

αποτέλεσμα
που δικαιώνει

Rolenium®

Fluticasone + Salmeterol

ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
Rollenium®. Κόνις για εισπνοή σε ταινίες μιας δόσης (blister).
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ
Κάθε ταινία φέρει δύο blisters και περιέχει 250mcg ή 500mcg προπιονικής
φλουτικαζόνης και ζιναφοϊκή σαλμετερόλη που αντιστοιχεί σε 50mcg σαλμετερόλης.



ELPEN Α.Ε. Φαρμακευτική Βιομηχανία
Λεωφ. Μαραθώνος 95, Πικέρμι Αττικής 190 09
Τηλ.: 210 60 39 326-9

Γραφείο Επιστημονικής Ενημέρωσης
• Σεβαστείας 11, 115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 74 88 711
• Εθνικής Αντιστάσεως 114, 551 34 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 459 920-1

www.elpen.gr

PNEUMON • VOL. 23 • No 1 • JANUARY-MARCH 2010

ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 23 • ΤΕΥΧΟΣ 1 • ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ 2010

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

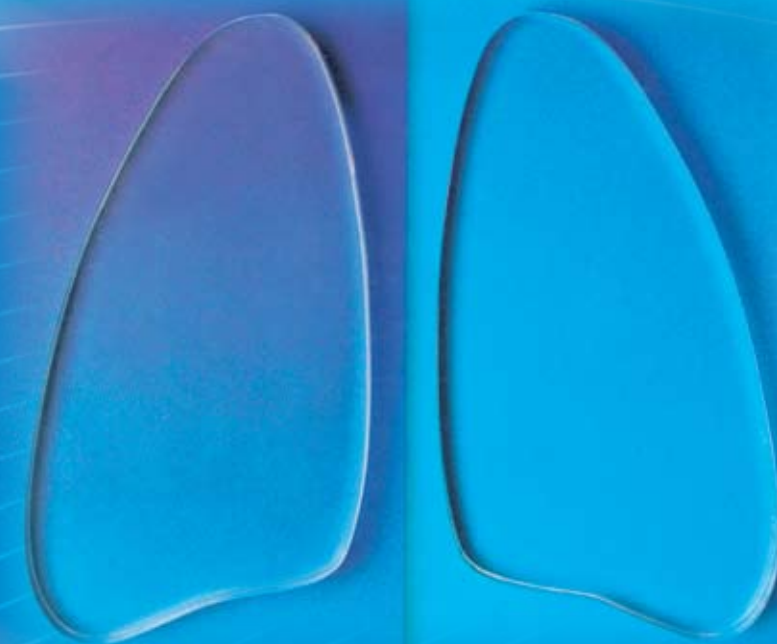
PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

ISSN 1105-848X

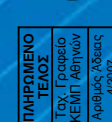
e-ISSN 1791-4914



ΑΘΗΝΑ
ATHENS

www.pneumon.org
Cited in:
• Copernicus Index
• Google Scholar
• Embase

ΠΝΕΥΜΩΝ/PNEUMON • ΤΟΜΟΣ/VOL. 23 • ΤΕΥΧΟΣ/No 1 • ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ/JANUARY - ΜΑΡΤΙΟΣ/MARCH 2010



ΠΝΕΥΜΩΝ/PNEUMON • ΤΟΜΟΣ/VOL. 23 • ΤΕΥΧΟΣ/No 1 • ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ/JANUARY - ΜΑΡΤΙΟΣ/MARCH 2010

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr
www.indexcopernicus.com

cited in:
IATROTEK
Google Scholar
EMBASE
Index Copernicus

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Μεσογείων 152
Αθήνα 11527
Νοσοκομείο Νοσημάτων
Θώρακος Αθηνών
"Η Σωτηρία"
Τηλ.: 210 7487723,
e-mail: pneumon@hts.org.gr

FREE ONLINE ACCESS

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού.....€ 20
Μέλη ΕΠΕ - ΕΒΕ.....€ 20
Ειδικευόμενοι - Φοιτητές.....€ 20
Εταιρείες - Οργανισμοί.....€ 20
Βιβλιοθήκες.....€ 20
Εξωτερικού.....€ 50

Εκτύπωση:

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210.6000.643, fax: 210.6002295
e-mail: techn@hol.gr

Εκδότης: Μ. Στεφανάκης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθοί σύνταξης: Μιχάλης Τουμπής
Επαμεινώνδας Κοσμάς
Κώστας Κωστίκας
Στέλιος Λουκίδης

Πέτρος Μπακάκος
Ιωάννης Πνευματικός
Γεώργιος Σταθόπουλος

Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Joanna Floros (USA)
Patricia Haslam (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Fernando Martinez (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

Μέλη Εθνικής Συντακτικής Επιτροπής

Ουρανία Αναγνωστοπούλου (Αθήνα)
Νέστωρ Αγκομαχαλελής (Θεσ/νίκη)
Παρασκευή Αργυροπούλου (Θεσ/νίκη)
Θεόδωρος Βασιλακόπουλος (Αθήνα)
Νικόλαος Γαλάνης (Θεσ/νίκη)
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)
Δημήτριος Γκιουλέκας (Θεσ/νίκη)
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)
Σπύρος Ζακυνθινός (Αθήνα)
Κώστας Ζαρογουλίδης (Θεσ/νίκη)
Κωνσταντίνος Κατής (Αθήνα)
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)
Κώστας Κωνσταντίνου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)
Αργύρης Μιχαλόπουλος (Αθήνα)
Γεώργιος Μπαλτόπουλος (Αθήνα)
Παναγιώτης Μπεχράκης (Αθήνα)
Γεώργιος Νάκος (Ιωάννινα)
Δώρα Ορφανίδου (Αθήνα)
Δημήτριος Πατάκας (Θεσ/νίκη)
Βλάσης Πολυχρονόπουλος (Αθήνα)
Αντώνης Ρασιδάκης (Αθήνα)
Χαράλαμπος Ρούσσος (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Λάζαρος Σιχλιτιδής (Θεσ/νίκη)
Ιωάννης Τσανάκας (Θεσ/νίκη)
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)
Πανδώρα Χριστάκη (Θεσ/νίκη)

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY
(HTS)



OFFICIAL JOURNAL



THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)

Owner: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr
www.indexcopernicus.com

cited in:
IATROTEK
Google Scholar
EMBASE
Index Copernicus

ADDRESS:
PNEUMON
Medical Journal
Athens Chest Hospital (Sotiria)
152, Messogion Ave.
Athens 11527 - Greece
Tel.: 210-7487723
e-mail: pneumon@hts.org.gr

FREE ONLINE ACCESS

ANNUAL SUBSCRIPTIONS

Inland€ 20
Members of HTS and GBS.....€ 20
Interns-Medical Students€ 20
Medical Societies€ 20
Medical Libraries€ 20
Abroad€ 50

Publisher:

TECHNOGRAMMA

12 Markou Avgeri Str., 15343 Athens
Tel: +30 210 6000643, Fax: +30 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief: Demosthenes Bouros, MD, FCCP

Associate Editors: Michael Toumbis, MD
Epaminontas Kosmas, MD, FCCP
Kostas Kostikas, MD, FCCP
Stelios Loukidis, MD, FCCP
Petros Bakakos, MD
Ioannis Pneumatikos, MD, FCCP
Georgios Stathopoulos, MD

International Board

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Joanna Floros (USA)
Patricia Haslam (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Fernando J. Martinez (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

National Board

Ourania Anagnostopoulou (Athens)
Nestor Angomachalelis (Thessaloniki)
Paraskevi Argyropoulou (Thessaloniki)
George Baltopoulos (Athens)
Panagiotis Behrakis (Athens)
Pandora Christaki (Thessaloniki)
George Dimopoulos (Athens)
Marios Froudarakis (Alexandroupolis)
Mina Gaga (Athens)
Nikolaos Galanis (Thessaloniki)
Demetrios Georgopoulos (Heraklion)
Demetrios Gioulekas (Thessaloniki)
Kostas Gourgouliannis (Larisa)
Konstantinos Katis (Athens)
Kostas Konstantinou (Athens)
Stavros Konstantopoulos (Ioannina)
Antonia Koutsoukou (Athens)
Katerina Malagari (Athens)
Argyris Michalopoulos (Athens)
George Nakos (Ioannina)
Dora Orfanidou (Athens)
Demetrios Patakas (Thessaloniki)
Vlasis Polychronopoulos (Athens)
Antonis Rassidakis (Athens)
Charalampos Roussos (Athens)
Nikolaos Siafakas (Heraklion)
Lazaros Sichletidis (Thessaloniki)
Ioannis Tsanakas (Thessaloniki)
George Tselepis (Athens)
Theodoros Vassilakopoulos (Athens)
Spyros Zakyntinos (Athens)
Kostas Zarogoulidis (Thessaloniki)

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

- Η ανοσολογία της πνευμονικής ίνωσης:
Ο ρόλος των Th1/Th2/Th17/Treg κυττάρων
Α. Τζουβελέκης, Ε. Μπούρος, Δ. Μπούρος 13
- ΧΑΠ και συνοσηρότητες
Π. Μπακάκος, Κ. Κωστίκας, Σ. Λουκίδης 21
- Η θωρακοσκόπηση: Ένας αιώνας της αρχαιότερης επεμβατικής
μεθόδου της σύγχρονης πνευμονολογίας με λαμπρό μέλλον
Μάριος Ε. Φρουδαράκης..... 28

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Η ασφάλεια της ερευνητικής βρογχοσκόπησης στο ήπιο-μέτριο
και σοβαρό άσθμα
Ε. Ζέρβας, Κ. Σάμιτας, Σ. Βιττωράκης, Μ. Κουτσαμή, Α. Θωμόπουλος,
Α. Λιαπικού, Ε. Οικονομίδου, Μ. Γκάγκα 34

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

- Πρωτοπαθείς διαταραχές βρογχιολίων
Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση
Κ. Παππάς, Α. Πενθερουδάκη, Ε. Φερδούτσης, Γ. Μελέτης,
Γ. Πατσουράκης, Ν. Μπαχλιτζανάκης..... 48

ΘΕΣΕΙΣ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

- Θέσεις ομοφωνίας ERS/ESTS για τους υποψηφίους να υποβληθούν
σε ριζική αγωγή για καρκίνο του πνεύμονα (χειρουργική εκτομή
και χημειο-ακτινοθεραπεία)
Μ. Κοκόση, Π. Μπατιάνη, Β. Πολυχρονόπουλος 80

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

- Όψιμη υποτροπή από όγκο όρχεως γεννητικών κυττάρων,
23 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και θεραπεία
Ε. Πάτρης, Β. Πάτρης, Χ. Καλαϊτζής, Ι. Ευθυμίου, Π. Τσίπας,
Μ. Κωνσταντίνου, Σ. Τουλουπίδης 103

Contents

EDITORIALS

- The Immunology of pulmonary fibrosis:
 The role of Th1/Th2/Th17/Treg cells**
 A. Tzouvelekis, E. Bouros, D. Bouros 17
- COPD and comorbidities**
 P. Bakakos, K. Kostikas, S. Loukides 24
- Thoracoscopy one century later: The oldest invasive technique
 of modern pneumonology, with great future prospects**
 M.E. Froudarakis 31

ORIGINAL STUDY

- Safety of research bronchoscopy in mild-moderate
 and severe asthma**
 E. Zervas, K. Samitas, S. Vittorakis, M. Koutsami, A. Thomopoulos,
 A. Liapikou, E. Economidou, M. Gaga 41

REVIEW

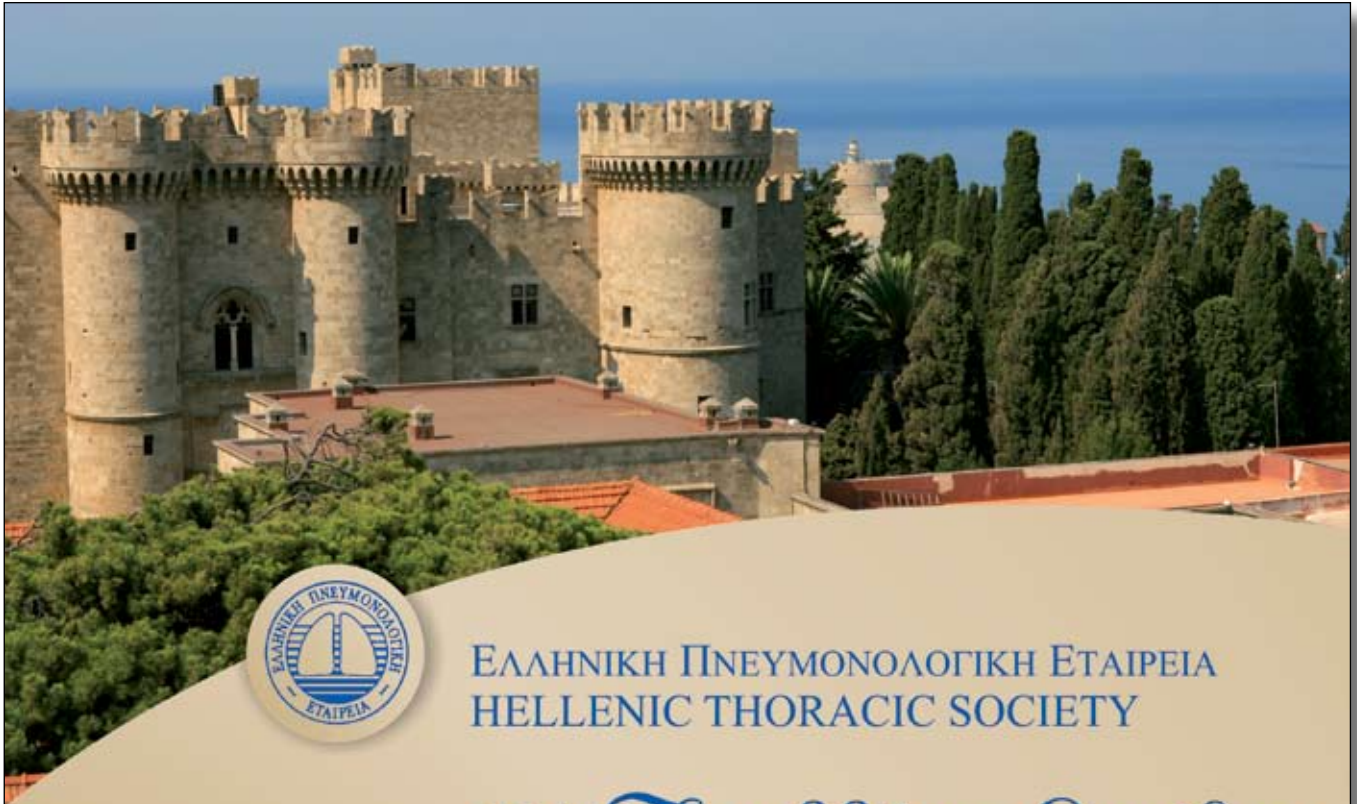
- Primary bronchiolar disorders: diagnosis and treatment**
 K. Pappas, A. Pentheroudaki, E. Ferdoutsis, G. Meletis,
 G. Patsourakis, N. Bachlitzanakis 64

GUIDELINES

- ERS/ESTS clinical guidelines on the fitness of patients for radical
 treatment of lung cancer (surgery and chemo-radiotherapy)**
 M. Kokosi, P. Batiani, V. Polychronopoulos 91

CASE REPORT

- Late relapse of testicular tumour at 23 years invading the ischium
 with pulmonary involvement and thoracic - abdominal adenopathy.
 Case report**
 E. Patris, V. Patris, C. Kalaitzis, I. Efthimiou, P. Tsipas,
 M. Konstantinou, S. Touloupidis 107



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

Ρόδος • 21-24 Οκτωβρίου 2010

Ξενοδοχείο Rodos Palace

ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Goldair
congress



Πανεπιστημίου 15 105 64 Αθήνα,
τηλ: 210 32 74 570 • φαξ: 210 33 11 021
pneumo2010@goldair.gr • www.congress.goldair.gr

Η ανοσολογία της πνευμονικής ίνωσης: Ο ρόλος των Th1/Th2/Th17/Treg κυττάρων

Αργύρης Τζουβελέκης¹,
Ευάγγελος Μπούρος¹,
Δημοσθένης Μπούρος²

¹Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

²Καθηγητής Πνευμονολογίας, Πνευμονολογική
Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Αλεξανδρούπολης

Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΕΠΑΓΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ Th2 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Η πνευμονική ίνωση χαρακτηρίζεται από προοδευτική ουλοποίηση του πνευμονικού παρεγχύματος και εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, καταλήγοντας σε διαταραχές της λειτουργικής ικανότητας του πνεύμονα και σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί αρκετές μελέτες σχετικά με το σημαίνοντα ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια της νόσου.

Η Th2 ανοσολογική απάντηση χαρακτηρίζει πληθώρα αναπνευστικών νοσημάτων πολλά από τα οποία καταλήγουν σε ιστική αναδιαμόρφωση (remodeling) και σε ίνωση. Στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF) έχει παρατηρηθεί ανισορροπία μεταξύ Th1 και Th2 ανοσολογικής απάντησης και με τάση προς την Th2, η οποία επάγει την ίνωση κυρίως μέσω έκκρισης προ-ινωτικών κυτταροκινών εντός του προσβεβλημένου επιθηλίου. Σε πειραματικά μοντέλα της νόσου, τα πειραματόζωα των οποίων η ανοσολογική απάντηση στην επιθηλιακή βλάβη είναι κυρίαρχη η Th2 απάντηση, είναι περισσότερο επιρρεπή στην ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης μετά από πρόκληση επιθηλιακής βλάβης σε σχέση με τα πειραματόζωα στα οποία κυριαρχεί η Th1 απάντηση^{1,2}.

Έχει παρατηρηθεί ότι οι δυο κύριες χημειοκίνες (CCL17 και CCL22) των οποίων η έκφραση ρυθμίζεται από Th2 κυτταροκίνες, σχετίζονται άμεσα με την πνευμονική ίνωση^{3,4}. Έχει βρεθεί ότι η έκφραση αυτών των χημειοκινών μαζί με του υποδοχέα τους, CCR4, είναι αυξημένη στον ινωτικό πνεύμονα σε σύγκριση με περιοχές φυσιολογικού πνευμονικού παρεγχύματος. Πιο συγκεκριμένα, ο CCR4 βρέθηκε να εκφράζεται κυρίως από μακροφάγα τα οποία εντοπίζονταν εντός των ινωτικών περιοχών.

Η Th2 ανοσολογική απάντηση συνεισφέρει ενεργά στην παθολογική επανα-ενδοθηλιοποίηση και επανα-επιθηλιοποίηση καταλήγοντας στην απελευθέρωση προ-ινωτικών αυξητικών παραγόντων στην περιοχή της επιθηλιακής βλάβης¹. Οι προ-ινωτικές αυτές κυτταροκίνες πυροδοτούν την μετανάστευση των ινοβλαστών στην περιοχή της βλάβης και επάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση τους σε μυοϊνοβλάστες. Σήμερα θεωρείται ότι η φλεγμονή είναι επακόλουθο της πνευμονικής βλάβης και ότι η IPF συμβαίνει ως πόλωση της ανοσολογικής απάντησης σε επαναλαμ-

Αλληλογραφία:

Δημοσθένης Μπούρος
Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
68 100 Αλεξανδρούπολη
Τηλ./Fax: 25510 75096
e-mail: bouros@med.duth.gr

βανόμενα βλαπτικά ερεθίσματα του πνεύμονα (θεωρία των πολλαπλών χτυπημάτων-“multiple hits”). Ωστόσο, οι φαινότυποι των ανοσολογικών απαντήσεων Th2 και Th1 στην IPF, δεν είναι μέχρι σήμερα καλά αποσαφηνισμένοι, όπως ακριβώς συμβαίνει στα πειραματικά μοντέλα¹ της νόσου αλλά και στο άσθμα.

Η φλεγμονή και η ιστική αναδιαμόρφωση (remodeling) σε συνδυασμό με την ανάπτυξη ουλώδους ιστού αποτελούν τις πιο συχνές συνέπειες των Th2 ανοσολογικών απαντήσεων, τόσο στον πνεύμονα όσο και σε άλλα όργανα. Η (IL)-13 και transforming growth factor - TGF -1 συνεκφράζονται αρκετά συχνά σε αυτού του τύπου τις απαντήσεις και θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαίνοντα ρόλο στις επαγόμενες από την ανοσολογική απάντηση βλάβες.

Η Th1/Th2 υπόθεση κυριάρχησε για δεκαετίες σχετικά με την ανοσολογική ρύθμιση και την ανοσοπαθγένεια της πνευμονικής ίνωσης αλλά και άλλων νοσημάτων που σχετίζονται με την άμυνα του οργανισμού, παρά τις ελλείψεις και την αδυναμία της να παράσχει επαρκείς ερμηνείες σχετικά με την επαγόμενη από τα T-λεμφοκύτταρα ιστική βλάβη.

Πρόσφατα, δυο νέοι υποπληθυσμοί CD4 T λεμφοκυτάρων, περιγράφησαν και άλλαξαν άρδην τα δεδομένα σχετικά με την κατανόηση της ανοσολογικής απάντησης. Αυτοί είναι, ο **Th17**, ο οποίος επάγεται με διαφορετικά σηματοδοτικά μόρια από εκείνα των Th1 και Th2 κυτταρικών σειρών, και τα **T ρυθμιστικά κύτταρα (T regulatory cells-Tregs)**. Ο υποπληθυσμός TH-17 χαρακτηρίζεται από την παραγωγή IL-17 και σχετίζεται με την αυτοάνοση ιστική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, και των ειδικών αλλεργικών αντιδράσεων.

Οι κύριοι παράγοντες που πυροδοτούν την παραγωγή νέων δραστικών CD4+ Th17 κυττάρων, είναι ο TGF- β καθώς και οι ιντερλευκίνες IL-23 και IL-17. Παρά την ολοένα αυξανόμενη ερευνητική προσπάθεια, υπάρχουν ακόμα αρκετές ασάφειες αναφορικά με τη σχέση των Th-17 και Th1/Th2 ανοσολογικών απαντήσεων στην παθολογία αρκετών χρόνιων φλεγμονωδών και αυτοάνοσων νοσημάτων του πνεύμονα⁹⁻¹¹. Παρά το γεγονός ότι τα Th17 κύτταρα είναι λίαν σημαντικά στους αμυντικούς μηχανισμούς του αναπνευστικού βλεννογόνου, ωστόσο μπορούν σε κατάλληλες συνθήκες να επάγουν ανοσοπαθολογικά φαινόμενα.

Ο υποδοχέας της IL-17 έχει αναφερθεί ότι υπερκφράζεται στους πνεύμονες ασθενών με πνευμονίτιδα^{5,6} εξ'υπερευαισθησίας. Επιπλέον, ο TGF- β και η IL-6 είναι απαραίτητοι παράγοντες στα πειραματόζωα για τη διαφοροποίηση των άωρων CD4 T λεμφοκυττάρων σε

δραστικά Th17 κύτταρα ποντικού^{7,8}. Παράλληλα ο TGF- β αποτελεί αυξητικό παράγοντα κριτικής σημασίας για την ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης⁹. Επομένως, μπορούμε να υποθέσουμε ότι ο TGF- β μπορεί σε κατάλληλες συνθήκες να επάγει τη διαφοροποίηση Th17 κυττάρων με τελικό αποτέλεσμα την εναπόθεση κολλαγόνου και την προοδευτική ουλοποίηση του πνευμονικού παρεγχύματος.

Ta T ρυθμιστικά κύτταρα ή Tregs (CD4+CD25+foxp3+) αποτελούν τον πρώτο σαφώς καθορισμένο κυτταρικό υποπληθυσμό των δραστικών CD4+ T λεμφοκυττάρων¹⁰. Η ανάπτυξη των Treg χαρακτηρίζεται από την παρουσία του μεταγραφικού παράγοντα forkhead box protein 3 (foxp3), ενώ οι αντίστοιχοι μεταγραφικοί παράγοντες των Th2 και Th1 ανοσολογικών απαντήσεων είναι οι GATA-3 και STAT1. Τα Tregs καταστέλλουν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και βοηθούν στην ομοίωση της ανοσιακής απάντησης καθώς και στην ανοσοαντοχή στα αυτόαντιγόνα⁸.

Ta Tregs καταστέλλουν τόσο την Th1- και την Th2-επαγόμενη ανοσολογική απάντηση με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να διατηρείται επαρκής ανοσία για την κάθαρση των λοιμογόνων παραγόντων, ενώ παράλληλα να αποτρέπονται ανεπιθύμητες ανοσοπαθολογικές αντιδράσεις. Σε περίπτωση έλλειψης των **Tregs**, η ανοσογονικότητα των Th1 και Th2 απαντήσεων αυξάνεται δραματικά με αποτέλεσμα την πρόκληση αυτοάνοσων νοσημάτων, άσθματος και αλλεργικών αντιδράσεων. Ομοίως η υπερέκφραση των **Tregs**, μειώνει την ανοσογονικότητα των Th1 και Th2 απαντήσεων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή ανοσολογική ρύθμιση του καρκίνου καθώς και λοιμωδών νοσημάτων^{8,10,11}.

Ta Tregs φαίνεται ότι αποτελούν την εξέλιξη των παλιών κατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων. Παρά το γεγονός ότι τα **Tregs** φαίνεται να διαθέτουν διαφορετικό φαινότυπο, εντούτοις, είναι ικανά να καταστείλουν πληθώρα επαγόμενων από τα T λεμφοκύτταρα ανοσολογικών απαντήσεων. Υπάρχει ένας σημαντικός διαχωρισμός ανάμεσα στα φυσικώς παραγόμενα Tregs (nTreg), τα οποία απαιτούν άμεση κυτταρική επαφή για να δράσουν και στα επαγόμενα Tregs (iTreg), τα οποία επάγουν την καταστολή μέσω συνδεόμενων, με κυτταροκίνες, μηχανισμών. Δυστυχώς, μέχρι σήμερα, υπάρχει περιορισμένος αριθμός δεδομένων σχετικά με τον ρόλο των **Tregs** σε διάφορους παθήσεις, ωστόσο οι πιθανές κλινικές τους εφαρμογές είναι υπό διερεύνηση^{10,12}.

Ο ρόλος των Tregs στην παθολογία της πνευμονικής ίνωσης

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν το σημαίνοντα

ρόλο των Tregs στην παθοφυσιολογία και την παθογένεια των διαμέσων πνευμονοπαθειών (ILD). Οι Miyaga και συν¹³, παρατήρησαν υπερέκφραση των Tregs στο περιφερικό αίμα, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα καθώς και σε ιστικά δείγματα ασθενών με ενεργό σαρκοείδωση πνεύμονος. Ωστόσο, παρά τις υψηλές συγκεντρώσεις των Tregs και την κατασταλτική τους δράση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, η οποία σύμφωνα με τους συγγραφείς μπορεί μερικώς να εξηγήσει την κατάσταση ανεργίας που χαρακτηρίζει τη σαρκοείδωση, τα Tregs ήσαν ανίκανα να αναστείλλουν επαρκώς την έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως τον TNF-α και την IFN-γ, επιτρέποντας έτσι την ανάπτυξη κοκκιωμάτων.

Παράλληλα, μια ακόμα ομάδα ερευνητών βρήκε μειωμένη έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Foxp3 στα CD4⁺ του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ασθενών με σαρκοείδωση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, εύρημα ενδεικτικό είτε ποσοτικής είτε ποιοτικής βλάβης των Tregs¹⁴.

Επιπρόσθετα, πρόσφατη μελέτη από την ομάδα μας¹⁵, ανέδειξε διαταραχή στην κατασταλτική ικανότητα των Tregs τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με IPF. Παράλληλα, παρατηρήθηκαν μειωμένοι αριθμοί τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με NSIP συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα τα Tregs βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα στο BAL των ασθενών, ενώ η κατασταλτική τους ικανότητα παρέμεινε ανέπαφη. Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και από τη διπλή ανοσοϊστοχημική χρώση Foxp3⁺ και CD4⁺ σε ιστικές βιοψίες ασθενών με NSIP. Τελευταίο και περισσότερο ενδιαφέρον ήταν το εύρημα της γραμμικής συσχέτισης της διαταραγμένης έκφρασης των Tregs, τόσο σε ποσοτικό όσο και σε ποιοτικό επίπεδο, με παραμέτρους βαρύτητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένων της λειτουργικής ικανότητας του πνεύμονα. Το παραπάνω εύρημα είναι υποστηρικτικό της υπόθεσης ότι η δυσλειτουργία αυτή των Tregs μπορεί να χρησιμεύσει ως αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης εξέλιξης της νόσου και ανταπόκρισης στη θεραπεία, παρέχοντας με τον τρόπο αυτό στους σημερινούς θεράποντες ιατρούς ένα χρήσιμο εργαλείο ταξινόμησης των ασθενών με βάση τη βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου στην καθημέρα ιατρική πράξη¹⁵.

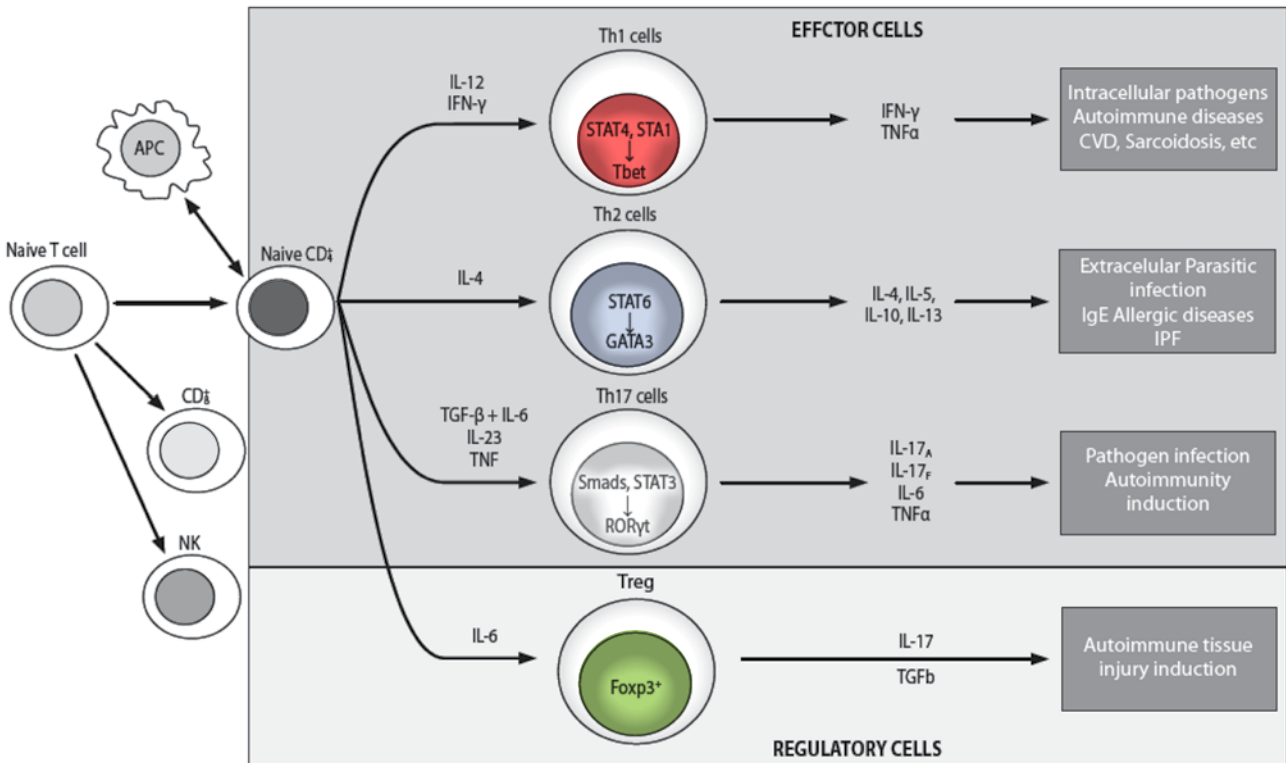
Επομένως, μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι τα Tregs μπορούν να καταστείλουν όχι μόνο την Th1 αλλά και την Th2 ανοσολογική απάντηση. Σε ένα πειραματικό μοντέλο οξείας πνευμονικής βλάβης (ALI) τα ποντίκια με παντελή έλλειψη λεμφοκυττάρων άρα και Treg (Rag-1^{-/-}), χαρακτηρίζονταν από σημαντική διαταραχή στην επούλωση της

κυψελιδικής βλάβης η οποία επάγονταν από τη χορήγηση LPS. Επιπλέον η εξωγενής έγχυση CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ κυττάρων αποκατέστησε την αναγεννητική ικανότητα των ποντικών με έλλειψη Treg¹⁶.

Επομένως, μπορεί να υποθεθεί ότι τόσο οι ποσοτικές όσο και οι ποιοτικές διαταραχές της έκφρασης των Treg στους ασθενείς με IPF δύνανται να οδηγήσουν είτε σε ανεπαρκή έλεγχο της ήδη υπερλειτουργικής Th2 ανοσολογικής απάντησης είτε να συνεισφέρουν σε πόλωση της ανοσολογικής απάντησης προς την Th2⁷. Επιπλέον, τα Tregs βρέθηκαν πλήρως λειτουργικά στους ασθενείς με NSIP, υποδηλώνοντας την ύπαρξη ευδιάκριτων παθογενετικών μονοπατιών μεταξύ των δυο νοσημάτων. Επιπρόσθετα, το ενδιαφέρον εύρημα της υπερέκφρασης των BALF Tregs στους ασθενείς με NSIP χρήζει περαιτέρω διερεύνησης καθώς μπορεί να υποκρύπτει υπερβολική καταστολή της τοπικής ανοσιακής απάντησης. Η τοπική συσσώρευση των Tregs στους NSIP ασθενείς μπορεί να προκύπτει είτε από τη στρατολόγηση των Tregs του περιφερικού αίματος είτε από αυξημένο πολλαπλασιασμό των τοπικών Tregs λόγω αναγνώρισης τοπικών αντιγόνων. Εναλλακτικά, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι τα υψηλά επίπεδα φλεγμονής και η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-2, δύνανται να τα ενεργοποιήσουν από την άνεργη κατάσταση επάγοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό τους. Αυτό που μένει να αποσαφηνιστεί είναι το αν η παρατηρούμενη αυτή αύξηση του αριθμού των Tregs στο κυψελιδικό επιθήλιο των ασθενών με NSIP αποτελεί πρωτογενές γεγονός της αιτιοπαθογένειας της νόσου το οποίο επάγει της αναστολή της τοπικής ανοσιακής απάντησης ή αντιπροσωπεύει απλά μια αντιδραστική διαδικασία.

Προς υποστήριξη των ευρημάτων μας, ο Mark και οι συν¹⁷, διαπίστωσαν ότι η παρουσία αυξημένων αριθμών λειτουργικών και καλά διαφοροποιημένων CD4⁺FoxP3⁺ Treg κυττάρων εντός του διηθημένου από τον ιό της ηπατίτιδας C ηπατικού ιστού μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό της έκτασης της ίνωσης. Το παραπάνω εύρημα είναι ενδεικτικό του σημαίνοντα ρόλου που φαίνεται να διαδραματίζουν τα CD4⁺FoxP3⁺ Treg κύτταρα στον περιορισμό των παράπλευρων απωλειών υγιούς ιστού, με το να αναστέλλουν την επαγόμενη από τον ιό της ηπατίτιδας C καταστροφή ηπατικού παρεγχύματος μέσω ενεργοποίησης της τοπικής ανοσιακής απάντησης.

Συμπερασματικά, η ανακάλυψη του μονοπατιού της Th17 ανοσολογικής απάντησης και η συσχέτιση του με τα T ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs) άνοιξε νέους ορίζοντες στην κατανόηση μας αναφορικά με τον ρόλο των CD4⁺ T λεμφοκυττάρων στην παθογένεια των διαφόρων νο-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Η διαφοροποίηση και η ρύθμιση των Τ βοηθητικών κυττάρων (Bouros D. Pneumon 2007;20:216-218).

σημάτων του αναπνευστικού, η οποία μέχρι πρότινος αποδίδονταν στην ανισορροπία μεταξύ Th1 και Th2 ανοσολογικής απάντησης (Εικόνα 1)¹⁸. Παράλληλα η διαπίστωση αυτή θέτει τις βάσεις για την ανεύρεση νέων περισσότερο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για μια σειρά αυτοάνοσων και φλεγμονωδών

νοσημάτων που έχουν αιτιοπαθογένεια μέχρι στιγμής άγνωστη και θεραπεία αναποτελεσματική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

The Immunology of pulmonary fibrosis: The role of Th1/Th2/Th17/Treg cells

Argyris Tzouvelekis¹,
Evangelos Bouros¹,
Demosthenes Bouros²

¹Medical School, Democritus University
of Thrace, Alexandroupolis, Greece

²Professor of Pneumology,
Department of Pneumology,
Medical School, Democritus University
of Thrace, Alexandroupolis, Greece

PULMONARY FIBROSIS IS DRIVEN BY TH2 IMMUNE RESPONSE

Pulmonary fibrosis is characterized by chronic scar formation and deposition of extracellular matrix, resulting in impaired lung function and respiratory failure. There is growing evidence of immune system involvement in the pathogenesis of pulmonary fibrosis.

Th2 responses characterize a number of pulmonary diseases, many of which culminate in tissue remodelling and fibrosis. A shift towards a Th2 immune response appears to predominate in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and this promotes fibrosis, primarily via secretion of profibrotic cytokines into the injured epithelium. In murine models of lung disease, animals whose response to tissue injury is predominantly of the Th2 type are more prone to pulmonary fibrosis after lung injury than those with a predominantly Th1 response^{1,2}.

It has been shown that two CC chemokines that are regulated by Th2 cytokines, specifically CCL17 and CCL22, are associated with pulmonary fibrosis^{3,4}. These chemokines and their receptor CCR4 have been found to be elevated in areas of fibrotic lung tissue, compared with normal pulmonary parenchyma. In particular, CCR4 has been found to be expressed mostly by macrophages present in fibrotic areas.

Th2 immune response contributes to a failure of re-endothelialization and reepithelialization, and leads to the release of profibrotic growth factors into the region of injury¹. These profibrotic cytokines initiate fibroblast migration into the site of injury and promote their proliferation and differentiation into myofibroblasts. It is considered that the inflammation is subsequent to lung injury, and that IPF occurs as a result of a polarization of the immune response of the body to repeated injury (i.e., "multiple hits") to the lung. However, Th2 and Th1 phenotypes are not as well defined in IPF as they are in asthma and animal models¹.

Inflammation and tissue remodelling with pathological fibrosis are common consequences of Th2 responses in the lung and other organs. Interleukin (IL)-13 and transforming growth factor-1 (TGF-1) are frequently co-expressed in these responses and are believed to play an important role in the pathogenesis of Th2-induced pathological conditions.

This Th1/Th2 hypothesis has dominated the understanding of immune

Correspondence to:

Demosthenes Bouros MD, PhD, FCCP
Professor of Pneumology
Head, Dept of Pneumology,
and Chairman, Dept of Internal Medicine,
University Hospital of Alexandroupolis
Alexandroupolis, Greece, 68100
Tel./Fax: 25510 75096,
E-mail: bouros@med.duth.gr

regulation, immune pathogenesis and host defenses for decades, despite flaws and its inability to explain certain data regarding T-cell mediated tissue damage.

Recently, two novel CD4 T cell subsets have been described which have revolutionized the understanding of immune function. These are the **Th17**, which develops via different cytokine signals from those of Th1 and Th2 lineages, and the **T regulatory cells (Tregs)**. The Th17 subset is characterized by production of IL-17 and is involved in the pathogenesis of autoimmune tissue injury, including rheumatoid arthritis and allergen-specific responses.

The central players in the generation of the new effector CD4+ Th17 subset are TGF- β , IL-23 and IL-17. Despite intense research, there is still considerable uncertainty regarding the relationship of Th-17 and Th1/Th2 responses in chronic inflammatory and autoimmune disease⁹⁻¹¹. Although Th17 cells are important agents in mucosal host defence, they can also mediate immunopathology.

The IL-17 receptor has been shown to be upregulated in the lungs of patients with hypersensitivity pneumonitis^{5,6}. Tumour growth factor- β (TGF- β) and IL-6 are necessary for the differentiation of naive CD4 T lymphocytes into Th17 cells in mice^{7,8}. TGF- β has been shown to be a critical cytokine for the development of pulmonary fibrosis⁹, and may promote differentiation of Th17 cells with the adverse consequence of promoting collagen deposition in the lung.

Tregs (i.e., CD4+CD25+foxp3+) represent the first well-defined expansion of the CD4+ T cell functional range¹⁰. Treg development is specified by the transcription factor forkhead box protein 3 (foxp3), while GATA-3 and STAT1 are the master regulators for Th2 and Th1 differentiation, respectively. Tregs suppress activation of the immune system and help maintain immune homeostasis and tolerance to self-antigens⁸.

Tregs suppress both Th1- and Th2-mediated immune responses in such a way that sufficient immunity remains for clearing infectious agents, while unwanted immunopathology is prevented. In the case of a shortage of Tregs, the potential amplitude of Th1 and Th2 responses is increased, resulting in excessive T cell immunity, associated with autoimmune disease, asthma and allergy. An abundance of Tregs, on the other hand, will reduce the potential amplitude of Th1 and Th2 responses and may impair the adequacy of immunity to tumours and infectious diseases^{8,10,11}.

Tregs appear to represent the resurrection of the old suppressor T cells. Although of a different phenotype, Tregs are able to suppress many T cell mediated immune

responses. A distinction is made between naturally occurring regulatory T cells (nTreg), which require cell-cell contact for suppression, and inducible regulatory T cells (iTreg), which mediate suppression predominantly via cytokine dependent pathways. Limited studies on Tregs in human disease are available to date, but the possible clinical applications are under investigation^{10,12}.

ROLE OF T-REGULATORY CELLS IN THE PATHOGENESIS OF PULMONARY FIBROSIS

Recent findings support a role for Tregs in the pathophysiology and pathogenesis of interstitial lung disease (ILD). Miyara et al.¹³ observed a substantial expansion of Tregs in the peripheral blood (PB), bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and disease sites of patients with active sarcoidosis. Nevertheless, despite their high numbers and their potent suppression of cell proliferation, which may be responsible for the anergic state seen in sarcoidosis, Tregs were unable to efficiently abrogate the secretion of proinflammatory cytokines such as TNF- α and IFN- γ , thus permitting the development of granulomas.

In addition, another group of investigators found reduced Foxp3 expression in the BALF CD4+ cells of patients with sarcoidosis compared to that of controls, indicative of low numbers, or, alternatively, a qualitative Treg defect¹⁴.

A significant impairment of Treg suppressor function was evident in both the PB and BALF of patients with IPF, most of whom also showed low Treg numbers in PB and BALF compared to both control subjects and patients with NSIP. In contrast, Tregs were overly expanded in the BALF of patients with NSIP, while their suppressor function remained intact. Identical findings were obtained from lung biopsy tissue assessed for the presence of Tregs by dual immunostaining for Foxp3+ and CD4+. Finally, an almost linear correlation of Treg global impairment at both the functional and numerical levels with parameters of disease severity, including pulmonary function tests, was also demonstrated, suggesting that Treg dysfunction may serve as a reliable predictor of disease progressiveness and treatment responsiveness, and may provide clinicians with a novel tool for risk stratification of patients with IPF¹⁵.

Tregs can suppress not only the Th1, but also the Th2 response. In an experimental model of acute lung injury (ALI) it was clearly demonstrated that lymphocyte-, and consequently Treg-deficient (Rag-1^{-/-}) mice showed strikingly impaired recovery of the alveolar injury induced

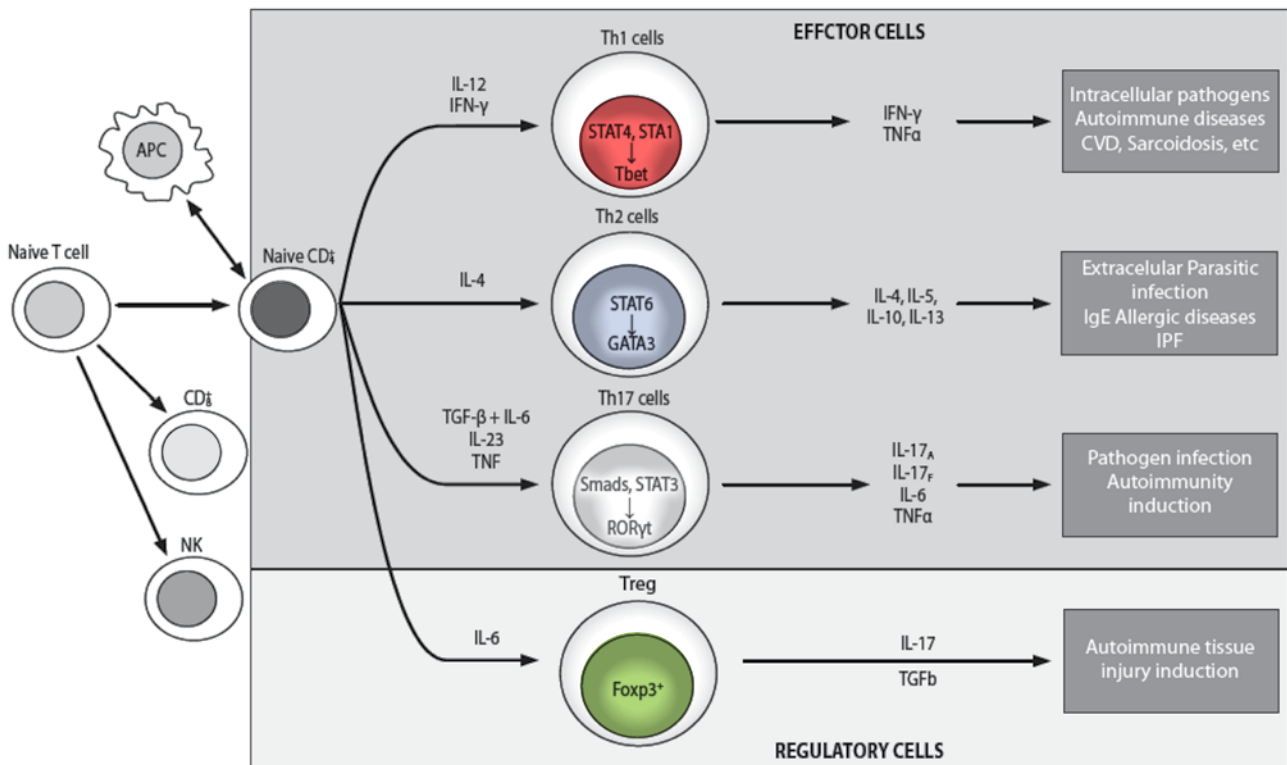


FIGURE 1. T helper cell differentiation and regulation (Bouros D. *Pneumon* 2007;20:216-218).

by LPS administration, and that exogenous infusion of CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ restored the resolution capacity of the Treg deficient mice¹⁶.

It can therefore be surmised that the low numbers of Treg and the systemic and local Treg dysfunction found in IPF patients may either result in inefficient control of the pre-existing overexuberant Th2 response or contribute to a Th2 skew⁷. On the other hand, Tregs were found to be fully functional in NSIP patients, implying the existence of two distinct pathogenetic pathways for the two disorders. In addition, the finding of Treg expansion only in the BALF of patients with NSIP deserves further consideration as it may potentially entail excessive suppression of the local immune response. The local accumulation of Tregs in NSIP may result from either vigorous recruitment of peripheral blood Tregs or local expansion due to the recognition of lung tissue antigens. Alternatively, the high levels of inflammation and the production of proinflammatory cytokines such as IL-2 may release the anergic state of Tregs inducing them to proliferate. It remains to be elucidated whether the observed increase of Tregs in the lung epithelium of patients with NSIP occurs as a primary event inducing aberrant inhibition of local im-

munity or merely represents a reactive process.

In support of these findings, Mark et al¹⁷ demonstrated that large numbers of highly activated and differentiated CD4⁺FoxP3⁺ Tregs localize in the infiltrations of chronically HCV-infected liver, which may result in limitation of the extent of fibrosis. This suggests that CD4⁺FoxP3⁺ Tregs play a pivotal role in limiting collateral damage by suppressing excessive HCV-induced immune activation.

In conclusion, although functional CD4⁺ T cell development has been dominated by the Th1-Th2 paradigm, more recently the discovery of the Th17 pathway and its relationship with Tregs¹⁸ (Figure 1) has opened a new, promising era in the understanding of adaptive immune regulation, resulting in novel and more effective therapeutic approaches in a number of autoimmune and inflammatory diseases.

REFERENCES

1. Gross TJ, Hunninghake GW Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001;345:517-525.
2. Strieter RM Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia: the whole story or the last chapter of a long novel. *Chest* 2005;128:526S-532S.

3. Agostini C, Gurrieri C. Chemokine/cytokine cocktail in idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:357-363.
4. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007;13:139-145.
5. Joshi AD, Fong DJ, Oak SR, et al. Interleukin-17-mediated immunopathogenesis in experimental hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:705-716.
6. Simonian PL, Roark CL, Wehrmann F, et al. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *J Immunol* 2009;182:657-665.
7. Belghith M, Bluestone JA, Barriot S, Megret J, Bach JF, Chatenoud L. TGF-beta-dependent mechanisms mediate restoration of self-tolerance induced by antibodies to CD3 in overt autoimmune diabetes. *Nat Med* 2003;9:1202-1208.
8. Bettelli E, Carrier Y, Gaoet W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441:235-238.
9. Huang MC, Liao JJ, Bonasera S, Longo DL, Goetzi EJ. Nuclear factor-kappaB-dependent reversal of aging-induced alterations in T cell cytokines. *FASEB J* 2008;22:2142-2150.
10. O'Garra A, Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nat Med* 2004;10:801-805.
11. Kearley J, Buckland KF, Mathie SA, Lloyd CM. Resolution of allergic inflammation and airway hyperreactivity is dependent upon disruption of the T1/ST2-IL-33 pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:772-781.
12. Feghali-Bostwick CA, Tsai CG, Valentine VG, et al. Cellular and humoral autoreactivity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2007;179:2592-2599.
13. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al, Chapelon-Abrieu P, Debre J, C. Piette, and G. Gorochov. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006;203:359-370.
14. Grunewald J, Eklund A. Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:461-464.
15. Kotsianidis I, Nakou E, Bouchliou I, et al. Global impairment of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1121-1130.
16. D'Alessio FR, Tsushima K, Aggarwal NR, et al. CD4+CD25+Foxp3+ Tregs resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury. *J Clin Invest* 2009;119:2898-2913.
17. Mark AAC, de Knecht RJ, Tilanus HW et al. Abundant numbers of regulatory T cells localize to the liver of chronic hepatitis C infected patients and limit the extent of fibrosis. *J Hepatol* 2010;52:315-321
18. Bouros D. Sexyl and 17: Two novel pathways in immune regulation. *Pneumon* 2009;19:216-218

ΧΑΠ και συνοσηρότητες

**Πέτρος Μπακάκος¹,
Κωνσταντίνος Κωστίκας²,
Στέλιος Λουκίδης¹**

¹Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών -Συντακτική ομάδα Πνεύμων
²Πνευμονολόγος -Συντακτική ομάδα Πνεύμων

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια συχνή νόσος που προσβάλλει το 4-9% των ενηλίκων και κατατάσσεται στις πέντε συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως^{1,2}. Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από πτωχά αναστρέψιμο περιορισμό της ροής του αέρα που είναι συνήθως προοδευτικός και σχετίζεται με μια ανώμαλη φλεγμονώδη απάντηση του πνεύμονα σε ενοχλητικά σωματίδια ή αέρια και κυρίως τον καπνό του τσιγάρου³.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ΧΑΠ εμφανίζει τόσο τοπικές όσο και συστηματικές επιδράσεις. Ο ακριβής μηχανισμός των συστηματικών αυτών επιδράσεων δεν είναι γνωστός, αλλά πιστεύεται πως σχετίζεται με αυξημένη συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες⁴. Η προέλευση της συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ δεν είναι σαφής αλλά πιθανότατα είναι πολυπαραγοντική. Δυνητικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν το κάπνισμα, το «ξεχείλισμα» της πνευμονικής φλεγμονής στη συστηματική κυκλοφορία, την ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων κατά τη διέλευσή τους από τον φλεγμαίνοντα πνεύμονα, την πνευμονική υπερδιάταση, την ιστική υποξία, τη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών και/ή την ανώμαλη απάντηση του μυελού των οστών⁴.

Ο καπνός του τσιγάρου δεν προκαλεί μόνο φλεγμονή των αεραγωγών και του παρεγχύματος αλλά και συστηματική φλεγμονή, συστηματικό οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι επιδράσεις αυτές του καπνίσματος μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, μεταβολικών διαταραχών και νεοπλασιών που προκαλούνται από τον καπνό του τσιγάρου σε συνδυασμό με ή χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, καθιστική ζωή και αυξημένη αρτηριακή πίεση. Παρά το γεγονός ότι ο καπνός του τσιγάρου είναι ένας καλά αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου τόσο για τη ΧΑΠ όσο και για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, έχει πρόσφατα δειχθεί ότι τα τελευταία είναι πιο συχνά σε καπνιστές που έχουν αναπτύξει ΧΑΠ⁵.

Η ΧΑΠ συνδυάζεται επίσης συχνά με αρκετές συνοσηρότητες. Παραδοσιακά, η συνοσηρότητα ορίζεται ως η νόσος που συνυπάρχει με την νόσο που μας ενδιαφέρει. Στη ΧΑΠ ο ορισμός αυτός είναι κάπως προβληματικός αφού συγκεκριμένα συνυπάρχοντα νοσήματα μπορεί να είναι συνέπεια ή να έχουν αιτιολογική συσχέτιση με την υποκείμενη ΧΑΠ. Οι πιο συνήθεις συνοσηρότητες για τη ΧΑΠ είναι η αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιακή νόσος, καρκίνος, οστεοπόρωση, κατάθλιψη και αναιμία. Οι συνοσηρότητες της ΧΑΠ πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται το κοινωνικό και οικονομικό φορτίο που αποδίδεται στη

Αλληλογραφία:

Πέτρος Μπακάκος
Κόνωνος 11
Παγκράτι, Αθήνα
Τηλ.: 210 7763452, Fax: 210 7770423
E-mail: petros44@hotmail.com

νόσο και είναι ξεκάθαρο ότι επηρεάζουν πολλαπλά την έκβαση της ΧΑΠ⁶. Οι ασθενείς με ΧΑΠ συνήθως πεθαίνουν από μη αναπνευστικά αίτια όπως ο καρκίνος ή τα καρδιαγγειακά νοσήματα αν και είναι δύσκολο να καθοριστεί η υποκείμενη αιτία θανάτου σε ασθενείς με πολλαπλά νοσήματα, ειδικά όταν εμπλέκεται ένας κοινός παράγοντας κινδύνου όπως το κάπνισμα. Σε μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ που ελάμβαναν μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία, οι συνοσηρότητες ήταν ένας παράγοντας που μπορούσε να προβλέψει την συνολική αλλά και την αναπνευστική θνητότητα⁷. Επιπρόσθετα, οι συνοσηρότητες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας στο νοσοκομείο και αποτελούν έναν από τους ισχυρότερους προγνωστικούς δείκτες αυξημένου κόστους για τη ΧΑΠ⁸. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αγνοούν το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν συνήθως συνοσηρότητες. Η αυξημένη αναγνώριση του ρόλου των συνοσηροτήτων στη ΧΑΠ κατέστησε την συνολική θνητότητα μια πρωταρχική παράμετρο στην αξιολόγηση νέων θεραπειών. Οι δυο πρόσφατα δημοσιευθείσες μεγάλες μελέτες για τη ΧΑΠ, η TORCH και η UPLIFT είναι τρανά παραδείγματα των αλλαγών που επέφερε η συνειδητοποίηση της ύπαρξης των συνοσηροτήτων.

Μια πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από τις ΗΠΑ σε 47 εκατομμύρια εξιτήρια από τα νοσοκομεία από το 1979 έως το 2001 σε ενήλικες >25 ετών, έδειξε ότι ο επιπολασμός και η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν υψηλότερες σε όσους είχαν τη ΧΑΠ ως πρωταρχική ή δευτερεύουσα διάγνωση. Ειδικότερα, υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα για πνευμονία, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοθωρακικές νεοπλασίες σχετίστηκε με τη διάγνωση της ΧΑΠ⁹.

