

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

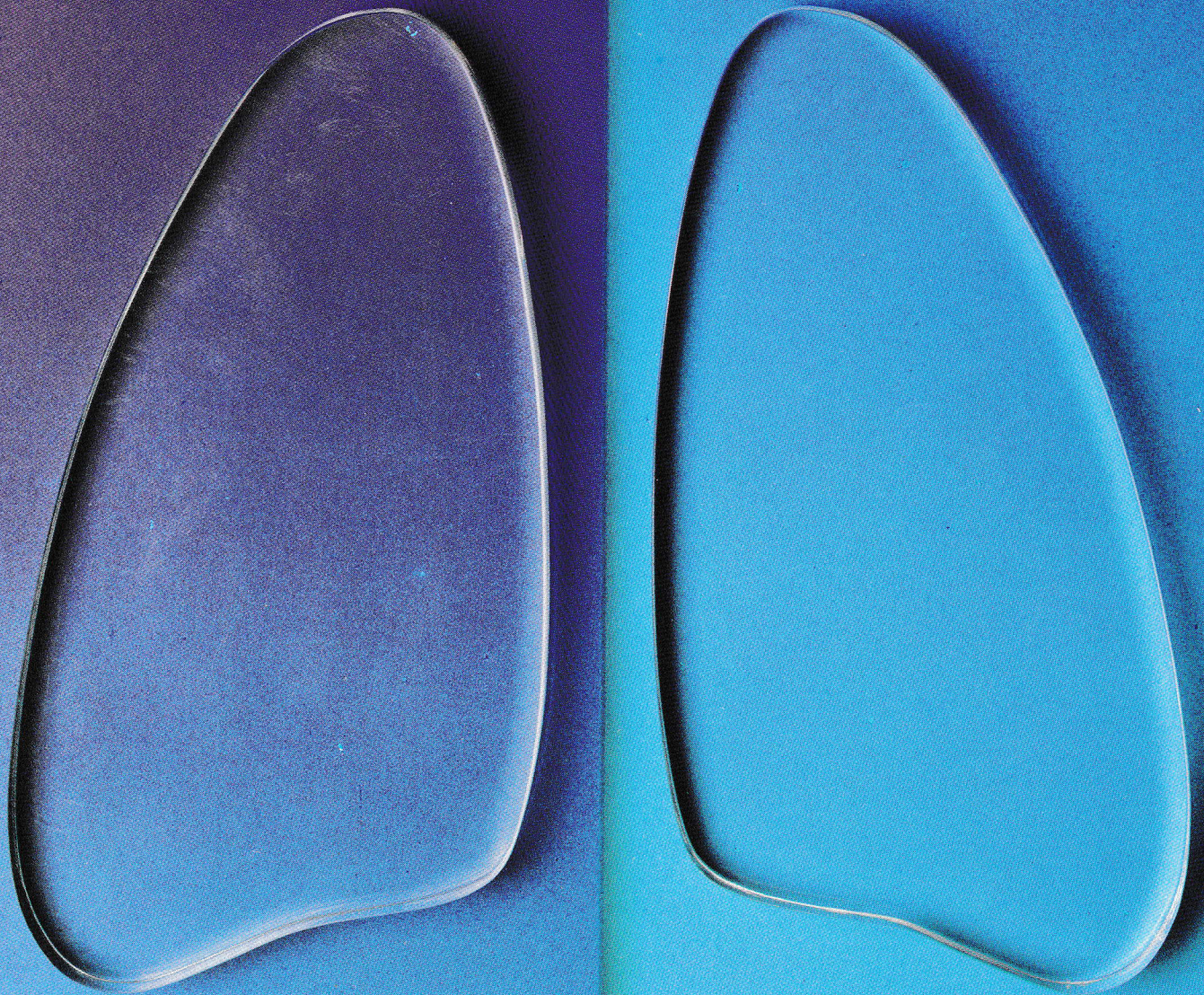
ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X



ΠΑΠΑΜΑΝΤΩΤΟΥ 4, 115 28 ΑΘΗΝΑ
ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΘΕΤΟ ΑΡ. ΔΙΑΔ. 451/91 ΚΑΔ

ΠΝΕΥΜΟΝ • VOL 9 • No 2
APRIL-JUNE

ΑΘΗΝΑ
ATHENS


ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 9 • ΤΕΥΧΟΣ 2
ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ

Αφήστε το άσθμα πίσω

Dracanyl®

 Turbuhaler®

Pulmicort®

 Turbuhaler®

ΚΛΙΚ!

και βαθιά ανάσα

Τώρα
και τα 2 σκευάσματα
στον πίνακα
του ΙΚΑ

και ειδικότερα οι μη εκλεκτικοί, μπορεί να αναστείλουν μερικώς ή ολικώς τη δράση των β-διεγερτών. **Δοσολογία και τρόπος χρήσης:** Το εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό θα πρέπει, ως αρχική θεραπεία, να χρησιμοποιούνται κατά πρόθεση όταν απαιτείται, παρά σε συστηματική βάση. Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται. **Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών:** 0,5 mg (1 εισπνοή) όταν απαιτείται ή αν το φάρμακο χρησιμοποιείται ως τακτική θεραπεία συντήρησης κάθε 6 ώρες. Σε σοβαρές καταστάσεις η εφ'άπαξ δόση μπορεί ν' αυξηθεί μέχρι τις 3 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εισπνοές. **Παιδιά 3-12 ετών:** 0,5 mg (1 εισπνοή) όταν απαιτείται ή αν το φάρμακο χρησιμοποιείται ως τακτική θεραπεία συντήρησης κάθε 6 ώρες. Σε σοβαρές καταστάσεις η εφ'άπαξ δόση μπορεί ν' αυξηθεί σε 2 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 6 εισπνοές. **Συσκευασία:** Πλαστική δοσιμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler® 200 δόσεων.

Pulmicort® Turbuhaler®
Budesonide/Βουδεσονίδη
Περιγραφή: Συσκευή για εισπνοές σταθερών δόσεων σκόνης, που ενεργοποιείται με την εισπνοή και απελευθερώνει, 200 mcg ανά δόση. Κάθε συσκευή περιέχει 200 δόσεις. Το Pulmicort®

Turbuhaler® δεν περιέχει προωθητικά, λιπαντικά, συντηρητικά, φορέες ή άλλα πρόσθετα. **Ενδείξεις:** Βρογχικό άσθμα. **Αντενδείξεις:** Γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο. **Αντενθμητες ενέργειες:** Ελαφρός ερεθισμός του φάρυγγα, βήχας και βραγχος φωνής. Έχει αναφερθεί καντιντίαση του στοματοφάρυγγα. Ο βήχας μπορεί συνήθως να προληφθεί με εισπνοή β-διεγερτή, 5-10 λεπτά πριν από την εισπνοή του Pulmicort®. **Προσοχή στη χορήγηση:** Η χορήγηση του φαρμάκου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική φυμωτίωση και μηκητιασκή ή γονεϊκή λομώξεις των αεραγωγών. **Κύηση - Γαλουχία:** Η χορήγηση του Pulmicort® κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει ν' αποφεύγεται, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που να τη δικαιολογούν. **Δοσολογία:** Η δοσολογία του Pulmicort® Turbuhaler® εξατομικεύεται. **Ενήλικοι:** 200-1600 mcg την ημέρα, κατανεμημένα σε 2-4 δόσεις. (Σε λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις: 200-800 mcg την ημέρα, στις σοβαρότερες: 800-1600 mcg την ημέρα). **Παιδιά άνω των 6 ετών:** 200-800 mcg την ημέρα, κατανεμημένα σε 2-4 δόσεις. Η δόση συντήρησης εξατομικεύεται και θα πρέπει να είναι η χαμηλότερη δυνατή. Χορήγηση δύο φορές την ημέρα είναι συνήθως επαρκής (πρώι και απόγευμα). **Συσκευασία:** Πλαστική δοσιμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler® 200 δόσεων.

Dracanyl® Turbuhaler®

Salbutamol/Καλιό διοξείδιο

Dracanyl® Turbuhaler® περιέχει 200 δόσεις των 2,5 mg salbutamol sulphate. **Ενδείξεις:** Σε βρογχόσπασμο στο άσθμα, αλλά και σε αναταραχόμενο βρογχόσπασμο, σε πνευμονική εμφύσηση, βρογχίτιδα και γενικώς σε πνευμονοπάθειες συνοδευόμενες από βρογχόσπασμο. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στην ουσία ή στην Ακτινιδεινική ενέργεια. Η ουχονότητα των παραρτηρίων της αναπνευστικής οδού είναι χαμηλή. Κατά τη χορήγηση της ουσίας υπάρχει μερική, δεν ελαττώνονται σημαντικά, διαταραχές των λειτουργιών της ούρας στη συστηματική κυκλοφορία. Σε αν τούτοις, δεν αναμένεται πρόκληση σημαντικών διαταραχών κυκλοφορικών ενεργειών. Ο τρόπος και η συχνότητα της χορήγησης, το σκεύασμα που έχουν αναφέρει, επιβάλλεται ιδιαίτερα κατά τις πρώτες ώρες των συμφορομητικών καταστάσεων, όπως οι ασθενείς, όπου παρουσιάζονται διαταραχές στην λειτουργία τους αυτών, μόνο στη περίπτωση που υπάρχει η δυνατότητα της χορήγησης. Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. **Κατασκευαστής:** Ο.Β. Ανατολική.

Νέμενος Τμήμα Φαρμάκων 4855/95

Νέμενος Τμήμα Φαρμάκων 3047/95

Ασπιρνούτσος - Διονυσίου

ASTRA

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 ΜΑΡΟΥΣΙ, Τηλ.: 6847977, Fax: 6859195 • Τηλ. Παραγγελιών : 6038714-18, Fax : 6038719

DATA FILE: TUR/AD/001/0495

RUIID[®]

ροξιθρομικίνη
300mg



1
φορά
την
ημέρα

...η δυναμική λύση...

Για περισσότερες πληροφορίες στη διάθεση σας

Hoechst Marion Roussel ΑΒΕΕ
Αθήνα: Ν. Ερυθραία, οδός Τατοίου
Τηλ. Κέντρο: 8009111, 6201872
Θεσσαλονίκη: Αιγαίου 102 Τηλ.: 421 287

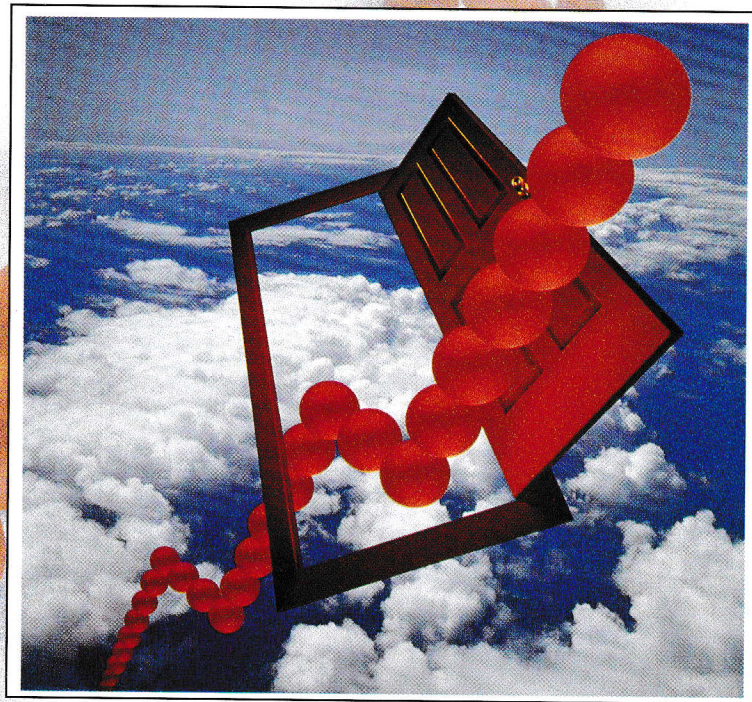
Hoechst Marion Roussel
Μέλος του ομίλου Hoechst

Hoechst 

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ: *Ενήλικες και παιδιά 12 ετών ή μεγαλύτερα:* Ένα δισκίο Clarityne ή δύο κουταλάκια του γλυκού ή δύο δοσομετρικά κουταλάκια (10ml) σιρόπι Clarityne μια φορά την ημέρα κατά προτίμηση πριν από τα γεύματα. Σε περιπτώσεις πολύ βαριάς ηπατικής πάθησης, συνιστάται να αρχίζει η αγωγή με το μισό δισκίο. Στη συνέχεια η δόση μπορεί να αυξηθεί προοδευτικά. *Παιδιά 6-12 ετών:* • Με βάρος σώματος άνω των 30Kg: Δύο κουταλάκια του γλυκού ή δύο δοσομετρικά κουταλάκια (10ml) Clarityne Σιρόπι μία φορά την ημέρα. • Με βάρος σώματος μικρότερο ή ίσο των 30Kg: Ένα κουταλάκι του γλυκού ή ένα δοσομετρικό κουταλάκι (5ml) Clarityne Σιρόπι μία φορά την ημέρα. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ:** Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με αλκοόλ, το Clarityne δεν ενισχύει τη δράση του, όπως έχει αποδειχθεί με ψυχοκινητικές δοκιμασίες. Όπως συμβαίνει με κάθε νέο φάρμακο, εφιστάται η προσοχή όταν η Loratadine χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα. Ταυτόχρονη χορήγηση τροφής και Clarityne μπορεί να επιβραδύνει ελαφρά την απορρόφηση (+ 1 ώρα), χωρίς να επηρεάζει το κλινικό αποτέλεσμα. Ελλείψει επαρκών στοιχείων, εφιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης Σιμετιδίνης. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Το Clarityne δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντικές κατασταλτικές ή αντιχολινεργικές ιδιότητες, στις συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι: κόπωση, πονοκέφαλος, γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, αυξημένη όρεξη, γαστρίτιδα, καθώς επίσης και αλλεργικά συμπτώματα, όπως εξάνθημα. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Clarityne αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστά ιστορικό υπερευαισθησίας ή ιδιοσυγκρασίας στα συστατικά του, καθώς επίσης και σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Clarityne σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. **ΧΡΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ:** Η ασφάλεια της χρήσης της Loratadine κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Σε πειραματόζωα δεν έχει παρατηρηθεί τερατογένεση. Η Loratadine εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ:** Σε ημερήσια δόση 10mg Loratadine δεν αναμένεται κατασταλτική επίδραση. Η εγρήγορη και ο χρόνος αντίδρασης, συνήθως δεν επηρεάζονται. **ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ:** Η διάρκεια ζωής του Clarityne Δισκία είναι 48 μήνες και του Clarityne Σιρόπι 36 μήνες από την ημερομηνία παραγωγής τους, όταν φυλάγονται σε θερμοκρασία από 2 έως 30 C. Η ημερομηνία λήξης αναγράφεται στην εξωτερική συσκευασία του προϊόντος. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** • **Δισκία:** Κάθε κουτί Clarityne Δισκία περιέχει 14 δισκία σε συσκευασία blister, Λ.Τ. 2.095 Δρχ. • **Σιρόπι:** Κάθε γυάλινο μπουκάλι Clarityne Σιρόπι περιέχει 120ml σιροπιού, Λ.Τ. 2.081 Δρχ.

Clarityne®

LORATADINE



ΤΟ Νο 1

ΑΝΤΙΑΛΛΕΡΓΙΚΟ

ΣΤΟΝ ΚΟΣΜΟ

ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΔΕΛΕΓΜΕΝΑ

ΤΟ ΜΟΝΟ

ΜΗ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟ

- ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ
- ΑΛΛΕΡΓΙΚΟ ΑΣΘΜΑ
- ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΟΕΙΠΠΕΦΥΚΤΙΔΑ
- ΧΡΟΝΙΑ ΚΝΙΔΩΣΗ

ΕΝΗΛΙΚΕΣ & ΠΑΙΔΙΑ

1
ΜΟΝΟ ΜΙΑ ΦΟΡΑ
ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ

ΔΙΣΚΙΑ - ΣΙΡΟΠΙ

ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΣΤΟΝ ΚΑΤΑΛΟΓΟ ΤΟΥ Ι.Κ.Α.

ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ:

ΑΓ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 • 174 55 ΑΛΙΜΟΣ
ΤΗΛ. (01) 9846.683 - 7

ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ/ΘΡΑΚΗ:

ΚΙΜ.ΒΟΓΑ 24 • 546 45 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ
ΤΗΛ. (021) 860 024



Schering-Plough S.A.

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

ISSN 1105-848X

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

Επιστημονική Αλληλογραφία
Συνδρομές – Διαφημίσεις
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Παπαδιαμαντοπούλου 4
Αθήνα 115 28
Τηλ.: 72.11.845

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

Πόσο ενοχλητική μπορεί να είναι η αλλεργική ρινίτιδα;

Συμπεριλαμβά-
νεται στον πίνακα
ΙΚΑ

Απλό δοσολογικό σχήμα:
Μία ή δύο φορές την ημέρα

Ανεπιθύμητα **Pulmicort® Nasal** Δύνει το πρόβλημα της ρινίτιδας

Σύνθεση: Κάθε ml περιέχει 1mg (50 mcg/δόση) budesonide και εκδόχα q.s.

Ενδείξεις: Εποχιακή και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα. Αγγειοκινητική ρινίτιδα.

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ενίοτε, αμέσως μετά τη χρήση του προϊόντος, μπορεί να εμφανισθούν τοπικές συμπτώματα, όπως νυγμοί, ξηρότητα και πταρμοί. Μπορεί να εμφανισθεί ελαφρύ αιμορραγικό έκκριμα. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθούν δερματικές αντιδράσεις (κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα κ.λπ.) σχετιζόμενες με την τοπική γλυκοκορτικοειδοθεραπεία.

Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών ενδορινικά, μπορεί σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις να συνοδεύεται από εξελκώσεις του βλεννογόνου και διάρρηξη του

ρινικού διαφράγματος.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ρινικές λοιμώξεις, μυκητιασικής ή ιογενούς αιτιολογίας. Ιδιαίτερη επίσης προσοχή χρειάζονται οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι μετατάσσονται από τα συστηματικά χρησιμοποιούμενα γλυκοκορτικοειδή σε Pulmicort® Nasal Aqua Spray, ώστε και είναι δυνατόν να παρατηρηθούν διαταραχές του άξονα: υποθάλαμο-επιφύση-επινεφρίδια.

Κύηση και γαλουχία: Η χορήγηση του Pulmicort® Nasal Aqua Spray κατά την διάρκεια της κύησης θα πρέπει να αποφύγεται, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που να τη δικαιολογούν. Σε έγκυα πειραματόζωα, η χορήγηση της budesonide προκάλεσε ανωμαλίες της ανάπτυξης του εμβρύου. Η σημασία του ως άνω ευρήματος για τον άνθρωπο

παραμένει ατεκμηρίωτη. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη διόδο της budesonide στο μητρικό γάλα.

Αλληλεπιδράσεις: Η επίδραση της cimetidine στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της budesonide, μετά από ταυτόχρονη από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση, είναι μικρής κλινικής σημασίας. Προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τυχόν αλληλεπιδράσεις της budesonide με άλλες ουσίες.

Δοσολογία: Η δοσολογία του Pulmicort® Nasal Aqua Spray εξαρτάται.

Ενήλικοι και παιδιά 6 ετών και άνω: Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 400 mcg ημερησίως. Η δόση μπορεί να χορηγηθεί

απλά ημερησίως (το πρωί) ή να καταναλωθεί σε δύο δόσεις (πρωί και βράδυ), π.χ.: 200 mcg (4 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνη το πρωί ή 100 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνη το πρωί και το βράδυ.

Συσκευασία: Φιαλίδια των 10ml (περίπου 200 δόσεων) με πλαστική συσκευή ψεκασμού και ρινικό ρύγχος.

Λιανική Τιμή: 5.052 δρχ.

Παρασκευάζεται και συσκευάζεται στη Σουηδία από την

ASTRA
PHARMACEUTICAL
PRODUCTION AB



Αντιπρόσωπος-Διανομέας

ASTRA
Astra Hellas A.E.

Θεοτοκοπούλου 4 & Ασπροναιτών, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: (01) 6847977 Fax: (01) 6859195 Τηλ. Παραγγελιών: 6038714-18, Fax: 6038719

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
(HTS)

THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)



OWNER: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

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

ISSN 1105-848X

EDITORIAL BOARD

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

Address:
PNEUMON
Medical Journal
4, Papdiamantopoulou str.,
Athens 11528
Greece
Tel.: 72.11.845

Annual Subscriptions
Greece Dr. 2.000
Members of HTS and GBS Dr. 1.000
Interns-Medical students Dr. 1.000
Medical Societies Dr. 4.000
Medical Libraries Dr. 4.000
Abroad \$ U.S. 40

ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

Aerolin[®]
Σαλβουταμόλη

Flixotide[®]
Φλουτικαζόνη

Serevent[®]
Σαλμετερόλη



GENESIS

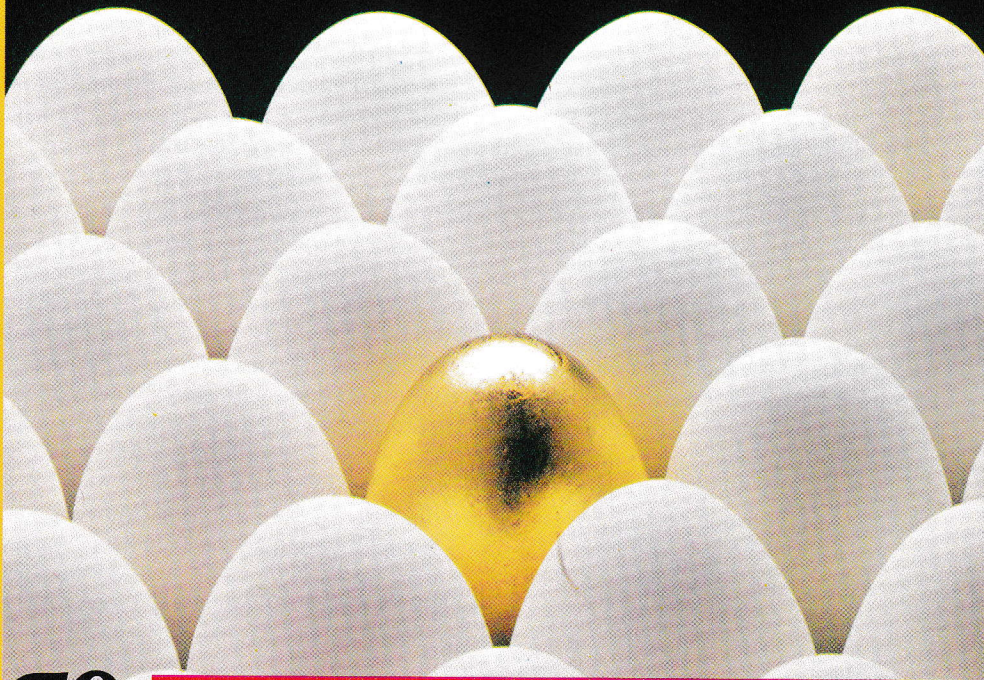
**Ελεγχος του άσθματος με φάρμακα
που υπερέχουν και δυνατότητα
επιλογής της κατάλληλης συσκευής**



ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

GlaxoWellcome
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ

Δεν είναι όλα ίδια ...



... ΤΟ



LOSEC®

(omeprazole-Astra)
διαφέρει!

ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε εντεροδιαλυτή κάψουλα περιέχει 20 mg omeprazole. **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Δωδεκαδακτυλικό έλκος. Γαστρικό έλκος. Οισοφαγίτις από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Σύνδρομο Zollinger - Ellison. Εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στο δωδεκαδακτυλικό και στο καλοήθες γαστρικό έλκος. Θεραπεία συντήρησης (για την πρόληψη της υποτροπής σε ασθενείς με ανθεκτικό στη συνήθη αγωγή γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, ή σοβαρή οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση). **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Υπερευαίσθησία σε κάποιο από τα συστατικά του φαρμάκου. **ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Το Losec® γίνεται καλά ανεκτό και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά ήπιες και αναστρέψιμες. Έχουν αναφερθεί τα ακόλουθα συμβλήματα, χωρίς πάντως στην πλειονότητα των περιπτώσεων να έχει τεκμηριωθεί σαφώς και με συνέπεια, σχέση αιτίου/ αποτελέσματος. Δέρμα: Σπάνια εξάνθημα, κνίδωση και/ή κνησμός. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις φωτοευαίσθησία, πολύμορφο ερύθημα αλαπεκία. Μυοσκελετικά: Σε μεμονωμένες περιπτώσεις αρθραλγία, μυϊκή αδυναμία και μυαλγία. Κεντρικό και Περιφερικό Νευρικό Σύστημα: Κεφαλαλγία, σπασία (ζάλη, παραισθήσεις, υπνηλία, αιμία και ίληγος. Σε μεμονωμένα περιστατικά, αναστρέψιμη διανοητική σύγχυση, διέγερση, κατάθλιψη και ψευδαισθήσεις, ιδιαίτερα σε σοβαρά πάσχοντες. Γαστρεντερικό: Διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, ναυτία/έμετος και μετεωρισμός. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις ξηροστομία, στοματίτιδα και γαστρεντερική καντιντίαση, παγκρεατίτις. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας έχει αναφερθεί εμφάνιση γαστρικών αδενικών πολυπόδων σε αυξημένη συχνότητα. Οι αλλαγές αυτές είναι καλοήθειες και φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμες με την διακοπή της θεραπείας. Ήπαρ: Σπάνια αύξηση των ηπατικών ενζύμων με ή χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βαριά ηπατική νόσο, ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο, ηπατική ανεπάρκεια. Ενδοκρινικό: Σε μεμονωμένα περιστατικά γυναικομαστία. Αίμα: Σε μεμονωμένες περιπτώσεις λευκοπενία και θρομβοπενία. Άλλα: Σπάνια κακοχία. Σε μεμονωμένα περιστατικά περιφερικό οίδημα, θάμνη άραση, διαταραχές της γεύσης, ιδρώτες. Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας πχ. ουρτική αρτία (σπανίας) και σε μεμονωμένες περιπτώσεις αγγειονευρωτικό οίδημα, πυρετός, βρογχόσπασμος και διάμεσος νεφρίτις. Σε κλινικές μελέτες που χορηγήθηκαν διπλά ή τριπλά θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού παρατηρήθηκε αύξηση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που ήδη έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση μόνης της ομεπραζόλης και επιπλέον αλλοίωση της γεύσης και αποχρωματισμός της γλώσσας. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Σε περίπτωση πιθανολόγησης γαστρικού έλκους, θα πρέπει πρώτα να διασφαλίζεται η διάγνωση και να αποκλείεται η παρουσία κακοήθειας, αφού η θεραπεία μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα, καθυστερώντας έτσι την ακριβή διάγνωση. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Κουτί των 14 εντεροδιαλυτών κάψουλων. **Α.Τ.** 11009 δρχ.

Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΑΝΗΣ Ε.Π.Ε

LOAD/07/0796

Αντιπρόσωπος - Διανομέας

ASTRA
Astra Hellas A.E.

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι Τηλ.: 6847.977, FAX: 6859.195

Τηλ. παραγγελιών: 6028.714.18, FAX: 6028.710

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ:

ΠΝΕΥΜΩΝ είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Σκοπός της έκδοσης του περιοδικού είναι η προαγωγή της ιατρικής έρευνας στο χώρο της Πνευμονολογίας. Το περιοδικό απευθύνεται σε ιατρούς όλων των ειδικοτήτων και ιδιαίτερα σε Πνευμονολόγους, Θωρακοχειρουργούς, Αναισθησιολόγους και Εντατικολόγους.

Η επιλογή της ύλης γίνεται από τη Συντακτική Επιτροπή και όλες οι εργασίες που υποβάλλονται, κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι εργασίες που δημοσιεύονται αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού και η δημοσίευσή τους, μερική ή ολική, απαγορεύεται χωρίς την έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Επίσης, το περιοδικό δέχεται να δημοσιεύσει εργασίες γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

ΑΡΘΡΩΝ:

Η ύλη του περιοδικού αναφέρεται κατά κύριο λόγο στο αναπνευστικό σύστημα και περιλαμβάνει: 1) Άρθρα Σύνταξης, 2) Ανασκοπήσεις, 3) Βραχείες ανασκοπήσεις, 4) Μελέτες, 5) Επίκαιρα Θέματα, 6) Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις, 7) Ειδικά Άρθρα, 8) Γράμματα προς τη Σύνταξη.

Ανασκοπήσεις: Οι ανασκοπήσεις αναφέρονται σε ένα συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο και περιλαμβάνουν όλες τις θεωρίες που διατυπώθηκαν κατά καιρούς για το θέμα, με ιδιαίτερη έμφαση στις επικρατούσες σύγχρονες απόψεις και περιλαμβάνουν πλήρη και ολοκληρωμένη παρουσίαση της βιβλιογραφίας. Η έκταση των ανασκοπήσεων δεν είναι δυνατό να είναι μικρότερη από 25 ή μεγαλύτερη από 30 δακτυλογραφημένες σελίδες. Τα άρθρα των ανασκοπήσεων γράφονται από ένα συγγραφέα και σε ειδικές περιπτώσεις (μετά από άδεια της Συντακτικής Επιτροπής) από δυο συγγραφείς διαφορετικής ειδικότητας.

Βραχείες Ανασκοπήσεις: Οι βραχείες ανασκοπήσεις έχουν ως σκοπό την ενημέρωση στις απόψεις επί ενός θέματος, γράφονται από ένα μόνο συγγραφέα και η έκτασή τους περιορίζεται σε 10–15 δακτυλογραφημένες σελίδες.

Μελέτες: Οι μελέτες αναφέρονται σε κλινικές, εργαστηριακές και πειραματικές εργασίες και η έκτασή τους περιορίζεται σε 20 δακτυλογραφημένες σελίδες. Κάθε μελέτη περιλαμβάνει εισαγωγή, σκοπό, υλικό (ή ασθενείς) και μέθοδο, αποτελέσματα και συζήτηση.

Επίκαιρα Θέματα: Τα επίκαιρα θέματα γράφονται από ένα μόνο συγγραφέα και αναφέρονται σε θέματα που απασχολούν την τρέχουσα βιβλιογραφία. Τα επίκαιρα θέματα έχουν έκταση 3–5 δακτυλογραφημένων σελίδων και η περίληψή τους περιλαμβάνει τον τίτλο του άρθρου και το όνομα του συγγραφέα, ενώ οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν μπορεί να είναι περισσότερες από δέκα.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις: Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις αποσκοπούν στην παρουσίαση σπανίων περιπτώσεων ή σπανίων εκδηλώσεων συνήθων νόσων. Η έκταση του χειρογράφου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6–8 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι από επτά. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις περιλαμβάνουν βραχεία εισαγωγή, περιγραφή του ασθενή και συζήτηση ή σχόλιο.

Ειδικά Άρθρα: Τα ειδικά άρθρα αναφέρονται σε ποικίλα θέματα, που δεν είναι δυνατό να ενταχθούν σε άλλη κατηγορία, και έχουν έκταση μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες.

Γράμματα προς τη Σύνταξη: Τα γράμματα προς τη σύνταξη αφορούν παρατηρήσεις ή αντιρρήσεις του αποστολέα αναφορικά με πρόσφατα δημοσιεύματα του περιοδικού. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 500 λέξεις και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν μπορεί να είναι περισσότερες από πέντε.

Άρθρα σύνταξης, ανασκοπήσεις και ειδικά άρθρα δημοσιεύονται, επίσης, και μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής. Η τελευταία διατηρεί το δικαίωμα για δημοσίευση και άλλου τύπου εργασιών.

Εργασίες, ανεξάρτητα από το αν θα δημοσιευθούν ή όχι δεν επιστρέφονται.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

Οι εργασίες υποβάλλονται σε τρία αντίτυπα και πρέπει να είναι δακτυλογραφημένες στη μία μόνο όψη της σελίδας, σε διπλό διάστημα και με περιθώρια 3 εκ. προς όλες τις πλευρές. Τα κείμενα πρέπει να είναι γραμμένα στην απλή δημοτική, ορθογραφημένα και συντακτικώς άψογα. Αν η εργασία έχει γραφεί με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, να υποβάλλεται μαζί με το κείμενο και η δισκέττα.

Σε κάθε εργασία περιλαμβάνονται και υποβάλλονται σε ιδιαίτερη σελίδα τα παρακάτω:

1. α) Ο τίτλος με πεζά γράμματα και με έκταση όχι μεγαλύτερη από 10 λέξεις. Σε περιπτώσεις που είναι ανάγκη ο τίτλος να περιλαμβάνει περισσότερα στοιχεία μπορεί να υπάρχει και υπό-τίτλος. β) Τα ονόματα και η ειδικότητα των συγγραφέων στην ονομαστική. γ) Το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η δημοσίευση εφ' όσον πρόκειται για πειραματική εργασία ή παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. δ) Το όνομα, η διεύθυνση και το τηλέφωνο του υπεύθυνου για την αλληλογραφία με το περιοδικό συγγραφέα, στο κάτω μέρος της σελίδας.

2. Η περίληψη πρέπει να έχει έκταση 100–200 λέξεις και να περιέχει το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης πρέπει να αναγράφονται τουλάχιστον 5 λέξεις–κλειδιά. Κάθε άρθρο πρέπει να συνοδεύεται, εκτός από την Ελληνική, και από Αγγλική περίληψη. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις δεν συνοδεύονται από περίληψη.

3. Το κύριο σώμα της εργασίας, εφ' όσον πρόκειται για ερευνητική εργασία, πρέπει να περιλαμβάνει: α) Εισαγωγή, β) Υλικό (ή ασθενείς) και μέθοδος, γ) Αποτελέσματα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές γίνονται με το σύστημα Vancouver, δηλαδή αριθμούνται κατά τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Βιβλιογραφικές παραπομπές συνοδεύουν κάθε εργασία που υποβάλλεται για δημοσίευση.

4. Ο βιβλιογραφικός κατάλογος περιλαμβάνει τις παραπομπές κατά τη σειρά της αρίθμησής τους στο κείμενο. Η βιβλιογραφία από περιοδικά περιλαμβάνει, μετά τον αριθμό, όλα τα ονόματα των συγγραφέων, τον πλήρη τίτλο του άρθρου (με πεζά στοιχεία), την επίσημη σύντμηση του τίτλου του περιοδικού, το έτος, τον τόμο και την πρώτη και τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, όπως π.χ. Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovitch MB, Trop D, Koneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol*, 1996, 21: 749–759. Όταν η παραπομπή αναφέρεται σε κεφάλαιο συγγράμματος, αναφέρονται στη σειρά τα ονόματα των συγγραφέων, ο τίτλος του άρθρου, οι εκδότες, ο τίτλος του συγγράμματος, ο αριθμός της έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, το έτος της έκδοσης και οι σελίδες αναφοράς του κειμένου, όπως π.χ. Gibson JG, Pride NB. Pleural, alveolar and systemic diseases affecting the chest wall function. In Roussos C, Macklem PT. (eds), *The Thorax*, 1st Edition, Marcel Dekker, New York, 1966, 1123–1133. Οι συντμήσεις των ονομάτων των περιοδικών ακολουθούν τους κανόνες του Index Medicus.

5. Οι πίνακες, δακτυλογραφημένοι ο καθένας σε ξεχωριστή σελίδα, πρέπει να φέρουν στο επάνω μέρος τον αριθμό τους με αραβικά στοιχεία και στη συνέχεια τον τίτλο, όπως π.χ. Πίνακας 1. Αίτια επαγγελματικού άσθματος. Οι πίνακες περιέχουν μόνο οριζόντιες διακριτικές γραμμές και μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο, κάθετες.

6. Οι υπότιτλοι (λεζάντες) των εικόνων και των σχημάτων αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, π.χ. Εικόνα 1, Σχήμα 1, κ.ο.κ. Άψογες, σε γυαλιστερό χαρτί και κατάλληλες για άμεση αναπαραγωγή πρέπει να είναι όλες οι εικόνες (ακτινογραφίες, φωτογραφίες παρασκευασμάτων κ.λπ.) που στέλνονται. Τα σχήματα πρέπει να είναι κατασκευασμένα με σιλική μελάνη σε ρυζόχαρτο και τα διάφορα επεξηγηματικά δεδομένα (αριθμοί, γράμματα κ.λπ.) σχεδιασμένα ή σε λέτρασετ. Τα σχήματα πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο μέσα σε ιδιαίτερο φάκελο ή σε φωτογραφίες καλής ποιότητας. Όλες οι φωτογραφίες πρέπει να φέρουν στο πίσω μέρος την αρίθμησή τους, με απλό μολύβι, καθώς και τόξο δηλωτικό της ορθής τους τοποθέτησης στη σελίδα. Σημειώνεται ότι οι υπότιτλοι των σχημάτων κ.λπ. που συνοδεύουν Ελληνικά κείμενα και έχουν ληφθεί από την ξένη βιβλιογραφία πρέπει να έχουν μεταγλωττισθεί.

Οι εργασίες στέλνονται στη Διεύθυνση: **Περιοδικό "ΠΝΕΥΜΩΝ", Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα, 10η Κλινική (υπόψη κ. Γ. Τρακόπουλου).**

· Το περιοδικό θα δημοσιεύει κατά διαστήματα "Συντμήσεις τίτλων" των περισσότερων ξένων περιοδικών, για διευκόλυνση των συγγραφέων.

