

Πρόγνωση ασθενών με βαριά Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής

Ιωάννης Πνευματικός¹,
Δημοσθένης Μπούρος²

¹Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Διευθυντής ΜΕΘ, ²Καθηγητής Πνευμονολογίας, Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θνητότητα από τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) έχει αυξηθεί θεαματικά τα τελευταία χρόνια. Ήδη, στις ΗΠΑ αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου μεταξύ όλων των χρόνιων νοσημάτων¹. Διεθνώς, η ΧΑΠ αποτελεί τη μόνη από τις κύριες αιτίες θανάτου όπου η θνητότητα συνεχίζει να αυξάνεται, ενώ υπολογίζεται ότι το έτος 2020 θα αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου και την πέμπτη αιτία μεταξύ των καταστάσεων με τη μεγαλύτερη οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση².

Η εισαγωγή ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ στη ΜΕΘ είναι αποτέλεσμα:

1. παρόξυνσης της νόσου και,
2. παθολογικών ή χειρουργικών καταστάσεων που επιβαρύνουν την ήδη υπάρχουσα αναπνευστική ανεπάρκεια.

Ως παρόξυνση (exacerbation) της ΧΑΠ ορίζεται η οξεία επιδείνωση της χρόνιας κατάστασης του ασθενή, πέραν της συνήθους καθημερινής διακύμανσης, που εμμένει και απαιτεί αναπροσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής³. Ως παθολογικές αιτίες εισαγωγής ασθενών με βαριά ΧΑΠ στη ΜΕΘ αναφέρονται συνήθως η πνευμονία, το πνευμονικό οίδημα, η πνευμονική εμβολή, ενώ ως χειρουργικές αιτίες, οι επεμβάσεις στο θώρακα και την άνω κοιλία που μπορεί να συνοδεύονται μετεγχειρητικά με δυσκολίες αποσύνδεσης του ασθενή από τον αναπνευστήρα.

ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΜΕΘ

Επικρατεί γενικώς η αντίληψη ότι η πρόγνωση των ασθενών με βαριά ΧΑΠ που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και ειδικότερα εκείνων στους οποίους εφαρμόζεται μηχανικός αερισμός είναι πτωχή. Η αντίληψη αυτή έχει μερικώς αναθεωρηθεί τα τελευταία χρόνια μετά τη δημοσίευση μελετών στις οποίες φαίνεται ότι η θνητότητα στη ΜΕΘ ασθενών με ΧΑΠ και μηχανικό αερισμό κυμαίνεται ευρέως από 6-45%^{4-8,18-20}. Για παράδειγμα, σε σχετικά πρόσφατη προοπτική μελέτη ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια επί εδάφους ΧΑΠ (250 εισαγωγές, 180 ασθενείς), που εισήχθη-

Αλληλογραφία:
Ιωάννης Πνευματικός
ΜΕΘ Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης
Δραγάνα 68100
Αλεξανδρούπολη
Τηλ.: +30 2551075081
Fax +30 2551030423
e-mail: ipnevmat@med.duth.gr

σαν στη ΜΕΘ, η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν 21% και είχε μεγάλη συσχέτιση με ανεπάρκεια άλλων, εκτός των πνευμόνων, οργάνων⁴. Σε άλλη, επίσης αναδρομική μελέτη 160 ασθενών με ΧΑΠ και μηχανικό αερισμό στη ΜΕΘ, η συνολική νοσοκομειακή θνητότητα ήταν 28%, ενώ ειδικά στους ασθενείς με παρόξυνση μόνο της ΧΑΠ χωρίς άλλη ανεπάρκεια οργάνων ήταν μόνο 12%⁴. Στον πίνακα 1 φαίνονται αναλυτικά οι σημαντικότερες μελέτες κατά τις τελευταίες δεκαετίες όπου υπολογίσθηκε η θνητότητα των ασθενών με βαριά ΧΑΠ που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ. Η θνητότητα αυτή είναι γενικά μικρότερη από τη θνητότητα ασθενών από άλλες σοβαρές μορφές οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, π.χ. από ARDS. Παρόλα αυτά η συχνή συνύπαρξη και άλλων παθολογικών καταστάσεων στους ασθενείς με βαριά ΧΑΠ που αυξάνουν τη νοσηρότητα, αλλά και προβλημάτων, όπως ο παρατεταμένος μηχανικός αερισμός και η δυσκολία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, αποτελούν παράγοντες που επιβαρύνουν σημαντικά όχι μόνο την πρόγνωση αλλά και το κόστος νοσηλείας αυτών των ασθενών. Για παράδειγμα σε μελέτη των Ely και συν²⁰ το κόστος των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με ΧΑΠ ήταν διπλάσιο από το αντίστοιχο κόστος των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με αναπνευστική ανεπάρ-

κεια άλλης αιτιολογίας [\$2422 (\$1157-\$6100)] έναντι [\$1580 (\$738-\$3322)] αντίστοιχα, παρά το ίδιο χρονικό διάστημα παραμονής στη ΜΕΘ και τις ίδιες ημέρες μηχανικού αερισμού. Η θνητότητα των ασθενών αυτών κατά τη διάρκεια της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 19-46%⁹⁻¹⁴.

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Η νοσοκομειακή θνητότητα των ασθενών με βαριά ΧΑΠ που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό ποικίλει μεταξύ των διαφόρων μελετών μεταξύ 20-82%^{4,7,8,11-20}. Αυτό είναι αποτέλεσμα διαφορών τόσο στη βαρύτητα της νόσου όσο και στην ομαδοποίηση των ασθενών μεταξύ των διαφόρων μελετών σε δυο κατηγορίες: Σε αυτούς με αμιγή παρόξυνση της ΧΑΠ και σε αυτούς που εισάγονται στη ΜΕΘ για άλλη παθολογική ή χειρουργική αιτία. Λίγες, όμως, είναι οι μελέτες που διαχωρίζουν με σαφήνεια τους ασθενείς με βαριά ΧΑΠ στις παραπάνω δυο κατηγορίες (Πίνακας 2).

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την παρα-

Πίνακας 1. Νοσοκομειακή θνητότητα ασθενών με βαριά ΧΑΠ που υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό σε ΜΕΘ

Πηγή	Έτος	Ασθενείς υπό MV (No)	Θνητότητα υπό MV, (%)	Θνητότητα στη ΜΕΘ, (%)	Νοσοκομειακή θνητότητα, (%)
Burk και George ¹⁵	1973	73			42
Nunn και συν ⁴	1979	11		45	82
Driver και συν ⁹	1985	9	33		
Spicher και White ¹¹	1987	13	46		69
Menzies και συν ¹⁰	1989	95	21		
Stauffer και συν ¹²	1993	67	19		33
Esteban και συν ⁵	1994	59		34	
Thorens και συν ⁶	1995	87		11	
Seneff και συν ⁷	1995	170		16	32
Brochard και συν ¹⁶	1995	42			29
Corrado και συν ¹³	1998	26	19		27
Hill και συν ⁸	1998	41		29	49
Anon και συν ¹⁸	1999	22		35	50
Nevins ML και Epstein SK ¹⁴	2001	166	23		28
Affessa B και συν ¹⁷	2002	180			21
Breen D και συν ¹⁹	2002	63		6	20
Ai-Ping Chua και συν ²⁰	2005	57		11	25

MV: μηχανικός αερισμός

Πίνακας 2. Θνητότητα ασθενών με βαριά ΧΑΠ που υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό σε ΜΕΘ μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο.

Πηγή	Έτος	Θνητότητα μετά 1 έτος	Θνητότητα μετά 2 έτη	Θνητότητα μετά 3 έτη	Θνητότητα μετά 5 έτη
Sluiter και συν ²²	1972	46			
Kettel ²³	1974		80		
Gilliespie και συν ²⁴	1986	50			
Spicher and White ¹¹	1987	72	78		
Kaelin και συν ²⁵	1987	36			
Menzies και συν ¹⁰	1989	62			
Shachor και συν ²⁷	1989				84
Ludwings και συν ²⁶	1991	58			
Nava και συν ²⁸	1994		60		
Anon και συν ¹⁸	1999	75			85
Breen και συν ¹⁹	2002	49	58	64	
Ai-Ping Chua και συν ²⁰	2005	43		61	76

κολούθηση της πορείας των ασθενών με βαριά ΧΑΠ που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό και εξήλθαν από το νοσοκομείο είναι περιορισμένα. Παρότι η μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών αυτών είναι σημαντικά μειωμένη (πενταετής επιβίωση <25%) αυτή θεωρείται καλύτερη, αν συγκριθεί με την επιβίωση άλλων χρόνιων παθολογικών καταστάσεων τελικού σταδίου. Στον Πίνακα 2 φαίνεται η πενταετής θνητότητα ασθενών με βαριά ΧΑΠ, που υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό σε ΜΕΘ, μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο^{10,11,18-20,22-28}.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ

Οι παράγοντες που αυξάνουν τη θνητότητα των ασθενών με βαριά ΧΑΠ που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό φαίνονται στο Πίνακα 3. Οι επιβαρυντικοί αυτοί παράγοντες έχουν ανεξάρτητη ισχύ και έχουν προκύψει από πολυπαραγοντικές αναλύσεις. Ο σημαντικότερος παράγων κινδύνου φαίνεται να είναι βαθμολογία κατά APACHE II κατά την εισαγωγή του ασθενή στη ΜΕΘ. Τούτο είναι εύλογο καθώς αυτή, πέραν των τρεχουσών διαταραχών, έχει ενσωματωμένη στη βαθμολογική κλίμακα και τη γενική κατάσταση του ασθενή, δηλαδή τις διάφορες προϋπάρχουσες ανεπάρκειες οργάνων/συστημάτων.

Πίνακας 3. Παράγοντες που σχετίζονται θετικά με αυξημένη νοσοκομειακή θνητότητα σε ασθενείς με βαριά ΧΑΠ που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό^{14,18-20}.

1. Βαθμολογία APACHE II
2. Ηλικία
3. Προηγούμενο ιστορικό μηχανικού αερισμού
4. Μηχανικός αερισμός >72 ώρες
5. PaCO₂ κατά την εισαγωγή
6. Χαμηλή αλβουμίνη ορού κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ
7. Χαμηλό Na⁺ ορού κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ
8. Μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα
9. Διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Ένα ενδιαφέρον στοιχείο σχετικά με τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής σε ασθενείς με παρόξυνση βαριάς ΧΑΠ είναι ότι, ακόμη και στις πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις, η εφαρμογή του μη επεμβατικού αερισμού (Noninvasive Ventilation, NIV) απουσιάζει¹⁹ ή έχει εφαρμοσθεί σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών¹⁴. Την τελευταία δεκαετία ο μη επεμβατικός αερισμός αποτελεί πολύτιμη μέθοδο αντιμετώπισης της παρόξυνσης της ΧΑΠ. Η πρώτη εφαρμογή του έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνητότητα των ασθενών αυτών αλλά και την ανάγκη διασωλήνωσης και εισαγωγής τους στη ΜΕΘ^{16,29}.

Εκτός αυτού φαίνεται να διευκολύνει και την αποσύνδεση τους από τον αναπνευστήρα³⁰. Η βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε έδαφος ΧΑΠ, με την πρώιμη εφαρμογή του NIV, πιθανότατα προκύπτει από την αποφυγή των επιπλοκών του επεμβατικού αερισμού, όπως είναι για παράδειγμα η πνευμονία ή το βαρότραυμα. Η συνεχώς όμως αυξανόμενη χρήση του NIV στην αντιμετώπιση βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΑΠ πιθανόν θα αυξήσει τη θνητότητα των ασθενών που θα νοσηλεύονται τελικώς υπό επεμβατικό αερισμό στη ΜΕΘ επειδή η κατάσταση των ασθενών αυτών θα είναι βαρύτερη³¹.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΧΑΠ

Παρά τη σχετικά καλή πρόγνωση των ασθενών με βαριά ΧΑΠ που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό, ο ίδιος ο μηχανικός αερισμός μπορεί να έχει πέραν των γνωστών επιπλοκών του και σοβαρές επιπτώσεις στη ψυχοσωματική υγεία των ασθενών τόσο άμεσες όσο και μακροπρόθεσμες. Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη 43 ασθενών με επεμβατικό αερισμό στη ΜΕΘ το 88% εμφάνισε κατάθλιψη, το 58% ένιωθε ανίκανο να επικοινωνήσει, το 37% ένιωθε έντονο φόβο θανάτου, το 30% είχε αφόρητο πόνο και το 21% πίστευε ότι έχει εγκαταλειφθεί³². Παρά τη προσπάθεια βελτίωσης των συνθηκών νοσηλείας στις ΜΕΘ, μερικές σωματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις στους ασθενείς αυτούς ίσως ποτέ δεν θα μπορούσαν να εξαιρεθούν. Σε μια πρόσφατη μελέτη στη Μεγάλη Βρετανία που αφορούσε σε ασθενείς με βαριά ΧΑΠ που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό, το 53% των ασθενών μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο είχε ανάγκη από καθημερινή φροντίδα άλλου ατόμου και παρέμενε καθηλωμένο στο σπίτι του⁸. Σύμφωνα δε με την εκτίμηση των οικογενειακών τους γιατρών, το 59% των επιζώντων είχε ακόμη μεγαλύτερη ανάγκη από φροντίδα άλλου ατόμου, μικρότερη αντοχή στην άσκηση και χειρότερη ποιότητα ζωής από ότι είχε προ της εισαγωγής του στη ΜΕΘ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρόγνωση ασθενών με βαριά ΧΑΠ που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ με επεμβατικό μηχανικό αερισμό είναι

σχετικά καλή (συγκρινόμενη με άλλες περιπτώσεις οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας), ειδικά μάλιστα σε αυτούς που νοσηλεύονται με αμιγή παρόξυνση και δεν έχουν άλλες συνυπάρχουσες χρόνιες ανεπάρκειες οργάνων ή συστημάτων. Παρότι είναι διάχυτος ο σκεπτικισμός (μερικές φορές και ο πεσιμισμός) μεταξύ των θεράποντων ιατρών, αν ένας ασθενής με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε έδαφος βαριάς ΧΑΠ θα πρέπει ή όχι να διασωληνωθεί και να εισαχθεί στη ΜΕΘ, πιστεύουμε ότι η στάση αυτή θα πρέπει, εν μέρει τουλάχιστον, να αναθεωρηθεί. Μια περισσότερο ολιστική προσέγγιση αυτών των ασθενών από τους θεράποντες γιατρούς, που θα περιλαμβάνει την προσεκτική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου αλλά και τις επιθυμίες του κάθε ασθενή ίσως βελτιώσει την πρόγνωση αλλά και την ποιότητα ζωής τους. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τη σύνταξη πιο αντικειμενικών μοντέλων πρόγνωσης τα οποία θα συμβάλλουν όχι μόνον στη βελτίωση της πρόγνωσης αλλά και την ορθολογικότερη διαχείριση των διαθέσιμων πόρων για Εντατική Θεραπεία που στις ημέρες μας δεν είναι απεριορίστοι.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mannino DM, Homa DM Akinbami LJ. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ* 2002; 51:1.
2. Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest* 2000; 117:1S-4S.
3. Rodriguez-Roisin. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117(suppl):398S-408S.
4. Nunn JF, Milledge JS, Singaraya J. Survival of patients ventilated in an intensive therapy unit. *BMJ* 1979; 1:1525-1527.
5. Esteban A, Alia I, Imanez J. Modes of mechanical ventilation and weaning: a national survey of Spanish hospitals; The Spanish Lung Collaborative Group. *Chest* 1994; 106:1188-1193.
6. Thorens JB, Kaelin RM, Jolliet P et al. Influence of the quality of nursing on the duration of weaning from mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1995; 23:1807-1815.
7. Seneff MG, Wagner DP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to ICUs with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*

- 1995; 274:1852-1857.
8. Hill AT, Hopkinson RB, Stableforth DE. Ventilation in a Birmingham intensive care unit 1993-1995: outcome for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92:156-161.
 9. Driver AG, Mc Alevy MT, Smith JL. Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1982; 82:568-571.
 10. Menzies R, Gibbons W, Goldeberg P. Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 1989; 95:398-405.
 11. Spicher JE, White DO. Outcome and function after prolonged mechanical ventilation. *Arch Intern Med* 1987; 147:421-425.
 12. Staufer JL, Fayter NA, Graves B et al. Survival after mechanical ventilation for acute respiratory failure in adult man. *Chest* 1993; 104:1222-1229.
 13. Corrado A, Corini M, Ginanni R et al. Negative pressure ventilation versus conventional mechanical ventilation in the treatment of acute respiratory failure in COPD. *Eur Respir J* 1998; 12:519-525.
 14. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119:1840-9.
 15. Burk RH, George RB. Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: immediate and long term prognosis. *Arch Intern Med* 1973; 132:865-868.
 16. Brochard L, Mancebo J, Wosocki M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817-822.
 17. Afessa B, Morales IJ, Scalnon PD, Peters SG. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002; 30:1610.
 18. Anon JM, Garcia de Lorenzo A, Zarazaga A, Gomez-Tello V, Garrido G. Mechanical ventilation of patients on long-term oxygen therapy with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prognosis and cost-utility analysis. *Intensive Care Med* 1999; 25:452-457.
 19. Breen D, Churches T, Hawker F, Torzillo PJ. Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: a long term follow up study. *Thorax* 2002; 57:29-33.
 20. Ai-Ping C, Kang-Hoe L, Tow-Keang L. In hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2005; 128:518-524.
 21. Ely EW, Baker AM, Evans GW, Haponik EF. The distribution of costs of care in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2000; 28:408.
 22. Sluiter HJ, Blokzijl EJ, van Dijk W, van Haeringen JR, Hilvering C, Steenhuis EJ. Conservative and respiratory insufficiency in patients with chronic obstructive lung disease: a reappraisal. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105:932-943.
 23. Kaetel LJ. The management of respiratory failure in chronic obstructive lung disease. *Med Clin North Am* 1973; 57:781-792.
 24. Gillespie DJ, Marsh HM, Divertie MB, Meadows JA. Clinical outcome of respiratory failure in patients requiring prolonged (>24hours) mechanical ventilation. *Chest* 1986; 90:364-369.
 25. Kaelin RM, Assimacopoulos A, Cevrolet JC. Failure to predict 6-month survival of patients with COPD requiring mechanical ventilation by analysis of simple indices. *Chest* 1987; 92:971-978.
 26. Ludwings UG, Baehrendz S, Wanecek M, Matell G. Mechanical ventilation in medical and neurological diseases: 11 years of experience. *J Intern Med* 1991; 229:117-124.
 27. Shachor Y, Limberman D, Tamir A, Schindler D, Weiler Z, Bruderman I. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease following mechanical ventilation. *Isr Med Sci* 1989; 25: 617-619.
 28. Nava S, Rubini F, Zanotti E et al. Survival and prediction of successful ventilator weaning in COPD patients requiring mechanical ventilation for more than 21 days. *Eur Respir J* 1994; 7:1645-1652.
 29. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1931-1935.
 30. Nava S, Ambrosino N, Clini E et al. Non-invasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 127:721-728.
 31. Morretti M, Cilione C, Tampieri A et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000; 55:819-825.
 32. Pochard F, Lanore JJ, Bellivire F et al. Subjective psychological status of severely ill patients discharged from mechanical ventilation. *Clin Intensive Care* 1995; 6:57-61.

Καρκίνος του πνεύμονα, χημειοπροστασία και βιταμίνη Α

Ε. Γερογιάννη¹,
Κ.Ι. Γουργουλιάνης

Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λέξεις-κλειδιά: καρκίνος του πνεύμονα, παράγοντες κινδύνου, χημειοπροστασία, βαθμίδες χημειοπροστασίας, χημειοπροστατευτικοί παράγοντες, β-καρωτένιο, ρετινόλη, ρετινοειδή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό νεόπλασμα και τη σημαντικότερη αιτία θανάτου μεταξύ των κακοηθειών τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες στις ΗΠΑ. Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου είναι αποτέλεσμα της σχέσης έκθεσης σε επιβαρυντικούς ή προστατευτικούς παράγοντες και της ατομικής ευαισθησίας του ατόμου. Το ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα, οι εργασιακοί παράγοντες, η ραδιενέργεια, η μόλυνση του περιβάλλοντος, η ενδοοικιακή ρύπανση είναι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα. Όσον αφορά στο ρόλο της διατροφής, ο προστατευτικός ρόλος της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών έναντι του καρκίνου του πνεύμονα έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες. Ειδικά για το ρόλο των βιταμινών και των ιχνοστοιχείων στην προστασία έναντι του καρκίνου του πνεύμονα, οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο ρόλο της βιταμίνης Α και C, στα ολικά καρωτινοειδή και στο β-καρωτένιο. Ως χημειοπροστασία ορίζεται η χρήση φυσικών ή συνθετικών παραγόντων προκειμένου να εμποδίσει την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου, δεσμεύοντας τη βλάβη του DNA από την οποία ξεκινά η καρκινογένεση ή καταστέλλοντας την εξέλιξη προκακοήθων κυττάρων. Έχουν δοκιμαστεί πολλοί πιθανοί χημειοπροστατευτικοί παράγοντες όπως αναστολείς COX-2, αναστολείς EGFR, ρετινοειδή, αναστολείς λιποξυγενάσης, αναστολείς αγγειογένεσης, αναστολείς κυτταρικού κύκλου και σελήνιο. Ειδικά για το ρόλο των ρετινοειδών ως χημειοπροστατευτικού παράγοντα, αν και είχε δημιουργήσει μεγάλες προσδοκίες στις αρχές της δεκαετίας του 1990, φαίνεται τελικά ότι μόνον η καλύτερη γνώση της βιολογίας των ρετινοειδών στον καρκίνο του πνεύμονα θα διευκρινήσει τη δράση και τη χρήση τους. *Πνεύμων 2006, 19(2):99-111.*

Αλληλογραφία:
Ειρήνη Γερογιάννη
Επιμελήτρια Β΄
Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
Μεζούρλο-Λάρισα
Τηλ.: 2410 682812 - 2410 682896
Fax: 2410 670240
E-mail: igerogianni@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί το δεύτερο συχνότερο νεόπλασμα

και τη σημαντικότερη αιτία θανάτου μεταξύ των κακοηθειών τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες στις ΗΠΑ¹. Ήταν αρκετά σπάνιος μέχρι το 1930, ενώ στα μέσα του αιώνα εμφάνισε αιχμή, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών. Τα επιδημιολογικά στοιχεία μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι τελείως διαφορετικά. Στις μεγαλύτερες ηλικίες η επίπτωση της νόσου εξακολουθεί να αυξάνει και στα δύο φύλα, αλλά ο ρυθμός της αύξησης φθίνει περισσότερο στους άνδρες από τις γυναίκες². Η επίπτωση της νόσου μειώνεται σταδιακά στις νεότερες ηλικίες, μείωση που είναι πάλι εμφανέστερη στους άνδρες. Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου είναι το αποτέλεσμα της σχέσης έκθεσης σε επιβαρυντικούς ή προστατευτικούς παράγοντες και της ατομικής ευαισθησίας σε αυτούς τους παράγοντες.

Το κάπνισμα του τσιγάρου έχει ενοχοποιηθεί για περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων του καρκίνου του πνεύμονα. Οι καπνιστές φαίνεται να έχουν 20 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρκίνο του πνεύμονα σε σχέση με τους μη καπνιστές. Η πιθανότητα αυτή αυξάνει με τη διάρκεια του καπνίσματος και τον αριθμό των τσιγάρων ημερησίως. Η διακοπή του τσιγάρου φαίνεται ότι ωφελεί σε οποιαδήποτε ηλικία και αν γίνει, αν και ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα φαίνεται να παραμένει αυξημένος συγκριτικά με μη καπνιστές ακόμη και 40 χρόνια μετά τη διακοπή του³⁻⁵.

Σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται και μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στην Αθήνα από τον κ. Τριχόπουλο και συνεργάτες του⁶, το παθητικό κάπνισμα έχει αποδεδειγμένα συσχετιστεί με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.