Η ΧΑΠ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Ισχυρά επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η μειωμένη FEV₁ είναι δείκτης καρδιαγγειακής θνητότητας. Σε μια μελέτη που περιέλαβε ασθενείς από την NHANES I βρέθηκε ότι ασθενείς με πτωχή πνευμονική λειτουργία έχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας¹⁰. Η συσχέτιση αυτή υποστηρίχθηκε και από άλλες μελέτες όπως την Copenhagen City Heart Study¹¹. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συνδέουν τη ΧΑΠ με την αθηροσκλήρωση, την ισχαιμική καρδιακή νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένοι. Εμένουσα συστηματική χαμηλού βαθμού φλεγμονή πιστεύεται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας¹². Υπό φυσιολογικές συνθήκες το ανθρώπινο αγγειακό ενδοθήλιο δεν συγκολλά τα λευκοκύτταρα, φαινόμενο που

αποτελεί το «χτίσιμο» στη γένεση της πλάκας. Ωστόσο, σε κατάσταση φλεγμονής, όπως για παράδειγμα στη ΧΑΠ, το ενδοθήλιο υπερεκφράζει μόρια προσκόλλησης που επιτρέπουν σε κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα να προσκολληθούν σε αυτό και να πυροδοτήσουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις¹³. Εκτεταμένη υποκλινική αθηροσκλήρωση έχει βρεθεί σε καπνιστές με απόφραξη αεραγωγών σε σύγκριση με υγιείς καπνιστές και υγιείς μη καπνιστές χωρίς απόφραξη αεραγωγών¹⁴. Η διαταραχή της αγγειακής απάντησης είναι σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και η ενδοθηλιακή λειτουργία φαίνεται ότι διαταράσσεται σοβαρά σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ¹⁵. Έχει δειχθεί ότι η ενδοτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος που σχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με καπνιστές χωρίς ΧΑΠ και υγιείς¹⁶. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η ΧΑΠ οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που μπορεί να είναι ένας μηχανισμός για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΧΑΠ. Επιπρόσθετα, σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η ενδοτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος σχετιζόταν με την παρουσία εμφυσήματος, όπως αυτό εκτιμάται από την αξονική τομογραφία¹⁷. Σε μια πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα σε ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς καρδιαγγειακές συνοσηρότητες η παρουσία εμφυσήματος στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας σχετίστηκε με αυξημένο οξειδωτικό στρες και ινωδογόνο¹⁸. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην καταστροφή του κυψελιδικού τοιχώματος και την ανάπτυξη εμφυσήματος μπορεί να προάγουν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΧΑΠ.

Η θνητότητα από τη ΧΑΠ συνεχίζει να αυξάνεται ενώ αυτή που αποδίδεται στα καρδιαγγειακά νοσήματα φαίνεται να μειώνεται. Αυτό οφείλεται μερικώς στην ευρεία χρήση προφυλακτικών θεραπειών που φαίνεται να ελαττώνουν την καρδιαγγειακή θνητότητα. Συνεπώς, εγείρεται το ερώτημα κατά πόσο η σωστή εφαρμογή τέτοιων θεραπειών θα μπορούσε να έχει παρόμοια επίδραση και στη θνητότητα της ΧΑΠ. Οι στατίνες ενδέχεται να αποτελέσουν μια νέα θεραπευτική επιλογή για τη ΧΑΠ. Αν και χρησιμοποιούνται κυρίως για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται να ασκούν τόσο τοπική όσο και συστηματική αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση¹⁹. Η χορήγηση στατινών βρέθηκε να σχετίζεται με βραδύτερο ρυθμό έκπτωσης της FEV₁²⁰. Αυτό υποστηρίχθηκε και από άλλες αναδρομικές μελέτες από μεγάλες βάσεις δεδομένων που έδειξαν ότι οι στατίνες έχουν ευεργετική επίδραση στη θνητότητα των ασθενών με ΧΑΠ²¹. Είναι

απαραίτητες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για να αξιολογήσουν τα ανωτέρω ευρήματα προοπτικά και να προσθέσουν ενδεχόμενα μια νέα θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς.

Από την άλλη, φάρμακα που παραδοσιακά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία αναπνευστικών νόσων μπορεί να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ένα ενδιαφέρον εύρημα προέκυψε από μια *post hoc* ανάλυση των δεδομένων της μελέτης EUROSCOP που αφορούσε τα εισπνεόμενα κορτικοειδή, τα οποία αν και δεν ήταν αποτελεσματικά στο να μειώσουν τον μακροχρόνιο ρυθμό έκπτωσης της FEV₁, μείωσαν τη συχνότητα των ισχαιμικών καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ήπια ΧΑΠ²². Αυτό υποστηρίχθηκε και από άλλες αναδρομικές μελέτες²³ υποδεικνύοντας ότι τα εισπνεόμενα κορτικοειδή ελαττώνουν τη συστηματική φλεγμονή σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Υπάρχει σαφής συσχέτιση ανάμεσα στη ΧΑΠ και τον καρκίνο του πνεύμονα ανεξάρτητα από την ενεργό καπνιστική συνήθεια. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η χρόνια φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα. Σε μοριακό επίπεδο, η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB φαίνεται να έχει μεγάλη σημασία τόσο για τον καρκίνο όσο και για τη ΧΑΠ. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση του NF-κB στους αεραγωγούς των ασθενών με ΧΑΠ προκαλεί χρόνια φλεγμονή και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα^{24,25}. Η ανάλυση δεδομένων από 5402 ασθενείς από τη μελέτη NHANES I που παρακολούθηθηκαν για 22 χρόνια και περιέλαβαν 113 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα, αποκάλυψε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα και του βαθμού απόφραξης των αεραγωγών²⁶.

Η ΧΑΠ επίσης συνδυάζεται με οστεοπόρωση σε ποσοστό μέχρι 70% των ασθενών και σχετίζεται με πολλαπλούς υποκείμενους μηχανισμούς όπως η κακή διατροφή, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα, η λήψη στεροειδών και η συστηματική φλεγμονή. Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης αυξάνεται στη σοβαρή ΧΑΠ και τόσο η οστεοπόρωση όσο και η οστεοπενία παρατηρούνται σε ασθενείς με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος και ελεύθερη λίπους μάζα²⁷. Επιπρόσθετα, η ΧΑΠ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση στους άνδρες²⁸.

Η αναιμία φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παρά-

γοντα κινδύνου για μειωμένη λειτουργική ικανότητα και αυξημένη θνητότητα στη ΧΑΠ^{29,30}. Σε μια αναδρομική ανάλυση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε 683 ασθενείς με ΧΑΠ βρέθηκε αναιμία στο 70% των ασθενών και πολυκυτταραιμία στο 6%³¹.

Η κατάθλιψη αποτελεί μια άλλη συνήθη συνοσηρότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ιδιαίτερα εξαιτίας της σοβαρής φυσικής διαταραχής και χρόνιας δύσπνοιας που παρουσιάζουν συχνά αυτοί οι ασθενείς. Οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κατάθλιψη³². Η θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι σημαντική διότι η κατάθλιψη μειώνει τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών και σχετίζεται με χειρότερη ποιότητα ζωής³³.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΧΑΠ σχετίζονται πτωχά με το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών και αυτό αφενός υποστηρίζεται από ισχυρά δεδομένα, αφετέρου καθιστά αναγκαία μια διαφορετική προσέγγιση. Είναι ξεκάθαρο ότι προγνωστικά εργαλεία που εκφράζουν καλύτερα τις συνοσηρότητες της ΧΑΠ έχουν μεγαλύτερη αξία από τον FEV₁. Ο δείκτης BODE (δείκτης μάζας σώματος, απόφραξη αεραγωγών, δύσπνοια και ικανότητα για άσκηση) είναι ένα πολυδιάστατο εργαλείο που φάνηκε να έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία στη ΧΑΠ σε σχέση με τον FEV₁. Έτσι, ο δείκτης BODE ήταν πιο αποτελεσματικός από τον FEV₁ στην πρόγνωση της συνολικής και της αναπνευστικής θνητότητας των ασθενών με ΧΑΠ³⁴. Αυτό δείχνει ότι είναι σημαντικό να αξιολογούμε σφαιρικά κάθε ασθενή με ΧΑΠ σχετικά με την πρόγνωση της νόσου του, πέρα από την μέτρηση του FEV₁. Αυτή η συνολική εκτίμηση περιλαμβάνει απαραίτητα τις συνοσηρότητες, αφού αυτές παρεμβαίνουν συχνά στο φαύλο κύκλο της δύσπνοιας και της μειωμένης ικανότητας για άσκηση των ασθενών με ΧΑΠ³⁵.

Η αιτιολογική συσχέτιση της ΧΑΠ με αρκετές συνοσηρότητες δεν είναι ξεκάθαρη. Μήπως οι συνοσηρότητες κάνουν τους ασθενείς πιο ευάλωτους στις επιπτώσεις της ΧΑΠ ή μήπως η ΧΑΠ αυξάνει την ευαισθησία στις συνοσηρότητες ή πρόκειται για συνδυασμό και των δύο; Σίγουρα, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνιστούν οι δυναμικοί μηχανισμοί και η αιτιολογική σχέση που συνδέουν τη ΧΑΠ με τις συνοσηρότητες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

COPD and comorbidities

**Petros Bakakos¹,
Konstantinos Kostikas²,
Stelios Loukides¹**

¹Lecturer, University of Athens, Medical School
- Editorial Board Pneumon

²Chest Physician - Editorial Board Pneumon

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common condition affecting 4-9% of the adult population and ranks among the five most prevalent causes of death worldwide^{1,2}. COPD is characterized by poorly reversible airflow limitation that is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lung to noxious particles or gases, particularly cigarette smoke³.

It is now recognized that COPD has both local and systemic effects. The exact mechanism of these systemic effects is not known, but is believed to be related to enhanced systemic inflammation and oxidative stress⁴. The origin of systemic inflammation in COPD is unclear but it is likely to be multi-factorial. Potential mechanisms include smoking, “spilling-over” of the pulmonary inflammatory response into the systemic circulation, activation of inflammatory cells during their transit through an inflamed milieu in the lungs, lung hyperinflation, tissue hypoxia, skeletal muscle dysfunction, and/or abnormal bone marrow response⁴.

Cigarette smoke does not only cause airway and lung inflammation but also systemic inflammation, systemic oxidative stress and endothelial dysfunction. These effects of smoking may contribute substantially to the development of cardiovascular diseases, metabolic disorders and some cancers induced by smoking in combination with or without other risk factors such as hyperlipidemia, obesity, sedentary life and increased blood pressure. Despite the fact that tobacco smoking is a well recognized risk factor for both COPD and cardiovascular diseases, it has been recently recognized that the latter are more prevalent among smokers who have developed COPD⁵.

COPD is also associated with several comorbidities. Traditionally, comorbidity is defined as a disease coexisting with the primary disease of interest. In COPD this definition is slightly problematic since certain coexisting illnesses may be a consequence or may present a causal association with COPD. The most common comorbidities described in association with COPD are hypertension, diabetes, heart failure, ischaemic heart disease, cancer, osteoporosis, depression and anemia. COPD comorbidities should be considered when estimating the social and economic burden of the disease. These comorbid diseases clearly affect health outcomes in COPD⁶. In fact, COPD patients are thought to mainly die of non-respiratory disorders such as cancer or cardiovascular diseases although it is difficult to determine the underlying cause of death among patients with multiple diseases, especially when a common risk factor such as tobacco use is involved. In a

Correspondence to:

Petros Bakakos
11 Kononos street
Pagrati, Athens, Greece
Tel.: +30 210 7763452, Fax: +30 210 7770423
E-mail: petros44@hotmail.com

recent study, it was shown that in COPD patients treated with long-term oxygen therapy, comorbidities were one of the predictors of all-cause and respiratory mortality⁷. Moreover, comorbidities are associated with a higher risk of hospitalization and are one of the strongest predictors of increased cost in COPD⁸. Clinical practice guidelines seem to ignore the fact that most patients with COPD quite often have additional comorbidities. The increased recognition of the role of comorbidities in COPD has made all-cause mortality a paramount end-point for the evaluation of novel therapies. The two recently published large COPD trials, TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) and UPLIFT (Understanding the Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) are examples of how COPD studies have changed because of comorbidities.

A recent evaluation of the USA National Hospital Discharge Survey analyzed more than 47 million hospital discharges for COPD that occurred in the USA from 1979 to 2001 in adults >25 years of age. The prevalence and in-hospital mortality were greater in hospital discharges with COPD mentioned as a primary or secondary diagnosis versus those that did not mention COPD. Specifically, a higher rate of in-hospital mortality for pneumonia, hypertension, heart failure and thoracic malignancies was associated with a hospital diagnosis of COPD⁹.

COPD is an independent risk factor for cardiovascular disease. Strong epidemiological evidence points to reduced FEV₁ as a marker for cardiovascular mortality. In a longitudinal population-based study including patients from the NHANES I it was shown that patients with poor lung function had the highest risk of cardiovascular mortality¹⁰. This association of decreased lung function and increased cardiovascular mortality is further supported by other studies such as the Copenhagen City Heart Study¹¹. The underlying mechanisms linking COPD to atherosclerosis, ischemic heart disease and stroke are not fully elucidated. Persistent systemic low-grade inflammation is believed to be one of the central events leading to plaque formation¹². Under normal conditions the human endothelium does not support leukocyte adhesion, which is the building block of plaque genesis. However, in an inflammatory state such as COPD, the endothelium over-expresses surface adhesion molecules that allow circulating white blood cells to adhere to damaged endothelial surfaces and accordingly trigger inflammatory reactions¹³. Exaggerated subclinical atherosclerosis has been found in smokers with airflow obstruction compared to control smokers and control non-smokers without airflow obstruction¹⁴. Impaired vascular reactivity is an important

factor in the pathogenesis of cardiovascular disease and endothelial function seems to be significantly impaired in patients with stable COPD¹⁵. It has been shown that arterial wall stiffness which relates to cardiovascular risk is increased in patients with COPD compared to smoking control subjects and healthy subjects¹⁶. These findings suggest that COPD may result in endothelial dysfunction which may be a mechanism for the enhanced cardiovascular risk in COPD. Moreover, in another study systemic arterial wall stiffness was associated with emphysema as assessed by CT scanning¹⁷. Moreover, in a recent study in a Greek cohort of COPD patients without cardiovascular comorbidities, the presence of emphysema in high-resolution CT scans was related to increased systemic oxidative stress and fibrinogen¹⁸. These findings indicate that mechanisms involved in airway wall destruction and emphysema may also produce increased cardiovascular risk in patients with COPD.

Mortality due to COPD continues to rise, whereas mortality related to cardiovascular disease appears to decline. This is partly due to the widespread use of preventive therapies that have been shown to reduce cardiovascular mortality. Accordingly, a question arises whether appropriate use of such therapies could have a similar impact on COPD mortality. Statin therapy may provide a new therapeutic option in COPD. Statins, which are mainly used as lipid-lowering agents for treatment of metabolic syndrome, have been shown to exert both local lung and systemic anti-inflammatory and antioxidant effects¹⁹. Statin treatment was associated with a slower rate of decline in FEV₁ in elderly subjects²⁰. This was supported by further retrospective studies using large databases that have shown an effect of statins on mortality of COPD patients²¹. Randomized control clinical trials are clearly warranted to assess whether these findings can be confirmed prospectively, thus providing a new treatment for these patients.

Similarly, drugs used to treat respiratory diseases could have beneficial effects in cardiovascular diseases. An intriguing finding raised from a post hoc analysis of the European Respiratory Society study on COPD (EU-ROSCOP) was that long-term inhaled corticosteroids (ICS) although not effective in reducing the long-term rate of decline in FEV₁, they lowered the incidence of ischemic cardiac events in patients with mild COPD²². This finding was further supported by other retrospective database studies²³ clearly showing that ICS may reduce systemic inflammation in patients with COPD.

There is a clear link between COPD and lung cancer

independently of active smoking. There is growing evidence that chronic inflammation may play a salient role in the pathogenesis of lung cancer. At the molecular level, activation of nuclear factor (NF)-κB transcription factor may have major relevance for both cancer and COPD. There are studies suggesting that NF-κB activation in the airways of COPD patients causes chronic inflammation and increases the risk of lung tumour development^{24,25}. An analysis of 22-year follow-up data from 5402 participants from the first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) including a total of 113 cases of lung cancer revealed an inverse correlation between lung cancer risk and the degree of airflow obstruction²⁶.

COPD is also associated with osteoporosis in up to 70% of patients, and is related to several underlying mechanisms, including malnutrition, sedentary life, smoking, steroid treatment and systemic inflammation. The prevalence of osteoporosis is increased in more severe disease, and both osteoporosis and osteopenia are invariably present in patients with low body-mass index and fat-free mass²⁷. Moreover, COPD has been recently recognized as an independent risk factor for the identification of osteoporosis in men²⁸.

Anemia has been shown to be an independent risk factor for reduced functional capacity and increased mortality in COPD^{29,30}. In a retrospective analysis of hemoglobin levels in a cohort of 683 COPD patients anemia was present in 70% of patients and polycythemia in 6%³¹.

Depression represents another frequent comorbidity in COPD patients, especially due to the fact that they often face major physical impairment and chronic dyspnea. Patients with severe disease are in even greater risk of developing depression³². The treatment of depression in COPD patients is important, as it further diminishes the functional performance of individual patients and is associated with impaired quality of life³³.

Massive evidence suggests that clinical features of COPD and airflow limitation are poorly correlated, so that a more comprehensive approach is needed. It is clear that prognostic tools that better capture comorbidities demonstrate superior performance that does FEV₁ alone. The BODE index (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea and Exercise capacity) is a multidimensional instrument that was found to predict prognosis of COPD patients better than FEV₁. In fact, the BODE index was more effective in predicting COPD all-cause and respiratory mortality than FEV₁ alone³⁴. This indicates that it is important to evaluate globally each individual patient

when assessing COPD prognosis, beyond the "gold-standard" FEV₁ measurement. This global assessment definitely includes comorbidities, since they may well interfere in the vicious circle of dyspnea and impaired exercise capacity of COPD patients³⁵.

The causal relationship of COPD and several comorbidities is not clear. Do comorbidities make patients more susceptible to the consequences of COPD, does COPD increase their susceptibility to these comorbidities, or is it a combination of both? Definitely, more work is needed to establish the potential mechanisms and causal pathways that link comorbidities and COPD.

REFERENCES

1. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118:981–989.
2. Life in the 21st century: a vision for all. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555.
4. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797-99.
5. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514–19.
6. Mannino DM, Watt G, Hole D, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:627-643.
7. Marti S, Munioz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;27:689-696.
8. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-969.
9. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005–2011.
10. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a populationbased study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127:1952–1959.
11. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:145–151.
12. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
13. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890–1896.

14. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:35-40.
15. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1211-1218.
16. Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2007;
17. Mc Allister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1208-1214.
18. Papaioannou AI, Mazioti A, Kiroopoulos T, et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respir Med* 2010;104:275-282
19. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, et al. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1271-1278.
20. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, et al. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:742-747
21. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007;29:279-283.
22. Lofdahl CG, Postma DS, Pride NB, et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J* 2007;29:1115-1119.
23. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 2005;25:634-639.
24. Wright JG, Christman JW. The role of nuclear factor kappa B in the pathogenesis of pulmonary diseases: implications for therapy. *Am J Respir Med* 2003;2:211-219.
25. Mukhopadhyay T, Roth JA, Maxwell SA. Altered expression of the p50 subunit of the NF-kappa B transcription factor complex in non-small cell lung carcinoma. *Oncogene* 1995; 11:999-1003.
26. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-1480.
27. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-1293.
28. Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA, Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. *Ann Fam Med* 2007;5:540-546.
29. Similowski T, Agusti A, MacNee W, et al. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006;27:390-396.
30. John M, Hoering S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825-829.
31. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:923-929.
32. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, et al. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002;57:412-416.
33. Norwood R. Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:113-117.
34. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-1012.
35. Papaioannou AI, Loukides S, Gourgoulialis KI, Kostikas K. Global assessment of the COPD patient: Time to look beyond FEV1? *Respir Med* 2009; 103:650-660.

Η θωρακοσκόπηση: Ένας αιώνας της αρχαιότερης επεμβατικής μεθόδου της σύγχρονης πνευμονολογίας με λαμπρό μέλλον

Μάριος Ε. Φρουδαράκης

Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας,
Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Η θωρακοσκόπηση είναι η αρχαιότερη επεμβατική διαγνωστική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στη νεώτερη ιστορία της Πνευμονολογίας. Ένας αιώνας έχει περάσει από το 1910 όταν ο Σουηδός γιατρός Hanz-Christian Jacobaeus χρησιμοποιώντας κυστεοσκόπιο είχε την ιδέα να εισέλθει στην υπεζοκωτική κοιλότητα ασθενών με φυματίωση, λύοντας τις συμφύσεις για να επιτευχθεί θεραπευτικός πνευμοθώρακας¹. Έκτοτε, η θωρακοσκόπηση, ως θεραπευτική επιλογή στη φυματίωση έχει εγκαταληφθεί, ωστόσο έχει βρει τη θέση της στη διερεύνηση και θεραπεία των νοσημάτων της υπεζοκωτικής κοιλότητας. Η μέθοδος αναπτύχθηκε σημαντικά στην Ευρώπη, από τους Γερμανούς A. Sattler και H.J. Bradt τη μετά τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο περίοδο, για να πάρουν τη σκυτάλη στη Γερμανία (Βερολίνο) ο Robert Loddenkemper και στη Γαλλία (Μασσαλία) ο Christian Boutin στη δεκαετία του '80 όπου και δημιούργησαν πραγματική σχολή. Νεώτεροι πνευμονολόγοι που ανέπτυξαν την τεχνική ανοίγοντας νέους ορίζοντες είναι οι καθ. Philippe Astoul στη Μασσαλία, Marc Norpen στις Βρυξέλλες, Henri Colt στο Los Angeles, Jean-Marie Tschopp στη Sierre, Francisco Rodriguez-Panadero στη Σεβίλλη, και GianFranco Tassi στη Brescia.

Η θωρακοσκόπηση με τοπική αναισθησία, είναι μία απλή και ασφαλής μέθοδος που πραγματοποιείται από πνευμονολόγους, στο ενδοσκοπικό δωμάτιο, σε ασθενή σε πλαγία κατακεκλειμένη θέση υπό απλή καρδιοαναπνευστική παρακολούθηση². Η διαγνωστική ικανότητα της θωρακοσκόπησης σε ασθενείς με κακοήγη πλευριτική συλλογή είναι 95%^{2,3}. Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτών των ασθενών στην πλευρόδεση με ταλκ είναι 90%⁴ και 95% στον πνευμοθώρακα⁵ μετά από θωρακοσκόπηση. Μέχρι πρόσφατα, η θωρακοσκόπηση πραγματοποιείτο μόνο με άκαμπτο ενδοσκόπιο. Στη δεκαετία του 80 δοκιμάστηκε το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο σε ασθενείς με αδιάγνωστη πλευριτική συλλογή⁶. Παρόλο που το βρογχοσκόπιο παρείχε καλύτερη πρόσβαση του θόλου του μεσοθωρακίου και του διαφράγματος, το γεγονός ότι είναι εύκαμπτο αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα στον έλεγχο του οργάνου κατά τη διάρκεια της θωρακοσκόπησης και στην κατευθυνόμενη λήψη βιοψίας⁶.

Αλληλογραφία:

Μάριος Ε. Φρουδαράκης
Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
68100 Αλεξανδρούπολη
Τηλ: 2551075335
Fax: 2551030343
e-mail: mfroud@med.duth.gr

Τέλος της δεκαετίας του '90, αρχές της δεκαετίας του 2000, ένα νέο όργανο, το ημιεύκαμπτο (ή ημιάκαμπτο, ή εύκαμπτο-άκαμπτο) δοκιμάστηκε με επιτυχία σε ασθενείς με αδιάγνωστη πλευριτική συλλογή^{7,8}, με τη λογική ότι το όργανο έμοιαζε σημαντικά στο βρογχοσκόπιο και συνεπώς θα μπορούσε να διαδοθεί η τεχνική σε χώρες όπως οι ΗΠΑ, όπου οι πνευμονολόγοι δύσκολα είχαν πρόσβαση στη θωρακοσκόπηση με άκαμπτο θωρακοσκόπιο. Το ημιεύκαμπτο αποτελεί σημαντικό βήμα προόδου στην εξέλιξη της θωρακοσκόπησης, διότι επιτρέπει τη διερεύνηση της υπεζοκωτικής κοιλότητας έχοντας τη δυνατότητα να ελιχθεί με το εύκαμπτο περιφερικό του τμήμα ώστε να καταστεί ορατή η πλέον δύσκολη περιοχή της υπεζοκωτικής κοιλότητας, ενώ ταυτόχρονα είναι σταθερό κατά τη διάρκεια λήψης βιοψιών λόγω του εγγύς άκαμπτου τμήματος του^{9,10}. Ταυτόχρονα το χειριστήριό του είναι ακριβώς ίδιο με αυτό του εύκαμπτου βρογχοσκόπιου, καθιστώντας την τεχνική πιο φιλική στους πνευμονολόγους⁹. Αν και οι μελέτες που αφορούν το ημιεύκαμπτο είναι σχετικά λίγες (8 μόλις), λόγω της πρόσφατης εμφάνισής του, τα αποτελέσματα είναι αρκετά ενθαρρυντικά με μία μέση διαγνωστική ικανότητα στο 91%. Ωστόσο όλοι οι συγγραφείς σημειώνουν την ανεπάρκεια του στο να λαμβάνει μεγάλα τεμάχια βιοψιών διότι η λαβίδα βιοψίας είναι αυτή του εύκαμπτου βρογχοσκόπιου⁹, καθοριστικά ωστόσο για την διάγνωση ειδικά σε ασθενείς με υποψία μεσοθηλιώματος και καρκίνου του πνεύμονος. Επίσης προβληματική είναι και η επισκόπηση της υπεζοκωτικής κοιλότητας σε συλλογές με συμφύσεις διότι η λύση τους είναι εξαιρετικά δύσκολη⁹.

Σήμερα, η θωρακοσκόπηση έχει καθιερωθεί στο χώρο της επεμβατικής Πνευμονολογίας με αναγνωρισμένο ευρύ φάσμα διαγνωστικών αλλά και θεραπευτικών ενδείξεων. Η θωρακοσκόπηση κατέχει σημαντική θέση στη σταδιοποίηση του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε περίπτωση πλευρίτιδος, καθότι η ανάδειξη νόσου στον υπεζοκώτα καθιστά τον ασθενή ανεγχείρητο με μεταστατική νόσο (M1a), που καθορίζει την θεραπεία και πρόγνωση¹¹. Η χρήση μοριακών τεχνικών επιβάλλεται για τη μοντέρνα σταδιοποίηση στα νεοπλάσματα¹², η θωρακοσκοπική βιοψία με άκαμπτο συμβάλλει σημαντικά στη μοντέρνα μοριακή σταδιοποίηση της νόσου με χρήση μοριακών δεικτών όπως ο EGFR, λόγω του ικανού αριθμού και όγκου του βιοπτικού υλικού¹³. Επίσης, σημαντική θέση για τον ίδιο λόγο κατέχει και στο μεσοθηλίωμα, του οποίου η πρόγνωση εξαρτάται σημαντικά από την ιστολογική διάγνωση, και είναι διαφορετική για το επιθηλιακό, σαρκωματώδες ή διφασικό¹⁴. Είναι γνωστό ότι στο μεσοθηλίωμα οι διάφοροι τύποι είναι δυνατόν να

συνυπάρχουν, γι'αυτό και η απλή παρακέντηση και τυφλή η/και κατευθυνόμενη βιοψία έχουν σαφώς μικρότερη διαγνωστική και προγνωστική αξία από τη θωρακοσκοπική βιοψία¹⁴.

Εκτός από την καθαρά κλινική της χρησιμότητα, η θωρακοσκόπηση αποτελεί μία μέθοδο με την οποία διενεργείται σημαντική έρευνα στον υπεζοκώτα και τα νοσήματα που τον διηθούν, καθιστώντας το θωρακοσκόπιο ένα σημαντικό ερευνητικό εργαλείο^{10,15}. Νέες θεωρίες για τον διαπερατότητα του υπεζοκώτα έχουν προκύψει χρησιμοποιώντας θωρακοσκοπικά αυτοφθορισμό¹⁶. Τα νεώτερα δεδομένα της παθογένεσης του πρωτοπαθούς αυτόματου πνευμοθώρακα αναφέρουν ότι πρόκειται για νόσο όλου του υπεζοκώτα (πορώδης υπεζοκώς) και όχι εντοπισμένη⁵. Μοντέρνες διαγνωστικές τεχνικές (Narrow Band Imaging) έχουν συμβάλει στην αναγνώριση νεοαγγειογένεσης σε ασθενείς με κακοήγη πλευρίτιδα¹⁷. Σημαντική είναι η συμβολή της θωρακοσκόπησης στην έρευνα σε μοριακό επίπεδο στις κακοήθεις πλευριτικές συλλογές, και κυρίως στον καρκίνο του πνεύμονα και το μεσοθηλίωμα¹⁰.

Η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (European Respiratory Society – ERS) έχει ρίξει το βάρος της ομοιογένειας της εκπαίδευσης στην Πνευμονολογία στην Ευρώπη, μεταξύ άλλων και στη διδασκαλία και εφαρμογή της θωρακοσκόπησης. Για τον λόγο αυτό εδώ και αρκετά χρόνια σε σταθερή βάση, πραγματοποιούνται 2 παγκοσμίου εμβέλειας μετεκπαιδευτικά σεμινάρια στην Ευρώπη, το πρώτο στην Πνευμονολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Μασσαλίας της Γαλλίας, και το δεύτερο στην Πνευμονολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, μέσα από τα οποία εκπαιδεύονται νεώτεροι πνευμονολόγοι από ολό το κόσμο στην τεχνική. Τα σεμινάρια αυτά έχουν βοηθήσει σημαντικά στην εξάπλωση της τεχνικής παγκοσμίως, με αποτέλεσμα πλέον να είναι ευρύτατα διαδεδομένη. Πληροφορίες και εγγραφές γίνονται μόνο μέσω της ERS στο site: <http://dev.ersnet.org/431-courses-2008.htm>

Επίσης το 2010, εορτάζοντας αυτόν τον αιώνα ύπαρξης της θωρακοσκόπησης, πραγματοποιούνται σεμινάρια ανά την Ευρώπη με την ονομασία "The Jacobaeus day", σε διάφορες "πόλεις-φάρους" της τεχνικής, όπως στη Sierre της Ελβετίας (100 years of thoracoscopy: towards new horizons, February 18-20. Prof. Jean-Marie Tschopp), στη Cremona της Ιταλίας (Thoracoscopy over a century later, May 7th. Dr. Gianfranco Tassi), στην Αλεξανδρούπολη και στην Μασσαλία κατά τη διάρκεια των μετεκπαιδευτικών σεμιναρίων της ERS, καθώς επίσης και ένα στρογγυλό τρα-

πέζι στο επόμενο συνέδριο της ERS στη Βαρκελώνη.

Η θωρακοσκόπηση, ως η αρχαιότερη επεμβατική μέθοδος της Πνευμονολογίας, σ'αυτά τα 100 χρόνια ύπαρξης της έχει παίξει σημαντικό ρόλο ως διαγνωστικό και θεραπευτικό εργαλείο στα χέρια του πνευμονολόγου, και αποτελεί πλέον βασικό όπλο της φαρέτρας του στη διαχείριση κυρίως των ασθενών με πλευριτική συλλογή. Το μέλλον της διαγράφεται ζοφερότερο διότι με την εξέλιξη της τεχνολογίας αναπτύσσεται ραγδαία τα τελευταία

χρόνια και συμβάλλει με τη σειρά της σημαντικά στην εξέλιξη της έρευνας των νοσημάτων του υπεζοκότα. Ως εκ τούτου η διδασκαλία της είναι απαραίτητη στους νεώτερους γιατρούς κατά τη διάρκεια της ειδικότητας της Πνευμονολογίας με την ίδια βαρύτητα όπως και η βρογχοσκόπηση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Thoracoscopy one century later: The oldest interventional technique of modern pneumonology, with great future prospects

Marios E. Froudarakis

Associate Professor of Pneumonology
Democritus University of Thrace

Thoracoscopy is the oldest invasive diagnostic method applied in the recent history of pneumonology. One century has passed since 1910, when the Swedish physician Hans-Christian Jacobaeus thought of inserting a cystoscope into the pleural cavity of patients with tuberculosis in order to lyse adhesions and to induce a therapeutic pneumothorax¹. Since that time, thoracoscopy has been abandoned as a therapeutic approach for tuberculosis, but it has been implemented in the diagnosis and treatment of a variety of pleural disorders. This method was developed in Europe particularly by the German physicians A. Sattler and H.J. Bradt after the Second World War, followed by Robert Loddenkemper in Germany (Berlin) and Christian Boutin in France (Marseille) in the 1980s, who perfected and disseminated their technique. Respiratory physicians who have introduced new refinements to the method are the professors Philippe Astoul in Marseille, Marc Noppen in Brussels, Henri Colt in Los Angeles, Jean-Marie Tshopp in Sierre, Francisco Rodriguez- Panadero in Seville and GianFranco Tassi in Brescia.

Thoracoscopy under local anaesthesia is a simple and safe procedure. It is performed by the respiratory physician in the endoscopy room, with the patient lying in a lateral decubitus position under cardiorespiratory monitoring². The diagnostic accuracy of thoracoscopy in patients with malignant pleural effusions is 95%^{2,3}, while their management with therapeutic talc pleurodesis and pneumothorax during thoracoscopy has an efficacy of 90%⁴ and 95%⁵, respectively. Until recently, thoracoscopy was performed only with a rigid endoscope. In the 1980s, the flexible bronchoscope was first used in patients with pleural effusions of unknown aetiology⁶. Although this type of bronchoscope ensured better access to the mediastinum and diaphragm, one significant disadvantage was the lack of control of the instrument during thoracoscopy and guided biopsy⁶.

At the end of the 1990s and the beginning of the new century a new instrument, the semiflexible (or semirigid or flex-rigid) thoracoscope, was successfully introduced for the management of patients with pleural effusions of unknown cause^{7,8}. This instrument was similar to a bronchoscope and therefore it was thought that it could be accepted by respiratory phy-

Correspondence to:

Marios E. Froudarakis
Department of Pneumonology
University Hospital of Alexandroupolis
Alexandroupolis, 68100
Tel: 2551075335
Fax: 2551030343
e-mail: mfroud@med.duth.gr

sicians from countries, such as the U.S.A., who reported difficulty in using the rigid thoracoscope. The semirigid thoracoscope is considered to provide a major advance in thoracoscopy, as it allows full visualization of the pleural cavity with the distal flexible section, even at its least approachable sites, whereas its proximal section remains rigid during biopsy sampling^{9,10}. The operative mechanism remains the same as the flexible bronchoscope and it is considered easier to use by respiratory physicians⁹. Although only limited number (eight) of studies have been published regarding the semirigid thoracoscope, these report encouraging results, with an average diagnostic accuracy of 91%. All authors, however, note its inability to take large biopsy specimens, which are considered crucial for the diagnosis of mesothelioma and lung cancer, as its sample needle is the same as that of the flexible bronchoscope⁹. Furthermore, there is difficulty in inspection of the pleural cavity in the presence of adhesions, as their lysis is extremely difficult⁹.

Nowadays, thoracoscopy has become an established procedure in interventional pulmonology and it has a broad spectrum of diagnostic and therapeutic indications. It plays an important role in the staging of non-small cell lung carcinoma with pleuritis, as the documentation of pleural disease renders the patient inoperable due to presence of metastases (stage M1a) and guides treatment and prognosis¹¹. The modern staging of neoplastic diseases requires the use of molecular techniques¹² and biopsy with a rigid thoracoscope can contribute significantly, with the use of molecular markers such as EGFR, mainly due to the adequate number and volume of biopsy material¹³. This also applies for the histological differential diagnosis of mesothelioma into epithelial, sarcomatous or mixed types, which defines the prognosis¹⁴. It is common knowledge that these different histological types of mesothelioma can coexist, therefore a simple paracentesis, or a blind and/or guided biopsy are of lesser diagnostic and prognostic value than the thoracoscopic biopsy¹⁴.

Apart from its clinical utility, thoracoscopy is considered an important research tool for investigation of various pleural disorders^{10,15}. Fluorescein-enhanced autofluorescence thoracoscopy has contributed in the development of new theories about pleural permeability¹⁶. Recent studies of the pathogenesis of primary spontaneous pneumothorax provide evidence that it is a disorder of the entire pleura (pleural porosity) rather than a localized condition⁵. Newer diagnostic techniques, such as narrow banding imaging, have been used for the recognition of neoangiogenesis in patients with malignant pleuritis¹⁷.

Thoracoscopy makes a significant contribution in the field of molecular research in malignant pleural effusions, and predominantly in lung cancer and mesothelioma¹⁰.

The European Respiratory Society (ERS) has intensified its efforts for the implementation and homogeneity of training programmes in pneumonology, and especially in thoracoscopy, all over Europe. In this setting, two international teaching seminars are organized annually in Europe by the Departments of Respiratory Medicine of the Medical School of the University of Marseille, France and the Medical School of the University of Thrace, Greece, with the aim of training younger pneumonologists from all over the world in this technique. These seminars have contributed significantly to the worldwide expansion of thoracoscopy. More information and enrolment details are available from the ERS on the site <http://dev.ersnet.org/431-courses-2008.htm>. To celebrate the first hundred years of thoracoscopy in 2010, a series of seminars is being held under the name of "The Jacobaeus Day" in several European cities with a long tradition in the technique, such as Sierre, Switzerland (100 years of thoracoscopy: towards new horizons, February 18-20, Prof. Jean-Marie Tschopp), Cremona, Italy (Thoracoscopy over a century later, May 7, Dr. Gianfranco Tassi), Alexandroupolis and Marseille, as well as a round table in the forthcoming ERS convention in Barcelona.

In the 100 years of its application, thoracoscopy, the oldest interventional technique in Respiratory Medicine, has become an important diagnostic and therapeutic tool for pulmonologists, mainly in the management of patients with pleural effusions. Future advances in technology are expected to broaden its applications as a research tool in pleural disorders. For these reasons, training in thoracoscopy should be considered equally as essential for residents in Respiratory Medicine as bronchoscopy.

REFERENCES

1. Moisiuc FV, Colt HG. Thoracoscopy: origins revisited. *Respiration* 2007;74(3):344-55.
2. Rodriguez-Panadero F. Medical thoracoscopy. *Respiration* 2008;76(4):363-72.
3. Froudarakis ME. Diagnostic work-up of pleural effusions. *Respiration* 2008;75(1):4-13.
4. Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J* 2006;28(2):409-22.
5. Noppen M, De Keukeleire T. Pneumothorax. *Respiration* 2008;76(2):121-7.
6. Davidson AC, George RJ, Sheldon CD, Sinha G, Corrin B, Geddes DM. Thoracoscopy: assessment of a physician service and

- comparison of a flexible bronchoscope used as a thoracoscope with a rigid thoracoscope. *Thorax* 1988;43(4):327-32.
7. McLean AN, Bicknell SR, McAlpine LG, Peacock AJ. Investigation of pleural effusion: an evaluation of the new Olympus LTF semiflexible thoracofiberscope and comparison with Abram's needle biopsy. *Chest* 1998;114(1):150-3.
 8. Lee P, Hsu A, Lo C, Colt HG. Prospective evaluation of flex-rigid pleuroscopy for indeterminate pleural effusion: accuracy, safety and outcome. *Respirology* 2007;12(6):881-6.
 9. Lee P, Colt HG. Rigid and semirigid pleuroscopy: the future is bright. *Respirology* 2005;10(4):418-25.
 10. Froudarakis ME, Noppen M. Medical Thoracoscopy: New Tricks for an Old Trade. *Respiration* 2009;78(4):373-4.
 11. Froudarakis ME. Diagnosis and management of pleural effusion in lung cancer. In: Bouros D, editor. *Pleural Diseases*. 2nd ed. New York: Informa New York; 2009, p. 427-47.
 12. Sienel W, Dango S, Ehrhardt P, Eggeling S, Kirschbaum A, Passlick B. The future in diagnosis and staging of lung cancer. Molecular techniques. *Respiration* 2006;73(5):575-80.
 13. Froudarakis ME. Tissue is the issue. State of the Art on Interventional Pulmonology: Thoracoscopy. Leuven 2009.
 14. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35(3):479-95.
 15. Froudarakis ME. Thoracoscopy as a research tool: personal communication. Sierre 2010.
 16. Noppen M, Dekeukeleire T, Hanon S, et al. Fluorescein-enhanced autofluorescence thoracoscopy in patients with primary spontaneous pneumothorax and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(1):26-30.
 17. Ishida A, Ishikawa F, Nakamura M, et al. Narrow Band Imaging Applied to Pleuroscopy for the Assessment of Vascular Patterns of the Pleura. *Respiration* 2009;78(4):432-9.

Η ασφάλεια της ερευνητικής βρογχοσκόπησης στο ήπιο-μέτριο και σοβαρό άσθμα

Ελευθέριος Ζέρβας¹,
Κωνσταντίνος Σάμιτας¹,
Στέλιος Βιττωράκης¹,
Μαριλένα Κουτσαμή¹,
Αθανάσιος Θωμόπουλος¹,
Αδαμαντία Λιαπικού²,
Ερασμία Οικονομίδου¹,
Μίνα Γκάγκα^{1S}

¹7^ο Πνευμονολογική κλινική ΓΝΝΘ «Σωτηρία»
και Κέντρο Ασθματος, Αθήνα

²1^ο Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, ΓΝΝΘ «Σωτηρία», Αθήνα

Λέξεις- Κλειδιά:

- ερευνητική βρογχοσκόπηση
- ασφάλεια
- άσθμα

Αλληλογραφία:

Μίνα Γκάγκα, MD, FCCP,
7^ο Πνευμονολογική κλινική ΓΝΝΘ «Σωτηρία»
και Κέντρο Ασθματος,
Μεσογείων 152, Αθήνα 11527
Τηλ: +302107781720, Fax: +302107781911
Email: minagaga@yahoo.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. ΣΚΟΠΟΣ: Η βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο σαν ερευνητικό εργαλείο έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της παθογένειας του άσθματος. Ωστόσο, εγείρονται ερωτηματικά όσον αφορά στην ασφάλειά της, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση δεδομένων που αφορούν την ασφάλεια της βρογχοσκόπησης σε ασθματικούς ασθενείς σε ερευνητικό επίπεδο. **ΜΕΘΟΔΟΙ:** Ένα σύνολο 75 ατόμων (36 ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα, 25 με σοβαρό άσθμα και 14 υγιείς μάρτυρες) συμμετείχαν σε τρεις μελέτες και υποβλήθηκαν σε ερευνητική βρογχοσκόπηση. Ανάλογα με τη μελέτη, ενδοβρογχικές και ρινικές βιοψίες, βρογχοκυψελιδική έκπλυση και ενδοβρογχικό βούρτσισμα πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις καθιερωμένες οδηγίες. **Δοκιμασίες ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας** έγιναν τόσο πριν τη βρογχοσκόπηση όσο και δυο ώρες μετά. Καθημερινές μετρήσεις της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEFR) πραγματοποιήθηκαν 5 μέρες πριν και 5 μέρες μετά τη βρογχοσκόπηση σε 30 ασθενείς που έλαβαν μέρος στις δυο πρώτες μελέτες. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Οι βρογχοσκοπήσεις έγιναν καλώς ανεκτές. Κανείς από τους ασθενείς ή από τους υγιείς μάρτυρες δεν εμφάνισε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη βρογχοσκόπηση. Μόνο δυο ασθενείς με σοβαρό άσθμα παρουσίασαν ήπια ανεπιθύμητα συμβάματα: Ο ένας εμφάνισε άμεση και πλήρη ατελεκτασία του τμηματικού βρόγχου του μέσου λοβού κατά τη βρογχοκυψελιδική έκπλυση και ο άλλος παρουσίασε ήπιο αποκορεσμό (SaO₂ 91%). Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στις μετρήσεις του FEV₁ και της PEFR πριν και μετά τη βρογχοσκόπηση. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η ερευνητική βρογχοσκόπηση είναι δυνατό να εκτελεστεί με ασφάλεια σε ασθματικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με σοβαρή νόσο, εφόσον γίνεται προσεκτική εκτίμηση του ασθενούς και ακολουθούνται πιστά οι ισχύουσες οδηγίες. *Πνεύμων 2010, 23(1):34-39.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ερευνητική βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της παθογένειας του άσθματος¹⁻⁴ καθώς και άλλων αναπνευστικών νοσημάτων^{5,6}. Αποτελεί ουσιαστικά το μέσο συλλογής βιολογικών υλικών, η επεξεργασία των οποίων οδηγεί σε ζωτικής σημασίας πληροφορίες όσον αφορά τη συμβολή των διαφόρων φλεγμονωδών κυττάρων και των μεσολαβητών τους στις νοσογόνους διαδικασίες. Η λήψη ενδοβρογχικών και διαβρογχικών βιοψιών καθώς και του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) αποτέλεσε τη βάση όχι μόνο πολλών από τις τρέχουσες θεωρίες της παθογένεσης των πνευμονικών νοσημάτων αλλά και της διάγνωσης και της θεραπείας τους.

Βρογχοσκόπηση συνήθως πραγματοποιείται σε πνευμονολογικούς ασθενείς με συμπτωματολογία ή παθολογικά ακτινολογικά ευρήματα που απαιτούν ενδοσκοπική διερεύνηση, με καλό προφίλ ασφάλειας. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση 23,862 ασθενών, οι οποίοι υπεβλήθησαν είτε σε διαγνωστική είτε σε θεραπευτική βρογχοσκόπηση, το αναφερόμενο ποσοστό σοβαρών επιπλοκών ήταν μόνο 0.637%⁷. Παρά τις αρχικές επιφυλάξεις όσον αφορά την ασφάλεια της βρογχοσκόπησης στους ασθματικούς ασθενείς⁸⁻¹¹, τα τελευταία χρόνια υπάρχουν σχετικές αναφορές για την ασφαλή και εκτεταμένη χρήση της σε ασθματικά άτομα¹²⁻¹⁶. Ωστόσο, η χρήση της για ερευνητικούς σκοπούς σε ασθματικούς και ιδιαίτερα σε άτομα με σοβαρή νόσο ακόμα εγείρει επιφυλάξεις σχετικές με τα θέματα ασφάλειας της διαδικασίας¹⁷.

Η βρογχοσκόπηση χρησιμοποιείται για ερευνητικούς σκοπούς εδώ και 15 έτη. Ο σκοπός του συγκεκριμένου άρθρου είναι να παρουσιάσει τα δεδομένα μας όσον αφορά την ασφάλεια της βρογχοσκόπησης και των τεχνικών δειγματοληψίας στο ερευνητικό πεδίο του άσθματος. Παρουσιάζουμε τα δεδομένα βρογχοσκοπήσεων που έχουν διεξαχθεί στα πλαίσια τριών μελετών, στις οποίες συμπεριλήφθησαν 61 ασθματικοί ασθενείς (25 σοβαροί και 36 ήπιοι-μέτριοι ασθματικοί) και 14 υγιείς μάρτυρες.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός μελέτης

Ένα σύνολο 75 ατόμων (61 ασθενείς με άσθμα και 14 υγιείς μάρτυρες) συμμετείχαν σε 3 μελέτες και υπεβλήθησαν σε βρογχοσκόπηση. Τα άτομα της μελέτης παρακολουθούνταν στο Ιατρείο Άσθματος του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία» και στα τακτικά εξωτε-

ρικά ιατρεία. Γραπτή συναίνεση πάρθηκε από όλους τους συμμετέχοντες και τα αντίστοιχα πρωτόκολλα εγκριθήκαν από την Επιστημονική Επιτροπή Έρευνας και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας. Οι ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν άνδρες ή γυναίκες, 18-75 ετών, με κλινικό ιστορικό άσθματος και με θετική δοκιμασία βρογχοδιαστολής (αύξηση του FEV₁ >12% και 200 ml μετά τη χρήση β2-αγωνιστών είτε θετική πρόκληση με μεταχολίνη (PD₂₀ <1mg). Η βαρύτητα του άσθματος εκτιμήθηκε σύμφωνα με την ταξινόμηση GINA¹⁸. Τα υπόλοιπα κριτήρια εισαγωγής ορίζονταν ξεχωριστά στην κάθε μελέτη. Τα χαρακτηριστικά των ατόμων για όλες τις μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Η πρώτη μελέτη ερευνοούσε τη σχέση μεταξύ των φλεγμονωδών διαδικασιών που εμπλέκονται στο αλλεργικό άσθμα και στην αλλεργική ρινίτιδα. Ένα σύνολο 19 ασθενών με ήπιο-μέτριο άσθμα (8 ατοπικοί και 11 μη ατοπικοί) συμμετείχαν και υπεβλήθησαν σε βρογχοσκόπηση με λήψη ενδοβρογχικών και ρινικών βιοψιών. Δεδομένα, που αφορούσαν μη ατοπικά άτομα, έχουν ήδη δημοσιευθεί¹⁹.

Η δεύτερη μελέτη ήταν η ENFUMOSA, μια Ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη, που αφορούσε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Στο κέντρο μας 8 ασθενείς με σοβαρό και 3 με ήπιο-μέτριο άσθμα υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση με λήψη ενδοβρογχικών βιοψιών²⁰.

Η τρίτη μελέτη, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη, εστιάζεται στη συμβολή συγκεκριμένων διαμεσολαβητών στη φλεγμονή και αναδιαμόρφωση των αεραγωγών που παρατηρείται σε ασθενείς με άσθμα^{21,22}. Μέχρι τώρα, 45 άτομα (14 υγιείς μάρτυρες, 14 ήπιοι-μέτριοι ασθματικοί και 17 σοβαροί ασθματικοί) έχουν συμπεριληφθεί και έχουν υποβληθεί σε βρογχοσκόπηση με βρογχοκυψελιδική έκπλυση, ενδοβρογχικές βιοψίες και βούρτσισμα.

Σπιρομέτρηση

Οι δοκιμασίες ελέγχου αναπνευστικής λειτουργίας πραγματοποιήθηκαν την ίδια μέρα, πριν τη βρογχοσκόπηση και 2 ώρες μετά. Ο βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1^ο δευτερόλεπτο (FEV₁) και η βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC) μετρήθηκαν με τη χρήση ενός ξηρού σπιρομέτρου (Sensor Medics, Vmax22, CA, USA) και η καλύτερη μέτρηση από τρεις δοκιμασίες εκφράστηκε ως το ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής.

Προετοιμασία ασθενών προς βρογχοσκόπηση

Μετά από βραδινή νηστεία, τα άτομα προσερχόταν στην Κλινική, όπου έδιναν λεπτομερές ιατρικό

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

	Ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα	Ασθενείς με σοβαρό άσθμα	Υγιείς ομάδας ελέγχου
Μελέτη 1η	19	-	-
Φύλο (Α / Γ)	8/11	-	-
Ηλικία (εύρος) χρόνια	45 (22-64)	-	-
Ιστορικό αποπιάς	8	-	-
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [προ βρογχοσκόπησης]	86.5 (58-98)	-	-
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [μετά βρογχοσκόπησης]	88.3 (68-102)	-	-
Μελέτη 2η	3	8	-
Φύλο (Α / Γ)	2/1	3/5	-
Ηλικία (εύρος) χρόνια	47 (33-58)	51 (44-62)	-
Ιστορικό αποπιάς	2	4	-
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [προ βρογχοσκόπησης]	81.7 (65-97)	52.5 (34-65)	-
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [μετά βρογχοσκόπησης]	84.3 (60-97)	54.6 (33-68)	-
Μελέτη 3η	14	17	14
Φύλο (Α / Γ)	4/10	4 / 13	8/6
Ηλικία (εύρος) χρόνια	47 (32-63)	56 (29-75)	46 (29-70)
Ιστορικό αποπιάς	7	4	2
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [προ βρογχοσκόπησης]	81.5 (59.2-103.7)	57.8 (27.9-74.9)	92.3 (84-110.8)
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [μετά βρογχοσκόπησης]	81.4 (62.1-99.2)	57.1 (29.2-76.2)	90.6 (79.3-103.2)
ΣΥΝΟΛΙΚΑ	36	25	14
Φύλο (Α/Γ)	14/22	7/18	8/6
Ηλικία (εύρος) χρόνια	46 (22-64)	54 (29-75)	46 (29-70)
Ιστορικό αποπιάς	17	8	2
FEV ₁ (%προβλ.±SEM) [προ βρογχοσκόπησης]	84.1 ± 2.1 ^ε	57.5 ± 2.8 ^{*,ε}	92.3 ± 2.2
FEV ₁ (%προβλ.±SEM) [μετά βρογχοσκόπησης]	85.3 ± 2	57.8 ± 2.9	90.6 ± 2.1

FEV₁= Βίαια Εκπνεόμενος Όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, SEM: Σταθερό λάθος μέσης τιμής (standard error of the mean),

* p < 0.05 συγκρινόμενο με υγιείς της ομάδας ελέγχου, * p < 0.001 συγκρινόμενο με υγιείς της ομάδας ελέγχου,

^ε p < 0.001 συγκρινόμενο με ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα

ιστορικό και υποβαλλόντουσαν σε κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις. Αυτές περιελάμβαναν τη φυσική εξέταση, τον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση, την αναπνευστική συχνότητα, σπιρομέτρηση και παλμική οξυμετρία. Προηγουμένως, από όλους τους ασθενείς είχε ληφθεί έλεγχος πηκτικότητας (PT, PTT, INR) και γενική αίματος. Ένας περιφερικός ενδοφλέβιος καθετήρας τίθετο. Ακολουθούσε χορήγηση 500 μg ατροπίνης ενδομυϊκά και 5-10 mg νεφελοποιούμενης σαλβουταμόλης, ενώ οι ρινικές κοιλότητες και ο ρινοφάρυγγας αναισθητοποιούνταν με σπρέι λιδοκαΐνης. Ακριβώς πριν τη βρογχοσκόπηση, γίνονταν ενδοφλέβια χορήγηση 8-10 mg μιδαζολάμης από τον φλεβοκαθετήρα, ο οποίος παρέμενε μέχρι την πλήρη ανάνηψη του ασθενούς.

Βρογχοσκόπηση

Τα άτομα της μελέτης υποβαλλόντουσαν σε βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο σύμφωνα με τις καθιερωμένες οδηγίες²³. Όλες οι βρογχοσκοπήσεις πραγματοποιήθηκαν πρωινές ώρες με τη χρήση εύκαμπτου βρογχοσκοπίου (είτε ένα Olympus BFP20 είτε ένα WM-N60 Mobile Workstation). Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, υπήρχε συνεχής παρακολούθηση της παλμικής οξυμετρίας και του προσλαμβανόμενου οξυγόνου μέσω ρινικού καθετήρα με σκοπό τη διατήρηση του κορεσμού σε τιμές >92%²⁴. Η εισαγωγή του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου γινόταν από τη μύτη, όπου ήταν δυνατό ή από το στόμα, όπου η διαρρινική προσπέλαση ήταν αδύνατη μετά από μια προσπάθεια. Η αναισθησία στις φωνητικές χορδές

και το τραχειοβρογχικό δέντρο πραγματοποιούνταν με διάλυμα λιδοκαΐνης 2% (400 mg η μέγιστη χορήγηση) που εγχεόταν διαμέσου του βρογχοσκοπίου.

