



Πνεύμονας

Aliya N. Husain MBBS • Vinay Kumar MD

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

ΑΤΕΛΕΚΤΑΣΙΑ

ΟΞΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Πνευμονικό Οίδημα

Αιμοδυναμικό Πνευμονικό Οίδημα

Οίδημα Προκαλούμενο από Μικροαγγειακή Βλάβη

Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής

Δυσχέρειας (Διάχυτη Κυψελιδική Βλάβη)

Οξεία Διάμεση Πνευμονία

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΕΣ ΕΝΑΝΤΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΩΝ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Εμφύσημα

Χρόνια βρογχίτιδα

Άσθμα

Βρογχεκτασίες

ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΔΙΑΜΕΣΕΣ (ΔΙΗΘΗΤΙΚΕΣ, ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΕΣ)

ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Ινωδοποιές Πνευμονοπάθειες

Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση

Μη Ειδική Διάμεση Πνευμονία

Κρυπτογενής Οργανούμενη Πνευμονία

Πνευμονική Συμμετοχή σε Αγγειακές Νόσους του Κολλαγόνου

Πνευμονοκονιώσεις

Επιπλοκές Θεραπειών

Κοκκιωματώδεις Παθήσεις

Σαρκοείδωση

Πνευμονίτιδα εξ Υπερευαισθησίας

Πνευμονική Ηωσινοφιλία

Διάμεσες Πνευμονοπάθειες Σχετιζόμενες με το Κάπνισμα

Αποφολιδωτική Διάμεση Πνευμονία

Διάμεση Πνευμονοπάθεια Συσχετιζόμενη με Αναπνευστική Βρογχιολίτιδα

Πνευμονική Κυψελιδική Πρωτεΐνωση

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ

Πνευμονική Εμβολή, Αιμορραγία και Έμφρακτο

Πνευμονική Υπέρταση

Σύνδρομο Διάχυτης Πνευμονικής

Αιμορραγίας

Σύνδρομο Goodpasture

Ιδιοπαθής Πνευμονική Αιμοσιδήρωση

Κοκκιωματώση Wegener

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ

Οξεία Πνευμονία Κοινότητας

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa

Legionella pneumophila

Άτυπες (Ιογενείς και Μυκοπλασματικές)

Πνευμονίες Κοινότητας

Λοιμώξεις από τον Ιό της Γρίπης

Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο (SARS)

Νοσοκομειακή Πνευμονία

Πνευμονία εξ Εισροφήσεως

Πνευμονικό Απόστημα

Χρόνια Πνευμονία

Ιστοπλάσμωση

Βλαστομύκωση

Κοκκιδιοειδομύκωση

Πνευμονία στον Ανοσοκατεσταλμένο Ξενιστή

Πνευμονοπάθειες σε Λοίμωξη με τον Ιό της
Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
ΟΓΚΟΙ
Καρκινώματα
Νευροενδοκρινής Παραγωγή και Όγκοι
Διάφοροι Όγκοι
Μεταστατικοί Όγκοι

ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ

Πλευρική Συλλογή
Φλεγμονώδεις Πλευριτικές Συλλογές
Μη Φλεγμονώδεις Πλευριτικές Συλλογές
Πνευμοθώρακας
Υπεζωκοτικοί Όγκοι
Μονήρεις (Εντοπισμένοι) Ινώδεις Όγκοι
Κακόηθες Μεσοθηλίωμα

**Φυσιολογικός Πνεύμονας**

Οι πνεύμονες είναι μεγαλοφυώς κατασκευασμένοι να διεξάγουν τη θεμελιώδη λειτουργία τους: την ανταλλαγή των αερίων μεταξύ του εισπνεόμενου αέρα και του αίματος. Εμβρυολογικά, το αναπνευστικό σύστημα εκφύεται από το κοιλιακό τοίχωμα του προσθίου εντέρου. Η τραχεία στη μέση γραμμή αναπτύσσει δύο πλευρικές προσεκβολές, τους πνευμονικούς σάκους. Ο δεξιός πνευμονικός σάκος διαιρείται τελικά σε τρεις διακλαδώσεις – τους κύριους βρόγχους – και ο αριστερός σε δύο κύριους βρόγχους δίνοντας έτσι αφορμή για τρεις λοβούς δεξιά και δύο λοβούς αριστερά. Η γλωσσίδα στα αριστερά αποτελεί το ισοδύναμο του μέσου λοβού· ωστόσο ο αριστερός πνεύμονας είναι μικρότερος από το δεξιό. Ο δεξιός στελεχιαίος βρόγχος είναι πιο κατακόρυφος και πιο παράλληλος με την τραχεία από ότι ο αριστερός. Συνεπώς, τυχόν εισροφούμενο ξένο υλικό όπως εμέσματα, αίμα και ξένα σώματα τείνουν να εισέλθουν στο δεξιό πνεύμονα παρά στον αριστερό. Ο κύριος δεξιός και αριστερός βρόγχος διχοτομούμενοι οδηγούν στην ανάπτυξη προοδευτικά μικρότερων αεραγωγών. Η διπλή αρτηριακή παροχή των πνευμόνων, δηλαδή οι πνευμονικές και βρογχικές αρτηρίες, συνοδεύει τους βρογχικούς αεραγωγούς. Σε απουσία σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, οι βρογχικές αρτηρίες, αορτικής προέλευσης, μπορούν συχνά να υποστηρίξουν τη βιωσιμότητα του πνευμονικού παρεγχύματος όταν κωλύεται η παροχή της πνευμονικής αρτηρίας, π.χ. σε εμβολή.

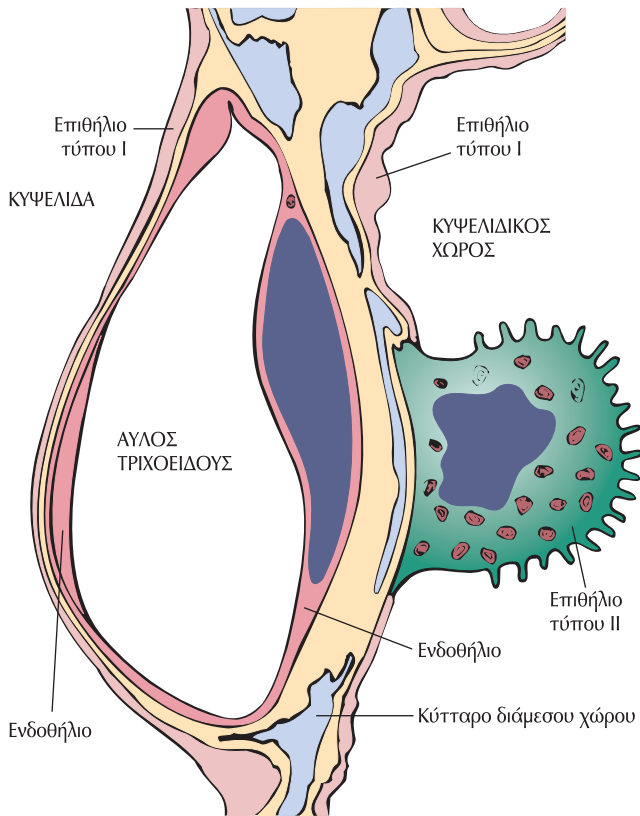
Η προοδευτική διακλάδωση των βρόγχων δημιουργεί τα βρογχιόλια, που διακρίνονται από τους βρόγχους από την έλλειψη χόνδρου και υποβλενογονίων αδένων στο τοίχωμά τους. Η περαιτέρω διακλάδωση των βρογχολίων οδηγεί στα τελικά βρογχιόλια, που έχουν διάμετρο μικρότερη των 2 mm. Το τμήμα του πνεύμονα περιφερικά των τελικών βρογχολίων καλείται πνευμονικό λόβιο· είναι σχεδόν σφαιρικό, με διάμετρο περίπου 7 mm.

Όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 15-5Α, ένα πνευμονικό λόβιο αποτελείται από αναπνευστικά βρογχιόλια (που εκπορεύονται από τα τελικά βρογχιόλια), τα οποία αναδίδουν αρκετές κυψελίδες από τις πλευρές τους. Τα βρογχιόλια αυτά συνεχίζουν σε κυψελιδικούς πόρους, που γρήγορα διακλαδίζονται σε κυψελιδικούς σάκους, αποτελώντας τα τυφλά άκρα των αναπνευστικών διόδων, των οποίων τα τοιχώματα αποτελούνται εξ ολοκλήρου από κυψελίδες, που αποτελούν τον τόπο της ανταλλαγής των αερίων. Οι κυψελίδες ανοίγουν προς τους πόρους μέσω μεγάλων στομιών. Στο σωστό επίπεδο διατομής, λοιπόν, όλες οι κυψελίδες είναι ανοιχτές και έχουν ατελή τοιχώματα. Ένα σύμπλεγμα τριών με πέντε τελικών βρογχολίων, καθένα με τα προσφύμενα σε αυτό πνευμονικά λόβια, συνήθως αναφέρεται ως πνευμονικό λοβίδιο. Όπως θα φανεί αργότερα, αυτή η λοβιδιακή αρχιτεκτονική αποκτά σημασία στη διάκριση των κύριων μορφών του εμφυσημάτος.

Από μικροσκοπική άποψη, εκτός από τις φωνητικές χορδές, που καλύπτονται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, ολόκληρο το αναπνευστικό δέντρο, συμπεριλαμβανομένου του λάρυγγα, της τραχείας και των βρογχολίων καλύπτεται από ψευδοπολύστιβα, ψηλά, κυλινδρικά κροσσωτά επιθηλιακά κύτταρα που αναμειγνύονται πολύ στους χονδρώδεις αεραγωγούς με βλενοεκκριτικά καλυκοειδή κύτταρα. Ο βρογχικός βλενογόνος περιέχει επίσης νευροενδοκρινικά κύτταρα που αποκαλύπτουν νευροεκκριτικού τύπου κοκκία και περιέχουν σεροτονίνη, καλσιτονίνη και γαστρινεκκριτικό πεπτιδίο (μιομπεσίνη). Πολυάριθμοι υποβλενογονίοι, βλενοεκκριτικοί αδένες είναι διασκορπισμένοι εντός των τοιχωμάτων της τραχείας και των βρόγχων (αλλά όχι των βρογχολίων).

Η μικροσκοπική δομή των κυψελιδικών τοιχωμάτων (ή κυψελιδικός φραγμός) αποτελείται, από το αίμα μέχρι τον αέρα από τα ακόλουθα (Εικόνα 15-1):

- Το τριχοειδικό ενδοθήλιο που καλύπτει το περιελισσόμενο δίκτυο των αναστομούμενων κυψελίδων.



Εικόνα 15-1 Μικροσκοπική δομή του κυψελιδικού τοιχώματος. Παρατηρήστε ότι η βασική μεμβράνη (κίτρινο) είναι λεπτή από τη μια πλευρά και διευρυμένη όπου συνδέεται με το διάμεσο χώρο. Φαίνονται τμήματα διάμεσων κυττάρων.

- Μια βασική μεμβράνη και τον περιβάλλοντα διάμεσο ιστό, που διαχωρίζουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα από τα επιθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν τις κυψελίδες. Σε λεπτές διατομές του κυψελιδικού φραγμού, οι βασικές μεμβράνες του επιθηλίου και του ενδοθηλίου συγχωνεύονται, ενώ σε παχύτερες διατομές χωρίζονται με ένα διάμεσο χώρο (διάμεσος πνευμονικός χώρος) που περιέχει λεπτές ελαστικές ίνες, μικρά δεμάτια κολλαγόνου, λίγα διάμεσα κύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες, λεία μυϊκά κύτταρα, μαστοκύτταρα και σπάνια λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα.
- Το κυψελιδικό επιθήλιο, αποτελείται από μια συνεχόμενη στιβάδα δύο κύριων τύπων κυττάρων: αποπλατυσμένα, δισκοειδή πνευμονοκύτταρα τύπου I (ή μεμβρανώδη πνευμονοκύτταρα) που καλύπτουν το 95% της κυψελιδικής επιφάνειας και αποστρογγυλεμένα, πνευμονοκύτταρα τύπου II. Τα κύτταρα τύπου II είναι σημαντικά για τουλάχιστον δύο λόγους: (1) αποτελούν την πηγή του πνευμονικού επιφανειοδραστικού παράγοντα, που περιέχεται σε οσμιόφιλα πεταλιώδη σωμάτια που γίνονται ορατά με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και (2) αποτελούν τον κύριο κυτταρικό τύπο που συμ-

μετέχει στην επιδιόρθωση του κυψελιδικού επιθηλίου μετά την καταστροφή των κυττάρων τύπου I.

- Τα κυψελιδικά μακροφάγα, που προσφύονται χαλαρά στα επιθηλιακά κύτταρα ή κείτονται ελεύθερα στα κυψελιδικά διαστήματα, τα οποία προέρχονται από τα μονοκύτταρα του αίματος και ανήκουν στο σύστημα μονοπύρηνων μακροφάγων. Συχνά είναι γεμάτα με σωματίδια άνθρακα και άλλα φαγοκυτταρωθέντα υλικά.

Τα κυψελιδικά τοιχώματα δεν είναι συμπαγή αλλά διαπερνώνται από πολυάριθμους πόρους του Κοην, οι οποίοι επιτρέπουν τη διόδο των βακτηρίων και του εξιδρώματος μεταξύ παρακείμενων κυψελίδων (βλ. Εικόνα 15-35B). Προσκειμένο στη μεμβράνη των κυψελιδικών κυττάρων είναι το στρώμα πνευμονικού επιφανειοδραστικού παράγοντα (που συζητείται στο Κεφάλαιο 10 στην ενότητα του Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Νεογνών).



Παθολογική Ανατομική

Η σημασία των πνευμονοπαθειών στη συνολική θεώρηση της παθολογικής ανατομικής και της κλινικής ιατρικής δεν μπορεί να υπερεκτιμηθεί. Οι κύριες αναπνευστικές λοιμώξεις, όπως η βρογχίτιδα και η πνευμονία αποτελούν καθημερινότητα στην κλινική και παθολογοανατομική πρακτική. Στις ημέρες μας, με το κάπνισμα, την ατμοσφαιρική ρύπανση και τους άλλους εισπνεόμενους ρυπαντές του περιβάλλοντος, η χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα έχουν γίνει μάστιγες. Στους άνδρες, οι κακοήθειες των πνευμόνων αυξάνονται σταθερά αλλά έχουν πλέον επιπεδωθεί και αναμένεται να μειωθούν στο μέλλον. Δυστυχώς, καθώς όλο και περισσότερες γυναίκες καπνίζουν, έχουν γίνει η πιο συχνή κακοήθεια στις γυναίκες, ξεπερνώντας ακόμη και τον καρκίνο του μαστού. Και στους άνδρες και στις γυναίκες αποτελεί την πιο κοινή θανατηφόρο κακοήθεια των σπλάγχων. Επιπλέον, οι πνεύμονες ενέχονται δευτερογενώς σε όλες σχεδόν τις μορφές καταληκτικής νόσου, και επομένως κάποιου βαθμού πνευμονικό οίδημα, ατελεκτασία ή βρογχοπνευμονία είναι στην πραγματικότητα παρόντα σε κάθε ασθενή που πεθαίνει. Στην παρούσα θεώρηση του πνεύμονα, δίνεται έμφαση σε πρωτοπαθείς παθήσεις που επηρεάζουν αυτό το σημαντικό όργανο. Για λεπτομερείς περιγραφές των λιγότερο κοινών καταστάσεων, ο αναγνώστης παραπέμπεται σε αναλυτικά συγγράμματα πνευμονικών παθήσεων.