Contents

prize awarded studies of the 8th Panhellenic Congress on Chest Diseases

special articles

reviews

presentations of Hellenic Bronchologic Society

case reports

Theophylline decreases circulating levels of cytokines interleukin 4 and interleukin 5 in young asthmatic patients
E. N. Kosmas, T. Adamidis, A. Polychronaki,
A. Haniotou, P. Demertzis, K. Baxevanis 76

Transbronchial needle aspiration in staging patients with bronchogenic carcinoma
K. Katis, G. Kotroyannis, X. Tsiadaki,
Th. Vardoulakis, F. Kapsimalis, K. Tsakanika,
G. Sideris, F. Apostolopoulou 82

The addition of theophylline to chemotherapy in patients with small cell lung cancer
K. Zarogoulidis, S. Zacharoulis, E. Ziogas, A. Fotiou,
A. Papagiannis, V. Stergiou, Ch. Vamvalis 89

Invasive staging of the locally advanced bronchogenic carcinoma
J. Dahabreh, E. Zahariadis 93

Long-term oxygen therapy versus mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease
J. F. Muir 100

Nodular pulmonary opacity and haemoptysis in a young woman
A. Gerogianni, D. Papaioannidis, C. Angeletopoulou,
A. Tsakaticas, D. Antoniou 109

Respiratory failure with normal spirometry
G. Varouhakis, N. Karagiannidis, P. Theodosiou,
A. Stavrakis, I. Iliakopoulos, A. Amphilochoiu 115

Acute renal failure due to rifampicin. Description of four cases and review of the literature
K. Mavromatidis, G. Paraskevopoulos, D. Tsavdaridis,
A. Milionis, K. Sombolos 118

Toxic shock syndrome
G. Fildisis, K. Kaligiannakis, H. Ladakis,
St. Karatzas, A. Damianos, G. Baltopoulos 124

Η χορήγηση θεοφυλλίνης μειώνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα των κυτταροκινών Ιντερλευκίνης-4 (IL-4) και -5 (IL-5) σε νέους ασθματικούς ασθενείς

Ε. Ν. ΚΟΣΜΑΣ, Τ. ΑΔΑΜΙΔΗ, Α. ΠΟΛΥΧΡΟΝΑΚΗ, Α. ΧΑΝΙΩΤΟΥ, Π. ΔΕΜΕΡΤΖΗΣ, Κ. ΜΠΑΞΕΒΑΝΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεοφυλλίνη, ένας γνωστός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης με βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες, προστίθεται συνήθως στην αγωγή ασθματικών ασθενών που δεν ελέγχονται επαρκώς με τα εισπνεόμενα στεροειδή. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η θεοφυλλίνη ασκεί επιπλέον της βρογχοδιασταλτικής και αντιφλεγμονώδη ή ανοσοτροποποιητική δράση στο άσθμα. Μελετήσαμε την επίδραση της χορήγησης θεοφυλλίνης στα επίπεδα ορού της IL-4 και IL-5 σε 8 ασθενείς (τρεις άνδρες, πέντε γυναίκες, ηλικία 30 ± 1.5 έτη) με ήπιο ατοπικό άσθμα και σταθεροποιημένη κατάσταση. Οι ασθενείς ελάμβαναν πριν την μελέτη σαλβουταμόλη 100 μg κατ' επίκλησιν και εισπνοές μπεκλομεθαζόνης 500 μgx2 ημερησίως. Στους ασθενείς χορηγήθηκε θεοφυλλίνη 150 mg ημερησίως σε πρωτόκολλο on-off-on-off διάρκειας τριών εβδομάδων για κάθε on- ή off- διάστημα (συνολική διάρκεια 12 εβδομάδων). Οι μετρήσεις IL-4 και IL-5 με ELISA εγένοντο την πρώτη ημέρα κάθε on/off διαστήματος και την τελευταία ημέρα της μελέτης. Ταυτόχρονα οι ασθενείς υποβάλλονταν σε σπιρομέτρηση και μέτρηση επιπέδων θεοφυλλίνης. Τα επίπεδα IL-4 ήσαν (μέση τιμή \pm SEM): 35 ± 6 pg/ml (αρχή), 19 ± 3 (on-1 διάστημα), 29.5 ± 4 (off-2), 15 ± 2 (on-3) και 26 ± 3 (off-4), ενώ τα επίπεδα IL-5 ήσαν αντίστοιχα: 27 ± 5 , 18 ± 4 , 28 ± 5 , 17 ± 4 και 28 ± 5 pg/ml. Η σπιρομέτρηση δεν μεταβλήθηκε κατά την διάρκεια της μελέτης, τα δε επίπεδα θεοφυλλίνης στο τέλος των on-διαστημάτων ήσαν 4.5 ± 0.005 και 4.2 ± 0.07 μg/ml. Συμπεραίνομε ότι η χορήγηση θεοφυλλίνης σε χαμηλή δόσολογία άπαξ ημερησίως σε νέους ασθενείς με ήπιο ατοπικό άσθμα και σταθεροποιημένη κατάσταση, φαίνεται να αναστέλλει την απελευθέρωση της IL-4 και IL-5 από την T_H2 υποομάδα των T_H -λεμφοκυττάρων. Τα ευρήματά μας συνηγορούν υπέρ αντιφλεγμονώδους/ανοσοτροποποιητικής δράσης της θεοφυλλίνης στο βρογχικό άσθμα.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (2): 76-81

Εισαγωγή

Η θεοφυλλίνη χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια στην θεραπεία του βρογχικού άσθματος λόγω της βρογχοδιασταλτικής της ιδιότητας^{1,2}. Ένα μέρος της θεραπευτικής δράσης της θεοφυλλίνης έχει αποδοθεί σε αναστολή των ισοενζύμων της φωσφοδιεστεράσης (PDE). Έχει ανευρεθεί πρόσφατα ότι διάφορα φλεγμονώδη κύτταρα περιέχουν το ισόενζυμο IV της PDE, και επομένως υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ότι η φαρμακευτική παρέμβαση σε αυτό το ένζυμο πιθανόν να έχει αντιφλεγμονώδεις συνέπειες³. Σήμερα πιστεύεται ότι η θεοφυλλίνη, καθώς και άλλοι περισσότερο εκλεκτικοί αναστολείς της PDE παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδεις-ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες οι οποίες συμμετέχουν στην θεραπευτική δράση αυτών των φαρμάκων στο βρογχικό άσθμα⁴.

Διάφορα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως CD4+ λεμφοκύτταρα, B-λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα, συμμετέχουν στην παθογένεση του βρογχικού άσθματος. Σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων διαδραματίζουν μεταξύ άλλων παραγόντων και οι κυτταροκίνες ιντερλευκίνη-4 (IL-4) και IL-5⁵.

Ο σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να μελετηθεί η επίδραση της θεοφυλλίνης στα κυκλοφορούντα επίπεδα των IL-4 και IL-5 σε ασθματικούς ασθενείς.

Ασθενείς και μέθοδος

Στην μελέτη περιελήφθησαν ασθματικοί ασθενείς που προσήλθαν στο Εξωτερικό Ιατρείο Άσθματος και οι οποίοι πληρούσαν τα επόμενα κριτήρια: 1. Νέοι σε ηλικία, έως 40 ετών 2. Μη καπνιστές 3. Διάγνωση ατοπικού άσθματος από Ζετίας τουλάχιστον 4. Ήπιας βαρύτητας άσθμα επιπέδου 2, 5. Ασυμπτωματικοί και σε καλή κατάσταση για το τελευταίο εξάμηνο 6. Χωρίς λοίμωξη αναπνευστικού το τελευταίο εξάμηνο και 7. Υπό θεραπεία με συστηματική χρήση εισπνεόμενης μπεκλομεθαζόνης 1000 mcg ημερησίως και με περιστασιακή κατ'επίκληση χρήση σαλβουταμόλης. Αυτή η θεραπευτική αγωγή συνεχίστηκε και κατά την διάρκεια της μελέτης.

Κατά την ημέρα έναρξης του πρωτοκόλλου, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, σπιρομέτρηση και αιμοληψία 10 ml φλεβικού αίματος το οποίο φυγοκεντρήθηκε για 15 min σε 3000 rpm. Ο ορός αποθηκεύθηκε σε ψύξη -70° C και τα επίπεδα IL-4 και IL-5 μετρήθηκαν το επόμενο 48ωρο με ενζυμική μέθοδο (ELISA) χρησιμοποιώντας ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα της Endogen (Boston, Massachusetts, USA). Ταυτοχρόνως μετρήθηκαν τα επίπεδα ορού των IL-4, IL-5 σε 17 φυσιολογικά άτομα.

Το πρωτόκολλο της μελέτης ήταν του τύπου ON-

OFF-ON-OFF, ως εξής: Στους ασθενείς χορηγήθηκε θεοφυλλίνη σε δισκία των 150 mg σε δόση άπαξ ημερησίως στις 20:00 μ.μ. Οι μελετηθέντες έλαβαν την θεοφυλλίνη για 3 εβδομάδες (διάστημα ON-1) και την επόμενη μέρα επισκέφθηκαν το Ιατρείο Άσθματος όπου υπερβλήθησαν εκ νέου σε κλινική εξέταση, σπιρομέτρηση, αιμοληψία για μέτρηση των επιπέδων IL-4, IL-5 και θεοφυλλίνης. Τις επόμενες 3 εβδομάδες δεν χορηγήθηκε θεοφυλλίνη (διάστημα OFF-2) και με την συμπλήρωση αυτού του διαστήματος οι ασθενείς επανήλθαν στο Ιατρείο Άσθματος για κλινική εξέταση, σπιρομέτρηση και μέτρηση των επιπέδων IL-4 και IL-5. Σε αυτήν την επίσκεψη χορηγήθηκε εκ νέου θεοφυλλίνη στην ίδια δόση όπως και προηγουμένως για τις επόμενες 3 εβδομάδες (διάστημα ON-3) στο τέλος των οποίων επαναλήφθηκε η κλινική εξέταση, η σπιρομέτρηση και ο προσδιορισμός των επιπέδων IL-4, IL-5 και θεοφυλλίνης. Στο τελευταίο χρονικό διάστημα της μελέτης που είχε την ίδια διάρκεια των 3 εβδομάδων με τα προηγούμενα (διάστημα OFF-4), δεν χορηγήθηκε θεοφυλλίνη, και στο τέλος του επαναλήφθηκαν η αντικειμενική εξέταση, η σπιρομετρία και ο προσδιορισμός των επιπέδων IL-4 και IL-5. Όλες οι επισκέψεις των ασθενών στο Ιατρείο Άσθματος και οι μετρήσεις γίνονταν την ίδια ώρα της ημέρας (08:30-09:30 π.μ.). Η συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν 3 μήνες (12 εβδομάδες) και όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν χωρίς κανένα πρόβλημα το πρωτόκολλο εκτός από έναν ασθενή ο οποίος εγκατέλειψε την μελέτη γιατί αναγκάστηκε να μεταβεί για μακρό χρονικό διάστημα σε χώρα του εξωτερικού. Η στατιστική ανάλυση έγινε με την εφαρμογή του Student's t-test για σύγκριση μέσων τιμών (unpaired t-test) και για παρατηρήσεις κατά ζεύγη (t-test for paired observations). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν αυτό του 0.05.

Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν συνολικά 8 ασθενείς, 3 άνδρες και 5 γυναίκες, ηλικίας 30±1.5 ετών (μέση τιμή ±SEM). Τα επίπεδα ορού των IL-4 και IL-5 στα 17 υγιή άτομα (ηλικίας 37±3 ετών) ήταν 7.6±0.7 pg/ml και 6.0±0.7 pg/ml αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς ήταν ελεύθεροι συμπτωμάτων καθ'όλην την διάρκεια της μελέτης και δεν παρουσίασαν ακροαστικά παθολογικά ευρήματα του τύπου της παράτασης εκπνοής ή των μουσικών εκπνευστικών ρόγχων.

Διακύμανση επιπέδων IL-4 στον ορό

Η αρχική τιμή της IL-4 στα μελετηθέντα άτομα ήταν 35±6 pg/ml, και ήταν στατιστικά σημαντικά

μεγαλύτερη από αυτή των φυσιολογικών ατόμων (unpaired t-test, $t=6.62$, $p=0.0000009$). Η χορήγηση θεοφυλλίνης για το διάστημα ON-1 συνοδεύθηκε από στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων της IL-4 σε 19 ± 3 pg/ml (paired t-test μεταξύ έναρξης της μελέτης και ON-1, $t=4.19$, $p=0.004$). Η διακοπή της θεοφυλλίνης στο διάστημα OFF-2 οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων IL-4 σε 29.5 ± 4 pg/ml (paired t-test μεταξύ των διαστημάτων ON-1 και OFF-2, $t=5.66$, $p=0.0008$). Η επαναχορήγηση θεοφυλλίνης για το διάστημα ON-3 συνοδεύθηκε από στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων IL-4 σε 15 ± 2 pg/ml (paired t-test μεταξύ των διαστημάτων OFF-2 και ON-3, $t=6.46$, $p=0.0003$). Η εκ νέου διακοπή της θεοφυλλίνης στο διάστημα OFF-4 είχε σαν αποτέλεσμα την στατιστικά σημαντική αύξηση της IL-4 σε 26 ± 4 pg/ml (paired t-test μεταξύ των διαστημάτων ON-3 και OFF-4, $t=6.91$, $p=0.0002$). Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός της ανεύρεσης σημαντικά ελαττωμένης IL-4 ορού μεταξύ της έναρξης της μελέτης (35 ± 6 pg/ml) και του διαστήματος OFF-4 (26 ± 4 pg/ml, $t=3.39$, $p=0.01$). Η παραπάνω διακύμανση της IL-4 κατά τα διάφορα στάδια της μελέτης περιλαμβάνεται στον Πίνακα και απεικονίζεται στην Εικόνα 1.

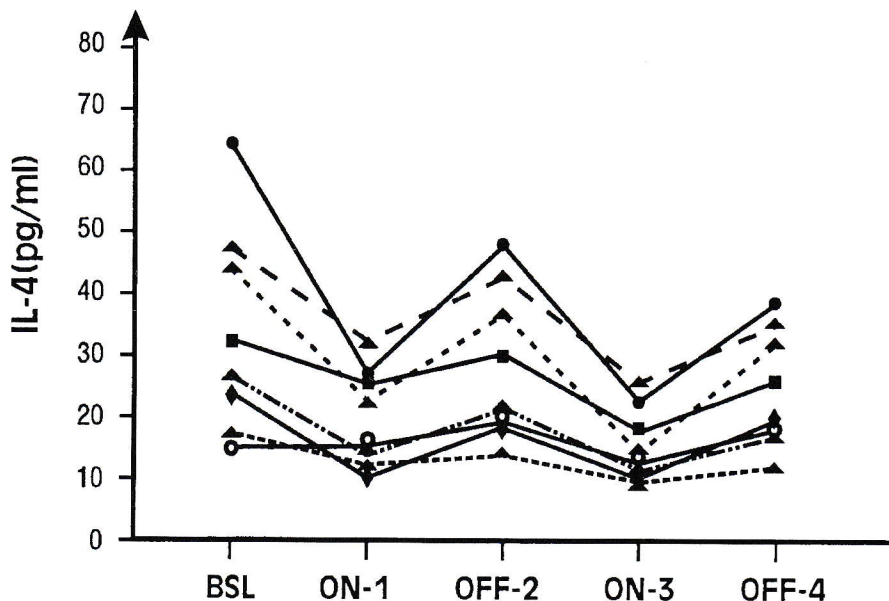
ών ήσαν 27 ± 5 pg/ml και ήσαν σημαντικά μεγαλύτερα από τα αντίστοιχα των φυσιολογικών ατόμων (unpaired t-test, $t=5.56$, $p=0.00001$). Η χορήγηση θεοφυλλίνης στο διάστημα ON-1 συνοδεύθηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της IL-5 σε 18 ± 4 pg/ml (paired t-test μεταξύ έναρξης της μελέτης και διαστήματος ON-1, $t=3.73$, $p=0.007$). Η διακοπή της θεοφυλλίνης στο διάστημα OFF-2 οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της IL-5 σε 8 ± 5 pg/ml (paired t-test μεταξύ των διαστημάτων ON-1 και OFF-2, $t=5.05$, $p=0.001$). Η εκ νέου χορήγηση της θεοφυλλίνης για το διάστημα ON-3 ακολουθήθηκε από μία στατιστικά σημαντική μείωση της IL-5 ορού σε 17 ± 4 pg/ml (paired t-test μεταξύ των διαστημάτων OFF-2 και ON-3, $t=6.16$, $p=0.0005$), η δε τελική διακοπή της θεοφυλλίνης είχε σαν αποτέλεσμα την εκ νέου αύξηση των επιπέδων IL-5 σε 28 ± 5 pg/ml (paired t-test μεταξύ των διαστημάτων ON-3 και OFF-4, $t=6.31$, $p=0.0004$). Αντίθετα με ότι παρατηρήθηκε στην διακύμανση της IL-4, τα επίπεδα της IL-5 μεταξύ έναρξης και περάτωσης της μελέτης (OFF-4) δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Η διακύμανση αυτής της IL-5 είναι εμφανής στον Πίνακα και στην Εικόνα 2.

Διακύμανση επιπέδων IL-5 στον ορό

Τα αρχικά επίπεδα IL-5 των ασθματικών ασθε-

Σπιρομέτρηση κατά τη διάρκεια της μελέτης

Σαν σπιρομετρικός δείκτης απόφραξης χρησιμο-



Εικόνα 1. Διακύμανση επιπέδων ορού της ιντερλευκίνης-4 (IL-4) κατά την διάρκεια της μελέτης. Κάθε σημείο αντιπροσωπεύει και έναν ασθματικό ασθενή. Είναι εμφανής η μείωση και η αύξηση των επιπέδων ανάλογα με την χορήγηση (ON-1, ON-3) και την διακοπή (OFF-2, OFF-4) της θεοφυλλίνης αντίστοιχα. Επιπλέον, τα επίπεδα IL-4 στο τέλος του διαστήματος OFF-4 είναι εμφανώς ελαττωμένα σε σχέση με τα επίπεδα στην αρχή της μελέτης (Baseline, BSL).

ποιήθηκε ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο της εκπνοής σαν εκατοστιαίο ποσοστό επί του προβλεπομένου (FEV₁ % προβλ.), ο οποίος ήταν αμετάβλητος καθ' όλην την διάρκεια της μελέτης. Ο FEV₁ % προβλ. στα διαστήματα πριν την έναρξη, ON-1, OFF-2, ON-3 και OFF-4 ήταν αντίστοιχα 90±0.8%, 91±0.6%, 91±0.4%, 91±0.6% και 90±0.6% (Πίνακας).

Πίνακας. Διακύμανση επιπέδων IL-4 και IL-5 ορού, επιπέδων θεοφυλλίνης και σπυρομετρικών δεκτών απόφραξης στην ροή του αέρα (FEV₁ % προβλ.), κατά την έναρξη της μελέτης και κατά τα διαστήματα ON-1 (χορήγηση θεοφυλλίνης για 3 εβδομάδες), ON-3 (επαναχορήγηση θεοφυλλίνης για 3 εβδομάδες) και OFF-4 (εκ νέου διακοπή της θεοφυλλίνης για 3 εβδομάδες). Τα αποτελέσματα αναφέρονται σαν μέση τιμή ± SEM και σαν εύρος διακύμανσης τιμών.

Διάστημα	IL-4 (pg/ml)	IL-5 (pg/ml)	Θεοφυλλίνη (μg/ml)	FEV ₁ % προβλ.
Έναρξη (εύρος)	35±6 (17-66)	27±5 (11-51)	-	90±0.8 (88-93)
ON-1 (εύρος)	19±3 (10-32)	18±4 (5-36)	4.5±0.05 (3.6-5.3)	91±0.6 (89-94)
OFF-2 (εύρος)	29.5±4 (17-49)	28±5 (13-48)	-	91±0.4 (88-93)
ON-3 (εύρος)	15±2 (8-26)	17±4 (5-31)	4.2±0.07 (3.5-5.0)	91±0.6 (89-92)
OFF-4 (εύρος)	26±4 (14-41)	28±5 (13-52)	-	90±0.6 (88-92)

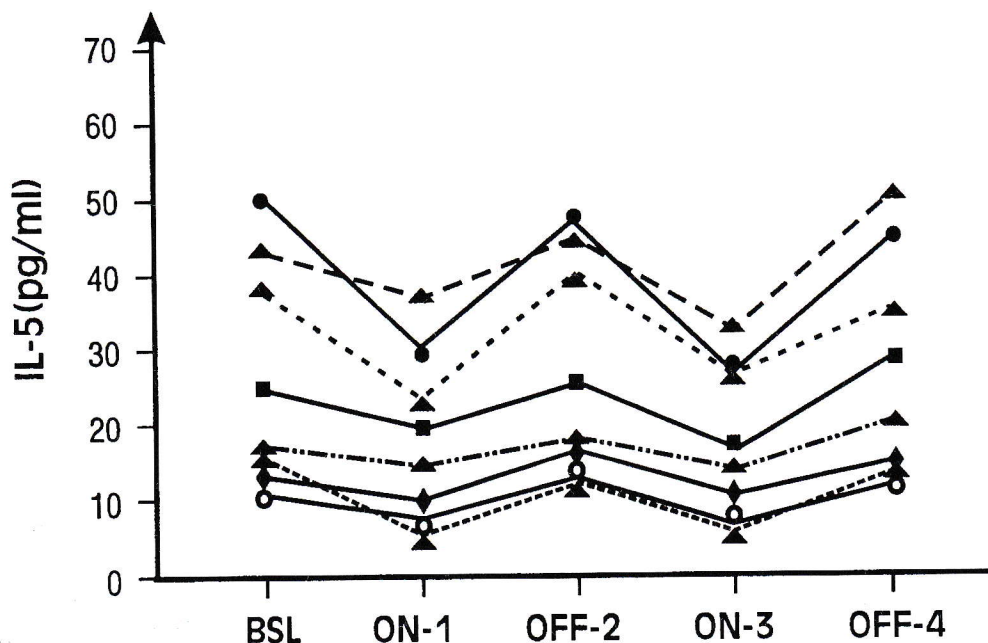
Επίπεδα Θεοφυλλίνης

Τα μετρηθέντα επίπεδα θεοφυλλίνης κατά το τέλος των διαστημάτων ON-1 και ON-3 ήταν 4.5±0.05 και 4.2±0.07 μg/ml, αντίστοιχα (Πίνακας).

Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης είναι τα ακόλουθα:

- Τα κυκλοφορούντα επίπεδα της IL-4 και της IL-5 ελέγχθηκαν αυξημένα σε νέους ασθματικούς ασθενείς συγκριτικά με υγιή άτομα παρά το ότι οι ασθματικοί που μελετήθηκαν ήσαν για αρκετό χρονικό διάστημα ασυμπτωματικοί και με κατά το μάλλον ή ήττον φυσιολογική σπυρομέτρηση.
- Η χορήγηση χαμηλής (υποθεραπευτικής) δόσης θεοφυλλίνης για χρονικό διάστημα τριών εβδομάδων συνοδεύθηκε από στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων IL-4 και IL-5 χωρίς όμως να προκαλέσει και σπυρομετρική βελτίωση.
- Η διακοπή της χορήγησης θεοφυλλίνης για χρονικό διάστημα τριών εβδομάδων είχε σαν αποτέλεσμα την στατιστικά σημαντική αύξηση της IL-4 και IL-5 χωρίς να προκληθεί κλινική ή σπυρομετρική επιδείνωση, και
- Η IL-4, σε αντίθεση με την IL-5, παρουσίασε



Εικόνα 2. Διακύμανση επιπέδου ορού της ιντερλευκίνης-5 (IL-5) κατά την διάρκεια της μελέτης. Κάθε σημείο αντιπροσωπεύει και έναν ασθενή. Είναι έκδηλη η ελάττωση και αύξηση των επιπέδων που συνοδεύει την χορήγηση (ON-1, ON-3) και την διακοπή (OFF-2, OFF-4) της θεοφυλλίνης αντίστοιχα.

μία τάση προοδευτικής μείωσης με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο μελέτης στα διαστήματα διακοπής της θεοφυλλίνης τα οποία ακολουθούσαν τα διαστήματα χορήγησης του φαρμάκου.

Τα κυκλικά νουκλεοτίδια 3'5' μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) και 3'5' μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) αποτελούν πολύ σημαντικούς αγγελιοφόρους και στους αεραγωγούς διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο ρυθμίζοντας τον τόνο των λείων μυϊκών ινών, την έκκριση των μεταβιβαστών και την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση των κυκλικών νουκλεοτιδίων καθορίζεται από την διέγερση των επιφανειακών υποδοχέων και από την ενδοκυττάρια αποδόμηση των νουκλεοτιδίων από τις φωσφοδιεστεράσες⁶. Πέντε τουλάχιστον ισοένζυμα φωσφοδιεστεράσης έχουν αναγνωρισθεί πλήρως (I, II, III, IV, V) και συνεχώς ανευρίσκονται και άλλα (VI, VII, VIII). Τα ισοένζυμα III και IV είναι σημαντικά για την αποδόμηση του cAMP, με το III να συμμετέχει περισσότερο στην ρύθμιση του μυϊκού τόνου και το IV να εκφράζεται κυρίως σε κύτταρα φλεγμονής, όπως μαστοκύτταρα, μακροφάγα, ηωσινόφιλα, T-λεμφοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα⁷. Το ισοένζυμο V εμπλέκεται κυρίως στην αποδόμηση του cGMP στις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών και των αγγείων⁶.

Η θεοφυλλίνη, μία μη ειδική ανασταλτική ουσία των φωσφοδιεστερασών (PDE), χρησιμοποιείται την τελευταία 50ετία στην θεραπεία του βρογχικού άσθματος λόγω της βρογχοδιαστολής που προκαλεί^{1,2} και η οποία απορρέει κυρίως από την ανασταλτική της δράση στα ισοένζυμα III και V. Άλλα γνωστά κλινικά οφέλη από την χορήγηση θεοφυλλίνης αποτελούν η βελτίωση της βλεννοκροσσωπής κάθαρσης, η βελτίωση της συστατικότητας του διαφράγματος, η μείωση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και η διέγερση των κέντρων αναπνοής του Κ.Ν.Σ. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η άποψη ότι η θεοφυλλίνη, εκτός από όλες αυτές τις κλασικές της ιδιότητες, παρουσιάζει και αντιφλεγμονώδη δράση ασκώντας ανασταλτική επίδραση πάνω στο ισοένζυμο IV που κυριαρχεί στα κύτταρα φλεγμονής⁸.

Αρκετές *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η θεοφυλλίνη έχει κατασταλτική δράση στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος⁹, αναστέλλει την αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων¹⁰, αναστέλλει την απελευθέρωση ισταμίνης από μαστοκύτταρα και βασεόφιλα¹¹, και καταστέλλει την δράση των κυψελιδικών μακροφάγων¹². *In vivo* μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η θεοφυλλίνη αμβλύνει την βρογχική υπεραντιδραστικότητα¹³ και την όψιμη ασθματική αντίδραση¹⁴ καθώς επίσης αναστέλλει την διήθηση των αεραγωγών από ηωσινόφιλα¹⁵.

Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι οι ξανθίνες και ειδικότερα η θεοφυλλίνη καταστέλλουν την

όψιμη ασθματική αντίδραση¹⁶, ελαττώνουν την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και των ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς¹⁷, μειώνουν την παρουσία των ηωσινοφίλων σε βιοψίες βρόγχου από αλλεργικούς ασθενείς¹⁸ και ελαττώνουν τον αριθμό των CD4+ λεμφοκυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα¹⁹. Η διακοπή της θεοφυλλίνης προκαλεί κλινική επιδείνωση στους ασθματικούς, ακόμα και σε αυτούς που λαμβάνουν εισπνεόμενα στεροειδή^{20,21}. Αυτή η επίδραση συσχετίστηκε με πτώση των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων στο αίμα και αύξησή τους στον βρογχικό βλεννογόνο, αποδίδοντας έτσι στην θεοφυλλίνη έναν ρυθμιστικό ρόλο στην κυκλοφορία των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων²¹. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες, οι αντιφλεγμονώδεις και ανοσορυθμιστικές δράσεις της θεοφυλλίνης παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου από αυτές που θεωρούνται βρογχοδιασταλτικές²².

Έχει βρεθεί επίσης ότι οι αναστολείς του ισοενζύμου IV της φωσφοδιεστεράσης εμποδίζουν την έκφραση των γονιδίων της IL-4 και της IL-5 στα T_H2 λεμφοκύτταρα²³. Οι κυτταροκίνες IL-4 και IL-5 που παράγονται από την υποομάδα T_H2 των T-λεμφοκυττάρων²⁴, είναι πολύ σημαντικοί μεταβιβαστές στην αλλεργική ιστική απάντηση και συγκεκριμένα στην παραγωγή IgE από τα B-λεμφοκύτταρα και στην σύνδεση των μαστοκυττάρων και των ηωσινοφίλων με τα ανοσοσυμπλέγματα IgE-αντιγόνου^{5,25}.

Η παρούσα *in vivo* μελέτη νεαρών ασθματικών με ήπιο ατοπικό άσθμα οι οποίοι βρίσκονται σε ασυμπτωματική φάση της νόσου τους και υπό αγωγή με εισπνεόμενα στεροειδή, δείχνει ότι η βραχύχρονη χορήγηση θεοφυλλίνης σε υποθεραπευτική δοσολογία ελαττώνει στατιστικά σημαντικά τα κυκλοφορούντα επίπεδα των ιντερλευκινών-4 και -5, ενώ η πρόσκαιρη διακοπή του φαρμάκου οδηγεί σε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων αυτών, μεταβολές που ενδεχομένως αντιπροσωπεύουν ανασταλτική δράση της θεοφυλλίνης στην σύνθεση αυτών των κυτταροκινών με άμεση άρση αυτής της ανασταλτικής επίδρασης όταν διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έρχονται σε συμφωνία με την άποψη που εκφράζεται τα τελευταία χρόνια ότι η θεοφυλλίνη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη/ανοσοτροποποιητική δράση σε δόσεις αρκετά χαμηλότερες από αυτές που θεωρούνται αναγκαίες για να εμφανισθεί η βρογχοδιασταλτική της δράση και ότι είναι πιθανό στο άμεσο μέλλον να χρησιμοποιηθεί η θεοφυλλίνη σε χαμηλή δοσολογία και σε συνδυασμό με τα εισπνεόμενα στεροειδή στην θεραπεία συντήρησης του άσθματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weinburger M, Hendeles L, Ahrens R. Pharmacological management of reversible obstructive airways disease. *Med Clin North Am* 1980, 65:579–613.
2. Persson CGA. Overview of effects of theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1986, 78:780–787.
3. Torphy TJ, Undem BJ. Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. *Thorax* 1991, 46:512–523.
4. Banner KH, Page CP. Theophylline and selective phosphodiesterase inhibitors as antiinflammatory drugs in the treatment of bronchial asthma. *Eur Respir J* 1995, 8:996–1000.
5. Holgate ST. Asthma: past, present and future. *Eur Respir J* 1993, 6:1507–1520.
6. Barnes PJ. Cyclic nucleotides and phosphodiesterases and airway function. *Eur Respir J* 1995, 8:457–462.
7. Schudt C, Tenor H, Hatzelmann A. PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs. *Eur Respir J* 1995, 8:1179–1183.
8. Aubier M, Barnes PJ. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors. *Eur Respir J* 1995, 8:347–348.
9. Zocchi MR, Pardi R, Gromo G, et al. Theophylline induces nonspecific suppressor activity in human peripheral blood lymphocytes. *J Immunopharmacol* 1985, 7:217–234.
10. Yukawa T, Kroegel C, Chanez P, et al. Effect of theophylline and adenosine on eosinophil function. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140:327–333.
11. Louis RE, Radermecker MR. Substance P-induced histamine release from human basophils, skin and lung fragments: effect of nedocromil sodium and theophylline. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990, 92:329–333.
12. Dent G, Giembycz MA, Rabe KF, et al. Theophylline suppresses human alveolar macrophage respiratory burst through phosphodiesterase inhibition. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994, 10:565–572.
13. Tarayre JP, Aliaga M, Barbera M, et al. Pharmacological modulation of a model of bronchial inflammation after aerosol-induced active anaphylactic shock in conscious guinea pigs. *J Immunopharmacol* 1991, 13:349–356.
14. Banyard RE, Clay TP, Reynolds NJ, et al. Oral drug therapy in the guinea-pig asthma model. *Eur J Pharmacol* 1990, 183:2121–2128.
15. Sanjar S, Aoki S, Kristersson A, et al. Antigen challenge induces pulmonary airway eosinophil accumulation and airway hyperreactivity in sensitized guinea-pigs: the effect of antiasthma drugs. *Br J Pharmacol* 1990, 99:679–689.
16. Ward AJM, KcKenniff M, Evans JM, et al. Theophylline—an immunomodulatory role in asthma? *Am Rev Respir Dis* 1993, 147:518–523.
17. Venge P, Dahl R, Karlstrom R, et al. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one year double-blind trial with theophylline and two doses of inhaled budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 89:141–145.
18. Sullivan PJ, Bekir S, Jaffar Z, et al. The effects of low-dose theophylline on the bronchial wall infiltrate after antigen challenge. *Lancet* 1993, 343:1006–1008.
19. Jaffar Z, Sullivan P, Page CP, et al. Modulation of T-lymphocyte activity in atopic asthmatics by low-dose theophylline therapy. *Eur Respir J* 1994, 7:160S.
20. Brenner MR, Berkowitz R, Marshall N, et al. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988, 18:143–150.
21. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, et al. Immunomodulation by theophylline in asthma: demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, (in press)
22. Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994, 7:579–591.
23. Essayan DM, Kage Y, Sobotka A, et al. Modulation of allergen-induced cytokine gene expression and proliferation by phosphodiesterase inhibitors in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 91:254–259.
24. Muller KM, Jaunin F, Masoyue F, et al. Th2 cells mediate IL-4 dependent local tissue inflammation. *J Immunol* 1993, 150:5576–5584.
25. Del Prete GF, Maggi E, Parronchi P, et al. IL-4 is an essential co-factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T-cell clones and their supernatants. *J Immunol* 1988, 140:4193–4197.

Η διαβρογχική δια βελόνης αναρρόφηση στη σταδιοποίηση ασθενών με βρογχογενή καρκίνο

Κ. ΚΑΤΗΣ, Γ. ΚΟΤΡΟΓΙΑΝΝΗΣ, Ξ. ΤΣΙΑΦΑΚΗ, Θ. ΒΑΡΔΟΥΛΑΚΗΣ, Φ. ΚΑΨΙΜΑΛΗΣ, Κ. ΤΣΑΚΑΝΙΚΑ, Γ. ΣΙΔΕΡΗΣ, Φ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της προοπτικής αυτής μελέτης ήταν η αξιολόγηση του ρόλου της διαβρογχικής δια βελόνης αναρρόφησης (ΔΒΑ) στη σταδιοποίηση ασθενών με βρογχογενή καρκίνο. Μελετήθηκαν 76 ασθενείς μέσης ηλικίας 64 ετών που παρουσίαζαν ακτινογραφία θώρακα συμβατή με βρογχογενή καρκίνο και διόγκωση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων στην αξονική τομογραφία. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενδείξεις μεταστατικής νόσου ή με ευρήματα που δεν επέτρεπαν τη χειρουργική αντιμετώπιση. Η ΔΒΑ εφαρμοζόταν κατά την πρώτη ινοβρογχοσκόπηση πριν από κάθε άλλη διαγνωστική βρογχοσκοπική τεχνική. Δύο με τρεις παρακεντήσεις πραγματοποιούνταν σε σημεία της κύριας τρόπιδας ή της τραχείας, τα οποία καθορίζονταν με μετρήσεις που είχαν προηγηθεί στην αξονική τομογραφία. Η κυτταρολογική εξέταση της ΔΒΑ ήταν θετική για κακοήθεια στο 72% (55/76) των ασθενών. Η ΔΒΑ για τη διερεύνηση των υποτροπιδικών λεμφαδένων ήταν θετική στο 74% (41/55) των περιπτώσεων, ενώ για τη διερεύνηση των παρατραχειακών στο 67% (14/21). Η ΔΒΑ ήταν θετική στο 82% (46/56) των ασθενών που παρουσίαζαν παραμόρφωση της κύριας τρόπιδας ή της τραχείας κατά την ενδοσκόπηση και στο 45% (9/20) αυτών με φυσιολογική κύρια τρόπιδα ή τραχεία. Στο 26% (20/76) των ασθενών η ΔΒΑ ήταν η μόνη μέθοδος διάγνωσης. Από τους 21 ασθενείς με αρνητική ΔΒΑ δέκα είχαν μη-μικροκυτταρικό καρκίνο. Στη συνέχεια, αυτοί σταδιοποιήθηκαν χειρουργικά (μεσοθωρακοσκόπηση-μεσοθωρακοτομή) και διαπιστώθηκε ότι οι 8 είχαν ψευδώς αρνητικές παρακεντήσεις, ενώ οι 2 αληθώς αρνητικές. Η ευαισθησία της τεχνικής, που υπολογίστηκε μόνο στους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο, ήταν 78% θεωρώντας όλες τις θετικές ΔΒΑ ως αληθώς θετικές. Υποψία ψευδώς θετικής παρακέντησης δεν υπήρξε σε καμία περίπτωση. Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές επιπλοκές εκτός από μικρή αιμορραγία στο σημείο της παρακέντησης. Η ΔΒΑ των μεσοθωρακικών λεμφαδένων αποτελεί μία ασφαλή και πολύτιμη τεχνική σταδιοποίησης σε ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο και αδενοπάθεια του μεσοθωράκιου που διαπιστώνεται με την αξονική τομογραφία θώρακα.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (2): 82-88

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί σήμερα την πιο συχνή και την πιο θανατηφόρα νεοπλασματική νόσο. Οι περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με βρογχογενή καρκίνο είναι τη στιγμή της διάγνωσης ανεγχείρητες για διάφορους λόγους, που περιλαμβάνουν την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, τον μη ευνοϊκό ιστολογικό τύπο (μικροκυτταρικός καρκίνος) και την επέκταση της νόσου στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες. Η ακριβής σταδιοποίηση ασθενών με υπόνοια προσβολής των αδένων του μεσοθωράκιου αποτελεί επιτακτική ανάγκη, προκειμένου να αναγνωρισθεί ο σχετικά μικρός αριθμός των ατόμων που θα ωφεληθούν από τη χειρουργική επέμβαση. Σκόπιμο θα ήταν οι ασθενείς αυτοί να αποφύγουν τη νοσηρότητα, τη θνητότητα και το κόστος της χειρουργικής σταδιοποίησης, αλλά οι συνήθεις μη χειρουργικές τεχνικές ανίχνευσης της αδενοπάθειας του μεσοθωράκιου δεν είναι αρκετά αξιόπιστες.

Η ακτινογραφία θώρακα (ΑΘ) και η απλή τομογραφία είναι δυνατόν να παραπλανήσουν σε ό,τι αφορά στη διάγνωση της προσβολής του μεσοθωράκιου¹, ενώ η αξονική τομογραφία (ΑΤ) θώρακα, παρά το ότι είναι αρκετά ευαίσθητη, παρουσιάζει σημαντική συχνότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, αφού δεν έχει τη δυνατότητα να διακρίνει μεταξύ της φλεγμονώδους και της νεοπλασματικής αιτίας διόγκωσης των μεσοθωρακικών λεμφαδένων²⁻⁵. Η μεσοθωρακοσκόπηση αποτελεί σήμερα τη συνήθη χειρουργική μέθοδο για τη σταδιοποίηση του βρογχογενή καρκίνου. Υπάρχουν, όμως, ομάδες λεμφαδένων (υποτροπιδικοί, πρόσθιοι μεσοθωρακικοί και υποαορτικοί) που, λόγω της ανατομικής τους θέσης, παρουσιάζουν μεγάλη δυσκολία στην προσπέλασή τους με την τεχνική αυτή, γεγονός που οδηγεί σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα^{6,7}.

Η διαβρογχική δια βελόνης αναρρόφηση (ΔΒΑ) ή Tranbronchial Needle Aspiration (TBNA), όπως έχει επικρατήσει διεθνώς, χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια για τη δειγματοληψία μεσοθωρακικών και πυλαίων λεμφαδένων⁸⁻¹⁹. Η τεχνική αυτή, που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τον Schierpati²⁰ με το άκαμπτο βρογχοσκόπιο και πιο πρόσφατα από τον Wang και συν.⁸⁻¹¹ με το ινοβρογχοσκόπιο, προσφέρει μία πιο απλή και λιγότερο επεμβατική μέθοδο για την ανίχνευση της κακοήθους προσβολής των αδένων του μεσοθωράκιου.

Σχεδιάσαμε την προοπτική αυτή μελέτη με σκοπό την εκτίμηση του ρόλου της διαβρογχικής δια βελόνης αναρρόφησης στη σταδιοποίηση ασθενών με βρογχογενή καρκίνο που παρουσίαζαν και διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωράκιου στην αξονική τομογραφία θώρακα.