Συλλογή δειγμάτων

Μετά την επισκόπηση του βρογχικού δέντρου, κατά τη διάρκεια της βρογχοκυελιδικής έκπλυσης ένα μικρό έκπλυμα 80–100 mL προθερμασμένου στους 37° C φυσιολογικού ορού 0.9% ενσταλαζόταν στο δεξιό μέσο λοβό σε δόσεις των 20mL κάθε φορά και ακολούθως γινόταν ήπια αναρρόφησή τους με ποσοστό ανάκτησή τους 50-60%. Το βρογχοκυελιδικό έκπλυμα τοποθετούταν γρήγορα σε πάγο για τον περαιτέρω χειρισμό του σύμφωνα με το αντίστοιχο πρωτόκολλο. Η λήψη βρογχικών βιοψιών γινόταν σε διάφορα σημεία της υποτμηματικής τρόπιδας του δεξιού κάτω ή μέσου λοβού. Τουλάχιστον 6 με 7 βιοψίες λαμβανόντουσαν και είτε ψυχόντουσαν άμεσα είτε ακολουθούσε μονιμοποίηση τους σε διάλυμα φορμόλης, ανάλογα με το πρωτόκολλο της εκάστοτε μελέτης. Η λήψη βιοψιών πραγματοποιήθηκε με πλήρη ορατότητα. Το βούρτσισμα των αεραγωγών έλαβε χώρα μετά τη συλλογή των ενδοβρογχικών βιοψιών σε ασθενείς που συμμετείχαν στην τρίτη μελέτη. Σε κάθε βρογχοσκόπηση γινόντουσαν 5 βουρτσίσματα κατ' ελάχιστο, στον αντίθετο πνεύμονα, από εκείνο που είχαν ληφθεί οι βιοψίες. Σε κάθε βούρτσισμα είχαν επιτελεστεί περίπου δέκα γρήγορες ανοδικές και καθοδικές κινήσεις της βούρτσας στο ενδοβρογχικό τοίχωμα. Οι ρινικές βιοψίες πραγματοποιήθηκαν στο τέλος κάθε βρογχοσκόπησης. Ενστάλλαξη 2% λιδοκαΐνης και 0.025% επινεφρίνης γινόταν στην κάτω ρινική κόγχη, αντίθετα από την πλευρά εισαγωγής του βρογχοσκοπίου, με αναμονή δράσης τους για 10 λεπτά. Μετά η ρινική βιοψία εκτελούνταν με λαβίδα Gerritsma.

Μεταβρογχοσκοπική παρακολούθηση ασθενών

Μετά τη βρογχοσκόπηση, τα άτομα παρέμεναν για δίωρη παρακολούθηση με έλεγχο της παλμικής οξυμετρίας και των ζωτικών τους σημείων. Στις δυο ώρες μετά τη βρογχοσκόπηση υποβαλλόντουσαν σε σπιρομέτρηση. Τα άτομα μπορούσαν να φύγουν αφού είχαν ανακτήσει πλήρως την ικανότητα κατάποσης και εφόσον τα ζωτικά τους σημεία και η κλινική τους κατάσταση ήταν ικανοποιητικά. Ένας αριθμός τηλεφώνου έκτακτης ανάγκης δόθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες και η παρακολούθηση των ατόμων πραγματοποιούνταν μέσω τηλεφώνου τις επόμενες μέρες. Μια βδομάδα μετά τη βρογχοσκόπηση γινόταν ιατρική επανεκτίμηση και οι ασθενείς υποβαλλόντουσαν

σε ερωτήσεις σχετικά με την αύξηση των συμπτωμάτων τους ή τις κρίσεις άσθματος και την ανακουφιστική αγωγή. Τα ανεπιθύμητα συμβάματα καταγράφηκαν τόσο την ώρα της βρογχοσκόπησης όσο και στον επανέλεγχο των ατόμων. Στις δυο πρώτες μελέτες, οι ασθενείς κατέγραφαν τη μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF) καθημερινά για πέντε μέρες πριν και πέντε μέρες μετά τη βρογχοσκόπηση.

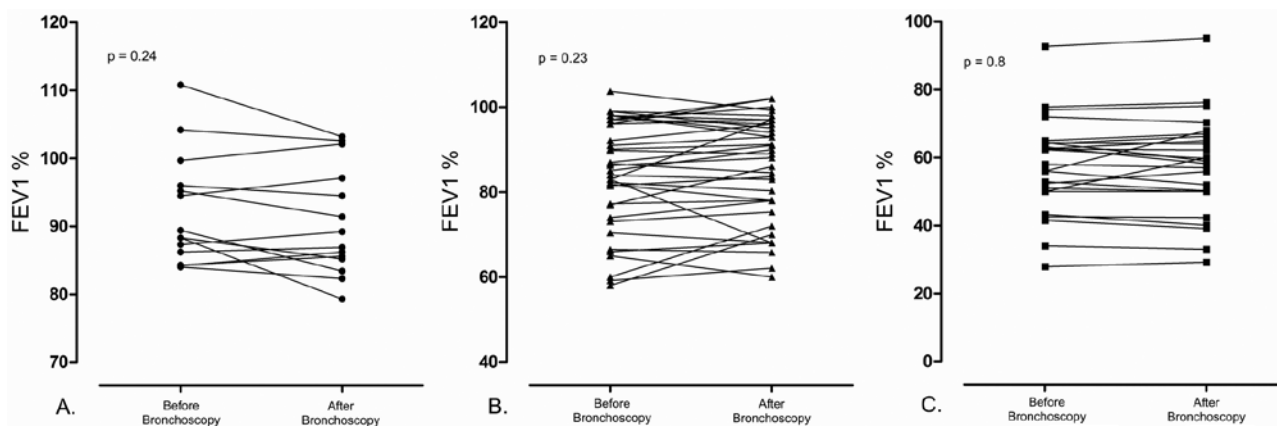
Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα GraphPad Prism (v5, San Diego, CA). Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά όταν το $p < 0.05$. Τα δεδομένα ελέγχθηκαν για κανονική κατανομή με τη δοκιμασία D'Agostino & Pearson. Σύγκριση μεταξύ των τιμών FEV₁ πριν και μετά τη βρογχοσκόπηση πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία T test κατά ζεύγη. Καθημερινά, γινόντουσαν μετρήσεις του PEFR πριν και μετά τη βρογχοσκόπηση, οι οποίες αναλύθηκαν με τη δοκιμασία Oneway ANOVA συνοδευόμενη από τη διόρθωση Bonferroni για την εύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορετικών χρονικών σημείων μέτρησης της PEFR για ασθματικούς ασθενείς που συμμετείχαν στις 2 πρώτες μελέτες.

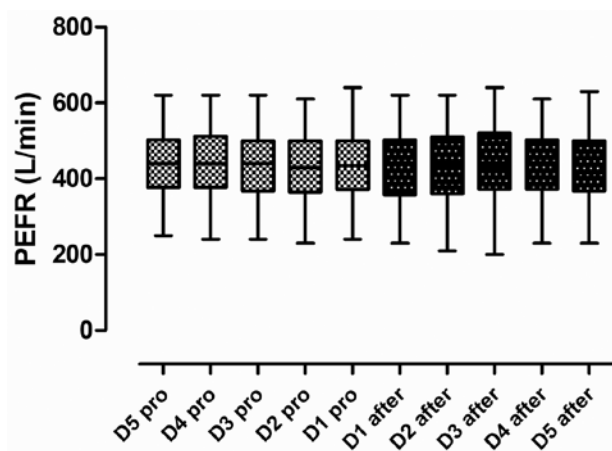
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όλοι οι ασθενείς ήταν κλινικά σταθεροί κατά τη βρογχοσκόπηση. Η βρογχοσκόπηση με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Κανείς από αυτούς δεν εκδήλωσε σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως σοβαρού βαθμού παρατεταμένο βρογχόσπασμο ή αποκορεσμό. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αιμορραγία ή πνευμοθώρακας. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη μετρούμενη FEV₁ πριν και μετά τη βρογχοσκόπηση τόσο στους ασθματικούς ($p=0.24$) όσο και στους υγιείς ($p=0.13$) που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Επιπροσθέτως, η ανάλυση των υποομάδων δεν έδειξε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της FEV₁ προ και μετά βρογχοδιαστολή τόσο στο ήπιο-μέτριο όσο και στο σοβαρό άσθμα (Σχήμα 1). Επιπλέον, σε 30 ασθενείς που κατέγραφαν σε καθημερινή βάση την PEFR, δε σημειώθηκε καμία αλλαγή στις μετρήσεις μετά τη βρογχοσκόπηση (Σχήμα 2). Κατά την εβδομάδα παρακολούθησης μετά τη βρογχοσκόπηση κανείς από τους ασθματικούς ασθενείς δεν εκδήλωσε παρόξυνση ή απώλεια ελέγχου (αύξηση των συμπτωμάτων ή της συχνότητας χρήσης ανακουφιστικής θεραπείας) του άσθματος.

Οι υγιείς της ομάδας ελέγχου δεν βίωσαν κανένα ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη βρογ-



ΣΧΗΜΑ 1. Τιμές της FEV₁ (ποσοστό της προβλεπόμενης) πριν και 2 ώρες μετά από βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο σε υγιείς της ομάδας ελέγχου (A) και ασθενείς με ήπιο/μέτριο (B) και σοβαρό άσθμα (C). Καμία σημαντική αλλαγή δεν παρατηρήθηκε σε κάποια από τις υποομάδες.



ΣΧΗΜΑ 2. Οι τιμές της PEFR που μετρήθηκαν σε 31 ασθενείς με άσθμα, 5 μέρες πριν και 5 μέρες μετά τη βρογχοσκόπηση. Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε σε οποιοδήποτε από τα χρονικά σημεία. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± εύρος τιμών.

χοσκόπηση. Κανείς από τους ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα δεν αντιμετώπισε παρενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη βρογχοσκόπηση, ενώ από την υποομάδα των ασθενών με σοβαρό άσθμα παρενέργειες αντιμετώπισαν 2 ασθενείς. Η μία εξ αυτών παρουσίασε ήπιο αποκορεσμό (sat 91%) και απαιτήθηκε η χορήγηση οξυγόνου για τρεις ώρες μετά τη βρογχοσκόπηση αλλά δεν εκδήλωσε βρογχόσπασμο και η σπυρομέτρησή της 3 ώρες μετά τη βρογχοσκόπηση παρέμενε σταθερή. Ήταν μια παχύσαρκη ασθενής που μετά τη χορήγηση μιδαζολάμης κοιμήθηκε βαθιά και εμφάνισε ροχαλητό. Στην περίπτωση αυτή

υπήρξε η υποψία συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο και η ασθενής υποβλήθηκε στη συνέχεια σε μελέτη ύπνου που επιβεβαίωσε τη διάγνωση συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Η άλλη ασθενής παρουσίασε άμεση και πλήρη απόφραξη του αυλού του μέσου λοβού μετά την έγχυση φυσιολογικού ορού από την πρώτη σύριγγα της έκπλυσης (20ml). Το αποτέλεσμα ήταν μόνο τοπικό και η ασθενής δεν αισθάνθηκε δύσπνοια και δεν εκδήλωσε αποκορεσμό. Ωστόσο αντιμετωπίστηκε με χορήγηση 2mg διαλύματος σαλβουταμόλης σε νεφελοποίηση και ενδοφλέβια χορήγηση 200mg υδροκορτιζόνης και δεν απαιτήθηκε περαιτέρω παρέμβαση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή την ανάλυση παρουσιάζονται 75 συνολικά άτομα (61 ασθενείς με άσθμα και 14 υγιείς εθελοντές της ομάδας ελέγχου), που συμμετείχαν σε 3 μελέτες, και τα οποία υποβλήθηκαν στο κέντρο μας σε ερευνητική βρογχοσκόπηση χωρίς σημαντικές επιπλοκές από τη διαδικασία. Οι υγιείς εθελοντές δεν παρουσίασαν καμία επιπλοκή. Στις πρώτες δύο μελέτες, στις οποίες έγινε βρογχοσκόπηση με ενδοβρογχική βιοψία δεν παρατηρήθηκε κανένα ανεπιθύμητο συμβάν. Στην τρίτη μελέτη, η οποία περιλάμβανε ενδοβρογχική βιοψία και βρογχοκυψελιδική έκπλυση, δύο ασθενείς με σοβαρό άσθμα παρουσίασαν ήπιες επιπλοκές: η μία παρουσίασε ήπιο αποκορεσμό κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης (sat 91%) και η άλλη τοπική απόφραξη του αυλού του μέσου λοβού μετά από την έγχυση του περιεχομένου της πρώτης σύριγγας της έκπλυσης. Σε καμία περίπτωση δεν απαιτήθηκε εισαγωγή

της ασθενούς στο νοσοκομείο.

Οι αρχικές αναφορές σχετικά με τη χρήση της βρογχοσκόπησης για ερευνητικούς σκοπούς σε εθελοντές με άσθμα έχουν εγείρει προβληματισμούς σχετικούς με την ασφάλεια της διαδικασίας. Έχουν περιγραφεί ως επιπλοκές υποξαιμία⁹, πνευμονία¹⁰ και βρογχόσπασμος¹¹. Νεότερες αναφορές δείχνουν ότι είναι μια σχετικά ασφαλής μέθοδος διερεύνησης της φλεγμονής στο άσθμα, παρόλο που έχει αναφερθεί σημαντική πτώση της FEV₁ αμέσως μετά τη βρογχοσκόπηση τόσο σε ασθματικούς όσο και σε υγιείς ομάδες²⁵. Εμείς δεν παρατηρήσαμε σημαντική μείωση στη μέση FEV₁ μετά τη βρογχοσκόπηση, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νόσου. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι αφενός είχαμε χορηγήσει στους ασθενείς πριν τη βρογχοσκόπηση 5-10 mg νεφελοποιούμενης σαλβουταμόλης και αφετέρου πραγματοποιήσαμε τη σπιρομέτρηση 2 ώρες μετά το πέρας της βρογχοσκόπησης, ενώ σε προηγούμενες μελέτες η σπιρομέτρηση γινόταν νωρίτερα. Οι αναφορές σχετικά με την επίδραση της βρογχοσκόπησης στην PEFr ποικίλλουν. Στη δική μας μελέτη παρατηρήσαμε πτώση στη μέση PEFr μετά τη βρογχοσκόπηση σε 30 ασθματικούς ασθενείς, οι οποίοι κατέγραφαν τη μέγιστη εκπνευστική ροή τους καθημερινά για 5 μέρες πριν και 5 μετά τη βρογχοσκόπηση, αλλά η μείωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Πρόσφατα, επίσης, δημοσιεύτηκε μια μελέτη σχετικά με την ασφάλεια της βρογχοσκόπησης και το πόσο καλά ανεκτή είναι η διαδικασία από τους ασθενείς και κατά την οποία ασθενείς με ήπιο άσθμα υποβλήθηκαν σε τρεις διαδοχικές βρογχοσκοπήσεις μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνα. Η μελέτη αυτή δεν ανέφερε επιπλοκές και κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε κλινική επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος στις εβδομάδες μετά τη μελέτη¹⁶.

Παρόλο που προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι η βρογχοσκόπηση που περιλαμβάνει και ενδοβρογχική βιοψία και βρογχοκυψελιδική έκπλυση μπορεί να προκαλέσει παροδικές αλλαγές στη λειτουργία των αεραγωγών και την ανταλλαγή των αερίων τόσο σε ασθματικά όσο και σε υγιή άτομα²⁵, δε φαίνεται ωστόσο να έχει σημαντική επίδραση στον έλεγχο του άσθματος, τουλάχιστον όπως ο τελευταίος καθορίζεται από την PEFr, τις κλίμακες βαθμολογίας συμπτωμάτων και τη χρήση φαρμάκων¹⁵. Στη δική μας μελέτη κανείς από τους ασθματικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση με λήψη ενδοβρογχικής βιοψίας και συλλογή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος δεν παρουσίασε παρόξυνση ή απώλεια ελέγχου του άσθματος κατά την εβδομάδα παρακολούθησης μετά τη βρογχοσκόπηση. Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε υψηλή

συχνότητα εμφάνισης πυρετού (37,5%) μετά τη βρογχοσκόπηση σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση και συλλογή υγρού από βρογχοκυψελιδική έκπλυση²⁶. Στα άτομα της δικής μας μελέτης (τόσο στα υγιή όσο και στα ασθματικά άτομα) δεν παρατηρήσαμε καμία περίπτωση πυρετού μετά τη διενέργεια βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης. Η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι πληθυσμοί των μελετών ήταν διαφορετικοί και από την απουσία παραγόντων που συσχετιζόνταν με την εμφάνιση πυρετού στην προηγούμενη μελέτη (ηλικία μικρότερη των 2 ετών και παρουσία λοίμωξης) στους συμμετέχοντες της δικής μας ανάλυσης.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με τη βρογχοσκόπηση για ερευνητικούς σκοπούς σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα^{27,28} και ακόμα λιγότερα δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με την ασφάλεια της διαδικασίας. Ο Bush και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι μπορεί να γίνει με ασφάλεια βρογχοσκόπηση και λήψη ενδοβρογχικής βιοψίας υπό γενική αναισθησία σε παιδιά με σοβαρό άσθμα, υπό την προϋπόθεση ότι ο βρογχοσκόπος και ο αναισθησιολόγος είναι κατάλληλα εκπαιδευμένοι²⁹. Επιπροσθέτως, ακόμα και η λήψη 2-6 δειγμάτων διαβρογχικής βιοψίας και βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης δε φαίνεται να προκαλούν σοβαρές παρενέργειες παρά το ότι είναι σχετικά «επιθετικές» διαδικασίες³⁰. Από την άλλη, μια νεοεισαχθείσα βρογχοσκοπική τεχνική, η θερμοπλαστική των βρόγχων, συσχετίζεται με βραχυχρόνια αύξηση της σχετιζόμενης με το άσθμα θνητότητας, οφειλόμενη πιθανότατα σε ενδοβρογχική αύξηση της θερμοκρασίας και τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια της διαδικασίας³¹. Υποβάλαμε σε βρογχοσκόπηση με λήψη ενδοβρογχικής βιοψίας και βρογχοκυψελιδική έκπλυση 25 ασθενείς με σοβαρό άσθμα, πολλοί από τους οποίους είχαν FEV₁ πολύ χαμηλότερη του 50% της προβλεπόμενης και οι οποίοι δεν παρουσίασαν κανένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν.

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, η ασφάλεια της βρογχοσκόπησης δεν αποτελούσε πρωταρχικό αντικείμενο καμίας από τις τρεις επιμέρους μελέτες και η συλλογή των στοιχείων έγινε αναδρομικά για τις πρώτες δύο μελέτες. Δεύτερον, δεν υποβλήθηκαν όλοι οι ασθενείς στις ίδιες βρογχοσκοπικές διαδικασίες – βρογχοκυψελιδική έκπλυση έγινε μόνο στην τρίτη μελέτη. Τρίτον, καταγραφή της PEFr μεταβρογχοσκοπικά έγινε μόνο σε 31 ασθενείς με άσθμα. Οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με επιδείνωση συμπτωμάτων, χρήση ανακουφιστικής θεραπείας και παρόξυνση του άσθματος, αλλά δε χρησιμοποιήθηκε κάποια ποσοτική μέθοδος εκτίμησης του ελέγχου του άσθματος (όπως το Asthma Control Questionnaire). Τέλος, ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών

με σοβαρό άσθμα (25 ασθενείς) που περιλήφθηκαν στη μελέτη μας δε μας επιτρέπει να καταλήξουμε σε οριστικό συμπέρασμα σχετικά με την ασφάλεια πραγματοποίησης βρογχοσκόπησης για ερευνητικούς σκοπούς σε αυτόν τον πληθυσμό.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα μας σχετικά με την ασφάλεια της βρογχοσκόπησης για ερευνητικούς σκοπούς στο άσθμα επιβεβαιώνουν προηγούμενες αναφορές και υποστηρίζουν την άποψη ότι η βρογχοσκόπηση είναι

καλά ανεκτή ακόμα και από ασθενείς με σοβαρό άσθμα και χαμηλές προ-βρογχοσκοπικές τιμές FEV₁, υπό την προϋπόθεση ότι η διαδικασία εκτελείται από πεπειραμένο βρογχοσκόπο και λαμβάνει χώρα σε εξειδικευμένο κέντρο, όπου μπορούν να αντιμετωπιστούν κατάλληλα οι ενδεχόμενες παρενέργειες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Safety of research bronchoscopy in mild-moderate and severe asthma

Eleftherios Zervas¹,
Konstantinos Samitas¹,
Stelios Vittorakis¹,
Marilena Koutsami¹,
Athanasios Thomopoulos¹,
Adamantia Liapikou²,
Erasmia Economidou¹,
Mina Gaga¹

¹7th Pneumology Medicine Department and Asthma Centre, Sotiria Chest Hospital, Athens, Greece

²Athens University Pneumology Medicine Department, Sotiria Chest Hospital, Athens, Greece

Key words:

- research bronchoscopy
- safety
- asthma

Correspondence to:

Mina Gaga, MD, FCCP
7th Pneumology Medicine Dept. and Asthma Centre
152 Mesogeion Ave., Athens 115 27, Greece.
Phone: +302107781720
Fax: +302107781911
Email: minagaga@yahoo.com

SUMMARY. OBJECTIVES: Fiberoptic bronchoscopy (FB) as a research tool has contributed considerably to the understanding of the pathogenesis of asthma, but there are concerns regarding its safety, especially in patients with severe asthma. The aim of this study was to document safety data on FB and sampling techniques in asthma research. **METHODS:** A total of 75 subjects (36 mild-moderate asthmatics, 25 severe asthmatics and 14 healthy control subjects), participating in three studies, underwent research FB. Depending on the study, endobronchial and nasal biopsy, bronchioalveolar lavage (BAL) and bronchial brushing were performed, according to established guidelines. Pulmonary function tests were performed prior to bronchoscopy and 2 hours after the procedure. Daily peak expiratory flow (PEF) measurements were recorded 5 days before and 5 days after bronchoscopy in the 30 patients participating in the first two studies. **RESULTS:** FB was tolerated well. None of the patients or healthy control subjects developed severe adverse reactions during or after bronchoscopy. Only two patients with severe asthma presented mild adverse events; one demonstrated immediate and complete occlusion of the middle lobe segmental bronchial lumen after BAL instillation and another developed mild desaturation (SaO₂ 91%). There were no significant changes in FEV₁ and PEF measurements after bronchoscopy. **CONCLUSIONS:** Research FB can be performed safely in patients with asthma, including those with severe disease, with careful assessment and adherence to guidelines. *Pneumon 2010, 23(1):41-47.*

INTRODUCTION

Fiberoptic bronchoscopy (FB) as a research tool has contributed considerably to the understanding of the pathogenesis of asthma¹⁻⁴ and other respiratory diseases^{5,6}. Research bronchoscopy has provided the means of collecting biological data which lead to vital information on the contribution of various types of inflammatory cells and their mediators to the disease

processes. The acquisition of bronchial and trans-bronchial biopsies and bronchoalveolar fluid provided the basis of many of the current concepts in the pathogenesis, diagnosis and treatment of pulmonary diseases.

Bronchoscopy is routinely carried out, with a good safety profile, in respiratory patients presenting with symptoms or radiological abnormalities requiring bronchoscopic investigation. In a recent retrospective review of 23,862 patients who underwent bronchoscopic examination or treatment, the reported rate of severe complications was only 0.637%⁷. Despite initial concerns regarding the safety of bronchoscopy in patients with asthma⁸⁻¹¹, it has been reported to be safe and has been used extensively in the investigation of people with asthma over the last few years¹²⁻¹⁶. Nevertheless, there are still concerns regarding the safety of the use of bronchoscopy for research purposes in patients with asthma, and especially patients with severe disease¹⁷.

The authors have used FB for research purposes for about 15 years. The aim of this report is to present the safety data on FB and the sampling techniques used in asthma research. Data are presented on bronchoscopies performed during three studies on a total of 61 patients with asthma (25 severe and 36 mild-moderate) and 14 healthy control subjects.

MATERIAL AND METHODS

Study subjects

A total of 75 subjects (61 patients with asthma and 14 healthy control subjects) participated in three studies. The subjects were recruited from the Athens Chest Hospital Asthma Centre and Outpatient Clinic. The study protocols were approved by the Research Ethics Committee of the Hospital and written informed consent was obtained from all participating subjects. Patients considered eligible for participation were males and females, aged 18-75 years with a clear clinical history of asthma, reversible airflow obstruction with FEV₁ increase >15% following β₂-agonists or a positive methacholine challenge (PD₂₀ <1mg). Asthma severity was assessed according to the GINA classification¹⁸. Entry criteria depended on the individual study. The clinical characteristics of the subjects in the three studies are summarized in table 1.

Study 1 was a single centre study investigating the relationship between the inflammatory processes characterizing allergic asthma and rhinitis. A total of 19 patients with mild-moderate asthma (8 atopic and 11 non-atopic)

were recruited and underwent bronchoscopy with endobronchial biopsy (EBB) and nasal biopsy. Data on the non-atopic subjects have been published elsewhere¹⁹.

Study 2 was part of the ENFUMOSA study, a multi-centre European cross-sectional observational study of severe asthma, as part of which 8 patients with severe asthma and 3 with mild-moderate asthma underwent bronchoscopy and EBB²⁰.

Study 3 is an ongoing single centre study that focuses on the contribution of specific mediators to Th₂-driven airway inflammation and remodeling processes in patients with asthma^{21,22}. So far, 45 subjects (14 healthy controls, 14 with mild-moderate and 17 with severe asthma) have been recruited and have undergone bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL), EBB and bronchial brushing.

Spirometry

Pulmonary function tests were performed prior to and 2 hours after the bronchoscopy procedure. Forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) were measured using a dry spirometer (Sensor Medics, Vmax22, CA, USA) and the best value of the three manoeuvres was expressed as a percentage of the predicted value.

Pre-bronchoscopy patient preparation

Following an overnight fast, subjects were admitted to the day-care unit, where a detailed medical history was taken and baseline observations were performed. These included physical examination, heart rate, blood pressure and respiratory rate measurement, spirometry, and pulse oximetry. All patients had previously undergone coagulation studies (PT, PTT, INR, platelet count) and blood count. A peripheral intravenous catheter was then inserted. Subjects were premedicated with 500 µg atropine *i.m.* and 5-10 mg nebulised salbutamol, and the nose and oropharynx were anaesthetised with lignocaine spray. Immediately before bronchoscopy, 8-10 mg midazolam was administered *i.v.* via the catheter, which remained *in situ* until the patient recovered fully.

Bronchoscopy

FB was performed on an outpatient basis at the Athens Chest Hospital "Sotiria" according to established guidelines²³. All bronchoscopies were performed in the morning using a flexible bronchoscope (either an Olympus BFP20 or WM-N60 Mobile Workstation). During the

TABLE 1. Characteristics of participants in study of bronchoscopy in patients with asthma

	Mild - moderate asthma	Severe asthma	Healthy control subjects
Study 1	19	-	-
Sex (M/F)	8/11	-	-
Age (range) in years	45 (22-64)	-	-
Atopic	8	-	-
FEV ₁ % pred (range) [before bronchoscopy]	86.5 (58-98)	-	-
FEV ₁ % pred (range) [after bronchoscopy]	88.3 (68-102)		
Study 2	3	8	-
Sex (M/F)	2/1	3/5	-
Age (range) in years	47 (33-58)	51 (44-62)	-
Atopic	2	4	-
FEV ₁ % pred (range) [before bronchoscopy]	81.7 (65-97)	52.5 (34-65)	-
FEV ₁ % pred (range) [after bronchoscopy]	84.3 (60-97)	54.6 (33-68)	
Study 3	14	17	14
Sex (M/F)	4/10	4/13	8/6
Age (range) in years	47 (32-63)	56 (29-75)	46 (29-70)
Atopic	7	4	2
FEV ₁ % pred (range) [before bronchoscopy]	81.5 (59.2-103.7)	57.8 (27.9-74.9)	92.3 (84-110.8)
FEV ₁ % pred (range) [after bronchoscopy]	81.4 (62.1-99.2)	57.1 (29.2-76.2)	90.6 (79.3-103.2)
All Studies	36	25	14
Sex (M/F)	14/22	7/18	8/6
Age (range) yr	46 (22-64)	54 (29-75)	46 (29-70)
Atopic	17	8	2
FEV ₁ (% pred + SEM) [before bronchoscopy]	84.1 ± 2.1 ^ε	57.5 ± 2.8 ^{*, ε}	92.3 ± 2.2
FEV ₁ (% pred + SEM) [after bronchoscopy]	85.3 ± 2	57.8 ± 2.9	90.6 ± 2.1

FEV₁: Forced Expiratory Volume in one second, SEM: standard error of the mean, [‡] p <0.05 compared to healthy controls, ^{*} p <0.001 compared to healthy controls, ^ε p <0.001 compared to mild-moderate asthmatics

procedure, the subjects underwent continuous monitoring of pulse oximetry and received oxygen via a nasal cannula as required to maintain oxygen saturations >92%²⁴. The flexible bronchoscope was inserted nasally where possible, and the oral route was used only when nasal insertion was impossible (once). The vocal cords and the tracheobronchial tree were anaesthetised with 2% aqueous lignocaine (400 mg maximum) delivered via the bronchoscope.

Sample Collection

After inspection of the bronchial tree, BAL was performed. A mini lavage with 80–100 mL of prewarmed 0.9% saline was instilled into the right middle lobe in 20mL aliquots and then gently aspirated, with a 50-60% recovery rate. The BAL fluid (BALF) was quickly placed on ice and further processed according to the established

protocol. Bronchial biopsies were then obtained under direct vision from various sites of the subsegmental carinae of the right lower lobes or right middle lobe. A minimum of 6-7 bronchial biopsies were taken and were either snap-frozen or placed in formalin, depending on the individual study. Airway brushing was performed after collection of EBB in patients participating in the third study. A minimum of five brushings per bronchoscopy were performed on the opposite lung from where the EBB was collected. Each brushing consisted of approximately ten rapid up and down movements of the brush on the airway wall. Nasal biopsies were collected at the end of bronchoscopy. The inferior nasal recess, opposite to the side where the bronchoscope was inserted, was first treated for ten minutes with 2% lignocaine and 0.025% epinephrine, following which nasal biopsy was performed using a Gerritsma forceps.

Post-bronchoscopy patient care

Following bronchoscopy, the subjects remained under observation for two hours, being monitored for pulse oximetry and vital signs. Two hours after bronchoscopy, all subjects underwent spirometry. Once safe swallowing had returned and observations were satisfactory they were discharged, having been given an emergency contact telephone number, and telephone follow-up was made on the following days. Medical re-assessment was performed 7 days after bronchoscopy and the patients were asked about any increase in asthma symptoms and rescue medication use and asthma exacerbations. Adverse events were documented both at the time of bronchoscopy and at follow-up. In the first two studies, the patients recorded peak expiratory flow (PEF) values daily 5 days before and 5 days after bronchoscopy.

Statistics

Data were analysed with GraphPad Prism (v5, San Diego, CA) and p values of less than 0.05 were regarded as significant. The data were checked for normal distribution with the D'Agostino & Pearson omnibus normality test. Comparison between FEV₁ values before and after bronchoscopy was done by using the paired T test. Daily PEF values recorded before and after bronchoscopy were analysed by repeated measures 1-way ANOVA, accompanied by Bonferroni's multiple comparison test, to detect significantly different time points for the patients with asthma participating in the first two studies.

RESULTS

All patients were clinically stable at the time of bronchoscopy. FB was well tolerated, none of the subjects developed severe adverse reactions such as severe sustained bronchospasm or desaturation during or after bronchoscopy, and no significant bleeding or pneumothorax observed. There was no significant difference in FEV₁ measurements before and after bronchoscopy in either the patients with asthma ($p=0.24$) or the healthy control subjects ($p=0.13$), and subgroup analysis demonstrated no significant difference between pre- and post-bronchoscopy FEV₁ levels in either mild-moderate or severe asthma (Figure 1). In addition, no change in PEFR measurements was noted after bronchoscopy in the 30 patients who recorded their values daily (Figure 2). None of the patients with asthma developed an asthma exacerbation or lost asthma control (increase in the symptoms or in rescue medication use), in the week of follow up after the bronchoscopy.

The healthy control subjects experienced no adverse events during or after bronchoscopy. None of the patients with mild-moderate asthma experienced adverse effects during or after bronchoscopy, but two of the patients with severe asthma experienced adverse events during the procedure. One female patient with severe asthma developed mild desaturation (SO_2 91%), which required oxygen administration for 3 hours after bronchoscopy, but she did not develop bronchospasm and her spirometry 3 hours after bronchoscopy remained stable. This was

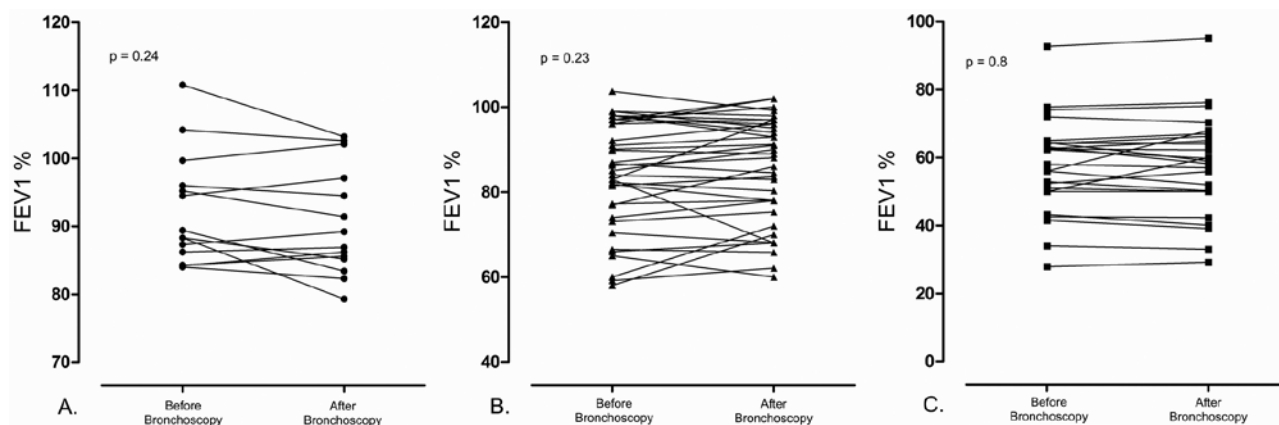


FIGURE 1. FEV₁ (percentage of predicted) values before and 2 hours after research fiberoptic bronchoscopy in healthy control subjects (A) and in patients with mild/moderate (B) and severe asthma (C). No significant change was observed in any of the groups.

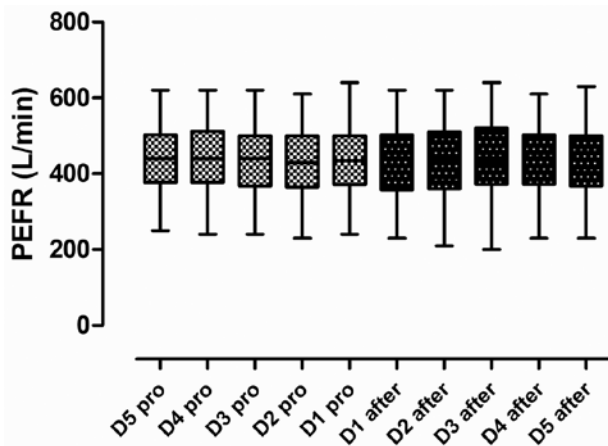


FIGURE 2. PEFR values measured in 31 patients with asthma, 5 days before and 5 days after bronchoscopy. No significant differences were observed between any of the time points. Data are presented as means \pm range.

an obese patient who slept very soundly and was snoring after midazolam use. A diagnosis of sleep-apnoea syndrome was suspected and the patient underwent a sleep study that confirmed the presence of obstructive sleep apnoea syndrome. The second patient, also female, showed immediate and complete occlusion of the middle lobe segmental bronchi lumen after instillation of saline from the first lavage syringe (20ml). This effect was only local and the patient did not experience breathlessness or develop desaturation. She was however treated with 2mg of instilled salbutamol solution and an *i.v.* dose of 200mg hydrocortisone and no further intervention was necessary.

DISCUSSION

A total of 75 subjects (61 patients with asthma and 14 healthy control volunteers), participating in three studies, underwent research FB without significant perioperative complications. The healthy volunteers did not demonstrate complications. No adverse events were observed in the first two studies, where bronchoscopy with EBB was performed. In the third study, involving EBB and BAL, two patients with severe asthma demonstrated mild adverse events; one exhibited mild desaturation during bronchoscopy (SaO₂ 91%) and the other showed local occlusion of the middle lobe segmental bronchi lumen after instillation of the first lavage syringe. No patient required hospital admission.

Initial reports on the use of bronchoscopy for research purposes in volunteer patients with asthma raised concerns regarding safety issues; arterial hypoxaemia⁹, pneumonia¹⁰ and bronchospasm¹¹ have been described. Later reports demonstrated that FB is quite a safe method for investigating asthmatic inflammation, although a significant fall in immediate post-bronchoscopy FEV₁ has been reported in both patients with asthma and healthy subjects²⁵. In the studies reported here, no significant drop in mean FEV₁ was observed after bronchoscopy, regardless of disease severity. This can be explained by the fact that the patients were pre-treated with 5-10 mg nebulized salbutamol, and post-bronchoscopy spirometry was performed 2 hours after the end of the procedure, while in previous studies it was performed earlier. Reports about the effect of bronchoscopy on PEFR vary. Although a fall was observed in mean PEFR after bronchoscopy in the 30 patients with asthma who recorded PEF values daily 5 days before and 5 days after bronchoscopy, the decrease was not statistically significant. A recent study concerning the safety and tolerability of even three consecutive bronchoscopies after allergen challenge in patients with mild asthma showed no complications during the procedure, and no patient demonstrated clinical deterioration of asthma control in the weeks after the study¹⁶.

Although the findings of earlier studies suggest that bronchoscopy involving EBB and BAL may induce transient changes in airway function and gas exchange in both patients with asthma and healthy subjects²⁵, this appears to have no significant effect on asthma control, as determined by PEFR, symptom score and medication use¹⁵. In this study, none of the patients with asthma patients who underwent FB with EBB and BALF collection exhibited an asthma exacerbation or lost asthma control in the week of follow up after the bronchoscopy. A recent study reported a high incidence (37.5%) of post-BAL fever in children who underwent FB and BALF collection²⁶. Post-BAL fever was not observed in any of the subjects in this, either healthy or asthmatics, which could be explained by the difference in the study populations and the absence of factors associated with fever (i.e., age <2 years and presence of infection).

Data on research bronchoscopy on severe asthmatics are limited^{27,28} and there are even less data available on the safety of the procedure. Bush et al showed that bronchoscopy and EBB under general anaesthesia can be performed safely in children with difficult asthma, when the bronchoscopist and anaesthetist are suitably

trained²⁹. In addition, acquisition of 2-6 transbronchial biopsy specimens and BAL suggests no major side effects during even fairly aggressive procedures³⁰. On the other hand, a recently introduced form of bronchoscopic treatment, bronchial thermoplasty, is associated with a short-term increase in asthma-related morbidity, probably due to the temperature rise within the bronchi and the longer duration of the procedure³¹. In this study bronchoscopy with EBB and BAL was performed in 25 severe asthmatic patients, many of them exhibiting FEV₁ much less than 50% of predicted, with practically no severe adverse events.

This study has certain limitations. Firstly, documentation of the safety of the bronchoscopy was not the primary objective in any of the 3 studies, and the data for the first 2 studies were collected retrospectively. Secondly, not all of the patients underwent the same bronchoscopic procedures – BAL was done only in the third study. Thirdly, post-bronchoscopy PEFR measurements were performed in only 31 of the patients with asthma. The patients were asked about symptoms deterioration, rescue medication use and asthma exacerbations, but a quantitative tool of asthma control (such as the Asthma Control Questionnaire) was not used. Finally, the relatively small number of patients with severe asthma (25) does not permit definitive conclusions regarding the safety of research FB in this population.

In conclusion, the safety data from the three studies confirm the findings of previous reports on the safety of research bronchoscopy in asthma and support the view that FB is well tolerated even in patients with severe asthma and low pre-bronchoscopy FEV₁ values, provided that the procedure is performed by an experienced bronchoscopist and in a specialized centre where possible adverse reactions may be treated promptly.

REFERENCE

1. Kirby JG, Hargreave FE, Gleich GJ, O'Byrne PM. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:379-383.
2. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 11-10-1990; 323:1033-1039.
3. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:434-457.
4. Olivieri D, Foresi A. Correlation between cell content of bronchoalveolar lavage (BAL) and histologic findings in asthma. *Respiration* 1992;59 Suppl 1:3-5.
5. O'byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S41-S63.
6. Lams BE, Sousa AR, Rees PJ, Lee TH. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15:512-516.
7. Jin F, Mu D, Chu D, Fu E, Xie Y, Liu T. Severe complications of bronchoscopy. *Respiration* 2008; 76:429-433.
8. Sahn SA, Scoggin C. Fiberoptic bronchoscopy in bronchial asthma. A word of caution. *Chest* 1976; 69:39-42.
9. Albertini RE, Harrell JH, Kurihara N, Moser KM. Arterial hypoxemia induced by fiberoptic bronchoscopy. *JAMA* 23-12-1974; 230:1666-1667.
10. Pereira W, Kovnat DM, Khan MA, Iacovino JR, Spivack ML, Snider GL. Fever and pneumonia after flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112:59-64.
11. Rosenow EC, Andersen HA. Bronchoscopically induced bronchospasm. *Chest* 1976; 70:565-566.
12. Djukanovic R, Wilson JW, Lai CK, Holgate ST, Howarth PH. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, and endobronchial biopsy in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;143: 772-777.
13. Van VT, Chanez P, Bousquet J, Lacoste JY, Michel FB, Godard P. Safety of bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in patients with asthma of variable severity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:116-121.
14. Elston WJ, Whittaker AJ, Khan LN, et al. Safety of research bronchoscopy, biopsy and bronchoalveolar lavage in asthma. *Eur Respir J* 2004; 24:375-377.
15. Humbert M, Robinson DS, Assoufi B, Kay AB, Durham SR. Safety of fibreoptic bronchoscopy in asthmatic and control subjects and effect on asthma control over two weeks. *Thorax* 1996; 51:664-669.
16. Kariyawasam HH, Aizen M, Kay AB, Robinson DS. Safety and tolerability of three consecutive bronchoscopies after allergen challenge in volunteers with mild asthma. *Thorax* 2007; 62:557-558.
17. Busse WW, Wanner A, Adams K, et al. Investigative bronchoprovocation and bronchoscopy in airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1-10-2005; 172:807-816.
18. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop Report: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH publication No. 02-3659; updated 2008. Available on www.ginasthma.org.
19. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:663-669.
20. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:470-477.
21. Panoutsakopoulou V, Xanthou G, Oikonomidou E, et al. Increased expression of Eta-1/osteopontin in asthma biopsies. *Eur Respir J* 2006; 28:236s.

22. Xanthou G, Alissafi T, Semitekoulou M, et al. Osteopontin has a crucial role in allergic airway disease through regulation of dendritic cell subsets. *Nat Med* 2007; 13:570-578.
23. Investigative use of bronchoscopy, lavage and bronchial biopsies in asthma and other airways diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1991; 1:271-277.
24. Milman N, Faurschou P, Grode G, Jorgensen A. Pulse oximetry during fiberoptic bronchoscopy in local anaesthesia: frequency of hypoxaemia and effect of oxygen supplementation. *Respiration* 1994; 61:342-347.
25. Spanevello A, Migliori GB, Satta A, et al. Bronchoalveolar lavage causes decrease in PaO₂, increase in (A-a) gradient value and bronchoconstriction in asthmatics. *Respir Med* 1998; 92:191-197.
26. Fonseca MT, Camargos PA, Abou TR, Le BM, Scheinmann P, de BJ. Incidence rate and factors related to post-bronchoalveolar lavage fever in children. *Respiration* 2007; 74:653-658.
27. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SJ, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:737-743.
28. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1001-1008.
29. Payne D, McKenzie SA, Stacey S, Misra D, Haxby E, Bush A. Safety and ethics of bronchoscopy and endobronchial biopsy in difficult asthma. *Arch Dis Child* 2001; 84:423-426.
30. Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J* 2002; 20:254-259.
31. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1185-1191.

Πρωτοπαθείς διαταραχές βρογχιολίων

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση

**Κωνσταντίνος Παππάς,
Αλεξάνδρα Πενθερουδάκη,
Εμμανουήλ Φερδούτσος,
Γεώργιος Μελέτης,
Γεώργιος Πατσουράκης,
Νικόλαος Μπαχλιτζανάκης**

Πνευμονολογικό Τμήμα, «Βενιζέλειο-
Πανάειο» Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου,
Ηράκλειο, Κρήτη

Λέξεις- Κλειδιά:

- βρογχιολίτιδα
- συμπτωστική
- λοιμώδης
- αναπνευστική
- αδενωπατώδης
- διάχυτη πανβρογχιολίτιδα
- αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας

Αλληλογραφία:

Παππάς Κωνσταντίνος
Πνευμονολογικό Τμήμα,
«Βενιζέλειο-Πανάειο» ΓΝ Ηρακλείου
Λεωφόρος Κνωσού, ΤΘ 44,
ΤΚ 71300, Ηράκλειο Κρήτης
τηλ. 6936604877
e-mail: drkonpappas@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Βρογχιολίτιδα είναι ένας γενικός όρος που αναφέρεται σε ποικίλα φλεγμονώδη νοσήματα που προσβάλλουν τα βρογχιόλια, σεβόμενα ένα μεγάλο τμήμα των λοιπών παρεγχυματικών δομών, στα οποία συμμετέχουν τόσο φλεγμονώδη κύτταρα όσο και μεσεγχυματικός ιστός. Η βρογχιολίτιδα συμβαίνει σε πλήθος κλινικών καταστάσεων καθώς και σε συνδυασμό με νοσήματα των μεγάλων αεραγωγών και του παρεγχύματος. Τα σημεία και συμπτώματα της βρογχιολίτιδας είναι μη ειδικά και πολύμορφα. Η πορεία είναι συνήθως χρόνια αλλά μπορεί να είναι και οξεία ή υποξεία. Η εισαγωγή της αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας έχει επιτρέψει την ταυτοποίηση περισσότερο ειδικών προτύπων που σχετίζονται με την προσβολή των μικρών αεραγωγών και είναι χρήσιμη κλινικά για την επιβεβαίωση μίας πιθανολογούμενης βλάβης των βρογχιολίων. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται βελτίωση στην πρόγνωση και κλινική έκβαση της νόσου κυρίως με την εφαρμογή της θεραπείας με μακρολίδες. Πολλές ακόμη κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για τον προσδιορισμό της πιο κατάλληλης θεραπείας για την κάθε ειδική μορφή βρογχιολίτιδας. *Πνεύμων 2010, 23(1):48-63.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Βρογχιολίτιδα είναι ένας γενικός όρος που αναφέρεται σε ποικίλα φλεγμονώδη νοσήματα που προσβάλλουν τα βρογχιόλια, τους μικρούς δηλαδή αεραγωγούς (διαμέτρου <2mm) που δεν περιέχουν χόνδρο στα τοιχώματά τους. Ορίζεται ως μία διεργασία που εστιάζεται εντός και πέριξ των μεμβρανωδών και/ή αναπνευστικών βρογχιολίων σεβόμενη ένα μεγάλο τμήμα των λοιπών παρεγχυματικών δομών, στην οποία συμμετέχουν τόσο φλεγμονώδη κύτταρα όσο και μεσεγχυματικός ιστός¹. Η βρογχιολίτιδα είναι συνήθης και συμβαίνει σε πλήθος κλινικών καταστάσεων^{2,3} (λοιμώξεις, αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, εισπνοή ερεθιστικών ουσιών, κάπνισμα, φαρμακευτικές αντιδράσεις, μεταμοσχεύσεις βλαστικών κυττάρων και συμπαγών οργάνων) καθώς και σε συνδυασμό με νοσήματα των μεγάλων αεραγωγών^{4,5} (π.χ. βρογχεκτασίες) και του παρεγχύματος (π.χ. πνευμονίτιδα

εξ υπερευαισθησίας)⁶. Αν και η βρογχιολίτιδα απαντάται συχνά σε συνδυασμό με την οργανοποιό πνευμονία, κύριο συστατικό αυτής είναι η παρεγχυματική νόσος (οργανοποιός πνευμονία)· επομένως, δεν θα παρουσιασθεί εδώ. Σε αυτή την ανασκόπηση επιχειρείται μία προσέγγιση στη διάγνωση και την αντιμετώπιση των πρωτοπαθών βρογχιολιτιδικών διαταραχών.

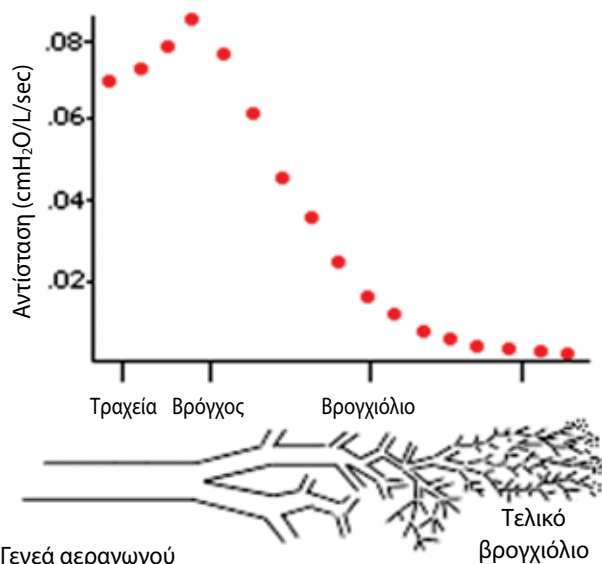
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Α. Ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά των βρογχιολίων

Σε αντίθεση με τους βρόγχους, τα βρογχιόλια φυσιολογικά δεν περιέχουν χόνδρο, υποβλεννογόνιους αδένες ή καλυκοειδή κύτταρα. Οι κροσσοί είναι λιγότεροι στα βρογχιολιδικά επιθηλιακά κύτταρα από ό,τι στους βρόγχους και οι λείοι μύες των βρογχιολίων δεν βρίσκονται υπό τον έλεγχο του πνευμονογαστρικού νεύρου. Ο επαναλαμβανόμενος διχασμός τους δημιουργεί ένα μεγάλο αριθμό βρογχιολίων διατεταγμένων παράλληλα, με αποτέλεσμα μία μεγάλη συνολική επιφάνεια διατομής, έτσι ώστε τα βρογχιόλια να συνεισφέρουν φυσιολογικά λίγο στη συνολική αντίσταση στη ροή του αέρα¹ (Εικόνα 1). Επειδή τα τοιχώματά τους δεν είναι σταθερά, οι διαστάσεις τους μεταβάλλονται με τον όγκο των πνευμόνων. Στενεύουν σημαντικά στους χαμηλούς πνευμονικούς όγκους και η συμβολή τους στην αντίσταση αυξάνεται στο επίπεδο του υπολειπόμενου όγκου. Η εντοπισμένη περιφερική στένωση μπορεί να μειώσει τον αερισμό στην πάσχουσα περιοχή, οδηγώντας σε υποξαιμία, αλλά αυτή η στένωση μπορεί να μην επιφέρει συριγμό ή σημαντικές αυξήσεις στο συνολικό έργο της αναπνοής. Γι' αυτούς τους λόγους, η παθολογική στένωση των περιφερικών αεραγωγών είναι δύσκολο να ανιχνευθεί, και οι αεραγωγοί αυτοί θεωρούνται ως «σιωπηλή ζώνη» του πνεύμονα⁷. Παρά τις προσπάθειες σχεδιασμού δοκιμασιών ανίχνευσης της απόφραξης στους περιφερικούς αεραγωγούς, καμία μέθοδος δεν είναι απόλυτα επιτυχής.

Β. Ταξινόμηση των βρογχιολίτιδων

Οι βρογχιολίτιδες μπορούν να ταξινομηθούν με διάφορους τρόπους, μεταξύ των οποίων με βάση την αποδεδειγμένη ή πιθανολογούμενη αιτιολογία τους ή τα πνευμονικά ή συστηματικά νοσήματα με τα οποία συχνά συνυπάρχουν^{6,8} καθώς επίσης και με βάση τα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά^{9,10}. Αν και μία αιτιολογική ταξινόμηση είναι χρήσιμη υπενθυμίζοντας στον κλινικό ιατρό πότε να υποψιάζεται την παρουσία βρογχιολίτιδος, μία



Γενεά αεραγωγού

Τελικό βρογχιόλιο

ΕΙΚΟΝΑ 1. Εντόπιση της κύριας θέσης της αντίστασης των αεραγωγών. Παρατηρήστε ότι οι βρόγχοι μέσου μεγέθους συνεισφέρουν κυρίως στην αντίσταση, σε αντίθεση με τους πολύ μικρούς αεραγωγούς λόγω του τεράστιου αριθμού τους και της παράλληλης διάταξής τους. (Από West, John B. Respiratory Physiology: The Essentials, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, τροποποιημένο).

κατάταξη που βασίζεται στα ιστολογικά χαρακτηριστικά είναι περισσότερο χρήσιμη για δύο λόγους: (α) το ιστολογικό πρότυπο της βρογχιολίτιδας γενικά παρουσιάζει καλύτερη συσχέτιση με τις κλινικές και ακτινολογικές εκδηλώσεις της νόσου από ό,τι οι διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες και (β) η ιστολογική ταξινόμηση παρουσιάζει καλύτερη συσχέτιση με τη φυσική ιστορία της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Πάντως, τα ιστολογικά ευρήματα είναι επίσης σχετικά μη ειδικά και πρέπει να ερμηνεύονται στο πλαίσιο των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων¹⁰ (Πίνακας 1). Κάποια ιστολογικά πρότυπα της βρογχιολίτιδας είναι διακριτά και επομένως περιγράφονται με ειδικούς όρους, όπως η αναπνευστική βρογχιολίτιδα (respiratory bronchiolitis), η αδενωματώδης βρογχιολίτιδα (follicular bronchiolitis), η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα (diffuse panbronchiolitis) και η αποφρακτική βρογχιολίτιδα (obliterative bronchiolitis).

Γ. Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα σημεία και συμπτώματα της βρογχιολίτιδας είναι μη ειδικά και πολύμορφα. Η πορεία είναι συνήθως χρόνια αλλά μπορεί να είναι και οξεία ή υποξεία. Οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας συχνότερα καταδεικνύουν ένα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ταξινόμηση των βρογχολιτιδικών διαταραχών**Πρωτοπαθείς βρογχολιτιδικές διαταραχές**

- συμπιεστική (αποφρακτική) βρογχολίτιδα
- οξεία βρογχολίτιδα
- διάχυτη πανβρογχολίτιδα
- αναπνευστική βρογχολίτιδα
- αδενωματούδης βρογχολίτιδα
- νόσος των αεραγωγών από ορυκτή σκόνη
- άλλες πρωτοπαθείς διαταραχές των βρογχολίων (π.χ., διάχυτη βρογχολίτιδα από εισρόφηση, λεμφοκυτταρική βρογχολίτιδα)

Διάμεσες πνευμονοπάθειες με κυρίαρχη συμμετοχή των βρογχολίων

- πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας
- αναπνευστική βρογχολίτιδα σχετιζόμενη με διάμεση πνευμονοπάθεια/ αποφολιωτική διάμεση πνευμονία
- κρυπτογενής οργανοποιός πνευμονία (υπερπλαστική βρογχολίτιδα)
- άλλες διάμεσες παθήσεις (πνευμονική ιστοκύττωση από κύτταρα Langerhans, σαρκοείδωση, βρογχολοκεντρική διάμεση πνευμονία)

Συμμετοχή βρογχολίων στα νοσήματα μεγάλων αεραγωγών

- χρόνια βρογχίτις - ΧΑΠ
- βρογχεκτασίες
- άσθμα
- κυστική ίνωση

αποφρακτικό πρότυπο αλλά μπορεί επίσης να χαρακτηρίζονται από ένα περιοριστικό προφίλ ή ακόμη να είναι φυσιολογικές στα αρχικά στάδια της νόσου¹¹. Ειδικοί εργαστηριακοί δείκτες για τη βρογχολίτιδα δεν έχουν ακόμη προσδιορισθεί.