Συγγενείς Ανωμαλίες

Οι αναπτυξιακές ατέλειες των πνευμόνων περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:¹

- Αγενεσία ή υποπλασία και των δύο πνευμόνων, ενός πνεύμονα ή ξεχωριστών λοβών
- Τραχειακές και βρογχικές ανωμαλίες (ατρησία, στένωση, τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο)
- Αγγειακές ανωμαλίες
- Συγγενής λοβώδης υπερδιάταση (εμφύσημα)
- Κύστεις από το πρόσθιο έντερο
- Συγγενής πνευμονική δυσπλασία των αεραγωγών
- Πνευμονικά απολύμματα

Μόνο οι πιο κοινές ανωμαλίες συζητούνται εδώ. Η πνευμονική υποπλασία είναι η ελαττωματική ανάπτυξη και των δύο πνευμόνων (ο ένας μπορεί να είναι περισσότερο επηρεασμένος από τον άλλο), γεγονός που οδηγεί σε μειωμένο βάρος, όγκο και κυψελίδες σε σύγκριση με το σωματικό βάρος και την ηλικία κύησης. Αποτελεί μια κοινή ανωμαλία, που εμφανίζεται στο 10% των νεογνικών νεκροψιών και πιο συχνά είναι δευτεροπαθής, λόγω χωροκατακτητικών εξεργασιών της μήτρας, ολιγοϋδραμνίου ή εξασθενημένων εμβρυϊκών αναπνευστικών κινήσεων, ενώ μπορεί να συμβεί σε συγγενή διαφραγματοκήλη, κυστικές νεφροπάθειες, νεφρική αγενεσία, πρόωρη παρατεταμένη ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών και ανεγκεφαλία.

Οι κύστεις από το πρόσθιο έντερο αντιπροσωπεύουν μια ανώμαλη προσκόλληση του προσθίου αρχεντέρου και εντοπίζονται συχνότερα στην πύλη ή στο μεσοθωράκιο. Ανάλογα με τη δομή του τοιχώματος, οι κύστεις αυτές κατατάσσονται ως βρογχογενείς (οι πιο συχνές), οισοφαγικές ή εντερικές. Μια βρογχογενής κύστη σπάνια συνδέεται με το τραχειοβρογχικό δέντρο. Εμφανίζεται σε παιδιά και νέους ενήλικες ως τυχαίο εύρημα ή με συμπτώματα συνεπεία της μάζας ή λόγω δευτερογενών λοιμώξεων. Το μέγεθός της ποικίλλει από 1 έως 4 cm σε διάμετρο, αλλά μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς. Στο μικροσκόπιο, η κύστη επενδύεται από κροσσωτό ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό επιθήλιο με πλακώδη μεταπλασία, που συμβαίνει σε περιοχές φλεγμονής. Το τοίχωμα περιέχει βρογχικά αδένια, χόνδρο και λείους μύες. Η χειρουργική εξαίρεση είναι θεραπευτική.

Η συγγενής πνευμονική δυσπλασία των αεραγωγών (CPAM) αποτελεί μια αμαρτωματική βλάβη του πνεύμονα, με επίπτωση περίπου 1 σε 5.000 γεννήσεις ζώντων. Μπορεί να διακριθεί σε πέντε τύπους, με βάση κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά. Η CPAM τύπου 1 αποτελεί την πιο συχνή, με μεγάλες κύστεις και καλή πρόγνωση. Η CPAM τύπου 2, με μέσου μεγέθους κύστεις, έχει συχνά φτωχή πρόγνωση, εξαιτίας της συχνής συσχέτισής της με άλλες σοβαρές ανωμαλίες. Οι άλλοι τύποι είναι σπάνιοι.

Το πνευμονικό απόλυμμα αναφέρεται στην παρουσία μιας διακριτής μάζας πνευμονικού ιστού, χωρίς κά-

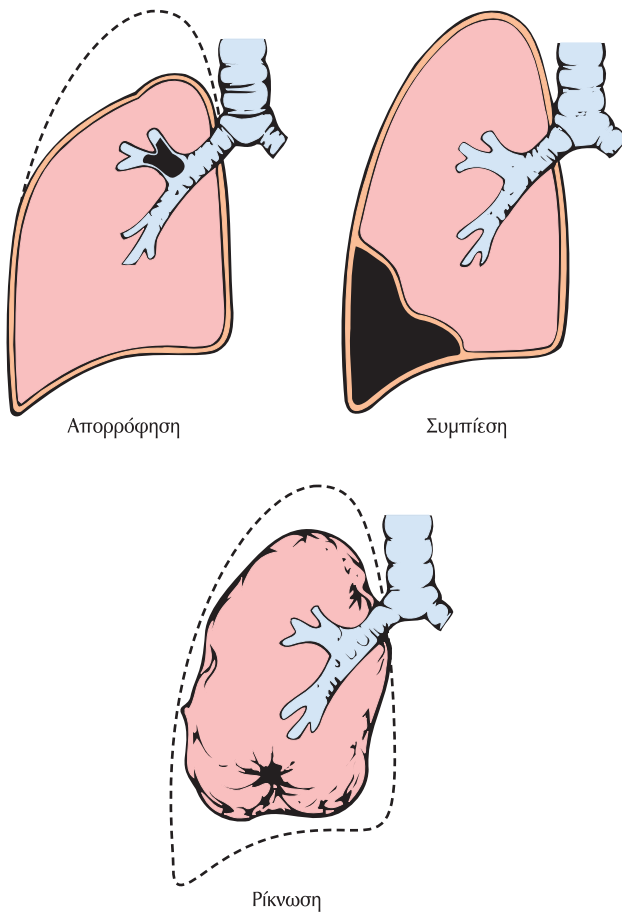
ποια φυσιολογική σύνδεση με το σύστημα των αεραγωγών. Η παροχή αίματος στις διαχωρισμένες αυτές περιοχές δεν προέρχεται από τις πνευμονικές αρτηρίες, αλλά από την αορτή ή τους κλάδους αυτής. Τα εξωλόβια απολύμματα είναι εκτός του πνεύμονα και μπορεί να βρεθούν οπουδήποτε στον θώρακα ή στο μεσοθωράκιο. Ανευρίσκονται πιο συχνά σε βρέφη ως ανώμαλες μάζες και μπορεί να συνδυαστούν με άλλες συγγενείς ανωμαλίες. Τα ενδολόβια απολύμματα βρίσκονται εντός της πνευμονικής ουσίας και συχνά συνδυάζονται με υποτροπιάζουσα εντοπισμένη φλεγμονή ή βρογχεκτασίες. Αν και μικρό ποσοστό αυτών είναι σαφώς συγγενούς προέλευσης, η μέγιστη πλειονότητα αποτελεί πιθανότατα επίκτητες βλάβες που εμφανίζονται μετά από επαναλαμβανόμενα επεισόδια πνευμονίας.

Ατελεκτασία

Η ατελεκτασία αναφέρεται είτε στην ατελή έκπτυξη των πνευμόνων (νεογνική ατελεκτασία) είτε στην σύμπτωση προηγούμενων εκπτυγμένων πνευμόνων, δημιουργώντας περιοχές με πνευμονικό παρέγχυμα σχετικά φτωχό σε αέρα. Η επίκτητη ατελεκτασία, που συναντάται συχνότερα σε ενήλικες, μπορεί να διακριθεί στην ατελεκτασία από απορρόφηση (ή αποφρακτική), τη συμπιεστική και την ινωτική ατελεκτασία (Εικόνα 15-2).

Η ατελεκτασία από απορρόφηση αποτελεί τη συνέπεια της πλήρους απόφραξης ενός αεραγωγού, η οποία εν καιρώ οδηγεί στην απορρόφηση του οξυγόνου που είναι παγιδευμένο στις αντίστοιχες κυψελίδες, χωρίς βλάβη της αιματικής ροής μέσω των προσβεβλημένων κυψελιδικών τοιχωμάτων. Καθώς ο όγκος του πνεύμονα ελαττώνεται, το μεσοθωράκιο μετατοπίζεται προς τον ατελεκτασικό πνεύμονα. Η ατελεκτασία από απορρόφηση προκαλείται κυρίως από υπερβολικές εκκρίσεις (π.χ. βύσματα βλέννης) ή εξίδρωμα εντός μικρότερων βρόγχων και επομένως ανευρίσκεται πιο συχνά σε βρογχικό άσθμα, χρόνια βρογχίτιδα, βρογχεκτασίες, μετεγχειρητικές καταστάσεις και μετά από εισρόφηση ξένου σώματος. Αν και τα νεοπλάσματα των βρόγχων μπορεί να προκαλέσουν ατελεκτασία, στις περισσότερες περιπτώσεις προκαλούν μερική απόφραξη και δημιουργούν εντοπισμένο εμφύσημα.

Η συμπιεστική ατελεκτασία συμβαίνει όταν η πλευριτική κοιλότητα γεμίζει, μερικώς ή πλήρως από υγρό εξίδρωμα, όγκο, αίμα ή αέρα (το τελευταίο αποτελεί τον πνευμοθώρακα) ή στον πνευμοθώρακα υπό τάση, όταν η πίεση του αέρα παραβιάζει και απειλεί τη λειτουργία του πνεύμονα και του μεσοθωρακίου, και κυρίως των μεγάλων αγγείων. Η συμπιεστική ατελεκτασία εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που αναπτύσσουν πλευριτικό υγρό και σε ασθενείς με νεοπλασματικές συλλογές εντός των πλευριτικών κοιλοτήτων.



Εικόνα 15-2 Διάφορες μορφές ατελεκτασίας στους ενήλικους.

Όμοια, η ανώμαλη ανύψωση του διαφράγματος, όπως εκείνη που έπεται της περιτονίτιδας ή των υποδιαφραγματικών αποστημάτων ή συμβαίνει σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς μετεγχειρητικά, προκαλεί ατελεκτασία των βάσεων. Στη *συμπιεστική ατελεκτασία* το μεσοθωράκιο απομακρύνεται από τον προσβεβλημένο πνεύμονα. Η ινωτική ατελεκτασία συμβαίνει όταν τοπικές ή γενικευμένες ινωτικές βλάβες στον πνεύμονα ή τον υπεζωκότα εμποδίζουν την πλήρη έκπτυξη.

Η σοβαρού βαθμού ατελεκτασία μειώνει την οξυγόνωση και προδιαθέτει σε λοιμώξεις. Καθώς το συμπυκνωμένο πνευμονικό παρέγχυμα μπορεί να επανεκπτυχθεί, η ατελεκτασία αποτελεί αναστρέψιμη διαταραχή (εκτός από εκείνη που προκαλείται από ρίκνωση).

Οξεία Πνευμονική Βλάβη

Ο όρος «οξεία πνευμονική βλάβη» περιλαμβάνει ένα φάσμα πνευμονικών βλαβών (ενδοθηλιακές και επιθηλιακές) που μπορεί να προκληθούν από πολλούς παράγοντες. Η ευπάθεια στην πνευμονική βλάβη φαίνεται πως είναι κληρονομούμενη, ενώ η απάντηση και η επι-

βίωση εξαρτώνται από την αλληλεπίδραση πολλών περιοχών διαφορετικών χρωμοσωμάτων.² Στους διαμεσολαβητές περιλαμβάνονται κυτοκίνες, οξειδωτικοί και αυξητικοί παράγοντες όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF), οι ιντερλευκίνες (IL)-1, IL-6, IL-10 και ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας (TGF)-β. Η πνευμονική βλάβη μπορεί να εκδηλωθεί ως συμφόρηση, οίδημα, διαταραχή του επιφανειοδραστικού παράγοντα και ατελεκτασία, που μπορεί να εξελιχθούν σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή σε οξεία διάμεση πνευμονία. Παρακάτω περιγράφεται καθεμιά από αυτές τις μορφές της πνευμονικής βλάβης.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

Μια γενική μελέτη του οιδήματος γίνεται στο Κεφάλαιο 4, ενώ η πνευμονική συμφόρηση και το πνευμονικό οίδημα περιγράφονται περιληπτικά υπό το πρίσμα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (Κεφάλαιο 12). Το πνευμονικό οίδημα μπορεί να προκύψει από *αιμοδυναμικές διαταραχές* (αιμοδυναμικό ή καρδιογενές πνευμονικό οίδημα) ή από απευθείας *αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών*, που οφείλεται σε μικροαγγειακή βλάβη (Πίνακας 15-1). Η θεραπεία και η έκβαση εξαρτώνται από την υποκείμενη αιτιολογία.

Αιμοδυναμικό Πνευμονικό Οίδημα

Ο πιο κοινός *αιμοδυναμικός* μηχανισμός πνευμονικού οιδήματος είναι εκείνος που οφείλεται σε *αυξημένη υδροστατική πίεση*, όπως συμβαίνει στην αριστερή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όποια και αν είναι η κλινική κατάσταση, η πνευμονική συμφόρηση και το οίδημα χαρακτηρίζονται από βαρείς, υγρούς πνεύμονες. Το υγρό συναθροίζεται αρχικά στις βασικές περιοχές των κατώτερων λοβών, καθώς η υδροστατική πίεση είναι υψηλότερη στις περιοχές αυτές (εξαρτώμενο οίδημα). Ιστολογικά, τα κυψελιδικά τριχοειδή διογκώνονται λόγω συμφόρησης και διακρίνεται ένα ενδοκυψελιδικό κοκκιώδες ροζ ίζημα. Κυψελιδικές μικροαιμορραγίες και μακροφάγα που περιέχουν αιμοσιδηρίνη («κύτταρα καρδιακής ανεπάρκειας») μπορεί να υπάρχουν. Σε περιπτώσεις εμμένουσας πνευμονικής συμφόρησης όπως στην μιτροειδική στένωση, τα μακροφάγα που περιέχουν αιμοσιδηρίνη είναι άφθονα, ενώ η ίνωση και η πάχυνση των κυψελιδικών τοιχωμάτων έχουν ως αποτέλεσμα οι διαποτισμένοι πνεύμονες να γίνονται σκληροί και καφέ (*καφεοειδής σκλήρυνση*). Οι μεταβολές αυτές δεν δυσχεραίνουν απλά την αναπνευστική λειτουργία, αλλά επιπλέον προδιαθέτουν σε λοιμώξεις.

