

Κεφάλαια Παιδοπνευμονολογίας

Έλεγχος φλεγμονής αεραγωγών
Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού



Επιμέλεια Έκδοσης
Κ. Πρίφτης, Κ. Δούρος

Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΠΑΙΔΟΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ

*Ο έλεγχος της φλεγμονής των αεραγωγών
Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού*

ΤΟΜΟΣ 1

Επιμέλεια έκδοσης:
Κώστας Πρίφτης, Κώστας Δούρος

Αθήνα 2011

Copyright: © Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ^{med}

Λ. Μεσογείων 380, 153 41 Αγία Παρασκευή

Τηλ. 210 6000643, Fax: 210 6002295, E-mail: techn@hol.gr

Συμμετέχοντες

M.L. Everard, Professor of Paediatric Respiratory Medicine,
Sheffield Children's Hospital, U.K.

Ε.Η. Αλεξοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδοακτινολογίας,
Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Μ.Β. Ανθρακόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδοπνευμονολογίας,
Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών,
Πε.Πα.Γ.Ν. Ρίο

Π. Γιάλλουρος, Παιδοπνευμονολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής, Παιδιατρική
Κλινική, Νοσοκομείο «Αρχ. Μακάριος ΙΙΙ», Λευκωσία,
Επισκέπτης Λέκτορας Διεθνούς Ινστιτούτου Harvard, Κύπρος

Ι. Γριβέα, Επίκουρη Καθηγήτρια, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Π.Γ.Ν. Λάρισας

Α. Δελίδης, Ωτορινολαρυγγολόγος, Λέκτορας, Β' Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Κ. Δούρος, Παιδίατρος, Επιμελητής, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Φ. Εμμανουήλ, Ειδικευόμενος Πνευμονολόγος, Α' Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»

Λ. Ζέρβα, Επίκουρη Καθηγήτρια, Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας, Ιατρική
Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Α. Καδίτης, Επίκουρος Καθηγητής Παιδοπνευμονολογίας, Εργαστήριο
Διαταραχών της Αναπνοής στον Ύπνο, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

Ο. Κολοκοτρώνη, Παιδίατρος, Ερευνητικός Συνεργάτης, Διεθνές Ινστιτούτο
Harvard - Κύπρου

Κ. Κοντογιάννη, Ειδικευόμενη Πνευμονολόγος, Α' Πνευμονολογική
Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»

Σ. Λουκίδης, Επίκουρος Καθηγητής, Β' Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Ι. Λούκου, Παιδίατρος, Επιμελήτρια, Τμήμα Κυστικής Ίνωσης,
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Γ. Μαλακασιώτη, Επιστημονική Συνεργάτης, Εργαστήριο Διαταραχών
της Αναπνοής στον Ύπνο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Π.Γ.Ν. Λάρισας

Π. Ματσώτα, Επίκουρη Καθηγήτρια, Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική
Αναισθησιολογίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Π. Μπακάκος, Λέκτορας Πνευμονολογίας, Α΄ Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»

Θ. Νικολόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Β΄ Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Α. Παπαδημητρίου, Επίκουρος Καθηγητής Παιδοενδοκρινολογίας,
Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Μ.Μ. Παπαδόπουλος, Παιδίατρος, Επιστημονικός Συνεργάτης,
Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Α. Παπαπορφυρίου, Επιστημονική Συνεργάτης, Β΄ Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Κ.Ν. Πρίφτης, Επίκουρος Καθηγητής Παιδοπνευμονολογίας,
Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Θ.Ν. Σπυριδόπουλος, Ακτινολόγος, Επιμελητής, Εργαστήριο Ακτινολογίας,
Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης

Γ. Συρογιαννόπουλος, Καθηγητής Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Σ. Φούζας, Παιδίατρος, Επιμελητής, Παιδοπνευμονολογική Μονάδα,
Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, Π.Ε.Π.Α.Γ.Ν. Ρίο

Γ. Χειλάς, Ειδικευόμενος Πνευμονολόγος, Α΄ Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»

Πρόλογος

Ο παρών τόμος εγκαινιάζει μια νέα εκδοτική σειρά που φιλοδοξεί να συμβάλει στην ενημέρωση του γιατρού που ασχολείται με το αναπνευστικό σύστημα των παιδιών. Απευθύνεται στον παιδίατρο, τον παιδοπνευμονολόγο και σε κάθε γιατρό που έχει ειδικότερο ενδιαφέρον για το αναπνευστικό σύστημα του παιδιού. Στοχεύει στην προσφορά εξειδικευμένης γνώσης. Επειδή η γνώση του καθενός μας είναι πεπερασμένη, όπως και η δυνατότητα να προσλαμβάνουμε νέα, αναζητάμε επιλεκτική ανατροφοδότηση.

Αυτήν την περίοδο βρίσκεται σε εξέλιξη η διαδικασία αναγνώρισης των εξειδικεύσεων στην Παιδιατρική στη χώρα μας και ελπίζουμε να ολοκληρωθεί σύντομα. Θα είναι μεγάλο βήμα προόδου. Μια από τις υπό αναγνώριση εξειδικεύσεις είναι και η Παιδοπνευμονολογία. Παρότι ήδη υπάρχουν κέντρα που εργάζονται με αξιόλογο κλινικό και ερευνητικό έργο στο χώρο της Παιδοπνευμονολογίας, η αναγνώριση της εξειδίκευσης και η οργάνωση κέντρων πλήρους εκπαίδευσης θα μας «υποχρεώσει» να προοδεύσουμε.

Η Γ΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών ιδρύθηκε μόλις το 2003, και κανείς δεν πίστευε ότι σε τόσο λίγο χρόνο θα είχε διανύσει τόσο μεγάλη απόσταση. Ήδη από τετραετίας και πλέον λειτουργεί σε πλήρη ανάπτυξη, εφημερεύει και νοσηλεύει παιδιά όλου του ηλικιακού φάσματος. Η ιδρύτρια της Κλινικής καθηγήτρια κυρία Π. Νικολαΐδου-Καρπαθίου φρόντισε τη στελέχωση και επέβαλε την κλινική σκέψη. Το ειδικότερο ενδιαφέρον της Κλινικής για την Παιδοπνευμονολογία φαίνεται από τη μέριμνα να περιληφθεί στον Οργανισμό της και η λειτουργία Παιδοπνευμονολογικής Μονάδας.

Από την άνοιξη του 2010, η Γ΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών έλαβε την πρωτοβουλία και καθιέρωσε στα πλαίσια της εκπαιδευτικής της δραστηριότητας την οργάνωση ετήσιας μονοθεματικής Παιδοπνευμονολογικής Ημερίδας. Ο παρών τόμος είναι τα Πρακτικά της περσινής και της φετινής Ημερίδας. Προτιμήθηκε το όνομα της σειράς να είναι «Κεφάλαια Παιδοπνευμονολογίας» διότι κάθε τόμος θα αναφέρεται σε συγκεκριμένο κεφάλαιο.

Τα κεντρικά θέματα που επελέγησαν ήταν για την προηγούμενη χρονιά «ο έλεγχος της φλεγμονής των αεραγωγών» και για τη φετινή «οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού». Τα επιμέρους θέματα που αναπτύσσονται πιστεύουμε ότι είναι ενδιαφέροντα και δίνουν νέα γνώση. Οι ομιλητές-συγγραφείς είναι βαθείς γνώστες του αντι-

κειμένου ενασχόλησής τους και έμπειροι. Προσκαλέσαμε επιστημονικό προσωπικό από το «Αττικόν» κεφαλαιοποιώντας την ευκαιρία που μας παρέχει το Νοσοκομείο να συνεργαζόμαστε με εξαιρετικούς επιστήμονες εκτός του παιδιατρικού χώρου, όπως της επίκουρης καθηγήτριας παιδοακτινολόγου κυρίας Ε. Αλεξοπούλου, της Διευθύντριας του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου επίκουρης καθηγήτριας κυρίας Λ. Ζέρβα, του επίκουρου καθηγητή πνευμονολόγου κυρίου Σ. Λουκίδη, της επίκουρης καθηγήτριας παιδοαναισθησιολόγου κυρίας Π. Ματσώτα και του αναπληρωτή καθηγητή παιδο-ΩΡΛ κυρίου Θ. Νικολόπουλου. Τιμώμεθα επίσης από την παρουσία ξεχωριστών παιδιάτρων και παιδοπνευμονολόγων, όπως του καθηγητή κυρίου Γ. Συρογιαννόπουλου και του αναπληρωτή καθηγητή κυρίου Μ. Ανθρακόπουλου. Τους ευχαριστούμε όλους τόσο για την ομιλία τους, όσο και για το χρόνο που διέθεσαν για τη συγγραφή του κειμένου.

Περιοποιεί τιμή για την Ημερίδα μας η συμμετοχή του παιδοπνευμονολόγου καθηγητή κυρίου Μ. Everard, από το Πανεπιστήμιο του Sheffield του Ηνωμένου Βασιλείου.

Ως επιμελητές της έκδοσης καταβάλαμε προσπάθεια να τηρήσουμε ενιαία ορολογία. Η Ελληνική ιατρική γραφή πορεύεται και βιώνει τις δικές της προκλήσεις. Όσοι την υπηρετούμε, έστω και αν δεν είμαστε όσο πρέπει ικανοί και πιστοί, νοιώθουμε μεγάλη ευχαρίστηση για την υπηρεσία μας.

Οι επιμελητές της Έκδοσης

Κώστας Πρίφτης

Κώστας Δούρος

Περιεχόμενα

Πρόλογος	7
<i>Κ. Πρίφτης, Κ. Δούρος</i>	
Φλεγμονή αεραγωγών στο βρογχικό άσθμα: Πληροφορίες από βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και προκλητά πτύελα	11
<i>Α. Παπαπορφυρίου, Κ. Κοντογιάννη, Φ. Εμμανουήλ, Γ. Χειλάς, Π. Μπακάκος, Σ. Λουκίδης</i>	
Η βρογχική υπεραπαντητικότητα ως ερευνητικό και κλινικό εργαλείο	23
<i>Κ. Δούρος, Ι. Λούκου</i>	
Η σπιρομετρία στην προσχολική ηλικία	30
<i>Σ. Φούζας, Μ.Β. Ανθρακόπουλος</i>	
Φαινότυποι παιδικού άσθματος και φλεγμονή αεραγωγών	40
<i>Π. Γιάλλουρος, Ο. Κολοκοτρώνη</i>	
Ανώτερος αεραγωγός, άσθμα και διαταραχές ύπνου	47
<i>Γ. Μαλακασιώτη, Α. Καδίτης</i>	
Πότε αρχίζει η φλεγμονώδης διεργασία στους αεραγωγούς στην κυστική ίνωση;	53
<i>Ι. Λούκου</i>	
Απεικονιστική προσέγγιση φλεγμονής αεραγωγών	59
<i>Θ.Ν. Σπυριδόπουλος, Ε.Η. Αλεξοπούλου</i>	
Διαταραχές φώνησης	68
<i>Α. Δελίδης, Θ. Νικολόπουλος</i>	
Χορήγηση αναισθησίας σε παιδί με φλεγμαίνοντες αεραγωγούς	77
<i>Π. Ματσώτα</i>	
Δυσλειτουργία μηχανισμού απόκρισης στο στρες και λοιμώδης νόσος	89
<i>Κ.Ν. Πρίφτης, Κ. Δούρος, Α. Παπαδημητρίου</i>	
Δυσλειτουργία βλεννοκροσσώτου μηχανισμού	97
<i>Ι. Λούκου</i>	

Τα σύνδρομα εισρόφησης ως αίτιο αποικισμού του κατώτερου αναπνευστικού	106
<i>Μ.Μ. Παπαδόπουλος</i>	
Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού	121
<i>Ι. Γριβέα, Γ. Συρογιαννόπουλος</i>	
The role of infections in wheezing illnesses in the first 5 years of life	136
<i>M.L. Everard</i>	
Αντιμετώπιση οξείας βρογχιολίτιδας	140
<i>Σ. Φούζας, Μ.Β. Ανθρακόπουλος</i>	
Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση στον έλεγχο των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού	153
<i>Κ. Δούρος, Ι. Λούκου</i>	
Αναζήτηση βρογχεκτατικών βλαβών με απεικονιστικές τεχνικές	160
<i>Θ.Ν. Σπυριδόπουλος, Ε.Η. Αλεξοπούλου</i>	
Αναζήτηση βακτηρίων σε πτύελα και βρογχοκυψελιδικό έκκριμα	168
<i>Λ. Ζέρβα</i>	

ΕΛΕΓΧΟΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Φλεγμονή αεραγωγών στο βρογχικό άσθμα: Πληροφορίες από βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και προκλητά πτύελα

Αναστασία Παπαπορφυρίου,¹ Κωνσταντίνα Κοντογιάννη,²
Φίλιππος Εμμανουήλ,² Γεώργιος Χειλάς,² Πέτρος Μπακάκος,²
Στέλιος Λουκίδης¹

Πολλές παθήσεις των πνευμόνων συμπεριλαμβανομένου του βρογχικού άσθματος χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Ο πιο αντικειμενικός και αξιόπιστος τρόπος αξιολόγησης της φλεγμονής των αεραγωγών βασίζεται σε επεμβατικές μεθόδους με κύριο εκπρόσωπο τη βρογχοσκόπηση. Μέσω των ενδοβρογχικών και διαβρογχικών βιοψιών και του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) μπορούμε να πάρουμε σημαντικές πληροφορίες για την υποκείμενη φλεγμονή, τη διαφορική διάγνωση, την ανταπόκριση σε θεραπευτικές παρεμβάσεις και τη συσχέτιση με παραμέτρους που δεν αφορούν τη φλεγμονώδη διαδικασία.

Οι επεμβατικές μέθοδοι όμως, δεν αποτελούν ρουτίνα της καθημερινής κλινικής πράξης γιατί δεν είναι εύκολα επαναλήψιμες, δεν είναι εύκολα ανεκτές από τους ασθενείς και ιδιαίτερα από αυτούς που παρουσιάζουν σοβαρή έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας, ενώ σε πολλές περιπτώσεις προκαλούν επίταση των ήδη διαταραγμένων δομών της αναπνευστικής λειτουργίας.

Τα τελευταία είκοσι χρόνια και από τη στιγμή που το μονοξείδιο του αζώτου (NO) αναγνωρίστηκε ως σημαντικός δείκτης στον εκπνεόμενο αέρα, αναπτύχθηκε ο τομέας των μη επεμβατικών μεθόδων. Παράλληλα με το NO αναπτύχθηκε η τεχνική της

¹ Β' Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

² Α' Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»

Αλληλογραφία: Στέλιος Λουκίδης, ssat@hol.gr

προκλητής απόχρεμψης που θεωρείται ως ημι-επεμβατική μέθοδος αφού μπορεί να επηρεάσει παροδικά την αναπνευστική λειτουργία.

Η ανάγκη για τη χρησιμοποίηση μεθόδων αξιολόγησης της φλεγμονής στο βρογχικό άσθμα παραμένει επιτακτική διότι η κλινική αξιολόγηση δεν είναι πάντα αντιπροσωπευτική των φαινοτύπων που ορίζουν τις διαφορετικές μορφές της νόσου. Έτσι, τα τελευταία χρόνια, πλανάται το ερώτημα για τη μέθοδο, και πολύ περισσότερο την παράμετρο που θα απαντήσει στα μέχρι τώρα αναπάντητα ερωτήματα.

Στο κείμενο που ακολουθεί θα προσπαθήσουμε να καταγράψουμε δύο από αυτές τις μεθόδους που παρουσιάζουν σχετικά κοινή φιλοσοφία προσέγγισης της φλεγμονής: Το BAL και τη προκλητή απόχρεμψη.

ΒΡΟΓΧΟΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟ ΕΚΠΛΥΜΑ

Το BAL εδώ και πολλά χρόνια αντιπροσωπεύει τη μέθοδο μέσω της οποίας γίνεται δυνατή η αξιολόγηση των κυψελίδων σε κυτταρικό επίπεδο αλλά και σε επίπεδο μεσολαβητών. Η διαγνωστική του αξία περιορίζεται κυρίως στην ταυτοποίηση των λοιμώξεων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και σε περιορισμένη ομάδα πνευμονικών νοσημάτων που τα περισσότερα από αυτά είναι μάλλον σπάνια. Η αναπτυσσόμενη τεχνολογία των μικροπεριοχών (microarray) ή/και των γονιδίων ή των προτεομικών (proteomic) αναλύσεων ίσως αποτελέσει μια νέα προσέγγιση στο ρόλο του BAL στην ταυτοποίηση της υποκείμενης παθολογίας πνευμονικών παθήσεων.

Η ιστορία του BAL ξεκινά από την εισαγωγή του άκαμπτου βρογχοσκοπίου από τον Jackson το 1904, ενώ η πρώτη προσέγγιση στην ονομασία του έγινε από τον Stitt (1932), ο οποίος εφαρμόζε βρογχικές πλύσεις με αλατούχο διάλυμα (bronchial lavage).¹ Αρχικά, το BAL χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία για τους ασθενείς με νόσους που χαρακτηρίζονταν από συσσώρευση εκκρίσεων.² Μεγάλοι όγκοι φυσιολογικού ορού (15-30 l) ενσταλάζονταν πάνω από 2 έως 3 ώρες για να καθαρίσουν τους πνεύμονες από τις υπερβολικές εκκρίσεις. Αυτό το BAL «μεγάλου όγκου» ήταν γνωστό ως “βρογχοκυψελιδικός καθαρισμός έως αποκαλύψεως υγιούς ιστού, (bronchioloalveolar debridement)”. Τέσσερις δεκαετίες αργότερα, με την ανακάλυψη του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου, τέθηκε σε εφαρμογή το BAL «μικρού όγκου» (300 ml φυσιολογικού ορού) και παγιώθηκε η ονομασία του από τους Reynolds και Newball.³

Εφαρμογές

Εξ ορισμού το BAL είναι μέθοδος για συλλογή κυτταρικών και μη κυτταρικών συστατικών από την κατώτερη αναπνευστική οδό (κυψελίδες). Είναι σχετικά ασφαλής τεχνική, με λίγες σημαντικές επιπλοκές που συνήθως αναστρέφονται σε σύντομο χρονικό διάστημα.⁴ Η διαγνωστική του αξία περιορίζεται σε παθήσεις ή σε καταστάσεις όπως η κυψελιδική πρωτεϊνωση, η κυψελιδική αιμορραγία, η οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία. Σημαντικό ρόλο παίζει στην ταυτοποίηση λοιμώξεων που συμβαίνουν σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα, όπως η πνευμονία από πνευμονοκύστη *carinii*, μυκητιάσεις κ.λπ.⁵

Τεχνική

Οι κατευθυντήριες οδηγίες και οι συστάσεις σχετικά με την τεχνική εφαρμογή του BAL εξακολουθούν και βασίζονται σε αυτές που έχουν δημοσιευθεί εδώ και 20 έτη από την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρία (ERS).^{5,6}

Η περιοχή του πνεύμονα που θα επιλεγεί για να εφαρμοστεί η δοκιμασία BAL εξαρτάται από την εντόπιση των απεικονιστικών διαταραχών. Σε περίπτωση εντοπισμένης παθολογίας, για παράδειγμα, αν υπάρχει εμφανής διήθηση στην ακτινογραφία θώρακος ή στην αξονική τομογραφία, επιλέγεται η συγκεκριμένη περιοχή. Στους ασθενείς με διάχυτη πνευμονική νόσο, οι περιοχές που συνήθως επιλέγονται είναι ο μέσος λοβός ή η γλωσσίδα δεδομένου ότι ανατομικά είναι πιο προσιτές και το υγρό που λαμβάνεται είναι αντιπροσωπευτικό ολόκληρου του πνεύμονα. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που περιγράφεται, αξιολογείται περίπου 1,5-3% του πνεύμονα (περίπου 1.000.000 κυψελίδες).^{7,8}

Συνήθως, το BAL εκτελείται χρησιμοποιώντας φυσιολογικό ορό (0,9% NaCl). Είναι προτιμητέο να προθερμαίνεται σε θερμοκρασία σώματος (37°C) για να βοηθήσει στην αποτροπή του βήχα.⁹ Εντούτοις, δεν είναι απαραίτητο και σε πολλές οδηγίες τονίζεται ότι ο φυσιολογικός ορός μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Ο όγκος του φυσιολογικού ορού ποικίλλει μεταξύ των οδηγιών από 100 έως 300 ml σε υποπολλαπλάσια των 20 έως 50 ml (σε κάθε έκπλυση), με την ομάδα εργασίας της ERS να συστήνει τη χρήση 200-240 ml σε τέσσερα υποπολλαπλάσια.⁵

Το βρογχοσκόπιο ενσφηνώνεται σε υποτμηματικό βρόγχο, ενσταλάζεται το υγρό, σχεδόν αμέσως εφαρμόζεται αναρρόφηση και ανακτάται (25-100 mmHg). Κάθε υποπολλαπλάσιο δείγμα τοποθετείται σε χωριστή σύριγγα. Σε υγιείς εθελοντές και υγιείς καπνιστές συνήθως ανακτάται 60-70% του ενσταλαγμένου όγκου ορού ενώ στους ασθενείς και τους διασωληνωμένους το ποσοστό είναι χαμηλότερο.

Εργαστηριακή επεξεργασία

Το υγρό του BAL πρέπει να σταλεί στο εργαστήριο το συντομότερο και να ξεκινήσει άμεσα η επεξεργασία του, ωστόσο έχει δειχθεί ότι μπορεί να διατηρηθεί στους 4°C για μεγάλες περιόδους (>24 ώρες) με μικρή επίδραση στον αριθμό των κυττάρων του. Το πρώτο ανακτημένο δείγμα δεν θεωρείται αντιπροσωπευτικό διότι υποστηρίζεται ότι αποτελείται κυρίως από εκκρίσεις και όχι κύτταρα,¹⁰ γι' αυτό και χρησιμοποιείται μόνο για λοιμωξιολογικό έλεγχο. Τα άλλα τρία δείγματα συγκεντρώνονται και υποβάλλονται σε επεξεργασία.

Προκειμένου να εξασφαλιστεί αντιπροσωπευτικό κυψελιδικό υλικό, έχουν καθιερωθεί διάφορα κριτήρια. Ως μη-αντιπροσωπευτικό θεωρείται το δείγμα που πληροί ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: 1) όγκος <20 ml, 2) συνολικός αριθμός κυττάρων <60.000 κύτταρα/ml, 3) παρουσία >1% φοιιδωτών επιθηλιακών κυττάρων, 4) παρουσία >5% βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων, 5) παρουσία μεγάλης ποσότητας ξένων σωμάτων – κυτταρικών θραυσμάτων, 6) σημαντικά αλλοιωμένη μορφολογία κυττάρων.¹¹

Οι κυριότερες μετρήσεις στο έκπλυμα αφορούν: α) στον αριθμό και τον τύπο των λευκοκυττάρων (μακροφάγων, λεμφοκυττάρων, ουδετεροφίλων, ηωσινοφίλων), παρουςία και αριθμό ερυθροκυττάρων, επιθηλιακών κυττάρων, άτυπων/καρκινικών κυττάρων και μικροοργανισμών, β) στη μέτρηση των ολικών πρωτεϊνών και της ουρίας. Άλλες δοκιμασίες που μπορούν να εφαρμοστούν περεταίρω είναι: η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), η χρήση ειδικών ανιχνευτικών αντισωμάτων, όπως για τον προσδιορισμό του τύπου των λεμφοκυττάρων CD4, CD8 σε υποψία σαρκοείδωσης ή του κλώνου τους σε υποψία διηθητικού αιμοποιητικού νεοπλασματος, η μέτρηση κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών σε φλεγμονώδεις παθήσεις αεραγωγών και άλλες κατά περίπτωση.¹²

Ο ρόλος του BAL στο βρογχικό άσθμα

Στη έρευνα του άσθματος το BAL άρχισε να εφαρμόζεται περίπου τη δεκαετία του 1980 με σκοπό να προσεγγιστεί στο είδος της κυτταρικής φλεγμονής των βρόγχων των ασθενών.¹³ Παράλληλα θεωρήθηκε ότι η χρήση του ως θεραπευτικό εργαλείο θα μπορούσε να είναι σημαντική καθότι φάνηκε ότι μπορεί να συμβάλει στην απομάκρυνση της βλέννας (mucus plugs) οι οποίες αποτελούν την κύρια συνιστώσα της υποξαιμίας στη σοβαρή κρίση άσθματος (status asthmaticus).¹⁴ Τελικά όμως, η τεχνική αυτή αντιμετωπίστηκε με πολύ σκεπτικισμό και δεν κατόρθωσε να πείσει λόγω του κινδύνου που διατρέχουν οι ασθενείς αν μπουν στην επεμβατική διαδικασία παρά μόνο εφόσον η σοβαρότητα της κρίσης τους οφείλεται σε απόφραξη από τη συλλογή βλέννας.

Αρχικά, πρέπει να αναφερθεί ότι το BAL έχει χρησιμεύσει αρκετά στον καθορισμό των φαινοτύπων του άσθματος με τον καθορισμό της σημαντικότερης τάξης κυττάρων που συμβάλλουν στη φλεγμονή των αεραγωγών. Έτσι, όταν μεταξύ των φλεγμονωδών κυττάρων του BAL επικρατούν τα ηωσινόφιλα (>1-2% του συνόλου των κυττάρων) χαρακτηρίζουμε το φαινότυπο ως άσθμα με ηωσινοφιλική φλεγμονή. Γι' αυτή την υποομάδα ασθενών εντοπίστηκαν στο BAL διάφοροι φλεγμονώδεις δείκτες που ήταν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στους ασθματικούς με μη ηωσινοφιλική φλεγμονή. Από αυτούς οι κυριότεροι είναι: οι *ιντερλευκίνες* (*IL-5*, *IL-2*, *IL-4*) που είναι κυτταροκίνες που συμβάλλουν στην Th2 φλεγμονή του άσθματος, ένα είδος χημειοκινών γνωστό ως *εοταξίνες* (*eotaxins*) οι οποίες συμβάλλουν στη μετανάστευση των ηωσινοφίλων, καθώς και τα *κυστεϊνικά λευκοτριένια* των οποίων ο ρόλος ταυτοποιήθηκε με την εφαρμογή θεραπειών που στόχευσαν στον υποδοχέα τους (μοντελουκάστη) κατορθώνοντας να μειώσουν την ηωσινοφιλική φλεγμονή τόσο στο BAL όσο και το αίμα και τα πτύελα.^{15,16} Μάλιστα, σε μια παλαιότερη μελέτη φάνηκε ότι η αξιολόγηση των αυξημένων ηωσινοφίλων στο BAL υπερείχε αυτής των αεραγωγών στη ταυτοποίηση ασθενών με νυχτερινά συμπτώματα άσθματος.¹⁷ Υπάρχει μια αναφορά στη βιβλιογραφία που υποστηρίζει ότι η μέτρηση του κυψελιδικού NO μπορεί να είναι ισοδύναμη αυτής των ηωσινοφίλων στο BAL.¹⁸

Σε αντίθεση με την ηωσινοφιλική φλεγμονή, η ουδετεροφιλική φλεγμονή στο

άσθμα δεν είναι ιδιαίτερα μελετημένη λόγω της σπανιότητάς της. Οι κύριοι φλεγμονώδεις δείκτες που έχουν βρεθεί στο BAL ασθματικών ασθενών με ουδετεροφιλική φλεγμονή είναι: η MMP-9, μεταλλοπρωτεϊνάση που φαίνεται να συσχετίζεται και με την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών που συμβαίνει στο άσθμα και η CXCL 10/IP-10, κυτταροκίνη που παράγεται από τα διεγερμένα από INF-γ ουδετερόφιλα.^{16,19}

Εκτός των ανωτέρω και άλλοι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί μέσω του BAL για τη συμμετοχή τους στην παθοφυσιολογία του άσθματος όπως: IL-1, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF, TNF-α, ICAM-1.¹⁹

Επιπρόσθετα, μελέτες που αφορούν την ανταπόκριση στη θεραπεία των ασθματικών ασθενών έδειξαν ότι ασθενείς με άσθμα μέτριας βαρύτητας που δεν λάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή είχαν υψηλότερα ποσοστά ηωσινοφίλων στο BAL. Ωστόσο, ο κύριος τύπος φλεγμονωδών κυττάρων σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα ανθιστάμενο στη θεραπεία με στεροειδή φάνηκε να είναι τα ουδετερόφιλα.²⁰ Κάτι ανάλογο φάνηκε και σε ασθενείς που ανήκουν γενικά στην ομάδα του σοβαρού άσθματος, αλλά η αύξηση των ουδετεροφίλων συνοδευόταν και από μείωση του αριθμού των μακροφάγων. Παρόλα αυτά παραμένει υπό συζήτηση εάν πράγματι η αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων στο BAL αποτελεί χαρακτηριστικό της κυτταρικής φλεγμονής της νόσου ή είναι αποτέλεσμα της θεραπείας με κορτικοειδή από του στόματος.²¹

Σχόλια

Αν και το BAL έχει προσφέρει και συνεχίζει να προσφέρει αρκετά στην έρευνα του άσθματος, δεν μπορεί να κατοχυρωθεί ως μια ενιαία μέθοδος έρευνας. Αρχικά, τίθεται το θέμα της έλλειψης τυποποίησης των τεχνικών που χρησιμοποιούνται για τους υπολογιζόμενους δείκτες από εργαστήριο σε εργαστήριο και έτσι η δυνατότητα συλλογικών συγκρίσεων παραμένει χαμηλή. Τέλος, η μεταβλητότητα της νόσου του άσθματος και η ανάγκη παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας όπως και η αδυναμία επαναληψιμότητας της μεθόδου λόγω της επεμβατικής της φύσης αποτελούν εμπόδια στην ευρεία εφαρμογή του.

ΠΡΟΚΛΗΤΗ ΑΠΟΧΡΕΜΨΗ

Η προκλητή απόχρεμψη είναι ημι-επεμβατική μέθοδος με την οποία αξιολογούμε την φλεγμονή των κατώτερων αεραγωγών. Θεωρείται καλή εναλλακτική μέθοδος της βρογχοσκόπησης. Με τη μέθοδο αυτή μετρώνται φλεγμονώδη κύτταρα των αεραγωγών όπως ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα, ενώ στο υπερκείμενο των πτυέλων μετά από κατάλληλη επεξεργασία είναι δυνατή η μέτρηση διαφόρων κυτταροκινών και μεσολαβητών. Διάφορες μελέτες που γίνονται κατά καιρούς υπογραμμίζουν ότι τα προκλητά πτύελα είναι μέθοδος όχι μόνο απλή, εύκολη και καλά ανεκτή, αλλά και ασφαλής ακόμα και σε ασθενείς που βρίσκονται σε παρόξυνση ή έχουν σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών.^{22,23} Αν και ήταν γνωστό από δεκαετίες ότι τα πτύελα ασθματικών ασθενών που προκαλούνταν αυθόρμητα είχαν αρκετά ηωσινόφιλα, η διαδικα-

σία των προκλητών πτυέλων δεν αριθμεί πάνω από δύο δεκαετίες. Ύστερα από την πρώτη προσπάθεια που έγινε από την ομάδα του Pin και συν²⁴ για τυποποίηση των τεχνικών τμημάτων της διαδικασίας των προκλητών πτυέλων ακολούθησαν πολλές για να φτάσουμε στην ανακεφαλαίωση και ανασκόπηση της μεθοδολογίας από την ομάδα εργασίας της ERS.²⁵⁻²⁷ Παράλληλα για να μπορεί να γίνει καλύτερη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των κυτταρικών δεικτών φλεγμονής καθορίστηκαν φυσιολογικά όρια με τη χρήση μεγάλου πληθυσμού υγιών ενηλίκων.²⁸ Με βάση όλα τα παραπάνω και γνωρίζοντας ότι τα προκλητά πτύελα αντικατοπτρίζουν την κατάσταση της φλεγμονής στους μεγάλους αεραγωγούς χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για την έρευνα της παθολογίας του άσθματος και προοδευτικά και για την παρακολούθηση της νόσου λόγω της επαναληψιμότητας της μεθόδου.

Μεθοδολογία

Διαδικασία πρόκλησης

Τα προκλητά πτύελα συλλέγονται κυρίως το πρωί. Ο ασθενής εισπνέει με τη χρήση νεφελοποιητή ποσότητα υπέρτονου διαλύματος NaCl με δύο διαφορετικές μεθόδους: α) εισπνοή των ιδίων (3-4,5%) ή αυξανόμενων (3, 4 και 5%) συγκεντρώσεων υπέρτονου διαλύματος για καθορισμένη χρονική περίοδο, β) εισπνοή της ίδιας συκέντρωσης υπέρτονου διαλύματος (4,5%) για αυξανόμενη χρονική περίοδο.

Η διάρκεια της πρόκλησης πρέπει να είναι καθορισμένη και συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 10 και 20 λεπτών. Κι αυτό γιατί τα αποτελέσματα μιας πρόκλησης που διαρκεί 5 λεπτά δεν μπορούν να συγκριθούν με εκείνης που διαρκεί 20 λεπτά, καθώς στην πρώτη περίπτωση ο ασθενής θα δώσει πιο πολλά κοκκιοκύτταρα, ενώ στη δεύτερη περίπτωση περισσότερα μονοπύρνα. Αυτή είναι και η εξελικτική διαδικασία που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της πρόκλησης όσον αφορά το είδος των κυττάρων που δίδονται σε πρώιμα (κοκκιοκύτταρα) και σε όψιμα (μονοπύρνα) στάδια της μεθόδου.²⁹

Πριν από την έναρξη της διαδικασίας της πρόκλησης συνιστάται χορήγηση εισπνεόμενων β₂-αγωνιστών βραχείας δράσης.²³ Αυτό θεωρείται ως δικλείδα ασφαλείας καθώς η εισπνοή υπέρτονου NaCl προκαλεί κάποιου βαθμού βρογχοστένωση. Επίσης προτείνεται η χρήση ισότονου αντί του υπέρτονου διαλύματος NaCl σε ασθενείς με FEV₁ <65%, ή εναλλακτικά και χρήση β₂-αγωνιστή βραχείας δράσης (σαλβουταμόλη) στο νεφελοποιητή μαζί με το υπέρτονο NaCl κατά τη διάρκεια της πρόκλησης. Όλα τα παραπάνω δεν επιδρούν στα κύτταρα που θα υπολογιστούν από τα προκλητά πτύελα.^{30,31}

Επεξεργασία

Η επεξεργασία των προκλητών πτυέλων πρέπει να αρχίσει εντός δύο ωρών από τη στιγμή της λήψης του δείγματος ώστε να μην υπάρξουν σημαντικές αλλαγές στον αριθμό των υπολογιζόμενων κυττάρων και δεικτών φλεγμονής. Ωστόσο η τοποθέ-

τηση του δείγματος στο ψυγείο στους -4°C μπορεί να παρατείνει το χρόνο αναμονής μέχρι την έναρξη της επεξεργασίας του έως και 9 ώρες.

Το επόμενο βήμα που είναι η διαλογή του πτυέλου που τελικά θα υποστεί επεξεργασία αποτελεί ίσως ένα από τα κρίσιμότερα σημεία της μεθόδου. Έχουν προταθεί και ακολουθούνται τρεις διαφορετικές τεχνικές ως προς τη φάση της διαλογής:

- 1) Χρήση όλου του δείγματος που δόθηκε από τον ασθενή
- 2) Επιλογή των τμημάτων του πτυέλου που είναι πιο ιξώδη και πιο πυκνά με στόχο την αποφυγή λήψης σιέλου που προέρχεται από τη στοματική κοιλότητα
- 3) Χρήση ανεστραμμένου μικροσκοπίου με σκοπό την καλύτερη απομάκρυνση του σιέλου και των πλακωδών επιθηλιακών κυττάρων που περιέχει (αποτελεί παραλλαγή της μεθόδου (2) η οποία γίνεται με γυμνό οφθαλμό).²⁵

Μετά τη διαλογή το δείγμα τοποθετείται σε κυλινδρικό σωληνάριο από πολυστυρένιο που έχει ήδη ζυγιστεί κενό. Ακολουθεί νέο ζύγισμα του σωληναρίου μαζί με το πτύελο και με τετραπλασιασμό του βάρους του πτυέλου (που υπολογίζεται ως διαφορά του βάρους μεταξύ άδειου και γεμάτου με το πτύελο σωληναρίου) βρίσκεται η ποσότητα του DTT (0,1% Dithiothreitol) ή του αναλόγου του DTE (Dithioerythritol) που πρέπει να προστεθεί ώστε να σπάσουν οι δυσουλφιδικοί δεσμοί στα βλεννώδη στοιχεία του πτυέλου και να απελευθερωθούν τα κύτταρα.³² Έπειτα το παρασκεύασμα αναδεύεται (vortex) για 30 δευτερόλεπτα και τοποθετείται για ομογενοποίηση σε σωληνάριο ανάδευσης (tube rocker) στους 22°C για περίπου 20 λεπτά. Ακολουθεί η προσθήκη ίσης ποσότητας με το μίγμα PBS (phosphate-buffer saline) με σκοπό την περαιτέρω αραιώση του δείγματος και απελευθέρωση των κυττάρων. Το δείγμα τοποθετείται εκ νέου στον αναδευτήρα για 15 δευτερόλεπτα και έπειτα στο σωληνάριο (tube rocker) για περίπου 5 λεπτά. Εν συνεχεία συνιστάται φιλτράρισμα του δείγματος με τη χρήση μιας ελαστικής λεπτής μεμβράνης (nylon mesh) $48\ \mu\text{m}$ με σκοπό την απομάκρυνση των στοιχείων βλέννας και των ξένων σωμάτων που έχουν παραμείνει. Η διαδικασία αυτή όσο και η φυγοκέντρηση που έπεται, μειώνουν κατά ένα μικρό ποσοστό τον συνολικό αριθμό κυττάρων που θα μετρηθούν στο δείγμα. Η φυγοκέντρηση γίνεται για 5-10 λεπτά στις 300- 1500 στροφές και το υπερκείμενο που προκύπτει τοποθετείται στους -70°C για περαιτέρω μετρήσεις ενώ στο ίζημα γίνονται οι απαραίτητες μετρήσεις των ολικών κυττάρων (TCC) με τη χρήση αιμοκυτταρομετρικής πλάκας Neubauer και χρωστικής trypan bleu και αραιώνεται με τη χρήση PBS ώστε να προκύψει συγκέντρωση 1.0×10^6 κύτταρα/ml. Ακολούθως τα επιχρίσματα ετοιμάζονται με cytospin (σε κάθε ένα τοποθετείται ποσότητα περίπου 40-65 μl) και τοποθετούνται στην κυτταροφυγόκεντρο για 6 λεπτά στις 22 στροφές. Τέλος, αφού στεγνώσουν, γίνεται η χρώση τους με Giemsa και καθορίζεται το ποσοστό κάθε τύπου φλεγμονωδών κυττάρων (μετρώνται 400 μη πλακώδη κύτταρα και αναφέρονται οι σχετικοί αριθμοί των μακροφάγων, ουδετεροφίλων, λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων και βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων, εκφραζόμενοι ως ποσοστό του συνόλου των μη πλακωδών κυττάρων). Το ποσοστό των πλακωδών κυττάρων πρέπει επίσης να αναφέρεται για να αποδειχθεί η καταλληλότητα του δείγματος ($<20\%$).²⁵

Εφαρμογή στο βρογχικό άσθμα

Με την προκλητή απόχρεμψη έχει γίνει δυνατή η αποσαφήνιση των κυτταρικών φαινοτύπων του άσθματος και κυρίως η παρουσία ουδετερόφιλων στις βαρύτερες μορφές της νόσου. Παράλληλα έχει βρεθεί ότι παρακολουθώντας το βρογχικό άσθμα με τα ηωσινόφιλα των πτυέλων είναι δυνατή η σημαντική μείωση των παροξύνσεων σε σύγκριση με την κλασική κλινική παρακολούθηση.

Η μέτρηση μεσολαβητών στο υπερκείμενο έχει καταδείξει παθοφυσιολογικές διαταραχές που σχετίζονται με την Th2 απάντηση και την αναδιαμόρφωση, έχει δείξει την παρουσία ουδετεροφιλικών δεικτών σε βαρύτερες μορφές της νόσου καθώς και τη δυνατότητα διαχωρισμού του άσθματος από εκείνη της ΧΑΠ. Η αξία της προκλητής απόχρεμψης είναι μεγαλύτερη σε αυτούς που έχουν σοβαρό άσθμα. Σε αντίθεση δε με το NO παρουσιάζει σαφώς μεγαλύτερη αξιοπιστία στη ρύθμιση της φλεγμονής διαχρονικά.

Αναλύσεις στο υπερκείμενο

Μια ποικιλία μεσολαβητών της φλεγμονής έχουν μελετηθεί στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων και έχουν συσχετισθεί με την νόσο του άσθματος και την έκβασή της. Οι μεσολαβητές αυτοί μπορούν να αντικατοπτρίζουν διαφορετικούς τύπους φλεγμονής και αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών συμπεριλαμβανομένων: της ενεργοποίησης των ηωσινοφίλων (π.χ. ECP, ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη), της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων (π.χ. τρυπτάση), της παραγωγής κυτταροκινών (π.χ. IL-5, TNF-α,) και της αύξησης της διαπερατότητας των αγγείων (π.χ. αλβουμίνη).²²

Οι έρευνες στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων έδωσαν ένα ελπιδοφόρο στοιχείο για την κατάταξη των ασθματικών ασθενών σε φαινοτύπους. Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ ασθματικών με σοβαρό στάδιο νόσου εκείνοι που έχουν συχνότερες παροξύνσεις, βρέθηκε ότι είχαν στο υπερκείμενο των πτυέλων τους υψηλότερα επίπεδα IL-5 και GM-CSF συγκρινόμενα με εκείνων που είχαν μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών.³³ Εκτός όμως από αυτό οι μελέτες στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων φάνηκε να συμβάλλουν και στην αξιολόγηση της θεραπείας του άσθματος καθώς τα κυστεϊνικά λευκοτριένια με τη γνωστή σημασία τους στο άσθμα ανιχνεύθηκαν στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων ασθματικών και μάλιστα φάνηκε ότι με τη χρήση της μοντελουκάστης (ένας ανταγωνιστής των λευκοτριενίων) εμποδίστηκε η ηωσινοφιλική χημειοτακτική δραστηριότητα τόσο σε ασθενείς που λάμβαναν κορτικοειδή όσο και σε εκείνους που δεν λάμβαναν.³⁴ Παράλληλα φαίνεται ότι τα πτύελα είναι μέθοδος αναγνώρισης νέων μεσολαβητών που σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση σε επίπεδο αεραγωγών όπως η οστεοποντίνη.³⁵

Μετρήσεις κυττάρων

Είναι γενικά παραδεκτό ότι υπάρχουν διαφορές στα προκλητά πτύελα μεταξύ ασθματικών ασθενών και υγιών μαρτύρων. Το άσθμα έχει σχετιστεί παραδοσιακά με

την ηωσινοφιλική φλεγμονή στα πτύελα. Περισσότερο από 80% των ασθενικών που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία με εισπνεόμενα ή από του στόματος κορτικοειδή και άνω του 50% εκείνων που έχουν λάβει, έχουν ηωσινοφιλική φλεγμονή στα πτύελα τους (ως ηωσινοφιλική φλεγμονή στα πτύελα ορίζεται η περιεκτικότητα $>3\%$ σε ηωσινόφιλα).^{36,37} Έχει διαπιστωθεί επίσης, μια ασθενής σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου του άσθματος όπως αυτή εκφράζεται μέσω της πνευμονικής λειτουργίας, της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας ή των συμπτωμάτων και της ηωσινοφιλίας των πτυέλων, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι η ηωσινοφιλία των πτυέλων είναι συνώνυμη με χαμηλό έλεγχο του άσθματος³⁸

Το βασικό όμως εύρημα από τις μελέτες των κυτταρικών πληθυσμών στα πτύελα και συγκεκριμένα από τα ηωσινόφιλα είναι ότι η αξιολόγηση τους σε βάθος χρόνου και η στόχευσή τους θεραπευτικά με εισπνεόμενα στεροειδή αποτελεί τακτική που οδηγεί σε μείωση των σοβαρών παροξύνσεων σε σύγκριση με τη κλασική κλινική διαχείριση της νόσου.³⁹ Σχετικά με το ρόλο των ουδετερόφιλων στη φλεγμονή των αεραγωγών υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις ίσως γιατί δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί το όριο της φυσιολογικής διακύμανσης αυτών. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις που τα σχετίζουν την παρουσία αυξημένων ουδετερόφιλων με τη βαρύτητα της νόσου καθώς και με την εξέλιξη λειτουργικά στη μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών.^{40,41}

Σχόλια

Τα προκλητά πτύελα αποτελούν χρήσιμη μέθοδο για την παρακολούθηση των ασθενών με σοβαρό και μέτριας βαρύτητας άσθμα. Ωστόσο υπάρχουν κάποιοι προβληματισμοί σχετικά με την εισαγωγή της μεθόδου στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Αρχικά τίθεται το θέμα ότι μπορεί η ίδια η διαδικασία της πρόκλησης να προκαλεί ενεργοποίηση της φλεγμονής των αεραγωγών και κατά συνέπεια των παραγόμενων φλεγμονωδών ουσιών που μετρώνται. Εν συνεχεία υπάρχουν τμήματα της διαδικασίας τα οποία δεν έχουν πλήρως τυποποιηθεί όπως ο υπολογισμός των ολικών κυττάρων TCC με τη χρήση αιμοκυτταρομετρικής πλάκας Neubauer. Γι' αυτό το τμήμα έχει προταθεί η χρήση της κυτταρομετρίας ροής χωρίς ακόμα να υπάρχουν τιμές αναφοράς.⁴² Τελικά, φαίνεται ότι ο καθορισμός φαινοτύπων με τη χρήση των αποτελεσμάτων των δεικτών φλεγμονής (κυτταρικών και μη-κυτταρικών) των προκλητών πτυέλων θα προάγει όχι μόνο τις γνώσεις μας γύρω από την παθοφυσιολογία του άσθματος αλλά θα βοηθήσει και στον καλύτερο έλεγχο της νόσου. Αυτό που προσδοκάται είναι η κατά το μέγιστο δυνατό τυποποίηση της μεθόδου για ευρεία εφαρμογή της με αναπαραγώγιμα αποτελέσματα.

Συνοψίζοντας τις δύο μεθόδους αξιολόγησης της φλεγμονής των αεραγωγών πιστεύουμε ότι και οι δύο είναι ιδιαίτερα χρήσιμες. Έχουν σαφείς διαφορές μεταξύ τους και δεν μπορεί εύκολα κανείς αν πει ότι η μία αντικαθιστά την άλλη (Πίνακας 1). Είναι όμως αρκετά δύσκολο να βρουν ευρεία εφαρμογή στη κλινική πράξη. Η πρώτη κυρίως για τον επεμβατικό χαρακτήρα της και η δεύτερη για το χρονική διάρκεια προετοιμασίας και επεξεργασίας του δείγματος. Είναι δύο μέθοδοι που πρέπει να έχουν χρη-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά BAL & προκλητών πτυέλων

	BAL	Προκλητά πτύελα
Πρόσμιξη με σίελο	-	+
Συμμετοχή ανώτερου αναπνευστικού	-	Πιθανή
Συμμετοχή ασθενούς	Παθητική	Ενεργητική
Προέλευση δειγμάτων	Περιφερικοί αεραγωγοί	Κεντρικοί αεραγωγοί
Επεμβατικότητα μεθόδου	+	±
Ανάμειξη βλέννας	-	+ [DTT]
Διαγνωστική αξία	+ [ηωσινοφιλική πνευμονία, λοιμώξεις, κυψελιδική πρωτεΐνωση]	?

σιμοποιούνται συνδυαστικά στις βαρύτερες μορφές της νόσου όπου η πληροφορία της υποκείμενης φλεγμονής είναι σημαντική για τις περαιτέρω θεραπευτικές επιλογές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stitt HL. Bronchial lavage. Bull St Louis Med Soc 1932; 26:246-249.
2. Ramirez RJ, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis. A new technique and rationale for treatment. Arch Intern Med 1963; 112:419-431.
3. Reynolds HY, Newball HH. Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. J Lab Clin Med 1974; 84:559-573.
4. Klech H, Hutter C. Side-effects and safety of BAL. Eur Respir J 1990; 3:961-969.
5. Klech H, Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Eur Respir J 1989; 2:561-585.
6. Klech H, Hutter C. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. Eur Respir J 1990; 3:937-976.
7. Meyer CK. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. Clin Chest Med 2004; 25:637-649.
8. Nagai S, Handa T, Ito Y, Takeuchi M, Izumi T. Bronchoalveolar lavage in idiopathic interstitial lung diseases. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28:496-503.
9. Pingleton AK, Harrison GF, Stechschulte DJ, Wesselius LJ, Kerby GR, Ruth WE. Effect of location, pH and temperature of distillate in bronchoalveolar lavage in normal volunteers. Am Rev Respir Dis 1983; 128:1035-1037.
10. Baughman RP, Rennard SI. Bronchoalveolar lavage: general approaches to correct for variability of dilution and lung permeability. Eur Respir Rev 1999; 9:28-31.
11. Haslam PL, Baughman RP. ERS task force report on measurement of cellular components in BAL. Eur Resp Rev 1999; 9:25-27.
12. Davis GS. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. Semin Respir Crit Care Med 1994; 15:37-60.
13. American College of Chest Physicians: Summary and recommendations of a workshop on the investigative use of fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in asthmatic patients. Chest 1985; 88:136-138.
14. Danel C, Israel-Biet D, Costabel U, Fabbri LM, Klech H. Therapeutic applications of BAL. Eur Respir J 1990; 3:960-969.

15. Zhang J, Wenzel SE. Tissue and BAL Based Biomarkers in Asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27:623-632.
16. Brasier AR, Victor S, Boetticher G, Ju H, Lee C, Bleecker ER, et al. Molecular Phenotyping of severe asthma using pattern recognition of Bronchoalveolar Lavage-Derived Cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:30-37.
17. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1505-1510.
18. Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005; 25:986-991.
19. Brasier AR, Victor S, Ju H, Busse WW, Curran-Everett D, Bleecker E, et al. Predicting intermediate phenotypes in asthma using bronchoalveolar lavage-derived cytokines. *Clin Transl Sci* 2010; 3:145-157.
20. Murugan A, Prys-Picard C, Calhoun W. Biomarkers in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:12-18.
21. Macedo P, Hew, Torrego, Jouneau S, Oates T, Durham A, Chung KF. Inflammatory biomarkers in airways of patients with severe asthma compared with non-severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1668-1676.
22. Pavord ID, Pizzichi MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997; 52:498-501.
23. Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanovic R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J Suppl* 2002; 37:9s-18s.
24. Pin I, Gibson PG, Kolendwicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47:25-29.
25. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, et al. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. *Eur Respir J Suppl* 2002; 37:19s-23s.
26. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J Suppl* 2002; 37:1s-2s.
27. Vignola AM, Rennar SI, Hargreave FE, Fahy JV, Bonsignore MR, Djukanovic R, et al. Standardised methodology of sputum induction and processing. Future directions. *Eur Respir J Suppl* 2002; 37:51s-55s.
28. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:475-478.
29. Holz O, Jorres RA, Koschyk S, Speckin, P, Welker L, Magnussen H. Changes in sputum composition during sputum induction in healthy and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:284-292.
30. Cianchetti S, Bacci E, Ruocco L, Bartoli ML, Carnevali S, Dente FL, et al. Salbutamol pretreatment does not change eosinophil percentage and eosinophilic cationic protein concentration in hypertonic saline-induced sputum in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:712-718.
31. Cianchetti S, Bacci E, Ruocco L, Bartoli ML, Ricci M, Pavia T, et al. Granulocyte markers in hypertonic and isotonic saline-induced sputum of asthmatic subjects. *Eur Respir J* 2004; 24:1018-1024.
32. Cleland WW. Dithiothreitol, a new protective reagent for SH groups. *Biochemistry* 1964; 3:480-482.

33. Dente FL, Carnevali S, Bartoli ML, Cianchetti S, Bacci E, Di Franco A, et al. Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:312-320.
34. Hemelaers L, Henket M, Sele J, Bureau F, Louis R. Cysteinyl-leukotrienes contribute to sputum eosinophil chemotactic activity in asthmatics. *Allergy* 2006; 61:136-139.
35. Delimpoura V, Bakakos P, Tseliou E, Bessa V, Hillas G, Simoes DC, et al. Increased levels of osteopontin in sputum supernatant in severe refractory asthma. *Thorax* 2010; 65:782-786.
36. Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997; 52:498-501.
37. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:9-16.
38. Ronchi MC, Piragino C, Rosi E, Stendardi L, Tanini A, Galli G, et al. Do sputum eosinophils and ECP relate to the severity of asthma? *Eur Respir J* 1997; 10:1809-1813.
39. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-1721.
40. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001; 119:1329-1336.
41. Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shelley MJ, Green RH, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest* 2007; 132:1871-1875.
42. Quircel S, Lemi re C, De Blay F, Del Pozo V, Gerth Van Wijk R, Maestrelli P, et al. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 2010; 65:445-458.

Η βρογχική υπεραπαντητικότητα ως ερευνητικό και κλινικό εργαλείο

Κώστας Δούρος¹, Ιωάννα Λούκου²

Οι αεραγωγοί όλων των ατόμων είναι ευαίσθητοι σε διάφορα ερεθίσματα. Οι εισπνεόμενες ερεθιστικές ουσίες πυροδοτούν το αντανάκλαστικό του βήχα με αποτέλεσμα την αποβολή τους από τους αεραγωγούς. Παρόμοια, ο βρογχόσπασμος που είναι μία άλλη φυσιολογική απάντηση στην έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες, δρα ελαττώνοντας τη ροή του αέρα και προστατεύοντας με τον τρόπο αυτό τους απώτερους αεραγωγούς.

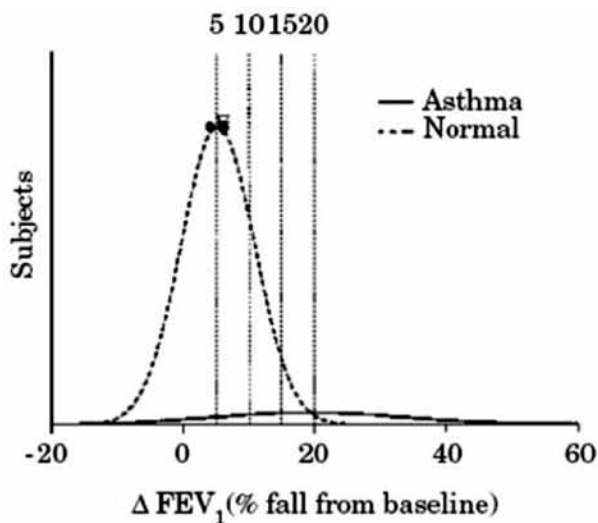
Ως βρογχική υπεραπαντητικότητα (ΒΥ) ή υπεραντιδραστικότητα ορίζεται η υπέρ το δέον σύσπαση των βρόγχων που προκύπτει ως απάντηση σε ποικιλία ειδικών και μη ειδικών ερεθισμάτων. Είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ της φλεγμονής των αεραγωγών, των λείων μυϊκών ινών και της μηχανικής των αεραγωγών.¹⁻⁴ Πρόκειται για παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό του άσθματος το οποίο όμως δεν είναι συνώνυμο της νόσου. Πράγματι, ΒΥ απαντάται σε παιδιά που πάσχουν από βρογχοπνευμονική δυσπλασία, κυστική ίνωση, αλλεργική ρινίτιδα, ιώσεις του αναπνευστικού, σε παιδιά που εκτίθενται σε καπνό τσιγάρου ή ακόμη και σε τελείως φυσιολογικά παιδιά. Στην Εικόνα 1 φαίνεται η κατανομή της μεταβολής του FEV₁ (ΔFEV₁) μετά από δοκιμασία άσκησης σε φυσιολογικά παιδιά και σε παιδιά με άσθμα.^{4,5} Έκδηλη είναι η πολύ μεγάλη μεταβλητότητα της ΔFEV₁ στα παιδιά με άσθμα, η σημαντική μεταβλητότητα στα φυσιολογικά παιδιά και ο μεγάλος βαθμός επικάλυψης ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Οι δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης με τη χρήση φαρμακολογικών ή φυσικών μέσων για την εκτίμηση της ΒΥ έχουν μια ποικιλία ενδείξεων. Η κυριότερη εφαρμογή τους είναι για τον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση της διάγνωσης του άσθματος σε παιδιά με συμπτωματολογία συμβατή με τη νόσο, αλλά με απουσία αντικειμενι-

¹ Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

² Τμήμα Κυστικής Ίνωσης, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

Αλληλογραφία: Κώστας Δούρος, costasdouros@gmail.com



ΕΙΚΟΝΑ 1. Κατανομή της απαντητικότητας των αεραγωγών μετά από άσκηση.⁴

κών ευρημάτων. Γενικά, η αξιοπιστία των δοκιμασιών αυτών είναι υψηλότερη, όσον αφορά στον αποκλεισμό της διάγνωσης του άσθματος, παρά στην επιβεβαίωση της νόσου (υψηλότερη αρνητική προγνωστική αξία σε σχέση με τη θετική προγνωστική αξία). Επιπλέον, η χρήση τους μπορεί να επεκταθεί στην εκτίμηση της σοβαρότητας του άσθματος, στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, στην παρακολούθηση του άσθματος και στον προσδιορισμό του επιπολασμού του άσθματος σε επιδημιολογικές μελέτες.

ΑΜΕΣΕΣ ΚΑΙ ΕΜΜΕΣΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ

Οι δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης μπορούν να διαιρεθούν, ανάλογα με το είδος του προκλητικού παράγοντα, σε δύο κατηγορίες, στις άμεσες και τις έμμεσες.

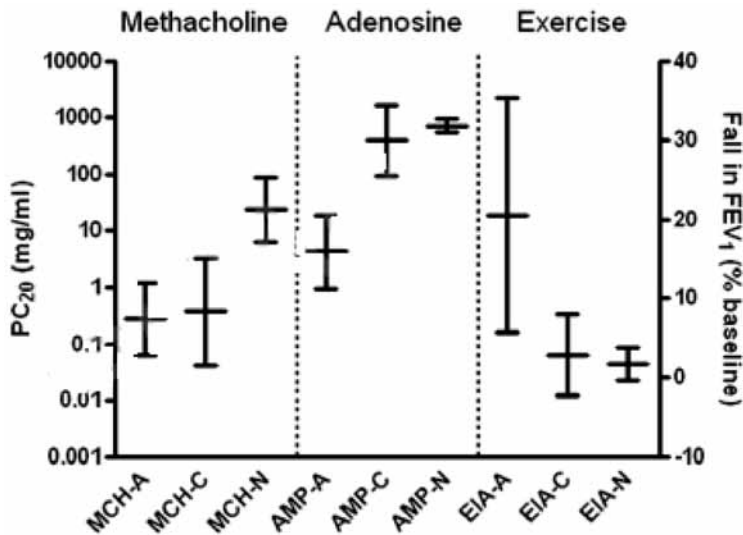
Στις άμεσες δοκιμασίες, οι προκλητικοί παράγοντες προκαλούν στένωση των αεραγωγών δρώντας απευθείας στους υποδοχείς των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων. Έτσι, η ακετυλοχολίνη και τα μουσκαρινικά ανάλογα δρουν στους μουσκαρινικούς υποδοχείς, η δε ισταμίνη στους H υποδοχείς. Δεδομένου ότι οι παράγοντες αυτοί δρουν άμεσα στις λείες μυϊκές ίνες, εάν δοθούν σε αρκετά υψηλές δόσεις προκαλούν στένωση των βρόγχων ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα. Η διαφορά στην απάντηση ενός ασθματικού από ένα φυσιολογικό παιδί είναι ποσοτική και όχι ποιοτική. Το ασθματικό παιδί αντιδρά πολύ πιο έντονα από το φυσιολογικό και έτσι το αποτέλεσμα είναι θετικό με πολύ μικρότερες δόσεις. Η απάντηση στον εισπνεόμενο παράγοντα είναι σχεδόν άμεση και υποχωρεί 5-10 λεπτά μετά από τη διακοπή της χορήγησης. Οι άμεσες δοκιμασίες έχουν μεγάλη ευαισθησία αλλά μικρή ειδικότητα και είναι περισ-

σότερο χρήσιμες για τον αποκλεισμό του άσθματος.⁶

Στις έμμεσες δοκιμασίες οι προκλητικοί παράγοντες δεν δρουν άμεσα στις λείες μυϊκές ίνες. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τη φυσική άσκηση, τον ισοκαπνικό υπεραερισμό, την εισπνοή μη-ισότονων αερολυμάτων (υπέρτονος ορός, μαννιτόλη) καθώς και φαρμακολογικούς παράγοντες όπως η αδενοσίνη. Η άσκηση, ο υπεραερισμός και τα μη ισότονα αερολύματα δρουν αυξάνοντας την ωσμωτικότητα της επιφάνειας του βρογχικού βλεννογόνου. Ειδικά όσον αφορά στην άσκηση και τον υπεραερισμό, θα πρέπει να ενέχεται και η ελάττωση της θερμοκρασίας των αεραγωγών. Είναι πιθανό, οι αλλαγές στην ωσμωτικότητα να ενεργοποιούν τα μαστοκύτταρα αλλά και άλλα κύτταρα με αποτέλεσμα έκλυση μεσολαβητών που δρουν στις λείες μυϊκές ίνες και προκαλούν βρογχόσπασμο. Η αδενοσίνη φαίνεται πως δρα μέσω της απελευθέρωσης μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα.