Δ. Ακτινολογικά χαρακτηριστικά – Αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας

Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) κατέχει κυρίαρχο ρόλο στη διάγνωση των βρογχολιτιδων¹². Συγκεκριμένα πρότυπα ανωμαλίας στη HRCT προκρίνουν συγκεκριμένη διάγνωση και σε πολλές περιπτώσεις τα ευρήματα της αξονικής παρέχουν τις πρώτες ενδείξεις παρουσίας νόσου στους μικρούς αεραγωγούς. Η HRCT παρέχει επίσης την πιο αξιόπιστη αξιολόγηση της έκτασης και της βαρύτητας της νόσου και αποτελεί μία αξιόπιστη μη επεμβατική μέθοδο εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία χωρίς την ανάγκη επαναλαμβανόμενης ιστολογικής εξέτασης. Η ερμηνεία των ευρημάτων της βρογχολίτιδας στη HRCT απαιτεί γνώση της ανατομίας

του δευτεροπαθούς πνευμονικού λοβίου. Το έσχατο βρογχιόλιο αγωγής του αέρα είναι το τελικό βρογχιόλιο. Πέραν αυτού είναι η μονάδα ανταλλαγής αέρα του πνεύμονα γνωστή ως βοτρύδιο (πρωτοπαθές πνευμονικό λόβιο), που περιλαμβάνει τα αναπνευστικά βρογχιόλια (φέρουν κατά τόπους κυψελίδες στα τοιχώματά τους), τους κυψελιδικούς πόρους και τις κυψελίδες. Τα βρογχιόλια και οι αντίστοιχοι κλάδοι της πνευμονικής αρτηρίας εντοπίζονται κοντά στο κέντρο των δευτεροπαθών πνευμονικών λοβίων, ενώ οι πνευμονικές φλέβες εντοπίζονται στα μεσολόβια διαφραγμάτια¹. Τα φυσιολογικά βρογχιόλια δεν αναγνωρίζονται στη CT επειδή οι διάμετροί τους είναι πολύ μικροί (1mm ή λιγότερο) και τα τοιχώματά τους είναι πολύ λεπτά (0,1mm ή λιγότερο). Οι μικρότερες ενδολόβιες δομές που είναι ορατές στην CT υψηλής ευκρίνειας είναι οι ενδολόβιες πνευμονικές αρτηρίες με διάμετρο περίπου 0,2mm¹³. Αυτό αντιστοιχεί στο επίπεδο της κορυφής του τελικού βρογχολίου και στο αναπνευστικό βρογχιόλιο 1^{nc} γενεάς. Επομένως, είναι φυσιολογικά δυνατή η αναγνώριση της κεντρολοβιακής περιοχής ως περιοχής γύρω από την κορυφή της ορατής πνευμονικής αρτηρίας στη CT υψηλής ευκρίνειας. Αν και τα φυσιολογικά βρογχιόλια δεν είναι ορατά, οι παθήσεις των βρογχολίων καταλήγουν σε άμεσα ή έμμεσα σημεία στη CT υψηλής ευκρίνειας^{2,12}. Τα άμεσα σημεία προέρχονται από την παρουσία των εκκρίσεων των βρογχολίων, την πάχυνση των τοιχωμάτων τους ή την περιβρογχολική φλεγμονή. Άμεσα σημεία αποτελούν τα κεντρολοβιακά οζίδια, οι διακλαδιζόμενες σε σχήμα Υ κεντρολοβιαδικές σκιάσεις (tree-in-bud) και περιστασιακά οι μικρές κεντρολοβιαδικές διαυγάσεις λόγω βρογχολεκτασιών. Οι κεντρολοβιαδικές σκιάσεις αναγνωρίζονται επειδή εντοπίζονται 3mm ή περισσότερο από την περιφέρεια του δευτεροπαθούς λοβίου, δηλαδή από τα μεσολόβια διαφραγμάτια, τον υπεζωκότα και τα μεγάλα πνευμονικά αγγεία. Τα έμμεσα σημεία περιλαμβάνουν περιοχές μειωμένης ακτινοσκοπικότητας και αγγείωσης (εικόνα μωσαϊκού) στις εισπνευστικές λήψεις και περιοχές παγίδευσης αέρα στις τελοεκπνευστικές λήψεις¹⁴. Τα κεντρολοβιαδικά οζίδια απεικονίζονται σε αρκετές μορφές βρογχολίτιδας, περιλαμβανομένης της λοιμώδους, της οξείας μη λοιμώδους (π.χ. από εισρόφηση), της αναπνευστικής, της αδενωματούδους και της διάχυτης πανβρογχολίτιδας. Είναι επίσης συνήθη στην κυτταρική βρογχολίτιδα στο πλαίσιο πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας. Το πρότυπο tree-in-bud απαντάται συχνότερα στη λοιμώδη βρογχολίτιδα. Η εικόνα μωσαϊκού και η παγίδευση αέρα στις εκπνευστικές λήψεις είναι χαρακτηριστικά της αποφρακτικής (συμπιεστικής) βρογχολίτιδας¹⁴.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΩΝ

1. Συμπιεστική βρογχιολίτιδα (αποφρακτική βρογχιολίτιδα)

Η αρχική περιγραφή της «αποφρακτικής βρογχιολίτιδας» από τον Wilhelm Lange το 1901 αφορούσε σε δύο ασθενείς με αυτό που τώρα ορίζεται ως «κρυπτογενής οργανοποιός πνευμονία». Το 1973 οι Gosink και συνεργάτες χρησιμοποίησαν τον όρο «αποφρακτική βρογχιολίτιδα» σε μία ετερογενή ομάδα ασθενών μερικοί από τους οποίους είχαν υποβλεννογόνο και περιβρογχολική ίνωση με αποτέλεσμα εξωγενή στένωση και απόφραξη του αυλού των βρογχολίων που αναφέρεται ως συμπιεστική βρογχιολίτιδα. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που περιγράφησαν από αυτούς πιθανόν να είχαν κρυπτογενή οργανοποιό πνευμονία. Στα επόμενα χρόνια, ο όρος «αποφρακτική βρογχιολίτιδα» έχει χρησιμοποιηθεί σε ποικίλες άσχετες μεταξύ τους κλινικοπαθολογοανατομικές καταστάσεις. Παθολογοανατομικά, η συμπιεστική βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται από ένα διακριτό πρότυπο υποβλεννογονίας και περιβρογχολικής ίνωσης με τελική κατάληξη την πλήρη ουλοποίηση του αυλού των βρογχολίων. Η ινωτική φλεγμονώδης διεργασία περιβάλλει παρά πληροί τον αυλό, με αποτέλεσμα την εξωτερική συμπίεση και απόφραξη του αεραγωγού⁷. Οι περιοχές της ίνωσης είναι εμβλωματικές και υποτυπώδεις, ακόμη και στους βαρέως πάσχοντες, οπότε η διάγνωση μπορεί να χαθεί σε ανεπαρκή δειγματοληψία των βλαβών, καθιστώντας αναγκαία την ανοικτή βιοψία πνεύμονα¹⁵ όταν απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση. Συμπιεστική βρογχιολίτιδα μπορεί να επέλθει από πολλές αιτίες, όπως τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα¹⁶ (τα συνηθέστερα), λοιμώξεις, εισπνοή ερεθιστικών ουσιών, χρόνια πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, φάρμακα, μεταμοσχεύσεις οργάνων και πολλές άλλες ή περιστασιακά να είναι ιδιοπαθής (κρυπτογενής) (Πίνακας 2). Οι ενδείξεις για κάποιους από αυτούς τους συσχετισμούς είναι σχετικά πενιχρές και συνίστανται σε παρουσιάσεις περιστατικών ή μικρές σειρές ασθενών. Είναι πιθανό ότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί ποικίλουν ανάλογα με την αιτία ή την υποκείμενη νόσο που σχετίζεται με τη συμπιεστική βρογχιολίτιδα. Εντούτοις, ποικίλοι παθογόνοι παράγοντες μπορούν εν τέλει να οδηγήσουν σε παρόμοια ιστοπαθολογική βλάβη. Η συμπιεστική βρογχιολίτιδα που σχετίζεται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα^{15,17} συμβαίνει κυρίως σε γυναίκες στην 5^η με 6^η δεκαετία της ζωής τους. Οι περισσότερες έχουν από μακρόν ρευματοειδή αρθρίτιδα, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις οι πνευμονικές ανωμαλίες προηγούνται των

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Καταστάσεις που σχετίζονται με συμπιεστική βρογχιολίτιδα

Μεταλοιμώξεις

Ιοί (κυρίως αδενοϊός και αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, ιός γρίπης, parainfluenza), Μυκόπλασμα, Πνευμονοκύστη

Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjögren, ηωσινοφιλική περιτονίτιδα, περιστασιακά συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, σκληρόδερμα, πολυμυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα

Βλάβη από εισπνοή

Διοξειδίο του αζώτου (πνεύμονας του εργάτη σε σιλό), διοξείδιο του θείου, αμμωνία, χλωρίνη, φωσγένιο, εισπνοή καπνού, αιωρούμενης στάχτης, πτητικών αρωματικών συστατικών (εργάτες παραγωγής popcorn)

Δέκτες αλλομοσχέυματος

Μεταμόσχευση πνεύμονα, καρδιάς-πνεύμονα και βλαστικών κυττάρων

Φάρμακα

Πενικιλλαμίνη, χρυσός, κοκαΐνη, λομουστίνη, κα.

Προσλαμβανόμενες τοξίνες

Sauropus androgynus (θάμνος που χρησιμοποιείται για απώλεια βάρους στη ΝΑ Ασία)

Διάφορα

Χρόνια πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, πολλαπλά μικροκαρκινοειδή, ελκώδης κολίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, χρόνιο άσθμα, διάχυτη νευροενδοκρινική υπερπλασία, παρανεοπλασματική πέμφιγα

Κρυπτογενής (ιδιοπαθής)

Σπάνια, συνήθως σε ηλικιωμένες γυναίκες

συστηματικών εκδηλώσεων. Αν και οι αρχικές αναφορές της συμπιεστικής βρογχιολίτιδας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα χαρακτηρίζονταν από ταχέως προοιούσα πορεία που ήταν συχνά θανατηφόρος, πιο πρόσφατα, έγινε φανερό ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια στην ταχύτητα της διεργασίας, με ένα αριθμό ασθενών να επιδεινώνεται βραδέως. Μικροί βαθμοί συμπιεστικής βρογχιολίτιδας είναι πιθανόν παρόντες και υποκλινικοί σε πολλούς ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η θεραπεία με πενικιλλαμίνη έχει ενοχοποιηθεί ως δυνητικός αιτιολογικός παράγοντας σε μερικούς ασθενείς. Η συμπιεστική βρογχιολίτιδα με απόφραξη της ροής του αέρα είναι γνωστό ότι επιπλέκει ποικίλες πνευμονικές λοιμώξεις και καταστάσεις εισπνοής ερεθιστικών ουσιών. Οι ιογενείς λοιμώξεις, ιδιαίτερα της παιδικής ηλικίας από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και τον αδενοϊό, έχουν ενοχοποιηθεί συχνότερα. Μία μακρο-

πρόθεσμη επιπλοκή της μεταλοιμώδους συμπιεστικής βρογχιολίτιδας της παιδικής ηλικίας είναι η ανάπτυξη του συνδρόμου Swyer-James (ή MacLeod's σύνδρομο). Η συμπιεστική βρογχιολίτιδα μετά εισπνοή τοξικών ουσιών, π.χ. αμμωνία, παρουσιάζεται με βήχα και αυξανόμενη δύσπνοια που εμφανίζονται ημέρες έως εβδομάδες μετά την ανάρρωση από την οξεία έκθεση. Οι ασθενείς με αλλογενετικές ή αυτόλογες μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών, μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων ή μεταμόσχευση πνεύμονα μπορεί να αναπτύξουν συμπιεστική βρογχιολίτιδα ως φαινόμενο χρόνιας απόρριψης. Αυτό το πρόβλημα αποτελεί μείζονα απειλή στη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε αυτούς τους δέκτες μοσχεύματος και μπορεί να προσβάλλει έως το 65% των ασθενών στα 5 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα¹⁸⁻²⁰. Η συμπιεστική βρογχιολίτιδα είναι η κύρια αιτία όψιμου θανάτου μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν παραγωγικό βήχα, δύσπνοια στην κόπωση με προϋούσα επιδείνωση και μη αναστρέψιμη απόφραξη της ροής του αέρα με μέτρια μόνον μείωση της διαχυτικής ικανότητας. Αρτηριακή υποξαιμία και υποκαπνία είναι σχεδόν πάντα παρούσες. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης της συμπιεστικής βρογχιολίτιδας στους μεταμοσχευθέντες με διαβρογχική βιοψία πνεύμονα είναι προβληματική λόγω της εμβολωματικής κατανομής των βλαβών και των δυσκολιών στη λήψη επαρκών δειγμάτων των βρογχιολίων. Επομένως, το φαινόμενο της προοδευτικής απόφραξης των αεραγωγών στους μεταμοσχευθέντες καλείται «σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας», μία κλινική διάγνωση, και ορίζεται φυσιολογικά από την πτώση της τιμής του FEV₁ κατά 20% ή περισσότερο κάτω από μία σταθερή τιμή αναφοράς.

Παθοφυσιολογία του συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδας - Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS)^{21,22}

Το σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας πιθανόν οφείλεται σε μία πρωταρχική προσβολή (βλάβη από ισχαιμία -επαναιμάτωση, οξεία απόρριψη, λοίμωξη, εισρόφηση, κ.α.) του επιθηλίου των αεραγωγών, η οποία μπορεί να είναι μεμονωμένη και βαριά ή επαναλαμβανόμενη και λιγότερο σοβαρή, ανοσολογική (μέσω HLA αντισωμάτων) ή μη ανοσολογική (φυσική και επίκτητη ανοσιακή απόκριση). Αυτή η προσβολή διεγείρει τα δενδριτικά κύτταρα στο επιθήλιο, έλκοντας περισσότερα φλεγμονώδη κύτταρα (αρχικά λεμφοκύτταρα) οδηγώντας σε καταστροφή και φλεγμονή του επιθηλίου, με επακόλουθη παραγωγή χυμοκινών και κυτταροκινών

από το επιθήλιο, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα (IL-1, -2, -4, -6, -8, -10, -12, -13, κ.α.). Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα αυξάνουν περαιτέρω την επιθηλιακή καταστροφή μέσω της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου και μεταλλοπρωτεϊνών. Μετά από μία αρχική φλεγμονώδη φάση, εμφανίζεται η ανοπολλαπλασιαστική φάση, που οδηγείται από πολυάριθμους αυξητικούς παράγοντες (PDGF, IGF, FGF, TGF- β , ET-1, κ.α.) και καταλήγει στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και των ινοβλαστών (μυοϊνοβλάστες) και τελικά στην εναπόθεση κολλαγόνου και τις τυπικές ινώδεις αποφρακτικές βλάβες των αεραγωγών. Αν και αρχικά θεωρούνταν ότι το BOS χαρακτηρίζεται από κυρίαρχη ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών με διέγερση της IL-8 των αεραγωγών, γίνεται σαφές ότι τουλάχιστον δύο διαφορετικοί φαινότυποι του BOS μπορούν να διακριθούν, βάσει των αποτελεσμάτων από τη χρήση αζιθρομυκίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας ασθενών με BOS. Η χρόνια δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος παρουσιάζεται ως ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών, αρχίζει μάλλον πρώιμα μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα και χαρακτηρίζεται από αύξηση της τιμής του FEV₁ κατά τη θεραπεία με αζιθρομυκίνη²³, ενώ ο άλλος φαινότυπος στερείται της ουδετεροφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών, αρχίζει όψιμα μετά τη μεταμόσχευση και δεν ανταποκρίνεται στην αζιθρομυκίνη. Κατά συνέπεια, ο πρώτος φαινότυπος δεν μπορεί πλέον να θεωρείται ως BOS, καθώς το BOS ορίζεται ως μία εν πολλοίς μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Έχει επομένως προταθεί η μετονομασία αυτού του φαινότυπου ως ουδετεροφιλική αναστρέψιμη δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος (neutrophilic reversible allograft dysfunction, NRAD), ενώ ο δεύτερος φαινότυπος αντιπροσωπεύει αληθώς το BOS [ή fibrotic BOS (fBOS)] (Πίνακας3).

Άλλες αιτίες

Άλλες αιτίες και σχετιζόμενες καταστάσεις με τη συμπιεστική βρογχιολίτιδα περιλαμβάνουν τη διάχυτη νευροενδοκρινική υπερπλασία²⁴ ή τα πολλαπλά μικροκαρκινοειδή²⁵, την παρανεοπλασματική πέμφιγα²⁶, τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου²⁷, τη λήψη ωμού *Sauropus androgynus*²⁸ (χορταρικό με αναφερόμενες ιδιότητες ελέγχου του σωματικού βάρους) ως και τη θεραπεία με χρυσό και πενικιλλαμίνη²⁹. Υπάρχουν πιθανόν πολλαπλοί μηχανισμοί μέσω των οποίων επέρχεται η βλάβη της συμπιεστικής βρογχιολίτιδας. Για παράδειγμα, η συμπιεστική βρογχιολίτιδα που εμφανίζεται στους ασθενείς με παρανεοπλασματική πέμφιγα εμπλέκει την εναπόθεση IgG αυτοαντισωμάτων στην επιφάνεια των βρογχικών

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Χαρακτηριστικά των δύο φαινοτύπων του BOS.

	Ουδετεροφιλική αναστρέψιμη δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος (NRAD)	Ινοπολλαπλασιαστική BOS (fBOS)
BAL	Αυξημένα ουδετερόφιλα (>15%)	Ουδετερόφιλα <15%
Κλινική εικόνα	Παχείς μη μουσικοί, αυξημένη παραγωγή πτυέλων	Απουσία μη μουσικών και απόχρεμψη
Χρόνος έναρξης	Νωρίς μετά τη μεταμόσχευση (<1 έτος)	Αργότερα (>1 έτος)
Πρόοδος	Βραδεία (αρκετά έτη)	Ταχεία (<6-12 μήνες)
Ιστολογία	Φλεγμονώδης, καταλήγει σε ίνωση	Καθαρή ίνωση (?)
Απεικόνιση	Πάχυνση τοιχώματος βρόγχων, βύσματα βλέννης, βρογχεκτασίες	Παγίδευση αέρα, πύκνωση
Επίδραση της αζιθρομυκίνης	Βελτίωση του FEV1 (αναστρέψιμη βλάβη)	Χωρίς επίδραση στον FEV1 (μη αναστρέψιμη βλάβη)

επιθηλιακών κυττάρων και λύση της ακανθώδους στιβάδας³⁰. Όταν η συμπιεστική βρογχιολίτιδα εμφανίζεται χωρίς αναγνωρίσιμη αιτία, αναφέρεται ως κρυπτογενής συμπιεστική βρογχιολίτιδα³¹. Είναι σπάνια και συμβαίνει κυρίως στις γυναίκες. Οι ασθενείς με συμπιεστική βρογχιολίτιδα παρουσιάζονται με επίμονο βήχα και επιδεινούμενη δύσπνοια. Σε μερικούς ασθενείς κατά την ακρόαση των πνευμόνων ακούγονται εισπνευστικοί μη μουσικοί ρόγχοι στις βάσεις. Οι λειτουργικές εκδηλώσεις της συμπιεστικής βρογχιολίτιδας³² είναι αυτές της απόφραξης της ροής του αέρα και της παγίδευσης αέρα όπως καταδεικνύονται από τη μείωση της τιμής του FEV₁ και την αύξηση του RV και του λόγου RV προς TLC. Η ολική πνευμονική χωρητικότητα είναι συχνά φυσιολογική μέχρι τα τελικά στάδια της νόσου. Η διαχυτική ικανότητα είναι συνήθως μειωμένη και δεν υπάρχει σημαντική ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή³³. Η ακτινογραφία θώρακα σε ασθενείς με συμπιεστική βρογχιολίτιδα καταδεικνύει φυσιολογικά ευρήματα ή μη ειδικές ανωμαλίες περιλαμβανομένης της περιφερικής εξάλειψης της αγγείωσης και ποικίλων βαθμών υπερδιάτασης, με αποτέλεσμα την επιπέδωση του διαφράγματος και την αύξηση του οπισθοστερνικού χώρου. Εάν είναι διαθέσιμες ακτινογραφίες στη διάρκεια του χρόνου, μπορεί να εκτιμηθεί η προσοδευτική αύξηση του όγκου των πνευμόνων. Επικουρικά ευρήματα περιστασιακά περιλαμβάνουν ενίσχυση της απεικόνισης των βρόγχων, βρογχεκτασίες και οζώδεις και δικτυο-οζώδεις σκιάσεις. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας καταδεικνύει σαφώς περιγεγραμμένες περιοχές εν είδη μωσαϊκού (πολυλοβιδιακές) με μειωμένη ακτινοσκοπικότητα και αγγείωση, ανακατανομή της αιματικής ροής σε φυσιολογικές περιοχές, στοιχεία παγίδευσης αέρα (ενισχυμένα στις εκπνευστικές λήψεις), περιφερικές κυλινδρικές βρογχε-

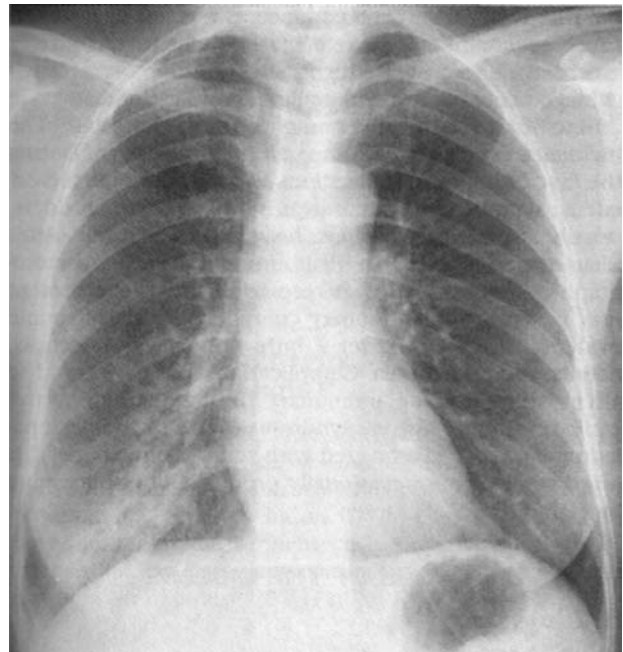
κτασίες και πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων¹⁵. Η παγίδευση αέρα μπορεί να θεωρηθεί παθολογική όταν αφορά περισσότερο από το 25% του συνολικού όγκου του πνεύμονα και δεν περιορίζεται στο κορυφαίο τμήμα του κάτω λοβού ή την κορυφή της γλωσσίδας. Αν και αυτά τα ευρήματα της HRCT δεν είναι ειδικά για τη συμπιεστική βρογχιολίτιδα, αυτός ο συνδυασμός χαρακτηριστικών μπορεί να είναι διαγνωστικός στο κατάλληλο κλινικό υπόβαθρο¹². Τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά της εικόνας μωσαϊκού στην ακτινοσκοπικότητα του πνεύμονα μπορούν να οφείλονται σε πνευμονική αγγειακή νόσο και διάχυτη παρεγχυματική νόσο καθώς και σε νόσο των μικρών αεραγωγών. Η εκπνευστική απεικόνιση στη HRCT και η ενίσχυση με σκιαγραφικό της αγγείωσης μπορούν να διακρίνουν αυτές τις διαφορετικές διαγνωστικές πιθανότητες¹³. Επιπρόσθετα χαρακτηριστικά μπορεί να εμφανίζονται στη HRCT της συμπιεστικής βρογχιολίτιδας ανάλογα με την υποκείμενη αιτία.

2. Οξεία λοιμώδης βρογχιολίτιδα

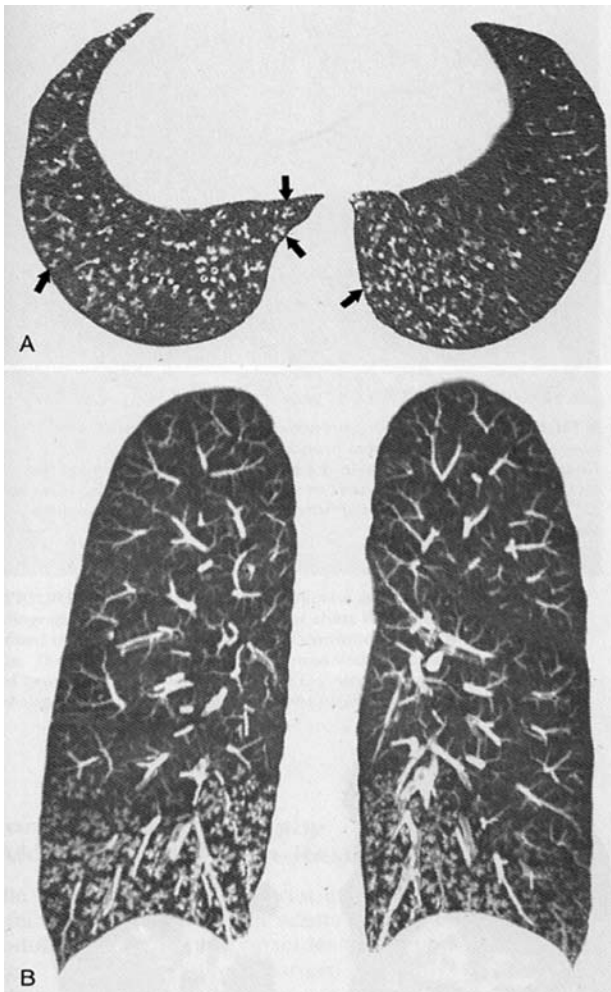
Η λοίμωξη είναι η συνηθέστερη αιτία οξείας βρογχιολίτιδας αν και τα λοιμώδη αίτια είναι συχνότερα στα παιδιά από ό,τι στους ενήλικες³⁴. Οι συνήθεις παράγοντες περιλαμβάνουν τους ιούς και το *Mycoplasma pneumoniae* – οργανισμοί με προδιάθεση να προσβάλλουν τα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού· εντούτοις, στα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες και άλλοι βακτηριακοί παράγοντες (π.χ. *Legionella*, *Chlamydia*)^{35,36} καθώς και μύκητες (ιδιαίτερα ο *Aspergillus* στους ανοσοκατασταμένους) έχουν ταυτοποιηθεί. Η βρογχιολίτιδα είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη με πλήρη αποκατάσταση σε διάστημα ημερών ή εβδομάδων³⁷. Η βρογχιολίτιδα στη βρεφική ηλικία έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο

συριγμού, βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και εμφάνισης άσθματος της πρώιμης παιδικής ηλικίας³⁸, αλλά άμεση σύνδεση με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια δεν έχει βρεθεί. Οι ιστολογικές μελέτες της οξείας λοιμώδους βρογχολίτιδας καταδεικνύουν έντονη οξεία ή χρόνια φλεγμονή των μικρών βρογχιολίων με παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων, κυρίως ουδετερόφιλων, στα τοιχώματα αυτών. Μπορεί να συνυπάρχει οίδημα καθώς και φλεγμονώδες εξίδρωμα και βλέννη στον αυλό των βρογχιολίων^{39,40}. Αυτά τα ιστολογικά ευρήματα ευθύνονται για την εμφάνιση των κεντρολοβιδιακών οζιδίων και του προτύπου tree-in-bud στη HRCT. Νέκρωση και απόπτωση του επιθηλίου των βρογχιολίων μπορεί να συμβεί στις σοβαρές περιπτώσεις⁴¹. Βιοψία σπάνια απαιτείται για τη διάγνωση της λοιμώδους βρογχολίτιδας. Η οξεία βρογχολίτιδα είναι η συχνότερη νόσος του αναπνευστικού κατά το πρώτο έτος ζωής και εμφανίζεται με επιδημική μορφή το χειμώνα. Στα παιδιά, η συνήθης παρουσίαση είναι μία οξεία «γριππώδης» συνδρομή με ήπια καταρροή και πταρμούς κατά τους χειμερινούς μήνες. Αρκετές ημέρες αργότερα αναπτύσσονται βήχας, δύσπνοια, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, πυρετός, ρινίτιδα, εισολκή του θωρακικού τοιχώματος, εκπνευστικοί συρρίκτοντες και σε σοβαρές περιπτώσεις, κυάνωση. Η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι ασυνήθης. Η κλινική παρουσίαση της λοιμώδους βρογχολίτιδας στους ενήλικες δεν είναι σαφώς προσδιορισμένη και δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ένα ιστορικό νόσου του ανώτερου αναπνευστικού που προηγείται της έναρξης δύσπνοιας στην κόπωση, βήχα, ταχύπνοιας, πυρετού και συριγμού⁴². Επειδή οι μικροί αεραγωγοί στους ενήλικες συνεισφέρουν ελάχιστα στη συνολική πνευμονική αντίσταση, η οξεία λοιμώδης βρογχολίτιδα στερείται των σοβαρών συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν τη βρογχολίτιδα των βρεφών. Η ιλαρά, ο έρπης ζωστήρας και ο κοκκύτης αναφέρεται ότι προκαλούν αποφρακτική βρογχολίτιδα στους ενήλικες. Ορισμένοι ενήλικες αναπτύσσουν μία οξεία ή υποξεία διάχυτη αποφρακτική συνδρομή που περιστασιακά είναι θανατηφόρα. Οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας δείχνουν ευρήματα απόφραξης των αεραγωγών. Το ακτινολογικό πρότυπο της οξείας βρογχολίτιδας ποικίλει. Η ακτινογραφία θώρακα τυπικά καταδεικνύει υπερδιάταση (λόγω της μερικής απόφραξης των μικρών αεραγωγών). Μερικές φορές απεικονίζονται μικρο-οζίδια, γραμμοειδείς σκιάσεις, εμβολωματικές τύπου θολής υάλου σκιάσεις και ατελεκτασία. Τα ακτινολογικά ευρήματα της οξείας βρογχολίτιδας στα βρέφη και τα παιδιά συνίστανται σε πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων και περιβρογχικές περιοχές πύκνωσης ενώ στους ενήλικες⁴³ συνίστανται σε

αμφοτερόπλευρο οζώδες ή δικτυο-οζώδες πρότυπο. Η εξέλιξη σε βρογχοπνευμονία καταλήγει σε εμβολωματικές αμφοτερόπλευρες περιοχές πύκνωσης (Εικόνα 2). Τα χαρακτηριστικά ευρήματα της λοιμώδους βρογχολίτιδας στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας στους ενήλικες περιλαμβάνουν κεντρολοβιδιακά οζίδια και διακλαδιζόμενες σκιάσεις (πρότυπο tree-in-bud). Το πρότυπο tree-in-bud είναι έντονα δηλωτικό της λοίμωξης των μικρών αεραγωγών⁴⁴. Απαντάται συνήθως στη λοιμώδη βρογχολίτιδα, τη βρογχοπνευμονία και την ενδοβρογχική διασπορά της μυκοβακτηριδιακής λοίμωξης. Τα κεντρολοβιδιακά οζίδια και το πρότυπο tree-in-bud της λοιμώδους βρογχολίτιδας τείνουν να είναι καλά περιγεγραμμένα και συνήθως έχουν μία εμβολωματική ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ασύμμετρη κατανομή (Εικόνα 3). Τα οζίδια συνήθως έχουν διάμετρο 2-5mm. Η εξέλιξη σε βρογχοπνευμονία απεικονίζεται ακτινολογικά με οζίδια διαμέτρου 5-10mm στους αεροχώρους και εμβολωματικές λοβιδιακές, υποτμηματικές ή τμηματικές περιοχές σκιάσεων δίκην θολής υάλου ή πύκνωσης. Συνολικά, η θνητότητα της οξείας βρογχολίτιδας είναι μικρότερη από 1%. Σε ένα μικρό τμήμα ασθενών, η αποκατάσταση της οξείας βρογχολίτιδας μπορεί να οδηγήσει σε ινώδη απόφραξη των μικρών αεραγωγών

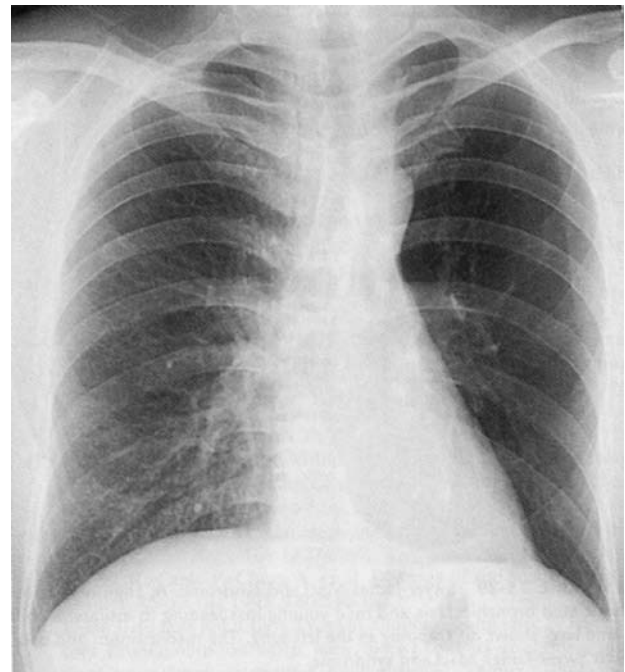


ΕΙΚΟΝΑ 2. Ακτινογραφία θώρακος ασθενούς 48 ετών με βρογχολίτιδα και βρογχοπνευμονία από *Mycoplasma* καταδεικνύει ασαφείς περιγεγραμμένες οζώδεις σκιάσεις και εστίες πύκνωσης στο δεξιό κάτω λοβό.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Πρότυπο tree-in-bud στη λοιμώδη βρογχιολίτιδα. Α. CT υψηλής ευκρίνειας. Β. Στεφανιαία μέγιστης έντασης προβολή.

με αποτέλεσμα το χρόνια περιορισμό της ροής, δηλ. σε συμπίεστική βρογχιολίτιδα. Αυτό το φαινόμενο απαντάται συχνότερα μετά λοίμωξη από αδενοϊό, αλλά επίσης μετά από ιλαρά, κοκκύτη, μυκόπλασμα, γρίπη τύπου Α και άλλες λοιμώξεις. Σε μερικές τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να απεικονίζεται ετερόπλευρος υπερδιαυγαστικός πνεύμονας και/ή συνδυασμός γεωγραφικής υπερδιαυγαστικότητας (λόγω παγίδευσης αέρα), κεντρικών βρογχεκτασιών και ελαττωμένης αγγείωσης (σύνδρομο Swyer-James)⁴⁵ (Εικόνα 4). Αρχικά η διαταραχή θεωρήθηκε ότι περιορίζεται στον ένα πνεύμονα και σε έναν λοβό, αλλά η άφιξη της CT κατέστησε αυξανόμενα φανερό ότι η αμφοτερόπλευρη προσβολή είναι ο κανόνας παρά η εξαίρεση⁴⁶ (Εικόνα 5).



ΕΙΚΟΝΑ 4. Ακτινογραφία θώρακα ασυμπτωματικού ασθενούς 40 ετών με σύνδρομο Swyer-James-MacLeod δείχνει υπερδιαυγαστικότητα και μειωμένη αγγείωση του αριστερού πνεύμονα, με μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τα αριστερά, λόγω υποπλαστικού μειωμένου όγκου αριστερού πνεύμονα.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Η HRCT του θώρακα καταδεικνύει ασύμμετρη εμβολωματική παγίδευση αέρα στους πνευμονικούς λοβούς με μειωμένη αγγείωση στους πνεύμονες αμφοτερόπλευρα από το σύνδρομο Swyer-James-MacLeod.

3. Διάχυτη πανβρογχιολίτιδα

Η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα είναι μία διακριτή χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αναπνευστικών βρογχιολίων και των γειτονικών κυψελίδων καθώς και των παραρρινίων

κόλπων. Ιστολογικά, όλα τα στρώματα των τοιχωμάτων των αναπνευστικών βρογχιολίων προσβάλλονται (πανβρογχιολίτιδα). Είναι νόσος αγνώστου αιτιολογίας και παθογένεσης, εν πολλοίς περιορισμένη στην Ιαπωνία αλλά επίσης αναφερόμενη στην Κίνα και την Κορέα. Πολύ λίγες αναφορές περιστατικών σε λευκούς των Ηνωμένων Πολιτειών υπάρχουν στη βιβλιογραφία⁴⁷. Έχει περιγραφεί μία οικογενής προδιάθεση με σημαντική αύξηση του HLA-Bw54⁴⁸ (63% συχνότητα). Το γενετικό και εθνικό υπόβαθρο που παρατηρείται σε αυτό το μοναδικό σύνδρομο πιθανόν να εξηγείται στη βάση του HLA-Bw54 ή του σχετιζόμενου απλότυπου που περιορίζονται κυρίως σε μερικές ασιατικές φυλές. Το HLA-Bw54 σχετίζεται με αύξηση κατά 13,3 φορές του κινδύνου για διάχυτη πανβρογχιολίτιδα. Το HLA-Bw54 είναι επίσης χρήσιμος δείκτης στη διαφορική διάγνωση της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας, καθώς η συχνότητα αυτού του απλότυπου στο γενικό πληθυσμό είναι πολύ χαμηλή (11,8%). Περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι επίσης σημαντικοί, καθώς η διαταραχή είναι πολύ σπάνια σε άτομα ασιατικής φυλής που ζουν στο εξωτερικό. Η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα είναι περισσότερο διαδεδομένη στους άνδρες, με λόγο ανδρών: γυναικών 2:1. Η υψηλότερη επίπτωση εμφανίζεται στην 4^η έως 7^η δεκαετία, με μέση ηλικία τα 50 έτη κατά την παρουσία της. Το κάπνισμα ή η επαγγελματική έκθεση δεν φαίνεται να αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες. Τα συνήθη συμπτώματα κατά την παρουσίαση είναι ο χρόνιος βήχας, η αποβολή άφθονων πυωδών εκκρίσεων και η δύσπνοια στην κόπωση. Η πλειονότητα των ασθενών (75%-100%) αιτιώνται επίσης χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, κάτι που θέτει την υπόνοια ύπαρξης υποκείμενης ανωμαλίας της κροσσωτής λειτουργίας. Τα συμπτώματα της παραρρινοκολπίτιδας συχνά προηγούνται των θωρακικών συμπτωμάτων αρκετά έτη ή δεκαετίες. Κατά την ακρόαση του θώρακα διαπιστώνεται μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα μαζί με παχείς μη μουσικούς ή συρρίκτοντες ρόγχους. Η πληκτροδακτυλία δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας είναι χαρακτηριστικά και περιλαμβάνουν τη βρογχιολοκεντρική διήθηση με λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και αφρώδη ιστιοκύτταρα στα τοιχώματα των αναπνευστικών βρογχιολίων, των κυψελιδικών πόρων και σε μικρότερη έκταση των γειτονικών κυψελίδων⁴⁹. Ενδοαυλικές συναθροίσεις ουδετερόφιλων και βλέννης μπορεί να κυριαρχούν. Η οργάνωση των ενδοαυλικών εξιδρωμάτων μπορεί να σχηματίσει πολυποδοειδή βύσματα. Επιπλέον, έχει ανευρεθεί σημαντική αύξηση του αριθμού των δενδριτικών κυττάρων τόσο στο επιθήλιο όσο και στους υποβλεννογόγιους ιστούς των βρογχιολίων

ασθενών με διάχυτη πανβρογχιολίτιδα. Η ανάλυση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος αποκαλύπτει σημαντική ουδετεροφιλία, μειωμένο λόγο CD4/CD8, αύξηση στον απόλυτο αριθμό των CD8+HLA-DR+ κυττάρων και των CD3+gammadelta+ κυττάρων. Η IL-8, το λευκοτριένιο B4⁵⁰ και οι defensins αναφέρονται να είναι παρόντα σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο υγρό του εκπλύματος. Η προχωρημένη νόσος εκδηλώνεται με δευτεροπαθή διάταση των εγγύς μικρών βρόγχων. Αν και αυτό το πρότυπο βρογχιολίτιδας είναι χαρακτηριστικό της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας, σχεδόν ταυτόσημες αλλαγές έχουν περιγραφεί σε ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων των αεραγωγών περιλαμβανομένων των βρογχεκτασιών και της βρογχιολίτιδας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το πιο χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας είναι η εμμένουσα, σημαντική αύξηση των τίτλων ψυχοσυσκολλητινών του αίματος, ενώ οι τίτλοι των αντισωμάτων για το μυκόπλασμα είναι αρνητικοί. Λευκοκυττάρωση και αυξημένη ταχύτητα καθίζησης είναι συχνά. Ο ρευματοειδής παράγοντας και το Ca 19-9 του ορού μπορεί να είναι αυξημένα. Τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών είναι συνήθως φυσιολογικά. Στα αρχικά στάδια της νόσου, τα πτύελα γενικά εμφανίζουν φυσιολογική χλωρίδα. Ακολουθεί λοίμωξη και/ή αποικισμός των αεραγωγών με *H. influenza*, και περιστασιακά με *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ή *Staphylococcus aureus*. Τελικά επέρχεται αποικισμός με *Pseudomonas aeruginosa*, που φαίνεται να επιταχύνει τη διεργασία καταστροφής. Οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας γενικά δείχνουν σημαντική αποφρακτική διαταραχή, με τουλάχιστον τρεις από τις εξής τέσσερις ανωμαλίες: FEV₁/FVC κάτω από 70%, FVC κάτω από 80% της προβλεπόμενης τιμής, RV πάνω από 150% της προβλεπόμενης τιμής με παράλληλη διαταραχή των αερίων αίματος με PO₂ κάτω από 80 mmHg, με ή χωρίς υπερκαπνία. Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να απαντάται επιπρόσθετα ήπιος ή μέτριος περιορισμός. Η διαχυτική ικανότητα είναι ελαττωμένη σε ποικίλο βαθμό. Γενικά, οι ασθενείς με διάχυτη πανβρογχιολίτιδα εμφανίζουν μικρότερη απάντηση στη βρογχοδιαστολή από τους ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Στην ακτινογραφία θώρακα, η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται από διάχυτες μικρές (διαμέτρου έως 5mm) ασαφώς περιγεγραμμένες οζώδεις σκιάσεις με συμμετρική κατανομή κυρίως στις πνευμονικές βάσεις. Εναλλακτικά, μπορεί να είναι ορατό ένα δικτυο-οζώδες πρότυπο. Ήπια έως μέτρια υπερδιάταση μπορεί να απεικονίζεται. Στα τελικά στάδια, μπορεί να φαίνονται τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά των κυλινδρικών και

κυστικών βρογχεκτασιών. Τα ευρήματα στην CT υψηλής ευκρίνειας είναι αρκετά χαρακτηριστικά αλλά όχι παθολογικά. Περιλαμβάνουν μικρά κεντρολοβιδιακά οζίδια και διακλαδιζόμενες γραμμοειδείς σκιάσεις (πρότυπο tree-in-bud), βρογχολεκτασίες, βρογχεκτασίες, πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων και περιοχές μειωμένης ακτινοσκοπιότητας του παρεγχύματος και αγγείωσης⁵¹. Συνήθως καταδεικνύεται περιφερική παγίδευση αέρα στις εκπνευστικές λήψεις. Η παρουσία αυτών των ευρημάτων σχετίζεται με το στάδιο της νόσου· αρχική εκδήλωση αποτελούν οι κεντρολοβιδιακές οζώδεις σκιάσεις, ακολουθούμενες από περιφερικές διακλαδιζόμενες σκιάσεις (βρογχιόλια πληρωμένα με εκκρίσεις) που συνδέονται με τα οζίδια και στη συνέχεια από κυστική διάταση των οζιδίων (βρογχολεκτασίες) και τελικά από βρογχεκτασίες. Κυστικές βρογχεκτασίες απαντώνται στο τελικό στάδιο. Η φυσική ιστορία της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας χαρακτηρίζεται από προοδευτική αναπνευστική δυσλειτουργία με υποτροπιάζουσες βακτηριακές επιλοιμώξεις, συχνά με *P. aeruginosa*. Ο αποικισμός με *P. aeruginosa* φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Σε μία μελέτη, η δεκαετής επιβίωση σε όσους μολύνθηκαν με αυτό το μικροοργανισμό ήταν μόλις 12% σε σύγκριση με το 73% αυτών που δεν μολύνθηκαν⁵². Στην προχωρημένη νόσο, οι ασθενείς παρουσιάζουν χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και πνευμονική καρδιά που οδηγούν στο θάνατο.

4. Αναπνευστική βρογχιολίτιδα

Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου επιφέρει σημαντικές αλλαγές στα βρογχιόλια, που κυμαίνονται από δυνητικά αναστρέψιμες φλεγμονώδεις αντιδράσεις έως μόνιμες ουλτωτικές βλάβες. Η αναπνευστική βρογχιολίτιδα είναι μία διακριτή παθολογοανατομική οντότητα, που περιγράφηκε πρώτη φορά από τους Niewoehner και συνεργάτες, με αποκλειστική σχεδόν εμφάνιση στους καπνιστές. Σπάνια η αναπνευστική βρογχιολίτιδα μπορεί να συμβεί σε μη καπνιστές με εισπνοές άλλων ουσιών, ιδιαίτερα σκόνης αμιάντου. Η αναπνευστική βρογχιολίτιδα είναι παρούσα ιστολογικά σε όλους σχεδόν τους καπνιστές και τυπικά δεν σχετίζεται με συμπτώματα ή λειτουργικές διαταραχές. Περιστασιακά, μπορεί να είναι εκτεταμένη με διάχυτες διηθήσεις του πνευμονικού παρεγχύματος και να συνοδεύεται από συμπτώματα και λειτουργικές ενδείξεις πνευμονοπάθειας, σύνδρομο που αναφέρεται ως διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με αναπνευστική βρογχιολίτιδα (RB-ILD)⁵³. Η αναπνευστική βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την ενδοαυλική και περιβρογχιολική συσσώρευση κυψελιδικών μακροφάγων που περιέχουν μία ελαφρά καφεοειδή χρωστική στο κυτ-

ταρόπλάσμα τους (μακροφάγα των καπνιστών). Η χρώση κατά πάσα πιθανότητα αναπαριστά τους μεταβολίτες του καπνού του τσιγάρου. Άλλα συνήθη ευρήματα αποτελούν η ήπια χρόνια φλεγμονή και ίνωση των βρογχιολιδικών τοιχωμάτων, η ήπια περιβρογχιολική φλεγμονώδης διήθηση με μονοκύτταρα και η ήπια περιβρογχιολική ίνωση⁵⁴. Η ένταση της χρώσης των μακροφάγων και της περιβρογχιολικής ίνωσης σχετίζεται με τα πακετο-έτη καπνίσματος. Εξ ορισμού, η αναπνευστική βρογχιολίτιδα δεν σχετίζεται με συμπτώματα, με την εξαίρεση του «βήχα των καπνιστών». Ανευρίσκεται τυχαία σε ιστοτεμάχια πνεύμονα ασυμπτωματικών καπνιστών. Η αναπνευστική βρογχιολίτιδα θεωρείται πιθανή πρόδρομη μορφή της χρόνιας πνευμονοπάθειας των βαρέων καπνιστών. Οι ακτινογραφίες θώρακα είναι συνήθως φυσιολογικές, χωρίς σαφείς ενδείξεις πνευμονικών διηθήσεων ή εμφανείς ανωμαλίες των αεραγωγών. Επειδή οι ασθενείς είναι σχεδόν πάντα καπνιστές, η ακτινογραφία μπορεί να δείχνει ευρήματα εμφυσήματος ή πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων. Δεδομένων των ιστολογικών ευρημάτων, ασαφώς περιγεγραμμένες μικρο-οζώδεις σκιάσεις ή ασαφώς περιγεγραμμένες περιοχές με εικόνα δίκην θολής υάλου μπορεί να φαίνονται σε μερικούς ασθενείς. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας είναι συνήθως φυσιολογική ή παρουσιάζει μόνον κεντρολοβιώδες εμφύσημα. Όταν υπάρχουν ανωμαλίες, τα ευρήματα της CT υψηλής ευκρίνειας αποτελούνται από ασαφώς περιγεγραμμένα κεντρολοβιδιακά μικρο-οζίδια (διαμέτρου 3-5mm) με εικόνα δίκην θολής υάλου παρά πυκνότητα μαλακού ιστού ή εμβλαμματικές αμφοτερόπλευρες σκιάσεις θολής υάλου⁵⁵. Αυτές οι ανωμαλίες μπορεί να είναι διάχυτες αλλά συνήθως αφορούν κυρίως ή αποκλειστικά τους άνω λοβούς (Εικόνα 6). Η κύρια διαφορική διάγνωση της αναπνευστικής βρογχιολίτιδας στη CT υψηλής ευκρίνειας είναι η πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας. Ομοίως, η πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας συνήθως εκδηλώνεται με ασαφώς περιγεγραμμένα κεντρολοβιδιακά οζίδια και σκιάσεις δίκην θολής υάλου, τα οποία μπορεί να είναι διάχυτα αλλά τείνουν να προσβάλλουν κυρίως τα κάτω πνευμονικά πεδία. Άλλη κοινή εκδήλωση της πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας είναι η παρουσία εστιακής παγίδευσης αέρα, συχνά περιοριζόμενης στα δευτεροπαθή πνευμονικά λόβια. Η επικράτηση των κεντρολοβιδιακών οζιδίων στους άνω λοβούς σε συνδυασμό με παρουσία εμφυσήματος προκρίνουν τη διάγνωση της αναπνευστικής βρογχιολίτιδας η διάχυτη παρεγχυματική προσβολή με περιοχές παγίδευσης αέρα στο επίπεδο των λοβιδίων προκρίνει την πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας. Εντούτοις, σημαντικότερο είναι το κλινικό ιστορικό πιθανής



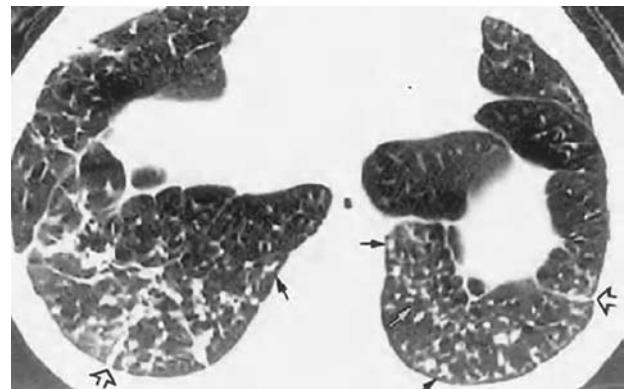
ΕΙΚΟΝΑ 6. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας καταδεικνύει διάχυτα, ασαφώς περιγεγραμμένα κεντρολοβιαδικά οζίδια (βέλη). Στην οξεία αναπνευστική βρογχιολίτιδα οι οζώδεις σκιάσεις τείνουν να είναι περισσότερο ασαφώς περιγεγραμμένες από τη χρόνια βρογχιολίτιδα, όπου οι κεντρολοβιαδικές οζώδεις σκιάσεις και οι διακλαδιζόμενες σωληνοειδείς σκιάσεις τείνουν να είναι καλύτερα περιγεγραμμένες.

έκθεσης σε οργανική σκόνη και το ιστορικό καπνίσματος. Οι καπνιστές εμφανίζουν μικρότερο επιπολασμό πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας από τους μη καπνιστές. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα παρουσιάζει αυξημένο αριθμό κυττάρων σε σύγκριση με τους μάρτυρες καπνιστές. Ο αυξημένος αριθμός κυττάρων οφείλεται στην αύξηση των μακροφάγων και σε μικρότερο βαθμό των λεμφοκυττάρων. Η διάγνωση συνήθως επιβεβαιώνεται με τη χειρουργική βιοψία που καταδεικνύει τα χαρακτηριστικά κεχρωσμένα μακροφάγα. Υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ της RB-ILD και της αποφολιωτικής διάμεσης πνευμονίας (DIP). Μερικοί συγγραφείς προτείνουν ότι η RB-ILD είναι πρόδρομη μορφή της DIP ή λιγότερο σοβαρή μορφή της ίδιας βασικής βλάβης⁵⁶.

5. Αδενωματώδης βρογχιολίτιδα

Η αδενωματώδης βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την παρουσία υπερπλαστικών λεμφικών αδένων με αντιδραστικά βλαστικά κέντρα που κατανομούνται κατά μήκος των βρογχοαγγειακών δεματίων (στα τοιχώματα των βρογχιολίων και σε κάποιο βαθμό στους βρόγχους, τα μεσολόβια διαφραγματία και τον υπεζωκότα). Αναπαριστά λεμφοειδή υπερπλασία σε απάντηση σε εξωγενές ανοσιακό ερέθισμα ή τροποποιημένη συστηματική ανοσιακή απάντηση. Έχει περιγραφεί με την πρωτοπαθή πνευμονική λεμφική υπερπλασία ή ως δευτεροπαθές εύρημα σε ασθενείς με βρογχεκτασίες των κεντρικών

μεγάλων αεραγωγών, αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα⁵⁷ (ιδιαίτερα ρευματοειδή αρθρίτιδα και σύνδρομο Sjögren), σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας περιλαμβανομένου του AIDS, πνευμονικές λοιμώξεις ή αδιευκρίνιστες αντιδράσεις υπερευαισθησίας⁵⁸. Η αδενωματώδης βρογχιολίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς με κοινή επίκτητη υπογαμμασφαιριναιμία, στους οποίους υπάρχει αυξημένη επίπτωση λεμφοϋπερπλαστικής νόσου. Σε ασθενείς με πρωτοπαθή λεμφική υπερπλασία, οι περιβρογχιολικές λεμφικές συναθροίσεις συχνά συνοδεύονται από περιβρογχιολική λεμφοκυτταρική διήθηση στο διάμεσο ιστό και ομοιάζει με τη λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία. Οι περισσότεροι ασθενείς παραπονούνται για βραδέως προοδευτική δύσπνοια στην κόπωση. Ποικίλες ανωμαλίες της πνευμονικής λειτουργίας αναφέρονται, περιλαμβανομένου του αποφρακτικού, περιοριστικού και μικτού προτύπου. Το κύριο εύρημα στην ακτινογραφία θώρακα είναι αμφοτερόπλευρες, μικρο-οζώδεις ή δικτυο-οζώδεις διηθήσεις με προσβολή των ενδοθωρακικών λεμφαδένων. Η ακτινογραφία θώρακα μπορεί ενίοτε να φαίνεται φυσιολογική. Τα κύρια χαρακτηριστικά της αδενωματώδους βρογχιολίτιδας στη HRCT είναι κεντρολοβιαδικά οζίδια διαμέτρου 3-12mm, συνδυασμένα σε ποικίλο βαθμό με περιβρογχιολικά οζίδια και εμβαλωματικές περιοχές με απεικόνιση δίκην θολής υάλου. Τα οζίδια και οι σκιάσεις δίκην θολής υάλου παρουσιάζουν γενικά αμφοτερόπλευρη και διάχυτη κατανομή⁵⁹. Ήπια διάταση των βρόγχων με πάχυνση των τοιχωμάτων τους απαντάται σε ορισμένες περιπτώσεις (Εικόνα 7). Δεν απαντώνται αιμάτωση εν είδη



ΕΙΚΟΝΑ 7. Ασθενής 65 ετών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αδενωματώδη βρογχιολίτιδα. Η CT υψηλής ευκρίνειας στο ύψος των πνευμονικών βάσεων καταδεικνύει πολλαπλά σαφώς περιγεγραμμένα οζίδια με κεντρολοβιαδική κατανομή και κατά τόπους συρρέοντα (λεπτά βέλη). Επίσης απεικονίζεται μέτρια πάχυνση των μεσολόβιων διαφραγματίων (μεγάλα βέλη).

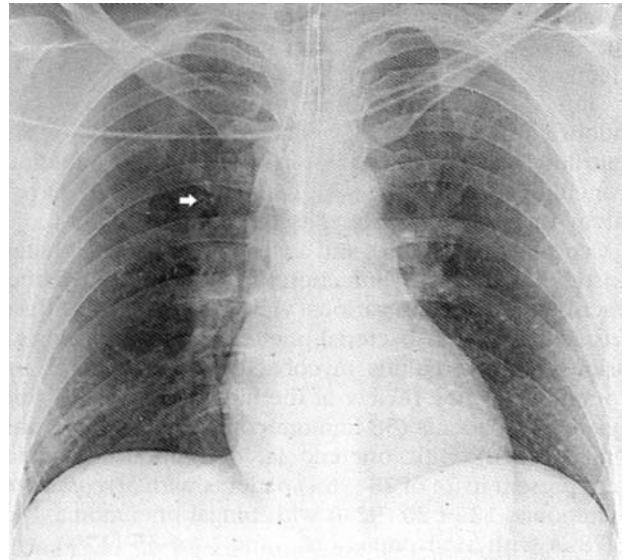
μωσαϊκού, πλευριτικές συλλογές ή περιοχές με εικόνα δίκην μελικυρήθρας.