Οίδημα Προκαλούμενο από Μικροαγγειακή Βλάβη

Ο δεύτερος μηχανισμός που οδηγεί σε πνευμονικό οί-

ΠΙΝΑΚΑΣ 15-1 Ταξινόμηση και αίτια του πνευμονικού οιδήματος

Αιμοδυναμικό οίδημα

Αυξημένη υδροστατική πίεση (αυξημένη πνευμονική φλεβική πίεση)
 Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια (συχνά)
 Υπερφόρτωση όγκου
 Απόφραξη πνευμονικής φλέβας
 Μειωμένη ογκωτική (ωσμωτική) πίεση (λιγότερο συχνά)
 Υπολευκωματιναίμια
 Νεφρωσικό σύνδρομο
 Ηπατική νόσος
 Εντεροπάθειες με απώλεια πρωτεΐνης
 Λεμφαγγειακή απόφραξη (σπάνιο)

Οίδημα που οφείλεται σε βλάβη της μικροκυκλοφορίας (κυψελιδική βλάβη)

Λοιμώξεις: πνευμονία, σηψαιμία
 Εισπνεόμενα αέρια: οξυγόνο, καπνός
 Εισρόφηση υγρού: γαστρικό περιεχόμενο, παρ' ολίγον πνιγμός
 Φάρμακα και χημικές ουσίες: χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (μπλεομυκίνη), άλλα φάρμακα (αμφοτερικίνη Β), ηρωίνη, κηροζίνη, παρακουάτ
 Σοκ, τραύμα
 Ακτινοβολία
 Σχετιζόμενη μετάγγιση

Οίδημα απροσδιόριστης αιτιολογίας

Μεγάλο υψόμετρο
 Νευρογενές (τραύμα κεντρικού νευρικού συστήματος)

δημα είναι η βλάβη των τριχοειδών του κυψελιδικού φραγμού. Στην περίπτωση αυτή, η πνευμονική τριχοειδική υδροστατική πίεση συνήθως δεν είναι αυξημένη, ενώ οι αιμοδυναμικοί παράγοντες παίζουν δευτερεύοντα ρόλο. Το οίδημα προκαλείται λόγω πρωτοπαθούς βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου ή βλάβης των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων (με δευτερογενή μικροαγγειακή βλάβη). Αυτό οδηγεί σε διαρροή υγρών και πρωτεϊνών, αρχικά στο διάμεσο χώρο και, στις πιο σοβαρές περιπτώσεις εντός των κυψελίδων. Όταν το οίδημα παραμένει εντοπισμένο, όπως συμβαίνει στις περισσότερες μορφές πνευμονίας, επικαλύπτεται από τις εκδηλώσεις της λοίμωξης. Όταν εξαπλώνεται, ωστόσο, το κυψελιδικό οίδημα αποτελεί ένα σημαντικό συντελεστή σε μια σοβαρή και συχνά μοιραία κατάσταση, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, που συζητείται στην επόμενη ενότητα.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ (ΔΙΑΧΥΤΗ ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΗ ΒΛΑΒΗ)

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (συνώνυμα αποτελούν «το πνευμονικό σοκ», «η

διάχυτη κυψελιδική βλάβη», «η οξεία κυψελιδική βλάβη» και «η οξεία πνευμονική βλάβη») αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που προκαλείται από τη διάχυτη κυψελιδική τριχοειδική βλάβη. Κλινικά χαρακτηρίζεται από την ταχεία έναρξη σοβαρής, απειλητικής για τη ζωή αναπνευστικής ανεπάρκειας, κυάνωσης, και σοβαρής αρτηριακής υποξαιμίας που αντιστέκεται στην οξυγονοθεραπεία και μπορεί να εξελιχθεί σε εξωπνευμονική πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια. Οι ακτινογραφίες του θώρακα δείχνουν διάχυτη κυψελιδική διήθηση. Η διάχυτη κυψελιδική βλάβη (DAD) αποτελεί την ιστολογική εκδήλωση.

Το ARDS αποτελεί μια αναγνωρισμένη επιπλοκή πολλών και διάφορων καταστάσεων, που περιλαμβάνουν άμεσες βλάβες στους πνεύμονες και συστηματικές διαταραχές (Πίνακας 15-2). Σε πολλές περιπτώσεις, υπάρχει ένας συνδυασμός προδιαθεσικών παραγόντων (π.χ. σοκ, οξυγονοθεραπεία και σήψη).

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ. Στο οξύ στάδιο, οι πνεύμονες είναι βαρείς, σκληροί, κόκκινοι και βαλτώδεις. Εμφανίζουν συμφόρηση, διάμεσο και ενδοκυψελιδικό οίδημα, φλεγμονή και εναπόθεση ινικής. Τα κυψελιδικά τοιχώματα επενδύονται από κηρώδεις **μεμβράνες υαλίνης** (Εικόνα 15-3) που είναι μορφολογικά όμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στη νόσο υαλίνης μεμβράνης των νεογνών (Κεφάλαιο 10). Οι κυψελιδικές μεμβράνες υαλίνης αποτελούνται από οιδηματώδες υγρό πλούσιο σε ινική αναμειγμένο με τα κυτταροπλασματικά και λιπιδικά υπολείμματα των νεκρωτικών επιθηλιακών κυττάρων. Στο στάδιο της οργάνωσης, τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II πολλαπλασιάζονται, σε μια απόπειρα να αναγεννήσουν την κυψελιδική επένδυση. Η λύση της φλεγμονής είναι ασυνήθης: πιο συχνά συμβαίνει οργάνωση του εξιδρώματος ινικής, με ακόλουθη ενδοκυψελιδική ίνωση. Η σημειούμενη πάχυνση του κυψελιδικού φραγμού ακολουθεί, προκαλούμενη από τον πολλαπλασιασμό των διάμεσων κυττάρων και την εναπόθεση κολλαγόνου. Οι μοιραίες περιπτώσεις διαθέτουν συχνά υπερκείμενη βρογχοπνευμονία.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ. Το ARDS και το DAD εκτιμώνται καλύτερα ως το κλινικό και το παθολογοανατομικό τελικό αποτέλεσμα, αντίστοιχα, της οξείας κυψελιδικής βλάβης που προκαλείται από ποικιλία διαταραχών και ξεκινούν με διαφορετικούς μηχανισμούς³. Κεντρική θέση στην αιτιολογία του ARDS κατέχει η **διάχυτη βλάβη των κυψελιδικών τριχοειδικών τοιχωμάτων**: αυτή ακολουθείται από μια σχετικά μη ειδική, και συχνά προβλεπόμενη σειρά μορφολογικών και φυσιολογικών μεταβολών που οδηγούν σε αναπνευστική ανεπάρκεια. *Αντίθετα, ο μηχανισμός του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών βασίζεται σε ανεπάρκεια του πνευμονικού επιφανειοδραστικού παράγοντα* (Κεφάλαιο 10). Στο ARDS η αρχική βλάβη είναι είτε στο τριχοειδικό ενδοθήλιο (συνήθως) είτε στο κυψελιδικό επιθήλιο (περιστασιακά),

ΠΙΝΑΚΑΣ 15-2 Καταστάσεις που σχετίζονται με την ανάπτυξη συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
Λοίμωξη

Σήψη*

Διάχυτες πνευμονικές λοιμώξεις*

Ιική, μυκοπλασματική και πνευμονοκυστική πνευμονία, κεγχροειδής φυματίωση

Εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου*

Φυσική/τραυματισμός

Μηχανικό τραύμα, συμπεριλαμβανομένων και των τραυματισμών της κεφαλής*

Πνευμονική κάκωση

Παρ' ολίγον πνιγμός

Κατάγματα με εμβολή λίπους

Εγκαύματα

Ιονίζουσα ακτινοβολία

Εισπνεόμενες ερεθιστικές ουσίες

Τοξικότητα οξυγόνου

Καπνός

Ερεθιστικά αέρια και τοξικές ουσίες

Χημική βλάβη

Υπερβολική δόση ηρωίνης ή μεθαδόνης

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Υπερβολική δόση βαρβιτουρικών

Παρακουάτ

Αιματολογικές καταστάσεις

Πολλαπλές μεταγγίσεις

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Παγκρεατίτιδα
Ουραιμία
Καρδιοπνευμονική παράκαμψη
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οργανικοί διαλύτες

Φάρμακα

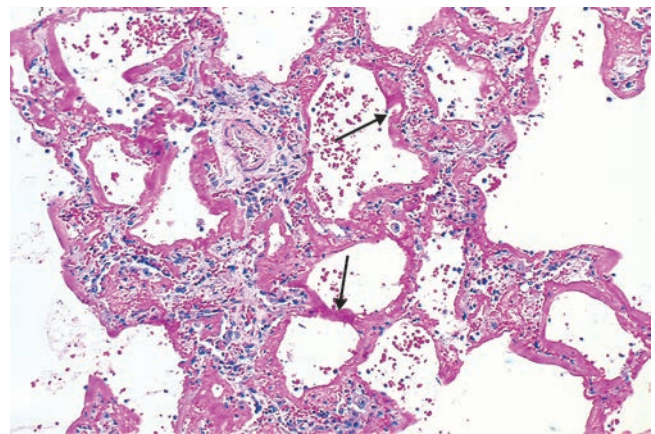
*Περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας συνδέονται με αυτές τις 4 καταστάσεις

αλλά τελικά και τα δύο είναι σαφώς προσβεβλημένα. Οι άμεσες συνέπειες της βλάβης της κυψελιδικής τριχοειδικής μεμβράνης περιλαμβάνουν την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και το πλημμύρισμα των κυψελίδων, την απώλεια της διαχυτικής ικανότητας και τις εκτεταμένες ανωμαλίες του επιφανειοδραστικού παράγοντα που προκαλούνται από βλάβη του τύπου II πνευμονοκυττάρων. Σημαντικό είναι πως το εξίδρωμα και η διάχυτη καταστροφή του ιστού που συμβαίνει στο ARDS δεν μπορούν εύκολα να λυθούν και γενικά το αποτέλεσμα είναι η οργάνωση με δημιουργία ουλών, που οδηγεί σε χρόνια

νόσο. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με το διίδρωμα του καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, που συνήθως λύεται.

Η οξεία πνευμονική βλάβη συμβαίνει ως αποτέλεσμα ενός καταρράκτη κυτταρικών γεγονότων που ξεκινούν από λοιμώδες ή μη, φλεγμονώδες ερέθισμα. Το αυξημένο επίπεδο προφλεγμονωδών διαβιβαστών σε συνδυασμό με τη μειωμένη έκφραση των αντιφλεγμονωδών μορίων αποτελεί μια κρίσιμη συνιστώσα της πνευμονικής φλεγμονής. Η έκφραση των προφλεγμονωδών γονιδίων ρυθμίζεται από μεταγραφικούς μηχανισμούς και ιδιαίτερα από το NF-κΒ, καθώς είναι απαραίτητο για τη μέγιστη έκφραση πολλών κυτοκινών που ενέχονται στην παθογένεια της οξείας πνευμονικής βλάβης. Ένας πολύπλοκος καταρράκτης σηματοδότησης ελέγχει στενά την ενεργοποίηση και τη ρύθμιση του NF-κΒ. Για παράδειγμα, σε οξεία πνευμονική βλάβη που προκαλείται από βακτηριακή λοίμωξη, οι toll-like υποδοχείς παίζουν κεντρικό ρόλο στην πυροδότηση του εγγενούς αμυντικού συστήματος και την ενεργοποίηση του NF-κΒ. Το NF-κΒ μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες και οι αλληλεπιδράσεις αυτές οδηγούν έτσι σε μεγαλύτερη μεταγραφική επιλεκτικότητα. Οι αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-10 έχει φανεί πως καταστέλλουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες. Η κινητοποίηση ενός τέτοιου μεταγραφικού καταρράκτη είναι λογικό να αποτελεί ένα λογικό θεραπευτικό στόχο στην οξεία πνευμονική βλάβη.⁴

Τα πιο άμεσα σήματα που οδηγούν σε μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση της οξείας φλεγμονώδους απάντησης δεν έχουν κατανοηθεί ακόμη. Ωστόσο, μέσα σε 30 λεπτά μετά από οξεία προσβολή (π.χ. οξεία εισπνοή, τραύμα, ή έκθεση σε βακτηριακό λιποπολυσακχαρίτη) υπάρχει αυξημένη σύνθεση της IL-8, ενός ισχυρού ουδετεροφιλικού χημειοτακτικού και ενεργοποιητικού παράγοντα, από τα πνευ-

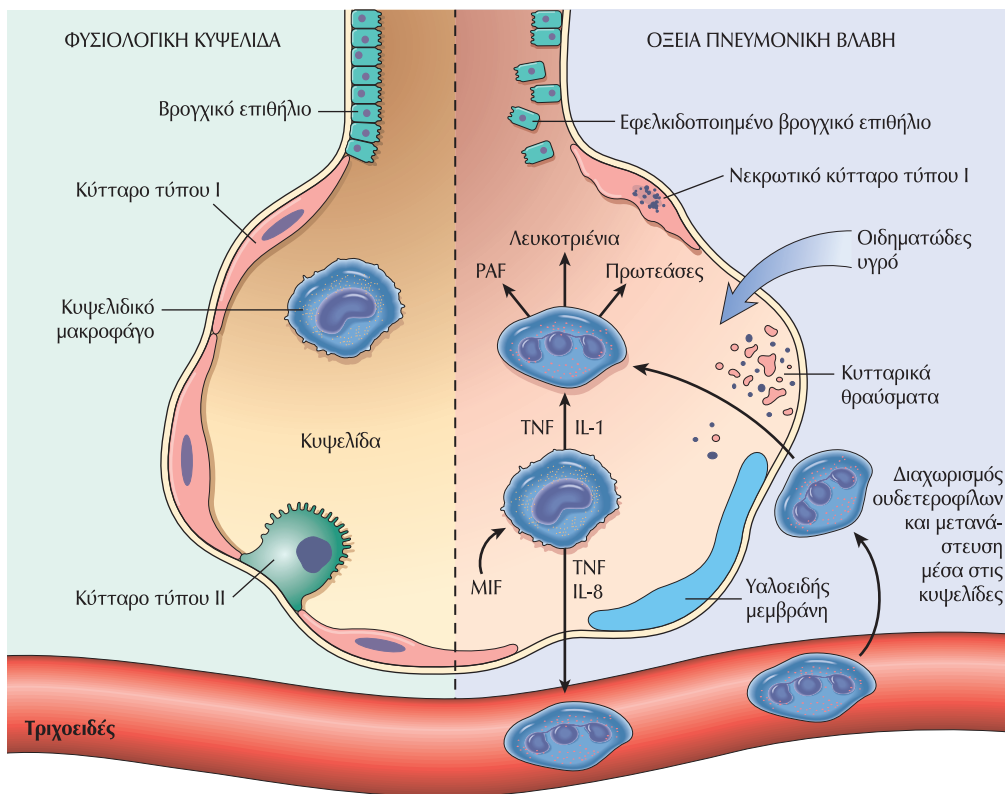


Εικόνα 15-3 Διάχυτη κυψελιδική βλάβη (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας), όπως φαίνεται σε μια φωτομικρογραφία. Κάποιες από τις κυψελίδες είναι συμπυκνωμένες, ενώ άλλες είναι διατεταμένες. Πολλές περιέχουν πυκνά, πρωτεϊνούχα θραύσματα, αποφολιωμένα κύτταρα και μεμβράνες υαλίνης (βέλη).