Διάφοροι εργασιακοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την καρκινογένεση του πνεύμονα. Αδιαμφισβήτητα όμως σε κάθε περίπτωση το κάπνισμα του τσιγάρου έχει τον πρωτεύοντα ρόλο συγκριτικά με τα γνωστά καρκινογόνα του πνεύμονα στους χώρους εργασίας⁸. Ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα είναι τα βενζοπυρένια, διάφορα μέταλλα όπως το αρσενικό, το χρώμιο, το νικέλιο, ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί η καρκινογόνος δράση του πυριτίου^{9,10}. Ο αμίαντος αποτελεί μία αδιαμφισβήτητα καρκινογόνο ουσία της οποίας η καρκινογόνος δράση έχει τεκμηριωθεί από το 1950^{11,12}. Η επίπτωση του καρκίνου φθάνει

στην κορύφωση του 30-35 χρόνια μετά την αρχική έκθεση, ενώ η συνεργική δράση της έκθεσης στον αμίαντο και του καπνίσματος είναι πολλαπλή¹³.

Όσον αφορά στο ρόλο της ραδιενέργειας στην πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα, διακρίνονται δύο μορφές ραδιενέργειας: η χαμηλής γραμμικής ενέργειας (x-ακτίνες και γ-ακτίνες) και η υψηλής γραμμικής ενέργειας ραδιενέργεια (νετρόνια και ραδόνιο). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει το ρόλο του στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα^{14,15} σε εργάτες ουρανίου (προϊόν του οποίου είναι το ραδόνιο). Η έκθεση στο ραδόνιο έχει και ευρύτερες κοινωνικές προεκτάσεις λόγω της ανεύρεσης του και σε εσωτερικούς χώρους. Η ακτινοβολία χαμηλής γραμμικής ενέργειας έχει ενοχοποιηθεί στην πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα σε τρεις πληθυσμούς: τους επιζώντες από την ατομική βόμβα στην Ιαπωνία, σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή φυματίωση που έλαβαν ακτινοβολία για θεραπευτικούς λόγους, και σε αυτούς που για επαγγελματικούς λόγους είναι εκτεθειμένοι σε αυτό το είδος της ακτινοβολίας¹⁶⁻¹⁸. Η διαφορά μεταξύ των δύο ειδών ακτινοβολίας στην παθογένεια του καρκίνου του πνεύμονα είναι η διαφορετική σχέση δόσης-ρυθμού και αποτελέσματος¹⁸.

Όσον αφορά στο ρόλο της ρύπανσης του περιβάλλοντος στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του πνεύμονα, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βιομηχανοποίησης και της θνητότητας από τον καρκίνο του πνεύμονα¹⁹⁻²². Το 1981 οι Doll και Peto σε μια ανασκόπηση των αιτιών του καρκίνου κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι πιθανόν το 1-2% των περιπτώσεων του καρκίνου του πνεύμονα να μπορούσαν να αποδοθούν στη ρύπανση του περιβάλλοντος²³.

Η ενδοοικιακή μόλυνση πηγάζει από διάφορους παράγοντες όπως το παθητικό κάπνισμα, το ραδόνιο, και τα προϊόντα καύσης όπως το κάρβουνο που χρησιμοποιούνται ακόμη ως πηγές ενέργειας για θέρμανση και μαγείρεμα στις αναπτυσσόμενες χώρες²²⁻²⁴.

Τέλος έχει μελετηθεί ο ρόλος της διατροφής στην προστασία έναντι του καρκίνου του πνεύμονα. Ο προστατευτικός ρόλος της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών έναντι του καρκίνου του πνεύμονα έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες²⁵⁻²⁷. Ειδικά για το ρόλο των βιταμινών και των ιχνοστοιχείων στην προστασία έναντι του καρκίνου του πνεύμονα, οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο ρόλο της βιταμίνης Α και C, στα ολικά κα-

ρωτινοειδή και στο β καρωτένιο. Για το ρόλο της ρετινολής στην προστασία έναντι του καρκίνου του πνεύμονα τα αποτελέσματα των μελετών ήταν απογοητευτικά²⁶⁻³⁵. Αντίθετα τα αποτελέσματα των μελετών για τα ολικά καρωτινοειδή, το β καρωτένιο, και τη βιταμίνη C είναι πιο ενθαρρυντικά, όπως τεκμηριώθηκαν από μελέτες με ερωτηματολόγια σχετικά με τη λήψη ιχνοστοιχείων ή με τη μέτρηση των ιχνοστοιχείων σε δείγματα αίματος^{34,36-41}.

1 ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

1.1. Η έννοια της χημειοπροστασίας.

Ο αγώνας για την καταπολέμηση της θνητότητας από τον καρκίνο του πνεύμονα έχει επικεντρωθεί στα ακόλουθα τέσσερα σημεία: 1. τη θεραπεία της νόσου, 2. την πρόωμη διάγνωση, 3. τη χημειοπροστασία, 4. την αποφυγή ή τη διακοπή του καπνίσματος.

Χημειοπροστασία είναι η χρήση φυσικών ή συνθετικών παραγόντων οι οποίοι εμποδίζουν την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου, δεσμεύοντας τη βλάβη στο DNA που προάγει την καρκινογένεση ή καταστέλλουν την εξέλιξη προκαρκινογόνων κυττάρων⁴². Οι στρατηγικές της χημειοπροστασίας διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: στους ανθρώπους εκείνους με γνωστούς παράγοντες κινδύνου (πρωτοπαθής χημειοπροστασία), στους ανθρώπους εκείνους με ενδείξεις της νόσου (δευτεροπαθής χημειοπροστασία), ή τέλος σε ανθρώπους με καρκίνο του πνεύμονα που έχουν λάβει θεραπεία με σκοπό την ίαση (τριτοπαθής χημειοπροστασία).

1.2 Χημειοπροστατευτικοί παράγοντες στον καρκίνο του πνεύμονα

Σε ιστό με καρκίνο του πνεύμονα ή σε μη κακοήγη ιστικά τεμαχίδια που έχουν απομονωθεί από ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα συμβαίνουν σύνθετες κυτταρικές ή μοριακές γενετικές μεταβολές. Η κτήση ή η απώλεια ειδικών για την ανάπτυξη επιτόπων του DNA είναι συχνή στη διαδικασία της καρκινογένεσης⁴³⁻⁴⁷. Οι αλλαγές περιλαμβάνουν τοπικά γενετικά φαινόμενα με την ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή την αδρανοποίηση κατασταλατικών γονιδίων. Θεωρητικά οι μεταβολές αυτές θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης για την παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης στους χημειοπροστατευτικούς παράγοντες έναντι του καρκί-

νου του πνεύμονα.

Τα πλακώδη νεοπλάσματα συχνά συνυπάρχουν με περιοχές μεταπλασίας, δυσπλασίας ή καρκινώματος *in situ*. Βασισμένοι σε αυτή την παρατήρηση ο Sacomanno και οι συνεργάτες του το 1974 εισήγαγαν ένα μοντέλο που έδινε έμφαση στις προοδευτικές μεταβολές του πλακώδους κυττάρου από τη μεταπλασία, τη μεταπλασία με ατυπία η οποία μπορεί να είναι ήπια, μέτρια ή εκκεσημασμένη και το καρκίνωμα *in situ* το οποίο οδηγεί στην ανάπτυξη διηθητικού πλακώδους καρκινώματος⁴⁸. Ανάλογα μοντέλα έχουν παρατηρηθεί και στην ανάπτυξη του αδενοκαρκινώματος. Αυτή η χρόνια και πολυπαραγοντική διαδικασία της καρκινογένεσης του πνεύμονα κάνει ελκυστική τη χημειοπροστατευτική προσέγγιση η οποία θα καταστείλει ή θα αναστρέψει μία ή περισσότερες καρκινογόνες μεταβολές, δεσμεύοντας τη βλάβη του DNA ή αναστέλλοντας την ανάπτυξη προνεοπλασματικών κυττάρων που έχουν ήδη υποστεί ζημιά στο γενετικό τους υλικό. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες, με διαφορετικές δομές και μηχανισμούς δράσης, έχουν δοκιμαστεί σε μελέτες για την προστασία εναντίον του καρκίνου του πνεύμονα. Οι παράγοντες αυτοί είναι:

- Αναστολείς COX-2
- Αναστολείς EGFR
- Ρετινοειδή
- Αναστολείς λιποξυγενάσης
- Αναστολείς αγγειογένεσης
- Αναστολείς κυτταρικού κύκλου
- Παράγοντες απομεθυλίωσης
- Αναστολείς mTOR
- Ανάλογα προστακυκλίνης
- Τριτερεπενοειδή
- Αγωνιστές PPAR γ
- Αναστολείς Ras
- Βουδεσονίδη
- Αναστολείς πρωτεασόμης
- Αναστολείς PKC(πρωτεϊνική κινάση)
- Σελήνιο

1.3. Τρόπος δράσης ορισμένων χημειοπροστατευτικών παραγόντων

Είναι γνωστό ότι η κυκλοοξυγενάση-2 προάγει τη σύνθεση προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ κατά τη διάρκεια φλεγμονής. Υπάρχουν ενδείξεις ότι

οι αναστολείς της COX-2 δρουν ανασταλτικά στην πνευμονική καρκινογένεση. Επιπλέον, προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερέκφραση COX-2 αποτρέπει την απόπτωση των κυττάρων και ακόμη ότι η κυκλοοξυγενάση εμπλέκεται στη ρύθμιση της αγγειογένεσης^{49,50}. Στη φάση αυτή διάφοροι επιλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 όπως οι celecoxib και tofecoixib δοκιμάζονται στις χημειοπροστατευτικές μελέτες για τον καρκίνο του πνεύμονα.

Προκλινικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι οι αναστολείς του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη χημειοπροστασία του καρκίνου του πνεύμονα. Υπερέκφραση του EGFR έχει βρεθεί σε κακοήγη και προκακοήγη προνεοπλασματικά κύτταρα. In vitro μελέτες για τον επιθηλιακό παράγοντα ανάπτυξης έδειξαν ότι μπορεί να προάγει τη μιτογένεση ενώ οι φαρμακολογικοί αναστολείς του παράγοντα αυτού αναστέλλουν τη δραστηριότητα αυτή⁵¹. Ισχυρή ένδειξη για τον EGFR ως στόχου για την προστασία έναντι του καρκίνου του πνεύμονα προκύπτει ακόμη από την αυξημένη έκφραση του παράγοντα αυτού όταν τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα εκτίθενται στην καρκινογόνο ουσία N-νιτροσοαμινο-4-(μεθυλνιτροσοαμινο)-1-(3πυριδιλ)-1 μπουτανόνη (N-NK)⁵². Επιπλέον ενδείξεις για το σημαντικό ρόλο του EGFR ως χημειοπροστατευτικού παράγοντα προέκυψαν από κλινικές μελέτες που έδειξαν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χρήση αναστολέων του EGFR στη θεραπεία περιπτώσεων καρκίνου προχωρημένου σταδίου ακόμη και ανθεκτικών στα συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα. Τελευταίες μελέτες δείχνουν την ύπαρξη μετάλλαξης σε συγκεκριμένο επίτοπο του EGFR σε περιπτώσεις ασθενών με αδενοκαρκίνωμα, μετάλλαξη που πιθανόν να αποβεί χρήσιμη ως πρώιμος δείκτης διάγνωσης του καρκίνου ή ως πιθανός χημειοπροστατευτικός στόχος⁵³.

Επιπλέον, η ενεργοποίηση του EGFR ακολουθεί την ενεργοποίηση της οικογένειας ras. Οι πρωτεΐνες αυτές παρουσιάζουν μετάλλαξη στο 40% των περιπτώσεων με μη μικροκυτταρικό καρκίνο και η ενεργοποίησή τους απαιτεί τη δράση του ενζύμου farnesyltransferase. Οι ανταγωνιστές της μεταφοράς είναι και αυτοί δυνητικοί χημειοπροστατευτικοί παράγοντες που εξετάζονται σε κλινικές μελέτες⁵⁴.

Άλλοι υποψήφιοι χημειοπροστατευτικοί παράγοντες

περιλαμβάνουν αυτούς που δρουν μέσω πυρηνικών υποδοχέων όπως ο υποδοχέας της βιταμίνης D, τα συνθετικά τριτερπενοειδή που είναι παράγωγα συνθετικών παραγόντων με δράση στη διαφοροποίηση των κυττάρων, αντιπολλαπλασιαστική και αντιφλεγμονώδη, και άλλοι που αναφέρονται στον ανωτέρω πίνακα.

2. BITAMINH A KAI KARKINOS

2.1. Ιστορική αναδρομή

Η σύνδεση μεταξύ της βιταμίνης A και της ανάπτυξης του καρκίνου έγινε αμέσως μετά την ανακάλυψη της βιταμίνης και της χημικής της δομής. Οι Wolbach και Howe σε πιλοτικές μελέτες το 1925 έδειξαν ότι η έλλειψη της βιταμίνης A ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων⁵⁵. Μετάξυ του 1950 και 1960, μια σειρά μελετών έδειξε ότι η έλλειψη της βιταμίνης A ευθύνονταν για την αύξηση των αυτόματων και προκλητών καρκίνων στα ζώα⁵⁵⁻⁵⁸.

Επιπλέον, μεταξύ του 1950 και 1960, μια σειρά μελετών ανέφερε ότι η εξωγενής χορήγηση της βιταμίνης A μείωνε την επίπτωση του τεχνητά προκαλούμενου καρκίνου στα ζώα⁵⁹⁻⁶¹. Κατά την περίοδο αυτή κατεβλήθη μεγάλη προσπάθεια για την ανακάλυψη των φυσιολογικών μεταβολιτών της βιταμίνης A και τον τρόπο κυκλοφορίας της στον οργανισμό. Αυτές οι μελέτες κατέδειξαν τον πρωταγωνιστικό ρόλο του ήπατος στην αποθήκευση και τη μεταφορά της βιταμίνης A στο κυκλοφορικό σύστημα. Οι μελέτες αυτές απέδειξαν ότι το οξύ της βιταμίνης A, δηλαδή το ρετινοϊκό οξύ, είναι το πιο σημαντικά ενεργό ρετινοειδές. Η ρετινόλη κυκλοφορεί στο πλάσμα ως σύμπλοκο με ειδική πρωτεΐνη. Προσλαμβάνεται από τα κύτταρα και συνδέεται με ειδική ενδοκυττάρια πρωτεΐνη με την οποία και μεταφέρεται σε διάφορα σημεία του κυττάρου για να μετατραπεί σε ρετινοϊκό οξύ.

Μία θεμελιώδης παρατήρηση έγινε από τους Strickland και Mahdani το 1978 οι οποίοι υποστήριξαν ότι το ρετινοϊκό οξύ μπορεί να προάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων του τερατοκαρκινώματος in vitro και in vivo⁶². Την ίδια χρονική περίοδο, οι Nicholson και Lotan επιβεβαίωσαν ότι το ρετινοϊκό οξύ εμποδίζει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων σε καλλιέργειες⁶³. Το 1980-1981 ο Breitman και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι το ρετινοϊκό οξύ μπορεί να προκαλέσει τη δια-

φοροποίηση κακοήθων λευχαιμικών κυττάρων, ενώ μπορεί ακόμη να προάγει τη διαφοροποίηση φρέσκων λευχαιμικών κυττάρων από ασθενείς με προμυελοκυτταρική αναιμία σε ώριμα κοκκιοκύτταρα^{64,65}.

Όλες αυτές οι παρατηρήσεις χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική πράξη το 1988 όταν οι Huang και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν το ρετινοϊκό οξύ στη θεραπεία ασθενών με προμυελοκυτταρική αναιμία⁶⁶. Κατά τη χρονική περίοδο 1985-1995 έγιναν διάφορες μελέτες για την αποτελεσματικότητα του σε ποικιλία καρκίνων. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες ανέφεραν ότι το ρετινοϊκό οξύ, συνήθως το 13 cis, είχε μικρή ή και καθόλου ανταπόκριση. Μόνη εξαίρεση ήταν η μελέτη των Lippman και συνεργατών του που ανέφεραν ότι το ρετινοϊκό οξύ μείωσε την επίπτωση των δευτέρων πρωτοπαθών όγκων σε ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους κεφαλής τραχήλου που είχαν χειρουργηθεί⁶⁷ ενώ δεν μείωσε την πρόοδο ή την επίπτωση της υποτροπής του ίδιου του πρωτοπαθούς όγκου. Φαίνεται επομένως ότι το ρετινοϊκό οξύ δρα περισσότερο ως χημειοπροστατευτικός παρά ως χημειοθεραπευτικός.

2.1. Βιταμίνη A και καρκίνος του πνεύμονα

Οι επιδημιολογικές μελέτες που αφορούσαν στη χρήση ερωτηματολογίων για την κατανάλωση των ρετινοειδών ή η μέτρηση των ιχνοστοιχείων στο περιφερικό αίμα άφησαν ανοιχτή την προσδοκία για πιθανή προστατευτική δράση των ρετινοειδών στον καρκίνο του πνεύμονα. Οι μελέτες αυτές, σε συνδυασμό με μία δημοσίευση το 1981, ώθησαν στην πραγματοποίηση δύο μεγάλων μελετών: της ATBC στη Φινλανδία και της CARET στις ΗΠΑ που έγιναν αρκετά χρόνια μετά.

Στη μελέτη CARET, το 1996, δοκιμάστηκε ο συνδυασμός 30 mg β-καρωτενίου και 25000 IU παλμιτικής ρετινόλης καθημερινά σε σχέση με placebo σε 18.314 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα⁶⁸. Οι ομάδες υψηλού κινδύνου αποτελούνταν από 14.254 καπνιστές με κατανάλωση τσιγάρων 20 pack years (πακέτα τσιγάρων ημερησίως επί έτη καπνίσματος), που είτε συνέχιζαν να καπνίζουν είτε είχαν διακόψει το κάπνισμα τα προηγούμενα 6 χρόνια και από 4060 άτομα με επαγγελματική έκθεση στον αμιάντο καπνιστές και μη καπνιστές (μέχρι 15 χρόνια από την απομάκρυνση τους από το εργασιακό περιβάλλον). Η μελέτη σταμάτησε 21 μή-

νες νωρίτερα επειδή δεν υπήρχε ένδειξη οφέλους ενώ αντίθετα υπήρχε ένδειξη πρόκλησης βλάβης. Συγκεκριμένα υπήρξε αύξηση των καρκίνων του πνεύμονα κατά 28% και αύξηση των θανάτων κατά 17% στα άτομα που γίνονταν η παρέμβαση. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,36 (95% CI=1,07-1,73) για την ομάδα της παρέμβασης συγκριτικά με την ομάδα του placebo ενώ ο σχετικός κίνδυνος αντίστοιχα της θνητότητας από τον καρκίνο του πνεύμονα ήταν 1,59 (95% CI=1,13-2,23). Επειδή στη μελέτη CARET χρησιμοποιείται συνδυασμός ουσιών, δεν κατέστη δυνατό να ελεγχθεί για το αν αυτές οι παρενέργειες οφείλονταν στο β-καρωτένιο, την παλμιτική ρετινόλη ή το συνδυασμό και των δύο.

Τα παραπάνω αποτελέσματα ήταν όμοια με τα αποτελέσματα της μελέτης ATBC που έγινε το 1994 σε ίδιου υψηλού κινδύνου πληθυσμό και κατά την οποία χορηγούντο 20 mg β-καρωτενίου με ή χωρίς 50 mg α-τοκοφερόλης για 5-8 χρόνια σε 29.133 Φινλανδούς ηλικίας 50-69 που κάπνιζαν 5 ή περισσότερα τσιγάρα ημερησίως⁶⁹. Δεν υπήρξε αποτέλεσμα όσον αφορά στη χορήγηση α-τοκοφερόλης στην επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα, ενώ αντίθετα η χορήγηση β-καρωτενίου επέφερε αύξηση στην επίπτωση του πνευμονικού καρκίνου. Το αρνητικό αυτό αποτέλεσμα φάνηκε να είναι πιο ισχυρό μεταξύ των πιο βαρέων καπνιστών που κάπνιζαν τουλάχιστο 20 τσιγάρα ημερησίως και ακόμη σε αυτούς που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ. Επομένως, και οι δύο μελέτες κατέληξαν ότι η χορήγηση β-καρωτενίου σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως καπνιστές και εργάτες με έκθεση στον αμιάντο αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.

Οι δύο αυτές μεγάλες μελέτες έγειραν μεγάλα ερωτηματικά στην ιατρική κοινότητα που αφορούσαν τόσο στη μεθοδολογία τους όσο και στα αποτελέσματά τους⁷⁰. Το πρώτο ερωτηματικό αφορούσε στην επιλογή του β-καρωτενίου ως συμπληρώματος στις μελέτες παρέμβασης. Αυτό ερμηνεύτηκε από την άποψη ότι αποτελούσε τον κύριο αντιπρόσωπο της τάξης των καρωτενοειδών και αυτό αμφισβητήθηκε αργότερα, τουλάχιστον αναδρομικά. Επιπλέον, το β-καρωτένιο που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αποτελούνταν σχεδόν αποκλειστικά από τα trans ισομερή του β-καρωτενίου που είναι τα κύρια ισομερή που βρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό μετά το μεταβολισμό της βιταμίνης Α⁷¹. Το δεύτερο μεγάλο ερωτηματικό προέκυψε από την παρατήρηση ότι

η δόση του συμπληρώματος που χορηγούνταν ήταν δεκαπλάσια σε σύγκριση με την συνήθη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη. Η υψηλή αυτή δοσολογία πιθανόν να δρούσε ανασταλτικά στην απορρόφηση άλλων καρωτενοειδών ή άλλων αντιοξειδωτικών με χημειοπροστατευτικές ιδιότητες⁷². Άλλο ακόμη ερωτηματικό που προέκυψε αφορούσε στη διάρκεια των μελετών που ίσως αν διαρκούσαν περισσότερο από τα 4 ή 6 χρόνια που διήρκεσαν οι ATBC και μελέτες CARET αντίστοιχα να προέκυπταν διαφορετικά αποτελέσματα.

Η αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα ερμηνεύτηκε με την πιθανή ικανότητα των συμπληρωμάτων να προκαλούν τη δημιουργία ενδιάμεσων προϊόντων με προοξειδωτικές ιδιότητες. Η δράση των προϊόντων αυτών δεν αναχαιτίζεται από τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες του β-καρωτενίου με αποτέλεσμα την αύξηση του οξειδωτικού stress όπως αυτή υποδηλώνεται με την μείωση των επιπέδων γλουταθειόνης και την αύξηση των επιπέδων μαλονδιαλδεύδης⁷³. Τα αυξημένα επίπεδα ενεργών ριζών οξυγόνου όπως τα ανιόντα σουπεροξειδίου και το υπεροξειδίο του υδρογόνου είναι ικανά να επιδράσουν σε πρωτεΐνες ή νουκλεοτίδια με απώτερα αποτελέσματα τη βλάβη στο DNA ή την αστάθεια στις μεμβράνες⁷⁴.

Έχουν διεξαχθεί και άλλες μελέτες στο πλαίσιο της διερεύνησης για την πιθανή δράση του β-καρωτενίου στην πρωτοπαθή χημειοπροστασία του πνεύμονα. Η Physicians Health Study (2000), στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 50 mg β-καρωτένιο και 325 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ, δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση όλων των καρκίνων ή ειδικά στην επίπτωση του καρκίνου πνεύμονα⁷⁵. Η Women's Health Study σχεδιάστηκε για να μελετήσει τη δράση του β-καρωτενίου, της ασπιρίνης και της βιταμίνης E στις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο του πνεύμονα⁷⁶. Μετά τη δημοσίευση των άλλων μελετών η χορήγηση του β-καρωτενίου σταμάτησε. Πάντως στα 2,1 έτη της χορήγησης και στην επιπλέον παρακολούθηση των 2 ετών δεν υπήρξε αύξηση των κρουσμάτων του καρκίνου του πνεύμονα ή της θνητότητας αντίστοιχα από την ίδια αιτία.

Όσον αφορά σε μελέτες για τη δράση των ρετινοειδών στη δευτεροπαθή χημειοπροστασία (άτομα με ιστολογικές ενδείξεις πρώιμης νόσου, μεταπλασία, δυσπλασία, καρκίνωμα *in situ*), δεν υπάρχουν μελέτες που να χρησιμοποιούν την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα ως σημείου αναφοράς.

Υπάρχουν τουλάχιστον πέντε μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες για τη δευτεροπαθή χημειοπροστασία με χρήση ρετινοειδών, β-καρωτενίου και ρετινόλης σε συνδυασμό με τη βιταμίνη B₁₂ και φυλικό οξύ για 6 μήνες⁷⁷. Όλες αυτές οι μελέτες έχουν όμως ως τελικό σημείο αναφοράς τη βρογχική επιθηλιακή μεταπλασία ή την κυτταρική ατυπία στα πτύελα και όχι την ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα όπως προαναφέρθηκε.