6. Βρογχολίτιδα από τοξικά αέρια και καπνό

Η εισπνοή καπνού (μικροσκοπικών σωματιδίων), τοξικών αερίων, ατμών ή οργανικού υλικού συνιστά ένα σημαντικό βιομηχανικό και περιβαλλοντικό κίνδυνο σε πολλές καταστάσεις. Η έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε οξεία πνευμονική βλάβη με ήπια ή σοβαρή κλινική νόσηση· η βρογχολίτιδα μπορεί να είναι η κύρια εκδήλωση ή μία μικρή συνιστώσα μίας τέτοιας βλάβης. Ερεθιστικές ουσίες όπως το διοξείδιο του θείου και η αμμωνία επειδή είναι έντονα διαλυτές διαλύονται στο υγρό που επαλείφει τους ανώτερους αεραγωγούς, προκαλώντας βλάβη κυρίως εκεί. Λιγότερο διαλυτά αέρια όπως το διοξείδιο του αζώτου και το φωσγένιο διέρχονται στους περιφερικούς αεραγωγούς, όπου προκαλούν φλεγμονώδεις μεταβολές στα βρογχιόλια και τις κυψελίδες (Εικόνα 8).

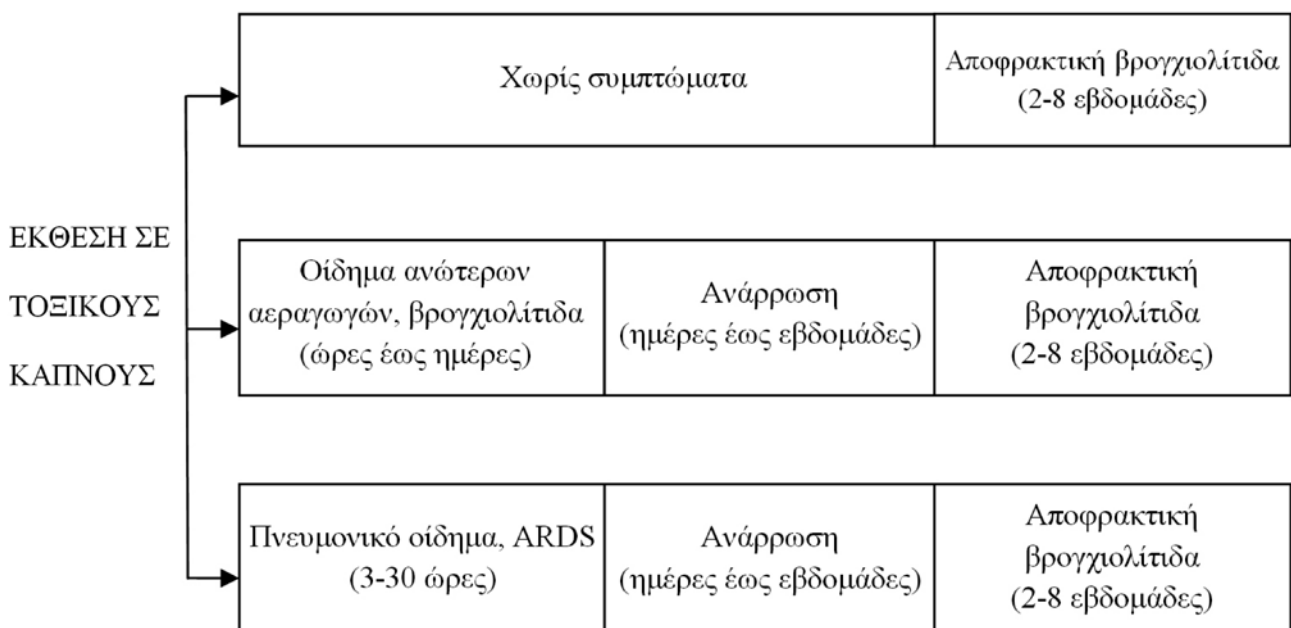
Μετά την έκθεση σε τοξικά αέρια ή καπνούς, τρία κλινικά πρότυπα μπορεί να αναπτυχθούν⁷

Τα οξειδία του αζώτου είναι οι συνηθέστεροι και καλύτερα περιγεγραμμένοι παράγοντες που οδηγούν σε οξεία και χρόνια πνευμονική βλάβη. Η νόσος των εργατών σε σιλό^{60,61} είναι ένα καλά μελετημένο παράδειγμα. Η εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση της νόσου είναι 5 περιστατικά ανά 100.000 εργάτες σε σιλό ετησίως. Οι περισσότερες περιπτώσεις συμβαίνουν κατά την περίοδο της σοδειάς (Σεπτέμβριος και Οκτώβριος). Το διοξείδιο του αζώτου



ΕΙΚΟΝΑ 8. Οξεία εισπνοή καπνού. Η ακτινογραφία θώρακα δείχνει πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων (βέλος), ασαφώς περιγεγραμμένες μικρές οζώδεις σκιάσεις κυρίως στους άνω λοβούς και επίταση των πνευμονικών αγγείων. Ο ασθενής ήταν ένας άνδρας 35 ετών με οξεία εισπνοή καπνού σε μία πυρκαγιά οικείας.

(NO₂) και το τετροξείδιο του αζώτου ευθύνονται για τη βλάβη. Για τρεις έως δέκα ημέρες μετά το γέμισμα του σιλό, η φρέσκια ζωοτροφή παράγει νιτρικό οξείδιο, το οποίο σε επαφή με τον αέρα οξειδώνεται προς σχηματισμό



NO₂. Το NO₂ είναι σχετικά αδιάλυτο. Μετά την εισπνοή του, το αέριο φτάνει στην περιφέρεια του πνεύμονα, όπου συνδέεται με ύδωρ για το σχηματισμό νιτρικών και νιτρικών οξέων και νιτρικού οξειδίου, που είναι ισχυρά οξειδωτικά ικανά να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη των ιστών. Σε αντίθεση με τα έντονα υδατοδιάλυτα αέρια, όπως η αμμωνία, η χλωρίνη και το διοξείδιο του θείου, το NO₂ είναι λιγότερο ερεθιστικό στους βλεννογόνους της ρινός και των ανώτερων αεραγωγών. Το αέριο παράγει μία κιτρινωπή προς καφεοειδή αιθαλομίχλη και μία πικρή μυρωδιά σαν της αμμωνίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις της έκθεσης στο NO₂ εξαρτώνται από τη συγκέντρωση του εισπνεόμενου αερίου και τη διάρκεια της έκθεσης. Τρία κλινικά πρότυπα ή φάσεις ακολουθούν την έκθεση⁴¹. Όλες οι φάσεις μπορεί να μην εμφανιστούν σε ένα μεμονωμένο ασθενή. Η μοιραία κατάληξη μπορεί να είναι το αποτέλεσμα κάθε σταδίου.

Οξεία φάση

Οξέως, κατά την ήπια έκθεση, οι άνθρωποι μπορεί να αναπτύξουν διαταραχές των ανώτερων αεραγωγών και οφθαλμών, βήχα, δύσπνοια, κόπωση, κυάνωση, εμέτους, αιμόπτυση, ίλιγγο, υπνηλία, κεφαλαλγία, διαταραχές συναισθήματος και απώλεια συνείδησης. Αυτά τα ευρήματα συνήθως παρέρχονται εντός ωρών, αλλά μπορεί να επιμένουν για αρκετές εβδομάδες· συνήθως παρατηρείται πλήρης ανάρρωση χωρίς εμφανείς επιπτώσεις. Κατά την έκθεση σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, το πνευμονικό οίδημα (η αποκαλούμενη «χημική πνευμονίτιδα») είναι συνήθως επιπλοκή στα αρχικά στάδια. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί τη στιγμή της έκθεσης, και να αναπτύξουν μόνον αργότερα (σε 3 έως 30 ώρες) την κλινική εικόνα του συνδρόμου της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Κατά την οξεία φάση, οι ασθενείς που αναπτύσσουν πνευμονικό οίδημα και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας παρουσιάζουν σημαντική αναπνευστική δυσλειτουργία. Η υποξαιμία οφείλεται στις διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης ως αποτέλεσμα της διαταραγμένης δυναμικής των αεραγωγών και του διάμεσου και κυψελιδικού οιδήματος, στη μειωμένη διαχυτική ικανότητα και στη μεθαιμοσφαιριναμία που εμφανίζεται όταν τα νιτρικά ιόντα αντιδρούν με την αιμοσφαιρίνη. Εμφανίζεται σοβαρή μεταβολική οξέωση λόγω της διάλυσης του NO₂ στα σωματικά υγρά, με αποτέλεσμα το σχηματισμό νιτρώνδους και νιτρικού οξέως καθώς και λόγω της γαλακτικής οξέωσης που προκύπτει από την ιστική υποξία. Συστηματική υπέρταση μπορεί να είναι παρούσα. Η ανάρρωση χωρίς μακροπρόθεσμες επιπτώ-

σεις είναι συνήθης, αλλά μπορεί να επέλθει ο θάνατος σε αυτό το στάδιο. Οι ακτινολογικές εκδηλώσεις σε αυτό το στάδιο περιλαμβάνουν το πνευμονικό οίδημα (δηλ. κυψελιδική πλήρωση). Σε όσους επιβιώνουν, αυτές οι αλλαγές υποχωρούν ταχέως. Οι φυσιολογικές δοκιμασίες αποκαλύπτουν την ταυτόχρονη παρουσία περιοριστικών και αποφρακτικών διαταραχών· οι πρώτες εκδηλώνονται με τη μετατόπιση της στατικής καμπύλης πίεσης-όγκου προς τα κάτω και δεξιά. Αυτές οι ανωμαλίες σταδιακά αποκαθίστανται σε αυτούς που επιβιώνουν. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα, όπως καθορίζονται από τις μελέτες αυτοψίας, περιλαμβάνουν σημαντικό κυψελιδικό οίδημα και εξίδρωμα, καθώς και πάχυνση των κυψελιδικών τοιχωμάτων με λεμφοκυτταρικές διηθήσεις.

Υποξεία φάση

Στους ασθενείς που προχωρούν στη δεύτερη φάση, οι φυσιολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν την υποξαιμία σε ηρεμία ή μετά κόπωση και ανωμαλίες της πνευμονικής λειτουργίας αποφρακτικού ή περιοριστικού τύπου. Το ακτινογραφικό πρότυπο σε αυτό το στάδιο μπορεί να ποικίλει. Μία φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα είναι πιθανή· εντούτοις, ένα κεχροειδές ή σαφές δικτυωτό πρότυπο θεωρείται χαρακτηριστικό της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας. Περιστασιακά, απαντάται μόνον πνευμονική υπερδιάταση, συνήθως συνοδευόμενη από μία προοδευτική ή μη αναστρέψιμη αποφρακτική διαταραχή κατά τη δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας.

Χρόνια φάση

Μετά την ανάρρωση από την οξεία νόσο ή σε ασθενείς χωρίς συμπτωματολογία μετά την έκθεση, μπορεί να παρατηρηθεί υποτροπή ή νέα έναρξη κλινικής νόσησης 2 έως 6 εβδομάδες αργότερα. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται από την προοδευτική έναρξη βήχα και δύσπνοιας. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να αναγνωρισθούν σε πρώιμο ασυμπτωματικό στάδιο από την εμφάνιση ήπιας υποξαιμίας. Στην κλινική εξέταση διαπιστώνεται ταχύπνοια και μη μουσικοί ρόγχοι κατά την ακρόαση των πνευμόνων. Εκτεταμένη υπερπλαστική βρογχιολίτιδα με σημαντικό ενδοαυλικό πολλαπλασιασμό ινώδους ιστού χωρίς οργανοποιό πνευμονία απαντάται, ιδιαίτερα σε εκείνους με προϋπάρχον πνευμονικό οίδημα· πάντως, αυτά τα ευρήματα μπορεί να εμφανιστούν ως αρχικές εκδηλώσεις προγενέστερης έκθεσης.

Γενικά, η πρόγνωση όσων επιβιώνουν από την εισπνοή τοξικών αερίων ή καπνού (λιγότεροι από το ένα τρίτο παθαίνουν ακαριαίως) είναι καλή. Μερικοί συγγραφείς

θεωρούν ότι είναι ασυνήθης η υπολειμματική πνευμονική βλάβη στη νόσο των εργατών σε σιλό· άλλοι έχουν προσδιορίσει μία ευρεία ποικιλία λειτουργικών διαταραχών⁶². Οι λειτουργικές ανωμαλίες που προέρχονται από τη χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα NO₂ δεν είναι σαφείς. Η εκπαίδευση αποτελεί το κλειδί στην πρόληψη της νόσου, καθώς απλά μέτρα μείωσης των επιπέδων του NO₂ και χρήση εγκεκριμένου εξοπλισμού αναπνευστικής προστασίας θα μειώσουν τον κίνδυνο της βλάβης.

7. Νόσος των αεραγωγών από ορυκτή σκόνη

Η έκθεση σε ορυκτή σκόνη κλασικά σχετίζεται με περιοριστική πνευμονοπάθεια λόγω παρεγχυματικής ίνωσης (πνευμονοκοκίνωση). Εντούτοις, οι σκόνες των ορυκτών μπορούν επίσης να επιφέρουν ανωμαλίες στους μικρούς αεραγωγούς και απόφραξη στη ροή του αέρα⁶³. Η νόσος των αεραγωγών από ορυκτή σκόνη αναφέρεται στην εναπόθεση εισπνεόμενης σκόνης γύρω από τους μικρούς αεραγωγούς, με κάποιου βαθμού ίνωση. Αυτή η κατάσταση προσβάλλει πρωταρχικά τα αναπνευστικά βρογχόλια και μερικές φορές τους κυψελιδικούς πόρους και χαρακτηρίζεται από αυξημένο ινώδη ιστό στα τοιχώματα των βρογχολίων με στένωση του αυλού και συχνά συνοδεύεται από εναπόθεση χρωστικής⁶⁴. Συνήθως υπάρχει μία χρόνια φλεγμονώδης απάντηση. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά είναι διακριτά από αυτά της αναπνευστικής βρογχιολίτιδας που επάγεται από τον καπνό του τσιγάρου. Αυτή η μορφή της νόσου των βρογχολίων μπορεί να συμβεί με την εισπνοή ενός αριθμού ειδών ανόργανης σκόνης, περιλαμβανομένου του αμιάντου, οξειδίου του σιδήρου, οξειδίου του αργιλίου, ταλκ, μαρμαρυγιών (mica), πυριτίου και κάρβουνου⁶⁵. Ανωμαλίες απαντώνται στους μη καπνιστές, αλλά εμφανίζονται συνηθέστερα στους εργάτες καπνιστές με υψηλή έκθεση, οπότε ένας συνεργικός ρόλος του καπνίσματος φαίνεται πιθανός^{66,67}. Ο βαθμός της ίνωσης του τοιχώματος των βρογχολίων φαίνεται να συνδέεται στενά με το φορτίο της σκόνης. Η βλάβη των βρογχολίων φαίνεται να αποτελεί ειδικό δείκτη της έκθεσης σε ορυκτή σκόνη. Υπάρχουν λίγες διαθέσιμες πληροφορίες ως προς την παθογένεση της νόσου των αεραγωγών από ορυκτή σκόνη. Έχει προταθεί ότι οι δύο παράγοντες που συμμετέχουν είναι η εντοπισμένη συσσώρευση σκόνης και η φλεγμονώδης απάντηση σε αυτή. Μεταξύ των ατόμων που εκτίθενται σε ορυκτή σκόνη, η ευαισθησία σε αυτή τη βλάβη των βρογχολίων πιθανόν καθορίζεται από την εξατομικευμένη ικανότητα κάθαρσης αυτών των μορίων από τους αεραγωγούς⁶³. Η φλεγμονώδης απάντηση που επάγεται από τη σκόνη πιθανόν οδηγεί σε τοπική

παραγωγή ινωδοποιών παραγόντων και μορφογένεση της βλάβης. Η βρογχιολίτιδα από ορυκτή σκόνη μπορεί να συνοδεύεται με αποφρακτική διαταραχή, αν και το κάπνισμα με επακόλουθο εμφύσημα συγχέουν την ερμηνεία μερικών μελετών ως προς αυτό. Η ακτινογραφία θώρακα και η CT υψηλής ευκρίνειας μπορεί να δείχνουν ελάχιστες ασαφώς περιγεγραμμένες κεχροειδείς σκιάσεις. Ελάχιστα είναι περαιτέρω γνωστά ως προς τους κλινικούς και ακτινολογικούς συσχετισμούς αυτής της διαταραχής των βρογχολίων.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συμπτωτική βρογχιολίτιδα τείνει να είναι προοδευτική με πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά. Τα κορτικοειδή μπορεί να είναι επωφελή ιδιαίτερα στην πρώιμη φάση της νόσου πριν την ανάπτυξη μη αναστρέψιμων δομικών μεταβολών⁶, δεδομένου ότι η προϊούσα απόφραξη της ροής του αέρα μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Στην περίπτωση της συμπτωτικής βρογχιολίτιδας στο πλαίσιο ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχει προταθεί η συνδυασμένη θεραπεία με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη⁶⁸, ενώ έχει δοκιμασθεί και η χορήγηση etanercept (αναστολέα του TNF-α)⁶⁹ και μεθοτρεξάτης. Η αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπτωτικής βρογχιολίτιδας μετά μεταμόσχευση περιλαμβάνει την πρόληψη της οξείας απόρριψης του μοσχεύματος για την αποτροπή εμφάνισης του συνδρόμου σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική παρέμβαση όταν αυτό διαγνωσθεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενίσχυση της ανοσοκαταστολής με την πρώιμη έναρξη αγωγής με tacrolimus^{70,71} και mycophenolate mofetil⁷² ή με αποκλειστές των υποδοχέων της IL-2⁷³ μπορούν να μειώσουν την επίπτωση της οξείας απόρριψης, αν και δεν φαίνεται να παρατείνουν την επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση. Άλλες στρατηγικές που έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της απόρριψης του μοσχεύματος είναι η ακτινοβολία των λεμφαδένων, η εξωσωματική φωτοχημειοθεραπεία, η προφύλαξη με ganciclovir καθώς και η μεθοτρεξάτη με ποικίλα αποτελέσματα⁷⁴. Η χρήση των στατινών ως φαρμακευτική αγωγή σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση του συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδας μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα⁷⁵. Τα τελευταία χρόνια έχει καταδειχθεί ότι οι νεότερες μακρολίδες (αζιθρομυκίνη) μπορεί να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με BOS μετά μεταμόσχευση πνεύμονα⁷⁶, με το 35% των ασθενών να ανταποκρίνονται με μία μέση αύξηση στην τιμή του FEV₁ κατά περίπου 14%²². Όταν όλες οι θεραπευτικές αγωγές

αποτύχουν και ο FEV1 επιδεινώνεται περαιτέρω, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για νέα μεταμόσχευση. Σε μία πρόσφατη μελέτη, η επαναμεταμόσχευση λόγω BOS παρουσίασε ενθαρρυντικά αποτελέσματα με πενταετή επιβίωση στο 62% των ασθενών, κυρίως σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε νέα μεταμόσχευση μετά περισσότερα από δύο έτη από την πρώτη επέμβαση⁷⁷.

Ως προς την οξεία λοιμώδη βρογχιολίτιδα, η συμπτωματική αντιμετώπιση αυτής με συμπληρωματικό οξυγόνο και επαρκή ενυδάτωση είναι συνήθως απαραίτητη. Βρογχοδιασταλτικά, αντιβιοτικά, αντιϊικοί παράγοντες και κορτικοστεροειδή συχνά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία, αν και δεν έχει αποδειχθεί κάποιος ρόλος για αυτά και λίγες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την αποτελεσματικότητά τους έχουν διενεργηθεί⁷⁸⁻⁸⁰. Όσον αφορά τη βρογχιολίτιδα της βρεφικής ηλικίας, η συνδυασμένη πρώιμη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη και επινεφρίνη έχει πρόσφατα παρουσιάσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε σχέση με τη χρήση του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά⁸¹. Αυξημένα επίπεδα των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων έχουν αναφερθεί στις ιογενείς λοιμώξεις και σε μία μελέτη η μοντελουκάστη ελάττωσε τα αναπνευστικά συμπτώματα μετά βρογχιολίτιδα από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό⁸². Τα κορτικοστεροειδή συχνά χρησιμοποιούνται εμπειρικά στην προχωρημένη νόσο σε μία προσπάθεια μείωσης της βαρύτητας της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας. Μηχανικός αερισμός σπάνια απαιτείται μπορεί να είναι όμως αναγκαίος όταν επίκειται προϊούσα αναπνευστική ανεπάρκεια^{83,84}.

Η ιδανική θεραπεία της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας δεν είναι ξεκαθαρισμένη. Η ερυθρομυκίνη σε μικρές δόσεις (400 to 600 mg ημερησίως) είναι η προτιμώμενη θεραπεία και έχει παρουσιάσει κάποια αποτελεσματικότητα⁸⁵. Η ευεργετική δράση των μακρολιδίων έχει αποδειχθεί επαρκώς και σχετίζεται με την ικανότητά τους να παρεμποδίζουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, περιλαμβανομένης της IL-1 και IL-8, παρά με τη βακτηριοκτόνο δράση τους⁸⁶. Η ερυθρομυκίνη παρεμποδίζει τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων, την παραγωγή ουδετεροφιλικής υπεροξειδάσης και την ελαστολυτική τους δραστηριότητα και μειώνει τον αριθμό των ουδετερόφιλων στο υγρό του BAL μετά πρόκληση με gram(-) βακτήρια⁸⁷. Επιπρόσθετα, η ερυθρομυκίνη προκαλεί μείωση στην παραγωγή της βλέννης^{11,88}. Τέλος, η ερυθρομυκίνη έχει δείχθει ότι μειώνει την κυκλοφορούσα δεξαμενή των T-λεμφοκυττάρων που φέρουν το HLA-DR, ένα δείκτη κυτταρικής ενεργοποίησης. Μετά από τουλάχιστον τρεις μήνες θεραπεία, μπορεί να φανεί στη CT υψηλής ευκρίνειας μία μείωση στην έκταση των μικρών οζωδών

σκιάσεων, στη βαρύτητα της πάχυνσης γύρω από τους αεραγωγούς και στην έκταση των βυσμάτων βλέννης, με αντίστοιχη σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία¹¹. Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται συνήθως στα θεραπευτικά σχήματα, αλλά απουσιάζουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στον έλεγχο της βρογχόρροιας της νόσου με τροποποίηση της μεταφοράς ύδατος και ιόντων στο επιθήλιο των αεραγωγών⁸⁹, χωρίς να έχουν επιχειρηθεί ελεγχόμενες μελέτες με αυτά. Η τακτική χρήση των β2-διεγερτών ή του βρωμιούχου ιπρατρόπιου πρέπει να ενθαρρύνεται για την προαγωγή της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης και τη βρογχοδιαστολή στους ασθενείς με αναστρέψιμη εν μέρει νόσο των αεραγωγών και ως τμήμα της καθημερινής υγιεινής των πνευμόνων. Επιπλέον, η θεραπεία της συνυπάρχουσας παραρρινοκολπίτιδας μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της νόσου των αεραγωγών. Η μεταμόσχευση πνεύμονα έχει επιχειρηθεί σε μερικούς ασθενείς, αλλά υπάρχουν αναφορές για υποτροπή της νόσου σε αλλομόσχευμα ασθενούς⁹⁰. Η πρόγνωση της αδενωματώδους βρογχιολίτιδας δεν είναι ξεκάθαρη. Η θεραπεία γενικά κατευθύνεται στην υποκείμενη νόσο όταν αναγνωρίζεται τέτοιος συσχετισμός. Εκείνοι οι ασθενείς με μη ταυτοποιηθείσα υποκείμενη αιτία αντιμετωπίζονται γενικά με βρογχοδιασταλτικά και κορτικοστεροειδή⁹¹. Πιο πρόσφατα, η θεραπεία με ερυθρομυκίνη έχει αναφερθεί να είναι ωφέλιμη⁹². Το κάπνισμα παίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση της αναπνευστικής βρογχιολίτιδας και η διακοπή του καπνίσματος σχετίζεται με υποχώρηση των συμπτωμάτων και βελτίωση των ακτινολογικών και φυσιολογικών ανωμαλιών⁹³. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να απαιτούνται στις ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες περιπτώσεις αλλά η διακοπή του καπνίσματος είναι επιβεβλημένη.

Η θεραπεία των ασθενών που εκτίθενται σε NO₂ ή άλλα τοξικά αέρια ή καπνούς περιλαμβάνει παρακολούθηση στο νοσοκομείο για 48 ώρες, ακολουθούμενη από επανεκτιμήσεις κάθε μία ή δύο εβδομάδες για 6-8 εβδομάδες. Όταν εμφανιστεί δυσλειτουργία, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να αρχίζει άμεσα⁶⁰. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση τόσο της οξείας φάσης (πνευμονικό οίδημα) όσο και της χρόνιας φάσης (αποφρακτική βρογχιολίτιδα)⁴². Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να συνεχίζονται για τουλάχιστον 8 εβδομάδες, καθώς αναφέρονται υποτροπές με πρώιμη διακοπή της θεραπείας⁹⁴. Τα βρογχοδιασταλτικά είναι ενίοτε αποτελεσματικά, αλλά αντιβιοτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται

μόνο επί κλινικής ένδειξης πρέπει δε να κατευθύνονται έναντι συγκεκριμένου παθογόνου. Σε παρουσία μεθαιμοσφαιριναιμίας, πρέπει να χορηγείται κυανούν του μεθυλενίου σε δόση 2mg/kg ενδοφλέβια, ακολουθούμενη από δόσεις τιτλοποιούμενες σύμφωνα με τη συγκέντρωση της μεθαιμοσφαιρίνης στο αίμα⁹⁵. Για τους ασθενείς για τους οποίους προγραμματίζεται ανοικτή βιοψία πνεύμονα

ή γενική αναισθησία, μερικοί προτείνουν να μην χρησιμοποιείται το πρωτοξείδιο του αζώτου ως αναισθητικό λόγω πιθανής επιδείνωσης της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Primary bronchiolar disorders: diagnosis and treatment

**Konstantinos Pappas,
Alexandra Pentheroudaki,
Emmanuel Ferdoutsis,
Georgios Meletis,
Georgios Patsourakis,
Nikolaos Bachlitzanakis**

Pneumology Department, "Venizeleio-Pananeio" General Hospital, Herakleio, Crete

Key words:

- bronchiolitis
- constrictive
- infectious
- respiratory
- follicular
- diffuse panbronchiolitis
- high resolution CT

Correspondence to:

Konstantinos Pappas
Pneumology Department, "Venizeleio-Pananeio"
General Hospital, Herakleio, Crete
Knossos Avenue, POB 44,
GR-71300, Herakleio, Crete
Tel.: 6936604877
e-mail: drkonpappas@yahoo.gr

SUMMARY. Bronchiolitis is a generic term applied to a variety of inflammatory diseases that affect the bronchioles, sparing a considerable portion of the other parenchymal structures, in which both inflammatory cells and mesenchymal tissue are present. Bronchiolitis occurs in a variety of clinical settings and may be associated with large airway disease and parenchymal disease. The symptoms and signs of bronchiolitis are nonspecific and polymorphous. The course is usually chronic, but it may be acute or subacute. The advent of high resolution computerized tomography scan (HRCT) has enabled the identification of more specific patterns that correlate with the involvement of the small airways, and it is clinically useful for confirmation of suspected bronchiolar lesions. Recently, improvement has been noted in the prognosis and clinical outcome of the disease mainly as a result of the application of macrolide treatment. Currently many clinical trials are in progress aimed at the identification of the most appropriate treatment for each specific type of bronchiolitis. *Pneumon 2010, 23(1):64-79.*

INTRODUCTION

Bronchiolitis is a generic term applied to a variety of inflammatory diseases that affect the bronchioles, the small airways (i.e., less than 2 mm in diameter) that do not contain cartilage in their walls. Bronchiolitis may be defined as a process centred in and around the membranous and/or respiratory bronchioles, in which inflammatory cells and mesenchymal tissue are both present, but sparing a considerable portion of the other parenchymal structures¹. Bronchiolitis is common and occurs in a variety of clinical settings^{2,3} (e.g., infections, connective tissue diseases, inhalational injuries, cigarette smoking and drug reactions, and following stem cell and solid organ transplantation), and in association with large airway disease^{4,5} (e.g., bronchiectasis) and parenchymal disease (e.g., hypersensitivity pneumonitis)⁶. Although bronchiolitis is commonly seen in association with organizing pneumonia, the main component in that case is parenchymal

disease and therefore it will not be presented here. This is a review of the approach to the diagnosis and treatment of primary bronchiolar disorders.

DIAGNOSTIC APPROACH

A. Anatomic and physiological features of the bronchioles

In contrast to the bronchi, the bronchioles normally do not contain cartilage, submucosal glands, or goblet cells. Cilia are more sparsely distributed in bronchiolar epithelial cells than in the bronchi, and the bronchiolar smooth muscle is not under vagal control. Repeated branching creates a large number of bronchioles arranged in parallel, resulting in a large total cross-sectional area, with the result that bronchioles normally contribute little to total airflow resistance¹ (Figure 1). Because their walls are not rigid, the dimensions of the bronchioles change with the lung volume. They narrow markedly at low lung volumes, and their contribution to resistance increases at the level of residual volume (RV). Local peripheral narrowing may decrease the ventilation of a diseased area, leading to hypoxaemia, although this narrowing may not produce wheezing or striking increases in the total work of breathing. For these reasons, pathological narrowing of the peripheral airways is difficult to detect, and these

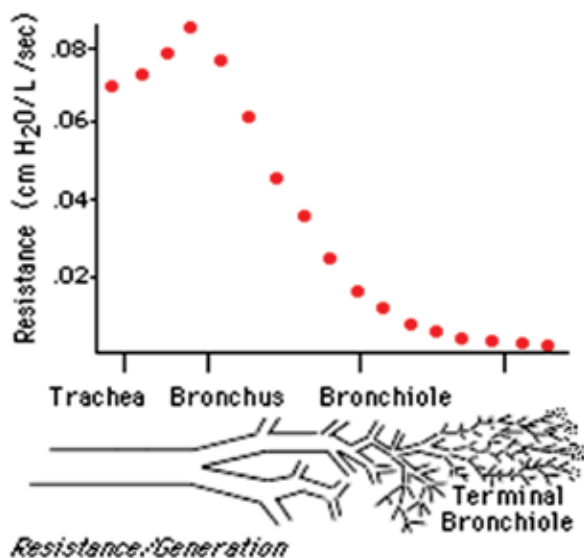


FIGURE 1. Location of the chief site of airway resistance. Note that the intermediate-sized bronchi contribute most of the resistance, in contrast to the very small airways, due to their prodigious number and their parallel arrangement.

airways may be considered a “silent zone” of the lung⁷. Despite repeated efforts to design tests for identifying obstruction in the peripheral airways, no method so far has been entirely successful.

B. Classification of bronchiolitis

Bronchiolitis can be classified in several ways, according to its proven or presumed aetiology or to the pulmonary or systemic diseases with which it is often associated^{6,8}, or based on its histological features^{9,10}. Although an aetiological classification is useful for reminding the physician of when to suspect the presence of bronchiolitis, a scheme based on the histological characteristics is more valuable for two reasons: (a) the histological pattern of bronchiolitis generally shows better correlation with the clinical and radiological manifestations of the disease than do the various aetiological factors, and (b) the histological classification shows better correlation with the natural history of the disease and its response to treatment. However, the histological findings are relatively nonspecific and must therefore be interpreted in the context of the clinical and radiological findings¹⁰ (Table 1). Some of the histological

TABLE 1. Classification of bronchiolar disorders

Primary bronchiolar disorders

- constrictive (obliterative) bronchiolitis
- acute bronchiolitis
- diffuse panbronchiolitis
- respiratory bronchiolitis
- follicular bronchiolitis
- mineral dust airway disease
- other primary bronchiolar disorders (eg., diffuse aspiration bronchiolitis, lymphocytic bronchiolitis)

Interstitial lung diseases with a prominent bronchiolar involvement

- hypersensitivity pneumonitis
- respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease/desquamate interstitial pneumonia
- cryptogenic organizing pneumonia (proliferative bronchiolitis)
- other interstitial diseases (pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, sarcoidosis, bronchiolocentric interstitial pneumonia)

Bronchiolar involvement in large airway diseases

- chronic bronchitis – chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- bronchiectasis
- asthma
- cystic fibrosis

patterns of bronchiolitis are distinctive and are therefore classified by specific descriptive terminology, such as respiratory bronchiolitis, follicular bronchiolitis, diffuse panbronchiolitis and obliterative bronchiolitis.

C. Clinical features

The symptoms and signs of bronchiolitis are nonspecific and polymorphous. The course is usually chronic, but it may be acute or subacute. Pulmonary function tests most frequently demonstrate an obstructive pattern but they may also be characterized by a restrictive profile or they may even be normal in the early phases of disease¹¹. Specific laboratory markers for bronchiolitis have not yet been identified.

D. Imaging features: high resolution computerized tomography (HRCT)

High resolution computerized tomography (HRCT) plays a major role in the diagnosis of bronchiolitis¹². Certain patterns of abnormality on HRCT are highly suggestive of the diagnosis, and in many cases the findings on CT provide the first indication of the presence of small airways disease. HRCT also provides the most reliable assessment of both the extent and the severity of disease, and is a reliable, noninvasive method for assessing response to treatment without the need for repeated histological evaluation. Interpretation of the HRCT findings of bronchiolitis requires an understanding of the anatomy of the secondary pulmonary lobule. The final, purely conducting, bronchiole is the terminal bronchiole. Distal to terminal bronchioles is the gas-exchanging unit of the lung, known as acinus (primary pulmonary lobule), comprising respiratory bronchioles (that have both alveolated and nonalveolated walls), alveolar ducts and alveoli. The bronchioles and their accompanying pulmonary artery branches are located near the centre of the secondary pulmonary lobules, and the pulmonary veins are located in the interlobular septa¹. Normal bronchioles cannot be identified on CT because their diameter is too small (1 mm or less) and their walls are too thin (0.1 mm or less). The smallest intralobular structures that are visible on HRCT are the intralobular pulmonary arteries measuring approximately 0.2 mm in diameter¹³, which corresponds to the level of the tip of the terminal bronchiole and the first-generation respiratory bronchiole. It is normally possible to recognize the centrilobular portion as an area around the tip of the visible intrapulmonary pulmonary artery on HRCT. Although normal bronchioles cannot

be visualized, the presence of bronchiolar disease may result in direct and indirect visible signs on HRCT^{2,12}. Direct signs result from the presence of bronchiolar secretions, bronchiolar wall thickening, or peribronchiolar inflammation. Direct signs include centrilobular nodules, branching or Y-shaped centrilobular opacities ("tree-in-bud" opacities) and, occasionally, small centrilobular lucencies due to bronchiolectasis. Centrilobular opacities can be recognized because they are centred 3 mm or more from the periphery of the secondary lobule, that is, from the interlobular septa, pleura, and large pulmonary vessels. Indirect signs include areas of decreased attenuation and vascularity (mosaic attenuation and perfusion pattern) on inspiratory scans and areas of air trapping on HRCT scans obtained at end expiration¹⁴. Centrilobular nodules are observed in several forms of bronchiolitis, including infectious bronchiolitis, acute noninfectious bronchiolitis (e.g., aspiration bronchiolitis) respiratory bronchiolitis, follicular bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. They are also common in patients with cellular bronchiolitis associated with hypersensitivity pneumonitis. A tree-in-bud pattern is seen most commonly in infectious bronchiolitis. A mosaic attenuation and perfusion pattern and air trapping on expiratory CT are characteristic of obliterative (constrictive) bronchiolitis¹⁴.

PRIMARY BRONCHIOLAR DISORDERS

1. Constrictive Bronchiolitis [Obliterative Bronchiolitis (OB), Bronchiolitis Obliterans]

Wilhelm Lange's original description of "bronchiolitis obliterans" in 1901 was of two patients with what would now be termed "cryptogenic organizing pneumonia." In 1973 Gosink and colleagues applied the term "bronchiolitis obliterans" to a heterogeneous group of patients some of whom had submucosal and peribronchiolar fibrosis resulting in extrinsic narrowing and obliteration of the bronchiolar lumen referred to as constrictive bronchiolitis. Most of the patients described by these authors most likely had cryptogenic organizing pneumonia. In the years since these reports, the term "bronchiolitis obliterans" has been used for a variety of unrelated clinicopathological conditions. Pathologically, constrictive bronchiolitis is characterized by a distinctive pattern of submucosal and peribronchiolar fibrosis resulting ultimately in complete cicatrization of the bronchiolar lumen. The fibrosing inflammatory process surrounds rather than fills the lumen, resulting in extrinsic compression and obliteration of the

airway⁷. Areas of fibrosis appear patchy and subtle, even in severely affected patients, and thus the diagnosis can be missed if the lesions are inadequately sampled, rendering surgical lung biopsy necessary¹⁵ when histological confirmation is required. Constrictive bronchiolitis may result from a number of causes, such as connective tissue disorders¹⁶ (most common), infections, inhalational injury, chronic hypersensitivity pneumonitis, drugs, organ transplantation, and many other conditions, or it may occasionally be idiopathic (cryptogenic) (Table 2). The evidence supporting some of these associations is relatively tenuous and the documentation consists of case reports or small case series. It is likely that the pathogenetic mechanisms of constrictive bronchiolitis vary according to the specific cause or underlying disease, although it is apparent that various forms of insult can eventually give rise to a similar histopathological lesion. Rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis occurs principally in women in their fifth to sixth decades of life, most of whom have

long-standing rheumatoid arthritis^{15,17}, although in rare cases pulmonary abnormalities antedate the rheumatoid manifestations. Although earlier reports of constrictive bronchiolitis in rheumatoid arthritis described a rapidly progressive course that was often fatal, it has recently become clear that there is considerable heterogeneity in the rapidity of progression, with a number of patients deteriorating slowly. Minor and subclinical degrees of constrictive bronchiolitis are probably present in many patients with rheumatoid arthritis. Penicillamine therapy has been implicated as a potential aetiological factor in some of these patients.

Constrictive bronchiolitis with airflow obstruction has been known to complicate a variety of pulmonary infections and inhalational injury. Viral infections, particularly those due to childhood respiratory syncytial virus and adenovirus, have been most frequently implicated. One of the long-term complications of postinfectious constrictive bronchiolitis occurring in childhood is the development of the Swyer-James (or MacLeod's) syndrome. Constrictive bronchiolitis after noxious inhalational injury, e.g., ammonia, presents as cough and progressive dyspnoea beginning days to weeks after recovery from the acute exposure. Patients with allogeneic or autologous bone marrow transplantation, heart-lung transplantation, or lung transplantation may develop constrictive bronchiolitis as a chronic rejection phenomenon. This problem is a major threat to long-term survival in these transplant recipients and may affect up to 65% of patients at 5 years after lung transplantation¹⁸⁻²⁰. Constrictive bronchiolitis is the primary cause of late death after lung transplantation. The clinical features of the syndrome include productive cough, dyspnoea on exertion with progressive deterioration, and irreversible airflow obstruction, with only moderate reduction of the diffusing capacity. Arterial hypoxaemia and hypocapnia are nearly always present. Confirming the diagnosis of constrictive bronchiolitis in transplant recipients by transbronchial lung biopsy is problematic because of the patchy distribution of the lesions and difficulty in obtaining adequate samples of bronchioles. Thus, the phenomenon of progressive airway obstruction in transplant recipients is termed "bronchiolitis obliterans syndrome" (BOS), which is a clinical diagnosis, defined physiologically by a decrement in FEV₁ of 20% or more below a stable baseline.

The Pathophysiology of Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS)^{21,22}

OB/BOS probably results from a primary insult (is-

TABLE 2. Conditions Associated with Constrictive Bronchiolitis

Postinfectious

Viruses (mainly adenovirus and respiratory syncytial virus, influenza, parainfluenza), Mycoplasma, Pneumocystis

Connective tissue diseases

Rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, eosinophilic fasciitis; occasionally systemic lupus erythematosus, scleroderma, polymyositis and dermatomyositis

Inhalational injury

NO₂ (silo filler's lung), SO₂, ammonia, chlorine, phosgene, smoke inhalation, fly ash, volatile butter-flavouring ingredients (microwave popcorn production workers)

Allograft recipients

Lung, heart-lung, and stem cell transplantation

Drugs

Penicillamine, gold, cocaine, lomustine, etc.

Ingested toxins

Sauropus androgynus (shrub used for weight reduction in Southeast Asia)

Miscellaneous

Chronic hypersensitivity pneumonitis, multiple carcinoid tumourlets, ulcerative colitis, gastroesophageal reflux, primary biliary cirrhosis, Stevens-Johnson syndrome, chronic asthma, neuroendocrine cell hyperplasia, paraneoplastic pemphigus

Cryptogenic (idiopathic)

Rare, usually older women

chaemia-reperfusion injury, acute rejection, infection, aspiration, etc.) to the airway epithelium, which may be either unique and severe or repetitive and less severe, and either immunological (HLA-antibody driven) or nonimmunological (innate and adaptive immune response). This insult upregulates dendritic cells in the epithelium, attracting more inflammatory cells (at first, lymphocytes) leading to epithelial damage and inflammation, with resultant production of chemokines and cytokines (IL-1, -2, -4, -6, -8, -10, -12, -13, etc.) from the epithelium itself, smooth muscle cells, macrophages, and neutrophils. Activated neutrophils may further aggravate epithelial damage via the production of reactive oxygen species and metalloproteinases. After an initial inflammatory phase, a fibroproliferative phase occurs, driven by myriad growth factors, including platelet-derived growth factor (PDGF), insulin growth factor (IGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor- β (TGF- β), endothelin-1 (ET-1), etc., leading to proliferation of smooth muscle cells and fibroblasts (myofibroblasts) and eventually resulting in the deposition of collagen and the typical fibrous, obliterative lesions of the airways. Although it was initially thought that OB/BOS is characterized by a predominantly neutrophilic airways inflammation with upregulation of airway IL-8, it is becoming clear that at least two different BOS phenotypes can be distinguished, based on the results achieved with azithromycin as additive treatment for patients with BOS. Chronic allograft dysfunction may present as a neutrophilic airways inflammation, starting rather early after lung transplantation and characterized by an increase in FEV1 under treatment with azithromycin²³, whereas the other phenotype shows an absence of neutrophilic airway inflammation, starts rather late after transplantation and does not respond to azithromycin. As a consequence, the first phenotype can no longer be considered as BOS, since BOS is defined as a largely

irreversible airways obstruction. It has therefore been proposed that this phenotype should be renamed as neutrophilic reversible allograft dysfunction (NRAD), while the second phenotype truly represents OB/BOS, or fibrotic BOS (fBOS) (Table 3).

Other causes

Other causes and associates of constrictive bronchiolitis that have been identified include neuroendocrine cell hyperplasia²⁴ or multiple carcinoid tumourlets²⁵, paraneoplastic pemphigus²⁶, inflammatory bowel disease²⁷, ingestion of uncooked *Sauropus androgynus*²⁸ (a vegetable with reported weight control properties), gold therapy, and penicillamine therapy²⁹. There are probably multiple mechanisms through which the lesion of constrictive bronchiolitis develops. For example, constrictive bronchiolitis occurring in patients with paraneoplastic pemphigus involves deposition of IgG autoantibodies on the surface of bronchial epithelial cells and lysis of the acanthoid layer³⁰. When constrictive bronchiolitis occurs with no identifiable cause, it is referred to as cryptogenic constrictive bronchiolitis³¹. This is rare and occurs mostly in women. Patients with constrictive bronchiolitis present with a persistent cough and worsening dyspnoea. Basilar inspiratory crackles may be heard on auscultation of the lungs in some patients. The functional manifestations of constrictive bronchiolitis³² are those of airflow obstruction and air trapping, as demonstrated by a reduction in FEV₁ and an increase in RV and the ratio of RV to total lung capacity (TLC). The TLC is often normal until the late stages of the disease. The diffusing capacity is commonly reduced, and there is no significant response to bronchodilators³³. Chest radiography in patients with constrictive bronchiolitis demonstrates normal findings or nonspecific abnormalities, including peripheral attenuation of the vascular markings and vari-

TABLE 3. Characteristics of the Two Phenotypes of Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS)

	Neutrophilic Reversible Allograft Dysfunction (NRAD)	Fibroproliferative BOS (fBOS)
BAL	Excess neutrophils (>15%)	Neutrophils <15%
Clinical features	Coarse crackles, increased sputum production	No crackles, no sputum
Time of onset	Early after transplantation (<1 yr)	Later (>1 yr)
Progression	Slow (several years)	Rapid (<6–12 months)
Histology	Inflammatory, ends up in fibrosis	Pure fibrosis (?)
Radiology	Airway wall thickening, mucus plugging, bronchiectasis	Air trapping, consolidation
Effect of azithromycin	Improvement of FEV1 (reversible)	No effect on FEV1 (irreversible)

able degrees of hyperinflation, resulting in flattening of the diaphragm and increase in the retrosternal airspace. If serial radiographs are available, the progressive increase in lung volume may be appreciated. Ancillary findings occasionally include prominent bronchial markings, bronchiectasis, and nodular or reticulonodular opacities. HRCT demonstrates sharply defined mosaic (multilobular) areas of decreased attenuation and vascularity, blood flow redistribution to normal areas, evidence of air-trapping (accentuated on expiratory views), peripheral cylindrical bronchiectasis, and bronchial wall thickening¹⁵. Air trapping can be considered abnormal when affecting more than 25% of the total volume of the lung and not limited to the superior segment of the lower lobe or the lingula tip. Although these HRCT findings are not specific for constrictive bronchiolitis, this constellation of features can be considered diagnostic in the appropriate clinical setting¹². The radiological finding of a mosaic pattern of lung attenuation can be due to pulmonary vascular disease and diffuse parenchymal disease as well as small airway disease. Expiratory HRCT imaging and contrast-enhancement of vasculature can distinguish between these differential diagnostic possibilities¹³. Additional features may be detected on HRCT in constrictive bronchiolitis, depending on the underlying cause.

2. Acute infectious bronchiolitis

Infection is the most common cause of acute bronchiolitis, although infectious causes are more frequent in children than adults³⁴. The usual infective agents incriminated in young children include viruses and *Mycoplasma pneumoniae*, organisms that have a propensity to infect and injure the epithelial cells of the respiratory tract; however, in older children and adults other bacterial agents (e.g., *Legionella*, *Chlamydia*)^{35,36} and fungi (particularly *Aspergillus* in immunocompromised patients) have been identified. Bronchiolitis is usually self-limiting, and complete recovery usually occurs within days to weeks³⁷. Bronchiolitis in infancy has been associated with an increased risk of subsequent wheezing, bronchial hyperactivity and early childhood asthma³⁸ but a direct link to chronic obstructive pulmonary disease has not been shown. Histopathological studies of acute infectious bronchiolitis have shown intense acute and chronic inflammation of the small bronchioles, with the presence of inflammatory cells, mainly of neutrophils, in the walls of the bronchioles. There may be associated oedema, as well as inflammatory exudate and mucus in the bronchiolar lumen^{39,40}. These histological findings account for the

centrilobular nodules and branching opacities (tree-in-bud pattern) seen on HRCT. Necrosis of the bronchiolar epithelium with sloughing may occur in severe cases⁴¹. Biopsy is seldom required for the diagnosis of infectious bronchiolitis. Acute bronchiolitis is the most common disease of the lower respiratory tract during the first year of life and occurs in annual epidemics during the winter months. In children, the usual presentation is an acute viral-like illness with mild coryza and sneezing followed several days later by cough, dyspnoea, tachypnoea, tachycardia, fever, nasal flaring, chest wall retraction, expiratory wheezing, and, in severe cases, cyanosis. Respiratory failure is unusual. The clinical presentation of infectious bronchiolitis in adults is ill defined; no systematic study of its characteristics has been reported. Most patients have a history of an upper respiratory tract illness that precedes the onset of dyspnoea with exertion, cough, tachypnoea, fever, and wheezing⁴². Because the small airways in adults contribute less to total pulmonary resistance, acute infectious bronchiolitis may spare adults the severe symptoms characteristic of bronchiolitis in infants. Measles, varicella zoster, and pertussis have been reported to cause OB in adults. A number of adults have developed an acute or subacute diffuse ventilatory obstruction that has occasionally been fatal. Pulmonary function testing demonstrates the findings of airway obstruction. The radiological pattern of acute bronchiolitis is variable. Chest radiography typically demonstrates hyperinflation (due to partial small airway obstruction). Tiny nodules, linear opacities, patchy ground-glass opacities and collapse (atelectasis) may sometimes be seen. The radiographic findings of acute bronchiolitis in infants and children consist of bronchial wall thickening and peribronchial (central) areas of consolidation, whereas in adults⁴³ a bilateral nodular or reticulonodular pattern may be seen. Progression to bronchopneumonia results in patchy bilateral areas of consolidation (Figure 2). The characteristic HRCT findings of infectious bronchiolitis in adults consist of centrilobular nodules and branching opacities (tree-in-bud pattern), which is highly suggestive of infection of the small airways⁴⁴. It is seen most commonly in infectious bronchiolitis, bronchopneumonia, and endobronchial spreading of mycobacterial infection. The centrilobular nodules and tree-in-bud pattern in infectious bronchiolitis tend to be well defined and usually have a patchy unilateral or bilateral asymmetrical distribution (Figure 3). The nodules usually measure 2-5 mm in diameter. Progression to bronchopneumonia is delineated radiographically by 5- to 10-mm diameter

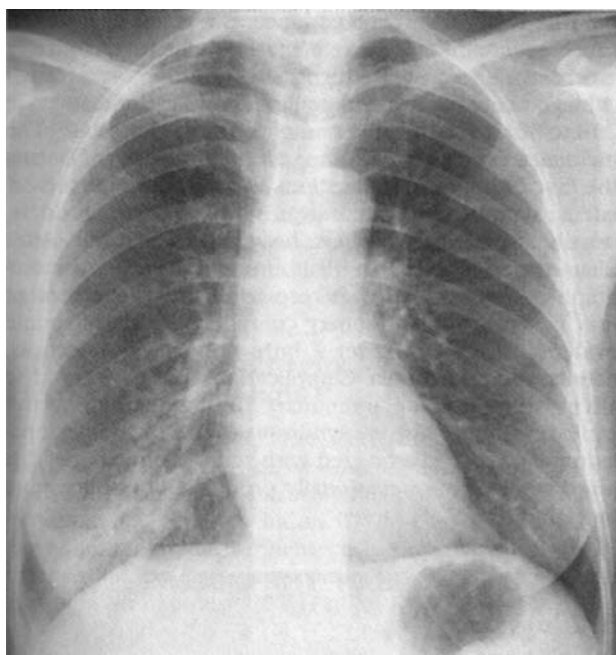


FIGURE 2. Posteroanterior chest radiograph of a 48 year-old patient with *Mycoplasma bronchiolitis* and bronchopneumonia showing poorly defined nodular opacities and foci of consolidation in the right lower lobe.

airspace nodules and patchy lobular, subsegmental, or segmental areas of ground-glass opacity or consolidation. Overall, the mortality rate of acute bronchiolitis is less than 1%. In a small subset of patients, healing of acute bronchiolitis can lead to fibrous obliteration of small airways resulting in chronic airflow limitation, i.e., constrictive bronchiolitis. This phenomenon is seen most often after adenovirus infection, but also after measles, pertussis, mycoplasma, influenza A, and other infections. In some of these cases, unilateral hyperlucent lung and/or a combination of geographic hyperlucency, central bronchiectasis, and vascular attenuation may be seen (Swyer-James syndrome)⁴⁵ (Figure 4). Originally this disorder was thought to be restricted to one lung and one lobe, but the advent of CT has made it increasingly clear that bilateral involvement is the rule rather than an exception⁴⁶ (Figure 5).

3. Diffuse panbronchiolitis

Diffuse panbronchiolitis is a distinctive chronic inflammatory disease of the respiratory bronchioles and surrounding alveoli, with involvement of the paranasal sinuses. Histologically, all layers of the walls of the respiratory bronchioles are involved (hence, pan-bronchiolitis). It

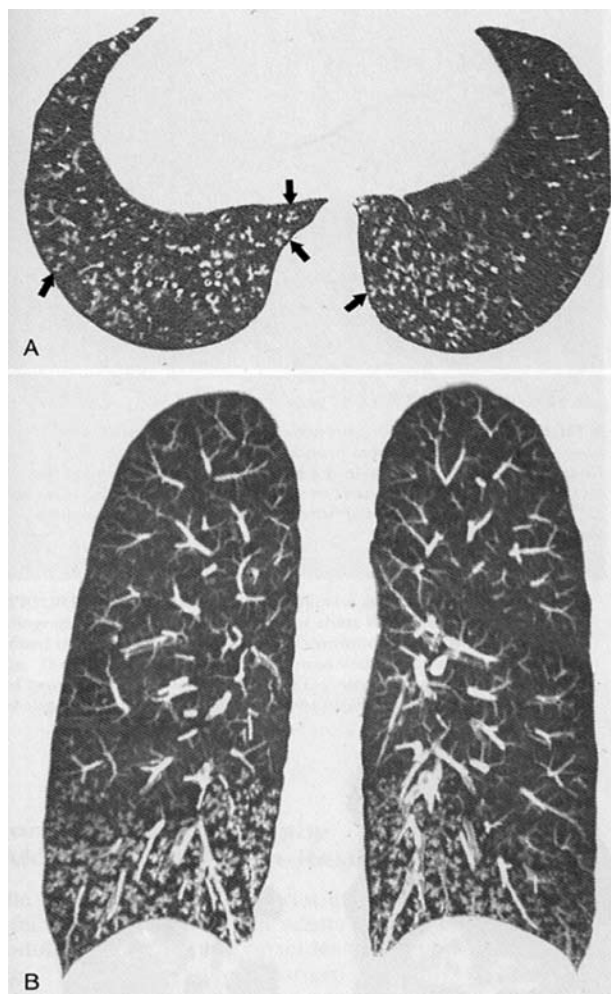


FIGURE 3. Tree-in-bud pattern in infectious bronchiolitis. A. High-resolution CT. B. Coronal maximum-intensity projection image.

is a disease of unknown aetiology and pathogenesis and is mainly restricted to Japan but has also been reported in China and Korea, and a few case reports of the disease in whites in the United States have appeared⁴⁷. A familial predisposition with a significant increase in HLA-Bw54⁴⁸ (63%) has been described. The genetic and ethnic background observed in connection with this unique syndrome may be explained on the basis of HLA-Bw54 or its related haplotype being confined primarily to certain Asian races. HLA-Bw54 is associated with a 13.3-fold increase in risk for diffuse panbronchiolitis. HLA-Bw54 may also be a useful marker in the differential diagnosis of diffuse panbronchiolitis, since the frequency of this haplotype in the general population is very low (11.8%). Environmental factors also appear important, since the disorder is very

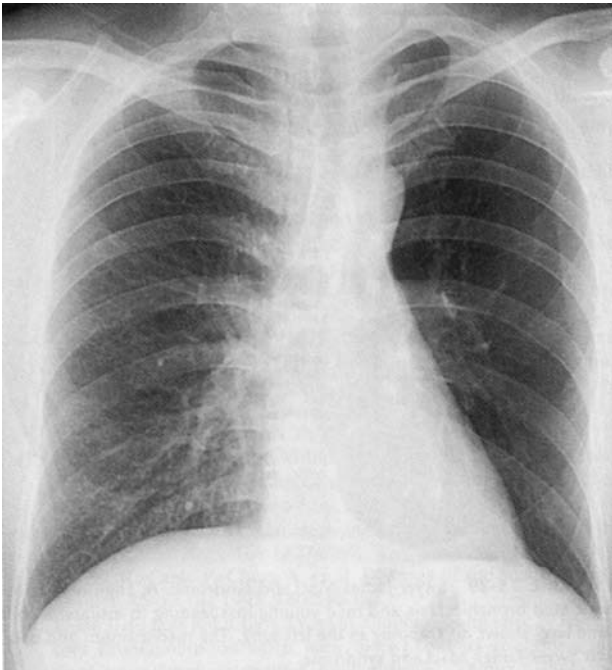


FIGURE 4. Chest radiograph of a 40 year-old asymptomatic man with Swyer-James-MacLeod syndrome, showing hyperlucency and decreased vascularity of the left lung, with the mediastinum shifted to the left, consistent with hypoplastic left lung with decreased volume.

