το πρόβλημα έγκειται στο γεγονός ότι αυτό που συμβαίνει στις κυψελίδες δεν είναι πάντα αυτό που συμβαίνει στον διάμεσο ιστό ή τουλάχιστον δεν είναι ολόκληρη η εικόνα⁴². Παρ' όλα αυτά θα πρέπει να μάθουμε να χρησιμοποιούμε το "κομμάτι αυτό της εικόνας", διότι είναι το κομμάτι που παίρνουμε με τον ευκολότερο, για τον άρρωστο και εμάς, τρόπο και γιατί είναι το κομμάτι που μπορούμε να πάρουμε ξανά και ξανά χωρίς ιδιαίτερο πρόβλημα για κανέναν.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Challet S, Soler P, Dornovo P et al. Diagnosis of histiocytes x by immunodetection of Langerhans cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Pathol* 115:225-232, 1984.
- Kullberg FC, Funahashi A, Siegesmund KA. Pulmonary eosinophilic granuloma: electron microscopic detection of x bodies in lung lavage and transbronchoscopic lung biopsies in one patient. *Ann Intern Med* 96:188-189, 1982.
- Ziesche R, Costabel U, Guzman J, Matthys H. Cytologic and immunocytologic findings in bronchoalveolar lavage as a contribution to the differential diagnosis of chronic lung hemorrhages. *Pneumologie* 44:299-300, 1990.
- Stover DE, Zaman MB, Hajdn SI, Lange M, Golde J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. *Ann Intern Med* 101:1-7, 1984.
- Haslam P, Hughes D, Dewar A, Pantin CF. Lipoprotein microaggregates in BAL fluid from patients with diffuse interstitial lung diseases: comparison with idiopathic alveolar proteinosis. *Thorax* 43:140-146, 1988.
- Hartin R, Coalson J, Rogers R, Horton F, Manous L. Pulmonary alveolar proteinosis: the diagnosis by segmental lavage. *Am Rev Respir Dis* 121:819-825, 1980.
- Lieske TR, Sunderranjan EV, Passamonte PM. Bronchoalveolar lavage ad technetium-99m gluco-eptonate imaging in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 85:282-284, 1984.
- Schmidt B, Teschler H, Kroegel C, Konietzko N, Matthys H, Costabel U. Bronchoalveolar cell profiles in Wegener's granulomatosis, chronic eosinophilic pneumonia and Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir J* 2 (suppl 8):645, 1989.
- Pulmonary Task Group on BAL. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage. In: *European Respiratory Review*. Klech H, Hutter C, Costabel U (Eds) 2:8-127, 1992.
- Bjerner L, Rust M, Heurlin N, Rennard SI, Klech H. The clinical use of bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary infections. *Eur Respir Review* 2:106-113, 1992.
- Kahn FW, Jones JM. Diagnosis bacterial respiratory infections by bronchoalveolar lavage. *J Infectious Dis* 155:862-869, 1987.
- Rennard SI, Albera C, Carratu L et al. Clinical guidelines for bronchoalveolar lavage: pulmonary malignancies. *Eur Respir J* 3:961-969, 1990.
- Levy H, Horak DA, Lewis MI. The value of bronchial washings and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Chest* 94:1028-1030, 1988.
- Silver RM, Metcalf JF, Stanely JH, Leroy EC. Interstitial lung disease in scleroderma - analysis by bronchoalveolar lavage. *Arthritis Rheum* 127:1254-1262, 1984.
- Garcia JGN, Parhami N, Killam D, Garcia PL, Keogh BA. Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 133:450-454, 1986.
- Dalavang YA, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Zerva L, Moutsopoulos HM. ALveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome. *Chest* 99:1394-1397, 1991.
- Sebastien P, Armstrong B, Monchaux G, Bignon J. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid and in lung parenchyma. *Am Rev Respir Dis* 137:75-78, 1988.
- Costabel U, Teschler H. Inflammation and immune reactions in interstitial lung disease associated with inorganic dust exposure. *Eur Respir J* 3:363-364, 1990.
- Costabel U, Donner CF, Hasmal PL, Rizzato G, Teschler H, Velluti G, Wallaert B. Clinical role of BAL in occupational lung diseases due to minimal dust exposure. *Eur Respir Rev* 2:8,89-86, 1992.
- Haslam PL, Turton CWG, Lukoszek A et al. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* 35:328-339, 1980.
- Reynolds HY, Fulmewr JD, Kazmierowski JA et al. Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 59:165-175, 1977.
- Haslam PL, Bauer W, DeRose V et al. The clinical role of BAL in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2:58-63, 1992.
- Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis: relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 124:1-8, 48, 1981.
- Turner-Warwick M, Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 135:26-34, 1987.
- Libby DM. The eosinophil in idiopathic pulmonary fibrosing. *Chestr* 92:7-8, 1987.

26. O'Donnell K, Keoch B, Cantin A, Crystal RG. Pharmacologic suppression of the neutrophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 136:288-292, 1987.
27. Watters LC, King TE, Cherniack RM et al. Bronchoalveolar lavage fluid neutrophils increase after corticosteroid therapy in smokers with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 133:104-109, 1986.
28. Costabel U, Bross KJ, Marxen J, Matthys H. T-lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluid of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 85:514-518, 1984.
29. Semenzato G, Chilosi M, Ossi E et al. Bronchoalveolar lavage and lung histology: comparative analysis of inflammatory and immunocompetent cells in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 132:400, 1985.
30. Leatherman JW, Michael AF, Schwartz BA, Hoidal JR. Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis. *Am Intern Med* 100:390-392, 1984.
31. Semenzato G, Bjermer L, Costabel U, Haslam PL, Olivieri D, Trentin L. Clinical role of bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. *Eur Respir Rev* 2:8, 69-74, 1992.
32. Costabel U, Zaiss A, Wagner DJ et al. Value of bronchoalveolar lavage lymphocytic subpopulations for the diagnosis of sarcoidosis. In: *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. C Grassi, Rizzato G, Pozzi E (eds). *Excepta Medica*, Amsterdam p 429, 1988.
33. Ainslie G, Du Gois RM, Poulter LW. Relation between immunocytological features of bronchoalveolar lavage fluid and clinical indices in sarcoidosis. *Thorax* 44:501, 1989.
34. Poulter LW, Rossi GA, Bjermer L, Costabel U et al. The value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Eur Respir Review* 2:8, 75-82, 1992.
35. Haslam PL. Clinical evaluation of different markers of inflammation in relation to disease activity and long-term prognosis in pulmonary sarcoidosis. In: *Proceedings of XII World Congress on Sarcoidosis*. Kyoto 1991, *Sarcoidosis* 9 (Suppl 1):37-42, 1992.
36. Prior C and Haslam PL. Increased levels of serum gamma-interferon in pulmonary sarcoidosis and relationship with response to corticosteroid therapy. *Am Rev Respir Dis* 143:53-60, 1991.
37. Haslam PL. Sarcoidosis: mechanisms and prognostic markers in pulmonary sarcoidosis. In: *Τόμος Εισηγήσεων, 3ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πνευμονολογικής Κλινικής, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα σελ. 218-221, 1994.*
38. Crystal RG, Roberts WG, Hunninghake GW, Gadek JE, Fulmer JD, Line BV. Pulmonary sarcoidosis: a disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann Intern Med* 94:73, 1981.
39. Haslam PL, Dewar A, Butchers P et al. Mast cells atypical lymphocytes and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 135:35-47, 1987.
40. Costabel U. The alveolitis of hypersensitivity pneumonitis. In: *Τόμος εισηγήσεων, 3ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα σελ. 123-129, 1994.*
41. Fournier E, Tonnel AB, Gosset Ph, Wallaert BN, Ameisen JC, Voisin C. Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 88:563-566, 1985.
42. Haslam PL. Clinical and research application of BAL: Interstitial lung disease. In: *Τόμος εισηγήσεων, 3ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα σελ. 130-133, 1994.*

Θεραπεία διάχυτων διάμεσων πνευμονοπαθειών

Γ. Πολίτης

Οι διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες περιλαμβάνουν μία ανομοιογενή ομάδα πνευμονικών διηθήσεων που χαρακτηρίζονται από διάφορου βαθμού φλεγμονώδη και ινώδη επεξεργασία του παρεγχύματος. Τα νοσήματα αυτά ταξινομούνται μαζί λόγω κοινών κλινικών,

ακτινολογικών παθοφυσιολογικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών καθώς και κοινής παθογενετικής διαδικασίας.

Η θεραπεία της ανομοιογενούς αυτής ομάδας των νοσημάτων είναι δύσκολος δεδομένου ότι συχνά είναι

μη διαθέσιμη γιατί και η αιτιολογία και ο μηχανισμός της νόσου είναι άγνωστος.

Θεμελιώδη βήματα θεραπευτικής αγωγής είναι δύσκολο να προταθούν σε αυτή την ετερόκλητη ομάδα νοσημάτων που περιλαμβάνει πάνω από 150 αίτια. Όμως κάποια βασικά σημεία στην θεραπευτική αγωγή πρέπει να τονισθούν.