Τέλος, για την τριτοπαθή χημειοπροστασία του καρκίνου του πνεύμονα οι μελέτες που έχουν γίνει είχαν ως τελικό στόχο την εμφάνιση ή όχι *δευτέρου πρωτοπαθούς όγκου*. Τα αποτελέσματα τους όσον αφορά στη χρήση του β-καρωτενίου στην ανάπτυξη δεύτερου πρωτοπαθούς όγκου φαίνεται να είχαν από ουδέτερη ως αρνητική συσχέτιση.

Φαίνεται επομένως, για όλες τις βαθμίδες της χημειοπροστασίας και από όλες τις μελέτες ότι η χρήση των ρετινοειδών, όπως έγινε με τη χορήγηση συμπληρωμάτων, δεν ωφελεί, ενώ αντίθετα η χρήση τους σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως αυτοί που συνεχίζουν να καπνίζουν αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα.

Όμως, παρά την απογοήτευση των μέχρι τώρα μελετών από τη χρήση του β-καρωτενίου, η μεγάλη οικογένεια των καρωτενοειδών εξακολουθεί να κεντρίζει το ενδιαφέρον ως πιθανών χημειοπροστατευτικών παραγόντων. Η λυκοπένη, η οποία περιέχεται άφθονη στη ντομάτα και στα προϊόντα της, είναι ένας απλός υδρογονάνθρακας πρόδρομος του β-καρωτενίου. Φαίνεται ότι είναι ένα καλό αντιοξειδωτικό, 25% καλύτερο από το β-καρωτένιο, ενώ επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης λυκοπένης και του καρκίνου του πνεύμονα, της κύστεως και του προστάτη. Τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι η λυκοπένη έχει την ικανότητα να αναχαιτίζει τη μτωτική δραστηριότητα των κυττάρων του μαστού αναστέλλοντας τη δράση του ινσουλινοεξααρτώμενου παράγοντα ανάπτυξης I (IGF-I) καταστέλλοντας τον υποδοχέα του⁷⁸.

2.3. Τρόπος δράσης των ρετινοειδών

Τα ρετινοειδή ασκούν τα βιολογικά τους αποτελέσματα μέσω πυρηνικών υποδοχέων οι οποίοι συνδέονται με πρωτεΐνες με κατασταλτική ή διεγερτική δράση. Οι σύμπλοκες αυτές ενώσεις καταλήγουν στην ενεργο-

ποίηση γονιδίων τα οποία πυροδοτούν ανασταλτικά αποτελέσματα στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ή δρουν διεγερτικά στη διαφοροποίηση των κυττάρων.

Διακρίνονται τρία είδη πυρηνικών υποδοχέων του ρετινοϊκού οξέως (RAR α , RAR β και RAR γ) και τρία είδη πυρηνικών υποδοχέων X (RXR α , RXR β και RXR γ) μαζί με πολλά ισομερή. Οι υποδοχείς αυτοί μοιράζονται ομόλογες περιοχές με άλλα μέλη της οικογένειας των στεροειδών μεταξύ των οποίων ανήκουν οι υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, της βιταμίνης D και οι υποδοχείς των οιστρογόνων. Υπάρχουν ακόμη αταυτοποίητοι πυρηνικοί υποδοχείς των οποίων η φυσιολογική δράση μένει να εξιχνιαστεί. Ο δρόμος δράσης των υποδοχέων έχει διερευνηθεί μέσω της χρήσης ομόλογων ανασυνδυασμών σε καθορισμένα κύτταρα και μέσω της χρήσης ειδικών για τους υποδοχείς των ρετινοειδών αγωνιστών⁷⁹⁻⁸¹. Η έκφραση συγκεκριμένων πυρηνικών υποδοχέων συνδέεται με την ανταπόκριση ορισμένων προκακοήθων και κακοήθων ασθενειών στα ρετινοειδή. Ως παράδειγμα αναφέρεται ότι η επαγωγή του RAR β γονιδίου συνδέεται με την κλινική ανταπόκριση στη λευκοπλακία του στόματος.

Τα ρετινοειδή συνδέονται με συγκεκριμένους τόπους των υποδοχέων ειδικών για τα ρετινοειδή. Οι υποδοχείς αυτοί περιέχουν επίσης ειδικούς τόπους σύνδεσης με το DNA οι οποίοι προκαλούν την ανταπόκριση καθορισμένων στοιχείων του γενώματος του DNA. Μετά τη σύνδεση αυτή, ακολουθεί η μεταγραφή γονιδίων στόχων, η κατασταλτική ή διεγερτική βιολογική δράση των οποίων εξαρτάται από τα ρετινοειδή. Οι πυρηνικοί υποδοχείς μπορούν να υποστούν ετεροδιμερισμό ή ομοδιμερισμό κατά τη διάρκεια δράσης των ρετινοειδών. Αυτοί επίσης οι υποδοχείς επικοινωνούν με ρυθμιστικές πρωτεΐνες που έχουν γνωστή συνεργική κατασταλτική ή ενεργοποιητική δράση. Αυτές οι συνδέσεις μεταξύ των πρωτεϊνών και των πυρηνικών υποδοχέων δημιουργούν ένα σημαντικό σύστημα ρύθμισης της δράσης των ρετινοειδών το οποίο επηρεάζει το σύστημα της μεταγραφής μέσω της αναμόρφωσης της χρωματίνης που σχετίζεται με την ακετυλίωση. Οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες αυτές αντιπροσωπεύουν επιπλέον φαρμακευτικούς παράγοντες-στόχους για προστασία έναντι του καρκίνου.

Υπάρχουν και άλλες πρωτεΐνες σύνδεσης με τα ρετινοειδή όπως η CRABR που συνδέεται με το ρετινοϊκό

οξύ και η CRBR που συνδέεται με τη ρετινόλη και εδρεύουν στο κυτταρόπλασμα. Οι πρωτεΐνες αυτές ρυθμίζουν την ενδοκυττάρια σύνδεση των ρετινοειδών και φαίνεται να συνεισφέρουν στο μεταβολισμό και στην οδό ενεργοποίησής τους. Οι υποδοχείς αυτοί του κυτταροπλάσματος μπορεί να χρησιμεύουν ως αποθήκες για τα ρετινοειδή ή μπορεί να δρουν ως μεταφορείς από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα. Εναλλακτικά, οι πρωτεΐνες αυτές ενδέχεται να απομακρύνουν τα ρετινοειδή από το κυτταρόπλασμα μειώνοντας έτσι τα αποθέματα. Τέλος οι κυτταροπλασματικές αυτές πρωτεΐνες πιθανόν να ευθύνονται για την κλινική αντίσταση, όπως σε ασθενείς με οξεία προμυελοκυττατική αναιμία.

Έχουν δοκιμαστεί φαρμακολογικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές στην επίδραση διαφόρων παραμέτρων του συστήματος δράσης των ρετινοειδών. Για παράδειγμα, η trans μορφή του ρετινοϊκού οξέος είναι αγωνιστής για την οδό των RAR υποδοχέων, όχι όμως και για τους RXR, ενώ η cis μορφή του ρετινοϊκού οξέος ενεργοποιεί και τις δύο οδούς. Το βηξαροτένιο είναι ένας επιλεκτικός αγωνιστής για τους RXR υποδοχείς και έχει εγκριθεί από το FDA της Αμερικής. Μερικά ρετινοειδή στοχεύουν στον παράγοντα AP-1 της μεταγραφής, ενώ άλλοι, όπως ο φενρετιδίνη 4HPR, δρα χωρίς τη μεσολάβηση των υποδοχέων δημιουργώντας ενεργές ρίζες οξυγόνου και επιλεκτικά προάγουν την απόπτωση ακόμη και σε κύτταρα με προβλήματα στους υποδοχείς τους που έχουν αντίσταση στη δράση των ρετινοειδών⁸². Ο 4HPR προάγει την απόπτωση ακόμη και σε κύτταρα με ανθεκτικότητα στα ρετινοειδή που έχουν αποκτήσει ανθεκτικότητα και στη χημειοθεραπεία. Κλινικά οφέλη έχουν προκύψει από τη χρήση του 4HPR στην προφύλαξη των δευτεροπαθών καρκίνων του μαστού⁸³. Μένει να αποδειχτεί αν θα έχει και χημειοπροστατευτική δράση στον καρκίνο του πνεύμονα.

Μέχρι σήμερα, οι μελέτες για τη χημειοπροστασία του καρκίνου του πνεύμονα έχουν εστιασθεί στη χρήση των κλασικών ρετινοειδών που ενεργοποιούν την οδό των RAR υποδοχέων. Εφόσον η καταστολή του RAR β είναι συνήθης σε καρκινικά επιθηλιακά κύτταρα περιλαμβανομένων και αυτών του καρκίνου του πνεύμονα, αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει την κλινική χημειοπροστατευτική απάντηση στα κλασικά ρετινοειδή. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για αυτή την καταστολή βρίσκονται υπό διερεύνηση. Από τις προκλινικές μελέ-

τες φαίνεται ότι για την καταστολή αυτή ο μηχανισμός της μεθυλίωσης του πυριηνικού υποδοχέα έχει κάποιον ρόλο. Ίσως οι παράγοντες για την απομεθυλίωση του, σε συνδυασμό με ένα ενεργό ρετινοειδές, θα μπορούσαν να έχουν κλινικά χημειοπροστατευτικά αποτελέσματα. Επομένως οι κλινικές μελέτες για τη χημειοπροστατευτική δράση των ρετινοειδών, πρέπει να εστιαστούν σε οδούς που ξεπερνούν την καταστολή του RARβ.

2.4. Μηχανισμός δράσης των ρετινοϊδών στον καρκίνο του πνεύμονα

Πολλά είδη ρετινοειδών δοκιμάζονται συνεχώς στις μελέτες για τη χημειοπροστασία του καρκίνου του πνεύμονα. Ένας τρόπος προσέγγισης για την εκτίμηση της δράσης των υποψήφιων χημειοπροστατευτικών παραγόντων είναι η δοκιμασία τους σε προκλινικά μοντέλα της πνευμονικής καρκινογένεσης. Αυτά τα μοντέλα περιλαμβάνουν *in vitro* κυτταρικά μοντέλα, πειραματικά μοντέλα σε ζώα με πρόκληση πνευμονικών καρκίνων με ειδικά καρκινογόνα όπως επίσης γενετικά προκαθορισμένα ποντίκια που αναπτύσσουν καρκίνο του πνεύμονα⁸⁴⁻⁸⁶. Η βαθιά γνώση που θα αποκτηθεί από αυτά τα μοντέλα θα βοηθήσει στη διεξαγωγή των κλινικών μελετών.

Ο μετασχηματισμός των επιθηλιακών κυττάρων *in vitro* μπορεί να αναχαιτιστεί με τη θεραπεία με ρετινοειδή⁸⁴. Το BEAS-2B μονιμοποιημένο ανθρώπινο βρογχικό επιθηλιακό κύτταρο χρησιμοποιήθηκε για την έρευνα καρκινογόνων μηχανισμών που σχετίζονται με το κάπνισμα. Τα κύτταρα αυτά μετασχηματίστηκαν μετά από έκθεση σε καρκινογόνα όπως το συμπύκνωμα καπνού τσιγάρου, ή η N-νιτροσαμινο-4-(μεθυλνιτροσαμινο)-1-(3 πυριδιλ)-1 μπουτανόνη(NNK)⁸⁴. Η θεραπεία με ρετινοϊκό οξύ αναχαιτίσει τον καρκινογόνο μετασχηματισμό των βρογχικών αυτών κυττάρων που οφείλονταν στην επίδραση των καρκινογόνων αυτών ουσιών. Αυτό το χημειοπροστατευτικό αποτέλεσμα αποδόθηκε στην καθήλωση των κυττάρων στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου, την επακόλουθη μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και τη μείωση της έκφρασης των G1 πρωτεϊνών. Η καθήλωση αυτή φαίνεται να επιτυγχάνεται μέσω ενός μηχανισμού μετά τη μετάφραση. Οι αναστολείς της οδού της εκφύλισης που εξαρτάται από την πρωτεασόμη αναχαιτίζουν την καταστολή της έκφρασης των G1 πρωτεϊνών που επιτυγχάνεται από τα ρετινοειδή.

Θεωρήθηκε ότι η καθήλωση αυτή των κυττάρων στη φάση αυτή έδινε το χρόνο για την επιδιόρθωση της βλάβης του DNA που είχε προκληθεί από τα καρκινογόνα⁸⁵. Αυτός πιθανόν να είναι ένας κοινός μηχανισμός των ρετινοειδών ο οποίος καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ενώ παράλληλα ενεργοποιεί τη διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων.

Όταν φυσιολογικά, μονιμοποιημένα κύτταρα ή καρκινογόνα κύτταρα έτυχαν επεξεργασίας με ρετινοειδή επιλεκτικά για τους υποδοχείς τους, οι αγωνιστές των RARβ και RXR υποδοχέων πυροδότησαν την καταστολή των κυττάρων, ενώ οι RARα και RARγ αγωνιστές δεν είχαν κανένα αποτέλεσμα⁸⁶. Τα καρωτενοειδή ήταν ανέκδοτα να αναχαιτίσουν την έκφραση της D1 πρωτεΐνης ή να ενεργοποιήσουν την οδό της εκφύλισης που εξαρτάται από την πρωτεασόμη. Οι RARβ και RXR αγωνιστές, σε αντίθεση με άλλους επιλεκτικούς αγωνιστές επάγουν την πρωτεόλυση μέσω της πρωτεασόμης, η οποία παλαιότερα φαινόταν να προκαλείται από τη θεραπεία με το ρετινοϊκό οξύ. Είναι αντικείμενο τρεχουσών εργασιών το αν αυτή η χημειοπροστατευτική δράση ενεργοποιείται και *in vivo* κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Από μικροανλύσεις φάνηκε επίσης ο σημαντικός ρόλος των ρετινοειδών στη διαδικασία της εκφύλισης των κυττάρων⁸⁷. Τα γονίδια στόχοι των ρετινοειδών μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια διαφοροποίησης λευχαιμικών κυττάρων. Ένα αποτέλεσμα που προκλήθηκε από τη θεραπεία με ρετινοειδή ήταν ακριβώς η ενεργοποίηση της οδού της πρωτεόλυσης. Αυτά και άλλα ευρήματα ήταν σύμφωνα με την άποψη ότι η προαγωγή της απόπτωσης με τη θεραπεία με ρετινοειδή σχετίζεται άμεσα με την καθήλωση στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου και την πρόοδο της διαφοροποίησης των κυττάρων.

Μία πρόβλεψη από αυτές τις μελέτες για τη χημειοπροστασία των βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων είναι ότι είτε η D1 είτε η E πρωτεΐνη εκκρίνεται υπερβολικά στις προνεοπλασματικές καταστάσεις του βρογχικού επιθηλίου. Οι ιστοί του βρογχικού επιθηλίου με προνεοπλασματικές εξαλλαγές έχουν ελεγχθεί και για την έκκριση της G1. Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η έκφραση αυτών των πρωτεϊνών απορρυθμίζεται στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης. Η άφθονη έκκριση της D1 και της E βρέθηκε να είναι συχνή σε προνεοπλασματικές καταστάσεις του επιθηλίου και σε πλακώδη νεοπλα-

σματα⁸⁸. Η άφθονη έκφραση αυτών των πρωτεϊνών ήταν πολύ πιο συχνή από την ρ53 ή την έκφραση του γονιδίου Rb στο ρετινοβλάστωμα⁸⁸. Όλα αυτά τα ευρήματα ουσιαστικά εμπλέκουν την απορρυθμισμένη έκφραση της G1 ως πιθανό δείκτη για τις μελέτες που αφορούν στη χημειοπροστασία του πνεύμονα. Ενδεχομένως αποτελεσματική θεραπεία με έναν αποτελεσματικό χημειοπροστατευτικό παράγοντα θα καταστείλει την έκρυθμη έκφραση της G1 στους ιστούς του πνεύμονα που είναι υψηλού κινδύνου για κακοήγη μετατροπή. Μελλοντικές κλινικές μελέτες θα δείξουν για το αν όλα αυτά θα τύχουν και πρακτικής εφαρμογής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οδός για την προστασία από τον καρκίνο του πνεύμονα ξεκινά από την αναγνώριση ποικίλων παραγόντων που μπορούν να συνδεθούν αιτιολογικά με την πρόκληση αυτού του είδους του καρκίνου. Αν μπορούν να γίνουν βήματα για τη μείωση ή την εξαφάνιση αυτών των παραγόντων, θα προκύψει μείωση της επίπτωσης του πνευμονικού καρκίνου. Ο περιορισμός της καπνιστικής συνήθειας αποτελεί ένα χρήσιμο παράδειγμα που δείχνει τα πολλαπλά επίπεδα στα οποία πρέπει να βασιστούν οι στρατηγικές για την πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα.

Εκτός όμως από τις προσπάθειες που γίνονται για τη μείωση της καπνιστικής συνήθειας ως σημαντικού αιτιολογικού παράγοντα ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα, μεγάλος αγώνας γίνεται και για τη χημειοπροστασία του. Παρά τα απογοητευτικά αποτελέσματα των μελετών με συμπληρώματα β καρωτενίου και ρετινόλης, η χημειοπροστασία του πνευμονικού καρκίνου αποτελεί γοητευτική και ελκυστική πηγή έρευνας για τη θεραπεία της πνευμονικής καρκινογένεσης στα πρώιμα στάδια. Φαίνεται τελικά ότι φαρμακολογικές παρεμβάσεις μπορούν να αναστρέψουν ή να αναχαιτίσουν τη διαδικασία της καρκινογένεσης. Όμως, αν και υπάρχουν πολλά υποσχόμενες φαρμακολογικές ενδείξεις για τη χημειοπροστασία του καρκίνου του πνεύμονα, δεν έχει ταυτοποιηθεί ακόμη ο παράγοντας που να είναι ενεργός στην πρωτοπαθή ή τη δευτεροπαθή χημειοπροστασία. Για αυτό το λόγο χρειάζονται επιπλέον κλινικές μελέτες στις οποίες οι μηχανισμοί προστασίας που έχουν αναγνωρι-

στεί *in vitro* να μπορούν να επαναληφθούν *in vivo*.

Όσον αφορά στο ρόλο των καρωτενοειδών ειδικά, στα επιστημονικά δεδομένα φαίνεται τελικά ότι δεν πρόκειται μόνο για δυνητικά αντιοξειδωτικά αλλά έχουν πολλαπλές άλλες δράσεις. Ακόμη και οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν μεταξύ τους αντιφάσεις. Αποδείχτηκε ότι τα συμπληρώματα του β καρωτενίου δε μειώνουν την επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα. Κανείς όμως δεν μπορεί να απορρίψει τη σπουδαιότητα των επιδημιολογικών μελετών που συσχετίζουν τη διατροφή και τις χρόνιες παθήσεις. Έτσι άτομα που τρώνε μεγάλες ποσότητες λαχανικών, φρούτων και δημητριακών, κινδυνεύουν λιγότερο από καρδιαγγειακές παθήσεις και καρκίνο⁸⁹. Μένει να ανακαλυφθεί γιατί τα καρωτενοειδή ακολουθούν τελείως διαφορετικούς δρόμους ανάλογα με το υπόστρωμα στο οποίο δρουν: προστατευτικά όταν καταναλώνονται από μη καπνιστές, ενώ έχουν αρνητικά αποτελέσματα όταν καταναλώνονται από τους καπνιστές και από τις ομάδες με επαγγελματική έκθεση. Το κάρδιο ερώτημα που παραμένει επομένως είναι αν αυτές οι ίδιες οι ουσίες όταν εφαρμόζονται σε διαφορετικά υποστρώματα δρουν σε διαφορετικά γονίδια, κάποια προστατευτικά εναντίον της καρκινογένεσης και της εξέλιξης του καρκίνου και κάποια άλλα αντίθετα που βοηθούν ή και επιταχύνουν αυτές τις διαδικασίες. Ακόμη μεγάλο ερώτημα αποτελεί η επίδραση στις μελέτες χημειοπροστασίας του αλόγιστου ραντίσματος φρούτων και λαχανικών σε σχέση με το χρόνο κατανάλωσης τους.

Έτσι, ενώ ο θεραπευτικός ρόλος των ρετινοειδών ως χημειοπροστατευτικού παράγοντα είχε δημιουργήσει μεγάλες προσδοκίες στις αρχές της δεκαετίας του 1990, φαίνεται τελικά ότι μόνον η καλύτερη γνώση της βιολογίας των ρετινοειδών στον καρκίνο θα μας βοηθήσει στην εφαρμογή διαφόρων φαρμακολογικών παραγόντων ανάλογα με το υπόστρωμα και τη χρονική στιγμή της εφαρμογής. Τέλος, ελπίδες εγείρονται από την ανακάλυψη σύνθετων ρετινοειδών που φαίνεται να προάγουν την απόπτωση με μηχανισμούς ανεξάρτητους από τους πυρηνικούς υποδοχείς^{90,91}. Είναι ενδιαφέρον να μελετηθούν αυτοί οι παράγοντες μόνοι τους ή σε συνδυασμό με άλλους πιθανούς χημειοπροστατευτικούς παράγοντες για τη χημειοπροστασία του καρκίνου του πνεύμονα.