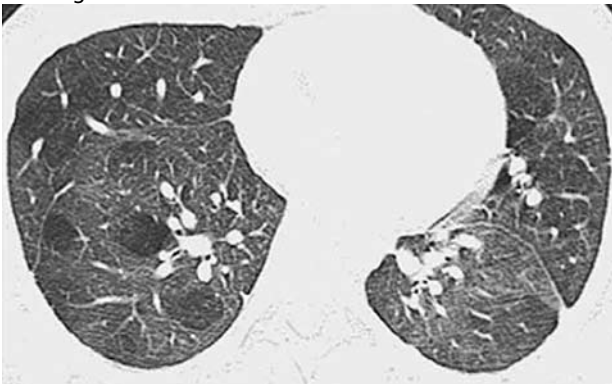


FIGURE 5. High-resolution CT image of the chest demonstrating asymmetric patchy lobular air trapping with bilateral diminished vascularity in the lungs from Swyer-James-MacLeod syndrome.

uncommon in persons of Asian ancestry living abroad. Diffuse panbronchiolitis is more prevalent in men, with a 2:1 male-to-female ratio. The peak incidence occurs between the fourth and seventh decades of life; the mean age at presentation is 50 years. Neither cigarette smoking nor occupational exposures have been shown to be predisposing factors. The usual presenting symptoms

are chronic cough, expectoration of copious amounts of purulent sputum and exertional dyspnoea. The majority of patients (75%-100%) also complain of chronic sinusitis, suggesting that there may be an underlying abnormality of ciliary function. The sinus problems often precede chest symptoms by years or decades. Chest auscultation may reveal decreased breath sounds with coarse crackles or wheezing. Digital clubbing is not a feature. The histopathological findings in diffuse panbronchiolitis are characteristic and consist of bronchiolocentric infiltration with lymphocytes, plasma cells, and foamy histiocytes in the walls of the respiratory bronchioles, the alveolar ducts, and, to a lesser extent, the adjacent alveoli⁴⁹. Intraluminal aggregates of neutrophils and mucus can be prominent. The organization of intraluminal exudates may result in polypoid plugs. In addition, marked increase in the number of dendritic cells has been found in both the bronchiolar epithelium and the submucosal tissues of patients with diffuse panbronchiolitis. Bronchoalveolar lavage (BAL) fluid analysis reveals marked neutrophilia, a decreased CD4/CD8 ratio, an increase in absolute number of the CD8+HLA-DR+ cells and CD3+gammadelta+ cells. IL-8, leukotriene B₄⁵⁰ and defensins have been reported to be present in elevated concentrations in the BAL fluid. Advanced disease is manifested by secondary ectasia of the proximal small bronchi. Although this pattern of bronchiolitis is characteristic of diffuse panbronchiolitis, almost identical changes have been described in a broad range of airway-centred disease processes, including bronchiectasis and rheumatoid arthritis-related bronchiolitis. The most characteristic laboratory feature associated with diffuse panbronchiolitis is the persistent, marked elevation of cold haemagglutinin titers, but mycoplasmal antibody titers are negative. Elevated leukocyte count and erythrocyte sedimentation rate (ESR) are common. Rheumatoid factor and serum Ca 19-9 may be elevated. Immunoglobulin levels are usually normal. In the early stages of the disease, the sputum generally contains normal flora, but infection and/or colonization of the airways with *H. influenza*, and occasionally with *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, or *Staphylococcus aureus* follows. Colonization with *Pseudomonas aeruginosa* eventually occurs, which appears to accelerate the destructive process. Pulmonary function testing generally demonstrates marked obstructive impairment, with at least three of the four abnormalities: FEV₁/FVC less than 70%, FVC less than 80% of the predicted value, RV greater than 150% of the predicted value, along with disorders of arterial blood gases with PO₂ less than 80 mmHg, with or

without hypercapnia. In some patients, a superimposed mild to moderate restriction may also be seen. The diffusing capacity is variably reduced. In general, patients with diffuse panbronchiolitis exhibit less bronchodilator responsiveness than do patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). On chest radiography, diffuse panbronchiolitis is characterized by diffusely disseminated small (up to 5 mm in diameter), ill-defined nodular opacities, most prominent over the lung bases, and symmetrically distributed. Alternatively, a reticulonodular pattern may be evident. Mild to moderate hyperinflation may be seen. In the later stages, the radiographic features of cylindric and cystic bronchiectasis may become evident. The findings on HRCT are quite characteristic but not specifically pathognomonic. They include small centrilobular nodules and branching linear opacities (tree-in-bud pattern), bronchiolectasis, bronchiectasis, bronchial wall thickening, and areas of decreased parenchymal attenuation and vascularity⁵¹. Peripheral air trapping is usually confirmed in expiratory films. The presence of these findings is related to the stage of the disease; the earliest manifestation consists of centrilobular nodular opacities, followed by distal branching opacities (secretion-filled bronchioles) that connect to the nodules, followed by cystic dilatation of the nodules (bronchiolectasis) and, eventually, bronchiectasis. Cystic bronchiectasis may be seen in the late stage. The natural history of diffuse panbronchiolitis is characterized by progressive respiratory dysfunction with episodic bacterial superinfection, often with *P. aeruginosa*. Colonization with *P. aeruginosa* appears to be associated with a worse prognosis. In one study, the 10-year survival rate for those infected with the organism was only 12% as compared with 73% for those who remained uninfected⁵². In advanced disease, patients succumb to chronic respiratory failure and cor pulmonale leading to death.

4. Respiratory bronchiolitis

Exposure to cigarette smoke results in various changes in the bronchioles, ranging from potentially reversible inflammatory reactions to fixed scarring. Respiratory bronchiolitis is a distinct pathological entity, first described by Niewoehner and colleagues, almost exclusively found in cigarette smokers. Rarely, respiratory bronchiolitis may occur in nonsmokers with other inhalational exposures, particularly asbestos dust. Respiratory bronchiolitis is identifiable histologically in virtually all smokers, but typically is not associated with symptoms of functional impairment. On occasion, respiratory bronchiolitis can

be extensive, with diffuse parenchymal lung infiltrates, and may be accompanied by symptoms and functional evidence of lung disease, a syndrome referred to as respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)⁵³. Respiratory bronchiolitis is characterized histologically by intraluminal and peribronchiolar airspace accumulation of alveolar macrophages containing a fine brown cytoplasmic pigment (smoker's macrophages). This pigmentation most likely represents the metabolites of cigarette smoke. Other common findings include mild chronic inflammation and fibrosis of the bronchiolar walls, mild peribronchiolar mononuclear inflammatory infiltrate, and mild peribronchiolar fibrosis⁵⁴. The intensity of macrophage pigmentation and of peribronchiolar fibrosis correlates with the number of pack-years smoked. By definition, respiratory bronchiolitis is not associated with symptoms, with the exception of a "smoker's cough". It is found incidentally in lung specimens of asymptomatic cigarette smokers. Respiratory bronchiolitis currently is thought to be a possible precursor to chronic lung disease in heavy smokers. Chest radiographs are usually normal, with no clear evidence of lung infiltrates or apparent airway abnormalities. Because the patients are almost always smokers, the radiograph may demonstrate findings of emphysema or bronchial wall thickening. Given the histological findings, poorly defined small nodular opacities or poorly defined areas of ground-glass opacity may be present in some patients. HRCT is usually normal or shows only centrilobular emphysema, but when abnormalities are present, the findings consist of poorly defined centrilobular micronodules (3-5 mm in diameter) with ground-glass rather than soft tissue attenuation or patchy bilateral ground-glass opacities⁵⁵. These abnormalities can be diffuse, but most commonly involve predominantly or exclusively the upper lobes (Figure 6). The main differential diagnosis of respiratory bronchiolitis on HRCT is hypersensitivity pneumonitis, which also usually manifests with poorly defined centrilobular nodules and ground-glass opacities that can be diffuse, but tend to involve mainly the lower lung zones. Another common manifestation of hypersensitivity pneumonitis is the presence of focal air trapping, frequently restricted to secondary pulmonary nodules. Upper lobe predominance of centrilobular nodules and association with emphysema favour the diagnosis of respiratory bronchiolitis; diffuse parenchymal involvement, mainly in the lower lobes, with areas of lobular air trapping is more consistent with hypersensitivity pneumonitis. However, more important for the differential diagnosis is the history



FIGURE 6. High-resolution CT image of the lung showing diffuse, poorly defined centrilobular nodules (arrows). In acute respiratory bronchiolitis the nodular opacities tend to be more poorly circumscribed than in chronic bronchiolitis, where the centrilobular nodular opacities and branched tubular opacities tend to be better circumscribed.

of either possible exposure to organic dust or of cigarette smoking. Cigarette smokers have a lower prevalence of hypersensitivity pneumonitis than nonsmokers. BAL yields increased cellularity in hypersensitivity pneumonitis, than in smokers. The increased cellularity is due to an increase in macrophages and (to a lesser degree) lymphocytes. The diagnosis is usually made on surgical biopsy, which demonstrates the characteristic pigmented “smoker’s macrophages”. There is an overlap between RB-ILD and desquamative interstitial pneumonitis (DIP). Some authors suggest that RB-ILD is a precursor of DIP or a less severe form of the same fundamental lesion⁵⁶.

5. Follicular bronchiolitis

Follicular bronchiolitis is characterized histologically by the presence of hyperplastic lymphoid follicles with reactive germinal centres distributed along bronchovascular bundles (in the walls of bronchioles, and, to some extent, along bronchi, interlobular septa and pleura). It represents lymphoid hyperplasia in response to an extrinsic immune stimulus or altered systemic immune response. It has been described in primary pulmonary lymphoid hyperplasia or as a secondary event in patients with bronchiectasis affecting proximal large airways, and in association with connective tissue diseases⁵⁷ (particularly rheumatoid arthritis and Sjögren’s syndrome), immunodeficiency syndromes including AIDS, pulmonary infections, or ill-defined hypersensitivity reactions⁵⁸.

Follicular bronchiolitis has been reported in patients with common acquired hypogammaglobulinaemia, in whom there is a higher incidence of lymphoproliferative disease. In patients with primary lymphoid hyperplasia, peribronchiolar lymphocytic infiltration into the interstitium often accompanies the peribronchiolar lymphoid aggregates and overlaps with lymphoid interstitial pneumonia. Most patients complain of slowly progressive exertional dyspnoea. Variable pulmonary functional impairment has been reported, including obstructive, restrictive, and mixed patterns. The predominant finding on chest radiography is bilateral, small nodular, or reticulonodular infiltrates with intrathoracic adenopathy, but the appearance may be normal. The cardinal features of follicular bronchiolitis on HRCT consist of centrilobular nodules measuring 3-12 mm in diameter, associated with peribronchial nodules and patchy areas of ground-glass opacity. Nodules and ground-glass opacities are generally bilateral and diffuse in distribution⁵⁹. Mild bronchial dilatation with wall thickening is seen in some cases (Figure 7). Mosaic perfusion, pleural effusion and areas of honeycombing are not seen.

6. Bronchiolitis related to toxic gases or fumes

The inhalation of fumes (fine particulates), toxic gases, mists, or organic material constitutes a significant industrial and environmental hazard in many settings. Exposure can result in acute lung injury with subtle or severe clinical illness; bronchiolitis may be either the major manifestation or a minor component of such injury. Because they are highly soluble, irritants such as sulfur dioxide and ammonia dissolve in the lining fluid of the upper airways, where they cause the primary damage. Less soluble gases such as nitrous oxide (NO₂) and phosgene pass into the peripheral airways, where they cause inflammatory changes in the bronchioles and alveoli (Figure 8).

After exposure to toxic fumes, three clinical patterns may develop⁷.

The oxides of nitrogen are the most common and best-described gaseous agents known to cause acute and chronic lung injury. Silo filler’s disease is a well-studied example. The estimated annual incidence of silo filler’s disease^{60,61} is 5 cases per 100,000 silo associated farm workers per year. Most cases occur during the harvest period (September and October). NO₂ and nitrogen tetroxide are responsible for the injury. For 3-10 days after a silo has been filled, the fresh silage produces nitric oxide (NO), which on contact with air oxidizes to form NO₂. NO₂ is relatively insoluble, and after inhala-

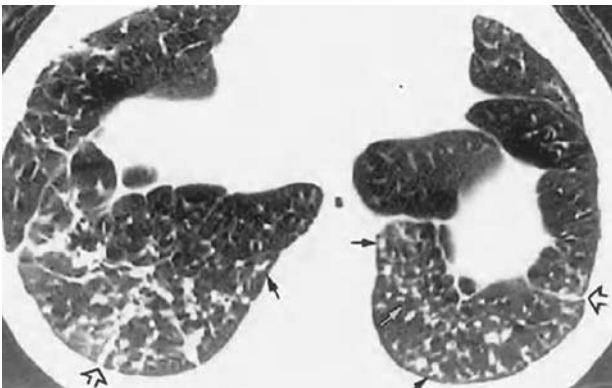
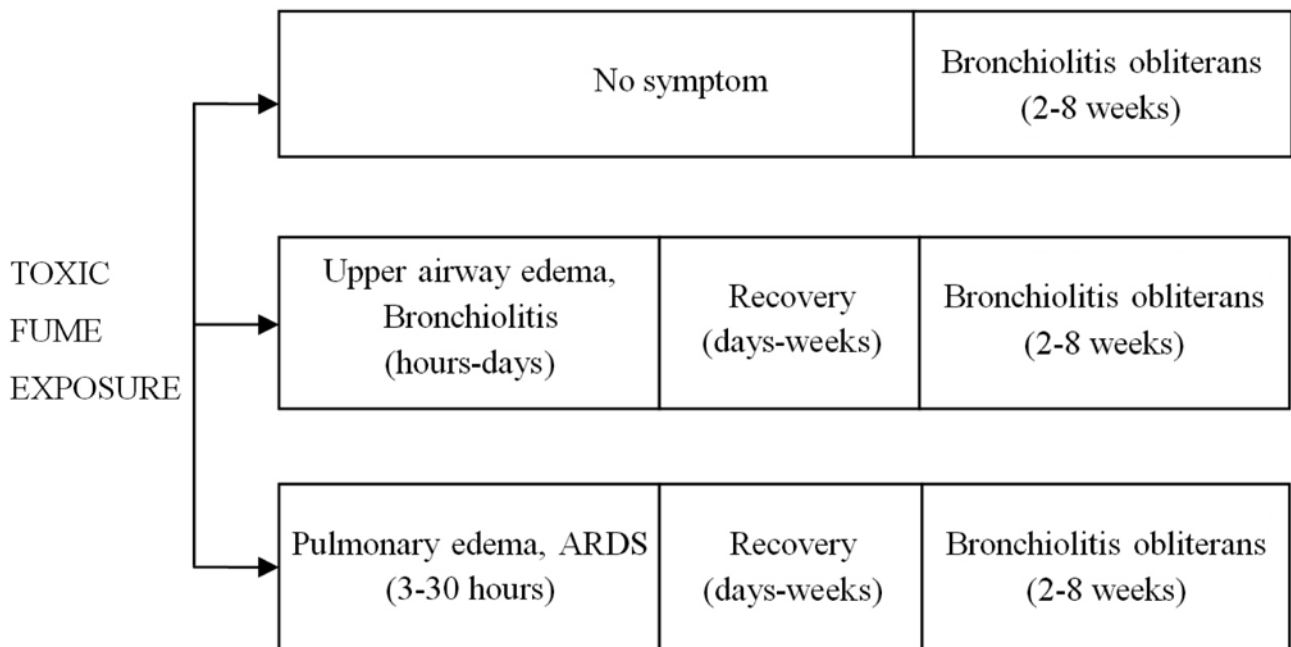


FIGURE 7. A 65 year-old patient suffering from follicular bronchiolitis secondary to rheumatoid arthritis. High-resolution CT image through the lower lung zones demonstrating multiple well-defined nodules in a centrilobular distribution, several of which are clustered (thin arrows). Mild interlobular septal thickening (thick arrows) is also depicted.

tion, the gas reaches the periphery of the lung, where it combines with water to form nitric and nitrous acids, which are powerful oxidants capable of causing severe tissue injury. Unlike highly water-soluble gases, such as ammonia, chlorine, and sulfur dioxide, NO₂ is less irritating to the mucous membranes of the nasal and upper airways. The gas produces a yellow-brown haze and has an acrid, ammonia-like odour. Clinical manifestations of exposure to NO₂ depend on the concentration of the inhaled gas

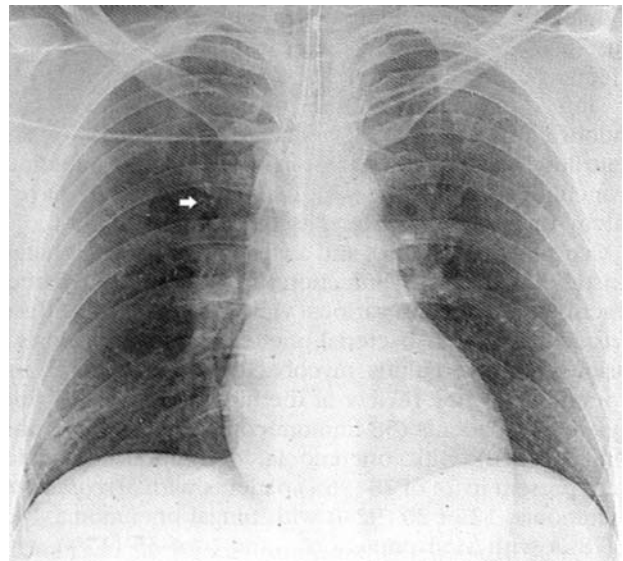


FIGURE 8. Acute smoke inhalation. Chest radiograph showing bronchial wall thickening (arrow), poorly defined small nodular opacities, mainly in the upper lobes, and prominence of the pulmonary vessels. The patient was a 35 year-old man with acute smoke inhalation from a home fire.

and the duration of exposure. Three clinical patterns or phases may follow exposure⁴¹, although all the phases may not appear in an individual patient. Progression to death may be an outcome at any stage.

Acute Phase

Acutely, during milder exposure, people may develop upper airway and visual disturbances, cough, dyspnoea, fatigue, cyanosis, vomiting, haemoptysis, hypoxaemia, vertigo, somnolence, headache, emotional difficulties, and loss of consciousness. These findings usually resolve within hours, but they may persist for several weeks; complete recovery without obvious sequelae is usually observed. At higher concentrations of exposure, pulmonary oedema (so-called, "chemical pneumonitis") is a frequent complication in the early stages. Patients may be asymptomatic at the time of exposure, only to develop later (after 3 to 30 hours) the clinical picture of severe acute respiratory distress syndrome. During this acute phase, patients who develop pulmonary oedema and acute respiratory distress syndrome have significant pulmonary dysfunction. Hypoxaemia is secondary to ventilation-perfusion mismatching as a result of altered airway dynamics and interstitial and alveolar oedema, impaired diffusing capacity, and methaemoglobinaemia that occurs when nitrate ions react with haemoglobin. Severe metabolic acidosis occurs because of the NO₂ dissolving in body fluids, resulting in formation of nitrous and nitric acids, and lactic acidosis resulting from tissue hypoxia. Systemic hypertension may be present. Recovery without long-term sequelae is usual, but death may occur at this stage. The radiographic manifestations during this stage include pulmonary oedema (i.e., alveolar filling). In survivors, these changes subside rapidly. Physiological studies reveal the simultaneous occurrence of restrictive and obstructive ventilatory defects; the former is manifest as a shift in the static pressure-volume curve downward and to the right. These abnormalities gradually resolve in survivors. Histopathological findings, as determined from autopsy studies, include marked intra-alveolar oedema and exudation, and thickening of the alveolar walls with lymphocytic cellular infiltrates.

Subacute Phase

In patients who progress to the second phase, physiological disturbances include hypoxaemia at rest or with exercise, and associated restrictive or obstructive pulmonary function abnormalities. The radiographic pattern in this late stage may be variable. A normal appearance may be seen on the chest film, but a miliary, or discretely nodular, pattern is thought to be characteristic of OB. Occasionally, only pulmonary hyperinflation is seen, usually accompanied by a progressive and irreversible obstructive

ventilatory defect detected on lung function testing.

Chronic Phase

After recovery from the acute illness, or even in patients with no initial symptoms following exposure, recurrence or new onset of clinical illness may be seen 2 to 6 weeks later. This phase is characterized by the progressive onset of cough and dyspnoea. These patients may be identified in an early, asymptomatic stage from the appearance of mild hypoxaemia. Tachypnoea is present, with crackles on lung auscultation. Widespread proliferative bronchiolitis with marked intraluminal fibrous tissue proliferation arising in the bronchiolar wall (without organizing pneumonia) is found, especially in those with preceding pulmonary oedema, although these findings may occur as the initial manifestation of earlier exposure.

In general, although less than one third of people exposed die in the acute phase, the prognosis for survivors of toxic gas or fume inhalation is good. Some authors have suggested that lasting pulmonary disability is uncommon in silo filler's disease; others have identified a wide variety of functional derangements⁶². What functional abnormalities result from chronic, low-level exposure to NO₂ is not clear. Education is the key in preventing this disease, since simple measures to reduce the NO₂ levels in the specific situation, and use of approved respiratory protection equipment will eliminate the risk of injury.

7. Mineral Dust Airway Disease (MDAD)

Mineral dust exposure is classically associated with restrictive lung disease due to parenchymal fibrosis (pneumoconiosis). However, mineral dusts can also produce abnormalities in the small airways and airflow obstruction⁶³. Mineral dust airway disease (MDAD) refers to deposition of inhaled dust around the small airways, with some associated fibrosis. This condition primarily affects respiratory bronchioles and sometimes alveolar ducts, causing increased fibrous tissue in the walls of the bronchioles with luminal narrowing, and is often accompanied by pigment deposition⁶⁴. There is usually a chronic inflammatory response. The morphological features are distinguishable from respiratory bronchiolitis induced by tobacco smoke. This form of bronchiolar disease may occur with inhalation of a number of inorganic dusts, including asbestos, iron oxide, aluminum oxide, talc, mica, silica, silicate, and coal⁶⁵. Abnormalities are observed in nonsmokers, but occur most commonly in heavily exposed workers who are also cigarette smokers, so that a synergistic role for

cigarette smoking appears likely^{66,67}. The degree of fibrosis in the bronchiolar wall appears to be closely linked to local dust burden. This type of bronchiolar lesion appears to be a specific marker for mineral dust exposure. Little information is available regarding the pathogenesis of mineral dust airway disease. It has been suggested that the two factors involved are local dust accumulation and the inflammatory response to the dust. Among subjects exposed to mineral dusts, susceptibility to this bronchiolar lesion may be determined by the individual ability to clear these particles from the airways⁶³. The inflammatory response induced by the dust probably leads to local production of fibrogenic factors involved in the morphogenesis of this lesion. Mineral dust bronchiolitis may be associated with an obstructive defect, although cigarette smoking with resultant emphysema have confounded the interpretation of some studies in this regard. Chest radiography and HRCT may demonstrate tiny ill-defined punctate opacities but little else is known regarding the clinical and radiological correlates of this bronchiolar disorder.

THERAPEUTIC APPROACH

In most clinical settings, constrictive bronchiolitis tends to be progressive and poorly responsive to treatment with bronchodilators. Corticosteroids may be of benefit, mainly during the early stage of the disease before the development of irreversible structural changes⁶, as the progressive airflow limitation may result in respiratory failure and death. In cases of constrictive bronchiolitis secondary to rheumatoid arthritis, combination therapy with intravenous cyclophosphamide has been proposed⁶⁸; the administration of etanercept (tumour necrosis factor [TNF]- α inhibitor)⁶⁹ and methotrexate has also been evaluated. Management of posttransplant BOS involves prevention of acute graft rejection in order to avert the occurrence of the syndrome, in combination with pharmacological intervention once it is diagnosed. There is evidence to suggest that augmentation of immunosuppression with early initiation of tacrolimus^{70,71} and mycophenolate mofetil⁷² or IL-2 receptor blockers⁷³ might reduce the incidence of acute rejection; however, this does not appear to prolong life after transplantation. Other strategies that have been proposed for the management of acute rejection are total lymphoid irradiation, extracorporeal photochemotherapy, ganciclovir prophylaxis and methotrexate, with variable results⁷⁴. Use of statin medications has been associated with a reduced incidence of BOS

syndrome after lung transplantation⁷⁵. In recent years, it has been shown that the newer macrolides (azithromycin) may have a beneficial effect in patients with BOS after lung transplantation⁷⁶, with 35% of patients responding to azithromycin treatment with a mean increase in FEV1 of approximately 14%²². When all the medical treatments discussed above have no beneficial effect, and the FEV1 further deteriorates, patients should qualify for retransplantation. In a recent series, retransplantation for BOS has shown encouraging results, with a 62% survival after 5 yrs, mostly in patients undergoing retransplantation over 2 years after the first transplant⁷⁷.

Symptomatic treatment of acute infectious bronchiolitis with supplemental oxygen and adequate hydration is usually necessary. Bronchodilators, antibiotics, antiviral agents, and corticosteroids are frequently used in management, although no role has been proven for them and few controlled clinical trials on their efficacy have been performed^{78,79,80}. For treatment of bronchiolitis in infancy, early combined therapy with dexamethasone and epinephrine has recently shown promising results compared with either drug used alone⁸¹. Elevated levels of cysteinyl leukotrienes have been reported in viral infections, and in one study the LRA montelukast was shown to reduce respiratory symptoms after respiratory syncytial virus bronchiolitis⁸². Corticosteroids are often used empirically in progressive disease in an attempt to reduce the severity of OB. Mechanical ventilation is rarely required, but it may be necessary if progressive respiratory failure ensues^{83,84}.

The optimal treatment for diffuse panbronchiolitis is unclear. Low-dose erythromycin (400-600 mg a day) is the preferred therapy and has shown some efficacy⁸⁵. The beneficial effect of macrolides has been well established and is related to their ability to impair the production of proinflammatory cytokines, including IL-1 α and IL-8, rather than to their bactericidal effect⁸⁶. Erythromycin impairs neutrophil chemotaxis, neutrophil superoxide production, and neutrophil-derived elastolytic activity, and it decreases the number of neutrophils in BAL fluid following challenge with gram-negative bacteria⁸⁷. In addition, erythromycin may produce a reduction in mucus production^{11,88}. Finally, erythromycin has been shown to reduce the circulating pool of T lymphocytes bearing HLA-DR, a marker of cellular activation. After at least 3 months of therapy, a reduction in the extent of small nodular opacities, the severity of 'perairways' thickening, and the extent of mucus plugging can be seen on HRCT scanning, with a corresponding significant improvement

in lung function¹¹. Corticosteroids are commonly used in treatment regimens, although there is a lack of evidence supporting their efficacy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may have a role in controlling the bronchorrhoea associated with this disease by altering airway epithelial ion and water transport⁸⁹, although no controlled trials with NSAIDs have been performed. The routine use of β -agonists or ipratropium bromide should be encouraged to promote mucociliary clearance and bronchodilation in patients with a component of reversible airway disease, and as a part of routine pulmonary toilet. In addition, treatment of coexisting sinus disease may help in the control of airway disease. Lung transplantation has been used in some patients, but there are reports of disease recurrence in the allograft of one patient⁹⁰. The prognostic implications of follicular bronchiolitis are unclear. Treatment is generally directed to the underlying disease when such association is recognized. Patients with no identifiable underlying cause have generally been treated with bronchodilators and corticosteroids⁹¹. More recently, erythromycin therapy has been reported to be of benefit⁹². Smoking plays a major role in the pathogenesis of respiratory bronchiolitis, and smoking cessation has been associated with resolution of the symptoms and improvement in the radiological and pathophysiological abnormalities⁹³. Corticosteroids may be required in refractory or recurrent cases, but smoking cessation should definitely be encouraged.

The treatment of patients exposed to NO₂ or other toxic gases or fumes should include observation in the hospital for 48 hours, followed by evaluation at weekly or biweekly intervals for 6 to 8 weeks. When dysfunction occurs, treatment with corticosteroids should be started immediately⁶⁰. Corticosteroid therapy has been demonstrated to be useful in the management of both the acute phase (pulmonary oedema) and the late phase (OB)⁴². Corticosteroids should be continued for a minimum of 8 weeks, since relapses have been reported with the earlier cessation of therapy⁹⁴. Bronchodilators are occasionally helpful, but antibiotics should be used only when clinically indicated, when they should be directed at a specific pathogen. If methaemoglobinaemia is present, methylene blue should be administered at a dose of 2 mg/kg intravenously, followed by doses titrated according to the concentration of methaemoglobin in the blood⁹⁵. For patients in whom this diagnosis is suspected, and for whom open lung biopsy or general anaesthesia is planned, some have suggested that nitrous oxide not be used as an anesthetic because of concern that it might

lead to disease progression.

REFERENCES

1. Müller NL, Miller RR. Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. *Radiology* 1995;196:3–12.
2. Franquet T, Stern EJ. Bronchiolar inflammatory diseases: high-resolution CT findings with histologic correlation. *Eur Radiol* 1999;9:1290–303.
3. Takahashi M, Murata K, Takazakura R, et al. Bronchiolar disease: spectrum and radiologic findings. *Eur J Radiol* 2000;35:15–29.
4. Hogg JC. Bronchiolitis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1993;14:733–40.
5. McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1–19.
6. Schwarz IM, King ET Jr. Bronchiolitis. In: *Interstitial Lung Disease*, 4th edition. 2003, pp. 787–817.
7. Lazarus CS. Disorders of the Intrathoracic Airways. In: Mason J, Robert, V, Courtney Broaddus, John F. Murray, Jay A. Nadel (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*, 4th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 1295–304.
8. Ryu HJ, Myers LJ, Swensen JS. Bronchiolar Disorders. *State of the Art. Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1277–92.
9. King TE Jr. Overview of bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:607–610.
10. Colby TV. Bronchiolitis: pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998;109:101–9.
11. Poletti V, Casoni G, Zompatori M, Chilosi M. Bronchiolitis. Costabel U, du Bois RM, Egan JJ (eds): *Diffuse Parenchymal Lung Disease. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2007, vol 36, pp 292–306.*
12. Isabela C, Silva S, Müller LN. Bronchiolitis. In Nestor L. Müller, C. Isabela, S. Silva (eds), *Imaging of the chest. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008, pp. 1071–95.*
13. Hansell DM. HRCT of obliterative bronchiolitis and other small airways disease. *Semin Roentgenol* 2001;36:51–65.
14. Lucidarme O, Grenier PA, Cadi M, et al. Evaluation of air trapping at CT: comparison of continuous- versus suspended-expiration CT techniques. *Radiology* 2000;216:768–72.
15. Markopoulou KD, Cool CD, Elliott TL, et al. Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinicopathological correlation. *Eur Respir J* 2002;19:20–30.
16. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182–85.
17. Wells AU, du Bois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med* 1993;14:655–66.
18. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(3): 297–310.
19. Poletti V, Casoni G, Zompatori M, Carloni A, Chilosi M. Obliterative Bronchiolitis: Classification, Causes and Overview. In *Interstitial Pulmonary and Bronchiolar Disorders*. 2008. p. 525–42.
20. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung

- transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:440-4.
21. Verleden MG, Dupont LJ, Vanaudenarede MB, Vos R, Van Raemdonck ME. Obliterative Bronchiolitis Following Lung or Heart-Lung Transplantation. In *Interstitial Pulmonary and Bronchiolar Disorders* 2008 pp. 543-57.
 22. Verleden GM, Fisher AJ, Boehler A, Estenne M. Bronchiolitis obliterans syndrome. In: *Lung Transplantation. ERS Monographs* 2009, pp 197-211.
 23. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(6):772-5.
 24. Brown MJ, English J, Muller NL. Bronchiolitis obliterans due to neuroendocrine hyperplasia: high-resolution CT-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1561-2.
 25. Miller RR, Muller NL. Neuroendocrine cell hyperplasia and obliterative bronchiolitis in patients with peripheral carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 1995;19:653-8.
 26. Hasegawa Y, Shimokata K, Ichijima S, et al. Constrictive bronchiolitis obliterans and paraneoplastic pemphigus. *Eur Respir J* 1999;13:934-7.
 27. Colby TV, Camus P. Pathology of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *Eur Respir Mon* 2007;39:199-207.
 28. Wang JS, Tseng HH, Lai RS, Hsu HK, Ger LP. Sauropus androgynus-constrictive obliterative bronchitis/bronchiolitis: histopathological study of pneumonectomy and biopsy specimens with emphasis on the inflammatory process and disease progression. *Histopathology* 2000;37:402-10.
 29. Boehler A, Vogt P, Speich R, Weder W, Russi EW. Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine. *Eur Respir J* 1996;9:1317-9.
 30. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, et al. The mechanism of respiratory involvement in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;340:1406-10.
 31. Myers J, Colby T. Pathological manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:611-22.
 32. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Paré PD. Disease of the airways. In Fraser RS, Colman N, Moller NL, Part PD (eds), *Synopsis of Diseases of the Chest*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 627-713.
 33. Kraft M, Mortenson RL, Colby TV, Newman L, Waldron JA Jr, King TE Jr. Cryptogenic constrictive bronchiolitis: a clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1093-101.
 34. David A. Lynch, MD. Imaging of Small Airways Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2008;29:165-79.
 35. Visscher WD, Myers LJ. Bronchiolitis. The Pathologist's Perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006;Vol 3:41-7.
 36. Andersen P. Pathogenesis of lower respiratory tract infections due to Chlamydia, Mycoplasma, Legionella and viruses. *Thorax* 1998;53:302-7.
 37. Poletti V, Chilosi M, Zompatori M. Bronchiolitis; in Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds): *Respiratory Medicine*. Philadelphia, Saunders, 2003, vol 2, pp 1526-39.
 38. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1055-61.
 39. Mcnamara PS, Syth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *Br Med Bull* 2002;61:13-28.
 40. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
 41. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *RadioGraphics* 2002;22: S137-S149.
 42. King ET, Kinder WB. Bronchiolitis. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fourth Edition*, 2008 pp. 887-911.
 43. Pipavath JS, Lynch AD, Cool C, Brown KK, Newell DJ. Radiologic and Pathologic Features of Bronchiolitis. *AJR* 2005;185:354-63.
 44. Collins J, Blankenbaker D, Stern EJ. CT patterns of bronchiolar disease: what is "tree-in-bud"? *Am J Roentgenol* 1998;171:365-70.
 45. Marti-Bonmati L, Ruiz Perales F, Catala F, et al. CT findings in Swyer-James syndrome. *Radiology* 1989;172(2):477-80.
 46. Pipavath NJS, Stern JE. Imaging of Small Airway Disease (SAD) in Imaging of Airway Diseases, *Radiologic Clinics of North America* 2009;47:307-16.
 47. Fitzgerald JE, King TE Jr, Lynch DA, Tuder RM, Schwarz MI. Diffuse panbronchiolitis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:497-503.
 48. Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al. Diffuse panbronchiolitis: correlation of high-resolution CT and pathologic findings. *Radiology* 1992;184(3):779-85.
 49. Oda H, Kadota J, Kohno S, Hara K. Leukotriene B4 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis. *Chest* 1995;108:116-22.
 50. Pipavath SJ, Lynch DA, Cool C, Brown KK, Newell JD. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *Am J Roentgenol* 2005;185:354-63.
 51. Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, et al. Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1459-62.
 52. Keicho N, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med* 2002;1:119-31.
 53. Elkin SL, Nicholson AG, du Bois RM. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:387-97.
 54. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein ALA. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002;26:647-53.
 55. Hansell DM, Nicholson AG. Smoking-related diffuse parenchymal lung disease: HRCT-pathologic correlation. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(4):377-92.
 56. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Müller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the

- same disease process? *Am J Roentgenol* 1999;173:1617-22.
57. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1658-65.
 58. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985;16:700-6.
 59. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, Nicholson AG, Flint JA, Muller NL. Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histologic findings. *Radiology* 1999;212:637-42.
 60. Douglas WW, Norman G, Hepper G, et al. Silo-filler's disease. *Mayo Clin Proc* 1989;64:291-304.
 61. Scott EG, Hunt WB Jr. Silo filler's disease. *Chest* 1973;63(5):701-6.
 62. Rigner KG, Swensson A. Late prognosis of nitrous fume poisoning and follow-up study. *Acta Med Scand* 1961;170:291-9.
 63. Churg A. Mineral dust induced bronchiolitis. In: Epler GR, editor. *Diseases of the bronchioles*. New York: Raven Press, Ltd.; 1994, p. 27-41.
 64. Churg A. Small airways disease associated with mineral dust exposure. *Sem Respir Med* 1992;13:140-5.
 65. Churg A, Wright JL, Wiggs B, et al. Small airways disease and mineral dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:139-43.
 66. Begin R, Boileau R, Peloquin S. Asbestos exposure, cigarette smoking, and airflow limitation in long-term Canadian chrysotile miners and millers. *Am J Indust Med* 1987;11:55-66.
 67. Wright JL, Tron V, Wiggs B, Churg A. Cigarette smoke potentiates asbestos-induced airflow abnormalities. *Exp Lung Res* 1988;14:537-48.
 68. Van de Laar MA, Westerman CJ, Wagenaar SS, Dinant HJ. Beneficial effect of intravenous cyclophosphamide and oral prednisone on D-penicillamine-associated bronchiolitis obliterans. *Arthritis Rheum* 1985;28:93-7.
 69. Cortot AB, Cottin V, Miossec P, et al. Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med* 2005;99:511-4.
 70. Gerbase MW, Spiliopoulos A, Fathi M, et al. Low doses of mycophenolate mofetil with low doses of tacrolimus prevent acute rejection and long-term function loss after lung transplantation. *Transplant Proceedings* 2001;33:2146-7.
 71. Onsager DR, Canver CC, Jahania MS, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:448-55.
 72. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:998-1003.
 73. Garrity ER, Villanueva J, Bhorade SM, et al. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation* 2001;71:773-7.
 74. Verleden GM, Bankier A, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: diagnosis and treatment. In: Verleden GM, Van Raemdonck D, Lerut T, Demedts M, eds. *Surgery for Non-neoplastic Disorders of the Chest: a Clinical Update*. *Eur Respir Mon* 2004;29:19-43.
 75. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, McCurry KR, Duncan SR. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1271-78.
 76. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, et al. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85:36-41.
 77. Strueber M, Fischer S, Gottlieb J, et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:407-12.
 78. Friis B, Andersen P, Brene E, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984;59:1038-45.
 79. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, et al. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991;118:807-11.
 80. Caramia G, Palazzini E. Efficacy of ribavirin aerosol treatment for respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *J Int Med Res* 1987;15:227-33.
 81. Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. Epinephrine and Dexamethasone in Children with Bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009;360:2079-89.
 82. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-83.
 83. Wohl MEB, Chernick V. Bronchiolitis: state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:759-81.
 84. Ellis EF. Therapy of acute bronchiolitis. *Pediatr Res* 1977;11:263-4.
 85. Poletti V, Casoni G, Chilosi M, Zompatori M. Diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J* 2006;28: 862-71.
 86. Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(1):12-20.
 87. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 2008;117(3):393-405
 88. Kudoh S. Erythromycin treatment in diffuse panbronchiolitis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:116-21.
 89. Tamaoki J, Chiyotani A, Kobayashi K, Sakai N, Kanemura T, Takizawa T. Effect of indomethacin on bronchorrhea in patients with chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis, or bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):548-52.
 90. Baz MA, Kussin PS, Trigt PV, et al. Recurrence of diffuse panbronchiolitis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:895-8.
 91. Romero S, Barroso E, Gil J, et al. Follicular bronchiolitis: clinical and pathologic findings in six patients. *Lung* 2003;181:309-19.
 92. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Toyoshima M, Chida K, Iwata M. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1531-6.
 93. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(6):643-50.
 94. Horvath EP, Colico DGA, Barbee RA, Dickie HA. Nitrogen dioxide-induced pulmonary disease. *J Occup Med* 1978;20:103-10.
 95. do Nascimento TS, Pereira RO, de Mello HL, Costa J. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58(6):657-64.

Θέσεις ομοφωνίας ERS/ESTS για τους υποψηφίους να υποβληθούν σε ριζική αγωγή για καρκίνο του πνεύμονα (χειρουργική εκτομή και χημειο-ακτινοθεραπεία)

Μαρία Κοκόση¹,
Πολυξένη Μπατιάνη¹,
Βλάσης Πολυχρονόπουλος²

¹Ειδικευόμενη Πνευμονολόγος,
²Πνευμονολόγος, Διευθυντής,
Γ' Πνευμονολογική Κλινική, Σισμανόγλειο ΓΝΑ

Λέξεις κλειδιά:

- χημειοθεραπεία
- πνευμονικός καρκίνος
- προεγχειρητική εκτίμηση
- πνευμονική εκτομή
- ριζική αγωγή
- ακτινοθεραπεία

Το παρόν κείμενο αποτελεί μετάφραση και περίληψη των θέσεων ομοφωνίας με τίτλο "ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)", European Respiratory Journal, July 2009;34: 17-41

Αλληλογραφία:

Βλάσης Πολυχρονόπουλος
Γ' Πνευμονολογική Κλινική
Γ.Ν. Σισμανόγλειο
E-mail: vlasispo@hotmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η Ευρωπαϊκή Ένωση Πνευμονολόγων (ERS) και η Ευρωπαϊκή Ένωση Θωρακοχειρουργών (ESTS), οργάνωσαν μια ομάδα εργασίας εμπειρογνομόνων διαφόρων ειδικοτήτων με στόχο τη λειτουργική εκτίμηση των ασθενών με πνευμονικό καρκίνο και την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών για την καταλληλότητα των ασθενών αυτών για χειρουργείο και/ή χημειο-ακτινοθεραπεία. Οι θέσεις ομοφωνίας κλινικής πρακτικής συγκεντρώθηκαν σε έναν λειτουργικό αλγόριθμο για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των υποψηφίων για χειρουργική αντιμετώπιση, δίνοντας έμφαση στην καρδιολογική αξιολόγηση, τη διαχυτική ικανότητα (DLCO), το βίαια εκπνεόμενο όγκο στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁) και τη δοκιμασία άσκησης. Σε αντίθεση με τη χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, δεν προτείνεται ειδικός έλεγχος για το ποιοι ασθενείς θα υποβληθούν σε προεγχειρητική χημειο- ή ακτινοθεραπεία λόγω έλλειψης δεδομένων. Συνιστάται η αντιμετώπιση και ο χειρισμός των ασθενών με πνευμονικό καρκίνο να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα από ομάδες ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων. *Πνεύμων 2010, 23(1):80-90.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι παρά τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, η χειρουργική αντιμετώπιση παραμένει η μόνη θεραπευτική αγωγή του πνευμονικού καρκίνου. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και/ή ακτινοβολία καθώς μόνον 20-25% των περιπτώσεων πνευμονικού καρκίνου είναι χειρουργήσιμο ενώ και η εφαρμογή της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι ευρεία.

Σκοπός των ομάδων εργασίας της ERS/ESTS ήταν ο επαναπροσδιορισμός της προεγχειρητικής λειτουργικής εκτίμησης των ασθενών με καρκίνο πνεύ-

μονα, ο προσδιορισμός των άμεσων και όψιμων επιπλοκών της χημειο-ακτινοθεραπείας, η γνώση τους κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και η δημιουργία συστάσεων για τους μη υποψήφιους για χειρουργείο ασθενείς.

Οι θέσεις ομοφωνίας πρέπει να αποτελούν για τον κλινικό γιατρό τη βάση για τον προσδιορισμό της αναλογίας οφέλους/κινδύνου για κάθε θεραπευτική δυνατότητα που προσφέρεται στον ασθενή του.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ομάδα εργασίας συστάθηκε από 14 συμμετέχοντες με εξειδίκευση στον καρκίνο του πνεύμονα. Το αντικείμενο διαιρέθηκε σε θεματικές ενότητες, κάθε μία εκ των οποίων ανατέθηκε σε δύο τουλάχιστον ειδικούς. Οι συγγραφείς ανέτρεξαν στη βιβλιογραφία και τα συλλεχθέντα στοιχεία

συγκεντρώθηκαν προ των συναντήσεων της ομάδας. Στις συναντήσεις που πραγματοποιήθηκαν στα συνέδρια του 2008 της ERS και της ESTS, οι συστάσεις αναθεωρήθηκαν, συζητήθηκαν και ψηφίστηκαν. Οι συστάσεις βαθμολογήθηκαν όπως ορίζεται από το Σκωτσέζικο Διακολλεγικό δίκτυο κατευθυντήριων οδηγιών (SIGN) (Πίνακας 1).

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου βασίζεται αρχικά σε αποδεδειγμένους δείκτες κινδύνου αλλά πρέπει πάντα να ακολουθεί λεπτομερής εκτίμηση ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

Αναλυτική εξέταση για στεφανιαία νόσο, δεν ενδείκνυται, εάν ο ασθενής έχει αποδεκτή ανοχή στην

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Σύστημα ταξινόμησης συστάσεων αποδεικτικών στοιχείων κατευθυντήριων γραμμών του SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

Βαθμός αξιοπιστίας	
1++	Υψηλής ποιότητας μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις ΤΕΔ, ή ΤΕΔ με πολύ χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας
1+	Καλώς διεξαγόμενες μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις ΤΕΔ, ή ΤΕΔ με χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας
1	Μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις ΤΕΔ, ή ΤΕΔ με υψηλό κίνδυνο μεροληψίας
2++	1) Υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών ασθενή-μάρτυρα ή προοπτικές μελέτες (ΠΜ), ή 2) Υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών ασθενή-μάρτυρα ή (ΠΜ) με πολύ χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης, μεροληψίας ή σύμπτωσης, και μεγάλη πιθανότητα η σχέση να είναι αιτιώδης (αποτέλεσμα ύπαρξης συγκεκριμένου αιτίου)
2+	Καλώς διεξαγόμενες μελέτες ασθενή-μάρτυρα ή ΠΜ, με χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης, μεροληψίας ή σύμπτωσης, και μέτρια πιθανότητα η σχέση να είναι αιτιώδης
2	Μελέτες ασθενή-μάρτυρα ή ΠΜ, με μεγάλο κίνδυνο σύγχυσης, μεροληψίας ή σύμπτωσης, και σημαντική πιθανότητα η σχέση να είναι αιτιώδης
3	Μη αναλυτικές μελέτες, π.χ. ανακοινώσεις περιστατικών και σειρά υποθέσεων
4	Άποψη ειδικού
Βαθμός σύστασης	
A	1) Τουλάχιστον μια μετα-ανάλυση, συστηματική ανασκόπηση ΤΕΔ ταξινομημένων ως 1++ και άμεσα εφαρμόσιμων στον πληθυσμό στόχο, ή 2) Μία συστηματική ανασκόπηση ΤΕΔ ή ένα σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που συμπεριλαμβάνει μελέτες ταξινομημένες ως 1+, άμεσα εφαρμόσιμες στον πληθυσμό στόχο και που καταδεικνύουν την συνοχή των αποτελεσμάτων
B	1) Σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που συμπεριλαμβάνει μελέτες ταξινομημένες ως 2++, άμεσα εφαρμόσιμες στον πληθυσμό στόχο και που καταδεικνύουν τη συνοχή των αποτελεσμάτων, ή 2) Ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων από μελέτες ταξινομημένες ως 1++ ή 1+
C	1) Σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που συμπεριλαμβάνει μελέτες ταξινομημένες ως 2+, άμεσα εφαρμόσιμες στον πληθυσμό στόχο και που καταδεικνύουν τη συνοχή των αποτελεσμάτων, ή 2) Ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων από μελέτες ταξινομημένες ως 2++
D	1) Επίπεδο συγκέντρωσης αποδεικτικών στοιχείων 3 ή 4, ή 2) Ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων από μελέτες ταξινομημένες ως 2+

*ΤΕΔ: τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή

άσκηση, όπως η απουσία συμπτωμάτων κατά την άνοδο δύο ορόφων. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα στεφανιαίας νόσου και αποδειχθεί κάτι τέτοιο, δεν φαίνεται ότι δραστικές χειρουργικές και γενικά επεμβατικές μέθοδοι για την αποκατάσταση της στεφανιαίας νόσου ελαττώνουν τον μετεγχειρητικό κίνδυνο¹. Επιπρόσθετα, η ανάνηψη μετά από την αορτοστεφανιαία παράκαμψη (bypass) μπορεί να απαιτήσει μήνες και η ανάγκη για έντονη αντιπηκτική αγωγή, προκαλεί ερωτηματικά για το σύνολο της περιεγχειρητικής έκβασης². Οι β-αναστολείς μακράς δράσεως φαίνεται ότι ελαττώνουν σημαντικά την επίπτωση του περιεγχειρητικού μυοκαρδιακού εμφράγματος³ αλλά συχνά παρατηρείται με τη χρήση τους, αύξηση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων λόγω βραδυκαρδίας και υπότασης που προκαλούν, με αποτέλεσμα να αυξάνουν τη συνολική θνησιμότητα⁴. Σε ασθενείς με αρκετά προχωρημένη στεφανιαία νόσο, τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη των β-αναστολέων βραχείας δράσεως, των οποίων οι παρενέργειες είναι ευκολότερα αναστρέψιμες, θα μπορούσαν να συζητηθούν⁵. Εναλλακτικά θα μπορούσαν να χορηγηθούν η κλονιδίνη και τα ανάλογά της⁶ ενώ σχετικά με τις στατίνες και τους α2 αγωνιστές, απαιτούνται και άλλες μελέτες.

Οι συστάσεις για την προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση και τις παρεμβάσεις ελάττωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών με καρκίνο πνεύμονα που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή, φαίνονται στον πίνακα 2 και συνοψίζονται σε έναν αλγόριθμο (εικόνα 1).

Οι ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή με τη βέλτιστη καρδιολογική αγωγή μπορούν να υποβληθούν σε πνευμονολογική εκτίμηση.

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Οι ασθενείς με μικρό στεφανιαίο κίνδυνο θα πρέπει να προχωρήσουν στο επόμενο στάδιο, που αφορά στην πνευμονολογική εκτίμηση. Φαίνεται ότι ο μετεγχειρητικά υπολογιζόμενος FEV₁ (predicted post – operative, ppo), αποτελεί τον βασικό άξονα, ώστε να αποφασισθεί εάν θα αποσταλούν άλλες εξετάσεις, ή ακόμα και να καθορισθεί ποιοι ασθενείς θα αποκλεισθούν από το χειρουργείο⁷. Σε πολλές μελέτες φαίνεται, ότι εάν ο μετεγχειρητικός FEV₁ είναι μικρότερος του 40%, η μετεγχειρητική θνητότητα αυξάνει από 16-50%⁸, ενώ οι Nokaahara και συν αναφέρουν θνητότητα έως 60%, εάν ο μετεγχειρητικός FEV₁ υπολογίσθηκε κάτω του 30%⁹. Πλέον πρόσφατη μελέτη

των Brunelli και συν.¹⁰, έδειξε ότι μετεγχειρητικός FEV₁ άνω του 70% δεν αποτελούσε αξιόπιστο δείκτη επιπλοκών. Επιπρόσθετα, οι ίδιοι ερευνητές αναφέρουν ότι σε ασθενείς με ppoFEV₁ <40%, ο δείκτης θνησιμότητας ήταν μόνο 4,8%. Τα θετικά αυτά ευρήματα, πιθανολογείται ότι οφείλονται στο γεγονός ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς φαίνεται ότι έπασχαν και από μέτρια ή σοβαρή ΧΑΠ και με την αφαίρεση πνευμονικού όγκου είχαν τα ευεργετικά επακόλουθα της «μείωσης του πνευμονικού όγκου»^{11,12}.

Υπολογισμός της άμεσης μετεγχειρητικής πνευμονικής λειτουργίας

Φαίνεται ότι ο υπολογισμός του ppoFEV₁ αφορά στην τιμή του μετά από 3-6 μήνες από το χειρουργείο, ενώ η τιμή του τις άμεσες μετεγχειρητικές ημέρες, οπότε παρατηρούνται και οι περισσότερες επιπλοκές, είναι σημαντικά μικρότερη¹³. Οι Varela και συν¹³, έδειξαν ότι την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα (μετά από λοβεκτομή), ο FEV₁ ήταν χαμηλότερος από τον προβλεπόμενο. Το αποτέλεσμα, ήταν να θεωρηθεί ως καλύτερος προγνωστικός παράγων επιπλοκών, από τον ppoFEV₁^{14,15}, με αποτέλεσμα να αναζητείται μέθοδος υπολογισμού του FEV₁ την επόμενη μετά λοβεκτομή ή πνευμονεκτομή ημέρα.

Σύσταση: ο ppoFEV₁ να μη χρησιμοποιείται από μόνος του για να επιλεγούν ασθενείς για αφαίρεση καρκίνου του πνεύμονα, ιδιαίτερα ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ, καθότι υποεκτιμά την απώλεια λειτουργικότητας των πνευμόνων τις άμεσες 1-3 μετεγχειρητικές ημέρες και δε φαίνεται να είναι αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης των ασθενών με ΧΑΠ. Πάντως ppoFEV₁ <30% είναι υψηλής επικινδυνότητας δείκτης, όταν συνδυαστεί με τον αλγόριθμο 2.

Η εκτίμηση της DLCO για χειρουργική εξαίρεση του πνευμονικού καρκίνου

Πρώιμες μελέτες έχουν δείξει ότι η DLCO μειώνεται με το χειρουργείο και ότι DLCO <40% σημαίνει υψηλό κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών, που όμως μπορεί να τεθεί, με τα σημερινά δεδομένα, το όριο 30%^{16,12}. Θα πρέπει μάλιστα η DLCO να μετράται και σε εκείνους που έχουν φυσιολογικό FEV₁ (>80%) ακόμα και σε εκείνους που ο δείκτης Tiffeneau είναι >70%¹⁶.

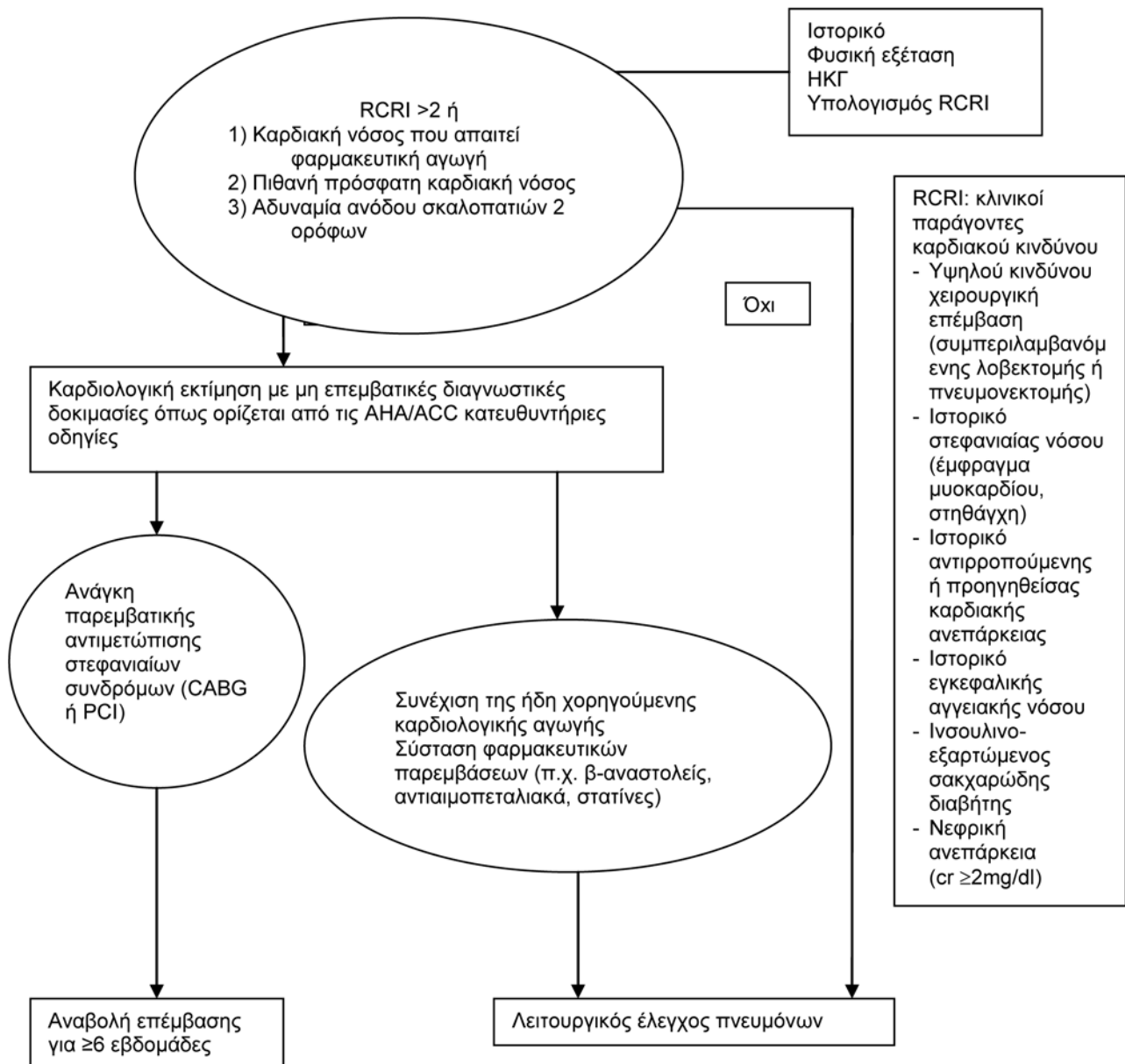
Σύσταση: Να συνεκτιμάται η DLCO με τον FEV₁ στον αλγόριθμο 2 (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης Β).