μονικά μακροφάγα. Η απελευθέρωση αυτής και άλλων κυτοκινών, όπως της IL-1 και του TNF οδηγεί στην πνευμονική μικροαγγειακή απομόνωση και ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων. Τα ουδετερόφιλα θεωρείται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της οξείας πνευμονικής βλάβης και του ARDS. Η ιστολογική εξέταση των πνευμόνων σε πρώιμο στάδιο της νόσου έχει δείξει αυξημένο αριθμό ουδετεροφίλων μέσα στον αγγειακό χώρο, στο διάμεσο χώρο και στις κυψελίδες. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν μια ποικιλία προϊόντων (όπως οξειδωτικούς παράγοντες, πρωτεάσες, τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και λευκοτριένια) που προκαλούν ενεργό ιστική καταστροφή και διατηρούν τον καταρράκτη της φλεγμονής. Η απελευθέρωση του ανα-

σταλτικού παράγοντα των μακροφάγων συντηρεί την συνεχιζόμενη φλεγμονώδη απάντηση (Εικόνα 15-4).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ARDS νοσηλεύονται συνήθως για κάποια από τις προδιαθεσικές αιτίες που αναφέρθηκαν νωρίτερα. Η έντονη δύσπνοια και ταχύπνοια προαναγγέλλουν το ARDS, ενώ η ακτινογραφία θώρακα στην αρχή είναι φυσιολογική. Μεταγενέστερα υπάρχει αυξανόμενη κυάνωση και υποξαιμία, αναπνευστική ανεπάρκεια καθώς και εμφάνιση διάχυτων αμφοτερόπλευρων διηθήσεων στον ακτινολογικό έλεγχο. Η υποξαιμία μπορεί τότε να γίνει ανθεκτική στην οξυγονοθεραπεία, ενώ μπορεί να αναπτυχθεί αναπνευστική οξέωση.



Εικόνα 15-4 Η φυσιολογική κυψελίδα (αριστερή πλευρά), συγκρινόμενη με την τραυματισμένη κυψελίδα, στην πρώιμη φάση της οξείας πνευμονικής βλάβης και του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Υπό την επίδραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως της ιντερλευκίνης 8 (IL-8), της ιντερλευκίνης 1 (IL-1), και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) (που απελευθερώνεται από τα μακροφάγα), τα ουδετερόφιλα αρχικά υφίστανται απομόνωση στην πνευμονική μικροκυκλοφορία, που ακολουθείται από περιθωριοποίηση και έξοδο στον κυψελιδικό χώρο, όπου υφίστανται ενεργοποίηση. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν μια ποικιλία παραγόντων, όπως τα λευκοτριένια, οι οξειδωτικοί παράγοντες, οι πρωτεάσες και ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), που συμβάλλουν στην τοπική ιστική καταστροφή, τη συσσώρευση οιδηματικού υγρού στους αεροχώρους, την απενεργοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα και το σχηματισμό υαλίνης μεμβράνης. Ο παράγοντας αναστολής των μακροφάγων (MIF) που απελευθερώνεται στον τοπικό περίγυρο, διατηρεί τη συνεχιζόμενη προφλεγμονώδη απάντηση. Στη συνέχεια, η απελευθέρωση των ινωδογόνων κυτοκινών που προέρχονται από τα μακροφάγα, όπως ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β) και ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (PDGF) διεγείρουν την αύξηση των ινοβλαστών και την εναπόθεση κολλαγόνου που συσχετίζεται με την επουλωτική φάση της βλάβης. (Τροποποιημένη, με άδεια από: Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334, 2000).

Οι λειτουργικές ανωμαλίες στο ARDS δεν είναι ομοίωμα κατανεμημένες στους πνεύμονες. Οι πνεύμονες εμφανίζουν εστιακή σκλήρυνση και μείωση στο λειτουργικό όγκο. Στην ουσία, οι πνεύμονες των ασθενών μπορούν να διακριθούν σε περιοχές που είναι διηθημένες, πυκνωτικές ή συμπυκνωμένες (και επομένως αερίζονται φτωχά και έχουν φτωχή ενδοτικότητα) και περιοχές που διαθέτουν σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα ενδοτικότητας και αερισμού. Οι πνεύμονες με ARDS συνεχίζουν να διαθέτουν αιμάτωση των υποαεριζόμενων περιοχών, οδηγώντας σε αναντιστοιχία αερισμού-αιμάτωσης και υποξαιμία. Το ARDS αποτελεί μια σοβαρή διαταραχή. Παρά τις πρόσδους στην υποστηρικτική θεραπεία, ο δείκτης θνητότητας για τις 150.000 περιπτώσεις ARDS που εξετάζονται το χρόνο στις ΗΠΑ παραμένει ακόμη περίπου 60%.

ΟΞΕΙΑ ΔΙΑΜΕΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Η «οξεία διάμεση πνευμονία» αποτελεί κλινικοπαθολογοανατομικό όρο που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την εκτεταμένη οξεία πνευμονική βλάβη με ταχέως εξελισσόμενη κλινική πορεία, παρόμοια με εκείνη του ARDS. Και ενώ το ARDS συνδέεται με γνωστά αίτια όπως η σήψη, η πνευμονική λοίμωξη, η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου και το τραύμα, η οξεία διάμεση πνευμονία είναι αγνώστου αιτιολογίας. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 50 έτη, χωρίς προτίμηση σε κάποιο φύλο. Οι ασθενείς εμφανίζουν οξεία διάμεση πνευμονία συχνά μετά από μια νόσο διάρκειας μικρότερης των 3 εβδομάδων, που μοιάζει με λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Τα ακτινολογικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά είναι πανομοιότυπα με εκείνα του ARDS. Ο δείκτης θνητότητας είναι περίπου 50%, με τους περισσότερους θανάτους να συμβαίνουν εντός 1 με 2 μηνών. Στους ασθενείς που επιβιώνουν, υποτροπές και χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια μπορεί να εκδηλωθούν.⁵⁻⁷

Αποφρακτικές Έναντι Περιοριστικών Πνευμονοπαθειών

Παρόλο που οι παθήσεις του πνεύμονα μπορούν να ταξινομηθούν και να μελετηθούν με βάση την αιτιολογία, είναι χρήσιμο να διακρίνονται οι διάχυτες πνευμονοπάθειες με βάση τη διαταραχή της φυσιολογίας των πνευμόνων. Μια τέτοια ταξινόμηση βασίζεται σε λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων, ένα τμήμα της αρχικής διερεύνησης των ασθενών με κρίσιμη σημασία. Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών, ο ασθενής με διάχυτη πνευμονοπάθεια μπορεί να καταταχθεί σε μία από τις δύο κατηγορίες: (1) *αποφρακτική νόσος* (ή *νόσος των αεραγωγών*), που χαρακτηρίζεται από αύξηση της αντίστασης στη ροή του αέρα που οφείλεται σε μερική ή

πλήρη καταστροφή σε οποιοδήποτε επίπεδο, από την τραχεία και τους μεγαλύτερους βρόγχους μέχρι τα τελικά και τα αναπνευστικά βρογχίδια και (2) *περιοριστική νόσος*, που χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη έκπτυξη του πνευμονικού παρεγχύματος, με μειωμένη ολική πνευμονική χωρητικότητα. Αν και πολλές καταστάσεις διαθέτουν και αποφρακτικές και περιοριστικές συνιστώσες, η διάκριση μεταξύ των δύο μοντέλων πνευμονικής δυσλειτουργίας είναι χρήσιμη στη συσχέτιση των αποτελεσμάτων των λειτουργικών δοκιμασιών του πνεύμονα με τα ακτινολογικά και ιστολογικά ευρήματα σε ξεχωριστούς ασθενείς.

Οι κύριες διάχυτες αποφρακτικές διαταραχές είναι το *εμφύσημα*, η *χρόνια βρογχίτιδα*, οι *βρογχεκτασίες* και το *άσθμα*. Σε ασθενείς με τις παθήσεις αυτές, οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων δείχνουν περιορισμό του μέγιστου δείκτη ροής του αέρα κατά τη βίαιη εκπνοή, που μετράται συνήθως από το βίαια εκπνεόμενο όγκο σε 1 δευτερόλεπτο. Η παρεμπόδιση του εκπνεόμενου όγκου αέρα μπορεί να προκαλείται είτε από *ανατομική στένωση του αεραγωγού*, όπως κλασικά παρατηρείται στο άσθμα, είτε από *απώλεια της ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα*, που χαρακτηριστικά συμβαίνει στο εμφύσημα.

Αντίθετα, οι περιοριστικές πνευμονοπάθειες αναγνωρίζονται από μειωμένη ολική πνευμονική χωρητικότητα, ενώ ο εκπνεόμενος δείκτης ροής είναι φυσιολογικός ή αναλογικά μειωμένος. Η περιοριστική διαταραχή συμβαίνει σε δύο γενικές περιπτώσεις: (1) *διαταραχές του θωρακικού τοιχώματος με παρουσία φυσιολογικών πνευμόνων* (π.χ. νευρομυϊκές παθήσεις όπως η πολιομυελίτιδα, σοβαρή παχυσαρκία, υπεζωκοτικές παθήσεις και κυφωσκολίωση) και (2) *οξείες ή χρόνιες διάμεσες και διηθητικές παθήσεις*. Η κλασική οξεία περιοριστική πάθηση είναι το ARDS (συζητήθηκε νωρίτερα). Οι χρόνιες περιοριστικές παθήσεις που περιλαμβάνουν τις πνευμονοκονιώσεις, τη διάμεση ίνωση αγνώστου αιτιολογίας και τις περισσότερες από τις διηθητικές παθήσεις, συζητούνται αργότερα.

Αποφρακτικές Πνευμονικές Παθήσεις

Στις υποδειγματικές μορφές τους, αυτές οι ξεχωριστές διαταραχές — εμφύσημα, χρόνια βρογχίτιδα, άσθμα και βρογχεκτασία — έχουν διαφορετικά ανατομικά και κλινικά χαρακτηριστικά (Πίνακας 15-3). Το εμφύσημα και η χρόνια βρογχίτιδα συχνά κατατάσσονται κλινικά μαζί και αναφέρονται ως *χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια* (ΧΑΠ), καθώς πολλοί ασθενείς έχουν αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά ή βλάβες και στο κυψελιδικό επίπεδο (εμφύσημα) και στο επίπεδο των βρόγχων (βρογχίτιδα), σχεδόν με βεβαιότητα επειδή ένα εξωγενές ερέθισμα — κάπνισμα τσιγάρου — είναι κοινό και στις δύο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 15-3 Διαταραχές που συνδέονται με παρεμπόδιση της ροής του αέρα: το φάσμα της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Κλινικός όρος	Ανατομική θέση	Κύριες παθολογοανατομικές μεταβολές	Αιτιολογία	Σημεία/Συμπτώματα
Χρόνια βρογχίτιδα	Βρόγχος	Υπερπλασία βλεννοπαγωγών αδένων, υπερέκκριση	Κάπνισμα, ατμοσφαιρικοί ρυπαντές	Βήχας, παραγωγή πτυέλων
Βρογχεκτασία	Βρόγχος	Διάταση και ουλοποίηση αεραγωγών	Εμμένουσες ή σοβαρές λοιμώξεις	Βήχας, πυώδη πτύελα, πυρετός
Άσθμα	Βρόγχος	Υπερπλασία λείων μυών, υπερβολική βλέννα, φλεγμονή	Ανοσολογικές ή απροσδιόριστες αιτίες	Επεισόδια συριγμού, βήχας, δύσπνοια
Εμφύσημα	Πνευμονικό λόβιο	Διεύρυνση αεροχώρων, καταστροφή τοιχωμάτων	Κάπνισμα	Δύσπνοια
Νόσος των μικρών αεραγωγών*, βρογχιολίτιδα	Βρογχιόλιο	Φλεγμονώδης ουλοποίηση, απόφραξη	Κάπνισμα, ατμοσφαιρικοί ρυπαντές, διάφορα	Βήχας, δύσπνοια

* Ένα γνώρισμα της χρόνιας βρογχίτιδας (βλ. κείμενο).

Στους περισσότερους ασθενείς, η ΧΑΠ αποτελεί το αποτέλεσμα μακροχρόνιου βαρέως καπνίσματος: περίπου το 10% των ασθενών είναι μη καπνιστές.^{8,9} Ωστόσο, μόνο μια μειονότητα των καπνιστών αναπτύσσει ΧΑΠ, ο λόγος για το οποίο είναι ακόμη άγνωστος. Αν και το άσθμα (αναστρέψιμη υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών) αποτελεί ξεχωριστή διαταραχή, μπορεί να αποτελεί συστατικό της ΧΑΠ σε μερικούς ασθενείς. Λόγω της αύξησης του καπνίσματος, των περιβαλλοντικών ρυπαντών και άλλων επιβλαβών παραγόντων, η επίπτωση της ΧΑΠ έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες και τώρα κατατάσσεται 4^η στις ΗΠΑ μεταξύ των αιτίων νοσηρότητας και θνητότητας.