Ασθενείς και μέθοδος

Η διαβρογχική δια βελόνης αναρρόφηση (ΔΒΑ) εφαρμόστηκε σε 248 ασθενείς, στο Βρογχολογικό Εργαστήριο του Σισμανόγλειου Γ.Π.Ν. Αθηνών, από τον Απρίλιο του 1991 μέχρι το Δεκέμβριο του 1995. Στους 76 απ' αυτούς (71 άνδρες, 5 γυναίκες), μέσης ηλικίας 64 ετών, η εξέταση πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διαγνωστικής βρογχοσκόπησης για υποψία βρογχογενή καρκίνου, με σκοπό τη σταδιοποίηση του μεσοθωράκιου. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης παρουσίαζαν ακτινογραφία θώρακα (ΑΘ) συμβατή με βρογχογενή καρκίνο και επιπλέον διόγκωση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων στην αξονική τομογραφία θώρακα. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με ενδείξεις μεταστατικής νόσου ή άλλα ευρήματα (όγκος σε απόσταση μικρότερη των 2 εκ. από την κύρια τρόπιδα, κακοήθης πλευριτική συλλογή, κ.ά.) που δεν επέτρεπαν τη χειρουργική αντιμετώπιση. Ως διογκωμένοι λεμφαδένες στην αξονική τομογραφία (ΑΤ) θώρακα (που γινόταν με έγχυση σκιαγραφικού υλικού) χαρακτηρίζονταν αυτοί που είχαν διάμετρο μεγαλύτερη του 1 εκ. Η ανίχνευση και ο ακριβής εντοπισμός των διογκωμένων λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο γινόταν σε συνεργασία με τον ακτινολόγο που συμμετείχε στη μελέτη, χρησιμοποιώντας την κορυφή της κύριας τρόπιδας ως σημείο αναφοράς. Η κύρια τρόπιδα, με βάση τα ενδοσκοπικά ευρήματα, χαρακτηριζόταν ως φυσιολογική ή παραμορφωμένη (διευρυσμένη), ενώ η τραχεία στο σημείο της παρακέντησης περιγραφόταν ως φυσιολογική ή παραμορφωμένη (εξωτερική πίεση). Ασθενείς με ενδοσκοπικά ορατό όγκο ή διηθημένο βλεννογόνο στο επιλεγμένο σημείο παρακέντησης εξαιρούνταν από τη μελέτη. Στη μελέτη μας θεωρούνταν αρνητικά δείγματα ΔΒΑ ύποπτα για κακοήθεια. Για την εφαρμογή της ΔΒΑ χρησιμοποιήσαμε δύο συστήματα ανασυρόμενων βελονών: 1) βελόνη διπλού αυλού, μήκους 1,3 εκ. και εύρους 21G (Olympus NA-1c) στα πρώτα 39 περιστατικά, και 2) βελόνη μονού αυλού, μήκους 1,5 εκ. και εύρους 20G (Mill-Rose W 220-1) στα υπόλοιπα 37.

Η διαβρογχική αναρρόφηση εφαρμόζονταν κατά την πρώτη, διαγνωστική βρογχοσκόπηση, πριν από κάθε άλλη βρογχοσκοπική τεχνική (ψήκτρα, βιοψία, βρογχική έκπλυση), ώστε να αποφευχθεί η διασπορά κακοήθων κυττάρων από την πρωτοπαθή εστία στην περιοχή της παρακέντησης. Δύο με τρεις παρακεντήσεις πραγματοποιούνταν με τη βελόνη σε σημεία της κύριας τρόπιδας ή της τραχείας τα οποία καθορίζονταν με μετρήσεις που είχαν προηγηθεί στην ΑΤ θώρακα. Ακολουθούσε επίστρωση του υλικού που συλλεγόταν στη βελόνη σε αντικειμενοφόρες πλάκες, μονιμοποίηση και κυτταρολογική εξέταση. Στη συνέχεια και ανάλογα με την εμφάνιση της πρωτο-

παθούς βλάβης, γινόταν συλλογή υλικού με ψήκτρα, βιοψία και βρογχική έκπλυση.

Οι διατροπιδικές παρακεντήσεις για τη δειγματοληψία υποτροπιδικών λεμφαδένων εφαρμόζονταν χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία, καθώς η τεχνική δεν απαιτεί κάμψη του ινοβρογχοσκόπιου. Αντίθετα, οι διατραχειακές αναρροφήσεις για τη δειγματοληψία των παρατραχειακών λεμφαδένων μερικές φορές παρουσίαζαν δυσκολία, καθώς η κάμψη που απαιτείται από το βρογχοσκόπιο μέσα στον αυλό της τραχείας δυσκολεύει την προώθηση της βελόνης μέσα από το τοίχωμά της. Αυτό το ξεπερνούσαμε, σχετικά εύκολα, ακολουθώντας τις σχετικές τεχνικές διατραχειακής αναρρόφησης που έχουν περιγραφεί από τον Wang^{21,22}.

Ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο στους οποίους η ΔΒΑ ήταν αρνητική, υποβάλλονταν στη συνέχεια σε μεσοθωρακοσκόπηση ή μεσοθωρακοτομή προκειμένου να ολοκληρωθεί η σταδιοποίηση. Αντίθετα, σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο και αρνητική ΔΒΑ δεν ακολουθούσε χειρουργική σταδιοποίηση αφού αυτοί θεωρούνταν ανεγχείρητοι. Η ευαισθησία, έτσι, της τεχνικής στη σταδιοποίηση του μεσοθωράκιου υπολογίστηκε μόνο σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο, θεωρώντας όλα τα θετικά αποτελέσματα ως αληθώς θετικά. Για τον υπολογισμό της ευαισθησίας χρησιμοποιήθηκε ο τύπος: % ευαισθησία = αληθώς θετικές / αληθώς θετικές + ψευδώς αρνητικές Χ 100.

Αποτελέσματα

Στη μελέτη αυτή περιελήφθησαν εβδομήντα έξι ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο και διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωράκιου στην ΑΤ θώρακα. Η κυτταρολογική εξέταση της ΔΒΑ ήταν θετική για κακοήθεια στο 72% (55/76) των ασθενών. Στους 28 από αυτούς διαγνώστηκε μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα (πλακώδες σε 13, αδενοκαρκίνωμα σε 10, αδιαφοροποίητο μεγαλοκυτταρικό σε 5) και μικροκυτταρικό στους υπόλοιπους 27 ασθενείς. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Η ΔΒΑ ήταν θετική σε 41 από 55 (74%) ασθενείς στους οποίους η εξέταση έγινε για τη διερεύνηση υποτροπιδικών λεμφαδένων και σε 14 από 21 (67%) ασθενείς στους οποίους η εξέταση έγινε για τη διερεύνηση παρατραχειακών λεμφαδένων (πίνακας 2). Στους πρώτους 39 ασθενείς η ΔΒΑ πραγματοποιήθηκε με τη βελόνη Olympus, ενώ στους υπόλοιπους 37 με τη βελόνη Mill-Rose. Αντικαταστήσαμε την πρώτη βελόνη με τη δεύτερη στην προσπάθειά να πετύχουμε τα πιο καλά αποτελέσματα από την παρακέντηση των παρατραχειακών λεμφαδένων, αφού τα χαρακτηριστικά της Mill-Rose την καθιστούν πιο

Πίνακας 1. Διαβρογχική δια βελόνης αναρρόφηση (ΔΒΑ) – Ιστολογικοί τύποι.

	Μη-μικροκυτταρικό	Μικροκυτταρικό	Σύνολο
	No (%)	No (%)	No (%)
Θετική ΔΒΑ	28 (74%)	27 (71%)	55 (72%)
Αρνητική ΔΒΑ	10 (26%)	11 (29%)	21 (28%)
Σύνολο	38	38	76

Πίνακας 2. Διαγνωστικό εύρος διαβρογχικής δια βελόνης αναρρόφησης (ΔΒΑ) σύμφωνα με την ομάδα των λεμφαδένων που παρακεντήθηκαν.

	Olympus	Mill-Rose	Σύνολο (%)
	Υποτροπιδικοί	22/30 (73%)	19/25 (76%)
Παρατραχειακοί	4/9 (44%)	10/12 (83%)	14/21 (67%)
Σύνολο	26/39 (67%)	29/37 (78%)	55/76 (72%)

καταλληλότερη για διατραχειακές αναρροφήσεις. Πράγματι, το διαγνωστικό εύρος των διατραχειακών αναρροφήσεων βελτιώθηκε θεαματικά (83% από 44%), ενώ δεν επηρεάστηκε το διαγνωστικό εύρος των διατροπιδικών.

Όταν στα σημεία που είχαν επιλεγεί για παρακέντηση, η κύρια τρόπιδα ή η τραχεία παρουσίαζαν παραμόρφωση (διεύρυνση ή εξωτερική πίεση, αντίστοιχα), η ΔΒΑ ήταν θετική στο 82% (46/56), ενώ όταν η κύρια τρόπιδα ή η τραχεία είχαν φυσιολογική εμφάνιση, η ΔΒΑ ήταν θετική στο 45% (9/20) των περιπτώσεων (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Διαγνωστικό εύρος διαβρογχικής δια βελόνης αναρρόφησης (ΔΒΑ) σύμφωνα με την ενδοσκοπική εμφάνιση της κύριας τρόπιδας ή της τραχείας

Εμφάνιση	% θετικών ΔΒΑ
Τρόπιδα ή τραχεία παραμορφωμένη*	82% (46/56)
Τρόπιδα ή τραχεία φυσιολογική	45% (9/20)
Σύνολο	72% (55/76)

Διεύρυνση κύριας τρόπιδας, εξωτερική πίεση τραχείας

Η ΔΒΑ ήταν η μόνη μέθοδος διάγνωσης στο 26% (20/76) των ασθενών. Σε κανέναν από τους 20 αυτούς ασθενείς δεν διαπιστώθηκε κατά την ενδοσκόπηση έκδηλη ενδοβρογχική βλάβη (ορατός ενδοβρογχικός όγκος, βλεννογόνια διήθηση, στένωση στομίου βρόγχου λόγω εξωτερικής πίεσης > 30%).

Η ΔΒΑ ήταν αρνητική σε 21 ασθενείς, σε 11 από τους οποίους διαγνώστηκε μικροκυτταρικό καρκίνωμα και σε 10 μη-μικροκυτταρικό. Οι τελευταίοι, στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε μεσοθωρακοσκόπηση (ένια) ή μεσοθωρακοτομή (έννας), προκειμένου να ελεγχθεί το αποτέλεσμα της ΔΒΑ. Διαπιστώθηκε ότι, οι οκτώ από τους δέκα είχαν ψευδώς αρνητικές παρακέντησεις, ενώ οι δυο αληθώς αρνητικές. Οι ένδεκα

ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο και αρνητική ΔΒΑ δεν σταδιοποιήθηκαν χειρουργικά αφού θεωρήθηκαν ανεγχείρητοι. Η ευαισθησία, έτσι, της τεχνικής υπολογίστηκε μόνο στους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο και έφτασε στο 78%, θεωρώντας όλες τις θετικές παρακεντήσεις (28) ως αληθώς θετικές. Υποψία ψευδώς θετικής παρακέντησης δεν υπήρξε σε καμία περίπτωση. Τρεις ασθενείς, δυο με πλακώδες καρκίνωμα και ένας με αδενοκαρκίνωμα, από τους 28, για λόγους που δεν αφορούσαν το πρωτόκολλο, υποβλήθηκαν και σε μεσοθωρακοσκόπηση η οποία επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα της ΔΒΑ.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπλοκές από την εφαρμογή της ΔΒΑ. Η μικρή αιμορραγία στο σημείο της παρακέντησης που παρουσιάστηκε στις περισσότερες περιπτώσεις, σταματούσε χωρίς ειδικούς χειρισμούς.

Συζήτηση

Η διαβρογχική δια βελόνης αναρρόφηση (ΔΒΑ) των μεσοθωρακικών λεμφαδένων χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Schiappati το 1958²⁰, με το μεταλλικό βρογχοσκόπιο, σε ασθενείς με υποψία βρογχογενή ή οισοφαγικού καρκίνου. Στη συνέχεια, διάφοροι ερευνητές επιβεβαίωσαν τη χρησιμότητα και την ασφάλεια της ΔΒΑ και επεσήμαναν ότι μια φυσιολογική, κατά την ενδοσκόπηση, τρόπιδα δεν αποκλείει την πιθανότητα υποτροπιδικής ή παρατραχειακής νόσου²²⁻²⁴. Παρόλα αυτά η ΔΒΑ δεν έτυχε τότε ευρείας εφαρμογής για διάφορους λόγους, με πιο σημαντικών ότι η επιτυχής εφαρμογή της εξέτασης απαιτούσε γνώση και εμπειρία στην πρακτική της βρογχοσκόπησης με το μεταλλικό βρογχοσκόπιο.

Το ενδιαφέρον για τη ΔΒΑ αναζωπυρώθηκε το 1981, όταν ο Wang⁸ κατασκεύασε μία βελόνη 22-gauge που είχε τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί μέσω του ινοβρογχοσκόπιου. Από τότε έχουν δημοσιευθεί, πολλές μελέτες που αναφέρονται στο ρόλο της ΔΒΑ στη διάγνωση (περιφερικοί πνευμονικοί όζοι, περιβρογχικές μάζες, νεκρωτικές ενδοβρογχικές αλλοιώσεις) και στη σταδιοποίηση του βρογχογενή καρκίνου^{25-28, 12, 13, 15-19}.

Το 1983, ο Wang και συν.¹¹ εκτίμησαν πρώτοι τη συμβολή της ΔΒΑ, με βελόνη 22-gauge, στη σταδιοποίηση 39 ασθενών με βρογχογενή καρκίνο. Η κυτταρολογική εξέταση του υλικού της αναρρόφησης ήταν θετική για κακοήθεια σε 19 ασθενείς (49%), ενώ σε έξι ασθενείς η εξέταση ήταν ψευδώς θετική. Η ολική ευαισθησία της ΔΒΑ ως μεθόδου σταδιοποίησης έφτασε στο 76%. Όλες οι θετικές παρακεντήσεις θεωρήθηκαν αληθώς θετικές χωρίς να γίνει περαιτέρω σταδιοποίηση.

Οι Shure και Fedullo⁹ πραγματοποίησαν ΔΒΑ για

την ανίχνευση υποτροπιδικών λεμφαδένων, με βελόνη 20-gauge, σε 110 αλληπάλληλους ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο. Η κυτταρολογική εξέταση των διατροπιδικών αναρροφήσεων ήταν θετική στο 16% των ασθενών, ενώ δεν υπήρξαν ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Η συχνότητα, όμως, των ψευδώς αρνητικών αναρροφήσεων δεν προσδιορίστηκε, ενώ ο ρόλος της αξονικής τομογραφίας (ΑΤ) θώρακα δεν αξιολογήθηκε.

Ο Schenk και συν.¹⁰ το 1986, εφάρμοσαν ΔΒΑ σε 88 ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο και διόγκωση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων που είχε διαπιστωθεί με την ΑΤ θώρακα. Με τη χρήση βελόνης Wang 22-gauge, η συνολική ευαισθησία της τεχνικής έφτασε στο 50% και η ειδικότητα στο 96%. Προκειμένου να εκτιμηθεί η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της προοπτικής αυτής μελέτης όλοι οι ασθενείς, με εξαίρεση εκείνων με μικροκυτταρικό καρκίνο, σταδιοποιήθηκαν στη συνέχεια και χειρουργικά.

Το 1993, ο Utz και συν.¹⁵ μελέτησαν αναδρομικά 88 ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο στους οποίους είχαν πραγματοποιήσει διατροπιδική αναρρόφηση. Το αποτέλεσμα της εξέτασης ήταν θετικό για κακοήθεια στο 36% των περιπτώσεων. Η ΔΒΑ ήταν η μοναδική ένδειξη μη εγχειρησιμότητας και στους 20 ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο και η μόνη μέθοδος διάγνωσης στο 42% των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο.

Στην προοπτική μελέτη μας, η ΔΒΑ ήταν θετική για κακοήθεια στο 72% των περιπτώσεων. Είκοσι οκτώ από τους ασθενείς αυτούς είχαν μη-μικροκυτταρικό καρκίνο και 27 μικροκυτταρικό. Η ΔΒΑ ήταν η μοναδική ένδειξη μη εγχειρησιμότητας και στους 28 ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να αποφύγουν περαιτέρω χειρουργικές τεχνικές σταδιοποίησης, αφού όλες οι θετικές ΔΒΑ στη μελέτη μας θεωρήθηκαν αληθώς θετικές. Μόνο τρεις από τους 28 ασθενείς, για λόγους ανεξάρτητους από τους σκοπούς της μελέτης αυτής, υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε μεσοθωρακοσκόπηση, που επιβεβαίωσε το θετικό αποτέλεσμα της ΔΒΑ. Ο Wang και συν.¹¹ εφάρμοσαν την ίδια τακτική και δεν υπέβαλαν τους ασθενείς σε περαιτέρω σταδιοποίηση. Οι Shure και Fedullo⁹ δεν διαπίστωσαν ψευδώς θετικά αποτελέσματα στη μελέτη τους στην οποία όλοι οι ασθενείς¹⁶ με θετικές διατροπιδικές αναρροφήσεις υποβλήθηκαν και σε χειρουργική σταδιοποίηση. Ο Schenk και συν.¹⁰ ανέφεραν 38% συχνότητα ψευδώς θετικών ΔΒΑ (δυο από τους 52 ασθενείς) όταν όλοι οι ασθενείς της μελέτης τους, με εξαίρεση αυτούς με μικροκυτταρικό καρκίνο, σταδιοποιήθηκαν και χειρουργικά. Σε άλλες μελέτες έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αναρροφήσεις, σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται ευμεγέθης όγκος στον εγγύς αεραγωγό (διάμεσος βρόγχος και στις

δύο περιπτώσεις)^{29,30}.

Σε κανένα ασθενή της μελέτης μας δεν υπήρξε υποψία ψευδώς θετικής ΔΒΑ. Τα ψευδώς θετικά δείγματα, τα οποία οφείλονται στη διασπορά νεοπλασματικών κυττάρων από τον πρωτοπαθή καρκίνο (που βρίσκεται στους περιφερικούς αεραγωγούς) στην τραχεία, δεν φαίνεται να αποτελούν σημαντικό πρόβλημα. Ένα δείγμα ΔΒΑ πρέπει να θεωρείται ψευδώς θετικό, εφ' όσον περιέχει άφθονα κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα και αραιά νεοπλασματικά κύτταρα και λεμφοκύτταρα³¹. Η συχνότητα, ωστόσο, των ψευδώς θετικών αναρροφήσεων είναι πολύ μικρή, εφόσον η ΔΒΑ εφαρμοστεί πριν από την ψήκτρα, τη βιοψία και τη συλλογή βρογχικών εκκρίσεων^{10,29,30}.

Τα ψευδώς αρνητικά δείγματα δεν δημιουργούν σημαντικό ζήτημα, εφόσον οι ασθενείς με αρνητική ΔΒΑ υποβάλλονται στη συνέχεια σε χειρουργική σταδιοποίηση. Ο Schenk και συν.¹⁰ ανέφεραν 50% συχνότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ΔΒΑ που έγινε για τη σταδιοποίηση ασθενών με βρογχογενή καρκίνο. Η μελέτη των Shure και Fedullo⁹ δεν εκτίμησε τη συχνότητα των ψευδώς αρνητικών δειγμάτων, αφού οι ασθενείς με αρνητική ΔΒΑ δεν υποβλήθηκαν σε περαιτέρω χειρουργική σταδιοποίηση.

Στη μελέτη αυτή, όλοι οι ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο και αρνητική ΔΒΑ (δέκα) υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε χειρουργική σταδιοποίηση, από την οποία διαπιστώθηκε ότι, οκτώ ασθενείς είχαν ψευδώς αρνητική αναρρόφηση, και δύο αληθώς αρνητική. Τα κυτταρολογικά δείγματα της ΔΒΑ και στους δύο ασθενείς παρουσίαζαν αφθονία λεμφοκυττάρων, γεγονός που αποτελούσε από την αρχή ένδειξη επάρκειας του δείγματος³¹. Έτσι, η ευαισθησία, της ΔΒΑ στους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο έφτασε στο 78%.

Το διαγνωστικό εύρος της ΔΒΑ, για τη διερεύνηση των υποτροπιδικών λεμφαδένων ήταν 74%, ενώ για τη δειγματοληψία των παρατραχειακών λεμφαδένων 67%. Σε ό,τι αφορά τους παρατραχειακούς λεμφαδένες, η βελόνη Mill-Rose παρουσίασε διαγνωστικό εύρος εντυπωσιακά μεγαλύτερο από αυτό της Olympus (83% έναντι 44%). Η σημαντική αυτή διαφορά αποδίδεται μερικώς στο γεγονός ότι η βελόνη Mill-Rose είναι πιο κατάλληλη για την παρακέντηση παρατραχειακών λεμφαδένων. Εκτός από αυτό, η εμπειρία που αποκτήθηκε από την εφαρμογή των διατραχειακών αναρροφήσεων στο μεταξύ χρονικό διάστημα, ασφαλώς βοήθησε στην αύξηση του διαγνωστικού εύρους της βελόνης Mill-Rose.

Υπήρξε συσχέτισμός μεταξύ παθολογικής στην εμφάνιση κύριας τρόπιδας ή τραχείας και θετικών αποτελεσμάτων ΔΒΑ. Η εξέταση ήταν θετική στο 45% των ασθενών με ενδοσκοπικά φυσιολογική εμφάνιση της κύριας τρόπιδας ή της τραχείας και στο

82% των ασθενών με διεύρυνση της κύριας τρόπιδας ή εξωτερική πίεση της τραχείας. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν συχνότητα θετικής ΔΒΑ 9%, 33% και 35% σε ασθενείς με φυσιολογική κύρια τρόπιδα ή τραχεία και 38%, 43% και 71% αντίστοιχα, σε ασθενείς με παραμορφωμένη τρόπιδα ή τραχεία^{9,11,15}. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι, η ΔΒΑ αποτελεί και πολύτιμη μέθοδο για τη διάγνωση του βρογχογενή καρκίνου, στις περιπτώσεις που αυτός δεν παρουσιάζεται με ορατή ενδοσκοπικά βλάβη. Πράγματι, σε κανέναν από τους 20 ασθενείς μας, που διαγνώστηκαν μόνο με τη ΔΒΑ, δεν υπήρχε ενδοβρογχική αλλοίωση.

Παρά το ότι η διαβρογχική αναρρόφηση με κυτταρολογική βελόνη έχει τη δυνατότητα της διάγνωσης και σταδιοποίησης του βρογχογενή καρκίνου, ορισμένα νοσήματα, όπως τα λεμφώματα και ειδικές καλοήθεις καταστάσεις (π.χ. σαρκοείδωση), απαιτούν ιστολογικό δείγμα προκειμένου να διαγνωσθούν. Για να ξεπεραστεί η αδυναμία αυτή της μεθόδου, τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί η τεχνική της ΔΒΑ με ιστολογική βελόνη. Ο Wang και συν.¹⁶ με τη χρήση ιστολογικής βελόνης, έλαβαν ιστολογικό δείγμα και διέγνωσαν 21 από τους 25 ασθενείς της μελέτης τους. Παράλληλα, η εφαρμογή της ΔΒΑ με ιστολογική βελόνη αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου στη σταδιοποίηση του βρογχογενή καρκίνου, αφού εκτός του κυτταρολογικού υπάρχει και η δυνατότητα λήψης και ιστολογικού δείγματος. Ο Schenk και συν.¹⁹ συνέκριναν το διαγνωστικό εύρος της κυτταρολογικής (22-gauge) και της ιστολογικής βελόνης (19-gauge) στη σταδιοποίηση του βρογχογενή καρκίνου και διαπίστωσαν σημαντική αύξηση της ευαισθησίας της τεχνικής, από το 53% στο 85% αντίστοιχα.

Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες⁸⁻¹⁹ η ΔΒΑ είναι ασφαλής. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπλοκές στους ασθενείς της μελέτης από την εφαρμογή της τεχνικής. Η μικρής ποσότητας αιμορραγία στο σημείο της παρακέντησης, που παρουσιάστηκε στους περισσότερους ασθενείς, σταματούσε μόνη της χωρίς ειδικούς χειρισμούς. Δεν παρατηρήθηκε πνευμοθώρακας σε κανέναν ασθενή.

Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν εκείνα προηγούμενων μελετών. Η διαβρογχική διαβελόνης αναρρόφηση αποτελεί μια ευαίσθητη μέθοδο στη σταδιοποίηση ασθενών με βρογχογενή καρκίνο. Σημαντικό πλεονέκτημά της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι μπορεί να εφαρμοστεί κατά τη διάρκεια της αρχικής διαγνωστικής βρογχοσκόπησης και πιο σημαντικό ότι έχει τη δυνατότητα να ελαττώσει τη χρήση ή ακόμη και να αντικαταστήσει τις χειρουργικές τεχνικές, όπως η μεσοθωρακοτομή, η μεσοθωρακοτομή και η ανοικτή θωρακοτομή στη διάγνωση και σταδιοποίηση του βρογχογενή καρκίνου.

Συμπερασματικά, η ΔΒΑ αποτελεί πολύτιμη και

ασφαλή τεχνική για τη διερεύνηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων. Πιστεύουμε ότι, πρέπει να εφαρμόζεται ως αρχική μέθοδος σταδιοποίησης σε όλους

τους ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο που παρουσιάζουν και αδενοπάθεια του μεσοθωράκιου στην αξονική τομογραφία θώρακα.

Summary

Transbronchial needle aspiration in staging patients with bronchogenic carcinoma

K. Katis, G. Kotroyannis, X. Tsiafaki, Th. Vardoulakis, F. Kapsimalis, K. Tsakanika, G. Sideris, F. Apostolopoulou

We carried out this prospective study to determine the value of transbronchial needle aspiration (TBNA) in the mediastinal staging of patients with bronchogenic carcinoma. The study group consisted of 76 patients (mean age 64) with chest X-ray films suggestive of lung cancer and evidence of mediastinal adenopathy on computerized tomography. No patient with evidence of metastatic disease or other factors suggesting nonresectability was included. TBNA was performed during the first bronchoscopy, prior to other bronchoscopic procedures. Two to three aspirates were obtained from each anatomic site corresponding to mediastinal adenopathy on the computerized tomography. Needle insertion was guided by measurements taken from the computerized tomography scan using the main carina as a reference point. Subcarinal node aspirates were positive in 41 of 55 patients (74%), while paratracheal were positive in 14 of 21 patients (6%). The overall yield of TBNA was 72% (55 of 76). A positive result correlated with an abnormal bronchoscopic appearance of the main carina or trachea. In 26% of our patients (20 of 76) TBNA was the only diagnostic procedure. Of the 21 patients with negative TBNA cytology, 10 had non-small cell carcinoma. Those patients underwent surgical staging (mediastinoscopy–mediastinotomy) which proved that two of them had true negative aspirates. The sensitivity of TBNA was 78% in patients with non-small cell carcinoma, regarding all positive aspirates as true positive. No serious complications were observed. In conclusion, TBNA of mediastinal nodes is a safe and valuable staging procedure that should be performed in all patients with bronchogenic carcinoma and evidence of mediastinal adenopathy on chest computerized tomography.

Key words: bronchogenic carcinoma, TBNA

PNEUMON 1996, 9 (2): 82–88

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Versteegh RM, Swierenga J. Bronchoscopic evaluation of the operability of pulmonary carcinoma. Acta Otolaryngol 1963, 56:603–611.
2. Osborne DR, Korobkin M, Ravin CE, Putman CE, Wolf WG, Sealy WC, et al. Comparison of plain radiography, conventional tomography and computed tomography in detecting intrathoracic lymph node metastases from lung carcinoma. Radiology 1982, 142:157–161.
3. Ekholm S, Albrechtsson U, Kugelberg J, Tylan V. Computed tomography in preoperative staging of bronchogenic carcinoma. J Comput Assist Tomogr 1980, 4:63–765.
4. Richey HM, Matthews JI, Helsel RA, Cable H. Thoracic CT scanning in the staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1984, 85:218–221.
5. Ratto GB, Mereu C, Motta G. The prognostic significance of preoperative assessment of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. Chest 1988, 93:807–813.
6. Hashim SW, Bane AW, Geha AS. The role of mediastinoscopy and mediastinotomy in lung cancer. Clin Chest Med 1982, 3:353–359.
7. Carlens E, Larsson S. Mediastinotomy in lung cancer. Semin Respir Med 1982, 3:176–183.
8. Wang KP, Marsh BR, Summer WR, Terry PB, Erosan YS, Baker RR. Transbronchial needle aspiration for diagnosis of lung cancer. Chest 1981, 80:48–50.
9. Shuer D, Fedullo PF. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1984, 86:693–696.
10. Schenk DA, Bower JA, Bryan CL, Currie RB, Spence TH, Duncan CA, et al. Transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma. Am Rev Respir Dis 1986, 134:146–148/
11. Wang KP, Brower R, Haponik EF, Segelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1983, 84:571–576.
12. Harrow EM, Oldenburg FA, Smith AM. Transbronchial aspiration in clinical practice. Thorax 1985, 40:756–759.
13. Harrow EM, Oldenburg FA, Lingenfelter MS, Smith AM. Transbronchial needle aspiration in clinical practice: a 5 year experience. Chest 1989, 96:1268–1272.
14. Shure D. Transbronchial biopsy and needle aspiration. Chest 1989, 95:1130–1138.

15. Utz JP, Patel AM, Edell ES. The role of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1993, 104:1012–1016.
16. Wang KP. Flexible transbronchial needle aspiration biopsy for histological specimens. *Chest* 1985, 88:860–863.
17. Mehta AC, Kavuru MS, Meeker DP, Gephardt GM, Nunez C. Transbronchial needle aspiration for histology specimens. *Chest* 1989, 96:1228–1232.
18. Schenk DA, Strollo PJ, Pickard JS, Santiago RM, Weber CA, Jackson CV, et al. Utility of the Wang 18-gauge transbronchial histology needle in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1989, 96:272–274.
19. Schenk DA, Chambers SL, Dordak S, Komadina KH, Pickard JS, Strollo PJ, et al. Comparison of the Wang 19-gauge and 22-gauge needles in the mediastinal staging of lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147:1251–1258.
20. Schieppati E. Mediastinal lymph node puncture through the tracheal carina. *Surg Gynecol Obstet* 1958, 110:243–246.
21. Wang KP. Flexible bronchoscopy with transbronchial needle aspiration: biopsy for cytology specimens. In: *Biopsy Techniques in Pulmonary Disorders*. Wang KP (ed) 1st edition. Raven Press, New York, 1989, 63–71.
22. Wang KP. Transbronchial needle aspiration. How I do it. *Journal of Bronchoscopy* 1994, 1:63–68.
23. Fox RT, Lees WM, Shields TW. Transcarinal bronchoscopic needle biopsy. *Ann Thorac Surg* 1965, 1:92–96.
24. Bridgman AH, Duffield GD, Takaro T. An appraisal of newer diagnostic methods for intrathoracic lesions. *Dis Chest* 1968, 53:321–327.
25. Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration of peripheral masses. *Am Rev Respir Dis* 1983, 128:10901–10902.
26. Wang KP, Haponik EF, Britt EJ, Khouri N, Erosan Y. Transbronchial needle aspiration of peripheral pulmonary nodules. *Chest* 1984, 86:819–823.
27. Katis K, Inglesos E, Zachariadis E, Palamidis P, Paraskevopoulos I, Sideris G, Tamvacopoulou E, Apostolopoulou F, Rasidakis A. The role of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral lung masses or nodules. *Eur Respir J* 1995, 8:963–966.
28. Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of submucosal and peribronchial carcinoma. *Chest* 1985, 88:49–51.
29. Cropp AJ, DiMarco AF, Lankerani M. False – positive transbronchial needle aspiration in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984, 85:696–697.
30. Carlin BW, Harrell JH H, Fedullo PF. False – positive transbronchial needle aspirate in the evaluation of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140:1800–1802.
31. Baker JJ, Solanki PH, Schenk DA, Van Pelt C, Ramzy I. Transbronchial fine needle aspiration of the mediastinum. Importance of lymphocytes as an indicator of specimen adequacy. *Acta Cytologica* 1990, 34:517–423.

Η προσθήκη θεοφυλλίνης στη χημειοθεραπεία ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος

Κ. ΖΑΡΟΓΟΥΛΙΔΗΣ, Σ. ΖΑΧΑΡΟΥΛΗΣ, Ε. ΖΙΩΓΑΣ, Α. ΦΩΤΙΟΥ, Α. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗΣ, Β. ΣΤΕΡΓΙΟΥ, Χ. ΒΑΜΒΑΛΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γνωστό ότι οι μεθυλξανθίνες παρουσιάζουν συνέργεια με αντινεοπλασματικούς παράγοντες στην πρόκληση βλαβών του DNA. Σε *in vitro* μελέτες στο εργαστήριο μας, παρατηρήσαμε συνέργεια της θεοφυλλίνης με αντινεοπλασματικά φάρμακα σε καλλιέργειες κυττάρων από μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (ΜΚΠ). Προσθέσαμε με τυχαίο τρόπο στο χημειοθεραπευτικό σχήμα 37 ασθενών με ΜΚΠ (22 με περιορισμένη νόσο) θεοφυλλίνη, σε δόση 7,5 mg/kg βάρους ημερησίως, με τη μορφή δισκίων βραδείας αποδέσμευσης. Η ομάδα αυτή συγκρίθηκε με ομάδα 40 ασθενών με ΜΚΠ (27 με περιορισμένη νόσο) οι οποίοι έλαβαν το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα χωρίς την προσθήκη θεοφυλλίνης. Οι δύο ομάδες παρουσίασαν παρόμοια ποσοστά απάντησης στη θεραπεία (97% και 90%, αντίστοιχα). Ωστόσο το ποσοστό πλήρους ύφεσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα της θεοφυλλίνης (19/37 έναντι 11/40, $p < 0,05$). Η αιματολογική τοξικότητα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της θεοφυλλίνης, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση της συνέργειας. Η διάμεση επιβίωση ήταν συγκρίσιμη στις δυο ομάδες (πέντε ασθενείς της ομάδος της θεοφυλλίνης επιζούν ακόμη). Η θεοφυλλίνη ίσως αποδειχτεί ένας χρήσιμος υποβοηθητικός παράγων στην αντιμετώπιση του ΜΚΠ.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (2): 89-92

Η δράση των κυτταροστατικών φαρμάκων και της ιονίζουσας ακτινοβολίας στο κυτταρικό επίπεδο συνίσταται κυρίως σε βλάβη του DNA με τέτοιο τρόπο, ώστε τα κύτταρα να μη μπορούν πλέον να πολλαπλασιαστούν. Τα καρκινικά κύτταρα, όπως και όλα τα άλλα κύτταρα, έχουν την ικανότητα να επιδιορθώνουν βλάβες του DNA κυρίως με τη μέθοδο της εκτομής (excision repair). Οι τυχόν εναπομένουσες βλάβες του DNA προκαλούν ανταλλαγές χρωματίδων (sister chromatid exchanges, SCE).

Οι ξανθίνες παρουσιάζουν ποικιλία τροποποιητικών δράσεων σε κύτταρα θηλαστικών στα οποία

έχουν χορηγηθεί παράγοντες βλαπτικοί για το DNA¹. Έτσι η καφεΐνη μπορεί να αυξήσει σημαντικά την αντινεοπλασματική δράση διαφόρων αντικαρκινικών φαρμάκων, πιθανώς με παρεμπόδιση της επιδιόρθωσης του DNA, με συνέπεια τη σημαντική αύξηση της συχνότητας των SCE^{2-4,9,11,13}. Το ίδιο ισχύει και για άλλες μεθυλξανθίνες όπως η πεντοξυφυλλίνη^{10,12}. Επιπλέον φαίνεται ότι η θεοφυλλίνη έχει και κάποια αντικαρκινική δραστηριότητα από μόνη της⁵. Τη δράση αυτή της θεοφυλλίνης παρατηρήσαμε σε κυτταροκαλλιέργειες ανθρώπινου μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος που προμηθευτήκαμε από την Euro-

Λέξεις-κλειδιά:

Ξανθίνες, νεοπλάσματα πνεύμονος, χημειοθεραπεία.

Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ. και Catherine Griffiths Cancer Research Laboratory, Westminster Hospital, London, England

pean Collection of Animal Cell Cultures, συγκεκριμένα την σειρά COLO 668 oat cell, όπου η θεοφυλλίνη χρησιμοποιήθηκε είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικά φάρμακα (αδημοσίευστα στοιχεία). Η καφεΐνη έχει ήδη συγχωρηγηθεί με κλασικά σχήματα χημειοθεραπείας για τη θεραπεία νεοπλασμάτων τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ασθενείς^{10,14}.

Με βάση αυτές τις *in vitro* παρατηρήσεις προχωρήσαμε σε *in vivo* μελέτη για να εξετάσουμε τα πιθανά κλινικά οφέλη από την προσθήκη θεοφυλλίνης σε ασθενείς με ΜΚΠ που λάμβαναν κλασική χημειοθεραπεία.

Ασθενείς και μέθοδος

Μελετήσαμε συνολικά 87 μη προθεραπευμένους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος (ΜΚΠ). Όλοι οι ασθενείς είχαν δείκτη Karnofsky μεγαλύτερο του 70. Οι ασθενείς καταμετρήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Η Ομάδα 1 (44 ασθενείς με μέση ηλικία 61,5 έτη) έλαβε θεοφυλλίνη μαζί με χημειοθεραπεία (ΧΜΘ), ενώ η Ομάδα 2 (43 ασθενείς με μέση ηλικία 62,5 έτη) έλαβε μόνο ΧΜΘ. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της Ομάδας 1 έλαβαν, συγχρόνως με την ΧΜΘ, σκεύασμα θεοφυλλινικής χολίνης βραδείας αποδέσμευσης *per os* σε δόση που ισοδυναμούσε με 7,5 mg άνυδρης θεοφυλλίνης ανά kg βάρους σώματος την ημέρα, διαιρεμένο σε δύο λήψεις, συνεχώς και για όλη τη διάρκεια της ΧΜΘ. Τα επίπεδα της θεοφυλλίνης του πλάσματος μετρούνταν πριν από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας και η δόση τροποποιούνταν, όπου κρινόταν αναγκαίο, ώστε να διατηρούνται στο θεραπευτικό εύρος (10–20 ng/ml).

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα με καρβοπλατίνη 420 mg/m² [2]ΕΦ την 1η μέρα, ιφωσφαμίδη 3,5 g/m² [2]ΕΦ μαζί με Mesna την 1η μέρα και ετοποσίδη 200mg/m² από το στόμα την 1η–3η μέρα. Το σχήμα επαναλαμβάνονταν κάθε 28 μέρες για σύνολο 8 κύκλων.

Μετά την συμπλήρωση της χημειοθεραπείας αξιολογήθηκε η απόκριση σε 77 ασθενείς, 37 στην ομάδα θεοφυλλίνης (22 με περιορισμένη νόσο) και 40 στην ομάδα ελέγχου (27 με περιορισμένη νόσο). Τρεις ασθενείς στην ομάδα της θεοφυλλίνης δεν μπόρεσαν να ολοκληρώσουν την μελέτη λόγω γαστρικής

δυσφορίας που αποδόθηκε στο φάρμακο. Τέσσερις ασθενείς στην Ομάδα 1 και τρεις ασθενείς στην Ομάδα 2 δεν συμπεριλήφθηκαν στην αξιολόγηση διότι διέκοψαν την παρακολούθηση και θεραπεία στο τμήμα μας. Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO)¹⁵ μετά το πέρας του τρίτου κύκλου ΧΜΘ.

Αποτελέσματα

Η απάντηση στη θεραπεία φαίνεται στον Πίνακα 1. Ο συνολικός δείκτης πλήρους και μερικής απαντήσεως (*overall response rate*) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δυο ομάδες (97,3% και 90%, αντίστοιχα). Ωστόσο η συχνότητα πλήρους απαντήσεως (*complete response rate*) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της θεοφυλλίνης (19/37 έναντι 11/40, $p < 0,05$ με τη δοκιμασία χ^2).

Η αιματολογική τοξικότητα για όλους τους ασθενείς φαίνεται στον Πίνακα 2 και ήταν υψηλότερη για τους ασθενείς που έλαβαν θεοφυλλίνη και αφορούσε τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια ($p < 0,01$).