Οι έμμεσες δοκιμασίες έχουν μικρότερη ευαισθησία από τις άμεσες, θεωρούνται όμως πιο ειδικές στη διάγνωση του άσθματος.⁷

Ο Avital και συν⁸ συνέκριναν την απάντηση των παιδιών με άσθμα και άλλες χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες (ΧΑΠ) όπως κυστική ίνωση, βρογχεκτασία, πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, σε προκλήσεις με άσκηση, μεταχολίνη και αδενοσίνη. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 2 βρέθηκε πως η δοκιμασία



MCH: πρόκληση με μεταχολίνη

AMP: πρόκληση με αδενοσίνη

EIA: πρόκληση με άσκηση

PC₂₀: συγκέντρωση φαρμακολογικού παράγοντα που ελαττώνει κατά 20% τον FEV₁

C: παιδιά με χρόνιες πνευμονοπάθειες

A: παιδιά με άσθμα

N: φυσιολογικά παιδιά

ΕΙΚΟΝΑ 2. Σύγκριση της απάντησης παιδιών με άσθμα και άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες στις δοκιμασίες μεταχολίνης, αδενοσίνης και άσκησης.⁸

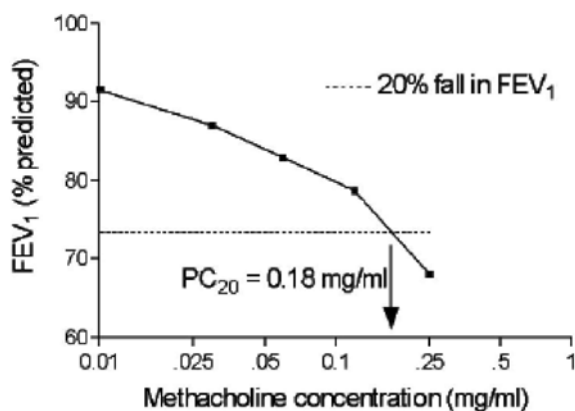
μεταχολίνης διέκρινε το άσθμα και τις ΧΑΠ από τους μάρτυρες με ευαισθησία 82-92%, αλλά δεν μπορούσε να διαφοροδιαγνώσει το άσθμα από τις ΧΑΠ. Αντίθετα, οι δοκιμασίες αδενοσίνης και άσκησης διέκριναν μεταξύ άσθματος και μαρτύρων με ευαισθησία και ειδικότητα 82-98% ενώ επιπλέον διέκριναν μεταξύ άσθματος και παιδιατρικών ΧΑΠ με ευαισθησία και ειδικότητα 85-90%.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΕΤΑΧΟΛΙΝΗΣ

Από τις άμεσες δοκιμασίες, η δοκιμασία ισταμίνης χρησιμοποιείται πλέον πολύ σπάνια λόγω των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ο βήχας, η ερυθρότητα και πολύ σπάνια, τα συγκοπτικά επεισόδια. Αντίθετα, η δοκιμασία μεταχολίνης χρησιμοποιείται ευρύτατα.⁹⁻¹¹ Η συχνότερα εφαρμοζόμενη τεχνική συνίσταται σε εισπνοή αερολύματος μεταχολίνης σε 10 διπλασιαζόμενες κάθε φορά συγκεντρώσεις, αρχίζοντας από 0,03 και καταλήγοντας στα 16 mg/ml. Το μεσοδιάστημα μεταξύ των εισπνοών είναι 5'. Κάθε δόση έχει όγκο 3 ml και εισπνέεται σε 2'. Ο FEV₁ μετράται στην αρχή της δοκιμασίας καθώς και στα 30'' και 90'' μετά το τέλος κάθε δόσης (Εικόνα 3). Η δοκιμασία τερματίζεται εάν ο FEV₁ ελαττωθεί >20% ή εάν δοθεί η υψηλότερη συγκέντρωση (16 mg/ml). Το αποτέλεσμα εκφράζεται ως η συγκέντρωση μεταχολίνης που ελαττώνει κατά 20% τον FEV₁ (provocative concentration causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀). Η ερμηνεία της μεθόδου φαίνεται στον Πίνακα 1.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΣΚΗΣΗΣ

Η άσκηση δρα προκαλώντας ξηρότητα και αύξηση της ωσμωτικότητας των βλεννογόνων των αεραγωγών με επακόλουθο την έκκριση μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα αλλά και από άλλα κύτταρα της φλεγμονής.⁹



PC₂₀: συγκέντρωση μεταχολίνης που ελαττώνει κατά 20% τον FEV₁.

ΕΙΚΟΝΑ 3. Δοκιμασία μεταχολίνης.⁴

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αξιολόγηση της δοκιμασίας μεταχολίνης

PC ₂₀ (mg/ml)	Ερμηνεία
>16	Φυσιολογική απάντηση
4,0–16	Οριακή υπεραπαντητικότητα
1,0–4,0	Ήπια υπεραπαντητικότητα
<1,0	Μέτρια – σοβαρή υπεραπαντητικότητα

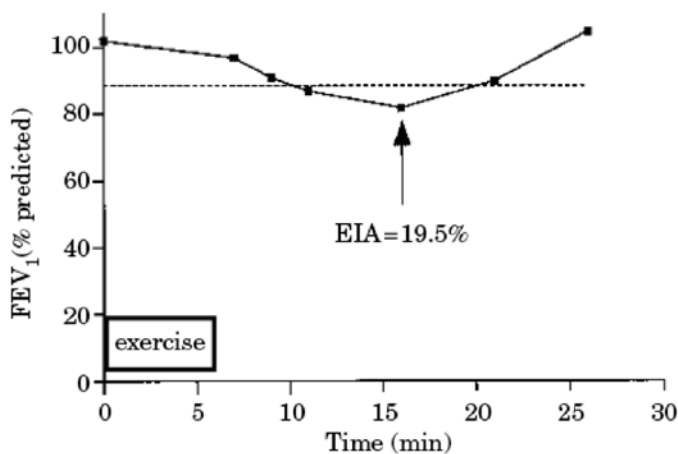
Είναι η παλαιότερη και η απλούστερη από τις δοκιμασίες πρόκλησης. Μπορεί να πραγματοποιηθεί με πολύ απλό τρόπο βάζοντας το παιδί να τρέξει για λίγα λεπτά και μετρώντας την μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF) πριν και μετά την άσκηση. Πολλές από τις κλασικές μελέτες του άσθματος μετά από άσκηση έχουν βασισθεί σε αυτή τη μεθοδολογία. Ωστόσο, είναι προτιμότερο η άσκηση να γίνεται με έναν τυποποιημένο τρόπο ώστε να υπάρχει η δυνατότητα της σύγκρισης των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων μελετών.^{9,12} Ένας σχετικά απλός τρόπος πρόκλησης είναι το τρέξιμο σε κυλιόμενο διάδρομο για 6'–8' με κλίση 10% και με ταχύτητα 5 km/h. Το γεγονός ότι το έργο που καταναλώνεται στον διάδρομο είναι ανάλογο του βάρους σώματος, εξασφαλίζει πως όλα τα παιδιά θα ασκηθούν σε παρόμοιο βαθμό (περίπου στα 2/3 του υπομέγιστου έργου), ανεξάρτητα από το μέγεθός τους. Η δοκιμασία μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί και σε εργομετρικό ποδήλατο, όπου όμως το φορτίο στα πετάλια θα πρέπει να προσαρμοστεί ώστε το παιδί να επιτυγχάνει έναν σταθερό καρδιακό ρυθμό 170–180/min. Είναι σημαντικό, κατά τη διάρκεια της άσκησης να υπάρχουν οι κατάλληλες κλιματικές συνθήκες, δηλαδή η θερμοκρασία να είναι περί τους 20°C και η σχετική υγρασία να μην ξεπερνά το 50%.

Η πνευμονική λειτουργία μετράται πριν την άσκηση και κάθε 2'–3' μετά την άσκηση για διάστημα 15'–20'. Η δοκιμασία θεωρείται θετική αν έχουμε πτώση του FEV₁ ≥10–15% (Εικόνα 4).

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΞΗΡΗΣ ΣΚΟΝΗΣ ΜΑΝΝΙΤΟΛΗΣ

Η νεότερη και περισσότερα υποσχόμενη από τις έμμεσες δοκιμασίες είναι η πρόκληση με ξηρή σκόνη μαννιτόλης.^{13,14} Η δοκιμασία είναι πολύ απλή στην εκτέλεση της απαιτεί δε πολύ απλό εξοπλισμό. Η σκόνη εισπνέεται από κάψουλες που περιέχουν 5, 10, 20 ή 40 mg μαννιτόλης, σε αυξανόμενες δόσεις με μεσοδιαστήματα 1', μέχρι να επιτευχθεί αθροιστική δόση 635 mg. Η μέτρηση του FEV₁ γίνεται 60'' μετά το τέλος της κάθε εισπνοής. Η δοκιμασία τερματίζεται εάν η πτώση του FEV₁ είναι >15% ή εάν χορηγηθεί η μέγιστη (αθροιστική) δόση των 635 mg. Η ερμηνεία του αποτελέσματος φαίνεται στον Πίνακα 2.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε πως η ΒΥ αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του άσθματος αν και μπορεί να υπάρχει και σε διάφορες άλλες παθολογικές καταστάσεις καθώς και σε φυσιολογικά παιδιά. Οι διάφορες δοκιμασίες πρόκλησης, με τις



EIA: άσθμα μετά από άσκηση (exercise-induced asthma)

ΕΙΚΟΝΑ 4. Δοκιμασία άσκησης.⁴

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αξιολόγηση της δοκιμασίας μαννιτόλης

Ελάττωση FEV ₁ >15%	
Αθροιστική δόση μαννιτόλης (mg)	Ερμηνεία
≥635	Φυσιολογική αντιδραστικότητα
>155 - <635	Ήπια υπεραντιδραστικότητα
>35 - ≤155	Μέτρια υπεραντιδραστικότητα
≤35	Σοβαρή υπεραντιδραστικότητα

οποίες ελέγχεται η ΒΥ, μπορούν να αποτελέσουν ιδιαίτερα χρήσιμα εργαλεία για τη διάγνωση του άσθματος ειδικά στις περιπτώσεις όπου το ιστορικό, η φυσική εξέταση και οι σπироμετρικοί δείκτες δεν τεκμηριώνουν με σαφήνεια τη διάγνωση της νόσου. Από τις δύο μεγάλες κατηγορίες των δοκιμασιών οι έμμεσες δοκιμασίες θεωρούνται ως οι ικανότερες να διαφοροδιαγνώσουν το άσθμα από τις υπόλοιπες χρόνιες πνευμονοπάθειες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway hyperresponsiveness in asthma: Not just a matter of airway inflammation. *Thorax* 1998; 53:992-998.
2. Frey U. Effects of deep inhalations on bronchial reactivity in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:409-410.
3. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, et al. ERS Task Force. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21:1050-1068.

4. Godfrey S. Bronchial hyper-responsiveness in children. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1:148-155.
5. Bronchoprovocation Testing in Asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27:633-649.
6. Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:363-369.
7. Cain H. Bronchoprovocation testing. *Clin Chest Med* 2001;22:651-659.
8. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50:511-516.
9. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-329.
10. Birnbaum S, Barreiro TJ. Methacholine challenge testing: identifying its diagnostic role, testing, coding, and reimbursement *Chest*. 2007; 131:1932-1935.
11. Bakirtas A, Turktas I. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in pre-school children with cough-variant and classic asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:973-979.
12. Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:238-246.
13. Anderson SD, Brannan J, Spring J, Spalding N, Rodwell LT, Chan K, et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:758-765.
14. Barben J, Roberts M, Chew N, Carlin JB, Robertson CF. Repeatability of bronchial responsiveness to mannitol dry powder in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:490-494.

Η σπιρομετρία στην προσχολική ηλικία

Σωτήρης Φούζας, Μιχάλης Β. Ανθρακόπουλος

Η αναπνευστική νοσηρότητα είναι ιδιαίτερα συχνή στην προσχολική ηλικία (2^ο – 6^ο έτος ζωής), κυρίως με τη μορφή του υποτροπιάζοντος βήχα και συριγμού.¹ Αν και στην πλειονότητα των περιπτώσεων τα συμπτώματα βελτιώνονται με την πάροδο των ετών και τελικά υποχωρούν, σε ένα ποσοστό επιμένουν και μετά την εφηβεία με τη μορφή του τυπικού άσθματος.¹⁻³ Επομένως, η διάκριση των διαφόρων φαινοτύπων της αποφρακτικής νόσου και η σταδιοποίηση της βαρύτητάς της με αντικειμενικά κριτήρια έχει ιδιαίτερη σημασία για τον καθορισμό των στρατηγικών παρακολούθησης και θεραπείας αυτών των παιδιών. Πάντως, η αναγνώριση του άσθματος (ή καλύτερα του κινδύνου για άσθμα) στην προσχολική ηλικία βασίζεται κυρίως σε κλινικά κριτήρια (ιστορικό και φυσική εξέταση), αφού προς το παρόν δεν υπάρχουν αντικειμενικοί δείκτες ικανοί να διακρίνουν με αξιοπιστία μεταξύ παροδικών και μη-παροδικών φαινοτύπων.^{4,5}

Οι τεχνικές εκτίμησης της αναπνευστικής λειτουργίας στα νήπια εξελίχθηκαν πολύ αργότερα σε σχέση με τις αντίστοιχες των μεγαλύτερων παιδιών, αλλά και των βρεφών.⁴ Αυτό οφείλεται στο ότι τα παιδιά προσχολικής ηλικίας είναι πολύ μεγάλα για να υποβληθούν σε μετρήσεις πνευμονικών λειτουργιών υπό καταστολή, όπως τα βρέφη, αλλά ταυτόχρονα πολύ μικρά για να συνεργαστούν, όπως τα μεγαλύτερα παιδιά και οι ενήλικοι. Ωστόσο, η τεχνολογική πρόοδος των τελευταίων ετών έχει επιτρέψει την εξέλιξη και επέκταση διαφόρων τεχνικών εκτίμησης της αναπνευστικής λειτουργίας και σε αυτές τις ηλικίες. Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις δυνατότητες εφαρμογής των διαφόρων τεχνικών ανάλογα με την ηλικία. Οι σημαντικότερες από αυτές αναλύονται παρακάτω.

ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ

Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας μπορούν να πραγματοποιήσουν αξιόπιστες και

Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, ΠεΠΑΓΝ Ρίο

Αλληλογραφία: Μιχάλης Ανθρακόπουλος, manthra@otenet.gr

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ενδείξεις και αποτελεσματικότητα εφαρμογής αναπνευστικών λειτουργικών δοκιμασιών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας

Μέθοδος	Ηλικιακή ομάδα	
	2-3 ετών	4-6 ετών
Σπιρομετρία	-	+/++
Μετρήσεις ήρεμης αναπνοής	+	++
Τεχνική διακοπτόμενης ροής	+	++
Τεχνική προκλητών ταλαντώσεων	+	++
Τεχνική έκπλυσης αδρανούς αερίου	+/-	+/++
Πληθυσμογραφία	+	+/++

++ : μπορεί να εφαρμοσθεί με υψηλό ποσοστό επιτυχίας – αξιόπιστες και αναπαραγώγιμες μετρήσεις, + : μπορεί να εφαρμοστεί αλλά με τεχνικές δυσκολίες – χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας – απαιτείται εξειδικευμένο προσωπικό, - : η εφαρμογή της μεθόδου είναι δύσκολη – οι μετρήσεις παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις

επαναλήψιμες δυναμικές σπιρομετρικές δοκιμασίες.⁶⁻⁸ Ωστόσο, η τεχνική και τα κριτήρια αποδοχής των μετρήσεων διαφέρουν από εκείνα των μεγαλύτερων παιδιών και των ενηλίκων.^{5,9} Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι τα νήπια έχουν μικρότερους πνευμονικούς όγκους σε απόλυτες τιμές καθώς και μεγαλύτερους αεραγωγούς σε σχέση με τον όγκο των πνευμόνων τους. Επομένως, ο χρόνος πλήρους δυναμικής εκπνοής είναι πολύ μικρότερος από αυτόν που επιτυγχάνουν τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας, οι έφηβοι και φυσικά οι ενήλικοι. Πράγματι, για τα παιδιά 2-3 ετών, ο χρόνος αυτός μπορεί να μην ξεπερνά ακόμα και το ένα δευτερόλεπτο.⁸⁻⁹

Η επιτυχής εκτέλεση της δυναμικής εκπνευστικής δοκιμασίας στην προσχολική ηλικία, σχετίζεται άμεσα με παράγοντες όπως το περιβάλλον του αναπνευστικού εργαστηρίου, ο τρόπος προσέγγισης του μικρού ασθενούς από το εξειδικευμένο προσωπικό, η αλληλεπίδραση παιδιού-ιατρού-γονέων και η παροχή του απαιτούμενου χρόνου για εκπαίδευση.^{4,5} Η παροχή κινήτρων (συνήθως ειδικών οπτικών κινήτρων μέσω υπολογιστή), βοηθάει ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή εκπνευστική προσπάθεια^{8,10} (Εικόνα 1). Το παιδί μπορεί να εκτελέσει τη δοκιμασία σε όρθια ή καθιστή θέση, με ή χωρίς ρινοπίεστρο, αρκεί κάθε φορά να καταγράφεται ο ακριβής τρόπος μέτρησης.⁵ Ο χειριστής θα πρέπει να ελέγχει οπτικά τις καμπύλες ροής – όγκου και όγκου – χρόνου για να εξασφαλίσει την τεχνική αρτιότητα και αξιοπιστία των μετρήσεων. Είναι επιθυμητές τουλάχιστον δύο προσπάθειες που να παρουσιάζουν μεταβλητότητα του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 second – FEV₁) ή της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (Forced Vital Capacity – FVC) <10% ή <100ml.⁵ Όμως, στα μικρότερα νήπια, ακόμη και μία αποδεκτή προσπάθεια μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτή. Εκτός από τους FVC και FEV₁, θα πρέπει να παρέχεται δυνατότητα καταγραφής του FEV_{0.5} και/ή του FEV_{0.75} (FEV στα 0,5 και 0,75 δευτερόλεπτα αντίστοιχα). Το εύρος των φυσιολογικών τιμών και οι εξισώσεις πρόβλεψης έχουν παρουσιαστεί σε σειρά μελετών.^{7,10-12} Οι υπόλοιποι δυναμικοί δείκτες



ΕΙΚΟΝΑ 1. Εκτέλεση σπυρομετρίας από κορίτσι 5 ετών (Α) με κατάλληλο οπτικό κίνητρο μέσω υπολογιστή (Β).

(FEF_{25-75} , FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75} , PEF) παρουσιάζουν μεγάλη μεταβλητότητα και θεωρούνται δευτερεύουσας σημασίας σε αυτή την ηλικία.^{4,5,10-12}

Αν και η σπυρομετρία αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την εκτίμηση των δυναμικά εκπνεόμενων όγκων, η εφαρμογή της στα παιδιά προσχολικής ηλικίας παρουσιάζει ακόμη προβλήματα.^{4,5} Οι μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις αφορούν κυρίως στην προσαρμογή των λογισμικών των σπυρομέτρων στην ακριβή μέτρηση συντομότερων εκπνευστικών προσπαθειών, στον καθορισμό των φυσιολογικών τιμών, και στην περαιτέρω μελέτη της σημασίας των $FEV_{0.5}$ και $FEV_{0.75}$ και αναμένεται να διευκολύνουν και να επεκτείνουν τις εφαρμογές της σπυρομέτρησης σε παιδιά προσχολικής ηλικίας στην καθημερινή κλινική πράξη.⁵

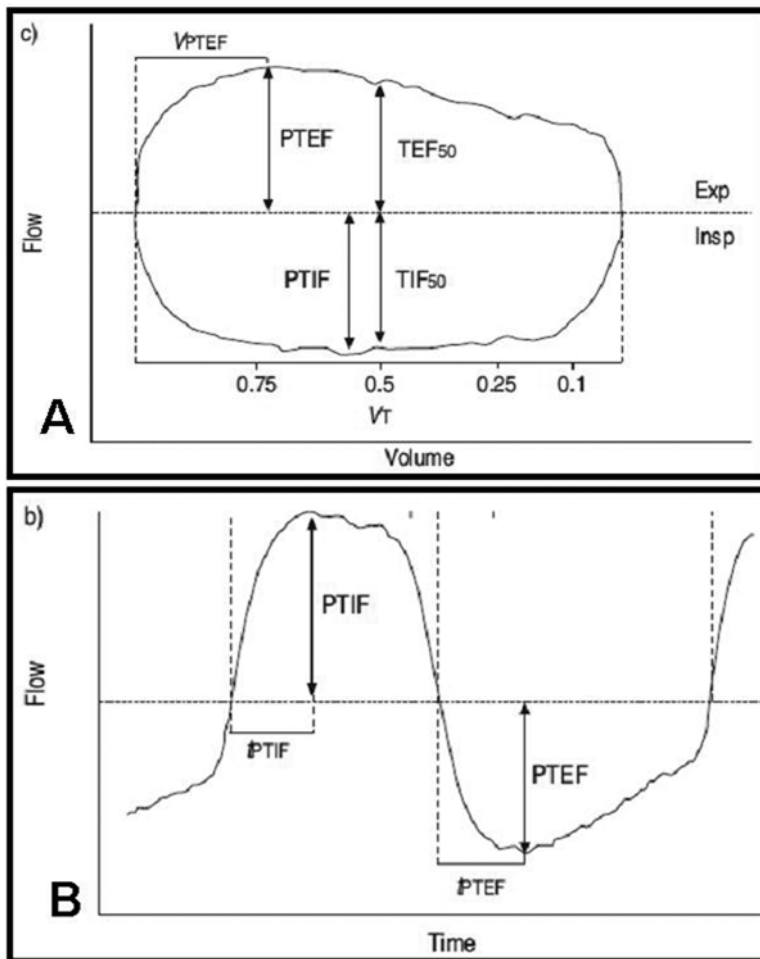
ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΗΡΕΜΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Η μέτρηση παραμέτρων κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής (Tidal breathing measurements) αποτελεί μια απλή μέθοδο εκτίμησης της πνευμονικής λειτουργίας που μπορεί να έχει ιδιαίτερη εφαρμογή στα –λιγότερο συνεργάσιμα– παιδιά της προσχολικής ηλικίας. Στις μετρήσεις ήρεμης αναπνοής περιλαμβάνονται οι μέθοδοι μέτρησης της εκπνευστικής ροής και οι μέθοδοι ανάλυσης της θωρακοκοιλιακής κινητικότητας. Οι τελευταίες απαιτούν εξειδικευμένο εξοπλισμό και προσωπικό, εφαρμόζονται περισσότερο σε ερευνητικό επίπεδο και δεν θα αναλυθούν περισσότερο.⁵

Οι μετρήσεις εκπνευστικής ροής πραγματοποιούνται ενώ το παιδί είναι σε καθιστή θέση και αναπνέει σταθερά και ήρεμα σε ειδική συσκευή μέσω μάσκας ή ειδικού επι-

στομίου. Επιτυχημένη θεωρείται η προσπάθεια που αποδίδει τουλάχιστον 10 τεχνικά αποδεκτούς αναπνευστικούς κύκλους. Τα στοιχεία που αναλύονται είναι συνήθως ο χρόνος μέχρι την μέγιστη ήρεμη εκπνευστική ροή (t_{PTEF}), ο ολικός χρόνος ήρεμης εκπνοής (t_E), ο λόγος t_{PTEF}/t_E , ο όγκος εκπνεόμενου αέρα στη μέγιστη ήρεμη εκπνευστική ροή (V_{PTEF}), ο ολικός εκπνεόμενος όγκος (V_E) και ο λόγος V_{PTEF}/V_E (Εικόνα 2).

Αν και ο αριθμός των μελετών που αφορούν σε παιδιά προσχολικής ηλικίας είναι περιορισμένος,^{13,14} φαίνεται πως οι τιμές που προκύπτουν παρουσιάζουν σημαντικό εύρος «φυσιολογικής» διακύμανσης και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη μέθοδο και τη συσκευή μέτρησης.^{5,14,15} Σημαντικό μειονέκτημα είναι ότι οι παράμετροι που μελετώνται δεν εκφράζουν αποκλειστικά τη γεωμετρία των αεραγωγών, αλλά αντα-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Μετρήσεις ήρεμης αναπνοής: καμπύλη ροής όγκου (Α) και ροής χρόνου (Β).

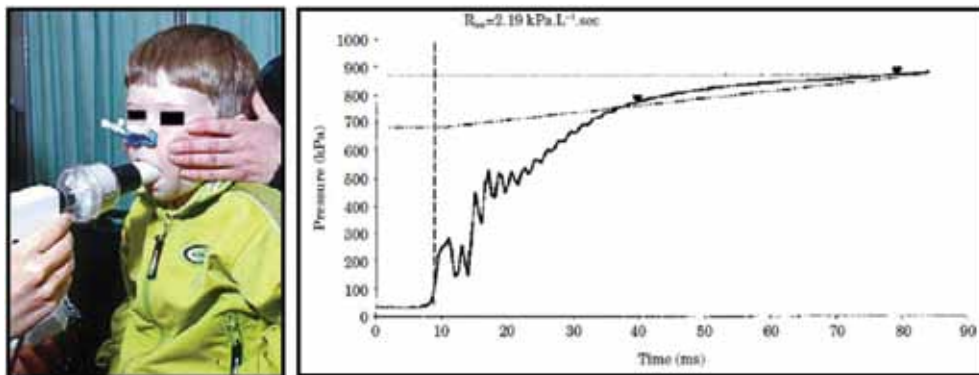
νακλούν και τη ρύθμιση της αναπνοής. Επιπλέον, οι μετρήσεις της εκπνευστικής ροής δεν αντικατοπτρίζουν επαρκώς τη φυσιολογία των μικρών αεραγωγών, γεγονός που περιορίζει την κλινική τους χρησιμότητα.^{4,5}

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΚΟΠΤΟΜΕΝΗΣ ΡΟΗΣ

Η τεχνική της διακοπτόμενης ροής (Interrupter technique) αποτελεί νέα μέθοδο μέτρησης των πνευμονικών αντιστάσεων, η οποία έχει το πλεονέκτημα ότι απαιτεί ελάχιστη συνεργασία αφού οι μετρήσεις γίνονται κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής. Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή της εξίσωσης της πίεσης της στοματικής κοιλότητας με αυτήν των κυψελίδων μετά από απότομη διακοπή (αποκλεισμό) της ροής του αέρα στην είσοδο του αεραγωγού. Καθορίζοντας τη μεταβολή της πίεσης τη στιγμή της απότομης διακοπής της ροής, μπορεί να υπολογιστεί η αντίσταση (R_{int}), η οποία αντανakλά την συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος.

Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται με τη χρήση ειδικής συσκευής που περιλαμβάνει ροόμετρο, συσκευή μέτρησης πίεσης και βαλβίδα στιγμιαίας σύγκλεισης (χρόνος εντός του οποίου συντελείται η σύγκλειση 10 msec, διάρκεια σύγκλεισης 100 msec).⁵ Η δοκιμασία εκτελείται με το παιδί σε καθιστή θέση, ενώ φέρει ρινοπίεστρο, και αναπνέει ήρεμα μέσα από το ειδικό επιστόμιο. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας είναι απαραίτητο να υποστηρίζονται οι παρειές και η βάση της στοματικής κοιλότητας (Εικόνα 3). Εκτελούνται τουλάχιστον δέκα αποκλεισμοί της ροής, ενώ για την ανάλυση των στοιχείων χρειάζονται τουλάχιστον πέντε τεχνικά αποδεκτοί αποκλεισμοί.⁵

Η επαναληψιμότητα και η μεταβλητότητα των μετρήσεων με τη μέθοδο αυτή θεωρούνται ικανοποιητικές, ενώ πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τιμές αναφοράς για παιδιά προσχολικής ηλικίας.¹⁶⁻²⁰ Ο υπολογισμός της R_{int} έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση τόσο της απάντησης στη βρογχοδιαστολή, όσο και της βρογχικής απαντητικότητας μετά από πρόκληση με ικανοποιητικά αποτελέσματα.^{4,5,16-20}



ΕΙΚΟΝΑ 3. Τεχνική διακοπτόμενης ροής και καμπύλη πίεσης χρόνου με τον τρόπο υπολογισμού της R_{int} .

ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΤΩΝ ΤΑΛΑΝΤΩΣΕΩΝ

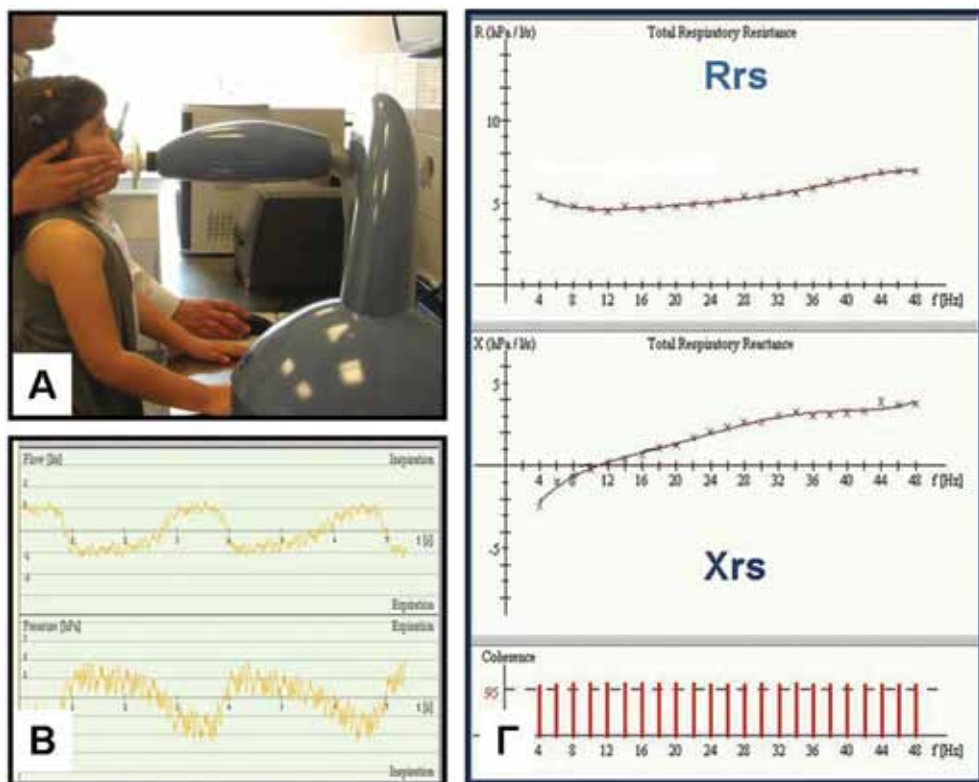
Η τεχνική των προκλητών ταλαντώσεων (ή ταλαντωσιμετρία) (Forced oscillation technique) είναι απλή και γρήγορη μέθοδος εκτίμησης της αναπνευστικής λειτουργίας που πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής και δεν απαιτεί την ενεργό συμμετοχή του εξεταζόμενου, γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα ελκυστική για τα παιδιά προσχολικής ηλικίας. Συνίσταται στην εφαρμογή ταλαντώσεων διαφόρων συχνοτήτων στην είσοδο του αεραγωγού (εξωτερικό σήμα) και την εκτίμηση της επακόλουθης μηχανικής ανταπόκρισης του αναπνευστικού συστήματος. Η ανταπόκριση αυτή εκτιμάται με βάση την εμπέδηση (impedance, Z_{rs}) του συστήματος η οποία αντανakλά την εξαρτώμενη από τη συχνότητα σχέση πίεσης και ροής. Η εμπέδηση μπορεί να αναλυθεί σε δυο συνιστώσες: την πραγματική αντίσταση (resistance, R_{rs}) η οποία εκφράζει κυρίως την αντίσταση των αεραγωγών, και την επαγωγική αντίσταση (reactance, X_{rs}) που αντανakλά πρωτίστως τις ελαστικές ιδιότητες του πνευμονικού παρεγχύματος και του θώρακα. Οι σύγχρονες συσκευές μέτρησης παρέχουν τις τιμές R_{rs} και X_{rs} για ένα εύρος συχνοτήτων (συνήθως 2-50 Hz).

Η μέθοδος απαιτεί ελάχιστη συνεργασία εκ μέρους του ασθενούς: οι μετρήσεις γίνονται κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής, ενώ το παιδί φέρει ρινοπίεστρο και υποστηρίζονται οι παρειές και η βάση της στοματικής του κοιλότητας ώστε να μειωθεί η επίδραση του ανώτερου αεραγωγού στη συνολική εμπέδηση του συστήματος (Εικόνα 4).^{4,5} Πραγματοποιούνται 3-5 αποδεκτές μετρήσεις και υπολογίζονται οι μέσοι όροι των R_{rs} και X_{rs} σε σχέση με τη συχνότητα ταλάντωσης.⁵ Η επαναληψιμότητα και η μεταβλητότητα των μετρήσεων είναι ικανοποιητικές.^{5,20-24} Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με συριγμό (διάκριση μεταξύ διαφόρων φαινοτύπων), κυστική ίνωση, χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας, αλλά και σε επιδημιολογικές μελέτες. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της απάντησης στη βρογχοδιαστολή και της βρογχικής απαντητικότητας μετά δοκιμασία πρόκλησης, με ικανοποιητικά αποτελέσματα.²⁰⁻²⁵

ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΚΠΛΥΣΗΣ ΑΔΡΑΝΟΥΣ ΑΕΡΙΟΥ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΑΝΑΠΝΟΕΣ

Η τεχνική έκπλυσης αδρανούς αερίου με πολλαπλές αναπνοές (Multiple-breath inert gas washout technique), προσδιορίζει τον όγκο του αέρα που διακινείται στους κεντρικούς αεραγωγούς κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής, χρησιμοποιώντας ως δείκτες αδρανή αέρια. Επομένως η μέθοδος είναι ιδανική για παιδιά προσχολικής ηλικίας αφού δεν απαιτεί την ενεργητική συμμετοχή του ασθενούς.^{4,5}

Οι μετρήσεις γίνονται με εξειδικευμένες συσκευές που περιλαμβάνουν φασματογράφο αναπνευστικής μάζας. Χρησιμοποιούνται αδρανή αέρια (όπως N_2 , Ar, He, SF_6) διότι παρουσιάζουν χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα και στους ιστούς, και έτσι μπορούν να μετρηθούν εύκολα.²⁶ Αν και υπάρχουν διαφοροποιήσεις ανάλογα με τη μέθοδο, τη συσκευή, και το αέριο που χρησιμοποιείται, η τεχνική περιλαμβάνει γενικά 2 φάσεις: 1) την εξισορρόπηση της συγκέντρωσης του αερίου στους πνεύμονες, και 2) τη φάση



ΕΙΚΟΝΑ 4. Τεχνική προκλήτων ταλαντώσεων για τη μέτρηση της εμπέδησης του αναπνευστικού συστήματος σε παιδί προσχολικής ηλικίας (Α). Εικονίζονται οι καμπύλες ροής χρόνου και πίεσης χρόνου (Β). Η εμπέδηση αναλύεται σε πραγματική αναπνευστική αντίσταση (R_{rs}) και επαγωγική αναπνευστική αντίσταση (X_{rs}) σε ένα εύρος συχνοτήτων 4-48 Hz (Γ).

της έκπλυσης. Με την τεχνική έκπλυσης αδρανούς αερίου με πολλαπλές αναπνοές μπορεί να υπολογιστεί η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα των πνευμόνων (Functional Residual Capacity, FRC), διάφοροι δείκτες ανομοιογένειας κατανομής του αερισμού στους πνεύμονες (Δείκτης Κάθαρσης Πνευμόνων–LCI, αναλογία ανάμιξης–MR), καθώς και οι αντιστάσεις των περιφερικών αεραγωγών.²⁶ Η μέτρηση επαναλαμβάνεται τρεις φορές και υπολογίζεται ο μέσος όρος των τιμών.⁵

Η μέθοδος έχει αξιολογηθεί σε σειρά μελετών.²⁶⁻³¹ Οι διαταραχές των αντιστάσεων των μικρών αεραγωγών όπως και οι διαταραχές της κατανομής του αερισμού μπορεί να αποτελούν πρώιμα σημεία αναπνευστικής δυσλειτουργίας στο άσθμα και στην κυστική ίνωση.²⁶⁻³¹ Ο εξειδικευμένος και υψηλού σχετικά κόστους εξοπλισμός περιορίζει την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου.^{4,5}

ΠΛΗΘΥΣΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η πληθυσμογραφία (Whole - Body Plethysmography) δίνει τη δυνατότητα μέτρησης της FRC και των αντιστάσεων των αεραγωγών. Ωστόσο, λόγω ανεπαρκούς συνεργασίας των μικρών ασθενών να εκτελέσουν γρήγορες αναπνοές («λαχάνιασμα», panting) επί αποκλεισμού της ροής δεν είναι συνήθως δυνατός ο υπολογισμός της FRC και της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (Total Lung Capacity, TLC), τουλάχιστον στα μικρότερα νήπια.

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η δοκιμασία, ο εξεταζόμενος κάθεται μέσα στον πληθυσμογράφο και του ζητείται να εκτελέσει μια σειρά αναπνευστικών δοκιμασιών (ήρεμη αναπνοή και πιθανόν γρήγορη αναπνοή και μέγιστη εισπνοή). Συχνά, ο μικρός ασθενής συνοδεύεται από τον γονέα μέσα στον θάλαμο, οπότε απαιτείται διόρθωση των μετρούμενων τιμών ως προς τις μεταβολές των πιέσεων που προκαλούνται λόγω της αναπνοής του συνοδού.³² Καταγράφονται η μεταβολή του όγκου των πνευμόνων (ΔV_L), η μεταβολή της ροής (ΔF_{flow}) και η μεταβολή της πίεσης (ΔP), και υπολογίζεται η ειδική αντίσταση του αεραγωγού (sR_{aw}). Στα μεγαλύτερα παιδιά, μπορεί να καταστεί δυνατός ο υπολογισμός και της FRC, του υπολειπόμενου όγκου (Residual Volume, RV) και του TLC. Για την αξιοπιστία του αποτελέσματος η διαδικασία πρέπει να επαναλαμβάνεται 3 - 5 φορές.³²⁻³⁴

Η επαναληψιμότητα και η μεταβλητότητα των μετρήσεων είναι ικανοποιητικές.^{4,34} Η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αγωγή παθήσεων που αφορούν κυρίως στους περιφερικούς αεραγωγούς, όπως η βρογχιολίτιδα, το άσθμα και η κυστική ίνωση.^{33,34} Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί και σε επιδημιολογικές μελέτες.³⁵ Το σχετικά υψηλό κόστος του εξοπλισμού σε συνδυασμό με τα προβλήματα συνεργασίας και τους περιορισμούς των μετρούμενων παραμέτρων κάνουν ώστε η μέθοδος να χρησιμοποιείται μόνο σε μικρό αριθμό εξειδικευμένων κέντρων.⁴

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63:974-980.
2. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Long-term outcomes of early childhood wheezing. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:190-196.
3. Panettieri RA Jr, Covar R, Grant E, Hillyer EV, Bacharier L. Natural history of asthma: persistence versus progression-does the beginning predict the end? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:607-613.
4. Hammer J, Eber E (eds). *Paediatric pulmonary function testing*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2005.
5. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1304-1345.
6. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3-5 years: reliability

- of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2002; 32:56-61.
7. Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:200-207.
 8. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1152-1159.
 9. Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* 2001; 18:655-660.
 10. Vilonzi D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav V, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children. *Chest* 2005; 128:1146-1155.
 11. Eigen H, Bieler H, Grant D, Cristoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:619-623.
 12. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax* 2002; 57:1021-1027.
 13. van der Ent C, Brackel H, van der Laag J, Bogaard J. Tidal breathing analysis as a measure of airway obstruction in children 3 years of age and older. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1253-1258.
 14. Lodrup Carlsen KC, Stenzler A, Carlsen K-H. determinants of tidal flow loop indices in neonates and children with and without asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:391-396.
 15. Bates JH, Schmalisch G, Filburn D, Stocks J. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2000; 16:1180-1192.
 16. Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, Novembre E, Veneruso G, Frongia G, et al. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001; 56:691-695.
 17. Mercus PJFM, Mijnsberger JY, Hop WCG, de Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference value. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1350-1355.
 18. Mercus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijnsberger JY, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13yrs of age. *Eur Respir J* 2002; 20: 907-11.
 19. Lombardi E, Stocks J, Merkus P, Beydon N, Jones M, McKenzie S, et al. Reference ranges for interrupter resistance technique: the asthma UK initiative. *Eur Respir J* 2010; 36:157-163.
 20. Brusse JE, Smit HA, Koopman LP, Wijga AH, Kerkhof M, Corver K et al. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:209-213.
 21. Malberg LP, Pelkonen A, Poussa T, Pohjanpalo A, Haahtela T, et al. Determinants of respiratory system input impedance and bronchodilator response in healthy Finnish preschool children. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22:64-71.
 22. Lebecque P, Desmond K, Swartebroekx Y, Dubois P, Lulling J, Coates A. Measurement of respiratory system resistance by forced oscillation in normal children: a comparison with spirometric values. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10:117-122.
 23. Solymar L, Aronsson PH, Bake B, Bjure J. Respiratory resistance and impedance magnitude in healthy children aged 2-18 years. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1:134-140.
 24. Ducharme FM, Davis GM, Ducharme GR. Pediatric reference values for respiratory resistance measured by forced oscillation. *Chest* 1998; 113:1322-1328.
 25. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:317-1122.

26. Gustafsson PM. Inert gas washout in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6:239-245.
27. Gustafsson PM, Ljungberg H. Measurement of Functional Residual Capacity and Ventilation Inhomogeneity by Gas Dilution Techniques. *Prog Respir Res. Basel, Karger, 2005; 33:54-65.*
28. Gustafsson PM, Johansson HJ, Dahlback GO. Pneumotachographic nitrogen washout method for measurement of the volume of trapped gas in the lungs. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17:258-268.
29. Gustafsson PM, Kallman S, Ljungberg H, Lindbland A. Method for assessment of volume of trapped gas in infants during multiple-breath inert gas washout. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:42-49.
30. Aurora P, Oliver C, Lindbland A, Bush A, Wallis CE, Gustafsson P, Stockw J. Multiple-breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59:1068-1073.
31. Gustafsson PM, Aurora P, Lindbland A. Evaluation of ventilation of maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22:972-979.
32. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest* 2005; 128:355-362.
33. Marchal F, Schweitzer C. Plethysmography and Gas Dilution Techniques. *Prog Respir Res. Basel, Karger, 2005; 33:103-117.*
34. Stocks J, Godfrey S, Beadsmore C, Bar-Yishay E, Casile R. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society / American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2001;17:302-312.
35. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A. Specific airway resistance in 3-year-old children: A prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359:1904-1908.

Φαινότυποι παιδικού άσθματος και φλεγμονή αεραγωγών

Παναγιώτης Γιάλλουρος,^{1,2} Ουρανία Κολοκοτρώνη²

Ως φαινότυπος θεωρείται η συνύπαρξη συγκεκριμένων κοινών κλινικών ή παρακλινικών χαρακτηριστικών σε ομάδες ασθενών. Τα χαρακτηριστικά στα οποία στηρίζεται η διάκριση σε φαινότυπους μπορεί να είναι ένα ή περισσότερα και η ομαδοποίηση των ασθενών γίνεται με βάση την παρουσία ή απουσία τους. Η διάκριση φαινοτύπων βέβαια δεν πρέπει να έχει θεωρητική μόνο αξία αλλά αντίθετα να δίνει συγκεκριμένη κλινική καθοδήγηση είτε για την αντιμετώπιση του παιδιού (π.χ. επιλογή επιτυχών θεραπευτικών μέτρων) είτε για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου (π.χ. κοινός γονότυπος, κοινός επιβαρυντικός περιβαλλοντικός παράγοντας).

Η κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή του άσθματος είναι η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, και οι αλλοιώσεις αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών. Με βάση το κυρίαρχο κύτταρο στις φλεγμονώδεις εξεργασίες και την παρουσία ή όχι αυτών των αλλοιώσεων μπορεί να διακριθούν φαινότυποι του παιδικού άσθματος οι οποίοι μπορεί να έχουν κλινική αξία.^{1,2} Επειδή οι μέχρι σήμερα γνώσεις για τη χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών στο παιδικό άσθμα δείχνουν ότι υπάρχουν διαφορές στην παρουσία και το είδος της φλεγμονής ανάλογα με την ηλικία του παιδιού, οι φαινότυποι είναι ορθότερο να εξεταστούν ξεχωριστά στα παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας.²⁻⁴

ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Στην προσχολική ηλικία τα κλινικά συμπτώματα που έχουν συνδεθεί με το άσθμα, όπως ο συριγμός, ο βήχας, η αναπνευστική δυσχέρεια είναι πολύ συχνότερα από ότι σε μεγαλύτερες ηλικίες χωρίς όμως να είναι ειδικά για το άσθμα, αφού η πλειοψηφία

¹Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Αρχ. Μακάριος III, Λευκωσία, Κύπρος

²Διεθνές Ινστιτούτο Harvard-Κύπρου

Αλληλογραφία: Παναγιώτης Γιάλλουρος, p.yiallouros@cut.ac.cy

(60%) των παιδιών αυτών θα έχουν ήδη παύσει να έχουν ασθματικά συμπτώματα μέχρι την έναρξη της σχολικής ηλικίας. Ποιοι παράγοντες ή χαρακτηριστικά μπορεί να προβλέψουν ή να καθορίσουν αν ένα παιδί με ασθματικά συμπτώματα θα εξελιχθεί σε ενήλικα με χρόνιο επίμονο άσθμα και ποιο όχι, αποτέλεσε ένα από τα κύρια πεδία έρευνας του παιδικού άσθματος για πολλά χρόνια.^{3,4}

Δυστυχώς, μέχρι σήμερα πολύ λίγα ερευνητικά δεδομένα υπάρχουν για την ύπαρξη χρόνιας φλεγμονής και υπερ-αντιδραστικότητας των αεραγωγών στην προσχολική ηλικία που, ως γνωστόν από μεγαλύτερες ηλικίες, οδηγούν σε υποτροπιάζοντα επεισόδια με συριγμό, δύσπνοια, σφίξιμο στο στήθος και βήχα. Κατά συνέπεια, εξακολουθεί και σήμερα να είναι αμφίβολο αν μπορεί να τεθεί η διάγνωση του άσθματος στα παιδιά προσχολικής ηλικίας, και αυτό εξαρτάται από τα διαγνωστικά κριτήρια που επιλέγονται για να ονομάσει κάποιος ένα παιδί «ασθματικό».⁵

Αν προϋπόθεση για να τεθεί η διάγνωση του άσθματος είναι η παρουσία χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών, τότε δεν μπορεί να αποδοθεί αυτός ο διαγνωστικός όρος, αφού για τεχνικούς και ηθικούς λόγους που σχετίζονται με την επεμβατικότητα των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της φλεγμονής των αεραγωγών, δεν προσδιορίζεται η ύπαρξη φλεγμονής των αεραγωγών σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, ούτε στην κλινική πράξη αλλά ούτε για ερευνητικούς σκοπούς, εκτός από ελάχιστες εξαιρέσεις. Αν τα διαγνωστικά κριτήρια είναι μόνο κλινικά, τότε η διάγνωση του άσθματος μπορεί να τεθεί.

Η συζήτηση αυτή δεν είναι θεωρητική αλλά έχει κλινική σημασία αφού η καταστολή της χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών, η ύπαρξη της οποίας σε καμία περίπτωση δεν είναι τεκμηριωμένη σε αυτά τα παιδιά, απαιτεί τη μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών. Έτσι σε πρόσφατη (2008) δημοσίευση ομάδας εργασίας της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (European Respiratory Society, ERS), θεωρείται ότι ο όρος «άσθμα» είναι καλύτερα να αποφεύγεται στα παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας.⁵

Στην προσχολική ηλικία οι ελάχιστες μελέτες για προσδιορισμό της ύπαρξης χρόνιας φλεγμονής και ευρημάτων αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών έγιναν σε παιδιά με ιδιαίτερα βαριά κλινική εικόνα.⁶ Σε ενδοβρογχικές βιοψίες το πάχος της βασικής μεμβράνης και άλλοι δείκτες αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών είναι αυξημένοι σε παιδιά ηλικίας 3 χρόνων με βαρεία ασθματικά συμπτώματα σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Σε ενδοβρογχικές βιοψίες παιδιών βρεφικής ηλικίας με συριγμό δεν έχουν βρεθεί αυξημένα ηωσινόφιλα ή άλλα ευρήματα αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών.⁶

Η έλλειψη δεδομένων για την εκτίμηση τυχόν χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών στην προσχολική ηλικία έχει οδηγήσει στη διάκριση φαινοτύπων με βάση την ηλικία εμφάνισης του συριγμού και την επιμονή ή την παροδικότητά του μέχρι την είσοδο του παιδιού στην σχολική ηλικία. Η συνθεότερη κατηγοριοποίηση σε φαινότυπους στηρίζεται στη μακροχρόνια επιδημιολογική μελέτη γενεάς παιδιών στη Τουσώνα της Αριζόνας και διακρίνει τον συριγμό σε πρώιμο παροδικό (transient), πρώιμο επίμονο (persistent) και σε όψιμο (late onset).⁷ Πρώιμος παροδικός χαρακτηρίζεται ο συριγμός που εμφανίζεται στα πρώτα 3 χρόνια της ζωής αλλά έχει εξαφανιστεί στην ηλικία των

6 χρόνων. Πρώιμος επίμονος είναι ο συριγμός που εμφανίζεται στα πρώτα 3 χρόνια της ζωής και επιμένει και στην ηλικία των 6 χρόνων. Όψιμος είναι ο συριγμός που δεν υπήρχε στα πρώτα 3 χρόνια αλλά εμφανίζεται στη δεύτερη τριετία της ζωής. Σημειώνεται βέβαια ότι οι χαρακτηρισμοί αυτοί μπορεί να αποδοθούν αναδρομικά και μόνο, όταν το παιδί φθάσει στην ηλικία των 6 χρόνων.

Προγνωστικοί δείκτες

Χρησιμοποιώντας δεδομένα από αυτήν την μεγάλη επιδημιολογική μελέτη έχουν υπολογιστεί προγνωστικοί δείκτες για την μελλοντική εξέλιξη του παιδιού με συριγμό στην προσχολική ηλικία.⁷ Έχουν υπολογιστεί δύο προγνωστικοί δείκτες, ο ένας με αυστηρά και ο άλλος με χαλαρότερα κριτήρια οι οποίοι θεωρείται ότι ανιχνεύουν με μεγαλύτερη ή χαμηλότερη ακρίβεια τα παιδιά που παρουσιάζουν χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και θα συνεχίσουν να έχουν ασθματικά συμπτώματα και στην σχολική ηλικία. Στον «αυστηρό» προγνωστικό δείκτη περιλαμβάνονται ως κριτήρια ο συχνός συριγμός (4 ή περισσότερα επεισόδια, με τουλάχιστον το ένα επιβεβαιωμένο από γιατρό) στα πρώτα 3 χρόνια της ζωής, και ένας άλλος μείζων παράγοντας κινδύνου (ιστορικό άσθματος στους γονείς ή ατομικό ιστορικό εκζέματος) ή δύο από τρεις ελάσσονες παράγοντες κινδύνου (ηωσινοφιλία, συριγμός χωρίς κρυολόγημα, και αλλεργική ρινίτιδα). Το 76% των παιδιών με θετικό τον «αυστηρό» προγνωστικό δείκτη θα έχουν ενεργό άσθμα στην σχολική ηλικία, ενώ 97% των παιδιών με αρνητικό προγνωστικό δείκτη (απουσία των πιο πάνω κριτηρίων) δεν θα έχουν άσθμα στη σχολική ηλικία. Η ευαισθησία του «αυστηρού» προγνωστικού δείκτη είναι δυστυχώς πολύ χαμηλή αφού ανιχνεύει μόνο 16% των παιδιών που θα έχουν άσθμα στην σχολική ηλικία. Στο «χαλαρό» προγνωστικό δείκτη περιλαμβάνονται η ύπαρξη ενός τουλάχιστον επεισοδίου συριγμού στα πρώτα 3 χρόνια της ζωής και ενός άλλου μείζονα παράγοντα κινδύνου (ιστορικό άσθματος στους γονείς ή ατομικό ιστορικό εκζέματος) ή δύο από τρεις ελάσσονες παράγοντες κινδύνου (ηωσινοφιλία, συριγμός χωρίς κρυολόγημα, και αλλεργική ρινίτιδα). Τα 59% των παιδιών με θετικό «χαλαρό» προγνωστικό δείκτη θα έχουν ενεργό άσθμα στην σχολική ηλικία ενώ 85% των παιδιών με αρνητικό προγνωστικό δείκτη (απουσία των πιο πάνω κριτηρίων) δεν θα έχουν άσθμα. Η ευαισθησία του «χαλαρού» προγνωστικού δείκτη είναι υψηλότερη, όχι όμως ικανοποιητική, αφού ανιχνεύει μόνο το 42% των παιδιών που θα έχουν άσθμα στη σχολική ηλικία.⁷

Η πλειοψηφία (60%) των παιδιών προσχολικής ηλικίας με θετικό τον «αυστηρό» προγνωστικό δείκτη έχει βρεθεί ότι έχουν ευαισθητοποίηση σε τροφικά ή αερο-αλλεργιογόνα που υποδηλώνει ότι τα αλλεργιογόνα πιθανόν έχουν σημαντικό ρόλο στην πρώιμη ανάπτυξη επίμονου άσθματος. Ατοπία απαντάται στην πλειοψηφία των παιδιών με άσθμα άνω των 3 χρόνων και η ευαισθητοποίηση σε ειδικά αλλεργιογόνα είναι ένας από τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιου επίμονου άσθματος.^{8,9} Μερικά παιδιά όσο πιο ενωρίς στη ζωή ευαισθητοποιηθούν σε τοπικά αερο-αλλεργιογόνα τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για άσθμα στην μετέπειτα ζωή, ιδιαίτερα αν η ευαισθητοποίηση σχετίζεται με συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος.⁸

Φαινότυποι με βάση τον τρόπο εμφάνισης των συμπτωμάτων

Η ομάδα εργασία της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας για τον συριγμό στην προσχολική ηλικία έχει πρόσφατα προτείνει νέα κατηγοριοποίηση των καταστάσεων με συριγμό βασισμένη στον τρόπο εμφάνισης των συμπτωμάτων στον παρόντα χρόνο.⁵ Αυτή η κατηγοριοποίηση μπορεί να εφαρμοστεί στον παρόντα χρόνο στην κλινική ή το ιατρείο με στόχο να υποβοηθήσει την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Οι δύο κύριοι φαινότυποι με βάση αυτήν την προσέγγιση είναι ο επεισοδιακός ιογενής συριγμός (episodic viral wheeze) και ο συριγμός πολλαπλών εκλυτικών αιτίων (multiple trigger wheeze).

Επεισοδιακός ιογενής συριγμός

Χαρακτηρίζεται από συριγμό σε διακριτά χρονικά διαστήματα που συνοδεύεται συνήθως από συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος ενώ στα ενδιάμεσα διαστήματα δεν υπάρχουν συμπτώματα. Στο φαινότυπο αυτό θεωρείται ότι δεν υπάρχουν οι παθοφυσιολογικές διαταραχές της χρόνιας ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών αλλά μάλλον αντιστοιχεί στο φαινότυπο του παροδικού συριγμού, όπως έχει καταγραφεί στην μελέτη της Τουσώνας, όπου υπάρχει μειωμένη αναπνευστική λειτουργία (μικρότερη διάμετρος αεραγωγών) από τη γέννηση.⁷

Συριγμός πολλαπλών εκλυτικών αιτίων

Χαρακτηρίζεται από συριγμό στη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος αλλά και στα ενδιάμεσα διαστήματα όπου συνήθως συσχετίζεται με άλλα εκλυτικά αίτια όπως η έκθεση σε αλλεργιογόνα, υγρασία, καπνό, άσκηση, γέλιο, κλάμα κ.λπ. Ο φαινότυπος αυτός θεωρείται ότι αντιστοιχεί στο φαινότυπο του επίμονου συριγμού της μελέτης της Τουσώνας και πιθανόν υποδηλώνει την ύπαρξη χρόνιας ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών.

Η σύσταση της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση των δύο φαινοτύπων είναι να χρησιμοποιείται ως πρώτο θεραπευτικό μέτρο για τον επεισοδιακό (ιογενή) συριγμό η μοντελουκάστη σε συνεχή ή και διαλείπουσα χορήγηση και για το συριγμό πολλαπλών εκλυτικών αιτίων χαμηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε συνεχή προφυλακτική χορήγηση.⁵

Βέβαια, τονίζεται ότι οι δύο φαινότυποι δεν είναι στατικοί αφού ασθενείς με επεισοδιακό ιογενή συριγμό μπορεί να εξελιχθούν σε συριγμό πολλαπλών εκλυτικών αιτίων.

ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η διάκριση φαινοτύπων στα παιδιά σχολικής ηλικίας γίνεται συνηθέστερα με βάση την παρουσία ή απουσία ατοπίας.^{3,4} Συνήθως υπονοείται ότι ο ατοπικός συριγμός είναι συνώνυμος με την ηωσινοφιλική φλεγμονή αλλά σε αρκετά παιδιά με συριγμό η ατοπία απλώς συνυπάρχει και σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται συριγμός μόνο

στη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ύπαρξη ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς καθώς και η ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή αμφισβητείται. Αντίθετα, μη ατοπικά παιδιά με συριγμό μπορεί στη συνέχεια να αποκτήσουν ατοπική ευαισθητοποίηση. Επιπλέον στις αναπτυσσόμενες χώρες, ο μη-ατοπικός φαινότυπος μπορεί να είναι πολύ πιο συχνός από ότι παρατηρείται στις αναπτυγμένες χώρες.¹⁰

Στον μη-ατοπικό συριγμό ο τύπος της φλεγμονής των αεραγωγών είναι ουδετεροφιλικός και όχι ηωσινοφιλικός. Σε πρόσφατη μελέτη ενδοβρογχικών βιοψιών διαπιστώθηκε ότι οι παθολογο-ανατομικές αλλοιώσεις στους αεραγωγούς παιδιών που ήταν ατοπικά και μη ατοπικά δεν διέφεραν μεταξύ τους.¹¹ Σημειώνεται ότι και στα μη ατοπικά παιδιά της μελέτης ο συριγμός ήταν πολλαπλών εκλυτικών αιτιών ενώ μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μελέτη με ενδοβρογχικές βιοψίες παιδιών με ιογενή επεισοδιακό συριγμό.

Είναι υπεραπλούστευση η εξαγωγή του συμπεράσματος ότι ανεξάρτητα από το είδος του συριγμού οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις των αεραγωγών είναι οι ίδιες. Μόνο ο χρόνος θα δείξει αν ένα μη-ατοπικό παιδί με συριγμό θα εξελιχθεί σε ατοπικό, αν και όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία του, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα να συμβεί αυτό. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το πόσο καλά ανταποκρίνονται στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή τα μη-ατοπικά παιδιά με συριγμό πολλαπλών εκλυτικών αιτιών.

Η διάκριση φαινοτύπων στα παιδιά σχολικής ηλικίας επιχειρείται κύρια για το δύσκολο ή ανθεκτικό στη θεραπεία άσθμα με στόχο να βοηθήσει στην αντιμετώπιση και κατανόηση της παθοφυσιολογίας του.

Ως *σοβαρό άσθμα* θεωρείται η επίμονη εμφάνιση συμπτωμάτων τις περισσότερες μέρες για τουλάχιστον 3 μήνες, που απαιτούν χρήση β₂-αγωνιστών τουλάχιστον για 3 μέρες τη βδομάδα παρά τη λήψη μεγάλης δόσης εισπνεομένων κορτικοστεροειδών ή και β₂-αγωνιστών μακράς δράσης, ανταγωνιστών των λευκοτριενίων και θεοφυλλίνης.^{1,12} Ως μεγάλη δόση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών θεωρούνται τα 800 μg τη μέρα σε ισοδύναμο βουδεσονίδης. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σημαντική ανομοιογένεια τόσο σε ότι αφορά τους επιβαρυντικούς παράγοντες όσο και σε ότι αφορά τις υποκείμενες παθοφυσιολογικές διαταραχές. Βέβαια, πριν προχωρήσει κανείς στην διερεύνηση των φαινοτύπων στο δύσκολο άσθμα είναι σημαντικό να επιβεβαιώσει ότι η διάγνωση του άσθματος είναι ορθή, ότι δεν υπάρχει συνεχιζόμενη έκθεση σε δυσμενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. καπνός, αλλεργιογόνα), άλλες συνοδές επιβαρυντικές παθήσεις (π.χ. γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ψυχιατρικές παθήσεις) και ότι ο ασθενής συμμορφώνεται στη λήψη της ορθής θεραπείας.

Το δύσκολο παιδικό άσθμα διακρίνεται συνήθως σε δύο φαινότυπους σε αυτόν με ηωσινοφιλική και σε αυτόν με ουδετεροφιλική φλεγμονή με βάση το είδος της φλεγμονής των αεραγωγών, δηλαδή ανάλογα με το ποιο φλεγμονώδες κύτταρο κυριαρχεί στους αεραγωγούς.¹² Ο προσδιορισμός του τύπου του φλεγμονώδους κυττάρου που κυριαρχεί γίνεται με ενδοβρογχικές βιοψίες και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα που θεωρούνται ως μέθοδοι εκλογής (gold standard). Μη επεμβατικοί δείκτες, όπως η μέτρη-

ση των ηωσινοφίλων σε πτύελα μετά από πρόκληση και το εκπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου (NO), έχουν καλή συσχέτιση με τα ηωσινόφιλα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Δυστυχώς η συσχέτιση των δεικτών της φλεγμονής των αεραγωγών από τις πιο πάνω μεθόδους με τα ηωσινόφιλα στις ενδοβρογχικές βιοψίες είναι φτωχή.^{13,14}

Ο ηωσινοφιλικός φαινότυπος συνήθως ανταποκρίνεται ικανοποιητικά σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή αν και η παρουσία ηωσινοφίλων από μόνη της δεν πρέπει να οδηγεί σε συνταγογράφηση κορτικοστεροειδών αφού είναι γνωστό ότι η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών συνεχίζεται και στο άσθμα που βρίσκεται σε πλήρη κλινική ύφεση.¹⁵ Από την άλλη όμως, η απουσία ηωσινοφίλων από τους αεραγωγούς υποστηρίζει την αποφυγή χρήσης κορτικοστεροειδών.

Ο μη ηωσινοφιλικός φαινότυπος, όπως είναι καλύτερα γνωστό από μελέτες σε ενήλικους, μπορεί να συσχετίζεται με την έκθεση σε ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα ή την παχυσαρκία. Η ανθεκτικότητα στα κορτικοστεροειδή στην περίπτωση έκθεσης στον καπνό οφείλεται στην έκπτωση της ενεργοποίησης της αποακετυλάσης της ιστόνης-2 (histone deacetylase-2). Η θεοφυλλίνη σε χαμηλή δόση μπορεί να βελτιώσει την επαγωγή της αποακετυλάσης της ιστόνης-2 καθώς επίσης οι μακρολίδες μπορεί να ελαττώσουν την ουδετεροφιλική φλεγμονή και να βελτιώσουν τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση αν οι φαινότυποι της φλεγμονής των αεραγωγών παραμένουν σταθεροί με την πάροδο του χρόνου.^{2,4}

Πέρα από την κατανόηση των φαινοτύπων του παιδικού άσθματος, υπάρχει ανάγκη σήμερα για καλύτερη μελέτη βιολογικών δεικτών της φλεγμονής των αεραγωγών που μπορεί να προβλέψουν την ανταπόκριση στη θεραπεία.¹⁵ Μερικές μελέτες έχουν διερευνήσει την αξία χρήσης βιολογικών δεικτών της φλεγμονής των αεραγωγών, όπως το εκπνεόμενο NO και το ποσοστό των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα για να προβλέψουν την ανταπόκριση στη θεραπεία ή την εμφάνιση κλινικών υποτροπών.¹⁶ Ειδικότερα, το εκπνεόμενο NO έχει δείχθει σε παιδιά ότι μπορεί να προβλέψει τις ασθματικές υποτροπές μετά από μείωση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, ενώ ο δείκτης αυτός έχει ενσωματωθεί σε αλγόριθμους για την λήψη αποφάσεων για τροποποίηση της θεραπείας με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε σύγκριση με τους αλγόριθμους που βασίζονται αποκλειστικά στα συμπτώματα. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία τι πρέπει να γίνεται στην κλινική πράξη, αν και έχει αποδειχθεί η συσχέτιση των βιολογικών δεικτών με το επίπεδο ελέγχου των ασθματικών συμπτωμάτων στα παιδιά σχολικής ηλικίας. Επιπλέον, εξακολουθεί να υπάρχει μεγάλη ανάγκη για νέους βιολογικούς δείκτες που να αντικατοπτρίζουν καλύτερα τις αλλαγές στην φλεγμονή και την παθολογο-ανατομία των αεραγωγών σε σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma diagnosis and prevention. Global Initiative for Asthma (updated 2009). Available from www.ginasthma.org

2. Bush A, Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:712-719.
3. Horner CC, Strunk RC. Age-related changes in the asthmatic phenotype in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:295-299.
4. Henderson J, Granell R, Sterne J. The search for new asthma phenotypes. *Arch Dis Child* 2009; 94:333-336.
5. Brand PIP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096-1110.
6. Saglani S, Bush A. Asthma in preschool children: the next challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:141-145.
7. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-1406.
8. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1282-1287.
9. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63:974-980.
10. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, et al. Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J* 2007; 29:1154-1160.
11. Tourato G, Barbato A, Baraldo S, et al. Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:476-482.
12. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:190-195.
13. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of non-invasive tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1286-1291.
14. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1533-1540.
15. van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prints JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2107-2113.
16. Zacharasiewicz A, Erin EM, Bush A. Noninvasive monitoring of airway inflammation and steroid reduction in children with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:155-160.