ΕΜΦΥΣΗΜΑ

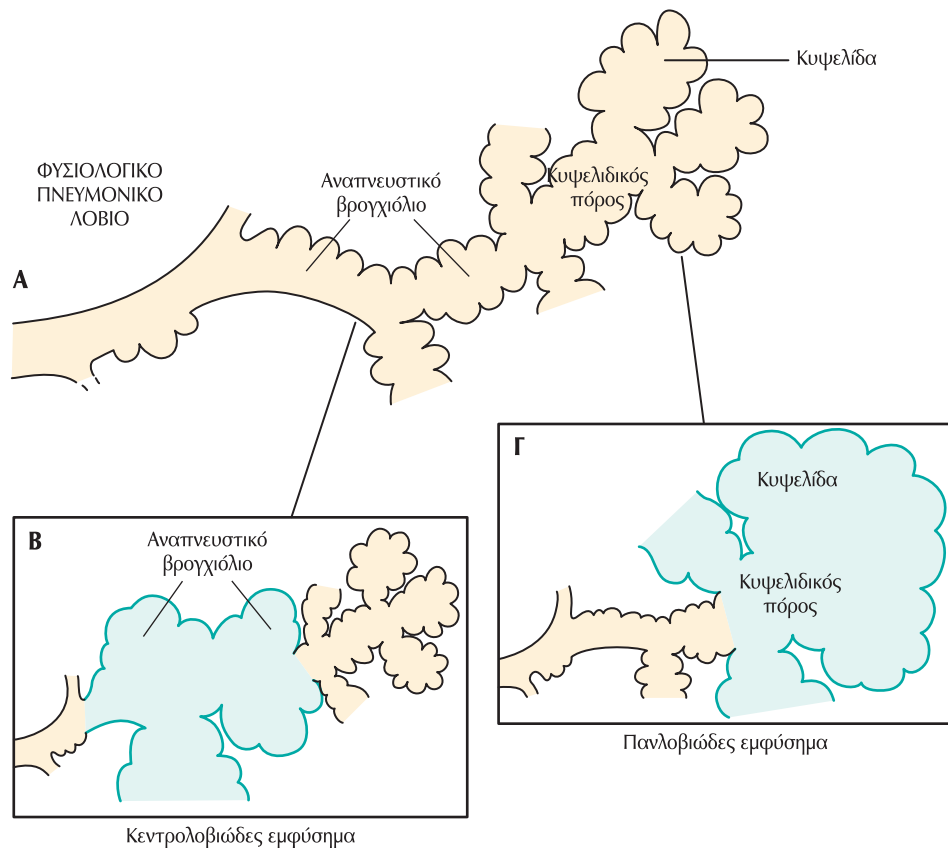
Το εμφύσημα αποτελεί μία κατάσταση των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται από ανώμαλη παροδική διάταση των αεροχώρων που βρίσκονται περιφερικά των τελικών βρογχιολίων, που συνοδεύεται από καταστροφή των τοιχωμάτων τους, χωρίς εμφανή ίνωση.¹⁰ Αντίθετα, η διεύρυνση των αεροχώρων που δεν συνοδεύεται από καταστροφή ορίζεται ως «υπερδιάταση», για παράδειγμα η διεύρυνση των αεροχώρων που συμβαίνει στον εναπομείνοντα πνεύμονα μετά από ετερόπλευρη πνευμονεκτομή.

ΤΥΠΟΙ ΕΜΦΥΣΗΜΑΤΟΣ: Το εμφύσημα ταξινομείται σύμφωνα με την ανατομική κατανομή του στο λοβίδιο. Θυμηθείτε πως το λοβίδιο είναι μια συστάδα κυψελίδων, η κυψελιδωτή τελική αναπνευστική μονάδα. Αν και ο όρος «εμφύσημα» αποδίδεται κάποιες φορές αδόκιμα σε διάφορες καταστάσεις, υπάρχουν τέσσερις κύριοι τύ-

ποι: (1) *κεντρολοβιώδες*, (2) *πανλοβιώδες*, (3) *παραδιαφραγματικό* και (4) *ακανόνιστο*. Από αυτά, μόνο τα δύο πρώτα προκαλούν σημαντική κλινικά παρακώλυση της ροής αέρα (Εικόνα 15-5). Το κεντρολοβιώδες εμφύσημα είναι πολύ πιο συνηθισμένο από την πανλοβιώδη μορφή, αποτελώντας περισσότερο από το 95% των περιπτώσεων. Η κλινική διαχείριση δεν βασίζεται σε ακριβή ανατομική διάγνωση και ταξινόμηση, οι οποίες ωστόσο παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την παθογένεια.

Κεντρολοβιώδες εμφύσημα. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αυτής της μορφής εμφύσηματος είναι το πρότυπο της συμμετοχής των λοβιδίων: τα κεντρικά ή εγγύς τμήματα των πνευμονικών λοβίων, που σχηματίζονται από τα αναπνευστικά βρογχιόλια προσβάλλονται, ενώ οι περιφερικές κυψελίδες είναι ελεύθερες (Εικόνα 15-6B). Έτσι, εμφυσηματικοί και φυσιολογικοί αεροχώροι υπάρχουν μέσα στο ίδιο πνευμονικό λόβιο και λοβίδιο. Οι βλάβες είναι πιο συχνές και συχνά πιο σοβαρές στους άνω λοβούς, και ιδιαίτερα στα κορυφαία τμήματα. Τα τοιχώματα των εμφυσηματικών χώρων περιέχουν συχνά μεγάλα ποσά μαύρης χρωστικής. Η φλεγμονή γύρω από τους βρόγχους και τα βρογχιόλια είναι κοινή. Σε σοβαρό κεντρολοβιώδες εμφύσημα, τα περιφερικά πνευμονικά λόβια μπορεί να εμπλακούν, οπότε και η διάκριση από το πανλοβιώδες εμφύσημα γίνεται δυσχερής. Το κεντρολοβιώδες εμφύσημα συμβαίνει κυρίως σε βαρείς καπνιστές, συχνά σε συνδυασμό με χρόνια βρογχίτιδα.

Πανλοβιώδες εμφύσημα. Στον τύπο αυτό, τα πνευμονικά λόβια είναι ομοιόμορφα διευρυμένα, από το επίπεδο των αναπνευστικών βρογχιολίων μέχρι τις τελικές τυφλές κυψελίδες (Εικόνα 15-6Γ). Το πρόθεμα «παν» αναφέρεται στο σύνολο του πνευμονικού λοβίου, αλλά όχι

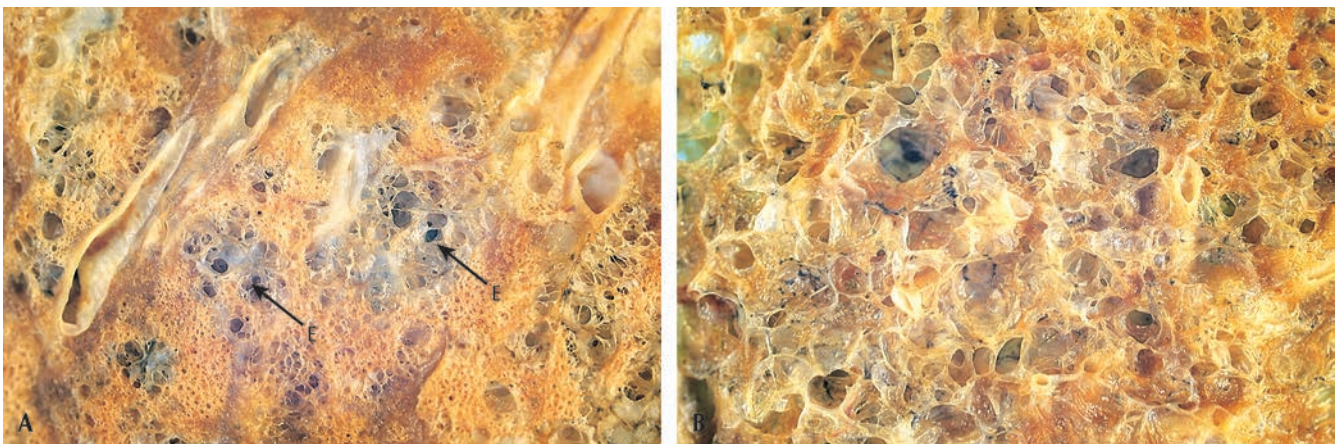


Εικόνα 15-5 Α. Διάγραμμα των φυσιολογικών δομών μέσα στο πνευμονικό λόβιο, τη θεμελιώδη μονάδα του πνεύμονα. Το τελικό βρογχιόλιο (δεν απεικονίζεται) είναι το αμέσως προηγούμενο του αναπνευστικού βρογχιολίου. **Β.** Κεντρολοβιώδες εμφύσημα, με διάταση που αρχικά επηρεάζει τα αναπνευστικά βρογχιόλια. **Γ.** Πανλοβιώδες εμφύσημα με αρχική διάταση των περιφερικών δομών (π.χ. των κυψελίδων και κυψελιδικών πόρων). Η νόσος στη συνέχεια επεκτείνεται, ώστε να προσβάλλει και τα αναπνευστικά βρογχιόλια.

σε ολόκληρο τον πνεύμονα. Σε αντίθεση με το κεντρολοβιώδες εμφύσημα, το πανλοβιώδες εμφύσημα τείνει να εμφανίζεται συχνότερα στις κατώτερες περιοχές και στις πρόσθιες παρυφές του πνεύμονα, ενώ είναι συνή-

θως πιο σοβαρό στις βάσεις. Αυτός ο τύπος εμφύσηματος συνδέεται με την ανεπάρκεια της α_1 -αντιθρυψίνης (α_1 -AT) (Κεφάλαιο 18).

Περιφερικό (παραδιαφραγματικό) εμφύσημα. Στον



Εικόνα 15-6 Α. Κεντρολοβιώδες εμφύσημα. Οι κεντρικές περιοχές εμφανίζουν σημαντική εμφυσηματική καταστροφή (E), που περιβάλλονται από σχετικά αραιούς κυψελιδικούς χώρους. **Β.** Πανλοβιώδες εμφύσημα, που περιλαμβάνει ολόκληρη την πνευμονική αρχιτεκτονική.

τύπο αυτό, τα εγγύς μέρη του πνευμονικού λοβίου είναι φυσιολογικά, ενώ τα περιφερικά μέρη ενέχονται επικρατέστερα. Το εμφύσημα είναι πιο επιθετικό δίπλα στον υπεζωκότα, κατά μήκος του λοβιδιακού φραγμού συνδετικού ιστού καθώς και στις παρυφές των λοβιδίων. Συμβαίνει δίπλα σε περιοχές ίνωσης, ουλών ή ατελεκτασίας και είναι συνήθως πιο σοβαρό στο ανώτερο μισό των πνευμόνων. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα περιλαμβάνουν τους πολλαπλούς, συνεχιζόμενους, διευρυμένους αεροχώρους, με διάμετρο μικρότερη των 0,5 cm έως μεγαλύτερη των 2 cm, που κάποιες φορές δημιουργούν κυστικομορφές δομές. Αυτός ο τύπος εμφυσήματος πιθανώς υποκρύπτεται σε πολλές περιπτώσεις αυτόματου πνευμοθώρακα σε νέους ενήλικες.

Διεύρυνση αεροχώρου με ίνωση (ακανόνιστο εμφύσημα). Το ακανόνιστο εμφύσημα, που ονομάζεται έτσι γιατί το πνευμονικό λόβιο ενέχεται ακανόνιστα, σχεδόν αμετάβλητα συνδέεται με την ούλωση. Με τον τρόπο αυτό, μπορεί να είναι ο πιο κοινός τύπος εμφυσήματος, καθώς η προσεκτική εξέταση των περισσότερων πνευμόνων κατά τη νεκροτομή αναδεικνύει μία ή περισσότερες ουλές, από μια θεραπευθείσα φλεγμονώδη διεργασία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι εστίες ακανόνιστου εμφυσήματος είναι ασυμπτωματικές και κλινικά αδιάφορες.

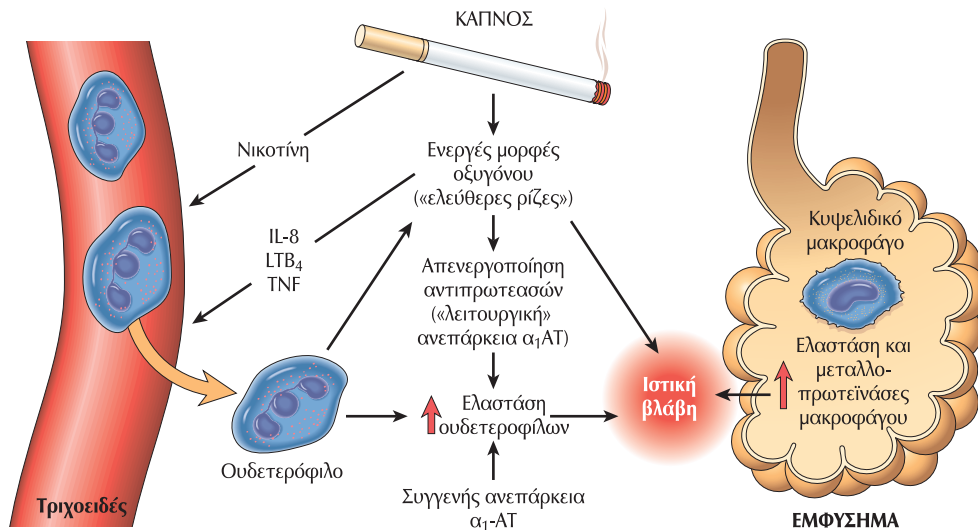
Επιπτώση. Η ΧΑΠ αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Είναι η 4^η κατά σειρά αιτία θνησιμότητας και θνητότητας στις ΗΠΑ¹¹ και φαίνεται να κατατάσσεται 5^η έως το 2020 μεταξύ των απειλητικών νόσων παγκοσμίως¹². Σε μία μελέτη, υπήρχε 50% συνδυαζόμενη επίπτωση πανλοβιδώδους και κεντρολοβιδώδους εμφυσήματος σε νεκροτομές, ενώ η πνευμονική νόσος θεωρήθηκε υπεύθυνη για το θάνατο στο 6,5% αυτών των ασθενών.¹³ Υπάρχει μια ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ του βαρέως καπνίσματος και του εμφυσήματος, ενώ οι πιο σοβαρές μορφές συμβαίνουν σε άνδρες που καπνίζουν βαριά.

Παθογένεια. Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από ήπια χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, του παρεγχύματος και της πνευμονικής αγγείωσης. Τα μακροφάγα, τα CD8+ T λεμφοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα είναι αυξημένα σε διάφορες περιοχές του πνεύμονα. Τα ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα απελευθερώνουν μια ποικιλία διαβιβαστών, που περιλαμβάνουν το λευκοτριένιο B₄, την IL-8, τον TNF και άλλους, που είναι ικανοί να καταστρέψουν πνευμονικές δομές ή την εμμένουσα ουδετεροφιλική φλεγμονή¹⁴. Αν και οι λεπτομέρειες για τη δημιουργία των δύο κοινών μορφών εμφυσήματος – του κεντρολοβιδώδους και του πανλοβιδώδους – παραμένουν εκκρεμείς, η πιο αληθοφανής υπόθεση που εξηγεί την καταστροφή των κυψελιδικών τοιχωμάτων είναι ο μηχανισμός πρωτεάσης-αντιπρωτεάσης, που υποβοηθείται και παροτρύ-

νεται από την ανισορροπία οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων.