- α) Η θεραπεία στις διάμεσες πνευμονοπάθειες αρχίζει με την σωστή διάγνωση,
- β) εφ'όσον υπάρχουν γνωστά αίτια που προκαλούν νόσο αποφεύγονται (πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, πνευμονίτιδα από φάρμακα).
- γ) Η χρήση κορτικοειδών ή κυτταροτοξικών παραγόντων μπορεί να αναστρέψουν σειρά νοσημάτων είτε οξείων είτε χρονίων (Ηωσινοφιλική πνευμονία, σαρκοείδωση).
- δ) Η θεραπευτική χρήση του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου (έκπλυση στην κυψελιδική πρωτείνωση).
- ε) Η χορήγηση οξυγόνου σε ασθενείς με υποξαιμία.
- στ) Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνται πέραν αυτής της ίδιας της νόσου και της ανταπόκρισης στην αγωγή για επιπλοκές που μπορούν να επισυμβούν όπως λοιμώξεις, πνευμοθώρακας ή την ανάπτυξη πνευμονικού καρκίνου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΝΩΣΤΩΝ ΑΙΤΩΝ ΔΔΠ

I. Πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία (εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα ΕΑΚ)

Η πρώιμη διάγνωση και η αποφυγή της συνεχούς έκθεσης στο αντιγόνο είναι το κύριο μέλημα της θεραπείας. Σε αρκετές περιπτώσεις η αποφυγή της έκθεσης είναι απλή και επαρκής σε άλλες αυτό σημαίνει και αλλαγή επαγγέλματος λύση που πολλές φορές δεν είναι και τόσο εύκολη, και αυτό αποδεικνύεται από την παρακάτω μελέτη όπου 6 έτη παρακολούθησης σε αγρότες με νόσο των αγροτών έδειξε ότι το 50% παρέμεινε στην δουλειά του και εκ των υπολοίπων το 70% επέστρεψε στην αρχική του εργασία μετά από 15 χρόνια. Παρά το γεγονός ότι η έκθεση σε αντιγόνο συνεχίζεται αυτό δεν οδηγεί πάντα σε κλινική επιδείνωση της νόσου αυτό αποδεικνύεται από την μελέτη των Bourke και συν. όπου σε εκτροφείς πουλιών με αποδεδειγμένη νόσο μετά από συνέχιση της έκθεσης με βελτίωση όμως του αερισμού και προφύλαξη με προστατευτικές μάσκες μετά από παρακολούθηση 10 ετών, μόνο 6 στους 18 ασθενείς συνέχιζαν να έχουν αναπνευστικά συμπτώματα. Η συμπεριφορά αυτών των ασθενών δεν είναι πλήρως κατανοητή όμως η πρότασή μας για αποφυγή έκθεσης εξακολουθεί να ισχύει μέχρι ότου υπάρξουν κάποιοι δείκτες αξιόπιστοι που να προβλέπουν την πρόοδο της νόσου.

Τα συστήματα ύγρανσης κλιματισμού και αερισμού στην προφύλαξη της συνεχούς έκθεσης καθώς και οι προστατευτικές μάσκες αποδεικνύονται χρήσιμες όπως

και η εκπαίδευση των επαγγελματιών για την αποφυγή των αντιγόνων και την πρώιμη αναγνώριση των συμπτωμάτων της νόσου.

Η δράση των κορτικοειδών σε διάφορες (Ε.Α.Κ.) δεν έχει επαρκώς ερευνηθεί. Τα οξέα επεισόδια είναι αυτομειωμένα και δεν απαιτούν την χρήση κορτικοειδών. Στις περιπτώσεις όπου η νόσος γίνεται οξεία εμπειρική έναρξη με κορτικοειδή συνήθως 1 mg ανά Kg βάρους σώματος με επανεκτίμηση του αρρώστου μετά 4 εβδομάδες από την αρχική θεραπεία για προσδιορισμό της απάντησης. Εάν υπάρχει αντικειμενική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας τότε αρχίζει η σταδιακή μείωση του δοσολογικού σχήματος.

II. Διάμεσες πνευμονοπάθειες από φάρμακα

Η τοξικότητα από φάρμακα είναι μία άλλη κατηγορία διάμεσης πνευμονοπάθειας όπου το ιστορικό της λήψεως είναι θεμελιώδες στην διάγνωση και στη θεραπεία.

Η θεραπευτική αγωγή και η προφύλαξη της τοξικότητας από τα φάρμακα περιπλέκεται από αρκετούς παράγοντες. Στις περιπτώσεις των χημειοθεραπευτικών παραγόντων υπάρχει δοσο-εξαρτώμενη τοξικότητα παρ'όλα αυτά στην χρήση της μπλεομυκίνης (Bleocin) διάμεση πνευμονοπάθεια μπορεί να γίνει και σε χαμηλές δόσεις. Προβλεπόμενες δόσεις για την αποφυγή της τοξικότητας έχουν προταθεί όμως πολλές φορές αυτό δεν είναι κατορθωτό είτε γιατί προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος αποκλείει π.χ. την χρήση του BCNU, είτε χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν συχνά συνέργεια με άλλα φάρμακα η θεραπεία (ακτινοβολία) στη διάμεση πνευμονοπάθεια.

Θεραπευτικά διλήματα αρχίζουν όταν η διακοπή του φαρμάκου προκαλεί μεγαλύτερη ζημιά από όφελος. Παρ'όλα αυτά προτείνουμε στις διάμεσες πνευμονοπάθειες διακοπή του φαρμάκου και λήψη κορτικοειδών όπου η θεραπευτική απάντηση συχνά είναι αρνητική σε εγκατασταθείσα νόσο. Η χρήση κορτικοειδών πρέπει να αρχίσει πρώιμα πριν τις ινωτικές βλάβες το κυψελιδικό έκπλυμα είναι χρήσιμο στην πρώιμη διάγνωση αλλά και στην παρακολούθηση μετά την διακοπή του φαρμάκου και την λήψη κορτικοειδών.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ Δ.Δ.Π.

1. Σαρκοείδωση

Η θεραπεία της πνευμονικής σαρκοείδωσης με κορτικοστεροειδή είναι ένα από τα περισσότερα αμφιλεγόμενα θέματα στην Ιατρική παρά το ότι χρησιμοποιούνται πάνω από 40 χρόνια. Δεν έχει αποδειχθεί η ευεργετική τους δράση στην επί μακρόν χορήγηση διότι πρόκειται για απρόβλεπτη νόσο. Αν και αυτόματος ίαση συμβαίνει στα 2-3 χρόνια τουλάχιστον στο 75% των ασθενών οι υπόλοιποι ασθενείς μπορεί να καταλήξουν σε αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Όμως η θεραπεία έχει ση-

μαντική επίδραση στην φυσική ιστορία της νόσου προφυλάσσοντας τους ασθενείς από ίνωση, οφθαλμική, πνευμονική, μη φυσιολογικό μεταβολισμό ασβεστίου και επιτρέπουν στους ασθενείς να ζήσουν μια φυσιολογική ζωή.

Πέραν των κορτικοειδών λόγω των επιπλοκών από την μακρά χορήγησή τους έχουν προταθεί και εναλλακτικά φάρμακα όπως μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη, αζοθειαπρίνη, κυκλοσπορίνη.

Πριν αναλύσουμε περισσότερο την κορτικοθεραπεία προτείνουμε ένα θεραπευτικό αλγόριθμο (Σχήμα 1).

Παθολογική ακτινογραφία θώρακος

Πυλαία αδενίτις		Πυλαία αδενίτις με πνευμονική συμμετοχή		
Ερύθημα οζώδες	Όχι οζώδες ερύθημα	Θεραπεία 20 mg για 3 μήνες		
		Υφεση	Λύση	Μη απάντηση
Θεραπεία	Δείκτες ενεργού νόσου	Παρακολούθηση επανάληψη ακτινογραφίας	Συνέχιση θεραπειάς για 3 μήνες	Διπλασιασμός της δόσης ή αλλαγή
Θετική	Αρνητική σε 3 μήνες			Συνέχιση της αγωγής
Στεροειδή	Παρακολούθηση			± Μεθοτρεξάτη, Αζαθειοπρίνη, Χλωροκίνη

Παρά το γεγονός ότι η απόφαση για τη λήψη στεροειδών σε ασθενείς με πνευμονική σαρκοειδωση είναι στηριγμένη σε προσωπική εμπειρία παρά σε αντικειμενικούς δείκτες.

Τα κριτήρια χορήγησης στο I στάδιο αφορούν τους θετικούς δείκτες της ενεργού νόσου και όχι η διόγκωση των πυλαίων λεμφαδένων και το οζώδες ερύθημα δεδομένης της καλοήθους πρόγνωσης της νόσου και της αυτόματης υποχώρησης.

Στο στάδιο II και III απαιτείται θεραπεία ιδιαίτερα εάν υπάρχουν συμπτώματα ή διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας. Στην ίνωση η χρήση των κορτικοειδών αποτρέπει την επέκταση της αν και δεν έχει καμμία δράση στην ήδη εγκατεστημένη ίνωση.

Γενικά από την βιβλιογραφία παρά τις αντικρουόμενες απόψεις που υπάρχουν το ποιός ασθενής επιλέγεται να πάρει κορτικοειδή θα μπορούσα να προτείνω τα εξής για την χορήγηση των κορτικοειδών.