Ανώτερος αεραγωγός, άσθμα και διαταραχές ύπνου στα παιδιά

Γεωργία Μαλαकाσιώτη¹, Αθανάσιος Καδίτης²

Το ροχαλητό είναι η συχνότερη κλινική εκδήλωση της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο (ΑΔΑΥ).¹ Η αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού και η αυξημένη τάση των φαρυγγικών τοιχωμάτων προς σύμπτωση είναι οι κυριότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου τόσο στους ενήλικους όσο και στα παιδιά.¹ Επιπλέον, ο συριγμός είναι το πλέον χαρακτηριστικό σύμπτωμα της απόφραξης των κατώτερων αεροφόρων οδών, ένα φαινόμενο που συχνά πυροδοτείται από ιογενείς λοιμώξεις και το οποίο είναι δυνατόν να συνοδεύεται από προδιάθεση για άσθμα.²

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η σύνοψη βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικών με την αλληλεπίδραση ΑΔΑΥ και υποτροπιάζοντος συριγμού ή άσθματος στην παιδική ηλικία καθώς και την επίδρασή τους στην ποιότητα του ύπνου.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΔΑΥ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΥΠΝΟΥ

Ο όρος ΑΔΑΥ αναφέρεται σε ένα φάσμα παθολογικών τύπων αναπνοής κατά τον ύπνο που χαρακτηρίζονται από ροχαλητό και αυξημένο αναπνευστικό έργο.³ Σε αυτές τις διαταραχές της αναπνοής περιλαμβάνονται το πρωτοπαθές ροχαλητό, το σύνδρομο της αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, ο αποφρακτικός υποαερισμός και η αποφρακτική άπνοια του ύπνου (ΑΑΥ). Η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία (American Thoracic Society) έχει ορίσει την ΑΑΥ ως μία διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο χαρακτηριζόμενη από διαλείπουσα μερική ή/και πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (υπόπνοια ή αποφρακτική άπνοια) που διαταράσσει το φυσιολογικό αερισμό και τη δομή του ύπνου.⁴

Υπογραμμίζεται ότι η βατότητα του ανώτερου αεραγωγού είναι το αποτέλεσμα

¹Εργαστήριο Διαταραχών Αναπνοής στον Ύπνο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Π.Γ.Ν. Λάρισα

²Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Αλληλογραφία: Αθανάσιος Καδίτης, KADITIA@hotmail.com

λεπτής ισορροπίας μεταξύ αντίστασης ανώτερου αεραγωγού, τάσης των φαρυγγικών τοιχωμάτων να συμπέσουν, τόνου των διατεινόντων τον φάρυγγα μυών και αρνητικής ενδοαυλικής πίεσης, η οποία δημιουργείται από τους αναπνευστικούς μυς.³ Η ισορροπία μεταξύ των μηχανικών αυτών δυνάμεων μπορεί να ανατραπεί από ανωμαλίες όπως: α) υπερτροφία φαρυγγικής και υπερώιας αμυγδαλής ή αλλεργική ρινίτιδα, β) παχυσαρκία, γ) κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, δ) παθολογικός νευρομυϊκός τόνος και/ή διαταραχή του ελέγχου της αναπνοής.

Η διόγκωση της υπερώιας και φαρυγγικής αμυγδαλής είναι συχνές ανωμαλίες που μπορούν να αυξήσουν την αντίσταση στη ροή του αέρα καθώς και την τάση των φαρυγγικών τοιχωμάτων να συμπέσουν κατά την εισπνοή.^{5,6} Η αύξηση της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού οδηγεί σε περαιτέρω αρνητικοποίηση της εισπνευστικής ενδοαυλικής πίεσης και σε αντιρροπιστική ενεργοποίηση των διατεινόντων τον φάρυγγα μυών.⁷ Η ενεργοποίηση νευρομυϊκών μηχανισμών έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του τόνου του φαρυγγικού τοιχώματος που έχει την τάση να συμπίπτει και ως εκ τούτου τη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού παρά τις συνθήκες αυξημένης αντίστασης στη ροή αέρα.⁸ Ωστόσο, επεισόδια αιφνίδιας ελάττωσης του τόνου των διατεινόντων τον φάρυγγα μυών κατά τον ύπνο, προκαλούν αιφνίδια απόφραξη του αεραγωγού με αποτέλεσμα επεισόδια υπόπνοιας ή άπνοιας.⁹ Ως συνέπειες της απόφραξης του φάρυγγα, το αυξημένο αναπνευστικό έργο και η υπερκαπνία πυροδοτούν ηλεκτροεγκεφαλογραφικά αναγνωριζόμενες αφυπνίσεις, συμπαθητικοτονία¹⁰ και τελικά επιστράτευση των διατεινόντων τον φάρυγγα μυών ώστε τελικά να αποκαθίσταται η βατότητα των ανώτερων αεροφόρων οδών.

Παρόλο που η ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση είναι ένας βασικός προστατευτικός μηχανισμός που αποτρέπει την απόφραξη του αεραγωγού, έχει αρνητικές συνέπειες στην ποιότητα και την αρχιτεκτονική του ύπνου.¹¹ Ως εκ τούτου, σε παιδιά με ΑΔΑΥ αναφέρονται με αυξημένη συχνότητα φαινόμενα όπως υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, έλλειψη συγκέντρωσης, υπερκινητικότητα και μαθησιακές δυσκολίες.^{12,13} Είναι ενδιαφέρον ότι συμπτώματα όπως διαταραχή του ύπνου, αίσθημα κόπωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας, άμβλυνση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών και κακή ποιότητα ζωής έχουν επίσης συσχετιστεί σαφώς και με την αλλεργική ρινίτιδα¹⁴ Συνεπώς είναι πιθανό ότι η αιτία των διαταραχών του ύπνου σε άτομα με αλλεργική ρινίτιδα είναι η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής λόγω του οιδήματος του ρινικού βλεννογόνου και της ρινικής απόφραξης. Παρόλα αυτά, υπάρχουν λιγοστά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη συμμετοχή της αλλεργικής ρινίτιδας στην παθογένεια της ΑΔΑΥ.^{15,16}

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΟΣ ΣΥΡΙΓΜΟΥ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΥΠΝΟΥ

Τα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ο υποτροπιάζων συριγμός και το άσθμα σχετίζονται με κακή ποιότητα ύπνου είναι περιορισμένα. Σε μία αναδρομική παιδιατρική μελέτη, παιδιά με αναφερόμενο από τους γονείς ιστορικό συρίττουσας αναπνοής τους 12 τελευταίους μήνες είχαν διπλάσιο κίνδυνο δυσκολίας στην επέλευση του ύπνου, τετραπλάσιο κίνδυνο για ανήσυχος ύπνος και πενταπλάσιο κίνδυνο υπνηλίας κατά τη

διάρκεια της ημέρας σε σχέση με παιδιά χωρίς ιστορικό συριγμού μετά από στατιστική διόρθωση για την παρουσία ροχαλητού.¹⁷ Επιπλέον, ο χρόνιος βήχας σχετίζονταν με αυξημένη πιθανότητα για δυσχέρεια επέλευσης του ύπνου και αίσθημα κόπωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας.¹⁷

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΔΑΥ ΚΑΙ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΟΣ ΣΥΡΙΓΜΟΥ Η ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Μελέτες ασθματικών παιδιών έχουν καταδείξει την παρουσία ροχαλητού με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με μη ασθματικούς μάρτυρες.¹⁸⁻²⁰ Οι Redline και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι ο συχνός βήχας, ο περιστασιακός και εμμένων συριγμός και η διάγνωση άσθματος είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την παρουσία δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας άνω των 10 επεισοδίων/ώρα.²¹ Αυτή η επιδημιολογική συσχέτιση διαλευκάνθηκε περαιτέρω από μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη που έδειξε ότι παιδιά με συριγμό για τον οποίο απαιτήθηκε θεραπεία είχαν συχνότερα υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδείς εκβλαστήσεις.²² Έτσι λοιπόν, η υπερτροφία των αμυγδαλών φαίνεται ότι συμμετέχει, τουλάχιστον εν μέρει, στη σχέση μεταξύ υποτροπιάζοντος συριγμού ή άσθματος και ΑΔΑΥ κατά την παιδική ηλικία.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Έχει προταθεί από διάφορους ερευνητές ότι η διαπιστωμένη επιδημιολογική συσχέτιση ανάμεσα στα υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού ή το άσθμα και την ΑΔΑΥ έρχεται ως επακόλουθο του γεγονότος ότι οι παραπάνω καταστάσεις έχουν κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς.²¹ Η παρουσία οξειδωτικού στρες και φλεγμονής στους αεραγωγούς μέσα από μηχανισμούς στους οποίους εμπλέκονται τα λευκοτριένια είναι φαινόμενα που έχουν περιγραφεί στην παθογένεια τόσο της ΑΔΑΥ όσο και του υποτροπιάζοντος συριγμού. Στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα παιδιών με διαλείπον ή εμμένον άσθμα έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα λευκοτριενίου B₄, κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων και 8-ισοπροστανίου, ενός δείκτη οξειδωτικού στρες²³⁻²⁶ ενώ παρόμοια ευρήματα προκύπτουν και από παιδιά με ΑΔΑΥ.^{27,28}

Πολλοί διαφορετικοί τύποι κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος είναι πιθανές πηγές λευκοτριενίων (επιθηλιακά κύτταρα βρόγχων, ουδετερόφιλα) και ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, μονοκύτταρα).^{29,30} Σε συλλογές επαγομένων πτυέλων από παιδιά με ΑΔΑΥ έχει βρεθεί αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη χημειοτακτική δράση του τοπικά εκλυόμενου λευκοτριενίου B₄.³¹ Έτσι, η διαλείπουσα κυψελιδική υποξία που συνοδεύει τα επεισόδια άπνοιας ή υπόπνοιας προάγει την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αυτά με τη σειρά τους επάγουν τη δραστηριότητα της 5-λιποξυγενάσης που αποτελεί το πρώτο ένζυμο στην οδό της βιοσύνθεσης των λευκοτριενίων.³² Με άλλα λόγια, η νυχτερινή υποξαιμία σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια πιθανώς επιτείνει τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες των αεραγωγών καθώς και τα συμπτώματα του άσθματος.

Θα μπορούσε πιθανώς να ισχύει και το αντίθετο: ότι δηλαδή το άσθμα επιδεινώνει

την αποφρακτική άπνοια. Παιδιά με ΑΔΑΥ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα λευκοτριενίων και λευκοτριενικής δραστηριότητας στις αμυγδαλές και τις αδενοειδείς τους εκβλαστήσεις.^{33,34} Τα κυστεΐνυλικά λευκοτριένια επάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων σε κυτταροκαλλιέργειες εξαιρεθέντων αμυγδαλικών ιστών και πιθανώς εμπλέκονται στην παθογένεια της υπερτροφίας των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων.³⁵ Η φλεγμονή των αεραγωγών και ειδικά το οξειδωτικό στρες φαίνεται λοιπόν ότι προάγουν τη βιοσύνθεση των κυστεΐνυλικών λευκοτριενίων στο φαρυγγικό λεμφικό ιστό με αποτέλεσμα αυτά τελικά να οδηγούν στην υπερπλασία του και την επιδείνωση της απόφραξης των ανώτερων αεροφόρων οδών.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΔΑΥ ΚΑΙ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΩΝ ΣΥΡΙΓΜΟΣ Η ΑΣΘΜΑ

Προς το παρόν δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση της θεραπείας του άσθματος στη βαρύτητα της συνυπάρχουσας ΑΔΑΥ. Είναι άξιον αναφοράς όμως ότι η θεραπεία της ΑΔΑΥ με ρινικό CPAP σε μελέτες με μικρό αριθμό ασθματικών ενηλίκων βελτίωσε τον έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα χωρίς σημαντικές μεταβολές της βασικής πνευμονικής λειτουργίας.³⁶⁻³⁹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΑΔΑΥ και τα υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού ή το άσθμα συχνά συνυπάρχουν κατά την παιδική ηλικία.

Και οι δύο διαταραχές έχουν αρνητική επίδραση στην ποιότητα του ύπνου.

Πολλά από τα συμπτώματα που αφορούν διαταραχή του ύπνου σε παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα πιθανώς αποδίδονται σε αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο λόγω ρινικής συμφόρησης και αύξησης της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού.

Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων λευκοτριενίων και η αυξημένη δραστηριότητά τους στο φαρυγγικό λεμφικό ιστό συμβάλλει στην υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων και καθορίζει τη βαρύτητα της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο.

Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή των αεραγωγών που σχετίζονται με την παραγωγή λευκοτριενίων είναι πιθανά ο κοινός παθογενετικός μηχανισμός που εξηγεί και την επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ ΑΔΑΥ και άσθματος στα παιδιά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: A developmental perspective. *Sleep* 2004; 27:997-1019.
2. National Heart Lung and Blood Institute. National asthma education and prevention program. Expert panel report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007. Bethesda, MD; 2007.
3. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:253-262.

4. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:866-878.
5. Isono S, Shimada A, Utsugi M, Konno A, Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1204-1212.
6. Marcus CL, Katz ES, Lutz J, Black CA, Galster P, Carson KA. Upper airway dynamic responses in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Res* 2005; 57:99-107.
7. Gozal D, Burnside MM. Increased upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea during wakefulness. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:163-167.
8. Katz ES, White DP. Genioglossus activity in children with obstructive sleep apnea during wakefulness and sleep onset. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:664-670.
9. Katz ES, White DP. Genioglossus activity during sleep in normal control subjects and children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:553-560.
10. Mograss MA, Ducharme FM, Brouillette RT. Movement/arousals. Description, classification, and relationship to sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1690-1696.
11. Tauman R, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Sleep pressure score: A new index of sleep disruption in snoring children. *Sleep* 2004; 27:274-278.
12. Mulvaney SA, Goodwin JL, Morgan WJ, Rosen GR, Quan SF, Kaemingk KL. Behavior problems associated with sleep disordered breathing in school-aged children--the tucson children's assessment of sleep apnea study. *J Pediatr Psychol* 2006; 31:322-330.
13. Goodwin JL, Kaemingk KL, Fregosi RF, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, et al. Clinical outcomes associated with sleep-disordered breathing in caucasian and hispanic children--the tucson children's assessment of sleep apnea study (tucasa). *Sleep* 2003; 26:587-591.
14. Storms W. Allergic rhinitis-induced nasal congestion: Its impact on sleep quality. *Prim Care Respir J* 2008; 17:7-18.
15. McColley SA, Carroll JL, Curtis S, Loughlin GM, Sampson HA. High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest* 1997; 111:170-173.
16. Kalra M, Lemasters G, Bernstein D, Wilson K, Levin L, Cohen A, et al. Atopy as a risk factor for habitual snoring at age 1 year. *Chest* 2006; 129:942-946.
17. Desager KN, Nelen V, Weyler JJ, De Backer WA. Sleep disturbance and daytime symptoms in wheezing school-aged children. *J Sleep Res* 2005; 14:77-82.
18. Lu LR, Peat JK, Sullivan CE. Snoring in preschool children: Prevalence and association with nocturnal cough and asthma. *Chest* 2003; 124:587-593.
19. Corbo GM, Fuciarelli F, Foresi A, De Benedetto F. Snoring in children: Association with respiratory symptoms and passive smoking. *BMJ* 1989; 299:1491-1494.
20. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadag B, Karakoc F, Berkem M, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in istanbul. *Chest* 2004; 126:19-24.
21. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1527-1532.
22. Kaditis AG, Kalampouka E, Hatzinikolaou S, Lianou L, Papaefthimiou M, Gartagani-Panagioto-poulou P, et al. Associations of tonsillar hypertrophy and snoring with history of wheezing in childhood. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:275-280.
23. Zanonato S, Carraro S, Corradi M, Alinovi R, Pasquale MF, Piacentini G, et al. Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma. *J*

- Allergy Clin Immunol 2004; 113:257-263.
24. Caballero Balanza S, Martorell Aragones A, Cerda Mir JC, Belda Ramirez J, Navarro Ivanez R, Navarro Soriano A, et al. Leukotriene b4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with episodic and persistent asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:237-243.
 25. Shibata A, Katsunuma T, Tomikawa M, Tan A, Yuki K, Akashi K, et al. Increased leukotriene e4 in the exhaled condensate of children with mild asthma. *Chest* 2006; 130:1718-1722.
 26. Dut R, Dizdar EA, Birben E, Sackesen C, Soyer OU, Besler T, et al. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy* 2008; 63:1605-1609.
 27. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero LD, Gozal D. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006; 130:143-148.
 28. Biltagi MA, Maguid MA, Ghafar MA, Farid E. Correlation of 8-isoprostane, interleukin-6 and cardiac functions with clinical score in childhood obstructive sleep apnoea. *Acta Paediatr* 2008; 97:1397-1405.
 29. Jame AJ, Lackie PM, Cazaly AM, Sayers I, Penrose JF, Holgate ST, et al. Human bronchial epithelial cells express an active and inducible biosynthetic pathway for leukotrienes b4 and c4. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:880-892.
 30. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7:35-51.
 31. Li AM, Hung E, Tsang T, Yin J, So HK, Wong E, et al. Induced sputum inflammatory measures correlate with disease severity in children with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007; 62:75-79.
 32. Jakobsson PJ, Steinhilber D, Odlander B, Radmark O, Claesson HE, Samuelsson B. On the expression and regulation of 5-lipoxygenase in human lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:3521-3525.
 33. Kaditis AG, Ioannou MG, Chaidas K, Alexopoulos EI, Apostolidou M, Apostolidis T, et al. Cysteinyl leukotriene receptors are expressed by tonsillar t cells of children with obstructive sleep apnea. *Chest* 2008; 134:324-331.
 34. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:364-370.
 35. Dayyat E, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Goldman JL, Snow A, Bhattacharjee R, et al. Leukotriene pathways and in vitro adenotonsillar cell proliferation in children with obstructive sleep apnea. *Chest* 2009; 135:1142-1149.
 36. Lin CC, Lin CY. Obstructive sleep apnea syndrome and bronchial hyperreactivity. *Lung* 1995; 173:117-126.
 37. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R, Romaker A, Partinen M, et al. Nocturnal asthma: Snoring, small pharynx and nasal cpap. *Eur Respir J* 1988; 1:902-907.
 38. Lafond C, Series F, Lemiere C. Impact of cpap on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2007; 29:307-311.
 39. Sundar KM, Daly SE, Pearce MJ, Alward WT. Chronic cough and obstructive sleep apnea in a community-based pulmonary practice. *Cough* (London, England); 6:2.

Πότε αρχίζει η φλεγμονώδης διεργασία στους αεραγωγούς στην κυστική ίνωση;

Ιωάννα Λούκου

Οι πνεύμονες είναι συνεχώς εκτεθειμένοι σε πληθώρα αερογενών παθογόνων μικροοργανισμών τους οποίους εξουδετερώνουν μέσω ποικίλων εγγενών αμυντικών μηχανισμών ή αποβάλλουν μέσω της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης και του βήχα. Η ακεραιότητα των ανωτέρω μηχανισμών είναι απαραίτητη για την πρόληψη των λοιμώξεων. Ωστόσο, στην κυστική ίνωση (ΚΙ) οι μηχανισμοί αυτοί ανεπαρκούν, με αποτέλεσμα τη δημιουργία χρόνιας πυώδους πνευμονικής νόσου. Η λοίμωξη και η επακόλουθη φλεγμονή εμφανίζονται νωρίς στα πάσχοντα παιδιά και οδηγούν προοδευτικά σε βρογχεκτασία, αναπνευστική ανεπάρκεια και τελικά τον θάνατο.

Ως μέρος της φυσιολογικής άμυνας, στην αρχή τουλάχιστον της νόσου, η φλεγμονή αναπτύσσεται για να είναι επωφελής για τον ξενιστή, ενέχει όμως τον κίνδυνο πρόκλησης σημαντικής βλάβης όταν καταστεί υπερβολικά έντονη. Ο περιορισμός πάντως της λοίμωξης εντός των πνευμόνων θα πρέπει, σε μεγάλο τουλάχιστον βαθμό, να αποδοθεί στη φλεγμονή.

Η ΚΙ είναι το πλέον συχνό από τα κληρονομούμενα νοσήματα στους καυκάσιους με συχνότητα περίπου 1/3000 γεννήσεις στην Β. Αμερική και την Ευρώπη. Η νόσος προκύπτει από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί το πολυπεπτίδιο CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, ρυθμιστής διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων).¹

Ο παθογενετικός μηχανισμός της νόσου δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί πλήρως. Η επικρατούσα άποψη είναι πως η παθολογική απέκκριση ιόντων χλωρίου διαμέσου του CFTR συνεπάγεται την αφυδάτωση των ενδοβρογχικών εκκρίσεων και την παρεμπόδιση της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης. Οι αφυδατωμένες εκκρίσεις αποφράσσουν τους αεραγωγούς και εμποδίζουν την απομάκρυνση των βακτηρίων από τους πνεύμονες, διευκολύνοντας έτσι την εγκατάσταση και τη χρονιότητα της πνευμονικής λοίμωξης.^{2,3}

Τμήμα Κυστικής Ίνωσης, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Αλληλογραφία: Ιωάννα Λούκου, ioannaloukou@gmail.com

Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση συνίσταται σε διήθηση αρχικά του σημείου της λοίμωξης ή της βλάβης από λευκοκύτταρα και κυρίως από ουδετερόφιλα που κορυφώνεται με την τοπική απελευθέρωση των διαφόρων χημικών μεσολαβητών της φλεγμονής. Σκοπός της είναι η απομάκρυνση των μικροοργανισμών και των κατεστραμένων ιστών. Σε περίπτωση που δεν καταστεί εφικτή η πλήρης απομάκρυνση των υπεύθυνων μικροοργανισμών, έχουμε μετάπτωση σε χρόνια φλεγμονή κατά την οποία η φλεγμονώδης διεργασία παραμένει ενεργός για μεγάλο χρονικό διάστημα και παρατηρείται καταστροφή και ταυτόχρονα επούλωση των ιστών.⁴

Το κυρίαρχο χαρακτηριστικό της φλεγμονής στους πνεύμονες των ασθενών με ΚΙ είναι η εκσεσημασμένη και επίμονη παρουσία των ουδετεροφίλων που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα επαγωγικών της φλεγμονής κυτταροκινών. Πολλές μελέτες σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και πτύελα έχουν καταδείξει υψηλές συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης (IL)-8, IL-1, IL-6, παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) και λευκοτριένιου B4 (LTB4).⁵

Η IL-8, ως ο κύριος χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετεροφίλων, κατέχει κεντρικό ρόλο στη δημιουργία και συντήρηση της χρόνιας φλεγμονής στους βρόγχους. Πολλές από τις παραπάνω κυτταροκίνες δρουν μέσω του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ. Επιπρόσθετα, οι μεσολαβητές που είναι κατασταλτικοί της φλεγμονής, IL-10 και λιποξίνη, έχει βρεθεί πως είναι ελαττωμένοι στους αεραγωγούς των ασθενών με ΚΙ, δημιουργώντας έτσι μια διαταραχή στην ισορροπία επαγωγής και αναστολής της φλεγμονής.^{7,8} Εκτός από αυτά όμως, η εκσεσημασμένη φλεγμονώδης απάντηση στην ΚΙ θεωρείται πως, εν μέρει τουλάχιστον, μπορεί να οφείλεται στις ίδιες τις μεταλλάξεις του CFTR.^{5,6}

Η IL-8 σε μεγάλο βαθμό παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων μετά από επαγωγή από κυτταροκίνες του ξενιστή (IL-1b, TNF-α, IL-6, ελασάση των ουδετεροφίλων) και ερεθίσματα από τους λοιμογόνους παράγοντες (ιοί, λιποπολυσακχαρίτες, προσκόλληση της ψευδομονάδας σε υποδοχείς). Επιπλέον, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα ίδια τα ουδετερόφιλα παράγουν IL-8. Η υπερπαραγωγή αυτού του πολύ σημαντικού μεσολαβητή οδηγεί στην περαιτέρω προσέλκυση ουδετεροφίλων στους αεραγωγούς και ο φαύλος κύκλος της χρόνιας φλεγμονής εγκαθίσταται.³

Όταν τα ουδετερόφιλα καταστρέφονται, απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες DNA που αυξάνουν το ιξώδες των εκκρίσεων και παρεμποδίζουν τη βλεννοκροσσωτή καθαρήση επιπλέον όμως, απελευθερώνουν πολλές τοξικές ουσίες όπως ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και πρωτεάσες που καταστρέφουν τον παρακείμενο πνευμονικό ιστό.⁹ Μεταξύ των τελευταίων, ιδιαίτερα σημαντική είναι η ουδετεροφιλική ελασάση που διαθέτει πληθώρα βιολογικών δράσεων, όπως η επαγωγή της χημειοταξίας των ουδετεροφίλων στον πνεύμονα μέσω της IL-8, η ενεργοποίηση της μεταλλοπρωτεΐνάσης και η καταστροφή βακτηρίων.¹⁰ Παρόλα αυτά, η παρουσία της σε μεγάλες ποσότητες έχει άμεσες καταστροφικές συνέπειες για τους ιστούς, βλάπτει τη βλεννοκροσσωτή καθαρήση, επάγει την υπερβολική παραγωγή IL-8 και LTB4 από τα επιθηλιακά κύτταρα

και διευκολύνει την παραμονή των βακτηρίων παρεμβαίνοντας στην ομαλή λειτουργία των οψωνο-φαγοκυτταρικών μηχανισμών.³

Πολλοί άλλοι παράγοντες συμβάλλουν στη δημιουργία της χρόνιας φλεγμονής και των συνεπειών της στους πνεύμονες. Ο παθολογικός CFTR οδηγεί σε διαταραχή της απορρόφησης νατρίου και ελάττωση του όγκου και της περιεκτικότητας σε νερό της επιφανειακής στιβάδας υγρού των αεραγωγών με συνέπεια τη δυσλειτουργία του βλεννοκροσσώτου μηχανισμού κάθαρσης και την ελαττωμένη απομάκρυνση της βλέννης.¹¹ Ο φυσιολογικός CFTR μπορεί και δρα ως υποδοχέας της ψευδομονάδας, κάτι που δε συμβαίνει με το παθολογικό μόριο, με αποτέλεσμα μειωμένη κάθαρση του μικροοργανισμού από τα επιθηλιακά κύτταρα.¹²

Τέλος, το πολύ σημαντικό αντιοξειδωτικό σύστημα της γλουταθειόνης έχει βρεθεί πως είναι ελαττωμένο τόσο στην επιφανειακή στιβάδα υγρού, όσο και στα ουδετερόφιλα της κυκλοφορίας, με συνέπεια τη διαταραχή στην ισορροπία οξειδωτικών – αντιοξειδωτικών παραγόντων.¹³

Η ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Ο χρόνος έναρξης της φλεγμονής στην ΚΙ και η αλληλουχία των γεγονότων που ακολουθούν, δεν είναι σαφώς διευκρινισμένα. Με βάση την παρουσία των στοιχείων φλεγμονής και την ταυτόχρονη απουσία στοιχείων λοίμωξης, όπως προέκυψε από πολλές μελέτες,¹⁴⁻¹⁶ υποστηρίχθηκε η υπόθεση της έναρξης της φλεγμονώδους διαδικασίας από μια ενδογενή διαταραχή του ανοσοποιητικού προκαλούμενη από τον μεταλλαγμένο CFTR και όχι από τους λοιμογόνους παράγοντες.^{3,5,6} Έτσι, ενώ κατά τη γέννηση οι πνεύμονες των ασθενών με ΚΙ φαίνονται φυσιολογικοί,^{12,13} παθολογοανατομικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν κατά τους πρώτους μήνες της ζωής έδειξαν διάταση των πόρων των αναπνευστικών λοβίων και των υποβλεννογόνιων αδένων εξαιτίας απόφραξης από παθολογικής σύστασης βλέννη.^{13,17}

Άλλες μελέτες περιέγραψαν την παρουσία ουδετεροφίλων και αυξημένων επιπέδων IL-8 και ελαστάσης στο BAL, παρά την απουσία παθογόνων.^{18,19} Αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων έχει βρεθεί στο BAL παιδιών με ΚΙ χωρίς ένδειξη ιογενούς ή βακτηριακής λοίμωξης κατά την περίοδο της εξέτασης,²⁰ ενώ σε άλλη μελέτη βρέθηκε πως το BAL παιδιών με ΚΙ περιείχε υψηλό αριθμό ουδετεροφίλων παρότι η καλλιέργειά του δεν ήταν θετική.²¹ Ωστόσο, για τις δύο προηγούμενες μελέτες θα πρέπει να αναφερθεί πως τα παιδιά που εξετάστηκαν είχαν ήδη ιστορικό συμπτωμάτων από το κατώτερο αναπνευστικό.

Ο Hubeau και συν²² εξέτασαν τους πνεύμονες 16 εμβρύων χωρίς ΚΙ και 21 εμβρύων με ΚΙ. Βρήκαν πως στα έμβρυα με ΚΙ οι πνεύμονες περιείχαν υψηλότερους αριθμούς μακροφάγων που αποτελούν μία από τις κύριες πηγές χημειοτακτικών ουσιών για τα ουδετερόφιλα. Άλλοι ερευνητές καλλιέργησαν μονοκύτταρα από μάρτυρες και ενηλίκους ασθενείς με ΚΙ, σε ετερόλογο ορό και βρήκαν αυξημένη απελευθέρωση TNF-α από τα μονοκύτταρα των τελευταίων.²³ Ο Thomas και συν ανέφεραν πως σε μοντέλα ποντικών με ΚΙ, τα μακροφάγα του μυελού των οστών εξέφραζαν τέσσερις φορές

περισσότερο TNF- α m-RNA σε σχέση με φυσιολογικά ποντίκια.²⁴ Τέλος, σε μελέτη σε πνεύμονες εμβρύου 24 εβδομάδων με ΚΙ, διαπιστώθηκε πως παρά την απουσία ιστολογικών σημείων φλεγμονής, οι πνεύμονές του υπερεξέφραζαν τους παράγοντες που ευοδώνουν τη φλεγμονή MMP-1, Gro- γ , ICAM-1 και Cox-2, τέσσερα μόρια που είναι γνωστό πως ρυθμίζονται από τον NF- κ B.²⁵

Ωστόσο, άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν πως η έκφραση του παράγοντα προσκόλλησης ICAM-1 και της IL-8 ήταν αυξημένη σε κάποιες κυτταρικές σειρές επιθηλίων αεραγωγών με ΚΙ, χωρίς να αποτελεί σταθερό εύρημα σε όλα τα κύτταρα.²⁶ Επιπλέον, ως απάντηση σε μία ποικιλία ερεθισμάτων, η έκκριση της IL-8 και η ενεργοποίηση του NF- κ B ήταν συγκρίσιμες σε κυτταρικές σειρές επιθηλίων αεραγωγών με και χωρίς ΚΙ.²⁷ Οι Armstrong και συν δε βρήκαν ενδείξεις φλεγμονής σε πρόσφατα διαγνωσμένα βρέφη με ΚΙ. Τα ευρήματα από το BAL, σε παιδιά χωρίς ενδείξεις λοίμωξης που είχαν διαγνωσθεί στα πλαίσια προγραμμάτων διαλογής (screening), δε διέφεραν από αυτά των υγιών μαρτύρων. Αντίθετα, παιδιά με ενδείξεις λοίμωξης εμφάνιζαν χαρακτηριστικά στοιχεία φλεγμονής στο BAL.²⁸ Διαδοχικές ετήσιες λήψεις BAL, στα παιδιά που είχαν ενδείξεις λοίμωξης, έδειξαν είτε διατήρηση ή/και επιδείνωση των στοιχείων της φλεγμονής όταν η λοίμωξη εξακολουθούσε να υφίσταται, ή σε περιπτώσεις που η λοίμωξη δεν ανιχνεύονταν πλέον, ελάττωση των φλεγμονωδών στοιχείων. Μειονεκτήματα ορισμένων μελετών με BAL είναι η χρήση ενός λειτουργικού ορισμού για την παρουσία της λοίμωξης όπως, για παράδειγμα, ότι 5×10^4 cfu/mL παθογόνων μικροοργανισμών υποδήλωναν λοίμωξη ενώ αριθμός $< 5 \times 10^4$ cfu/mL εθεωρείτο ως «φυσιολογικός»²⁹ και επιπλέον ότι αγνοήθηκαν ως «μη παθογόνοι», μικροοργανισμοί που ανήκαν στη φυσιολογική χλωρίδα των ανώτερων αεραγωγών αλλά δεν παύουν να είναι δυνητικά παθογόνοι σε παιδιά με ΚΙ.⁵

ΤΕΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις από πειραματικά μοντέλα, κυτταρικές καλλιέργειες και μελέτες σε BAL πως η φλεγμονή των αεραγωγών στην ΚΙ είναι δυσανάλογη της έντασης της βακτηριακής λοίμωξης. Η ανάπτυξη αξιόπιστων, μη επεμβατικών μεθόδων εκτίμησης της φλεγμονής των πνευμόνων θα βοηθούσε στη διευκρίνιση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και θα επέτρεπε την ορθότερη κλινική αξιολόγηση των διαφόρων αντιφλεγμονωδών φαρμακολογικών παραγόντων.

Σε κάθε περίπτωση, η λοίμωξη και η φλεγμονή είναι στενά συνδεδεμένες από νωρίς στην πορεία της νόσου, με την καθεμία να επιδεινώνει την άλλη, χωρίς να είναι ακόμη σαφές εάν η φλεγμονή προηγείται της λοίμωξης των αεραγωγών ή το αντίθετο.

Η έγκαιρη αναγνώριση της λοίμωξης είναι ζωτικής σημασίας για την αύξηση των πιθανοτήτων εκρίζωσης των παθογόνων μικροοργανισμών και την παρεμπόδιση του φαύλου κύκλου λοίμωξης – φλεγμονής. Για τον λόγο αυτό, τελευταία συστήνεται η πραγματοποίηση βρογχοσκόπησης και λήψη BAL σε όλα τα παιδιά με ΚΙ, αμέσως μόλις τεθεί η διάγνωση.³⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1229-1256.
2. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006; 354:241-250.
3. Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest* 2008; 133:489-495.
4. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Basic Pathology. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2003.
5. Elston C, Geddes D. Inflammation in cystic fibrosis--when and why? Friend or foe? *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:286-294.
6. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2006; 91:786-788.
7. Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin- 10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13:257-261.
8. Karp CL, Flick LM, Park KW, Softic S, Greer TM, Keledjian R, et al. Defective lipoxinmediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat Immunol* 2004; 5:388-392.
9. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918-951.
10. Taggart CC, Greene CM, Carroll TP, O'Neill SJ, McElvaney NG. Elastolytic proteases: inflammation resolution and dysregulation in chronic infective lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1070-1076.
11. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell* 1998; 95:1005-1015.
12. Pier GB. Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in innate immunity to *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:8822-8828.
13. Ornoy A, Arnon J, Katznelson D, Granat M, Caspi B, Chemke J. Pathological confirmation of cystic fibrosis in the fetus following prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1987; 28:935-947.
14. Weber AJ, Soong G, Bryan R, Saba S, Prince A. Activation of NF-kappaB in airway epithelial cells is dependent on CFTR trafficking and Cl⁻ channel function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281:L71-L78.
15. Tirouvanziam R, Khazaal I, Peault B. Primary inflammation in human cystic fibrosis small airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:L445-L451.
16. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:356-366.
17. Chow CW, Landau LI, Taussig LM. Bronchial mucous glands in the newborn with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1982; 139:240-243.
18. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:194-222.
19. Noah TL, Black HR, Cheng PW, Wood RE, Leigh MW. Nasal and bronchoalveolar lavage fluid cytokines in early cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1997; 175:638-647.
20. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1075-1082.

21. Balough K, McCubbin M, Weinberger M, Smits W, Ahrens R, Fick R. The relationship between infection and inflammation in the early stages of lung disease from cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:63-70.
22. Hubeau C, Puchelle E, Gaillard D. Distinct pattern of immune cell population in the lung of human fetuses with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:524-529.
23. Pfeffer K, Huecksteadt T, Hoidal J. Expression and regulation of tumor necrosis factor in macrophages from cystic fibrosis patients. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9:511-519.
24. Thomas G, Costelloe EA, Lunn DP, Stacey KJ, Delaney SJ, Passey R, et al. G551D cystic fibrosis mice exhibit abnormal regulation of inflammation in lungs and macrophages. *J Immunol* 2000; 164:3870-3877.
25. Verhaeghe C, Delbecq K, de Leval L, Oury C, Bours V. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J Cyst Fibros* 2007; 6:304-398.
26. Aldallal N, McNaughton EE, Manzel LJ, Richards AM, Zabner J, Ferkol TW, et al. Inflammatory response in airway epithelial cells isolated from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1248-1256.
27. Becker MN, Sauer MS, Muhlebach MS, Hirsh AJ, Wu Q, Verghese MW, et al. Cytokine secretion by cystic fibrosis airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:645-653.
28. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Nixon GM, Carzino R, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1197-1204.
29. Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW, Noah TL. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:186-191.
30. Hilliard TN, Sukhani S, Francis J, Madden N, Rosenthal M, Balfour-Lynn I, et al. Bronchoscopy following diagnosis with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2007; 92:898-899.

Απεικονιστική προσέγγιση φλεγμονής αεραγωγών

Θεμιστοκλής Ν. Σπυριδόπουλος¹, Ευθυμία Η. Αλεξοπούλου²

Οι αεροφόρες οδοί αποτελούνται από μια σειρά διακλαδιζόμενων αεραγωγών, που προοδευτικά γίνονται στενότερου εύρους και μικρότερου μήκους. Διακρίνουμε 23-25 γενεές αεραγωγών, από τις οποίες οι 15-17 πρώτες χρησιμεύουν στη μεταφορά του αέρα ενώ οι υπόλοιπες που είναι περιφερικότερες και δεν έχουν χόνδρο στο τοίχωμά τους, αποτελούν την αναπνευστική ζώνη.¹

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Σε περίπτωση φλεγμονής των αεραγωγών, η απεικονιστική διερεύνηση περιλαμβάνει τόσο τις εξετάσεις κλασσικής ακτινολογίας, όπως είναι η ακτινογραφία θώρακα, η ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου και ενίοτε το βαριούχο γεύμα, όσο και τις νεότερες απεικονιστικές τεχνικές, όπως είναι η αξονική τομογραφία (CT), αξονική αγγειογραφία (CTA), αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT), μαγνητική τομογραφία (MRI), και μαγνητική αγγειογραφία (MRA).^{2,3} Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να συμβάλλουν στη διαγνωστική προσέγγιση το σπινθηρογράφημα και η ενδαρτηριακή αγγειογραφία.

Η απεικόνιση με σύγχρονους πολυτομικούς αξονικούς τομογράφους παρέχει τη δυνατότητα μετεπεξεργασίας των δεδομένων και δημιουργίας ανασυνθέσεων, ούτως ώστε να απεικονίζεται το δίκτυο των αεραγωγών σε πολλαπλά επίπεδα και ποικιλοτρόπως. Οι συνηθέστερες τεχνικές μετεπεξεργασίας που χρησιμοποιούνται είναι οι ακόλουθες.

α) Τεχνική πολυεπίπεδης ανασύνθεσης τομών (Multiplanar Reformation, MPR)

Γίνεται απεικόνιση προβολών σε άλλο επίπεδο από αυτό του εγκαρσίου, οπότε αναδεικνύονται με ακρίβεια επιμήκεις δομές (αγγεία – τραχεία – βρόγχοι) (Εικόνα 1)

¹Εργαστήριο Ακτινολογίας, Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης

²Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Ε. Αλεξοπούλου, ealex64@hotmail.com

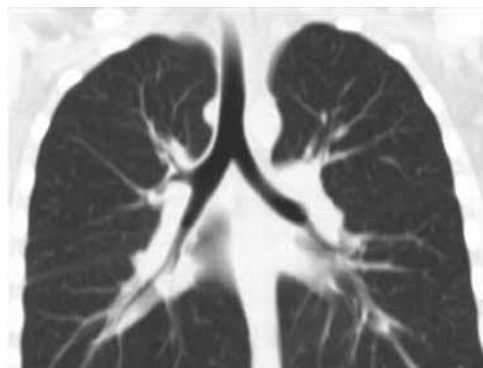
και δίνεται η δυνατότητα ακριβούς διάγνωσης του βαθμού και του μήκους τυχόν στένωσης, καθώς και της ίδιας της στένωσης που ενδεχόμενα να διαλάβει της διάγνωσης στις εγκάρσιες τομές, εφόσον αυτή είναι εστιακή.⁴

β) Τεχνική ανασύνθεσης όγκου (Multiplanar Volume Reconstruction, MPVR)

Πρόκειται για τεχνική ανασύνθεσης όγκου που μοιάζει με τη δυσδιάστατη τεχνική MPR, ενώ προσθέτει «βάθος» στην απεικόνιση των αεραγωγών και των αγγείων. Εφαρμόζοντας διαφορετικά πρωτόκολλα ενίσχυσης είτε των αεραγωγών είτε του πνευμονικού παρεγχύματος μπορούμε να εκτιμήσουμε καλύτερα τον αυλό των αεραγωγών (minIP: Minimum Intensity Projection) (Εικόνα 2), ή μπορούμε να αξιολογήσουμε καλύτερα το τοίχωμα των βρόγχων ή να ανιχνεύσουμε τυχόν πνευμονικό όζο (MIP: Maximum Intensity Projection).⁴

γ) Τεχνική εικονικής βρογχοσκόπησης (Virtual Bronchoscopy, VB)

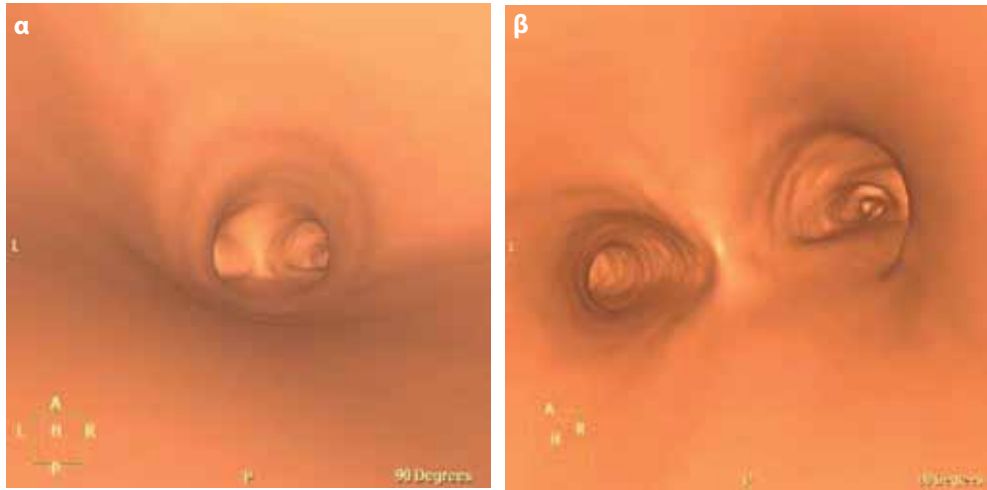
Με μη επεμβατικό τρόπο έχουμε τρισδιάστατη απεικόνιση που προσομοιάζει με εκείνη της πραγματικής βρογχοσκόπησης (Εικόνα 3α, 3β).⁴ Η τεχνική αυτή έχει εφαρμογή σε περιπτώσεις αντένδειξης της βρογχοσκόπησης καθώς και σε επανελέγχους. Απεικονίζει με ακρίβεια αεραγωγούς 6-7^{ης} τάξης στους ενηλίκους και της 3-4^{ης} τάξης στα παιδιά (τμηματικούς/υποτμηματικούς).⁵ Δίδει τη δυνατότητα της ακριβούς εκτίμησης μιας σημαντικής στένωσης, και κυρίως, τη «διαπέραση» αυτής και τον έλεγχο του δικτύου περιφερικότερα. Επιπλέον, η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο εισρόφησης ξένου σώματος,⁶ τραχειο-οισοφαγικού συρριγγίου και άλλων συγγενών ανωμαλιών.



ΕΙΚΟΝΑ 1. MPR τεχνική μετεπεξεργασίας σε φυσιολογικούς αεραγωγούς.



ΕΙΚΟΝΑ 2. minIP τεχνική μετεπεξεργασίας σε φυσιολογικούς αεραγωγούς.



ΕΙΚΟΝΑ 3 (α, β). τεχνική εικονικής ενδοσκόπησης σε φυσιολογικούς αεραγωγούς - απεικόνιση της τρόπιδας και των κύριων βρόγχων.

ΑΝΩΤΕΡΗ ΑΕΡΟΦΟΡΟΣ ΟΔΟΣ

Στην απεικονιστική προσέγγιση της φλεγμονής της ανώτερης αεροφόρου οδού έως και την στοματική μοίρα του φάρυγγα, ανάλογα με την παθολογική οντότητα που διερευνάται ισχύουν τα κάτωθι.

- α) *Υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων*: εκτιμάται ο βαθμός της με πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων ρινοφάρυγγα (Εικόνα 4).
- β) *Οπισθο – παρα φάρυγγικό απόστημα*: η πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου μπορεί να αναδείξει απώθηση του φάρυγγα, λάρυγγα, οισοφάγου και τραχείας λόγω διόγκωσης των προσπονδυλικών μαλακών μορίων. Εξέταση εκλογής είναι η αξονική τομογραφία τραχήλου με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού.⁷
- γ) *Οξεία επιγλωττίτιδα*: εφόσον πραγματοποιηθεί η πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου μπορεί να αναδείξει πάχυνση της επιγλωττίδας και των αρυταινοεπιγλωττιδικών πτυχών με συνοδό απόφραξη της αεροφόρου οδού.

ΚΑΤΩΤΕΡΗ ΑΕΡΟΦΟΡΟΣ ΟΔΟΣ

Στον απεικονιστικό έλεγχο τυχόν φλεγμονώδους παθολογίας της κατώτερης αεροφόρου οδού από λάρυγγα και κάτω, ανάλογα με την παθολογική οντότητα που διερευνάται ισχύουν τα κάτωθι.

- α) *Ιογενές croup*: το συχνότερο αίτιο εισπνευστικού σιγμού στα παιδιά, όπου εάν πραγματοποιηθεί η κατά μέτωπο ακτινογραφία τραχήλου αναδεικνύεται υπογλωττιδική, συμμετρική, χωνοειδής στένωση της τραχείας, ενώ η πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου αναδεικνύει επιπροσθέτως υπερδιάταση του απιοειδούς κόλπου και του υποφάρυγγα.³

- β) *Βακτηριακή τραχειίτιδα*: η ακτινογραφία τραχήλου μπορεί να αναδείξει στένωση του αυλού της τραχείας με ανωμαλία και ασαφопоίηση της παρυφής της, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται περαιτέρω έλεγχος με αξονική τομογραφία.
- γ) *Τραχειακό κοκκίωμα*: Συνήθως είναι επιπλοκή παρατεταμένης διασωλήνωσης. Σε πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου ελέγχεται στρογγύλη σκίαση στην εγγύς τραχεία, ενώ στην αξονική τομογραφία ενδοτραχειακό μόρφωμα.³
- δ) *Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο*: η απεικονιστική του διάγνωση γίνεται με βαριούχο γεύμα (Εικόνα 5), ενώ πολύτιμες πληροφορίες φαίνεται ότι μπορεί να προσφέρει και η τεχνική της εικονικής βρογχοσκόπησης.^{5,8}
- ε) *Τραχειομαλάκυνση*: υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο ελέγχεται η διακύμανση του εύρους της τραχείας σε εισνοή και εκπνοή, η οποία όταν είναι >50% (σε βίαιη εκπνοή) θεωρείται παθολογική. Με τους σύγχρονους πολύ γρήγορους πολυτομικούς αξονικούς τομογράφους παρέχεται η δυνατότητα ανάδειξης της τραχειομαλάκυνσης με αξονική κινηματογραφία (cine-CT) ή ακόμα και με μαγνητική κινηματογραφία (cine – MRI).



ΕΙΚΟΝΑ 4. Πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου. Πάχυνση των μαλακών μορίων του ρινοφάρυγγα με συνοδό στένωση της αεροφόρου οδού λόγω υπερτροφίας των αδενοειδών εκβλαστήσεων.

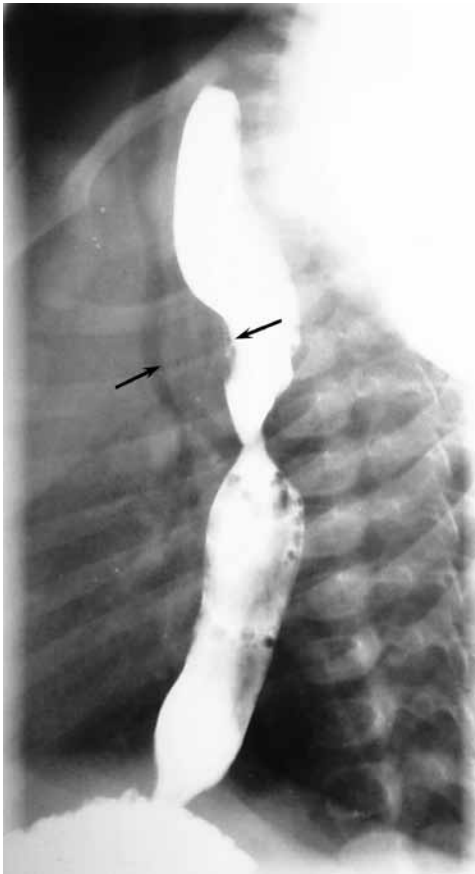


ΕΙΚΟΝΑ 5. Οισοφαγογράφημα. Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο τύπου H, χωρίς συνοδό ατρησία του οισοφάγου.

στ) *Αγγειακές ανωμαλίες*: η ακτινογραφία θώρακα και το βαριούχο γεύμα (Εικόνα 6) βοηθούν στην απεικονιστική διερεύνηση, ενώ η αξονική τομογραφία – αγγειογραφία (Εικόνα 7) και η μαγνητική τομογραφία – αγγειογραφία τεκμηριώνουν την διάγνωση.⁹

ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΒΡΟΓΧΩΝ

Η ακτινοσημειολογία της φλεγμονής των βρόγχων περιλαμβάνει την αύξηση της διαυγαστικότητας των πνευμόνων με υπερέκπτυξη αυτών, την εικόνα «μωσαϊκού»



ΕΙΚΟΝΑ 6. Πνευμονικός αγγειακός δακτύλιος από έκτοπη έκφυση της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας από τη δεξιά. Λοξή προβολή σε οισοφαγογράφημα αναδεικνύει το ανώμαλο αγγείο (βέλη) ως πρόσθιο εντύπωμα επί του οισοφάγου και οπίσθιο εντύπωμα επί της τραχείας.



ΕΙΚΟΝΑ 7. Αξονική τομογραφία θώρακα μετά την iv έγχυση σκιαγραφικού. Ανάδειξη συμπίεσης της τραχείας (βέλος) λόγω διπλού αορτικού τόξου (κεφαλές βελών).

(εύρημα που αναδεικνύεται μόνον στην αξονική τομογραφία), την επίταση της κεντρικής βρογχοαγγειακής σκιαγράφησης με παρουσία περιβρογχικών παχύνσεων, τις ταινιοειδείς σκιάσεις από τις πύλες προς την περιφέρεια σαν «ανοικτά δάκτυλα» και τις βρογχεκτασίες. Στη συνέχεια θα περιγραφούν συνοπτικά τα απεικονιστικά ευρήματα σε διάφορες παθολογικές οντότητες φλεγμονής των βρόγχων.

Οξεία Βρογχιολίτιδα

Η ακτινογραφία θώρακα αναδεικνύει υπερδιαύγαση με υπερέκπτυξη των πνευμόνων λόγω παγίδευσης αέρα που οφείλεται στο οίδημα των βρόγχων και των περιβρογχικών ιστών. Επιπλέον, παρατηρούνται ακτινοειδείς σκιάσεις με περιπυλαία κατανομή που αντιστοιχούν σε οίδημα του τοιχώματος των αεραγωγών και του πέριξ αυτών διάμεσου ιστού (Εικόνα 8).^{10,11}

Άσθμα

Δεν απαιτείται ακτινογραφία θώρακα, παρά μόνον για τον αποκλεισμό οξέων επιπλοκών (πνευμοθώρακας, πνευμομεσοθωράκιο) και την διαφορική διάγνωση άλλων αιτιών αναπνευστικής δυσχέρειας.¹² Σε περιπτώσεις ήπιου ασθματικού παροξυσμού, η ακτινογραφία θώρακα συνήθως είναι αρνητική, ενώ σε σοβαρότερες μορφές ελέγχεται υπερέκπτυξη πνευμόνων, διεύρυνση των πνευμονικών πυλών λόγω διάτασης



ΕΙΚΟΝΑ 8. Οξεία βρογχιολίτιδα σε ακτινογραφία θώρακα. Απεικονίζεται υπερέκπτυξη των πνευμόνων και επίταση της βρογχοαγγειακής σκιαγράφησης.



ΕΙΚΟΝΑ 9. Ακτινογραφία θώρακα παιδιού σε ασθματικό παροξυσμό. Απεικονίζεται υπερδιαύγαση – υπερέκπτυξη των πνευμόνων με πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων περιπυλαίως.

των πνευμονικών αρτηριών, και περιπυλαία πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων (Εικόνα 9). Μπορεί να συνυπάρχουν μικρές – υποτμηματικές ατελεκτασίες. Σημειώνεται ότι σε επιλεγμένες περιπτώσεις απαιτείται περαιτέρω έλεγχος με αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας.

Αποφρακτική βρογχιολίτιδα

Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη ίνωσης στον υποβλεννογόνιο και περιβρογχικό ιστό των τελικών και αναπνευστικών βρογχιολίων (συχνά περιφερικότερα από βρογχεκτασίες). Ο απεικονιστικός έλεγχος αναδεικνύει υπερδιαύγαση με φυσιολογικό ή ελαττωμένο όγκο πνεύμονα, ελάττωση της πνευμονικής αγγείωσης (ελάττωση του μεγέθους της πνευμονικής πύλης και μείωση της περιφερικής αγγείωσης). Κατά την ακτινοσκόπηση ή την ακτινογραφία σε εκπνοή παρατηρείται παγίδευση αέρα. Στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας μπορεί να παρατηρηθεί εικόνα «μωσαϊκού», τόσο λόγω της μειωμένης αιμάτωσης, όσο και κυρίως, λόγω παγίδευσης αέρα. Μπορεί να παρατηρηθούν επίσης αλλοιώσεις δίκην «μπουμπουκιασμένου δέντρου» (tree-in-bud) στις περιφερικές ζώνες του πνεύμονα.¹³

Σύνδρομο Swyer-James ή McLeod

Πρόκειται για μορφή ετερόπλευρης αποφρακτικής βρογχιολίτιδας. Στην ακτινογραφία θώρακα ελέγχεται υπερδιαύγαση του πάσχοντα πνεύμονα, με φυσιολογικό ή ελαττωμένο όγκο και μείωση της πνευμονικής αγγείωσης. Κατά την ακτινοσκόπηση ή την ακτινογραφία σε εκπνοή παρατηρείται παγίδευση αέρα (Εικόνα 10). Σε αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας ελέγχονται βρογχεκτασίες, μικρή πνευμονική αρτηρία και μειωμένη πνευμονική αγγείωση (Εικόνα 11), ενώ σε ενδεικτικές τομές σε εκπνευστική φάση παρατηρείται παγίδευση αέρα.¹⁴

Βρογχεκτασίες

Τα απεικονιστικά ευρήματα σε αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (Εικόνα 12) περιλαμβάνουν την εγκάρσια διάμετρο του βρόγχου να είναι μεγαλύτερη της διαμέτρου της επιχώριας πνευμονικής αρτηρίας. Συχνά αναγνωρίζεται ενσφηνωμένη βλέννη (πρωτεϊνικό - υπέρπυκνο υλικό) εντός του διατεταμένου βρόγχου. Σε επιμήκεις προβολές του βρόγχου δεν αναγνωρίζεται το κωνοειδές σχήμα αυτού στην περιφέρειά του, ενώ μπορεί να είναι παθολογικά ορατοί αεραγωγοί παρά τον μη μεσοθωρακικό υπεζωκότα.¹⁵

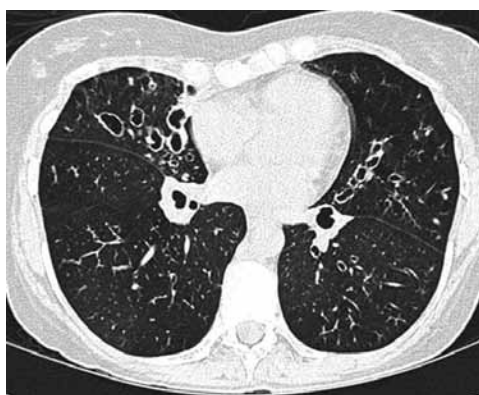
Οι βρογχεκτασίες παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς που πάσχουν από κυστική ίνωση.¹⁶ Υπάρχουν πολλά συστήματα βαθμολόγησης σε αυτούς τους ασθενείς που λίγο έως πολύ, όλα στηρίζονται στην αξιολόγηση των βρογχεκτασιών με βάση το βαθμό διάτασης και τη γενεά των προσβεβλημένων αεραγωγών, την περιβρογχική πάχυνση, την έκταση των βρογχεκτασιών και την ύπαρξη ενσφηνωμένης βλέννης, την έκταση των σακκοειδών διατάσεων και τυχόν αποστημάτων, την παρουσία εμφυσηματικών αλλοιώσεων, και τέλος, την παρουσία πυκνωτικής ή ατελεκτατικής βλάβης.¹⁷



ΕΙΚΟΝΑ 10 (α, β). Ακτινογραφία θώρακα σε φάση εισπνοής (α) αναδεικνύει μικρό όγκο πνεύμονα δεξιά και διαφορά ακτινοδιαυγαστικότητας των πνευμόνων με φυσιολογικό εύρος αγγείων αριστερά, και μικρή πνευμονική πύλη δεξιά, σε σύνδρομο Swyer - James ή McLeod's. Ακτινογραφία σε φάση εκπνοής (β) αναδεικνύει την σαφή ελάττωση του όγκου του αριστερού πνεύμονα, ενώ ο όγκος του πάσχοντος δεξιού πνεύμονα δεν μεταβάλλεται και «φαίνεται» ελαφρώς αυξημένος (λόγω παγίδευσης αέρα).



ΕΙΚΟΝΑ 11. Αξονική τομογραφία θώρακα αναδεικνύει αγγειακή ερήμωση του ΑΚΛ.



ΕΙΚΟΝΑ 12. Ανάδειξη σακκοειδών βρογχεκτασιών σε HRCT.

Με βάση τα αποτελέσματα προοπτικής μελέτης που διενεργήθηκε σε ασθενείς με βρογχεκτασίες χωρίς ιστορικό κυστικής ίνωσης, εγείρεται το ερώτημα για πιθανή αναθεώρηση του όρου «βρογχεκτασία» στα παιδιά. Έτσι από τη μελέτη ορίζονται ως «εγκατεστημένες βρογχεκτασίες» εκείνες στις οποίες τα ευρήματα παραμένουν επί

μακρόν (πέραν των 2ετών) σε ελέγχους με HRCT, ενώ όταν παρατηρούνται μη ειδικά ευρήματα, όπως λ.χ. πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, τα οποία έχουν τάση υποτροπής, χωρίς σημεία χρονιότητας, τότε οι αλλοιώσεις ταξινομούνται ως «προ-βρογχεκτασίες». Τέλος, εισάγεται και ένα ενδιάμεσο στάδιο, εκείνο των «απεικονιζομένων σε HRCT- βρογχεκτασιών», στο οποίο οι βρογχεκτασίες είτε θα υποχωρήσουν είτε θα επιμείνουν ή/και θα εξελιχθούν σε «εγκατεστημένες βρογχεκτασίες».¹⁸

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Δομή και λειτουργία των πνευμόνων. Στο: Φυσιολογία της αναπνοής. John B West (ed), Εκδόσεις Παρισιάνος, 1996:1-11.
2. Robinson TE. High-resolution CT scanning: potential outcome measure. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:537-541.
3. Long FR. Imaging evolution of airway disorders in children. *Radiol Clin North Am* 2005; 43:371-389.
4. Prokop M. Optimization of scanning technique. In: *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body*. Prokop M, Galanski M (eds), Thieme, Stuttgart- NY, 2003:128-130.
5. Thomas BP, Strother MK, Donnell EF, Worrell JA. CT virtual endoscopy in the evaluation of large airway disease: review. *AJR* 2009; 192:S20-S30.
6. Zur KB, Litman RS. Pediatric airway foreign body retrieval: anesthetic perspectives. *Paediatr Anaesth* 2009; 19 Suppl 1:109-117.
7. Craig FW. Retropharyngeal abscess in children: clinical presentation, utility of imaging and current management. *Pediatrics* 2003; 111:1394-1398.
8. Konkin DE. Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1726-1729.
9. Lee EY, Boiselle PM. Tracheobronchomalacia in infants and children: multidetector CT evaluation. *Radiology* 2009; 252:7-22.
10. Atakawa H, Webb WR. Expiratory high-resolution CT scan. *Radiol Clin North Am* 1998; 36:189-209.
11. Virkki R. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57:438-441.
12. de Blic J, Scheinmann P. The use of image techniques for assessing severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:808-810.
13. Chang AB. Post-infectious bronchiolitis obliterans clinical, radiographical and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol* 1998; 28:23-29.
14. Moore A. Swyer-James syndrome. CT findings in eight patients. *AJR* 1992; 158:1211-1215.
15. Santamaria F, Montella S, Camera L, Palumbo C, Greco L, Boner AL. Lung structure abnormalities, but normal lung function in pediatric bronchiectasis. *Chest* 2006; 130:480-486.
16. Robinson TE. Computed tomography scanning techniques for the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:310-315.
17. Oikonomou A, Tsanakas J, Hatzigorou E, Kirvassillis F, Efremidis S, Prassopoulos P. High resolution computed tomography of the chest in cystic fibrosis (CF): is simplification of scoring systems feasible? *Eur Radiol* 2008; 18:538-547.
18. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59:324-327.