Θεωρείται πάντως σήμερα, μετά από νεότερες μελέτες ότι το όριο του 40% ppoFEV₁, είναι αρκετά υψηλό και έχει μειωθεί στο 30%, καθότι υπάρχει πλέον προηγμένη

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας στη ριζική χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα

Θέμα	Συστάσεις και Αποδεικτικά στοιχεία
Εκτίμηση προ-εγχειρητικού καρδιολογικού κινδύνου	
Περίληψη συστάσεων	Οι ασθενείς πρέπει να κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τον προεγχειρητικό κίνδυνο, με τη χρήση έγκυρων δεικτών κινδύνου οι οποίοι θα υποδεικνύουν αναγκαίες επιπρόσθετες εξετάσεις (recommendation grade B, evidence Level 2++)
Μη επεμβατικά stress tests	Ασθενείς με 1) πτωχό λειτουργικό status (<4 METs) και 1-2 RCRI κριτήρια και 2) ιστορικό στηθάγχης ή διαλείπουσας χωλότητας, θεωρούνται υποψήφιοι για μη επεμβατικό έλεγχο προκειμένου να προσδιοριστεί ο κίνδυνος του χειρουργείου (recommendation grade B, evidence Level 2++) Ασθενείς με >20% κίνδυνο σύμφωνα με την αρχική εκτίμηση (RCRI>3), ίσως έχουν υψηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο παρά την αρνητική μη επεμβατική μελέτη (>5% post-test πιθανότητα με αρνητικό stress test) (recommendation grade B, evidence Level 2++) Παρ' όλα αυτά, θεραπευτικές στρατηγικές βασισζόμενες στο αποτέλεσμα των μη επεμβατικών δοκιμασιών δεν έχουν αποδεδειγμένη αξία.
Αναγνώριση ασθενών με στένωση αορτής	Ασθενείς με ευρήματα από τη φυσική εξέταση συμβατά με στένωση αορτής, πρέπει να υποβάλλονται σε προ-εγχειρητικό υπερηχοκαρδιογράφημα (recommendation grade B, evidence Level 2++)
Υπερηχοκαρδιογράφημα	Προ-εγχειρητικό υπερηχογράφημα διενεργείται, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, επί υποψίας βαλβιδοπάθειας, δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας ή πνευμονικής υπέρτασης, (recommendation grade B, evidence Level 2++)
Καρδιολογική προσέγγιση με σκοπό τη μείωση του κινδύνου	
Ασθενείς με υπέρταση	Αντι-υπερτασική αγωγή πρέπει να δίδεται έως και το πρωί της ημέρας του χειρουργείου και να συνεχίζεται με ενδοφλέβια ή από το στόμα χορήγηση, το δυνατόν συντομότερα μετά το χειρουργείο (recommendation grade D, evidence Level 4)
Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση ή συγγενείς καρδιοπάθειες	Αποτελεσματικές χρόνιες θεραπείες μπορούν γενικά να χορηγούνται στην περιεγχειρητική περίοδο (recommendation grade D, evidence Level 4)
Ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Η αντιμετώπιση θα μπορούσε να είναι ανάλογη με αυτήν των λοιπών χρόνιων περιπτώσεων (recommendation grade D, evidence Level 4)
Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμίες	Ένα εκλεκτικό ειδικό χειρουργείο μπορεί να καθυστερήσει εάν η καρδιακή ανεπάρκεια ή οι αρρυθμίες είναι ασταθείς, εάν πληρούν επιβεβαιωμένα κριτήρια για νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις ή εάν αντιπροσωπεύουν ανεπαρκώς θεραπευόμενη ισχαιμική νόσο. Η βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια ή επαρκώς θεραπευόμενες αρρυθμίες, πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (recommendation grade D, evidence Level 4)
Καθητηριασμός πνευμονικής αρτηρίας	Ελάχιστοι από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, χρήζουν καθετηριασμού πνευμονικής αρτηρίας ως ελέγχου ρουτίνας (recommendation grade A, evidence Level 1++)
Περιεγχειρητική χρήση αναστολέων β-υποδοχέων	Ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο δεν ωφελούνται γενικά από την περιεγχειρητική έναρξη αγωγής με β-αναστολείς (recommendation grade A, evidence Level 1++) αλλά σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν β-αναστολείς η χορήγηση τους πρέπει να συνεχίζεται (recommendation grade B, evidence Level 2++). Ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου ίσως ωφελούνται από την περιεγχειρητική έναρξη θεραπείας με β-αναστολείς (recommendation grade B, evidence Level 1)
Περιεγχειρητική ρύθμιση του τόνου των α-αδρενεργικών υποδοχέων	Η φαρμακευτική (π.χ. με κλονιδίνη) ρύθμιση (μείωση) του τόνου του α-αδρενεργικού συστήματος ίσως είναι ωφέλιμη σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις, το όφελος, όμως, είναι ακόμα μικρότερο σε άλλου είδους χειρουργεία (recommendation grade A, evidence Level 1+)
Άλλη αντι-ισχαιμική φαρμακευτική αγωγή	Προφυλακτική χορήγηση νιτρικών αλάτων μπορεί να μειώσει την εμφάνιση ισχαιμίας αλλά όχι άλλων σοβαρών επιπλοκών. Προφυλακτική χορήγηση αναστολέων διαύλων ασβεστίου έχει αβέβαια αποτελέσματα (recommendation grade B, evidence Level 2++)
Περιεγχειρητική χορήγηση στατινών (αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA)	Έναρξη θεραπείας με υπολιπιδαιμικούς παράγοντες (στατίνες) μπορεί να γίνει πριν από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στις περιπτώσεις που ενδείκνυται μακροχρόνια υπολιπιδαιμική θεραπεία (recommendation grade D, evidence Level 4)
Περιεγχειρητική στεφανιαία επαναγγείωση	Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου από την κλινική εξέταση ή το μη επεμβατικό έλεγχο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαγνωστικού καθετηριασμού. Η στεφανιαία επαναγγείωση συνιστάται μόνον σε ασθενείς που θα ωφεληθούν απουσία του προγραμματισμένου χειρουργείου του πνεύμονα (recommendation grade A, evidence Level 1++)

METs: μεταβολικά ισοδύναμα, RCRI: αναθεωρημένος δείκτης καρδιολογικού κινδύνου, HMG-CoA: 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουτάρυλο-συνένζυμο Α



AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation, CABG: αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα - PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, RCRI: Revised Cardiac Risk Index – Αναθεωρημένος δείκτης καρδιακού κινδύνου.

ΕΙΚΟΝΑ 1. Αλγοριθμική καρδιολογική εκτίμηση ασθενών με βρογχογενή καρκίνο που πρόκειται να υποβληθούν σε πνευμονική εκτομή.

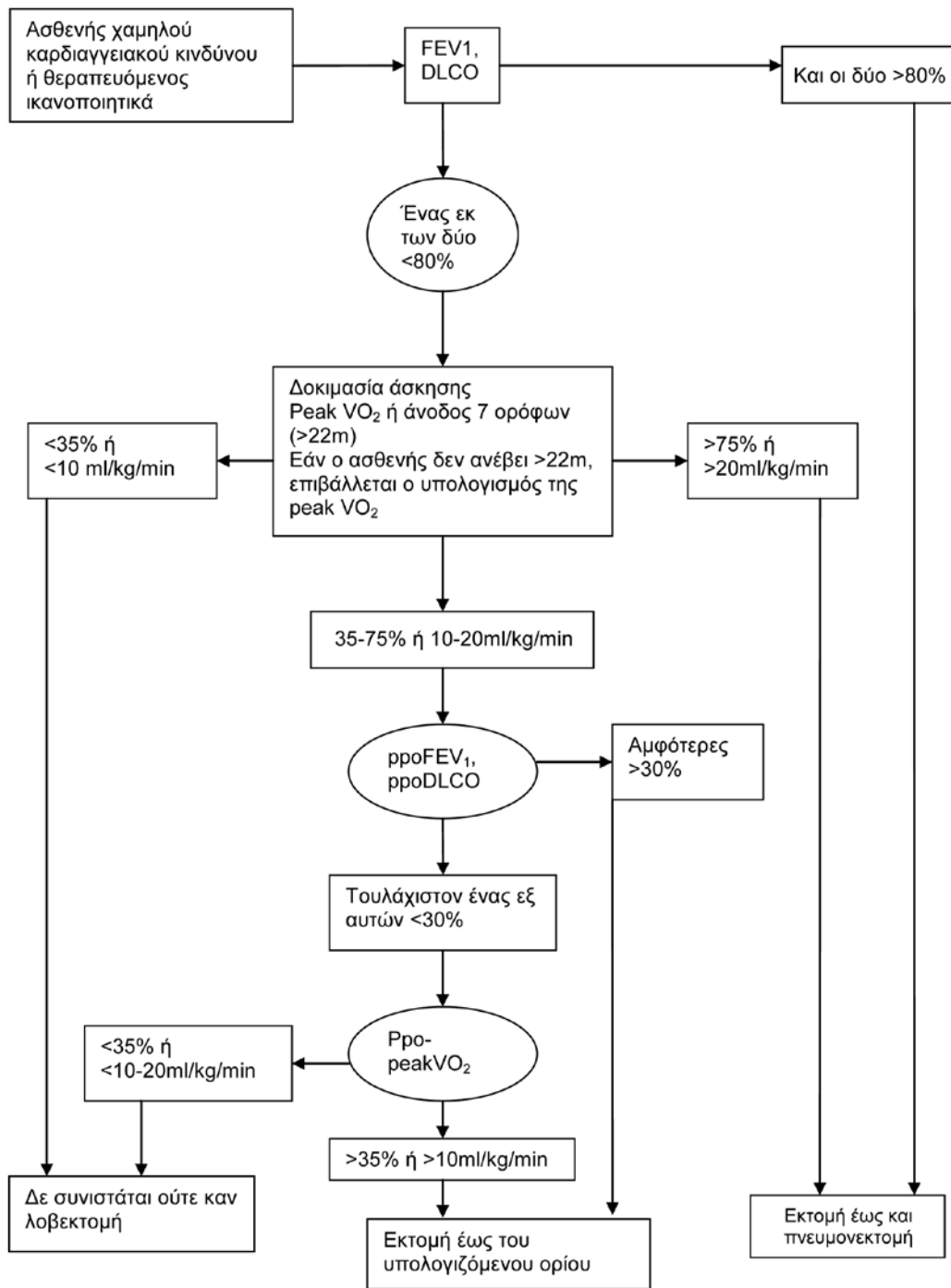
περιεγχειρητική αλλά και εγχειρητική τεχνολογία.

Επιπρόσθετες των FEV₁ και DLCO, δοκιμασίες για τον υποψήφιο για χειρουργική εξαίρεση καρκίνου του πνεύμονα

Το σπινθηρογράφημα αερισμού ή αιματώσεως (δεν φαίνεται ότι ο συνδυασμός των υπερτερεί του ενός εκά-

στου), φαίνεται ότι αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη της μετεγχειρητικής πνευμονικής λειτουργίας (βαθμός αξιοπιστίας 2+).

Οι ομάδες ιατρών που ασχολούνται με την περιεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών αυτών, θα πρέπει να ενθαρρύνονται στη χρήση ποσοτικής CT, MRI, ή SPECT (βαθμός αξιοπιστίας 2+).



ΕΙΚΟΝΑ 2. Αλγοριθμική προσέγγιση της καρδιοπνευμονικής εφεδρείας

Δοκιμασίες άσκησης: Να χρησιμοποιούνται πάντοτε ή επιλεκτικά;

Ο σκοπός της άσκησης, έχει σαν στόχο τον εξαναγκασμό του καρδιοπνευμονικού συστήματος σε έντονη δοκιμασία, ώστε να εκτιμηθεί η εφεδρεία του μετά τη

χειρουργική επέμβαση. Κατά την άσκηση, ο πνεύμονας αυξάνει τον αερισμό του, την πρόσληψη οξυγόνου και την αποβολή CO₂ και αυξάνει τη ροή αίματος δι' αυτού, συνθήκες που ομοιάζουν με τη μετεγχειρητική κατάσταση του ασθενούς (μετά από αφαίρεση πνευμονικού ιστού).

Πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη, δείχνει ότι η δοκιμασία ασκήσεως, εκφραζόμενη ως μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ($VO_2\max$) είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που αναπτύσσουν μετεγχειρητικές επιπλοκές από το καρδιοαναπνευστικό σύστημα, μετά από αφαίρεση πνευμονικού ιστού¹⁷. Σε άλλες μελέτες^{18,19}, αναφέρεται ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση του ποσοστού της προβλεπόμενης $VO_2\max$ και της μετεγχειρητικής πορείας των ασθενών, έτσι ώστε οι τιμές κάτω του 50%-60%, του προβλεπόμενου αυξάνουν τον μετεγχειρητικό κίνδυνο θανάτου. Τιμές κατανάλωσης οξυγόνου $<10\text{ml/kg/min}$ δηλαδή $<40\%$ της προβλεπόμενης, συνιστούν αντένδειξη χειρουργικής επέμβασης. Τιμές $<16\text{ml/kg/min}$ ή κατ' άλλους $<20\text{ml/kg/min}$, αναφέρεται ότι σχετίζονται με αυξημένες μετεγχειρητικές επιπλοκές ή αυξημένο κίνδυνο θανάτου^{19,20}.

Σύσταση: Όλοι οι ασθενείς με $FEV_1 <80\%$ προβλεπόμενου ή $DLCO <80\%$ πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία άσκησης, εφόσον πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο πνεύμονα (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης Β).

Χαμηλότερης τεχνολογίας δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας

Παρά το γεγονός ότι η δοκιμασία βαδίσσεως 6-12 λεπτών, έχει ευρεθεί ότι προσφέρει αξιόπιστη βοήθεια στην εκτίμηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου, τόσο σε υγιείς, όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ ή μεταμοσχευθέντες, τα ευρήματα των συγγραφέων δεν συμπίπτουν στο να χαρακτηρίζει η δοκιμασία αυτή, την πιθανότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από χειρουργική αφαίρεση πνεύμονα²¹⁻²³.

Στη δοκιμασία αυτή, επί 6min ο εξεταζόμενος βαδίζει με τη μέγιστη σταθερή ταχύτητα που μπορεί, σε διάδρομο 30m και καταγράφεται το σύνολο των μέτρων.

Η άνοδος σκάλας, από πολλές μελέτες φαίνεται ότι μπορεί να προδικάζει τα αποτελέσματα της έκβασης της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας μετά από χειρουργείο στον πνεύμονα, δεδομένου ότι ασθενείς που ανεβαίνουν πάνω από 22m (7 ορόφους), φαίνεται ότι έχουν θνησιμότητα μετεγχειρητικά $<1\%$ σε αντίθεση με όσους ανεβαίνουν $<12\text{m}$ (4 ορόφους), όπου οι μετεγχειρητικές επιπλοκές ήταν διπλάσιες των προηγούμενων και η θνησιμότητα 13 φορές μεγαλύτερη. Στην ίδια μελέτη ανακοινώθηκε ότι ακόμα και όσοι ασθενείς είχαν $ppoFEV_1$ και/ή $DLCO <40\%$ δεν είχαν κίνδυνο θανάτου μετεγχειρητικά, εφόσον ανέβαιναν άνω των 22m²⁴.

Δεν φαίνεται, σύμφωνα με μελέτη, ότι η πτώση του SpO_2 κάτω του 90% κατά τη διάρκεια προκαθορισμένης εργομετρίας, αποτελεί προγνωστικό δείκτη της μετεγχειρητικής πορείας²⁵, ενώ αντίθετα άλλη μελέτη δείχνει ότι πτώση του κορεσμού περισσότερο από 4% σταθερά συνοδεύεται με μετεγχειρητικές επιπλοκές²⁶.

Συστάσεις: Καλό είναι το 6MWT να μη συνιστάται ως δείκτης πιθανών μετεγχειρητικών επιπλοκών (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C), ενώ η άνοδος άνω 22m, αποτελεί σαφή δείκτη ελάχιστων μετεγχειρητικών επιπλοκών (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης Β). Άτομα που, κατά την άνοδο σκάλας ($>22\text{m}$) παρουσιάζουν αποκορεσμό άνω του 4%, θα πρέπει να εκτιμώνται με πλήρη καρδιοπνευμονικό έλεγχο (CPET) για την αποφυγή μετεγχειρητικών επιπλοκών (βαθμός αξιοπιστίας 2+).

Ο ρόλος της καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας ασκήσεως (CPET)

Χρησιμοποιείται στατικό ποδήλατο ή κυλιόμενος τάπητας. Η δοκιμασία γίνεται σε συνθήκες πλήρους ελέγχου των παραμέτρων που τίθενται. Η παράμετρος της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου αποτελεί δείκτη της ικανότητας ασκήσεως.

Η δοκιμασία αυτή, όχι μόνον εκτιμά το σύνολο των καρδιοπνευμονικών εφεδρειών του ασθενούς αλλά μπορεί να προσδιορίσει και το αίτιο που ευθύνεται για τη διακοπή της άσκησης (καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, μυοσκελετικό). Τιμές $VO_2 >20\text{ml/kg/min}$, ($>75\%$ προβλεπόμενης) αποτελούν δείκτη ασφαλούς μετεγχειρητικής πορείας πνευμονεκτομής ενώ τιμές $<10\text{ml/kg/min}$ ($<40\%$ προβλεπόμενης) αποτελούν δείκτη υψηλής επικινδυνότητας για οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση μείωσης πνευμονικού όγκου. Η δοκιμασία CPET θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους κανόνες που έχουν τεθεί από την ATS²⁷.

Συστάσεις: Το CPET είναι ελεγχόμενο, ασφαλές και επαναλήψιμο. Η $VO_2\max$ κατά τη διάρκεια αυξανόμενης άσκησης, αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη μετεγχειρητικών επιπλοκών θωρακοτομής με αφαίρεση πνεύμονος (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης Β).

Συστάσεις για λοβεκτομή δεν παρέχονται με ασφάλεια, ενώ για πνευμονεκτομή ισχύουν τα ανωτέρω (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης C). Όταν αυξάνεται η $DLCO$, μεταβαίνοντας από την ηρεμία στο 70% της μέγιστης κόπωσης, αυτό αποτελεί κατά τους Nang και συν²⁸, καλύτερο δείκτη και από την $VO_2\max$ (βαθμός αξιοπιστίας 2).

ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΠΟΥ ΘΑ ΥΠΟΣΤΕΙ ΠΝΕΥΜΟΝΕΚΤΟΜΗ

Ο ρόλος της αποκατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας προ και μετά την αφαίρεση πνευμονικού ιστού

Η φυσιοθεραπεία του θώρακος θεωρείται σημαντική για την αποφυγή ατελεκτασίας μετά από λοβεκτομή, ενώ μετά από επεμβάσεις καρδιάς, ελαττώνονται οι επιπλοκές, εάν προηγηθεί προεγχειρητική εκγύμναση των εισπνευστικών μυών^{29,30}.

Η πνευμονική αποκατάσταση με τη συνεργασία του ασθενούς, αποδείχθηκε σημαντικός παράγοντας βελτίωσης της VO_2 σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι είχαν $VO_2 < 15 \text{ ml/kg/min}$, έτσι ώστε να ελαττώνεται ο αριθμός των επιπλοκών και να βελτιώνεται η πρόγνωση³¹. Προεγχειρητικά προγράμματα εκπαίδευσης του ασθενούς, έχουν οδηγήσει σε μείωση της νοσοκομειακής νοσηλείας και των επιπλοκών σε ασθενείς με ΧΑΠ και πνευμονικό καρκίνο³².

Συστάσεις: Η διακοπή καπνίσματος προ του χειρουργείου για 15-30 ημέρες, ελαττώνει τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης Β).

Η έγκαιρη προ και μετεγχειρητική πνευμονική αποκατάσταση, θα πρέπει να συστηθεί, καθότι φαίνεται ότι βελτιώνει τη λειτουργικότητα του πνεύμονα. (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C).

Τα συστήματα βαθμολόγησης για την πορεία του αποτελέσματος, που κατά καιρούς επιχειρήθηκε να εφαρμοσθούν, δε φαίνεται να έχουν συμβολή στη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών αυτών.

Χρειάζονται όλοι αυτοί οι ασθενείς νοσηλεία σε ΜΕΘ;

Δεν συνιστάται, γενικά, όλοι οι ασθενείς αυτοί να διακομίζονται μετεγχειρητικά σε ΜΕΘ (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C).

Οι ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (ασθενείς με στεφανιαία νόσο, $EF < 40\%$, αρρυθμίες, κρεατινίνη $> 2 \text{ mg/dl}$, συμπτωματική εγκεφαλοπάθεια, $FEV_1 < 50\%$, σύνδρομο απνοιών ύπνου, $VO_2 \text{ max} < 15 \text{ ml/kg/min}$, ηπατική ανεπάρκεια, πνευμονεκτομή ή διλοβεκτομή) θα πρέπει να νοσηλεύονται σε ΜΑΦ (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C).

Επίσης, οι ασθενείς που είναι σοβαρού κινδύνου θα πρέπει να μεταφέρονται στη ΜΑΦ (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C).

Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου, μετά το χειρουργείο, θα πρέπει να μεταφέρονται στη θωρακοχειρουργική

μονάδα και όχι σε γενική μονάδα. (Βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης Β).

Ποιότητα ζωής και λειτουργική ικανότητα

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι μετά από λοβεκτομή παρατηρείται δυσανάλογα μεγάλη μείωση των FEV_1 , $DLCO$, $VO_2 \text{ max}$, που φθάνει στο 90% των προεγχειρητικών τιμών 3-6 μήνες μετά, ενώ σε πνευμονεκτομή οι δείκτες αυτοί φθάνουν στο 70%-80%, μετά από 6 μήνες³³⁻³⁶.

Γενικά πάντως, θεωρείται, από τα ανωτέρω άρθρα, ότι η αντοχή στην άσκηση παίζει σημαντικότερο ρόλο στην πορεία της ανάρρωσης, απ' ό,τι οι λειτουργικοί δείκτες. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η χειρουργική αφαίρεση πνεύμονος συνεπάγεται επιδείνωση της ποιότητας ζωής για ένα μήνα μετά το χειρουργείο, ενώ οι περισσότεροι δείκτες καθορισμού της ποιότητας ζωής, επανέρχονται στα προεγχειρητικά επίπεδα, μετά από 3-6 μήνες, εκτός και εάν πρόκειται για ολική πνευμονεκτομή^{37,38}. Εκτός από την $DLCO$, δεν φαίνεται ότι οι αντικειμενικές μετρήσεις της λειτουργικής ικανότητας του καρδιοαναπνευστικού συστήματος παίζουν σημαντικό ρόλο στην ποιότητα ζωής, που καθορίζεται σημαντικά από τη μετεγχειρητική δύσπνοια και τον μετεγχειρητικό θωρακικό πόνο^{33,39,40}.

Ενδιαφέρον είναι ότι οι πλέον ηλικιωμένοι ασθενείς και οι θεωρούμενοι ως υψηλού κινδύνου, δεν φαίνεται να έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής μετεγχειρητικά από εκείνους που είναι χαμηλού κινδύνου³⁸.

Ομοφωνία – Σύσταση: Δεν θεωρείται ότι οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας από μόνες τους, μπορούν να προδιαγράψουν την ποιότητα ζωής μετά το χειρουργείο στο θώρακα, αλλά απαιτούνται και τα συμπτώματα, όπως δύσπνοια και μετεγχειρητικός πόνος. (Βαθμός αξιοπιστίας 2).

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Συνδυασμός χειρουργείου για πνευμονικό καρκίνο και LVRS

Έχει αποδειχθεί ότι ασθενείς, με εμφύσημα των άνω λοβών, οφελούνται σημαντικά ως προς την ποιότητα ζωής και την επιβίωση μετά από LVRS, που παρά την κακή προεγχειρητική λειτουργία των πνευμόνων τους (PFTs), έδωσαν αποδεκτά ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνησιμότητας^{41,42}. Επίσης, μετά από λοβεκτομή, οι ασθενείς με φυσιολογικούς ή ελάχιστα παθολογικούς πνεύμονες, παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη μετεγχειρητική μείωση στον FEV_1 , ενώ όσοι έχουν χαμηλό FEV_1 , παρουσιάζουν ελάχιστη μεταβολή ή και βελτίωση^{35,43,44}.

Η ασφαλής εκτίμηση της μετεγχειρητικής πνευμονικής λειτουργίας, θα πρέπει να λάβει υπόψη το αποτέλεσμα του "ξεφουσκώματος" του υπερδιατεταμένου πνεύμονα (εάν η επέμβαση φυσικά συνοδεύεται και από LVRS) και του επαναερισμού, αρδευομένων αλλά πλημμελώς αερισμένων περιοχών. Ποσοτικές απεικονιστικές τεχνικές (σπινθηρογράφημα αερισμού-αιματώσεως) μπορούν να δώσουν σημαντικές πληροφορίες γι' αυτά⁴⁵.

Σύσταση: Ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και πρώιμα στάδια πνευμονικού καρκίνου, η ωφέλεια που θα προκύψει από την άρση της υπερδιάτασης, θα μπορεί, σε επιλεγμένες τουλάχιστον περιπτώσεις, να αντισταθμίσει κάποιες από τις επιπλοκές που θα οφείλονται στην κακή προεγχειρητική πνευμονική λειτουργία. (Βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης Β).

Χειρουργικές τεχνικές ελάσσονος επεμβατικότητας (τμηματεκτομή και σφηνοειδής εκτομή)

Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας (όσον αφορά στην πιθανότητα υποτροπής) της σφηνοειδούς εκτομής σε σχέση με τη λοβεκτομή, έδειξε 38/122 υποτροπή στη σφηνοειδή, σε σχέση με τη λοβεκτομή (23/125)⁴⁶, αν και υπάρχουν μελέτες με ανάλογη επιβίωση⁴⁷. Σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα και χαμηλές εφεδρείες, φαίνεται ότι η τμηματεκτομή έχει ανάλογη επιβίωση με τη λοβεκτομή και επιβαρύνει λιγότερο την αναπνευστική λειτουργία⁴⁸. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της σφηνοειδούς εκτομής με την τμηματεκτομή, δείχνει ότι σε όγκους μεγέθους 2-3 cm, η τμηματεκτομή συνοδεύεται από μικρότερη υποτροπή⁴⁹, ενώ για όγκους μέχρι 2cm φαίνεται ότι η σφηνοειδής εκτομή έχει ανάλογη επιβίωση με την τμηματεκτομή⁵⁰.

Σύσταση:

- A) Τμηματεκτομή να επιχειρείται:
- Σε ασθενείς σταδίου ΙΑ (2-3 cm όγκος) με ελεύθερα νόσου όρια >1cm (βαθμός αξιοπιστίας 2, βαθμός σύστασης D)
 - Σε ασθενείς σταδίου Ι με πτωχό λειτουργικό έλεγχο (βαθμός αξιοπιστίας 2, βαθμός σύστασης D)
 - Σε ασθενείς με προηγηθείσα λοβεκτομή (βαθμός αξιοπιστίας 2, βαθμός σύστασης D)
- B) Σφηνοειδής εκτομή να επιχειρείται:
- Σε ασθενείς σταδίου ΙΑ (1-2 cm όγκος) (βαθμός αξιοπιστίας 2, βαθμός σύστασης D)
 - Σε μικρό (<2cm) περιφερικό αδενοκαρκίνωμα, πυκνότητας θολής υάλου (στην HRCT) και με αεροβρογχογράμμα (βαθμός αξιοπιστίας 2, βαθμός σύστασης D).

ΧΗΜΕΙΟ- ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η σκοπιμότητα της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας αφορά στις κατωτέρω παραμέτρους:

- α. Πλέον αποτελεσματική κατανομή και δράση του χημειοθεραπευτικού, πριν τη χειρ/κή επέμβαση
- β. In vivo δοκιμή του χημειοθεραπευτικού
- γ. Μετεγχειρητική παρακολούθηση, που δεν επηρεάζεται από την υπολειμματική δραστηριότητα της χημειο- ή ακτινοθεραπείας που χορηγείται μετά το χειρουργείο.

Τα αποτελέσματα μελετών σταδίου ΙΙΙ δείχνουν ότι η προεγχειρητική χημειοθεραπεία σε λοβεκτομή, βελτιώνει την εγχειρησιμότητα και αυξάνει οριακά την επιβίωση⁵¹.

Εάν όμως πρόκειται για πνευμονεκτομή, η μετεγχειρητική θνησιμότητα και νοσηρότητα φαίνεται ότι αυξάνονται σημαντικά, όταν προηγηθεί χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις δεξιάς πνευμονεκτομής^{52,53}.

Παρά το γεγονός, ότι άλλες μελέτες, πλέον πρόσφατες, έχουν μετριάσει τα ανωτέρω δεδομένα της πνευμονεκτομής^{54,55}, εν τούτοις δεν άλλαξαν οι συστάσεις

Η προσθήκη ακτινοθεραπείας στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία συνοδεύεται από αντιφατικές μελέτες και απαιτούνται περισσότερες μελέτες προδρομικού χαρακτήρα, για την έκδοση οδηγιών.

Φαίνεται επίσης ότι η ακτινοθεραπεία σε καρκινοπαθείς προκαλεί σε ποσοστό 5-15% των ασθενών με Ca πνεύμονα, πνευμονίτιδα⁵⁶, ενώ οι ταξάνες και η gemcitabine προκαλούν μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας⁵⁸. Είναι επίσης γνωστό, ότι αρκετά σκευάσματα (doxorubicin, ταξάνες, μιτομυκίνη, Vinorelbine, gemcitabine και πλατίνα), προκαλούν ευαισθητοποίηση του πνεύμονα στην ακτινοβολία.

Σύσταση: Μετά από χημειο ή και ακτινοθεραπεία, και φυσικά πριν από το χειρουργείο, ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε μέτρηση της DLCO. (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C)

Συμπερασματικά, σε χειρουργική επέμβαση μικρότερη της πνευμονεκτομής, η προηγηθείσα χημειοθεραπεία δεν αλλάζει τη μετεγχειρητική θνησιμότητα και νοσηρότητα ενώ σε πνευμονεκτομή την αυξάνει: Ομοίως η προσθήκη ακτινοβολίας σε προηγηθείσα χημειοθεραπεία που ακολουθείται από πνευμονεκτομή, αυξάνει τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. (βαθμός αξιοπιστίας 1).

Επίδραση της ακτινοθεραπείας στον πνεύμονα

Η προϋπάρχουσα ΧΑΠ, φαίνεται ότι αυξάνει τη νοσηρότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοβολία⁵⁸. Φαίνεται επίσης ότι η χαμηλή διάχυση και η υποξυγοναιμία (<80mmHg), συνοδεύονται από αύξηση της επίπτωσης της τοξικότητας της ακτινοθεραπείας στον πνεύμονα^{59,60} όμως η μέτρηση των πνευμονικών όγκων και της DLCO, δεν μπορεί να προκαθορίσει την πιθανότητα πνευμονικής βλάβης μετά από ακτινοθεραπεία.

Επίδραση της χημειοθεραπείας στον πνεύμονα

Όπως με την ακτινοθεραπεία, έτσι και με τη χημειοθεραπεία, δεν υπάρχουν σαφή κατώτερα όρια των σπιρομετρικών τιμών και της DLCO, κάτω των οποίων θα πρέπει να αποφεύγεται η χημειοθεραπεία (βαθμός αξιοπιστίας 2++).

Ανεγχείρητες περιπτώσεις καρκίνου - εναλλακτικές λύσεις

- α. Σε 2000 ασθενείς σταδίου I και IIa που δεν μπορούσαν να εγχειρισθούν λόγω άλλων παθολογικών αιτιών και υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία, αναφέρεται 5ετής επιβίωση 13-19%⁶¹. Αποτελεί επομένως σύσταση για ακτινοβολία των ασθενών που υπάγονται στις ανωτέρω κατηγορίες (βαθμός αξιοπιστίας 1, βαθμός σύστασης B)
- β. Ο τύπος της ακτινοβολίας που θα χορηγηθεί, συνιστάται να είναι ο CHART (συνεχής, υπερκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία) και όχι η συνήθης κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, καθότι ο τύπος CHART, βελτιώνει τη διετή επιβίωση⁶² (βαθμός αξιοπιστίας 1, βαθμός σύστασης B).

Ποιος θα περιθάλπει και πού τους ασθενείς που υφίστανται χειρουργική επέμβαση λόγω καρκίνου πνεύμονα;

Σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας του ACCP που έγιναν δεκτές και από την Ευρωπαϊκή ένωση Καρδιοθωρακοχειρουργών και Ακτινοθεραπευτών, την επέμβαση θα πρέπει να πραγματοποιεί θωρακοχειρουργός και όχι γενικός χειρουργός και στο επιτελείο της προ- και μετεγχειρητικής παρακολούθησης του ασθενούς, θα πρέπει να συμμετέχουν πνευμονολόγος, ακτινοθεραπευτής και χημειοθεραπευτής (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης B). Το κέντρο της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να είναι εξειδικευμένο σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, καθότι αυτό φαίνεται ότι βελτιώνει όλους

τους μετεγχειρητικούς δείκτες πορείας του ασθενούς (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης B). Το κέντρο αυτό θα πρέπει να εκτελεί άνω των 25 πνευμονεκτομών ανά έτος (και μεγαλύτερο φυσικά αριθμό λοβεκτομών) (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C). Επίσης η ακτινοθεραπεία, θα πρέπει να γίνεται σε ειδικά κέντρα.

Συνοπτική αναφορά των προϋποθέσεων για τον χειρισμό των ασθενών με πνευμονικό καρκίνο

Η ομάδα ειδικών συμφωνεί στη σημασία του ρόλου των δοκιμασιών σωματικής άσκησης, στην επιλογή των υποψηφίων για χειρουργική αφαίρεση του πνευμονικού καρκίνου. Ως πρόταση για την κατάλληλη δοκιμασία θεωρείται το CPET (κυκλικό εργόμετρο), αλλά εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία ανόδου σκάλας, υπό την προϋπόθεση ότι γίνεται αποδεκτά σωστή η χρήση της.

Τα κατώτερα όρια των λειτουργικών δοκιμασιών τροποποιούνται όπως στο κείμενο αναφέρονται, δεδομένης της καλύτερης τεχνικής προσπέλασης και της καλύτερης μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

Έμφαση δίδεται στον πρώτο αλγοριθμικό πίνακα προσέγγισης του ασθενούς από καρδιολογικής απόψεως, που αναφέρθηκε προηγουμένως. Οι ασθενείς με χαμηλό καρδιακό κίνδυνο, ή υπό σωστά ρυθμιζόμενο με φαρμακευτική αγωγή καρδιολογικό πρόβλημα, παραπέμπονται για πνευμονολογική εκτίμηση, με βάση τον δεύτερο αλγοριθμικό πίνακα. Η πλήρης σπιρομέτρηση και η DLCO θεωρούνται ότι απαραίτητα πρέπει να εκτελούνται σε όλους τους ασθενείς και όσοι εξ αυτών παρουσιάσουν FEV₁ ή DLCO κάτω του 80%, θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρες CPET με VO₂ max, ή επί αδυναμίας ανευρέσεως του συγκεκριμένου μηχανήματος, να δοκιμάζονται οι σκάλες (>22m) και εάν δεν αντεπεξέλθει σε αυτό ο ασθενής, τότε οπωσδήποτε να παραπέμπεται για έλεγχο στο CPET.

Θα πρέπει να τονισθεί όμως, ότι η αδυναμία εκτελέσεως όλων των ανωτέρω δοκιμασιών, μπορεί να είναι αποτέλεσμα συμπαρομαρτούντων προβλημάτων υγείας. Στις περιπτώσεις αυτές θεωρείται ότι μία μείζων χειρουργική επέμβαση στον πνεύμονα (πνευμονεκτομή), θεωρείται ως υψηλού κινδύνου (αφού φυσικά ο ασθενής υποβληθεί, εάν μπορεί σε σπιρομέτρηση- DLCO) και ο ασθενής θα πρέπει να μεταφέρεται μετεγχειρητικά σε ΜΑΦ ή ΜΕΘ⁶³.

Ο λόγος που οι περισσότερες οδηγίες λαμβάνουν ως επίπεδο συστάσεως B ή C και ως αξιοπιστία το 2 και όχι το A και το 1, είναι κυρίως η φύση του αντικειμένου, που καθιστά τις τυχαίοποιημένες μελέτες δύσκολες και μη πρακτικές.

Από μόνη της η ηλικία (>70 ή > 80) δεν θα πρέπει να θεωρείται ως απαγορευτικός παράγων για χειρουργική επέμβαση, αλλά θα πρέπει οι συνυπάρχουσες νόσοι να εξετάζονται πολύ προσεκτικά⁷.

Σε αντίθεση με την πνευμονεκτομή, όπου οι οδηγίες είναι πολύ σαφείς, δεν μπορούν να δοθούν με ανάλογη

ακρίβεια οδηγίες για χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ή άλλου είδους χειρουργικών επεμβάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

ERS/ESTS clinical guidelines on the fitness of patients for radical treatment of lung cancer (surgery and chemo-radiotherapy)

Maria Kokosi¹,
Polixeni Batiani¹,
Vlasis Polychronopoulos²

¹Pneumologist Fellow,

²Pneumologist, Director

³rd Pneumology Department,

"Sismanogleio" General Hospital of Athens

Key words:

- chemotherapy
- lung cancer
- pre-operative evaluation
- radical therapy
- radiotherapy

This article constitutes a translation and extensive summary of the guidelines of the article "ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)", European Respiratory Journal, July 2009;34: 17-41

Correspondence to:

Vlasis Polychronopoulos
³rd Pneumology Department
Sismanoglio General Hospital
E-mail: vlasispo@hotmail.com

SUMMARY. Collaboration of a multidisciplinary team of experts on the functional evaluation of patients with lung cancer was facilitated by the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgery (ESTS), in order to draw up recommendations and provide clinicians with clear, up-to-date guidelines on their fitness for surgery and chemo-radiotherapy. The subject was divided into various different topics, each of which was then assigned to at least two experts. The authors searched the literature according to their own strategies, with no central literature Review and compiled draft reports on each topic, which were then reviewed, discussed and voted on by the entire expert panel. The evidence supporting each recommendation was summarized, and graded as described by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. Clinical practice guidelines were generated and finalized in a functional algorithm for risk stratification of the lung resection candidates, with emphasis on the cardiological evaluation, forced expiratory volume in 1 s (FEV₁), systematic carbon monoxide lung diffusion capacity (DLCO) and exercise testing. In contrast to lung resection, for which the scientific evidence is more robust, it was not possible to recommend any specific test, cut-off value, or algorithm for chemo-radiotherapy, due to the lack of data. It is highly recommended that patients with lung cancer should be managed in specialized units by experienced multidisciplinary teams. *Pneumon 2010, 23(1):91-102.*

INTRODUCTION

Despite refinement of medical treatment, lung resection remains the only curative treatment for lung cancer. However, since only 20-25% of patients with lung cancer have operable lesions, and because of the widespread use

of neoadjuvant chemotherapy, most patients are treated with chemo- and/or radiotherapy.

The remit of the task force was reassessment of the functional evaluation of patients before surgery for lung cancer, assessment of the acute and long-term risks related to chemoradiotherapy which should be taken into account when elaborating treatment strategy, and formulation of recommendations for patients who are not eligible for surgery.

The guidelines should provide the physician with a basis for evaluation of the benefit/risk ratio related to each therapeutic option offered to the patient.

METHODS

The task force was composed of 14 participants, identified on the basis of their expertise in the area of lung cancer. The subject was divided into several dif-

ferent topics, which were each assigned to at least two experts who searched the relevant literature, made draft reports and solicited comments in advance of the meetings [2008 European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgery (ESTS) congresses] at which the recommendations were reviewed, discussed and voted upon. The recommendations were graded as described by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group (SIGN) (table 1).

CARDIOLOGICAL EVALUATION BEFORE LUNG RESECTION FOR LUNG CANCER

The cardiological evaluation should be based on a well-validated index providing estimates of patient risks, but more detailed evaluation should be based on the characteristics of the individual patient. Detailed evaluation for coronary heart disease is generally not

TABLE 1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading system for recommendations in evidence based guidelines

Levels of evidence	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1	Meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a high risk of bias
2++	1) High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies, or 2) High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Nonanalytical studies, e.g. case reports and case series
4	Expert opinion
Grade of recommendations	
A	1) At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population, or 2) A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	1) A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or 2) Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	1) A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or 2) Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	1) Evidence level 3 or 4, or 2) Extrapolated evidence from studies rated as 2+

*RCT: randomized control trial.

recommended for patients with an acceptable exercise tolerance, such as the ability to walk up two flights of stairs without stopping. Aggressive cardiac interventions should be instituted prior to surgery in patients who would need them irrespective of the surgery, but interventions specifically for surgery are of limited benefit¹. Furthermore, recovery after coronary bypass surgery may take several months, and the need for aggressive anti-platelet therapy presents a major challenge in the perioperative context².

Beta-blockers reduce perioperative myocardial infarction significantly, but the commonly used beta-blocker regimens increase the risk of stroke, presumably due to bradycardia and hypotension, and can increase overall mortality^{3,4}. In patients with very advanced coronary disease, in whom the risks of myocardial infarction are especially high, the cardioprotective benefits of short-acting beta-blockers, whose potential deleterious effects are easier to reverse, may outweigh their bradycardic and hypotensive effects⁵. Alternative adrenergic modulation, such as administration of clonidine and related drugs⁶, may be useful, but larger randomized trials will be required to evaluate the effectiveness of α_2 -adrenergic agonists and statins.

Recommendations for cardiological evaluation before lung resection are given in table 2 and are summarized in an algorithm (figure 1). Patients who are at low cardiological risk or who have optimized cardiological treatment may proceed with the pulmonary evaluation.

PULMONARY EVALUATION BEFORE LUNG RESECTION FOR LUNG CANCER

The predicted post-operative forced expiratory volume in 1 s (ppo)-FEV₁ is pivotal in choosing further tests or excluding patients from operation without further tests⁷. Many case series have shown that the peri-operative risk increases substantially when ppo-FEV₁ is <40% predicted, with reported mortality rates in the range of 16-50%⁸. Nakahara and coworkers found a mortality rate as high as 60% when ppo-FEV₁ was <30% predicted⁹. More recently, Brunelli et al¹⁰, showed that ppo-FEV₁ was not a reliable predictor of complications in patients with pre-operative FEV₁ >70% predicted, and also that in patients with a ppo-FEV₁ <40% predicted, the mortality rate was only 4.8%. These findings have been partly explained by the so-called "lung volume reduction effect" that can reduce the functional loss in patients with moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)^{11,12}.

Immediate post-operative estimation of pulmonary function

Although ppo-FEV₁ is fairly accurate in predicting the definitive residual value of FEV₁ 3-6 months after surgery, it substantially overestimates the actual FEV₁ observed in the initial post-operative days, when most complications occur¹³.

Varela et al¹³ showed also that on post-operative day 1 after lobectomy the actual FEV₁ was 30% lower than predicted, and as a result was a better predictor of complications than ppo-FEV₁^{14,15}. According to these findings, an attempt should be made to predict FEV₁ early after lobectomy and pneumonectomy.

Recommendation: The ppo-FEV₁ should not be used alone to select patients with lung cancer for lung resection, particularly patients with moderate to severe COPD. It tends to underestimate the functional loss in the initial 1-3 postoperative days and does not appear to be a reliable predictor of complications in patients with COPD. A ppo-FEV₁ value of 30% predicted is suggested to be a high risk threshold for this parameter when included in algorithm 2.

Use of DLCO before surgical resection for lung cancer

Early reports demonstrated that the carbon monoxide lung diffusion capacity (DLCO) decreases after lung resection, and that DLCO <40% predicted is associated with a high risk of postoperative mortality. Based on data collected by the panel experts, the limit should be lowered to 30% predicted^{16,12}. DLCO is very important test even in patients with a normal FEV₁ (>80%) or normal FEV₁/FVC ratio (>70%)¹⁶.

Recommendation: DLCO should be measured and evaluated in combination with FEV₁ in algorithm 2 (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

It is suggested that the limit of 40% predicted for the DLCO is high and should be decreased to 30% predicted because of the advancements in preoperative and perioperative technology and surgical technique.

Split function studies

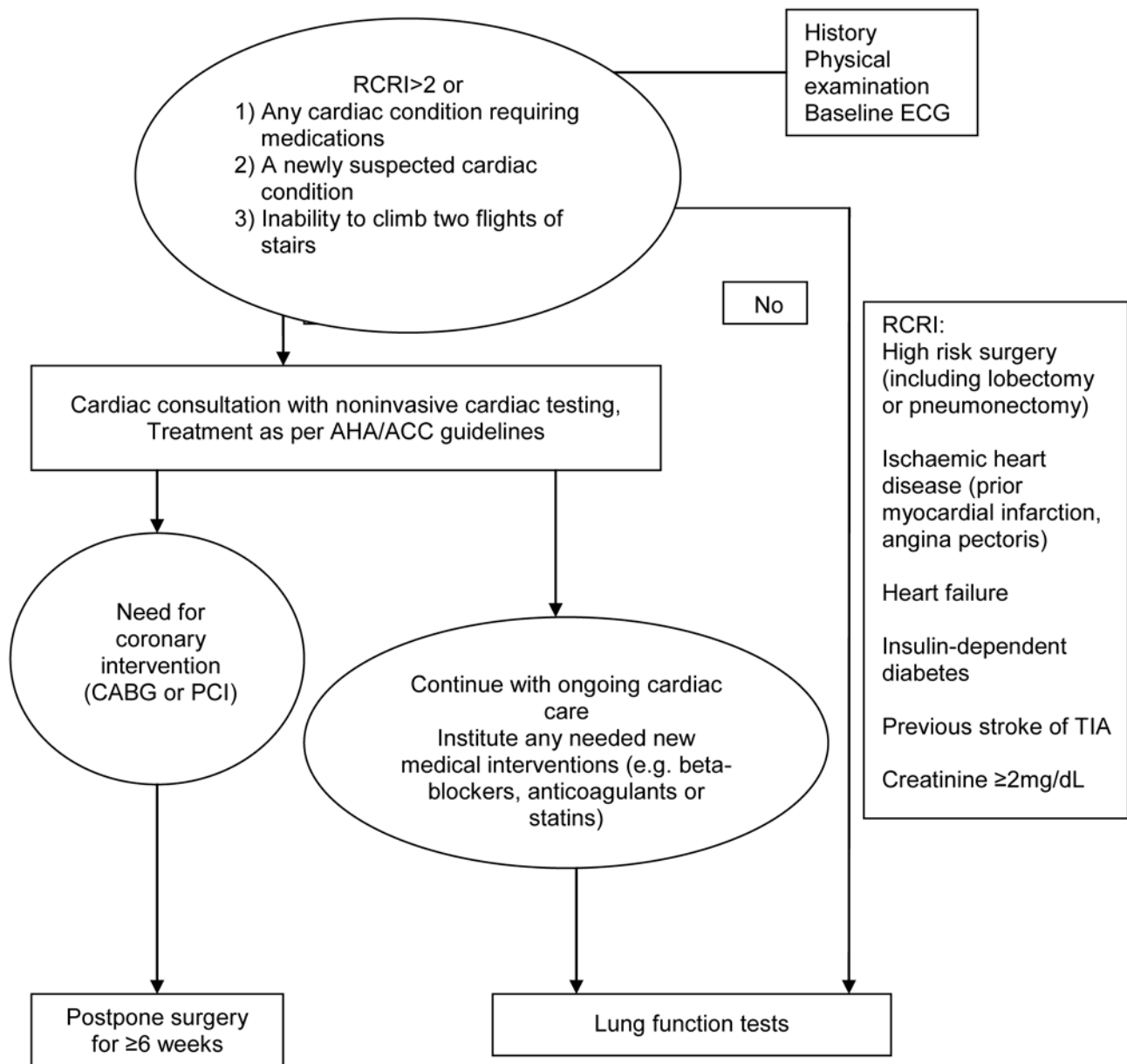
Ventilation scintigraphy and perfusion scintigraphy both provide good prediction of post-operative lung function, but only one of the two is needed as there is no additional benefit in performing both. (Level of evidence 2+).

Teams concerned with research in preoperative evaluation before lung cancer surgery should be encouraged

TABLE 2: Assessing and addressing cardiac fitness for radical lung cancer surgery

Issue	Recommendations and evidence
Estimating pre-operative cardiac risk	
Summary recommendation	Patients should be risk stratified using validated risk indices, which should direct any additional testing (Recommendation grade B, evidence level 2++)
Noninvasive stress test	Patients with: 1) poor functional status (<4 METs) and 1-2 RCRI criteria, and 2) a history of angina or claudication should generally be appropriate for noninvasive testing to assess risks for surgery (Recommendation grade B, evidence level 2++) Patients at >20% risk according to initial estimates (RCRI >3) may still have high peri-operative risk, despite a negative noninvasive study (>5% post-test probability with negative test) (Recommendation grade B, evidence level 2++) However, treatment strategies based on the results of noninvasive testing are not of proven value
Identifying patients with aortic stenosis	Patients with physical findings consistent with aortic outflow tract obstruction should have pre-operative echocardiography (Recommendation grade B, evidence level 2++)
Echocardiography	Pre-operative echocardiography should also be obtained when other valvular disease, left ventricular dysfunction, or pulmonary hypertension is suspected, according to published guidelines (Recommendation grade B, evidence level 2++)
Cardiological approaches for reducing risks	
Patients with hypertension	Anti-hypertensive medications should be administered up until the morning of surgery and be continued orally or intravenously as soon as possible post-operatively (Recommendation grade D, evidence Level 4)
Patients with pulmonary hypertension or congenital heart disease	Beneficial long-term treatment could be generally recommended during the peri-operative period (Recommendation grade D, evidence Level 4)
Patients with hypertrophic cardiomyopathy	Management could be similar to the chronic setting (Recommendation grade D, evidence Level 4)
Patients with heart failure or arrhythmias	Elective surgery could be delayed if heart failure or arrhythmias are unstable, meet accepted criteria for new interventions, or are likely to represent inadequately treated ischaemic heart disease. Optimal management of patients with stable heart failure or adequately treated arrhythmias could adhere to published guidelines (Recommendation grade D, evidence Level 4)
Pulmonary artery catheterization	Few, if any, non-cardiac surgery patients must receive routine pulmonary artery catheterization (Recommendation grade A, evidence Level 1++)
Peri-operative beta blockade	Patients with ischaemic heart disease generally do not benefit from newly prescribed peri-operative beta blockade (Recommendation grade A, evidence Level 1++), but beta blockers should be continued in patients who are already taking them (Recommendation grade B, evidence Level 2++) and may be beneficial as new therapy in very high-risk patients (Recommendation grade B, evidence Level 1)
Peri-operative a-adrenergic modulation	Modulation of the a-adrenergic systems with drugs such as clonidine may be beneficial for vascular surgery but are of less certain benefit for other operations (Recommendation grade A, evidence Level 1+)
Other anti-ischaemic medication	Prophylactic nitrates can reduce ischaemia but not major events; prophylactic calcium channel blockers are of uncertain benefit (Recommendation grade B, evidence Level 2++)
Peri-operative use of HMG-CoA reductase inhibitors (statins)	Statin lipid-lowering agents could be started before non-cardiac surgery whenever long-term lipid-lowering therapy is indicated (Recommendation grade D, evidence Level 4)
Peri-operative coronary revascularisation	Patients at high risk clinically or based on noninvasive testing must be considered for diagnostic catheterization. Coronary revascularization must be recommended only for patients who would benefit in the absence of the planned surgery of lung (Recommendation grade A, evidence Level 1++)

METs: metabolic equivalents, RCRI: revised cardiac risk index, HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A



AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation, CABG: coronary artery bypass graft - PCI: primary coronary intervention, RCRI: Revised Cardiac Risk Index -TIA: transient ischaemic attack.

FIGURE 1: Algorithm for cardiac assessment before lung resection in lung cancer patients.

to use quantitative CT, MRI or SPECT. (Level of evidence 2+).

Exercise tests: systematic or selective?

The aim of exercise testing is to stress the overall cardiopulmonary/systemic oxygen delivery systems and estimate the physiological reserve that may be available after surgery. During exercise, the lung experiences

increases in ventilation, oxygen uptake, carbon dioxide output and blood flow similar to those observed during the post-operative period after lung resection.

A recently published meta-analysis showed that the exercise capacity, expressed as VO₂, peak is lower in patients who develop post-operative cardiorespiratory complications after lung resection¹⁷.

Several authors have found a good correlation between

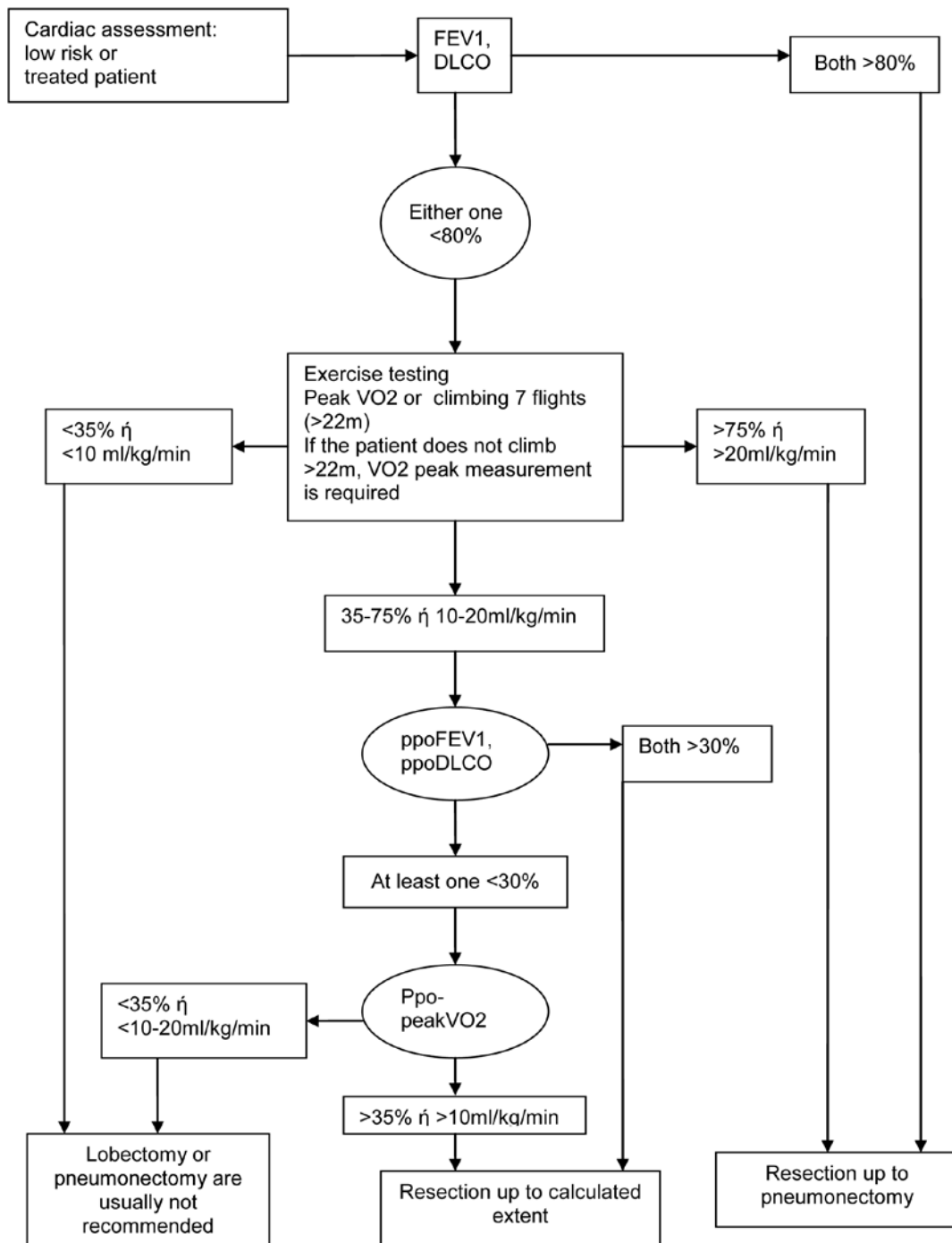


Figure 2. Algorithm for assessment of cardiopulmonary reserve before lung resection in patients with lung cancer.

a low VO_2 peak (% of predicted) and poor post-operative outcome^{18,19}. It is generally reported that a value <50-60% predicted increases the surgical mortality risk. Surgical treatment was contraindicated for patients with a VO_2 peak <40% or <10 ml/kg/min. Patients who had a VO_2

peak <16 mL/kg/min or <20 mL/kg/min-1 were more likely to suffer complications^{19,20}.