Η διάμεση επιβίωση ήταν υψηλότερη στην ομάδα της θεοφυλλίνης (11,5 έναντι 10 μήνες), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι κατά τον χρόνο της καταγραφής των δεδομένων αυτών πέντε ασθενείς από την ομάδα της θεοφυλλίνης ήταν ακόμη στη ζωή.

Συζήτηση

Παρά την απόκριση του ΜΚΠ στην χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή τη συνδυασμένη χρήση τους, η επιβίωση εξακολουθεί να είναι σχετικά χαμηλή (7–9 μήνες για την εκτεταμένη νόσο και 18 μήνες για την περιορισμένη¹⁶). Η χρήση νέων, πιο ισχυρών αντινεοπλασματικών παραγόντων έχει αυξήσει τη συχνότητα μερικής και/ή ολικής απόκρισης, αλλά η αύξηση αυτή δεν έχει οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της επιβιώσεως. Αντίθετα παρατηρήθηκε αύξηση της τοξικότητας των θεραπευτικών σχημάτων και επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Οι περισσότερες μελέτες που έγιναν μέχρι τώρα,

Πίνακας 1. Ποσοστά απαντήσεως στις δυο ομάδες (σε παρένθεση % αναλογία)

	Πλήρης	Μερική	Συνολική	Ουδεμία	Εξέλιξη νόσου
Ομάδα 1 (n=37)	19 (51,3)	17 (46,0)	36 (97,3)		1 (2,7)
Ομάδα 2 (n=40)	11 (27,5)	25 (62,5)	36 (90,0)	2 (5,0)	2 (5,0)

n=Αριθμός ασθενών

Πίνακας 2. Αιματολογική τοξικότητα ανά ομάδες ασθενών

	ΟΜΑΔΑ 1 (n = 37)	ΟΜΑΔΑ 2 (n = 40)	Επίπεδο σημαντικότητας
Μέσος αριθμός κύκλων ανά ασθενή	269 (7,3)	305 (7,6)	
Λευκοπενία†	38 (14%) (II=7, III=4,IV=2)	22 (7,2%) (II=6, III=3, IV=1)	p<0,01
Θρομβοκυτταροπενία†	15 (5,6%) (II=1, III=6, IV=2)	3 (1%) (III=2, IV=1)	p<0,01
Αναιμία†	78 (29%) (II=22, III=3)	98 (32%) (II=23, III=1)	N.S.

n=Αριθμός ασθενών, †Βαθμός κατά WHO, N.S.=Μη σημαντικό

in vitro και σε πειραματόζωα, έχουν δείξει συνεργική δράση ξανθινών και αντινεοπλασματικών παραγόντων τόσο στην καθυστέρηση της επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA όσο και στην αναστολή της αύξησης του όγκου⁶⁻⁸.

Συγκεκριμένα, έχει υποστηριχθεί ότι, η επιτυχής επιδιόρθωση του DNA πριν από την φάση S της κυτταρικής διαίρεσης προλαμβάνει τις SCE. Οι ξανθίνες παρεμβαίνουν στο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA μετά από τη βλάβη που προκαλεί η χημειοθεραπεία, με αποτέλεσμα τόσο την αύξηση των SCE όσο και την καθυστέρηση της διαίρεσης των κυττάρων^{12,13}. Μια άλλη υπόθεση είναι ότι οι ξανθίνες δρουν στη φάση G2 του κυτταρικού κύκλου και διεγείρουν τα κύτταρα προς μίτωση, πριν από την ολοκλήρωση της επιδιόρθωσης του DNA¹³. Τρίτη, τέλος, υπόθεση είναι ότι παρεμποδίζουν τη διεργασία επιδιόρθωσης του DNA με αναστολή της δράσης της πολυμεράσης

της πολυ-ADP-ριβόζης.

Η σημαντική αύξηση του ποσοστού πλήρους ύφεσης που παρατηρήσαμε στη μελέτη μας σε συνδυασμό με την αυξημένη αιματολογική τοξικότητα στην ομάδα της θεοφυλλίνης, υποδηλώνει ότι οι ξανθίνες εμφανίζουν κλινική δραστηριότητα παραπλήσια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε μελέτες in vitro και σε πειραματόζωα. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες τόσο για την επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών όσο και για τον καθορισμό του ιδανικού σχήματος χορήγησης της θεοφυλλίνης. Ένα πρόσθετο σημείο που χρειάζεται έρευνα είναι το ενδεχόμενο της αντικατάστασης των χημειοθεραπευτικών σχημάτων με σχήματα που θα περιλαμβάνουν μειωμένες δόσεις αντινεοπλασματικών φαρμάκων σε συνδυασμό με μη τοξικές δόσεις θεοφυλλίνης. Μια τέτοια προσέγγιση ίσως να περιορίσει τις σοβαρές τοξικές παρενέργειες της αντικαρκινικής θεραπείας.

Summary

The addition of theophylline to chemotherapy in patients with small cell lung cancer

K. Zarogoulidis, S. Zacharoulis, E. Ziogas, A. Photiou, A. Papagiannis, V. Stergiou, Ch. Vamvalis

Methylxanthines are known to act synergistically with antineoplastic agents in causing DNA damage. We have also observed in vitro synergism of theophylline with antineoplastic agents in small cell lung cancer (SCLC) cell cultures. We randomly added an oral slow release theophylline preparation at a dose of 7.5 mg/kg/day, to the chemotherapy regimen of 37 SCLC patients (22 with limited disease). This group was compared with a group of 40 patients (27 with limited disease) treated with the same chemotherapy regimen alone. Overall response rates were similar in the two groups (97% and 90% respectively). However, complete remission rates were significantly higher in the theophylline group (19/37 versus 11/40, p < 0,05). Hematological toxicity was higher in patients receiving theophylline and this enhances the possibility of synergism. Median survival was comparable in both groups, however 5 patients in the theophylline group are still alive. Theophylline may be a promising adjunctive therapy in SCLC. Further study is required to confirm its usefulness and efficacy.

Keywords: Xanthines, lung neoplasms, chemotherapy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neish WJP. Xanthines and cancer. Aberdeen University Press, 1988.
2. Gaudin D, Yielding KL. Response of a "resistant" plasmacytoma to alkylating agents and X-ray in combination with the excision repair inhibitors caffeine and chloroquine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969,131:1413-6.
3. Lowe JK, Henderson JF. Enhancement by caffeine of the growth inhibitory effect of antimetabolites in lymphoma L 5178 Y cells. *Biochem Pharmacol* 1977,26:1533-44.
4. Allen et al. Amplification of the antitumor activity of phleomycins and bleomycins in rats and mice with caffeine. *Cancer Research* 1985,45:2516-21.
5. Webb D, Braun W, Plescia OJ. Antitumor effects of polynucleotides and theophylline. *Cancer Research* 1972,32:1814-9.
6. Mourelatos D et al. Enhancement of cytogenetic damage and of antineoplastic effect by caffeine in Ehrlich ascites tumor cells treated with cyclophosphamide in vivo. *Cancer Research* 1988,48:1129-31.
7. Mourelatos D, Dozi-Vassiliades J, Granitsas A. Antitumor alkylating agents act synergistically with methylxanthines on induction of SCEs in human lymphocytes. *Mutation Res* 1982,104:243-7.
8. Domon M, Burton B, Porte A, Rauth AM. The interaction of caffeine with UV-light irradiated DNA. *Int J Radiat Biol* 1970,17:395-9.
9. Belizario JE, Tilly JL, Sherwood SW. Caffeine potentiates the lethality of tumour necrosis factor in cancer cells. *Br J Cancer* 1993,67:1229-35.
10. Teicher BA, Holden SA, Herman TS, Epelbaum R, Pardee AB, Dezube B. Efficacy of pentoxifylline as a modulator of alkylating agent activity in vitro and in vivo. *Anticancer Res* 1991,11:1555-60.
11. Ohsaki Y, Ishida S, Fujikane T, Akiba Y, Osanai S, Onodera S. Combination effect of caffeine and cisplatin on a cisplatin human lung cancer cell line. *Gan To Kagaku Ryoho* 1990,17:1339-43 (Japanese).
12. Petru E, Boike G, Servin BU. Potentiation of cisplatin cytotoxicity by methylxanthines in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990,116:431-3.
13. Lock RB, Galperina OV, Feldhoff RC, Rhodes LJ. Concentration-dependent differences in the mechanisms by which caffeine potentiates etoposide cytotoxicity in HeLa cells. *Cancer Res* 1994,54:4933-9.
14. Kelsen D, Hudis C, Niedzwiecki D, Dougherty J, Casper E, Botet J et al. A Phase III comparison trial of streptozotocin, mitomycin, and 5-fluorouracil with cisplatin, cytosine arabinoside, and caffeine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1991,68:965-9.
15. WHO recommended toxicity gradings. In: WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, World Health Organisation 1979.
16. Carney DN. Carboplatin/etoposide combination chemotherapy in the treatment of poor prognosis patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995,12 (suppl 3):77-83.

Επεμβατική σταδιοποίηση του τοπικά προχωρημένου σταδίου

ΤΖ. ΝΤΑΧΑΜΠΡΕ, Μ. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ακριβής καθορισμός της έκτασης του βρογχογενούς καρκίνου (σταδιοποίηση) είναι ουσιώδης διαδικασία για την επιλογή της πιο κατάλληλης θεραπείας. Η σταδιοποίηση έχει διπλό σκοπό: Πρώτο να αποφευχθούν οι άσκοπες θωρακοτομές και δεύτερο να μη στερηθούν μερικοί ασθενείς το ευεργετικό αποτέλεσμα της χειρουργικής θεραπείας. Η επεμβατική σταδιοποίηση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου γίνεται με τη μεσοθωρακοσκόπηση, τη μεσοθωρακοτομή, τη θωρακοσκόπηση και με διάφορους συνδυασμούς τους. Ασθενείς με έκδηλη νόσο στο μεσοθωράκιο που φαίνεται στην απλή ακτινογραφία ή με συμπτώματα από την τοπική επέκταση της νόσου προς το μεσοθωράκιο, δεν πρέπει να σταδιοποιούνται με αιματρές τεχνικές και πρέπει να αποκλειστούν από την χειρουργική θεραπεία. Ασθενείς των οποίων η αξονική τομογραφία δείχνει διόγκωση των λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο ή έχουν υπεζωκοτική συλλογή ή ο όγκος τους εντοπίζεται κεντρικά ή τέλος όταν υπάρχει υποψία μικροκυτταρικού καρκίνου, πρέπει να σταδιοποιούνται με μία ή περισσότερες από τις αιματρές τεχνικές.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (2): 93-99

Εισαγωγή

Ο βρογχογενής καρκίνος αποτελεί το πιο συχνό καρκίνωμα που προσβάλλει τον άνθρωπο, αναλογεί στο 20% των καρκίνων στον άνδρα και στο 11% των καρκίνων στις γυναίκες και συνεχίζει ουσιαστικά να είναι χειρουργική πάθηση, καθώς η επιβίωση των ασθενών σχετίζεται άμεσα με την εγχειρησιμότητα ή όχι του όγκου^{1,2}.

Η πρόγνωση και η θεραπεία του βρογχογενούς καρκίνου εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο, την έκταση της νόσου και την καρδιοαναπνευστική λειτουργία. Ο ακριβής καθορισμός της έκτασης της νόσου τόσο ενδοθωρακικά όσο και εξωθωρακικά (στα-

διοποίηση), είναι ουσιώδης διαδικασία για την επιλογή της πιο κατάλληλης θεραπείας και η σταδιοποίηση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αλάνθαστη επιλογή των ασθενών για θεραπευτική χειρουργική εκτομή.

Μετά από τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα ακολουθεί η διαδικασία της σταδιοποίησης, όπως προτάθηκε από τον Mountain το 1986, ανάλογα με τον όγκο (Tumor-T), τους λεμφαδένες (Nodes-N), και την παρουσία ή όχι απομετακρυσμένων μεταστάσεων (Metastases-M). Ο τρόπος αυτός της σταδιοποίησης είναι ο πλέον παραδεκτός διεθνώς και είναι γνωστός ως TNM System (πίνακες 1 και 2³).

Από τους ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα, περίπου 25% βρίσκονται στα στάδια I ή II, 25% στο στάδιο IIIa και IIIβ, ενώ οι υπόλοιποι έχουν διάσπαρτη νόσο και ανήκουν στο στάδιο IV⁴. Κύριος σκοπός της σταδιοποίησης είναι ο καθορισμός της έκτασης της νόσου έτσι ώστε να αποφευχθούν άσκοπες θωρακοτομές και παράλληλα να μη στερηθούν μερι-

Λέξεις-κλειδιά:

στρεπτοκίνηση, ουροκινάση, υπεζωκοτική συλλογή - επιπλοκές, εμπύημα θώρακος, ινωδολυτικά, λοιμώξεις αναπνευστικού, παραιννευμονική συλλογή, πνευμονία

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση βρογχογενούς καρκίνου ανάλογα με τον όγκο (Tumor-T), τους λεμφαδένες (Nodes-N) και τις μεταστάσεις (Metastases-M). Σύστημα TNM.

1. Πρωτοπαθής όγκος – Tumor-T	
Tx:	Όγκος μη ορατός ακτινολογικά ή βρογχοσκοπικά. Υπάρχουν κακοήγη κύτταρα στα πτύελα.
Tis:	Όγκος in situ (εν τω γεννώσθαι)
T1:	Όγκος < 3 εκ. Περιβάλλεται από παρέγχυμα. Βρογχοσκοπικά εντοπίζεται πέραν του λοβαίου βρόγχου
T2:	Όγκος > 3 εκ. ή διηθεί τον σπλαγχνικό υπεζωκότα, διηθεί λοβαίο βρόγχο, εντοπίζεται 2 εκ. πέραν της κυρίας τρόπιδας. Δεν προκαλεί ολική ατελεκτασία.
T3:	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους που διηθεί θωρακικό τοίχωμα, διάφραγμα, περικάρδιο χωρίς να διηθεί καρδιά, μεγάλα αγγεία, τραχεία, οισοφάγο, σώμα σπονδύλων ή τρόπιδα
T4:	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους που διηθεί μεσοθωράκιο, ή καρδιά ή μεγάλα αγγεία ή οισοφάγο ή τραχεία ή τρόπιδα ή σώμα σπονδύλου ή όταν συνοδεύεται από νεοπλασματική υπεζωκοτική συλλογή.
2. Περιφερικοί λεμφαδένες – Nodes-N	
No:	Απουσία μεταστάσεων
N1:	Μετάσταση στους σύστοιχους περιβρογχικούς ή πυλαίους λεμφαδένες
N2:	Μετάσταση στους σύστοιχους μεσοθωρακικούς ή υποτροπιδικούς λεμφαδένες.
N3:	Μετάσταση σε λεμφαδένες του αντίθετου μεσοθωρακίου ή αντίθετης πύλης ή στους ομόπλευρους ή ετερόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλειδίους λεμφαδένες.
3. Απομεμακρυσμένες μεταστάσεις – Metastases-M	
Mo:	Απουσία μετάστασης.
M1:	Παρουσία μετάστασης

Πίνακας 2. Στάδια του βρογχογενούς καρκίνου σύμφωνα με το σύστημα TNM.

Στάδιο 0:	Καρκίνος In Situ
Στάδιο I	T1 No Mo T2 No Mo
Στάδιο II:	T1 N1 Mo T2 N1 Mo
Στάδιο IIIα	T3 No Mo T3 N1 Mo T1-3 N2 Mo
Στάδιο IIIβ:	Οποιοδήποτε T N3 Mo T4 οποιοδήποτε N Mo
Στάδιο IV:	Οποιοδήποτε T Οποιοδήποτε N M1

κοί ασθενείς το ευεργετικό αποτέλεσμα της χειρουργικής θεραπείας^{5,6}. Η χειρουργική επέμβαση είναι το μόνο αποτελεσματικό μέσο θεραπείας του βρογχογενούς καρκίνου σταδίου I και II με βασική προϋπόθεση ότι οι ασθενείς είναι σε θέση να ανεχτούν την θωρακотоμή και την αναγκαία εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος. Ασθενείς που πάσχουν από βρογχογενή καρκίνο με έκδηλη εξωθωρακική διασπορά της νόσου (στάδιο IV), αποκλείονται από την χειρουργική θεραπεία με ελάχιστες εξαιρέσεις και μόνο μετά από αυστηρή επιλογή⁴⁻⁶. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ασθενείς που έχουν εξωπνευμονική επέκταση της νόσου, που όμως περιορίζεται ενδοθωρακικά (στάδιο IIIα και IIIβ).

Ασθενείς που έχουν τοπικά προχωρημένο καρκίνο, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία ούτε να σταδιοποιούνται με αιματηρές διαγνωστικές τεχνικές, όταν ανήκουν σε μία από τις

ακόλουθες κατηγορίες:

1. Ασθενείς με μεταστατική διήθηση των λεμφαδένων της αντίθετης πύλης ή του αντίθετου μεσοθωράκιου (N3-στάδιο IIIβ), που φαίνεται στην απλή ακτινογραφία του θώρακα και επιβεβαιώνεται από την αξονική τομογραφία (ΑΤ) του θώρακα.

2. Ασθενείς με διήθηση των σύστοιχων ή αντίστοιχων υπερκλειδίων λεμφαδένων (N3-στάδιο IIIβ).

3. Ασθενείς με σύνδρομο άνω κοίλης, δυσφαγία, παράλυση φωνητικής χορδής ή φρενικού νεύρου λόγω διήθησης κατά συνέχεια ιστών ή με προσβολή των λεμφαδένων του μεσοθωράκιου (T4-στάδιο IIIβ).

4. Ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που συνοδεύεται από υπεζωκοτική συλλογή νεοπλασματικής αιτιολογίας (T4-στάδιο IIIβ).

5. Ασθενείς με έκδηλη διήθηση της καρδιάς με ή χωρίς περικαρδίτιδα, καθώς και με διήθηση τραχείας, σώματος σπονδύλου ή οισοφάγου (T4-στάδιο IIIβ).

Σπάνια και μετά από αυστηρή επιλογή, ασθενείς με περιορισμένη τοπική εξωπνευμονική επέκταση της νόσου, που εκδηλώνεται με διήθηση του φρενικού ή του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου ή με διήθηση της άνω κοίλης η οποία διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια της θωρακотоμής, μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική αφαίρεση της μακροσκοπικής νόσου^{7,8}. Ο Shields όμως θέτει ως βασική προϋπόθεση την απουσία μεταστατικής διήθησης των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου⁷. Παρ' όλα αυτά, τεκμηριωμένη διήθηση του φρενικού ή του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου ή της άνω κοίλης κατά την φάση της σταδιοποίησης, αποτελεί απόλυτη αντένδειξη ερευνητικής θωρακотоμής⁷.

Χρειάζεται να εκτιμηθούν με ιδιαίτερη προσοχή ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα, στους οποίους η ΑΤ του θώρακα θέτει υποψία διήθησης των λεμφαδένων του μεσοθωράκιου (N2 νόσος) ή πιθανολογείται η διήθηση οργάνων του μεσοθωράκιου ή τέλος νεόπλασμα που συνοδεύεται από υπεζωκοτική συλλογή. Σκοπός αυτής της εκτίμησης είναι αφ' ενός να αποφευχθούν άσκοπες θωρακοτομές, διότι ο όγκος μπορεί να είναι ανεγχείρητος και αφ' ετέρου να μη αποκλειστούν από την εγχείρηση μερικοί ασθενείς, χωρίς προηγουμένως να έχει τεκμηριωθεί η επέκταση του όγκου προς το μεσοθωράκιο.

Βρογχογενής καρκίνος και η ΑΤ του θώρακα

Οι πάσχοντες από βρογχογενές καρκίνωμα, όπως υποβάλλονται σε έλεγχο του θώρακα με απλή ακτινογραφία, πρέπει να υποβληθούν εκτός των άλλων και σε έλεγχο του θώρακα με την διενέργεια ΑΤ, ανεξάρτητα από το μέγεθος, την εντόπιση και τον ιστολογικό τύπο του όγκου. Η συμβολή της ΑΤ του θώρακα στην διερεύνηση του μεσοθωράκιου σε ό,τι αφορά την διόγκωση των λεμφαδένων και τον καθορισμό της σχέσης του όγκου με τα όργανα του μεσοθωράκιου και το θωρακικό τοίχωμα είναι σημαντική και υπερτερεί της απλής ακτινογραφίας του θώρακα ή της κλασικής τομογραφίας⁹.

Όπως κάθε μη χειρουργική διαγνωστική τεχνική, η ΑΤ δεν είναι σε θέση να ξεχωρίσει αν η διόγκωση των λεμφαδένων οφείλεται σε μεταστατική διήθηση ή σε άλλα αίτια. Επίσης η ΑΤ αδυνατεί να ξεχωρίσει με μεγάλη ακρίβεια τον όγκο που εντοπίζεται κεντρικά από την N2 νόσο, ειδικά όταν συνυπάρχει ατελεκτασία λοβού ή πνεύμονα^{5,10-12}. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της ΑΤ του θώρακα εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η εμπειρία του ακτινολόγου που την ερμηνεύει, η τεχνική της ΑΤ, η θέση των λεμφαδένων που αξιολογούνται και το μέγεθος του λεμφαδένα που καθορίζεται ως παθολογικό¹³. Λεμφαδένες με διάμετρο μέχρι 1 εκ., οπουδήποτε και αν εντοπίζονται στο μεσοθωράκιο, συνήθως θεωρούνται φυσιολογικοί.

Σε αυτούς τους λεμφαδένες η πιθανότητα παρουσίας μεταστατικής νόσου δεν υπερβαίνει το 4-6%, και στην περίπτωση που υπάρχει μεταστατική διήθηση στους λεμφαδένες αυτούς είναι συνήθως εφικτή η ριζική αφαίρεσή τους με την πρωτοπαθή νόσο⁴.

Οι λεμφαδένες του μεσοθωράκιου που έχουν διάμετρο μεγαλύτερη του ενός εκατοστού θεωρούνται θετικοί για ύπαρξη μεταστατικής νόσου και η πιθανότητα να συμβαίνει το αντίθετο δεν υπερβαίνει το 15-20%⁵.

Για τον λόγο αυτό, η ΑΤ του θώρακα πρέπει να

χρησιμοποιείται ως οδηγός για την αξιολόγηση και περαιτέρω διερεύνηση του μεσοθωράκιου. Η διερεύνηση αυτή που πραγματοποιείται για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της παρουσίας μεταστατικής διήθησης των λεμφαδένων γίνεται με μεσοθωρακοσκόπηση, μεσοθωρακοτομή, θωρακοσκόπηση ή συνδυασμούς αυτών των μεθόδων, ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης¹⁴⁻¹⁸.

Οι ασθενείς που χρειάζονται σταδιοποίηση με αιματηρές τεχνικές ανήκουν σε μία από τις επόμενες ομάδες: 1. Ασθενείς με διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωράκιου, 2. Ασθενείς με πιθανή διήθηση των οργάνων του μεσοθωράκιου ή του θωρακικού τοιχώματος και 3. Ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή.

Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή των επεμβατικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται στην σταδιοποίηση των ασθενών με βρογχογενή καρκίνο που πιθανολογείται ότι είναι προχωρημένος τοπικά.

Μεσοθωρακοσκόπηση

Η μεσοθωρακοσκόπηση είναι ενδοσκοπική χειρουργική τεχνική που θεωρείται ως η πλέον αξιόπιστη μέθοδος διερεύνησης του μεσοθωράκιου, που επιτρέπει την άμεση επισκόπηση των λεμφαδένων, την ψηλάφηση αυτών και την λήψη δειγμάτων για ιστολογική εξέταση. Η μεσοθωρακοσκόπηση γίνεται με γενική αναισθησία με πρόσθια, μικρή, χαμηλή τραχηλική τομή, δύο εκατοστά πάνω από την σφαγιτιδική εκτομή του στέρνου, με τη χρήση ειδικού οργάνου, του μεσοθωρακοσκόπιου. Η ενδοσκοπική εκτίμηση και βιοψία των λεμφαδένων του μεσοθωράκιου προτάθηκε αρχικά από τον Harken και συν. το 1954 και η πρώτη περιγραφή της τραχηλικής μεσοθωρακοσκόπησης έγινε από τον Rander και συν. το 1955, ενώ ο Carlens το 1959 την καθιέρωσε ως διαδικασία σταδιοποίησης του βρογχογενούς καρκίνου, αλλά και διάγνωσης παθήσεων του ανώτερου μεσοθωράκιου¹⁹⁻²¹.

Παρόλο που έχουν περάσει πάνω από σαράντα χρόνια από την εφαρμογή της μεθόδου, οι ενδείξεις της εφαρμογής της στην σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα παραμένουν αμφιλεγόμενες¹¹.

Οι Pearson, Fishman και Maassen είναι ανάμεσα στους συγγραφείς που προτείνουν την διενέργεια μεσοθωρακοσκόπησης σε κάθε ασθενή με βρογχογενές καρκίνωμα, που πρόκειται να υποβληθεί σε θεραπευτική χειρουργική εκτομή²²⁻²⁵. Ο Stanford και ο Baker, όπως και άλλοι, αμφισβητούν τη χρησιμότητα της μεσοθωρακοσκόπησης στους περιφερικούς μικρούς όγκους με φυσιολογική ακτινογραφία και ΑΤ του θώρακα σε ό,τι αφορά τους λεμφαδένες του μεσοθωράκιου. Οι συγγραφείς αυτοί πιστεύουν ότι πρέπει να εφαρμόζεται επιλεκτικά και όχι σε όλους τους ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα που θα

υποβληθούν σε θωρακοτομή, λαμβάνοντας υπόψη την απλή ακτινογραφία του θώρακα, την ΑΤ, τη μαγνητική τομογραφία του θώρακα, τη θέση του όγκου και τον ιστολογικό τύπο^{4,11,26-30}.

Όταν υπάρχει βρογχογενές καρκίνωμα που κρίνεται χειρουργήσιμο και εντοπίζεται περιφερικά, με διάμετρο μικρότερη των 3 εκατοστών, ενώ η απλή ακτινογραφία και η αξονική τομογραφία δεν δείχνουν ανωμαλία στο μεσοθωράκιο, τότε ο ασθενής υποβάλλεται απευθείας σε θωρακοτομή, χωρίς την ανάγκη διενέργειας μεσοθωρακοσκόπησης^{4,11}.

Οι ασθενείς που είναι υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία υποβάλλονται σε μεσοθωρακοσκόπηση στις εξής περιπτώσεις^{15,17,18,23,30-33}: 1. Όταν υπάρχει υποψία για N2 νόσο στην ΑΤ του θώρακα, 2. Όταν ο όγκος εντοπίζεται κεντρικά, 3. Όταν υπάρχει υποψία ότι πρόκειται για μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, 4. Όταν πρόκειται για άτομα που είχαν γνωστή N2 νόσο για την οποία είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, με ή χωρίς ακτινοβολία, οι οποίοι παρουσίασαν σημαντική ανταπόκριση και πρόκειται να υποβληθούν σε θωρακοτομή και 5. Όταν πρόκειται για άτομα υψηλού κινδύνου.

Η αξιοπιστία της μεσοθωρακοσκόπησης στη σταδιοποίηση του βρογχογενούς καρκίνου εξαρτάται από τη θέση του όγκου, τα ευρήματα της ΑΤ του θώρακα, τον αριθμό και τις θέσεις των λεμφαδένων από όπου λαμβάνονται οι βιοψίες, από το αν πραγματοποιείται επιλεκτικά ή σε όλους τους ασθενείς τους υποψήφιους για θωρακοτομή και από την εμπειρία του θωρακοχειρουργού.

Όταν η μεσοθωρακοσκόπηση διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα, που κατά τα άλλα έχουν χειρουργήσιμη νόσο και προγραμματίζονται για θωρακοτομή, τότε 7-10% περίπου από αυτούς που θεωρούνται ως έχοντες Νο ή N1 νόσο αποκλείονται από την εγχείρηση λόγω ανεύρεσης N2 νόσου^{34,35}.

Όταν διαπιστώνεται διήθηση των οργάνων του μεσοθωράκιου ή διήθηση των λεμφαδένων σε περισσότερες της μιας ομάδες ή τέλος όταν υπάρχει διήθηση στο ανώτατο μεσοθωράκιο, τότε οι ασθενείς αυτοί αποκλείονται από τη χειρουργική θεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί αποκλείονται από την χειρουργική θεραπεία, διότι η αφαίρεση όλης της μακροσκοπικής νόσου είναι συνήθως ανέφικτη και η επέμβαση έχει υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα χωρίς σημαντικό όφελος σε ό,τι αφορά την μακρόχρονη επιβίωση^{4,5,14,18,32,33}. Όταν υπάρχει προσβολή ενός μόνο λεμφαδένα, χαμηλά παρατραχειακά, με άθικτη την κάψα, τότε μπορεί να προχωρήσει κανείς σε θωρακοτομή, ειδικά όταν πρόκειται για νέα άτομα σε άριστη γενική κατάσταση^{23,27}. Άλλοι συγγραφείς όμως, ακόμα και αυτούς τους αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς, τους αποκλείουν από την χειρουργική θεραπεία,

διότι πιστεύουν ότι η έκταση της διήθησης του μεσοθωρακίου συνήθως είναι μεγαλύτερη από ό,τι εκτιμάται με την μεσοθωρακοσκόπηση και στο 80-90% των περιπτώσεων είναι ανέφικτη η αφαίρεση όλης της μακροσκοπικής βλάβης^{23,30,38}. Ο Pearson συγκέντρωσε τα αποτελέσματα που έχουν δημοσιευτεί από διάφορους συγγραφείς που υπέβαλαν τους ασθενείς τους σε θωρακοτομή μετά από θετική μεσοθωρακοσκόπηση και βρήκε πενταετή επιβίωση, που κυμάνθηκε από 0 έως 20%²³.

Οι ασθενείς με αρνητική μεσοθωρακοσκόπηση, χωρίς δηλαδή επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες ή τα όργανα του μεσοθωράκιου υποβάλλονται σε θωρακοτομή. Πρέπει να αναφερθεί όμως ότι υπάρχουν ομάδες λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο που δεν είναι δυνατή η εκτίμησή τους με την μεσοθωρακοσκόπηση (πίνακας 4).

Πίνακας 4. Ομάδες λεμφαδένων που δεν είναι εφικτή η εκτίμησή τους με τη μεσοθωρακοσκόπηση

Ομάδα	Θέση στο μεσοθωράκιο
3	Πίσω από την τραχεία
7	Κάτω από την τρόπιδα (οπίσθιο τμήμα)
5	Αορτοπνευμονικό παράθυρο
6	Παρα-αορτικά
8	2 εκ. χαμηλότερα της τρόπιδας
9	Πνευμονικός σύνδεσμος (περιοισοφαγικά)

Μεσοθωρακοτομή

Η μεσοθωρακοτομή είναι περιορισμένη εγκάρσια, πρόσθια θωρακοτομή, μήκους 5-7 εκ. παραστερνικά, που γίνεται για τη διερεύνηση του μεσοθωράκιου, όταν υπάρχει υποψία προσβολής των λεμφαδένων στην περιοχή του αορτοπνευμονικού παραθύρου ή παρα-αορτικά (ομάδα 5 και 6, αντίστοιχα)⁴. Επίσης, η μεσοθωρακοτομή χρησιμοποιείται για τη λήψη βιοψίας από όγκους του πρόσθιου μεσοθωράκιου. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν την πραγματοποίηση της μεσοθωρακοτομής σε συνδυασμό με την τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση, προκειμένου να γίνει συγχρόνως εκτίμηση των λεμφαδένων προτραχειακά (ομάδα 3), παρατραχειακά αμφοτερόπλευρα (ομάδες 2,4), παρα-αορτικά (ομάδα 6) καθώς και εκτίμηση των λεμφαδένων του αορτοπνευμονικού παραθύρου (ομάδα 5). Ο συνδυασμός των δυο τεχνικών έχει ιδιαίτερη σημασία κυρίως όταν η βλάβη εντοπίζεται στον αριστερό κάτω λοβό και λιγότερο όταν πρόκειται για όγκο του αριστερού άνω λοβού. Το 1987 ο Ginsberg για τον έλεγχο του αορτοπνευμονικού παραθύρου και της παρα-αορτικής περιοχής πρότεινε την αντικατάσταση της μεσοθωρακοτομής με εκτεταμένη μεσοθωρακοσκόπηση (extended mediastinoscopy). Η τεχνική αυτή συνίσταται στη διενέργεια της

τραχηλικής μεσοθωρακοσκόπησης και προώθηση του μεσοθωρακοσκόπιου μπροστά από το αορτικό τόξο προς τα αριστερά, μεταξύ ανώνυμης και αριστεράς υποκλείδιας αρτηρίας³⁹.

Η μεσοθωρακοσκόπηση και η μεσοθωρακοτομή είναι μεγάλης διαγνωστικής αξίας με ελάχιστη νοσηρότητα και θνητότητα. Η συχνότητα των επιπλοκών σε αυτές τις τεχνικές κυμαίνεται από 0,1% μέχρι 4% και πιο συχνές επιπλοκές είναι η αιμορραγία από μεγάλο αγγείο, ο πνευμοθώρακας, το υποδόριο εμφύσημα, η πάρεση του κάτω λαρυγγικού νεύρου, η μόλυνση του τραύματος και, τέλος, η διήθηση της τραχηλικής τομής από καρκινωματώδη κύτταρα^{15,40,41}.

Θωρακοσκόπηση

Η θωρακοσκόπηση είναι ενδοσκοπική, αιματηρή χειρουργική τεχνική διερεύνησης της θωρακικής κοιλότητας και των οργάνων που περικλείονται σε αυτή. Η θωρακοσκόπηση πραγματοποιείται με ειδικό όργανο, το θωρακοσκόπιο και η τεχνική αυτή χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη δημιουργία πνευμοθώρακα ως μέσου θεραπείας της φυματίωσης από τον Jacobaeus το 1910⁴², ενώ σήμερα εφαρμόζεται όλο και περισσότερο τόσο στην διάγνωση όσο στην θεραπεία παθήσεων του θώρακα⁴³⁻⁴⁵.

Η θωρακοσκόπηση κατέχει σημαντική θέση στη διερεύνηση του βρογχογενούς καρκίνου που συνοδεύεται από υπεζωκοτική συλλογή. Η συλλογή αυτή συνήθως οφείλεται σε διασπορά της νόσου στην υπεζωκοτική κοιλότητα ή σε διήθηση των λεμφαδένων του μεσοθωράκιου, ενώ η πιθανότητα να οφείλεται σε άλλα αίτια, άσχετα με τον καρκίνο, δεν υπερβαίνει το 5%. Όταν ο όγκος προκαλεί ατελεκτασία λοβού ή ολόκληρου του πνεύμονα ή όταν συνοδεύεται από στοιχεία φλεγμονής, τότε υπάρχει μεγάλη πιθανότητα το υγρό να είναι αντιδραστικό και στην περίπτωση αυτή είναι δίιδρωμα και μη αιμορραγικό.

Ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα, που κατά τα άλλα βρίσκονται σε χειρουργήσιμο στάδιο, αλλά ο όγκος τους συνοδεύεται από υπεζωκοτική συλλογή, πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά, πριν αποκλειστούν από την εγχείρηση αλλά και πριν υποβληθούν σε θωρακοτομή. Το πρώτο βήμα στη διερεύνηση του υγρού συνίσταται στην παρακέντηση και την λήψη 2-3 δειγμάτων για κυτταρολογική εξέταση. Στην περίπτωση που ανευρεθούν νεοπλασματικά κύτταρα στο υγρό, οι ασθενείς αποκλείονται από την εγχείρηση. Εάν όμως η κυτταρολογική εξέταση του υγρού είναι αρνητική για κακοήθεια, τότε οι ασθενείς υποβάλλονται σε θωρακοσκόπηση για την εκτίμηση όλης της επιφάνειας του υπεζωκότα⁹ ή οδηγούνται απ' ευθείας σε θωρακοτομή. Άλλο πεδίο εφαρμογής της

θωρακοσκόπησης στη σταδιοποίηση του βρογχογενούς καρκίνου είναι ασθενείς με υποψία διήθησης των λεμφαδένων του μεσοθωράκιου, που δεν είναι εφικτή η εκτίμησή τους με την μεσοθωρακοσκόπηση ή όταν υπάρχει υποψία για διήθηση των οργάνων του μεσοθωράκιου που διαπιστώνεται στην ΑΤ του θώρακα.

Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε θωρακοσκόπηση και εκτιμάται η σχέση του όγκου με τα παρακείμενα όργανα, ενώ λαμβάνονται βιοψίες από τις διάφορες ομάδες λεμφαδένων για την ακριβή εκτίμηση της έκτασης της νόσου με τελικό σκοπό την αποφυγή άσκοπων θωρακοτομών²⁸.

Συμπεράσματα

1. Οι ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο πρέπει να υποβάλλονται σε εκτεταμένο κλινικό-εργαστηριακό έλεγχο, πριν οδηγηθούν σε θωρακοτομή, αλλά και πριν αποκλειστούν από την χειρουργική θεραπεία.
2. Η μεσοθωρακοσκόπηση δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα, ειδικά όταν εντοπίζεται περιφερικά με διάμετρο μικρότερη των 3 εκ. και όταν η απλή ακτινογραφία του θώρακα και η ΑΤ δεν θέτουν υποψία επέκτασης της νόσου προς το μεσοθωράκιο.
3. Οι ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα, με έκδηλη νόσο στο μεσοθωράκιο που προκαλεί συμπτώματα όπως δυσφαγία, σύνδρομο άνω κοίλης κ.λπ. δεν χρειάζεται να αποκλειστούν από την θωρακοτομή.
4. Η μεσοθωρακοσκόπηση, η μεσοθωρακοτομή ή συνδυασμός αυτών ενδείκνυται σε κάθε ασθενή με βρογχογενές καρκίνωμα που είναι υποψήφιος για θωρακοτομή όταν:
 - Ο όγκος εντοπίζεται κεντρικά με ή χωρίς ατελεκτασία του πνεύμονα.
 - Η αξονική τομογραφία του θώρακα δείχνει διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωράκιου.
 - Υπάρχει υποψία ότι πρόκειται για μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος.
 - Έχει προηγηθεί χημειοθεραπεία που είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του όγκου και ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε θωρακοτομή.
5. Η θωρακοτομή θα αποφεύγεται σε κάθε ασθενή με θετική μεσοθωρακοσκόπηση εκτός από ελάχιστες εξαιρέσεις.
6. Η θωρακοσκόπηση είναι χρήσιμη στη σταδιοποίηση ασθενών με βρογχογενές καρκίνωμα που από την ΑΤ του θώρακα πιθανολογείται ότι ο όγκος έχει διηθήσει ζωτικά όργανα του

μεσοθωράκιου ή συνοδεύεται από υπεζωκοτική συλλογή. Επίσης ενδείκνυται όταν υπάρχει υποψία διήθησης λεμφαδένων του μεσοθωράκιου

που δεν είναι εφικτή η εκτίμησή τους με την μεσοθωρακοσκόπηση ή την μεσοθωρακοτομή.

Summary

Invasive staging of the locally advanced bronchogenic carcinoma

Jubrail Dahabreh, Emmanuel Zahariadis

The determination of the disease's extent (Staging) is an obligatory procedure in the Context of therapeutic approach bronchogenic carcinoma. The aim of lung cancer staging is to avoid unnecessary thoracotomies, but at the same time to provide the greatest chance of a thoracotomy to a patient with potentially curable disease. Invasive staging of the locally advanced bronchogenic carcinoma is achieved by mediastinoscopy, mediastinotomy and thoracoscopy. Patients who have extension of their disease to the mediastinum (obvious finding on the plain chest X-Ray), or those with symptoms due to mediastinal involvement, are not suitable for surgical therapy and need no further surgical staging. Patients whose CT scan show lymph node enlargement or those with pleural effusion, need to be evaluated by one or more of these invasive investigational procedures. Also, when the tumour is centrally located or when there is suspicion of small cell lung cancer, a mediastinoscopy or mediastinotomy or both, depending on the location of the primary tumour, must be performed before thoracotomy.