1. Ασθενείς με συμπτώματα και σοβαρή διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας.
2. Επιδείνωση της ακτινογραφίας αλλά και της αναπνευστικής λειτουργίας κατά την διάρκεια της παρακολούθησης.
3. Ενώ ο ασθενής παρακολουθείται στο τέλος αυτής της παρακολούθησης βλάβες που παραμένουν αναλλοίωτες.

4. Η εξωθωρακική σαρκοειδωση χρειάζεται πάντα θεραπεία.

Διαφωνία πέρα από το ποιός ασθενής θα πάρει στεροειδή υπάρχει και στο δοσολογικό σχήμα και στη διάρκεια. Γενικά προτιμάται 30-40 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως που μειώνεται κατά 5 mg ανά 2 εβδομάδες και παραμένει στην δόση 10-15 mg ημερησίως για 8 μήνες. Η δε διάρκεια είναι 12-18 μήνες. Όταν η θεραπεία διακόπτεται περίπου οι μισοί ασθενείς υποτροπιάζουν αλλά απαντούν στην αναθεραπεία.

ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Εκτός από τα στεροειδή στην θεραπεία της σαρκοειδωσης χρησιμοποιήθηκαν και άλλα φάρμακα όπως ινδομεθακίνη, χλωροκίνη, παραμινοβενζοϊκό κάλιο, αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης αλλά και κυτταροτοξικοί παράγοντες όπως χλωραμβουκίλη, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη και κυκλοσπορίνη.

Αναλυτικότερα η *ινδομεθακίνη* είναι ένας ισχυρός αναστολέας της σύνθεσης των προσταγλανδινών και πιθανόν να είναι και ο τρόπος δράσης της. Χρησιμοποιείται συνήθως στην οξεία ραγοειδίτιδα, στη φλυκταινώδη επιπεφυκίτιδα, στην σαρκοειδική πολυαρτηρίτιδα και στο οζώδες ερύθημα.

Χλωροκίνη ο τρόπος δράσεως είναι άγνωστος. Φαίνεται ότι βοηθάει στην πνευμονική ίνωση η δόση είναι 200 mg μέρα παρά μέρα για 9 μήνες.

Μεθοτρεξάτη, είναι φάρμακο για την θεραπεία των χρόνιων δερματικών βλαβών με δόση 5 έως 10 mg μιά-δύο φορές την εβδομάδα για 3 μήνες. Όταν η θεραπεία διακοπεί τότε οι δερματικές βλάβες επανέρχονται στους επόμενους 3 μήνες. Επαναλαμβανόμενα σχήματα ανά 6μηνο με στεροειδή και χλωροκίνη είναι η καλύτερη θεραπεία για τις δερματικές βλάβες.

Παρα-αμινοβενζοϊκό κάλιο, είναι γνωστή η αντινωτική δράση του στη σκληροδερμία και ρευματοειδή αρθρίτιδα. Δίδεται στην πνευμονική ίνωση που οφείλεται στην σαρκοειδωση σε δόση 2 gr 4 έως 6 φορές την ημέρα για αρκετούς μήνες.

Χλωραμβουκίλη και *Αζαθειοπρίνη*, χρησιμοποιούνται μαζί με τα στεροειδή ελαττώνοντας την δοσολογία τους.

Κυκλοσπορίνη ανήκει στην ίδια κατηγορία των παραπάνω φαρμάκων και χρησιμοποιήθηκε ακόμη στην αποτυχία ή μετά από διακοπή των στεροειδών λόγω παρενεργειών.

Τα αποτελέσματα της χρήσεως αυτών και πιθανώς και άλλων φαρμάκων παραμένουν κάτω από έρευνα.

II. Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPI)

Η πρώιμη διάγνωση IPI είναι σπουδαία για την αρχή της θεραπευτικής αγωγής για δύο λόγους:

- α) Δεν έχουν περιγραφεί αυτόματες ιάσεις χωρίς θεραπεία

β) πρόληψη της εγκατάστασης μη αναστρέψιμης ίνωσης.

Παρ'όλα αυτά η μέση επιβίωση των ασθενών μετά την διάγνωση με ή χωρίς θεραπεία είναι μικρότερη από 5 χρόνια.

Βασικοί στόχοι της θεραπείας είναι η καταστολή της φλεγμονής και της ανοσολογικής κυτταρικής απάντησης καθώς και της προφύλαξης για εγκατάσταση της μη αναστρέψιμης ίνωσης και ακολούθως πνευμονικής καρδιάς.

Τα θεραπευτικά προβλήματα στην ΙΠΙ δεν είναι ποιόν ασθενή επιλέγουμε να λάβει θεραπεία δεδομένου ότι από την στιγμή που τεθεί η διάγνωση δυνητικά όλοι οι ασθενείς θα λάβουν θεραπεία. Απομένει να προσδιορίσουμε το επιθυμητό αποτέλεσμα το οποίο είναι δύσκολο. Η βιβλιογραφία έχει διάφορες προτάσεις σε ότι αφορά την απάντηση στη θεραπευτική αγωγή. Γενικά ο ασθενής που απαντά ελαττώνει τα κλινικά συμπτώματα, βελτιώνει την ακτινογραφία του και την αναπνευστική του λειτουργία (βελτίωση της VC και της TLC κατά 25% και της ^{D}CO κατά 40%). Όμως η εκτίμηση της θεραπευτικής απάντησης εξακολουθεί να είναι δύσκολος. Ετσι προτάθηκε περισσότερο σύνθετος πίνακας ο οποίος ονομάστηκε κλινικός, ακτινολογικός και φυσιολογικός βαθμολογικός πίνακας (CRP SCORE) που προσπαθεί να αντικειμενικοποιήσει την απαντητικότητα στην θεραπεία εξετάζοντας 8 παραμέτρους και βαθμολογώντας τους. Οι παράμετροι είναι:

- 1) το επίπεδο της δύσπνοιας του ασθενούς (0-20 βαθμοί),
- 2) ακτινογραφία θώρακος (έως 10 βαθμοί) με βάση την έκταση την συρροή των παρεγχυματικών διηθήσεων, την παρουσία μελικηρήθρας και πνευμονικής υπέρτασης,
- 3) FVC (έως 12 βαθμούς),
- 4) FEV₁ (έως 3 βαθμούς),
- 5) TGV (έως 10 βαθμούς),
- 6) ^{D}LCO (έως 5 βαθμοί),
- 7) P (A-a) O₂ (έως 10 βαθμοί),
- 8) η ανταλλαγή αερίων κατά την άσκηση (έως 30 βαθμοί).

Το άθροισμα της βαθμολογίας σχετίζεται ικανοποιητικά με τη σοβαρότητα της υποκειμένης νόσου και ακόμη προσδιορίζει την απάντηση στα φάρμακα. Βελτίωση σημαίνει ελάττωση κατά 10 βαθμούς ενώ επιδείνωση αύξηση κατά 10 βαθμούς στην τελική βαθμολογία.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι τα κορτικοστεροειδή, τα κυτταροστατικά και άλλα.

Κορτικοειδή

Τα κορτικοειδή είναι η θεραπεία εκλογής της ΙΠΙ όπου η χρήση τους σταθεροποιεί ή προφυλάσσει καταστέλλοντας την κυψελιδίτιδα. Ο μηχανισμός δράσεως είναι άγνωστος ακόμη δεν γνωρίζουμε γιατί άλλοι απαντούν στην θεραπεία και άλλοι όχι πιθανόν να σχετίζεται με την παρουσία υποδοχέων κορτικοειδών στην επι-

φάνεια των κυττάρων.

Η αρχική αντιμετώπιση συνίσταται σε χορήγηση υψηλών δόσεων 1,5 έως 2,0 mg ανά Kgr βάρους καθημερινά η δόση δεν υπερβαίνει τα 100 mg και χορηγείται σύνολη η δόση το πρωί. Δεν συνίσταται η παρήμερα χορήγηση.

Προτάσεις για σταδιακή μείωση υπάρχουν αρκετές στην βιβλιογραφία, όπως και για το συνολικό χρόνο λήψεως του φαρμάκου. Συνήθως η σταδιακή μείωση γίνεται ανά 6 εβδομάδες με 0,6 mg ανά Kgr βάρους δηλ. εκκίνηση 1,5 έως 2 mg ανά Kgr για 6 εβδομάδες 1,0 mg ανά Kgr βάρους για 6 εβδομάδες τέλος 0,5 mg ανά Kgr βάρους για 3 μήνες όπου ο ασθενής εκτιμάται εφόσον παρουσιάζει ύφεση για 6 μήνες τότε γίνεται προσπάθεια περαιτέρω μείωσης σε 0,25 mg ανά Kgr βάρους με επανεκτίμηση μετά 3 έως 6 μήνες. Παρά το γεγονός των μεγάλων δόσεων και του μακρού χρόνου της θεραπευτικής αγωγής απάντηση παρουσιάζεται στο 25% των ασθενών αλλά και επιδείνωση μπορεί να συμβεί μετά από αρκετούς μήνες ή χρόνια σταθερότητας, τότε επαναλαμβάνεται η θεραπεία με τα ίδια φάρμακα. Σημειώνεται εδώ το πόσο σπουδαία είναι η προσεκτική εκτίμηση κατά την σταδιακή μείωση των κορτικοειδών εφόσον παρουσιαστεί επιδείνωση αυξάνεται η δόση.