Η θεωρία πρωτεάσης-αντιπρωτεάσης υποστηρίζει πως η καταστροφή των κυψελιδικών τοιχωμάτων προκύπτει από μια ανισορροπία μεταξύ των πρωτεασών (κυρίως της ελαστάσης) και των αντιπρωτεασών στον πνεύμονα (Εικόνα 15-7). Βασίζεται σε δύο σημαντικές παρατηρήσεις, μία κλινική και μία πειραματική. Η πρώτη είναι πως οι ομόζυγοι ασθενείς με γενετική ανεπάρκεια του αναστολέα πρωτεασών α₁-AT (βλ. Κεφάλαιο 18) έχουν μια αξιοσημείωτα αυξημένη τάση να αναπτύσσουν πνευμονικό εμφύσημα, που επιδεινώνεται από το κάπνισμα¹⁵. Η α₁-AT (που συντίθεται στο ήπαρ και είναι παρούσα στον ορό, τα ιστικά υγρά και τα μακροφάγα) αποτελεί ένα σπουδαίο αναστολέα των πρωτεασών που εκκρίνονται από τα ουδετερόφιλα κατά τη φλεγμονή (Κεφάλαιο 2). Ο φυσιολογικός φαινότυπος α₁-AT, που ονομάζεται PiMM, βρίσκεται στο 90% του πληθυσμού. Από τους διάφορους φαινοτύπους που συνδέονται με την ανεπάρκεια της α₁-AT, ο PiZZ είναι ο πιο κοινός. Περισσότερο από το 80% των φαινοτύπων PiZZ αναπτύσσουν συμπτωματικό εμφύσημα που εκδηλώνεται σε νεότερη ηλικία και με μεγαλύτερη βαρύτητα εάν το άτομο καπνίζει. Επομένως, η πιο σημαντική θεραπευτική παρέμβαση στην ανεπάρκεια της α₁-AT είναι η διακοπή του καπνίσματος. Η δεύτερη παρατήρηση που υποστηρίζει την υπόθεση πρωτεάσης-αντιπρωτεάσης είναι πειραματική, κατά την οποία η ενδοτραχειακή έγχυση του πρωτεολυτικού ενζύμου παπαΐνη, που διασπά την ελαστάση, προκαλεί εμφύσημα σε πειραματόζωα.^{16,17}

Η βασική δραστηριότητα κατά της ελαστάσης στον ορό και τον διάμεσο ιστό είναι εκείνη της α₁-AT (οι άλλες είναι οι αναστολείς της εκκριτικής λευκοπρωτεάσης στη βρογχική βλέννα και η α₁-μακροσφαιρίνη του ορού), ενώ η βασική κυτταρική δραστηριότητα ελαστάσης προέρχεται από τα ουδετερόφιλα (άλλες ελαστάσες παράγονται από τα μακροφάγα, τα μαστοκύτταρα, το πάγκρεας και τα βακτήρια). Η ελαστάση των ουδετεροφίλων μπορεί να διασπάσει τον ανθρώπινο πνεύμονα, ενώ η διάσπαση αυτή μπορεί να εμποδιστεί από την α₁-AT. Συνεπώς, διατυπώνεται η ακόλουθη αλληλουχία, με σκοπό να εξηγήσει το αποτέλεσμα της ανεπάρκειας της α₁-AT στον πνεύμονα: Τα ουδετερόφιλα φυσιολογικά απομονώνονται στον πνεύμονα (περισσότερο στις κατώτερες θέσεις απ' ό,τι στις ανώτερες), ενώ λίγα αποκτούν πρόσβαση στον κυψελιδικό χώρο. Οποιοδήποτε ερέθισμα αυξήσει είτε τον αριθμό των λευκοκυττάρων (ουδετεροφίλων και μακροφάγων) στον πνεύμονα ή την απελευθέρωση των κοκκίων τους που περιέχουν ελαστάση, αυξάνει την ελαστολυτική δραστηριότητα. Τα διεγερμένα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν επίσης ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες αναστέλλουν τη δραστηριότητα της α₁-AT. Με χαμηλά επίπεδα α₁-AT ορού, η διαδικασία της καταστροφής του ε-



Εικόνα 15-7 Η παθογένεια του εμφυσημάτος. Η ανισορροπία πρωτεασών-αντιπρωτεασών και η ανισορροπία οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών δρών προσθετικά και συνεισφέρουν στην ιστική καταστροφή. Η ανεπάρκεια α_1 -αντιθρυψίνης (α_1 -ΑΤ) μπορεί να είναι είτε συγγενής είτε «λειτουργική», ως αποτέλεσμα της οξειδωτικής απενεργοποίησης. (Βλ. κείμενο για λεπτομέρειες). IL-8: Ιντερλευκίνη 8, LTB₄: λευκοτριένιο B₄, TNF: παράγοντας νέκρωσης του όγκου.

λαστικού ιστού δεν ελέγχεται, με επακόλουθο εμφύσημα. Έτσι, το εμφύσημα θεωρείται πως απορρέει από το καταστροφικό αποτέλεσμα της υψηλής δραστηριότητας ελαστάσης, σε άτομα με χαμηλή αντιπρωτεασική δραστηριότητα. Το προβάδισμα των ουδετεροφίλων γίνεται δεκτό για ασθενείς με ανεπάρκεια α_1 -ΑΤ, αλλά στο πιο συχνό εμφύσημα, που συνδέεται με το κάπνισμα, οι ελαστάσες και των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων παίζουν κάποιο ρόλο¹⁸. Επιπρόσθετα, τα συσσωρευμένα CD8+ Τ κύτταρα μπορεί να συμμετέχουν επίσης, είτε προκαλώντας απόπτωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων είτε προσελκύοντας μακροφάγα¹⁹.

Η υπόθεση πρωτεάσης-αντιπρωτεάσης εξηγεί επίσης τη βλαβερή επίδραση του καπνίσματος, καθώς και η αυξημένη διαθεσιμότητα ελαστάσης και η μειωμένη αντιελαστασική δραστηριότητα συμβαίνουν στους καπνιστές (Εικόνα 15-7). Στους καπνιστές, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα συσσωρεύονται στις κυψελίδες. Ο μηχανισμός της φλεγμονής δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένος, αλλά πιθανώς περιλαμβάνει τα άμεσα χημειοτακτικά αποτελέσματα της νικοτίνης καθώς και τα αποτελέσματα των ενεργών μορφών οξυγόνου που περιέχονται στον καπνό. Τα συσσωρευμένα ουδετερόφιλα ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν τα κοκκία τους, που είναι πλούσια σε ποικιλία κυτταρικών πρωτεασών (ελαστάση των ουδετεροφίλων, πρωτεϊνάση 3 και καθεψίνη G), οδηγώντας στην ιστική βλάβη. Το κάπνισμα ενισχύει επίσης τη δραστηριότητα της ελαστάσης στα μακροφάγα· η ελαστάση των μακροφάγων δεν αναστέλλεται από την α_1 -αντιθρυψίνη και συνεπώς μπορεί να διασπάσει πρωτεολυτικά αυτή την αντιπρωτεάση. Υπάρχουν πλέ-

ον αυξανόμενες αποδείξεις πως εκτός της ελαστάσης, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας, που προέρχονται από τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα παίζουν κάποιο ρόλο στην ιστική καταστροφή.

Το κάπνισμα παίζει επίσης ενισχυτικό ρόλο στη διαίωση της ανισορροπίας οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών παραγόντων στην παθογένεια του εμφυσημάτος. Φυσιολογικά, οι πνεύμονες περιέχουν ένα φυσιολογικό συμπλήρωμα αντιοξειδωτικών (υπεροξειδική δισμουτάση, γλουταθειόνη), που διατηρεί την οξειδωτική βλάβη στο ελάχιστο. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει άφθονες αντιδραστικές μορφές οξυγόνου («ελεύθερες ρίζες»), που μειώνουν αυτούς τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, εγκαθιστώντας έτσι ιστική βλάβη (βλ. Κεφάλαιο 1). Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα συνεισφέρουν επίσης στη δεξαμενή των αντιδραστικών μορφών οξυγόνου στις κυψελίδες. Μια δευτερεύουσα συνέπεια της οξειδωτικής βλάβης είναι η απενεργοποίηση των εγγενών αντιπρωτεασών, οδηγώντας έτσι σε «λειτουργική» ανεπάρκεια α_1 -αντιθρυψίνης ακόμη και σε ασθενείς χωρίς ανεπάρκεια του ενζύμου.

Περιληπτικά, είναι πιθανό η επίδραση των σωματιδίων του καπνού, κυρίως στις διακλαδώσεις των αναπνευστικών βρογχιολίων να έχει ως αποτέλεσμα τη συρροή ουδετεροφίλων και μακροφάγων, που και τα δύο εκκρίνουν πρωτεάσες. Μια αύξηση στη δραστηριότητα της πρωτεάσης, εντοπισμένη στην κεντρολοβιώδη περιοχή, μαζί με την οξειδωτική βλάβη που επάγει ο καπνός, προκαλεί τον κεντρολοβιώδη τύπο εμφυσημάτος που παρατηρείται στους καπνιστές. Η ιστική καταστροφή ενισχύεται ως συνέπεια της απενεργοποίησης των προ-

στατευτικών αντιπρωτεασών από τις αντιδραστικές μορφές οξυγόνου του καπνού. Το σχήμα αυτό εξηγεί επίσης την αθροιστική επίδραση του καπνίσματος και της ανεπάρκειας της α_1 -αντιθρυψίνης στην εμφάνιση σοβαρής αποφρακτικής νόσου των αεραγωγών.

Σε αντίθεση με το κεντροlobιδες εμφύσημα, διατυπώνεται πως το πανlobιδες εμφύσημα των ατόμων με ανεπάρκεια α_1 -αντιθρυψίνης αντανakλά την πλήρη έλλειψη αντιπρωτεάσης στα πνευμονικά lobία και την ευπάθεια σε χρόνια, μικρού βαθμού πρωτεόλυση από τα ουδετερόφιλα που διακινούνται μέσω της πνευμονικής αιματικής κυκλοφορίας. Η επικρατούσα χαμηλότερη πνευμονική κατανομή (όπου η διάχυση και ο αριθμός των ουδετεροφίλων είναι υψηλότερα) του πανlobιδους εμφυσήματος είναι επίσης σύμφωνη με αυτή την διατύπωση. Τέλος, κάποιοι εικάζουν πως η κατανομή του κεντροlobιδους εμφυσήματος στους ανώτερους lobούς (συζητήθηκε νωρίτερα) αντανakλά επίσης μια σχετική έλλειψη μεταφοράς της α_1 -AT του ορού σε αυτή την περιοχή με τη χαμηλότερη διάχυση.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ. Το κεντροlobιδες εμφύσημα, όταν έχει αναπτυχθεί καλά, προκαλεί ογκώδεις πνεύμονες, που συχνά επικαλύπτουν την καρδιά και την κρύβουν κατά την αφαίρεση του προσθίου τοιχώματος του θώρακα. Τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά του κεντροlobιδους εμφυσήματος είναι λιγότερο εντυπωσιακά. Οι πνεύμονες μπορεί να μην εμφανίζονται ιδιαίτερα ωχροί ή ογκώδεις, εκτός κι αν η νόσος έχει εξελιχθεί αρκετά. Γενικά, τα ανώτερα δύο τριτημόρια των πνευμόνων προσβάλλονται πιο σοβαρά. Μεγάλες φυσαλίδες ή πομφόλυγες στην κορυφή χαρακτηρίζουν περισσότερο το ακανόνιστο εμφύσημα, δευτερογενώς μετά από ούλωση και το περιφερικό lobιδες εμφύσημα. Οι μεγάλες κυψελίδες μπορούν εύκολα να γίνουν ορατές στην επιφάνεια διατομής του γεμισμένου με φορμόλη, μονιμοποιημένου πνεύμονα (Εικόνα 15-6).

Μικροσκοπικά, υπάρχουν αφύσικα μεγάλες κυψελίδες που διαχωρίζονται με λεπτό διάφραγμα από την εστιακά μόνο κεντροlobιδή ίνωση. Υπάρχει απώλεια της πρόσφυσης των κυψελίδων στο εξωτερικό τοίχωμα των μικρών αεραγωγών. Οι πόροι του Kohn είναι τόσο διατεταμένοι που ο φραγμός φαίνεται να επιπλέει ή να προσεκβάλλει τυφλά στους κυψελιδικούς χώρους, με ένα ροπαλοειδές άκρο. Με την εξέλιξη της νόσου, εμφανίζονται ακόμη μεγαλύτεροι ανώμαλοι αεροχώροι και πιθανώς φυσαλίδες ή πομφόλυγες. Συχνά, τα αναπνευστικά βρογχόλια και η αγγείωση του πνεύμονα χάνουν το σχήμα τους και συμπιέζονται από την εμφυσηματώδη παραμόρφωση των αεροχώρων, και όπως έχει προαναφερθεί παρατηρείται συχνά χρόνια βρογχίτιδα ή βρογχιολίτιδα.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ. Οι κλινικές εκδηλώσεις του εμφυσήματος δεν εμφανίζονται μέχρις ότου τουλάχιστον το ένα

τρίτο του λειτουργικού πνευμονικού παρεγχύματος προσβληθεί. Η δύσπνοια είναι συνήθως το πρώτο σύμπτωμα· ξεκινά ύπουλα, αλλά είναι σταθερά εξελισσόμενη. Σε μερικούς ασθενείς ο βήχας ή ο συριγμός είναι το κύριο ενόχλημα, που συχνά συγγέεται με το άσθμα. Ο βήχας και η απόχρεμψη ποικίλλουν ιδιαίτερα και εξαρτώνται από το μέγεθος της συνυπάρχουσας βρογχίτιδας. Η απώλεια βάρους είναι συχνή και μπορεί να είναι τόσο σοβαρή, που να υπονοεί ένα κρυμμένο κακοήγη όγκο. Συνήθως ο ασθενής έχει πιθοειδή θώρακα και είναι δυσπνoικός, με εμφανή παράταση της εκπνοής, κάθετα κυρτώνοντας προς τα μπρος, και αναπνέει με σουφρωμένα χείλια. *Η μείωση της εκπνευστικής ροής του αέρα, που μετράται καλύτερα με τη σπιρομέτρηση, αποτελεί το κλειδί για τη διάγνωση.*

Σε ασθενείς με σοβαρό εμφύσημα, ο βήχας είναι συχνά ελαφρύς, η υπερδιάταση είναι σοβαρή, η διαχυτική ικανότητα είναι χαμηλή και οι τιμές αερίων αίματος είναι σχετικά φυσιολογικές κατά την ηρεμία. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί να κάνουν υπεραερισμό και να παραμένουν καλά οξυγονωμένοι και γι' αυτό άδοξα χαρακτηρίζονται ως «εμφυσηματικοί» (pink puffers) (Πίνακας 15-4). Οι ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα έχουν συχνότερα ιστορικό υποτροπιάζοντων λοιμώξεων, άφθονα πυώδη πτύελα, υπερχαπνία και σοβαρή υποξαιμία, υπαγορεύοντας τον εξίσου άδοχο χαρακτηρισμό «χρόνιοι βρογχιτιδικοί» (blue bloaters). Η ανάπτυξη της πνευμονικής καρδιάς και τελικά της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, που σχετίζεται με τη δευτεροπαθή πνευμονική αγγειακή υπέρταση, σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση. Ο θάνατος στους περισσότερους ασθενείς με ΧΑΠ οφείλεται σε: (1) ανα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 15-4 Εμφύσημα και χρόνια βρογχίτιδα

	Επικρατούσα βρογχίτιδα	Επικρατές εμφύσημα
Ηλικία (έτη)	40-50	50-75
Δύσπνοια	Ήπια, όψιμη	Σοβαρή, πρώιμη
Βήχας	Πρώιμος, άφθονα πτύελα	Όψιμος, σπάνια πτύελα
Λοιμώξεις	Συχνές	Περιστσιασικές
Αναπνευστική ανεπάρκεια	Επαναλαμβανόμενη	Τελική
Πνευμονική καρδιά	Συχνή	Σπάνια, τελική
Αντίσταση αεραγωγών	Αυξημένη	Φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη
Ελαστική επαναφορά	Φυσιολογική	Χαμηλή
Ακτινογραφία θώρακα	Κυρίαρχα αγγεία, μεγαλοκαρδιά	Υπερδιάταση, μικρή καρδιά
Εμφάνιση	Χρόνιος βρογχιτιδικός	Εμφυσηματικός

πνευστική οξειδωση και κόμα, (2) δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και (3) μαζική ατελεκτασία των πνευμόνων μετά από πνευμοθώρακα. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν βρογχοδιασταλτικά, στεροειδή, φυσαλιδεκτομή και σε επιλεγμένους ασθενείς χειρουργική μείωση του όγκου του πνεύμονα και μεταμόσχευση πνευμόνων.

ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΕΜΦΥΣΗΜΑΤΟΣ. Ερχόμαστε τώρα σε κάποιες καταστάσεις στις οποίες ο όρος «εμφύσημα» αποδίδεται λιγότερο ισχυρά και σε κάποιες στενά συνδεδεμένες καταστάσεις.

Αντισταθμιστική υπερδιάταση (εμφύσημα). Ο όρος *αντισταθμιστική υπερδιάταση (εμφύσημα)* χρησιμοποιείται κάποιες φορές για να ορίσει τη διάταση των κυψελίδων αλλά χωρίς καταστροφή των διαφραγματικών τοιχωμάτων ως απάντηση σε απώλεια πνευμονικής ουσίας κάπου αλλού. Το καλύτερο παράδειγμα αποτελεί η υπερδιάταση του εναπομείναντος πνευμονικού παρεγχύματος που ακολουθεί τη χειρουργική εξαίρεση ενός νοσούντος πνεύμονα ή λοβού.

Αποφρακτική υπερδιάταση. Η *αποφρακτική υπερδιάταση* αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία ο πνεύμονας διατείνεται γιατί ο αέρας εγκλωβίζεται μέσα σε αυτόν. Κοινή αιτία αποτελεί η υφολική καταστροφή λόγω ενός όγκου ή ξένου σώματος. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η *συγγενής λοβώδης υπερδιάταση* στα βρέφη, που προφανώς αποτελεί συνέπεια της υποπλασίας των πνευμονικών χόνδρων και κάποιες φορές συνδυάζεται με συγγενείς καρδιακές και πνευμονικές ανωμαλίες. Η υπερδιάταση σε αποφρακτικές βλάβες συμβαίνει είτε: (1) εξαιτίας δράσης βαλβίδας του αποφρακτικού παράγοντα, με τρόπο που ο αέρας να εισέρχεται κατά την εισπνοή, αλλά να μη μπορεί να φύγει κατά την εκπνοή, ή (2) γιατί οι βρόγχοι μπορεί να είναι τελείως αποφραγμένοι αλλά ο αερισμός μέσω των *παράπλευρων οδών* μπορεί να φέρει αέρα κάτω από την απόφραξη. Αυτές οι παράπλευρες οδοί είναι οι *πόροι του Κοην* και άλλες άμεσες βρογχοκυψελιδικές συνδέσεις (τα κανάλια του Lambert). Η αποφρακτική υπερδιάταση μπορεί να αποτελέσει επείγον απειλητικό για τη ζωή, καθώς το προσβεβλημένο τμήμα διογκώνεται αρκετά ώστε να συμπιέζει τον υπόλοιπο φυσιολογικό πνεύμονα.

Φυσαλιδώδες εμφύσημα. Το *φυσαλιδώδες εμφύσημα* αναφέρεται απλά σε οποιαδήποτε μορφή εμφυσήματος παράγει μεγάλες υποϋπεζωκοτικές φυσαλίδες ή φλύκταινες (διαστήματα μεγαλύτερα από 1 cm σε διάμετρο στην διατεταμένη μορφή) (Εικόνα 15-8). Αντιπροσωπεύουν εντοπισμένες προβολές ενός από τους τέσσερις τύπους εμφυσήματος, είναι πιο συχνά υποϋπεζωκοτικά και συμβαίνουν κοντά στην κορυφή, συχνά σε συνδυασμό με παλιές φυματικές ουλές. Περιστασιακά, η ρήξη μιας φυσαλίδας μπορεί να οδηγήσει σε πνευμοθώρακα.

Διάμεσο εμφύσημα. Η *είσοδος αέρα στο στρώμα συν-*

δετικού ιστού του πνεύμονα, στο μεσοθωράκιο ή τον υποδόριο ιστό ορίζεται ως διάμεσο εμφύσημα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, κυψελιδικές σχισμές σε πνευμονικό εμφύσημα παρέχουν την οδό της εισόδου του αέρα στο στρώμα του πνεύμονα, αλλά σπάνια, ένα τραύμα του θώρακα που επιτρέπει στον αέρα να αναρροφάται ή μια σπασμένη πλευρά που τρυπά την πνευμονική ουσία μπορεί να υποκρύπτεται κάτω από αυτή τη διαταραχή. Οι κυψελιδικές σχισμές συμβαίνουν συνήθως όταν υπάρχει ένας συνδυασμός βήχα μαζί με κάποιου βαθμού βρογχική απόφραξη, που προκαλούν απότομα αυξανόμενες πιέσεις εντός των κυψελιδικών σάκων. Παιδιά με κοκκύτε και βρογχίτιδα, ασθενείς με απόφραξη στους αεραγωγούς (από θρόμβους αίματος, ιστούς ή ξένα σώματα) ή με μηχανικό αερισμό και άτομα που εισπνέουν ξαφνικά ερεθιστικά αέρια αποτελούν κλασικά παραδείγματα.

ΧΡΟΝΙΑ ΒΡΟΓΧΙΤΙΔΑ

Η χρόνια βρογχίτιδα, ιδιαίτερα συχνή στους συστηματικούς καπνιστές και στους κατοίκους πόλεων με νέφος, δεν είναι πλέον τόσο ασήμαντη όσο θεωρούνταν κάποτε. Όταν επιμένει για χρόνια μπορεί: (1) να εξελιχθεί σε χρόνια αποφρακτική νόσο των αεραγωγών, (2) να οδηγήσει σε πνευμονική καρδιά και καρδιακή ανεπάρκεια, ή (3) να προκαλέσει άτυπη μεταπλασία και δυσπλασία του αναπνευστικού επιθηλίου, παρέχοντας ένα πλούσιο υπόστρωμα για τον καρκινικό μετασχηματισμό. Σημαντικές διευκρινίσεις στη βρογχίτιδα περιλαμβάνουν τις ακόλουθες:

- Αυτή *καθαυτή η χρόνια βρογχίτιδα ορίζεται κλινικά.* Εί-
ναι παρούσα σε κάθε ασθενή που έχει εμμένοντα βή-



Εικόνα 15-8 Φυσαλιδώδες εμφύσημα με μεγάλες υποπλευρικές φυσαλίδες (άνω αριστερά).

χα με παραγωγή πτυέλων για τουλάχιστον 3 μήνες σε τουλάχιστον 2 συνεχή έτη, σε απουσία οποιασδήποτε άλλης ταυτοποιημένης αιτίας.

- Στην απλή χρόνια βρογχίτιδα οι ασθενείς έχουν παραγωγικό βήχα αλλά χωρίς φυσιολογική απόδειξη απόφραξης των αεραγωγών.
- Κάποια άτομα μπορεί να εκδηλώσουν υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς με διαλείποντα βρογχόσπασμο και συριγμό. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται χρόνια ασθματική βρογχίτιδα.
- Τέλος, κάποιοι ασθενείς ειδικά οι βαρείς καπνιστές, αναπτύσσουν χρόνια απόφραξη της ροής του αέρα, συνήθως με ενδείξεις συνυπάρχοντος εμφυσήματος και ταξινομούνται σε εκείνους που φέρουν χρόνια αποφρακτική βρογχίτιδα.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ. Ο πρώτος ή εναρκτήριο παράγοντας στη γένεση της χρόνιας βρογχίτιδας φαίνεται πως είναι ο χρόνιος ερεθισμός από εισπνεόμενες ουσίες όπως ο καπνός του τσιγάρου (το 90% των ασθενών είναι καπνιστές) και τα σιτηρά, το βαμβάκι και η σκόνη πυριτίου. Οι βακτηριακές και ιικές λοιμώξεις είναι σημαντικές στην πυροδότηση της οξείας παρόξυνσης του άσθματος. Και τα δύο φύλα σε όλες τις ηλικίες μπορεί να προσβληθούν, αλλά η χρόνια βρογχίτιδα είναι πιο συχνή σε άνδρες μέσης ηλικίας. Η χρόνια βρογχίτιδα είναι 5 με 10 φορές πιο συχνή στους βαριά καπνιστές ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, απασχόλησης και τόπου διαμονής.

Το πρωιμότερο χαρακτηριστικό της χρόνιας βρογχίτιδας είναι η υπερέκκριση βλέννας στους μεγάλους αεραγωγούς, που συνδέεται με την υπερτροφία των υποβλεννογόνιων αδένων στην τραχεία και τους βρόγχους²⁰. Οι πρωτεάσες που απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα, όπως η ουδετεροφιλική ελαστάση και η καθεψίνη και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της μεσοκυττάριας ουσίας, διεγείρουν αυτή την υπερέκκριση βλέννας. Καθώς η χρόνια βρογχίτιδα επιμένει, υπάρχει επίσης μια σημειωτέα αύξηση στα καλκοειδή κύτταρα των μικρών αεραγωγών – μικροί βρόγχοι και βρογχιόλια – που οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή βλέννας που συμβάλλει στην απόφραξη των αεραγωγών. Θεωρείται πως και η υπερτροφία των υποβλεννογόνιων αδένων και η αύξηση των καλκοειδών κυττάρων αποτελούν ένα προστατευτικό μηχανισμό της μεταπλασίας, έναντι του καπνού των τσιγάρων ή άλλων ρυπαντών (π.χ. διοξείδιο του θείου και διοξείδιο του αζώτου). Πολλά από τα αποτελέσματα στο αναπνευστικό επιθήλιο των περιβαλλοντικών ρυπαντών θεωρείται πως διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF). Για παράδειγμα, η μεταγραφή του γονιδίου της βλέννας *MUC 5AC*, το οποίο είναι αυξημένο ως συνέπεια της έκθεσης σε καπνό τσιγάρου σε πειραματικά μοντέλα *in vitro* και *in vivo*, διαμεσολαβείται εν μέρει από τα μονοπάτια του υποδοχέα του EGF.

Αν και η υπερέκκριση της βλέννας στους μεγάλους αεραγωγούς αποτελεί το αίτιο της υπερπαραγωγής πτυέλων, θεωρείται πλέον πως συνοδές μεταβολές σε μικρούς αεραγωγούς του πνεύμονα (μικροί βρόγχοι και βρογχιόλια, διαμέτρου μικρότερης των 2 mm) μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές από φυσιολογικής απόφραξης και πρώιμες εκδηλώσεις της χρόνιας απόφραξης των αεραγωγών.^{21,22} Ιστολογικές μελέτες των μικρών αεραγωγών σε νέους καπνιστές αποκαλύπτουν: (1) μεταπλασία καλκοειδών κυττάρων με βύσματα βλέννας στον αυλό, (2) συσσώρευση των κεχρωσμένων κυψελιδικών μακροφάγων, (3) φλεγμονώδη διήθηση και (4) ίνωση του τοιχώματος των βρογχιολίων (σε ομάδα μεγαλύτερων ασθενών).^{23,24} Ο καπνός και οι άλλες ερεθιστικές ουσίες, που προκαλούν την υπερτροφία των βλενοπαραγωγών αδένων, οδηγούν επίσης σε βρογχιολίτιδα²⁵ ή νόσο των μικρών αεραγωγών. Συγκεκριμένες μελέτες της φυσιολογίας υποδεικνύουν πως αυτή η αναπνευστική βρογχιολίτιδα αποτελεί σημαντικό στοιχείο σε πρώιμη και σχετικά μέτρια απόφραξη των αεραγωγών. Όταν η βρογχίτιδα συνοδεύεται από μέτριου έως σοβαρού βαθμού απόφραξη των αεραγωγών, ωστόσο, το συνυπάρχον εμφύσημα είναι η επικρατούσα βλάβη²².

Ο ρόλος της λοίμωξης φαίνεται πως είναι δευτερογενής. Δεν είναι υπεύθυνη για την έναρξη της χρόνιας βρογχίτιδας, αλλά είναι ωστόσο σημαντική για τη διατήρησή της και μπορεί να είναι κρίσιμης σημασίας στην παραγωγή των οξειών παροξύνσεων. Το κάπνισμα προδιαθέτει σε λοίμωξη με περισσότερους του ενός τρόπους. Παρεμβαίνει στην κροσσωτή δράση του αναπνευστικού επιθηλίου, μπορεί να προκαλέσει άμεση βλάβη στο επιθήλιο των αεραγωγών και αναστέλλει την ικανότητα των βρογχικών και κυψελιδικών λευκοκυττάρων να σκοτώνουν τα βακτήρια. Οι ιικές λοιμώξεις μπορούν επίσης να προκαλέσουν παροξύνσεις της χρόνιας βρογχίτιδας.

Μετά από αυτή την περίληψη της παθογένειας του εμφυσήματος και της χρόνιας βρογχίτιδας, ο αναγνώστης παραπέμπεται στην Εικόνα 15-9, που παρακολουθεί την εξέλιξη των δύο καταστάσεων σε χρόνια αποφρακτική νόσο των αεραγωγών.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ. Αδρώς, μπορεί να υπάρχει υπεραίμια, διόγκωση και οίδημα των βλεννώδων μεμβρανών, που συχνά συνοδεύονται από υπερβολικές βλεννώδεις έως βλενοπυώδεις εκκρίσεις που επενδύουν τις επιθηλιακές επιφάνειες. Κάποιες φορές, βαριές αθροίσεις εκκρίσεων και πύου γεμίζουν τους βρόγχους και τα βρογχιόλια. Τα χαρακτηριστικά ιστολογικά γνωρίσματα της χρόνιας βρογχίτιδας είναι χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών (κυρίως από λεμφοκύτταρα) και διόγκωση των βλενοεκκριτικών αδενίων της τραχείας και των βρόγχων. Αν και ο αριθμός των καλκοειδών κυττάρων αυξάνει αργά, η μέγιστη αύξηση είναι στο μέγεθος

των βλεννοπαραγωγών αδένων. Αυτή η αύξηση μπορεί να συμπεραθεί από την αναλογία του πάχους του στρώματος βλεννοπαραγωγών αδένων προς το πάχος του τοιχώματος μεταξύ του επιθηλίου και του χόνδρου (**δείκτης Reid**). Ο δείκτης Reid (φυσιολογικά 0,4) είναι αυξημένος στη χρόνια βρογχίτιδα, συνήθως ανάλογα με τη βαρύτητα και τη διάρκεια της νόσου. Το βρογχικό επιθήλιο μπορεί να παρουσιάζει πλακώδη μεταπλασία και δυσπλασία. Σημειώνεται στένεμα των βρογχιολίων, που προκαλείται από τη μεταπλασία των καλυκοειδών κυττάρων, την άθροιση βλέννας, τη φλεγμονή και την ίνωση. Στις πιο βαριές περιπτώσεις, μπορεί να υπάρχει εξάλειψη του αυλού λόγω της ίνωσης (**αποφρακτική βρογχιολίτιδα**). Όπως συζητήθηκε νωρίτερα, αυτές οι μεταβολές των βρογχιολίων πιθανώς συμβάλλουν στα αποφρακτικά χαρακτηριστικά των ασθενών με βρογχίτιδα.