Διαταραχές φώνησης

Αλέξανδρος Δελίδης, Θωμάς Νικολόπουλος

Η φώνηση αποτελεί μία από τις βασικές λειτουργίες του συμπλέγματος Φώνηση-Ομιλία-Λόγος. Φώνηση είναι το ηχητικό αποτέλεσμα της ταλάντωσης των γνησίων πρωτίστως φωνητικών χορδών που προκύπτει από την δίοδο του εκπνεόμενου αέρα και της ανάκλασης του ήχου στις υπερλαρυγγικές δομές (υπεργλωττιδικός λάρυγγας, φάρυγγας, ρίνα, παραρρίνιες κοιλότητες και στοματική κοιλότητα) που λειτουργούν ως «αντηχείο». Έτσι, στο συνολικό φωνητικό μηχανισμό Πνεύμονες-Λάρυγγας-Ανώτερο Αναπνευστικό, οι πνεύμονες λειτουργούν ως η πηγή ενέργειας του ήχου, ο λάρυγγας ως η ιδίως φωνητική συσκευή (voice box), και το ανώτερο αναπνευστικό ως το αντηχείο.

Παρότι ο λάρυγγας κατέχει την κεντρική θέση στη συνολική φωνητική δραστηριότητα, πρέπει να υπενθυμίζεται ότι διαταραχή φώνησης μπορεί να προκύψει και σε νοσήματα του κατώτερου αναπνευστικού που προκαλούν περιορισμό της εκπνευστικής ενέργειας του διερχόμενου αέρα από το λάρυγγα (π.χ. στο άσθμα) καθώς και σε νοσήματα του ανώτερου αναπνευστικού που αλλοιώνουν τις ανατομικές σχέσεις του χώρου αντήχησης της φωνής, όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει στην ανοιχτή ή κλειστή ρινολαλία.

ΒΑΣΙΚΗ ANATOMIA-ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Δεν ανήκει στους σκοπούς του παρόντος άρθρου η αναλυτική έκθεση των ανατομικών χαρακτηριστικών του φωνητικού μηχανισμού και ιδίως του λάρυγγα, θα πρέπει όμως να υπενθυμισθούν μερικά βασικά ανατομικά χαρακτηριστικά.

Ο Λάρυγγας είναι ένα σύμπλεγμα χόνδρων, οστών, συνδέσμων, μεμβρανών και μυών (σχήμα) που έχει τρεις λειτουργίες: Την εξασφάλιση του αεραγωγού, την προστασία του κατώτερου αναπνευστικού στην κατάποση, και τέλος, τη φώνηση.

Οι τρεις αυτές λειτουργίες που είναι μεταξύ τους αλληλένδετες εξασφαλίζονται με την κύρια κινητική δραστηριότητα των αρυταινοειδών χόνδρων που παρασύρουν τις γνήσιες και τις νόθες φωνητικές χορδές. Η κινητική τους δραστηριότητα συνίσταται

Β' Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Θωμάς Νικολόπουλος, Thomas.Nikolopoulos@Nottingham.ac.uk

στην προσαγωγή τους αμφοτερόπλευρα (σύγλειση λάρυγγα) και την απαγωγή τους (διάνοιξη λάρυγγα και εξασφάλιση αναπνευστικού χώρου). Προσαγωγή γίνεται στη φώνηση, την κατάποση και το βήχα. Απαγωγή γίνεται στην εισπνοή. Τόσο η προσαγωγή όσο και η απαγωγή ελέγχονται νευρολογικά από τα κάτω ή παλινδρομα λαρυγγικά νεύρα, κλάδους των πνευμονογαστρικών, ενώ τα άνω λαρυγγικά νεύρα ελέγχουν κυρίως την αισθητικότητα του λάρυγγα και συμμετέχουν κινητικά στην αύξηση της τάσης των φωνητικών χορδών.

Οι γνήσιες φωνητικές χορδές εκτείνονται από τις φωνητικές αποφύσεις των αρυταινοειδών χόνδρων πίσω, μέχρι το μέσον του θυρεοειδούς χόνδρου προσθίως. Το τμήμα των χορδών που αντιστοιχεί στη φωνητική απόφυση ονομάζεται αναπνευστική μοίρα ενώ το πρόσθιο ινοελαστικό τμήμα αποτελεί τη φωνητική μοίρα και είναι υπεύθυνη για την φώνηση. Στον ενήλικο η αναλογία αναπνευστικής - φωνητικής μοίρας είναι $\frac{1}{3}$ - $\frac{2}{3}$ ενώ στο βρέφος και το παιδί αυτή η αναλογία είναι αδρά $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$, που αποτελεί μία από τις κύριες ανατομικές διαφορές του παιδικού λάρυγγα από αυτόν του ενήλικα. Έτσι το συνολικό μικρότερο μήκος της δονούμενης επιφάνειας της γνήσιας φωνητικής χορδής του παιδιού οδηγεί σε εύρος κίνησης σημαντικά μικρότερο και άρα μικρότερο μήκος κύματος και μεγαλύτερη συχνότητα, γεγονός που δικαιολογεί τον κύριο λόγο υψηλότερης ιδιοσυχνότητας φώνησης του παιδιού σε σχέση με τον ενήλικο. Αυτές οι σχέσεις αλλάζουν στην εφηβεία, οπότε και αλλάζει η φώνηση του εφήβου σε φωνή χαμηλότερης συχνότητας, πιο «μπάσα».

Ωστόσο, ο παιδικός λάρυγγας είναι και συνολικά μικρότερος σε μέγεθος, και κατά συνέπεια ο συνολικός αναπνευστικός χώρος που επιτρέπει την διέλευση του εισπνεόμενου αέρα είναι περιορισμένος. Στο παιδί, σε αντίθεση με τον ενήλικο, μικρές παθολογικές μεταβολές οποιασδήποτε αιτιολογίας στο επίπεδο των γνησίων ή κάτω από αυτές επιφέρουν σημαντικό περιορισμό του αναπνευστικού χώρου. Για παράδειγμα, 1 mm οίδημα στο ύψος των φωνητικών χορδών περιορίζουν τον αναπνευστικό χώρο κατά 40%.

Η δεύτερη σημαντική διαφορά του παιδικού λάρυγγα αφορά στη θέση που καταλαμβάνει στον τράχηλο στο οβελιαίο επίπεδο. Στη γέννηση ο νεογνικός λάρυγγας βρίσκεται ψηλά, ώστε η επιγλωττίδα να ακουμπά στην μαλακή υπερώα. Έτσι επιτρέπεται ο διαχωρισμός της αναπνευστικής από την καταποτική λειτουργία χωρίς να απαιτείται άπνοια στην κατάποση και το νεογνό να μπορεί να θηλάζει και συγχρόνως να αναπνέει από τη μύτη αδιάκοπα. Μετά το πρώτο έτος ζωής και περίπου μέχρι το δεύτερο, ο λάρυγγας μετακινείται προς τα κάτω ώστε σταδιακά οι δύο μηχανισμοί να διασταυρώνονται και να απαιτείται ενεργοποίηση του μηχανισμού άπνοιας στην κατάποση και προστασίας του αεραγωγού από την κάθοδο του βλωμού προς τον οισοφάγο. Η ηλικία αυτή είναι η πλέον επικίνδυνη για την κατάποση και εισρόφηση ξένων σωμάτων και για αυτόν τον λόγο.

Περαιτέρω μετακίνηση του λάρυγγα προς τα κάτω λαμβάνει χώρα στην εφηβεία.

Η θέση του λάρυγγα στο οβελιαίο επίπεδο έχει και άλλη σημαντική φυσιολογική επίπτωση που έχει σχέση με την φώνηση. Όσο πιο ψηλά βρίσκεται αλλάζει και τον χώρο αντήχησης της φωνής με αύξηση της εκπεμπόμενης συχνότητας. Η κάθοδος

του λάρυγγα μειώνει την συχνότητα φώνησης. Στον έφηβο, κυρίως τα αγόρια, αυτό μπορεί να έχει ως συνέπεια την προσπάθεια να κρατούν υποσυνείδητα τον λάρυγγα ψηλά για να διατηρήσουν την υψίσυχη παιδική τους φωνή, με αποτέλεσμα μία συχνή λειτουργική διαταραχή της φώνησης, γνωστής ως «ηβηφωνίας». Το πρόβλημα λύνεται σχετικά εύκολα με την κατάλληλη λογοθεραπεία.

Στον ενήλικο ο λάρυγγας βρίσκεται στο κατώτερο σημείο στον τράχηλο και δραματίζει το βασικότερο ρόλο στην προστασία του κατώτερου αναπνευστικού κατά την κατάποση βλωμού και σιέλου.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΦΩΝΗΣΗΣ

Αυτές διαχωρίζονται σε λειτουργικές και οργανικές διαταραχές που είναι και οι συχνότερες. Οι λειτουργικές διαταραχές μπορεί να οδηγήσουν και σε οργανικά νοσήματα και αντιστρόφως.

Διάγνωση

Αυτή γίνεται κατά κύριο λόγο από την λήψη του ιστορικού και την ενδοσκόπηση του λάρυγγα που σήμερα γίνεται εύκολα διαρρινικά με τη χρήση λεπτών παιδικών ινοπτικών ρινολάρυγγοσκοπίων. Επίσης χρησιμοποιούνται πιο ειδικές ενδοσκοπικές ή λειτουργικές εξετάσεις, όπως η βιντεο-στροβοσκόπηση, η ενδοσκοπική λειτουργική δοκιμασία κατάποσης ή το εργαστήριο φωνής κατά περίπτωση και ανάλογα με την ηλικία. Οι εξετάσεις αυτές στο σύνολό τους είναι απλές και γίνονται χωρίς καταστολή στο εξωτερικό ιατρείο ακόμα και από τη γέννηση του νεογνού με τον κατάλληλο εξοπλισμό.

Από το ιστορικό αναζητώνται συνοδές εκδηλώσεις από τις άλλες λειτουργίες του λάρυγγα, δηλαδή από την αναπνευστική επάρκεια του αεραγωγού και το ιστορικό σίτισης. Στα βρέφη γίνεται προσπάθεια να διευκρινισθεί αν εκδηλώθηκε ποτέ εισπνευστικός σιγμός συνεχόμενος ή διαλείπων, αν υπάρχουν επεισόδια πνιγμονής ή εισροφήσεων και ιδίως αν υπάρχει ιστορικό πνευμονίας, όπως επίσης άρνηση λήψης τροφής, ή ανεπαρκής πρόσληψη βάρους. Για τα μεγαλύτερα παιδιά ενδιαφέρει το είδος της διαταραχής της φώνησης (βράγχος φωνής, αφωνία, φωνητική κόπωση, διπλοφωνία κ.λπ.) και οι συνθήκες κάτω από τις οποίες αυτές εκδηλώνονται ή εκδηλώθηκαν.

Από το ατομικό αναμνηστικό αναζητώνται πληροφορίες από το μαιευτικό ιστορικό, το ιστορικό ενδεχόμενης διασωλήνωσης, η παρουσία γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης ή αλλεργιών, σακχαρώδη διαβήτη, η λήψη φαρμάκων και κυρίως εισπνεόμενων, η συνοδός παρουσία βαρηκοΐας και βέβαια οι φωνητικές δραστηριότητες του παιδιού με έμφαση στις συνθήκες που το περιβάλλον απαιτεί. Για παράδειγμα παιδιά που λειτουργούν σε ιδιαίτερος θορυβώδες περιβάλλον χρειάζεται να καταπονούν τον λάρυγγά τους στην προσπάθειά τους να ακουστούν (φαινόμενο Lombard).

ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΦΩΝΗΣΗΣ

Συγγενείς ανωμαλίες

Αυτές παρουσιάζονται αμέσως με τη γέννηση ή λίγο μετά και κυρίως αφορούν εκδηλώσεις βράγχους φωνής, αεροφωνίας (πλήρους αδυναμίας φωνήσης) ή δυσφωνίας σε συνδυασμό με περιορισμό του αεραγωγού, σιγμό και άλλοτε άλλου βαθμού διαταραχή της κατάποσης.

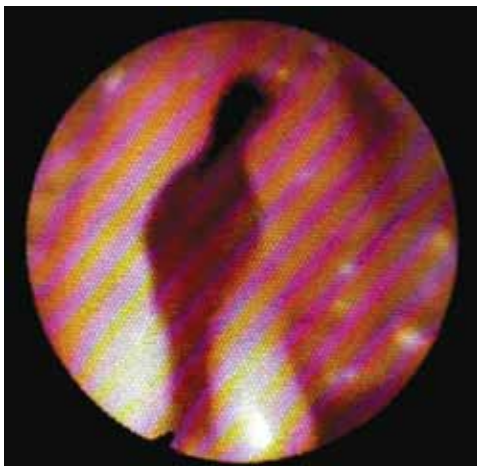
Οι συνηθέστερες είναι συγγενείς ανωμαλίες είναι οι ακόλουθες.

Λαρυγγομαλάκυνση

Είναι η συχνότερη. Οφείλεται σε άγνωστης αιτιολογίας σύμπτωση των τοιχωμάτων του υπεργλωττιδικού λάρυγγα, κυρίως των αρυταινοεπιγλωττιδικών πτυχών κατά την εισπνοή, σε μερικές περιπτώσεις προκαλεί έντονα θορυβώδη αναπνοή, κυρίως σιγμό, που μπορεί να αλλάζει χαρακτήρες όταν το νεογνό αλλάζει θέση. Μπορεί να εξελίσσεται μέχρι την ηλικία των 9 μηνών και μετά κατά κανόνα υποχωρεί. Τα νεογνά διατηρούν στη πλειοψηφία τους ικανοποιητικό κορεσμό αρτηριακού αίματος και αναπτύσσονται φυσιολογικά. Αυτά τα σημεία αποτελούν και τους δείκτες παρακολούθησης. Σε αντίθετη περίπτωση, πολύ σπάνια, απαιτείται επέμβαση αρυταινοεπιγλωττοτομίας με χρήση Laser.

Νεογνική - Παιδική θηλωμάτωση.

Τα θηλώματα του λάρυγγα οφείλονται σε επιμόλυνση από ιό HPV, στα παιδιά συνήθως των τύπων 6 και 11. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να αφορούν όλη την ανώτερη αναπνευστική οδό και την τραχεία και συχνά περιορίζουν τον αναπνευστικό χώρο (Εικόνα 2). Οι ασθενείς υποτροπιάζουν τακτικά (ιδίως των ανωτέρω τύπων) και



ΕΙΚΟΝΑ 1. Λαρυγγομαλάκυνση σε νεογνό.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Παιδική θηλωμάτωση σε αγόρι 12 ετών.

απαιτείται η συχνή αφαίρεση των βλαβών με τη χρήση Laser ή όχι προκειμένου να εξασφαλίζεται επάρκεια του αναπνευστικού χώρου. Από τα παιδιά κάποια μπορεί να παρουσιάσουν αυτόματη ύφεση της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία ενώ κάποια μπορεί να εξελιχθούν σε πιο εκτεταμένη θηλωμάτωση που μπορεί να περιλαμβάνει και το κατώτερο αναπνευστικό. Οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική δυσφωνία και βεβαίως σιγμό ανάλογα με την ηλικία εκδήλωσης. Οι πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες υποβάλλονται οδηγούν συχνά σε ιατρογενή δυσφωνία λόγω των συμφύσεων που ενίοτε αναπτύσσονται και της ουλώδους ακαμψίας του ελεύθερου χείλους των φωνητικών χορδών.

Θεραπεία για την υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση του λάρυγγα δεν υπάρχει. Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται σημαντική βιβλιογραφία για το όφελος της τοπικής έγχυσης αντι-ιικών φαρμάκων στις βλάβες των ενηλίκων με κυρίαρχη την *cidofovir*. Ο προβληματισμός για την πιθανή τερατογόνο δράση τους έχει περιορίσει σημαντικά τη χρήση τους στα παιδιά. Η χρήση εμβολίων επίσης διερευνάται χωρίς από αποτέλεσμα ακόμα. Χρησιμοποιούνται και άλλες επιπρόσθετες ουσίες, όπως είναι η ιντερφερόνη, σε μια προσπάθεια περιορισμού των υποτροπών.

Παραλύσεις λάρυγγα

Μπορεί να είναι συγγενείς και επίκτητες.

Παράλυση λάρυγγα ονομάζεται η ακίνητη φωνητική χορδή, σε αντιδιαστολή με τον όρο πάρεση, που χρησιμοποιείται για την υποκινητικότητα. Υπό αυστηρή ορολογία ο όρος δεν είναι ακριβής διότι η ακινησία οφείλεται όχι μόνο σε αμιγώς νευρολογική αιτία αλλά και σε καθήλωση της φωνητικής χορδής από οποιαδήποτε άλλη αιτία (π.χ. μετατραυματική ίνωση). Δεδομένου πως το αμιγώς κινητικό νεύρο του λάρυγγα είναι το κάτω (παλίνδρομο) λαρυγγικό παραλύσεις νευρολογικής αιτίας οφείλονται σε βλάβες του νεύρου. Ετερόπλευρες παραλύσεις δημιουργούν κατά κανόνα διαταραχές στη φώνηση ενώ αμφοτερόπλευρες λόγω της παράμεσης θέσης των φωνητικών χορδών περιορίζουν σημαντικά τον αεραγωγό και αντιμετωπίζονται στα πλαίσια της απόφραξης του αεραγωγού απαιτώντας συχνά τραχειοστομία.

Υπενθυμίζεται πως η ανατομική πορεία του αριστερού κάτω λαρυγγικού νεύρου το φέρει να κατέρχεται μετά την έκφυσή του από το στέλεχος του πνευμονογαστρικού στο ανώτερο μεσοθωράκιο, να περιβάλει το αορτικό τόξο και στη συνέχεια να ανέρχεται εντός της τραχειοοισοφαγικής αύλακας σε επαφή με την οπίσθια επιφάνεια του θυρεοειδούς αδένα. Αντίθετα το δεξί κάτω λαρυγγικό νεύρο περιστρέφεται περί την δεξιά υποκλείδια αρτηρία και ανέρχεται δεξιά πίσω από τον θυρεοειδή αδένα. Από την πορεία αυτή φαίνεται πως παραλύσεις λάρυγγα ιδίως αριστερά μπορεί να προκύψουν είτε ιατρογενώς από επεμβάσεις σε οποιοδήποτε από τα όργανα που βρίσκονται σε ανατομική συνάφεια με τα κινητικά νεύρα στον τράχηλο ή το μεσοθωράκιο (π.χ. σε επεμβάσεις αποκατάστασης συγγενούς καρδιοπάθειας) είτε από νοσήματα που δημιουργούν διογκώσεις των οργάνων αυτών. Άλλες αιτίες είναι οι ιογενείς μονονευρίτιδες

και βέβαια όποιο νόσημα προκαλεί περιφερικές νευροπάθειες (νοσήματα ΚΝΣ, φαρμακευτικές αιτίες κ.λπ).

Συχνά σε μία παράλυση του λάρυγγα δεν ανευρίσκεται αιτία και χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής.

Σε ό,τι αφορά στις συγγενείς παραλύσεις, αποτελούν τη δεύτερη μετά τη λαρυγγομαλάκυνση συχνότερη συγγενή βλάβη του λάρυγγα. Συχνά συνοδεύουν άλλες λαρυγγικές ανωμαλίες ή σύνδρομα και έχουν αποδοθεί τόσο σε μαιευτικές κακώσεις όσο και σε ατελή ωρίμανση του πυρήνα του πνευμονογαστρικού. Στη δεύτερη περίπτωση που αφορά πάντα αμφοτερόπλευρες παραλύσεις αναμένεται αποκατάσταση της κινητικότητας σε μεγαλύτερη ηλικία.

Λαρυγγικές μεμβράνες

Αποτελούν συνενώσεις μέρους ή όλης της μεμβρανώδους μοίρας (της πρόσθιας φωνητικής μοίρας) των δύο φωνητικών χορδών. Ενίοτε μπορεί να καταλαμβάνουν μεγάλο μέρος της γλωττίδας και να εκτείνονται υπογλωττιδικά προκαλώντας σημαντικό περιορισμό του αεραγωγού. Στις μικρές μεμβράνες η αεροφόρος οδός είναι επαρκής και η μόνη επίπτωση είναι η αύξηση της συχνότητας φώνησης λόγω της βράχυνσης του δονούμενου μέρους της φωνητικής χορδής.

Υπογλωττιδικές στενώσεις - Αιμαγγειώματα αεραγωγού

Μπορούν να είναι συγγενείς ή επίκτητες και να επηρεάζουν τον αεραγωγό προκαλώντας σιγμό και αναπνευστική δυσχέρεια. Οι στενώσεις αναπτύσσονται μετά από διασωλήνωση λόγω της ανάπτυξης οιδήματος και κοκκιώδους ιστού στην υπογλωττιδική μοίρα του λάρυγγα ή συγγενώς από ατελή ανάπτυξη του κρικοειδούς χόνδρου. Μικρές στενώσεις μπορεί να διαφύγουν αρχικά της διάγνωσης αν δεν προκαλούν συχνά θορυβώδη αναπνοή και εκδηλώνονται με χαρακτηριστικό κλάμα τύπου croup. Συχνά επεισόδια λαρυγγοτραχειίτιδας (croup) πρέπει να ενδοσκοπούνται για τον αποκλεισμό τέτοιας στένωσης.

Τα αιμαγγειώματα του αεραγωγού επίσης εκδηλώνονται με σιγμό ή αναπνευστική δυσχέρεια συνήθως μετά τον πρώτο ή δεύτερο μήνα της ζωής. Ανήκουν στα αιμαγγειώματα της βρεφικής ηλικίας και μπορεί να είναι μεμονωμένες βλάβες ή να συνοδεύουν άλλα αιμαγγειώματα σε άλλες ανατομικές θέσεις. Είναι καλοήθεις αγγειακοί όγκοι που χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή υπερπλασία. Εκδηλώνονται με θορυβώδη αναπνοή, υλακώδη βήχα και αναπνευστική δυσχέρεια, συμπτώματα που επιδεινώνονται στη σίτιση και που καθυστερούν την πρόσληψη βάρους. Αντιμετωπίζονται με συστηματικά στεροειδή, τοπική έγχυση στεροειδών και χειρουργικά με τη χρήση Laser. Τελευταία χρησιμοποιείται η προπρανολόλη με πολύ καλά αποτελέσματα.

ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Φλεγμονές

Οι λαρυγγίτιδα αποτελεί συνήθη αιτία αναπνευστικής δυσχέρειας λόγω των ανατομικών ιδιοτεροτήτων του βρεφικού και παιδικού λάρυγγα σε σχέση με αυτόν του ενηλίκου. Είναι συνήθως ιογενούς αιτιολογίας αν και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι βακτηριακές φλεγμονές, οι μυκητιάσεις του λάρυγγα, οι ειδικές φλεγμονές όπως η φυματίωση και η ξεχασμένη διφθερίτιδα. Εκδηλώνονται χαρακτηριστικά με βράγχος φωνής και λαρυγγικού τύπου ξηρό επαναλαμβανόμενο υλακώδη βήχα. Επιδείνωση του οιδήματος προκαλεί συριγμό και αναπνευστική δυσχέρεια. Η υποτροπιάζουσα λαρυγγίτιδα (croup) αποτελεί ξεχωριστή οντότητα με χαρακτηριστική κλινική προβολή (αιφνίδια έναρξη τη νύχτα) και δεν είναι ιογενούς αιτιολογίας.

Φωνητικά κομβία

Είναι συχνές βλάβες στα παιδιά σχολικής ηλικίας με συχνότερη εμφάνιση στα αγόρια (Εικόνα 3). Αποτελούν ζεύγος επιφανειακών βλαβών που αναπτύσσονται στο μέσον της φωνητικής μοίρας των γνησίων φωνητικών χορδών λόγω της υπερδυναμικής φώνησης σε παιδιά που αυξάνουν κατά κανόνα την ένταση φώνησης συνήθως σε θορυβώδες περιβάλλον. Προκαλούν χαρακτηριστικό ήπιο βράγχος φωνής και είναι υπεύθυνες για επιδείνωση του βράγχους σε κρίσεις απλής λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Φωνητικά κομβία σε κορίτσι 9 ετών..

Στους ενηλίκους υποχωρούν με κατάλληλη λογοθεραπεία φωνής ενώ σε περιπτώσεις που δεν υποχωρούν μπορούν να αντιμετωπισθούν χειρουργικά. Στα παιδιά η εφαρμογή της κατάλληλης λογοθεραπευτικής αγωγής δεν είναι αποτελεσματική λόγω της φωνητικής τους συμπεριφοράς και έτσι η πιο λογική προσέγγιση είναι η αναμονή για την αντιμετώπισή τους σε μεγαλύτερη ηλικία.

Πολύποδες λάρυγγα- λαρυγγικές κύστεις

Αυτές οι βλάβες είναι εξαιρετικά σπάνιες στα παιδιά και απαντώνται σε μεγαλύτερες ηλικίες. Προκαλούν βράγχος φωνής και μόνον, και απαιτούν χειρουργική αφαίρεση με φωνομικροχειρουργική μέθοδο.

Λαρυγγοφαρυγγική Παλινδρόμηση

Ονομάζουμε λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση (ΛΦΠ) την εξωοισοφαγική, λαρυγγική εκδήλωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠ). Στα βρέφη ΓΟΠ μπορεί να παρουσιάζεται ακόμα και σε 40% του γενικού πληθυσμού, το μεγαλύτερο μέρος του οποίου θα αποκατασταθεί μετά το πρώτο έτος. Παρ' όλα αυτά ένα ποσοστό από αυτά θα παρουσιάσει εκδηλώσεις από το ανώτερο αναπνευστικό, ενώ για κάποια από τα παιδιά αυτές μπορεί να είναι οι μόνες εκδηλώσεις της νόσου. Συχνά, οι εκδηλώσεις από τον λάρυγγα προηγούνται αυτών της κλασσικής οισοφαγίτιδας. Παθοφυσιολογικά αυτό εξηγείται από την απουσία προστατευτικών μηχανισμών του λάρυγγα έναντι του γαστρικού οξέος σε αντίθεση με την παρουσία προστατευτικών μηχανισμών του οισοφάγου που καθυστερούν την εκδήλωση οισοφαγίτιδας.

Τα παιδιά με ΛΦΠ εκδηλώνουν βήχα, μικροεισροφήσεις, βράγχος φωνής, που συνοδεύουν συχνές και εύκολες αναγωγές. Οι γονείς αναφέρουν γογγυσμούς και επεισόδια αναπνευστικής δυσχέρειας που αποδίδονται σε κρίσεις λαρυγγόσπασμου. Ενδοσκοπικά παρατηρείται οίδημα και υπεραιμία στο οπίσθιο ήμισυ του λάρυγγα ενώ συχνά ανευρίσκονται υπολείμματα τροφών στους αποιεδείς βόθρους αρκετή ώρα μετά το γεύμα, γεγονός που δικαιολογεί τις μικροεισροφήσεις. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται όταν διαγνωσθεί γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση υπερηχογραφικά.

Η ΛΦΠ έχει ενοχοποιηθεί και για την επιδείνωση συμπτωμάτων ή και αιτιολογικά για αρκετές από τις ανωτέρω παθήσεις του λάρυγγα όπως την λαρυγγομαλάκυνση, την επίκτητη υπογλωττιδική στένωση, τα φωνητικά κομβία και τις συχνές λαρυγγίτιδες. Αναφέρεται επίσης ως πιθανός αιτιολογικός παράγοντας στη χρόνια μέση ωτίτιδα με υγρό (εκκριτική ωτίτιδα), χωρίς ωστόσο να έχει ακόμα αποδειχθεί ο ρόλος της.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Graham JM, Scadding GK, Bull PD (eds). Pediatric ENT. New York, NY, Springer, 2008.
2. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: Review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010; 74: 338-342.
3. Nicollas R, Garrel R, Ouaknine M, Giovanni A, Nazarian B, Triglia JM. Normal Voice in Children

- Between 6 and 12 Years of Age: Database and Nonlinear Analysis. *J Voice* 2008; 22:671-675.
4. Behrman A, Sulica L. Voice rest after microlaryngoscopy: current opinion and practice. *Laryngoscope* 2003; 113:2182-2186.
 5. Boseley ME, Cunningham MJ, Volk MS, Hartnick CJ. Validation of the paediatric voice-related quality of life instrument. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:717-720.
 6. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, et al. *Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 3rd ed. St. Louis, Mo. Mosby;1998:1059-1064.
 7. Schindler A, Capaccio P, Maruzzi P, Ginocchio D, Bottero A, Otraviani F. Paediatric vocal nodules: correlation with perceptual voice analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69:903-909.
 8. Wohl DL. Nonsurgical management of paediatric vocal fold nodules. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:68-70.
 9. Kuhn J, Toohill RJ, Ulualp SO, Kulpa J, Hofmann C, Arndorfer R, Shaker R. Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. *Laryngoscope* 1998; 108:1146-1149.
 10. Hirano M, Kuriuta S, Nakashima T. Growth, development, and aging of human vocal folds. In: Bless DM, Abbs JH (ed) *Vocal Fold Physiology*. College Hill Press, 1983; 23-43.
 11. Hartnick CJ, Zeitels SM. Paediatric video laryngo- stroboscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69:215-219.
 12. Bach KK, McGuirt WF Jr, Postma GN. Pediatric laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002; 81:27-31.
 13. Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:1039-1042.
 14. Van Valckenborgh I, Wellens W, De Boeck K, Snoeck R, De Clercq E, Feenstra L. Systemic cidofovir in papillomatosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32:E62-E64.

Χορήγηση αναισθησίας σε παιδιά με φλεγμαίνοντες αεραγωγούς

Παρασκευή Ματσώτα

Πολλά νοσήματα στα παιδιά συνδέονται με φλεγμαίνοντες αεραγωγούς, όπως το άσθμα, η κυστική ίνωση (ΚΙ) και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού. Ο αναισθησιολόγος εμπλέκεται στη διαχείριση αυτών των παιδιών, όταν πρόκειται να τους χορηγήσει αναισθησία για προγραμματισμένες ή επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις, για διαγνωστικές εξετάσεις ή παρεμβάσεις υπό ακτινολογικό έλεγχο και για βρογχοσκοπήσεις.

Η διαχείριση των παιδιών με φλεγμαίνοντες αεραγωγούς αποτελεί πρόκληση για τον αναισθησιολόγο. Οι στόχοι της αναισθησιολογικής διαχείρισης περιλαμβάνουν την επαρκή προαναισθητική εκτίμηση και προετοιμασία με στόχο τη βελτιστοποίηση της κατάστασης του παιδιού και την αξιολόγηση του περιεγχειρητικού κινδύνου, την επιλογή της κατάλληλης αναισθητικής τεχνικής, την έγκαιρη αναγνώριση διεγχειρητικών συμβαμάτων και την άμεση αντιμετώπισή τους, καθώς επίσης και τη διασφάλιση ικανοποιητικής μετεγχειρητικής αναλγησίας και φροντίδας.

Τα ερωτήματα στα οποία καλείται να απαντήσει ο αναισθησιολόγος κατά την προαναισθητική εκτίμηση των παιδιών με φλεγμαίνοντες αεραγωγούς είναι:

- Ποιες είναι οι επιπτώσεις των φλεγμαινόντων αεραγωγών;
- Πώς μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση της αναισθησίας;
- Ποιος ασθενής θα πρέπει να αναβληθεί;
- Ποια είναι η διάρκεια της αναβολής;
- Ποια είναι η βέλτιστη προετοιμασία και αναισθητική τεχνική;

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΟ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΑΣΘΜΑ

Το άσθμα είναι νόσημα συχνό στον παιδιατρικό πληθυσμό και αιτιολογικά πολυ-παραγοντικό. Η ανάπτυξή του καθορίζεται από γενετικούς και σειρά περιβαλλοντικών

παραγόντων. Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η φλεγμονή των αεραγωγών εξαιτίας της οποίας παρατηρείται βρογχική υπεραπαντητικότητα και βρογχοστένωση που οδηγεί στη μείωση της ροής του αέρα στους αεραγωγούς και στην εκδήλωση συμπτωμάτων.¹

Σύμφωνα με το φαινότυπο του άσθματος διακρίνονται τρεις ομάδες παιδιών με επίμονο ή υποτροπιάζοντα συριγμό: παιδιά με παροδικό συριγμό, μη ατοπικό συριγμό και ατοπικό συριγμό. Οι αναισθησιολόγοι πρέπει να θεωρούν κάθε παιδί με ιστορικό συριγμού ως δυνητικά υψηλού κινδύνου για εκδήλωση περιεγχειρητικού βρογχόσπασμου, ενώ τα παιδιά με ατοπική νόσο ως υψηλού κινδύνου για εκδήλωση σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.² Εκλυτικά αίτια περιεγχειρητικού βρογχόσπασμου αποτελούν το προεγχειρητικό άγχος, η επίδραση των αναισθητικών παραγόντων, οι χειρισμοί για τη διαχείριση του ανώτερου αεραγωγού όπως λαρυγγοσκόπηση, ενδοτραχειακή διασωλήνωση, αναρρόφηση των εκκρίσεων, αποσωλήνωση* και το χειρουργικό ερέθισμα. Άλλες δυνητικές περιεγχειρητικές επιπλοκές από το αναπνευστικό είναι ο λαρυγγόσπασμος, ο αποκορεσμός, το βαροτραύμα και η ατελεκτασία.³

Προαναισθητική εκτίμηση

Κατά την προαναισθητική εκτίμηση αξιολογείται η βαρύτητα του άσθματος και η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής. Λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό (συχνότητα επεισοδίων, προηγούμενη νοσηλεία, κληρονομικότητα, ατοπία, αλλεργία σε φάρμακα, παθητικό κάπνισμα, συνυπάρχουσες παθήσεις, θεραπευτική αγωγή, επιπλοκές σε προηγούμενη αναισθησία, πρόσφατη λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού) και επιτελείται η ανάλογη κλινική εξέταση.

Από τον παρακλινικό έλεγχο σημαντικές πληροφορίες για το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών δίδει η σπироμετρία (FEV_1 , $FEF_{25-75\%}$), και η απάντηση στα βρογχοδιασταλτικά, η οξυμετρία και τα αέρια αρτηριακού αίματος. Η ακτινογραφία θώρακα δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας, συνιστάται μόνον επί υποψίας βαροτραύματος ή πνευμονίας, όταν υπάρχει πρόσφατη ακτινογραφία με παθολογικά ευρήματα και όταν υπάρχουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα.^{2,4}

Ανάλογα με το επείγον της επέμβασης, συνιστάται αναβολή προγραμματισμένης επέμβασης σε παιδί με άσθμα όταν υπάρχει ακουστός συριγμός, επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά την τελευταία περίοδο και πρόσφατα αποδραμούσα ή ενεργός λοίμωξη του αναπνευστικού. Στην τελευταία περίπτωση, ανάλογα με τον χαρακτήρα της λοίμωξης και τη βαρύτητα του υποκείμενου άσθματος, συνιστάται αναβολή για 4-6 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων, επειδή ελλοχεύει αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών από το αναπνευστικό, κυρίως ο κίνδυνος επίμονου αποκορεσμού, βρογχόσπασμου και ατελεκτασίας.²

* Χρησιμοποιείται και ο όρος «αποδιασωλήνωση» με ταυτόσημο νόημα

Προεγχειρητική προετοιμασία

Για τη βελτιστοποίηση του ασθματικού παιδιού συνιστάται η προεγχειρητική χορήγηση φαρμάκων που μπορεί να σταθεροποιήσουν τους αεραγωγούς, να καταστείλουν τη φλεγμονή και να μειώσουν τη βρογχική υπεραπαντητικότητα κατάσταση, καθιστώντας ασφαλέστερη τη χορήγηση αναισθησίας.

β₂- αγωνιστές

Στο παιδί με άσθμα συνιστάται η προεγχειρητική χορήγηση β₂-αγωνιστών με νεφελοποιητή (σαλβουταμόλη, 0,05-0,15 mg/kg) για ελάττωση της διεγχειρητικής βρογχικής υπεραπαντητικότητας.^{5,6}

Κορτικοστεροειδή

Σε παιδί με σοβαρό επίμονο άσθμα η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πριν την επέμβαση ελαττώνει τις επιπλοκές από το αναπνευστικό. Η χορήγησή τους δε σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα λοίμωξης του τραύματος ή με επιβράδυνση της επούλωσής του. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 48 ώρες πριν την επέμβαση, διότι το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται στις 12-36 ώρες. Συνήθως, χορηγείται μεθυλοπρεδνιζολόνη 1 mg/kg από το στόμα. Εντούτοις, υπάρχει περιορισμένη επιστημονική τεκμηρίωση για το προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα. Μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/Η (μέγιστη δόση 60 mg) επί 3-5 ημέρες πριν την επέμβαση ή δεξαμεθαζόνη 0,6 mg/kg (μέγιστη δόση 16 mg) 48 ώρες πριν την επέμβαση ή μεθυλοπρεδνιζολόνη 1 mg/kg/Η για 48 ώρες πριν την επέμβαση.

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χορηγούνται, εφόσον αποτελούν μέρος της σταθερής ρυθμιστικής θεραπείας του παιδιού.^{7,8}

Αντιχολινεργικά

Η θεραπεία με βρωμιούχο ιπρατρόπιο προκαλεί δοσοεξαρτώμενη βρογχοδιαστολή.⁹ Προεγχειρητικά χορηγείται, εφόσον αποτελεί μέρος της συστηματικής θεραπείας. Διαφορετικά, χορηγείται ατροπίνη ή γλυκοπυρρολάτη ενδοφλεβίως κατά την εισαγωγή στην αναισθησία.¹⁰

Προνάρκωση

Στο παιδί με άσθμα πρέπει να χορηγείται προνάρκωση για την αποφυγή του άγχους και του υπεραερισμού, που μπορεί να εκλύσουν ασθματικό παροξυσμό. Συνιστάται η χορήγηση μιδαζολάμης από το στόμα (0,5 mg/kg) μισή ώρα πριν την επέμβαση.¹⁰

Διεγχειρητική διαχείριση

Συνιστάται η ενδοφλέβια εισαγωγή στην αναισθησία με χορήγηση προποφόλης ή κεταμίνης ή η εισπνευστική εισαγωγή με σεβοφλουράνιο. Απαιτείται διασφάλιση ικα-

νοποιητικού βάθους αναισθησίας και ελαχιστοποίηση των χειρισμών του αεραγωγού κατά τη διασωλήνωση ή την αποσωλήνωση, ώστε να περιορισθεί ο κίνδυνος εμφάνισης λαρυγγόσπασμου ή βρογχόσπασμου. Αυτές οι επιπλοκές μπορούν να μειωθούν με την αποφυγή της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και με τη χρήση υπεργλωττιδικών συσκευών του αεραγωγού.¹¹ Η χορήγηση λιδοκαΐνης με ψεκασμό ή ενδοφλέβια φαίνεται ότι ασκεί ευεργετική επίδραση. Ο μηχανικός αερισμός επιτελείται με χαμηλές πιέσεις εμφύσησης και παράταση του χρόνου εκπνοής. Συνιστάται αποφυγή των φαρμάκων που απελευθερώνουν ισταμίνη, επαρκής ενυδάτωση και ικανοποιητική διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία (εφαρμογή τοποπεριοχικών τεχνικών αναλγησίας όπου είναι εφικτό).

Σε περίπτωση εμφάνισης διεγχειρητικού βρογχόσπασμου συνιστάται: 1) Χορήγηση οξυγόνου 100%, 2) αύξηση του βάθους αναισθησίας, 3) χορήγηση β_2 -αγωνιστών ενδοφλεβίως (τερβουταλίνη 0,1-10 $\mu\text{g/kg/min}$ ή σαλβουταμόλη 0,5-5 $\mu\text{g/kg/min}$) ή με νεφελοποιητή, 4) χορήγηση υδροκορτιζόνης ενδοφλεβίως 2-4 mg/kg , 5) χορήγηση αμινοφυλλίνης ενδοφλεβίως (6 mg/kg ταχέως –bolus– και 1 mg/kg/h σε συνεχή έγχυση). Στόχος είναι να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα (10-20 $\mu\text{g/mL}$). Στα βρέφη και τα νεογνά χορηγούνται μικρότερες δόσεις (0,1-0,8 mg/kg/h). Η θεοφυλλίνη δεν ενδείκνυται στα παιδιά, διότι το τοξικό εύρος της υπερκαλύπτει το θεραπευτικό της. Σε εμμένοντα βρογχόσπασμο μπορεί να χορηγηθεί μαγνήσιο 25-75 mg/kg βραδέως ενδοφλεβίως σε 20 min.

Μετεγχειρητική φροντίδα και αναλγησία

Συνιστάται χορήγηση οξυγόνου με εφύγρανση, φυσιοθεραπεία του αναπνευστικού και διασφάλιση ικανοποιητικής αναλγησίας (χορήγηση οπιοειδών, παρακεταμόλης και εφαρμογή τοποπεριοχικής αναλγησίας). Η χορήγηση των μη κορτικοστεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων αντενδείκνυται σε σοβαρό άσθμα ή σε μη ελεγχόμενο άσθμα, ενώ στο ήπιο είναι αμφιλεγόμενη.¹²⁻¹⁵

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Η ΚΙ αποτελεί νόσημα που χαρακτηρίζεται πρωτίστως από χρόνια λοίμωξη και επίμονη φλεγμονή των βρόγχων. Εξ αιτίας αυτών δημιουργούνται δομικές μεταβολές στους αεραγωγούς με ανάπτυξη βρογχεκτασιών και ατελεκτασιών, συνοδό αποφρακτική νόσο με βρογχοστένωση και υπερδιάταση του παρεγχύματος που μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε αυτόματο πνευμοθώρακα και τέλος, ινωτικές βλάβες που μειώνουν περαιτέρω το λειτουργικό παρέγχυμα. Ως συνέπεια των ανωτέρω και λόγω της τραχειοβρογχικής σύμπτωσης παρατηρείται αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών (υπερκαπνία), διαταραχή της σχέσης αερισμού / αιμάτωσης (υποξαιμία), ως συνέπεια όλων των παραπάνω πνευμονική υπέρταση, και τέλος πνευμονική καρδιά.

Λόγω των βρογχεκτασιών, και της διαστολής των βρογχικών αρτηριών μπορεί να εκδηλωθεί αιμόπτυση. Λόγω της συνοδού ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας

του παγκρέατος μπορεί να συνυπάρχει υποθρεψία και υποπρωτεΐναιμία, ίσως χρόνια διάρροια και ενδεχομένως διαταραχή ηλεκτρολυτών. Λόγω πιθανής ηπατικής συμμετοχής είναι πιθανή η ανεπάρκεια των παραγόντων πήξης, ίσως ανάπτυξη κίρρωσης και πυλαία υπέρταση.¹⁶⁻¹⁸

Συνεπώς, όσον αφορά στο αναπνευστικό των παιδιών με ΚΙ, περιεγχειρητικά προβλήματα μπορεί να προκληθούν από την απόφραξη των αεραγωγών από τις παχύρρευστες εκκρίσεις, την υποκείμενη βρογχική υπεραπαντητικότητα, τυχόν λανθάνουσα υποξαιμία και τον κίνδυνο βαροτραύματος.^{19,20}

Προεγχειρητική διαχείριση

Ο προεγχειρητικός έλεγχος του παιδιού με ΚΙ περιλαμβάνει την κλινική εκτίμηση και από τον εργαστηριακό και παρακλινικό έλεγχο τα κάτωθι: γενική αίματος, πηκτικότητα, ηλεκτρολύτες, αέρια αίματος, ακτινογραφία θώρακα, δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας και καρδιολογική εκτίμηση.

Προεγχειρητικά, πρέπει να συνεχίζεται η συστηματική αγωγή (αγωγή ανεπάρκειας παγκρέατος και υπερτροφίας ΔΕ κοιλίας, αντιβίωση, βρογχοδιασταλτικά), να γίνεται καλή ενυδάτωση και να βελτιστοποιείται η αναπνευστική λειτουργία με φυσιοθεραπεία.

Διεγχειρητική διαχείριση

Μπορεί να παρατηρηθεί δυσκολία στη φλεβοκέντηση. Συνιστάται παρατεταμένη εισαγωγή με τα εισπνεόμενα αναισθητικά.

Διεγχειρητικά, συνιστάται αποφυγή χορήγησης N_2O σε προϋπάρχουσες κυστικές βλάβες των πνευμόνων (κίνδυνος βαροτραύματος), αποφυγή χορήγησης κεταμίνης (αυξάνει τις εκκρίσεις), αποφυγή πρόκλησης βρογχικής υπεραπαντητικότητας, τιτλοποίηση των οπιοειδών, χορήγηση προστατευτικού αερισμού (αποφυγή βαροτραύματος, παρακολούθηση πίεσης αεραγωγών), επιθετική ενυδάτωση, συχνές αναρροφήσεις, αποσωλήνωση με «ξύπνιο» το παιδί (χορήγηση λιδοκαΐνης, β_2 -αγωνιστών).

Η διεγχειρητική φυσιοθεραπεία σε παιδιά με ΚΙ δεν φαίνεται να βελτιώνει τη μετεγχειρητική έκβαση.²¹

Μετεγχειρητική φροντίδα

Απαιτείται διασφάλιση ικανοποιητικής αναλγησίας, χορήγηση αντιβίωσης και φυσιοθεραπεία του αναπνευστικού. Συχνά, χρειάζεται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Το παιδί με λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (ΛΑΑ) συστήματος αποτελεί βασικό πρόβλημα για τον αναισθησιολόγο, γιατί μπορεί να έχει ευερέθιστο αεραγωγό και να βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για λαρυγγόσπασμο, βρογχόσπασμο, λαρυγγίτιδα μετά την αποσωλήνωση (croup), επεισόδια αποκορεσμού, ατελεκτασία και πνευμονία.²²

Επειδή η βρογχική υπεραντιδραστικότητα μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 6 εβδομάδες μετά από μια ΛΑΑ, η αναβολή της επέμβασης έχει νόημα, μόνον εφόσον η χειρουργική επέμβαση καθυστερήσει για την αντίστοιχη χρονική περίοδο ή και περισσότερο.²³ Η συχνότητα εμφάνισης των επιπλοκών που συνδέονται με τον αεραγωγό στα παιδιά που αναρρώνουν από ΛΑΑ είναι σχεδόν ίδια με εκείνη των παιδιών που βρίσκονται στην οξεία της φάση.²²⁻²⁴ Αυτές οι επιπλοκές μπορούν να μειωθούν με την αποφυγή της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και με τη χρήση υπεργλωττιδικών αεραγωγών, όπως η κλασσική λαρυγγική μάσκα ή η λαρυγγική μάσκα Proseal.¹¹ Η απόφαση για να προχωρήσει ή όχι μια προγραμματισμένη επέμβαση καθορίζεται από πολλούς παράγοντες, κυρίως ιατρικούς και κοινωνικοοικονομικούς. Η επέμβαση αναβάλλεται, όταν το παιδί είναι οξέως πάσχον και η κατάστασή του επιδεινώνεται ή έχει ρόγχους και παραγωγικό βήχα. Γενικότερα, ο αναισθησιολόγος αποφασίζει εξετάζοντας τη σχέση «κινδύνου – οφέλους» για το κάθε παιδί ξεχωριστά για τη συγκεκριμένη επέμβαση στις συγκεκριμένες συνθήκες μετά από συζήτηση με το χειρουργό ή τον παιδίατρο. Αν τελικά αποφασισθεί να γίνει η επέμβαση, πρέπει να καταγράφεται σχετική σημείωση στο φάκελο του παιδιού που να τεκμηριώνει τη συζήτηση.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΓΙΑ ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΦΛΕΓΜΑΙΝΟΝΤΕΣ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥΣ

Η ινοπτική βρογχοσκόπηση εφαρμόζεται στα παιδιά με φλεγμαίνοντες αεραγωγούς συνήθως για λήψη βιοψίας ή για βρογχοκυψελιδική έκπλυση και μπορεί να επιτελεσθεί δια της ρινικής ή της στοματικής οδού.^{25,26}

Προεγχειρητικά, για την ελάττωση των εκκρίσεων απαιτείται χορήγηση ατροπίνης (40 γ/kg από το στόμα 90 min πριν την εισαγωγή στην αναισθησία) ή γλυκοπυρολάτης (100 γ/kg από το στόμα 60 min πριν την εισαγωγή).

Η εισαγωγή γίνεται συνήθως με εισπνεόμενα αναισθητικά (κυρίως σεβοφλουράνιο). Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει εισαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας με ενδοφλέβια αναισθητικά: διακεκομμένες δόσεις προποφόλης ή κεταμίνης (όχι κεταμίνη σε κυστική ίνωση) ή με συνεχή έγχυση προποφόλης ή/και ρεμιφεντανίλης. Χορηγείται στο παιδί οξυγόνο 100% και εφαρμόζεται αυτόματος ή υποστηριζόμενος αερισμός. Σε όλες τις περιπτώσεις, στόχος είναι η διατήρηση ικανοποιητικού βάθους αναισθησίας για την αποφυγή πρόκλησης λαρυγγόσπασμου ή βρογχόσπασμου κατά τη διάρκεια των χειρισμών στον αεραγωγό. Απαιτείται εφαρμογή καλής τοπικής αναισθησίας με χορήγηση λιδοκαΐνης είτε υπό μορφή ψεκασμού (spray, αερόλυμα) στο στόμα του παιδιού και τη γλωττίδα ή χορηγούμενη κατευθείαν στις φωνητικές χορδές μέσα από το κανάλι εργασίας του ινσκοπίου ή μέσω επισκληρίδιου καθετήρα που έχει εισαχθεί στο κανάλι εργασίας. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί προαναισθητικά με νεφελοποιητή ή κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στην αναισθησία μέσω συσκευής προσαρτημένης στο κύκλωμα αναισθησίας. Η χορηγούμενη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg (κίνδυνος τοξικότητας).

Ινοβροχοσκόπηση διά της ρινικής οδού

Η αναισθησία επιτυγχάνεται με εισπνεόμενα αναισθητικά χορηγούμενα μέσω μάσκας προσώπου. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ενδοφλέβια αναισθησία.

Ινοβρογχοσκόπηση διά της στοματικής οδού

Η αναισθησία επιτυγχάνεται με εισπνεόμενα αναισθητικά χορηγούμενα είτε από τη μύτη ή συνήθως μέσω μάσκας προσώπου ή μέσω ενδοτραχειακού σωλήνα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ενδοφλέβια αναισθησία.

Ινοβρογχοσκόπηση μέσω λαρυγγικής μάσκας

Η τεχνική αυτή φαίνεται ότι προκαλεί λιγότερες επιπλοκές και βελτιώνει το χρόνο βρογχοσκόπησης.²⁷

Επιπλοκές ινοβρογχοσκόπησης

Στις επιπλοκές της εύκαμπτης βρογχοσκόπησης περιλαμβάνονται η ρινορραγία (όταν επιτελείται διαρρινικά), η αιμορραγία των αεραγωγών, ο λαρυγγόσπασμος, ο βρογχόσπασμος, η βραδυκαρδία και ο αποκορεσμός που παρατηρείται συχνότερα σε βρέφη και έχει σοβαρή επίπτωση όταν συνυπάρχει καρδιολογική νόσος.²⁸

Λόγω του αυξημένου κινδύνου επιπλοκών που επιφέρει η διενέργεια της ινοπτικής βρογχοσκόπησης σε παιδιά με φλεγμαίνοντες αεραγωγούς συνιστάται η εφαρμογή της να γίνεται με περίσκεψη και εφόσον αναμένεται κάποιο όφελος, που θα συμβάλλει στην περαιτέρω διαχείριση του συγκεκριμένου παιδιού. Ακόμη και αυτά τα πιθανά οφέλη θα πρέπει να σταθμίζονται με τους υπαρκτούς κινδύνους.²⁹ Σε όλες τις περιπτώσεις, οι γονείς πρέπει να ενημερώνονται από τους εμπλεκόμενους ιατρούς για τη σχέση κινδύνου προς το αναμενόμενο όφελος και να λαμβάνεται η έγγραφη συγκατάθεσή τους.^{29,30} Μεταναισθητικά, απαιτείται ετοιμότητα για τη μικρή αλλά υπαρκτή πιθανότητα νοσηλείας σε αυξημένη φροντίδα στη Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας ή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gelfand EW. Pediatric asthma. A different disease. Proc Am Thorac Society 2009; 6:278-282.
2. Doherty GM, Chisakuta A, Crean P, Shields MD. Anesthesia and the child with asthma. Paediatr Anaesth 2005; 15:446-454.
3. Von Ungern-Sternberg BS, Habre W. Pediatric anesthesia – potential risks and their assessment: part I. Paediatr Anaesth 2007; 17:206-215.
4. Rudra A, Sengupta S, Chatterjee S, Ghosh S, Ahmed A, Sirohia S. Paediatric Asthma and Anaesthesia. Indian J Anaesth 2008; 52 Suppl 5:713-724.
5. Maslow AD, Regan MM, Israel E, Darvish A, Mehrez M, Boughton R, et al. Inhaled albuterol, but not intravenous lidocaine, protects against intubation induced bronchoconstriction in

- asthma. *Anesthesiology* 2000; 93:1198-1204.
6. Scalfaro P, Sly PD, Sims C, Habre W. Salbutamol prevents the increase of respiratory resistance caused by tracheal intubation during sevoflurane anesthesia in asthmatic children. *Anesth Analg* 2001; 93:898-902.
7. Maxwell LG. Age-associated issues in preoperative evaluation, testing, and planning: pediatrics. *Anesthesiol Clin North America* 2004; 22:27-43.
8. Kabalin CS, Yarnold PR, Grammer LC. Low complication rate of corticosteroid-treated asthmatics undergoing surgical procedures. *Arch Intern Med* 1995; 155:1379-1384.
- Werner HA. Status Asthmaticus in Children. *Chest* 2001; 119:1913-1929.
9. Short J, Malika D. Preoperative assessment and preparation for anaesthesia in children. *Anaesthesia & Intens Care Med* 2009; 10:489-494
10. Sinha A, Sharma B, Sood J. ProSeal laryngeal mask airway in infants and toddlers with upper respiratory tract infections: a randomized control trial of spontaneous vs pressure control ventilation. *Middle East J Anesthesiol* 2009; 20:437-442.
11. Short JA, Barr CA, Palmer CD, Goddard JM, Stack CG, Primhak RA. Use of diclofenac in children with asthma. *Anaesthesia* 2000; 55:334-337.
12. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002; 109:E20.
13. Debley JS, Carter ER, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *Pediatrics* 2005; 147:233-238.
14. Palmer GM. Teenager with severe asthma exacerbation following ibuprofen. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33:261-265.
15. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Early airway infection, inflammation, and lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2002; 87:306-311.
16. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1138-1143.
17. Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr S, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:928-933.
18. Richardson VF, Robertson CF, Mowat AP, Howard ER, Price JF. Deterioration in lung function after general anaesthesia in patients with cystic fibrosis. *Acta Pædiatr Scand* 1984; 73:75-79.
19. McDougall RJ, Sherrington CA. Fatal pulmonary haemorrhage during anaesthesia for bronchial artery embolization in cystic fibrosis. *Paediatr Anaesth* 1999; 9:345-348.
20. Tannenbaum E, Prasad SA, Dinwiddie R, Main E. Chest physiotherapy during anesthesia for children with cystic fibrosis: Effects on respiratory function. *Pediatric Pulmonol* 2007; 42:1152-1158.
21. Tait AR, Malviya S, Voepel-Lewis T, Munro HM, Seiwert M, Pandit UA. Risk factors for perioperative adverse respiratory events in children with upper respiratory tract infections. *Anesthesiology* 2001; 95:299-306.
22. Rachel Homer J, Elwood T, Peterson D, Rampersad S. Risk factors for adverse events in children with colds emerging from anesthesia: A logistic regression. *Paediatr Anaesth* 2007; 17:154-161.
23. MM Cohen, CB Cameron. Should you cancel the operation when a child has an upper respiratory tract infection? *Anesth Analg* 1991; 72:282-288.
24. MD Shields, J Riedler. Bronchoalveolar lavage and tracheal aspirate for assessing airway inflammation in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: S15-S17.

25. Adelroth E. Evaluation of difficult asthma: bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage. *Eur Respir Rev* 2000; 10:36-39.
26. Naguib ML, Streetman DS, Clifton S, Nasr SZ. Use of laryngeal mask airway in flexible bronchoscopy in infants and children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:56-63.
27. Schnapf BM. Oxygen desaturation during fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients. *Chest* 1991;99:591-594.
28. Payne D, McKenzie SA, Stacey S, Misra D, Haxby E, Bush A. Safety and ethics of bronchoscopy and endobronchial biopsy in difficult asthma. *Arch Dis Child* 2001; 84:423-426.
29. Boogaard R, de Jongste JC, Lequin MH, Devos A, Tiddens HA, Merkus PJ. Yield from flexible bronchoscopy in pediatric cystic fibrosis patients. *J Bronchology* 2008; 15:240-246.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ
ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Δυσλειτουργία μηχανισμού απόκρισης στο στρες και λοιμώδης νόσος

Κώστας Ν. Πρίφτης, Κώστας Δούρος,
Αναστάσιος Παπαδημητρίου

Η παρατήρηση ότι το στρες συνδέεται αιτιολογικά με πολλά νοσήματα έχει διατυπωθεί από παλιά. Αποτελεί άλλωστε κοινή εμπειρία ότι πολλά άτομα όταν εκτίθενται σε στρεσογόνους παράγοντες παρουσιάζουν παρόξυνση διαφόρων χρόνιων νοσημάτων ή γίνονται πιο ευάλωτα σε λοιμώξεις. Παρότι όμως η παρατήρηση είναι διατυπωμένη ποικιλοτρόπως από ετών, δεν απέσπασε την ανάλογη προσοχή των ερευνητών μέχρι πρόσφατα.¹

Στη διάρκεια των τελευταίων ετών, ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος επιδημιολογικών, πειραματικών αλλά και κλινικών μελετών απέδειξε ότι ο οργανισμός φροντίζει να διατηρεί δυναμική ισορροπία μέσω συστημάτων που είναι επιφορτισμένα με τη διατήρηση της ομοιόστασης έναντι κάθε απειλητικού παράγοντα. Έχει επίσης καταδειχθεί ότι το σύστημα στρες και το ανοσιακό σύστημα αλληλεπιδρούν, επηρεάζοντας το ένα τη δραστηριότητα του άλλου, ώστε να εξασφαλίζεται η επιτυχής άμυνα και προσαρμογή του οργανισμού έναντι κάθε βλαπτικού παράγοντα. Η αλληλεπίδραση των δύο συστημάτων για την προστασία από λοιμογόνους παράγοντες αποτελεί ειδικότερο αλλά πολύ ενδιαφέρον πεδίο.

Στο παρόν κείμενο γίνεται προσπάθεια σύντομης παρουσίασης του θέματος για ναδειχθεί ότι οι βλάβες που ενδεχομένως θα προκληθούν από ένα λοιμογόνο παράγοντα εξαρτώνται κατά πολύ και από την ετοιμότητα του ίδιου του ξενιστή.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΡΕΣ

Ορισμοί

Όλοι οι ζώντες οργανισμοί κατορθώνουν να διατηρούν μια δυναμική ισορροπία

Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Κώστας Ν. Πρίφτης, kpriftis@otenet.gr

που καθημερινά απειλείται από εξωτερικούς ή εσωτερικούς ερεθιστικούς παράγοντες (stressors). Στρες είναι η κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός εξασφαλίζει την ισορροπία έναντι μιας πραγματικής ή φανταστικής απειλής. Με την ενεργοποίηση των οργανικών και των ψυχικών απαντητικών μηχανισμών διατηρείται η *ομοιόσταση* (εύσταση). Εάν η αντίδραση είναι ανεπαρκής ή υπερβολική η κατάσταση που δημιουργείται ονομάζεται *αλλόσταση* (κακόσταση), και μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες, τόσο σε οργανικές λειτουργίες, όπως είναι η αύξηση, ο μεταβολισμός, η κυκλοφορία, η αναπαραγωγή, η ανοσοαπάντηση, όσο και σε ψυχικές. Πρόκειται για το κόστος της προσαρμοστικής διαδικασίας στον οργανισμό για ενεργό διατήρηση της ομοιόστασης μέσω της μεταβολής της λειτουργίας των εμπλεκόμενων οργανικών συστημάτων.²

Η οργάνωση του συστήματος στρες

Η απόκριση του στρες συντονίζεται και μεσολαβείται από κέντρα στον εγκέφαλο μαζί με τα αντίστοιχα περιφερικά σκέλη. Τα κέντρα στον εγκέφαλο που συμμετέχουν είναι οι νευρώνες της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH) και της αργινίνης-βασοπρεσίνης (AVP) στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και οι νораδρενεργικοί νευρώνες του υπομέλανα τόπου στο εγκεφαλικό στέλεχος. Τα περιφερικά σκέλη περιλαμβάνουν τον υποθάλαμο-υπόφυση-επινεφριδιακό (ΥΥΕ) άξονα και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με τον μυελό των επινεφριδίων.^{2,3}

Τα γλυκοκορτικοστεροειδή (GC) κατέχουν κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού και του επιτρέπουν να ανταποκρίνεται στο φυσικό ή το ψυχικό στρες. Η κορτιζόλη, παράγεται στο φλοιό των επινεφριδίων και είναι η κύρια GC ορμόνη. Η απελευθέρωσή της στην κυκλοφορία γίνεται κατά ώσεις και με κιρκαδικό ρυθμό. Η έκκρισή της ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο και την υπόφυση. Ο υποθάλαμος αντιλαμβάνεται τις μεταβολές που συμβαίνουν στο εσωτερικό ή εξωτερικό περιβάλλον (στρεσογόνα ερεθίσματα) και απαντά με την απελευθέρωση CRH και AVP. Αυτές οι νευροορμόνες απελευθερώνονται στην πρόσθια υπόφυση όπου δρουν συνεργικά με ειδικούς υποδοχείς (CRH-R1 και V1B, αντίστοιχα) για να προκαλέσουν την έκκριση της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης ή κορτικοτροπίνης (ACTH) στη συστηματική κυκλοφορία. Η ACTH ασκεί τη δράση της στο φλοιό των επινεφριδίων μέσω της σύνδεσής της με ειδικούς υποδοχείς, διεγείροντας την έναρξη της σύνθεσης της κορτιζόλης που απελευθερώνεται αμέσως στην κυκλοφορία. Οι υποθαλαμικές ορμόνες CRH και AVP, η υποφυσιακή ACTH και τα επινεφριδιακά GC συνιστούν τον ΥΥΕ άξονα.^{3,4}

Τα στρεσογόνα ερεθίσματα, παράλληλα με την ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα, διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το μυελό των επινεφριδίων αυξάνοντας την παραγωγή νορεπινεφρίνης, επινεφρίνης (αδρεναλίνης) και άλλων νευροπεπτιδίων, όπως της περιφερικής CRH.²

Κατά συνέπεια, οι μεσολαβητές του συστήματος στρες είναι οι νευροενδοκρινικές ορμόνες, διάφοροι άλλοι νευροδιαβιβαστές, ποικίλες κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη διατήρηση της ομοιόστασης υπό βασικές συνθήκες

και υπό συνθήκες απόκρισης σε στρεσογόνο ερέθισμα.