Κυκλοφωσφαμίδη

Φάρμακο δεύτερης σειράς εκεί όπου τα κορτικοειδή αποτυγχάνουν ή δεν είναι καλώς ανεκτά. Ο τρόπος δράσης οφείλεται στην καταστολή της πολυμορφωποιητικής κυψελίτιδος.

Η προτεινόμενη δόση είναι 2 mg ανά Kgr καθημερινά με 0,25 mg ανά Kgr πρεδνιζολόνης. Ο χρόνος της αγωγής δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 3 μήνες και μεγαλύτερος από 9 έως 12 μήνες. Πέραν της ανταπόκρισης στην θεραπευτική αγωγή η προσοχή μας πρέπει να εξετάζεται και στις παρενέργειες της κυκλοφωσφαμίδης.

Αζαθειοπρίνη

Η Αζαθειοπρίνη (Imuran) αναφέρεται ότι είναι δραστική στην Ι.Π.Ι. Προτεινόμενη δόση 2 mg ανά Kgr με συνολική δόση που δεν υπερβαίνει τα 200 mg. Ο χρόνος λήψεως του φαρμάκου πρέπει να είναι διάρκειας 3 έως 6 μηνών.

Κυκλοσπορίνη

Η Κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται όταν αποτυγχάνει ο συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης και κορτικοειδών. Προτεινόμενη δόση 5 mg ανά Kgr βάρους.

Πενικιλλαμίνη και κολχικίνη

Η πενικιλλαμίνη χρησιμοποιήθηκε στην θεραπεία της Ι.Π.Ι. Η χρησιμότητά της είναι άγνωστη και φαίνεται να

έχει εγκαταλειφθεί τα τελευταία χρόνια.

Η κολχικίνη στηρίζει την δράση της στις ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της. Και έτσι έχει θεραπευτικό ρόλο στην Ι.Π.Ι.

Βινκριστίνη, χλωραμβουκίλη

Οι ως άνω παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί σε μικρές ομάδες ασθενών είτε μόνες ή με κορτικοειδή. Το θεραπευτικό όφελος των ασθενών συζητείται.

Ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη βελτιώνει τους ασθενείς με ΙΠΙ προκαλώντας διακοπή της ιογενούς ενεργοποίησης των κυψελιδικών μακροφάγων. Χορηγήθηκε πρόσφατα και με νεφελοποιητή και οι συγγραφείς υποστηρίζουν καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Μεταμόσχευση πνευμόνων ή πνεύμονος. Χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με Ι.Π.Ι. χωρίς άλλες σημαντικές συνυπάρχουσες ασθένειες με προοδευτική επιδείνωση της νόσου η οποία δεν απαντά στην θεραπεία.

Τελικά η μεταμόσχευση μπορεί να είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΙΠΙ δεδομένου ότι η επιβίωση πέραν του έτους επιτυγχάνεται, πάνω από 60% των ασθενών.

Τέλος θα πρέπει να υπομνησθεί ότι η εκτίμηση της επιδείνωσης της Ι.Π.Ι. είναι δύσκολος και θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται μεταξύ αυτής καθ'εαυτής της νόσου, των ανεπιθύμητων ενεργειών εκ της λήψευς των φαρμάκων αλλά και των επιπλοκών που μπορούν να συνοδεύσουν την νόσο όπως Καρδιαγγειακές νόσοι, Πνευμονοθώρακας, πνευμονική εμβολή, λοιμώξεις και καρκίνος.

III. Πνευμονικές εκδηλώσεις νόσων του κολλαγόνου

Τα νοσήματα του κολλαγόνου προσβάλλουν τις διάφορες ανατομικές δομές του αναπνευστικού συστήματος και μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου. Για πολλούς λόγους είναι δύσκολο να συνοψίσουμε την θεραπεία των πνευμονικών εκδηλώσεων των συστηματικών αυτών νοσημάτων, γιατί υπάρχουν λίγες ελεγχόμενες μελέτες και τα νοσήματα συχνά δεν μπορούν να ταξινομηθούν λόγω των επικαλύψεων των κλινικών εκδηλώσεων. Ακόμη υπάρχουν πολλαπλές και σύνθετες εκδηλώσεις όπως ορογονίτιδες, προσβολή του λάρυγγα, της τραχείας του οισοφάγου, διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια, λοιμώξεις και τοξικότητα πνευμονική ακόλουθη της θεραπευτικής αγωγής.

Γενικά η θεραπεία είναι επιτυχής εκεί όπου ο ανοσολογικός μηχανισμός της βλάβης είναι καλύτερα κατανοητός όπου η θεραπεία ελήφθη πρώιμα και όταν η ιστολο-

γική εικόνα της νόσου είναι κυτταρική παρά ινωτική.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι τα κορτικοειδή και τα κυτταροστατικά οπωσδήποτε η χρήση τους συνοδεύεται με σημαντική τοξικότητα όπως λοιμώξεις, δευτερογενείς κακοήθειες, και διάχυτες πνευμονοπάθειες.

Ρευματοειδής αρθρίτις

Στην ρευματοειδή αρθρίτιδα η πνευμονική νόσος μπορεί να προηγείται των συστηματικών εκδηλώσεων και η αναγκαιότητα της θεραπευτικής παρέμβασης πολλές φορές είναι δύσκολη λόγω της κλινικής ετερογένειας της νόσου. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν συγκρουόμενες απόψεις σε ότι αφορά την δράση των κορτικοειδών στην Δ.Δ.Π. που συνοδεύει την ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Γενικά η απάντηση στην θεραπεία εξαρτάται από την κυτταρικότητα της πνευμονικής νόσου και τον χρόνο έναρξης. Απάντηση στην θεραπεία είναι δύσκολο να προσδιορισθεί λόγω του μικρού αριθμού περιπτώσεων, του ανόμοιου τρόπου θεραπείας και των διαφορετικών κριτηρίων εκτίμησης της αγωγής. Παρ'όλα αυτά έχουν αναφερθεί αρκετές εργασίες σε απουσία απάντησης άλλες σε βελτίωση. Πλήρης ίαση δεν συνέβη σε καμία εκ των παραπάνω εργασιών που αναφέρθηκαν.

Δεν υπάρχει σαφής ένδειξη της καλύτερης δόσης εκκίνησης των κορτικοειδών αλλά και των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην Δ.Δ.Π. που συνοδεύει την ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Συνήθως χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις 60-80 mg για περίπου 4 εβδομάδες και αρχίζει η σταδιακή μείωση. Επανεκτίμηση του ασθενούς χρησιμοποιώντας τα ίδια τέστ της πνευμονικής λειτουργίας, τα προς της έναρξης, την ακτινογραφία θώρακος αλλά και την κλινική εκτίμηση της δύσπνοιας.

Εφ'όσον υπάρχει βελτίωση η δόση του ασθενούς σταδιακά μειώνεται μέχρι την ελάχιστη και γίνεται προσπάθεια να χορηγηθεί μέρα παρά μέρα

Η εμπειρία με άλλες θεραπείες είναι περιορισμένη. Εχουν χρησιμοποιηθεί κυκλοφωσφαμίδη, Αζαθειοπρίνη μεθοτρεξάτη αλλά και χλωροκίνη και πενικιλλαμίνη. Το αν είναι καλύτερο ή χειρότερο το ένα φάρμακο από το άλλο είναι πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί. Τα δοσολογικά σχήματα είναι περίπου τα ίδια με αυτά που αναφέρθηκαν στην Ι.Π.Ι. πάντα παρακολουθώντας την δραστηριότητα της νόσου αλλά και τις παρενέργειες κυρίως τις αιματολογικές.

Γενικά η επιβίωση των ασθενών με Δ.Δ.Π. που συνοδεύει την ρευματοειδή αρθρίτιδα ελαττώνεται και είναι μεταξύ 3,5 και 4,9 χρόνια. Εχουν όμως αναφερθεί και σε διάφορες σειρές και μακρύτερη επιβίωση που έφτασε τα 17 χρόνια.

Συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος (ΣΕΛ.)

Τα κορτικοειδή φαίνεται ότι βελτίωσαν την επιβίωση

σε ασθενείς με ΣΕΛ, από 22% με 5ετή επιβίωση στην εποχή προ κορτικοειδών σε μεγαλύτερη από 90%. Όμως δεν φαίνεται να είναι ο μοναδικός λόγος της βελτίωσης της επιβίωσης τα κορτικοειδή πιθανόν να είναι η πρώιμη διάγνωση αλλά καινούργια ισχυρά αντιμικροβιακά και αντιυπερτασικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τις επιπλοκές της νόσου.

Τα κορτικοειδή βοηθούν όταν οι βλάβες είναι σχετικά οξείες ακόμη δε σε ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή και ανυψωμένο ημιδιάφραγμα.