Key words: *Bronchogenic carcinoma, Mediastinal involvement, Lung cancer, Staging, Mediastinoscopy, Mediastinotomy, Thoracoscopy*

PNEUMON 1996, 9 (2): 93-99

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- American Cancer Society: Cancer facts and figures 1991. New York, American Cancer Society 1991.
- American Cancer Society: Cancer facts and figures 1985. New York, American Cancer Society 1991.
- Mountain CF. A new International Staging System for lung cancer. *Chest* 1986; (89): 225S-233S.
- Shields TW. Carcinoma of the lung. In Shields TW (ed). *General Thoracic Surgery* (third edition). Lea and Febiger, Philadelphia - London 1989; 890-934.
- Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67(5):1037-1049.
- Paul EY, Robrecht HG, Eric LG. The value of mediastinoscopy in preoperative staging of bronchogenic carcinoma.
- Shields TW. Surgical Treatment of Non-Small Cell Bronchial Carcinoma. In Shields TW (ed). *General Thoracic Surgery* (4th edition, vol. 2), Williams & Wilkins, Malvern-USA: 1994; 1159-1187.
- Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Tatsuzawa Y, Watanabe S, Urayama H, Iwa T. Results of surgical treatment in patients with stage IIIB non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39(1)Q50-54.
- Ihde DC. Non small cell lung cancer. In McDonald JS, Haller DG, Mayr RD (eds). *Manual of Oncologic Therapeutics* (third edition). JB Lippincott Company - Philadelphia 1995; 143-147.
- Spiro SE, Goldstraw P. The staging of lung Cancer. *Thorax* 1984; 39:401-407.
- Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Cancer of the lung. In Crofton and Douglas's *Respiratory Diseases*. Blackwell Sci Pub 1989; 912-974.
- Shields TW. Presentation, Diagnosis and staging of bronchial carcinoma and of the asymptomatic solitary pulmonary nodule. In Shields TW (ed). *General Thoracic Surgery* (4th edition), Vol. 2. Williams and Wilkins, Malvern-USA, 1994; 1122-1154.
- Bollen EC, Goei R, Hof-Grootenboer BE, Verstege C, Engelshove HA, Lamer RJ. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:158-62.
- Mountain CF. Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer. Survival in stage IIIa disease. *Chest* 1990, 97(5): 1045-1051.
- Goldstraw P. Mediastinal exploration by mediastinoscopy and mediastinotomy. *Br J Dis Chest* 1988, 82:111-120.
- Mc Neil TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1966, 2:532-539.
- Goldstraw P, Kurzer M, Edwards D. Preoperative staging of lung cancer. Accuracy of computed tomography versus mediastinoscopy. *Thorax* 1983, 38:10-15.
- Goldstraw P, Mannam G, Kaplan D, Michail P. Surgical management of Non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastases (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994, 107:19-28.

19. Harken DE. Simple cervicomediastinal exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease. *N Eng J Med* 1954, 251:1041.
20. Rander S. Suprasternal node biopsy in lymph spreading of intrathoracic disease. *Acta Med Scand* 1955, 152:413–7.
21. Carlens E. Mediastinoscopy. A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959, 36:343–352.
22. Pearson FG. Lung Cancer – The past 25 years. *Chest* 1986, 89:200S–205S.
23. Pearson FG, Delarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982, 83:1–11.
24. Fishman NH, Bronstein MH. Is mediastinoscopy necessary in the evaluation of lung cancer? *Ann Thorac Surg* 1975, 20:678–86.
25. Maassen W. The staging issue – Problems: Accuracy of mediastinoscopy. In Delarue NC, Eschapasse H (eds). *International trends in General Thoracic Surgery. Lung cancer (Vol. I)*. WB. Saunders. Philadelphia 1985, 42–53.
26. Stanford W. Mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 1975, 19:121.
27. Baker RR, Lillemoe KD, Tockmann MS. The indications for transcervical mediastinoscopy in patients with small peripheral bronchial carcinoma. *T1NoMo Lesions. Surg Gynecol Obstet* 1979, 148:860–863.
28. Fleming WH. Mediastinal biopsy. Selective or routine. *Am Surg* 1977, 43:7–6.
29. Backer CL, Shields TW, Lochart CE, Vogelzang R, Locicero J. Selective preoperative evaluation for possible N2 disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987, 93:337–43.
30. Ratto GB, Mereu C, Motta G. The prognostic significance of preoperative assessment of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Chest* 1988, 93:807–813.
31. Staples CA, Muller NL, Miller RR, Evans K, Nelems B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma. Comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988, 167:367–372.
32. Miller DL, Mc Manus KG, Allen MS, Ilstrup DM, Deschamps C, Trastek VF, Daly RC, Pairlero PC. Results of surgical resection in patients with N2 Non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994, 57:1095–1101.
33. Therman M, Bluemm R, Schoeder U, Wassmuth E, Dohmann R. Efficacy and benefit of mediastinal computed tomography as a selection method for mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 1989, 48:565–7.
34. Paulson DL, Urschel HC. Selectivity in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971, 62:554–62.
35. Bentfield JR. The lung cancer dilemma. *Chest* 1991, 100:510–511.
36. Luke WP, Pearson FG, Todd YRJ, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986, 91:53–6.
37. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Watanabe S, Tatsuzawa Y, Iwa T, Suzuki M, Takashima T. An aggressive surgical intervention in N2 Non-Small Cell Cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* 1991, 51:253–61.
38. Coughlin M, Deslauriers J, Beaulieu M. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985, 40:556–60.
39. Ginsberg R, Rice T, Goldberg M, Waters P, Schmocker B. Extended cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987, 94:673–8.
40. Foster E, Munro D, Dobell A. Mediastinoscopy. A review of anatomical relationships and complications. *Ann Thorac Surg* 1972, 15:273–286.
41. Kliems G, Savic B. Complications of mediastinoscopy. *Endoscopy* 1979, 1:9–12.
42. Jacobaeus HC. Possibility of the use of cystoscope for investigation of serous cavities. *Munch Med Wochenschr* 1910, 57:2090–92.
43. Page RD, Jefferey RR, Donnelly RJ. Thoracoscopy. A review of 121 consecutive surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1989, 48:66–68.
44. Lewis RJ, Caccarale RJ, Sisler GE, Mackenzie JW. Video-Assisted Thoracic Surgical Resection of malignant lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992, 104:1679–87.
45. Bensard DD, Mc Intgre RC, Waring BJ, Simon JS. Comparison of Video – Thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993, 103:765–770.

Long-term Oxygen Therapy Versus Mechanical Ventilation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

J. F. MUIR

Home mechanical ventilation represents the discharge to home from an acute (or chronic) care hospital of ventilator-assisted patients who require long term use of their ventilator intermittently (at least three hours per day) or continuously, either with tracheostomy, mouthpiece, facial or nasal mask, or external device^{1,2}. Intermittent positive pressure ventilation (IPPV) is a ventilatory mode intended to deliver the entire tidal volume necessary for the patient during inspiration, and then to allow passive exhalation. It may be applied intermittently to the mouth using a mask or mouthpiece, to the nose with a nasal mask or nasal canulas, or else to the trachea via a tracheostomy. Oral positive pressure ventilation (OPPV), also called mouth intermittent positive pressure ventilation (MIP-PV), which is mechanical ventilation, differs from intermittent positive pressure breathing (IPPB) which is a form of respiratory therapy. Today, intermittent positive pressure ventilation is generally applied with a nasal mask or a tracheostomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Long-term home mechanical ventilation with intermittent positive pressure ventilation was introduced after the iron lung era in clinical practice during the 1950's. This marked a period of rapid progress in ventilator technology, with development of endotracheal ventilation and tracheostomy, and improvement of survival as later reported by Robert in an important retrospective study including various etiologies of chronic respiratory insufficiency⁴. Interest was also turning to patients with chronic respiratory insufficiency secondary to parenchymal diseases such as chronic obstructive pulmonary diseases and tuberculosis sequelae or restrictive disorders who were followed in the same

intensive care units as patients with primary neurological diseases. In the early 70's⁵ interest in intermittent positive pressure ventilation through mouthpiece or tracheostomy versus long term oxygen therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease was discussed. At the end of the 70's, the multicenter study of the British Medical Research Council (BMRC)⁶ confirmed the first results of the Denver group⁷ and showed a significant improvement of survival among patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long term oxygen therapy versus a control group without long term oxygen therapy. Some months later, the publication of the American Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) study⁸ also demonstrated benefit in the group receiving continuous long term oxygen therapy versus a control group in which only nocturnal oxygen therapy had been given. This seemed to end definitively the use of a cumbersome and constraining technique for which indications had not been clearly documented for patients with chronic obstructive pulmonary disease. The important study by Anthonisen et al.⁹ regarding intermittent positive pressure breathing, even though it concerned less impaired patients, also confirmed that trend. Within the present decade, interest in intermittent positive pressure ventilation has again increased dramatically. Several factors explain this renewed interest (including general advances in respiratory care and rehabilitation) better home-care services, and new generations of compact, portable ventilators¹⁰. Thus thousands of patients (mainly with a restrictive ventilatory defect) are currently treated at home by mechanical ventilation around the world¹¹. In France, the national association for home respiratory care (ANTADIR), which manages home care for 30,000 patients with respiratory insufficiency, estimated that 5000 chronic ventilator-assisted individuals were treated by intermittent positive pressure ventilation in 1992. At the end of the 80's

there was a new interest in noninvasive mechanical ventilation because improved types of interfaces such as nasal masks^{12,13} or external prostheses became available. As a result, intermittent positive pressure ventilation was reconsidered for patients with severe hypoxic and hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease whose condition was unstable and who had poor responsiveness to long term oxygen therapy¹⁴.

Rationale of chronic mechanical ventilation

Chronic mechanical ventilation has several complex mechanisms to explain its effect: the correction of arterial blood gases is one of the principal objectives which determines ventilator adjustments. Intermittent positive pressure ventilation is used preferentially during nocturnal periods, allowing correction of episodes of arterial oxygen desaturation which occur during rapid eye movement (REM) sleep when the patient with chronic obstructive pulmonary disease breathes ambient air¹⁵. The improvement of nocturnal PaO₂ could increase also the diurnal PaO₂ variation^{16,17}, an effect that can be related:

- to the improvement of alveolar-arterial gradients,
- to the increase in spontaneous ventilation following mechanical ventilation, which could reflect improved compliance of chest wall and lungs¹⁸, improved respiratory muscle function, increased respiratory drive¹⁹, lowering of oxygen consumption as a result of a decrease in work of breathing or an increase in efficiency of the respiratory muscle function. If the cardiac output remains unaltered, then this may result in higher PaO₂¹⁷. The reduction in PaCO₂ is also a sign of improvement in alveolar ventilation under mechanical ventilation which can persist temporarily at the end of the mechanical ventilation trial. This explains the reappearing CO₂ sensitivity of the respiratory center, which is normally blunted¹⁹. The increase of pulmonary volumes (FRC, FVC), and compliance¹⁸ in emphysematous patients could constitute a limiting factor in the efficiency of the technique and could even aggravate the level of emphysema²⁰. This disadvantage could be counterbalanced by the existence of a tracheostomy. The most important effect seems to be the reduction of respiratory muscle fatigue in emphysematous patients whose respiratory muscles are placed in geometrically unfavorable positions disadvantageous to correct functioning and subjected to an increase in respiratory work related to an increase in the resistance of the respiratory tract²⁰. This is the principle of respiratory muscle rest therapy²¹. It is clear, however, that this effect which is beneficial as such for emphysematous patients, can be thwarted by the increase in inflation

engendered by the ventilation¹⁸. The long-term hemodynamic effects of home mechanical ventilation by tracheostomy are mainly the correction of hypoxemia, and the reduction of secondary pulmonary hypertension²². These findings correspond to the improved function of the right ventricle, which has been clinically documented²³ and confirmed by hemodynamic data showing an increment in cardiac output. The improvement of right ventricular function is due to reoxygenation which reduces the pulmonary vascular resistance. The secondary polycythemia is also controlled by the correction of the PaO₂ without phlebotomy^{24,25}. The red cell mass is correlated with the mean level of SaO₂ and the lowest nocturnal SaO₂²⁵.

In chronic obstructive pulmonary diseases, tracheostomy by itself has several effects²⁶:

- reduction of the anatomic dead space (VD anat/VT);
- facilitation of endotracheal suction and drainage;
- facilitation of endotracheal ventilation;
- possible reduction of airway resistance with consequent reduction of the respiratory work;
- modifications of the functional residual capacity (FRC): they are complex and may be deleterious. Because of the inhibition of the "pursed lips" phenomenon, a reduction of the functional residual capacity can occur, and trigger an increase in airway resistance;
- inhibition of obstructive apneas which are present with the so called "overlap syndrome": association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome²⁷.

Indications

Chronic daytime respiratory failure

Intermittent positive pressure ventilation is commonly considered for patients with severe hypoxic and hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease who have unstable respiratory drive and blood-gas tensions leading to frequent episodes of decompensation with acute respiratory failure (ARF), in spite of prescription of long term oxygen therapy^{28,29}. It should be considered either preventively, using nasal mask ventilation, or by tracheostomy following the acute respiratory failure episode¹⁶⁻²⁸. Tracheostomy is generally performed during mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure when difficulties in weaning from ventilation appear, usually after prolonged periods of mechanical ventilation. It is only rarely performed during periods of stability in patients with several previous episodes of acute respiratory failure, whose status is declining and in whom a new acute respiratory

failure episode could be fatal (12% of cases in the ANTADIR study³⁰). We do not know the real incidence of long-term home mechanical ventilation in tracheostomized patients (home mechanical ventilation by tracheostomy), as there have been no long-term prospective studies, for obvious ethical reasons¹⁷. That reticence explains currently the new interest for non-invasive techniques in these patients, such as nasal mask ventilation^{12,13}.

Chronic nocturnal hypoventilation

Severe nocturnal hypoventilation may occur without significant daytime hypoventilation either in restrictive or obstructive disease, in which the symptoms of early morning headaches, tiredness, personality change, daytime sleepiness, or frequent arousal at night are often unrecognized¹⁷. Polycythemia and pulmonary hypertension may already be present at the time of diagnosis, and they provide valuable clues to the presence of nocturnal hypoxia in chronic respiratory failure due to airflow obstruction²⁵. In common practice, the overlap syndrome²⁷ denotes the association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea. Relief of upper airway obstruction may be necessary, but if the hypoxia is due at least in part to hypopneas and apneas, intermittent positive pressure ventilation should be considered. In the ANTADIR study³⁰, a better prognosis was seen in overweight patients using home intermittent positive pressure ventilation with tracheostomy, some of whom probably had an overlap syndrome, as suggested in other studies³¹.

Methods/Results

Mechanical ventilation may be delivered with various kinds of applications, which are generally divided in two types: internal methods using intermittent positive pressure ventilation, and external methods with mainly negative pressure ventilation using perithoracic prostheses.

Intermittent positive pressure ventilation

Intermittent positive pressure ventilation may be applied intermittently to the nose via a mask or cannulas, to the mouth using a mask or mouthpiece, or else to the trachea via a tracheostomy; in fact, only tracheal or nasal intermittent positive pressure will be referred to as intermittent positive pressure ventilation. The choice between intermittent positive pressure breathing and intermittent positive pressure ventilation

will largely be determined by the number of hours during the day that mechanical ventilation is required and by the need for nocturnal mechanical ventilation¹⁸. Survival rates for home intermittent positive pressure ventilation are much lower for patients with chronic airflow obstruction, with a 10-year survival of approximately 10%³²⁻³⁴, decreased hospitalization and some improvement in right heart failure and arterial gases, than for those with restrictive chest wall or neuromuscular disease.

Mouth ventilation (MIPPV/IPPD)

Intermittent oral positive pressure is generally referred to as "intermittent positive pressure breathing" (IPPB) when it is used for short time periods with pressure cycled ventilators, and as "mouth intermittent positive pressure ventilation" (MIPPV), when using it for a longer period of time with a volume cycled ventilator. Mouth intermittent positive pressure ventilation was very popular in Europe in the 70's, but was rapidly found to be non-beneficial for patients^{22,32,35} because of its constraints. It differs from the intermittent positive pressure breathing programs studied in the USA during the same period. A recent prospective study⁹ has shown no benefit from intermittent positive pressure breathing compared to simple nebulizations in a group of less severe chronic obstructive pulmonary disease patients. Although it was very popular in USA among post-polio survivors who used it with mouthpiece or lip seal, mouth intermittent positive pressure ventilation use has been limited to patients with chronic obstructive pulmonary disease by difficulties in achieving an adequate mouth seal, particularly during sleep. It is more than likely that a number of patients treated by mouth intermittent positive pressure ventilation during the 70's because of moderate hypercapnia, would have been offered simple long-term home oxygen therapy in the 80's.

Home mechanical ventilation with tracheostomy (HMVT)

The major potential benefit from mechanical ventilation by tracheostomy is the possibility of longer periods of mechanical ventilation sessions, especially during the night. Beyond the physiological effects of the mechanical ventilation previously described, the existence of a tracheostomy per se reduces upper airway resistance and anatomic dead space, facilitates endotracheal suction and greatly reduces respiratory work¹⁷.

The disadvantage of this mode of attachment is its

invasive character for the patient, requiring adherence to a general program of rehabilitation³⁶ and its more complex technique requiring assistance of a home care network involving greater socioeconomic cost. The inherent risk of tracheal stenosis with tracheostomy seems low in the multicenter study coordinated by the French national home care association (ANTADIR) with 14 cases out of 259 patients³⁰.

The evaluation of the long term results of home mechanical ventilation by tracheostomy in chronic obstructive pulmonary disease patients is impaired due to a lack of controlled studies. Nevertheless, several studies such as that of Robert et al.⁴ compared the evolution of different etiologies of chronic respiratory insufficiencies with home mechanical ventilation by tracheostomy. Different studies^{32,34} have reported the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease with home mechanical ventilation by tracheostomy, which appeared less favorable (10 year survival: 35%) compared to patients with restrictive chest wall or neuromuscular disorders. A recent study by Robert et al.³⁴, showed very poor prognosis for such severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease who were treated with home mechanical ventilation by tracheostomy. These results must however be considered as an attempt at improving patient comfort by reducing the frequency of rehospitalizations for decompensation^{36,37}. In Robert's recent series³⁴ (Figure 1), the 5-year survival is 30%, and the 10-year survival is 8%, with stabilization after the tenth year for a population of 112 patients with chronic obstructive pulmonary disease using home mechanical ventilation by tracheostomy.

This led us to conduct a similar multicenter retrospective study in a larger population, collected with the help of ANTADIR, which yielded data on 259

patients with chronic obstructive pulmonary disease³⁰ treated with home mechanical ventilation by tracheostomy, including 58% blue bloaters, 20% pink puffers and 22% with an intermediary condition (mixture of these two types). Their survival curve (Figure 2) was drawn between that of Robert's study and the previous reports of long-term oxygen therapy alone in the NOTT and BMRC trials^{6,8}. The latter report comprised patients with less severe chronic obstructive pulmonary disease: 42% with 5 year survival and 22% with 8 year survival. It is more than likely that some patients in our retrospective study would have been treated with long-term oxygen therapy after the closure of their tracheostomy, or would not have been tracheostomized nowadays.

However, it's interesting to consider that the survival in our study is better than that of the patients of the BMRC trial until the fourth year of their survival where their survival curves become identical. In spite of the difficulty of extrapolating from one study to another, comparison of the survival curves of the ANTADIR group to those of the BMRC study seems to favor a more invasive approach for these patients, notably at the start of long-term oxygen therapy if they decompensate. Thus, we suggest that home mechanical ventilation by tracheostomy should be reconsidered in treatment of the most severely affected patients with chronic obstructive pulmonary disease, at least in terms of their survival.

Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIP-PV)

Intermittent positive pressure ventilation can also be applied to the airways with a nasal¹² or facial mask,

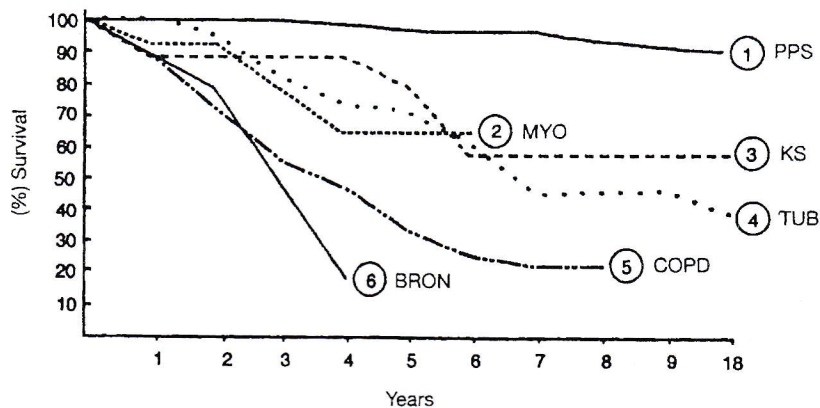


Figure 1. Actuarial survival of patients receiving home mechanical ventilation. 1. PPS: post-polio syndrome (n = 41), 2. MYO: myopathies (n = 13), 3. KS: kyphoscoliosis (n = 53), 4. TUB: sequelae of tuberculosis (n = 55), 5. COPD: chronic obstructive pulmonary disease (n = 50), 6. BRON: bronchiectasis (n = 10). Taken from reference⁴, with permission.

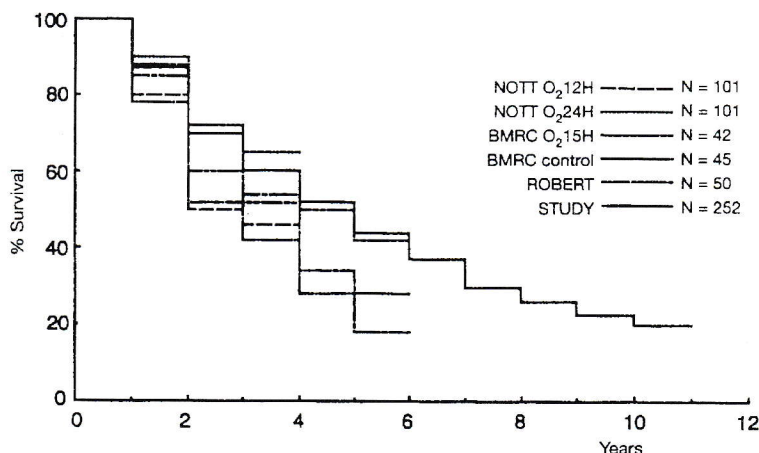


Figure 2. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease with home mechanical ventilation by tracheostomy. Comparison between Robert's data⁴, retrospective series of ANTADIR (STUDY)⁵⁶, British Medical Research Council (BRMC) and Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group (NOTT) studies.

as initially proposed by Rideau³⁸ for long term home ventilation in patients with muscular dystrophy. Since the early 80's, nasal intermittent positive pressure ventilation has been extensively studied in patients with restrictive chronic respiratory insufficiency as well as in those with acute³⁹⁻⁴¹ and chronic conditions^{43,44}.

In chronic obstructive pulmonary disease, nasal intermittent positive pressure ventilation can significantly reduce muscle activity; one hour of nasal intermittent positive pressure ventilation significantly reduced both esophageal pressure swings and sternomastoid EMG levels^{45,46}. After 1-2 months' use of nasal intermittent positive pressure ventilation at night, transcutaneous PaCO₂ and SaO₂ improved. Promising results were more recently obtained in acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease^{39,40,43,47} whereby nasal intermittent positive pressure ventilation may avert intubation in more than 50% of patients when used as the initial treatment⁴¹.

This type of ventilation could be proposed as preventive treatment in severe chronic obstructive pulmonary disease patients with unstable respiratory conditions associated with fluctuating hypercapnia during an acute respiratory failure episode, avoiding the need for a tracheostomy. In 4 patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with nasal intermittent positive pressure ventilation for three to nine months, a significant improvement occurred in the diurnal PaCO₂ at the price of a reduction of the total sleep time but associated with a 12% reduction of REM sleep^{212,13,44}. In chronic obstructive pulmonary disease patients, however, we have currently only minimal data to assess usefulness of nasal intermittent positive pressure ventilation on a long-term basis^{47,48}. A recent

report⁴⁹ using nasal intermittent positive pressure ventilation in 23 patients with chronic obstructive pulmonary disease failed to note a clear improvement. However, that study did not use conventional nasal intermittent positive pressure ventilation but a bi-level positive pressure device (BIPAP[®])^{50,51}, and the patients, in spite of a severe obstructive defect, had only a moderate alteration of arterial blood gases. Nasal intermittent positive pressure ventilation relieves upper airway obstruction and has been proposed for sleep apnea patients who do not tolerate nasal continuous positive airway pressure. It could also be proposed for patients with overlap syndrome³¹. Clearly, there is a need for prospective studies comparing long term oxygen therapy and nasal intermittent positive pressure ventilation in the most severe chronic obstructive pulmonary diseases.

The nasal mask commonly in use is similar to the device used to treat sleep apnea syndrome. The ventilators are volume-cycled ventilators set for a controlled or assisted ventilatory pattern. In France, home mechanical ventilation by tracheostomy was the most usual technique employed before 1985, but the incidence of nasal mask ventilation is increasing due to the good results obtained with chest wall restrictive and neuromuscular patients. As of January 1991, the ANTADIR databank demonstrated the following techniques in use for a group of 7332 patients with chronic obstructive pulmonary disease: 5% nasal intermittent positive pressure ventilation, 2% home mechanical ventilation by tracheostomy, 93% long-term oxygen therapy.

An algorithm can be suggested to designate indications for home mechanical ventilation by tracheostomy (Table I), long-term oxygen therapy, and inter-

TABLE I. Indications for tracheostomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease⁵²

1. Acute respiratory failure:

- Difficult weaning
- Patients with severe chronic obstructive pulmonary disease with several previous acute respiratory failure episodes
- Severe associated obesity (suspicion of overlap syndrome)

2. Chronic respiratory failure:

- Unstable disease, with progressive worsening of arterial blood gases
- Failure of long term oxygen therapy, transtracheal oxygen therapy, and nasal intermittent positive pressure ventilation
- Overlap syndrome without weight loss and failure of long-term oxygen therapy
- Need for MV > 15 h/24 h.

mittent positive pressure ventilation by the nasal route in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (Figure 3)⁵².

Perithoracic ventilation

Use of negative intermittent pressure ventilation has been recently reconsidered in chronic obstructive pulmonary disease patients due to the existence of new devices which are very much advanced compared with the famous iron lung. These devices are the cuirasse

and external shells and jackets (poncho or wrap) which are applied to the thorax and/or abdomen.

Several trials have been conducted to determine whether respiratory muscles can be rested and if this is beneficial on a long-term basis. Preliminary results show that there is a real effect on the level of dyspnea, on the capture of diaphragmatic activity, and on the respiratory muscle strength⁵³. Negative intermittent pressure ventilation seems better tolerated by those with chronic obstructive pulmonary disease "type B" than patients with severe emphysema in terms of dyspnea levels. Unfortunately, a recent controlled, ran-

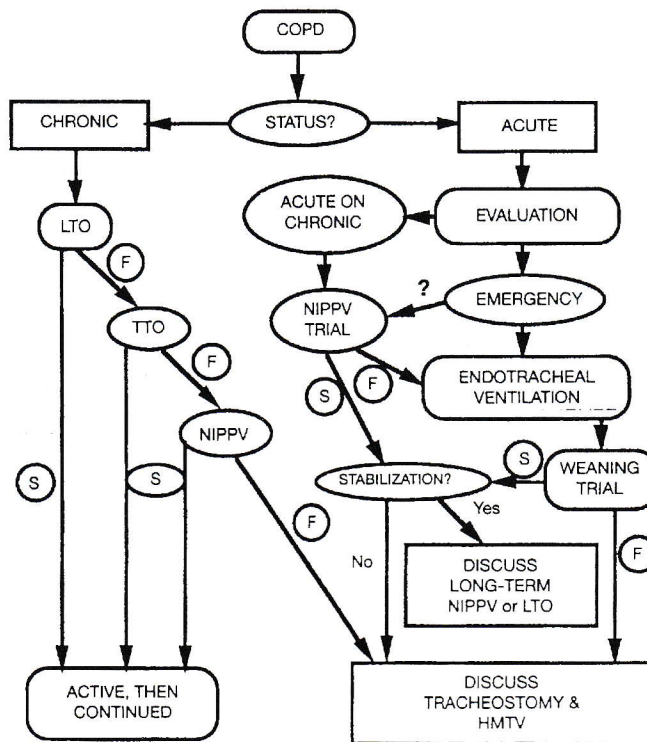


Figure 3. Decision algorithm for long-term oxygen therapy and/or mechanical ventilation by the nasal route versus tracheostomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease⁵³. COPD: chronic obstructive pulmonary disease, LTO: long-term oxygen therapy; TTO: transtracheal oxygen therapy, NIPPV: nasal intermittent positive pressure ventilation, HMTV: home mechanical ventilation by tracheostomy, F: failure, S: success.

domized study⁵⁴ showed no benefit from negative intermittent pressure ventilation in 184 patients with chronic obstructive pulmonary disease treated for 12 weeks with negative intermittent pressure ventilation by poncho, when evolution of arterial blood gases, walking tests, level of dyspnea, and quality of life were considered.

Apparatus

Ventilators for use in intermittent positive pressure ventilation are generally used continuously, for longer periods of time, and often overnight. They should, therefore, be simple, reliable, and easy for the patient to adjust. For patients with chronic obstructive pulmonary disease, who are generally only partially dependent upon their machine, the need for a battery-operated ventilator is mandatory. The ventilators must also be light and portable. Both high and low-pressure alarms are needed to indicate airflow obstruction and disconnection or failure of the ventilator. These alarms must be independent of any external power source, whether this is the wall electric current supply or an external battery.

In France, two types of machines are commonly used: the Monnal D (TAEMA) respirator, which is widely distributed in Europe and the Eole (SAIME), which is battery-operated. Other ventilators have been recently authorized in France (PLV100 {LIFECARE}, EV800 {DRAEGER}, Monnal DCC {TAEMA}, AIROX HOME {B10 MMS}, and COMPANION 2801 {PURITAN-BENNETT}).

For patients with chronic obstructive pulmonary disease, simple patterns of ventilation are used, with control more often than assist or assist/control mode. Settings are similar to those of mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute respiratory failure (VT: 10–15 ml/kg with cuffed tracheostomy tube, 20–25 ml/kg with nasal mask ventilation, I/E: 1/2; RR: 12–18 breaths/min; FIO₂: < 35%). Oxygen delivery can be achieved by cylinders, liquid oxygen or a concentrator.

A new generation of apparatus providing both con-

tinuous positive airway pressure and inspiratory assistance called BIPAP[®] (bi-level of continuous positive airway pressure)^{49–51} has been recently proposed to augment ventilation on an acute⁵⁵ or a chronic basis^{2,53}. The BIPAP[®] can deliver a baseline level of continuous positive airway pressure ranging from 2 to 20 cmH₂O, and a superimposed pressure plateau “boost” ranging from 0 to 20–25 cmH₂O. The pressure plateau boost can be applied up to 30 breaths per minute and inspiratory duration can be varied from 10–90% of each breath⁵¹.

Intermittent positive pressure ventilation and rehabilitation

Despite medication and respiratory assistance, many patients with severe chronic obstructive pulmonary disease suffer from dyspnea resulting in limitation of physical capacity and even in their activities of daily living. Thus, methods to improve the ability of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease to function in the home and work environment with reduced symptoms (the goals of rehabilitation), have become accepted forms of therapy⁵⁶. That approach, called “pulmonary rehabilitation”, has been defined as “an art of medical practice wherein an individually tailored, multidisciplinary program is formulated, which, through accurate diagnosis, therapy, emotional support, and education, stabilizes or reverses both the physio- and psychopathology of pulmonary diseases and attempts to return the patient to the highest possible functional capacity allowed by his/her pulmonary handicap and overall life situation”⁵⁷. Thus, the key elements which will return the patient back to home with his/her ventilator are:

- education about his/her disease and;
- the management of his/her own therapy (i.e. intermittent positive pressure ventilation), including physical therapy, exercise conditioning (adapted to those severely disabled patients), breathing retraining, psychosocial counseling and vocational training.

Περίληψη

Μακροχρόνια χορήγηση οξυγόνου αντί μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική νόσο των πνευμόνων

J. F. Muir

Οι ενδείξεις του χρόνιου μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι η χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και ο χρόνιος υποαερισμός κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ο μηχανικός αερισμός ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή υποξυγοναιμία και υπερκαπνία οι οποίοι παρουσιάζουν συχνά επεισόδια οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας παρότι λαμβάνουν χρόνια οξυγονοθεραπεία στο

σπίτι. Σοβαρός υποαερισμός κατά τη διάρκεια της νύχτας μπορεί να συμβεί χωρίς σημαντικό υποαερισμό κατά τη διάρκεια της ημέρας. Συχνά ευρήματα τότε είναι οι πρωινές κεφαλαλγίες, οι μεταβολές της προσωπικότητας, η πολυκυτταραιμία και η πνευμονική υπέρταση. Στην περίπτωση αυτή πιθανότατα υπάρχει συνδυασμός χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και συνδρόμου απνοιών στον ύπνο. Ο μηχανικός αερισμός μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: Με τη βοήθεια διακοπτόμενης θετικής πίεσης ή με τη βοήθεια εξωτερικών μεθόδων, δημιουργώντας αρνητικές περιθωρακικές πιέσεις. Συχνά ο μηχανικός αερισμός στο σπίτι γίνεται σε ασθενείς με τραχειοστομία. Ενδείξεις για την εκτέλεση τραχειοστομίας σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι η ανάπτυξη οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, η δυσκολία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα, το ιστορικό πολλαπλών σοβαρών επεισοδίων αναπνευστικής ανεπάρκειας και η συνύπαρξη του συνδρόμου απνοιών στον ύπνο. Σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, ενδείξεις τραχειοστομίας αποτελούν η μη σταθερά νόσος με προοδευτική επιδείνωση των αερίων αίματος, η αποτυχία της μακροχρόνιας χορήγησης οξυγόνου στο σπίτι να βελτιώσει τις τιμές των αερίων αίματος και η συνύπαρξη συνδρόμου απνοιών στον ύπνο. Αρκετές μελέτες στη Γαλλία τα τελευταία χρόνια έδειξαν βελτίωση των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε τελικό στάδιο που υποβλήθηκαν σε χρόνιο μηχανικό αερισμό στο σπίτι.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (2): 100-108

REFERENCES

- O'Donohue WJ, Giovannoni RM, Goldberg A.I., Keens T.G., Make B.J., Plummer A.L. et al. - Long-term Mechanical Ventilation. Guidelines for management in the home and at alternate community sites. Report of the ad hoc committee, Respiratory care section Accp. Chest, 1986, 90 (Suppl. 1-37).
- Plummer A.L., O'Donohue W. I., Petty T.L. - Consensus conference on problems in home mechanical ventilation. Am. Rev. Respir Dis., 1989, 140, 555-560.
- Shneerson J. - Disorders of ventilation. Blackwell, 1988, 1, 389.
- Robert D., Gerard M., Leger P., Buffait J., Jennequin J., Holzapfel L. et coll - Ventilation mécanique à domicile des IRC. Rev. Fr. XI. Resp., 1983, II, 923-936.
- Traitement ambulatoire des IRC graves. - (Colloque d'Amiens, Mai 1973) Levi-Valensi P. Ed., Boehringer, 1973, 1, 829.
- Report of the British Research Medical Council Working Party. - Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet, 1981, 1, 681-686.
- Petty T.L. - Intensive and rehabilitative respiratory care. Petty TL. Ed., 2nd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1974, 341.
- Nocturnal oxygen therapy trial group. - Continuous or Nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic GOLD. Ann. Int. Med., 1980, 93, 391-398.
- The IPPB Trial Group. - IPPB therapy of COPD. Ann. Intern. Med., 1983, 99, 612-620.
- Pierson D.J., George R.B. - Mechanical ventilation in the home: Possibilities and requisites. Resp. Care, 1986, 31, 266-270.
- Make B.J., Gilmartin M.E. - Rehabilitation and home care for ventilator-assisted individuals. Clinics in Chest Medicine, 1986, 7, 679-691.
- Carroll N., Branthwaite M.A. - Control of nocturnal hypoventilation by NIPPV. Thorax, 1988, 43, 349-353.
- Branthwaite M.A. - Non invasive and domiciliary ventilation : Positive pressure techniques. Thorax, 1991, 46, 208-212.
- Muir J.-F., Levi Valensi P. - Should COPD patients be ventilated? Eur. J. Respir Dis., 1987, 70, 135-139.
- Douglas N.J., Calverley P.M.A., Leggeft R.J., Brash H.M., Flenley D.C., Brezinova V. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. Lancet, 1979, 1, 1-4.
- Muir J.F., Hermant A., Laroche D., Levi-Valensi P. - Resultats à long terme de l'assistance ventilatoire inter-d'unt an, Rev. Fr. Mal. Resp., 1979, 7, 421 -423.
- Kinnear W.J.M., Shneerson J.M. - Assisted ventilation at home: Is it worth considering? Br J. Dis. Chest. 1985, 79, 313-351.
- Grassino A.E., Lewinson G.E., Tyler T.M. - The effects of hyperinflation of the thorax on the mechanics of breathing. J. Appl. Physiol., 1973, 35, 336-342.
- Fleetham J.A., West P., Mezon B., Conway W., Roth T., Kryger M. - Chemical control of ventilation and sleep arterial oxygen desaturation in patients with COPD. Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 122, 583-589.
- Rochester D.F., Draun N.M.T., Laine S. - Diaphragmatic energy expenditure in chronic respiratory failure. Am. J. Med., 1977, 63, 273-282.
- Braun N.M.T. - Effect of daily intermittent rest of respiratory muscles in patients with CAO. Chest, 1985, 85, 595-605.
- Castaing R. - L'assistance respiratoire à domicile. Compte rendu du Colloque de Bordeaux. Bull. Eur Physiopathol. Resp., 1976, 12, IP-5P.
- Robert D., Gerard M., Leger P. - Long term IPPV at home of patients with end-stage chronic respiratory insufficiency. Chest, 1982, 82, 258-259.
- Muir J.F. - Traitement à domicile de l'insuffisant Respiratoire Chronique grave. Vigot ed., Paris 1987, 1, 123.
- Stradling J.R., Lane D.J. - Nocturnal hypoxaemia in GOLD. Clin. Sci., 1983, 64, 213-222.