Απόκριση στο στρες και ανοσιακό σύστημα

Το σύστημα του στρες και το ανοσιακό σύστημα διαδραματίζουν πολύ βασικό ρόλο στην προσαρμοστική διαδικασία του οργανισμού τόσο στο επίπεδο της φυσικής, όσο και της ειδικής ανοσίας.

Τα GC και οι κατεχολαμίνες επηρεάζουν την κυκλοφορία και τη λειτουργία των λευκοκυττάρων και των άλλων ανοσοκυττάρων και καταστέλλουν την έκκριση των κυτταροκινών που ευοδώνουν τη φλεγμονή (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12). Αντίθετα, οι κυτταροκίνες που ευοδώνουν τη φλεγμονή διεγείρουν το σύστημα στρες σε πολλαπλά επίπεδα με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης των GC και τελικά την καταστολή της φλεγμονής.⁵

Η επίδραση του στρες στο ανοσιακό σύστημα μπορεί να είναι επιβαρυντική, αλλά μπορεί να είναι και ευεργετική (ανοσοπροστασία, ανοσορρύθμιση). Η άμεση αντίδραση στο στρες άλλωστε, που χαρακτηρίζεται ως «μάχη-ή-φυγή» (*fight-or-flight*) αποτελεί έναν από τους θεμελιώδεις αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού.^{6,7} Οι παράγοντες που επηρεάζουν την κατεύθυνση προς την οποία θα επιδράσει το στρες στην ανοσιακή λειτουργία, ώστε τελικά να προκύψει ενισχυτικό ή κατασταλτικό αποτέλεσμα είναι οι ακόλουθοι:⁶

1. **Διάρκεια στρες:** Το οξύ ή μικρής διάρκειας στρες (λεπτά ή ώρες) στη φάση της ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος μπορεί να ενισχύσει την ανοσοαπάντηση. Το χρόνιο ή μακράς διάρκειας (αρκετές ώρες την ημέρα επί εβδομάδες ή μήνες) μπορεί να την καταστείλει με τη μείωση του αριθμού και της λειτουργικότητας ανοσιακών κυττάρων και την ενεργοποίηση των ανοσοκατασταλτικών μηχανισμών. Το χρόνιο στρες προάγει την ανοσοαπάντηση τύπου-2.
2. **Κατανομή λευκοκυττάρων:** Διαμερίσματα πλούσια σε ανοσοκύτταρα στη διάρκεια του οξέος στρες υφίστανται ανοσο-ενίσχυση, ενώ άλλα με έλλειψη λευκοκυττάρων υφίστανται ανοσοκαταστολή.
3. **Συγκέντρωση και φύση GC:** Τα ενδογενή GC σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις μπορεί να δράσουν ανοσοενισχυτικά, ενώ σε φαρμακολογικές ανοσοκατασταλτικά. Τα συνθετικά GC δρουν ανοσοκατασταλτικά.
4. **Φάση έκθεσης στο στρεσογόνο ερέθισμα και φάση ανοσοαπάντησης:** Όταν το οξύ στρες συμβαίνει στην αρχική φάση της ανοσοαπάντησης παρατηρείται ανοσο-ενίσχυση, ενώ όταν συμβαίνει σε όψιμη παρατηρείται ανοσο-καταστολή.

ΣΤΡΕΣΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ

Μελέτες σε πειραματόζωα

Υπάρχει ικανή πλέον τεκμηρίωση ότι όταν ένας οργανισμός εκτεθεί σε λοιμογόνο παράγοντα, το στρες μπορεί να διευκολύνει τη νόσηση ή μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρότερη εκδήλωση της νόσου. Οι περισσότερες μελέτες που οδήγησαν σε αυτήν τη

συσχέτιση ήταν αρχικά σε πειραματόζωα.

Ήδη από τη δεκαετία του '60 υπήρχαν μελέτες που κατέγραφαν την ευοδωτική δράση του φυσικού αλλά και του ψυχοκοινωνικού στρες στην εκδήλωση ιογενούς λοίμωξης.⁸ Όμως, προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερη κατανόηση του φαινομένου, προϊόντος του χρόνου το ενδιαφέρον μετατοπίστηκε στη διερεύνηση του μεσολαβούντος μηχανισμού.

Οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού επάγουν μια σειρά αμυντικών απαντήσεων προκειμένου να τερματιστεί ο πολλαπλασιασμός των ιών. Πρώτα παρατηρείται η μη ειδική/φυσική ανοσο-απάντηση που συνεπάγεται τη σύνθεση ιντερφερόνης και τη διέγερση των φυσικών φονικών λεμφοκυττάρων. Εάν η λοίμωξη εξελιχθεί, ως συνέχεια της προηγούμενης, εμφανίζεται η ειδική/επικτήτη ανοσοαπάντηση.⁹ Κατά την πρώτη –μη ειδική/φυσική ανοσοαπάντηση–, καταστέλλεται η έκκριση των κυτταροκινών που ευοδώνουν τη φλεγμονή TNF- α , IL-1, και IL-6, στα πλαίσια της αντι-ιικής ανοσίας. Υποδοχείς των προαναφερθέντων κυτταροκινών έχουν εντοπισθεί σε όλα τα επίπεδα του ΥΓΕ άξονα.¹⁰⁻¹²

Σε πειραματική λοίμωξη με ιό γρίπης A/PR8 σε επίμους μετρήθηκαν στους πνεύμονες οι κυτταροκίνες (TNF α , IL-1 α , IL-6) που είναι ευοδωτικές της φλεγμονής. Εφαρμόστηκε stress περιορισμού κινήσεων πριν και κατά τη διάρκεια της λοίμωξης για την ενεργοποίηση του νευρικού και ενδοκρινικού συστήματος. Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση των επιπέδων της IL-1 α , ενώ οι τιμές της IL-6 έμειναν σταθερά αυξημένες. Η μειορρύθμιση (downregulation) της έκκρισης της IL-1 α στον πνεύμονα των επίμους υποδηλώνει τον ανοσοπροστατευτικό χαρακτήρα του οξέος φυσικού στρες στην ιογενή λοίμωξη.¹³

Η ίδια ομάδα των ερευνητών εξέτασε τις μακροχρόνιες συνέπειες του στρες κατά τη νεογνική ηλικία στη λοίμωξη με τον ιό της γρίπης.¹⁴ Νεογνά επίμους αποχωρίστηκαν επανειλημμένα από τις μητέρες τους μεταξύ της πρώτης και δέκατης τέταρτης ημέρας ζωής. Όταν ενηλικιώθηκαν εκτέθηκαν σε λοίμωξη με τον ιό γρίπης A/PR8 και μετρήθηκαν κυτταροκίνες στον πνεύμονα και η κορτικοστερόνη στο πλάσμα. Διαπιστώθηκε ότι οι μεσολαβητές που ευνοούν τη φλεγμονή (IL-1, IL-6, TNF- α) ήταν σε υψηλότερες τιμές στους επίμους που είχαν υποστεί το στρες του αποχωρισμού από αυτούς που δεν το είχαν υποστεί. Επιπροσθέτως, ο αποχωρισμός από τη μητέρα αύξησε την τιμή της IL-12 και IFN- γ . Αυτές οι μεταβολές στην απάντηση του ξενιστή στην ιογενή λοίμωξη συνοδεύονταν από αύξηση του πολλαπλασιασμού του ιού στον πνεύμονα την 5^η μέρα μετά τη λοίμωξη (πρώιμη φάση) αλλά όχι την 9^η, που επιτυγχανόταν τελικά κάθαρση από τον ιό. Διαπιστώθηκε επίσης άμβλυνση της απόκρισης για έκκριση κορτικοστερόνης υποδηλώνοντας ότι η αυξημένη ανοσοαπάντηση στον ιό ήταν αποτέλεσμα του μειωμένου ελέγχου ανατροφοδότησης (feedback) των GC από τον ΥΓΕ άξονα, δηλαδή της ελαττωμένης «ευαισθησίας» του άξονα στα ανοσιακά σήματα αυτών που είχαν υποστεί το στρες του αποχωρισμού στη νεογνική ηλικία.

Σε άλλη μελέτη η ίδια ομάδα διαπίστωσε ότι η αύξηση της παραγωγής GC μετά από έκθεση σε οξύ ψυχολογικό στρες είχε ως συνέπεια τη μείωση της φλεγμονής στον πνεύμονα και την αυξημένη επιβίωση μετά από έκθεση σε ιογενή λοίμωξη του ανα-

πνευστικού (ανοσοπροστασία).¹⁵ Ωστόσο, και το πρώιμο στρες έχει σχετισθεί με μείωση της δεσμευτικής ικανότητας του υποδοχέα των GC στον ιππόκαμπο και τον υποθάλαμο, αύξηση της υποθαλαμικής CRH, και τελικά αύξηση της δραστηριότητας του ΥΥΕ άξονα μέσω της διακοπής του αρνητικού ελέγχου ανατροφοδότησης των GC.¹⁶

Φαίνεται ότι, ο βαθμός «ευαισθησίας» του ΥΥΕ άξονα ως απάντηση στο στρες με παράλληλη την έκθεση σε λοιμογόνο παράγοντα μπορεί να ποικίλει, εφόσον μπορεί να χρησιμοποιεί διαφορετικές οδούς ενεργοποίησης, εξαρτώμενες από τη διάρκεια του στρες, τη φάση που υποβλήθηκε ο οργανισμός στο στρεσογόνο ερέθισμα, αλλά και το είδος του ερεθίσματος.

Κατά συνέπεια, στις μακροχρόνιες επιπτώσεις των αρνητικών γεγονότων στη ζωή μπορεί να είναι και οι συνέπειες στην ανοσιακή ικανότητα του ξενιστή. Έντονα γεγονότα νωρίς στη ζωή μπορεί να συμμετέχουν στη διαμόρφωση της ανοσιακής διαφορετικότητας του ατόμου. Αυτές οι διαφορές στην επίδραση του στρες στον ΥΥΕ άξονα στη διάρκεια μιας ιογενούς λοίμωξης μπορεί να έχουν ποσοστό ευθύνης στην ανάπτυξη της αλλεργικής φλεγμονής σε κάποια από τα επιρρεπή ή ενδεχομένως και μη επιρρεπή άτομα.¹⁷

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες

Σε μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες έχει βρεθεί ότι άτομα που βιώνουν έντονο ψυχοκοινωνικό στρες παράγουν και διατηρούν χαμηλότερα επίπεδα αντισωμάτων έναντι παθογόνων, όπως του ιού της γρίπης, της ηπατίτιδας Β και του στρεπτοκόκκου της πνευμονίας σε σχέση με άτομα που βιώνουν λιγότερο στρες.¹⁸⁻²⁰

Επιδημιολογικές παρατηρήσεις ήδη από τη δεκαετία του '80 έδειξαν ότι το χρόνιο στρες συνδέεται με περισσότερα επεισόδια οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού σε ενηλίκους.²¹ Παρόμοια σχέση διαπιστώθηκε μεταξύ του μητρικού στρες και της εκδήλωσης συχνότερων και σοβαρότερων λοιμώξεων του αναπνευστικού στα παιδιά.²²

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 μελετών που εξετάζουν την επίδραση του ψυχολογικού στρες στην αντισωματική απάντηση μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό σε 1158 άτομα, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση του επιπέδου του ψυχολογικού στρες και του επιπέδου των αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό. Η αντισωματική απάντηση στους τύπους A/H1N1 και γρίπης Β φάνηκε να είναι περισσότερο «ευαίσθητη» στο στρες από ότι στον τύπο A/H3N2. Δε διαπιστώθηκε διαφορά ανάμεσα στις μικρότερες και τις μεγαλύτερες ηλικίες.¹⁸

Σε άλλη πρόσφατη διπλή-τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό σκεύασμα σε εθελοντές, διαπιστώθηκε ότι ο εμβολιασμός για τυφοειδή πυρετό προκάλεσε σημαντική αύξηση του επιπέδου της IL-6, και αυτή η απάντηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα άτομα με στρες σε σχέση με εκείνα που ήταν σε συνθήκες χαλάρωσης. Οι εθελοντές που εκτέθηκαν σε συνθήκες στρες και είχαν αυξημένες τιμές IL-6 είχαν επίσης αυξημένες τιμές κορτιζόλης και ενός μεταβολίτη της νοραδρεναλίνης στο σάλιο. Στην ομάδα που εκτέθηκε σε στρες διαπιστώθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού αισιοδοξίας και της αντισωματικής απάντησης.²³

Σε μετα-ανάλυση 27 προοπτικών μελετών, που δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο 1960-2009 και εξετάζουν κατά πόσον άτομα που εκτίθενται σε ψυχολογικό στρες εκδηλώνουν ευκολότερα λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, διαπιστώθηκε ότι όντως, το ψυχολογικό στρες αποτελεί παράγοντα κινδύνου.²⁴

Σε κλινικό επίπεδο έχει διαπιστωθεί ότι έντονο ψυχολογικό στρες πριν από την έκθεση σε ιό γρίπης Α ακολουθείται από εντονότερα συμπτώματα, μεγαλύτερη παραγωγή βλέννης και υψηλότερα επίπεδα IL-6 στο βρογχοκυελιδικό έκπλυμα στη φάση της λοίμωξης.²⁵ Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό περιβάλλον στην παιδική ηλικία, που πιθανώς συνοδεύεται και από χρόνιο στρες, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση κοινού κρυολογήματος κατά την έκθεση σε ρινοϊό.²⁶

Τέλος, οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού δεν αποτελούν μόνο πυροδοτικό παράγοντα για την εκδήλωση ασθματικού παροξυσμού αλλά μπορεί να επάγουν την ανάπτυξη μη ειδικής βρογχικής υπεραπαντητικότητας σε αλλεργικά ή μη-αλλεργικά παιδιά.¹⁷ Συνεπώς, ο εξασθενημένος ξενιστής κάτω από συνθήκες στρες, μπορεί να διευκολύνει την εκδήλωση ασθματικού παροξυσμού τόσο στα πλαίσια της αλλεργικής νόσου του, όσο και της νόσησης από ασθματογόνο αναπνευστικό ιό.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΤΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΟ ΣΤΡΕΣ

Πρόσφατες δημοσιεύσεις καταδεικνύουν το ζωηρό ενδιαφέρον των ερευνητών στη διερεύνηση του ρόλου του γενετικού παράγοντα στην άμβλυνση ή την ενδυνάμωση της ανοσοαπάντησης του ξενιστή όταν απειλείται από κάποιον λοιμογόνο παράγοντα σε φάση που υφίσταται φορτίο σωματικού ή ψυχολογικού στρες. Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει σειρά οδών που εξαρτώνται από το γενετικό παράγοντα και μέσω των οποίων το στρες μπορεί δυνητικά να επηρεάσει την ανοσοαπάντηση. Οι σημαντικότεροι είναι αυτοί που περιλαμβάνουν γονίδια που ελέγχουν τον ΥΥΕ άξονα, το συμπαθητικό σύστημα και την έκφραση των εμπλεκόμενων μεσολαβητών.^{27,28}

Την τελευταία δεκαετία έχουν αθροισθεί αρκετά δεδομένα για τα μοριακά σήματα που ενορχηστρώνουν την ολοκληρωμένη προσαρμοστική ανοσοαπάντηση, με επικέντρωση στους συστηματικούς μεσολαβητές που οδηγούν και ρυθμίζουν την αποτελεσματικά προστατευτική απάντηση.²⁹

Για παράδειγμα, οι Toll-like receptors (TLR) παίζουν ουσιαστικό ρόλο στη φυσική ανοσία. Ενεργοποίηση των TLR οδηγεί στην ενεργοποίηση και αποκωδικοποίηση των γονιδίων των κυτταροκινών που ευοδώνουν την φλεγμονή. Το ίδιο συμβαίνει με τους υποδοχείς των κορτικοστεροειδών. Έχει διαπιστωθεί ότι γενετικοί πολυμορφισμοί μπορεί να επηρεάσουν την «ευαισθησία» του ξενιστή σε συγκεκριμένες βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις.³⁰⁻³²

ΤΕΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Το σύστημα στρες συνιστά την προσαρμοστική διαδικασία του οργανισμού έναντι οιασδήποτε απειλής. Με την ενεργοποίηση οργανικών και ψυχικών απαντητικών

μηχανισμών επιτυγχάνεται η διατήρηση της ομοιόστασης. Εάν η αντίδραση είναι ανεπαρκής ή υπερβολική η κατάσταση που δημιουργείται μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες τόσο σε οργανικές λειτουργίες, όσο και σε ψυχικές.

Η επίδραση του στρες στο ανοσιακό σύστημα μπορεί να είναι ευεργετική, αλλά μπορεί να είναι και επιβαρυντική. Συγκεκριμένοι παράγοντες μπορεί να κατευθύνουν την επίδραση του στρες στην ανοσιακή λειτουργία, ώστε να προκύψει ενισχυτικό ή κατασταλτικό αποτέλεσμα. Το οξύ στρες μπορεί να ενισχύσει την ανοσοαπάντηση, το χρόνιο μπορεί να την καταστείλει. Επιδημιολογικές και κλινικές παρατηρήσεις έδειξαν ότι το χρόνιο στρες συνδέεται με περισσότερα επεισόδια οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέγραψαν την ευοδωτική δράση του σωματικού αλλά και του ψυχοκοινωνικού στρες στην εκδήλωση νόσου κατά την έκθεση σε λοιμογόνο παράγοντα. Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει σειρά οδών που εξαρτώνται από γενετικούς παράγοντες και μέσω των οποίων το στρες μπορεί να επηρεάσει την ανοσοαπάντηση. Οι σημαντικότεροι είναι αυτοί που περιλαμβάνουν γονίδια που ελέγχουν τον ΥΥΕ άξονα, το συμπαθητικό σύστημα και την έκφραση των εμπλεκόμενων μεσολαβητών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Selye H. The stress of life. New York: McGraw-Hill, 2nd edition, 1975.
2. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5:374-381.
3. Papadimitriou A, Priftis K. The regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16:265-271.
4. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress system – organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13:257-267.
5. Calcagni E, Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1069:62-76.
6. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004; 130:601-30.
7. Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16:300-317.
8. Jensen MM, Rasmussen AF. Stress and susceptibility of viral infection. I. Response of adrenals, liver, thymus, spleen and peripheral leukocyte counts to sound stress. *J Immunol* 1963; 90:17-20.
9. Lindemans CA, Kimpen JL. The immune response to viral lower respiratory tract infection. *Adv Exp Med Biol* 2005; 568:41-65.
10. Ruzek MC, Pearce BD, Miller AH, Biron CA. Endogenous glucocorticoids protect against cytokine-mediated lethality during viral infection. *J Immunol* 1999; 162:3527-3533.
11. Silverman MN, Macdougall MG, Hu F, Pace TW, Raison CL, Miller AH. Endogenous glucocorticoids protect against TNF-alpha-induced increases in anxiety-like behavior in virally infected mice. *Mol Psychiatry* 2007; 12:408-417.
12. Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. Immune modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol* 2005; 18:41-78.
13. Konstantinos AP, Sheridan JF. Stress and influenza viral infection: modulation of proinflammatory cytokine responses in the lung. *Respir Physiol* 2001; 128:71-77.
14. Avitsur R, Hunzeker J, Sheridan JF. Role of early stress in the individual differences in host

- response to viral infection. *Brain Behav Immun* 2006; 20:339-348.
15. Sheridan JF, Stark JL, Avitsur R, Padgett DA. Social disruption, immunity, and susceptibility to viral infection. Role of glucocorticoid insensitivity and NGF. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917:894-905.
 16. Schmidt M, Enthoven L, van der Mark M, Levine S, de Kloet ER, Oitzl MS. The postnatal development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the mouse. *Int J Dev Neurosci* 2003; 21:125-132.
 17. Priftis KN, Papadimitriou A, Nicolaidou P, Chrousos GP. Dysregulation of stress response in asthmatic children. *Allergy* 2009; 64:18-31.
 18. Pedersen AF, Zachariae R, Bovbjerg DH. Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: a meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2009; 23:427-433.
 19. Glaser R, Sheridan J, Malarkey WB, MacCallum RC, Kiecolt-Glaser JK. Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. *Psychosom Med* 2000; 62:804-807.
 20. Jabaaij L, Grosheide PM, Heijtkink RA, Duivenvoorden HJ, Ballieux RE, Vingerhoets AJ. Influence of perceived psychological stress and distress on antibody response to low dose rDNA hepatitis B vaccine. *J Psychosom Res* 1993; 37:361-369.
 21. Graham NM, Douglas RM, Ryan P. Stress and acute respiratory infection. *Am J Epidemiol* 1986; 124:389-401.
 22. Graham NM, Woodward AJ, Ryan P, Douglas RM. Acute respiratory illness in Adelaide children. II: The relationship of maternal stress, social supports and family functioning. *Int J Epidemiol* 1990; 19:937-944.
 23. Brydon L, Walker C, Wawrzyniak A, Whitehead D, Okamura H, Yajima J, et al. Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain Behav Immun* 2009; 23:217-224.
 24. Pedersen A, Zachariae R, Bovbjerg DH. Influence of psychological stress on upper respiratory infection—a meta-analysis of prospective studies. *Psychosom Med* 2010; 72:823-832.
 25. Cohen S, Doyle WJ, Skoner DP. Psychological stress, cytokine production, and severity of upper respiratory illness. *Psychosom Med* 1999; 61:175-180.
 26. Cohen S, Doyle WJ, Turner RB, Alper C, Skoner DP. Childhood socioeconomic status and host resistance to infectious illness in adulthood. *Psychosom Med* 2004; 66:553-558.
 27. Derijk RH. Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16:340-352.
 28. Cheng CH, Lee YS, Tsau YK, Lin TY. Genetic polymorphisms and susceptibility to parenchymal renal infection among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Oct 29. [Epub ahead of print].
 29. Beck IM, Vanden Berghe W, Vermeulen L, Yamamoto KR, Haegeman G, De Bosscher K. Cross-talk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. *Endocr Rev* 2009; 30:830-882.
 30. Bornstein SR, Zacharowski P, Schumann RR, Barthel A, Tran N, Papewalis C, et al. Impaired adrenal stress response in Toll-like receptor 2-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:16695-16700.
 31. Tran N, Koch A, Berkels R, Boehm O, Zacharowski PA, Baumgarten G, et al. Toll-like receptor 9 expression in murine and human adrenal glands and possible implications during inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:2773-2783.
 32. van den Akker EL, Nouwen JL, Melles DC, van Rossum EF, Koper JW, Uitterlinden AG, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage is associated with glucocorticoid receptor gene polymorphisms. *J Infect Dis* 2006; 194:814-818.

Δυσλειτουργία βλεννοκροσσώτου μηχανισμού

Ιωάννα Λούκου

Οι πνεύμονες είναι εξαιρετικά ανθεκτικοί στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων παρά το γεγονός ότι συνεχώς εκτίθενται σε παθογόνους μικροοργανισμούς, μικροσωματίδια και τοξικές χημικές ουσίες που βρίσκονται μέσα στον εισπνεόμενο ατμοσφαιρικό αέρα. Η ανθεκτικότητά τους οφείλεται στους δύο πολύ αποτελεσματικούς μη ειδικούς μηχανισμούς άμυνας που διαθέτουν οι αεροφόρες οδοί, το αντανακλαστικό του βήχα και το βλεννοκροσσώτο σύστημα.

Το κείμενο που ακολουθεί πραγματεύεται σε συντομία το βλεννοκροσσώτο σύστημα ως μέρος του αμυντικού συστήματος που όταν δυσλειτουργεί καθιστά ευάλωτους τους αεραγωγούς, τους εκθέτει στους λοιμογόνους παράγοντες που βρίθουν στο στοματοφάρυγγα και διευκολύνει την ανάπτυξη των αναπνευστικών λοιμώξεων.

ΤΟ ΒΛΕΝΝΟΚΡΟΣΣΩΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το βλεννοκροσσώτο σύστημα αποτελείται από τα κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα με τους κροσσούς που φέρουν στην πάνω τους επιφάνεια και τη βλέννη.

Ο μηχανισμός με τον οποίο το βλεννοκροσσώτο σύστημα επιτυγχάνει την απομάκρυνση των εισπνεόμενων μικροσωματιδίων από το αναπνευστικό σύστημα ονομάζεται βλεννοκροσσώτη κάθαρση (ΒΚΚ). Με τη ΒΚΚ επιτυγχάνεται η κατακράτηση και αποβολή μικροσωματιδίων σκόνης και τοξικών ουσιών, η ύγρανση του εισπνεόμενου ατμοσφαιρικού αέρα και η διατήρηση σταθερού pH.¹

Η βλέννη παράγεται από τα καλυκοειδή κύτταρα και τους υποβλεννογόνιους αδένες.²⁻⁴ Το μοντέλο της ύπαρξης δύο στρωμάτων βλέννης προτάθηκε κατ' αρχάς από τους Lucas και Douglas το 1934 και αργότερα έγινε ευρέως αποδεκτό. Σύμφωνα με αυτό, η βλέννη διατάσσεται στην επιφάνεια του αναπνευστικού επιθηλίου σε δύο

Τμήμα Κυστικής Ίνωσης, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Αλληλογραφία: Ιωάννα Λούκου, ioannaloukou@gmail.com

στρώματα. Ένα στρώμα βλέννης ελαττωμένης γλοιότητας που καταλαμβάνει το χώρο ανάμεσα στους κροσσούς (periciliary fluid layer) ή λεπτόρρευστη φάση (sol layer) και ένα στρώμα αυξημένης γλοιότητας που κινείται πάνω από την επιφάνεια των κροσών και ονομάζεται εξωτερικό στρώμα βλέννης (outer mucus layer) ή παχύρρευστη φάση (gel layer).⁴⁻⁶ Το πρώτο είναι λεπτόρρευστο και μέσα σε αυτό κινούνται οι κροσσοί. Επάνω του επικάθεται η παχύρρευστη φάση μέσα στην οποία παγιδεύονται τα εισπνεόμενα σωματίδια. Στους μεγάλους αεραγωγούς η φάση αυτή είναι συνεχής ενώ στους μικρότερους έχει μορφή κηλίδων που υπεγείρονται και προωθούνται με την κίνηση των κροσών. Οι κορυφές των κροσών που κινούνται μέσα στη λεπτόρρευστη φάση μετακινούν τμήματα της παχύρρευστης φάσης μαζί με τα σωματίδια που βρίσκονται μέσα σε αυτήν. Τα τμήματα αυτά της βλέννης προωθούνται στους μεγάλους αεραγωγούς και τελικά καταπίνονται προωθούμενα στον οισοφάγο.

Η φυσιολογική λειτουργία του μηχανισμού της ΒΚΚ εξαρτάται από την ακεραιότητα της δομής και τη λειτουργία των κροσών του αναπνευστικού επιθηλίου, την ποιότητα (ρεολογικές ιδιότητες) και την ποσότητα της βλέννης.^{1,7-9}

Πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την ομαλή λειτουργικότητα του αναπνευστικού επιθηλίου με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία της ΒΚΚ και διακρίνονται σε ενδογενείς και εξωγενείς.

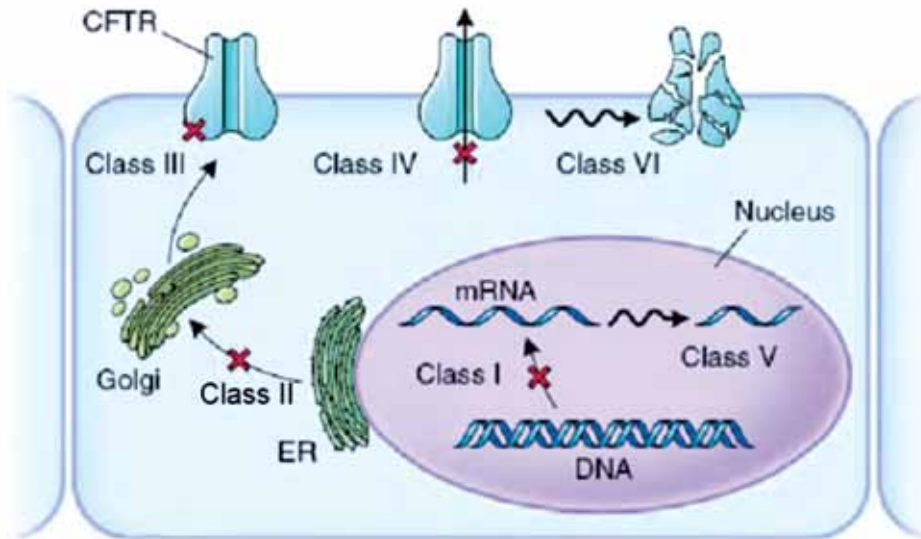
Στους ενδογενείς παράγοντες περιλαμβάνονται οι συγγενείς δομικές ανωμαλίες των κροσών, η ποσότητα και ποιότητα της βλέννης, η αφυδάτωση που μπορεί να είναι γενικευμένη ή τοπική (κυστική ίνωση, ΚΙ), το pH της βλέννης που φυσιολογικά είναι πάνω από 6,5 και η ύπαρξη φυσιολογικής ποσότητας πρωτεολυτικών ενζύμων και ανοσοσφαιρινών.

Στους εξωγενείς παράγοντες περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις, βακτηριακές ή ιογενείς, διάφορες τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος, όπως CO, CO₂, NO₂, SO₂, O₃, NH₃, το κάπνισμα, ενεργητικό και παθητικό, διάφορα φάρμακα, όπως τα αναισθητικά και η ακτινοβολία.

Η ΒΛΕΝΝΗ ΣΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Η ΚΙ οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη που είναι γνωστή ως «ρυθμιστής διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων» (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator - CFTR) και βρίσκεται στο πάνω (αυλικό) τμήμα της μεμβράνης των αναπνευστικών και εκκριτικών επιθηλιακών κυττάρων. Η CFTR λειτουργεί κυρίως ως cAMP - ρυθμιζόμενο κανάλι μεταφοράς ιόντων χλωρίου και η απουσία ή δυσλειτουργία της συνεπάγεται ελαττωμένη απέκκριση ιόντων χλωρίου και αυξημένη επαναρρόφηση ιόντων νατρίου, με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση του υγρού στον αυλό των αεραγωγών. Οι μεταλλάξεις της ΚΙ κατηγοριοποιούνται σε έξι ομάδες ανάλογα με τη βλάβη που προκαλούν στο CFTR γονίδιο και την περιοχή της πρωτεΐνης που επηρεάζουν (Εικόνα 1).¹⁰

Η υπόθεση του «ελαττωμένου όγκου» έχει προταθεί ως ερμηνεία, για μερικές τουλάχιστον από τις εκδηλώσεις της ΚΙ στους πνεύμονες. Σύμφωνα με αυτήν, η διαταραχή της έκκρισης και επαναρρόφησης ιόντων χλωρίου και νατρίου οδηγεί σε ισοτονική



ΕΙΚΟΝΑ 1: Μεταλλάξεις της ΚΙ κατηγοριοποιημένες σε έξι ομάδες (classes) ανάλογα με τη βλάβη που προκαλούν στο CFTR γονίδιο και την περιοχή της πρωτεΐνης που επηρεάζουν. Ομάδα Ι: αδυναμία σύνθεσης CFTR πρωτεΐνης· ομάδα ΙΙ: μη αποτελεσματική επεξεργασία της CFTR πρωτεΐνης· ομάδες ΙΙΙ και ΙV: διαταραχή της ρύθμισης και της αγωγιμότητας της CFTR πρωτεΐνης, αντίστοιχα· ομάδα V: ελαττωμένη σύνθεση της CFTR πρωτεΐνης· ομάδα VI: πρώιμη αποδόμηση της τοποθετημένης στην κυτταρική μεμβράνη CFTR πρωτεΐνης.¹⁰

ελάττωση της στιβάδας του περικροσσώτου επιφανειακού υγρού των αεραγωγών με συνέπεια τη δυσλειτουργία των κροσσών και τη μη αποτελεσματική ΒΚΚ. Σε καλλιέργειες επιθηλίου αεραγωγών με ΚΙ, παρατηρήθηκε μετά από 24 ώρες σημαντική ελάττωση του επιφανειακού υγρού σε σχέση με φυσιολογικά κύτταρα. Η διαταραχή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε προσκόλληση της βλέννης και εγκλωβισμό των βακτηρίων στην επιφάνεια των αεραγωγών, ευόδωση της χρόνιας λοίμωξης και φλεγμονής και τελικά στη δημιουργία βρογχεκτασίας.¹¹⁻¹³

Επιπλέον, η ΒΚΚ επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο από την παθολογική σύσταση της βλέννης. Η τελευταία, περιέχει μεγάλες ποσότητες προϊόντων αποδόμησης φλεγμονωδών και επιθηλιακών κυττάρων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται πολυμερισμένα τμήματα DNA και νηματοειδούς ακτίνης, βακτήρια, κυτταρικά συγκρίματα, ενώ και οι βλεννίνες (γλυκοπρωτεΐνες που αποτελούν το κύριο συστατικό της βλέννης) είναι ως επί το πλείστον παθολογικής σύστασης. Για την παθολογικής σύστασης βλέννη, που είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής των αεραγωγών, πιστεύεται ότι είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται ο όρος «φλέγμα» (phlegm).¹¹

Η ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΚΡΟΣΣΩΝ

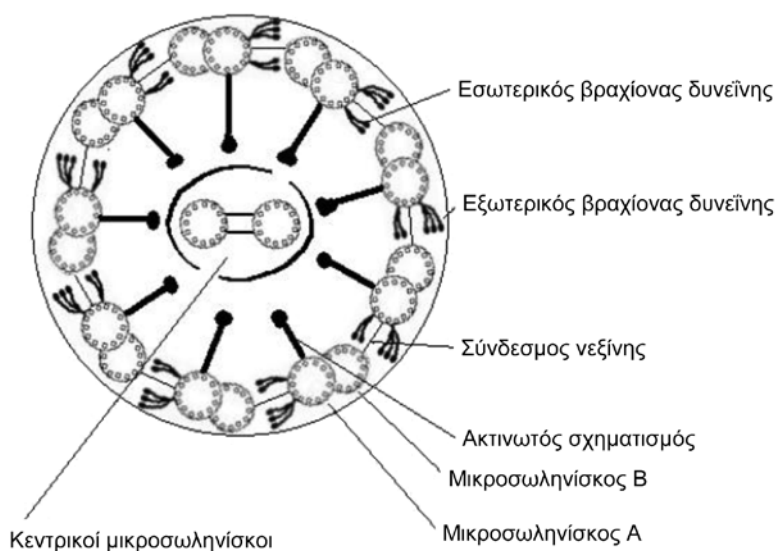
Οι κροσσοί αποτελούν βασικό στοιχείο του μηχανικού αμυντικού μηχανισμού του

αναπνευστικού συστήματος. Με συγχρονισμένες δονήσεις κατά κύματα προς την κατεύθυνση του εκπνεόμενου αέρα συμβάλλουν μαζί με τον βήχα στην απομάκρυνση των βρογχικών εκκρίσεων και σωματιδίων που τυχόν εισπνεύστηκαν. Κροσσωτό επιθήλιο καλύπτει τον αυλό του τραχειοβρογχικού δένδρου από τον λάρυγγα έως τα τελικά βρογχιόλια, και την ρινική κοιλότητα (εκτός από την πλέον πρόσθια μοίρα) με τους κόλπους. Κροσσοί απαντώνται επίσης στις σπερματικές οδούς, τις σάλπιγγες, την επιδιδυμίδα, τα σπερματοζωάρια και το επένδυμα των εγκεφαλικών κοιλιών. Τα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου ανανεώνονται συνεχώς κάθε 4-8 εβδομάδες.

Η δυσλειτουργία των κροσσών επηρεάζει την ΒΚΚ με συνέπεια την αδυναμία πλήρους απομάκρυνσης της υπερπαραγόμενης βλέννης και των επικαθήμενων μορίων και την πλημμελή προστασία έναντι των διαφόρων λοιμωδών παραγόντων.¹ Η δυσλειτουργία μπορεί να είναι πρωτοπαθής¹⁴ (πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών - ΠΔΚ) ή δευτεροπαθής.

ΔΟΜΗ ΚΡΟΣΣΩΝ

Τα κροσσωτά κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου φέρουν 200-300 κροσσούς στην επιφάνειά τους. Κάθε κροσσός αποτελείται από την ελεύθερη μοίρα, το στέλεχος ή *αξόνημα* και την ρίζα που είναι εμφυτευμένη στο κυτταρόπλασμα. Έχει μήκος 5-8 μm που γίνεται μικρότερο στους απώτερους αεραγωγούς και διάμετρο 0,2 μm . Το αξόνημα αποτελείται από 9 περιφερικά ζεύγη *μικροσωληνίσκων* (Α και Β) και ένα κεντρικό ζεύγος (Εικόνα 2). Ακτινωτοί σχηματισμοί συνδέουν τους περιφερικούς με τους κεντρικούς μικροσωληνίσκους, ενώ οι περιφερικοί συνδέονται μεταξύ τους με συνδέσμους νεξίνης. Στους περιφερικούς μικροσωληνίσκους Α υπάρχουν συνδεδεμένες πρωτεΐνες,



ΕΚΟΝΑ 2. Διάγραμμα φυσιολογικού κροσσού σε εγκάρσια τομή

οι *δυνεΐνες*, που σχηματίζουν τους *εσωτερικούς* και τους *εξωτερικούς* βραχίονες. Το αξόνημα στη βάση του συνδέεται με το βασικό σώμα που αποτελείται από 9 τριπλούς μικροσωληνίσκους, δύο από τους οποίους είναι συνέχεια των μικροσωληνίσκων του αξονήματος. Στην παρουσία ATP οι βραχίονες *δυνεΐνης* του μικροσωληνίσκου Α προσκολλώνται στον μικροσωληνίσκο Β του παρακείμενου ζεύγους και δημιουργούν μηχανισμό ολίσθησης ανάμεσα στα ζεύγη.⁹

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΚΡΟΣΣΩΝ

Οι ρινικοί και τραχειακοί κροσσοί δονούνται σε συχνότητα 10-15 Hz (600-900 κινήσεις/min). Κάθε δόνηση (παλμός) περιλαμβάνει την *αποτελεσματική* φάση και τη φάση *επαναφοράς*. Κατά την αποτελεσματική φάση ο κροσσός είναι εκτεταμένος και κινείται γρήγορα προς τα εμπρός ώστε η πάνω άκρη του, που είναι σε επαφή με το υπερκείμενο στρώμα παχύρρευστης βλέννας, να προωθεί τις εκκρίσεις προς τον στοματοφάρυγγα. Ακολουθεί η φάση της αντίστροφης κίνησης επαναφοράς που ο κροσσός κάμπτεται, κινείται προς τα πίσω και επανέρχεται στην αρχική του θέση διολισθαίνοντας μέσα σε στρώμα λεπτόρρευστου υγρού που βρίσκεται κάτω από αυτό του πυκνόρρευστου. Οι κινήσεις πολλών κροσσών μαζί είναι συγχρονισμένες και προκαλούν μια κυματοειδή σύσπαση με τελικό αποτέλεσμα την κάθαρση του αυλού του αεραγωγού. Σε φυσιολογικές συνθήκες οι κινήσεις των κροσσών προωθούν τη βλέννη με ταχύτητα 20-30 mm/min. Σε περίπτωση δυσλειτουργίας η μετακίνηση επιβραδύνεται.⁹

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑ ΤΩΝ ΚΡΟΣΣΩΝ

Η ΠΔΚ είναι γενετικά κληρονομούμενη νόσος με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα.¹⁵⁻¹⁷ Ο επιπολασμός κυμαίνεται από 1:2.200 μέχρι 1:40.000. Το ικανό εύρος των παρατηρούμενων ελλειμμάτων της μικροδομής των κροσσών είναι δηλωτικό του αντίστοιχου εύρους της γενετικής ετερογένειας αφού ο ειδικός τύπος της ιστολογικής βλάβης φαίνεται να είναι γενετικά καθορισμένος λόγω της σταθερότητας του ευρήματος μέσα σε συγκεκριμένες οικογένειες. Η επίπτωση της αναστροφής των σπλάχνων (σύνδρομο Kartagener) είναι τυχαία μέσα στις προσβεβλημένες οικογένειες.

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑ ΤΩΝ ΚΡΟΣΣΩΝ

Καθυστερημένη ΒΚΚ συχνά εμφανίζεται ως συνέπεια άλλης υποκείμενης νόσου του αναπνευστικού.^{18,19} Ειδικότερα παρατηρείται σε νοσήματα με πυώδεις εκκρίσεις, όπως βρογχεκτασίες, ΚΙ^{20,21} και ρινικολπίτιδα. Στη διάρκεια των ιογενών και των βακτηριακών λοιμώξεων μπορεί να μεταβάλλονται οι ρεολογικές ιδιότητες της βλέννας, ώστε να είναι περισσότερο ελαστική –συμβαίνει συνήθως στις ιώσεις– ή περισσότερο πυκνόρρευση –συμβαίνει συνήθως στις βακτηριακές. Παρομοίως, μπορεί να σημειώνονται λειτουργικές ή μορφολογικές μεταβολές στο κροσσώτο επιθήλιο, με τελική συνέπεια την ελλιπή ΒΚΚ.

Βλάβη στη λειτουργικότητα ή τη δομή των κροσσών μπορεί να προκληθεί και από τη δράση διαφόρων κυτταρικών προϊόντων, όπως της ελαστάσης και της πρωτεάσης, που απελευθερώνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα σε φλεγμονώδη νοσήματα των πνευμόνων.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑΣ ΤΩΝ ΚΡΟΣΣΩΝ

Όταν η ΒΚΚ είναι μειωμένη, η μετακίνηση της βλέννης των αναπνευστικών οδών καθυστερεί με επακόλουθη στάση των ενδοβρογχικών εκκρίσεων που αποτελούν υπόστρωμα για την ανάπτυξη συχνών τοπικών οξέων λοιμώξεων, αλλά και μη αναστρέψιμων χρόνιων φλεγμονωδών αλλοιώσεων στο αναπνευστικό σύστημα. Η έγκαιρη διάγνωση της διαταραχής της ΒΚΚ είναι σημαντική για την πρόληψη των απώτερων επιπλοκών.

Στη νεογνική περίοδο μπορεί να παρατηρηθεί ανεξήγητη ταχύπνοια, νεογνική πνευμονία χωρίς να υπάρχουν γνωστοί επιβαρυντικοί παράγοντες για συγγενείς ή επίκτητες λοιμώξεις, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, επίμονη ρινίτιδα, πλήρης αναστροφή σπλάγχνων με φυσιολογική ανατομία καρδιακών κοιλοτήτων ή πρόσθετες καρδιακές ανωμαλίες. Μια από τις πρώτες εκδηλώσεις της νόσου στην περίπτωση ΠΔΚ μπορεί να αποτελεί η υδροκεφαλία. Η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού βοηθά στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου.²²⁻²⁴

Στα βρέφη και τα παιδιά ενδείξεις για διερεύνηση πιθανής ΠΔΚ είναι η επίμονη ρινίτιδα, συχνά βλεννοπυώδης, η επιμένουσα πυώδης ωτίτιδα που συχνά συνοδεύεται από υποακουσία, το «άσθμα» που δεν ανταποκρίνεται στην αντιασθματική αγωγή, ο χρόνιος υγρός βήχας, οι βρογχεκτασίες ή οι ρινικοί πολύποδες.

Στους ενήλικους ενδείξεις για έλεγχο της ΠΔΚ αποτελεί η στειρότητα στους άνδρες και η υπογονιμότητα στις γυναίκες.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑΣ ΤΩΝ ΚΡΟΣΣΩΝ

Ο έλεγχος περιλαμβάνει την εκτίμηση της ΒΚΚ και τη μορφολογική εξέταση των κροσσών με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Υποψία ΠΔΚ πρέπει να τίθεται σε όλους τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή χρόνια λοίμωξη του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού, αφού πρώτα αποκλεισθούν άλλες αιτίες, όπως η ΚΙ και η ανοσοανεπάρκεια.

1. Δοκιμασία σακχαρίνης: Παρέχει αδρή εκτίμηση της ΒΚΚ και είναι η πλέον διαδεδομένη δοκιμασία διαλογής εκτός των ειδικών κέντρων. Τοποθετείται μικροταμπλέτα σακχαρίνης στο πρόσθιο άκρο της κάτω ρινικής κόγχης και υπολογίζεται ο χρόνος που απαιτείται μέχρι να αισθανθεί ο εξεταζόμενος γλυκιά γεύση.²⁵ Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ο ασθενής απαγορεύεται να τρώει, να πίνει, να φταρνίζεται, να εισπνέει έντονα και να βήχει. Είναι δύσκολο να εφαρμοσθεί σε παιδιά <12 ετών λόγω της περιορισμένης αξιοπιστίας τους.

2. Ραδιοϊσοτοπική μέθοδος: Ο ρυθμός κάθαρσης μετρείται με εισπνεόμενη ραδιενεργό αεροζόλη. Σε αυτή τη μέθοδο γίνεται εκτίμηση της ΒΚΚ με τη χρήση ραδιοσημασμένων μικροσωματιδίων και την καταγραφή της κατανομής τους με γ-κάμερα

μετρώντας την απόσταση και τα χρόνο μεταφοράς τους. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ουσίες χωρίς όμως να υπάρχει ικανός βαθμός τεκμηρίωσης της μεθόδου.

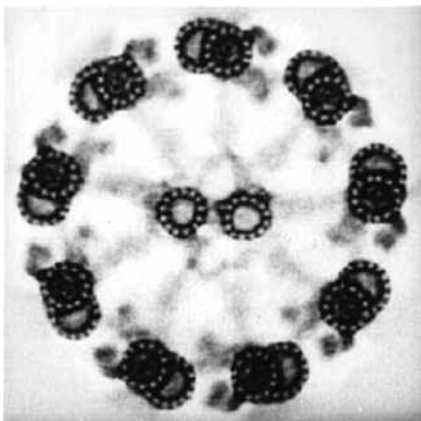
3. Εκτίμηση της λειτουργικότητας των κροσσών: Η φυσιολογική κροσσώτη ώση έχει συχνότητα 12-15 Hz/min. Επίχρισμα ρινικού βλεννογόνου που λαμβάνεται με συρμάτινο βουρτσάκι συνήθως από την κάτω ρινική κόγχη τοποθετείται σε ειδικό μέσο και μέσα σε 5-6 ώρες, εξετάζεται με μικροσκόπιο φωτός ειδικά εξοπλισμένο με φωτομετρική δίοδο. Το ηλεκτρικό σήμα δίνει μετρήσεις της συχνότητας δόνησης των κροσσών σε Hz. Παραλλαγή της φωτομετρικής μεθόδου αποτελεί η φωτοδίοδος (photodiode). Το εύρος των φυσιολογικών τιμών διαφέρει στις δύο μεθόδους. Γενικά, το δείγμα θεωρείται φυσιολογικό εάν η συχνότητα δόνησης των κροσσών υπερβαίνει τα 11 Hz (11 δονήσεις/sec).^{26,27}

Η μέθοδος της ψηφιακής καταγραφής με κάμερα υψηλών ταχυτήτων (Digital High Speed Video Imaging) επιτρέπει την εκτίμηση όχι μόνο της συχνότητας δόνησης των κροσσών, αλλά και του τρόπου δόνησής τους (beating pattern).²⁸ Η ψηφιακή κάμερα υψηλών ταχυτήτων καταγράφει εικόνες με ταχύτητα 500 frames/sec.

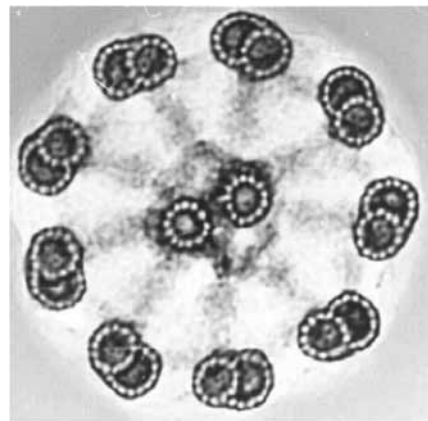
Η μελέτη του τρόπου δόνησης των κροσσών είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της ΠΔΚ αφού είναι δυνατό ασθενείς με ΠΔΚ να έχουν φυσιολογική συχνότητα δόνησης, αλλά παθολογικό μοντέλο δόνησης.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΩΝ ΚΡΟΣΣΩΝ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ

Ο ακριβής μορφολογικός έλεγχος των κροσσών γίνεται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Κατά την εξέταση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο λαμβάνονται τουλάχιστον 15 αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες σε κάθε ασθενή. Οι φωτογραφίες συγκρίνονται με τη φυσιολογική δομή των κροσσών, δηλαδή με τη διάταξη 9+2 των μικροσωληνίσκων, την παρουσία των βραχιόνων δυνεΐνης και των ακτινωτών σχηματισμών (Εικόνα 3).



ΕΙΚΟΝΑ 3. Φυσιολογική διάταξη 9+2.²⁹



ΕΙΚΟΝΑ 4. Πλήρης απουσία εσωτερικών και εξωτερικών βραχιόνων δυνεΐνης.²⁹

Δομικές αλλοιώσεις σε περισσότερους από 10% των εξεταζομένων κροσσών θεωρούνται παθολογικές.

Ο έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει ποικίλες ανωμαλίες στην κατασκευή των κροσσών όπως πλήρη απουσία τους, απουσία βραχιόνων δυνεϊνης (Εικόνα 3) ή σωληνίσκων, ανωμαλίες της διάταξης των σωληνίσκων, διαταραχές των ακτινωτών σχηματισμών ή των συνδέσμων νεξίνης.²⁸

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wanner A, Salathe M, O'Riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1868-1902.
2. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol* 2008; 70:459-486.
3. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006; 86:245-278.
4. Cone RA. Barrier properties of mucus. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61:75-85.
5. Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol* 2008; 1:183-197.
6. Wine JJ, Joo NS. Submucosal glands and airway defense. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:47-53.
7. Lai SK, Wang YY, Wirtz D, Hanes J. Micro- and macro-rheology of mucus. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61:86-100.
8. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J* 1999; 13:1177-1188.
9. Satir P, Sleight MA. The physiology of cilia and mucociliary interactions. *Annu Rev Physiol* 1990; 52:137-155.
10. Taussig L, Landau L (Eds). *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby. Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2008:846.
11. Rubin BK. Mucus, phlegm, and sputum in cystic fibrosis. *Respir Care* 2009; 54:726-732.
12. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363:2233-2247.
13. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell* 1998; 95:1005-1015.
14. Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol* 2006; 50: 571-573.
15. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34:1264-1276.
16. Brueckner M. Heterotaxia, congenital heart disease, and primary ciliary dyskinesia. *Circulation* 2007; 115:2793-2795.
17. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007; 92:1136-1140.
18. Rutland J, Morgan L, de Long R. Respiratory ciliary dysfunction. In: Taussig LM, Landau LI, LeSouef PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2008:979-987.
19. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. *Chest* 2009; 135:505-512.

20. McShane D, Davies JC, Wodehouse T, Bush A, Geddes D, Alton EW. Normal nasal mucociliary clearance in CF children: evidence against a CFTR-related defect. *Eur Respir J* 2004; 24:95-100.
21. Rubin BK. Mucus structure and properties in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8:4-7.
22. O'Callaghan C, Chilvers M, Hogg C, Bush A, Lucas J. Diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2007; 62:656-657.
23. O'Callaghan C, Chetcuti P, Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch Dis Child* 2010; 95:51-52.
24. Jain K, Padley SP, Goldstraw EJ, Kidd SJ, Hogg C, Biggart E, Bush A. Primary ciliary dyskinesia in the paediatric population: range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care. *Clin Radiol* 2007; 62:986-993.
25. Canciani M, Barlocco EG, Mastella G, de Santi MM, Gardi C, Lungarella G. The saccharin method for testing mucociliary function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5:210-214.
26. Rutland J, Cole PJ. Non-invasive sampling of nasal cilia for measurement of beat frequency and study of ultrastructure. *Lancet* 1980; 8194:564-565.
27. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J Clin Pathol* 1982; 35:357-359.
28. Sanderson MJ, Dirksen ER. Quantification of ciliary beat frequency and metachrony by high-speed digital video. *Methods Cell Biol* 1995; 47:289-297.
29. Pizzi S, Cazzato S, Bernardi F, Mantovani W, Cenacchi G. Clinico-pathological evaluation of ciliary dyskinesia: diagnostic role of electron microscopy. *Ultrastruct Pathol* 2003; 27:243-252.

Τα σύνδρομα εισρόφησης ως αίτιο αποικισμού του κατώτερου αναπνευστικού

Μάριος Μ. Παπαδόπουλος

Ο όρος εισρόφηση χρησιμοποιείται για να περιγράψει την οξεία ή χρόνια δίοδο τροφής, γαστρικού περιεχομένου ή σιέλου στους κατώτερους –πέραν της γλωττίδας– αεραγωγούς, που οδηγεί στην εμφάνιση οξέων ή υποτροπιάζοντων συμπτωμάτων. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν το χρόνιο ή υποτροπιάζοντα βήχα, σιγμό, συριγμό, τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, τα επεισόδια πνιγμών και την ανεπαρκή αύξηση.¹ Τα σύνδρομα εισρόφησης σχετίζονται αιτιολογικά με τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, τη χρόνια πυώδη βρογχίτιδα και τις βρογχεκτασίες, πέραν των άλλων, λόγω της διευκόλυνσης του αποικισμού του κατώτερου αναπνευστικού.²

Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί πολύ σημαντικά βήματα στην κατανόηση της φυσιολογίας της κατάποσης, των μηχανισμών που διέπουν την παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου, όπως και των προστατευτικών μηχανισμών του ανώτερου αναπνευστικού που αποτρέπουν την εισρόφηση. Ωστόσο, η διάγνωση της εισρόφησης και ειδικά η συσχέτισή της με τα αναπνευστικά συμπτώματα, παραμένει πρόκληση.

Οι εισροφές παρουσιάζονται συνήθως σποραδικά με διαλείποντα χαρακτήρα, και εκδηλώνονται με μη ειδικά συμπτώματα. Έτσι αποδυναμώνεται η διαγνωστική ευκρίνεια των πληροφοριών από το ιστορικό. Σε περίπτωση συννόσησης με άλλη παθολογική οντότητα που προβάλλει με συμπτώματα αντίστοιχα της νόσου εξ εισροφίσεων προκύπτει επιπλέον διαγνωστική δυσκολία, αφού το γνωστό υποκείμενο νόσημα μπορεί να δικαιολογήσει συνολικά την υπάρχουσα συμπτωματολογία.³ Παράδειγμα αποτελεί το παιδί με πνευμονοπάθεια της προωρότητας και τραχειομαλάκυνση που προβάλλει κλινικά με υποτροπιάζοντα βήχα, συριγμό και συνοδές ατελεκτασίες. Το ίδιο παιδί μπορεί ταυτόχρονα να εισροφά δυσχεραίνοντας την ερμηνεία των συμπτωμάτων και την αντιμετώπιση.⁴

Μικροεισροφήσεις σιέλου ή γαστρικού περιεχομένου κατά την κατάκλιση

Γ' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Μάριος Μ. Παπαδόπουλος, mtprapadopoulos@hotmail.com

παρατηρούνται και σε φυσιολογικά παιδιά.⁵ Φαίνεται να υπάρχει ένας ουδός πέραν του οποίου η εισρόφηση αποκτά κλινική σημασία.

Τέλος, δεν υπάρχει εργαστηριακή εξέταση που να θέτει με βεβαιότητα τη διάγνωση της πνευμονοπάθειας από εισρόφηση. Ως εκ τούτου, η διαγνωστική προσέγγιση παραμένει κατά κύριο λόγο κλινική και η εργαστηριακή διερεύνηση ενισχύει ή αποδυναμώνει την κλινική υποψία.¹

ΜΑΖΙΚΗ ΕΙΣΡΟΦΗΣΗ

Τα σύνδρομα εισρόφησης αποτελούν ουσιαστικά ένα φάσμα κλινικών οντοτήτων. Στο ένα άκρο του φάσματος είναι η μαζική εισρόφηση συνήθως γαστρικού περιεχομένου με εμφάνιση οξείας αναπνευστικής συμπτωματολογίας, ενώ στην άλλη πλευρά του φάσματος είναι η χρόνια υποτροπιάζουσα εισρόφηση.^{1,3}

Η διάγνωση της μαζικής εισρόφησης είναι συνήθως κλινική. Το ιστορικό είναι τις περισσότερες φορές χαρακτηριστικό καθώς αναφέρονται συγκεκριμένα γεγονότα, όπως εισρόφηση εμέτου κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθησίας ή προσπάθεια διασωλήνωσης. Η ακτινογραφία θώρακα είναι παθολογική παρουσιάζοντας την κατάληψη του πνευμονικού παρεγχύματος με εικόνα πυκνοατελεκτασίας. Η κλινική εικόνα είναι θορυβώδης, με βήχα, συριγμό, αναπνευστική δυσχέρεια, και ενδεχομένως πυρετό. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις εγκαθίσταται προοδευτικά πνευμονικό οίδημα και εικόνα οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Τα συμπτώματα οφείλονται κατά κύριο λόγο στις βλάβες που προκαλούνται από την είσοδο όξινου υλικού ($\text{pH} < 2,5$) και αφορούν τόσο στο βλεννογόνο όσο και τις κυψελίδες και το τριχοειδικό δίκτυο επάγοντας ταυτόχρονα ουδετεροφιλική φλεγμονή. Ο παράγοντας λοίμωξη στη μαζική εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου είναι δευτερεύων. Κάποια από τα παιδιά με ιστορικό μαζικής εισρόφησης θα εμφανίσουν δευτεροπαθή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Εξαρτάται και από τυχόν ιδιαιτερότητες του ξενιστή, όπως είναι η ανεπαρκής βλεννοκροσσωτή κάθαρση, διασωλήνωση, εντερική σίτιση, λήψη αντιόξινων σκευασμάτων.^{1,6,7}

Η αντιμετώπιση ξεκινά με την υποστήριξη των ζωτικών σημείων του ασθενούς και την προσπάθεια καθαρισμού των αεραγωγών. Είναι προφανές ότι η βρογχοσκόπηση έχει διαγνωστικό και θεραπευτικό ρόλο. Η προσθήκη επιφανειοδραστικού παράγοντα στο φυσιολογικό ορό κατά τη λήψη BAL φαίνεται να βελτιώνει την κλινική πορεία παιδιών με μαζική εισρόφηση.⁶⁻⁹ Η επιλογή των αντιβιοτικών εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την ηλικία του παιδιού, τυχόν προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών και συνυπάρχουσες νόσους.

ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ ΞΕΙΣΡΟΦΗΣΕΩΝ

Η εισρόφηση μικρού όγκου υλικού στους πνεύμονες παρατηρείται ενίοτε και σε υγιή παιδιά όταν συνυπάρχει επιπρόσθετος παράγοντας, όπως η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.³ Μπορεί να προκύψει από δυσλειτουργία του μηχανισμού κατάποσης, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) ή ανεπάρκεια των προστατευτικών μηχανισμών

να αποτρέψουν τη δίοδο σιέλου υπογλωττιδικά. Συχνά συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός μηχανισμοί στο ίδιο παιδί.

Οι υποτροπιάζουσες εισροφήσεις συνδέονται αιτιολογικά με την εγκατάσταση χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας και σε ορισμένες περιπτώσεις με την εξέλιξη σε βρογχεκτασίες.^{2,10,11} Οι καταστάσεις που προδιαθέτουν ένα παιδί σε υποτροπιάζουσα εισρόφηση έχουν σχέση με:¹

1. Ανατομικά προβλήματα (μικρογναθία, σχιστίες, τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, αγγειακός δακτύλιος)¹²
2. Λειτουργικές διαταραχές (αχαλασία, ΓΟΠ, όγκοι, σκληρόδερμα)
3. Μηχανικά αίτια (ρινογαστρικοί ή ενδοτραχειακοί καθετήρες, τραχειοστομία)
4. Νευρομυική ανωριμότητα ή νόσος (προωρότητα, αναισθησία, σπασμοί, εγκεφαλική παράλυση, παράλυση φωνητικών χορδών, μυϊκή δυστροφία).

Εισρόφηση από δυσλειτουργία του μηχανισμού κατάποσης

Η κατάποση είναι μία σύνθετη διαδικασία που για να επιτευχθεί απαιτείται η ακούσια και εκούσια συνεργασία, καθώς επίσης ο συγχρονισμός ανατομικών δομών, όπως η στοματική κοιλότητα, ο φάρυγγας, ο λάρυγγας και ο οισοφάγος. Η ωρίμανση του μηχανισμού κατάποσης μετά τη γέννηση και κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών της ζωής ακολουθεί παράλληλη πορεία με την ωρίμανση του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος γενικότερα. Οι διαταραχές κατάποσης παρατηρούνται συχνότερα στα παιδιά με νευρολογικά προβλήματα.^{1,13-15} Ωστόσο, δεν είναι σπάνιο να λανθάνει και σε υγιή παιδιά, ειδικά αν πρόκειται για μικρά βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα ή πάσχουν από οξεία βρογχολίτιδα.¹⁶

Εισρόφηση στα πλαίσια ΓΟΠ

Η συνύπαρξη της ΓΟΠ σε παιδιά με υποτροπιάζουσα αναπνευστική συμπτωματολογία είναι καλά τεκμηριωμένη. Ωστόσο, η αιτιολογική σύνδεση παρουσιάζει αδυναμίες και είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί.¹⁷⁻¹⁹ Μελέτες όπου σημειώθηκε ταυτόχρονη καταγραφή του pH σε τραχεία και οισοφάγο επιβεβαιώνουν την παρουσία γαστρικού περιεχομένου στους αεραγωγούς υπογλωττιδικά.^{20,21} Διαπιστώθηκε επίσης ότι η ΓΟΠ απουσία διαταραχών στην κατάποση ήταν λιγότερο πιθανό να προκαλέσει λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού.²¹ Τέλος, ο χρόνιος ερεθισμός του λάρυγγα από το όξινο γαστρικό περιεχόμενο επηρεάζει την ευαισθησία του αντανakλαστικού προστατευτικού μηχανισμού αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο εισρόφησης κατά τη διάρκεια της κατάποσης αλλά και στα πλαίσια ΓΟΠ.²²

Εισρόφηση σιέλου

Υπάρχει δυσκολία στη διάγνωση της υποτροπιάζουσας εισρόφησης σιέλου και πολλές φορές επιτυγχάνεται με σημαντική καθυστέρηση, όταν υπάρχουν ήδη βλάβες στον πνεύμονα. Τα παιδιά με νευρολογικά νοσήματα εισροφούν συχνά σίελο. Η εισρόφηση

φαίνεται ότι οφείλεται σε ανωριμότητα των μηχανισμών κατάποσης και δυσλειτουργία του αντανakλαστικού του λάρυγγα, δεν οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή σιέλου.