Το δοσολογικό σχήμα είναι περίπου το ίδιο με της Ρευματοειδούς αρθρίτιδος ξεκινούμε με 60-80 mg και σταδιακή μείωση μέχρι την ελάχιστη δόση σύμφωνα με την κλινική και εργαστηριακή απάντηση. Κυκλοφωσφαμίδη και Αζαθειοπρίνη μπορεί να είναι χρήσιμα φάρμακα σε ανθεκτικούς ασθενείς στα στεροειδή. Πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις κορτικοειδών και κυκλοφωσφαμίδης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με φτωχή ανταπόκριση στα στεροειδή.

ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Οι αρχές της θεραπείας που είδαμε παραπάνω δηλ. κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά εφαρμόζονται σε όλες τις Δ.Δ.Π. που συνοδεύουν νοσήματα του συνδετικού ιστού.

Σκληρόδερμα: Η ανωμαλία της πνευμονικής λειτουργίας επηρεάζει την επιβίωση έτσι 90% πάνω από 5 χρόνια στους ασθενείς με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία ενώ όταν υπάρχει περιοριστικού τύπου νόσος τότε η επιβίωση πέφτει στο 58%. Τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι τα κορτικοειδή και πενικιλλαμίνη.

Πολυμυοσίτις: Όπως συνήθως και στα άλλα νοσήματα του κολλαγόνου δεν υπάρχουν χρήσιμοι δείκτες στο να ορίσουν το ενεργό της νόσου και την βελτίωση της μετά την αγωγή. Έτσι χρησιμοποιούνται και εδώ όλες οι προηγούμενες παράμετροι. Βελτίωση συμβαίνει με τα κορτικοειδή σε πάνω από 40% των ασθενών όπου η παρουσία ενεργού φλεγμονής στην βιοψία και η ΒΟΟΡ (Αποφρακτική Βρογχιολίτις, οργανωμένη πνευμονία) έχουν καλή πρόγνωση στην θεραπεία.

Σύνδρομο Sjogren: Κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται και φαίνεται ότι ασθενείς με LIP (λεμφοκυτταρική διάμεσος πνευμονία) και ΒΟΟΡ απαντούν καλύτερα στην θεραπεία.

Κοκκιωμάτωση Wegener: Μέχρι πριν 20 χρόνια οι ασθενείς πέθαιναν μέσα σε 1 χρόνο από την διάγνωση. Η θεραπεία με τα κορτικοειδή βελτίωσε την περιορισμένη πνευμονική νόσο αλλά δεν φαίνεται να έχει δράση στην σπειραματονεφρίτιδα. Από το 1973 συνεστήθη αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη και κορτικοειδή με τον συν-

δυασμό αυτόν το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH) αναφέρει βελτίωση σε πάνω από 90% και 5ετή επιβίωση μεγαλύτερη από 80%.

Το πρωτόκολλο του NIH που χρησιμοποιείται περιλαμβάνει κυκλοφωσφαμίδη 2 mg/Kgr βάρους την ημέρα από του στόματος και κορτικοειδή 1 mg/Kgr. Η κυκλοφωσφαμίδη συνεχίζεται για 1 χρόνο μετά την βελτίωση και σταδιακά μειώνεται ανά 25 mg κάθε 2 μήνες μέχρι πλήρους διακοπής.

Η πρεδνιζολόνη αρχικά δίδεται σε 3 έως 4 διηρημένες δόσεις κάθε μέρα για 7 έως 10 ημέρες μετατρέπεται δε σε πρωινή συνολική δόση για 2 εβδομάδες. Μετά 2 μήνες μετατρέπεται σε μέρα παρά ημέρα και σταδιακά μειώνεται. Σημειώνεται ότι ο αριθμός των λευκών πρέπει να είναι 3.000 έως 3.500 (ουδετερόφιλα 1000 έως 1500) για την λήψη της κυκλοφωσφαμίδης. Εναλλακτικά αντί της κυκλοφωσφαμίδης ο ασθενής μπορεί να πάρει Αζαθειοπρίνη αλλά δεν είναι τόσο δραστήρια όσο η κυκλοφωσφαμίδη.

Πρόσφατα έχουν χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία της κοκκιωμάτωσης Wegener αντιμικροβιακός συνδυασμός Τριμεθοπρίνης-Σουλφαμεθοξαζόλης είτε μόνος του στην περιορισμένη Wegener είτε σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και κορτικοειδή ακόμη χρησιμοποιήθηκε και σε νόσο ανθεκτική στην κυκλοφωσφαμίδη. Επιπλέον στην βιβλιογραφία αναφέρεται η πλασμαφαίρεση και η χρήση της Κυκλοσπορίνης.

Τα κριτήρια για να ορίσουμε την βελτίωση της νόσου είναι η κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων, η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και της ακτινογραφίας θώρακος, τα αρνητικά ANCA και η βελτίωση των πνευμονικών όγκων χωρίς να βελτιώνεται πάντα η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων η οποία μπορεί να επιμένει ή και να χειροτερεύει.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Interstitial lung disease; Schwarz, King ed. Mosby Year Book 1993.
2. Textbook of Pulmonary Diseases. G. Baum, E. Wolinsky ed. Little Brown and Company.
3. Sarcoidosis International Review 1989.
4. Textbook of Respiratory Medicine. J. Murray, J. Nadel ed Saunders.
5. Diagnosis of diseases of the chest. Fraser and Pare ed Saunders.
6. Respiratory diseases. M. Turner-Warwick, M. Handson B, Corrin ed. J. Lippincott Company.
7. Διάμεσες διηθητικές πνευμονοπάθειες. Εκδόσεις Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας 1994.
8. Σαρκοειδωση. Κ. Χαϊνης.

Πρόγνωση και πορεία διάχυτων διαμέσων πνευμονοπαθειών

Σ. Παραστατίδης

Οι Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες (ΔΔΠ) αποτελούν ένα ετερογενές σύνολο παθολογικών καταστάσεων με κοινό σημείο την φλεγμονή (κυψελιδίτιδα) και ίνωση του πνευμονικού παρεγχύματος.

Η κυψελιδίτιδα και η ίνωση είναι αποτέλεσμα μιας αντίδρασης του πνευμονικού ιστού σε διάφορους ερεθιστικούς παράγοντες, γνωστούς και άγνωστους.

Οι πιο συχνές ΔΔΠ είναι η σαρκοείδωση και ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση. Λιγότερο συχνές είναι οι ΔΔΠ που εμφανίζονται στις νόσους του συνδετικού ιστού (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Ρευματοειδής Αρθρίτις, Σκληροδερμία), η αμιάντωση, το ηωσινόφιλο κοκκίωμα, η νόσος του Wegener, κλπ.)

1. Η Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (Ι.Π.Ι.) είναι νόσος αγνώστου αιτιολογίας της οποίας η πρόγνωση για μέση επιβίωση δεν ξεπερνά τα 5 χρόνια. Παρ' όλα αυτά είναι γνωστό ότι ορισμένοι ασθενείς ακολουθούν μια ταχύτερη πορεία επιδείνωσης και θανάτου σε λίγους μήνες (σύδνηρομο Hamman Rich) ενώ άλλοι παρουσιάζουν σαφώς ηπιότερη εξέλιξη και μπορούν να ζήσουν έως 20 χρόνια.

Υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση. Π.χ. οι πάσχοντες από ΙΠΙ με παθολογοανατομική εικόνα αποφολιδωτικής διάμεσης πνευμονίας (DIP) έχουν καλύτερη πρόγνωση, με ανταπόκριση στη θεραπεία της τάξης του 60% από τους υπόλοιπους τύπους (VIP, LIP, κλ.π.) των οποίων η ανταπόκριση είναι 12%. Επίσης, η πρόγνωση είναι καλύτερη στους μη καπνιστές, στους νέους, στις γυναίκες, και σ' αυτούς που παρουσιάζουν μικρότερου βαθμού δύσπνοια, και μικρότερης έκτασης ακτινολογικές βλάβες, στα αρχικά στάδια¹⁰.

Η εκτίμηση της πορείας της νόσου στηρίζεται στην μέτρηση ορισμένων λειτουργικών, ακτινολογικών και κλινικών δεικτών, οι κυριότεροι των οποίων είναι:

α) *Λειτουργικός Έλεγχος Πνευμόνων*: Οι συνήθεις λειτουργικές διαταραχές την πορεία των οποίων αξιολογούμε,

είναι το επίπεδο ελάττωσης της ζωτικής χωρητικότητας, της ολικής χωρητικότητας, του υπολειπόμενου όγκου, της υπολειπόμενης λειτουργικής χωρητικότητας, του συντελεστή διάχυσης και η αύξηση του εύρους της κυψελδοαρτηριακής διαφοράς οξυγόνου που επιτείνεται στην κόπωση.