SUMMARY

*Lung cancer, chemoprevention and vitamin A**E. Geroyiannis, K.I. Gourgoulialis*

*Lung cancer is the second most common neoplasm and the leading cause of cancer mortality in both men and women in the United States. The risk of the disease reflects the joint consequences between "exposure to etiologic (or protective) agents and the individual susceptibility to these agents". The most important etiologic agents for lung cancer are cigarette smoking, passive smoking, occupational exposures, radiation, air pollution and indoor air pollution. As far as diet is concerned, the protective role of fruit and vegetable consumption is clearly suggestive in most of the studies. Considering the role of specific micronutrients against lung cancer studies have been focused on retinol, vitamin C, total carotenoids, and b-carotene. Chemoprevention refers to the use of specific chemical agents to inhibit the development of invasive lung cancer by blocking the DNA damage that initiates carcinogenesis or by reversing or arresting the progression of premalignant cells. A lot of possible lung cancer chemopreventive agents have been studied, as COX-2 inhibitors, EGFR inhibitors, retinoids, lipoxygenase inhibitors, angiogenesis inhibitors and cell cycle inhibitors selenium. As for the therapeutic role of retinoids as chemopreventive agents, even if it has gone from its zenith in the 1990s to something of a nadir, it seems that the best possible knowledge of retinoid biology in lung cancer biology will help us to understand the action and the use of these agents depending on the context and the timing they are examined. At the same time new synthetic retinoids have been discovered which may prove to be effective in lung cancer chemoprevention. **Pneumon 2006, 19(2):99-111.***

Key words: lung cancer, risk factors, chemoprevention, chemoprevention strategies, chemoprevention agents, b-carotene, retinol, retinoids.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neuhaus ML, Patterson RE, Thorngquist MD, Omen GS, King IB, Goodman GE. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the b carotene and retinol efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* April 2003; 12:350-358.
2. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer *Chest* January 2003; 123(Suppl. 1):21-48.
3. Dragnev KH, Stover D, Dimitrovsky E. Lung cancer prevention, the guidelines. *Chest* 2003; 123:60S-71S.
4. Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer, Summary of Published Evidence. *Chest* 2003; 123:50S-59S.
5. Fadio R, Khuri, Reuben Lotan: Retinoids in lung cancer: friend, foe or fellow traveler? *Journal Clinical Oncology* 2004; 22(17):3435-3437.
6. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparos L. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1982; 27:1-4.
7. Charlos A, Quix E, Wolkove N. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artifact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiology* 1997; 26:14-23.
8. Saracci R, Boffeta P. Interactions of tobacco smoking and other causes of lung cancer. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 465-493.
9. Checkoway H, Franzblau A. Is silicosis required for silica associated lung cancer? *Am J Ind Med* 2000; 37:252-259.
10. Hessel PA, Gamble JF, Gee JB. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to a recent working group report. *Occup Environ Med* 2000; 42:704-720.
11. Wedler HW. Asbestosis and pulmonary carcinoma (asbestose and lungernkrebs). *Bull Hyg* 1994; 19:362.
12. Lynch KM, Smith WA. Pulmonary asbestosis: V. A report of bronchial carcinoma and epithelial metaplasia. *Am J Cancer* 1939; 36:567-573.
13. Hammond EC, Selicoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330:473-490.
14. National Research Council (NRC), Committee on

- Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press, 1998.
15. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 817-827.
 16. Shimizu Y, Schull WJ, Kato H. Cancer risk among atomic bomb survivors. *JAMA* 1990; 264:601-604.
 17. Davis FG, Boice JD Jr, Hrubec Z. Cancer mortality in radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res* 1989; 49:6130-6136.
 18. Howe GR. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study and a comparison with mortality in Atomic Bomb Survivors Study. *Radiat Res* 1995; 142: 295-304.
 20. Buffler PA, Cooper SP, Stinnett S. Air pollution and lung cancer mortality in Harris County, Texas, 1979-1981. *Am J Epidemiology* 1988; 128:683-699.
 21. Nasca PC, Burnett WS, Greenwald P. Population density as an indicator of urban-rural differences in cancer incidence, upstate New York, 1968-1972. *Am J Epidemiology* 1980; 112:362-375.
 22. Stocks P. Recent epidemiological studies of lung cancer mortality, cigarette smoking and air pollution, with discussion of a new hypothesis of causation. *Br J Cancer* 1966; 2:596-623.
 23. Mumford JL, Helmes CT, Lee XM. Mouse skin tumorigenicity studies of indoor coal and wood combustion emissions from homes of residents in Xuan Wei, China with high lung cancer mortality. *Carcinogenesis* 1990; 11:397-403.
 24. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk cancers in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66:1191-1308.
 25. Xu Z-Y, Blot WJ, Xiao HP. Smoking, air pollution and the high rates of lung cancer in Shenyang, China. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1800-1806.
 26. Alavanja MC, Brown CC, Swanson C. Saturated fat intake and lung cancer risk among nonsmoking women in Missouri. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1906-1916.
 27. Brena P, Fortes C, Butler J. A multicenter case control study of diet and lung cancer among nonsmokers. *Cancer Causes Control* 2000; 11:49-58.
 28. Candelora EC, Stockwell HG, Armstrong AW. Dietary intake and risk of lung cancer in women who never smoked. *Nutr Cancer* 1992; 17:262-270.
 29. Bandera EV, Freudeinheim JL, Marshall JR. Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State Cohort (USA). *Cancer Causes Control* 1997; 8:828-840.
 30. Byers TE, Graham S, Haughey BP. Diet and lung cancer risk: findings from the Western New York Diet Study. *Am J Epidemiology* 1987; 125:351-363.
 31. Fontham ETH, Pickle LW, Haenszel W. Dietary vitamins A and C, and lung cancer risk in Louisiana. *Cancer* 1988; 62:2267-2273.
 32. Gregor A, Lee PN, Roe FJC. Comparison of dietary histories in lung cancer cases and controls with special reference to vitamin A. *Nutr Cancer* 1980; 2:93-97.
 33. Nyberg F, Isaksson I, Harris JR. Misclassification of smoking status and lung cancer risk from environmental tobacco smoke in never smokers. *Epidemiology* 1991; 8:304-309.
 34. Paganini-Hill A, Ross RK, Gray GE. Vitamin A, and cancer incidence in a retirement community. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 69:133-135.
 35. Shekelle RB, Lepper M, Liu S. Dietary vitamin A, and risk of cancer in the Western Electric study. *Lancet* 1981; 2:1186-1190.
 36. Le Marchand L, Hankin JH, Kolonel LN. Intake of specific carotenoids and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:183-187.
 37. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:990-997.
 38. Nyberg F, Argenius V, Swartenger K. Dietary factors and risk of lung cancer in never smokers. *Int J Cancer* 1998; 78:430-436.
 39. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337:1491-1499.
 40. Metlinc C. Milk drinking, other beverage habits and lung cancer risks. *Int J Cancer* 1989; 43:608-612.
 41. Voorrips LE, Goldbohn RA, Verhoeven DT. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands. Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control* 2000; 11:101-115.
 42. Kellloff GJ, Sigman CC, Greenwald P. Cancer chemoprevention: progress and promise. *Eur J Cancer* 1999; 5:1755-1762.
 43. Lonardo F, Rusch V, Langenfeld J. Overexpression of cyclins D1 and E is frequent in bronchial preneoplasia and precedes squamous cell carcinoma development. *Cancer Res* 1999; 59:2470-2476.
 44. Rusch V, Klimsta D. Aberrant expression of p53 or the epidermal growth factor receptor is frequent in early

- bronchial neoplasia and coexpression precedes squamous cell carcinoma development. *Cancer Res* 1995; 55:1365-1372.
45. Albanel J, Lonardo F, Rusch V. High telomerase activity in primary lung cancers: association with increased cell proliferation rates and advanced pathologic stage. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1609-1615.
 46. Wistula II, Behrens C, Milchgrub S. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene* 1999; 18:643-650.
 47. Park I-W, Wistula II, Maitra A. Multiple clonal abnormalities in the bronchial epithelium of patients with lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1863-1868.
 48. Saccomano G, Archer VE, Auerbach O. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer* 1974; 33:256-270.
 49. Khuri FR, Wn II, Lee JJ. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:861-867.
 50. Mao JT, Cui X, Rechamp K, Liu M, Krysan K, Dalwadi H, Sharma S, Hazra S, Strieter R, Gardner B, Dubinett SM. Chemoprevention strategies with cyclooxygenase-2 inhibitors for lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2001; 7:30-39.
 51. Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for lung cancer therapy. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8:3-9.
 52. Lonardo F, Dragnev KII, Freemantle SJ. Evidence for the epidermal growth factor receptor as a target for lung cancer prevention. *Clin Cancer Res* 2002; 8:54-60.
 53. Tang X, Shigematsu H, Bekele BN, Roth JA, Minna JD, Hong WK, Gazdar AF, Wistula II. EGFR tyrosine kinase domain mutations are detected in histologically normal respiratory epithelium in lung cancer patients. *Cancer Res* 2005; 65:7568-7572.
 54. Khuri FR. Primary and secondary prevention of non-small-cell lung cancer: the SPORE Trials of Lung Cancer Prevention. *Clin Lung Cancer* 2003; 5:36S-40S.
 55. Wolbach SB, Howe PR. Tissue changes following deprivation of fat soluble vitamin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1925; 77:825.
 56. Lasninski I. The influence of hypervitaminosis on the effect of 20-methylcholanthrene on mouse prostate glands growth in vitro. *Br J Cancer* 1955; 9:434.
 57. Moore T. Effect of vitamin A in animals: pharmacology and toxicology of vitamin A. In: Sebrell Haris, eds. *The vitamins*, Vol 1, 2nd ed. New York:Academic Press. 1967; 245.
 58. Saffiotti U, Montesano R, Sellakumar AR. Experimental cancer of the lung: inhibition by vitamin A of the induction of tracheobronchial squamous metaplasia and squamous cell tumors. *Cancer* 1967;20:857.
 59. Bollang W. Prophylaxis of chemically induced benign and malignant epithelial tumors by vitamin A acid(retinoic acid). *Eur J Cancer* 1972; 8:689.
 60. Chopra DP, Wilkoff LF. Inhibition and reversal by b-retinoic acid of hyperplasia induced in cultured mouse prostate tissue by NNK. *J Nation Cancer Inst* 1976; 56:583.
 61. Harrisadias L, Miller RC, Hall EJ. A vitamin A analogue inhibits radiation induced oncogenic transformation. *Nature* 1978; 274:486.
 62. Strickland S, Mahadvi V. The induction of differentiation in teratocarcinoma cells by retinoic acid. *Cell* 1978; 15:393.
 63. Lotan R, Nicholson GL. Inhibitory effects of retinoic acid or retinyl acetate on the growth of untransformed, transformed and tumor cells in vitro. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59:1717.
 64. Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ. Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell lines (HL-60) by retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:2936.
 65. Breitman TR, Collins SJ, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cell in primary culture in response to retinoic acid. *Blood* 1981; 57:1000.
 66. Huang ME, Ye YC, Chen SR. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72:567.
 67. Lippman SM, Bataakis JG, Toth BB. Comparison of low dose isotretinoin with b-carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Eng J Med* 1993; 328:15.
 68. Ommen GS, Goodman GE, Thornquist MD. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1550-1559.
 69. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study:effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1560-1570.
 70. Greenwald P. b-Carotene and Lung Cancer: A Lesson for Future Chemoprevention Investigations? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:E1.
 71. Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC. Dietary carotenoids and lung cancer: a review of recent research. *Nutr Rev*

- 1999; 57:133-145.
72. Omenn GS. Chemoprevention of lung cancer: the rise and demise of beta-carotene. *Annu Rev Public Health* 1998; 19:73-99.
 73. Siems W, Sommerburg O, Schild L, Augustin W, Langhans C-D, Wiswedel I. B-Carotene cleavage products induce oxidative stress in vitro by impairing mitochondrial respiration. *FASEB* 2002; 16:1289-1291.
 74. Patrick L. Beta carotene: the controversy continues. *Alter Med Rev* 2000; 5: 530-545.
 75. Cook NR, Le IM, Manson JE. Effects of b-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health study (USA). *Cancer Causes Control* 2000; 11:617-626.
 76. Cook NR, Le IM, Manson JE. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer supplementation and cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1996; 334:1150-1155.
 77. Khuri FR, Lippman SM. Lung cancer chemoprevention. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 100-105.
 78. Karas M, Amir H, Fishman D, Danilenko M, Segal S, Nahum A, Koifmann A, Giat Y, Levy J, Sharomi Y. Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells. *Nutr Cancer* 2000; 36:101-111.
 79. Chiba H, Clifford J, Metzger D. Distinct retinoid X receptor-retinoid acid heterodimers are differentially involved in the control of expression of retinoid target genes in F9 embryonal carcinoma cells. *Mol Cell Biol* 1997; 17:3013-3020.
 80. Lehman JM, Dawson MI, Hobbs PD. Identification of retinoids with nuclear receptor subtype-selective activities. *Cancer Res* 1991; 51:4804-4809.
 81. Lehman JM, Jong L, Fanjul A. Retinoids selective for retinoid X receptor response pathways. *Science* 1992; 258:1944-1946.
 82. Kitareewan S, Spinella MJ, Allopena J. 4HPR triggers apoptosis but not differentiation in retinoid sensitive and resistant human embryonal carcinoma cells through an RAR γ independent pathway. *Oncogene* 1999; 18:5747-5755.
 83. Veronesi U, De Palo G, Marubini E. Randomized trial of fenretidine to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91:1847-1856.
 84. Langenfeld J, Lonardo F, Kiyohama H. Inhibited transformation of immortalized human bronchial epithelial cells retinoic acid is linked to cyclin E downregulation. *Oncogene* 1996; 13:1983-1990.
 85. Suzui M, Masuda M, Lim JT, Albanese C, Pestell RG, Weinstein IB. Growth inhibition of human hepatoma cells by acyclic retinoid is associated with induction of p21 (C1P1) and inhibition of expression of cyclin D1. *Cancer Res* 2002; 62:3997-4006.
 86. Boyle JQ, Langenfeld J, Lonardo F. Cyclin D1 proteolysis: a retinoid chemoprevention signal in normal, immortalized, and transformed human bronchial epithelial cells. *J Natl Cancer Inst* 1999; 373-379.
 87. Johnson L, Mercer K, Greenbaum D. Somatic activation of the K-ras oncogene causes early onset lung cancer in mice. *Nature* 2001; 410:1111-1116.
 88. Lonardo F, Rusch V, Langenfeld J. Overexpression of cyclins D1, and E is frequent in bronchial preneoplasia and precedes squamous cell carcinoma development. *Cancer Res* 1999; 59:2470-2476.
 89. Grenbeerg ER, Sporn MB. Antioxidant vitamins, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1189-1190.
 90. Fontana JA, Rinski AK. Classical and novel retinoids: Their targets in cancer therapy. *Leukemia* 2002; 16:463-472.
 91. Lotan R. Receptor-independent induction of apoptosis by synthetic retinoids. *J Biol Regul Homeost Agents* 2003; 17:13-28.

Σύγκριση της διαβρογχικής παρακέντησης (TBNA) των μεσοθωρακικών λεμφαδένων με τη διαβρογχική βιοψία πνεύμονα (TBB) στη διάγνωση της σαρκοείδωσης

Μ. Χαραλαμπίτου,
Β. Κατσιβα,
Γ. Λιάπη,
Δ. Καραίνδρος,
Μ. Κόμης,
Στ. Τραγάρας,
Α. Ρεσβάνη,
Φ. Νάνου,
Δ. Μιχαηλίδης,
Κ. Κατής

Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας "Θριάσιο"

Λέξεις-κλειδιά: σαρκοείδωση, διαβρογχική παρακέντηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων, διαβρογχική βιοψία πνεύμονα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η παθολογοανατομική διάγνωση της σαρκοείδωσης απαιτεί την παρουσία μη νεκρωτικών κοκκιομάτων. Η διαβρογχική βιοψία του πνεύμονα μέσω του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου θεωρείται μέθοδος εκλογής για ασθενείς με υποψία πνευμονικής σαρκοείδωσης. Σκοπός της μελέτης είναι να εκτιμήσει τη διαβρογχική παρακέντηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων (TBNA) με τη χρήση ιστολογικής βελόνης και να τη συγκρίνει με τη διαβρογχική βιοψία πνεύμονα (TBLB). Τριάντα δύο (32) ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες σύμφωνα με τα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος. Δεκαεπτά ασθενείς παρουσίαζαν πυλαία ή και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια και 15 ασθενείς πυλαία ή και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια και πνευμονικές διηθήσεις. Τελική διάγνωση σαρκοείδωσης τέθηκε σε 26 ασθενείς της μελέτης, ενώ στους υπόλοιπους 6 τέθηκε η διάγνωση του λεμφώματος (η TBNA ήταν διαγνωστική σε 2 από αυτούς). Μη νεκρωτικά κοκκιώματα βρέθηκαν σε 24/26 ασθενείς (92%) με την TBNA και σε 14/26 (54%) με την TBB. Η συνδυασμένη χρήση των δύο τεχνικών αύξησε το διαγνωστικό εύρος της βρογχοσκόπησης στο ποσοστό του 96%. Ο ασθενής με αρνητική TBNA και TBB υποβλήθηκε σε μεσοθωρακική βιοψία λεμφαδένων που έδειξε σαρκοειδικό κοκκίωμα. Η TBNA ήταν θετική σε 13 από τους 14 ασθενείς του σταδίου I (93%) και η TBB σε 6/14 (43%). Η TBNA ήταν η μόνη διαγνωστική μέθοδος σε 11 από τους 26 ασθενείς της μελέτης. Δεν υπήρχαν σημαντικές επιπλοκές. *Πνεύμων 2006, 19(2):112-117.*

Αλληλογραφία:
Μαρκέλα Χαραλαμπίτου
Μιρτσιέφκι 13,
117 41 Αθήνα

Η σαρκοείδωση είναι μία συστηματική νόσος άγνωστης αιτιολογίας που κυρίως προσβάλλει τον πνεύμονα και το λεμφαδενικό ιστό και διαγιγνώσκεται με την παρουσία συμβατής κλινικής εικόνας και με την ιστολογική επιβεβαίωση του μη νεκρωτικού επιθηλιοειδούς κοκκιώματος υπό

την προϋπόθεση του αποκλεισμού νοσημάτων που μιλούνται τη σαρκοείδωση¹⁻³.

Αν δεν υπάρχει εύκολα προσπελάσιμη αλλοίωση, η ινοβρογχοσκόπηση με τη διαβρογχική βιοψία πνεύμονα (Transbronchial lung biopsy-TBB) αποτελεί τη μέθοδο επιλογής για τη διάγνωση. Όμως το διαγνωστικό εύρος της TBB κυμαίνεται από 40-90%, εξαρτώμενο από τη δεξιοτεχνία του βρογχοσκόπου, τον αριθμό των δειγμάτων που λαμβάνονται και τον βαθμό της συμμετοχής του διάμεσου ιστού κατά τη στιγμή της βιοψίας (στάδιο I ή II της νόσου)⁴⁻⁷. Εξαιτίας αυτού, άλλες διαγνωστικές μέθοδοι περισσότερο επεμβατικές, όπως η μεσοθωρακοσκόπηση ή η ανοικτή βιοψία πνεύμονα μπορεί να απαιτηθούν για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Η διαβρογχική δια βελόνης αναρρόφηση (transbronchial needle aspiration – TBNA) είναι μία ελάχιστα επεμβατική βρογχοσκοπική τεχνική που χρησιμοποιείται στην εκτίμηση της μεσοθωρακικής επέκτασης του πνευμονικού καρκίνου. Τα τελευταία χρόνια στη βιβλιογραφία έχουν δημοσιευθεί λίγες μελέτες που περιγράφουν τη χρήση της διαβρογχικής παρακέντησης δια βελόνης των μεσοθωρακικών και πυλαίων λεμφαδένων (TBNA) στο στάδιο I και II της νόσου προκειμένου να αυξήσουν το διαγνωστικό εύρος της ινοβρογχοσκόπησης στη διάγνωση της σαρκοείδωσης⁸⁻¹¹.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Σχεδιασμός της μελέτης

Στην εργασία αυτή περιγράφουμε την εμπειρία μας από την εφαρμογή της TBNA με χρήση ιστολογικής βελόνης σε 32 ασθενείς με υποψία σαρκοείδωσης σταδίου I και II και τη συγκρίνουμε με την TBB που εφαρμοζόταν κατά τη διάρκεια της ίδιας συνεδρίας βρογχοσκόπησης. Οι βρογχοσκοπικές αυτές τεχνικές εφαρμόστηκαν από τον Ιανουάριο του 1998 έως τον Ιούνιο του 2003 στο Βρογχολογικό Εργαστήριο του Πνευμονολογικού Τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας Θριάσιο.

Υλικό

Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν 32 ασθενείς (14 άνδρες, 18 γυναίκες, μέσος όρος ηλικίας 55ετών) με κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με σαρκοείδωση.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος: στην ομάδα Α συμπεριελήφθηκαν 17 ασθενείς που παρουσίαζαν πυλαία ή/και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια και στην ομάδα Β 15 ασθενείς με πυλαία ή/και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια και πνευμονικές διηθήσεις.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας πριν από την εφαρμογή της βρογχοσκόπησης.

Βρογχοσκοπικές τεχνικές

Στους ασθενείς, πριν τη βρογχοσκόπηση γινόταν προνάρκωση με ½ amp πεθιδίνη και ½ amp ατροπίνη και τοπική αναισθησία με διάλυμα ξυλοκαΐνης 2%. Χρησιμοποιήθηκε εύκαμπτο βρογχοσκόπιο ενώ υπήρχε συνεχής παρακολούθηση κορεσμού O₂ στο αρτηριακό αίμα και καρδιακού ρυθμού. Μετά από λεπτομερή μελέτη των ευρημάτων στην αξονική τομογραφία θώρακος επιλέγονταν οι θέσεις παρακέντησης και η TBNA εφαρμοζόταν πριν από κάθε άλλη τεχνική λήψης υλικού για να αποφευχθεί ο κίνδυνος επιμόλυνσης των υλικών. Η TBNA εφαρμοζόταν με τη 19 gauge ιστολογική βελόνη (MW-319; Mill-Rose Laboratories Inc. Mentor, OH, USA) που αποτελείται από έναν εύκαμπτο καθετήρα μήκους 140cm και ένα σύστημα ανασυρόμενων βελόνων διαμέτρου 19G και 21G. Η βελόνη με διάμετρο 21 G έχει μήκος 5mm και λειτουργεί ως trocar για να διευκολύνει την είσοδο της βελόνης διαμέτρου 19G η οποία έχει μήκος 15mm και λειτουργεί ως cannula. Με τον τρόπο αυτό προλαμβάνεται η τρώση μεγάλου αγγείου και εμποδίζεται το φράξιμο του αυλού της βελόνης από χόνδρο του τραχειοβρογχικού τοιχώματος^{12,13}.

Το σύστημα της βελόνης προωθείτο μέσω του καναλιού εργασίας του βρογχοσκοπίου, με τις δύο βελόνες να έχουν ανασυρθεί μέσα στον καθετήρα. Όταν το μεταλλικό άκρο του καθετήρα εμφανιζόταν στο άκρο του βρογχοσκοπίου οι δύο βελόνες προωθούνταν και η 21G τρυπούσε το τοίχωμα της τραχείας ή του βρόγχου στη θέση στόχο. Χρησιμοποιώντας μία σύριγγα 60ml που περιείχε 3ml φυσιολογικού ορού, εφαρμοζόταν αναρρόφηση στο εγγύς άκρο για να εξακριβωθεί η ασφάλεια της θέσης. Στη συνέχεια γινόταν η είσοδος της 19G βελόνης σε όλο της το μήκος της και ανασυρση της 21G. Με συνεχή αναρρόφηση, η 19G μετακινιόταν μέσα έξω 4-5 φορές για να συλλέξει ιστό. Η βελόνη ανασύρετο

από τη θέση στόχο μετά από τη διακοπή της αναρρόφησης. Η άκρη του βρογχοσκοπίου ευθειάζοταν και το σύστημα μετακινείτο από το βρογχοσκοπιο με μία απλή μαλακή κίνηση. Κατόπιν γινόταν έκπλυση της βελόνης με το φυσιολογικό ορό της σύριγγας για τη συλλογή του δείγματος του ιστού. Το λαμβανόμενο υλικό τοποθετείτο σε διάλυμα φορμόλης και εστέλλετο για ιστολογική εξέταση ενώ το έκπλυμα της βελόνης για κυτταρολογική εξέταση. Η επιτυχής λήψη μπορούσε να διαπιστωθεί και από την παρατήρηση του ιστού στον πυθμένα του δοχείου με το συντηρητικό. Παρακεντήθηκαν δε παρατραχειακοί (4R), Αρ. παρατραχειακοί (4L), τροπιδικοί⁷ και πυλαίοι λεμφαδένες (10R/10L).

Η TBLB εφαρμόζοταν στα βασικά τμήματα των κάτω λοβών όταν δεν υπήρχε παρεγχυματική αλλοίωση (στάδιο I) ή στα τμήματα στα οποία η CT αναδείκνυε πνευμονικές διηθήσεις και λαμβάνονταν τουλάχιστον 4 δείγματα ιστού. Ακτινογραφία θώρακος γινόταν 2-3 ώρες μετά τη βρογχοσκόπηση.

Η διάγνωση της σαρκοείδωσης απαιτούσε: 1. την παρουσία μη νεκρωτικών επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων με απουσία αντίδρασης σε ξένο σώμα ή αλλεργικής αντίδρασης των ιστών και 2. αρνητικές καλλιέργειες για οξεάντοχα βακτήρια και μύκητες.

Το υλικό των βιοψιών θεωρείτο επαρκές εφ' όσον υπήρχε κυψελιδικός ιστός στη διαβρογχική βιοψία του πνεύμονα και εφόσον υπήρχε υλικό συμβατό με την ανοιχτή λεμφαδένα στη διαβρογχική παρακέντηση των λεμφαδένων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 32 ασθενείς της μελέτης μας, τελική διάγνωση σαρκοείδωσης τέθηκε σε 26. Στους υπόλοιπους 6 τέθηκε η διάγνωση του λεμφώματος (σε 4 ασθενείς τέθηκε η διάγνωση του Hodgkin λεμφώματος και στους άλλους 2 η διάγνωση του non-Hodgkin). Συγκεκριμένα, η TBNA έβαλε τη διάγνωση σε 2 από αυτούς, οι 3 υποβλήθηκαν σε ανοιχτή βιοψία πνεύμονα και ο ένας σε video-assisted thoracic surgery (VATS).