Η υποψία για υποτροπιάζουσα εισρόφηση σιέλου είναι υψηλή σε παιδιά με αυξημένη σιελόρροια, πνιγμονές από τις εκκρίσεις, σημαντικά νευρολογικά προβλήματα, σχιστίες, συγγενείς ανωμαλίες της μέσης γραμμής, σύνδρομα CHARGE, Moebius και θα πρέπει η διερεύνηση για επιβεβαίωση να γίνεται νωρίς.^{1,3,12}

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Οι μηχανισμοί που ερμηνεύουν τον αποικισμό του κατώτερου αναπνευστικού με μικροοργανισμούς στα πλαίσια υποκείμενης χρόνιας νόσου εξ εισροφίσεων ποικίλουν. Εξαρτώνται από την προέλευση του εισροφηθέντος (τροφή, γαστρικό περιεχόμενο ή/και σιέλος), την οξεία ή υποτροπιάζουσα εισρόφηση, και τα χαρακτηριστικά του υλικού (όξινο ή μη όξινο).

Η εγκατάσταση μικροοργανισμών στο κατώτερο αναπνευστικό γίνεται άμεσα μετά από εισρόφηση τροφής ή/και σιέλου, οπότε μικρόβια του ρινοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας μεταφέρονται στους αεραγωγούς του κατώτερου αναπνευστικού. Η χρήση αντιόξινων σκευασμάτων μεταβάλλει το pH του στομάχου ευνοώντας τον αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου με μικρόβια. Στην περίπτωση αυτή μεταφέρονται μικρόβια μετά από εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου.^{1,3}

Οι μικροοργανισμοί που βρίσκονται στους βρόγχους επάγουν τοπικά ενδοβρογχική φλεγμονή, συνήθως χωρίς ηχηρή συμπτωματολογία, προσελκύνοντας ουδερόφιλα στο βρογχικό επιθήλιο και αυξάνοντας την έκφραση μεσολαβητών φλεγμονής, όπως η IL-8.^{23,24}

Σε επόμενο επίπεδο η υποτροπιάζουσα εισρόφηση (οποιασδήποτε προέλευσης) με τη χρονίζουσα φλεγμονή που τη συνοδεύει, προκαλεί μεταβολές των εκκριτικών κυττάρων του επιθηλίου (αριθμός, τύπος, χαρακτηριστικά παραγόμενης βλέννης). Η αύξηση της ποσότητας και του ιξώδους της βλέννης οφείλεται σε αλλαγή στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Οι αυξημένες και πιο παχύρρευστες εκκρίσεις επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της βλεννοκροσσικής κάθαρσης. Η λειτουργία των κροσσών επηρεάζεται άμεσα και από το χημικό ερεθισμό που προκαλεί το εισροφώμενο υλικό, αλλά και τις μικροατελεκτασίες που μπορεί να τη συνοδεύουν.^{1,3,22,23}

Η χρόνια φλεγμονή που αναπτύσσεται στα πλαίσια της υποτροπιάζουσας εισρόφησης (κυρίως γαστρικού υλικού) οδηγεί μεταξύ άλλων σε δευτεροπαθή μαλάκυνση του τοιχώματος της τραχείας ή/και των βρόγχων. Η μαλάκυνση προδιαθέτει σε κατακράτηση των εκκρίσεων και ενίοτε ατελεκτασία, επάγοντας περαιτέρω τη φλεγμονή και κατ'επέκταση τον αποικισμό του κατώτερου αναπνευστικού και τη χρόνια ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη.^{1,25}

Οι υποτροπιάζουσες εισροφίσεις προκαλούν φαύλο κύκλο, όπου η χρόνια φλεγμονή επάγει τη λοίμωξη και αντίστροφα, επηρεάζοντας δυσμενώς τους αμυντικούς μηχανισμούς του αναπνευστικού και συντηρώντας την παραμονή των μικροοργανισμών στο βρογχικό επιθήλιο.^{2,3,26} Η χρόνια φλεγμονή – λοίμωξη οδηγεί στην εγκατάσταση χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας. Η αιτιολογική σύνδεση των εισροφίσεων με τη χρόνια πυώδη βρογχίτιδα και τις βρογχεκτασίες ενισχύεται από την ανεύρεση των ίδιων μικροβίων (μη

τυποποιήσιμα στελέχη αιμοφίλου γρίππης, καταρροϊκή μοραξέλα, πνευμονιόκκοκκος) στο ρινοφάρυγγα και στο κατώτερο αναπνευστικό παιδιών με βρογχεκτασίες.²⁷ Οι μικροοργανισμοί αυτοί κάτω από σταθερές συνθήκες πολλαπλασιάζονται με αργό ρυθμό, κυρίως ενδοβρογχικά, παράγοντας βιοφίλτρα με υλικά που χρησιμοποιούν από τα πολυμορφοπύρρηνα. Ο πολλαπλασιασμός στις εξάρσεις γίνεται με ταχύτερους ρυθμούς και η λοίμωξη επεκτείνεται στην αναπνευστική ζώνη όπου αναπτύσσεται κυψελιδική βλάβη και πνευμονία.²⁸

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Οι εκδηλώσεις από το αναπνευστικό στα πλαίσια της χρόνιας υποτροπιάζουσας εισρόφησης εξαρτώνται από την ηλικία του παιδιού, τα χαρακτηριστικά και την ποσότητα του υλικού που εισροφάται (υγρά, κρέμες, σίελος, γαστρικό υγρό) και το νευρολογικό υπόστρωμα του ασθενούς.^{1,3,29} Η ύπαρξη υποτροπιάζουσας ή επίμονης συμπτωματολογίας από το κατώτερο αναπνευστικό σε παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα αυξάνει τις πιθανότητες νόσου εξ εισροφίσεων. Οι εισροφίσεις άλλωστε, αποτελούν πιθανό αίτιο επίμονων αναπνευστικών νοσημάτων και κυρίως υποτροπιαζουσών λοιμώξεων σε υγιή βρέφη που έχουν επάρκεια των αμυντικών τους μηχανισμών. Στην ηλικία αυτή παραμένουν αυξημένες πιθανότητες ύπαρξης υποκείμενων συγγενών ανωμαλιών, όπως τραχειοοισοφαγικού συριγγίου, σχιστίας στο λάρυγγα ή ανωριμότητας του μηχανισμού κατάποσης.³

Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα των παιδιών με υποτροπιάζουσα εισρόφηση είναι ο χρόνιος ή συχνά υποτροπιάζων υγρός βήχας. Ενίοτε είναι ξηρός στα πλαίσια χημικού ερεθισμού του βλεννογόνου ή λόγω της ενεργοποίησης των αντανεκλαστικών μηχανισμών. Ο βήχας απουσιάζει μερικές φορές στα παιδιά κάτω του έτους, όπως και στα παιδιά με νευρολογικά νοσήματα (σιωπηλή εισρόφηση λόγω κατάργησης του αντανεκλαστικού του βήχα). Συχνά απαντώμενα συμπτώματα στα παιδιά με υποτροπιάζουσες εισροφίσεις εκτός του βήχα, είναι η θορυβώδης αναπνοή («βράσιμο στο στήθος», σιγμός, συριγμός), τα επεισόδια πνιγμονής και η άπνοια στα βρέφη (επεισόδια αποκορεσμών με κυάνωση). Πιθανολογείται να υπάρχει σχέση της ΓΟΠ με τη χρόνια ρινική συμπτωματολογία και τη χρόνια ωτίτιδα με υγρό.^{1,3,29-31}

Δυσμορφικά χαρακτηριστικά (μικρογναθία) και ανατομικές ανωμαλίες (σχιστίες) θα πρέπει να αναζητούνται με προσοχή.

Πάντοτε είναι απαραίτητη η παρακολούθηση του παιδιού κατά τη διάρκεια της σίτισης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διερεύνηση του παιδιού με αποικισμό του κατώτερου αναπνευστικού με αιμοφίλο, μοραξέλα, ή πνευμονιόκκοκκο ταυτίζεται με τη διαγνωστική προσέγγιση της χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας. Η αιτιολογική σύνδεσή της με τη χρόνια υποτροπιάζουσα εισρόφηση έχει τεκμηριωθεί. Η δυσκολία έγκειται στην αιτιολογική σύνδεση της χρόνιας αναπνευστικής λοίμωξης με την υποτροπιάζουσα εισρόφηση στο συγκεκριμένο παιδί.^{2,26,28}

Ο έλεγχος και η παρακολούθηση της ενδοβρογχικής λοίμωξης στα πλαίσια του αποικισμού του κατώτερου αναπνευστικού με μικρόβια γίνεται μέσω καλλιέργειας πτυέλων. Αν δεν υπάρχει δυνατότητα λήψης δείγματος με αυθόρμητο βήχα μπορεί να είναι με στυλεό (μετά έντονη αναπνευστική φυσικοθεραπεία), προκλητά (μετά εισπνοή υπέρτονου διαλύματος), ή με καλλιέργεια βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) στα πλαίσια ινοβρογχοσκόπησης. Επόμενο βήμα αποτελεί η επιβεβαίωση των εισροφίσεων που αποτελεί ακόμα διαγνωστική πρόκληση.^{2,26,32}

Εφόσον υπάρχει χρόνια βρογχίτιδα και υποψία υποτροπιάζουσας εισρόφησης είναι απαραίτητος ο απεικονιστικός έλεγχος με ακτινογραφία και αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας. Έχει θέση τόσο για την αξιολόγηση της έκτασης και βαρύτητας των βλαβών όσο και την παρακολούθηση της πορείας του ασθενούς. Συνήθη ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακα αποτελούν η πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, η υπερδιάταση, οι υποτμηματικές ή τμηματικές διηθήσεις και ατελεκτασίες. Χαρακτηριστική αλλά όχι παθογνωμονική των εισροφίσεων είναι η εντόπιση των αλλοιώσεων στα βασικά και άνω τμήματα των κάτω λοβών και τα οπίσθια των άνω. Η αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη σταδιοποίηση της χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας, αν δηλαδή υπάρχουν ευρήματα ή όχι, και αν πρόκειται για βλάβες σε προβρογχεκτατικό στάδιο ή εγκατεστημένες βρογχεκτασίες.^{1,2,32}

Δυσλειτουργία μηχανισμού κατάποσης

Η ακτινοσκοπική καταγραφή της κατάποσης (*videofluoroscopy*) ελέγχει αξιόπιστα τη στοματική, φαρυγγική και οισοφαγική φάση της κατάποσης. Παρακολουθεί το βλωμό από το σχηματισμό του ως το πέρασμα στο φάρυγγα και στον οισοφάγο. Ελέγχει την παραμονή εκκρίσεων και τροφής υπεργλωττιδικά μετά την κατάποση, τη διείσδυση υλικού στο λάρυγγα με αντανακλαστικό ή χωρίς βήχα, και την εισρόφηση υπογλωττιδικά στην τραχεία, όπως και την πρώιμη αναγωγή τροφής που έχει καταποθεί.³³ Αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο που συμπληρώνει την κλινική αξιολόγηση του ασθενούς. Το αρνητικό αποτέλεσμα της εξέτασης δε διασφαλίζει γιατί οι εισροφίσεις μπορεί να λαμβάνουν χώρα επεισοδιακά. Οι περιορισμοί της μεθόδου αφορούν στις πτωχές πληροφορίες που δίνει για την ανατομία της περιοχής, τις διαφορές στην ερμηνεία του αποτελέσματος μεταξύ διαφορετικών ειδικών, και την ακτινοβόληση του παιδιού.^{3,34}

Η άμεση επισκόπηση της περιοχής με ρινοφαρυγγοσκόπιο κατά την κατάποση είναι επεμβατική μέθοδος αλλά υπερτερεί του ακτινοσκοπικού ελέγχου από πλευράς ακτινοβολίας. Δίνει σημαντικές πληροφορίες για την ανατομία της περιοχής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην αξιολόγηση παιδιών που δεν σιτίζονται από το στόμα. Εξετάζει την επάρκεια των προστατευτικών μηχανισμών έναντι της εισρόφησης. Παρακολουθεί και ελέγχει τη στοματική και φαρυγγική φάση της κατάποσης, αλλά δε δίνει πληροφορίες για τα γεγονότα που ακολουθούν τη σύσπαση του φάρυγγα.³⁵⁻³⁷

Οι δύο περιγραφείσες μέθοδοι δίνουν διαφορετικές πληροφορίες και πολλές φορές απαιτείται να γίνει έλεγχος συνδυαστικά, δηλαδή ακτινοσκοπικά και ενδοσκοπικά.

Η αξιολόγηση των μακροφάγων στο BAL που είναι θετικά στη χρώση Oil-O-Red παρουσιάζει πολλά προβλήματα. Στις μελέτες υπάρχει συνήθως αναφορά στο δείκτη κυψελιδικών λιποκυττάρων (Lipid-laden alveolar macrophages index, LLMI). Για τον υπολογισμό του δείκτη αξιολογείται η ποσότητα του φαγοκυτταρωμένου λίπους σε 100 μακροφάγα βαθμολογώντας κάθε φορά από το 1 έως το 4. Ο βαθμός 1 αντιστοιχεί στην κατάληψη από λίπος του $\frac{1}{4}$ του κυττάρου, το 2 στην κατάληψη του $\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$, το 3 στο ποσοστό αδιαφάνειας από $\frac{1}{2} - \frac{3}{4}$, και τέλος, το 4 στην πλήρη κατάληψη του μακροφάγου. Με τον υπολογισμό αυτό η τιμή του δείκτη κυμαίνεται από 0-400.²⁴ Υπάρχει μεγάλο εύρος στις τιμές που θεωρούνται ότι υποδηλώνουν νόσο εξ εισροφίσεων μεταξύ των διαφόρων μελετών στη βιβλιογραφία. Τα όρια για τον δείκτη κυμαίνονται από 67- 200 στις εργασίες από διαφορετικά κέντρα, πολλές φορές όμως υπάρχει επικάλυψη τιμών μεταξύ ασθενών και υγιών, δυσχεραίνοντας την εφαρμογή του στην πράξη.^{38,39} Εξάλλου η ανεύρεση μακροφάγων πλήρων λίπους δεν παρατηρείται μόνο στις εισροφίσεις, αλλά και σε παιδιά με χρόνια πυώδη βρογχίτιδα και κυρίως στην κυστική ίνωση, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, εισρόφηση λίπους και λιπώδη εμβολή. Μικροεισροφίσεις έχει δείχθει ότι γίνονται και σε παιδιά με λαρυγγομαλάκυνση.^{1,39-41} Άλλος περιορισμός για τη χρησιμοποίηση του δείκτη για την αξιολόγηση παιδιών με εισροφίσεις στα πλαίσια διαταραχής κατάποσης είναι πως το θετικό αποτέλεσμα ενισχύει την ύπαρξη εισροφίσεων χωρίς να προσδιορίζει την προέλευση του υλικού. Θα μπορούσε η εισρόφηση να οφείλεται σε είσοδο τροφής από διαταραχή του καταποτικού μηχανισμού, αλλά δεν αποκλείει τη συνύπαρξη ΓΟΠ.³

Εισρόφηση λόγω παλινδρόμησης

Η ευρύτατα χρησιμοποιούμενη *24ωρη καταγραφή του pH* του στομάχου και οισοφάγου για τη διάγνωση της ΓΟΠ έχει περιορισμούς που μειώνουν την ευαισθησία της μεθόδου. Δεν καταγράφει τα μη όξινα παλινδρομικά κύματα, ενώ παρουσιάζει αδυναμία στη διάγνωση πτώσεων του pH όταν συμβαίνουν κοντά σε προηγούμενη παλινδρόμηση και πριν το pH του οισοφάγου επιστρέψει στο φυσιολογικό.

Η μέθοδος της *πολυκάναλης ενδοαυλικής εμπεδησιομετρίας με ταυτόχρονη pHμετρία* καταγράφει τη διέλευση όξινου, μη όξινου υγρού, όπως και αέριου υλικού και προς τις δύο διευθύνσεις.⁴²⁻⁴⁴ Η ταυτόχρονη μέτρηση του pH επιτρέπει τον χαρακτηρισμό του κύματος που καταγράφηκε στην εμπεδησιομετρία ως όξινου ή μη. Η εφαρμογή της μεθόδου έδειξε ότι στη βρεφική ηλικία η μη όξινη παλινδρόμηση είναι συχνή. Η εισρόφηση μη όξινου υλικού υπογλωττιδικά προκαλεί επίσης αναπνευστικά προβλήματα.^{45,46} Εξετάζοντας τη συσχέτιση της παλινδρόμησης και των επίμονων αναπνευστικών συμπτωμάτων σε ομάδα βρεφών με συχνές αναγωγές οι Kawamura και συν. αναφέρουν ότι το 85,7% των επεισοδίων που καταγράφηκαν από την εμπεδησιομετρία σχετιζόνταν με ανωμαλίες στην καταγραφή στη μελέτη ύπνου και 73% αυτών έφταναν στον υποφάρυγγα. Το πλεονέκτημα της καταγραφής κυμάτων που φτάνουν στον υποφάρυγγα είναι σημαντικό γιατί είναι αυξημένη η πιθανότητα συνοδού εισρόφησης. Μόνο το 11,8% των επεισοδίων που καταγράφηκαν αφορούσε όξινο υλικό.⁴⁷ Ο σημαντικότερος περιορισμός της

μεθόδου αφορά στην έλλειψη φυσιολογικών τιμών για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Η βρογχοσκόπηση, και ο προσδιορισμός των μακροφάγων πλήρους λίπους στο BAL παρουσιάζουν ακόμα περισσότερα προβλήματα στην αιτιολογική τους συσχέτιση με την παλινδρόμηση σε σχέση με τους προαναφερθέντες περιορισμούς στην περίπτωση της χρόνιας εισρόφησης από διαταραχή στο μηχανισμό κατάποσης.^{48,49} Οι Moran και συν. εξέτασαν διασωληνωμένα νεογνά σε μηχανικό αερισμό με εντερική σίτιση με διαλύματα που περιείχαν λακτόζη. Παρατήρησαν με τη χρησιμοποίηση μεθόδου ανεύρεσης λακτόζης στην τραχεία ότι τα νεογνά που ήταν θετικά για λακτόζη στην τραχεία είχαν σαφώς αυξημένα λιποκύτταρα στο BAL.⁵¹ Η ταυτόχρονη χρήση πολυκάναλης ενδοαυλικής εμπεδισιομετρίας – ρΗμετρίας και προσδιορισμού του LLMI ίσως ήταν χρήσιμη για την κατάδειξη αιτιολογικής συσχέτισης της ΓΟΠ με τη χρόνια εισρόφηση στους πνεύμονες.

Ο προσδιορισμός της *πεψίνης* (πρωτεάσης που παράγεται από το πεψινογόνο σε όξινο περιβάλλον) στο BAL αποτελεί αξιόπιστο δείκτη εισρόφησης γαστρικού περιεχομένου γιατί δεν παράγεται από τα κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος.⁵²⁻⁵⁵ Οι περιορισμοί αφορούν την περιορισμένη χρήση της μεθόδου. Επιπλέον δείκτης εισρόφησης υλικού είναι η αναζήτηση και ανεύρεση χολικών οξέων (μη όξινη παλινδρόμηση) στο BAL και συνδυάζεται με αυξημένη έκφραση του αυξητικού παράγοντα TGFβ-1 και αυξημένο πολλαπλασιασμό ινοβλαστών (κίνδυνος πνευμονικής ίνωσης).⁵²

Το *σπινθηρογράφημα με κolloειδές διάλυμα ραδιενεργού θειϊκού Tc (milk scan)* που έχει προστεθεί σε γεύμα γάλακτος αναζητά τη δραστηριότητα του υλικού στον πνεύμονα μετά το γεύμα. Οι περιορισμοί αφορούν τη χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου να καταδείξει την εισρόφηση, όπως και την αδυναμία να διαφοροδιαγνώσει αν πρόκειται για άμεση εισρόφηση γάλακτος κατά την κατάποση ή εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου.^{56,57} Μελέτη σε παιδιά με ταυτόχρονη ρΗμετρία και σπινθηρογράφημα (milk scan) έδειξε ότι σε αξιοσημείωτο ποσοστό το θετικό σπινθηρογράφημα συνοδευόταν από φυσιολογική ρΗμετρία, υπογραμμίζοντας τους περιορισμούς της μεθόδου.⁵⁸

Το *οισοφαγογράφημα με την κατάποση βαρίου* έχει θέση στην κατάδειξη ανατομικών ανωμαλιών όπως συρίγγιο ή αγγειακό δακτύλιο και δίνει πληροφορίες για την κινητικότητα του οισοφάγου. Η χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου για τη διερεύνηση των υποτροπιάζουσων εισροφήσεων εξηγείται από τον διαλείποντα χαρακτήρα με τον οποίο λαμβάνουν χώρα τα επεισόδια.^{56,57}

Υποτροπιάζουσα εισρόφηση σιέλου

Η υποτροπιάζουσα εισρόφηση σιέλου υπογλωττιδικά θα πρέπει να διερευνάται στα παιδιά που θεωρείται ότι η χρόνια ενδοβρογχική τους λοίμωξη οφείλεται σε νόσο εξ εισροφήσεων και δεν ανταποκρίνονται στη διακοπή της σίτισης από του στόματος ή στην αντιπαλινδρομική αγωγή. Η ύπαρξη σιελόρροιας, πνιγμονής από τις εκκρίσεις, νευρολογικών προβλημάτων, λαρυγγοτραχειοοισοφαγικών σχιστιών, παράλυσης φωνητικών χορδών, συγγενούς απόφραξης ανώτερου αναπνευστικού, συνδρόμων όπως το CHARGE, Moebius αυξάνει τις πιθανότητες ύπαρξης υποτροπιάζουσας εισρόφησης στοματικών εκκρίσεων.^{1,3}

Μέθοδος εκλογής θεωρείται το σπινθηρογράφημα σιέλου με τοποθέτηση ραδιενεργού υλικού στη στοματική κοιλότητα, ωστόσο η ευαισθησία της ποικίλει στις διάφορες μελέτες.⁵⁹ Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ιδιαίτερα υποβοηθητική η ενδοσκοπική αξιολόγηση της κατάποσης των εκκρίσεων με ταυτόχρονη εκτίμηση της αισθητικότητας του λάρυγγα με την εφαρμογή σταδιακά αυξανόμενων ριπών αέρα στις αρυταινοεπιγλωττιδικές πτυχές έως την έκλυση του αντανάκλαστικού του λάρυγγα. Η λίμναση των εκκρίσεων στην υπεργλωττιδική περιοχή και ειδικά όταν συνοδεύεται από υψηλό ουδό έκλυσης του αντανάκλαστικού επιτρέπει την ισχυρή πιθανολόγηση εισρόφησης τροφής και σιέλου κατά τη διάρκεια της σίτισης.^{60,61}

Σε παιδιά με τραχειοστομία, ως εναλλακτική μέθοδος ελέγχου για χρόνια υποτροπιάζουσα εισρόφηση χρησιμοποιείται η τοποθέτηση αδρανούς χρωστικής στη στοματική κοιλότητα και η αναρρόφηση των εκκρίσεων από την τραχειοστομία σε δεύτερο χρόνο. Λόγω των ιδιοτεροτήτων αυτής της πληθυσμιακής ομάδας είναι δύσκολη η συνδεση των υποτροπιάζουσών αναπνευστικών λοιμώξεων αποκλειστικά με τις εισροφές, αφού ταυτόχρονα εμπλέκονται και πολλοί άλλοι παράγοντες.⁶²

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Η αντιμετώπιση παιδιών με υποτροπιάζουσες εισροφές στοχεύει στη βελτίωση των συνθηκών της σίτισης από το στόμα με εξασφάλιση ενυδάτωσης και πρόσληψης των απαραίτητων θερμίδων, και φυσικά τη μείωση των εισροφών, ώστε να προληφθούν οι μόνιμες βλάβες.^{1,3}

Η διαταραχή του μηχανισμού κατάποσης είναι σύνθετο πρόβλημα που απαιτεί αντιμετώπιση από έμπειρη ομάδα παιδοπνευμονολόγου, παιδίατρου, γαστρεντερολόγου, ωτορινολαρυγγολόγου, λογοθεραπευτή, πιθανόν παιδοχειρουργού, και ειδικευμένων νοσηλευτών. Η εκπαίδευση και οι αλλαγές των συνθηκών σίτισης (θέση, πυκνότητα τροφής) έχουν σε πολλές περιπτώσεις ικανοποιητικά αποτελέσματα.⁶³

Η διενέργεια γαστροστομίας ή δωδεκαδακτυλοστομίας και η σίτιση μέσω καθετήρα εφαρμόζεται στις περιπτώσεις που οι στερεές τροφές και τα υγρά από το στόμα ανεπαρκούν να καλύψουν τις ανάγκες. Ενδύκνεται επίσης στις περιπτώσεις όπου οι παρεμβάσεις στις συνθήκες σίτισης δεν βελτιώνουν την υποτροπιάζουσα αναπνευστική συμπτωματολογία. Στα παιδιά με υποκείμενο νευρολογικό νόσημα και νόσο εξ εισροφών ή συμπτωματική παλινδρομική νόσο είναι απαραίτητο να γίνεται, ταυτόχρονα με την έναρξη σίτισης μέσω στομίας, επέμβαση για την αντιμετώπιση ΓΟΠ.^{64,65} Η κρικοφαρυγγική μυοτομή πρέπει να αποφασίζεται πρώιμα στα περιστατικά εισροφών λόγω κρικοφαρυγγικής αχαλασίας.⁶⁶

Η αντιμετώπιση της χρόνιας ενδοβρογχικής φλεγμονής στα παιδιά με ΓΟΠ παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα.⁵⁴ Στις ήπιες περιπτώσεις η χρήση πηκτικών παραγόντων στις τροφές και η χορήγηση περισσότερο στερεών τροφών μειώνει τη συχνότητα και το ύψος των μη όξινων παλινδρομικών κυμάτων. Οι ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων και οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων είναι αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση της οισοφαγίτιδας, αλλά κρίνονται ανεπαρκή για τη μείωση των υποτροπιάζουσών

εισροφήσεων και κατ' επέκταση της πρόκλησης χρόνιας φλεγμονής στο αναπνευστικό. Η αποτυχία αυτή είναι αναμενόμενη επειδή σημαντικό ποσοστό παλινδρομικών κυμάτων στα παιδιά είναι μη όξινο αλλά προκαλεί πνευμονική βλάβη.^{1,3,67,68}

Η χειρουργική αντιμετώπιση μέσω αναδίπλωσης του θόλου του στομάχου γύρω από τον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα (fundoplication κατά Nissen) έχει απόλυτη ένδειξη στα παιδιά με σοβαρή ή επίμονη αναπνευστική συμπτωματολογία (υποτροπιάζουσα πνευμονία) και ΓΟΠ.⁶⁵ Σε σημαντικό ποσοστό παιδιών παρατηρείται ύφεση της αναπνευστικής συμπτωματολογίας (48-92%). Δυστυχώς, τα ποσοστά αποτυχίας ή υποτροπής είναι υψηλότερα στα παιδιά με υποκείμενη νευρολογική νόσο (έως 27%), ομάδα που έχει ούτως ή άλλως και τα σημαντικότερα προβλήματα από το αναπνευστικό λόγω ΓΟΠ. Επιπλοκή που παρατηρείται μετεγχειρητικά αποτελεί η συσσώρευση εκκρίσεων στον οισοφάγο και η εισρόφησή τους στον πνεύμονα, ιδιαίτερα όταν υπάρχει συνοδός διαταραχή στην κινητικότητα του στομάχου. Όταν διαπιστώνεται καθυστερημένη κένωση του στομάχου είναι απαραίτητη η διενέργεια πυλωρομυοτομής.^{69,70}

Η επίμονη ή υποτροπιάζουσα αναπνευστική συμπτωματολογία στα πλαίσια εισρόφησης σιέλου αντιμετωπίστηκε σε παιδιά με νευρολογικά νοσήματα με τη χορήγηση αντιχολινεργικών σκευασμάτων από το στόμα. Οι περιορισμοί αφορούν στη βραχεία διάρκεια του ευεργετικού αποτελέσματος, όπως και τις σημαντικές παρενέργειες που παρατηρήθηκαν, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες για τη δράση τους στον έλεγχο των εισροφήσεων.⁷¹

Εναλλακτικά έχει χρησιμοποιηθεί η αδρανοποιημένη νευροτοξίνη αλλαντίασης στους υπογνάθιους αδένες με/ή χωρίς εφαρμογή σκοπολαμίνης χωρίς σημαντικές παρενέργειες. Δεν είναι γνωστό αν αυτή η εφαρμογή βελτιώνει την αναπνευστική συμπτωματολογία.^{72,73}

Η αφαίρεση των υπογνάθιων και παρωτιδικών αδένων με παραμονή των ελάσσονων σιελογόνων φαίνεται ότι εκτός από τον ικανοποιητικό έλεγχο που επιφέρει στη σιελορροια, μειώνει τον αριθμό των επεισοδίων με λοιμώξεις αναπνευστικού (και των νοσηλείων για αντιμετώπιση) στα παιδιά που υποβλήθηκαν στην επέμβαση.⁷⁴

Η τραχειοστομία επιφέρει προβλήματα στην κατάποση διευκολύνοντας την εισρόφηση σιέλου επηρεάζοντας όμως και την κινητικότητα του λάρυγγα. Η χειρουργική αντιμετώπιση με τον διαχωρισμό λάρυγγα και τραχείας είναι συνήθως μη αναστρέψιμη διαδικασία, αλλά παρά τον περιορισμό των εισροφήσεων, παρουσιάζει σημαντικές επιπλοκές μετεγχειρητικά.⁷⁵⁻⁷⁷

ΤΕΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικών συμπτωμάτων και κυρίως υγρού βήχα στα πλαίσια χρόνιας ή υποτροπιάζουσας ενδοβρογχικής λοίμωξης έχει δειχθεί. Αποτελεί διαγνωστική πρόκληση η απόδοση των συμπτωμάτων ενός παιδιού με αποικισμό του κατώτερου αναπνευστικού σε υποτροπιάζουσες εισροφήσεις οιασδήποτε προέλευσης. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της περιοχής της γλωττίδας είναι μία υποσχόμενη μέθοδος για την αξιολόγηση των διαταραχών κατάποσης.⁷⁸ Αναζητείται ένας

δείκτης στο BAL με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για να επιβεβαιώνει διαγνωστικά την εισρόφηση. Η χρησιμοποίηση της πεψίνης θα μπορούσε να βοηθήσει σε αυτή την κατεύθυνση. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα έχει δειχθεί ότι η εισρόφηση μπορεί να διαγνωστεί με την ανεύρεση σειράς φλεγμονωδών παραγόντων στο BAL. Φαίνεται ότι ανάλογα με την προέλευση και τη σύσταση του υλικού που εισροφάται (σίελος, γαστρικό υγρό) όπως και το διάστημα που έχει μεσολαβήσει από το τελευταίο γεύμα ανευρίσκεται διαφορετικός συνδυασμός μεσολαβητών φλεγμονής.²⁴

Σημαντικός δείκτης εισρόφησης με δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης της προέλευσης του υλικού θα μπορούσε να αποτελέσει η χρησιμοποίηση μικροσφαιριδίων από συνθετικό υλικό που φαγοκυτταρώνουν τα κυψελιδικά μακροφάγα.⁷⁹ Δεν υπάρχει ενδογενής παραγωγή του υλικού και ως εκ τούτου μπορεί να ξεχωρίσει τα παιδιά με εισρόφηση καθώς και την προέλευση του κύματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. de Benedictis FM, Carnielli VP, de Benedictis D. Aspiration lung disease. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56:173-190.
2. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:519-531.
3. Boesch RP, Daines C, Willging Kaul A, Cohen AP, Wood RE, Amin RS. Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. *Eur Respir J* 2006; 28:847-861.
4. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW, Tiddens HA, de Jongste JC, Merkus PJ. Tracheomalacia and Bronchomalacia in children: Incidence and patient characteristics. *Chest* 2005; 128:3391-3397.
5. Gleeson K, Eggli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest* 1997; 111:1266-1272.
6. Hickling KG, Howard R. A retrospective survey of treatment and mortality in aspiration pneumonia. *Intensive Care Med* 1988; 14:617-622.
7. Bonten MJ, Gaillard CA, van der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, Smeets HG, et al. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1825-1834.
8. Campinos L, Duval G, Couturier M, Brage D, Pham J, Gaudy JH. The value of early fiberoptic bronchoscopy after aspiration of gastric contents. *Br J Anaesth* 1983; 55:1103-1105.
9. Marraro GA, Luchetti M, Spada C, Galassini E, Giossi M, Piero AM. Selective medicated (normal saline and exogenous surfactant) bronchoalveolar lavage in severe aspiration syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:476-481.
10. Owayed AF, Campbell DM, Wang EEL. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:190-194.
11. Lodha R, Puranik M, Natchu UC, Kabra SK. Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr* 2002; 91:1170-1173.
12. White DR, Giambra BK, Hopkin RJ, Daines CL, Rutter MJ. Aspiration in children with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69:1205-1209.
13. Weir K, McMahon S, Barry L, Ware R, Masters IB, Chang AB. Oropharyngeal aspiration and pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:1024-1031.

14. Lefton-Greif MA, Carroll JL, Loughlin GM. Long-term follow-up of oropharyngeal dysphagia in children without apparent risk factors. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:1040-1048.
15. Sheikh S, Allen E, Shell R, Hruschak J, Iram D, Castile R, et al. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. *Chest* 2001; 120:1190-1195.
16. Khoshoo V, Edell D. Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics* 1999; 104:1389-1390.
17. Weinberger M. Gastroesophageal reflux disease is not a significant cause of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26:197-200.
18. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995; 50:201-204.
19. Donnelly RJ, Berrisford RG, Jack CI, Tran JA, Evans CC. Simultaneous tracheal and esophageal pH monitoring: investigating reflux-associated asthma. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1029-1033.
20. Borrelli O, Battaglia M, Galos F, Aloï M, De Angelis D, Moretti C, et al. Non-acid gastro-oesophageal reflux in children with suspected pulmonary aspiration. *Dig Liver Dis* 2010; 42:115-121.
21. Morton RE, Wheatley R, Minford J. Respiratory tract infections due to direct and reflux aspiration in children with severe neurodisability. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:329-334.
22. Phua SY, McGarvey LP, Ngu MC, Ing AJ. Patients with gastro-oesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax* 2005; 60:488-491.
23. Jeffery PK, Li D. Airway mucosa: secretory cells, mucus and mucin genes. *Eur Respir J* 1997; 10:1655-1662.
24. Jaoude PA, Knight PR, Ohtake P, El-Solh AA. Biomarkers in the diagnosis of aspiration syndromes. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10:309-319.
25. Dor A, London D, Ater D, Bibi H, Khvolis E, Ben D. The prevalence of gastroesophageal reflux in children with tracheomalacia and laryngomalacia. *Chest* 2001; 119:409-413.
26. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in Childhood. *Thorax* 2004; 59:324-327.
27. Hare KM, Grimwood K, Leach AJ, Smith-Vaughan H, Torzillo PJ, Morris PS, et al. Respiratory bacterial pathogens in the nasopharynx and lower airways of Australian indigenous children with bronchiectasis. *J Pediatr* 2010; 157:1001-1005.
28. Starner TD, Zhang N, Kim G, Apicella MA, McCray PB Jr. Haemophilus influenzae forms biofilms on airway epithelia: implications in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:213-220.
29. Eastburn MM, Katelaris PH, Chang AB. Defining the relationship between gastroesophageal reflux and cough: probabilities, possibilities and limitations. *Cough* 2007; 3:4.
30. Weir K, McMahon S, Barry L, Masters IB, Chang AB. Clinical signs and symptoms of oropharyngeal aspiration and dysphagia in children. *Eur Respir J* 2009; 33:604-611.
31. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:498-547.
32. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:213-220.
33. Stoeckli SJ, Huisman TA, Seifert B, Martin-Harris BJ. Interrater reliability of videofluoroscopic

- swallow evaluation. *Dysphagia* 2003; 18:53-57.
34. Kelly AM, Drinnan MJ, Leslie P. Assessing penetration and aspiration: how do videofluoroscopy and fiberoptic endoscopic evaluation of swallow compare? *Laryngoscope* 2007; 117:1723-1727.
 35. Leder SB, Karas DE. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in the pediatric population. *Laryngoscope* 2000; 110:1132-1136.
 36. Colodny N. Interjudge and intrajudge reliabilities in fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) using the penetration-aspiration scale: a replication study. *Dysphagia* 2002; 17:308-315.
 37. Link DT, Willging JP, Miller CK, Cotton RT, Rudolph CD. Pediatric laryngopharyngeal sensory testing during flexible endoscopic evaluation of swallowing: feasible and correlative. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:899-905.
 38. Furuya ME, Moreno-Córdova V, Ramírez-Figueroa JL, Vargas MH, Ramón-García G, Ramírez-San Juan DH. Cutoff value of lipid-laden alveolar macrophages for diagnosing aspiration in infants and children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:452-457.
 39. Kieran SM, Katz E, Rosen R, Khatwa U, Martin T, Rahbar R. The lipid laden macrophage index as a marker of aspiration in patients with type I and II laryngeal clefts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:743-746.
 40. Midulla F, Guidi R, Tancredi G, Quattrucci S, Ratjen F, Bottero S, et al. Microaspiration in infants with laryngomalacia. *Laryngoscope* 2004; 114:1592-1596.
 41. Kazachkov MY, Muhlebach MS, Livasy CA, Noah TL. Lipid-laden macrophage index and inflammation in bronchoalveolar lavage fluids in children. *Eur Respir J* 2001; 18:790-795.
 42. Mousa HM, Rosen R, Woodley FW, Orsi M, Armas D, Faure C, et al. Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52:129-139.
 43. Di Pace MR, Caruso AM, Catalano P, Casuccio A, De Grazia E. Evaluation of esophageal motility using multichannel intraluminal impedance in healthy children and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52:26-30.
 44. Pilic D, Fröhlich T, Nöh F, Pappas A, Schmidt-Choudhury A, Köhler H, et al. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: Data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr*. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print].
 45. Borrelli O, Battaglia M, Galos F, Aloï M, De Angelis D, Moretti C, et al. Non-acid gastro-oesophageal reflux in children with suspected pulmonary aspiration. *Dig Liver Dis* 2010; 42:115-121.
 46. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:16-21.
 47. Kawamura O, Aslam M, Rittmann T, Hofmann C, Shaker R. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1000-1010.
 48. Chang AB, Cox NC, Purcell J, Marchant JM, Lewindon PJ, Cleghorn GJ, et al. Airway cellularity, lipid laden macrophages and microbiology of gastric juice and airways in children with reflux oesophagitis. *Respir Res* 2005; 6:72.
 49. Rosen R, Fritz J, Nurko A, Simon D, Nurko S. Lipid-laden macrophage index is not an indicator of gastroesophageal reflux-related respiratory disease in children. *Pediatrics* 2008; 121:e879-84.
 50. Kim CK, Kim HB, Kurian T, Chung JY, Yoo Y, Koh YY. Increased laryngeal lavage lipid-laden macrophage index during acute bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2007; 96:1025-1029.

51. Moran JR, Block SM, Lyster AD, Brooks LE, Dillard RG. Lipid-laden alveolar macrophage and lactose assay as markers of aspiration in neonates with lung disease. *J Pediatr* 1988; 112:643-645.
52. Starosta V, Kitz R, Hartl D, Marcos V, Reinhardt D, Griesse M. Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease *Chest* 2007; 132:1557-1564.
53. McNally P, Ervine E, Shields MD, Dimitrov BD, El Nazir B, Taggart CC, et al. High concentrations of pepsin in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis are associated with high interleukin-8 concentrations. *Thorax* 2011; 66:140-143.
54. Mertens V, Blondeau K, Vanaudenaerde B, Vos R, Farre R, Pauwels A, et al. Gastric juice from patients "on" acid suppressive therapy can still provoke a significant inflammatory reaction by human bronchial epithelial cells. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:e230-235.
55. Farhath S, He Z, Nakhla T, Saslow J, Soundar S, Camacho J, et al. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2008; 121:e253-259.
56. McVeagh P, Howman-Giles R, Kemp A. Pulmonary aspiration studied by radionuclide milk scanning and barium swallow roentgenography. *Am J Dis Child* 1987; 141:917-921.
57. Baikie G, South MJ, Reddihough DS, Cook DJ, Cameron DJ, Olinsky A, et al. Agreement of aspiration tests using barium videofluoroscopy, salivagram, and milk scan in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:86-93.
58. Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, Consolati V, Bolognini S. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest* 2006; 130:1520-1526.
59. Cook SP, Lawless S, Mandell GA, Reilly JS. The use of the salivagram in the evaluation of severe and chronic aspiration. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 41:353-361.
60. Thompson DM. Laryngopharyngeal sensory testing and assessment of airway protection in pediatric patients. *Am J Med* 2003; 115(Suppl 3A):166S-1668S.
61. Perlman PW, Cohen MA, Setzen M, Belafsky PC, Guss J, Mattucci KF, et al. The risk of aspiration of pureed food as determined by flexible endoscopic evaluation of swallowing with sensory testing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:80-83.
62. Belafsky PC, Blumenfeld L, LePage A, Nahrstedt K. The accuracy of the modified Evan's blue dye test in predicting aspiration. *Laryngoscope* 2003; 113:1969-1972.
63. Weir K, McMahon S, Chang AB. Restriction of oral intake of water for aspiration lung disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD005303.
64. Lall A, Morabito A, Dall'Oglio L, di Abriola F, De Angelis P, Aloï I, et al. Total oesophagogastric dissociation: experience in 2 centres. *J Pediatr Surg* 2006; 41:342-346.
65. Schwarz SM, Corredor J, Fisher-Medina J, Rabinowitz S. Diagnosis and treatment of feeding disorders in children with developmental disabilities. *Pediatrics* 2001; 108:671-676.
66. Muraji T, Takamizawa S, Satoh S, Nishijima E, Tsugawa C, Tamura A, et al. Congenital cricopharyngeal achalasia: diagnosis and surgical management. *J Pediatr Surg* 2002; 37:E12.
67. Kiljander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:65S-71S.
68. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al; Working group on intestinal infections of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006; 117:e817-820.
69. Mattioli G, Sacco O, Repetto P, Pini Prato A, Castagnetti M, Carlini C, et al. Necessity for surgery

- in children with gastroesophageal reflux and supraesophageal symptoms. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14:7-13.
70. Mattioli G, Sacco O, Repetto P, Pini Prato A, Castagnetti M, Carlini C, et al. Can laparoscopic antireflux surgery improve the quality of life in children with neurologic and neuromuscular handicaps? *J Pediatr Surg* 2004; 39:1761-1764.
 71. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M, et al. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: a double blind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:1214-1218.
 72. Jongerius PH, van den Hoogen FJ, van Limbeek J, Gabreëls FJ, van Hulst K, Rotteveel JJ, et al. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 2004; 114:620-627.
 73. Reid SM, Johnstone BR, Westbury C, Rawicki B, Reddiough DS. Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50:123-128.
 74. Stern Y, Feinmesser R, Collins M, Shott SR, Cotton RT. Bilateral submandibular gland excision with parotid duct ligation for treatment of sialorrhea in children: long-term results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:801-803.
 75. Elpern EH, Scott MG, Petro L, Ries MH. Pulmonary aspiration in mechanically ventilated patients with tracheostomies. *Chest* 1994; 105:563-566.
 76. Abraham SS, Wolf EL. Swallowing physiology of toddlers with long-term tracheostomies: a preliminary study. *Dysphagia* 2000; 15:206-212.
 77. Takamizawa S, Tsugawa C, Nishijima E, Muraji T, Satoh S. Laryngotracheal separation for intractable aspiration pneumonia in neurologically impaired children: experience with 11 cases. *J Pediatr Surg* 2003; 38:975-977.
 78. Jadcherla SR, Gupta A, Stoner E, Coley B, Wiet G, Shaker R. Novel non-invasive technique for evaluation of glottis motion in infants and children: comparison of ultrasonography (USG) and transnasal endoscopic approach. *Gastroenterology* 2005; 128:Suppl 2:A300.
 79. Stern Y, Feinmesser R, Collins M, Shott SR, Cotton RT. Polystyrene microspheres as a specific marker for the diagnosis of aspiration in hamsters. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 27:511-514.

Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού

Ιωάννα Γριβέα, Γιώργος Συρογιαννόπουλος

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, με χαρακτηριστικό εκπρόσωπο την πνευμονία, αποτελούν συχνό παιδιατρικό πρόβλημα, ιδιαίτερα στα παιδιά που είναι μικρότερα των 5 ετών. Η εποχή μας χαρακτηρίζεται τόσο από την επέκταση του εμβολιασμού με τα νέα συζευγμένα εμβόλια έναντι του πνευμονιοκόκκου, 10-δύναμο και 13-δύναμο, όσο και από τη βελτίωση των μοριακών τεχνικών για την τεκμηρίωση του αιτίου της βακτηριακής πνευμονίας. Όλα τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα να υπάρχουν συνεχώς νεότερα δεδομένα στον τομέα της επιδημιολογίας της πνευμονίας και κατά συνέπεια στη θεραπεία της.

Τα νεότερα στοιχεία είναι:

- Προσπάθεια πληρέστερης διερεύνησης της επιδημιολογίας της βακτηριακής πνευμονίας. Η ανάπτυξη των μοριακών τεχνικών προσπαθεί να καλύψει το διαγνωστικό κενό, το οποίο παραμένει λόγω των συνήθως αρνητικών καλλιιεργειών αίματος και πλευριτικού υγρού.^{1,2}
- Ελάττωση της συχνότητας των πνευμονιών, η οποία είναι σαφέστερη κατά τα δύο πρώτα έτη της ζωής.³ Σε πρώτη φάση ήταν δυνατή η επιδημιολογική μελέτη του αριθμού των παιδιών που νοσηλεύτηκαν για πνευμονία. Αν και ο δείκτης αυτός δεν αποτελεί το συνολικό δείκτη προστασίας που παρέχει το πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο έναντι της πνευμονίας, είναι ωστόσο ιδιαίτερα χρήσιμος διότι περιλαμβάνει τα σχετικά βαρύτερα περιστατικά.
- Σταδιακή αύξηση των πνευμονιών με συνοδό εμπύημα από τα μέσα της δεκαετίας

Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Αλληλογραφία: Γιώργος Συρογιαννόπουλος, syrogian@otenet.gr

του 1990.^{4,5} Η αύξηση αυτή καταγράφηκε σε διάφορες περιοχές του κόσμου και συνεχίστηκε και μετά την εφαρμογή του 7-δύναμου εμβολίου.⁶ Το μεγαλύτερο ποσοστό πνευμονίας με εμπύημα οφείλεται σε πνευμονιόκοκκο από ορότυπο εκτός του 7-δύναμου εμβολίου και ιδιαίτερα στον ορότυπο 1. Είναι ένα φαινόμενο που αναμένεται να ελαττωθεί με τη χρήση των νέων συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων.

- Πρόσφατη μεγάλη ελάττωση της συχνότητας των οροτύπων του πνευμονιόκοκκου που περιλαμβάνονται στο 7-δύναμο εμβόλιο και αύξηση ορισμένων οροτύπων που δεν περιλαμβάνονται σε αυτό.^{7,8}
- Οι γιατροί με την κατάχρηση των αντιβιοτικών, τα οποία οδηγούν σε επιλογή ανθεκτικών στελεχών στο ρινοφάρυγγα, τη δεξαμενή του πνευμονιόκοκκου, συμβάλλουν στη συνεχή αλλαγή της επιδημιολογίας της πνευμονίας. Σήμερα, χαρακτηριστικό παράδειγμα πολυανθεκτικού πνευμονιόκοκκου είναι ο ορότυπος 19Α. Στο μέλλον, εάν δεν περιορισθεί η κατάχρηση αυτή, πολύ πιθανόν να είναι κάποιος άλλος ορότυπος.

Ο παιδίατρος καλείται να διαγνώσει τα περιστατικά που είναι πιθανόν μικροβιακής αιτιολογίας και να χορηγήσει αποτελεσματική θεραπεία. Τα κύρια χαρακτηριστικά της εποχής μας είναι αφενός μεν η έλλειψη καινούργιων αντιβιοτικών που να χορηγούνται από το στόμα, αφετέρου δε η καθιέρωση συστάσεων για χορήγηση αρκετών μεν από τα παλαιότερα αντιβιοτικά σε νέα όμως δοσολογικά σχήματα.⁹

ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΣ

Επιδημιολογία

Η πνευμονία αποτελεί την κλασική νόσο που προκαλεί ο πνευμονιόκοκκος.¹⁰⁻¹² Είναι υπεύθυνος για το 25% και το 10-15% των πνευμονιών σε παιδιά και ενήλικους, αντίστοιχα. Ανάλυση 122 δημοσιεύσεων από το 1966 ως το 1995 έδειξε ότι ήταν το αίτιο στα 2/3 των 7000 και πλέον περιπτώσεων πνευμονίας με εξακριβωμένο αίτιο, καθώς και στα 2/3 των θανάτων από πνευμονία.¹¹

Η απομόνωση του πνευμονιόκοκκου από καλλιέργεια είναι ιδιαίτερα δύσκολη στις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και ιδίως σε περιπτώσεις που έχει προηγηθεί χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής. Ο πνευμονιόκοκκος απομονώνεται από τα παιδιά με πνευμονία μόνο στις περιπτώσεις που αυτή συνοδεύεται από βακτηριαιμία ή εμπύημα. Μια άλλη επιλεγμένη ομάδα παιδιών είναι αυτά που κάνουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού και γίνεται βρογχοσκόπηση οπότε ο πνευμονιόκοκκος απομονώνεται από το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Είναι αυτονόητο ότι οι περιπτώσεις αυτές αποτελούν μικρό ποσοστό του συνόλου των πνευμονιών και αντιπροσωπεύουν βαρύτερα περιστατικά. Για τους λόγους αυτούς δεν υπάρχουν διεθνώς δημοσιευμένα στοιχεία που να δείχνουν με ακρίβεια το ποσοστό αντοχής των στελεχών του πνευμονιόκοκκου σε παιδιά με πνευμονία.

Η ανίχνευση του αντιγόνου στο αίμα ή σε στείρα υγρά του σώματος με αντίδραση αλυσιδωτής πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) και στα ούρα με Latex συμπληρώνουν τις διαγνωστικές μεθόδους για τις πνευμονιόκοκκικές λοιμώξεις. Σε επιπλεγμένη πνευμονία με πλευριτική συλλογή η ανίχνευση του πνευμονιόκοκκου με

τη μεν καλλιέργεια του πλευριτικού υγρού ήταν 23,8%, με την δε PCR σε αυτό ανερχόταν σε 52,4%.¹³

Κάπως διαφορετική είναι η κατάσταση στους ενήλικους με πνευμονία της κοινότητας. Αυτοί συχνά έχουν πτύελα, από τα οποία μπορεί, εφόσον το δείγμα είναι κατάλληλο, να απομονωθεί το παθογόνο στέλεχος. Και πάλι όμως τα στελέχη από παιδιά με πνευμονία διαφέρουν από τα αντίστοιχα των ενηλίκων, τόσο όσον αφορά τους ορότυπους, όσο και το βαθμό και το είδος αντοχής τους στα αντιβιοτικά.

Επειδή λοιπόν η απομόνωση του πνευμονιοκόκκου από ασθενείς με λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι δύσκολη, η μελέτη των στελεχών από το ρινοφάρυγγα δίνει σημαντικές πληροφορίες για τους πνευμονιοκόκκους που κυκλοφορούν στην κοινότητα και ιδιαίτερα για αυτούς που προκαλούν λοιμώξεις του αναπνευστικού (CDC, WHO).

Αντοχή στους αντιμικροβιακούς παράγοντες

Στην Ελλάδα από τα μέσα της δεκαετίας του '90 παρατηρήθηκε αυξανόμενη αντοχή του πνευμονιοκόκκου, τόσο των στελεχών που απομονώνονται από το ρινοφάρυγγα υγιών φορέων, όσο και των κλινικών στελεχών.¹⁴⁻¹⁸

Ο πνευμονιοκόκκος έχει αντοχή σε πολλές διαφορετικές ομάδες αντιβιοτικών, ένα σημαντικό δε ποσοστό των ανθεκτικών στελεχών εμφανίζουν αντοχή σε 3 ή περισσότερες ομάδες οπότε και χαρακτηρίζονται ως *πολυανθεκτικά*. Στις μελέτες υπογραμμίζεται ιδιαίτερα η αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη και στην ερυθρομυκίνη, αφενός μεν επειδή αποτελούν κλασικά αντιπνευμονιοκοκκικά αντιβιοτικά, αφετέρου δε επειδή αντιπροσωπεύουν δύο μεγάλες ομάδες αντιμικροβιακών παραγόντων, τις πενικιλίνες και τις μακρολίδες αντίστοιχα.

Αντοχή στην πενικιλίνη G

Η ανάπτυξη της αντοχής του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη G οφείλεται στην αλλαγή της δομής των πενικιλινοδεσμευτικών πρωτεϊνών (penicillin-binding proteins, PBPs). Όσον αφορά την αντοχή στην πενικιλίνη, τα στελέχη του πνευμονιοκόκκου ταξινομούνται σε αυτά που έχουν ενδιάμεση αντοχή και σε αυτά που έχουν πλήρη αντοχή (Πίνακας 1).¹⁹ Η ταξινόμηση αυτή, παγκοσμίως αποδεκτή, έχει καθιερωθεί για επιδημιολογικούς και θεραπευτικούς λόγους.

Τυπικά η αντοχή καθορίζεται με τον προσδιορισμό της *ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης* (*Minimal Inhibitory Concentration, MIC*) του αντιμικροβιακού παράγοντα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Τιμές MICs (μg/ml) που προσδιορίζουν την ευαισθησία του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη για λοιμώξεις εκτός μηνιγγίτιδας (CLSI 2008).

Οδός χορήγησης	Ευαισθησία	Ενδιάμεση αντοχή	Πλήρης αντοχή
per os	≤ 0,06	0,125 - 1	≥ 2
ενδοφλέβια	≤ 2	4	≥ 8

για το στέλεχος αυτό. Ανάλογα με την τιμή της MIC το στέλεχος μπορεί να παρουσιάζει ευαισθησία, ενδιάμεση αντοχή ή πλήρη αντοχή. Ο όρος ενδιάμεση αντοχή σημαίνει ότι το αντιβιοτικό μπορεί να είναι κλινικά αποτελεσματικό σε λοιμώξεις που οφείλονται στο συγκεκριμένο στέλεχος εφόσον όμως αυτό χορηγηθεί σε υψηλές δόσεις. Τα παλαιά όρια των τιμών MIC της πενικιλίνης ήταν 0,125 - 1 µg/ml για την ενδιάμεση αντοχή και ≥ 2 µg/ml για την πλήρη αντοχή. Με βάση τις πρόσφατες (2008) οδηγίες του Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), οι τιμές MIC που καθορίζουν την ευαισθησία ή την αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη, για λοιμώξεις εκτός μηνιγγίτιδας, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.¹⁹ Σύμφωνα με το πλαίσιο αυτό οι τιμές της MIC διαφέρουν ανάλογα με το αν η πενικιλίνη χορηγείται από το στόμα ή ενδοφλέβια. Θα πρέπει να υπογραμμιστεί το γεγονός ότι και οι πρόσφατες εργασίες συνεχίζουν να δίδουν ιδιαίτερη βαρύτητα στα κλασικά όρια τιμών MIC, διότι αφενός μεν αντανακλούν τη δραστηριότητα των *per os* αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται συχνότερα, αφετέρου δε αποτελούν μέτρο σύγκρισης με τις μελέτες που έχουν δημοσιευτεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Στο παρόν κείμενο για λόγους ομοιογένειας χρησιμοποιούνται για την ευαισθησία στην πενικιλίνη μόνο τα παλαιά ή «κλασικά» όρια τιμών MIC που σήμερα φέρονται ως «όρια τιμών MIC για την από του στόματος (*per os*) χορήγηση της πενικιλίνης».

Η αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες, όπως η Ισπανία και η Γαλλία.²⁰ Στελέχη που απομονώθηκαν το διάστημα 2001-2003 από 8 Ευρωπαϊκές χώρες είχαν ενδιάμεση ή πλήρη αντοχή στην πενικιλίνη σε ποσοστό 24,6%.²⁰ Πρόσφατες μελέτες από την Ισπανία έδειξαν αλλαγή του ποσοστού αντοχής των στελεχών του πνευμονιοκόκκου σε περιοχές με εκτενή εμβολιασμό με το 7-δύναμο εμβόλιο.^{8,21}

Πριν την κυκλοφορία του 7-δύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου στην Ελλάδα, μεταξύ Φεβρουαρίου και Μαΐου του 2004, ελήφθη ρινοφαρυγγικό επίχρισμα από παιδιά που διέμεναν σε διάφορες περιοχές της χώρας. Το ποσοστό αντοχής του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη ήταν 34,7% (20,3% ενδιάμεση και 14,4% πλήρης αντοχή).²²

Αντοχή σε αμπικιλίνη και αμοξικιλίνη

Τα στελέχη του πνευμονιοκόκκου με ενδιάμεση ή πλήρη αντοχή στην πενικιλίνη εμφανίζουν μικρότερη αντοχή στην αμπικιλίνη και την αμοξικιλίνη. Στη μελέτη των Reinert et al. που αφορούσε 8 Ευρωπαϊκές χώρες η ενδιάμεση ή πλήρης αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη ήταν 24,6%, ενώ στην αμοξικιλίνη 2,2%.²⁰ Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε μελέτη από την Ισπανία, στην οποία η πλήρης αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη ήταν 22%, ενώ στις αμινοπενικιλίνες 5%.²³

Αντοχή στις κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς

Η αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη αποτελεί καλό δείκτη ως προς την αντοχή στις κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς. Η κεφουροξίμη αποτελεί την κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς με τη σχετικά καλύτερη δράση έναντι των στελεχών του πνευμονιοκόκκου

με ενδιάμεση ή πλήρη ανοχή στην πενικιλίνη.²³

Σε μελέτη από 8 Ευρωπαϊκές χώρες η ενδιάμεση ή πλήρης ανοχή του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη ήταν 24,6%, ενώ στην κεφουροξίμη 17,7%.²⁰ Μελέτη από την Ισπανία έδειξε ότι όταν η πλήρης ανοχή του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη ήταν 22%, στις αμινοπενικιλίνες ήταν 5% και στην κεφουροξίμη 31%.²³

Στελέχη με ενδιάμεση ή πλήρη ανοχή στην πενικιλίνη εμφανίζουν μεγαλύτερου βαθμού ανοχή στις υπόλοιπες από του στόματος χορηγούμενες κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς.²³ Επίσης, δεν υπάρχουν στελέχη ανθεκτικά στην αμοξικιλίνη που να είναι ευαίσθητα στις κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς.

Ανοχή σε κεφοταξίμη και κεφτριαζόνη

Διεθνώς, υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για το ποσοστό των στελεχών του πνευμονιοκόκκου που είναι ανθεκτικά στις παρεντερικές κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς κεφοταξίμη και κεφτριαζόνη. Οι κεφαλοσπορίνες αυτές δρουν σε διαφορετικές πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες του πνευμονιοκόκκου από αυτές που δρουν οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες 1ης και 2ης γενιάς. Η ιδιαιτερότητά τους αυτή τους παρέχει τη δυνατότητα να είναι δραστικότερες από τις άλλες παρεντερικές πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες 1ης και 2ης γενιάς. Μόνο η αμπικιλίνη παραμένει περισσότερο δραστική. Οπωσδήποτε, παράλληλα με τη διατήρηση της πολύ καλής αντιπνευμονιοκοκκικής δραστικότητας, έχουν αποδεδειγμένη δράση σε ένα ευρύ φάσμα βακτηρίων, έτσι ώστε να χρησιμοποιούνται ως εμπειρική ή κατευθυνόμενη θεραπεία σε σοβαρότερες λοιμώξεις του αναπνευστικού, του ΚΝΣ και του ουροποιητικού αλλά και σε χειρουργικές λοιμώξεις.

Τα στελέχη του πνευμονιοκόκκου άρχισαν να παρουσιάζουν ανοχή στις παρεντερικές κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς στα τέλη της δεκαετίας του 1980. Όταν το ποσοστό των στελεχών του πνευμονιοκόκκου με ανοχή στην πενικιλίνη αυξάνεται είναι αναμενόμενη και η εμφάνιση στελεχών με ανοχή στην κεφτριαζόνη και την κεφοταξίμη. Στις Ευρωπαϊκές χώρες όπου το ποσοστό των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών είναι σχετικά υψηλό, παρατηρείται και διασπορά στελεχών πνευμονιοκόκκου με ανοχή στην κεφτριαζόνη και την κεφοταξίμη.²³ Σε μελέτη που περιέλαβε 2279 στελέχη πνευμονιοκόκκου από 8 Ευρωπαϊκές χώρες, ποσοστό 5,1% των στελεχών παρουσίαζε ενδιάμεση ή πλήρη ανοχή στην κεφοταξίμη.²⁰

Διασπορά στην κοινότητα στελεχών πνευμονιοκόκκου με ανοχή στην κεφτριαζόνη και την κεφοταξίμη υπάρχει και στην Ελλάδα. Το ποσοστό των στελεχών πνευμονιοκόκκου με ενδιάμεση ή πλήρη ανοχή στις κεφαλοσπορίνες αυτές έχει περιγραφεί να κυμαίνεται από <1% έως 5,6%.^{17,22} Μετά την επέκταση του εμβολιασμού με το 7-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο, ορισμένες μελέτες έδειξαν το ποσοστό αυτό να ελαττώνεται.^{7,18}

Ανοχή στις μακρολίδες

Ήδη από το 1995 έχουμε καταγράψει σημαντική κυκλοφορία στον ελληνικό χώρο στελεχών πνευμονιοκόκκου με ανοχή στις μακρολίδες.¹⁴ Στη συνέχεια και άλλες ελ-

ληνικές μελέτες ανέδειξαν με τη σειρά τους την αντοχή αυτή.^{17,18,22} Συχνά οι μελέτες αναφέρονται σε στελέχη με αντοχή στην ερυθρομυκίνη, επειδή η ερυθρομυκίνη αποτελεί τον κλασικό εκπρόσωπο της ομάδας των μακρολιδών. Ταυτόχρονα, τα στελέχη που είναι ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη εμφανίζουν διασταυρούμενη αντοχή και στην κλαριθρομυκίνη, στη ροξιθρομυκίνη και στην αζιθρομυκίνη. Είναι δε ιδιαίτερα σημαντική η αντοχή αυτή λόγω της συχνής χρήσης των μακρολιδών, κυρίως σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος.