26. Stauffet J.L., Olson D.E., Petty T.L. – Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheostomy. *Am. J. Med.*, 1981, 70, 65–70.
27. Flenley D.C. – Sleep in chronic lung disease. *Clinics in Chest Medicine*, 1986, 6, 651–658.
28. Branthwaite M.A. – Acute on chronic respiratory failure. In: *Clinics In Anaesthesiology*, Oxford, Saunders, 1985, 831.
29. Flenley D.C. – Problems before, during, and after mechanical ventilation in chronic bronchitis and emphysema. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1985, 115, 186–189.
30. Muir J.F. and Cooperative Group – Multicenter study of 259 severe COPD patients with tracheostomy and home ventilation. In: *Proc. World congress on oxygen therapy and pulmonary rehabilitation*. Denver, March 1987.
31. Fletcher E.C., Lockett R.A., Miller T., Costarango S. C., Kutkan, Fletcher J.G. – Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest*, 95, 757–766.
32. Kauffmann F., Drouet D., Brille D. – La prescription en France de la ventilation à domicile dans le traitement des insuffisants respiratoires chroniques. *Rev. Fr. Mal. Resp.*, 1979, 7, 370–376.
33. Sukum Alchantra Y., Park S.S., William M.H. – The effects of IPPB in ARF. *Am Rev. Respir Dis.*, 1965, 92, 885–893.
34. Robert D., Leger P., Salamand J., Gaussorgue P., Buffat J. et al. – Home mechanical ventilation in ventilator dependent patients. International Conference on Pulmonary Rehabilitation and HMV. Denver, March 1988, in *Actes du Congres*.
35. Kamat S.R., Dulfano M.J., Segal M.S. – The effects of IPPB with compressed air in patients with severe chronic non-specific obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1962, 86, 360–380.
36. Make B.J., Gilmartin M.E. – Rehabilitation and home care for ventilator-assisted individuals. *Clinics In Chest Medicine*, 1986, 7, 679–691.
37. Branthwaite M.A. – Mechanical ventilation in the home. *Br Med. J.*, 1989, 298, 1409–1411.
38. Rideau Y. – The Duchenne dystrophy child. International Congress on Neuromuscular Disease. *Muscle and Nerve*, 1986, 9, 55 (Abstr.).
39. Meduri G.V., Conoscenti C.C., Menashe P., Nair S. – Non invasive face mask ventilation in patients with ARF. *Chest*, 1989, 95, 865–870.
40. Benhamou D., Girault C., Faure C., Portier F., Muir J.F. – Nasal mask ventilation in elderly patients with ARF. *Chest*, 1992, 102, 912–917.
41. Elliott M.W., Stephen M.H., Phillips G.D., Branthwait M.A. – Non invasive mechanical for ARF. *Br Med. J.*, 1990, 300, 358–360.
42. Bach J.R., Alba A.S. – Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest*, 1990, 97, 52–57.
43. Laier Gronenveld G., Hutteman U., Crieie C.P. – Non invasive nasal ventilation in acute and chronic ventilatory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141, A237.
44. Elliott M., Carroll N., Branthwaite M.A. – NIPPV can be used successfully at home to control nocturnal hypoventilation in COPD. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1990, 141, A322.
45. Elliott M., Mulvey D., Moxham J., Green M., Branthwaite M.A. – NIPPV reduces respiratory muscle activity. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1990, 141, A722.
46. Carrey Z., Gottfried S.B., LEVY R.D. – Ventilatory muscle support in respiratory failure with NIPPV. *Chest*, 1990, 97, 150–158.
47. Leger P., Jennequin J., Gaussorgue D., Robert D. – Acute respiratory failure in COPD patients treated by home IPPV via nasal mask. *Eur. Respir J.*, 1989, 3, 683S (Abstr.)
48. Marino W. – Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasal mask in patients with respiratory failure due to COPD. *Chest*, 1991, 99, 681–684.
49. Strumph D.A., Millman R.P., Carlisle C.C., Grattan L.M., Ryan S.M., Erickson A.D., Hill N.S. – Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask in patients with severe COPD. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1991, 144, 1734–1239.
50. Strumpf D.A., Carlisle C.C., Millman R.P., Hill N.S. – BIPAP : A low cost, simple method of providing nocturnal assisted ventilation. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1990, 144, A155.
51. Strumpf D.A., Carlisle C.C., Millman R.P., Smith K.W., Hill N.S. – An evaluation of the Respironics BIPAP, bilevel CPAP device for delivery of assisted ventilation. *Respir Care*, 1990, 35, 415–422.
52. Muir J.F. – Intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Resp. Rev.*, 1997 2, 335–345.
53. Dubois F. et Societi de Pneumologie de l'Île-de-France, National Trial Group. – Negative pressure ventilation improves respiratory muscle strength and dyspnea in patients with severe COPD. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1990, 141, A37 (Abstr.).
54. Shapiro S.H., Ernst P., Gray-Donald K., Martin J.G., Wood-Dauphine S., Beaupre A., Spitzer O., Macklem P.T. – Effect of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 1992, 3410, 1425– 1429.
55. Brochard L., Isabey D., Piquet J., Amaro P., Moinchebo J., Messadi A.A., Brun Buisson C., Rauss A., Lemaire F., Harf A. – Reversal of acute exacerbation of COLD by inspiratory assistance with a face mask. *N. Eng. J. Med.*, 1990, 323, 1573– 1530.
56. Lucas J. – Home ventilator care. In: *Pulmonary rehabilitation: From hospital to home*. O'Ryan J.A. et Burns D.G. Ed., Year book Med. Publishers, 1984, 1, 260.5 7 .
Make D.J. – Pulmonary Rehabilitation : Myth or reality? In *Clinics in Chest Medicine*, 1986, 7, 519–540.

ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Σκίαση δεξιού κάτω πνευμονικού πεδίου και αιμόφυρτα πτύελα σε γυναίκα 44 ετών

Α. ΓΕΡΟΓΙΑΝΝΗ, Δ. *ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΙΔΗΣ, Χ. ΑΓΓΕΛΕΤΟΠΟΥΛΟΥ, Α. ΤΣΑΚΑΤΙΚΑΣ, Δ. ΑΝΤΩΝΙΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αναφέρεται περίπτωση κοκκιωμάτωσης του Wegener με μονήρη ουλώδη πνευμονική σκίαση. Η διάγνωση τέθηκε με λεπτή βελόνα βιοψίας και με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας. Ο συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης και κορτιζόνης θεωρείται η θεραπεία εκλογής, εμφανίζοντας υψηλότερο ποσοστό ύφεσης σε σχέση με άλλα φαρμακευτικά σχήματα. Παραμένει η ανάγκη έρευνας για νέα θεραπευτικά μέσα.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (2): 109-114

Πρόκειται για γυναίκα 44 ετών, που νοσηλεύτηκε για αρθραλγίες, βήχα και αιμόφυρτα πτύελα από 4-5 μηνών περίπου, όταν προσβλήθηκε από δεξιά ωτίτιδα για την οποία υποβλήθηκε σε ανάτρηση μαστοειδούς. Απομονώθηκε E. Coli και χορηγήθηκε αγωγή.

Ατομικό αναμνηστικό

Πριν από πολλά χρόνια είχε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση λόγω οστεομυελίτιδας του αριστερού μηριαίου οστού. Κατά τους τελευταίους 23 μήνες η ασθενής εμφανίζει περιοδικά βήχα, ενίοτε με μικρή πρόσμιξη αίματος στα πτύελα, πονόλαιμο, ρινική συμφόρηση, ανορεξία, καταβολή, και μυαλγίες-αρθραλγίες.

Συνήθειες και τρόπος ζωής

Έγγαμος μητέρα 2 υγιών τέκνων. Καπνίζει από 25ετίας περίπου 10 τσιγάρα ημερησίως. Δεν κάνει χρήση οινόπνευματων.

Αντικειμενική εξέταση

Αναπνευστικό σύστημα: Επισκόπηση, αναπνοές 23 ανά λεπτό. Ακρόαση, μη μουσικοί ρόγχοι στις βάσεις. Κυκλοφορικό, ακροαστικοί τόνοι ευκρινείς, χωρίς φυσήματα, σφύξεις 80/min. ΑΠ 120/75 mmHg. Λοιπά συστήματα: ακοή με ελάττωση ακουστικής οξύτητας δεξιά, εριστικό με μικρή ευαισθησία στα γόνατα και στις αρθρώσεις των καρπών.

Εργαστηριακά ευρήματα

Αιματοκρίτης 35,6%, Αιμοσφαιρίνη 12,4 gr%, λευκά αιμοσφαίρια: 10600 κ.κ.χ. (Πολ. 65%, Λεμφ. 29%, Ηωσ. 3%, Μον. 3%). Αιμοπετάλια 341000 κ.κ.χ, ΤΚΕ 120 mm, κρεατινίνη 0,6 mg/dl, σάκχαρο αίματος 70 mg/dl, SGOT 21 U/L, SGPT 22 U/L, ALP 88 U/L, γGT 15U/L, LDH 295U/L, CPK 41U/L, Κ 4,8 mmol/l, Na 143 mmol/l, χρόνος προθρομβίνης 14"/14", Ra-TEST αρνητικό, CRP (++) . Γενική ούρων, EB 1015, pH 5,5, χωρίς παρουσία λευκώματος ή αιμο-

Λέξεις κλειδιά:

Αιμόπτυση, Κοκκιωμάτωση Wegener

7η Κλινική Ν.Ν.Θ.Α.

* Πανεπιστημιακή Κλινική Ν.Ν.Θ.Α.

σφαιρίνης. Υπήρχαν σπάνια ερυθρά αιμοσφαίρια και πυοσφαίρια. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

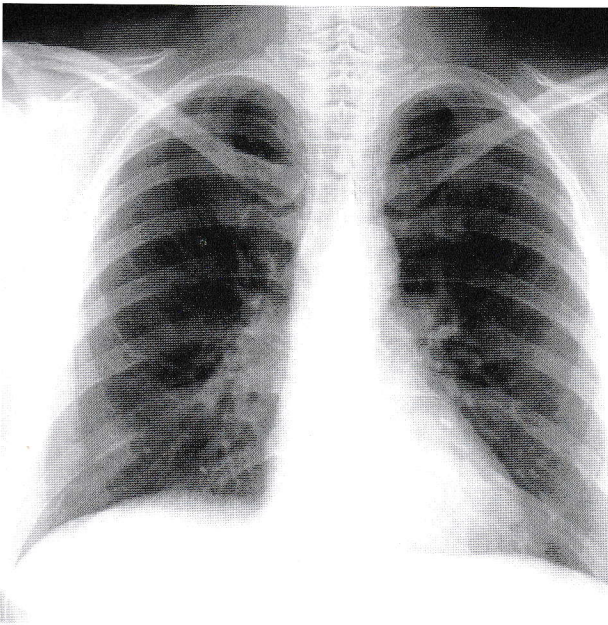
Οι κυτταρολογικές εξετάσεις των πτυέλων ήταν αρνητικές και οι εξετάσεις πτυέλων για β. ΚΟΧ τόσο οι απλές όσο και εκείνες μετά από εμπλουτισμό ήταν επίσης αρνητικές, ενώ η φυματινοαντίδραση Mantoux έδωσε διήθηση 12 mm μετά 48 ώρες.

Οι τιμές των αερίων του αίματος ήταν PO_2 80 mmHg, PCO_2 25 mmHg και pH 7,50

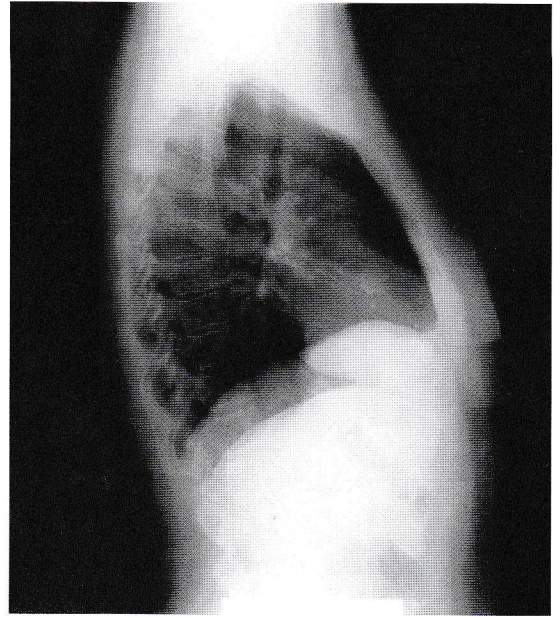
Η απλή ακτινογραφία θώρακα έδειξε στρογγυλή ομοιογενή περιφερική σκίαση στο δεξιό κάτω πνευμονικό πεδίο με ασαφή όρια και έναν αποπιτανωμένο λεμφαδένα. (Εικόνα 1 και 2)

Το πόρισμα της υπολογιστικής τομογραφίας του θώρακα ήταν το ακόλουθο "Παρατηρείται οζώδης μάλλον σκίαση, με σχετικά ανώμαλη παρυφή από μαλακούς ιστούς, που προσφύεται με ευρεία βάση στον παρακείμενο τοιχωματικό υπεζωκότα στο πρόσθιο τμήμα του δεξιού κάτω πνευμονικού πεδίου στην περιοχή του μέσου λοβού". (Εικόνα 3)

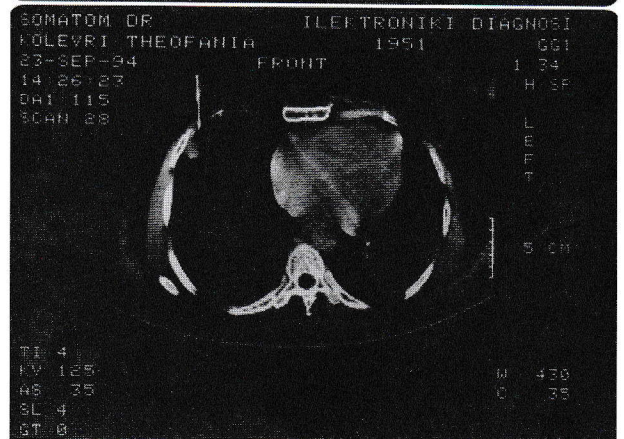
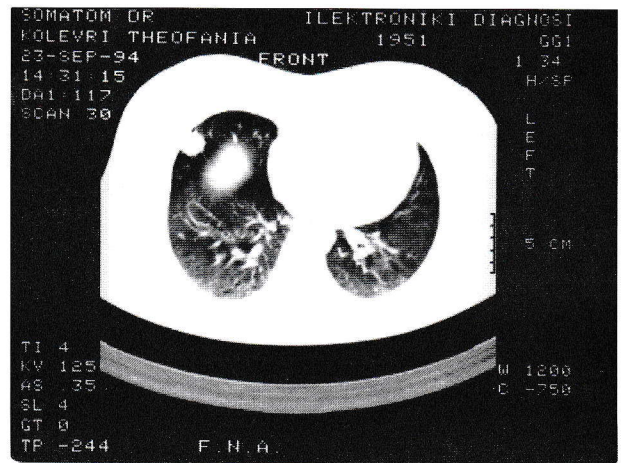
Παρά την περιφερική θέση της βλάβης, έγινε βροχοσκόπηση με σκοπό να αποκλειστεί κεντρική εντόπιση βλάβης και να ελεγχθεί η βατότητα των υποοπτηματικών, και την οποία δεν υπήρξε παθολογικό εύρημα. Από τις λοιπές εξετάσεις σημειώνουμε αντιπυρηνικά αντισώματα και αντισώματα κατά βασικής μεμβράνης του σπειράματος αρνητικά, C-ANCA θετικά 1:320, P-ANCA αρνητικά, C3 180 mg/dl, C4>58 mg/dl, αντι-PR3 33,3 IU/ml, αυξημένες IgM,



Εικόνα 1. Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος.



Εικόνα 2. Πλάγια ακτινογραφία θώρακος.



Εικόνα 3. Υπολογιστική τομογραφία πνεύμονος.

αντι-MPO 16.3 (Φ.Τ.: 0–15).

Διαφορική διάγνωση

1. Μικροβιακή πνευμονία. Υπέρ: βήχας, καταβολή, σκίαση πνεύμονος. Κατά: η μη ανταπόκριση σε χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, μακροχρόνια πορεία.
2. TBC πνευμόνων: Υπέρ: βήχας, καταβολή, σκίαση πνεύμονος, αιμόπτυση, θετική δερμοαντίδραση. Κατά: Αρνητικά πτύελα για β-Koch, παρουσία C-ANCA .
3. Πρωτοπαθές Ca πνεύμονα: Υπέρ: ακτινολογική εικόνα, βραδεία πορεία, αιμόπτυση. Κατά: νεαρό ηλικίας, αρνητική βρογχοσκόπηση, αρνητικές κυτταρολογικές παρουσία C-ANCA.
4. Σύνδρομο Goodpasture: Υπέρ: αιμόπτυση, πνευμονική σκίαση, νεαρό ηλικίας. Κατά: οι σκιάσεις στο σ.Goodpasture είναι διάχυτες, με ασαφή όρια, απουσία νεφρικής προσβολής, απουσία αντιGBM.
5. Ερυθηματώδης λύκος: Υπέρ: πυρετός, αρθραλγίες, πνευμονική προσβολή, έλκη ρινικού βλεννογόνου. Κατά: απουσία ANA, μη τυπική ακτινολογική εικόνα, όχι ελαττωμένα επίπεδα συμπληρώματος, παρουσία C-ANCA.
6. Ρευματοειδής πνεύμων: Υπέρ: πυρετός, αρθραλγίες, ακτινολογική σκίαση. Κατά: Ra test αρνητικό, παρουσία C-ANCA.
7. Λεμφματοειδής κοκκιωμάτωση: Υπέρ: πυρετός με αρθραλγίες, σκίαση πνεύμονος. Κατά: απουσία προσβολής δέρματος και ΚΝΣ, παρουσία C-ANCA.

Διαγνωστικοί χειρισμοί

Έγινε διατοίχωματική βιοψία του όζου από αξονι-

κό τομογράφο και η ιστολογική έκθεση αναφέρει πολυάριθμα φλεγμονώδη στοιχεία αποτελούμενα σχεδόν αποκλειστικά από ιστιοκύτταρα. Προηγούμενη ιστολογική εξέταση υλικού από ανάτρηση μαστοειδούς έδειξε νεκροβιωτική φλεγμονή. Τα ανωτέρω, σε συνδυασμό με τα θετικά C-ANCA και την προσβολή ανωτέρου και κατωτέρου αναπνευστικού και αρθρώσεων. είναι συμβατά με τη διάγνωση της κοκκιωμάτωσης Wegener.

Τελική διάγνωση: Κοκκιωμάτωση Wegener, περιορισμένης μορφής.

Συζήτηση

Η κοκκιωμάτωση του Wegener είναι νεκρωτική κοκκιωματώδης αγγειίτιδα που κλασικά προσβάλλει ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό καθώς και άλλα συστήματα¹⁻⁴ (Πίνακας I). Οι πνεύμονες προσβάλλονται στο 95% των περιπτώσεων³. Συχνές εκδηλώσεις είναι: βήχας, αιμόπτυση, πλευροδυνία, κεφαλαλγία, ρινορραγίες, εύκολη κόπωση, καταβολή, απώλεια βάρους, πυρετός⁴⁻⁶.

Στην ακτινογραφία θώρακος ή στην αξονική τομογραφία θώρακος διαπιστώνονται οζώδεις σκιάσεις ποικίλου μεγέθους και αριθμού οι οποίες κατά την εξέλιξη της νόσου αυξάνονται τόσο σε μέγεθος όσο και σε αριθμό ενώ είναι πιθανός ο σχηματισμός κοιλότητας εντός των όζων^{4,5,7}.

Επίσης είναι δυνατόν να παρατηρηθούν διάχυτες αμφοτερόπλευρες συρρέουσες διηθήσεις κυψελιδικού τύπου (οξεία μορφή με δύσπνοια, αιμόπτυση, χαμηλό αιματοκρίτη στην οποία απαιτείται άμεση θεραπεία) ή ανομοιογενείς σκιάσεις που δεν έχουν τάση να συρρέουν και είναι δυνατόν να υποχωρήσουν μόνες τους^{4,6}. Ενδοβρογχικές βλάβες είναι δυνατόν να προξενήσουν ατελεκτασία ή και πνευμονοθώρακα, με βρογχοπλευρικό συρίγγιο, καθώς και υπεζωκοτική συλλογή^{4,6}.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά στοιχεία της προσβολής οργάνων στην κοκκιωμάτωση του Wegener

Όργανο/Σύστημα	Συχνότητα προσβολής %	Τυπικά στοιχεία
Πνεύμονες	95	Πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις (και με κοιλότητα), νεκρωτική κοκκιωματώδης αγγειίτιδα
Παραρρινικοί κόλποι	90	Πανκολπίτιδα, νεκρωτικά κοκκίωματα, δευτερογενείς μικροβιακές λοιμώξεις
Νεφροί	85	Εστιακή και τμηματική σπειραματονεφρίτιδα, νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα αργότερα, κατά την πορεία της νόσου.
Ρινοφάρυγγας	75	Νεκρωτικά κοκκίωματα και εξελκώσεις του βλεννογόνου. Εφιπιοειδής μύτη.
Οφθαλμοί	60	Κερατοεπιπεφυκίτιδα, κοκκιωματώδης αγγειίτιδα.
Αρθρώσεις	50	Πολυαρθραλγίες
Δέρμα	40	Αγγειίτιδα δέρματος με δευτεροπαθείς εξελκώσεις
Ώτα	35	Μέση ορώδης ωτίτιδα, δευτερογενείς μικροβιακές λοιμώξεις
Νευρικό σύστημα	20	Πολλαπλή μονονευρίτιδα, κρανιακή νευρίτιδα
Καρδιά	15	Αγγειίτιδα των στεφανιαίων, περικαρδίτιδα

Κλινικές εκδηλώσεις από τους νεφρούς υπάρχουν στους περισσότερους ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener (85%)³. Συνήθως εμφανίζονται κατά την πορεία της νόσου αν και μπορεί να υπάρχουν εξ αρχής. Η νεφρική προσβολή αποτελεί βαρύ προγνωστικό σημείο. Συνέπεια της νεφρικής προσβολής είναι η αιματοουρία, πρωτεϊνουρία και κυλινδρουρία, που αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα οδηγούν τον ασθενή σε ολιγουρία ή νεφρική ανεπάρκεια με κατάληξη την αιμοκάθαρση. Σπανιότερα η νόσος του Wegener μπορεί να εκδηλωθεί με σπειραματονεφρίτιδα αρχικά και αργότερα να εμφανιστεί η προσβολή του αναπνευστικού^{4,8}. Σπάνια παρατηρούνται και άλλες βλάβες από το ουροποιητικό, όπως περιφερικό αιμάτωμα, νέκρωση θηλών, ανευρύσματα νεφρικών κλάδων, νεκρωτική ουρηθρίτιδα και στένωση των ουρητήρων λόγω κοκκιωματώδους φλεγμονής του τοιχώματος αυτών που οδηγεί σε υδρονέφρωση^{4,9-11}.

Άλλα όργανα που προσβάλλονται είναι ο ρινοφάρυγγας (75%) με νεκρωτικά κοκκιώματα και εξελκώσεις του βλεννογόνου και επιπιοειδή μύτη, οι παραρρινικοί κόλποι (90%) με πανκολπίτιδα και νεκρωτικά κοκκιώματα και δευτερογενείς μικροβιακές λοιμώξεις, οι οφθαλμοί (60%) με κερατοεπιπεφυκίτιδα και κοκκιωματώδη σκληροραγοειδίτιδα, τα ώτα (35%) με μέση ορώδη ωτίτιδα, και δευτερογενείς μικροβιακές λοιμώξεις, η καρδιά (15%) με αγγειίτιδα των στεφανιαίων και περικαρδίτιδα, το νευρικό σύστημα (20%) με πολλαπλή μονονευρίτιδα και κρανιακή νευρίτιδα, το δέρμα (40%) με αγγειίτιδα δέρματος και δευτεροπαθείς εξελκώσεις, και τέλος οι αρθρώσεις (50%) με πολυαρθραλγία-αρθρίτιδα^{3,4,6}.

Η διάγνωση της νόσου του Wegener στηρίζεται στα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης υλικού βιοψίας (ρινικού βλεννογόνου, ιγμορείων, πνεύμονος, κ.ά.). Εφ' όσον συνυπάρχει νεφρική προσβολή, η βιοψία νεφρού σε συνδυασμό με τις κλινικές και ακτινολογικές εκδηλώσεις από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό και την παρουσία ANCA θεωρείται από πολλούς ερευνητές ως επαρκές στοιχείο για την τεκμηρίωση της διάγνωσης της νόσου.

Η τυπική ιστολογική εικόνα είναι αυτή της εστιακής τμηματικής νεκρωτικής ανοσοπενικής σπειραματονεφρίτιδας^{4,6}. Ο ανοσοφθορισμός προσφέρει μέγιστη βοήθεια συμβάλλοντας στον αποκλεισμό του συνδρόμου Goodpasture (χαρακτηρίζεται από γραμμικό ανοσοφθορισμό) και του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου ή διάφορων λοιμώξεων, όπου παρατηρείται κοκκιώδης ανοσοφθορισμός λόγω της εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων. Στο υλικό της βιοψίας νεφρού η ιστολογική εξέταση μπορεί να δείξει μερικές φορές τις χαρακτηριστικές αγγειοειδικές βλάβες μικρών αγγείων ή και κοκκιώματα.

Εργαστηριακά διαπιστώνονται αναιμία (ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική), λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρω-

ση, αυξημένη ΤΚΕ, υπεργαμμασφαιριναιμία, υπολευκωματιναιμία και συχνά αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης. Στοιχεία νεφρικής προσβολής είναι το νεφριτικό ίζημα ούρων και η προοδευτική αύξηση ουρίας και κρεατινίνης. Η CRP και άλλες πρωτεΐνες οξείας φάσεως είναι πολύ αυξημένες. Στις μισές περιπτώσεις διαπιστώνονται κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα ενώ συχνά ανευρίσκεται ρευματοειδής παράγων⁵.

Στους περισσότερους ασθενείς διαπιστώνεται η παρουσία αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (ANCA)⁵. Το 71%–85% των ασθενών έχουν αντισώματα που δίνουν με τεχνική έμμεσου ανοσοφθορισμού, κοκκιωματώδη διάχυτο κυτταροπλασματικό φθορισμό (κυτταροπλασματικά ή C-ANCA) και στρέφονται κατά του ενζύμου πρωτεϊνάση 3 (P3). Ποσοστό 5 %–10% των ασθενών δίνουν περιπυρηνικό φθορισμό (περιπυρηνικά ή P-ANCA) και τα αντισώματα αυτά στρέφονται κατά του ενζύμου μυελοϋπεροξειδάση¹². Κατά κανόνα παρατηρείται ένας μόνο τύπος φθορισμού και τα C-ANCA θεωρείται ότι έχουν μεγάλη ειδικότητα (95%) για την κοκκιωμάτωση του Wegener.^{6,13} Υποστηρίζεται ότι η αύξηση του τίτλου των C-ANCA προηγείται της κλινικής εκδήλωσης υποτροπών της νόσου, χωρίς αυτό να είναι ευρέως αποδεκτό¹⁴⁻¹⁶.

Πρόγνωση-Θεραπεία

Πριν τη χρησιμοποίηση της κυκλοφωσφαμίδης (CY) ελάχιστοι άρρωστοι ζούσαν πέραν του έτους και χωρίς θεραπεία η μέση επιβίωση κυμαίνεται περί στους 5 μήνες⁵.

Η πρόγνωση άλλαξε με την CY και αναμένεται ύφεση της νόσου σε 75%–90% των ασθενών^{3,5}. Υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα θεραπευτικής αγωγής, ένα από αυτά χρησιμοποιεί πρεδνιζόνη (PR), αρχικά σε δόση 1 mg/Kg σωματικού βάρους σε διαιρέμενες δόσεις και CY 2mg/Kg per os^{4,5}. Μετά από 2–4 εβδομάδες επιχειρείται η μετατροπή του σχήματος χορήγησης PR σε σχήμα ανά δεύτερη ημέρα⁴. Στους επόμενους 6–18 μήνες μειώνεται σταδιακά η PR ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς. Η CY μειώνεται προοδευτικά ένα χρόνο μετά την επίτευξη ύφεσης. Υποτροπή της νόσου συχνά παρατηρείται με τη μείωση ή την διακοπή της CY και απαιτεί την επαναχορήγηση σχημάτων με πλήρη δοσολογία. Αντί της CY έχει χρησιμοποιηθεί η αζαθειοπρίνη⁴ ενώ τελευταία δοκιμάζεται και η μεθοτρεξάτη^{17,18}.

Σε βαριά προσβολή οι ασθενείς μπορούν να λάβουν διπλάσιες δόσεις CY ή PR. Έχει δοκιμαστεί και η χορήγηση για 3–5 ημέρες ενδοφλέβιων ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης 10–30 mg/Kg σωματικού βάρους/24ωρο. Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθαζαζόλη έχει

χορηγηθεί με επιτυχία σε μερικές περιπτώσεις περιορισμένης μορφής κοκκιωμάτωσης του Wegener¹⁹. Ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων γ-σφαιρίνης προκαλεί προσωρινή ύφεση σε αρκετές περιπτώσεις^{20,21}. Κυκλοσπορίνη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με CY σε ανθεκτικές περιπτώσεις ή όταν η CY προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή σε κοκκιωμάτωση του Wegener περιορισμένης μορφής²². Η πλασμαφαίρεση μπορεί να βοηθήσει σε συνδυασμό με κορτικοειδή και CY σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση του Wegener και νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα, που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση²³. Τελευταία δοκιμάζονται και ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα (π.χ. anti-CDW 52 και anti-CD4) με σχετικά καλά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ανθεκτικές στα κυτ-

ταροτοξικά^{24,25}.

Πολλοί ασθενείς (ποσοστό 40%–50 %) εμφανίζουν υποτροπή σε λίγα χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας²⁶, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με CY είναι σοβαρές (καταστολή μυελού, λοιμώξεις, γαστρεντερικές διαταραχές, αιμορραγική κυστίτιδα και νεοπλασίες)^{6,17,27}. Το γεγονός αυτό τονίζει τη σημασία της τακτικής και σωστής παρακολούθησης του ασθενούς (περιοδικός αιματολογικός έλεγχος, τροποποίηση της δόσης κ.λπ.), αλλά και την ανάγκη έρευνας άλλων θεραπευτικών μέσων μικρότερης τοξικότητας που θα μπορούν να χορηγούνται μακροχρόνια για τη διατήρηση των αρρώστων σε ύφεση.

Summary

Nodular pulmonary opacity and haemoptysis in a young woman

A. Gerogianni, D. Papaioannidis, C. Angeletopoulou, A. Tsakatikas, D. Antoniou

We report a case of Wegener's granulomatosis with a pulmonary solitary nodule. The diagnosis was confirmed with fine needle aspiration biopsy and by immunohistochemical techniques. The combination of cyclophosphamide and corticosteroids is the treatment of choice as it achieves the highest remission rate, in comparison with other regimens. However investigation of new therapeutic modalities is necessary.

Key words: hemoptysis, Wegener granulomatosis

PNEUMON 1996, 9 (2): 109–114

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wegener F. Ueber eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. Beitr Pathol Anat 1939, 102: 37–68.
2. Fahey JL, Leonard Es Churg J et al. Wegener's granulomatosis. Am J Med 1954, 17: 168–179.
3. Fanci AS, Haynes BFB, Katz P et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983, 98: 76–85.
4. Lieerman K, Chung A. Wegener's granulomatosis. In Churg A., Churg J. (eds): Systemic Vasculitides. Igaku-Shoin, New York, 1991: 77–99.
5. Hoffman GS, Fanci AS. Wegener's granulomatosis. In Klippel JHJ, Dieppe PA (eds): Rheumatology. Mosby, St Louis, 1993: 6.19.1–6.19.10.
6. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992, 116: 488–498.
7. Standt LS, Silver RM. The Lung and Vasculitis. In LeRoy EC (editors): Systemic Vasculitis, The Biological Basis. Marcel Dekker Inc, New York, 1992: 274–301.
8. Andrassy K, Erb A, Koderisch J, Waldherr R, Ritz E. Wegener's granulomatosis with renal involvement: Patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and outcome. Clin Nephrol 1991, 35: 139–147.
9. Jensen KM, Nielsen KK, Kork K. Necrotising urethritis in Wegener's granulomatosis. Br J Urol 1982, 54: 434.
10. Ronco P, Mignon F, Lanco Y et al. Ureteral stenosis in Wegener's granulomatosis. Report of a case. Nephron 1982, 30: 201–204.
11. Huong DLT, Papo T, Piette J-C et al. Urogenital manifestations of Wegener granulomatosis. Medicine (Baltimore) 1995, 74: 152–161.
12. Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. Curr Opin Rheumatol 1993, 5: 11–17.
13. Jennette JC, Falk RJ. Disease associations and pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis. Curr Opin Rheumatol 1992, 4: 9–15.
14. Cohen Tervaert JW, Huitema MG, Hene RJ, et al. Prevention of relapses of Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titer. Lancet 1990, 336: 709–712.
15. Jayne DRW, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. Quart J Med 1995, BB: 127–133.
16. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1993, 36: 365–371.
17. Gross WL. New developments in the treatment of systemic vasculitis. Curr Opin Rheumatol 1994, 6: 11–19.
18. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids

- and methotrexate, *Arthritis Rheum* 1992, 35: 1322–1329.
19. Deremer RA, Mc Donalc TJ, Wiland LH. Wegener's granulomatosis: Observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1985, 60: 27–32.
 20. Jayne DRW, Davies MJ, Fox CJV, Black CM, Lockwood CM. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin, *Lancet* 1991, 337: 1137–1139.
 21. Richter C, Schnabel A, Csernok E et al. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995, 101: 2–7.
 22. Schollmeyer P, Grotz W. Cyclosporin in the treatment of Wegener's granulomatosis and related disorders. *APMIS (Copenhagen)* 1990, 19 (suppl): 54–55.
 23. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, et al. Plasma exchanges in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991, 40: 757–763.
 24. Mathieson PW, Cobbold SP, Hale G, et al. Monoclonal antibody therapy in systemic vasculitis. *N Engl J Med* 1990, 323: 250–254.
 25. Lockwood CM, Thiru S, Isaacs JD, Hal EG, Waldmann H. Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet* 1993, 341: 1620–1622.
 26. Gordon M, Lucqmani RA, Adu D, et al. Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Quart J Med* 1993, 86: 779–789.
 27. Omdal R, Husby G, Kkoldingsnes W. Intravenous and oral cyclophosphamide pulse therapy in rheumatic diseases: side effects and complications. *Clin Exp Rheumatol* 1993, 11: 283–288.

ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Αναπνευστική ανεπάρκεια με φυσιολογική σπιρομέτρηση

Γ. ΒΑΡΟΥΧΑΚΗΣ, Ν. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΙΔΗΣ, Π. ΘΕΟΔΟΣΙΟΥ, Α. ΣΤΑΥΡΑΚΗΣ,
Ι. ΗΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΑΜΦΙΛΟΧΙΟΥ

Παρουσίαση ασθενούς

Ιστορικό: Ασθενής, άνδρας 52 ετών, καπνιστής 40 πακέτα/έτη, αγρότης.

Αιτία εισόδου: Βήχας, απόχρεμψη, δύσπνοια, οιδήματα.

Ατομικό αναμνηστικό: Βήχας και βλεννώδης απόχρεμψη από ετών. Σε περιόδους εξάρσεως η απόχρεμψη γίνεται βλεννοπυώδης. Επανειλημμένες νοσηλείες στο νοσοκομείο της περιοχής που ζει. Εξέρχεται με διάγνωση "Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια", αγωγή και οδηγίες να προσέρχεται στο εξωτερικό ιατρείο για περιοδική αφαίμαξη.

Αντικειμενική εξέταση: Άτομο πληθωρικό, χωρίς διαμαρτίες περί τη διάπλαση. Σημειώνεται ήπιος βραδυψυχισμός ή έλλειψη πνευματικής διαύγειας χωρίς όμως διαταραχές στο επίπεδο συνείδησης. Από την κλινική εξέταση του θώρακα σημειώνονται αραιοί διάσπαρτοι ρόγχοι χωρίς ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Καρδιακός ρυθμός φυσιολογικός. Δεν ακούγονται πρόσθετοι ήχοι ή φυσήματα. Παρατηρούνται οιδήματα σφυρών αμφοτεροπλεύρως. Δεν διαπιστώνεται ηπατοσφαγιτιδική παλινδρόμηση. Σφύξεις 76/min, αναπνοές 14/min, αρτηριακή πίεση 130/85 mmHg.

Εργαστηριακά ευρήματα: Αιματοκρίτης 56%, λευκά αιμοσφαίρια: 7.600 κ.κ.χ, ΤΚΕ: 5 mm, σάκχαρο αίματος 7, 4 mmol, LDH: 108, ουρία αίματος: 7,7, CPK: 50, AST: 10, ALT: 25, Na και K ορού 4,7 και 144 mmol/l αντίστοιχα, ουρικό οξύ 0,47 mg/dl και χολερυθρίνη 0,70 mg/dl.

Έλεγχος αναπνευστικής λειτουργίας: pO_2 66,9 mmHg, pCO_2 68 mmHg, pH 7,360, FVC 3,88 L (91%), FEV_1 2,7 L (79%), FEV_1/FVC 70%, FEF_{25-75} 1,68 (45%), TLCHE 6,22l (107%), ERCE 3,74 L (107%), RVHE 2,61 (115%), RV/TLC 4,19 L (118%), VA 5,99, DLCO 11,11 MMD (M. KPA) (115%), D/VA 1,85 (101%).

Απεικονιστικές εξετάσεις: 1) Ακτινογραφία θώ-

ρακος με αύξηση καρδιοθωρακικού δείκτη και διόγκωση δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας ως επί πνευμονικής υπέρτασης (εικόνα 1).

Διαφορική διάγνωση

1) Υποθυρεοειδισμός

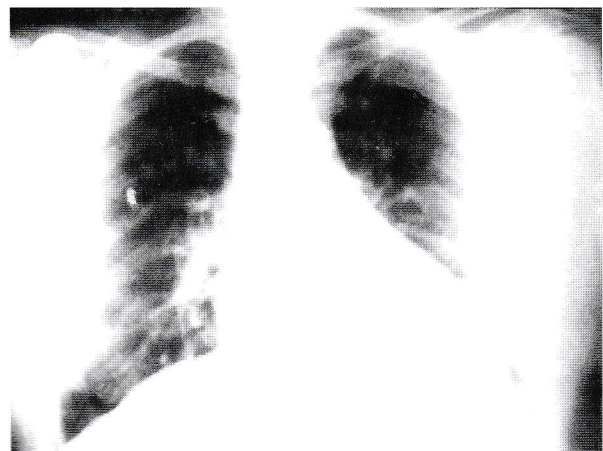
Υπέρ: Βραδυψυχισμός, έλλειψη πνευματικής διαύγειας.

Κατά: Υπερκαπνία, οιδήματα κάτω άκρων.

2) Υπνο-απνοιικό σύνδρομο

Υπέρ: Βραδυψυχισμός, έλλειψη πνευματικής διαύγειας, φυσιολογική σπιρομέτρηση, πληθωρική εμφάνιση.

Κατά: Υπερκαπνία, οιδήματα κάτω άκρων.



Εικόνα 1.

3) Σύνδρομο παχυσαρκίας - υποαερισμού.

Υπέρ: Πληθωρική εμφάνιση, βραδυψυχισμός, έλλειψη πνευματικής διαύγειας, αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II.

Κατά: Ουδέν.

Διαγνωστικοί χειρισμοί

1. T3, T4, TSH : κ.φ.
2. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου: χωρίς ευρήματα.
3. Έλεγχος κέντρου αναπνοής:
 - 1) P_{0,1} κ.φ. (εικ. 2)
 - 2) Διέγερση κέντρου με επανεισπνοή CO₂: κ.φ. (εικ. 3).
4. Πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου: Υπνοαπνοϊκό σύνδρομο αποφρακτικού τύπου.