Επικεντρώσαμε τη μελέτη μας στα αποτελέσματα που αφορούν στους 26 ασθενείς στους οποίους διαγνώστηκε σαρκοείδωση. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 1. Από τους 14 ασθενείς σταδίου I, η TBLB ήταν θετική σε 6 (43%) και από τους 12 ασθενείς σταδίου II

Πίνακας 1. Διάγνωση σαρκοείδωσης και εφαρμοσθείσα τεχνική

Στάδιο	TBLB	TBNA	TBLB+TBNA
I	6/14 (43%)	13/14 (93%)	13/14 (93%)
II	8/12 (67%)	11/12 (92%)	12/12 (100%)
ΣΥΝΟΛΟ	14/26 (54%)	24/26 (92%)	25/26 (96%)

ήταν θετική σε 8 (67%). Η TBNA ήταν θετική σε 13 ασθενείς του σταδίου I (93%) και σε 11 ασθενείς του σταδίου II (92%). Η συνδυασμένη εφαρμογή και των δύο τεχνικών αύξησε το διαγνωστικό εύρος της βρογχοσκόπησης στο 93% για το στάδιο I και στο 100% για το στάδιο II. Στο σύνολο των 26 ασθενών που μελετήθηκαν, η εφαρμογή και των δύο τεχνικών έβαλε τη διάγνωση σε 25 ασθενείς ανεβάζοντας το διαγνωστικό εύρος βρογχοσκόπησης στο 96%. Το διαγνωστικό εύρος του συνδυασμού των δύο τεχνικών ανά στάδιο περιγράφονται στον Πίνακα 2. Όπως διαπιστώνεται από τον Πίνακα 2, στο στάδιο I η TBNA αποκλειστικά διέγινε τη νόσο σε 7 από τους 14 ασθενείς και στο στάδιο II σε 4 από τους 12. Η προσθήκη της TBNA στην TBLB αύξησε το διαγνωστικό εύρος κατά 50% στο στάδιο I και κατά 34% στο στάδιο II. Σε έναν ασθενή του σταδίου I η TBLB και η TBNA ήταν αρνητικές. Ο ασθενής αυτός υποβλήθηκε σε μεσοθωρακοσκόπηση και τέθηκε η διάγνωση της σαρκοείδωσης.

Πίνακας 2. Διαγνωστικό εύρος των δύο τεχνικών ανά στάδιο

Αποτέλεσμα βιοψίας	Στάδιο	+/ Σύνολο	Διαγνωστικό εύρος %
TBLB+, TBNA+	I	6/14	43
	II	7/12	58
TBLB+, TBNA-	I	0/14	0
	II	1/12	9
TBLB-, TBNA+	I	7/14	50
	II	4/12	34
TBLB-, TBNA-	I	1/14	7
	II	0/12	0

Η ευαισθησία της TBNA αναφορικά με τη θέση των λεμφαδένων που παρακεντήθηκαν περιγράφεται στον Πίνακα 3.

Δεν παρουσιάστηκαν σοβαρές επιπλοκές. Η ακτινο-

Πίνακας 3. Ευαισθησία TBNA και θέση λεμφαδένων

	Σύνολο	4R	4L	7	Πυλαίοι
Θέσεις παρακέντησης	50	20	2	25	3
Ευαισθησία	18/20 (90%)	1/2 (50%)	24/25 (96%)	3/3 (100%)	

γραφία θώρακα μετά τη βρογχοσκόπηση δεν έδειξε πνευμοθώρακα σε κανέναν από τους 26 ασθενείς της μελέτης. Τοπική μικρή αιμορραγία στη θέση παρακέντησης για τη λήψη λεμφαδενικού ιστού κατά την εφαρμογή της TBNA υποχώρησε μόνη της.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας έδειξε ότι η συνδυασμένη χρήση της TBLB και της TBNA πέτυχε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από την εφαρμογή της κάθε μιας μεθόδου ξεχωριστά (TBB ή TBNA) βάζοντας τη διάγνωση σε 25 από τους 26 ασθενείς και αυξάνοντας το διαγνωστικό εύρος της βρογχοσκόπησης στο 96%.

Το διαγνωστικό εύρος της TBB στο στάδιο I ήταν 43% και στο στάδιο II 67%. Συνολικά η TBLB ήταν διαγνωστική στο 54% των ασθενών. Το ποσοστό αυτό είναι συγκρίσιμο με προηγούμενες αναφορές στη βιβλιογραφία.

Το διαγνωστικό εύρος της TBNA στο στάδιο I ήταν 92% και στο στάδιο II 93%. Συνολικά η TBNA ήταν διαγνωστική στο 92% των περιπτώσεων. Το ποσοστό αυτό είναι συγκρίσιμο με αυτό της εργασίας του Wang. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι 7 ασθενείς του σταδίου I και 4 ασθενείς του σταδίου II διαγνώστηκαν από την TBNA μόνο, αφού η TBLB ήταν αρνητική. Οι 11 αυτοί ασθενείς, αν δεν εφαρμοζόταν η TBNA, πιθανόν θα υποβάλλονταν σε περισσότερο επεμβατικές και δαπανηρές μεθόδους για τη διάγνωση τους όπως μεσοθωρακοσκόπηση, VATS ή ανοικτή βιοψία πνεύμονα. Διαπιστώνεται και πάλι η σημασία της εφαρμογής της TBNA, μεθόδου λιγότερο επεμβατικής, για την προσέγγιση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου που με τη χρήση ιστολογικής βελόνης μπορεί να διευρύνει τη διαγνωστική της ικανότητα και σε άλλες καταστάσεις εκτός από τη σταδιοποίηση και τη διάγνωση του πνευμονικού καρκίνου.

Επισημαίνεται ιδιαίτερα ότι καμία επιπλοκή δεν παρουσιάστηκε στην εφαρμογή των δύο αυτών μεθόδων (TBLB+TBNA). Το ποσοστό επιπλοκών της TBLB στη βιβλιογραφία κυμαίνεται από 2-5% και ως επί το πλείστον δεν είναι σημαντικές. Όσον αφορά την TBNA το ποσοστό περιγράφεται μικρότερο του 1%.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η TBNA έχει κατοχυρωθεί ως μία ιδιαίτερα ασφαλής, αποτελεσματική και χρήσιμη μέθοδος σε πολλές καταστάσεις, όπως στη διάγνωση περιφερικών πνευμονικών όζων, νεκρωτικών ενδοβρογχικών αλλοιώσεων και στη διάγνωση και μεσοθωρακική σταδιοποίηση του πνευμονικού καρκίνου¹⁴⁻¹⁶. Πολύ λιγότερη πληροφορία είναι διαθέσιμη στη διεθνή βιβλιογραφία αναφορικά με το ρόλο της TBNA στη διάγνωση της σαρκοείδωσης.

Ο Pauli και συν¹⁷ περιέγραψαν πρώτοι την αύξηση του διαγνωστικού εύρους της βρογχοσκόπησης σε σύνολο 258 ασθενών ύποπτων για σαρκοείδωση με συνδυασμένη χρήση TBNA και TBB χρησιμοποιώντας το άκαμπτο βρογχοσκόπιο. Στη μελέτη τους, ασθενείς με στάδιο I και II νόσου είχαν θετική διάγνωση με την TBNA στο 42,1% και 21,6% αντίστοιχα. Η προσθήκη της TBNA στη TBB αύξησε το συνολικό διαγνωστικό εύρος από το 66,3% στο 77,7%.

Τη χρήση της TBNA με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο για τη διάγνωση της σαρκοείδωσης περιέγραψε πρώτος ο Wang το 1989⁸. Στην εργασία του 18 από τους 20 ασθενείς είχαν θετική TBNA και η ευαισθησία της μεθόδου έφθασε το 90%. Όπως αναφέρει, η υψηλή αυτή ευαισθησία δεν πρέπει να μας εκπλήσσει δεδομένου ότι η πυκνότητα των κοκκιομάτων είναι μεγαλύτερη στους λεμφαδένες από ότι στον πνευμονικό ιστό.

Σε εργασία που δημοσίευσε ο Morales και συν⁹ 51 ασθενείς με υποψία σαρκοείδωσης υποβλήθηκαν σε συνδυασμό TBB και TBNA και στο στάδιο I το διαγνωστικό εύρος της βρογχοσκόπησης ήταν 83%, ενώ στο στάδιο II ήταν 86%.

Ο Leonard και συν¹⁰ ανακοίνωσαν ότι 7 από 12 ασθενείς με τελική διάγνωση σαρκοείδωσης είχαν θετική TBB (58%) και 6 είχαν θετική TBNA (50%), ενώ ο συνδυασμός των δύο τεχνικών αύξησε το διαγνωστικό εύρος της βρογχοσκόπησης στο 83%.

Το 1999 ο Bilaceroglou και συν δημοσίευσαν εργασία στην οποία συνέκριναν την εφαρμογή της TBNA, της TBB και της ενδοβρογχικής βιοψίας (EBB) στη διά-

γνωση της σαρκοειδωσης για τα στάδια I, II και III. Η TBNA ήταν θετική σε 30 από τους 58 ασθενείς με σαρκοειδωση σταδίου I και II, ενώ η TBB ήταν θετική σε 32/58 ασθενείς¹¹.

Αργότερα η Trisolini και συν. εφαρμόσαν την TBNA και TBB σε 32 ασθενείς με στάδιο I και II σαρκοειδωσης και η ευαισθησία για την TBNA ήταν 65,6% και για την TBB 62,5% ενώ ο συνδυασμός των δύο αυτών τεχνικών συνδυάστηκε με πολύ ψηλότερο διαγνωστικό εύρος (συνολική ευαισθησία 93,7%)¹⁸.

Πολύ πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί εργασίες που

αφορούν στην εφαρμογή της TBNA για τη διάγνωση της νόσου στο στάδιο I. Το διαγνωστικό εύρος της τεχνικής κυμαίνεται από 63-87%¹⁹⁻²¹.

Συμπερασματικά πιστεύουμε ότι η TBNA, σε συνδυασμό με την TBLB, θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με στάδιο I και II σαρκοειδωσης αφού αυξάνει σημαντικά το διαγνωστικό εύρος της βρογχοσκοπησης. Η τεχνική στερείται σοβαρών επιπλοκών και μειώνει την ανάγκη εφαρμογής περισσότερου επεμβατικών τεχνικών.

SUMMARY

A comparison of transbronchial needle aspiration (TBNA) of mediastinal lymph nodes with transbronchial lung biopsy (TBB) in the diagnosis of sarcoidosis

M. Haralambatou, B. Katsiva, G. Liapis, D. Karendos, M. Komis, St. Tragaras, A. Resvani, F. Nanou, D. Michailides, K. Katis

*The histopathologic diagnosis of sarcoidosis requires the presence of noncaseating granulomas. Transbronchial lung biopsy (TBB) through the fiberoptic bronchoscope has been considered the procedure of choice for patients suspected of having pulmonary sarcoidosis. The purpose of this prospective study was to evaluate transbronchial needle aspiration (TBNA) of mediastinal lymph nodes in the diagnosis of sarcoidosis and to compare this technique with TBB. Thirty-two consecutive patients were grouped according to their chest radiographs into group I (17 patients with hilar or/and mediastinal adenopathy) and II (15 patients with hilar or/and mediastinal adenopathy and pulmonary infiltrates). Sarcoidosis was the final diagnosis in 26 patients and lymphoma in the remaining 6 cases. Non caseating granulomas were found in 24 of 26 patients (92%) by TBNA and in 14 of 26 (54%) by TBB. The combined use of both procedures increased the diagnostic yield to 96%. A mediastinoscopic lymph node biopsy showed "sarcoid" granuloma in the remaining patient with negative TBNA and TBB. The TBNA was the only mode of diagnosis in 11 of 26 patients. There were no significant complications following the procedure. **Pneumon 2006, 19(2):112-117.***

Key words: sarcoidosis, transbronchial needle aspiration (TBNA), transbronchial lung biopsy (TBB)

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis Am Respir Crit Care Med 1999; 160:736-755.
2. Keogh BA, Humminghake GW, Line BR, Crystal RG. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis. Evaluation of natural history and alveolitis dependent changes in lung function. Am Rev Respir Dis 1983; 128:256.
3. Blackmon GM, Raghu G. Pulmonary sarcoidosis: a mimic of respiratory infection Semin. Respir Infec 1995; 10:176-186.
4. Poe RH, Israel RH, Utel MJ, et al. Propability of a positive transbronchial lung biopsy result in sarcoidosis. Arch Inten Med 1979; 139:761-763.
5. Fanburg BL, Lazarus DS. Sarcoidosis, In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. 2nd Edn. Philadelphia W.B. Saunders Co., 1994 pp. 1873-1888.
6. Mitchell DM, Mitchell DN, Collins JV, Emerson CJ. Transbronchial lung biopsy through the fiberoptic bronchoscope in the diagnosis of sarcoidosis. BMJ 1980;

- 80:679-81.
7. Mc Dougall JC, Cortesse DA. Bronchoscopic lung biopsy. In: Prakash UBS, ed. *Bronchoscopy*. New York, Raven Press, 1994: pp. 141-146.
 8. Wang KP, Johns CJ, Fuenning C, Terry PB. Flexible transbronchial needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98:298-300.
 9. Morales CF, Patefield AJ, Strollo PJ, Schenk DA. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1994; 106:709-711.
 10. Leonard C, Tormey VJ, O'Keane C, Burke CM. Bronchoscopic diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10:2722-2724.
 11. Bilaceroglou S, Perim K, Gunel O, Cagirici U, Buyuksirin M. Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54(3):217-223.
 12. Wang KP. Flexible transbronchial needle aspiration biopsy for histological specimens. *Chest* 1985; 88:860-63.
 13. Schenk PA, Champers SL, Derdak S, Komadina KH, Pickard JS, Strollo PJ et al. Comparison of the Wang 19 gauge and 22 gauge needles for mediastinal staging of lung cancer as a cost – effective alternative to surgery. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1251-1258.
 14. Midthum DE, Cortese DA. Bronchoscopic needle aspiration and biopsy In: Prakash UBS, ed. *Bronchoscopy*. New York, Raven Press, 1994: pp. 147-154.
 15. Harrow EM, Oldenburg FA, Lingenfelter MS, Smith AM. Transbronchial needle aspiration in clinical practice In: Wang KP, Metha, AC, *Flexible Bronchoscopy*, Blackwell Science Inc, Cambridge, MA, 1995; pp. 222-234.
 16. Metha AC, Meeker DP. Transbronchial needle aspiration for histology specimens. In: Wang KP, Metha AC, *Flexible Bronchoscopy*, Blackwell Science Inc, Cambridge, MA, 1995, pp. 199-205.
 17. Pauli G, Pelletier A, Bohner C, et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1984; 85:482.
 18. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A, Poletti V, Candoli P, Tinelli C, Patelli M. Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Disease* 2004; 21(2):147-51.
 19. Trisolini R, Agli L-L, Cancellieri A, Poletti V, Tinelli C, Patelli M. The value of Flexible Transbronchial Needle Aspiration in the diagnosis of Stage I Sarcoidosis. *Chest* 2003; 124:2126-2130.
 20. Centikaya E, Yildiz P, Altin S, Yilmaz V. Diagnostic value of transbronchial needle aspiration in intrathoracic lymphadenopathy. *Chest* 2004; 125(2):527-31.
 21. Sharafkhaneh A, Baaklini W, Gorin AB, Green L. Yield of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lesions. *Chest* 2003; 124(6):2131-4.

Επίπεδα λεπτίνης και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με υπνοαπνοϊκό σύνδρομο

Π. Οικονομίδης,
Π. Μπακάκος,
Π. Κυθρεώτης,
Ι. Νικολόπουλος,
Α. Ρασιδάκης

Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Γ.Ν.Ν.Θ.Α “Η Σωτηρία”

Λέξεις κλειδιά: ΥΑΣ, παχυσαρκία, λεπτίνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΥΑΣ) χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΥΑΣ είναι παχύσαρκοι. Η λεπτίνη, μια ορμόνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα, παίζει ρυθμιστικό ρόλο για το σωματικό βάρος. Αυξημένα επίπεδα λεπτίνης παρατηρούνται σε παχύσαρκους ασθενείς με ΥΑΣ. Σκοπός της μελέτης είναι να περιγράψουμε τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και να εξετάσουμε τη σχέση μεταξύ επιπέδων λεπτίνης στο αίμα και βαρύτητας του ΥΑΣ σε μια ομάδα παχύσαρκων ασθενών με ΥΑΣ. Είκοσιοκτώ ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΥΑΣ υποβλήθηκαν σε πολυ-υπνογραφική μελέτη ύπνου και έγινε μέτρηση των ανθρωπομετρικών τους χαρακτηριστικών και των επιπέδων λεπτίνης στο αίμα. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του ύπνο-απνοϊκού δείκτη (ΥΑΔ) με κανένα από τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Η μέση τιμή της λεπτίνης στον ορό ήταν 42,05ng/ml (\pm SD: 28,32). Δεν βρέθηκε συσχέτιση της λεπτίνης με τον ΥΑΔ, ακόμη και όταν αυτή προσαρμόστηκε στο ποσοστό της μάζας λίπους, ούτε με τη χρονική διάρκεια ύπνου με κορεσμό οξυγόνου <90% ή τη χαμηλότερη τιμή κορεσμού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αντίθετα, παρατηρήθηκε συσχέτιση των τιμών της λεπτίνης με το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και την περίμετρο της κοιλιάς. Οι τιμές της λεπτίνης ορού σε ασθενείς με ΥΑΣ δεν σχετίζονται με τη βαρύτητα του συνδρόμου όπως αυτή εκφράζεται με τον ΥΑΔ. *Πνεύμων 2006, 19(2):124-130.*

Αλληλογραφία:
Αντώνης Ρασιδάκης,
Αν. Καθηγητής Πνευμονολογίας,
Διευθυντής ΜΕΘ/ΚΑΑ
Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα
Τηλ: 210-7770210
Φαξ: 210- 7770210
e-mail: rasid@ath.forthnet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας/υπόπνοιας στον ύπνο (ΥΑΣ) χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου που οδηγούν σε αποκορεσμούς της αιμοσφαιρίνης και διαταραχές του ύπνου¹. Η επίπτωση του συνδρόμου στους ενήλικες ανέρχεται σε 2-4%². Το σύνδρομο σχετίζεται

με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις^{3,4}. Έχει υποστηριχθεί ότι η νοσηρότητα που σχετίζεται με το ΥΑΣ οφείλεται επίσης στην παχυσαρκία. Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΥΑΣ και περισσότεροι από 50% των ασθενών που πάσχουν από ΥΑΣ είναι παχύσαρκοι⁵. Επιπρόσθετα οι ασθενείς αυτοί δυσκολεύονται να χάσουν βάρος και παρουσιάζουν μια τάση αύξησης του σωματικού τους βάρους σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΥΑΣ⁶. Οι μηχανισμοί της παχυσαρκίας σε ασθενείς με ΥΑΣ δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η λεπτίνη, μια ορμόνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα, παίζει ρυθμιστικό ρόλο για το σωματικό βάρος ελέγχοντας την όρεξη και την κατανάλωση ενέργειας^{7,8}. Ακόμη επηρεάζει νευρο-ενδοκρινικούς μηχανισμούς και ρυθμίζει τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση⁹. Οι περισσότεροι παχύσαρκοι έχουν υψηλές τιμές λεπτίνης στον ορό και οι τιμές της λεπτίνης αυξάνονται εκθετικά με την αύξηση της σωματικής μάζας λίπους. Πιστεύεται ότι η παχυσαρκία στα άτομα αυτά σχετίζεται με μια μορφή ανθεκτικότητας που αναπτύσσεται στη δράση της λεπτίνης¹⁰. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αυξημένες τιμές λεπτίνης που παρατηρούνται σε παχύσαρκους ασθενείς με ΥΑΣ μειώνονται με την εφαρμογή συνεχόμενης θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP)¹¹.

Η σχέση μεταξύ του ΥΑΣ, των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και των τιμών της λεπτίνης στο αίμα αποτελεί αντικείμενο σύγχρονης έρευνας αλλά δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί^{11,12}. Κάποιες μελέτες προσπάθησαν να συσχετίσουν τη λεπτίνη με τη βαρύτητα του ΥΑΣ^{12,13}.

Σε αυτή τη μελέτη σκοπός μας είναι να περιγράψουμε τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και να εξετάσουμε την πιθανή σχέση μεταξύ των τιμών της λεπτίνης και της βαρύτητας του ΥΑΣ σε μια ομάδα παχύσαρκων ενηλίκων ασθενών με ΥΑΣ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Σχεδιασμός μελέτης και ασθενείς

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ενημερώθηκαν γραπτώς και έδωσαν τη συγκατάθεση τους. Η ομάδα μελέτης περιελάμβανε 28 ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΥΑΣ (24 άνδρες και 4 γυναίκες). Οι ασθενείς επισκεφθήκαν το εργαστήριο μελέτης ύπνου της

κλινικής μας για πιθανό ΥΑΣ από το Φεβρουάριο έως τον Ιούνιο 2003. Ήταν όλοι μη καπνιστές ή πρώην καπνιστές χωρίς ιστορικό θυρεοειδικής νόσου, με επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών εντός φυσιολογικών ορίων και φυσιολογικό λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού. Η μέση ηλικία των ασθενών (\pm ΣΑ) ήταν $55,1 \pm 12,9$ έτη (από 34-79 ετών).

Μέθοδος της μελέτης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολονύκτια πολυπνογραφική μελέτη στο εργαστήριο μας με το πολυσωματογραφικό σύστημα Alice 4 Healthdyne; Respironics: Pittsburgh, PA. Για την καταγραφή χρησιμοποιήθηκαν δυο απαγωγές ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, υπογένιο ηλεκτρομυογράφημα και συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Οι κινήσεις των κάτω άκρων ανιχνεύτηκαν με πρόσθιο κνημιαίο ηλεκτρομυογράφημα και οι ήχοι κατά τη διάρκεια της αναπνοής καταγράφηκαν μέσω μικροφώνου που τοποθετήθηκε στο ύψος της σφαγίτιδας. Η καταγραφή της ροής του αέρα πραγματοποιήθηκε μέσω συνδυασμένων στοματορρινικών ανιχνευτών θερμοκρασίας και οι κινήσεις του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος καταγράφηκαν με επαγωγική πληθυσμογραφία. Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης στο αρτηριακό αίμα μετρήθηκε με παλμική οξυμετρία. Τα στάδια του ύπνου καθορίστηκαν από δύο έμπειρους γιατρούς σύμφωνα με τα καθιερωμένα κριτήρια¹⁴. Το ΥΑΣ ορίστηκε σύμφωνα με τα γνωστά κριτήρια¹². Ως υπόπνοια ορίστηκε η μεγαλύτερη του 50% μείωση της ροής αέρα (σε σύγκριση με την ροή αέρα σε ηρεμία σε εγρήγορση) για χρόνο τουλάχιστον 10 δευτερολέπτων, ακολουθούμενη είτε από αποκορεσμό >4% ή από επεισόδιο αφύπνισης. Ο συνολικός αριθμός των απνοιών και των υποπνοιών διαιρέθηκε με την ολική διάρκεια του ύπνου για να υπολογιστεί ο υποαπνοϊκός δείκτης (ΥΑΔ). Αν ο ΥΑΔ ήταν > από 10/ώρα ο ασθενής έπασχε από ΥΑΣ. Όσον αφορά στη βαρύτητα του συνδρόμου, αυτό θεωρήθηκε ήπιο όταν ο ΥΑΔ ήταν >10 και ≤ 20 , μέτριο όταν $20 < \text{ΥΑΔ} \leq 40$ και σοβαρό όταν $\text{ΥΑΔ} > 40$.

Οι αιμοληψίες των ασθενών πραγματοποιήθηκαν στις 08:00 το πρωί σε νηστεία. Τα δείγματα του αίματος στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν και το πλάσμα διαχωρίστηκε και αποθηκεύτηκε στην κατάψυξη μέχρι να γίνουν οι μετρήσεις.

Οι τιμές της λεπτίνης μετρήθηκαν με ανοσοραδιομετρική μέθοδο (Human Leptin IRMA, Diagnostic Systems Laboratories Inc, Texas, USA) και οι T₃ και T₄ με ραδιοανοσολογική μέθοδο (T3{¹²⁵I} RIA kit, Institute of Isotopes Co, Ltd, Budapest, T4 Totale RIA, Medicorp Inc, Montreal, Canada). Η TSH μετρήθηκε με ανοσοραδιομετρική μέθοδο (TSH IRMA, Medicorp Inc, Montreal, Canada).

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά προσδιορίστηκαν με τις ισχύουσες διαδικασίες. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε από το σωματικό βάρος (ΣΒ) και ύψος (Υ) σύμφωνα με τη σχέση $\Delta\text{ΜΣ} = \Sigma\text{Β} \text{ (σε κιλά)}/\text{Υ}^2 \text{ (σε μέτρα)}$. Με βάση το ΔΜΣ οι ασθενείς εντάχθηκαν στις παρακάτω κατηγορίες: κατηγορία 0: $20 < \Delta\text{ΜΣ} \leq 25$, κατηγορία I: $25 < \Delta\text{ΜΣ} \leq 30$, κατηγορία II: $30 < \Delta\text{ΜΣ} \leq 35$, κατηγορία III: $35 < \Delta\text{ΜΣ} = 40$, κατηγορία IV: $\Delta\text{ΜΣ} > 40$ ¹⁵. Η μάζα λίπους % μετρήθηκε με ειδικό μετρητή (Bioelectric impedance analysis BIA-101S System RJL systems, Mt Clemens MI).