Σε ευρωπαϊκή μελέτη η αντοχή του πνευμονιοκόκκου στην κλαριθρομυκίνη ήταν 28%.²⁰ Στην Ελλάδα η *in vitro* αντοχή του πνευμονιοκόκκου στις μακρολίδες πρόσφατα κυμαίνεται από 31% έως 33,5%.^{22,24} Έχουν αναφερθεί και ποσοστά που κυμαίνονται σε υψηλότερα επίπεδα (>40%), τα οποία όμως αφορούν κυρίως στελέχη από περιστατικά ωτίτιδας μη ανταποκρινόμενης στη θεραπεία, και ιδίως από παιδιά με ιστορικό χορήγησης πολλαπλών σχημάτων αντιβιοτικών.¹⁷

Σήμερα τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα από την Ελλάδα δείχνουν τάση ελάττωσης του ποσοστού του πνευμονιοκόκκου με αντοχή στις μακρολίδες.^{18,24}

Αντοχή σε άλλα αντιβιοτικά

Εκτός από τις β-λακτάμες και τις μακρολίδες, ο πνευμονιόκοκκος παρουσιάζει αντοχή και σε άλλα αντιβιοτικά, όπως η κλινδαμυκίνη, η κοτριμοξαζόλη, η χλωραμφενικόλη και οι τετρακυκλίνες.^{14,17}

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Όσον αφορά την αντοχή των στελεχών του πνευμονιοκόκκου υπάρχουν διαφορετικές προσεγγίσεις των ποσοστών. Το αποτέλεσμα του μικροβιολογικού εργαστηρίου και οι επιδημιολογικές μελέτες της αντοχής του πνευμονιοκόκκου στα αντιβιοτικά *in vitro* δίνουν πληροφορίες, οι οποίες ενώ είναι χρήσιμες, δεν έχουν πάντα σαφή αντιστοιχία με την *in vivo* αποτελεσματικότητα των παραγόντων αυτών.

Σημαντικά στοιχεία αποτελούν η ανατομική περιοχή και η βαρύτητα της πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης, καθώς επίσης και το ποια είναι η συνήθης οδός χορήγησης της αντιμικροβιακής θεραπείας στη συγκεκριμένη λοίμωξη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η οξεία μέση ωτίτιδα. Πρόκειται για λοίμωξη, η οποία τις περισσότερες φορές αντιμετωπίζεται με θεραπεία χορηγούμενη από το στόμα. Ταυτόχρονα το μέσο ούς είναι μια περιοχή στην οποία τα αντιβιοτικά δεν επιτυγχάνουν εύκολα υψηλές συγκεντρώσεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ακόμη και χαμηλού βαθμού αντοχή σε ορισμένα αντιβιοτικά να καθιστά δύσκολη τη θεραπεία της ωτίτιδας με τα αντιβιοτικά αυτά.⁹

Τι σημαίνει η αντοχή των στελεχών του πνευμονιοκόκκου στις β-λακτάμες και στις μακρολίδες στην περίπτωση της πνευμονίας της κοινότητας; Οπωσδήποτε, εάν πρόκειται για στέλεχος με αντοχή στο χορηγούμενο αντιβιοτικό η αντιμετώπιση είναι δυσκολότερη, χωρίς όμως να υπάρχει πάντοτε κλινική αποτυχία. Η πνευμονία έχει τόσο αιτιολογία όσο και φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική διαφορετική από αυτή της ωτίτιδας.

Σημαντικό ρόλο παίζει η βαρύτητα της νόσου και η διάρκεια νόσησης.²⁵ Οπωσδήποτε, τα δραστικότερα αντιβιοτικά παρέχουν και μεγαλύτερη εγγύηση για κλινική επιτυχία.

Στην περίπτωση της πνευμονίας κατά την παιδική ηλικία, είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί η συσχέτιση μεταξύ της *in vitro* αντοχής και της *in vivo* αποτελεσματικότητας, καθότι στις περισσότερες πνευμονίες δεν απομονώνεται το μικροβιακό στέλεχος οπότε και δεν δύναται να μελετηθεί η ευαισθησία του στα αντιβιοτικά. Σημαντικό ποσοστό από την πληροφορία προέρχεται από την αποτελεσματικότητα των διαφόρων αντιβιοτικών στην οξεία μέση ωτίτιδα, η οποία βέβαια, όπως τονίστηκε προηγουμένως, δεν μπορεί να ταυτιστεί με την πνευμονία. Ορισμένες μελέτες περιλαμβάνουν ασθενείς με πνευμονία στους οποίους υπήρχε συνοδός μικροβιαίμια ή εμπύημα, οπότε απομονώθηκε και μελετήθηκε το στέλεχος του πνευμονιοκόκκου.

Επίσης, θα πρέπει να τονιστεί ότι τα περισσότερα από τα χορηγούμενα σήμερα αντιβιοτικά έχουν κυκλοφορήσει το αργότερο μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990.²⁶ Οι προοπτικές μελέτες της κλινικής αποτελεσματικότητας των αμινοπενικιλινών, των κεφαλοσπορινών 2ης και 3ης γενιάς, όπως και των μακρολιδών σε πνευμονία της κοινότητας έχουν κυρίως πραγματοποιηθεί σε χώρες και χρονικές περιόδους που η αντοχή των στελεχών του πνευμονιοκόκκου στα αντιβιοτικά ήταν ή ανύπαρκτη ή σε χαμηλό ποσοστό (Πίνακας 2). Ενώ όταν παρατηρήθηκε αύξηση της διασποράς ανθεκτικών στα αντιβιοτικά πνευμονιοκόκκων, οι κλινικές μελέτες στα παιδιά ήταν πλέον περιορισμένες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα τελευταία χρόνια να έχουμε κυρίως μελέτες αναδρομικές είτε απόψεις ή ομοφωνίες ειδικών που βασίζονται στην κλινική εμπειρία από πρόσφατα περιστατικά.^{9,25-28}

Η αύξηση της συνολικής ημερήσιας δόσης, όταν αυτό είναι εφικτό, κατεξοχήν στις β-λακτάμες και ιδιαίτερα στις αμινοπενικιλίνες, βοηθά στο να επιτευχθούν καλύτερες συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών στο κατώτερο αναπνευστικό. Αυτό αφορά την από του στόματος χορηγούμενη αμοξικιλίνη, αλλά και την παρεντερική θεραπεία με αμπικιλίνη ή αμοξικιλίνη. Θεωρείται ότι οι υψηλές δόσεις αμοξικιλίνης από το στόμα μπορούν να συμβάλλουν στην επιτυχή αντιμετώπιση των περισσότερων περιπτώσεων ελαφριάς/μέτριας πνευμονίας από στελέχη πνευμονιοκόκκου με ενδιάμεση αντοχή και πιθανόν ορισμένων με πλήρη αντοχή.^{9,25} Οι μακρολίδες οι οποίες χορηγούνται σε περιπτώσεις ελαφριάς/μέτριας πνευμονίας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει και η πιθανότητα να οφείλονται σε άτυπο παθογόνο μικροοργανισμό (Μυκόπλασμα πνευμονίας ή το Χλαμύδιο πνευμονίας), για την κάλυψη του πνευμονιοκόκκου προτιμώνται σε υψηλότερη δόση. Η κλαριθρομυκίνη συνιστάται να χρησιμοποιείται στο δοσολογικό σχήμα των 20-30 mg/kg την ημέρα σε 2 δόσεις.

Στις πνευμονίες όπου απαιτείται παρεντερική αγωγή, η αμπικιλίνη σε υψηλή δόση (200-250 mg/kg/ημέρα IV) θεωρείται ότι καλύπτει τα περισσότερα στελέχη του πνευμονιοκόκκου με ενδιάμεση αντοχή στην πενικιλίνη, αλλά και αυτά τα οποία έχουν πλήρη αντοχή στην πενικιλίνη με MIC 2 µg/ml (παλαιά ή «κλασικά» όρια τιμών MIC).^{25,29} Υψηλές δόσεις πενικιλίνης G, χορηγούμενης ενδοφλέβια ανά 4ωρο ή 6ωρο ή σε συνεχή έγχυση, μπορούν να συμβάλλουν στην επιτυχή αντιμετώπιση στελεχών με ενδιάμεση αντοχή του πνευμονιοκόκκου, αλλά και αυτών τα οποία έχουν πλήρη αντοχή

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αντιμικροβιακοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας σε παιδιά ηλικίας 2-59 μηνών.²⁶

	Αριθμός μελετών που τεκμηριώ- νουν τη δραστικό- τητα σε πνευμο- νία στα παιδιά *	Αποτελεσματικότητα (%) βασισμένη σε <i>in vitro</i> δεδομένα**			
		<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>	Άτυπη πνευμονία
αμινοπενικιλίνες					
αμοξικιλίνη	+++	>90	70-90	<40	<40
υψηλή δόση αμοξικιλίνης	-	?	?	<40	?
αμπικιλίνη	++	70-90	40-70	<40	<40
αμοξικιλίνη- κλαβουλανικό	++	>90	>90	40-70	<40
υψηλή δόση αμοξικιλίνης- κλαβουλανικού	-	>90	>90	40-70	<40
πενικιλίνες					
από του στόματος	+	40-70	<40	<40	<40
IM	++	70-90	<40	<40	<40
κεφαλοσπορίνες					
κεφακλόρη	-	40-70	70-90	70-90	<40
κεφουροξίμη	++	70-90	70-90	70-90	<40
κεφπροζίλη	-	70-90	40-70	70-90	<40
κεφιξίμη	-	40-70	>90	40-70	<40
κεφτριαξόνη IM	+	>90	>90	70-90	<40
μακρολίδες					
ερυθρομυκίνη	++	40-70	40-70	40-70	70-90
κλαριθρομυκίνη	+	40-70	40-70	70-90	70-90
αζιθρομυκίνη	++	40-70	70-90	70-90	70-90
φθοριοκινολόνες					
σιπροφλοξασίνη	-	<40	70-90	70-90	40-70
λεβοφλοξασίνη	-	>90	>90	70-90	70-90
μοξιφλοξασίνη	-	>90	>90	70-90	70-90
άλλα αντιβιοτικά					
κοτριμοξαζόλη	+++	40-70	40-70	40-70	<40

* +++ : πολλαπλές δοκιμές με ισχυρή τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας, ++ : μερικές δοκιμές με καλή τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας, + : ελάχιστες δοκιμές και τεκμηρίωση

** Χρήση φαρμακοκινητικών /φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) βοηθά στον καθορισμό των ορίων ευαισθησίας των αντιμικροβιακών παραγόντων και συνεπώς την πιθανή αποτελεσματικότητά τους. PK/PD ιδιότητες για κατηγορίες αντιβιοτικών είναι ως εξής: αμινοπενικιλίνες, πενικιλίνες, και κεφαλοσπορίνες =συγκέντρωση του αντιβιοτικού > της MIC για τουλάχιστον 40% του χρονικού διαστήματος ανάμεσα σε 2 διαδοχικές δόσεις, μακρολίδες και φθοριοκινολόνες =λόγος της περιοχής κάτω από την καμπύλη/MIC >30.

στην πενικιλλίνη με MIC 2 µg/ml.³⁰ Παρόλα αυτά, επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις γίνεται εμπειρική θεραπεία, η αμπικιλλίνη θεωρείται ότι υπερτερεί της πενικιλλίνης G, καθότι καλύπτει παράλληλα και τα περισσότερα στελέχη του αιμόφιλου ινφλουέντσας.

Σε σοβαρά περιστατικά πνευμονίας, και πάντοτε με το δεδομένο ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η αντιμετώπιση είναι εμπειρική, συχνά επιλέγεται μια από τις παρεντερικές κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη.⁹ Η βανκομυκίνη πρέπει να φυλάσσεται για περιστατικά που είναι ιδιαίτερα σοβαρά, όταν έχει αποτύχει η θεραπεία πρώτης και δεύτερης εκλογής ή όταν πιθανολογείται ως αίτιο ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και εφόσον δεν έχει επιλεγεί ως θεραπεία η κλινδαμυκίνη.

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Γενικές αρχές

Το ιστορικό, τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση, η ακτινογραφία θώρακα και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να βοηθήσουν στο διαχωρισμό των πνευμονιών σε μικροβιακές, ιογενείς και μυκοπλασματικές. Στην περίπτωση που είναι δύσκολη η διαφοροδιάγνωση ανάμεσα σε μικροβιακή και ιογενή αιτιολογία, συνήθως προτιμάται η χορήγηση αντιβιοτικού.

Υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες έχουν στόχο την αντιμετώπιση της πνευμονίας σε περιοχές με περιορισμένες οικονομικές δυνατότητες, όπως αυτές στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι οδηγίες αυτές, συχνά οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, είναι μεν χρήσιμες ως γνώση, αλλά δεν είναι απαραίτητα και οι πλέον κατάλληλες για χώρα όπως η Ελλάδα.²⁶

Από την άλλη πλευρά υπάρχουν οι ανεπτυγμένες χώρες στις οποίες περιλαμβάνεται και η Ελλάδα. Εδώ χρειάζεται προσοχή καθότι υπάρχουν χώρες με μικρή κατανάλωση αντιβιοτικών και χώρες με μεγάλη. Η Ελλάδα είναι τυπικός εκπρόσωπος των χωρών με μεγάλη κατανάλωση αντιβιοτικών γεγονός το οποίο συνεπάγεται και σημαντικό ποσοστό μικροβιακών στελεχών με αντοχή στα αντιβιοτικά. Τυπικό παράδειγμα μικροβίου με υψηλά ποσοστά αντοχής στους αντιμικροβιακούς παράγοντες είναι ο πνευμονιόκοκκος.

Παράλληλα, ο παιδίατρος θα πρέπει να συνεκτιμήσει πολλούς παράγοντες, προκειμένου να αποφασίσει εάν η θεραπεία θα γίνει στο νοσοκομείο ή στο σπίτι (Πίνακας 3). Στην περίπτωση που ληφθεί η απόφαση να γίνει η θεραπεία στο σπίτι, θα πρέπει να υπάρχει στενή επικοινωνία του παιδιάτρου με τους γονείς. Ο χρόνος επανεξέτασης του ασθενούς εξαρτάται από το βαθμό συμμόρφωσης των γονέων στις οδηγίες και τη δυνατότητα την οποία έχουν να παρακολουθήσουν την πορεία του παιδιού. Σημαντικός αριθμός παιδιάτρων θεωρεί σκόπιμη την επανεξέταση του ασθενούς 24 με 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Άλλοι αρκούνται σε συχνή τηλεφωνική επικοινωνία, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για ελαφρά πνευμονία.

Πνευμονία νεογνικής περιόδου

Κατά τη νεογνική περίοδο η θεραπεία της πνευμονίας είναι παρόμοια με αυτήν

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ενδείξεις για εισαγωγή ασθενούς με πνευμονία στο νοσοκομείο.

-
1. Πρώτη βρεφική ηλικία (κυρίως <3 μηνών)
 2. Αναπνευστική δυσχέρεια
αναπνοές >70/min στα βρέφη, >50/min μετά τη βρεφική ηλικία,
FiO₂ ≤95% - ≤92% (British Paediatric Respiratory Society)
 3. Τοξική εμφάνιση ασθενούς
 4. Ακτινογραφία θώρακα
 - α. Εκτεταμένη πύκνωση 1 ή περισσότερων λοβών
 - β. Ύπαρξη μέτριας/μεγάλης πλευριτικής συλλογής
 - γ. Συμβατή με σταφυλοκοκκική αιτιολογία
 5. Δυσκολία θεραπευτικής αντιμετώπισης στο σπίτι
 - α. Περιορισμένη συμμόρφωση των γονέων στις οδηγίες
 - β. Έμετοι και αδυναμία σίτισης
 6. Μη ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία που χορηγήθηκε p.o. ή I.M.
 7. Υποκείμενη νόσος (π.χ. ανοσοανεπάρκεια)
 8. Υποτροπιάζουσα πνευμονία
-

που χορηγείται σε άλλες σοβαρές νεογνικές λοιμώξεις (Πίνακας 4). Η αρχική εμπειρική θεραπεία πρέπει να καλύπτει τους Gram-θετικούς κόκκους, ιδιαίτερα το β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας B και τα εντεροβακτηριοειδή. Η αμπικιλίνη σε συνδυασμό είτε με μία αμινογλυκοσίδη είτε με κεφοταξίμη θεωρείται το κατάλληλο αρχικό εμπειρικό σχήμα. Στις περιπτώσεις που δεν αποκλείεται η πιθανότητα λοίμωξης με σταφυλόκοκκο, πρέπει να προστίθεται είτε κλινδαμυκίνη ή βανκομυκίνη. Η εμπειρική χρήση των αντισταφυλοκοκκικών πενικιλλινών έχει περιοριστεί μετά την πρόσφατη αύξηση της συχνότητας στην Ελλάδα των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη στελεχών *Staphylococcus aureus* (MRSA).³¹

Πνευμονία σε βρέφη ηλικίας 30-90 ημερών

Τα βρέφη της ηλικίας αυτής παρουσιάζουν συχνότερα το σύνδρομο της απύρετης πνευμονίας. Στα αίτια του συνδρόμου περιλαμβάνονται το *Chlamydia trachomatis*, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), άλλοι αναπνευστικοί ιοί και η *Bordetella pertussis*. Το σύνδρομο εκδηλώνεται με βήχα, ταχύπνοια, δύσπνοια και διάχυτα ακτινολογικά ευρήματα. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση ερυθρομυκίνης σε δόση 40-50 mg/kg/24ωρο ή κλαριθρομυκίνης 15 mg/kg/24ωρο για 10-14 ημέρες ή αζιθρομυκίνης 10 mg/kg/24ωρο για 3-5 ημέρες. Ορισμένοι ειδικοί προτιμούν σε βρέφη ηλικίας <6 εβδομάδων αγωγή με κλαριθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη, επειδή υπάρχουν αναφορές βρεφών που εμφάνισαν πυλωρική στένωση μετά από θεραπεία με ερυθρομυκίνη.

Εάν η εικόνα είναι συμβατή με τμηματική/λοβώδη πνευμονία, τότε η κεφοταξίμη

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Προτεινόμενη φαρμακευτική αγωγή για σοβαρή πνευμονία της κοινότητας σε ανεπτυγμένες χώρες.

Ηλικιακή ομάδα	Κύρια βακτηριακά αίτια	Αντιβιοτικό εκλογής
Γέννηση ως 4 εβδομάδων	Group B streptococci, Gram-negative enteric bacteria, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Χορήγηση IV αμπικιλίνης και γενταμικίνης ή κεφοταξίμης (δόση βασισμένη στην ηλικία κύησης ή το βάρος γέννησης) για 10 ημέρες*
4 εβδομάδων ως 3 μηνών	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Αν ο ασθενής είναι απύρετος, χορήγηση από του στόματος ερυθρομυκίνης ή κλαριθρομυκίνης για 10-14 ημέρες ή αζιθρομυκίνης για 3-5 ημέρες. Αν ο ασθενής παρουσιάζει εμπύρετο, χορήγηση IV κεφοταξίμης ή κεφτριαξόνης ώσπου να απυρετήσει, ακολουθούμενης από του στόματος κεφουροξίμης-αζετίλ ή αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού για συνολικά 10-14 ημέρες*
4 μηνών ως 18 ετών	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	Χορήγηση IV κεφουροξίμης ή κεφοταξίμης ή κεφτριαξόνης ώσπου να απυρετήσει ο ασθενής ακολουθούμενης από του στόματος κεφουροξίμης-αζετίλ ή αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού για συνολικά 10-14 ημέρες. Σε υποψία πνευμονίας από άτυπα παθογόνα, προσθήκη ερυθρομυκίνης ή κλαριθρομυκίνης για 10-14 ημέρες ή αζιθρομυκίνης για 3-5 ημέρες*

* Η σταφυλοκοκκική πνευμονία είναι ασυνήθης, ωστόσο, εάν υπάρχουν κλινικά και ακτινολογικά στοιχεία συμβατά με αυτήν ή εάν οι καλλιέργειες αίματος ή πλευριτικού υγρού αναπτύξουν *Staphylococcus aureus*, σε περιοχές όπως η Ελλάδα όπου υπάρχει αυξημένη επίπτωση στελεχών ανθεκτικών στη μεθικιλίνη, προσθήκη κλινδαμυκίνης ή βανκομυκίνης.

Από McIntosh K. N Engl J Med 2002; 346:429-437 και Principi N, Esposito S. Thorax 2010 με τροποποίηση.

ή η κεφτριαξόνη θεωρείται η κατάλληλη εμπειρική αγωγή. Στις περιπτώσεις που δεν αποκλείεται η πιθανότητα λοίμωξης με σταφυλόκοκκο, πρέπει να προστίθεται είτε κλινδαμυκίνη ή βανκομυκίνη. Η βανκομυκίνη επιλέγεται για τα σοβαρότερα περιστατικά. Όπως τονίστηκε και παραπάνω, η πρόσφατη αύξηση της συχνότητας των MRSA στελεχών στην Ελλάδα αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την εμπειρική χρήση των αντισταφυλοκοκκικών πενικιλινών. Σε σοβαρά περιστατικά μπορεί η κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς να συνδυαστεί με λινεζολίδη.

Η λινεζολίδη είναι ένα σχετικά καινούργιο αντιβιοτικό το οποίο ανήκει στην ομάδα των οξαζολιδινών, έχει λάβει επίσημη άδεια για τη χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς και έχει πολύ καλή δράση έναντι των Gram θετικών κόκκων, συμπεριλαμβανομένων του πνευμονιόκοκκου, του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου και των β-αιμολυτικών στρεπτοκόκκων.

Πνευμονία μετά το 1^ο τρίμηνο ζωής

Ο RSV και άλλοι αναπνευστικοί ιοί, όπως οι ιοί γρίπης, παραγρίπης, αδενοϊοί και ρινοϊοί, αποτελούν τα κυριότερα αίτια πνευμονίας κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 ετών της ζωής. Ο RSV είναι συχνός ιδιαίτερα κατά τους πρώτους 24 μήνες.

Σε παιδιά με τμηματική ή λοβώδη πνευμονία, συνήθως με υψηλό πυρετό και επηρεασμένη γενική κατάσταση, συχνότερο αίτιο θεωρείται ο πνευμονιόκοκκος, ενώ ακολουθεί σε συχνότητα ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος ομάδας Α. Επίσης αίτιο μπορεί να είναι ο αιμόφιλος ινφλουέντσας είτε τα μη τυποποιημένα στελέχη του ή ο τύπου b σε ανεμβολίαστο παιδί. Ο *Staphylococcus aureus* αποτελεί πολύ λιγότερο συχνό αίτιο, αλλά παρόλα αυτά δεν πρέπει να αγνοείται κατά τη διαφορική διάγνωση σε περίπτωση σοβαρής πνευμονίας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει σημαντική πλευριτική συλλογή ή εμφανίζονται πνευματοκήλες. Επίσης, θα πρέπει στη διαγνωστική σκέψη να συμπεριληφθούν τα αναερόβια μικρόβια, ιδιαίτερα αν έχει προηγηθεί εισρόφηση, καθώς και Gram-αρνητικά βακτήρια, σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση, παιδιά ιδρυμάτων και άτομα που διατρέφονται με καθετήρα.

Το *Mycoplasma pneumoniae* και το *Chlamydophila pneumoniae* είναι τα συνηθέστερα αίτια πνευμονίας σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 5 ετών. Ωστόσο είναι σήμερα παραδεκτό ότι τα άτυπα αυτά παθογόνα μπορεί να αποτελέσουν αίτιο πνευμονίας και σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

Παράλληλα θα πρέπει ο παιδίατρος να μην ξεχνά ότι το ένα τρίτο των πνευμονιών υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύει μεικτή λοίμωξη.

Η αντιμετώπιση γίνεται στο σπίτι, εκτός κι αν η κατάσταση του ασθενούς είναι σοβαρή ή επιδεινωθεί. Η αντιμετώπιση γίνεται εμπειρικά, ανάλογα με το μικροβιακό αίτιο που πιθανολογείται. Στον ασθενή με ελαφρά-μέτρια πνευμονία ή αν υπάρχουν βάσιμες υποψίες για λοίμωξη από μυκόπλασμα ή το χλαμύδιο της πνευμονίας χορηγείται μακρολίδη (ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη).

Η αμοξικιλίνη σε υψηλή δόση (90-100 mg/kg/24ωρο, σε τρεις δόσεις) μόνη της ή ως συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος είναι άριστη επιλογή για την αντιμετώπιση της πιθανής πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας, όπως και αυτής από αιμόφιλο, που δεν απαιτεί νοσηλεία στο νοσοκομείο. Να υπογραμμιστεί ότι η χορήγηση του κλαβουλανικού οξέος έχει ως σκοπό να καλύψει τα στελέχη του αιμόφιλου που παράγουν β-λακταμάση, ενώ δεν έχει απολύτως καμία δράση στον πνευμονιόκοκκο. Η αμοξικιλίνη είναι αυτή που έχει την αντιπνευμονιοκοκκική δράση.

Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενιάς (κεφουροξίμη αξετίλ ή κεφπροζίλη). Θα πρέπει, ωστόσο να τονιστεί ότι τα β-λακταμικά αντιβιοτικά δεν είναι δραστικά, κατά του μυκοπλάσματος, του χλαμυδίου και της *Legionella*.

Η νοσοκομειακή αντιμετώπιση πνευμονίας μέτριας βαρύτητας γίνεται με αμπικιλίνη (200-250 mg/kg/ημέρα IV) ή αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό ενδοφλεβίως. Η αμπικιλίνη σε υψηλή δόση θεωρείται ότι καλύπτει τα περισσότερα στελέχη του πνευμονιοκόκκου με ενδιάμεση αντοχή στην πενικιλίνη, αλλά και αυτά τα οποία έχουν πλήρη αντοχή στην πενικιλίνη με MIC=2 μg/ml (παλαιά ή «κλασικά» όρια τιμών MIC).^{25,29} Το ίδιο

ισχύει και για την πενικιλλίνη G, με υψηλές δόσεις χορηγούμενης ενδοφλέβια ανά 4ωρο ή 6ωρο.³⁰ Παρόλα αυτά, επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις γίνεται εμπειρική θεραπεία, η αμπικιλλίνη θεωρείται ότι υπερτερεί της πενικιλλίνης G, καθότι καλύπτει παράλληλα και τα περισσότερα στελέχη του αιμόφιλου ινφλουέντσας. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα από την Ελλάδα β-λακταμάση παράγει μόνο το 9 έως 12% των στελεχών του αιμόφιλου.

Το πρόβλημα της παρεντερικής αγωγής με τον συνδυασμό αμοξικιλλίνης/κλαβουλανικού είναι η μικρή δόση αμοξικιλλίνης που χορηγείται. Συνήθως η δόση του συνδυασμού είναι 90-100 mg/kg/24ωρο IV, που σημαίνει ότι η παρεντερικά χορηγούμενη αμοξικιλλίνη είναι περίπου 80 mg/kg/24ωρο. Η δόση αυτή της αμοξικιλλίνης είναι χαμηλή για αρκετά από τα στελέχη πνευμονιοκόκκου με αντοχή στην πενικιλλίνη.

Ορισμένοι ειδικοί συνιστούν ταυτόχρονη χορήγηση ενδοφλεβίως αμοξικιλλίνης (100 mg/kg/24ωρο IV, σε 4 ημερήσιες δόσεις) και συνδυασμού αμοξικιλλίνης/κλαβουλανικού (90-100 mg/kg/24ωρο IV, σε 4 ημερήσιες δόσεις).

Σε σοβαρότερα περιστατικά χορηγείται κεφτριαξόνη (75-100 mg/kg/24ωρο σε 1 ή 2 δόσεις) ή κεφοταξίμη (200 mg/kg/24ωρο σε 3 δόσεις) ενδοφλεβίως. Στις περιπτώσεις που δεν αποκλείεται η πιθανότητα λοίμωξης από σταφυλόκοκκο, πρέπει να προστίθεται είτε κλινδαμυκίνη ή βανκομυκίνη. Όταν δε πιθανολογούνται αναερόβια μικρόβια μπορεί να συνδυαστεί η κεφοταξίμη ή η κεφτριαξόνη με κλινδαμυκίνη.

Η ενδοφλέβια θεραπεία μπορεί να διακόπτεται 72-96 ώρες μετά την υποχώρηση του πυρετού και η θεραπεία να συνεχίζεται με αντιβιοτικά που χορηγούνται από το στόμα, όπως η αμοξικιλλίνη, η αμοξικιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή μία κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενιάς (κεφουροξίμη-αξετίλ). Η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 10-14 ημέρες. Εάν πρόκειται για επιπλεγμένη πνευμονία, τότε η θεραπεία παρατείνεται κατά περίπτωση. Συχνά σε τέτοια περιστατικά η διάρκεια ξεπερνά τις 3 εβδομάδες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Massai C, Becciolini L, de Martino M, et al. Molecular detection methods and serotyping performed directly on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increased incidence of invasive disease by *Streptococcus pneumoniae* in Italian children. *J Med Microbiol* 2008; 57:1205-1212.
2. Obando I, Munoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Perez D, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1390-1397.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine – United States, 1997-2006. *MMWR* 2009; 58:1-4.
4. Playfor SD, Smyth AR, Stewart RJ. Increase in incidence of childhood empyema. *Thorax* 1997; 52:932.
5. Rees JH, Spencer DA, Parikh D, Weller P. Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK. *Lancet* 1997; 349:402.
6. Li STT, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010; 125: 26-33.
7. Grivea IN, Panagiotou M, Tsantouli AG, Syrogiannopoulos GA. Impact of heptavalent pneu-

- mococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among day-care center attendees in central Greece. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:519-525.
8. Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, Tarrago D, Varon E, et al. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:1428-1439.
 9. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:129-140.
 10. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone 2000; 2128-2147.
 11. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld, et al. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996; 275:134-141.
 12. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113:701-707.
 13. Menezes-Martins LF, Menezes-Martins MM, Michaelsen VS, Aguiar BB, Ermel T, Machado DC. Diagnosis of parapneumonic pleural effusion by polymerase chain reaction in children. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1106-1110.
 14. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Beratis NG, Spiliopoulou AE, Fasola EL, Bajaksouzian S, et al. Resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* from carriers attending day-care centers in Southwestern Greece. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 188-194.
 15. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Katopodis GD, Geslin P, Jacobs MR, Beratis NG. Carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greek infants and toddlers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:288-293.
 16. Zisis NP, Syriopoulou V, Kafetzis D, Daikos GL, Tsilimingaki A, Galanakis E, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive infections and acute otitis media in children. *Eur J Pediatr* 2004; 163:364-368.
 17. Paraskakis I, Kafetzis DA, Chrisakis A, Papavasiliou H, Kirikou H, Pangalis A, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of 1033 pneumococci isolated from children in Greece during 2001–2004. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:490-493.
 18. Maraki S, Samonis G, Galanakis E. Serotypes and susceptibilities of paediatric clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Crete, Greece, before and after the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:1449-1451.
 19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
 20. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil M, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2903-2913.
 21. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009; 47:1012-1020.
 22. Poulakou G, Katsarolis I, Matthaiopoulou I, Tsiodras S, Kanavaki S, Hatzaki D, et al. Nationwide surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:87-92.

23. Prieto J, Calvo A, Gomez-Lus ML. Antimicrobial resistance: a class effect? JAC 2002;50: S2, 7-12.
24. Grivea IN, Tsantouli AG, Chryssanthopoulou DC, Syrogiannopoulos GA. Interaction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and the use of individual antibiotics among children on nasopharyngeal colonization with erythromycin resistant *Streptococcus pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29:97-105.
25. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Engl J Med 2002; 346:429-437.
26. Grant GB, Campbell H, Dowell SF, Graham SM, Klugman KP, Mulholland EK, et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. Lancet Infect Dis 2009; 9:185-196.
27. British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. Thorax 2002; 57:i1-24.
28. Principi N, Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. Thorax 2010 Oct 21. [Epub ahead of print].
29. Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. Am J Dis Child 1992; 146: 920-923.
30. Bryan CS, Talwani R, Stinson MS. Penicillin dosing for pneumococcal pneumonia. Chest 1997; 112:1657-1664.
31. Katopodis GD, Grivea IN, Tsantsaridou AJ, Pournaras S, Petinaki E, Syrogiannopoulos GA. Fusidic acid and clindamycin resistance in community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children of Central Greece. BMC Infect Dis 2010; 10:351.

The role of infections in wheezing illnesses in the first 5 years of life

Mark L. Everard

WHEEZE

Wheeze is a widely used and abused term that describes a specific clinical sign. A wheeze is a musical [hence comparisons with whistling] sound audible with the naked ear and stethoscope. Wheezes are generated when flow limitation occurs within airways – more energy is introduced into the system than can be translated into airflow and the excess energy is dissipated by fluttering of large and medium airways which in turn generate sound having a musical quality. As the sound can be generated in several generations in a diffuse condition such as asthma the analysis reveals its polyphonic nature with different generations generating different fundamental frequencies with associated harmonics.

Unfortunately the term is widely used by both professionals and non-professionals for a wide range of other noises and indeed non-sound related symptoms. This is particularly an issue in the early years of life. For example a coarse harsh continuous noise, apparently generated by secretions in the large airways, known as rattles, is often referred to as wheeze in early childhood. This lack of precision in the use of the term influences both the care of individual patients and the interpretation of epidemiological studies which in turn influence our 'understanding' of wheezing illness. Indeed it can be argued that almost any epidemiological study focusing on wheeze is fundamentally flawed as the data collected may only be loosely related to the true prevalence of wheeze. Many studies go further and confuse wheeze with asthma, this trend reaching its logical absurdity in the recent studies from Denmark in which bacterial colonisation of the upper airway in early childhood was spuriously linked with asthma in childhood through the use of a definition of wheeze which stated that 'Wheeze was defined to

Department of Respiratory Medicine, Sheffield Children's Hospital, U.K.

Αλληλογραφία: Mark L Everard, m.l.everard@sheffield.ac.uk

the parents as wheezing or whistling sounds, *breathlessness, or persistent troublesome cough* severely affecting the well-being of the infant or child'.

RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AND WHEEZE IN PRE-SCHOOL CHILDREN

Clinical Phenotypes

- Acute bronchiolitis – widespread crepitations with airflow obstruction predominantly in <12mths, wheeze occasionally present
- Wheezy bronchitis – viral bronchitis with wheeze
- Exacerbation of asthma due to viral infection

Clinically wheezy bronchitis and viral exacerbation of asthma appear to be very similar. The inflammatory response present in the airways of those with wheezy bronchitis and bronchiolitis is probably very similar with a neutrophil dominated inflammation profile noted within the airways. The difference in phenotype is likely to be related to physiological changes that occur during the first year of so of life.

The initiating inflammation in the lower airways during an asthma exacerbation is again likely to be neutrophilic [in response to the virus] but the impact is compounded by bronchospasm and 'asthmatic' inflammation.

As noted above, wheeze is generated by a flow limitation which can be due to a variety of causes. Young children are particularly prone to viral lower respiratory tract infections presumably due to relatively impaired responses permitting significant extension from upper to lower airways. In very early childhood, the most common manifestation is acute bronchiolitis. It manifests as widespread crepitations throughout the chest. The airways obstruction is likely to be predominantly due to mucosal oedema and airways secretion [the lower airways probably resembles the snotty nose].

Respiratory syncytial virus is by far the commonest cause in those admitted to hospital. This would appear to be in large part due to poor herd immunity as a result of the viruses ability to inhibit memory responses leading to relatively low levels of passively acquired antibodies. In order of magnitude, the difference in antibody levels are required to protect the lower airways as opposed to the upper airways and hence the majority of children with sufficient protection and in part due to infecting dose, are restricted to either upper airways symptoms or relatively minor lower respiratory tract symptoms.

In older children a similar progression appears to lead to predominant wheeze rather than crackles and this is presumably related to physiology. Hence in children from around a year onwards a viral lower respiratory tract infection causing significant secretions and mucosal oedema may generate wheeze accompanying obvious airways increased work of breathing. The underlying immuno-pathology is likely to be very similar to that in acute bronchiolitis hence phenotypically bronchiolitis and wheezy bronchitis are probably very similar though phenotypically different which wheeze predominating in the older age group.

The other increasingly common cause of wheezing in a pre-school age group, with increasing age, is asthma which may occur intermittently with triggers such as exercise or at night and is particularly prominent with acute exacerbations as caused by viral infections. Hence during an acute exacerbation, phenotypically wheezy bronchitis and asthma can appear similar. Indeed the initiating inflammation is probably very similar but amplified by bronchospasm and "asthmatic" inflammation.

Clinically the two groups are difficult to distinguish not least because some children have a particularly troublesome time with recurrent wheezy bronchitis and mild asthmatics having little or no interval symptoms, but a prolonged coughing episode with or without wheeze, with viral infections. Hence the mild end of asthma is of often less troublesome than those with recurrent wheezy bronchitis. The natural history of the two conditions is clearly different with those with wheezy bronchitis tending to have less trouble with age presumably due to improved physiological and immunological status, with increasing age. Asthma is more likely to persist. However it should be noted that asthma tends to be more dynamic in terms of manifestation in childhood than in adults with children having periods exhibiting what appears to be asthma, symptom free periods and reoccurrence of problems.

The challenge is such that some have recommended that the term asthma is not used in pre-school children. This well meaning suggestion aimed at reducing the over use of ICS in pre-school children runs the risk of taking us full circle to the early 1980's when asthma and the use of ICS was grossly under diagnosed.

The fundamental challenge to paediatricians is that we do not have a fundamental test that will say this clinical phenotype manifests by increased work of breathing and wheeze as due to asthma and that patient is due to wheezy bronchitis. The defining and diagnostic test for asthma is a unequivocal response to asthma treatment. Without this no child should be labelled as definitely having asthma and the diagnosis should be limited to possible or probably asthma. Since bronchospasm is not a prominent feature, as far as we are aware, in the causation of airways obstruction in young children with wheezy bronchitis and there is little or no interval inflammation then it should come as no surprise that traditional asthma treatments such as inhaled steroids and bronchodilators do not appear to have a significant impact. The inflammation is dominated by neutrophils which are relatively sensitive to steroid treatment and therefore it is perhaps not surprising that steroid treatment has little or no impact on symptoms. The implication for these observations is that asthma is a condition whose diagnosis is based on clear and unequivocal response to asthma treatment, either marked bronchodilation when significantly short of breath and wheezy or dramatic improvement in general status after 4-6 weeks of inhaled steroid treatment would be consistent with the diagnosis of asthma. It should be remembered that in acute exacerbations of asthma bronchodilation is usually limited [which is why an exacerbation contrasts with poor control which is characterised by significant reversibility] and therefore a child with a runny nose who does not dramatically improve with bronchodilators may still have asthma and respond to steroid.

Until we have a diagnostic test for asthma we will continue to have many studies published providing misleading information because of the inability to tease out the various sub-groups of patients. In the early pre-school period wheezy bronchitis is numerically most common with asthma becoming much more likely by the age of 5yrs but age alone is no guide. Patients should be treated on their individual basis with trials of treatment being reasonable and the review of the possible diagnostic criteria being essential on a regular basis. Moreover there is nothing to stop a proportion of children with wheezy bronchitis developing asthma at a later date.

VIRUSES AND BACTERIAL INFECTIONS IN THE CAUSATION OF "ASTHMA"

At present there does not appear to be any convincing evidence that RSV or any other viral infection in the first year of life causes asthma and indeed early infection may be protective if some studies are to be believed. While there has been recent interest in the possible role of bacterial colonisation in early infancy the fact that asthma is rare in the third world yet colonisation by the relevant 'pathogens' is very high would effectively argue against this. The impact of antibiotics in altering the normal microbiota of the airways does need to be explored further.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Netuveli G, Hurwitz B, Sheikh A. Lineages of language and the diagnosis of asthma. *J R Soc Med* 2007; 100:19-24.
2. Elphick H, Everard ML. Noisy Breathing in children. Recent Advances in Paediatrics. Ed David T. The Royal Society of Medicine London 2002.
3. Elphick HE, Ritson S, Rodgers H, Everard ML. When a "wheeze" is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants. *Eur Respir J* 2000; 16:593-597.
4. Elphick HE, Sherlock P, Foxall, G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak, RA, Everard ML. Survey of Respiratory Sounds in Infants. *Arch Dis Child* 2001; 84:35-39.
5. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child* 2000; 82:327-332.
6. Cane RS, McKenzie SA. Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child* 200; 84:31-34.
7. Elphick H, AS Rigby, Everard ML. Phenotype Of Acute Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Illness in Infancy And Subsequent Morbidity. *Acta Pediatr* 2007; 96:1-3.
8. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096-1110.
9. Bhatt JM, Smyth AR. The management of pre-school wheeze. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:70-77.

Αντιμετώπιση οξείας βρογχιολίτιδας

Σωτήρης Φούζας, Μιχάλης Β. Ανθρακόπουλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού των βρεφών στις δυτικές κοινωνίες. Υπολογίζεται ότι το 1/3 του συνόλου των βρεφών εκδηλώνουν βρογχιολίτιδα στους πρώτους 12 μήνες ζωής.^{1,2} Παρά την υψηλή συχνότητα της νόσου, υπάρχουν ασάφειες ως προς τον ορισμό της και πολυφωνία ως προς την ενδεικνυόμενη φαρμακευτική αγωγή. Η σύγχυση που επικρατεί ως προς την αποτελεσματικότητα των διαφόρων φαρμακευτικών παρεμβάσεων έχει οδηγήσει σε μεγάλες αποκλίσεις στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας μεταξύ διαφόρων χωρών ή και διαφορετικών νοσηλευτικών ιδρυμάτων στην ίδια χώρα καθώς και σε διάσταση μεταξύ της συνιστώμενης και της πρακτικά ακολουθούμενης θεραπευτικής αγωγής.³⁻⁸

Το 2003 κυκλοφόρησε από την Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία για πρώτη φορά ομοφωνία για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας στα βρέφη.⁹ Η διαδικασία ανανέωσης της πρώτης εκείνης ομοφωνίας έχει ήδη δρομολογηθεί. Εν αναμονή επομένως της νέας ομοφωνίας, η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τις οδηγίες αντιμετώπισης της νόσου βάσει της πρόσφατης βιβλιογραφίας.

ΟΡΙΣΜΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΒΟΛΗ

Η διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας είναι κλινική και βασίζεται στο ιστορικό και την κλινική προβολή, δηλαδή στην εκδήλωση βήχα, ταχύπνοιας, εισολκών, υπερδιάτασης του θώρακα και συμπτωμάτων από το ανώτερο αναπνευστικό (ρινική συμφόρηση και καταρροή) που προηγούνται εκείνων του κατώτερου αναπνευστικού κατά 2-3 ημέρες. Πυρετός παρατηρείται στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων, όμως θερμοκρασίες $\geq 40^{\circ}\text{C}$ είναι σπάνιες. Η εξέταση του θώρακα αποκαλύπτει λεπτούς εισπνευστικούς τρίζοντες και/ή υψίσυχνους εκπνευστικούς συρίττοντες. Τα συμπτώματα

Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, Π.Ε.Πα.Γ.Ν. Ρίο

Αλληλογραφία: Μιχάλης Ανθρακόπουλος, manthra@otenet.gr

του κατώτερου αναπνευστικού μπορεί να επιδεινωθούν κατά τις πρώτες 72 ώρες από την εκδήλωσή τους.^{1-4,9-11} Η νόσος αφορά σε βρέφη <2 ετών, όμως η μέγιστη επίπτωση παρατηρείται στους 3-6 μήνες ζωής.^{1-3,9-11} Το 90% των περιπτώσεων στις οποίες απαιτείται νοσηλεία εκδηλώνεται σε βρέφη κάτω των 12 μηνών.¹⁻⁴ Οι περισσότεροι πλέον συμφωνούν ότι οξεία βρογχιολίτιδα πρέπει να ονομάζεται το πρώτο επεισόδιο με την παραπάνω περιγραφείσα κλινική εικόνα που εκδηλώνεται στους 12 πρώτους μήνες ζωής.^{1-3,9}

Τα ρινικά συμπτώματα και ο βήχας εμφανίζονται πρώιμα. Η ταχύπνοια (συχνά 70-80 αναπνοές ανά λεπτό) αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα νόσου του κατώτερου αναπνευστικού, ιδίως βρογχιολίτιδας και πνευμονίας. Η αύξηση του έργου της αναπνοής (εισολκές υποχονδρίων, μεσοπλεύριες, υπερκλείδιες) οδηγεί συχνά σε μειωμένη σίτιση. Η απόφραξη των βρογχιολίων συνοδεύεται παράταση εκπνοής και υπερδιάταση του θώρακα που προκαλεί κατάσπαση του διαφράγματος ώστε να ψηλαφάται το ήπαρ και ενίοτε ο σπλήνας. Ακροώνται λεπτοί τρίζοντες που συχνά (αλλά όχι πάντα) συνοδεύονται από συρίττοντες (κυρίως εκπνευστικούς, πολλές φορές και εισπνευστικούς), ενώ σε βαριές περιπτώσεις επικρατεί ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος ή σιγή. Η διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης οδηγεί σε υποξαιμία και πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SaO_2). Η ακτινογραφία θώρακα, εφόσον κριθεί αναγκαία, αναδεικνύει την υπερδιάταση των πνευμόνων, ενώ στο 10-30% των περιπτώσεων παρατηρούνται πυκνωτικές εστίες που συνηθέστερα προέρχονται από ατελεκτασίες. Και στις περιπτώσεις αυτές η κλινική διάγνωση παραμένει εκείνη της βρογχιολίτιδας και όχι της πνευμονίας. Η άπνοια μπορεί να συνιστά την κύρια προβολή της νόσου, ιδίως στα μικρότερης ηλικίας βρέφη, τα πρόωρα και τα λιποβαρή.^{1-4,9-11}

Η διάκριση της οξείας βρογχιολίτιδας και της πνευμονίας στα βρέφη δεν είναι πάντοτε σαφής¹² και συχνά τα δύο σύνδρομα αλληλοεπικαλύπτονται.^{1-4,9} Το βρέφος με πνευμονία έχει πυρετό, βήχα και ταχύπνοια, ενώ η υπερδιάταση των πνευμόνων απουσιάζει ή μόλις υποσημαίνεται. Τα τυπικά ακροαστικά ευρήματα της πνευμονίας συνήθως απουσιάζουν στα βρέφη, αλλά μπορεί να ακούγονται τρίζοντες. Στη Μ. Βρετανία και στην Αυστραλία η διαφορική διάγνωση της πνευμονίας από την οξεία βρογχιολίτιδα γίνεται με βάση το κλινικό σύνδρομο, ενώ στη Β. Αμερική η ύπαρξη εστιών πύκνωσης στην ακτινογραφία σε συνδυασμό με την ύπαρξη τριζόντων και την απουσία συριττώντων συχνά αρκεί για να τεθεί η διάγνωση της πνευμονίας.

Τα βρέφη με αυξημένο έργο αναπνοής συχνά παρουσιάζουν μειωμένη σίτιση, η οποία μπορεί να αποτελέσει και το κύριο αίτιο εισαγωγής στο νοσοκομείο. Ωστόσο, τα προβλήματα σίτισης δεν είναι προϋπόθεση για τη διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας.^{1-4,9-11}

Η διάρκεια των συμπτωμάτων (διάμεση τιμή) έχει βρεθεί ότι είναι 12 ημέρες, ενώ 39% των βρεφών συνεχίζει να παρουσιάζει συμπτώματα στις 2 εβδομάδες, 18% στις 3 εβδομάδες και 9% στις 4 εβδομάδες από από την έναρξη της νόσου.^{1,2}

Η διαφορική διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας συνοψίζεται στον Πίνακα 1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Διαφορική διάγνωση οξείας βρογχιολίτιδας

-
- Ιογενής συριγμός
 - Πρώτη εκδήλωση άσθματος
 - Πνευμονία (ιογενής, μικροβιακή, *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis jirovecii*, συγγενής από κυτταρομεγαλοϊό)
 - Απόφραξη ανώτερου αναπνευστικού ή κεντρικών αεραγωγών
 - Εισρόφηση (ΓΟΠ, συρίγγιο, ασυνέργια μυών κατάποσης)
 - Κυστική ίνωση
 - Τραχειομαλάκυνση/βρογχομαλάκυνση (π.χ. συρίγγιο, αγγειακός δακτύλιος)
 - Συγγενής πνευμονοπάθεια (π.χ. συγγενές λοβώδες εμφύσημα, κύστη πνεύμονα)
 - Συγγενής καρδιοπάθεια (π.χ. μεσοκοιλιακή επικοινωνία, απόφραξη φλεβικής επιστροφής πνευμονικών φλεβών)
 - Ιογενής μυοκαρδίτιδα
 - Πρώτη εκδήλωση ανοσοανεπάρκειας
 - Σηψαιμία
 - Σοβαρή μεταβολική οξέωση
-

ΑΙΤΙΑ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σε εποχή επιδημίας από RSV, ο ιός ευθύνεται για το 75% περίπου των περιπτώσεων οξείας βρογχιολίτιδας.^{1-4,9,13} Άλλοι ιοί που ενοχοποιούνται για το σύνδρομο είναι οι ιοί της παραγρίπτης (PIV-1, PIV-2, PIV-3), της γρίπτης (IV-A, IV-B), οι αδενοϊοί, οι ρινοϊοί, οι εντεροϊοί καθώς και ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (hMPV) και ο ανθρώπινος ιός Boca (HBoV) που εντοπίστηκαν πιο πρόσφατα.^{14,15} Λοίμωξη με περισσότερους του ενός ιούς ευρίσκεται στο 10-30% των νοσηλευόμενων βρεφών.²

Ο RSV προκαλεί κάθε χρόνο επιδημικά κύματα, τα οποία στα εύκρατα κλίματα εκδηλώνονται μεταξύ Οκτωβρίου και Ιουνίου και κορυφώνονται μεταξύ Ιανουαρίου και Μαρτίου.^{16,17} Η εποχικότητα της λοίμωξης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στη διάγνωση της νόσου.¹⁻⁴ Η πρωτολοίμωξη με RSV δεν καταλείπει ικανοποιητική ανοσία και ο ιός προκαλεί επαναλοιμώξεις σε όλη τη διάρκεια της ζωής.^{3,9,18} Η προσβολή από RSV είναι σπάνια ασυμπτωματική.^{3,9,18} Υπολογίζεται ότι το 0,5-3% των βρεφών που προσβάλλονται από RSV έχει ανάγκη εισαγωγής στο Νοσοκομείο, ενώ η νόσος είναι συχνότερη στα αγόρια.^{1-4,9}

Ο χρόνος επώασης της λοίμωξης είναι 3-8 (συχνότερα 4) ημέρες, ενώ η μετάδοση συνήθως γίνεται 1-2 ημέρες πριν και 5-12 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, αν και μπορεί να παραταθεί πέραν των τριών εβδομάδων.^{3,9-11} Ανοσοκατασταλμένα βρέφη μπορεί να μεταδίδουν τον ιό επί έξι ή και περισσότερες εβδομάδες.^{1,3,9-11} Επομένως ο ιός μεταδίδεται αρκετές ημέρες μετά την κλινική βελτίωση του βρέφους και την επιστροφή στο σπίτι. Η μετάδοση γίνεται με μεγάλα σταγονίδια αερογενώς (σε απόσταση μέχρι δύο μέτρα), με άμεση επαφή ή μέσω μολυσμένων αντικειμένων. Η

είσοδος του ιού στο αναπνευστικό γίνεται από τους επιπεφυκότες, τον ρινικό ή τον στοματικό βλεννογόνο. Κατά τη διάρκεια του επιδημικού κύματος ο RSV μεταδίδεται συνήθως από παιδιά σχολικής ηλικίας στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας, όμως τα μικρότερα βρέφη εκδηλώνουν βαρύτερη κλινική εικόνα. Στις παιδιατρικές κλινικές ο ιός μεταδίδεται από παιδί σε παιδί πρωτίστως με τα χέρια του νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού, ενώ δεν αποκλείεται και η μετάδοση από επισκέπτες που πάσχουν από ήπια προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού λόγω επαναλοίμωξης.^{1-4,9-11}

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Η διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας τίθεται από την κλινική εικόνα. Παρακλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις διενεργούνται επί διαγνωστικής αμφιβολίας και προκειμένου να ληφθούν αποφάσεις για την περαιτέρω αντιμετώπιση.

Ο προσδιορισμός του SaO_2 είναι εξαιρετικά χρήσιμος καθώς η κλινική εικόνα συχνά δεν σχετίζεται με το βαθμό της υποξαιμίας.¹⁹ Χαμηλή τιμή SaO_2 είναι προγνωστική σοβαρής νόσου και επιμήκυνσης της διάρκειας νοσηλείας.²⁰⁻²³ Η μέτρηση των αερίων αρτηριακού αίματος μπορεί να βοηθήσει σε ειδικές περιπτώσεις, όπως σε σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια και όταν η κόπωση του βρέφους πιθανολογείται ότι οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια.²³ Η επιλογή του ανεκτού ορίου κορεσμού προκειμένου να χορηγηθεί οξυγόνο είναι αυθαίρετη και κυμαίνεται από 90% έως 94%.^{1,2} Το νοσηλευόμενο βρέφος που χρειάστηκε οξυγονοθεραπεία πρέπει να παρακολουθηθεί με οξυμετρία για 8-12 ώρες και, εφόσον έχει κορεσμό $\geq 95\%$, μπορεί να επιστρέψει στο σπίτι.^{1,9}

Η ακτινογραφική εικόνα της οξείας βρογχιολίτιδας χαρακτηρίζεται από υπερδιάταση των πνευμόνων και συχνά από πυκνωτικές εστίες, ιδιαίτερα του δεξιού άνω λοβού. Υπερδιάταση ανευρίσκεται περίπου στο 50%, τμηματική πύκνωση (ατελεκτασία ή πνευμονία) στο 10-30%, περιβρογχική διήθηση και διάμεση πνευμονίτιδα στο 50-80%, ενώ η ακτινογραφία θώρακα είναι φυσιολογική στο 10% των νοσηλευόμενων βρεφών. Η ακτινογραφία θώρακα δεν συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας στην περίπτωση που η βαρύτητα της νόσου επιτρέπει την αντιμετώπισή της εξωνοσοκομειακά.²⁴ Συχνά περιλαμβάνεται στον έλεγχο των νοσηλευόμενων βρεφών προκειμένου να αποκλεισθούν άλλες σπανιότερες πνευμονικές νόσοι (Πίνακας 1). Η ακτινογραφία θώρακα επιβάλλεται σε βρέφη με υποκείμενη καρδιακή ή πνευμονική νόσο, όταν εκδηλώνεται απρόβλεπτη επιδείνωση και όταν πιθανολογείται εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).^{1,2,9,25,26}

Ειδική αιτιολογική διάγνωση μπορεί να τεθεί εντός ωρών με τη χρήση ανοσοφθορισμού, πρωτίστως για τον RSV αλλά και για τους ιούς της παραγρίπης, της γρίπης και των αδενοϊών. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ανοσοενζυμική μέθοδος (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) κατ'έξοχην για τον RSV, αλλά και για τους ιούς της παραγρίπης και της γρίπης-A και -B. Οι ταχείες μέθοδοι ταυτοποίησης του RSV παρουσιάζουν σχετικά υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και η θετική προβλεψιμότητά τους είναι ικανοποιητική κατά την περίοδο του επιδημικού κύματος.^{1,2,9}

Πάντως, το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη διάγνωση. Ο τρόπος συλλογής και μεταφοράς των δειγμάτων στο εργαστήριο έχει καθοριστική σημασία για την επιτυχή ταυτοποίηση.^{2-4,9-11}

Ο προσδιορισμός του ιού με ταχεία μέθοδο είναι επιθυμητός διότι βοηθά στην ομαδοποίηση των βρεφών με λοίμωξη από τον ίδιο ιό σε κοινό θάλαμο όταν δεν υπάρχουν δωμάτια απομόνωσης.²⁷ Επίσης η έγκαιρη διάγνωση βοηθά στον περιορισμό της άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών, ελαττώνει τον αριθμό των μικροβιολογικών εξετάσεων και βραχύνει το χρόνο νοσηλείας.²⁸ Σε κέντρα αναφοράς ο ανοσοφθορισμός συνδυάζεται με καλλιέργειες και ο προσδιορισμός του ειδικού αιτίου αποβαίνει χρήσιμος στην αναγνώριση του επιδημικού κύματος στην κοινότητα.

Η γενική εξέταση αίματος με προσδιορισμό του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων καθώς και ο βιοχημικός έλεγχος ηλεκτρολυτών και ουρίας δεν συνιστώνται.^{1-4,9} Δεν υπάρχουν δεδομένα που να δικαιολογούν έλεγχο της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).¹ Η καλλιέργεια ούρων σε εμπύρετα βρέφη με βρογχιολίτιδα κάτω των 60 ημερών αποβαίνει θετική στο 6,5% των περιπτώσεων και η διενέργειά της πρέπει να σταθμίζεται από τον κλινικό.²⁹

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ – ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΝΟΣΟΥ

Δεν υπάρχουν γενικώς αποδεκτά κριτήρια για την εισαγωγή των βρεφών στο Νοσοκομείο ή για την επιστροφή στο σπίτι μετά από νοσηλεία.^{1-4,9-11} Οι παράγοντες που συνεκτιμώνται προκειμένου να αποφασίσει η εισαγωγή του βρέφους στο Νοσοκομείο παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Οι παράγοντες υψηλού κινδύνου για σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα φαίνονται στον

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Πρώτη εκτίμηση βαρύτητας της οξείας βρογχιολίτιδας

	Ήπια Μάλλον εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση	Μέτρια Πιθανή εισαγωγή	Σοβαρή Βέβαιη εισαγωγή
Τοξική εικόνα	Απουσία	Απουσία	Παρούσα
Εξουθενωμένο βρέφος	Όχι	Όχι	Ναι
Κεντρική κυάνωση	Απουσία	Απουσία	Παρούσα
Χρήση επικουρικών μυών	Απουσία	Παρούσα	Εκσεσημασμένη
Εισολκή σφαγής	Απουσία	Παρούσα	Προφανής
Συριγμός	Παρών	Παρών	Παρών
Τρίζοντες	+/-	Παρόντες	Παρόντες
Σίτιση	Καλή	Με δυσκολία	Κακή
Άπνοια	Απουσία	Απουσία	Παρούσα
Παλμική οξυμετρία	>95%	92-95%	<92%

Πίνακα 3. Ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου είναι τα βρέφη με χρόνια πνευμονοπάθεια, συγγενή καρδιοπάθεια και ανοσοανεπάρκεια. Το κάπνισμα στο σπίτι σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηλείας. Επίσης, η παρουσία άλλων παιδιών σχολικής ή προσχολικής ηλικίας στο σπίτι καθώς και το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στο Νοσοκομείο, ενώ ο θηλασμός για >2 μήνες φαίνεται ότι δρα προστατευτικά.^{1-4,9-11}

Είναι σημαντικό οι γονείς που φροντίζουν το βρέφος με βρογχιολίτιδα στο σπίτι – είτε γιατί δεν απαιτείται εισαγωγή, είτε πρόκειται για βρέφος που επέστρεψε μετά από νοσηλεία – να έχουν εκπαιδευθεί στην καθημερινή φροντίδα, την αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων, την παρακολούθηση του αναπνευστικού ρυθμού και της αναπνευστικής προσπάθειας και τη σίτισή του και να έχουν ενημερωθεί επιμελώς για τα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν την επιδείνωση της νόσου (ελαττωμένη πρόσληψη τροφής, ανησυχία, ευερεθιστότητα) προκειμένου να επανέλθουν έγκαιρα για επανεκτίμηση εάν χρειασθεί. Είναι χρήσιμο να εφοδιάζονται με προσεκτικά σχεδιασμένο ενημερωτικό φυλλάδιο.

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χορήγηση οξυγόνου – θετικής πίεσης

Το οξυγόνο είναι ο μόνος θεραπευτικός χειρισμός που αποδεδειγμένα βελτιώνει την υποξαιμία στην οξεία βρογχιολίτιδα. Δεν υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν τη χορήγηση οξυγόνου σε υποξαιμικά βρέφη με τη μη χορήγηση (και κατά πάσα πιθανότητα δεν πρόκειται να υπάρξουν). Στόχος είναι SaO_2 94-95%.^{1-4,9-11,30,31}

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης μείγματος ηλίου-οξυγόνου (He-O_2 , Heliox)³² ή συνεχούς θετικής πίεσης (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) στην αποφυγή του μηχανικού αερισμού δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη.³³

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση σοβαρής οξείας βρογχιολίτιδας

-
- Προωρότητα
 - Συγγενής καρδιοπάθεια, ιδιαίτερα με πνευμονική υπέρταση
 - Χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας
 - Κυστική ίνωση
 - Ανοσοανεπάρκεια (συγγενής ή επίκτητη)
 - Σημαντικές ή πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες
 - Σημαντική νευρολογική ή μεταβολική νόσος
 - Άπνοια (υψηλού κινδύνου: πρόωρα μέχρι τη συμπλήρωση 48 εβδομάδων από τη σύλληψη και τελειόμηνια τις πρώτες 4-6 εβδομάδες από τη γέννηση)
 - Κακή θρέψη
-

Χορήγηση υγρών

Η η σίτιση από το στόμα δεν πρέπει να διακόπτεται εφόσον το βρέφος δεν παρουσιάζει σημεία κόπωσης ή κλινικά σημαντική πτώση του SaO_2 . Επί αδυναμίας λήψης υγρών από το στόμα, αυτά χορηγούνται ενδοφλέβια ή με ρινογαστρικό καθετήρα εφόσον ο τελευταίος είναι ανεκτός από το βρέφος, ανάλογα με την πρακτική της εκάστοτε παιδιατρικής κλινικής. Τα ελλείμματα σε υγρά πρέπει να διορθώνονται προσεκτικά.^{1-4,9-11} Προκειμένου το νοσηλευόμενο βρέφος να επιστρέψει στο σπίτι, πρέπει να λαμβάνει >75% των συνήθων αναγκών του.^{1,2,9}

Χειρισμοί βρέφους

Τα βρέφη που νοσηλεύονται με οξεία βρογχιολίτιδα παρουσιάζουν ελάττωση του SaO_2 κατά τη διάρκεια χειρισμών ή κλάματος. Επομένως η προσεκτική παρακολούθηση πρέπει πάντοτε να συνοδεύεται από ελαχιστοποίηση των χειρισμών.^{1-4,9-11,34}

Η αναρρόφηση των εκκρίσεων του ανώτερου αναπνευστικού αποτελεί βασική συνιστώσα της νοσηλευτικής φροντίδας του βρέφους και πρέπει να γίνεται με ήπιους χειρισμούς. Η συχνότητά της καθορίζεται από τις ανάγκες και συνιστάται εκτίμηση του αποτελέσματος με κλινική εξέταση του βρέφους και παλμική οξυμετρία πριν και μετά την αναρρόφηση.^{1-4,9-11}

Έχει δειχθεί ότι η φυσικοθεραπεία στερείται οποιουδήποτε πλεονεκτήματος και μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της ανταλλαγής των αερίων.³⁵ Ως εκ τούτου η χρήση της δεν συνιστάται.^{1-4,9-11}

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Επί απουσίας υποκείμενης παθολογίας, η οξεία βρογχιολίτιδα από RSV είναι αυτοπεριοριζόμενη νόσος. Φαίνεται ότι η φλεγμονώδης αντίδραση στον ιό παίζει σημαντικότερο ρόλο στη βαρύτητα της νόσου από ότι ο πολλαπλασιασμός του στο αναπνευστικό επιθήλιο και δεν υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι οποιαδήποτε αντιφλεγμονώδης ή αντι-ιική θεραπεία επηρεάζει τη φυσική πορεία της νόσου ή τη διάρκεια της νοσηλείας των βρεφών.