Τελική διάγνωση

Μικτό σύνδρομο: 1) Υπνο-απνοϊκό σύνδρομο αποφρακτικού τύπου (obstructive sleep apnea) 2) Σύνδρομο παχυσαρκίας - υποαερισμού (obesity hypoventilation syndrome)

Επίδραση της παχυσαρκίας στο αναπνευστικό σύστημα

A. Η επίδραση της παχυσαρκίας στη μηχανική της αναπνοής και τους πνευμονικούς όγκους

Η παχυσαρκία δυνητικά επιδεινώνει όλα τα νοσήματα του αναπνευστικού γιατί προκαλεί per se διαταραχή των μηχανικών ιδιοτήτων και της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η αυξημένη συσσώρευση λιπώδους ιστού στο θωρακικό τοίχωμα και στην κοιλία, επιφέρει τις εξής μεταβολές στη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος:

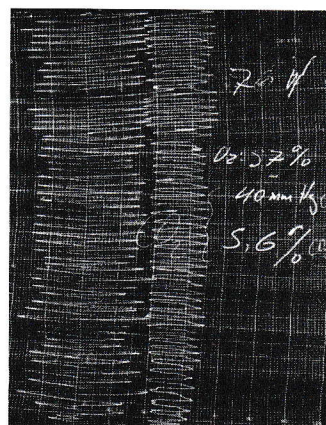
1. Μείωση των Πνευμονικών Όγκων (TLC, FRC, VC, ERV). Η μείωση της FRC και του ERV με τη μεταβολή θέσεως από την όρθια στην ύπτια θέση, επιτείνεται στους παχύσαρκους.
2. Ελάττωση της διατασιμότητας του θωρακικού τοιχώματος, κυρίως.
3. Αύξηση της ελαστικής επαναφοράς και της αδράνειας του αναπνευστικού συστήματος.
- 4 Αύξηση του μηχανικού έργου της αναπνοής στη μη επιπλεγμένη παχυσαρκία κατά 30%.

B. Επίδραση της Παχυσαρκίας στον ολικό όγκο αίματος και στην ανταλλαγή αέρων στους πνεύμονες

1. Η σχέση ανάμεσα στο σωματικό βάρος, τον



Εικόνα 2. Καταγραφή P_{0,1}



Εικόνα 3. Έλεγχος του αναπνευστικού κέντρου με τη μέθοδο της επανεισπνοής. Καταγραφή αναπνεόμενου όγκου αέρα (Vt) και συχνότητας (f).

ολικό όγκο αίματος, την καρδιακή παροχή και τον όγκο αίματος των πνευμόνων, είναι γραμμική. Αυξημένο σωματικό βάρος οδηγεί σε αναλογική αύξηση του όγκου αίματος που κυκλοφορεί στους πνεύμονες.

2. Στην εκσεσημασμένη παχυσαρκία, η σημαντικότερη ανωμαλία στην ανταλλαγή των αερίων, είναι η διαταραχή σχέσης αερισμού - αιμάτωσης. Εκδηλώνεται με υποξυγοναιμία ποικίλου βαθμού, ενώ η τιμή του CO₂ στο αρτηριακό αίμα παραμένει φυσιολογική. Η υποξυγοναιμία αυτή επιτείνεται στην ύπτια θέση. Μελέτες αερισμού- αιμάτωσης των πνευμόνων με Xe¹³⁸ έδειξαν μειωμένο αερισμό στις επαρκώς αιματούμενες περιοχές των κάτω πνευμονικών λοβών, σε παχύσαρκους. Η διαταραχή του V/Q είναι σημαντικότερη όσο περισσότερο ελαττωμένος είναι ο ERV. Η υποξυγοναιμία επιδρά στην πνευμονική κυκλοφορία, επιφέροντας αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων και υπερφόρτωση της δεξιάς κοιλίας.

Γ. Ύπνος και παχυσαρκία

I. Αποφρακτική άπνοια του ύπνου

Πρόκειται κατ' ουσία για ασφυξία στη διάρκεια του ύπνου. Αφορά 2-8% του γενικού πληθυσμού. Οφείλεται σε τοπικά ή γενικά αίτια. Συνδέεται σαφώς με την παχυσαρκία.

1. Εκδηλώσεις: ροχαλητό, διακοπή αναπνοής στον ύπνο, κακή ποιότητα ύπνου, διαταραχές του κορεσμού, αρρυθμία.

2. Άμεσα αποτελέσματα: ημερήσια υπνηλία, χρόνια κόπωση (κοινωνικά προβλήματα, τροχαία και εργατικά ατυχήματα), κακή ποιότητα ζωής.

3. Απώτερες επιπτώσεις: αρρυθμίες, υπέρταση, έμφραγμα, εγκεφαλικά επεισόδια, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια πνευμονική καρδιά.

II. Επιδείνωση προϋπάρχουσας παθολογίας μέσω πτώσης της SaO₂

Δ. Σύνδρομο Παχυσαρκίας - Υπεραερισμού (OHS)

Στην απλή μη επιπλεγμένη παχυσαρκία η διαταραχή του V/Q αντιρροπείται με αύξηση του πνευμονικού αερισμού. Εξαιτίας της παχυσαρκίας η λειτουργία των αναπνευστικών μυών και η διατασιμότητα του θωρακικού τοιχώματος είναι επηρεασμένες, με αποτέλεσμα η αναπνευστική ανταπόκριση στο υπερκαπνικό ερέθισμα να είναι ανεπαρκής. Οι ασθενείς με OHS παρουσιάζουν εξασθένηση της ανταπόκρισης στο υποξικό καθώς και στο υπερκαπνικό ερέθισμα, ανώμαλο και ακανόνιστο μοντέλο αναπνοής, με συχνά και παρατεταμένα απνοϊκά επεισόδια κατά τον ύπνο. Όσο η παχυσαρκία και η συχνότητα των απνοϊκών επεισοδίων επιτείνονται, επέρχεται κατακερματισμός του ύπνου και εκδηλώνονται συμπτώματα, όπως ημερήσια υπνηλία. Η κατάσταση αυτή δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο γεγονότων με συνεχώς ασθενέστερη αναπνευστική ανταπόκριση, υποξυγοναιμία, πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Η απώλεια σωματικού βάρους αναστρέφει την πορεία αυτή και επιφέρει βελτίωση.

Είναι αξιοσημείωτο ότι πολλοί ασθενείς με σοβαρό ύπνο-απνοϊκό σύνδρομο και νυχτερινή υποξυγοναιμία - προφανώς για πολλά χρόνια, έχουν φυσιολογικές ημερήσιες τιμές PaCO₂ και PaCO₂ και κανένα σημείο πνευμονικής καρδιάς. Ωστόσο, υπάρχουν λίγοι ασθενείς που εμφανίζουν ημερήσια αναπνευστική ανεπάρκεια πνευμονική καρδιά με πνευμονική υπέρταση και πολυκυτταραιμία. Φαίνεται ότι οι ασθενείς που πάσχουν μόνο από ύπνο-απνοϊκό σύνδρομο, σπάνια οδηγούνται σε ανεπάρκεια αερισμού.

Κάποιος άλλος παράγοντας μαζί με το υπο-απνοϊκό σύνδρομο φαίνεται να είναι απαραίτητος και αυτός είναι συνήθως η ΧΑΝΠ. Τρεις σειρές ασθενών έχουν αποδείξει ότι η συνυπάρχουσα ΧΑΝΠ, είναι παράγων που ωθεί τους απνοϊκούς ασθενείς σε ημερήσια ανεπάρκεια αερισμού, μερικές φορές σε βαθμό

μη αναμενόμενο από τη βαρύτητα της ΧΑΝΠ, δηλαδή κατακράτηση CO₂. Αυτό οδηγεί και στο αντίθετο π.χ. ένας ασθενής με ελαφριά ως μέτρια ΧΑΝΠ και μεγάλη για τα δεδομένα αυτά κατακράτηση CO₂, πρέπει να ελέγχεται για πιθανή συνύπαρξη ύπνο - απνοϊκού συνδρόμου. Εάν και οι δύο καταστάσεις συνυπάρχουν τότε εμφανώς και οι δύο χρειάζονται θεραπευτικούς χειρισμούς, για να βελτιωθεί τα μέγιστα το έλλειμμα αερισμού.

Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ ύπνο-απνοϊκού συνδρόμου και ΧΑΝΠ δεν είναι γνωστός αλλά η ύπαρξη ΧΑΝΠ εμποδίζει την πλήρη αποκατάσταση στα φυσιολογικά επίπεδα της PaCO₂ και PaCO₂ μεταξύ απνοϊκών επεισοδίων. Φυσιολογικά οι τιμές αυτές υπερβελτιώνονται λόγω υπέρπνοιας που ακολουθεί την άπνοια. Η βαρύτητα της ΧΑΝΠ επηρεάζει τη βαρύτητα της νυχτερινής υποξαιμίας και αυτό συμβαίνει πιθανώς μέσω του αποτελέσματός της στη διαταραχή V/Q και την ημερήσια PaCO₂.

Δύο άλλοι παράγοντες που προκαλούν ανεπάρκεια αερισμού σε συνδυασμό με ύπνο-απνοϊκό σύνδρομο, είναι η παχυσαρκία και η νευρομυϊκή αδυναμία. Ο μηχανισμός είναι ο ίδιος με αυτόν της ΧΑΝΠ, κατά το ότι ο πλήρης αντισταθμιστικός υπεραερισμός μεταξύ απνοϊών, δεν είναι δυνατόν να λάβει χώρα. Οι πρακτικές επιπτώσεις είναι οι ακόλουθες: 1) Εάν υπάρχει βαθμός ΧΑΝΠ σε ασθενή που ελέγχεται για ύπνο-απνοϊκό σύνδρομο, πρέπει να μετρηθεί η PaCO₂, και εφόσον είναι αυξημένη να δοθεί πρόσθετη θεραπεία. 2) Εάν ένας απνοϊκός ασθενής παρουσιάζει κατακράτηση CO₂ πρέπει να ελεγχθεί και για συνυπάρχουσα νόσο, συνήθως ΧΑΝΠ, αλλά και παχυσαρκία ή νευρομυϊκό σύνδρομο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clinical overview of the sleep apnoea syndromes. New York: Alan R. Liss, 1978.
2. Moore CA. eds. Sleep disorders: diagnosis and treatment. New York: John Wiley & Sons, 1988, 47-71.
3. Strandling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. Thorax, 1991, 46: 85-90.
4. Luce JM. Respiratory complications of obesity. Chest, 1980, 78:4.
5. Harman E, Wynne JW, Block J, et al. Sleep disordered breathing and desaturation in obesity by pass patients (abstracts). Am Rev Respir Dis, 1979, 119:125.
6. Gilbert R, Sipple JH, Auchincloss JH: Respiratory control and work of breathing in obese subjects. J Appl Physiol, 1961, 16:21-6.
7. Pedersen J, Torp-Pedersen E. Ventilatory insufficiency in extreme obesity. Acta Med Scand, 1960, 167:343-351.
8. Zwillich CW, Sutton FO, Pieson DJ, et al. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. Am J Med, 1975, 59:343-347.

Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια από Ριφαμπικίνη: Παρουσίαση 4 περιπτώσεων και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Κ. ΜΑΥΡΟΜΑΤΙΔΗΣ¹, Γ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΣ², Φ. ΤΣΑΒΔΑΡΙΔΗΣ¹, Α. ΜΗΛΙΩΝΗΣ², Κ. ΣΟΜΠΟΛΟΣ¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζονται 4 άνδρες ασθενείς, ηλικίας 42-76 χρόνων που εμφάνισαν ΟΝΑ μετά χορήγηση ριφαμπικίνης. Οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για την αντιμετώπιση πιθανής ή τεκμηριωμένης φυματίωσης πνευμόνων. Οι δυο από αυτούς ανέφεραν χρήση του φαρμάκου και στο παρελθόν, ενώ οι άλλοι δύο αρνήθηκαν προηγούμενη λήψη ριφαμπικίνης.

Οι τρεις από τους ασθενείς εμφάνισαν πυρετό με ρίγος, επιγαστραλγία, εμέτους και οσφραλγία αμέσως μετά τη λήψη του φαρμάκου, ενώ ο τέταρτος μετά από 25 ημέρες. Δυο εγκατέστησαν ολιγουρική και δυο μη ολιγουρική ΟΝΑ. Οι τελευταίοι αυτοί παρουσίασαν παράλληλα αιμόλυση και ενδείξεις ηπατικής βλάβης. Η ανώτερη τιμή ουρίας και κρεατινίνης στους ασθενείς κυμάνθηκαν από 198-369 mg/dl και από 6,3-11,5 mg/dl αντίστοιχα. Η διάρκεια της ΟΝΑ κυμάνθηκε από 15-72 ημέρες. Βιοψία νεφρού δεν έγινε σε κανένα ασθενή. Ο ένας ασθενής αντιμετωπίστηκε με αιμοκάθαρση και οι τρεις συντηρητικά. Κατά την έξοδό τους, οι δύο από τους ασθενείς είχαν πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Συμπεραίνεται ότι η ΟΝΑ από ριφαμπικίνη μπορεί να είναι ολιγουρική ή μη ολιγουρική, να εμφανιστεί τόσο μετά διακεκομμένη, όσο και μετά συνεχή χορήγηση του φαρμάκου, ενώ είναι δυνατό να συνοδεύεται από αιμόλυση και ηπατική βλάβη. Επισημαίνεται ότι η κλινική σημειολογία της αντίδρασης στο φάρμακο μπορεί να εμφανιστεί μέσα σε λίγα λεπτά από τη λήψη του με θορυβώδη συμπτώματα.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (2): 118-123

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμφάνιση ΟΝΑ μετά χορήγηση ριφαμπικίνης αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου που αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1971¹. Διαπιστώθηκε μάλιστα ότι στις περισσότερες περιπτώσεις αφορά σε ασθενείς με φυματίωση που χρησιμοποιούν το φάρμακο διακεκομμένα και η εμφάνισή της συνοδεύεται συνήθως από έντονα γενικά συμπτώματα. Η σύγχρονη εμφάνιση ηπατικής βλάβης και αιματολογικών διαταραχών δεν είναι σπάνια^{2,3}. Στην παρούσα

μελέτη παρουσιάζονται 4 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ΟΝΑ μετά από χορήγηση ριφαμπικίνης για την αντιμετώπιση ΤΒC πνευμόνων και γίνεται ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Περίπτωση 1n

Ο ασθενής (Β.Α.) ηλικίας 52 χρόνων στις 10.11.89 έλαβε θεραπευτική αγωγή που περιλάμβανε ριφα-

Λέξεις κλειδιά:

Ριφαμπικίνη, Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού¹ και Α' Παθολογικό Τμήμα² ΓΠΝ "Γ. Παπανικολάου"

μπικίνη, ισονιαζίδη και εθαμβουτόλη ύστερα από υπόδειξη γιατρού, για πιθανή TBC πνευμόνων. Μετά τη λήψη του πρώτου δισκίου ριφαμπικίνης διέκοψε την αγωγή, γιατί παρουσίασε επιγαστραλγία και τάση για έμετο. Στις 17.11.90 για τον ίδιο λόγο έλαβε και πάλι παρόμοια θεραπευτική αγωγή, από άλλο γιατρό, που περιείχε και ριφαμπικίνη. Αμέσως μετά τη λήψη της πρώτης δόσης των φαρμάκων παρουσίασε υψηλό πυρετό με ρίγος, αιματοουρία, διάρροιες, εμέτους, κολλοειδή άλγη στην κοιλιακή χώρα και τα γεννητικά όργανα, άλγος στην ορφύϊκή χώρα και ολιγουρία. Το βράδυ της ίδιας ημέρας, για διερεύνηση της κατάστασής του, παραπέμφθηκε στα εξωτερικά Ιατρεία Ουρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου, όπου δεν κρίθηκε αναγκαία η εισαγωγή του. Ωστόσο στις 25.11.89 και ενώ είχε διακόψει τη λήψη ριφαμπικίνης εισήχθη σε Ουρολογικό Τμήμα άλλου Νοσοκομείου γιατί παρουσίαζε έντονο άλγος στην οσφύ με δυσουρία και γιατί διαπιστώθηκε παράλληλα η παρουσία αιμοσφαιρίνης (+++) στα ούρα. Εκεί, προτού προσδιοριστεί η κρεατινίνη του ορού διενεργήθηκε ενδοφλέβια ουρογραφία στην οποία δεν σκιαγραφήθηκαν καθόλου οι νεφροί. Μετά τη διαπίστωση αυτή και το γεγονός ότι η κρεατινίνη του ορού βρέθηκε σημαντικά αυξημένη (10,5 mg/dl), ο ασθενής διακομίστηκε στο Νοσοκομείο μας στις 1.12.89 με τη διάγνωση ολιγουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA). Από το ατομικό του ιστορικό αναφέρεται ότι το 1974 έλαβε θεραπευτική αγωγή για TBC πνευμόνων, χωρίς όμως να είναι γνωστό αν αυτή περιείχε και ριφαμπικίνη.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, διαπιστώθηκαν αυξημένα εωζινοφιλα στο αίμα (απόλυτος αριθμός 430, αναλογία 10%), τα οποία μετά 2 ημέρες επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα. Στην εισαγωγή του η γενική ούρων αποκάλυψε την ύπαρξη μικροσκοπικής αιματοουρίας (20-25 ερυθρά κ.ο.π.) και πυουρίας (30-40 πυοσφαίρια κ.ο.π.), ενώ από τις εξετάσεις αίματος διαπιστώθηκε φυσιολογικό ολικό συμπλήρωμα, αρνητικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ΑΠΑ) και αρνητικό Ra test. Η καλλιέργεια ούρων ήταν αρνητική και δε διαπιστώθηκαν εωζινοφιλα στα ούρα. Κατά τη νοσηλεία το ο ασθενής δεν παρουσίασε τρανσαμινασαιμία, υπερχοληρυθριναιμία ή λευκωματουρία. Λόγω της παρουσίας σημαντικού βαθμού ουραιμίας (ουρία = 302 mg/dl, κρεατινίνη = 11,5 mg/dl) και ολιγουρίας ο ασθενής αντιμετώπιστηκε με αιμοκάθαρση. Μετά από 15 ημέρες νοσηλείας στο Νοσοκομείο μας (15.12.89) η νεφρική λειτουργία αποκαταστάθηκε πλήρως (ουρία = 49 mg/dl, κρεατινίνη = 1,5 mg/dl).

Περίπτωση 2η

Ανδρας ασθενής (Τ.Κ.) ηλικίας 76 χρόνων, κατά

τη διάρκεια διερεύνησης συμπτωμάτων του κατώτερου αναπνευστικού (βήχας με απόχρεμψη), στο Πνευμονολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου, βρέθηκε να έχει στις 3.5.91, θετική mantoux, θετική εξέταση πτυέλων για B. Koch και ακτινογραφία θώρακα με στοιχεία χρόνιας φλεγμονής. Από το ατομικό του ιστορικό αναφέρεται πλευρίτιδα σε ηλικία 19 ετών. Αφού ελέγχθηκε η νεφρική και η ηπατική του λειτουργία και διαπιστώθηκε ότι ήταν φυσιολογικές (κρεατινίνη ορού = 1,2 mg/dl), άρχισε στις 8.5.91 αντιφυματική αγωγή, με ριφαμπικίνη (600 mg/ημέρα) και εθαμβουτόλη (1200 mg/24h). Αμέσως μετά την έναρξη της αγωγής, ο ασθενής παρουσίασε πυρετό (38-38,5°C), επιγαστραλγία, άλγος στην οσφύϊκή χώρα και εμέτους, συμπτώματα που υποχώρησαν τις επόμενες ημέρες με εξαίρεση τον πυρετό. Στις 24.5.91 διαπιστώθηκε μικροσκοπική αιματοουρία και πυουρία, οπότε τέθηκε η διάγνωση ουρολοιμώξης και προστέθηκε στην αγωγή κινολόνη (σιπροφλοξασίνη) από του στόματος. Η καλλιέργεια ούρων βρέθηκε να είναι αρνητική. Ο ασθενής συνέχιζε να έχει πυρετό, οπότε χορηγήθηκε και κορτιζόνη, με αποτέλεσμα υποχώρηση του πυρετού, που επανεμφανίστηκε όμως με τη διακοπή της. Η αντιφυματική αγωγή διακόπηκε στις 4.6.91 (36 ημέρες από την έναρξη της ριφαμπικίνης), όταν διαπιστώθηκε σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (ουρία 155 mg/dl, κρεατινίνη ορού = 5,7 mg/dl) και λευκοκυττάρωση (12.900 κ.κ.χ.).

Η ONA ήταν μη ολιγουρική ενώ η ανώτερη τιμή της κρεατινίνης του ορού έφθασε στο 7,1 mg/dl και η ανώτερη τιμή της ουρίας στα 309 mg/dl. Αντιμετώπιστηκε συντηρητικά και η νεφρική λειτουργία αποκαταστάθηκε μερικώς (κρεατινίνη ορού = 2,6 mg/dl), μετά από 72 ημέρες. Κατά τη νοσηλεία του ο ασθενής παρουσίασε αύξηση των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης (ολική έως 2,8 mg/dl, άμεση 2,02 mg/dl), λευκωματουρία (μέχρι 3,1 gr/24h) και εωζινοφιλία (400 κ.κ.χ.). Το ολικό συμπλήρωμα, τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ΑΠΑ) και τα αιμοπετάλια ήταν φυσιολογικά ενώ το Ra test ήταν αρνητικό. Βιοψίες κροταφικής αρτηρίας και ρινικού βλεννογόνου απέβρσαν αρνητικές για αγγειίτιδα.

Περίπτωση 3η

Ανδρας ασθενής (Μ.Π.) ηλικίας 66 χρόνων εισήχθη στο Πνευμονολογικό Τμήμα στις 13.5.93 για αιμοπτύσεις, που είχαν αρχίσει από διημέρου και ιστορικό TBC πνευμόνων. Στις 14.5.93 μετά από ακτινολογικό έλεγχο, τέθηκε η διάγνωση TBC πνευμόνων και ο ασθενής άρχισε αντιφυματική αγωγή, που περιλάμβανε και ριφαμπικίνη (600 mg/ημέρα). Μια ώρα μετά τη λήψη του πρώτου δισκίου ριφαμπικίνης εμφάνισε γριππώδη συνδρομή, με πυρετό και ρίγος,

εμέτους, επιγαστραλγία, διάρροιες και οσφυϊκό πόνο. Ενώ κατά την εισαγωγή του είχε κρεατινίνη ορού 1,5 mg/dl, ουρία 45 mg/dl και φυσιολογική γενική εξέταση ούρων, στη συνέχεια παρουσίασε λευκωματουρία (++) , μικροσκοπική αιματουρία (++) και προοδευτικά εγκατέστησε μη ολιγουρική ΟΝΑ, με αποτέλεσμα η κρεατινίνη του ορού να φθάσει το 9,4 mg/dl και η ουρία στα 323 mg/dl. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Από το ατομικό ιστορικό του αναφέρεται ότι προ 10ετίας (1983), στη Δ. Γερμανία, έλαβε αγωγή με ριφαμπικίνη για πιθανή ΤΒC και ότι παρουσίασε αμέσως μετά τη λήψη του πρώτου δισκίου του φαρμάκου εμέτους, πυρετό με ρίγος και ερυθρά ούρα. Ο ασθενής νοσηλεύτηκε τότε σε Νοσοκομείο, όπου διαπιστώθηκε ΟΝΑ, ηπατική βλάβη και αιμόλυση. Για την αντιμετώπιση της κατάστασης του χρειάστηκε 1 συνεδρία αιμοκάθαρσης και νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Κατά την έξοδο του είχαν αποκατασταθεί πλήρως, τόσο η νεφρική του λειτουργία, όσο και όλες οι άλλες διαταραχές.

Κατά την πρόσφατη νοσηλεία του διαπιστώθηκε τρανσαμινασαιμία (SGOT έως 137 U/L, φ.τ. = 5-40 U/L), αύξηση της γαλακτικής δευδρογενάσης (LDH έως 735 U/L, φ.τ. = 120-230 U/L), αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK έως 1680 U/L, φ.τ. = 45-390 U/L), χολερυθριναιμία (ολική χολερυθρίνη έως 3,4 mg/dl - άμεση 1,5 mg/dl), μείωση των αιμοπεταλίων (έως 104.000, τα οποία κατά την αποκατάσταση έφθασαν στα 436.000 κ.κ.χ.), έντονη

λευκοκυττάρωση (έως 24.000 κ.κ.χ.) με πολυμορφοπυρήνωση, καθώς και παράταση των χρόνων προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης (μέχρι και τριπλάσια του φυσιολογικού). Το Ra test και τα ΑΠΑ ήταν αρνητικά, ενώ το ολικό συμπλήρωμα βρέθηκε φυσιολογικό. Μετά από 21 ημέρες νοσηλείας η νεφρική λειτουργία του ασθενή αποκαταστάθηκε πλήρως (ουρία = 39 mg/dl, κρεατινίνη = 1,2 mg/dl).

Περίπτωση 4η

Άνδρας ασθενής (Κ.Α.) ηλικίας 76 χρόνων, στις 25.1.93 εξετάστηκε από ιδιώτη γιατρό, ο οποίος διάγνωσε ΤΒC, για την οποία χορήγησε στρεπτομυκίνη και ριφαμπικίνη. Στις 25.2.93 εισήχθη στο Νοσοκομείο μας διότι από 5ημέρου εμφάνισε αιφνίδιο άλγος στην οσφύ, επιγαστραλγία, εμέτους, δυσουρικά ενοχλήματα, υψηλό πυρετό με ρίγος και προοδευτική ελάττωση του ημερήσιου ποσού ούρων. Κατά την εισαγωγή του διαπιστώθηκε σημαντικού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (ουρία = 198 mg/dl, κρεατινίνη = 6,3 mg/dl) και διούρηση 1000 ml/24h. Την ημέρα της εισαγωγής του διακόπηκε η αντιφυματική αγωγή και ο ασθενής αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Μετά από νοσηλεία 20 ημερών αποκατέστηκε μερικώς μόνο τη νεφρική του λειτουργία (ουρία 43 mg/dl, κρεατινίνη = 2,2 mg/dl). Συνοπτικά τα κυριότερα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Στοιχεία των ασθενών, εργαστηριακά ευρήματα, αντιμετώπιση και έκβαση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ).

	Β.Α.	Τ.Κ.	Μ.Π.	Κ.Α.
Ηλικία	52	76	66	76
Φύλο	άνδρας	άνδρας	άνδρας	άνδρας
Ολιγουρική ΟΝΑ	Ναι	Όχι	Όχι	Ναι
Αιμόλυση	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι
↑ χολερυθρίνη	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι
↑ LDH	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι
↑ SGOT	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι
↑ CPK	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι
Ανώτερη τιμή ουρίας/ κρεατινίνης (mg/dl)	309/ 11,5	369/ 7,1	323/ 9,4	198/ 6,3
Κατώτερη τιμή ουρίας/ κρεατινίνης (mg/dl)	49/ 1,5	222/ 2,8	39/ 1,2	43/ 2,2
Λευκωματουρία	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι
Επιγαστραλγία	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Έμετοι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Οσφυαλγία	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Πυρετός, ρίγος	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Αιμοπετάλια	κ.φ.	Μείωση	Μείωση	κ.φ.
Δυσουρία	Ναι	Όχι	Όχι	Ναι
Διάρκεια ΟΝΑ (ημέρες)	15	72	21	20
Αντιμετώπιση ΟΝΑ	AK	Συντ.	Συντ.	Συντ.
Έκβαση ΟΝΑ	ΐαση	Βελτίωση	ΐαση	Βελτίωση

AK = Αιμοκάθαρση, Συντ = Συντηρητική, ΟΝΑ = Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ριφαμπικίνης περιλαμβάνουν το γριππώδες σύνδρομο, με ζάλη, πυρετό, ρίγος, ναυτία και εμέτους, την ηπατοτοξικότητα, τη θρομβοπενία, την αιμόλυση κ.ά.⁴. Μερικοί αναφέρουν τα δερματικά εξανθήματα⁵, γεγονός που δε διαπιστώνουν άλλοι^{3,6}. Το 1971 ανακοινώθηκε για πρώτη φορά ότι η ριφαμπικίνη ευθύνεται για ONA¹ και μέχρι το 1976 ανακοινώθηκαν συνολικά 40 περιπτώσεις ONA από το φάρμακο^{6,7}. Η οξεία αυτή νεφρική ανεπάρκεια άλλοτε είναι ολιγουρική^{3,6,8} και άλλοτε μη ολιγουρική. Από τους δικούς μας ασθενείς δυο εμφάνισαν ολιγουρική και δυο μη ολιγουρική ONA.

Η ONA από ριφαμπικίνη οφείλεται σε οξεία διάμεση νεφρίτιδα και στις περισσότερες περιπτώσεις αφορά σε ασθενείς που έλαβαν διαλλειπόντως το φάρμακο^{1,3,6}. Ωστόσο υπάρχουν και σπανιότερες περιπτώσεις όπου η ONA εμφανίζεται μετά από συνεχή ημερήσια λήψη^{5,9}. Τονίζεται επίσης ότι οι πιο πολλές περιπτώσεις αναφέρονται σε διακεκομμένη χορήγηση μετά από παρατεταμένα διαστήματα χορήγησης, συνήθως για TBC. Ωστόσο οι Pelayz και συν. ανακοίνωσαν περίπτωση ασθενούς που εμφάνισε ONA, μετά από διακεκομμένη λήψη πολύ μικρών δόσεων ριφαμπικίνης. Την πρώτη φορά ο ασθενής πήρε μόνο 300 mg για την αντιμετώπιση ουρηθρίτιδας και μετά από 1 χρόνο έλαβε επίσης μόνο 1 δόση 600 mg ριφαμπικίνης, με δική του πρωτοβουλία, για γριππώδη σύνδρομο. Λίγο μετά τη δεύτερη λήψη του φαρμάκου εμφάνισε διάχυτους κοιλιακούς πόνους, εμέτους και στη συνέχεια ολιγουρία³. Αυτή αποτελεί μια από τις λίγες περιπτώσεις ONA από ριφαμπικίνη, όπου χορηγήθηκε το φάρμακο για άλλη εκτός από την TBC^{3,10}. Βέβαια και ένας από τους ασθενείς μας (Μ.Π.) την πρώτη φορά έλαβε μόνο 1 δόση των 300 mg ριφαμπικίνης και τη δεύτερη φορά, μετά από 10 ολόκληρα χρόνια πήρε μόνο 600 mg ριφαμπικίνης. Τόσο στη δική μας περίπτωση όσο και σ' αυτή των Pelayz και συν., η πολύ μικρή δόση του φαρμάκου και το πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ των δύο λήψεών του, ενισχύει την υπόθεση ότι στην παθολογία της ONA από χορήγηση ριφαμπικίνης εμπλέκεται μηχανισμός υπερευαισθησίας^{3,11}.

Βέβαια μερικές φορές δεν είναι γνωστό αν ο ασθενής έχει ξανακάνει χρήση του φαρμάκου, οπότε η χορήγησή του μπορεί να προκαλέσει έντονες παρενέργειες και ONA όπως συνέβη στην 3η περίπτωσή μας. Ο ασθενής αυτός μάλιστα παρά το γεγονός ότι είχε ενημερωθεί στην Αλλοδαπή σχετικά με την αντίδραση στη ριφαμπικίνη δεν ανέφερε τίποτα, με αποτέλεσμα να ταλαιπωρηθεί εκ νέου. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) έχει συστήσει τη διακεκομμένη (μηνιαία) χορήγηση της ριφαμπικίνης για την αντιμετώπιση της λέπρας,

οπότε εύκολα αντιλαμβάνεται κανείς τον κίνδυνο ασθενών από τις παρενέργειες του φαρμάκου. Έχει μάλιστα περιγραφεί περίπτωση ασθενή με λέπρα, που ακολούθησε το θεραπευτικό αυτό σχήμα και εμφάνισε το δεύτερο και τρίτο μήνα της αγωγής του ONA από το φάρμακο, που ευτυχώς αντιμετώπιστηκε με επιτυχία¹⁰.

Τα κλινικά συμπτώματα της αντίδρασης στη ριφαμπικίνη εμφανίζονται συνήθως μεταξύ 30 λεπτών έως 2 ωρών από τη λήψη της. Αναφέρεται βέβαια και ασθενής που εμφάνισε μυαλγίες και διάχυτο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με χαμηλό πυρετό 8 ημέρες μετά από τη συνεχή λήψη του φαρμάκου και στον οποίο διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης (κρεατινίνη = 8,6 mg/dl) 1 μήνα μετά την έναρξη της αγωγής⁵. Σε έναν από τους ασθενείς μας (περίπτωση 2η) η κλινική σημειολογία εμφανίστηκε περίπου 1 μήνα από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου, ενώ στους άλλους τρεις αμέσως μετά τη λήψη του φαρμάκου.

Μερικοί διαπίστωσαν θρομβοκυτταροπενία^{3,12} ή ανοσολογικού τύπου αιμολυτική αναιμία², εκδήλωση που αφορούσε και σ' ένα ασθενή μας (Μ.Π.), η οποία ωστόσο δε διαπιστώνεται πάντα³. Σ' αυτές τις περιπτώσεις συχνά ανιχνεύονται στον ορό των ασθενών αντισώματα έναντι της ριφαμπικίνης. Μάλιστα τα αντισώματα αυτά βρέθηκαν να παραμένουν θετικά σε μια περίπτωση όταν επαναπροσδιορίστηκαν μετά τρίμηνο⁶. Ακόμη έχει παρατηρηθεί λευκοκυττάρωση^{3,8} και εωζινοφιλία⁵ εργαστηριακά ευρήματα που παρατηρήσαμε σε 3 ασθενείς μας.

Ορισμένοι, σε παρόμοιες περιπτώσεις διαπίστωσαν τρανσαμινασαιμία⁸ και υπερχολερυθριναιμία⁸, κάτι που παρατηρήσαμε σε 2 από τους ασθενείς μας (περίπτωση 1η και 3η). Επίσης αναφέρεται παράταση του χρόνου προθρομβίνης^{1,12,13}, γεγονός που διαπιστώσαμε και στην περίπτωση 3 των ασθενών μας.

Σε ορισμένες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της ONA παρατηρήθηκε σημαντικού βαθμού λευκωματουρία^{3,8}, γεγονός που διαπιστώθηκε και σε δυο από τους δικούς μας ασθενείς. Άλλοι πάλι διαπίστωσαν αιματοουρία³ και αιμοσφαινουρία². Ακόμη ορισμένοι αναφέρουν αυξημένα επίπεδα μόνο της IgE και όχι των άλλων ανοσοσφαιρινών στον ορό^{3,8}, αλλά και αυξημένα επίπεδα συμπληρώματος C₃⁸.

Το 1971 οι Poole και συν. κατέδειξαν την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι της ριφαμπικίνης, στους ασθενείς που πήραν διακεκομμένα το φάρμακο και απέδωσαν τα συμπτώματα των ασθενών στην αντίδραση των αντισωμάτων του ορού με το επαναχορηγούμενο αντιγόνο (φάρμακο). Βέβαια οι ίδιοι διαπίστωσαν ότι η ύπαρξη των αντισωμάτων αυτών δε σημαίνει και την ύπαρξη παρενεργειών ή αλλεργικών αντιδράσεων από το φάρμακο, αφού βρέθηκαν και σε 7 ασθενείς, χωρίς καμία κλινική σημειολογία που

θα μπορούσε να αποδοθεί στη ριφαμπικίνη¹.

Στην ολιγο-ανουρική φάση της ONA η βιοψία του νεφρού δείχνει νεκρώσεις στα εγγύς σωληνάρια ή επιπέδωση των επιθηλιακών τους κυττάρων, αιμορραγικούς κυλίνδρους σε μερικά σωληνάρια, ίνωση του διάμεσου χώρου και διήθησή του με λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα⁶. Άλλοι διαπίστωσαν διαμεσοσωληνιακή νεφρίτιδα με μη ειδική μεσαγγειακή υπερπλασία⁵, σοβαρό διάμεσο οίδημα με λεμφοκυτταρική διήθηση⁸ και εστιακή αποκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων των σωληναρίων³. Στον ανοσοφθορισμό διαπιστώθηκαν εναποθέσεις IgA, IgE και C₃ στις βασικές μεμβράνες των σωληναρίων⁴, ενώ άλλοι βρήκαν έντονες εναποθέσεις IgE στις βασικές μεμβράνες των σωληναρίων και εναποθέσεις IgG, IgA, IgM και C₃ στα σπειράματα⁵, γεγονός που στηρίζει την παρατήρηση ότι η αύξηση της IgE συνοδεύεται από φαρμακευτική νεφρίτιδα¹⁴.

Στους δικούς μας ασθενείς δεν έγιναν βιοψίες νεφρού. Όμως όλοι τους είχαν TBC και για το λόγο αυτό πήραν αγωγή με ριφαμπικίνη και οι μιν 3 αμέσως (μέσα σε λεπτά ή ώρες), ο δε τέταρτος μετά από 30 ημέρες εμφάνισαν ONA και άλλες κλινικές εκδηλώσεις, χαρακτηριστικές της αντίδρασης σε φάρμακο. Στον ασθενή στον οποίο η διάγνωση έγινε μετά 1 μήνα από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου (περίπτωση 2η), η μόνη άλλη πιθανή αιτία ONA ήταν η λήψη σιπροφλοξασίνης η οποία όμως έγινε μετά την εμφάνιση των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων, ενώ η υποχώρηση του πυρετού και η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας εμφανίστηκαν μετά τη

διακοπή της ριφαμπικίνης. Έτσι στους δικούς μας ασθενείς η σχέση της ριφαμπικίνης με την ONA πιστοποιείται από τη χρονική σχέση που υπήρξε μεταξύ κλινικών συμπτωμάτων και χορήγησης του φαρμάκου και από τον αποκλεισμό κάθε άλλου αιτίου που θα μπορούσε δυνητικά να προκαλέσει ONA.

Υποστηρίζεται ότι η νεφρική λειτουργία αποκαθίσταται πλήρως όταν η διάγνωση και αντιμετώπιση γίνεται μέσα στις 2 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της νόσου, ενώ σ' αυτούς που υπάρχει καθυστέρηση (διάγνωση μετά από 3 εβδομάδες), η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είναι μερική¹⁵. Από τους δικούς μας ασθενείς οι δύο στους οποίους η διάγνωση της ONA και η αντιμετώπισή της καθυστέρησαν για 1 περίπου μήνα αποκατέστησαν τη νεφρική τους λειτουργία μερικώς, ενώ οι άλλοι δυο στους οποίους η διάγνωση και αντιμετώπιση έγιναν γρήγορα, αποκατέστησαν τη νεφρική τους λειτουργία πλήρως. Και άλλοι διαπίστωσαν παρατεταμένη πορεία της ONA και μη πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ορισμένους ασθενείς με ONA από ριφαμπικίνη⁵, παρά τη γενική ομολογία ότι η κατάσταση αυτή είναι γενικά αντιστρεπτή.

Από τη μελέτη μας φαίνεται ότι η ONA από ριφαμπικίνη μπορεί να είναι ολιγουρική ή μη ολιγουρική, να εμφανιστεί μετά από διακεκομμένη ή και μετά συνεχή χορήγηση του φαρμάκου, ενώ είναι δυνατό να συνοδεύεται από αιμόλυση και ηπατική βλάβη. Τέλος τονίζεται ότι η κλινική σημειολογία της αντίδρασης στο φάρμακο μπορεί να εμφανιστεί με θορυβώδη συμπτώματα μέσα σε λίγα λεπτά από τη λήψη του.

Summary

Acute renal failure due to rifampicin. Description of four cases and review of the literature

K. Mavromatidis, G. Paraskevopoulos, D. Tsavdaridis, A. Milionis, K. Sombolos

Rifampicin is a widely used antituberculous drug. A number of adverse effects e.g. flu-like syndrome, hepatotoxicity, thrombocytopenia, hemolysis and acute renal failure have been described. Intermittent or single, short therapy schedules have been commonly implicated, but acute renal failure has also occurred after continuous administration. We describe four patients with tuberculosis, who were treated with rifampicin. All of them had severe acute renal failure. One of them was treated with haemodialysis and the rest conservatively. Renal function recovered completely in two of them, and partially in the other two. In conclusion: 1) The acute renal failure from rifampicin could be oliguric or non oliguric and it appears after continuous or intermittent use of the drug and 2) serious clinical symptoms might appear in hours following rifampicin administration. Haemolysis and liver dysfunction may accompany acute renal failure.