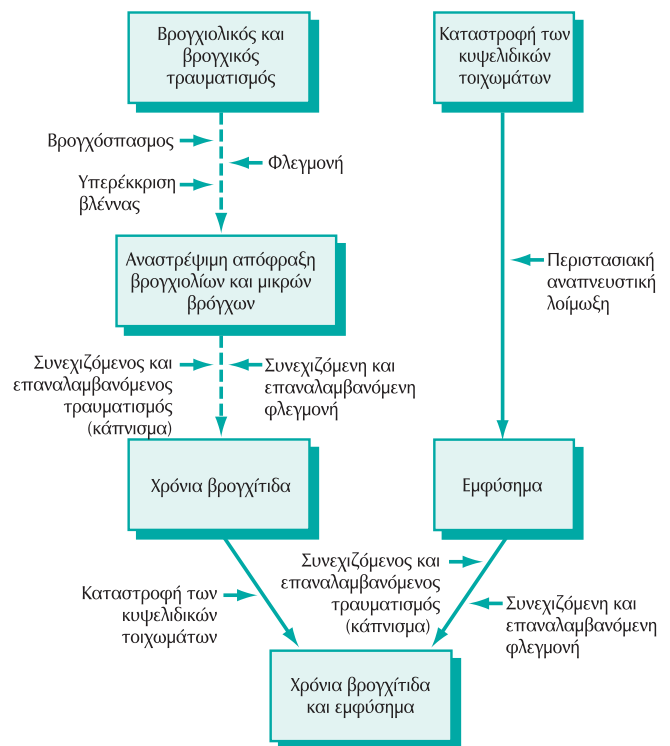
Κλινικά Χαρακτηριστικά. Το ουσιαστικότερο σύμπτωμα της χρόνιας βρογχίτιδας είναι ο εμμένων βήχας που παράγει πτύελα. Για πολλά χρόνια, καμιά άλλη λειτουργική αναπνευστική βλάβη δεν είναι παρούσα, αλλά τελικά αναπτύσσεται δύσπνοια κατά την άσκηση. Με το πέρασμα του χρόνου, και συνήθως με τη συνέχιση του καπνίσματος, και άλλα στοιχεία της ΧΑΠ μπορεί να εμφανιστούν, τα οποία περιλαμβάνουν την υπερκαπνία, την υποξαιμία και την ήπια κυάνωση. Η διαφοροποίηση της αμιγούς χρόνιας βρογχίτιδας από εκείνη που συνδέεται με το εμφύσημα μπορεί να γίνει στην κλασική περίπτωση (βλ. Πίνακα 15-4), αλλά όπως έχει προαναφερθεί, πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ έχουν και τις δύο καταστάσεις. Η μακροχρόνια εμμένουσα σοβαρή χρόνια βρογχίτιδα συνήθως οδηγεί σε πνευμονική καρδιά με καρδιακή ανεπάρκεια. Ο θάνατος μπορεί επίσης να εμφανιστεί λόγω περαιτέρω επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, ως επακόλουθο οξέων συνδραμουσών βακτηριακών λοιμώξεων.

ΑΣΘΜΑ

Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών που προκαλεί υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, σφιξίματος στο στήθος και βήχα, ιδιαίτερα τη νύχτα και/ή νωρίς το πρωί. Τα συμπτώματα αυτά συνοδεύονται συνήθως από εκτεταμένο αλλά ποικίλο βρογχόσπασμο και περιορισμό της ροής αέρα, που είναι τουλάχιστον εν μέρει αναστρέψιμα, είτε αυτόματα, είτε με αγωγή. Θεωρείται πως η φλεγμονή προκαλεί αύξηση στην ανταπόκριση των αεραγωγών (βρογχόσπασμος) σε μια ποικιλία ερεθισμάτων. Κάποια από αυτά τα ερεθίσματα θα είχαν μικρή ή καθόλου επίδραση σε μη ασθματικούς, με φυσιολογικούς αεραγωγούς. Πολλά κύτταρα παίζουν κάποιο ρόλο στην φλεγμονώδη απάντηση, και ιδιαίτερα τα ηωσινόφιλα, τα μαστοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα επιθηλιακά κύτταρα²⁶.

Οι ασθενείς με άσθμα βιώνουν κρίσεις σοβαρής δύσπνοιας, βήχα και συριγμού, που πυροδοτούνται από ξαφνικά επεισόδια βρογχόσπασμου, τα οποία τους καθιστούν ανάπηρους. Σπάνια, μια κατάσταση επίμονων κρίσεων, που καλείται ασθματική κατάσταση (status asthmaticus), αποδεικνύεται μοιραία· συνήθως τέτοιοι ασθενείς είχαν μακροχρόνιο ιστορικό άσθματος. Μεταξύ των κρίσεων, οι ασθενείς μπορεί να είναι στην πραγματικότητα ασυμπτωματικοί. Σε κάποιες περιπτώσεις, οι κρίσεις εκλύονται από την άσκηση και το κρύο ή λόγω έκθεσης σε ένα αλλεργιογόνο στο οποίο ο ασθενής είχε στο παρελθόν ευαισθητοποιηθεί, αλλά συχνά κανένας εκλυτικός παράγοντας δεν δύναται να αναγνωριστεί. Τις τελευταίες 3 δεκαετίες υπήρξε μια σημαντική αύξηση της επίπτωσης του άσθματος στο Δυτικό κόσμο.

Το άσθμα έχει ένα τόσο ευρύ φάσμα προδιαθεσικών παραγόντων και κλινικών εκδηλώσεων, που δεν έχει κάποια ενιαία ταξινόμηση. Η κατηγοριοποίηση σε ήπιο



Εικόνα 15-9 Σχηματική αναπαράσταση της εξέλιξης της χρόνιας βρογχίτιδας (αριστερά) και του εμφύσηματος (δεξιά). Παρόλο που και τα δύο μπορεί να καταλήξουν σε χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα, τα μονοπάτια είναι διαφορετικά και το ένα από τα δύο μπορεί να υπερισχύει. Τα διακεκομμένα βέλη αριστερά δείχνουν πως στη φυσική ιστορία της χρόνιας βρογχίτιδας είναι γνωστό εάν υπάρχει προβλέψιμη εξέλιξη από την απόφραξη των μικρών αεραγωγών στην χρόνια (αποφρακτική) βρογχίτιδα. (Από: Fishman AP: The spectrum of chronic obstructive disease of the airways. In Fishman AP (ed): Pulmonary Diseases and Disorders, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1988, p. 1164).

διαλείπον, ήπιο επίμονο, μέτριο επίμονο και σοβαρό επίμονο άσθμα, που βασίζεται στη συχνότητα και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, είναι ένας χρήσιμος οδηγός στη θεραπεία. Άλλες κλινικές κατηγορίες περιλαμβάνουν το κορτικοεξαρτώμενο, το κορτικοανθιστάμενο, το δύσκολο και το ταχέως επιδεινούμενο άσθμα. Τυπικά, το άσθμα κατατάσσεται σε εξωγενές (που εκκινείται από την αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I που εκλύεται λόγω έκθεσης σε εξωγενές αντιγόνο) και το ενδογενές (που εκκινείται από διάφορους, μη ανοσολογικούς μηχανισμούς άμυνας που περιλαμβάνουν την πρόσληψη ασπιρίνης, τις πνευμονικές λοιμώξεις και ιδιαίτερα τις ιικές, το κρύο, την εισπνοή ερεθιστικών ουσιών, το στρες και την άσκηση). Αυτή η διάκριση είναι χρήσιμη από την άποψη της παθοφυσιολογίας· ωστόσο, είναι τόσοι οι ασθενείς που εκδηλώνουν αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά και έχουν αυξημένα επίπεδα IgE, που η ταξινόμηση αυτή δεν είναι πλέον κλινικά εφαρμόσιμη. Άλλες ανεπίσημες κατηγορίες κατατάσσουν το άσθμα σύμφωνα με τους παράγοντες ή τα γεγονότα που εκλύουν το βρογχόσπασμο. Αυτά περιλαμβάνουν το εποχικό, το επαγόμενο με την άσκηση, το επαγόμενο με φάρμακα και το περιστασιακό άσθμα και ασθματική βρογχίτιδα των καπνιστών. Η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, που μπορεί να επιπλέξει το άσθμα αποτελεί εν μέρει μια αλλεργική αντίδραση σε μύκητες που έχουν αποικίσει τη βρογχική βλέννα. Οι ασθενείς με τη νόσο αυτή έχουν ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό, ηωσινοφιλία και αντισώματα έναντι του ασπεργίλλου στον ορό.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ. Οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες του άσθματος είναι η γενετική προδιάθεση σε υπερευαισθησία τύπου I («ατοπία»), η οξεία και η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών. Η φλεγμονή περιλαμβάνει πολλούς τύπους κυττάρων και πολυάριθμους μεσολαβητές της φλεγμονής²⁷, αλλά η ακριβής συσχέτιση συγκεκριμένων φλεγμονωδών κυττάρων και μεσολαβητών με την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Τα βοηθητικά T-κύτταρα τύπου 2 (T_H2), ένας τύπος των CD4+ βοηθητικών T-κυττάρων, είναι περίοπτα συστατικά της βρογχικής φλεγμονής. Τα T_H2 κύτταρα εκκρίνουν ιντερλευκίνες που προάγουν την αλλεργική φλεγμονή και διεγείρουν τα B-κύτταρα ώστε να παράγουν IgE και άλλα αντισώματα. Αντίθετα, τα τύπου 1 βοηθητικά T-κύτταρα (T_H1), η άλλη κατηγορία των CD4+ T-κυττάρων, παράγουν την ιντερφερόνη-γ και την ιντερλευκίνη 2 που αρχίζει τη θανάτωση των ιών και των άλλων ενδοκυττάρων οργανισμών, ενεργοποιώντας τα μακροφάγα και τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα (Κεφάλαιο 6). Αυτές οι δύο υποομάδες των βοηθητικών T-κυττάρων προκύπτουν ως απάντηση σε διαφορετικά ανοσογόνα ερεθίσματα και κυτταροκίνες, ενώ

αποτελούν ένα ανοσορρυθμιστικό βρόχο: οι κυτταροκίνες από τα T_H1 κύτταρα αναστέλλουν τα T_H2 κύτταρα και το αντίστροφο (Εικόνα 15-10)²⁸. Μια ανισορροπία σ' αυτή την αμφοτερόπλευρη ρύθμιση μπορεί να αποτελέσει το κλειδί για το άσθμα: υπάρχουν αξιόπιστες αποδείξεις πως όταν απελευθερώνονται από την περιοριστική επίδραση της ιντερφερόνης-γ, τα T_H2 κύτταρα μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή των αεραγωγών²⁹. Φαίνεται πως στους ασθενείς με αλλεργικό άσθμα, η διαφοροποίηση των T-κυττάρων κλίνει προς την κατεύθυνση των T_H2. Η μοριακή βάση μιας τέτοιας ροπής δεν είναι σαφής. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως ένας μεταγραφικός παράγοντας που ονομάζεται T-bet απαιτείται για την διαφοροποίηση των T_H1 κυττάρων, ενώ ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε πνευμονικούς ιστούς ασθματικών αποκαλύπτουν απουσία του T-bet από τα λεμφοκύτταρα του πνεύμονα. Οι μελέτες αυτές δείχνουν πως η θεραπευτική ρύθμιση του T-bet, μπορεί να αποτελέσει μια ελκυστική μοριακή θεραπεία για το άσθμα.

Επιπλέον των φλεγμονωδών απαντήσεων που διαμεσολαβούνται από τα T_H2 τύπου κύτταρα, το άσθμα χαρακτηρίζεται από δομικές μεταβολές στο τοίχωμα των βρόγχων, που αναφέρονται ως «αναδιαμόρφωση των αεραγωγών». Αυτές οι μεταβολές, που περιγράφονται αργότερα με περισσότερες λεπτομέρειες, περιλαμβάνουν την υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και την εναπόθεση υποεπιθηλιακού κολλαγόνου. Μέχρι πρόσφατα, αυτές οι μεταβολές θεωρούντο δευτερογενείς λόγω της χρόνιας φλεγμονής που συμβαίνει αργότερα κατά τη νόσο. Ωστόσο, αυτή η άποψη αμφισβητήθηκε³⁰, καθώς σε μερικές μελέτες η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών παρατηρήθηκε αρκετά χρόνια πριν την έναρξη των συμπτωμάτων. Σύμφωνα με ορισμένους, επομένως, ένα ανώμαλο και ίσως γενετικά προκαθορισμένο περιβάλλον στο βρογχικό τοίχωμα αποτελεί ένα ουσιώδη συντελεστή στην παθογένεια του άσθματος. Αυτή η άποψη ενισχύθηκε από την πρόσφατη σύνδεση του γονιδίου ADAM-33 με το άσθμα³¹. Το ADAM-33 ανήκει σε μια υποοικογένεια μεταλλοπρωτεϊνών που συνδέονται με τις μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMP) όπως οι κολλαγενάσες (Κεφάλαιο 3). Αν και η ακριβής δράση του ADAM-33 παραμένει να διευκρινιστεί, είναι γνωστό πως εκφράζεται από τους πνευμονικούς ινοβλάστες και τα λεία μυϊκά κύτταρα των βρόγχων. Εικάζεται πως οι πολυμορφισμοί του ADAM-33 επιταχύνουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των βρόγχων και των ινοβλαστών, συμβάλλοντας έτσι στην υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων και την υποεπιθηλιακή ίνωση. Τα μαστοκύτταρα επίσης εικάζεται πως συμβάλλουν στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών³². Οι βρογχικές βιοψίες ασθενών με άσθμα αποκαλύπτουν έντονη διήθηση των λείων μυϊκών ινών από μαστοκύτταρα. Όταν τα μαστοκύτταρα πυροδοτούνται από IgE ή άλλα ερεθίσματα, δεν