Το ύψος προσδιορίστηκε με απόκλιση 0,5 εκατοστά με αναστημόμετρο τοίχου σε όρθιους ασθενείς χωρίς παπούτσια. Οι περιμέτροι λαιμού και κοιλιάς μετρήθηκαν με τη βοήθεια μεζούρας. Ο λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού πραγματοποιήθηκε με το σπιδρόμετρο Spiro 232 (Morgan Medical Ltd, Kent, England). Οι παράμετροι του λειτουργικού ελέγχου εκφράστηκαν με το επί τοις εκατό της προβλεπόμενης τιμής.

Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των ομάδων έγινε με τη βοήθεια της δοκιμασίας Mann-Whitney U για μη παραμετρικές μεταβλητές. Η συσχέτιση μεταξύ των τιμών της λεπτίνης στο αίμα και άλλων παραμέτρων εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία Spearman rank correlation test. Η σημαντικότητα προσδιορίστηκε με $p < 0,05$. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο S.P.S.S. (SPSS Inc: Chicago IL).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελέτη ύπνου

Τα αποτελέσματα των πολυπνογραφικών μελετών στους ασθενείς έδειξαν ότι 2 από αυτούς (7,1%) είχαν $10 < \text{ΥΑΔ} \leq 20$, 2 ασθενείς (7,1%) είχαν $20 < \text{ΥΑΔ} \leq 40$

και 24 ασθενείς (85,7%) είχαν $\text{ΥΑΔ} > 40$. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και ΥΑΔ.

Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Τα δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών απεικονίζονται στον Πίνακα 1. Η μέση τιμή ($\pm \Sigma\text{Α}$) του βάρους ήταν 111,4 κιλά²⁰, του ύψους 171,6 εκατοστά^{8,5} και του ΔΜΣ 37,5^{4,8}. Χρησιμοποιώντας την κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας που αναφέρθηκε παραπάνω σε συνάρτηση με τον ΔΜΣ, κανένας ασθενής δεν κατατάσσόταν στην κατηγορία 0 και I, 9 ασθενείς (32%) ανήκαν στην κατηγορία II, 12 ασθενείς (43%) στην κατηγορία III, και 7 ασθενείς (25%) στην κατηγορία IV. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ του ΥΑΔ και των ανθρωπομετρικών παραμέτρων που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ειδικότερα, δεν βρέθηκε συσχέτιση του ΥΑΔ με την περίμετρο του λαιμού ($p=0,382$, $r=0,172$) ούτε με την περίμετρο της κοιλιάς ($p=0,198$, $r=0,251$).

Επίπεδα λεπτίνης στο αίμα

Η μέση τιμή των επιπέδων της λεπτίνης στο αίμα ($\pm \Sigma\text{Α}$) ήταν 42,05ng/ml ($\pm 28,32$). Θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των τιμών της λεπτίνης στο αίμα και του ΔΜΣ ($p=0,034$, $r=0,402$). Οι τιμές της λεπτίνης δεν συσχετιζόνταν με τη βαρύτητα του ΥΑΣ, όπως αυτή εκφράζεται με τον ΥΑΔ ($p=0,179$, $r=0,261$). Ακόμη και

Πίνακας 1.

	ΥΑΣ (n = 28)
Ηλικία (έτη)	55.1±12.9
Φύλο (Α/Θ)	24/4
Ύψος (m)	171.6±8.5
Βάρος (Kg)	111.4±20
ΔΜΣ (Kg/m ²)	37.5±4.8
Περίμετρος Λαιμού (cm)	45.5 ±4
Περίμετρος Κοιλιάς (cm)	124.5±11.4
Μάζα λίπους (%)	35.3±5.9
Λεπτίνη (ng/ml)	42.05±28.32
ΥΑΔ	63.9±21.7
Ελάχιστος Κορεσμός (%)	75.4±8.6
Διάρκεια ύπνου με κορεσμό <90% (min)	69.8±68.4
FEV ₁ /FVC	81.6±4
FEV ₁	94±12.5

Όλες οι παράμετροι εκφράζονται ως μέση τιμή ±ΣΑ

όταν αυτές προσαρμόστηκαν στη μάζα λίπους (εκφραζόμενες ως λόγος λεπτίνη/μάζα λίπους) δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με τον ΥΑΔ ($p=0,234$, $r=0,232$). Θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των τιμών της λεπτίνης ορού με την περιμέτρο της κοιλιάς ($p=0,004$, $r=0,522$). Ωστόσο δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση των επιπέδων της λεπτίνης με τη διάρκεια του ύπνου με κορεσμό $<90\%$ ($p=0,748$, $r=0,064$), και με τον χαμηλότερο αρτηριακό κορεσμό κατά τη διάρκεια του ύπνου ($p=0,706$, $r=-0,074$).

Ακόμη και όταν εξετάσαμε ξεχωριστά την υποομάδα των ασθενών με σοβαρό ΥΑΣ δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών ή των παραμέτρων που σχετίζονται με τον ύπνο. Η λεπτίνη, προσαρμοσμένη στη μάζα λίπους εξακολουθούσε να συσχετίζεται μόνο με το δείκτη μάζας σώματος ($p=0,04$, $r=0,423$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή τη μελέτη περιγράψαμε τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ερευνήσαμε τη σχέση μεταξύ των τιμών της λεπτίνης στο αίμα και της βαρύτητας του συνδρόμου σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΥΑΣ.

Δεν βρέθηκε συσχέτιση της βαρύτητας του ΥΑΣ (όπως αυτή εκφράζεται από τον ΥΑΔ) με τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους της παχυσαρκίας σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΥΑΣ. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε συσχέτιση του ΥΑΔ και των ανθρωπομετρικών παραμέτρων της παχυσαρκίας σε ασθενείς με ΥΑΣ, και μάλιστα το ποσοστό του κοιλιακού λίπους βρέθηκε να έχει ιδιαίτερη σημασία για την εμφάνιση του συνδρόμου¹². Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι ο ΔΜΣ είναι επιβαρυντικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΥΑΣ, τη στιγμή που άλλες υποστηρίζουν ότι η κεντρική παχυσαρκία που εκφράζεται με τον λόγο περιμέτρους μέσης προς την περιμέτρο του γοφού είναι καλύτερος δείκτης για την εμφάνιση ΥΑΣ από τον ΔΜΣ^{10,12,16}.

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα και ρυθμίζει το σωματικό βάρος ελέγχοντας την όρεξη και την κατανάλωση ενέργειας¹⁷. Η δράση της λεπτίνης γίνεται με δέσμευση της σε ειδικούς υποδοχείς του υποθάλαμου τροποποιώντας την έκφραση νευροπεπτιδίων που ρυθμίζουν τη νευροενδοκρινική λειτουργία, την πρόσληψη και την κατανάλωση ενέρ-

γιας¹⁰. Οι τιμές της λεπτίνης αυξάνουν εκθετικά με την αύξηση της μάζας λίπους και τα περισσότερα παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα¹⁸. Αυτό είναι ενδεικτικό μιας κατάστασης ανθεκτικότητας στη λεπτίνη. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, βρέθηκε ότι η λεπτίνη προλαμβάνει την αναπνευστική καταστολή σε παχυσαρκία και η έλλειψη λεπτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή η απουσία δράσης της μπορεί να προκαλέσει υποαερισμό και σύνδρομο Pickwick σε παχύσαρκους ασθενείς¹⁹.

Στη μελέτη μας βρήκαμε σημαντική συσχέτιση των τιμών της λεπτίνης με τον ΔΜΣ και αυτό είναι συμβατό με αποτελέσματα και άλλων μελετών^{11,12}. Βρέθηκε επίσης συσχέτιση των επιπέδων της λεπτίνης με την περιμέτρο του κοιλιακού τοιχώματος. Έχει υποστηριχθεί ότι η λεπτίνη συνδέεται αιτιολογικά με το ΥΑΣ²⁰. Ωστόσο δεν βρήκαμε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της και του ΥΑΔ (ακόμη και όταν τα επίπεδά της προσαρμόστηκαν στη μάζα λίπους) ούτε με άλλες παραμέτρους σχετιζόμενες με τον ύπνο, όπως τη χρονική διάρκεια του ύπνου με κορεσμό $<90\%$, και τον χαμηλότερο κορεσμό αρτηριακού αίματος κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σ' αυτό το σημείο υπάρχει διχογνωμία, καθότι κάποιιοι ερευνητές υποστηρίζουν την ύπαρξη συσχέτισης λεπτίνης και ΥΑΣ ενώ άλλοι το εντελώς αντίθετο. Ίσως αυτό μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές που χαρακτηρίζουν τις ομάδες μελέτης. Μια σειρά από παράγοντες όπως το φύλο, το σωματικό βάρος, η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και ειδικές φαρμακευτικές αγωγές επηρεάζουν τα επίπεδα της λεπτίνης^{7,21}. Όλα τα άτομα που περιλαμβάνονται στη μελέτη μας έχουν μεγαλύτερο ΔΜΣ και πιο σοβαρό ΥΑΣ όπως εκφράζεται από τον ΥΑΔ (85% των ασθενών μας είχαν ΥΑΔ >40), σε σύγκριση με τις ομάδες ασθενών των άλλων μελετών^{12,13}. Είναι πιθανό η λεπτίνη να σχετίζεται με τη βαρύτητα του ΥΑΣ σε ασθενείς με ήπιο ή μέτριο σύνδρομο, ενώ σε βαρύτερο ΥΑΣ άλλοι παράγοντες μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεση της παχυσαρκίας. Κάτι τέτοιο δεν θα ήταν εμφανές στη μελέτη μας καθότι μόνο 4 ασθενείς είχαν ήπιο-μέτριο ΥΑΣ. Επιπρόσθετα όλοι οι ασθενείς μας είχαν φυσιολογικό λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού. Αυτό είναι ενδεικτικό απουσίας συνυπάρχουσας αναπνευστικής νόσου, καθώς είναι γνωστό ότι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια επηρεάζει τα επίπεδα της λεπτίνης είτε από μόνη της είτε σε συνδυασμό με τη

βρογχοδιασταλτική θεραπεία²². Επίσης οι ασθενείς μας είχαν φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία, που αποτελεί έναν άλλο σημαντικό παράγοντα για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υφίσταται μια αλληλοεπίδραση του συστήματος της λεπτίνης και των θυρεοειδικών ορμονών. Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς μπορεί να επηρεάσει τις τιμές της λεπτίνης στο αίμα χωρίς επίδραση στο σωματικό βάρος ή τη σύσταση του²³. Είναι επίσης γνωστό ότι ο υποθυρεοειδισμός, που συχνά υποδιαγιγνώσκεται, σχετίζεται με το ΥΑΣ. Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς είτε δεν αποκλείστηκε είτε δεν εκτιμήθηκε σε άλλες μελέτες δίνοντας έτσι πιθανώς λανθασμένα αποτελέσματα. Όλοι οι ασθενείς στη μελέτη μας ήταν ευθυρεοειδικοί. Τέλος, είναι πολύ πιθανό να υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί εκτός της μάζας λίπους που συμβάλλουν στην αύξηση των τιμών της λεπτίνης σε ασθενείς με ΥΑΣ. Αυτό επιβεβαιώνεται από τη μείωση των επιπέδων της λεπτίνης μετά από θεραπεία με ρινικό CPAP χωρίς να παρατηρείται ταυτόχρονη αλλαγή στα ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά²⁴.

Η απουσία σχέσης μεταξύ ΥΑΔ και λεπτίνης μπορεί εναλλακτικά να αποδοθεί στο γεγονός ότι ο ΥΑΔ ίσως δεν είναι η καλύτερη παράμετρος για την εκτίμηση της βαρύτητας του ΥΑΣ από όλες τις απόψεις. Αυτό ενισχύεται και από την ασθενή συσχέτιση μεταξύ του ΥΑΔ και της ημερήσιας δραστηριότητας του ασθενούς ή της ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Η ερώτηση κατά πόσον η βαρύτητα του ΥΑΣ σχετίζεται με τη λεπτίνη παραμένει ακόμη αναπάντητη. Φαίνεται πιθανό ότι άλλοι μηχανισμοί ξεχωριστά από τη λεπτίνη μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη του ΥΑΣ. Για παράδειγμα, η γκρελίνη, μια ορμόνη που ανακαλύφθηκε επίσης πρόσφατα, ασκεί σημαντική δράση στην όρεξη, στο σωματικό βάρος και τη σύσταση του, και έχει αναφερθεί ότι είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΥΑΣ²⁴. Ωστόσο η παρουσία συσχέτισης μεταξύ των τιμών της λεπτίνης και της περιμέτρου της κοιλιάς, που είναι συνήθως αυξημένη σε ασθενείς με ΥΑΣ, υποδεικνύει την πολυπλοκότη-

τα των σχέσεων μεταξύ λεπτίνης, παχυσαρκίας και ΥΑΣ. Έχει επίσης υποστηριχθεί η υπόθεση ότι η δράση της λεπτίνης στο αίμα ίσως καθορίζει τον τύπο της παχυσαρκίας (κεντρική ή περιφερική) ή την περιοχή της εναπόθεσης λίπους (ανώτεροι αεραγωγοί ή κοιλιακή χώρα). Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η λεπτίνη δεν σχετίζεται μόνον με την εναπόθεση λίπους στους ανώτερους αεραγωγούς, όπως υποστηρίζεται από άλλες μελέτες, αλλά και στην κοιλιακή χώρα¹².

Στη μελέτη μας υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί. Ένας από αυτούς είναι ότι δεν καθορίσαμε τον λόγο περιμέτρος μέσης προς περιμέτρο γοφού που θεωρείται ισχυρότερος επιβαρυντικός παράγοντας για το ΥΑΣ σε σύγκριση με τον ΔΜΣ¹⁶. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι στους ασθενείς μας δεν μελετήθηκε η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ή/και καρδιαγγειακής νόσου. Όπως είναι γνωστό, η αρτηριακή υπέρταση επηρεάζει τα επίπεδα της λεπτίνης¹⁶. Επίσης πιστεύουμε ότι επειδή οι ασθενείς της μελέτης μας είχαν μεγαλύτερο ΔΜΣ και βαρύτερο ΥΑΣ σε σύγκριση με αυτούς άλλων μελετών, ίσως αυτό είχε ως επακόλουθο τον επηρεασμό των αποτελεσμάτων μας.

Όμως παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς πιστεύουμε ότι τα αποτελέσματά μας είναι ενδιαφέροντα όσον αφορά στον πιθανό ρόλο της λεπτίνης στην παθογένεση της παχυσαρκίας σε ασθενείς με ΥΑΣ. Παρότι βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των τιμών της λεπτίνης στο αίμα με τον ΔΜΣ και την περιμέτρο της κοιλιάς, δεν μπορούσαμε να επιβεβαιώσουμε την αναφερόμενη από άλλες μελέτες συσχέτιση της λεπτίνης με τον ΥΑΔ, ως δείκτη βαρύτητας του ΥΑΣ. Αυτό υποδηλώνει ότι είτε ο ΥΑΔ δεν αντανάκλα τη βαρύτητα του ΥΑΣ από όλες τις απόψεις του συνδρόμου είτε ότι άλλοι μηχανισμοί, διαφορετικοί από τη λεπτίνη παίζουν ρόλο στην παθογένεση της παχυσαρκίας στο ΥΑΣ.

Περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για να αποσαφηνίσουν το ρόλο αυτής της ορμόνης στο ΥΑΣ καθώς και τη σχέση της με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών.

SUMMARY

Leptin levels and anthropometric characteristics of patients with obstructive sleep apnea syndrome

P. Oikonomides, P. Bakakos, P. Kithreotis, J. Niklopoulos, A. Rassidakis

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by repeated episodes of upper airway obstruction during sleep. Most subjects with OSAS are obese. Leptin, a hormone produced by adipocytes, plays a regulatory role on body weight. Increased leptin levels occur in obese patients with OSAS. Our objective was to determine the anthropometric characteristics and examine the relationship between circulating leptin levels and sleep-related breathing disorders in a group of obese patients with OSAS. Twenty-eight patients with confirmed OSAS underwent overnight polysomnography; in addition, anthropometric measurements were performed and serum leptin levels were determined. No correlation was detected between AHI and any of the examined anthropometric characteristics. The mean levels of circulating leptin (\pm SD) were 15.5 ng/mL (\pm 11.9). Serum leptin levels did not correlate with AHI, even when adjusted for fat mass. Moreover, no correlations between leptin levels and sleep time with oxygen saturation $<$ 90%, or lowest level of oxygen saturation during sleep were found. Serum leptin levels correlated with BMI and abdomen circumference. Circulating leptin levels and anthropometric measures in subjects with OSAS are not related to the severity of sleep apnea, as assessed by AHI or other sleep-disorder parameters, such as sleep time with oxygen desaturation $<$ 90% and lowest level of oxygen saturation during sleep. *Pneumon* 2006, 19(2):124-130.

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome, obese, serum leptin

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In Kryger MH, Roth T, Dement WC ed. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, PA: W.B. Saunders 1994; 667-677.
- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235.
- American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association. Statement on health outcomes research in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:335-341.
- Gibson GJ. Public health aspects of obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1998; 53:408-409.
- Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994; 154:1705-1711.
- Phillips BG, Hisel TM, Kato M, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1999; 17:1297-1300.
- Considine RV, Sinha MK, Ilenian KL et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-295.
- Maffei M, Ilalaa JE, Ravussin E et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995; 1:1155-1161.
- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130:671-680.
- Marik PE. Leptin obesity and obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:569-570.
- Ip MS, Lam KS, Ho C-M, Tsang KW, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:580-586.
- Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, et al. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 122:829-839.
- Ozturk L, Unal M, Tamer L, Celikoglu F. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:538-540.
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 86:293-296.
- Bray GA. Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:4883-4943.
- Grunstein RR, Wilcox I, Yang TS, et al. Snoring and

- sleep apnea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17:533-540.
17. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-742.
 18. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40:1371-1379.
 19. O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1477-1484.
 20. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP et al. Leptin obesity and respiratory function. *Respir Physiol* 2000; 119:163-170.
 21. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:453-459.
 22. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, et al. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1239-1245.
 23. Widjaja A, Lill C, Radamm C, Otting G, et al. Serum leptin levels are not altered in thyroid dysfunction in humans. In Blum WF, Kiess W, Rascher W. Ed 'Leptin the voice of adipose tissue'. Heidelberg-Leipzig; Johann Ambrosius Barth Verlag (Edition J&J); 1997.
 24. Harsch IA, Konturec PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22:251-257.

Αναπνευστική παύση σε ασθενή με σοβαρή υποκαλιαιμία και νεφρική σωληναριακή οξέωση

Δ. Ξυδάκης¹,
Α. Πατρωνίδου²,
Ε. Κληρονόμος²,
Α. Γερμανάκης²,
Μ. Σφακιανάκη²,
Ε. Βολανάκη¹,
Α. Γαλατσάνος²

¹Ειδικευόμενοι Παθολογίας, ²Παθολόγος, Παθολογική Κλινική, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Αγίου Νικολάου, Ηράκλειο, Κρήτη

Λέξεις-κλειδιά: αναπνευστική παύση, μεταβολική οξέωση, νεφρική σωληναριακή οξέωση, υποκαλιαιμία

Αλληλογραφία:
Ξυδάκης Δημήτρης
Κονδυλάκη 26
71305
Ηράκλειο Κρήτη
Τηλ 2810250986
e-mail: dxydakis@her.forthnet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς 39 ετών, που διακομίστηκε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με παραπληγία πρόσφατης εμφάνισης. Κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης, η ασθενής παρουσίασε αναπνευστική παύση και τέθηκε σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε βαριά υποκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση και τελικά οδήγησε στη διάγνωση της νεφρικής σωληναριακής οξέωσης τύπου I. Η ασθενής, μετά από χορήγηση καλίου και διττανθρακικών παρουσίασε σημαντική βελτίωση. Η αναπνευστική παύση αποτελεί σπάνια εκδήλωση νεφρικής σωληναριακής οξέωσης τύπου I αλλά έχει άριστη πρόγνωση αν διαγνωσθεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. *Πνεύμων 2006, 19(2):137-140.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αίτια της υποκαλιαιμίας μπορούν να αποδοθούν σε: α) μειωμένη εξωγενή πρόσληψη, β) ανακατανομή του καλίου μεταξύ ενδο- και εξωκυττάριου χώρου, γ) αυξημένη αποβολή του μέσω των νεφρών, του γαστρεντερικού σωλήνα ή του δέρματος.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υποκαλιαιμίας ποικίλουν μεταξύ των ασθενών και η σοβαρότητα τους εξαρτάται από τον βαθμό της υποκαλιαιμίας. Συνήθως είναι μη ειδικές, ενώ σε σοβαρή υποκαλιαιμία μπορούν να διαπιστωθούν εκδηλώσεις από τους μύες όπως αδυναμία και παράλυση. Συνήθως προσβάλλονται οι μύες των κάτω άκρων, του κορμού και των άνω άκρων που μπορεί να φτάσουν έως παράλυση των αναπνευστικών μυών με επακόλουθη αναπνευστική ανεπάρκεια¹.

Παρουσιάζουμε την περίπτωση μιας γυναίκας που υπέστη αναπνευστική παύση λόγω σοβαρής υποκαλιαιμίας οφειλόμενη σε νεφρική σωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ) τύπου I.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα 39 ετών από τη Βουλγαρία, διακομίστηκε στο ΤΕΠ, με παρα-

πληγία η οποία είχε εξελιχθεί εντός χρονικού διαστήματος δυο ωρών. Μια εβδομάδα προ της εισαγωγής της, αναφέρεται γενικευμένη μυϊκή αδυναμία που είχε αποδοθεί σε έντονη σωματική άσκηση. Το ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς ήταν ελεύθερο.

Στο οικογενειακό ιστορικό αναφέρθηκε ότι ο αδελφός της απεβίωσε από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο με προηγηθείσα παραπληγία και ο πατέρας της επίσης απεβίωσε από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

Στην αντικειμενική εξέταση, η ασθενής είχε καλό επίπεδο επικοινωνίας, απύρετη, αιμοδυναμικά σταθερή (ΑΠ 136/82 mmHg, συχνότητα 89/min), με αναπνευστική δυσχέρεια. Δεν υπήρχαν ιδιαίτερα ευρήματα από την κλινική εξέταση του θώρακα και της κοιλιάς. Η ασθενής ήταν παραπληγική, με τενόντια αντανακλαστικά καταργημένα. Η λοιπή κλινική εξέταση του ΚΝΣ ήταν χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης στο ΤΕΠ, η ασθενής παρουσίασε αναπνευστική παύση. Διασωληνώθηκε και εισήχθη στη ΜΕΘ όπου ετέθη σε μηχανικό αερισμό.

Τα κυριότερα εργαστηριακά ευρήματα ήταν: Na: 142 mEq/L, K: 1,4 mEq/L, Ca: 9,4 mg/dl, P: 3,1 mg/dl, Ουρία: 27 mg/dl, Κρεατινίνη: 0,70 mg/dl, Mg: 1,8 mEq/L, Cl: 121 mEq/L, Γλυκόζη: 145 mg/dl, ALT: 27 UI/L, AST: 33 UI/L, CPK: 67 U/L, LDH: 128 U/L, CRP: 0,6 mg/dl. Από τη Γενική Αίματος: WBC: 10.200 μ /L, Hb: 15,3 gr/dl, PLT: 269.000/mm³, TKE: 18 mm/h. Το pH των ούρων ήταν 6,7. Το κάλιο σε συλλογή ούρων 24ωρου ήταν 44 mEq/24h, παρά τη σοβαρή υποκαλιαιμία.