β) *Βρογχοκυψελιδική Εκπλυση Πνευμόνων (BAL)*: Η μέθοδος αυτή έχει αναμφίβολα σημαντικό ρόλο στην διερεύνηση της παθογένειας των ΔΔΠ. Ομως στην καθημερινή πράξη ελάχιστα χρήσιμη είναι για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, καθώς και για την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι είναι μια επεμβατική μέθοδος, στην οποία πρέπει να υποβληθούν διαδοχικές φορές, άτομα σε κακή γενική κατάσταση και ψυχολογία. Σ' ότι αφορά στα αποτελέσματα από τη μελέτη του BAL ασθενών με ΙΠΙ, φαίνεται ότι όταν στο έκπλυμα υπερισχύουν τα T-λεμφοκύτταρα υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ικανοποιητικής απάντησης στα κορτικοειδή, ενώ η παρουσία αυξημένων ουδετερόφιλων/ηωσινόφιλων προδικάζει ταχεία επιδείνωση και πτωχή απάντηση στη θεραπεία. Στους καπνιστές όμως, τα ουδετερόφιλα δείκτη, ούτε και δείκτη ανταποκρίσεως της νόσου στη θεραπεία με κορτικοειδή, καθότι μπορεί να αυξηθούν μετά την χορήγηση των κορτικοειδών και παρά ταύτα ο ασθενής να παρουσιάζει βελτίωση. Για τον λόγο αυτό, στους καπνιστές, άλλοι δείκτες, κι όχι το BAL καθορίζουν την πορεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ινώσεως.

γ) *Ο χρόνος ημικάθαρσης εισπνεόμενου ^{99m}Tc -DTPA από τις κυψελίδες*. Ο χρόνος αυτός μετρά την επιθηλιακή διαπερατότητα που οφείλεται σε ενεργό φλεγμονή. Φυσιολογικός χρόνος στην έναρξη της νόσου, αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη. Ταχεία κάθαρση στην έναρξη της νόσου είναι λιγότερο σαφής προγνωστικός δείκτης. Ένα ποσοστό των ασθενών με αρχικά ταχεία επιδείνωση, ενώ περίπου το 1/4 παρουσιάζει βελτίωση.

Η επανάληψη του χρόνου ημικάθαρσης στους ασθε-

νείς με αρχική ταχεία κάθαρση, 1 χρόνο αργότερα, επιτρέπει τον διαχωρισμό τους σε δύο ομάδες: Η πρώτη συνεχίζει να παρουσιάζει ταχεία κάθαρση και έχει κακή πορεία, ενώ η δεύτερη παρουσιάζει φυσιολογικό χρόνο κάθαρσης και η ασθένεια εξελίσσεται πιο αργά¹³.

δ) Σύστημα βαθμολόγησης των κλινικών, ακτινολογικών και λειτουργικών ευρημάτων.

Η μέτρηση αφορά 7 σημεία, ήτοι:

I) Βαθμός δύσπνοιας (κλίμακα 20 βαθμών) ανάλογα με την προσπάθεια που απαιτείται για να εμφανιστεί.

II) Ακτινογραφία θώρακα (κλίμακα 10 βαθμών) για εκτίμηση της έκτασης της βλάβης, της ύπαρξης εικόνας "μελικηρύθρας", της εμφάνισης πνευμονικής υπέρτασης.

III) Λειτουργικός έλεγχος. Ελάττωση κατά 50% της FVC βαθμολογείται με 12 βαθμούς, ενώ ελάττωση κατά 40% της FEV1 με 3 βαθμούς.

IV) Θωρακικός όγκος αέρα μετά από μέτρηση σε πηθυσμογράφο.

Ελάττωσή του < 60% ισοδυναμεί με 10 βαθμούς.

V) Διαχυτική ικανότητα. DLCO/VA < 40 ισοδυναμεί με 5 βαθμούς.

VI) Ελάττωση της PO₂ κατά την ηρεμία και ιδίως τριχοειδοκυψελιδική διαφορά O₂ P(A-a)O₂ > 30 mmHg, ισοδυναμεί με 10 βαθμούς.

VII) Μεταβολές της ανταλλαγής αερίων κατά την κόπωση.

ΔO₂ (ηρεμίας 0 κόπωσης)

οι βαθμοί= $\frac{\Delta O_2}{\Delta VO_2 \text{ (κόπωση-ηρεμία)}/\text{προβλεπ. } VO_2 \text{ MAX}}$ +3 (FiO₂-0,21)×100

Η βαθμολόγηση της ΙΠΙ προσφέρει ένα συγκεκριμένο τρόπο για να υπολογιστεί η έκταση και η σοβαρότητα της νόσου.

Επανάληψη της βαθμολόγησης 6 μήνες αργότερα και ελάττωση της ολικής βαθμολογίας δείχνει πιο ήπια εξέλιξη της ΙΠΙ και ανταπόκριση στη θεραπεία¹².

ε) Στις περιπτώσεις ΙΠΙ που συνοδεύονται από αύξηση LDH του πλάσματος, όταν αυτό παρουσιάζει ελάττωση μετά από θεραπεία, υπάρχει ταυτόχρονη βελτίωση του λειτουργικού ελέγχου των ασθενών και αντίστροφα⁵.

2. Η σαρκοείδωση είναι νόσος αγνώστου αιτιολογίας της οποίας η πρόγνωση διαφέρει σημαντικά, ανάλογα με την εθνότητα (χειρότερη εξέλιξη στον μαύρο πληθυσμό), την ηλικία (χειρότερη στις μεγαλύτερες ηλικίες), την συμμετοχή εξωθωρακικών οργάνων (χειρότερη πρόγνωση στην επιμένουσα συμμετοχή δέρματος, οστών, ηπατομεγαλία, κλπ.³. Κακός προγνωστικός δείκτης είναι επίσης η επιμένουσα υπερασβεστιαμία, καθώς και οι συχνές υποτροπές της νόσου. Η πρόγνωση επίσης έχει σχέση και με την ακτινολογική εικόνα κατά τη διάγνωση. Οι ασθενείς στάδιο I έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς σε στάδιο II, οι οποίοι έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους σε στάδιο III⁸.

Τα ποσοστά πλήρους υποχώρησης της νόσου στο στάδιο I είναι περίπου 65% ενώ για τα στάδια II και III πλησιάζουν το 50%. Απουσία βελτίωσης 1 χρόνο μετά θεωρείται κακός προγνωστικός παράγοντας.

Ο έλεγχος της πορείας της νόσου γίνεται αναλύοντας διάφορους δείκτες που συνδέονται με την ενεργότητα της νόσου. Πιο συγκεκριμένα.

α) Βρογχοκυψελιδική έκπλυση πνευμόνων (BAL). Φαίνεται ότι οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων στο BAL πριν από την έναρξη της θεραπείας παρουσιάζουν ακτινολογική αποκατάσταση, σε έλεγχο που διήρκεσε 3 χρόνια, μετά από αγωγή με κορτικοειδή, σε αντίθεση με αυτούς που παρουσιάζουν χαμηλή περιεκτικότητα σε λεμφοκύτταρα στο BAL. Η άποψη αυτή, όπως και η άποψη ότι η σχέση Τβοηθητικών/Τκατασταλτικών είναι ένας καλός δείκτης ελέγχου της πορείας της νόσου, αμφισβητείται⁹.

Άλλοι, τέλος, αναφέρουν ότι υψηλό ποσοστό ουδετερόφιλων στο BAL είναι κακό προγνωστικό σημείο, αλλά κι αυτό, δεν μπορεί να θεωρηθεί απόλυτος προγνωστικός δείκτης, διότι μπορεί να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες (κάπνισμα, λοίμωξη, κ.ά.).

Πάντως, το BAL από μόνο του σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη για την σαρκοείδωση, αλλά και για τα άλλα διάμεσα νοσήματα και θα πρέπει να συναξιολογείται με άλλα κλινικοεργαστικά δεδομένα.

β) Λειτουργικός έλεγχος πνευμόνων. Η παθοφυσιολογία των λειτουργικών διαταραχών είναι ίδια για όλες τις ΔΔΠ. Ετσι και στη σαρκοείδωση παρατηρείται ελάττωση των πνευμονικών όγκων και χωρητικοτήτων και ελάττωση της διατασιμότητας.

Η πρωιμότερη λειτουργική διαταραχή είναι η ελάττωση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων. Στο στάδιο I η ελάττωση της DLCO φθάνει στο 55%. Στο στάδιο III πολλοί ασθενείς εμφανίζουν αποφρακτικό σύνδρομο λόγω πίεσης και στρέβλωσης των αεραγωγών από τον ινώδη ιστό.

γ) Σπινθηρογράφημα με Gallium-67. Η πορεία της νόσου είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με διαδοχικά σπινθηρογραφήματα¹.

Μπορεί να υπολογιστεί ένας συντελεστής ανεξάρτητος από την χορηγούμενη δόση του ραδιοφαρμάκου, που ονομάζεται "δείκτης καθήλωσης".

Ο δείκτης καθήλωσης ισούται με το λόγο της ενέργειας στους πνεύμονες δια την ενέργεια σε προκαθορισμένη περιοχή, ίδιας περίπου μάζας με τον θώρακα (π.χ. άνω τμήμα μηρού). Οι φυσιολογικές τιμές του δείκτη είναι¹⁻³.

Όταν η νόσος έχει καλή πορεία, αυτόματα ή μετά από αγωγή, ο δείκτης μειώνεται σταθερά.