Key words: rifampicin, acute renal failure

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Poole G., Stradling P., Worledge S. Potentially serious effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *Br. J. Med.* 1971, 3: 343-347.
2. Diamond J.R., Tahan S.R. IgG-mediated intravascular hemolysis and nonoliguric acute renal failure complicating discontinuous rifampicin administration. *Nephron* 1984, 38: 62-64.
3. Pelaez E., Rodriguez J.C., Cigarran S., Pereira A. Acute renal failure caused by two single doses of rifampicin with a year of interval. *Nephron* 1993, 64: 152.
4. Gabow P.A., Lacher J.W., Neff T.A. Tubulointerstitial and glomerular nephritis associated with rifampicin. Report of a case. *JAMA* 1976, 235: 2517.
5. Bansal V.K., Bennett D., Molnar Z. Prolonged renal failure after rifampicin. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1977, 116: 137-140.
6. Kleinknecht D., Homberg J.C., Decroix G. Acute renal failure after rifampicin. *Lancet* 1972, ii: 1238.
7. Nessi R., Bonoldi G.I., Redaelli B., diFilippo G. Acute renal failure after rifampicin: A case report and survey of the literature. *Nephron* 1976, 16: 148.
8. Flynn C.T., Rainford D.J., Hope E. Acute renal failure and rifampicin: Danger of unsuspected intermittent dosage. *Br. Med. J.* 1974, 2: 482.
9. Power D.A., Russell G., Smith F.W., et al. Acute renal failure due to continuous rifampicin. *Clin. Nephrol.* 1983, 20: 155-159.
10. Kar H.K., Roy R.G. Reversible acute renal failure due to monthly administration of rifampicin in a leprosy patient. *Indian J. Lepr.* 1984, 56: 835-839.
11. Neilson E.G. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int.* 1989, 35: 1257-1270.
12. Blajchman M.A., Lowry R.C., Pettit J.E., Stradling P. Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Br. Med. J.* 1970, 3: 24.
13. Denis J., Rober A., Johanet C., et al: Immunoallergic complications induced by rifampicin with disseminated intravascular coagulation. *Presse Med.* 1983, 12: 1479-1481.
14. Ooi B.S., First M.R., Pesce A.J., et al: IgE levels in interstitial nephritis. *Lancet* 1974, i: 1254.
15. Laberke H.G., Bohle A. Acute interstitial nephritis: correlations between clinical and morphological findings. *Clin. Nephrol.* 1980, 14: 263-266.

Σύνδρομο Τοξικού Shock. Περιγραφή μιας περιπτώσεως

Γ. ΦΙΛΑΝΤΙΣΗΣ, Κ. ΚΑΛΛΙΓΙΑΝΑΚΗΣ, Χ. ΛΑΔΑΚΗΣ, Σ. ΚΑΡΑΤΖΑΣ, Α. ΔΑΜΙΑΝΟΣ, Γ. ΜΠΑΛΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περιγράφεται ασθενής, 30 ετών, χρήστης ηρωίνης ενδοφλέβια, με κλινική εικόνα συνδρόμου τοξικού shock σε συνδυασμό με σταφυλοκοκκική πνευμονία, που νοσηλεύτηκε στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για αναπνευστική ανεπάρκεια υποξυγοναιμικού τύπου και αιμοδυναμική αστάθεια.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (2): 124-128

Το σύνδρομο της τοξικής καταπληξίας (Toxic Shock Syndrome, TSS) περιγράφηκε για πρώτη φορά το Νοέμβριο του 1978 από τους Todd και Fishaut ως μία σοβαρή εξανθηματική εμπύρετη νόσος σε 7 παιδιά και εφήβους με λοίμωξη ή αποικισμό από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Το επόμενο έτος ανακοινώθηκαν ανάλογα περιστατικά από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και στη συνέχεια περιπτώσεις σε νεαρές γυναίκες με αυξανόμενη συχνότητα. Το γεγονός αποδόθηκε στην χρήση ενδοκοιλιακών tampons υψηλής απορροφητικότητας κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας. Αναγνωρίστηκε σαν ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα το 1980. Το σύνδρομο συνήθως προκαλείται από κυκλοφορούσες εξωτοξίνες του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι εν τω βάθει λοιμώξεις, η εισαγωγή μολυσμένου ξένου σώματος και το τραύμα του δέρματος ή του βλεννογόνου που έχει αποικιστεί με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Σε σχέση με τον εμμηνορρυσιακό κύκλο διακρίνεται σε εμμηνορρυσιακό και μη. Σε ικανό αριθμό περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται η εστία της λοίμωξης¹⁻³.

Ιστορικό

Πρόκειται για άνδρα, ηλικίας 30 ετών, τραυματιοφορέα, που έκανε ενδοφλέβια χρήση ηρωίνης και νοσηλεύτηκε στην ΜΕΘ λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας υποξυγοναιμικού τύπου και αιμοδυναμικής αστάθειας.

Η παρούσα νόσος αρχίζει δύο ημέρες νωρίτερα με πυρετό (μέχρι 39° C), αδυναμία, καταβολή και έντονες μυαλγίες. Νοσηλεύτηκε για 24 ώρες σε Παθολογική Κλινική όπου διαπιστώθηκε υποξυγοναιμική αναπνευστική ανεπάρκεια, υπόταση και γαλακτική οξέωση. Κατά την εισαγωγή του στη ΜΕΘ ο ασθενής παρουσίαζε όψη βαρέως πάσχοντος με σύγχυση, πυρετό μετρίου ύψους, υπόταση (70 mmHg), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (150 σφύξεις/λεπτό), ταχύπνοια (50 αναπνοές/λεπτό), ψυχρά και κυανωτικά άκρα, ένεση επιπεφυκώτων, διάχυτο ερύθημα κυρίως στον κορμό και γαστροπληγικούς εμετούς.

Ο αρχικός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος έδειξε εικόνα πολυοργανικής ανεπάρκειας με αμφοτερόπλευρη πνευμονία και βαριά αναπνευστική δυσχέ-

Λέξεις κλειδιά:

σύνδρομο τοξικού shock, σταφυλοκοκκική πνευμονία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Ν.Γ.Ο.Ν. Κηφισιάς "Άγιοι Ανάργυροι"

ρεία (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS), διαταραχή της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, διαταραχή του μηχανισμού της πήξης και ηλεκτρολυτικές διαταραχές (πίνακας 1). Αέρια αίματος εισόδου: pH 7.32, PCO₂ 50 torr, PO₂ 48 torr, HCO₃ 23 mEq/l, με μάσκα Venturi 0,5, και γαλακτικό οξύ ορού 56 mmol/L (φτ. 5.7-22). Ορολογικός έλεγχος: Hbs Ag (-), αντιHCV (-), αντιHDV (-), αντιHIV (-).

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα έδειξε φλεβοκομβική ταχυκαρδία

Ακτινογραφία και τομογραφίες θώρακος: διάσπαρτες σκιάσεις κυψελιδικού χαρακτήρα, αμφοτερόπλευρες και συρρέουσες ιδίως στο δεξιό κάτω πνευμονικό πεδίο. Στις τομογραφίες επιβεβαιώθηκε ο κυψελιδικός χαρακτήρας των σκιάσεων με την παρουσία αεροβρογχογράμματος. Παρουσία λοβού της αζύγου.

Πλευριτικό υγρό: EB 1020, λεύκωμα 8.5 gr/dl, Rivalta++, LDH 342 U/L, γλυκόζη 93 mgr/dl.

Πορεία νόσου

Η εξέλιξη της νόσου ήταν θυελλώδης με ανάπτυξη πολλαπλών αποστημάτων στον πνεύμονα, εγκατάσταση αμφοτερόπλευρου πνευμοθώρακα και πνοθώρακα και σύνδρομου διαφυγής στον τρίτο χώρο με βαρύ ARDS. Η καλλιέργεια αίματος ήταν θετική για χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Σε επόμενες καλλιέργειες απομονώθηκαν *Acinetobacter* και *Pseudomonas aeruginosa* στις βρογχικές εκκρίσεις και στο υπεζωκοτικό υγρό. Το υπερηχογράφημα της καρδιάς έδειξε μικρή ποσότητα περικαρδιακού υγρού. Την επόμενη της εισαγωγής του ασθενούς στην ΜΕΘ, έγινε καθετηριασμός των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων με τη χρήση καθετήρα Swan Ganz. Ο αιμοδυναμικός έλεγχος έδειξε κεντρική φλεβική πίεση (CVP) 10 mm Hg, πίεση πνευμονικής αρτηρίας (Ppa) 37/25 mm Hg, πίεση ενσφύνωσης πνευμονικών τριχοειδών (Ppaw) 13 mm Hg, καρδιακή παροχή (Qt) 4 L/min, αρτηριακή πίεση (BP) 110/60 mm Hg, συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR) 1340 dyn.s/cm⁵ και πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR) 320 dyn.s/cm⁵. Δυο εβδομάδες αργότερα παρουσίασε αποφολίδωση παλαμών και πελμάτων, απολέπιση δέρματος, αλωπεκία και έντονη μυϊκή ατροφία και αδυναμία.

Αντιμετωπίστηκε με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής για αρκετές ημέρες (A-C, PEEP 10-15 cm H₂O και FiO₂ 0.6-1.0) μεταγγίσεις αίματος, αιμοπεταλίων και υποκατάστατων αίματος, χορήγηση υγρών, ινотρόπων (ντοπαμίνη, ντομπουταμίνη) και τοποθέτηση κλειστών παροχετεύσεων του υπεζωκοτικού χώρου αμφοτερόπλευρα. Η αντιβιοτική αγωγή περιλάμβανε διάφορα σχήματα με βανκομυκίνη, ιμιπενέμη, αζτρεονάμη, μετρονιδαζόλη και κλοξακυκλίνη, περφλο-

ξασίνη, γενταμυκίνη και ριφαμπικίνη. Επίσης, χορηγήθηκε μεθυλπρεδνιζολόνη 2 gr iv και συμπλέγματα ανοσοσφαιρινών gG (600 mg/Kg B.Σ) την 1η και 10η ημέρα νοσηλείας του στην ΜΕΘ. Στην διατροφή δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση με χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής αρχικά και με εντερική στη συνέχεια, όταν το επέτρεψε η εντερική λειτουργία.

Ένα μήνα αργότερα η κατάσταση του ασθενούς άρχισε να βελτιώνεται με σαφή υποχώρηση του πυρετού, αιμοδυναμική σταθερότητα, ελάττωση της ποσότητας πύου και αέρα στον υπεζωκότα, βελτίωση της ανταλλαγής αερίων με αυτόματη αναπνοή μέσω τραχειοστομίας και FiO₂ 0.4 (pH 7.35, pCO₂ 41 torr, pO₂ 94 torr, HCO₃ 22 mEq/l). Η βελτίωση ήταν συνεχής με αποτέλεσμα την διακοπή της παροχέτευσης πύου και αέρα από τον υπεζωκότα, την αφαίρεση των παροχετεύσεων μετά από 15 ημέρες και το κλείσιμο της τραχειοστομίας. Ο ασθενής ήταν ικανός να αναπνέει μόνος του από το στόμα και διατηρούσε καλά αέρια αίματος με 4 lt O₂/min μέσω ρινικού καθετήρα. Ο εργαστηριακός έλεγχος φαίνεται στον πίνακα 1.

Ο ασθενής εξήλθε από την ΜΕΘ μετά 55 ημέρες νοσηλείας σε καλή γενική κατάσταση, απύρετος και με ικανοποιητική ανταλλαγή αερίων (με FiO₂ 0.21).

Συζήτηση

Η κλινική παρουσίαση και πορεία του ασθενούς

Πίνακας 1. Εργαστηριακός έλεγχος ασθενούς

Ημέρα	1η	30η	45η	
Ht%	41	36	41	
Hb gr/dl	13	11	13	
Λευκά/mm ³	9000	24710	13900	
Πολ. %	92	87	84	
Λεμφ. %	3	5	11	
Αιμοπετάλια/m ³	13000	456000	344000	
PT sec	12/18	12/16	12/16	
APTT sec	76	40	37	
Γεν. Ούρων	κφ	κφ	κφ	
Γλυκόζη	mg/dl	172	122	115
Ουρία	"	125	64	40
Κρεατινίνη	"	5,1	0,7	0,9
Ολ. Χολερυθρίνη	"	3,30	0,63	0,64
Ολ. Λευκώματα	gr/dl	4,2	6,5	7,0
Λευκωματίνες	"	2,7	3,5	3,7
Σφαιρίνες	"	1,5	3,0	3,3
Na	mEq/L	128	137	134
K	"	5,4	4,4	4,5
Cl	"	89	100	96
P	"	3,9	4,5	4,1
SGOT	U/mL	122	18	20
SGPT	"	60	21	14
Αλκ. Φωσφατάση	"	54	90	103
LDH	"	407	181	237
CPK	"	995	30	19

συνδυάζει την βαριά κλινική εικόνα του συνδρόμου της τοξικής καταπληξίας και της σταφυλοκοκκικής πνευμονίας. Το TSS που σχετίζεται με την έμμηνο ρύση οφείλεται σε λοίμωξη από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο σε ποσοστό > 90%, ενώ το μη σχετιζόμενο με αυτή συνδέεται με σταφυλοκοκκική λοίμωξη μόνο σε ποσοστό 66%. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι εν τω βάθει λοιμώξεις, η εισαγωγή μολυσμένου ξένου σώματος, το τραύμα του δέρματος ή του βλεννογόνου που έχει αποικιστεί με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο².

Ο μηχανισμός της καταπληξίας στην λοίμωξη από Gram θετικούς κόκκους δεν είναι σαφής. Για τις περιπτώσεις λοίμωξης από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο με παραγωγή της εξωτοξίνης TSST-1, πιστεύεται ότι οφείλεται στην δράση της συγκεκριμένης τοξίνης. Η εξωτοξίνη TSST-1 προκαλεί το σύνδρομο, διεγείροντας κατά μη ειδικό τρόπο τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα προς παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής. Συγκεκριμένα από τα μακροφάγα εκλύονται ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και παράγων νέκρωσης των όγκων (TNF) ενώ από τα T-λεμφοκύτταρα ιντερλευκίνη 2 (IL-2), TNF και ιντερφερόνη γ (IF γ) με συνέπεια την εμφάνιση ήπιας λεμφοκυτταρικής περιαγγειίτιδας και εκτεταμένου διαμέσου οίδηματος σε όλα τα όργανα. Το διάμεσο οίδημα είναι αποτέλεσμα απώλειας του αγγειακού τόνου και αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών (capillary leak syndrome, CLS). Αποτέλεσμα των παραπάνω βλαβών είναι η προσβολή και ανεπάρκεια πολλών οργάνων εκ των οποίων το ARDS, οι αρρυθμίες και οι αιμορραγίες αποτελούν τις συχνότερες αιτίες θανάτου^{1,2,4-6}.

Η έναρξη και η πορεία της νόσου μπορεί να είναι εξαιρετικά ταχεία ακόμη και όταν η εστία της λοίμωξης δεν φαίνεται να φλεγμαίνει. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι πυρετός, κεφαλαλγία, ξηρότητα στοματοφάρυγγα, ναυτία, εμετοί, γενικευμένες μυαλγίες, κοιλιακοί πόνοι, κακοδιαθεσία και άφθονες διαρροϊκές κενώσεις. Είναι δυνατόν να αναπτυχθούν εντός 24-48 h γενικευμένο οίδημα, αρθραλγίες, ερυθροδερμία, ένεση επιπεφυκότων, βήχας, ορθοστατική υπόταση, ολιγουρία και σύγχυση. Κατά την αντικειμενική εξέταση πρόκειται για μέτρια ή σοβαρά πάσχοντα ασθενή με κυριότερα ευρήματα πυρετό, ανησυχία, αποπροσανατολισμό, γενικευμένη ερυθρότητα δέρματος (σε απουσία shock) και κυάνωση. Οι επιπεφυκότες και βλεννογόνοι παρουσιάζουν έντονη ερυθρότητα και πιθανόν εξελκώσεις. Λόγω των εντόνων μυαλιών είναι δυνατόν να παρουσιαστεί σύσπαση των κοιλιακών τοιχωμάτων και αυχενική δυσκαμψία. Εκδηλώσεις μειωμένης άρδευσης των ιστών όπως ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπόταση, πτωχή τριχοειδική επαναπλήρωση, ολιγουρία ή ανουρία οφείλονται τόσο σε αφυδάτωση (λόγω πυρετού, εμετών, διαρροιών και μειωμένης πρόσληψης υγρών) όσο και σε CLS^{1,2}.

Η ποικιλία των εργαστηριακών ευρημάτων που

παρατηρείται στο TSS είναι δηλωτική ενός σοβαρά πάσχοντος ασθενούς με πυρετό, αφυδάτωση και πτωχή αιμάτωση των ιστών. Ορισμένα όμως εξ αυτών χρήζουν ιδιαίτερης μνείας. Η υπασβεστιαμία οφείλεται μέχρι ένα βαθμό σε υποπρωτεϊναιμία και σε αυξημένα επίπεδα μορίου με δράση καλσιτονίνης. Η υποφωσφαταιμία μπορεί να είναι σημαντική παρά την παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας και είναι αγνώστου αιτίας. Η υποπρωτεϊναιμία οφείλεται πιθανώς στην αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών, ενώ η πυουρία και αύξηση των κυττάρων στο ENU φαίνεται ότι σχετίζονται με την γενικευμένη βλεννογονίτιδα και ορογονίτιδα. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ευθύνεται για την θρομβοπενία και τις αιμορραγικές εκδηλώσεις. Η αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CPK) και η μυσσοφαιριναιμία είναι πιθανώς αποτέλεσμα της προκαλούμενης πρωτεόλυσης από την IL-1. Το αυξημένο άζωτο ουρίας (BUN) και η κρεατινίνη οφείλονται αρχικά σε προνεφρική αζωθαιμία και αργότερα σε οξεία σωληναριακή νέκρωση. Η γαλακτική οξέωση αντανακλά γενικευμένη ισχαιμία των οργάνων οφειλόμενη σε αφυδάτωση, διάμεσο οίδημα και ενδαγγειακή υποογκαιμία. Με βάση τα ευρήματα του αιμοδυναμικού ελέγχου διακρίνονται τρία στάδια νόσου. Το αρχικό ή υπερδυναμικό που χαρακτηρίζεται από υπόταση, χαμηλές SVR, αυξημένη Qt και φυσιολογική Ppw. Το ενδιάμεσο, όπου η BP είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη αλλά είναι εμφανής η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου με μειωμένη Qt και αυξημένες Ppw και τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Το τρίτο στάδιο, κατά το οποίο συμβαίνει αποκατάσταση των βλαβών. Παρά την ποικιλία των εκδηλώσεων, ορισμένα ευρήματα θεωρούνται χαρακτηριστικά του TSS, όπως η ερυθρότητα δέρματος και βλεννογόνων, οι αιμορραγίες υπό τον σκληρό, οι μυαλγίες, η εκκρηκτικού τύπου διάρροια, η προϊούσα νεφρική ανεπάρκεια, η υπασβεστιαμία, οι εξελκώσεις των βλεννογόνων και οι φυσαλίδες με τις χαρακτηριστικές ρωγμές μεταξύ δέρματος και επιδερμίδας. Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου, όπως καθορίστηκαν από το κέντρο ελέγχου των νόσων της Ατλάντα αναφέρονται στον πίνακα 2^{2,7}.

Ανάλογη κλινική εικόνα προκαλείται και από άλλες εξωτοξίνες που ανήκουν στην κατηγορία των υπεραντιγόνων όπως η στρεπτοκοκκική πυρετογόνο-εξωτοξίνη A (SPEA) και πιθανά η στρεπτοκοκκική M πρωτεΐνη. Επίσης στην διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται η χρόνια μηνιγγιτιδοκοκκαιμία, το σηπτικό shock από ενδοτοξίνες, η νόσος Kawasaki, ο κηλιδώδης πυρετός των βραχυδών ορέων, σοβαρές φαρμακευτικές αντιδράσεις, η λεπτοσπείρωση, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και άλλα. Πρόσφατα έχουν περιγραφεί περιπτώσεις του συνδρόμου σαν πρώτη εκδήλωση του AIDS^{2,5,6,8-10}.

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια τοξικού συνδρόμου^{1,2}.Πυρετός: $T > 38,9^{\circ} \text{C}$

Εξάνθημα: διάχυτη κηλιδώδης ερυθροδερμία

Απολέπιση: 1–2 εβδομάδες μετά την εισβολή του συνδρόμου, ιδιαίτερα στα πέλματα, παλάμες, δάχτυλα χεριών και ποδιών.

Υπόταση: στους ενήλικες $\text{SBP} < 90 \text{ mm Hg}$ και στα παιδιά < 16 ετών $\text{SBP} < 5\text{η}$ εκατοστιαία θέση για την ηλικία τους. Συγκοπτικό επεισόδιο ή ζάλη στην όρθια θέση.

Προσβολή τριών ή περισσότερων από τα ακόλουθα οργανικά συστήματα:

Γαστρεντερικό: έμετοι ή διάρροιας στην εισβολή του συνδρόμου.

Μυϊκό: σοβαρή μυαλγία ή CPK ορού $>$ διπλάσιο φυσιολογικής τιμής.

Βλεννογόνοι: υπεραιμία επιπεφυκότων, στοματοφάρυγγα, κόλπου.

Νεφροί: άζωτο ουρίας ή κρεατινίνη ορού $>$ διπλάσιο φυσιολογικής τιμής ή πυοσφαίρια > 5 κ.ο.π. (απουσία λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος).Ήπαρ: ολική χολερυθρίνη, SGOT ή SGPT $>$ διπλάσιο φυσιολογικής τιμής.Αίμα: αιμοπετάλια $< 100000/\text{mm}^3$

ΚΝΣ: αποπροσανατολισμός ή διαταραχές συνείδησης χωρίς εστιακά νευρολογικά σημεία (απουσία πυρετού και υπότασης).

Αρνητικά αποτελέσματα των ακόλουθων εργαστηριακών εξετάσεων (εάν ληφθούν): Καλλιέργειες αίματος, φαρυγγικού επιχρίσματος και ENY. Η καλλιέργεια αίματος μπορεί να είναι θετική για χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Ορολογικά τεστ για κηλιδώδη πυρετό των βραχυδών ορέων, λεπτοσπείρωση και ιλαρά.

Στην προκειμένη περίπτωση η διάγνωση της σταφυλοκοκκικής λοίμωξης ήταν σαφής από το ιστορικό χρήσης ηρωίνης, την θετική καλλιέργεια αίματος και την εικόνα της πνευμονίας. Η αναζήτηση της TSST-1 δεν είναι απαραίτητη για την διάγνωση του συνδρόμου καθώς στο 1/3 των μη εμμηνορρυσιακών περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται. Πιθανόν και άλλες τοξίνες του σταφυλόκοκκου να νευροτοξιοποιούνται αλλά δεν έχουν ταυτοποιηθεί^{2,4}.

Η αντιμετώπιση του ασθενούς πρέπει να είναι άμεση και αποτελεσματική και έχει ως στόχο την ανάταξη της υποογκαιμίας και τον έλεγχο της λοίμωξης. Ο βαθμός και η διάρκεια της υποογκαιμίας αποτελούν τον πιο καθοριστικό παράγοντα πρόκλησης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και σοβαρών αρρυθμιών, γεγονός που επιβάλλει την ταχεία ανάταξή της. Η προσπάθεια για διατήρηση ικανού ενδαγγειακού όγκου κάνει αναγκαία την χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων κρυσταλλοειδών και κολλοειδών διαλυμάτων και την υποστήριξη του κυκλοφορικού με ινóτροπα. Όμως, όσο σημαντική είναι η διόρθωση της υποογκαιμίας εξίσου σημαντική είναι και η αποφυγή υπερδιόρθωσής της λόγω παρουσίας του CLS και βλάβης του μυοκαρδίου. Η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία πιθανόν να οφείλεται σε άμεση καταστολή από την εξωτοξίνη και όχι σε δράση μεσολαβητών της φλεγμονής^{2,7}. Η σταθερή ταχυκαρδία που είχε ο ασθενής είναι δυνατόν να οφειλόταν σε ένα βαθμό στο σύνδρομο στέρσης του ασθενούς στην ηρωίνη καθώς και στην τοξική βλάβη του μυοκαρδίου από την τοξίνη. Τα αποτελέσματα του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού ήσαν συμβατά με μια τέτοια βλάβη. Η ανάπτυξη βαρέως ARDS και πνευμοθώρακα έκανε επίσης επιτακτική την χορήγηση υψηλών πυκνότητων εισπνεόμενου οξυγόνου για αρκετές ημέρες. Η νεφρική και ηπατική λειτουργία καθώς και η διαταραχή της ηπαιτικής λειτουργίας αποκαταστάθηκαν σχε-

τικά νωρίς χωρίς να εμφανιστούν σημαντικές επιπλοκές από τις διαταραχές αυτές. Η απολέπιση των παλαμών και πέλματων που εμφανίστηκε περί την 15η ημέρα της νοσηλείας του καθώς και η απόπτωση σε μεγάλο βαθμό των τριχών της κεφαλής είναι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις του συνδρόμου και αποκαταστάθηκαν σχετικά αργά. Η απόπτωση αφορούσε όλο το πάχος της επιδερμίδας^{1,2,11}.

Μετά την ανάταξη της υποογκαιμίας επόμενη προτεραιότητα είναι η αντιμετώπιση της λοίμωξης με την αναγνώριση των πιθανών εστιών, την παροχέτευση του πύου, την αφαίρεση όλων των ξένων σωμάτων και την άμεση έναρξη αντισταφυλοκοκκικής αγωγής (ανθεκτικές στην β-λακταμάση πενικιλίνες, βανκομυκίνη). Η διάρκεια της αντιβίωσης καθορίζεται από την υποκείμενη λοίμωξη, αλλά σε καμία περίπτωση δεν διαρκεί λιγότερο από 10–14 ημέρες. Η χρήση των ανοσοσφαιρινών πρώιμα κατά την εμφάνιση του συνδρόμου φαίνεται ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Πιστεύεται ότι εξουδετερώνει την κυκλοφορούσα τοξίνη και βοηθάει στην κάθαρσή της από το ήπαρ και τους νεφρούς. Επίσης συνιστάται η χορήγηση των κορτικοειδών παρά τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα της χρήσης τους στον σηπτικό άρρωστο. Έχει δείξει ότι όταν αναμένεται παρατεταμένη παραγωγή εξωτοξίνης, η έγκαιρη χορήγηση των κορτικοειδών βοηθάει στην καλή έκβαση του συνδρόμου. Τέτοιες περιπτώσεις είναι παρατεταμένη υπόταση παρά την έγκαιρη χορήγηση υγρών, αντιβιοτικών και παροχέτευσης του πύου καθώς και η ύπαρξη μη παροχετεύσιμης εστίας λοίμωξης (πνευμονία), όπως ακριβώς συνέβαινε στον ασθενή που παρουσιάζεται. Τα κορτικοειδή (από παρατηρήσεις in vitro) φαίνεται ότι σταθεροποιούν την μεμβράνη των λυσοσωμάτων και τροποποιούν την παραγωγή, έκλυση και τον μεταβολισμό των μεσολαβητών της φλεγμονής^{1,2,12,13}.

Summary

Toxic Shock Syndrome - A case report

G. Fildisis, K. Kaligiannakis, H. Ladakis, St. Karatzas, A. Damianos, G. Baltopoulos

A case of a 30 year old man, heroin abuser, with toxic shock syndrome and staphylococcal pneumonia is presented. He was admitted to the Intensive Care Unit with severe hypoxemic respiratory failure (ARDS) and haemodynamic instability. His clinical course with expected and unexpected complications is described.

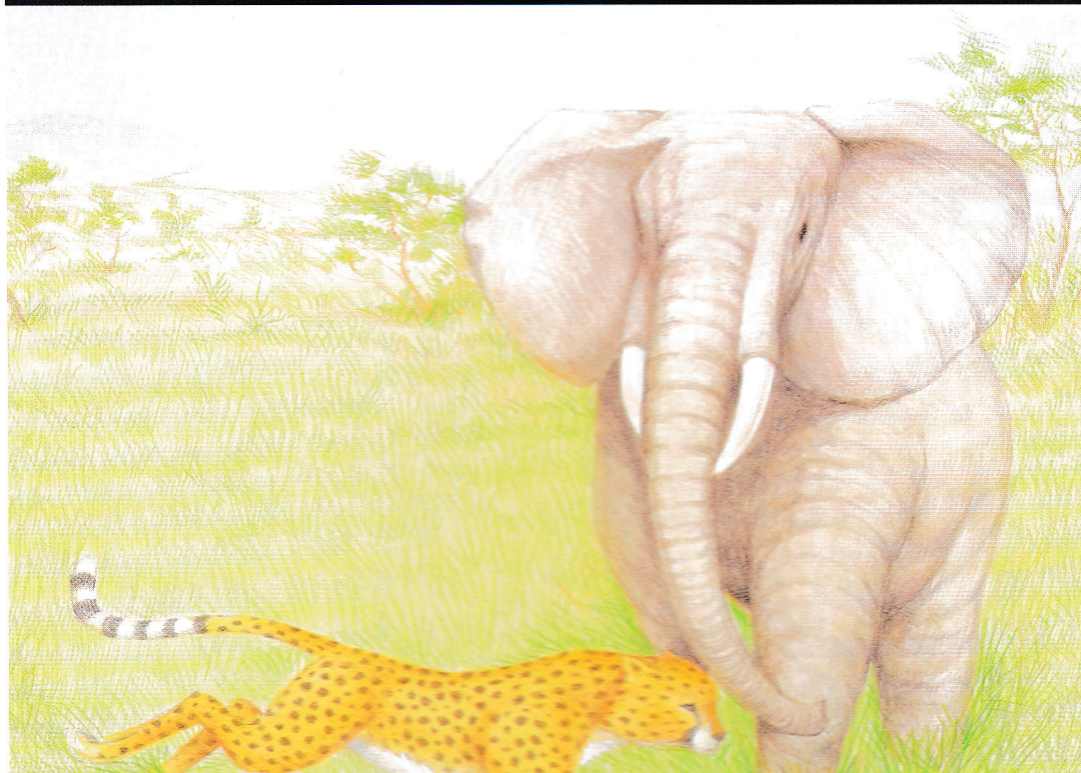
Key words: toxic shock syndrome, staphylococcal pneumonia ARDS

PNEUMON 1996, 9 (2): 124-128

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tofte R, Williams D. Toxic Shock syndrome. Recognition and management of a diverse disease. Postgrad Med 1983, 73/1:275-288.
2. Chesney J. Toxic shock syndrome. In: Principles of critical care. Hall J, Schmidt G, Wood L (Eds). McGraw Hill, New York 1992, 1387-1392.
3. Kain K, Schulzer M, Chow A. Clinical spectrum of non-menstrual toxic shock syndrome. Comparison with menstrual toxic shock syndrome by multivariate discriminant analysis. Clin infect dis 1993, 16/1:100-106.
4. Marples R, Wineke A. Enterotoxins and toxic shock syndrome toxin-1 in non-enteric staphylococcal disease. Epidemiol Infect 1993, 110/3:477-478.
5. Miethke T, Duschek K, Wahl C et al. Pathogenesis of the toxic shock syndrome: T-cell mediated lethal shock caused by the superantigen TSST-1. Eur J Immunol 1993, 23/7:1494-1500.
6. Hockett S, Stevens D. Superantigens associated with staphylococcal and streptococcal toxic shock syndrome are potent inducers of tumor necrosis factor- β synthesis. J Infect Dis 1993, 168/1:232-235.
7. Sperber SJ, Blevins DD, Francis JB. Hypercalcitoninemia, Hypocalcemia, and Toxic Shock Syndrome. Rev Infect Dis 1990, 12(5):736-39.
8. The working group on severe streptococcal infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rational and consensus definition. Jama 1993, 269/3:390-391.
9. Hoge C, Schwartz B, Talkington D et al. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infection and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. A retrospective population-based study. Jama 1993, 26/3:384-389.
10. Finkelstein S, Hyland R. Toxic shock syndrome as the AIDS-defining diagnosis. Chest 1993, 104:950-951.
11. Crews J, Harisson J, Corey G et al. Stunned myocardium in the toxic shock syndrome. Ann Intern Med 1992, 117/11:912-913.
12. Hinshaw LB, Emerson TE, Taylor FB, Chang AC, Duer M, Flournoy DJ, Peer GT et al. Lethal staphylococcus aureus-induced shock in primates: prevention of death with anti-TNF antibody. Journal of Trauma 1992, 33(4):568-70.
13. Todd JK, Ressler M, Caston SA. Corticosteroid therapy for patients with toxic shock syndrome. JAMA 1984, 252:3399.

ΤΩΡΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ και ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ



ΝΕΟΣ

ΔΥΝΑΜΙΚΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ..



Berovent®

ιπρατροπίο - σαλβουταμόλη

Το ΝΕΟ Βρογχοδιασταλτικό Berovent® είναι το μοναδικό προϊόν που συγχρόνως εξασφαλίζει:

- Μεγαλύτερη Βρογχοδιαστολή
- Καλύτερο Έλεγχο των συμπτωμάτων
- Γρήγορη Έναρξη Δράσης
- Μεγαλύτερη Διάρκεια Καλύψης
- Αύξηση της Ανακούφισης χωρίς Αύξηση της Δόσης
- Μεγάλη Ασφάλεια
- Καλύτερη Συμμόρφωση και Ποιότητα Ζωής

**2-3 ΕΙΣΠΝΟΕΣ
Χ 4 ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ**

..ΓΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΗ ΠΟΥ ΔΙΑΡΚΕΙ



Σύνθεση: Το Berovent® είναι αερόλυμα για εισπνοή σταθερών δόσεων. Το Berovent® είναι ένας συνδυασμός ipratropium bromide και salbutamol sulphate. Κάθε δόση περιέχει: 21 mcg ipratropium bromide monohydrate (ισοδυναμεί με 20 mcg ανύδρου ipratropium bromide) και 120 mcg salbutamol sulphate.

Αντενδείξεις: Το Berovent® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας σε οποιοδήποτε εκ των συστατικών του, ή στην απροπή ή τα παράγωγά της. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις χρήσεως:** Οφθαλμικές επιπλοκές. Έχουν αναφερθεί σπάνιες οφθαλμικές επιπλοκές όπως μυδρίαση, θάμβος οράσεως και άλγος οφθαλμών, όταν το περιεχόμενο των αεροσολ ελεγχόμενης δόσεως τα οποία περιέχουν ipratropium bromide, ψεκασθούν κατά λάθος στους οφθαλμούς. Χρειάζεται προσοχή προκειμένου να αποφευχθεί η επαφή του φαρμάκου, με τους οφθαλμούς. Σε αντίθετη περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να ζητήσουν ιατρική βοήθεια. Στους ασθενείς πρέπει να δοθούν οδηγίες για την ορθή χρησιμοποίηση του Berovent®. Το Berovent® πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου έναντι της ωφέλειας, ιδίως όταν χορηγείται σε δόσεις υψηλότερες των συνιστωσίων, στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, ταχυαρρυθμία, μη επαρκώς ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, κακή σοβαρές οργανικές παθήσεις της καρδιάς ή των αγγείων, υπερθυροειδισμός, ανεπάρκεια στεφανιαίων, υπέρταση, επιληψία, υπερτροφία προστάτη. Εάν σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, εξαιτίας κακού χειρισμού ή δραστήια ουσία έλθει σε επαφή με τους οφθαλμούς, μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγηθούν σταγόνες που προκαλούν μύση. Σε περίπτωση οξείας, ταχέως επιδεινούμενης δύσπνοιας (δυσκολία στην αναπνοή), απαιτείται άμεση επικοινωνία με το θεράποντα ιατρό.

Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεως: Οι β-αδρενεργικοί παράγοντες, τα παράγωγα των ξανθινών και τα κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσουν τη δράση του Berovent®. Η ταυτόχρονη χορήγηση των άλλων β-συμπαθητικομιμητικών, συστηματικώς απορροφούμενων αντιχολινεργικών και παραγώνων της ξανθίνης μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Δυναμικώς σοβαρή ελάττωση της δράσεως του Berovent® μπορεί να εμφανισθεί επί ταυτοχρόνου χορηγήσεως β-αποκλειστών. Οι αντιχολινεργικές επιδράσεις άλλων φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. **Κύηση και Γαλουχία:** Δε συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης λόγω πιθανής τερατογένεσης. Καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, η τυχόν χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να εκτιμηθεί από άποψη απόδοσης, σε σχέση με το δυνητικό κίνδυνο από την χρησιμοποίησή του. Παρά την έλλειψη επαρκών στοιχείων η χρήση της salbutamol αμέσως πριν τον τοκετό, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω της πιθανής ανασταλτικής της δράσης στη συστατικότητα του μυομητρίου. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Όπως και με άλλους β-αγωνιστές, οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Berovent® είναι ο λεπτός τρόμος των σκελετικών μυών και η νευρική κούραση, ενώ οι λιγότερο συχνές είναι ταχυκαρδία, ζάλη, αίσθημα πάλμων ή κεφαλαλγία, ιδίως επί υπερτασικών ασθενών. Έχουν αναφερθεί αίσια, ίλιγγος, ναυτία, έμετος, έκτακτες συστολές, αρρυθμία, στηθάγχη, αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σπανιότερες περιπτώσεις αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος, κνίδωσης, έχουν αναφερθεί. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς, (βλ. ειδικές προφυλάξεις). Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν τοπικές αντιδράσεις όπως ξηρότητα του στόματος, ερεθισμός του φάρυγγα ή αλλεργικές αντιδράσεις. Όπως και με άλλα βρογχοδιασταλτικά, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις βήχας, ενώ σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράδοξος βρογχοσπασμός. Η χρησιμοποίηση αντιχολινεργικών φαρμάκων (π.χ. του ipratropium bromide), μπορεί να επισπεύσει την κατακράτηση των ούρων, ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα απόφραξη των ουροφόρων οδών.

Συσκευασία: Αερόλυμα για εισπνοή σταθερών δόσεων. Συσκευή των 10ml (200 δόσεις).
Αρ. αδ. κυκλ.: 230/19.7.95

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 77 93 777

Όλα τα φάρμακα πρέπει να φυλάγονται με προσοχή και σε θέση απρόσιτη για τα παιδιά.

ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: 4.005 δρχ.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΖΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΓΑΛΛΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ Boehringer Ingelheim France

Boehringer Ingelheim



Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
Ελληνικού 2, 167 77 Ελληνικό (Αθήνα)
Τηλ.: 89 83 300

BRV - 1/9 - 96

ΝΕΟ

Diskus®

Ειδικά σχεδιασμένο
για εύκολη
χρήση



Flixotide Diskus®
φλουτικαζόνη

Serevent Diskus®
Σαλμετερόλη



ΠΡΟΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

GlaxoWellcome
ΑΝΑΓΓΕΥΣΤΙΚΑ

Glaxo Wellcome α.ε.β.ε.

Λ. Κηφισίας 266, 15232 Αθήνα,
Αδριανουπόλεως 3, 55133 Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη,
Ν.Ε.Ο. Πατρών - Αθηνών 51Α, 26541 Πάτρα