Η ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος έδειξε: pH: 7,24, pCO₂: 23 mmHg, pO₂: 90 mmHg, Κορεσμός O₂: 96%, HCO₃⁻: 9 mmol/l, ABE: -16 mmol/L. Χάσμα Ανιόντων [Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)]: 12 mmol/L. Η ακτινογραφία θώρακος που έγινε κατά την εισαγωγή ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Με βάση το φυσιολογικό χάσμα ανιόντων, τη μεταβολική οξέωση και το δυσανάλογα ψηλό pH ούρων για την οξέωση αυτή, ετέθη η διάγνωση της Νεφρικής Σωληναριακής Οξέωσης τύπου I^{2,3} και η μυϊκή αδυναμία που εξελίχθηκε σε αναπνευστική παύση, αποδόθηκε στη σοβαρή υποκαλιαιμία. Ο εργαστηριακός έλεγχος (Ανοσοφαιρίνες, ANA, ANCA, anti-DNA, C₃, C₄, anti-Ro/SS-A, anti-Ro/SS-B, Ρευματοειδής Παράγοντας, Na⁺ ούρων, HbsAg, anti-HCV, TSH, FT3, FT4) που έγινε

για να διερευνηθεί το αίτιο της ΝΣΟ απέβη αρνητικός.

Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με ενδοφλέβια χορήγηση καλίου και διττανθρακικών (1,5 mmol/Kg/24h). Διαπιστώθηκε γρήγορη βελτίωση της κλινικής κατάστασης και της κινητικότητας της ασθενούς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νεφρική σωληναριακή οξέωση περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων στα οποία παρατηρούνται διαταραχές της επαναρρόφησης των διηθουμένων διττανθρακικών ή της έκκρισης H⁺ ή και των δυο, που λαμβάνει χώρα στα ουροφόρα σωληνάκια. Οι παραπάνω διαταραχές οδηγούν σε μεταβολική οξέωση που λόγω του παθογενετικού αιτίου της, χαρακτηρίζεται ως Νεφρική Σωληναριακή Οξέωση. Με βάση το ανατομικό τμήμα του σωληναρίου που ανεπαρκεί, διακρίνονται τέσσερις τύποι σωληναριακής οξέωσης: Τύπου I, άπω σωληνάριο, τύπου II εγγύς σωληνάριο, τύπου III συνδυασμός τύπου I και II και τύπου IV άπω σωληνάριο, χαρακτηρίζεται από διαταραχή απέκκρισης H⁺ και υπερκαλιαιμία, λόγω έλλειψης αλδοστερόνης ή αντίστασης στη δράση της⁴.

Η ΝΣΟ τύπου I χαρακτηρίζεται από τη διαταραχή της έκκρισης H⁺ στα άπω και στα αθροιστικά σωληνάκια (μειωμένη οξינוποίηση ούρων) με συνέπεια την αδυναμία αποβολής του καθημερινού φορτίου οξέος και τελικό αποτέλεσμα μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων στο πλάσμα. Το συνολικό ποσό των H⁺ που απεκκρίνεται στα ούρα είναι μικρότερο από το φορτίο των οξέων που παράγεται καθημερινά, με συνέπεια τη συνεχή κατακράτηση H⁺ που οδηγεί τελικά σε μείωση της συγκέντρωσης HCO₃⁻ στο πλάσμα. Συνυπάρχει και απώλεια HCO₃⁻ λόγω αυξημένου pH των ούρων, παρά το ότι ο μηχανισμός επαναρρόφησης τους στα εγγύς σωληνάκια είναι φυσιολογικός. Η μειωμένη οξינוποίηση έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απέκκριση NH₃ και τιτλοποιημένης οξύτητας (H₂PO₄). Η διαταραχή αυτή στην απέκκριση της NH₄⁺ είναι δευτεροπαθής συνέπεια της μειωμένης έκκρισης H⁺⁴.

Η ΝΣΟ τύπου I μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα των παρακάτω διαταραχών: Διαταραχή της λειτουργίας των αντλιών H⁺ (H⁺-K⁺ ΑΤΡαση) ή αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης των άπω σωληναρίων με αποτέλεσμα τη διαφυγή H⁺ ή μειωμένη επαναρρόφηση

Na⁺ στα άπω σωληνάκια που μειώνει τη διαφορά δυναμικού στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια δυσχεραίνοντας την έκκριση H⁺.

Η υποκαλιαιμία στη ΝΣΟ τύπου Ι οφείλεται στο γεγονός ότι με την αδυναμία των άπω σωληναρίων να οξινοποιήσουν τα ούρα, η επαναρρόφιση του Na⁺ γίνεται με ανταλλαγή K⁺. Στους ασθενείς αυτούς υπάρχει σωληναριακή διαταραχή στη μεταφορά του K⁺ και του H⁺, σε αντίθεση με το NaCl που μεταφέρεται φυσιολογικά.

Η χρόνια οξέωση μειώνει την επαναρρόφιση του ασβεστίου στα σωληνάκια, που προκαλεί νεφρική υπερασβεστιουρία και ήπιας μορφής δευτεροπαθή υπεραπαρathyροειδισμό. Η υπερασβεστιουρία, το αλκαλικό pH των ούρων αλλά και η μειωμένη απέκκριση κιτρικών στα ούρα (που φυσιολογικά δεσμεύουν το Ca), προκαλούν το σχηματισμό λίθων φωσφορικού ασβεστίου και νεφρασβέσωση.

Στην περίπτωση μας, η σοβαρή υποκαλιαιμία (1,4 mEq/L) μαζί με τη μεταβολική οξέωση και το ψηλό, σχετικά με τη μεταβολική οξέωση pH ούρων, ήταν ενδεικτικά για ΝΣΟ τύπου Ι. Το οικογενειακό ιστορικό της ασθενούς είναι πιθανότατα σχετιζόμενο με τη διαταραχή αυτή, όμως δεν είχαμε επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση του.

Μυϊκή αδυναμία, μυϊκή παράλυση και καρδιακές αρρυθμίες είναι σχετικά συχνές κλινικές εκδηλώσεις της διαταραχής αυτής, αλλά μόνον τέσσερις περιπτώσεις αναπνευστικής παύσης έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία λόγω υποκαλιαιμίας οφειλόμενη σε ΝΣΟ⁵⁻⁸. Όλες αυτές οι περιπτώσεις αφορούσαν γυναίκες με παρόμοια με τη δική μας συγκέντρωση καλίου (1,4-1,7 mEq/L).

Υποθέσαμε ότι η μυϊκή παράλυση που ως συνέπεια είχε την αναπνευστική παύση, οφείλεται στην αύξηση του λόγου της συγκέντρωσης ενδο/εξωκυττάρου K⁺ με αποτέλεσμα την υπερπόλωση της μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων και την επακόλουθη μείωση της ευερεθιστότητας των μεμβρανών αυτών αφού το φορτίο ηρεμίας τους, απομακρύνεται από τον ουδό ερεθισμού τους καθώς και σε βλάβη αυτής από τη σοβαρή υποκαλιαιμία.

Στο πλαίσιο της διαφορικής διάγνωσης εξετάστηκαν και άλλες περιπτώσεις νευροπάθειας ή μυοπάθειας, αλλά η κλινική εξέταση, ο εργαστηριακός έλεγχος και η άμεση βελτίωση της ασθενούς με τη χορήγηση καλίου απέκλεισαν άλλα υποκείμενα νοσήματα.

Αν και η αναπνευστική παύση που σχετίζεται με ΝΣΟ τύπου Ι είναι πολύ σπάνια, η επιπλοκή αυτή είναι δυνητικά θανατηφόρα. Είναι πολύ σημαντικό, σε περιπτώσεις σοβαρών υποκαλιαιμιών, να λαμβάνεται υπόψη στην αρχική εκτίμηση του ασθενούς και η αναπνευστική του λειτουργία, για έγκαιρη και γρήγορη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. Η πρόγνωση των ασθενών αυτών εφόσον αντιμετωπιστούν έγκαιρα με χορήγηση καλίου και διττανθρακικών, είναι άριστη.

Η αναπνευστική παύση είναι μια σοβαρότατη και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή σε τέτοιους ασθενείς. Η διόρθωση του αιτίου της (υποκαλιαιμία) σε περιπτώσεις ανάλογες με τη δική μας δεν μπορεί να είναι άμεση. Ως εκ τούτου γίνεται φανερή η ανάγκη για άμεση αντιμετώπιση των ασθενών και ετοιμότητα για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής τους αν χρειαστεί, έως ότου η διόρθωση της οξέωσης και της υποκαλιαιμίας απομακρύνει τον σοβαρότατο αυτό κίνδυνο.

SUMMARY

Respiratory arrest in a patient with severe hypokalemia and renal tubular acidosis

D. Xidakis, A. Patronidou, E. Klironomos, A. Germanakis, M. Sfakianakis, E. Volanakis, A. Galatsanos

We present the case of a 39 year-old woman who was transferred to our emergency department with quadriplegia of recent onset. During clinical examination the patient fell into respiratory arrest and received ventilatory mechanical assistance. The laboratory evaluation showed severe hypokalemia and metabolic acidosis. Renal tubular acidosis type I was diagnosed. The patient received bicarbonate and potassium supplementation and all clinical symptoms improved. Respiratory arrest as a renal tubular acidosis type I manifestation is rare but it has an excellent prognosis if promptly diagnosed and treated. Pneumon 2006, 19(2):137-140.

Key words: *Respiratory arrest, Metabolic Acidosis, Renal tubular acidosis, Hypokalemia*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alvarez J, Low RB Acute respiratory arrest due to hypokalemia. *Ann Emerg Med* 1988; 17(3):288-9.
2. Soriano JR. Renal Tubular Acidosis. The Clinical Entity. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:2160-2170.
3. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 612-626.
4. Ζηρογιάννης ΠΝ, Παπαθεοδώρου ΓΑ. Νεφροσωληνιακή Οξέωση στο: Πάνος Ζηρογιάννης και συνεργάτες, *Κλινική Νεφρολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Τεχνόγραμμα*, Αθήνα, 2005, 854-871.
5. Bridi GS, Falcon PW, Brackett NC, Still WJS, Sporn IN. Glomerulonephritis and renal tubular acidosis in a case of chronic active hepatitis with hyperimmunoglobulinemia. *Am J Med* 1972; 52:267-278.
6. Koul PA, Saleen SM. Chronic active hepatitis with renal tubular acidosis presenting as hypokalemic periodic paralysis with respiratory failure. *Acta Paediatr* 1992; 81:568-569.
7. Poux JM, Peyronnet P, Le Meur Y, Favereau JP, Charmes JP, Leroux-Robert C. Hypokalemic quadriplegia and respiratory arrest revealing primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol* 1992; 37:189-191.
8. Ohtani H, Imai H, Kodama T, Hamai K, Komatsuda A, Wakui H, Miura AB. Severe hypokalaemia and respiratory arrest due to renal tubular acidosis in a patient with Sjögren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(9):2201-3.

Συγγενής Αγενεσία του Κεντρικού Τμήματος της Πνευμονικής Αρτηρίας

Ε. Πανσεληνάς,
Ι. Κοκκονούζης,
Π. Οψιμούλης,
Χ. Μερμίγκης,
Κ. Ψαθάκης,
Κ. Τσιντηρής

Πνευμονολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, Αθήνα

Λέξεις κλειδιά: Συγγενείς ανωμαλίες πνευμονικής αρτηρίας, ετερόπλευρη υπερδιαύγαση πνεύμονα, αγενεσία κεντρικού τμήματος πνευμονικής αρτηρίας, μαγνητική αγγειογραφία, πνευμονική υπέρταση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσίαση περιπτώσεως ετερόπλευρης συγγενούς αγενεσίας κεντρικού τμήματος πνευμονικής αρτηρίας (ΣΑΚΤΠΑ), η οποία σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα είναι εξαιρετικά σπάνια. Άνδρας, 26 ετών, εισήχθη στη κλινική μας για διερεύνηση παθολογικής ακτινογραφίας θώρακα (δεξιά μετατόπιση του καρδιαγγειακού σχηματισμού, ελάττωση του μεγέθους του δεξιού ημιθώρακιού, παρεκτόπιση της τραχείας προς τα δεξιά, ανύψωση του δεξιού ημιδιαφράγματος). Από το ιστορικό ανέφερε ήπια δύσπνοια κοπώσεως από την παιδική ηλικία και ήπιο διαλείπον άλγος πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος από μηνός. Η φυσική εξέταση ανέδειξε μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος δεξιάς βάσης. Ο ασθενής στο πλαίσιο της διαγνωστικής διερεύνησης υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία θώρακα, η οποία έθεσε την υποψία αγενεσίας δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας. Τελικά η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με μαγνητική αγγειογραφία καρδιάς – μεγάλων αγγείων, η οποία απέκλεισε και την παρουσία άλλων συγγενών ανωμαλιών από την καρδιά και τα μεγάλα αγγεία. Η ΣΑΚΤΠΑ αποτελεί μια σπάνια συγγενή ανωμαλία (1 ανά 200.000 άτομα) που συνήθως διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής. Πολλές φορές όμως μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική μέχρι την ενηλικίωση όπου και ανευρίσκεται με αφορμή ακτινογραφία θώρακος που γίνεται για άλλη αιτία. *Πνεύμων 2006, 19(2):141-145.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συγγενής αγενεσία του κεντρικού τμήματος της πνευμονικής αρτηρίας (ΣΑΚΤΠΑ) είναι μια σπάνια συγγενής ανωμαλία. Εκδηλώνεται είτε ως μεμονωμένη διαταραχή, είτε μαζί με άλλες συγγενείς καρδιαγγειακές ανωμαλίες^{1,2}. Στις περιπτώσεις που εμφανίζεται ως μεμονωμένη διαταραχή και χωρίς συμπτωματολογία, η διάγνωση μπορεί να διαλάβει της προσοχής και να τεθεί στην ενήλικη ζωή από τα παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα που γίνεται για άλλη αιτία². Περιγράφουμε

Αλληλογραφία:
Πανσεληνάς Ευστράτιος,
Βρυούλων 18 – 20,
15121 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ.: 210 6127765
Fax: 210 7494095
E-mail: spanselinas@yahoo.gr

την περίπτωση ασθενούς με ΣΑΚΤΠΑ που διαπιστώθηκε κατά τη διερεύνηση παθολογικής ακτινογραφίας θώρακα στο πλαίσιο του ελέγχου της κατάταξης του στο στράτευμα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας 26 ετών, μη καπνιστής, εισήχθη στη κλινική μας για διερεύνηση παθολογικής ακτινογραφίας θώρακα που έγινε το πλαίσιο προ της κατάταξής του στις Ένοπλες Δυνάμεις. Συγκεκριμένα, σε αυτήν διαπιστώθηκε δεξιά μετατόπιση του καρδιακού σχηματισμού, ελάττωση του μεγέθους του δεξιού πνεύμονα, παρεκτόπιση της τραχείας προς τα δεξιά και ανύψωση του δεξιού ημιδιαφράγματος (Εικόνα 1).

Κατά τη λήψη του ιστορικού ο ασθενής ανέφερε ότι από την παιδική ηλικία παρουσίαζε δύσπνοια στην κόπωση και δυσανεξία στην άσκηση. Επίσης ανέφερε ότι τον τελευταίο μήνα παρουσίαζε άτυπα θωρακικά άλγη που εντοπιζόνταν στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και υποχωρούσαν αυτόματα.

Από την ακρόαση διαπιστώθηκε ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη βάση του δεξιού πνεύμονα ενώ η λοιπή φυσική εξέταση ήταν φυσιολογική. Η γενική αίματος, ο συνήθης βιοχημικός έλεγχος, τα αέρια αρτηριακού αίματος και το ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν φυσιολογικά.

Κατόπιν ο ασθενής υπεβλήθη σε Αξονική Τομογραφία θώρακα που επιβεβαίωσε τα ευρήματα της ακτινο-



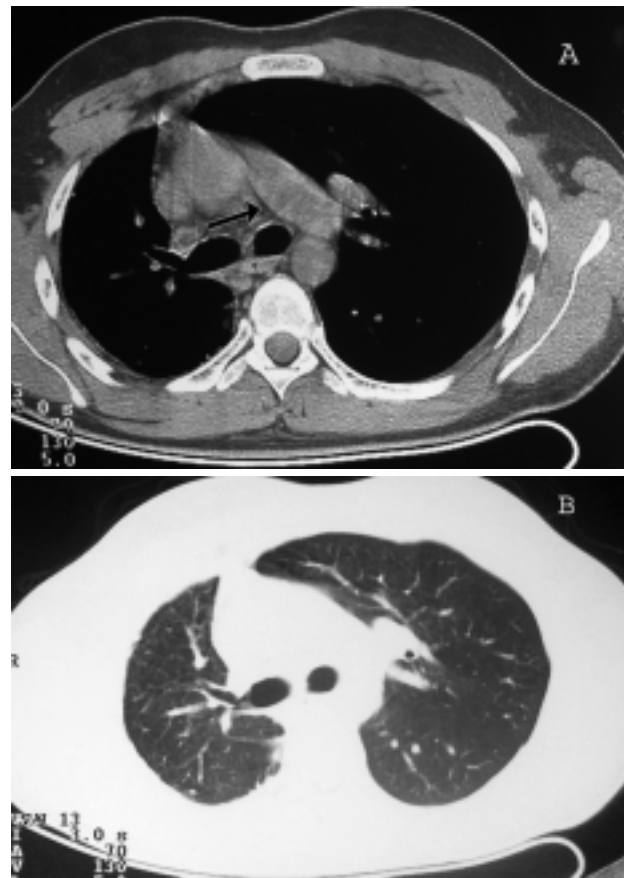
Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακα (βλέπε κείμενο).

γραφίας θώρακα και απέκλεισε την παρουσία ατελεκτασίας, πνευμονικής παρεγχυματικής βλάβης ή νόσου από το μεσοθωράκιο. Επιπρόσθετα τέθηκε ισχυρή υποψία απουσίας του κεντρικού τμήματος της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας ενώ η περιφερική αγγείωση του δεξιού πνεύμονα ήταν φυσιολογική (Εικόνα 2).

Το Triplex καρδιάς δεν ανέδειξε την παρουσία άλλων συγγενών ανωμαλιών, ενώ δεν κατέστη δυνατόν να μετρηθεί η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας λόγω μεγάλης μετατόπισης της καρδιάς προς τα δεξιά.

Το σπινθηρογράφημα αερισμού – αιμάτωσης έδειξε απουσία αιμάτωσης και μειωμένο αερισμό του δεξιού πνεύμονα.

Η μαγνητική αγγειογραφία καρδιάς – μεγάλων αγγείων επιβεβαίωσε την απουσία του κεντρικού τμήμα-



Εικόνα 2 (Α και Β). Αξονική Τομογραφία θώρακα. Διαπιστώνεται η μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τα δεξιά καθώς και η ύπαρξη περιφερικής αγγείωσης στο δεξιό πνεύμονα. Επίσης διαπιστώνεται απουσία του κεντρικού τμήματος της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας (βέλος).

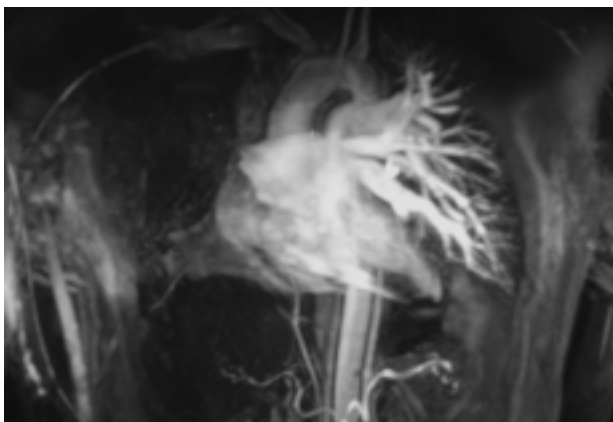
τος της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας, με φυσιολογική ανάπτυξη των πνευμονικών φλεβών και απουσία άλλων συγγενών ανωμαλιών από την καρδιά και τα μεγάλα αγγεία (Εικόνα 3).

Τέλος, ο ασθενής υποβλήθηκε σε καθετηριασμό δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων με σκοπό τη μέτρηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας βρέθηκε 25 mmHg, ελαφρώς αυξημένη σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές (13 ± 4 mmHg)³.

Ο ασθενής ενημερώθηκε για τη φύση της παθήσεώς του και έλαβε εξιτήριο από την κλινική μας με οδηγίες αποφυγής συνθηκών με ελαττωμένη συγκέντρωση οξυγόνου στον ατμοσφαιρικό αέρα, όπως ανάβαση σε περιοχές με αυξημένο υψόμετρο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΣΑΚΤΠΑ είναι μία σπάνια συγγενής ανωμαλία η οποία μπορεί να εμφανίζεται είτε μόνη της είτε με παρουσία άλλων συγγενών διαμαρτιών από την καρδιά και τα μεγάλα αγγεία όπως η τετραλογία Fallot, η έλλειψη μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η υποβαλβιδική αορτική στένωση, η μετάθεση των μεγάλων αγγείων και ο ανοικτός αρτηριακός πόρος^{1,2}. Στις περιπτώσεις που εμφανίζεται ως μεμονωμένη διαταραχή παρατηρείται συχνότερα δεξιά^{1,4}. Αν και η ακριβής επίπτωση της νόσου είναι δύσκολο να υπολογιστεί, έχει αναφερθεί ότι αυτή είναι περίπου 1 προς 200.000 για την παρουσία μόνο αγενεσίας χωρίς άλλες διαμαρτίες¹.



Εικόνα 3. Μαγνητική αγγειογραφία καρδιάς – μεγάλων αγγείων. Παρατηρείται η απουσία του κεντρικού τμήματος της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας.

Σχετικά με την αιτιολογία της έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οφείλεται σε ελλιπή ανάπτυξη του έκτου αρχέγονου αορτικού τόξου το οποίο σχηματίζει το κεντρικό τμήμα των δύο πνευμονικών αρτηριών. Αντίθετα, τα περιφερικό τμήμα και τα ενδοπνευμονικά αγγεία που προέρχονται από την αρχέγονη πνευμονική καταβολή αναπτύσσονται κανονικά και δέχονται αιμάτωση από παράπλευρες βρογχικές αρτηρίες ή τον αρτηριακό πόρο^{5,6}. Η Αποστολοπούλου και συν⁵ έδειξαν ότι η υποστροφή του εγγύς τμήματος του αρχέγονου 6^{ου} αορτικού τόξου οδηγεί σε αγενεσία του κεντρικού τμήματος της πνευμονικής αρτηρίας ενώ το άπω τμήμα του από το οποίο προέρχεται ο αρτηριακός πόρος αναπτύσσεται κανονικά. Η σύνδεση του αρτηριακού πόρου με το περιφερικό τμήμα της πνευμονικής αρτηρίας διατήρησε την αιμάτωση της πνευμονικής κυκλοφορίας μέχρι τη στιγμή της σύγκλεισης του οπότε και διακόπτεται η ροή. Αυτό έχει ως συνέπεια να μην σκιαγραφείται το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, κάτι το οποίο δεν συμβαίνει αν παραμείνει ανοικτός ο πόρος. Οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν την ύπαρξη αρτηριακού πόρου (ανοικτού ή κλειστού) σύστοιχα με την αγενεσία της πνευμονικής αρτηρίας.

Οι ασθενείς με ΣΑΚΤΠΑ και με συγγενείς διαμαρτίες του καρδιαγγειακού συστήματος διαγιγνώσκονται συνήθως κατά το πρώτο έτος της ζωής τους λόγω της συμπτωματολογίας που οφείλεται σε αυτές². Ποσοστό περίπου 30% των ασθενών με μεμονωμένη ΣΑΚΤΠΑ παραμένουν ασυμπτωματικοί εφ' όρου ζωής, ενώ 10% αυτών παρουσιάζει αιμόπτυση λόγω των υπερτροφικών παράπλευρων βρογχικών αγγείων. Άλλοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού, δύσπνοια στην κόπωση, δυσανεξία στην άσκηση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια⁶. Επίσης έχουν αναφερθεί περιστατικά ετερόπλευρου πνευμονικού οιδήματος μετά από ανάβαση σε υψόμετρο⁷. Τέλος, το 20% των ασθενών παρουσιάζουν πνευμονική υπέρταση που αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωσή τους^{1,8}. Από τη φυσική εξέταση διαπιστώνεται παρεκτόπιση της τραχείας προς την πάσχουσα πλευρά και ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος ομόπλευρα². Ο λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού μπορεί να δείξει ήπιο περιοριστικό σύνδρομο και μείωση της διάχυσης^{2,5}.