Όμως και αυτός ο δείκτης μπορεί να μην αποτελεί παρά μόνο δείκτη κυψελιδίτιδας (φλεγμονής του κυψελιδικού παρεγχύματος) παρά δείκτη πρόγνωσης της νόσου.

δ) Οι διαδοχικές μετρήσεις του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (SACE) μπορούν να χρησιμο-

ποιηθούν για την παρακολούθηση της νόσου. Οι μετρήσεις παρουσιάζουν αυξομείωση των τιμών του SACE, ανάλογα με την κλινική και λειτουργική μεταβολή του ασθενούς¹.

Παρ' όλα αυτά, δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της μέσης τιμής του SACE σε ασθενείς με σταθεροποιημένη νόσο ($38,3 \pm 10,2$ nmol/ml/min) από εκείνη των ασθενών με επιδείνωση ($43,7 \pm 13,0$ nmol/ml/min). Εκτός αυτού δε, το SACE μπορεί να είναι αρνητικό σε ποσοστό άνω του 30% ασθενών με σαρκοείδωση.

3. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ).

Ασθένεια άγνωστης αιτιολογίας με δεκαετή επιβίωση μεταξύ 70-90%. Η συμμετοχή του πνεύμονα στη νόσο είναι η πιο συχνή απ' ό,τι σε οποιοδήποτε άλλο νόσημα του κολλαγόνου και φτάνει στο 50% των ασθενών με ΣΕΛ.

Η πρόγνωση είναι χειρότερη για τους άνδρες και για τους ασθενείς με νεφρική συμμετοχή κατά την έναρξη της νόσου. Ο βαθμός ενεργότητας και σοβαρότητας της νόσου είναι ανάλογος με την ποσότητα αντισωμάτων αντι-DNA, καθώς και των κυκλοφορούντων συμπλεγμάτων DNA-αντιDNA. Επίσης, οι προαναφερθείσες ποσότητες αντιDNA και συμπλεγμάτων DNA-αντιDNA, σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Όσο πιο αυξημένες είναι, τόσο πιο γρήγορα οι ασθενείς απαντούν στην θεραπεία¹¹.

Όπως ελέγχθει, η συμμετοχή των πνευμόνων στον ΣΕΛ φτάνει το 50%, όμως η διάμεση διηθητική πνευμονοπάθεια εμφανίζεται σε ένα ποσοστό 5%. Η παρακολούθηση της πορείας της νόσου στηρίζεται στην ακτινολογική παρακολούθηση καθώς επίσης και στον λειτουργικό έλεγχο των πνευμόνων (περιοριστικό σύνδρομο και μειωμένη διαχυτική ικανότητα).

4. Ρευματοειδής Αρθρίτις (Ρ.Α.) Η συμμετοχή των πνευμόνων στην Ρ.Α. είναι της τάξης του 16%. Η συμμετοχή του διάμεσου ιστού στην Ρ.Α., που είναι η πιο συχνή βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος, ιδίως στους άνδρες, υπολογίζεται στο 10% των πασχόντων από Ρ.Α. Η διάμεση πνευμονοπάθεια που συνοδεύει την Ρ.Α. έχει καλύτερη πρόγνωση και πιο ήπια πορεία από εκείνη της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (ΙΠΙ).

Ο έλεγχος της πορείας της νόσου στηρίζεται στον λειτουργικό και τον ακτινολογικό έλεγχο των πνευμόνων⁷.

5. Σκληροδερμία. Η συμμετοχή των πνευμόνων στην σκληροδερμία παρουσιάζεται στο 45% των ασθενών, αλλά μόνο 25% έχουν ακτινολογικά ευρήματα, που να σχετίζονται με τη νόσο, και τέλος, μόνο 16% παρουσιάζουν έντονα συμπτώματα από το αναπνευστικό. Ένα μεγάλο συνεπώς ποσοστό ασθενών, μπορεί να μην εμφανίζει ακτινολογικά ευρήματα από τον θώρακα, ενώ ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής μπορεί να παρουσιάζει μείωση των τιμών της DLCO και TLC και ο ασθενής να αναφέρει ήπια συμπτωματολογία, κυρίως δε ανεξήγητη δύσπνοια.

Η πρόγνωση είναι ικαλύτερη για τους νεότερους ασθενείς για τις γυναίκες, για τους λευκούς και γι' αυτούς που δεν παρουσιάζουν συμμετοχή κάποιου άλλου ζωτικού οργάνου⁶.

Ο έλεγχος της πορείας της νόσου στηρίζεται στον λειτουργικό έλεγχο των πνευμόνων και στον ακτινολογικό έλεγχο.

6. Ηωσινόφιλο κοκκίωμα. Νόσος που μπορεί να προσβάλλει όλο το σώμα, αλλά συνήθως εμφανίζεται στους πνεύμονες και στα οστά. Στα πρώιμα στάδια, η συμμετοχή των πνευμόνων, αφορά στην εμφάνιση μικρών οζιδίων διαμέτρου 1-10 mm, κυρίως στους άνω λοβούς. Σ' αυτήν την φάση η νόσος έχει πολύ καλή πρόγνωση και μπορεί να υποστρέψει πλήρως. Μόνο σε λίγες περιπτώσεις αναπτύσσονται δικτυοζώδεις σκιάσεις με ταυτόχρονη εμφάνιση πολλών κύστεων, ιδίως στους άνω λοβούς.

Η προοδευτική μείωση του πνευμονικού όγκου, τόσο κοινή στην ΙΠΙ, είναι σπάνια στο ΗΚ. Μπορεί οι πνεύμονες να εμφανίζονται ακόμη και υπερδιατεταμένοι².

Η πρόγνωση είναι κακή, μόνο στις περιπτώσεις με εκτεταμένη συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος με εικόνα μελικηρήθρας. Κακή πρόγνωση υπάρχει και όταν εμφανίζονται επανλαμβανόμενοι πνευμοθώρακες.

Τέλος, η πρόγνωση είναι καλύτερη για τις μεγαλύτερες ηλικίες, καθώς και στις περιπτώσεις όπου η νόσος περιορίζεται μόνο στους πνεύμονες⁴.

Ο έλεγχος της πορείας της νόσου στηρίζεται στην σπιρομέτρηση (περιοριστικού τύπου σύνδρομο, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και σπιρομέτρηση αποφρακτικού τύπου) και στον ακτινολογικό έλεγχο.

7. Νόσος του Wegener. Είναι πολυσυστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από κοκκιωματώδη νεκρωτική αγγειίτιδα του αναπνευστικού και των μικρών αγγείων των πνευμόνων, στην περιορισμένη της μορφή. Χαρακτηρίζεται ακτινολογικά από την ύπαρξη μονήρους, η πιο συχνά, πολλαπλών όζων, που μπορεί να τακούν και σιγά-σιγά να σχηματιστούν λεπτοτοιχωματικές κοιλότητες.

Ο λειτουργικός έλεγχος των πνευμόνων δείχνει μείωση των πνευμονικών όγκων και απόφραξη των αεραγωγών.

Η πρόγνωση της νόσου χωρίς θεραπεία είναι κακή, με μέση επιβίωση τους 6 μήνες, ενώ τα αποτελέσματα από την συνδυασμένη θεραπεία δείχνουν πολύ ενθαρρυντικά, αφού επιτυγχάνεται ύφεση στο 93% των ασθενών. Η ύφεση παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα (4 χρόνια) και είναι πιθανόν η νόσος να επαναδραστηριοποιηθεί στη συνέχεια. Η κυριότερη αιτία θανάτου είναι η νεφρική ανεπάρκεια. Η πρόγνωση της περιορισμένης μορφής Wegener είναι λίγο καλύτερη, πιθανώς λόγω της απουσίας των σοβαρών νεφρικών βλαβών⁷.

8. Αμιάντωση. Πνευμονοκονίωση που οφείλεται στην εισπνοή ινών αμιάντου, με επακόλουθη ανάπτυξη ίνωσης στο πνευμονικό παρέγχυμα, με ή χωρίς ταυτόχρονη συμμετοχή του υπεζωκότα.

Οι αλλοιώσεις συνήθως ανευρίσκονται στους κάτω λοβούς, μετά από συνεχή και παρατεταμένη έκθεση στις ίνες αμιάντιου.

Είναι επίσης πιθανή η εμφάνιση αμιάντωσης μετά από διακοπή έκθεσης στον αμιάντο, όταν έχει όμως προηγηθεί μακροχρόνια έκθεση.

Η πρόγνωση δεν είναι καλή, και η νόσος ακολουθεί την εξελικτική της πορεία, ακόμη κι αν διαγνωσθεί στα πρώτα στάδια και απομακρυνθεί ο ασθενής από την εργασία του⁷.

Ο έλεγχος της πορείας της νόσου, γίνεται με τον λειτουργικό έλεγχο των πνευμόνων και τον ακτινολογικό έλεγχο.

Οι πιο σημαντικές διαταραχές είναι η ελάττωση της διαχυτικής ικανότητας, ακόμη και πριν εμφανιστούν ακτινολογικές βλάβες. Αργότερα εμφανίζεται εικόνα περιοριστικού συνδρόμου.

9. Πνευμονίτιδα εξ' υπερευαισθησίας (εξωγενής αλλεργική κυψελίτιδα).