Recommendation: Exercise tests are indicated for all patients undergoing surgery for lung cancer with FEV1 or DLCO <80% of normal values. (Level of evidence 2++,

grade of recommendation B).

Low-technology exercise

Distance walked in 6-12 min has been shown to be highly reliable in estimating VO₂ peak in healthy subjects, patients with COPD and transplant candidates, but non-unequivocal findings have been published regarding its association with post-operative outcome after lung resection²¹⁻²³.

Several papers have reported the effectiveness of the stair climbing test in predicting major cardiopulmonary complications after lung resection. Patients climbing <12 m had two-fold and 13-fold higher rates of complications and mortality, compared to those climbing >22 m (<1% mortality rate); even in patients with pro-FEV₁ and/or pro DLCO <40% predicted, the mortality rate in those climbing >22 m was zero²⁴.

It has been reported that oxygen desaturation <90% during standardized incremental cycle ergometry was not a significant predictor of post-operative cardiopulmonary morbidity²⁵. It was recently found, however, that a desaturation of >4% was significantly associated with post-operative complications, even after adjusting for other factors with regression analysis²⁶.

Recommendation: The stair climbing test (height of ascent >22 m) should be used as a first-line functional screening test to select patients who can safely undergo operation or to identify those who need more sophisticated exercise testing. (Level of evidence 2++, grade of recommendation C).

The role of cardiopulmonary exercise testing (CPET)

In CPET, maximal or symptom-limited exercise is performed, usually on a bicycle or treadmill. CPET is performed in a controlled environment with continuous monitoring of various parameters; VO₂ peak is the single most important parameter as a direct measure of exercise capacity. CPET not only allows assessment of overall cardiopulmonary reserves but, in the case of limitation of exercise capacity, it also enables elucidation of the reason for this, such as pulmonary, cardiovascular or musculoskeletal limitations.

There is currently wide consensus that values of VO₂ peak of >20 mL/kg/min qualify the patient for lung resection procedures up to pneumonectomy, whereas values <10 mL/kg/min indicate a high risk for any level of resection. Expressed as per cent of predicted the respective values are >75% and <40% predicted. CPET

should be performed according to the published ATS guidelines²⁷.

Recommendation: CPET is performed in controlled environment, and is reproducible and safe. VO₂ peak measured during an incremental exercise on treadmill or cycle should be regarded as the most important parameter to consider as a measure of exercise capacity and it is highly predictive of post-operative complications. (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

The following basic cut-off values for VO₂ peak should be considered: >75% predicted or >20 mL/kg/min qualifies for pneumonectomy; <35% or <10 mL/kg/min indicates high risk for any resection. The evidence is not sufficient to recommend separate cut-off values for lobectomy.

Wang et al found, in 57 patients, that the increase in DLCO from rest to 70% of maximal workload was the best pre-operative predictor of post-operative complications, followed by VO₂ peak measurement²⁸.

PATIENT CARE MANAGEMENT

The role of rehabilitation before and after lung resection surgery

Pulmonary rehabilitation is effective in respiratory patients with disability.

Chest physiotherapy was found to be more effective than incentive spirometry in reducing the rate of pulmonary atelectasis after lobectomy. Pre-operative inspiratory muscle training may decrease the prevalence of late complications after cardiac surgery^{29,30}.

Comprehensive pulmonary rehabilitation was shown to improve VO₂ rate before surgery in patients with COPD who had low VO₂ (15 mL/kg/min), reducing late complications and not influencing operability and prognosis³¹. Pre-operative training programmes have led to a reduction of the length of hospital stay and complications in patients with COPD operated on for lung cancer³².

Recommendation: For smokers, smoking cessation of sufficient duration (2-4 weeks) before surgery should be recommended, since it may decrease post-operative complications. (Level of evidence 2+, grade of recommendation B).

Early pre- and post-operative rehabilitation should be recommended, since it may produce functional benefits in patients with resectable lung cancer. (Level of evidence 2+, grade of recommendation C).

Although lacking accuracy for assigning specific risk for individual patients, models incorporating functional

characteristics, comorbidity factors, and surgical variables are valid and useful tools for predicting relative operative death or major cardiopulmonary complications in groups of patients.

Do we need to send all patients with thoracotomy to the intensive care unit (ICU)?

Systematic admission to the ICU after thoracotomy should not be recommended. (Level of evidence 2++, grade of recommendation C).

Patients undergoing complex pulmonary resection, those with marginal cardiopulmonary reserve and those with moderate to high risk (i.e., patients with coronary disease, EF <40%, arrhythmia, symptomatic cerebrovascular disease, FEV₁ <50% predicted, central or obstructive sleep apnoea, VO₂ max <15ml/kg/min, liver dysfunction, pneumonectomy or bilobectomy) should be admitted to a high dependency unit (HDU). (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

Residual function and quality of life (QoL) after radical treatment

Many studies have shown that after lobectomy there is a disproportionate functional early loss. FEV₁, DLCO and VO₂ peak may reach values as high as 90-95% of preoperative values, 3-6 months after operation³³⁻³⁶. In general, exercise tolerance displays more complete recovery compared to airflow and gas exchange capacities, presumably due to other compensatory mechanisms related to the cardiovascular system and the peripheral oxygen extraction capacity.

Several studies have shown that lung resection is associated with a transient worsening of QoL one month following the operation, but with most of the scales returning to pre-operative values after 3-6 months. An exception to this trend is represented by patients undergoing pneumonectomy, who display a persistent deterioration of physiological and mental QoL^{37,38}. With the exception of DLCO, the objective measures of cardiorespiratory function do not appear to correlate well with QoL which mainly depends on the patients' symptoms such as dyspnea and post-thoracotomy pain^{33,39,40}.

Surprisingly, elderly patients and those considered at increased surgical risk showed no difference in the post-operative physiological and mental QoL status from those of lower risk counterparts³⁸.

Recommendation: Specific QoL instruments should always be used for QoL evaluation. Perception of symp-

toms has been reported to be more important for QoL, implying the need for monitoring respiratory symptoms and pain after thoracotomy or chemotherapy. (Level of evidence 2+).

SURGICAL TECHNIQUES IN LUNG CANCER

Combined cancer surgery and lung volume reduction surgery (LVRS)

A subgroup of patients with upper lobe emphysema appeared to be the ideal candidates for lung volume reduction surgery (LVRS) with significant improvement in exercise capacity and survival despite their severe pre-operative pulmonary function defect (PFTs). After anatomical lobectomy, patients with normal or mildly diseased lungs have the greatest post-operative decrease in FEV₁, whereas those with poor baseline function present minimal change or even improvement in post-operative FEV₁.

Accurate estimation of post-operative pulmonary function should take into account the effect of deflating the over-expanded thorax and reinflating perfused lung areas. Quantitative imaging techniques (ventilation and perfusion scintigraphy) may provide useful information about these effects⁴⁵.

Recommendation: Consideration of fitness for surgery should acknowledge the effects of lobar LVRS in patients with severe COPD and early lung cancer stages: resecting a hyperinflated and poorly perfused tumour-containing lobe can outweigh any loss of function or the risks of major adverse events. (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

Surgical techniques characterized by minor degrees of intervention (segmentectomy and wedge resection)

Comparison of effectiveness (regarding the likelihood of recurrence) between wedge resection and lobectomy showed 38/122 recurrence for wedge resection and 23/125 for lobectomy⁴⁶, but other studies show equivalent survival⁴⁷. In patients with lung cancer who have low reserves, it appears that segmentectomy offers similar survival to lobectomy with less stress on respiratory function⁴⁸. Comparison of the outcome of wedge resection and segmentectomy shows that in tumours of 2-3 cm in diameter segmentectomy is associated with less recurrences⁴⁹, while for tumours smaller than 2 cm it appears that wedge resection offers similar survival to segmentectomy⁵⁰.

Recommendation

A) Segmentectomy can be carried out:

- In patients with stage 1A cancer (2-3 cm tumour) with margins of resection of >1cm (Level of evidence 2, grade of recommendation D)
- In patients with stage 1 cancer with poor functional capacity (Level of evidence 2, grade of recommendation D)
- In patients who have undergone a prior lobectomy (Level of evidence 2, grade of recommendation D)

B) Wedge resection can be carried out:

- In patients with stage 1A cancer (1-2 cm tumour) (Level of evidence 2, grade of recommendation D)
- For a small (<2cm) peripheral adenocarcinoma with an air-containing image (ground glass opacity) on HRCT. (Level of evidence 2, grade of recommendation D)

CHEMO-RADIOTHERAPY IN LUNG CANCER

Neoadjuvant chemotherapy for lung cancer may have several advantages, including: 1) more efficacious distribution of the chemotherapeutic agent prior to surgical manipulation; 2) *in vivo* testing of the chemotherapeutic agent; 3) follow-up not hindered by the residual effects of chemo- or radiotherapy administered after surgery.

The evidence from randomized phase III trials indicates improved resectability after chemotherapy and suggests a marginal survival advantage for lobectomy⁵¹.

Significantly overall morbidity and mortality rates have been reported for pneumonectomy after chemotherapy, and in particular, for right pneumonectomy^{52,53}.

Induction of chemo-radiotherapy may, however, be a prelude to significant morbidity and mortality, although recent evidence from institutional studies shows increased safety in adding radiotherapy to chemotherapy induction regimens^{54,55}. A prospective randomised trial powered on post-operative morbidity and mortality is needed to compare chemotherapy versus chemo-radiotherapy followed by surgery.

Radiotherapy of the lung may cause radiation pneumonitis in 5-15% of patients with lung cancer⁵⁶. Several chemotherapeutic agents are known sensitizers to radiotherapy, including, among others, doxorubicin, taxanes, mitomycin, vinorelbine, gemcitabine and platinum derivatives⁵⁷.

Recommendation: After induction chemotherapy and/or radiotherapy, a new functional evaluation (par-

ticularly of DLCO) before surgery is recommended. (Level of evidence 2+, grade of recommendation C).

Statements

The addition of induction chemotherapy to surgical resection of a degree less than pneumonectomy does not significantly increase morbidity and mortality. (Level of evidence 1).

The addition of radiotherapy to neoadjuvant chemotherapy followed by pneumonectomy increases mortality. (Level of evidence 1).

The effects of radiotherapy on pulmonary function

It is generally assumed that patients with preexisting pulmonary disease, particularly COPD, are at increased risk of radiation morbidity⁵⁸.

In reports based not exclusively on patients with lung cancer, low arterial oxygen tension value (<80mmHg) and low DLCO have been associated with increased lung toxicity and morbidity^{59,60}. A model including pre-radiation lung volumes and DLCO could not segregate patients at high risk from those at low risk for radiation pneumonitis.

The effects of chemotherapy on pulmonary function

Safe lower limits of respiratory function (FEV₁ or DLCO) for radical chemotherapy have not been defined as they have for surgery. (Level of evidence 2++).

The patient at prohibitive surgical risk: alternatives to surgery

- 1) Among 2000 patients with medically inoperable lung cancer stage I and IIA treated with radiation alone, survival was 13-19% at 5 years. Radiation alone for medically inoperable NSCLC must be regarded as the best established alternative treatment to surgery. (Level of evidence 1, grade of recommendation B).
- 2) The use of CHART (continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy) must be preferred to conventional radiotherapy as it improves 2 year survival. (Level of evidence 1, grade of recommendation B)⁶¹.

Recommendations

- 1) For medically inoperable NSCLC, radiation alone must be regarded as the best established alternative treatment to surgery. (Level of evidence 1, grade of recommendation B).
- 2) The use of continuous, hyperfractionated, acceler-

ated radiotherapy (CHART) must be preferred to conventional radiotherapy, as it achieves better local control rates and survival. (Level of evidence 1, grade of recommendation B).

WHO SHOULD TREAT THORACIC PATIENTS AND WHERE SHOULD THEY BE TREATED?

According to the ACCP guidelines (accepted by ESTS and the EORTC Radiotherapy Group), qualified thoracic surgeons achieved better results than nonspecialized surgeons in terms of perioperative mortality and resection rates.

The management of patients with lung cancer must be undertaken by a multidisciplinary team (ideally a thoracic surgeon specializing in lung cancer, a medical oncologist and a pulmonologist). (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

The surgical treatment of lung cancer patients must be performed in specialized centres by qualified thoracic surgeons, since specialization has been shown to have a positive impact on resectability, postoperative mortality and long-term survival. (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

Lung cancer surgery should be performed in centres with an adequate volume of cases (minimum surgical volume of 20-25 major lung resections per year); lobectomy or pneumonectomy, should be advised). (Level of evidence 2++, grade of recommendation C).

Radiotherapy should be applied by radiotherapists in centres that routinely treat patients by this combined modality.

ALGORITHM FOR THE ASSESSMENT OF RISK BEFORE LUNG RESECTION

The panel of experts agreed to emphasise the role and importance role of exercise tests in the preoperative assessment of candidates for lung resection. As cycle-ergometry may be not readily available in some centres, a low-technology exercise test, such as the stair climbing test, has been proposed as a possible surrogate and as a first-line screening ergometric step in the algorithm, with the strong recommendation, however, that if the performance on the stair climbing test is poor, patients need to be referred for formal CPET.

Owing to the advances in surgical techniques and the ongoing improvement in post-operative care, the

limits of functional operability are constantly being lowered. The algorithm emphasizes the importance of a preliminary cardiological assessment. Those patients at low cardiological risk or with optimized cardiological treatment may proceed with pulmonary evaluation. Complete spirometry and DLCO assessment is recommended for all patients. All those patients with either FEV₁ or DLCO or both <80% predicted should undergo an ergometric assessment. Ideally, a format CPET with VO₂ peak measurement should be performed. A low-technology exercise test, preferentially stair climbing, may be used as a screening test. Those patients showing suboptimal performance (<22m) on tests for stair climbing should have a formal CPET.

A limitation of such an algorithm, which is centred on ergometric evaluation, may be that a certain proportion of lung resection candidates may be unable to perform any type of reliable exercise test due to concomitant incapacitating comorbidities. Such patients have been shown to have an increased risk of death after major lung resection and, after a careful selection based on the available cardiac and pulmonary parameters, they should be regarded as high-risk patients and monitored in an advanced care management setting.

Most of the evidence in these guidelines is of level 2, and most of the recommendations are graded at B or C levels. This is mainly due to the nature of the subject, which makes the design of randomized trials difficult and impractical.

Age alone [elderly (>70 yrs) or very elderly (>80 yrs) should not be used as selection criteria for surgery. The increased risk for radical treatment observed in elderly patients is probably a function of their underlying comorbidities. In contrast to suitability for lung resection, for which the scientific evidence is more robust, the panel was unable to recommend any specific test, cut-off value, or algorithm for chemo-radiotherapy, owing to lack of relevant data.

REFERENCES

1. McFalls EO, Ward HB, Morits TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *NEJM* 2004; 351:2795-2804.
2. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(Suppl. 6):299S-339S.
3. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk

- patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *NEJM* 1999; 341:1789-1794.
4. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative betablockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332:1482.
 5. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1839-1847.
 6. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after non-cardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101:284-293.
 7. Codice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2th Edition). *Chest* 2007; 132(Suppl 3):161-177S.
 8. Bollinger CT, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *AJRCCM* 1995; 151:1472-1480.
 9. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thor Surg* 1988; 46:549-552.
 10. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, et al. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thor Surg* 2002; 74:999-1003.
 11. Varela G, Brunelli G, Rocco G et al. Evidence of lower alteration of expiratory volume in patients with airflow limitation in the immediate period after lobectomy. *Ann Thor Surg* 2007; 84:417-422.
 12. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *EJ Cardiothor Surg* 2006; 29:567-570.
 13. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *EJ Cardiothor Surg* 2006; 30:644-648.
 14. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Measured FEV1, in the first postoperative day, and not ppo FEV1, is the best predictor of cardio-respiratory morbidity after lung resection. *EJ Cardiothor Surg* 2007; 31:518-521.
 15. Brunelli A, Varela G, Rocco G, et al. A model to predict the immediate postoperative FEV1 following major lung resections. *EJ Cardiothor Surg* 2007; 32:783-786.
 16. Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardio Surg* 1995; 109:275-281.
 17. Benzo R, Kelly GA, Recchi L, et al. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Resp Med* 2007; 101:1790-1797.
 18. Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005; 127:1159-1165.
 19. Loewen GM, Watson D, Kohman L, et al. Preoperative exercise VO2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leucemia Group B Protocol 9238. *J Thor Onc* 2007; 2:619-625.
 20. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2008; [Epub ahead of print PMID: 19029436].
 21. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, et al. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992; 102:1774-1779.
 22. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *AJRCCM* 1994; 150:947-955.
 23. Bagg LR. The 12-min walking distance; its use in the preoperative assessment of patients with bronchial carcinoma before lung resection. *Respiration* 1984; 46:342-345.
 24. Brunelli A, Refai M, Xiume F, et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thor Surg* 2008; 86:240-247.
 25. Ninan M, Sommers KE, Landreneau RJ, et al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. *Ann Thor Surg* 1997; 64:328-332.
 26. Brunelli A, Refai M, Xiume F, et al. Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and complications after major lung resections. *EJ Cardiothor Surg* 2008; 33:77-82.
 27. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *AJRCCM* 2003; 167:211-277.
 28. Wang JS, Abboud RT, Evans KG, et al. Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection. *AJRCCM* 2000; 162: 1435-1444.
 29. Varela G, Ballesteros E, Jimenez MF, et al. Cost-effectiveness analysis of prophylactic respiratory physiotherapy in pulmonary lobectomy. *EJ Cardiothor Surg* 2006; 29:216-220.
 30. Hulzebos EH, Helders PJ, Favie NJ, et al. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296:1851-1857.
 31. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *EJ Cardiothor Surg* 2008; 33:95-98.
 32. Sekine Y, Chino M, Iwata T, et al. Preoperative rehabilitation and physiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53:237-243.
 33. Larsen KR, Svendsen UG, Milman N, et al. Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma. *Ann Thor Surg* 1997; 64:960-964.
 34. Win T, Groves AM, Ritchie AJ, et al. The effect of lung resection on pulmonary function and exercise capacity in the lung cancer patients. *Resp Care* 2007; 52:720-726.
 35. Brunelli A, Xiume F, Refai M, et al. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis. *Chest* 2007; 131:141-147.
 36. Bollinger CT, Jordan P, Soler M, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *ERJ* 1996; 9:415-421.
 37. Sugimura H, Yang P. Long-term-survivorship in lung cancer :

- a review. *Chest* 2006; 129:1088-1097.
38. Brunelli A, Socci L, Refai M, et al. Quality of life before and after major lung resection for lung cancer: a prospective follow-up analysis. *Ann Thor Surg* 2007; 84:410-416.
 39. Handy JR, Asaph JW, Skokan L, et al. What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery. *Chest* 2002; 122:21-30.
 40. Sarna L, Padilla G, Holmes C, et al. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:2920-2929.
 41. Meyers BF, Yusen RD, Guthrie TJ, et al. Results of lung volume reduction surgery in patients meeting a national emphysema treatment trial high-risk criterion. *J Thor Cardiovasc Surg* 2004; 127:829-835.
 42. DeRose JJ Jr, Argenziano M, El-Amir N, et al. Lung reduction operation and resection of pulmonary nodules in patients with severe emphysema. *Ann Thor Surg* 1998; 65:314-318.
 43. Baldi S, Ruffini E, Harari S, et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thor Cardiovasc Surg* 2005; 130:1616-1622.
 44. Subotic DR, Mandaric DV, Eminovic TM, et al. Influence of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative lung function and complications in patients undergoing operations for primary non-small cell lung cancer. *J Thor Card Surg* 2007; 134:1292-1299.
 45. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189:400-408.
 46. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615-622.
 47. Griffin JP, Eastridge CE, Tolley EA, et al. Wedge resection for non-small cell lung cancer in patients with pulmonary insufficiency: prospective ten-year survival. *J Thor Onc* 2006; 1:960-964.
 48. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, et al. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *EJ Cardiothor Surg* 2005; 27:675-679.
 49. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thor Cardiovasc Surg* 2005; 129: 87-93.
 50. Nakayama H, Yamada K, Saito H, et al. Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated with features on computed tomographic imaging. *Ann Thor Surg* 2007; 84:1675-1679.
 51. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systemic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thor Onc* 2006; 1:611-621.
 52. Martin J, Ginberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risk of right pneumonectomy. *Ann Thor Surg* 2001; 72:1149-1154.
 53. Stamatis G. Risks of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Thor Surg Clin* 2008; 18:71-80.
 54. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/ NVALT 2/ EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369:1929-1937.
 55. Garrido P, Gonzalez-Larriba JL, Insa A, et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non-small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Onc* 2007; 25: 4736-4742.
 56. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, et al. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1995; 31:1187-1203.
 57. Leo F, Solli P, Spaggiari L, et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? *Ann Thor Surg* 2004; 77:260-265.
 58. Borst GR, De Jaeger K, Belderbos JS, et al. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2005; 62:639-644.
 59. Abratt RP, Willcox PA, Smith JA. Lung cancer in patients with borderline lung functions - zonal lung perfusion scans at presentation and lung function after high dose irradiation. *Radioth Onc* 1990; 19:317-322.
 60. Videtic GM, Stitt LW, Ash RB, et al. Impaired diffusion capacity predicts for decreased treatment tolerance and survival in limited stage small cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Lung Cancer: Amsterdam* 2004; 43:159-166.
 61. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56:628-638.
 62. Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radioth Onc* 1999; 52:137-148.
 63. Brunelli A, Sabbatini A, Xiume F, et al. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. *EJ Cardiothor Surg* 2005; 27:367-372.

Όψιμη υποτροπή από όγκο όρχεως γεννητικών κυττάρων, 23 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και θεραπεία

Εμμανουήλ Πάτρης¹,
Βασίλειος Πάτρης²,
Χρήστος Καλαϊτζής¹,
Ιωάννης Ευθυμίου¹,
Παντελής Τσίπας²,
Μάριος Κωνσταντίνου²,
Σταύρος Τουλουπίδης¹

¹Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική,
Πανεπιστημίου Αλεξανδρούπολης
²Β' Θωρακοχειρουργική Κλινική, ΓΝΝΘ
"Σωτηρία", Αθήνα

Λέξεις κλειδιά:

- τεράτωμα
- όψιμη υποτροπή
- θεραπεία

Αλληλογραφία:

Βασίλης Πάτρης
Μαρτινέγου 44-48, 115 24 Νέα Φιλοθέη, Αθήνα
6972-831268, vaspatriis@in.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι όψιμες (πέραν της πενταετίας) υποτροπές των όγκων του όρχεως είναι σπάνιες. Ακόμα σπανιότερες είναι αυτές οι οποίες συνδυάζονται με σκελετικές εντοπίσεις και οι οποίες σχεδόν πάντα είναι λυτικού τύπου. Παρουσιάζομε την περίπτωση ασθενή ο οποίος εμφάνισε υποτροπή (οστικές, πνευμονικές και λεμφαδενικές εντοπίσεις) από όγκο όρχεως γεννητικών κυττάρων, 23 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και θεραπεία. *Πνεύμων 2010, 23(1):103-106.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε ποσοστό 60% οι όγκοι του όρχεως από γεννητικά κύτταρα είναι σεμινωματώδεις και το 40% μη- σεμινωματώδεις όγκοι (NSGCT). Οι μη-σεμινωματώδεις όγκοι συχνά αποτελούν μωσαϊκό ιστολογικών τύπων. Χαρακτηριστικοί τύποι είναι: το τεράτωμα μέσης κακοήθειας, το αδιαφοροποίητο κακόηθες τεράτωμα, το τροφοβλαστικό κακόηθες τεράτωμα, οι όγκοι από τον σάκο του Yolk και το διαφοροποιημένο τεράτωμα¹.

Ο καρκίνος των όρχεων θεωρείται σήμερα θεραπεύσιμος. Ίαση επιτυγχάνεται σε ποσοστό 95-100% για το πρώιμο στάδιο της νόσου και 70-80% για ασθενείς που βρίσκονται στο τρίτο στάδιο της νόσου κατά την διάγνωση².

Όψιμη υποτροπή θεωρείται η μετάσταση που εμφανίζεται 2 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και θεραπεία, απουσία άλλης εμφανούς πρωτοπαθούς εστίας³. Το ποσοστό εμφάνισης των υποτροπών υπολογίζεται σε 1,3%-28% ενώ στην πλειονότητα τους εμφανίζονται μέσα στα 2 πρώτα χρόνια. Ελάχιστες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία με μεσοδιάστημα άνω των 10 ετών⁴. Η χρήση των κλασικών καρκινικών δεικτών για τη νόσο, δεν φαίνεται να συμβάλλει στην πρώιμη ανίχνευση όψιμων υποτροπών. Πρόσφατες μελέτες περιγράφουν αλλοιώσεις στην έκφραση γονιδίων ειδικών για κάθε τύπο μη-σεμινωματώδους όγκου (NSGCT) οι οποίες θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν είτε ως νέα διαγνωστικά εργαλεία είτε ως δείκτες προόδου της νόσου⁵.

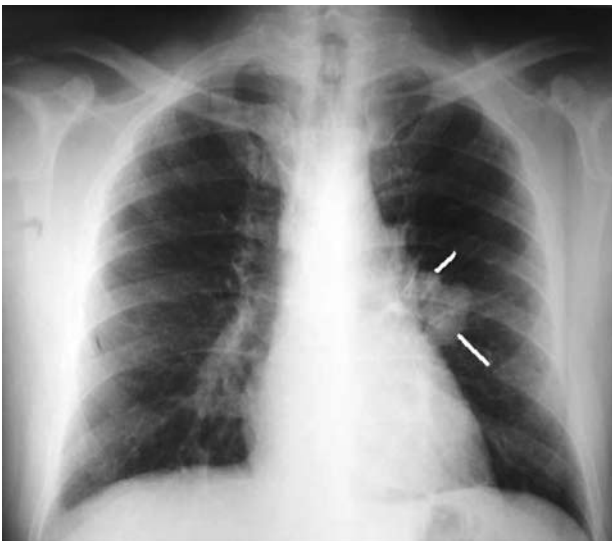
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άντρας 52 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο μας λόγω έντονου άλγους, στη δεξιά κατ'ισχίον άρθρωση από 3μήνου, μη ανταποκρινόμενου σε αγωγή με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη σκευάσματα. Από το ιστορικό του αναφέρεται δεξιά ορχεκτομή λόγω καρκίνου όρχεως, στην Γαλλία, το 1985 (έλλειψη επαρκών ιατρικών πληροφοριών). Η διάγνωση ήταν μικτός όγκος όρχεως από γεννητικά κύτταρα, σταδίου IIIc κατά τη διάγνωση (χοριοκαρκίνωμα και εμβρυικό καρκίνωμα με πνευμονική συμμετοχή).

Ακολούθησε πέντε κύκλους χημειοθεραπείας(μπλε



ΕΙΚΟΝΑ 1. Απλή ακτινογραφία της πυέλου με τη χαρακτηριστική οστεολυτική βλάβη.

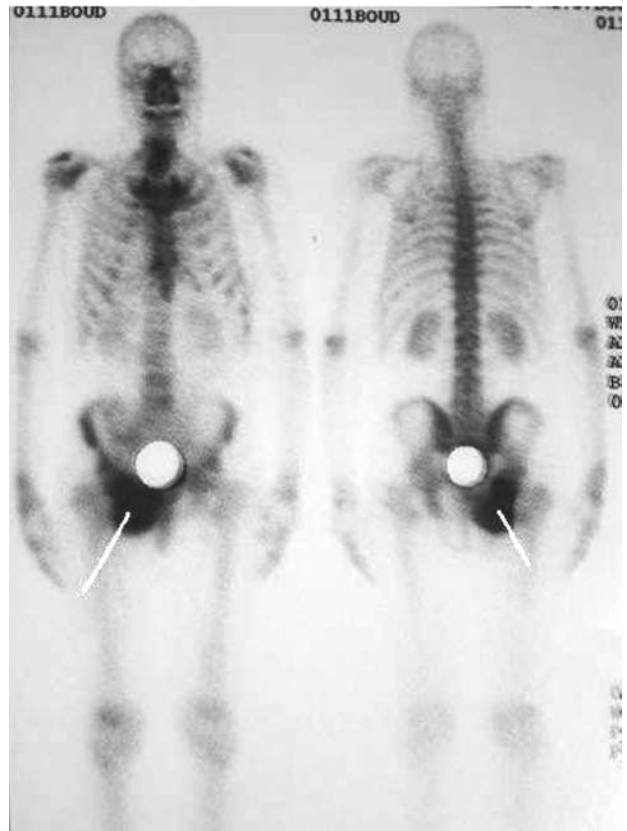


ΕΙΚΟΝΑ 2. Ακτινογραφία θώρακα με διόγκωση λεμφαδένων.

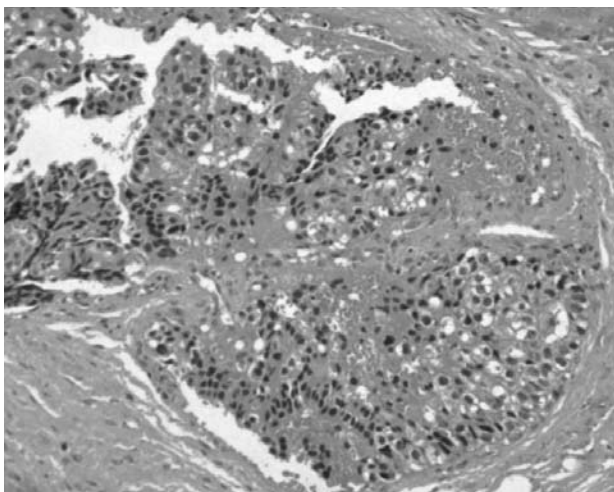
ομυκίνη, VP15 και ακτινομυκίνη) ενώ υπεβλήθη και σε οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό (RPLND) λόγω υπολειπόμενου οπισθοπεριτοναϊκού όγκου(ώριμο τεράτωμα). Πέντε επιπλέον κύκλοι χημειοθεραπείας κρίθηκαν αναγκαίοι εξαιτίας των αυξημένων μετεγχειρητικά



ΕΙΚΟΝΑ 3. C/T λεκάνης. Οστεολυτική βλάβη του δεξιού ηβόισχιακού κλάδου.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Scann οστών με θερμή περιοχή στο δεξιό ισχίο.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Αποτέλεσμα της βιοψίας του ηβοισχιακού κλάδου. Διαφαινονται τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα/(αναπλαστικό σεμίνωμα), (αιματοξυλίνη - ηωσίνη).

καρκινικών δεικτών. Για τα επόμενα πέντε χρόνια (από την αρχική διάγνωση και θεραπεία) οι καρκινικοί δείκτες AFP, hCG, LDH υπήρξαν αρνητικοί.

Κατά τη κλινική εξέταση αναγνωρίστηκε φυσιολογικός αριστερός όρχις και απουσία του δεξιού (ορχεκτομή). Από τα υπόλοιπα συστήματα τίποτα το αξιόλογο δεν παρατηρήθηκε. Η γενική αίματος και οι βιοχημικές εξετάσεις υπήρξαν φυσιολογικές. Οι καρκινικοί δείκτες CEA, CA125, CA 15,3, CA19.9, PSA και β-hCG ήταν φυσιολογικοί. Η τιμή της α-φετοπρωτεΐνης (AFP) ήταν 169.48 ng/ml (φ.τ 0.0 - 7.0 ng/ml) ενώ η τιμή της γαλακτικής δευδρογενάσης (LDH) ήταν 1155 U/L (φ.τ 230 - 460 U/L).

Στην απλή ακτινογραφία λεκάνης αναγνωρίζεται διάχυτη οστεολυτική βλάβη κατά το δεξιό ηβοισχιακό κλάδο. Η CT/θώρακα, άνω κάτω κοιλίας και λεκάνης ανέδειξαν: α) δύο μικρές περιφερικές βλάβες άνω πόλου του αριστερού πνεύμονα και δυο άνω πόλου του δεξιού πνεύμονα με συμμετοχή λεμφαδένων του μεσοθωρακίου, β) λεμφαδενική διόγκωση κατά την πύλη του αριστερού νεφρού, γ) οστεολυτική βλάβη στο δεξιό ισχίο. Το σπινθηρογράφημα των οστών ανέδειξε θερμή περιοχή πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου κατά το δεξιό ηβοισχιακό κλάδο.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε βιοψία αριστερού όρχεως και δεξιού ισχίου. Η βιοψία όρχεως υπήρξε αρνητική για ύπαρξη καρκινικών κυττάρων. Η ιστολογική εξέταση του ισχίου ανέδειξε την ύπαρξη μεταστατικών καρκινικών κυττάρων όρχεως συμβατά με αναπλαστικό σεμίνωμα. Η ανοσοιστοχημική εξέταση επιβεβαιώνει την διάγνωση κα-

θόσον θετική για την α-φετοπρωτεΐνη (AFP) και αρνητική για την β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β-hCG), πανκρατίνες (pancratines) και καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA).

Στον ασθενή χορηγήθηκαν δύο κύκλοι χημειοθεραπείας με σισπλατίνη-εταποσίδη-μπλεομυκίνη (BEP) ενώ υπεβλήθη και σε ακτινοθεραπεία για τον έλεγχο του άλγους. Η θεραπεία διακόπηκε πέντε μέρες αργότερα λόγω παρενεργειών (υψηλός πυρετός, λευκοπενία, αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό μη δυνάμενη να αντιμετωπιστεί χειρουργικά). Δέκα ημέρες αργότερα ο ασθενής κατέληξε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας όπου και νοσηλεύεται.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η όψιμη υποτροπή σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως από γεννητικά κύτταρα είναι σπάνια και η ανάγκη παρακολούθησης (follow-up) αμβλύνεται μετά την 5ετία, εκτός των περιπτώσεων με διάγνωση μη - σεμινωμάτωση όγκου ήδη μεταστατικού κατά την πρώτη διάγνωση. Επιπλέον η παρουσία ώριμου τερατώματος αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση όψιμης υποτροπής^{6,7}.

Από τις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες, ο μέσος χρόνος εμφάνισης όψιμης υποτροπής σε μη - σεμινωμάτωδους όγκους υπολογίζεται σε 73 μήνες με το μεγαλύτερο μεσοδιάστημα τα 32 χρόνια (384 μήνες)⁸⁻¹⁰. Στη δική μας περίπτωση το μεσοδιάστημα εμφάνισης της υποτροπής ήταν 23 χρόνια (276 μήνες) με συνυπάρχουσα οστική, πνευμονική και λεμφαδενική προσβολή. Ελάχιστες περιπτώσεις οστικών μεταστάσεων έχουν αναφερθεί και αυτές αφορούν κυρίως το σκελετό(σπόνδυλοι- πλευρές)¹¹.

Στην περίπτωσή μας η διάγνωση βασίστηκε α) στην υπέρμετρη αύξηση της α-φετοπρωτεΐνης (AFP) η οποία είναι χαρακτηριστική της όψιμης υποτροπής(τιμές υψηλότερες από 100U/l συνοδεύονται με πτωχότερη πρόγνωση)¹⁴ και β) στην απουσία άλλης εμφανούς πρωτοπαθούς εστίας. Επιπλέον οι όψιμες υποτροπές μοιράζονται και κάποια κλινικά χαρακτηριστικά (εμφανιζόμενα και στη δική μας περίπτωση) τα οποία αφορούν α) τους προσβεβλημένους λεμφαδένες, οι οποίοι κατά σειρά μειούμενης συχνότητας είναι οπισθοπεριτοναϊκοί 50-80%, μεσοθωρακίου 12%, τραχηλικοί 12%) και β) οι πνεύμονες αποτελούν τη συχνότερη εξωγοναδική εντόπιση της υποτροπής-μετάστασης (22%)^{12,13}.

Η χρήση της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG) ως προγνωστικού δείκτη για την παρακολούθηση ασθενών (follow-up) με όγκο όρχεως αμφισβητείται^{3,6,7}.

Έως σήμερα δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής αντιμετώπισης των όψιμων υποτροπών. Πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες αξιολογούν τη σκοπιμότητα της επιθετικής χημειοθεραπείας (εταποσίδη-ισοσαφamide-σιπλατίνη) σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και χρήση βλαστοκυττάρων περιφερικού αίματος. Τα ποσοστά επιβίωσης στην 2ετία και 5ετία ανέρχονται σε 77,6% και 75,2% αντίστοιχα^{15,16}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το διάστημα της 5ετούς παρακολούθησης (μετά το πέρας της θεραπείας) ασθενών με όγκο όρχεως, αποδεικνύεται σε πολλές περιπτώσεις επισφαλές. Από την

παρουσίαση της κλινικής περίπτωσης γίνεται κατανοητή η ανεπάρκεια των σημερινών διαγνωστικών εργαλείων για στοχοποίηση ασθενών που πιθανόν θα εμφανίσουν όψιμες υποτροπές - μεταστάσεις ενώ συγχρόνως προβάλλεται και η ανάγκη εύρεσης νέων διαγνωστικών δεικτών ετήσιας παρακολούθησης για την ανίχνευση υποτροπής στην ασυμπτωματική φάση. Έως τότε, ο ετήσιος δια βίου έλεγχος σε επιλεγμένους ασθενείς (μη- σεμινωμάτωσης όγκοι -NSGCT) κρίνεται αναγκαίος σύμφωνα και με τα αναθεωρημένα (2009) guidelines της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Late relapse of testicular tumour at 23 years invading the ischium with pulmonary involvement and thoracic - abdominal adenopathy. Case report

Emmanouil Patris¹,
Vasilios Patris²,
Christos Kalaitzis¹,
Ioannis Efthimiou¹,
Pantelis Tsipas²,
Marios Konstantinou²,
Stauros Touloupidis¹

¹University Clinic of Urology, Alexandroupoli University Hospital

²2nd Clinic of Thoracic Surgery, Sotiria General Hospital, Athens

Key words:

- late relapse
- teratoma
- therapy

Correspondence to:

Patris Vasilis
44-48 Martinegou street, 115 24 Nea Filothei, Athens
6972-831268, vaspatri@in.gr

SUMMARY. Late relapse of testicular germ cell tumour is uncommon, especially with skeletal metastases. It appears that late relapse of non-seminomatous germ cell tumours presents with more aggressive biological features and is clinically distinct from early relapse. This report describes the case of a non-seminomatous germ cell tumour which recurred 23 years after the initial diagnosis and treatment. A 52-year-old man developed an ischial bone osteolytic mass which was discovered during investigation of severe pain in the hip joint. *Pneumon 2010, 23(1):107-110.*

INTRODUCTION

Approximately 60% of testicular germ cell tumours (GCTs) are seminomas and 40% are non-seminomatous (NSGCT). The NSGCTs often consist of more than one histological type, and the types represented are: intermediate malignant teratoma, undifferentiated malignant teratoma, trophoblastic malignant teratoma (choriocarcinoma), yolk sac tumour and differentiated teratoma¹.

Testicular cancer is considered to be a curable neoplasm. Almost 95-100% of patients with early stage disease and 70-80% with stage III disease are curable². Late relapse is defined as metastasis arising 2 years after initial diagnosis and complete response to treatment, in the absence of a contralateral GCT, extragonadal GCT or non-testicular secondary cancer³. The incidence rate of relapse is 1.3% to 28%. Recurrences usually occur within 2 years and only a few cases have been reported more than 10 years after the initial presentation⁴. Recently alterations in gene expression have been identified that are specific for each type of NSGCT, which may serve as novel markers for diagnosis or tumour progression⁵.

CASE REPORT

A 52 year-old man was admitted because of severe joint pain in the right ischium. He had a history of right radical orchidectomy for GCT 23 years earlier. The initial diagnosis was stage IIIc (pulmonary involvement) GCT. Following diagnosis he had received five cycles of chemotherapy with bleomycin, VP15 and actinomycin, and retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) was performed because of retroperitoneal lymph node metastases (i.e., mature teratoma). Because of elevated post-RPLND serum tumour markers he received five further cycles of bleomycin, VP15 and actinomycin. He was followed up for 5 years after the initial diagnosis, during which serum tumour markers were negative.

The patient presented with a 3 month history of severe joint pain in his right ischium. Clinical examination was unremarkable except for the absence of the right testis. The left testis was normal on palpation. The blood count and biochemical blood studies were unremarkable. Serum tumour markers CEA, CA125, CA 15.3 CA19.9, PSA and β -hCG were in the normal range. He had raised serum levels of alpha-fetoprotein (AFP) (169.48 ng/ml, normal range 0.0-7.0 ng/ml), lactate dehydrogenase (LDH) (1155 U/L, normal range 230-460 U/L) and alkaline phosphatase (104 U/L, normal range 3-128 U/L).

Pelvic X-ray showed an osteolytic lesion in the right ischium. CT scan of the chest showed 4 small peripheral lesions, two in the apex of the left lung and two in the right lung, and mediastinal adenopathy. CT scan of abdomen showed adenopathy of the left renal hilum and an osteolytic lesion on the right os ischii and hip joint. Bone scan was positive for metastatic disease.

Biopsy of the testis was negative. Biopsy of the lytic bone lesion was carried out to confirm the diagnosis. Histological and immunohistochemical examination of the biopsy cylinders showed an anaplastic seminoma. Immunohistochemical testing was positive for AFP and negative for β -HCG, panceratins and CEA.

The patient received two cycles of chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin, and local radiotherapy for relief of the bone pain. Treatment was discontinued ten days later due to systemic complications. He developed high fever, leucopenia and upper gastrointestinal tract haemorrhage and died ten days later.

DISCUSSION

Late recurrences are rare in patients with testicular



FIGURE 1. Plain X-ray film of pelvis showing lytic lesion of the right ischium.

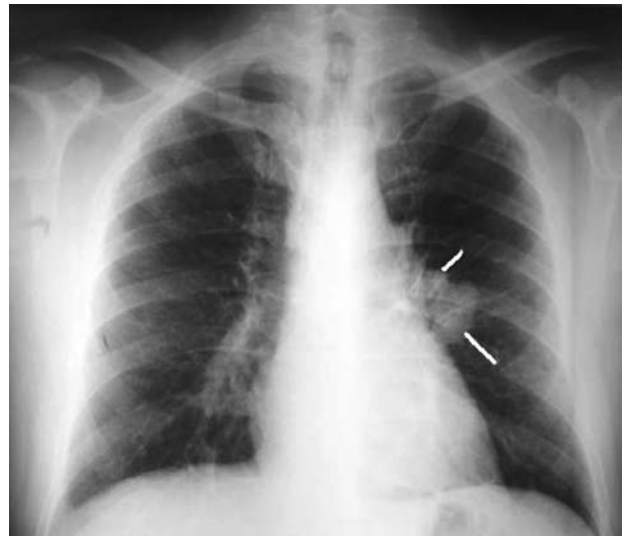


FIGURE 2. Chest X-ray showing lung metastases and hilar lymphadenopathy.

GCTs and follow-up to detect recurrence may not be needed 5 years after the initial diagnosis, except in those presenting with metastatic NSGCTs⁶. Early first relapse is probably a risk factor for late relapse in non-seminoma tumours, and the cumulative relapse risk is 9% at 5 years for patients with early relapse⁷. Residual viable cancer cells after initial treatment (inappropriate chemotherapy) persist with an atypical biological behaviour pattern, and may predispose to late recurrence. In addition, the presence of pure teratoma at initial diagnosis, as has been previously noted, is a risk factor for late recurrence⁶.

Studies have shown that the median interval for late



FIGURE 3. CT showing lytic lesion of the right ischium.

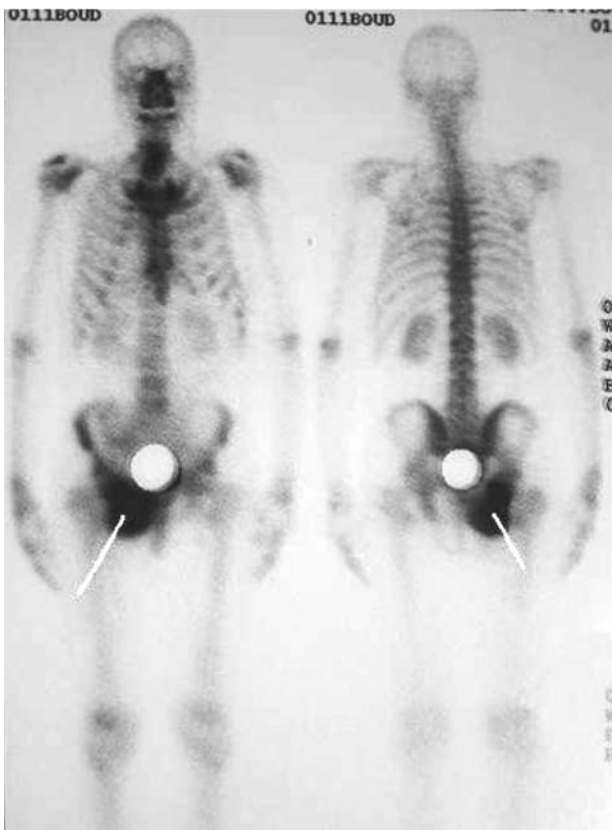


FIGURE 4. Bone scan showing warm area of the right ischium.

recurrence of non-seminoma GCT is 73 months, and the longest interval that has ever been reported was 32 years (384 months) [8, 9, 0]. In the case reported here, the diagnosis was straightforward because the patient presented with an elevated serum level of AFP, metastatic GCT was

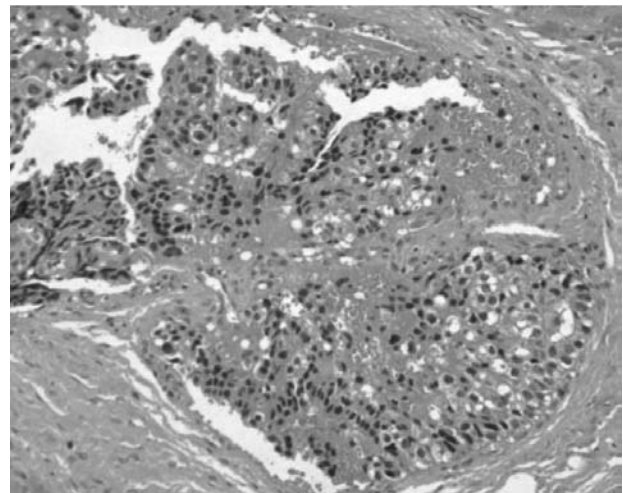


FIGURE 5. Bone biopsy showing a focus of metastatic germ cells with abundant clear or weakly eosinophilic cytoplasm (Haematoxylin and eosin).

found was found in the bone biopsy, and no other primary site was detected. To the best of the authors' knowledge, this case is the second longest long-term interval for a metastatic GCT (23 years or 276 months) and the first presenting with ischial bone and lung metastases and with concomitant thoracic and abdominal adenopathy. Only a few cases of late bone metastases have been reported, which involved the axial skeleton (vertebrae-ribs) and the lesions were also lytic¹¹.

Dieckmann et al reported that the recurrence interval in NSGCTs is significantly associated with previous chemotherapy and this could explain the shorter intervals of seminoma, for which chemotherapy is rarely administered³.

A number of studies have determined the clinical features in late relapse. It appears that late relapse lymphadenopathy most commonly occurs in the retroperitoneum (50-80%) followed by the mediastinum (12%) and the neck¹². Lung metastases constitute the most common extra-nodal disease site, accounting for 21% of cases¹³.

George DW et al reported that an increase in serum AFP is a critical point in late recurrence and is a characteristic of non-seminoma GCTs¹⁴. Likewise Dieckmann KP et al³ noted a elevation in AFP levels in 67% of Patients, while β -HCG was elevated in only 27%. He also noted that levels greater than 100U/l were significantly associated with an unfavourable outcome. Shahidi M et al made the same observation in his series⁶, and this opinion is supported by Gerl A et al who observed that AFP-producing tumours are relative slow developing and reported

that the median AFP doubling time following primary chemotherapy was 155 days⁷.

A standard treatment for late recurrence NSGCT has not yet been established. Hartmann et al¹⁵ evaluated the feasibility of intensified chemotherapy with etoposide, ifosfamide and cisplatin combined with paclitaxel, plus peripheral blood haematopoietic stem cell treatment. The survival rates of 2 and 5 years were 77.6% and 75.2% respectively. Kondagunta et al, using a combination of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin reported a 70% complete response rate, and a 2-year progression-free survival rate of 65%¹⁶.

Chemotherapy has only minor curative potential in the treatment of late recurrence, but patients with localized resectable disease can be cured. Unfortunately the patient reported here did not complete the chemotherapy due to lethal systemic complications.

CONCLUSION

The clinical case reported here draws attention to the current insufficiency of diagnostic tools for late relapse of NSGCT and emphasizes the need for novel diagnostic markers and for annual follow-up which would be more accurate in the detection of relapse in the asymptomatic phase, which appears to be mandatory for selected patients (i.e., those with NSGCT). This regime is recommended in the latest (2009) update of the EAU guidelines.

REFERENCES

1. Pugh RCB. Pathology of the testes. Oxford: Blackwell Scientific 1976.
2. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. Eur Urol 2008;53(3):497-513. Epub 2007 Dec 26.
3. Dieckmann KP, Albers P, Classen J, et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: A descriptive analysis of 122 cases. J Urol 173: 824-829, 2005
4. Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H, Fosse SD. Late recurrences

of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. Br J Cancer 2006;94(6):820-7.

5. Sugimura J, Foster RS, Cummings OW, et al. Gene expression profiling of early- and late-relapse nonseminomatous germ cell tumor and primitive neuroectodermal tumor of the testis. Clin Cancer Res 2004;10(7):2368-78.
6. Shahidi M, Norman AR, Dearnaley DP, Nicholls J, Horwich A, Huddart RA. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management. Cancer 2002;95(3):520-30.
7. Gerl A, Lamerz R, Mann K, Clemm C, Wilmanns W. Is serum tumor marker half-life a guide to prognosis in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? Anticancer Res 1997;17(4B):3047-9.
8. Borge N, Fosse SD, Ous S, Stenwig AE, Lien HH. Late recurrence of testicular cancer. J Clin Oncol 1988; 6(8):1248-53.
9. Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messermer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol 1995;13(5):1170-6.
10. Ravi R, Oliver RT, Ong J, et al. A single-centre observational study of surgery and late malignant events after chemotherapy for germ cell cancer. Br J Urol 1997;80(4):647-52.
11. Rutherford EE, Ferguson JL, Geldart TR, Mead GM, Smart JM, Tung KT. Late relapse of metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumours. Clin Radiol 2006;61(11):907-15. Review.
12. Carver BS, Motzer RJ, Kondagunta GV, Sogani PG, Sheinfeld J. Late relapse of testicular germ cell tumors. Urol Oncol 2005;23(6):441-5. Review.
13. Lipphardt ME, Albers P. Late relapse of testicular cancer. World J Urol 2004;22(1):47-54. Epub 2004 Apr 3. Review.
14. George DW, Foster RS, Hromas RA, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular Analysis J Clin Oncol 2003;21(1):113-22..
15. Hartmann JT, Gauler T, Metzner B, et al. German Testicular Cancer Study Group. Phase I/II study of sequential dose-intensified ifosfamide, cisplatin, and etoposide plus paclitaxel as induction chemotherapy for poor prognosis germ cell tumors by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2007;25(36):5742-7.
16. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors J Clin Oncol 2005;23(27):6549-55.



4η Υ.Π. Μακεδονίας & Θράκης
Γενικό Νοσοκομείο Σερρών
Πνευμονολογική Κλινική
Διευθυντής Dr Αντώνης Αντωνιάδης

3η ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ

Σέρρες, 16-18 Απριλίου 2010

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ ELPIDA RESORT



Διοργάνωση:

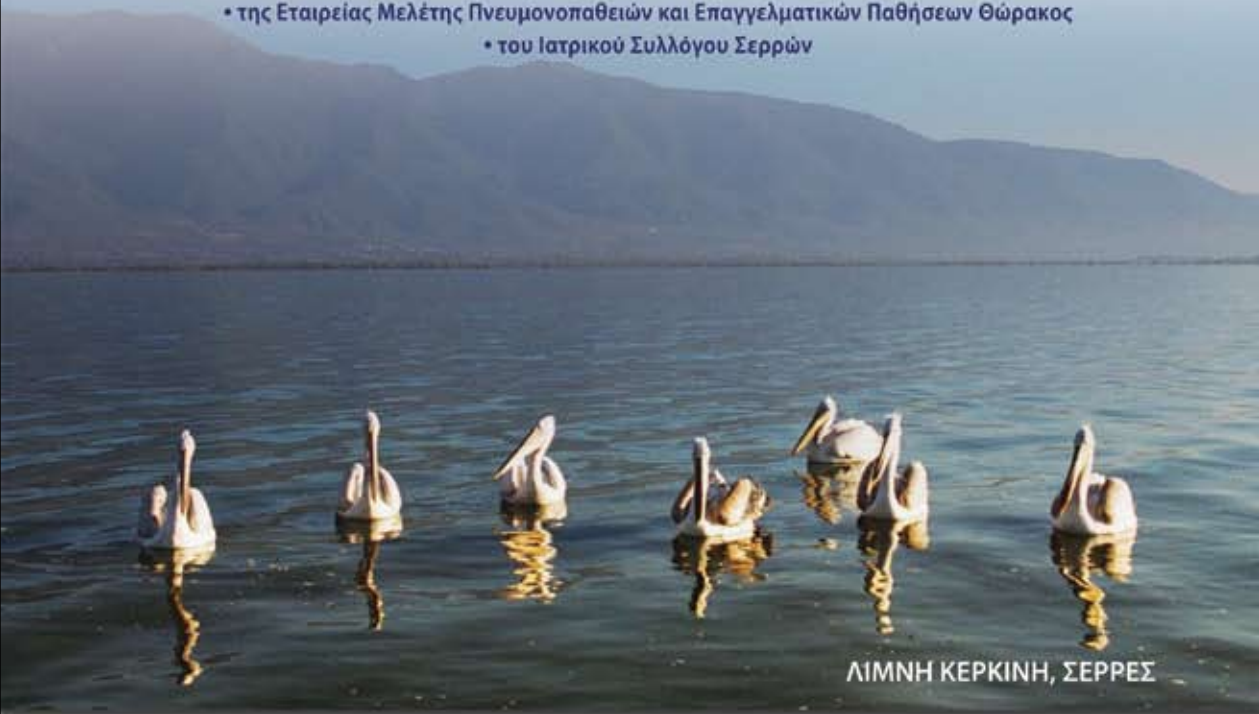
Πνευμονολογική Κλινική ΓΝ Σερρών

Σε συνεργασία με τις Πνευμονολογικές Κλινικές:

- του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
- του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
- του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Υπό την Αιγίδα:

- της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας
- της Εταιρείας Μελέτης Πνευμονοπαθειών και Επαγγελματικών Παθήσεων Θώρακος
- του Ιατρικού Συλλόγου Σερρών



ΛΙΜΝΗ ΚΕΡΚΙΝΗ, ΣΕΡΡΕΣ

Γραμματεία Συνεδρίου:

Triaina
TOURS & CONGRESS s.r.l.



Triaina Tours & Congress A.E. (μνηστρού γραφεία)
Λεωφ. Σερραίου 206, Κολιβάθα, 176 72, Αθήνα.
Τηλ: 210 7499300/337, Φαξ: 210 7705752
E-mail: congress@trianatours.gr, Web site: www.trianatours.gr

Triaina Tours & Congress A.E. (υποκατάστημα)
Α. Μάκρης 33, Ν. Χιλή, 681 00, Αλεξανδρούπολη.
Τηλ: 25510 40417, Φαξ: 25510 40418
E-mail: annal@trianatours.gr