Η ακτινογραφία θώρακος συνήθως αποκαλύπτει

υποαγγείωση, μειωμένο μέγεθος του πάσχοντα πνεύμονα, ανύψωση του σύστοιχου ημιδιαφράγματος και μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς την πάσχουσα πλευρά. Το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης δείχνει απουσία αιμάτωσης και σημαντική μείωση του αερισμού του πάσχοντα πνεύμονα χωρίς όμως καθυστέρηση στη φάση εκπλύσεως του ραδιοφαρμάκου².

Η αξονική τομογραφία θώρακος μπορεί να δείξει τον ανώμαλο τετραπαισμό της πνευμονικής αρτηρίας ενώ η μαγνητική αγγειογραφία έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί επιπρόσθετα να αναδείξει συνυπάρχουσες συγγενείς ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος².

Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής, όμως μπορεί πλέον να αντικατασταθεί από τη μαγνητική αγγειογραφία η οποία έχει το πλεονέκτημα ότι δεν είναι επεμβατική.

Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου περιλαμβάνει το σύνδρομο Swyer-James που χαρακτηρίζεται από ετερόπλευρη υπερδιάυγαση πνεύμονα στο οποίο όμως παρατηρείται παγίδευση αέρα στο πάσχον ημιθωράκιο κατά την ακτινογραφία θώρακος σε εκπνοή και καθυστέρηση της εκπλύσεως του ραδιοφαρμάκου στο σπινθηρογράφημα αερισμού, ευρήματα που το διαφοροποιούν από τη ΣΑΚΤΠΑ². Επίσης διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από τη χρόνια πνευμονική θρομβοεμβολική νόσο που μπορεί να εμφανιστεί με την ίδια συμπτωματολογία. Στο διαφοροποίηση των δύο αυτών κλι-

νικών καταστάσεων θα βοηθήσει το σπινθηρογράφημα αερισμού αιμάτωσης, η CT θώρακα και η πνευμονική αγγειογραφία⁶.

Οι περισσότεροι ασθενείς με μεμονωμένη ΣΑΚΤΠΑ δεν χρήζουν χειρουργικής επεμβάσεως. Αυτοί όμως που εμφανίζουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού και αιμοπτύσεις επωφελούνται από την εκτομή του πάσχοντος πνεύμονος^{5,6}. Οι ασθενείς με πνευμονική υπέρταση μπορεί να βελτιωθούν μετά από επανααγγείωση της αρτηρίας της πάσχουσας πλευράς. Αυτό είναι εφικτό στις περισσότερες περιπτώσεις όπου μπορεί να αναγνωριστεί το “κολόβωμα” της πνευμονικής αρτηρίας και έχουν αναφερθεί καλά αποτελέσματα όταν η επέμβαση γίνεται σε μικρή ηλικία. Στις περιπτώσεις ασθενών με πνευμονική υπέρταση όπου δεν είναι δυνατή η επανααγγείωση, έχει προταθεί η χρήση αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση προστακυκλίνης χωρίς όμως να υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη¹.

Η ΣΑΚΤΠΑ είναι μία συγγενής ανωμαλία η οποία μπορεί να παραμείνει αδιάγνωστη ως την ενήλικη ζωή και να ανακαλυφθεί σε τυχαία ακτινογραφία θώρακα. Γι' αυτό, ο πνευμονολόγος θα πρέπει να γνωρίζει τα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα με τα οποία παρουσιάζεται ώστε να μπορεί να υποψιαστεί την ύπαρξή της.

SUMMARY

Congenital unilateral pulmonary artery agenesis

E. Panselinas, I. Kokkonouzis, P. Opsimoulis, C. Mermigkis, K. Psathakis, K. Tsintiris

*Case report of unilateral pulmonary artery agenesis (UPAA) which is a rare congenital anomaly based on current literature. We present the case of a 26-year old man who was admitted to our department for evaluation of an abnormal chest x-Ray (right mediastinal displacement, smaller right hemithorax and elevation of the right hemidiaphragm). The patient mentioned that he suffered from mild dyspnea on exertion and an intermittent chest pain. Physical examination revealed diminished breath sounds at the lung bases. He underwent a chest-CT and the findings were suggestive of right UPAA. MRI angiography confirmed the diagnosis and also excluded the presence of other congenital anomalies of the heart or the great vessels of the thorax. UPAA is an extremely rare congenital anomaly with an incidence of 1:200,000, usually diagnosed during the first year of life. Many times it remains asymptomatic until adulthood where it is diagnosed incidentally due to an abnormal chest x-Ray performed for another reason. **Pneumon 2006, 19(2):141-145.***

Key words: congenital anomalies of pulmonary artery, unilateral lung hyperlucency, pulmonary artery agenesis, magnetic resonance angiography (MRA), pulmonary hypertension

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harkel DJT, Blom NA, Ottenkamp J. Isolated Unilateral Absence of a Pulmonary Artery. *Chest* 2002; 122:1471-1477.
2. Bouros D, Pare P, Panagou P, et al. The Varied Manifestation of Pulmonary Artery Agenesis in Adulthood. *Chest* 1995; 108:670-676.
3. Butler J, Agostoni PG. Cor Pulmonale. In: Murray and Nadel (ed). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1994; 1781-1782.
4. Kadir IS, Thekudan J, Dheodar A et al. Congenital Unilateral Pulmonary Artery Agenesis and Aspergilloma. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:2169-71.
5. Apostolopoulou SC, Kelekis NL, Brountzos EN et al. "Absent" Pulmonary Artery in One Adult and Five Pediatric Patients. *AJR* 2002; 179:1253-1260.
6. Nana-Sinkam P, Bost TW, Sippel JM. Unilateral Pulmonary Edema in a 29-Year-Old Man Visiting High Altitude. *Chest* 2002; 122:2230-2233.
7. Hackett PH, Creagh CE, Grover RF et al. High-Altitude Pulmonary Edema in Persons Without the Right Pulmonary Artery. *New Engl J Med* 1980; 302:1070-1073.
8. Poole PE, Vogel SJ, Blount SG. Congenital Absence of a Pulmonary Artery, the Importance of Flow in Pulmonary Hypertension *Am J Cardiol* 1962; 10:706-32.

Διήθηση του πνεύμονα και του υπεζωκότα από λευχαιμικά κύτταρα σε χρόνια λεμφογενή λευχαιμία Ο ρόλος της θωρακοσκοπησης στη διάγνωση

Χ. Φορούλης¹,
Μ. Ιωάννου²,
Ν. Δεσιμόνας¹,
Μ. Σίλελη³,
Γ. Λαμπρούλης⁴

¹Θωρακοχειρουργός, Β' Επιμελητής Ε.Σ.Υ., Θωρακοχειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, ²Λέκτορας Παθολογικής Ανατομικής, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, ³Ειδικεύμενη Παθολογίας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, ⁴Πνευμονολόγος, Β' Επιμελητής Ε.Σ.Υ., Πνευμονολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Λάρισας

Λέξεις-κλειδιά: χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, χρόνια λεμφογενής λευχαιμία από Β-κύτταρα, υποτροπιάζουσα πλευριτική συλλογή, νεοπλασματική πλευριτική συλλογή, θωρακοσκοπηση, βιοψία υπεζωκότα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η διήθηση του διαμέσου ιστού του πνεύμονα από λευχαιμικά κύτταρα στη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία (Χ.Λ.Λ.) είναι ασυνήθης, αλλά γνωστή εκδήλωση της νόσου, ενώ η διήθηση του τοιχωματικού υπεζωκότα από λευχαιμικά κύτταρα είναι μια ασυνήθης εκδήλωση. Η βιοψία πνεύμονα-υπεζωκότα είναι ένας ασφαλής τρόπος για τη διάγνωση της διήθησης του πνεύμονα και του υπεζωκότα από λευχαιμικά κύτταρα. Μια ασθενής 85 ετών, με γνωστή και καλά ελεγχόμενη επί διετία Χ.Λ.Λ. από Β-κύτταρα, εισήχθη στο Νοσοκομείο για διερεύνηση υποτροπιάζουσας πλευριτικής συλλογής δεξιά με αρνητική κυτταρολογική εξέταση του εξιδρωματικού πλευριτικού υγρού. Τα λευκά αιμοσφαίρια στην εισαγωγή ήταν 3.900. Η βιοψία πνεύμονα και υπεζωκότα που λήφθηκαν στη διάρκεια κλασικής θωρακοσκοπησης που έγινε υπό τοπική αναισθησία για τη διερεύνηση της υποτροπιάζουσας πλευριτικής συλλογής, απέδειξαν τη διήθηση του πνεύμονα και του τοιχωματικού υπεζωκότα από λευχαιμικά κύτταρα. Υποτροπιάζουσα πλευριτική συλλογή που οφείλεται σε διήθηση του τοιχωματικού υπεζωκότα από λευχαιμικά κύτταρα στη Χ.Λ.Λ. είναι σπάνια εκδήλωση της νόσου και η θωρακοσκοπηση είναι μια ιδιαίτερα χρήσιμη, ελάχιστα επεμβατική διαγνωστική εξέταση, που μπορεί να γίνει υπό τοπική αναισθησία. *Πνεύμων 2006, 19(2):146-150.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα είναι συχνά σε ασθενείς με χρόνια λεμφογενή λευχαιμία (Χ.Λ.Λ.), αλλά στην πλειονότητά τους οφείλονται σε φλεγμονή του πνευμονικού παρεγχύματος¹⁻³. Η διήθηση του διαμέσου ιστού του πνεύμονα από νεοπλασματικά κύτταρα είναι γνωστή στη Χ.Λ.Λ., αλλά η διήθηση του υπεζωκότα, παρ' ότι είναι συχνή στους περισσότερους ιστολογικούς υποτύπους των non Hodgkin

Αλληλογραφία:
Χριστόφορος Ν. Φορούλης
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας,
Γραφείο 59, 41110 Λάρισα
Τηλ.: +30 2410-682979, 6944-910343
Fax: +30 2410-611097
E-mail: foroulis@internet.gr

λεμφωμάτων, δεν είναι συχνή στη Χ.Λ.Α.¹⁻⁸. Παρουσιάζουμε μια περίπτωση ασθενή με Χ.Λ.Α. από Β κύτταρα, που παρουσίαζε εκτεταμένη διήθηση του υπεζωκότα και του πνευμονικού παρεγχύματος από λευχαιμικά κύτταρα και είχε ελεγχόμενη κατά τα άλλα νόσο, χωρίς λεμφοκντάρωση στο περιφερικό αίμα.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ασθενής 85 ετών, με ιστορικό μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και διαγνωσθείσα από διετίας Χ.Λ.Α. από Β-κύτταρα δια της ανοσοφαινοτυπικής ανάλυσης των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος, εισήχθη στο Νοσοκομείο για τη διερεύνηση του αιτίου υποτροπιάζουσας πλευριτικής συλλογής δεξιά (Εικόνα 1). Η ασθενής ελάμβανε διαλλειπόντως χλωραμβουκίλη από του στόματος από τη στιγμή της διάγνωσης. Κατά την εισαγωγή, η ασθενής είχε 3.900 λευκά αιμοσφαίρια (45% λεμφοκύτταρα, 44% πολυμορφοπύρηνα, 10% μονοπύρηνα), 95.000 αιμοπετάλια και αιμοσφαιρίνη 8,1 g/dl. Η χορήγηση οξυγόνου με ρινικό καθετήρα 3lt/λεπτό ήταν απαραίτητη για τη διατήρηση του εκατοστιαίου κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο στο επίπεδο του 90%-91%.

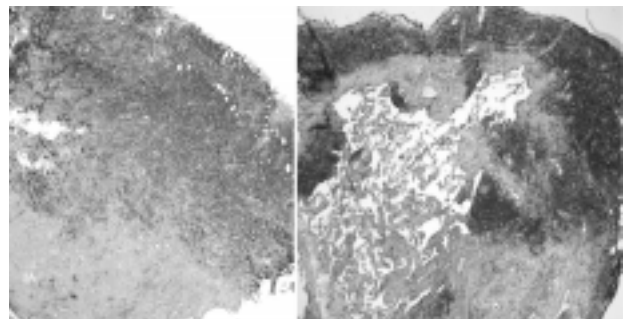
Η εισαγωγή θωρακικού σωλήνα στο δεξιό ημωθράκιο για παροχέτευση της συλλογής είχε ως αποτέλεσμα την παροχέτευση περίπου 400 ml αιμορραγικού εξιδρω-



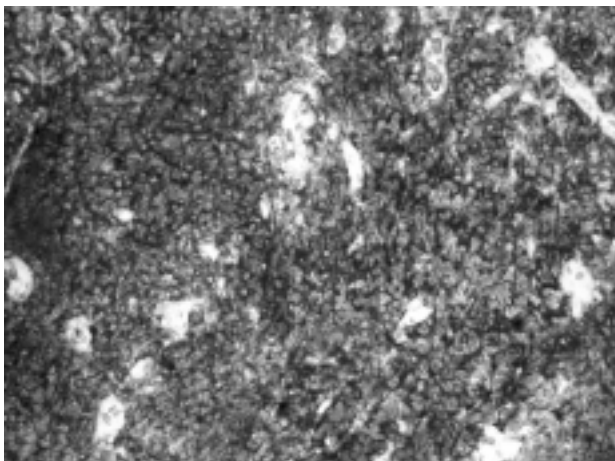
Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακα, πλευριτική συλλογή δεξιά.

ματικού πλευριτικού υγρού, χωρίς όμως σημαντική ακτινογραφική και κλινική βελτίωση. Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο στο αρτηριακό αίμα παρέμεινε χαμηλός.

Η ασθενής υποβλήθηκε την επομένη ημέρα σε κλασική θωρακοσκοπηση (με άμεση όραση δια του μεσοθωρακοσκοπίου), υπό τοπική αναισθησία και με συνεχή υποστήριξη με CPAP (5 cm H₂O) καθ' όλη τη διάρκεια της επέμβασης, αφού η γενική της κατάσταση δεν επέτρεπε την ασφαλή χορήγηση γενικής αναισθησίας. Ο κάτω λοβός του δεξιού πνεύμονα βρέθηκε ανελαστικός και ατελώς εκπτυσσομένος. Αρκετές συμφύσεις μεταξύ του πνεύμονα και του τοιχωματικού υπεζωκότα ήταν ορατές, καθώς και εναποθέσεις ινικής επί της επιφάνειας του πνεύμονα και του υπεζωκότα. Ο τοιχωματικός υπεζωκότας ήταν εξέρυθρος, αλλά όχι πεπαχυσμένος. Πολλαπλές βιοψίες λήφθηκαν από τον τοιχωματικό υπεζωκότα και το κορυφαίο τμήμα του δεξιού κάτω λοβού. Η ασθενής ανέχθηκε πολύ καλά τη διαγνωστική επέμβαση. Η παθολογοανατομική εξέταση έδειξε διήθηση του υπεζωκότα και του πνευμονικού παρεγχύματος από νεοπλασματικό λεμφοειδή πληθυσμό (Εικόνα 2). Τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν μικρού κυρίως μεγέθους και εμφάνιζαν ανοσοθετικότητα στους δείκτες CD20 (Εικόνα 3), CD5 και CD23, ενώ δεν παρατηρήθηκε ανοσοχρώση με CD10 και cyclin D1. Ο ανοσοφαινότυπος των νεοπλασματικών κυττάρων στη βιοψία ήταν ταυτόσημος με τον ανοσοφαινότυπο των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος της ασθενούς προ διετίας, κατά την εμφάνιση της νόσου. Η ιστολογική διάγνωση ήταν διήθηση του υπεζωκότα από Β-χρόνια λεμφογενή



Εικόνα 2. Διάχυτη διήθηση του υπεζωκότα (2Α) και του πνευμονικού παρεγχύματος (2Β) από λεμφοκύτταρα (χρώση Η-Ε).



Εικόνα 3. Στην ανοσοϊστοχημεία τα λευχαιμικά κύτταρα εκφράζουν το δείκτη Β-λεμφοκυττάρων CD 20.

λευχαιμία/λέμφωμα εκ μικρών Β-κυττάρων σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση της World Health Organization (WHO)⁹.

Η ασθενής εξήλθε με μόνη αγωγή τη συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου και οδηγία παρακολούθησης σε Αιματολογικό ιατρείο. Απεβίωσε 25 ημέρες μετά το εξιτηριό της από το Νοσοκομείο.

ΣΧΟΛΙΑ

Οι φλεγμονές του πνευμονικού παρεγχύματος και η διήθηση του διαμέσου ιστού του πνεύμονα και του βρογχικού τοιχώματος από λευχαιμικά κύτταρα είναι οι κυριότερες εκδηλώσεις της ΧΛΛ από τον πνεύμονα. Η διήθηση του πνευμονικού παρεγχύματος στη ΧΛΛ έχει στο παρελθόν αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως μια σπάνια εκδήλωση της νόσου, ακόμη και όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα είναι χαμηλός και η νόσος φαίνεται να είναι ελεγχόμενη, όπως στην περιγραφείσα περίπτωση^{1,6}. Η διαβρογχική βιοψία του πνευμονικού παρεγχύματος, η βρογχοκυψελιδική έκπλυση και η ανοιχτή βιοψία πνεύμονα έχουν χρησιμοποιηθεί στις προτέρως αναφερθείσες περιπτώσεις για τη διαγνωστική προσπέλαση^{1,3-6}. Η αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάγνωση της διήθησης του πνευμονικού παρεγχύματος στη ΧΛΛ. Το χαρακτηριστικό βρογχιολοκεντρικό απεικονιστικό πρότυπο διηθήσεως θέτει την υπόνοια λεμφοπερπλαστικής εξεργασίας και οδηγεί τον κλινικό

ιατρό σε περαιτέρω διερεύνηση που περιλαμβάνει βρογχοκυψελιδική έκπλυση και κυτταρολογική εξέταση του εκπλύματος¹⁰. Μια άλλη ασυνήθη εκδήλωση της ΧΛΛ είναι η διήθηση του βρογχικού τοιχώματος από λεμφοειδή νεοπλασματικά κύτταρα. Στην περίπτωση αυτή, που συνήθως συνδυάζεται κλινικά με υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις, η βιοψία βρόγχου αποτελεί την κρίσιμη διαγνωστική μέθοδο^{11,12}.

Στην ασθενή μας, η εκτεταμένη διήθηση του διαμέσου ιστού του πνεύμονα και του υπεζωκότα από λευχαιμικά κύτταρα, είχε ως αποτέλεσμα την προοδευτική έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας και υποτροπιάζουσα πλευριτική συλλογή. Κάθε νεοπλασματική εξεργασία του λεμφικού ιστού είναι δυνατόν να επιπλακεί με πλευριτική συλλογή στην πορεία της νόσου, εντούτοις η διάχυτη διήθηση του τοιχωματικού υπεζωκότα από λευχαιμικά κύτταρα στη Χ.Λ.Λ. και η συνοδός υποτροπιάζουσα πλευριτική συλλογή δεν αποτελούν συνήθη εκδήλωση της νόσου, και ως εκ τούτου οι κλινικοί ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι^{2,4-7,13}.

Η διάγνωση της διήθησης του πνεύμονα και του υπεζωκότα από λεμφοπερπλαστική εξεργασία μπορεί να γίνει με “ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους” (κλασική ή υποβοηθούμενη με video θωρακοσκόπηση), η οποία δίνει τη δυνατότητα λήψης επαρκούς υλικού τόσο από τον πνεύμονα όσο και από τον υπεζωκότα για μορφολογική εξέταση, αλλά και για πλήρη ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ακριβή τυποποίησή της. Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση της WHO, η ΧΛΛ και το λέμφωμα εκ μικρών Β-κυττάρων ανήκουν στην ίδια κατηγορία λεμφωμάτων, δεδομένου ότι εμφανίζουν ταυτόσημους μορφολογικούς και ανοσοφαινοτυπικούς χαρακτήρες, παρουσιάζουν δε ομοιότητες στην κυτταρογενετική και μοριακή τους ανάλυση. Η λευχαιμική εικόνα σε συνδυασμό με τον χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων στην περίπτωσή μας έθεσε τη διάγνωση ΧΛΛ προ διετίας και η παρούσα νόσος θεωρείται εντοπισμένη διήθηση στο πλαίσιο της ήδη γνωστής νόσου της ασθενούς. Αντίθετα, για τη διάγνωση λεμφώματος εκ μικρών κυττάρων πρέπει εξ ορισμού η διήθηση με το χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο να αφορά σε λεμφαδένα ή άλλο ιστό δίχως συμμετοχή του μυελού ή του περιφερικού αίματος⁹.

Η “ξεχασμένη” κλασική θωρακοσκόπηση και η θωρακοσκόπηση με τα νέας γενιάς εργαλεία διαμέτρου

2mm (microinvasive surgery) μπορούν επιπλέον να διερευνηθούν ευχερώς υπό τοπική αναισθησία, γεγονός

που έχει ιδιαίτερη σημασία σε επιβαρυσμένους ασθενείς¹⁴.

SUMMARY

Lung and pleura infiltration by leucemic cells in chronic lymphocytic leukemia. The diagnostic role of thoracoscopy

C. Foroulis, M. Ioannou, N. Desimonas, M. Silelis, G. Lambroulis

*Lung interstitial infiltration by chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a rare but well known entity, while pleura infiltration by leukemic cells represents a very uncommon manifestation of the disease. Biopsy is the way to establish an accurate diagnosis of lung and pleura infiltration by leukemic cells. A 85-years old female patient, with known B-cell CLL, was admitted to the hospital for recurrent right sided pleural effusion and negative cytologic examination of the exudative fluid. The white cell count on admission was $39 \times 10^9/L$. Lung and pleura biopsy obtained by direct vision thoracoscopy under local anesthesia, which was performed for the determination of the cause of recurrent pleural effusion, confirmed the infiltration of lung and pleura by leukemic B-lymphocytes. Recurrent pleural effusion associated with CLL is a rare event during the course of the disease and thoracoscopy is a useful diagnostic tool. *Pneumon* 2006, 19(2):146-150.*

Key-words: *chronic lymphocytic leukemia, B-cell chronic lymphocytic leukemia, recurrent pleural effusion, thoracoscopy, malignant lung infiltration, malignant pleural effusion*

REFERENCES

- Berkman N, Polliack A, Breuer R, Okon E, Kramer M. Pulmonary involvement as the major manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1992; 8(6):495-9.
- Ahmed S, Siddiqui AK, Rossoff L, Sison CP, Rai KR. Pulmonary complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 98:1912-7.
- Rolla G, Bucca C, Chiampo F, Brussino L, Scappaticci E, Stacchini A, Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Respiratory symptoms, lung function tests, airway responsiveness, and bronchoalveolar lymphocyte subsets in B-chronic lymphocytic leukemia. *Lung* 1993; 171(5):265-75.
- Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004; 125:1546-55.
- van den Berge M, Tinga CJ, Bieger R. A 73-year-old man with chronic lymphocytic leukaemia and a haemorrhagic pleural effusion. *Ann Hematol* 2001; 80:183-6.
- Jenkins PF, Ward MJ, Davies P, Fletcher J. Non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphatic leukaemia and the lung. *Br J Dis Chest* 1981; 75(1):22-30.
- Jacobson RJ, Jacobson HJ, Derman DP. Leukaemic involvement of the pleura. A case report. *S Afr Med J* 1977; 52:938-40.
- Costa MB, Siqueira SA, Saldiva PH, Rabe KF, Mauad T. Histologic patterns of lung infiltration of B-cell, T-cell, and Hodgkin lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:718-26.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC Press; 2001.
- Trisolini R, Lazzari L, Poletti V. Bronchiolocentric pulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukemia. *Hematologica* 2000; 85:1097.
- Chernoff A, Rymuza J, Lippmann ML. Endobronchial lymphocytic infiltration. Unusual manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1984; 77(4):755-9.
- Desjardins A, Ostiguy G, Gyger M. Recurrent localised pneumonia due to bronchial infiltration in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Thorax* 1990; 45(7):570.
- Ahmed S, Shahid RK, Rimawi AK, Rossoff L, Sison CP, Steinberg H, Rai KR. Malignant pleural effusions in lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 2005;

46:1039-1044.

14. Λιούλιας Α, Φορούλης Χ. Ενδοσκοπική Χειρουργική Θώρακα. Σε Κ.Χ. Καραλιώτας (Επιμελητής Έκδοσης):

Λαπαροενδοσκοπική και Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Εκδόσεις PROMEDIA LTD, Αθήνα, 2002, 575-600.