Είναι ένα σύνολο νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από ανοσολογική αντίδραση του πνευμονικού παρεγχύματος έναντι ειδικών αντιγόνων που υπάρχουν σε οργανικές κόνεις. Όταν ο ασθενής εκτεθεί για σύντομο χρονικό διάστημα σε υψηλές πυκνότητες αλλεργιογόνου, τότε εμφανίζει την οξεία μορφή, που χαρακτηρίζεται στον λειτουργικό έλεγχο, από ελάττωση των όγκων του πνεύμονα, ελάττωση της διαχυτικής ικανότητας, της διατασμοτητας και τις PaO₂.

Όταν ο ασθενής εκτίθεται σε μικρότερες πυκνότητες αντιγόνου, αλλά συνεχώς, εμφανίζει την υποξεία μορφή, ενώ η χρόνια μορφή σημαίνει επί μακρόν έκθεση στο αντιγόνο, και είναι μια κατάσταση μη αναστρέψιμη⁷.

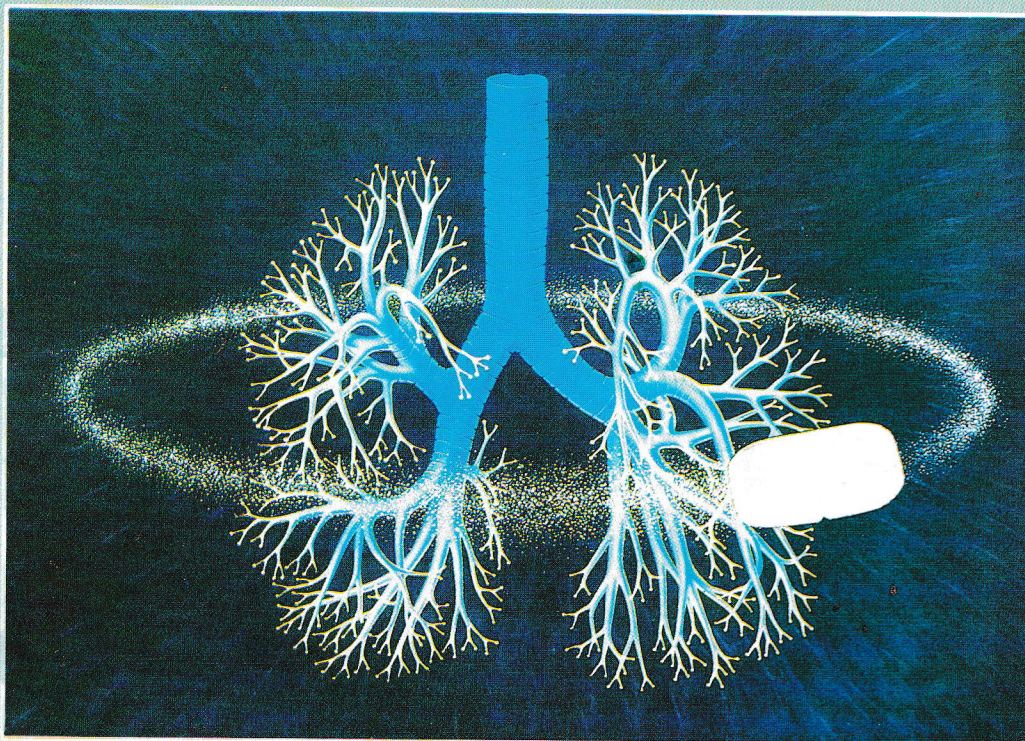
Στον λειτουργικό έλεγχο εμφανίζεται περιοριστικό σύνδρομο. Η πρόγνωση της νόσου είναι καλή για τις δύο πρώτες μορφές (οξεία-υποξεία), εφόσον ο ασθενής απομακρυνθεί από το χώρο έκθεσης στο αντιγόνο, ενώ η πρόγνωση δεν είναι καλή, στην χρόνια μορφή, όταν έχει εγκατασταθεί πνευμονική ίνωση. Η επιδείνωση των προαναφερθέντων δεικτών και ιδίως της ζωτικής χωρητικότητας είναι χαρακτηριστικό δείγμα προοδευτικής εξέλιξης της χρόνιας μορφής της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beaumont D, Herry J, Sapene M, Bourguet J, Larzul B. Gallium-67 in the evaluation of sarcoidosis. *Thorax* 37:11-18, 1982.
2. Bickers J, Buechner H, Ekman P. Pulmonary eosinophilic granuloma. *Am Rev Res Dis* 85:211-219, 1962.
3. Israel H. Prognosis of sarcoidosis. *Annals of Int Med* 73:1038-1039, 1970.
4. Lacronique J, ROth C, Battesti J, Basset F, Chretien J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X. *Thorax* 37:104-109, 1982.
5. Matusiewicz S, Williamson I, Sime P, Brown P, Wenham P, Crompron G, Greening A. Plasma lactate dehydrogenase: a marker of disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and extrinsic allergic alveolitis? *Eur Respir J* 6:1282-1286, 1993.
6. Medsger T, Masi A, Rodnan G, Benedek T, Robbinson H. Survival with sytemic sclerosis (scleroderma). *Annals of Int Med* 75:369-376, 1971.
7. Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική Πνευμονολογία, 1993.
8. Reich J, Johnson R. Corse and Prognosis of Sarcoidosis in a Nonreferral Setting. *The Am J Med* 78:61-67, 1985.
9. Rust M, Bergmann L, Kuhn T, Tuengerthal S, Bartmann K, Mitrou P, Sydow M. Prognostic value of chest radiograph, SACE and T helper cell count in blood and BAL of patients with pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 48:231-236, 1985.
10. Schwartz D, Van Fossen D, Davis C, Helmers R, Dayton C, BUrmeister L, Hunninghake G. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 149:444-449, 1994.
11. Wallace D, Podell T, Weiner J, Klinenberg J, Forouzsh S, Du-bois E. Systemic Lupus Erythematosus - Survival Patterns. *JAMA* 9:934-938, 1981.
12. Watters L, King T, Schwarz M, Waldron J, Stanford R, Cheriack R. A clinical radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 133:97-103, 1986.
13. Wells A, Hansell D, Harison N, Lawrence R, Black C, du Bois R. Clearance of inhaled 99mTc-DTPA predicts the clinical of fibrosing alveolitis. *Eur Respir. J* 6:797-802, 1993.

THEO-DUR®

Θεραπεία εκδήλωσης στις Χ.Α.Α.Π. και το Άσθμα



Η μοναδική από του στόματος θεοφυλλίνη με κινητική «μηδενικής τάξης».

- ελεγχόμενη απελευθέρωση και προγραμματισμένη απορρόφηση
- σταθερός θεραπευτικός έλεγχος για 12 ώρες με ελαχιστοποίηση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών
- δυνατότητα αυξομείωσης της δόσης κατά 50 mg – πλήρης συμμόρφωση των ασθενών

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το THEO-DUR αντενδείκνυται σε άτομα που παρουσιάζουν υπερευαισθησία στα ξανθινικά παράγωγα. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Γαστρεντερικό (ναυτία, έμετοι, ανορεξία, επιγαστρικό άλγος). Καρδιακές αρρυθμίες (ταχυαρρυθμία, βραδυαρρυθμία). Σπασμοί, οξεία υποξαιμία, καρδιοαναπνευστική ανακοπή έχουν περιγραφεί κυρίως μετά ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου. **ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ:** Σε αρρώστους με σπληνάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, υπέρταση, υπερθυρεοειδισμό πεπτικό έλκος, η θεοφυλλίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Επίσης είναι σκόπιμος ο καθορισμός των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης. Προσοχή στη χορήγηση με συμπαθομιμητικά φάρμακα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα χορήγησης της μορφής βραδείας αποδέσμευσης θεοφυλλίνης σε παιδιά κάτω των 6 ετών δεν έχει αποδειχθεί. Να αποφεύγεται η χορήγηση της στην ηλικία αυτή. Σε παιδιά κάτω των 30 μηνών απαιτείται εξατομίκευση της δοσολογίας. Επίσης για τις μορφές βραδείας αποδέσμευσης είναι σκόπιμος ο έλεγχος της πυκνότητας θεοφυλλίνης στο αίμα, ιδίως όταν το πρώτο χρησιμοποιείται στο συγκεκριμένο ασθενή και επί πλέον όταν είναι απαραίτητη η προσθήκη και άλλων φαρμάκων, τα οποία επηρεάζουν τον μεταβολισμό της θεοφυλλίνης. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Οι καπνιστές χρειάζονται 50 - 100% αύξηση της δοσολογίας. **ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΓΑΛΟΥΧΙΑ:** Σε θηλάζουσες γυναίκες το φάρμακο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να και 300 mg, βαθμιαίας και ελεγχόμενης απελευθέρωσης σε Blisters και 300 mg, βαθμιαίας και ελεγχόμενης απελευθέρωσης σε Blisters των 30

Δικαιούχος οίκος: KEY PHARMACEUTICALS INC 50 NW 176th street Miami.



LAVIPHARM

LAVIPHARM A.E.: Αγίας Μαρίνης, Παιανία - Αττικής Τηλέφωνο: 6643911-5