Εισπνεόμενα συμπαθητικομιμητικά

Η χρήση εισπνεόμενων συμπαθητικομιμητικών βρογχοδιασταλτικών (σαλβουταμόλης ή αδρεναλίνης) έχει αποτελέσει επί δεκαετίες ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα ζητήματα στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας. Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας δεν επιβεβαιώνουν την κλινική χρησιμότητα των φαρμάκων αυτών στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) ή σε νοσηλευόμενα βρέφη, ενώ δεν αποκλείεται επιδείνωση της κλινικής εικόνας μετά τη χορήγησή τους. Η όποια βελτίωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων φαίνεται ότι είναι βραχυχρόνια (30-60 min) και πρέπει να σταθμισθεί έναντι του κόστους και των ανεπιθύμητων ενεργειών

της αγωγής.^{36,37}

Στην προηγούμενη Ελληνική Ομοφωνία αναφέρεται ότι τα εισπνεόμενα συμπαθητικομιμητικά μπορούν να δοκιμασθούν αρχικά (ιδίως στα μεγαλύτερα βρέφη, και εκείνα με ιστορικό εκζέματος ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας) με σύγχρονη χορήγηση οξυγόνου και προσεκτική παρακολούθηση της απάντησης στο φάρμακο.⁹ Η προτεινόμενη στην ομοφωνία δοσολογία για τη *σαλβουταμόλη* με νεφελοποιητή (εφόσον αποφασισθεί η χορήγησή της) είναι 5 mg, και συνιστάται η ανάμειξή της με φυσιολογικό ορό μέχρι την επίτευξη (ιδανικά) συνολικού όγκου διαλύματος 3-4 ml για νεφελοποίηση με παροχή οξυγόνου 6-8 L/min. Πρέπει πάντοτε να προηγείται αναρρόφηση των εκκρίσεων του βρέφους και το αποτέλεσμα να ελέγχεται κλινικά και με παλμική οξυμετρία.⁹ Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί *εισπνεόμενη αδρεναλίνη* (δράση στους α-υποδοχείς –αγγειοσυσπαστική– στο προτριχοειδικό δίκτυο και δράση στους β-υποδοχείς, –βρογχοδιασταλτική– στους αεραγωγούς) σε δόση 2,5 mg (διάλυμα L-μορφής 1 mg/ml) αναμεμιγμένη με φυσιολογικό ορό, συνολικού όγκου διαλύματος 4 ml, με νεφελοποιητή. Μάλιστα, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει υπεροχή της εισπνεόμενης αδρεναλίνης έναντι της σαλβουταμόλης και μέτρια βραχυπρόθεσμη βελτίωση κλινικών ή λειτουργικών δεικτών της αναπνοής.⁹ Ωστόσο, μετα-ανάλυση 14 κλινικών μελετών κατέληξε ότι η νεφελοποιημένη επινεφρίνη δεν είναι αποτελεσματική σε νοσηλευόμενα βρέφη, ενώ τα περιορισμένα θετικά αποτελέσματά της στο ΤΕΠ δεν επαρκούν ώστε αυτή να συστηθεί ανεπιφύλακτα σε νοσοκομειακούς ασθενείς.³⁸ Μία καλά σχεδιασμένη πολυκεντρική μελέτη δεν έδειξε υπεροχή της εισπνεόμενης αδρεναλίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε νοσηλευόμενα βρέφη.³⁹

Άλλα βρογχοδιασταλτικά

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η χορήγηση *βρωμιούχου ιπρατρόπιου* βελτιώνει κλινικούς ή λειτουργικούς δείκτες βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα και δεν συνιστάται η χορήγησή του.⁴⁰ Η *αμινοφυλλίνη* δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και επομένως η χορήγησή της δεν συνιστάται στην οξεία βρογχιολίτιδα.^{1-4,9-11,30}

Υπερτονικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου

Το νεφελοποιημένο υπερτονικό διάλυμα NaCl 3-5%, λόγω της αποιδηματικής του δράσης, έχει δοκιμασθεί μόνο ή σε συνδυασμό με αδρεναλίνη με σκοπό την ελάττωση του οιδήματος και των εκκρίσεων των αεροφόρων οδών στην οξεία βρογχιολίτιδα. Μετα-ανάλυση τεσσάρων μελετών (συνολικά 254 βρέφη, 189 νοσηλευόμενα και 65 σε ΤΕΠ) έδειξε βράχυνση του χρόνου νοσηλείας και βελτίωση της κλινικής βαθμολογίας στα βρέφη που έλαβαν το υπέρτονο διάλυμα έναντι εκείνων που έλαβαν φυσιολογικό ορό. Η αγωγή ήταν αποτελεσματικότερη στους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς.⁴¹ Η χρήση του δεν αποτελεί προς το παρόν θεραπεία ρουτίνας και δεν συνιστάται από κάποια εθνική ομοφωνία.

Συστηματικά και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα ορισμένων κλινικών μελετών σχετικά με τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών στην οξεία βρογχιολίτιδα δεν έχουν επιβεβαιωθεί από νεότερες μελέτες. Πρόσφατη μετα-ανάλυση 17 κλινικών μελετών (συνολικά 2596 βρέφη) που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα βραχυχρόνιων σχημάτων συστηματικών ή εισπνεομένων κορτικοστεροειδών με εικονικό φάρμακο δεν επιβεβαιώνει τη χρησιμότητά τους.⁴² Ανάλογα ήταν και τα συμπεράσματα μετα-ανάλυσης 5 μελετών (συνολικά 374 βρέφη) για τη χρησιμότητα των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.⁴³ Σε πρόσφατη καλά σχεδιασμένη μελέτη 800 βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα που προσήλθαν στο ΤΕΠ μελετήθηκε η χορήγηση υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης (1 mg/kg στο ΤΕΠ και 0,6 mg/kg/ημ για 5 επιπλέον ημέρες) σε συνδυασμό με δύο δόσεις 3 mg επινεφρίνης.⁴⁴ Βρέθηκε ότι ο συνδυασμός αυτός είχε σαν αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική ελάττωση των εισαγωγών από βρογχιολίτιδα (θεραπεία 11 βρεφών για την αποφυγή μιας εισαγωγής), ενώ δεν εκδηλώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπευτικής αυτής προσέγγισης πρέπει να επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες πριν συστηθεί η χρήση της.⁴² Επομένως, προς το παρόν δεν συνιστάται η χορήγηση συστηματικών ή εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε προηγουμένως υγιή βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα.

ΡΙΜΠΑΒΙΡΙΝΗ

Ο αρχικός ενθουσιασμός στη δεκαετία του 1980 για την αποτελεσματικότητα της ριμπαβιρίνης στην οξεία βρογχιολίτιδα δεν έχει επιβεβαιωθεί. Μετα-ανάλυση 12 μελετών παρουσιάζει σειρά προβλημάτων στη σύνθεση του τελικού συμπεράσματος, το οποίο είναι ότι τρεις μικρές μελέτες – που δεν διαθέτουν ικανοποιητική ισχύ – δείχνουν ότι η χορήγηση ριμπαβιρίνης ίσως ελαττώσει τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και της νοσηλείας.⁴⁵ Η ριμπαβιρίνη δεν συνιστάται για ανοσοεπαρκή βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα από τις ομοφωνίες των ΗΠΑ,² του Ηνωμένου Βασιλείου¹ ή της Αυστραλίας.³⁴ Το φάρμακο δεν είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα.

Αντιβιοτικά

Η μικροβιακή επιλοίμωξη φαίνεται ότι σπανίζει στα βρέφη με νόσο του κατώτερου αναπνευστικού από RSV και δεν προλαμβάνεται από τη χορήγηση αντιβιοτικών.⁴⁶ Μετα-ανάλυση εννέα μελετών συμπέρανε ότι επί αναπνευστικής λοίμωξης δεν έχει νόημα η όψιμη χορήγηση αντιβιοτικών εφόσον μπορεί με ασφάλεια να αποφευχθεί η χορήγησή τους.⁴⁷ Επομένως, η αντιμικροβιακή θεραπεία δεν ενδείκνυται στην οξεία βρογχιολίτιδα.

ΠΡΟΛΗΨΗ – ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Μετάδοση λοίμωξης

Σε μελέτη παρέμβασης με μέτρα ελέγχου της λοίμωξης δείχθηκε ότι η εφαρμογή των μέτρων ήταν αποτελεσματική (πρόληψη 10 περιπτώσεων λοίμωξης με RSV λόγω μετάδοσης από το νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό σε Κλινική 304 κρεβατιών στη διάρκεια του επιδημικού κύματος) με σχέση κόστους/οφέλους 1:6.⁴⁸ Ωστόσο, στη μελέτη αυτή δεν ήταν δυνατός ο υπολογισμός της συμβολής κάθε ξεχωριστού μέτρου (πχ πλύσιμο χεριών, γάντια, ρόμπα μίας χρήσης κ.λπ.) που ελήφθη κατά την παρέμβαση. Δυστυχώς, καμία μελέτη παρέμβασης στην ενδονοσοκομειακή μετάδοση της λοίμωξης από RSV δεν είναι απαλλαγμένη μεθοδολογικών προβλημάτων. Φαίνεται ότι η απομόνωση του βρέφους με RSV ή η συγκέντρωση βρεφών με λοίμωξη από τον ίδιο ιό σε κοινούς θαλάμους καθώς και το προσεκτικό πλύσιμο των χεριών αποτελούν τα πλέον σημαντικά μέτρα για τον περιορισμό της μετάδοσης του ιού.^{1-4,9-11}

Ειδικές ανοσοσφαιρίνες

Η προφύλαξη βρεφών και παιδιών υψηλού κινδύνου για σοβαρή νόσο από RSV είναι δυνατή με δύο σκευάσματα ειδικών ανοσοσφαιρινών: α) ενδομυϊκό εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι συγκεκριμένου επίτοπου της πρωτεΐνης F του ιού (palivizumab) και β) ενδοφλέβια RSV υπεράνοση γ-σφαιρίνη (RSV-IGIV), εξαπλάσια περίπτωση εμπλουτισμένη (σε σχέση με την απλή γ-σφαιρίνη) με ειδικά αδρανοποιητικά αντισώματα.

Η ευκολία χορήγησης του palivizumab (μία ενδομυϊκή ένεση έναντι τετράωρης ενδοφλέβιας έγχυσης της RSV-IGIV) και το γεγονός ότι δεν αποτελεί προϊόν επεξεργασίας αίματος προκρίνουν την επιλογή του έναντι της RSV-IGIV στις περισσότερες περιπτώσεις.^{1-4,9-11} Η προφύλαξη με μονοκλωνικό αντίσωμα αφορά σε πολύ πρόωρα βρέφη καθώς και σε βρέφη με αιμοδυναμικά σημαντική κυανωτική ή μη κυανωτική καρδιακή ανεπάρκεια, συγγενή ή επίκτητη (πχ χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας) και ανοσοανεπάρκεια. Οι ενδείξεις προφύλαξης με palivizumab έχουν διατυπωθεί αναλυτικά⁴⁹ και η χορήγησή του πρέπει να συναποφασίζεται με ομάδα ειδικών.^{1,2,9}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Nov 2006; available from url: www.sign.ac.uk
2. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006; 118:1774-1793.
3. Everard ML. Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease. In: Taussig LM, Landau LI, LeSouëf PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD, eds. Pediatric Respiratory Medicine. Mosby – Elsevier, Philadelphia, 2008; 491-499.
4. Everard ML. Acute bronchiolitis and croup. Pediatr Clin North Am 2009; 56:119-133

5. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998; 157:215-220.
6. Kimpen JL, Schaad UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society of Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:479-481.
7. Wang E, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson J, Dobson S, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996; 129:390-395.
8. Brand PL, Vaessen-Verberne AA on behalf of the Dutch Paediatric Respiratory Society. Differences in the management of bronchiolitis between hospitals in the Netherlands. *Eur J Pediatr* 2000; 159:343-347.
9. Ανθρακόπουλος Μ, Βαλερή Α, Παπαδάτος Ι, Πίπης Σ, Χατζημιχαήλ Α. Εισηγητική Επιτροπή. Θέση ομοφωνίας για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας. Από: Πρίφτης Κ, Ανθρακόπουλος Μ, επιμελητές έκδοσης. Ελληνικές Ομοφωνίες για τη Διάγνωση και Αντιμετώπιση Ασθματικού Παροξυσμού, Οξείας Βρογχιολίτιδας, Οξείας Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας. Αθήνα: Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία; 2003; 49-84 και Παράρτημα, 115-120.
10. Wohl MEB. Bronchiolitis. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. WB Saunders – Elsevier, Philadelphia, 2006; 423-432.
11. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354: 847-852.
12. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 246:429-437.
13. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163:693-698.
14. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, Tsolia M, Gouriotes D, Liapi-Adamidou G, et al. Human Metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004; 30:267-270.
15. Jacques J, Moret H, Renois F, Lévêque N, Motte J, Andréoletti L. Human Bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis. *J Clin Virol* 2008; 43:142-147.
16. Constantopoulos AG, Kafetzis DA, Syrogiannopoulos GA, Roilides EJ, Malaka-Zafiriou EE, Sbyrakakis SS, et al. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a two-year prospective epidemiological study. *Eur J Clin Infect Dis* 2002; 21:102-107.
17. Tsolia MN, Kafetzis D, Danelatou K, Astral H, Kallegri K, Spyridis P, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:55-61.
18. Hall JW, Hall CB, Speers DM. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Ann Intern Med* 1978; 88:203-205.
19. Maneker AJ, Petrack EM, Krug SE. Contribution of routine pulse oximetry to evaluation and management of patients with respiratory tract illness in a pediatric emergency department. *Ann Erg Med* 1995; 25:36-40.
20. Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics* 2003; 111:e45-e451.
21. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995; 126:212-219.

22. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145:151-155.
23. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990; 335:1259-1261.
24. Kneyber MC, Moons KG, de Groot R, Moll HA. Predictors of a normal chest x-ray in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:277-283.
25. Simpson W, Hacking PM, Court SD, Gardner PS. The radiological findings in respiratory syncytial virus infection in children. II. Correlation of radiological categories with clinical and virological findings. *Pediatr Radiol* 1974; 2:55-160.
26. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1990; 26:209-211.
27. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004; 113:1728-1734.
28. Madge P, Paton JY, McColl JH, Mackie PL. Prospective controlled study of four infection-control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 1992; 340:1079-1083.
29. Woo PC, Chiu SS, Seto WH, Peiris M. Cost-effectiveness of rapid diagnosis of viral respiratory tract infections in pediatric patients. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1579-1581.
30. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994; 71:463-469.
31. Poets CF. When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:424-428.
32. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4:CD006915.
33. Shah PS, Ohlsson A, Shah P. Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute hypoxemic respiratory failure in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD003699.
34. Dawson K, Kennedy D, Asher I, Cooper D, Cooper P, Francis P, et al. Consensus view. The management of acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1993; 29:335-337.
35. Perotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD004873.
36. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:127-137.
37. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12:CD001266.
38. Hartling L, Russell K, Patel H, Klassen TP, Liang Y. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1:CD003123.
39. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulised epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349:27-35.
40. Everard M, Bara A, Kurian M, N'Diaye T, Dusharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD001279.
41. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4:CD006458.
42. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticosteroids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*

- 2010; 10:CD004878.
43. Blom DJ, Ermers M, Bont L, van Woensel JB, Van Aalderen WM. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD004881.
 44. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009; 360:2079-2089.
 45. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD000181.
 46. Hall CB, Powel KR, Schnabel K, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with of RSV infection. *J Pediatr* 1988; 113:166-271.
 47. Spurling GK, Fonseka K, Doust J, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD004417.
 48. Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, Hodinka RL, Bell LM. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics* 2000; 106:520-526.
 49. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement – Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 2009; 124:1694-1701.

Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση στον έλεγχο των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού

Κώστας Δούρος,¹ Ιωάννα Λούκου²

Τα παιδιά σπάνια αποβάλουν πτύελα και γι' αυτό προτιμάται ο όρος «υγρός» βήχας αντί του «παραγωγικός», που χρησιμοποιείται στους ενηλίκους. Οι πληροφορίες που δίνονται από τους γονείς σχετικά με την ποιότητα του βήχα (υγρός ή ξηρός) είναι συνήθως αξιόπιστες και ιδιαίτερα χρήσιμες στην οργάνωση της διαφοροδιαγνωστικής σκέψης.¹ Ο υγρός βήχας είναι ενδεικτικός παρουσίας υπερβολικής ποσότητας βλέννης στους αεραγωγούς και όταν είναι χρόνιος συνηγορεί υπέρ της χρόνιας ενδοβρογχικής λοίμωξης.²

Πολλά νοσήματα προκαλούν χρόνια λοίμωξη και φλεγμονή των αεραγωγών στα παιδιά. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η κυστική ίνωση (ΚΙ), η πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών και πλήθος άλλων καταστάσεων, όπως τα σύνδρομα εισρόφησης, οι ανοσοανεπάρκειες και η χρόνια πυώδης πνευμονική νόσος (chronic suppurative lung disease - CSLD). Κατάληξη όλων αυτών των καταστάσεων είναι η ανάπτυξη βρογχεκτασίας.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Βρογχεκτασία

Ο όρος βρογχεκτασία είναι σαφώς καθορισμένος, ειδικά στους ενηλίκους και ορίζεται ως «η μη αναστρέψιμη διάταση των περιφερικών αεραγωγών».^{3,4} Είναι αποτέλεσμα λοίμωξης ή απόφραξης. Η διάγνωση τίθεται από τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας θώρακα υψηλής ευκρίνειας (high-resolution computed tomography - HRCT). Ωστόσο, τα συγκεκριμένα ακτινολογικά κριτήρια έχουν θεσπιστεί μετά από μελέτες σε ενηλίκους

¹ Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

² Τμήμα Κυστικής Ίνωσης, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

Αλληλογραφία: Κωνσταντίνος Δούρος, costasdouros@gmail.com

και ενδέχεται να μην είναι πάντα εφαρμόσιμα στα παιδιά.⁵⁻⁷ Επιπλέον, δεδομένου ότι δεν είναι γνωστό σε ποιο στάδιο της εξελισσόμενης παθολογικής διεργασίας εμφανίζονται τα πρώτα ακτινολογικά ευρήματα, η διάγνωση μπορεί να διαλάβει σε έναν αριθμό παιδιών που έχουν συμπτωματολογία συμβατή με βρογχεκτασία αλλά δεν εμφανίζουν την αντίστοιχη ακτινολογική εικόνα.

Για την ερμηνεία της βρογχεκτασίας σε άτομα χωρίς υποκείμενο παθολογικό υπόστρωμα έχει προταθεί η υπόθεση του «φαύλου κύκλου» κατά την οποία η χρόνια λοίμωξη υπάρχει για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν τη δημιουργία βρογχεκτατικών βλαβών.⁸ Έτσι, θεωρείται πως η λοίμωξη οδηγεί σε διαταραχή της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης επιτρέποντας στην λοίμωξη να εξελιχθεί σε χρόνια με τη δημιουργία βιοφίλμ που επιδεινώνει την βλάβη του κροσσώτου επιθηλίου και δυσχεραίνει ακόμη περισσότερο την απομάκρυνση των βακτηρίων. Οι μικροοργανισμοί που συχνότερα απομονώνονται από τα παιδιά με χρόνιο υγρό βήχα και χωρίς υποκείμενη αιτιολογία είναι οι μη τυποποιήσιμοι αιμόφιλοι, ο πνευμονιόκοκκος και η μοραξέλλα. Η εξέλιξη σε βρογχεκτασία μπορεί να διακοπεί εάν υπάρξει έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση.

Χρόνια πυώδης πνευμονική νόσος

Ο όρος CSLD αναφέρεται στη νόσο με συμπτώματα συμβατά με βρογχεκτασία αλλά χωρίς απεικονιστικά ευρήματα στην HRCT.^{5,7} Το κύριο σύμπτωμα και στις δύο καταστάσεις είναι η ύπαρξη υγρού βήχα για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα

Παρόμοια αλλά ηπιότερη κατάσταση, που ονομάζεται εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτις (protracted bacterial bronchitis - PBB), ορίζεται ως ο μεμονωμένος χρόνιος υγρός βήχας (>4 εβδομάδες), με απουσία άλλης εναλλακτικής διάγνωσης, που ανταποκρίνεται στην αντιβιοτική αγωγή.^{5,9} Αυτές οι τρεις καταστάσεις – βρογχεκτασία, CSLD και PBB – πιθανότατα δεν αντιπροσωπεύουν διαφορετικές νοσολογικές οντότητες αλλά μάλλον αντανakλούν το ευρύ φάσμα της βακτηριακής λοίμωξης των αεραγωγών, η οποία, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να εξελιχθεί από PBB σε CSLD και τελικά σε βρογχεκτασία.

Η ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ ΣΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΩΔΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η βρογχοσκόπηση έχει αρχίσει να εφαρμόζεται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια στην παιδιατρική κλινική πράξη ενώ παράλληλα χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα για ερευνητικούς σκοπούς. Συνήθως χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο, ωστόσο πολλές φορές χρησιμεύει και για συγκεκριμένους θεραπευτικούς χειρισμούς. Η εξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με άκαμπτο είτε με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο. Το ποιο από τα δύο όργανα θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από τις ειδικές ανάγκες του ασθενούς. Πέρα από την άμεση οπτική εξέταση των αεραγωγών, τα βρογχοσκόπια

παρέχουν τη δυνατότητα λήψης δειγμάτων από τους πνεύμονες και τους αεραγωγούς. Έτσι, μπορούν να ληφθούν βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (bronchoalveolar lavage-BAL) από τους άπω αεραγωγούς και τις κυψελίδες και βιοψίες από τον βλεννογόνο του βρογχικού δένδρου.

Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση (EB) μαζί με την HRCT, αποτελούν τα δύο κύρια εργαλεία για την εκτίμηση της μορφολογίας των αεραγωγών και συμβάλλουν ουσιαστικά στην διαγνωστική προσέγγιση του παιδιού με χρόνιο υγρό βήχα. Η EB υπερέχει της HRCT δεδομένου ότι μπορεί να ελέγξει την ανατομία αλλά και τη δυναμική των αεραγωγών, να εντοπίσει περιοχές όπου φλεγμαίνει ο βλεννογόνος αλλά και να παρέχει υλικό για περαιτέρω επεξεργασία και μελέτη. Η Chang και συν. έχουν ήδη περιγράψει τα βρογχοσκοπικά ευρήματα σε παιδιά με χρόνια λοίμωξη των αεραγωγών χωρίς ΚΙ και τα έχουν κατατάξει στους εξής 5 τύπους: I: ανωμαλία/φλεγμονή του βλεννογόνου· II: βρογχομαλάκυνση· III: αποφρακτικού τύπου βλάβες· IV: συνδυασμός βρογχομαλάκυνσης με αποφρακτικού τύπου βλάβες· V: χωρίς ανωμαλίες.¹⁰

Πρόσφατα μελετήσαμε¹¹ αναδρομικά 93 παιδιά ηλικίας 0,6-16,4 ετών με χρόνιο υγρό βήχα επί τουλάχιστον 6 εβδομάδες που από την κλινική εκτίμηση δεν φαίνεται να ήταν άσθμα. Υποβλήθηκαν σε έλεγχο με αιματολογικές εξετάσεις, ακτινογραφία θώρακα, HRCT, και EB/BAL. Οι HRCT αξιολογήθηκαν με τη μέθοδο Bhalla και τα βρογχοσκοπικά ευρήματα ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την κατάταξη της Chang¹⁰ σε 5 τύπους. Θετική HRCT βρέθηκε σε 70 (75.2%) ασθενείς. Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της βαθμολογίας Bhalla με τη διάρκεια του βήχα. Η FB/BAL ήταν καλύτερη της HRCT στην ανίχνευση ανωμαλιών. Η βαθμολογία Bhalla είχε θετική συσχέτιση με την βρογχοσκοπική αξιολόγηση όταν οι βλάβες ήταν στο επίπεδο III (OR: 5,44, 95%CI: 1,92-15,40, $p=0.001$) και IV (OR: 8,91, 95%CI: 2,53-15,42, $p=0.001$). Τέλος, η βαθμολογία Bhalla είχε θετική συσχέτιση με το ποσοστό ουδετεροφίλων στο BAL. Από αυτήν τη μελέτη μας προκύπτει ότι η HRCT είναι λιγότερο ευαίσθητη από την EB/BAL στην ανίχνευση βλαβών στους αεραγωγούς, αλλά η κλινική πληροφορία για τη διάγνωση και την περαιτέρω διαχείριση του ασθενούς μεγιστοποιείται όταν η προσέγγιση του χρόνιου υγρού βήχα γίνεται συνδυαστικά.

Ενδείξεις και πλεονεκτήματα

Μικροβιολογική διάγνωση

Η αναζήτηση των μικροοργανισμών που ευθύνονται για τη λοίμωξη είναι ίσως ο συνηθέστερος λόγος για την EB. Τα περισσότερα παιδιά και ιδιαίτερα αυτά με σχετικά ήπια νόσο, αδυνατούν να αποβάλλουν πτύελα. Υπάρχουν διάφορες εναλλακτικές τεχνικές, όπως η λήψη καλλιιεργειών από το φάρυγγα μετά από βήχα (cough swabs) και η λήψη προκλητών πτυέλων, η ευαισθησία και η ειδικότητα των οποίων έχει μελετηθεί κυρίως σε ασθενείς με ΚΙ και η εμπειρία διαφέρει ανάμεσα στα διάφορα κέντρα. Η EB με τη λήψη BAL θεωρείται ως η μέθοδος αναφοράς για τη λήψη αξιόπιστων καλλιιεργειών από το κατώτερο αναπνευστικό. Η τεχνική που κυρίως ακολουθείται συνίσταται σε ενσφήνωση του βρογχοσκοπίου σε πάσχοντα περιφερικό βρόγχο ή, σε περίπτωση

μη εστιακών βλαβών, σε περιφερικό κλάδο του δεξιού μέσου βρόγχου. Ακολουθεί έγχυση φυσιολογικού ορού σε ποσότητα 1ml/kg βάρους σώματος και εν συνεχεία αναρρόφηση. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται τρεις φορές και το πρώτο δείγμα χρησιμοποιείται για ποσοτική καλλιέργεια ενώ τα άλλα δύο για την κυτταρολογική ανάλυση και τη μέτρηση διαφόρων διαλυτών ουσιών. Οι καλλιέργειες θεωρούνται θετικές εάν αναπτύξουν $\geq 10^5$ cfu/mL για ένα τουλάχιστον είδος βακτηρίου ή εάν αναπτυχθεί ένα μόνο είδος σε συγκέντρωση $\geq 10^4$ cfu/mL.¹²

Απομάκρυνση βυσμάτων βλέννης

Σε περιπτώσεις ενσφύνωσης βύσματος βλέννης σε βρόγχο, μπορεί να επέλθει ατελεκτασία του αντίστοιχου τμήματος του πνεύμονα. Ιδιαίτερα ευαίσθητοι είναι οι πάσχοντες από ΚΙ λόγω της παθολογικής σύστασης της βλέννης. Εάν η συνήθης θεραπεία, που περιλαμβάνει εντατική φυσιοθεραπεία και βλεννολυτική αγωγή (ανασυνδυασμένη DNAση, εισπνοές υπέρτονου διαλύματος NaCl) δεν αποδώσει, θα πρέπει να διενεργηθεί EB για την έκπλυση και απομάκρυνση, μέσω αναρρόφησης, των βυσμάτων. Επιπλέον, έχουν υπάρξει κάποιες αναφορές επιτυχούς διάνωσης των αεραγωγών μετά από τοπική έγχυση ανασυνδυασμένης DNAσης μέσω του βρογχοσκοπίου.¹³

Εκτίμηση βαρύτητας νόσου

Αν και σπάνια είναι η μοναδική ένδειξη για βρογχοσκόπηση σε αυτή την κατηγορία νοσημάτων, η μακροσκοπική εξέταση των αεραγωγών μπορεί να είναι ένας χρήσιμος οδηγός για θεραπευτική προσέγγιση. Εάν οι αεραγωγοί είναι σε πολύ χειρότερη κατάσταση από το αναμενόμενο, με μεγάλες ποσότητες παχύρρευστων εκκρίσεων και βλέννης, αποφραγμένα στόμια βρόγχων, υπεραιμία και ευθρυπτότητα των βρόγχων, θα πρέπει να επιλεγεί η εντατικοποίηση της αγωγής.

Έλεγχος για συνυπάρχουσες καταστάσεις

Όπως είναι γνωστό, όλα τα νοσήματα των πνευμόνων αυξάνουν την πιθανότητα γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης, και μικροεισροφίσεων γαστρικού περιεχομένου. Η παρουσία μεγάλου αριθμού κυψελιδικών μακροφάγων με παρουσία λιποειδικών εγκλείστων (lipid-laden macrophages – LLM) στο BAL είναι υποστηρικτική αυτής της κατάστασης. Στερείται ειδικότητας όμως, καθώς αυξημένο ποσοστό LLM παρατηρείται σε παιδιά με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού γιατί κυψελιδικά μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης που απελευθερώνονται μετά από τη λύση των νεκρών κυττάρων. Η κλινική χρησιμότητα της πληροφορίας έγκειται στο γεγονός ότι η απουσία LLM καθιστά απίθανη την παρουσία εισροφίσεων.¹²

Επιπλέον, με τη χρήση της EB μπορούν να εντοπιστούν εύκολα περιοχές μαλάκυνσης ή/και πίεσης των βρόγχων, δεδομένου ότι επιτρέπει τον έλεγχο της δυναμικής των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου.

Η ΕΒ ΣΕ ΦΑΙΝΟΜΕΝΙΚΑ ΥΓΙΗ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΧΡΟΝΙΟ ΒΗΧΑ

Η σημασία της ΕΒ στη διερεύνηση φαινομενικά υγιών παιδιών με χρόνια βήχα αντανακλάται στα αποτελέσματα των δύο παρακάτω ερευνητικών μελετών.

Ο χρόνιος βήχας (>3-8 εβδομάδες) σε φαινομενικά υγιή παιδιά αποτελεί συχνά ένα διαγνωστικό δίλημμα που πολύ εύκολα οδηγεί στην υπερδιάγνωση του άσθματος και την κατάχρηση αντιασθματικών φαρμάκων. Σε μια προσπάθεια διευκρίνησης της αιτιολογίας του, ερευνητές από την Αυστραλία¹⁴ μελέτησαν προοπτικά 108 παιδιά με χρόνια βήχα κάνοντας χρήση του προτεινόμενου από το American College of Chest Physicians, διαγνωστικού αλγόριθμου.¹⁵ Στα 96 (89%) παιδιά ο βήχας είχε υγρό χαρακτήρα. Ο εργαστηριακός έλεγχος, που περιελάμβανε ακτινογραφία θώρακα, HRCT, σπιρομετρία (παιδιά >6 ετών), τεστ ιδρώτα, γονιδιακό έλεγχο για ΚΙ, ορολογικές δοκιμασίες για *M. pneumoniae* και *B. Pertussis*, ανοσοσφαιρίνες ορού και υποτάξεις IgG, καθώς και ΕΒ με BAL, γινόταν ακολουθώντας την αλληλουχία που όριζε ο συγκεκριμένος διαγνωστικός αλγόριθμος. Η διάγνωση τέθηκε από την ΕΒ και το BAL στα 49 (45,4%) παιδιά από τα οποία τα 43 (39,9%) βρέθηκαν να πάσχουν από ΡΒΒ.

Σε άλλη μελέτη,¹⁶ ερευνήθηκαν αναδρομικά 18 παιδιά με χρόνια (>8 εβδομάδες) μη ειδικό βήχα στα οποία ο αρχικός εκτεταμένος έλεγχος, που περιελάμβανε και HRCT εάν υπήρχαν κλινικές ή ακτινολογικές ενδείξεις, δεν είχε καταλήξει σε διάγνωση. Στα παιδιά αυτά επιπλέον, είχε δοκιμαστεί θεραπευτικά η χορήγηση εισπνεόμενων β₂-αγωνιστών ή/και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών καθώς και βραχεία σχήματα αντιβιοτικής αγωγής. Όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε ΕΒ και BAL. Σε 6 ασθενείς βρέθηκε αυξημένο ποσοστό ουδετεροφίλων στο BAL (>17%) και αυξημένα επίπεδα IL-8, κυτταροκίνης που αποτελεί ισχυρό χημειοτακτικό παράγοντα των ουδετεροφίλων. Η σύνθεση της είναι γνωστό πως επάγεται από την παρουσία ιών και βακτηρίων στο αναπνευστικό μέσω της δράσης τους στα μακροφάγα και στα επιθηλιακά κύτταρα του βρογχικού δένδρου. Ενδοσκοπικές ανωμαλίες διαπιστώθηκαν μόνο σε 4 παιδιά και θετικές καλλιέργειες BAL μόνο σε 3 ενώ ήπιες ακτινογραφικές αλλοιώσεις στην ακτινογραφία θώρακα εντοπίστηκαν σε 4. Οι συγγραφείς θεώρησαν πως η παρουσία αυξημένων ουδετεροφίλων σε συνδυασμό με θετικά ακτινολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα, θετική καλλιέργεια του BAL, υψηλά επίπεδα IL-8 στο BAL και ενδοσκοπικών ευρημάτων στην ΕΒ, σε φαινομενικά υγιή παιδιά με χρόνια μη ειδικό βήχα συνιστά υποκλινική λοίμωξη που θα πρέπει να θεραπεύεται κατάλληλα. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε αζιθρομυκίνη για 2 μήνες με άριστα αποτελέσματα.

Η ΕΒ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Τα τελευταία χρόνια, οι παιδιατρικοί ασθενείς με ανοσοκαταστολή/καρκίνο και ειδικότερα αυτοί που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών και νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), έχουν αναδειχθεί ως μία ιδιαίτερη, υψηλού κινδύνου ομάδα για ανάπτυξη λοιμώξεων του αναπνευστικού. Επίσης, πολύ συχνά απαιτείται ο προσδιορισμός του αιτιολογικού παράγοντα σε ανοσοϊκανούς παιδιατρικούς

ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού. Στις δύο αυτές ομάδες ασθενών, η καλλιέργεια του BAL μπορεί να ανιχνεύσει τον/τους υπεύθυνους μικροοργανισμούς και να κατευθύνει αποτελεσματικά τη θεραπεία.

Ξεχωριστό ενδιαφέρον έχει αναδρομική μελέτη 319 παιδιατρικών ασθενών που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονταν 60 ασθενείς με ανοσοκαταστολή ή/και καρκίνο, κυρίως μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, και 150 ανοσοϊκανοί ασθενείς με λοίμωξη από το κατώτερο αναπνευστικό. Διαπιστώθηκε πως η EB και το BAL έθεσε την οριστική διάγνωση και οδήγησε στην αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής στο 83,9% και 38,7%, αντίστοιχα στην πρώτη ομάδα και στο 85,3% και 21,3%, αντίστοιχα, στη δεύτερη ομάδα.¹⁷

Η EB ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ

Ξέρουμε πως η φλεγμονή δεν έχει τα ίδια χαρακτηριστικά στον αυλό και το τοίχωμα του αεραγωγού. Σε μελέτες παιδιών με ΚΙ έχει βρεθεί πως στον αυλό των αεραγωγών επικρατεί η ουδετεροφιλική φλεγμονή με αυξημένα ποσοστά αυτών των κυττάρων και υψηλά επίπεδα IL-8, στο BAL. Στο τοίχωμα των αεραγωγών παρατηρείται απόφραξη των υποβλεννογόνιων αδένων, υπερπλασία/υπερτροφία των καλυκοειδών και των βλεννωδών κυττάρων, πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης και αύξηση της μάζας των λείων μυϊκών ινών.¹⁸

Στα υπόλοιπα χρόνια πυώδη νοσήματα του αναπνευστικού, ο αριθμός των αντίστοιχων μελετών είναι πολύ περιορισμένος ή και ανύπαρκτος, ωστόσο φαίνεται πως μάλλον τα ευρήματα πρέπει να είναι παραπλήσια αυτών της ΚΙ. Τελευταία, τίθεται εν αμφιβόλω εάν τα ευρήματα στον αυλό αντανακλούν τη φλεγμονή στο τοίχωμα του βρόγχου. Το τοίχωμα είναι το σημείο όπου λαμβάνει χώρα η καταστροφή των ιστών που θα οδηγήσει τελικά στη βρογχεκτασία και οι όποιοι υπεύθυνοι μηχανισμοί έχουν προφανώς πολύ μεγαλύτερη σημασία και παθοφυσιολογική συσχέτιση με το τελικό αποτέλεσμα. Προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν πως η φλεγμονώδης διήθηση του τοιχώματος του βρόγχου συνίσταται κυρίως από λεμφοκύτταρα, σε αντίθεση με την τυπική ουδετεροφιλική φλεγμονή του αυλού των βρόγχων. Όπως είναι ευνόητο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να χαρακτηρισθούν επακριβώς αυτά τα λεμφοκύτταρα και να μελετηθούν τα ευρήματα αυτά και σε άλλες καταστάσεις πλην της ΚΙ.¹⁹

Συμπερασματικά, η EB έχει πολλές εφαρμογές στον έλεγχο των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού στα παιδιά. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει ευρέως αποδεκτή ως κλινικό αλλά και ερευνητικό εργαλείο και φαίνεται πως σε μεγάλο τουλάχιστον βαθμό, είναι αυτή που βοήθησε στην αναγνώριση δύο νέων προβρογχεκτατικών καταστάσεων της CSLD και της PBB.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chang AB, Gaffney JT, Eastburn MM, Faoagali J, Cox NC, Masters IB. Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. *Respir Res* 2005; 8:6-3.

2. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R; British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63 Suppl 3:iii1-iii15.
3. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346:1383-1393.
4. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010; 65 Suppl 1:i1-58.
5. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:519-531.
6. Javidan-Nejad C, Bhalla S. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2009; 47:289-306.
7. Chang AB, Boyce NC, Masters IB, Torzillo PJ, Masel JP. Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease. *Thorax* 2002; 57:935-938.
8. Cole P. The damaging role of bacteria in chronic lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(suppl A):5-10.
9. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax* 2007; 62:80-84.
10. Chang AB, Boyce NC, Masters IB, Torzillo PJ, Masel JP. Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease. *Thorax* 2002; 57:935-938.
11. Douros K, Alexopoulou E, Nicopoulou A, Anthracopoulos M, Fretzayas A, Yiallourous, P, et al. *Chest* [accepted for publication].
12. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2000; 15:217-231.
13. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, O'Mahony M, Grealley P. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:383-388.
14. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129:1132-1141.
15. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114(suppl):133S-181S.
16. Snijders D, Cattarozzi A, Panizzolo C, Zanardo V, Guariso G, Calabrese F, et al. Investigation of children with chronic nonspecific cough: any clinical benefit of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage? *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:462-467.
17. Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, Barak A, Szeinberg A, Vardi A, et al. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:80-84.
18. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutiérrez JP, Hull J, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1197-1204.
19. Davies JC, Bush A, Hogg CL. Lung Infection in Cystic Fibrosis and Other Chronic Suppurative Lung Diseases. In: Priftis KN, Anthracopoulos MB, Eber E, Koumbourlis AC, Wood RE (eds): *Paediatric Bronchoscopy*. Prog Respir Res Basel, Karger 2010; 38:156-172.

Αναζήτηση βρογχεκτατικών βλαβών με απεικονιστικές τεχνικές

Θεμιστοκλής Ν. Σπυριδόπουλος, Ευθυμία Η. Αλεξοπούλου

Ο όρος «βρογχεκτασία» πρωτοαναφέρθηκε στις αρχές του 19^{ου} αιώνα από τον ιατρό René Laennec, εφευρέτη του στηθοσκοπίου. Χρησιμοποιείται για την περιγραφή χρονίως διατεταμένων και παχυσμένων αεραγωγών, με καταστροφή της ελαστικής και των μυϊκών ινών του τοιχώματος, ενώ τυπικά η κατάσταση αυτή θεωρείται μη αναστρέψιμη.¹ Ανάλογα με την έκτασή τους διακρίνονται σε εστιακές ή διάχυτες βρογχεκτασίες και συνήθως οφείλονται σε οξεία ή χρόνια λοιμώδους αιτιολογίας φλεγμονή των αεραγωγών που μπορεί να ευνοείται από τυχόν προϋπάρχουσα υποκείμενη νόσο. Υπάρχουν παθοφυσιολογικές διεργασίες που φαίνεται ότι επάγουν ή σχετίζονται με τη δημιουργία βρογχεκτασιών, όπως στην κυστική ίνωση, τη φυματίωση, τις σοβαρές ιογενείς, βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις, την αποφρακτική βρογχιολίτιδα, το σύνδρομο Swyer-James, το ανθεκτικό άσθμα, την πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών και την ανοσοανεπάρκεια.

ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Με βάση τα μορφολογικά κριτήρια οι βρογχεκτασίες διακρίνονται σε κυλινδρικές, κισσοειδείς (Εικόνα 1) και σακκοειδείς-κυστικές (Εικόνα 2). Οι τελευταίες σχετίζονται με βαρύτερη κλινική εικόνα, καθώς ο βαθμός καταστροφής του βρογχικού τοιχώματος είναι μεγαλύτερος. Εντοπίζονται συνηθέστερα στους κάτω λοβούς και ιδία στα οπίσθια βασικά τμήματα. Η κατανομή των βλαβών μερικές φορές δύναται να συμβάλλει στη διαφοροδιάγνωσή τους.

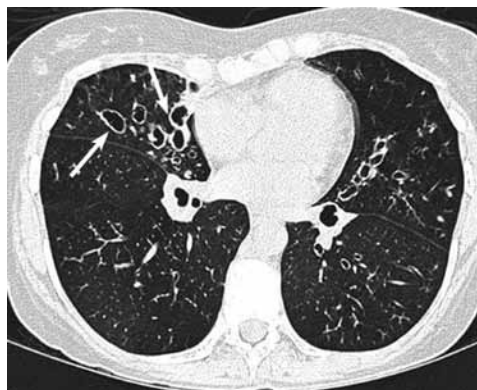
- Κεντρική, περιπυλαία κατανομή παρατηρείται συχνά σε βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση.

Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Ε. Αλεξοπούλου, ealex64@hotmail.com



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ανάδειξη σε HRCT κίρσοειδών βρογχεκτασιών (κεφαλή βέλους).



ΕΙΚΟΝΑ 2. Ανάδειξη σε HRCT τυπικών σακκοειδών - κυστικών βρογχεκτασιών (βέλη) στο ΔΜΛ.

- Καθ' υπεροχήν κατανομή στα άνω πνευμονικά πεδία είναι χαρακτηριστική στην κυστική ίνωση.
- Η κατανομή στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία αναγνωρίζεται συχνά στην πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών.
- Η κατανομή βρογχεκτασιών στο μέσο λοβό και τη γλωσσίδα είναι χαρακτηριστική στις περιπτώσεις φυματίωσης από άτυπα μυκοβακτηρίδια.
- Στους κάτω λοβούς είναι τυπική στις ιδιοπαθείς περιπτώσεις.²⁻⁵

Η επίπτωση των βρογχεκτασιών με βάση μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες σε παιδιά παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική διακύμανση· στις πιο έγκυρες σχετικές μελέτες η επίπτωση τους κυμαίνεται από 0,37 έως 160 ανά 10.000 άτομα, με τις μεγαλύτερες τιμές να ανιχνεύονται σε υποανάπτυκτους ή αναπτυσσόμενους πληθυσμούς, πιθανόν λόγω γενετικής προδιάθεσης συγκεκριμένων ομάδων (ιθαγενείς στην Αυστραλία, Εσκιμώοι στην Αλάσκα κ.α.).⁶⁻⁹ Η συχνότητα των βρογχεκτασιών παρουσιάζει διαχρονικά φθίνουσα πορεία, σε συνδυασμό με την εφαρμογή της αποτελεσματικής αντιβιοτικής θεραπείας.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πολλές απεικονιστικές μέθοδοι εμπλέκονται στην αναζήτηση των βρογχεκτατικών βλαβών, με την Αξονική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας (HRCT) να αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διαγνωστική τους προσπέλαση. Πιθανά εμπλεκόμενες άλλες μέθοδοι είναι η ακτινογραφία θώρακα, η βρογχογραφία, η αξονική τομογραφία (ΑΤ), και η μαγνητική τομογραφία (ΜΤ).

Ακτινογραφία θώρακα

Αποτελεί εξέταση περιορισμένης διαγνωστικής αξίας για την ανίχνευση των βρογχε-

κτασιών, λόγω των μεγάλων διακυμάνσεων στην εικόνα, από φυσιολογική έως έντονα παθολογική, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, και των μη ειδικών ευρημάτων. Οι βρογχεκτατικές αλλοιώσεις μπορεί να απεικονίζονται σε ορθογωνιακή προβολή των βρόγχων με τη μορφή μικρών κυκλικών διαυγάσεων (Εικόνα 3), ενώ ενδεχομένως να παρατηρείται και υγραερικό επίπεδο εντός αυτών λόγω συνύπαρξης εκκρίματος, ή ακόμα να απεικονίζονται ως μικρές στρογγύλες – ωειδείες σκιάσεις λόγω ενσφήνωσης βλέννας. Σε επιμήκη προβολή των βρόγχων μπορεί να έχουμε εικόνα δίκην «γραμμών του τραμ» λόγω πάχυνσης του τοιχώματός τους, εύρημα όμως μη ειδικό. Διαφορο-διαγνωστικό απεικονιστικό σημείο από την προσβολή των αεραγωγών στη χρόνια βρογχίτιδα αποτελεί η χαρακτηριστική διεύρυνση του περιφερικού τμήματος τους.

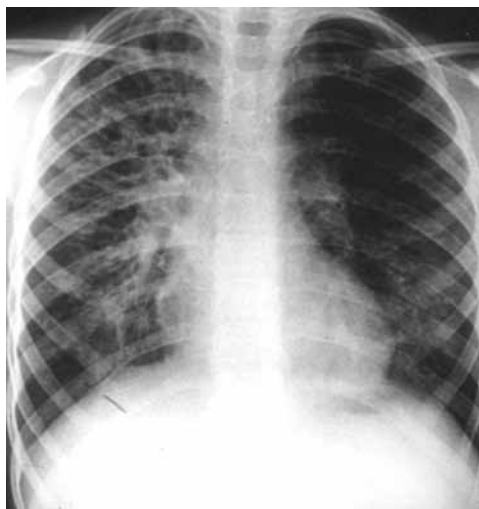
Σε βαρύτερες περιπτώσεις, όπως σε παιδιά με κυστική ίνωση, μπορεί να έχουμε εικόνα δίκην «μελικηρήθρας» (Εικόνα 4). Ειδικότερα στα παιδιά με κυστική ίνωση, ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα που μπορεί να αντιπροσωπεύουν βρογχεκτασίες είναι τα κάτωθι: πάχυνση με διάταση των βρόγχων, κυστικές ακτινοδιαυγάσεις, περιβρογχικές παχύνσεις, ενσφήνωση βλέννας και διάσπαρτες οζώδεις σκιάσεις, επίταση του διάμεσου δικτύου και υπερέκπτυξη των πνευμόνων.¹⁰

Βρογχογραφία

Η συγκεκριμένη απεικονιστική μέθοδος κατά την οποία γίνεται απεικόνιση των αεραγωγών με ενδοαυλική έγχυση σκιαγραφικού (Εικόνα 5) έχει εγκαταληφθεί, λόγω



ΕΙΚΟΝΑ 3. Ανάδειξη εκτεταμένων βρογχεκτατικών αλλοιώσεων κατ'εξοχήν με την μορφή κυστικών διαυγάσεων σε ακτινογραφία θώρακα.



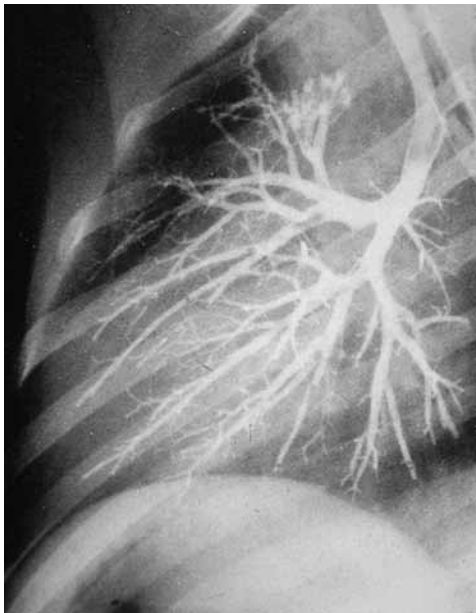
ΕΙΚΟΝΑ 4. Ανάδειξη σε ακτινογραφία θώρακα εκτεταμένων βρογχεκτατικών αλλοιώσεων στο δεξιό πνεύμονα με εικόνα δίκην «μελικηρήθρας» σε παιδί με κυστική ίνωση.

του επεμβατικού χαρακτήρα της, των δυνητικών επιπλοκών της και κυρίως, λόγω της καθιέρωσης της HRCT ως μεθόδου εκλογής για τη μελέτη των βρογχεκτασιών.

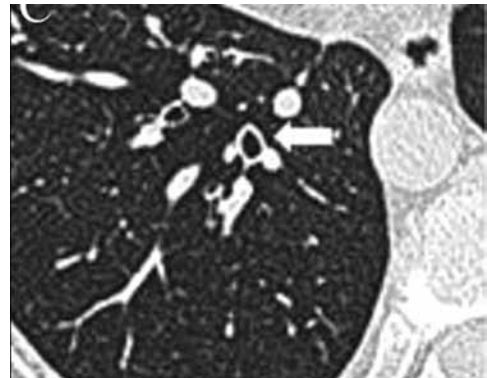
Αξονική Τομογραφία και Αξονική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας

Η ακτινογραφία θώρακα, αλλά και η απλή αξονική τομογραφία ανεπαρκούν για την αξιόπιστη μελέτη των βρογχεκτασιών. Εντούτοις, η απλή αξονική τομογραφία δίδει την πληροφορία για την παρουσία τυχόν υποκείμενης ή επακόλουθης παθολογίας, π.χ. πνευμονικής πύκνωσης, ατελεκτασίας, διάμεσης πνευμονοπάθειας, λεμφαδενοπάθειας μεσοθωρακίου ή σπανιότερα κακοήθειας. Εξέταση εκλογής για τη διάγνωση βρογχεκτατικών αλλοιώσεων αποτελεί η HRCT με λεπτό πάχος τομής της τάξης 0,5 - 1 mm. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα που αναζητούνται ως διαγνωστικά σημεία είναι τα εξής:

- Η εγκάρσια διάμετρος του βρόγχου να είναι μεγαλύτερη από την εγκάρσια διάμετρο του επιχώριου κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας, άρα και ο λόγος τους μεγαλύτερος από 1 («σημείο δακτυλιδιού με σφραγίδα») (Εικόνα 6).
- Ενσφένωση βλέννας εντός του διατεταμένου αεραγωγού.
- Μη κωνοειδές σχήμα στην περιφέρεια του βρόγχου κατά την επιμήκη διατομή του.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Βρογχογραφική ανάδειξη βρογχεκτασιών στο ΔΑΛ σε παιδί με κυστική ίνωση.



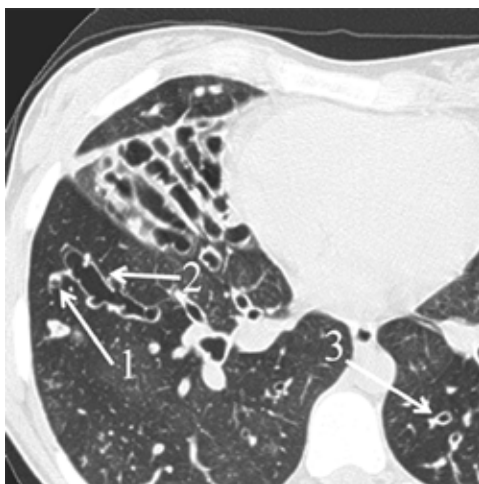
ΕΙΚΟΝΑ 6. Απεικόνιση σε εγκάρσια τομή HRCT της εγκάρσιας διαμέτρου του βρόγχου (βέλος) να είναι μεγαλύτερη από την εγκάρσια διάμετρο του επιχώριου κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας, ως επί βρογχεκτασίας.

Φυσιολογικά σε επιμήκη διατομή του βρόγχου κατά την πορεία από το κέντρο προς την περιφέρεια το εύρος προοδευτικά στενεύει, με αποτέλεσμα να δημιουργείται το κωνοειδές σχήμα.

- Ορατός βρόγχος παρά το μη μεσοθωρακικό υπεζωκότα (Εικόνα 7).¹¹ Φυσιολογικά δεν υπάρχουν βρόγχοι ορατοί στην HRCT παρά μόνο πλησίον του μεσοθωρακικού υπεζωκότα.

Σχετικά με το πηλίκο της διαμέτρου του βρόγχου προς τον επιχώριο κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας, θα πρέπει να επισημανθεί ότι στα παιδιά είναι φυσιολογικά σημαντικά μικρότερο της μονάδας, της τάξης του 0,6, με εύρος τιμών περίπου 0,45 – 0,75, γεγονός που αναδεικνύει ότι η εφαρμογή του ανωτέρω δείκτη με όριο τη μονάδα, οδηγεί σε υποεκτίμηση της συχνότητας της συγκεκριμένης παθολογικής οντότητας, με επακόλουθο την καθυστερημένη διάγνυσή τους. Ως εκ τούτου, συζητείται η επανεξέταση των κριτηρίων ορισμού των βρογχεκτασιών στον παιδικό πληθυσμό.¹² Σε κάθε περίπτωση, η HRCT, επιτρέπει την ακριβή εκτίμηση της εντόπισης και έκτασης της νόσου, καθώς και της συσχέτισής της με την κλινική εικόνα του εξεταζόμενου. Πρέπει να είμαστε σε γνώση των αυστηρών κριτηρίων διεξαγωγής της για λόγους ακτινοπροστασίας του παιδιού ώστε να επιλέγονται σωστά αυτά που υπάρχει υποψία και από το αποτέλεσμα θα ο περαιτέρω έλεγχος και η ακολουθούμενη θεραπευτική αγωγή.¹³

Βρογχεκτασίες παρατηρούνται συχνά σε παιδιά με κυστική ίνωση.¹⁴ Υπάρχουν πολλά συστήματα βαθμολόγησης σε αυτούς τους ασθενείς που λίγο έως πολύ όλα στηρίζονται στην αξιολόγηση των βρογχεκτατικών αλλοιώσεων με βάση το βαθμό διάτασης και τη



ΕΙΚΟΝΑ 7. Αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας σε παιδί με κυστική ίνωση. Ανάδειξη βρογχεκτασιών ως: (1) παρουσία διατεταμένων βρόγχων στην περιφέρεια των πνευμόνων, (2) εξάλειψη του κωνοειδούς σχήματος στην περιφέρεια του βρόγχου και (3) απεικόνιση της εγκάρσιας διαμέτρου του βρόγχου να είναι μεγαλύτερη από την εγκάρσια διάμετρο του επιχώριου κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας.

γενεά των προσβεβλημένων αεραγωγών, την περιβρογχική πάχυνση, την έκταση των βρογχεκτασιών και την ύπαρξη ενσφηνωμένης βλέννης, την έκταση των σακκοειδών διατάσεων, την τυχόν παρουσία αποστημάτων ή εμφυσηματικών αλλοιώσεων, καθώς και την παρουσία πυκνωτικής ή ατελεκτατικής βλάβης.¹⁵

Όπως προαναφέρθηκε, στην επιστημονική κοινότητα εγείρεται ζήτημα επαναπροσδιορισμού και υπάρχει προσπάθεια αναθεώρησης του όρου των «βρογχεκτασιών». Σε σχετική προοπτική μελέτη που συμμετείχαν παιδιά με βρογχεκτασίες χωρίς ιστορικό κυστικής ίνωσης, ως «εγκατεστημένες βρογχεκτασίες» ορίστηκαν οι αλλοιώσεις εκείνες που χαρακτηρίζονταν από χρονιότητα (της τάξης των 2 ετών) σε επανελέγχους με HRCT. Σύμφωνα με τη μελέτη, όταν παρατηρούνταν μη ειδικά ευρήματα, όπως λ.χ. πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, τα οποία είχαν τάση υποτροπής χωρίς σημεία χρονιότητας, οι αλλοιώσεις ταξινομούσαν ως «προ-βρογχεκτατικές». Επίσης, προτάθηκε η χρήση του όρου «βρογχεκτασίες απεικονιζόμενες σε HRCT», που αποτελεί ενδιάμεσο στάδιο των δύο προηγούμενων, και οι αλλοιώσεις είτε θα υποχωρήσουν είτε θα επιμείνουν ώστε να εξελιχθούν σε «εγκατεστημένες βρογχεκτασίες».¹⁶

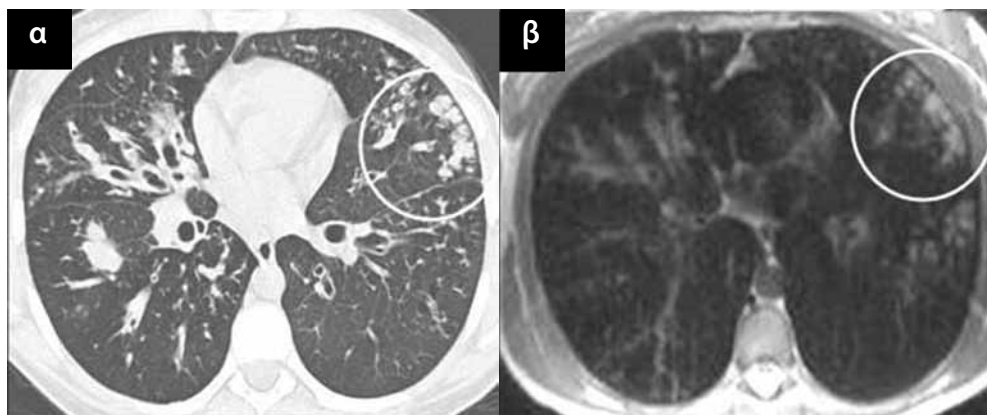
Ενδιαφέροντα αποτελέσματα προέκυψαν από πρόσφατη αναδρομική μελέτη 93 παιδιών με χρόνιο υγρό βήχα πέραν των 6 εβδομάδων χωρίς κυστική ίνωση, που βρογχοσκοπήθηκαν στο ΓΝ Παιδων Πεντέλης και αναλύθηκαν τα απεικονιστικά ευρήματα σε συνεργασία με το Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα ευρήματα της βρογχοσκόπησης διαβαθμίσθηκαν σε 5 τύπους ανάλογα με τη βαρύτητά τους, ενώ τα αποτελέσματα της HRCT θώρακα βαθμολογήθηκαν με την μέθοδο Bhalla (μέθοδος αξιολόγησης της βαρύτητας των βρογχεκτασιών στην HRCT). Σε 70 παιδιά (75.2%) βρέθηκε θετική HRCT με θετική συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας του βήχα και της βαθμολόγησης των ευρημάτων κατά Bhalla. Επίσης παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολόγησης των απεικονιστικών ευρημάτων και της σοβαρότητας των βρογχοσκοπικών ευρημάτων αλλά μόνο για τους τύπους III και IV (τους σοβαρότερους). Από αυτά τα δεδομένα προκύπτει ότι υπάρχουν παιδιά που παρά την επίμονη συμπτωματολογία τους παρουσιάζουν ήπια βρογχοσκοπικά και ενδεχομένως μη ανιχνεύσιμα απεικονιστικά ευρήματα. Άλλα, παρουσιάζουν βρογχεκτατικές αλλοιώσεις από νωρίς. Φαίνεται ότι τα βρογχοσκοπικά ευρήματα εξαρτώνται σε σημαντικό βαθμό από το επίπεδο ελέγχου της ενδοβρογχικής λοίμωξης, ενώ τα απεικονιστικά εξαρτώνται και από τοπικούς ανατομικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η επίμονη ατελεκτασία ευνοεί την πρώιμη ανάπτυξη βρογχεκτατικών βλαβών που η αναστρεψιμότητά τους δεν είναι πάντοτε επιτεύξιμη.¹⁷

Μαγνητική Τομογραφία

Η συγκεκριμένη μέθοδος δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας για τον έλεγχο του πνευμονικού παρεγχύματος και των αεραγωγών. Ο παρατεταμένος χρόνος που είναι απαραίτητος για την πραγματοποίησή της μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση σφαλμάτων, γεγονός που την καθιστά μη διαγνωστική. Εντούτοις, με τη διαρκή εξέλιξη της τεχνολογίας γίνεται προσπάθεια ελαχιστοποίησης του χρόνου εκτέλεσης και προ-

σαρμογής των ακολουθιών της, προκειμένου να συμπεριληφθεί και ο πνεύμονας στα υπό μελέτη όργανα με ΜΤ. Έτσι, δειλά-δειλά αρχίζουν να διαφαίνονται μελέτες στη βιβλιογραφία, οι οποίες προσπαθούν να εξετάσουν την πιθανή εφαρμογή της μεθόδου σε περιπτώσεις επανελέγχων, ιδίως σε ασθενείς με βαριά - εκτεταμένη νόσο (όπως τα παιδιά με κυστική ίνωση) που χρήζουν τουλάχιστον έναν επανέλεγχο ετησίως. Σχεδόν όλες οι μελέτες συγκρίνουν τα αποτελέσματα της ΜΤ με εκείνα της HRCT, ενώ τα πρώτα αποτελέσματα φαίνεται να είναι ενθαρρυντικά.

Σε σχετικά πρόσφατη δημοσίευση σε 20 παιδιά με κυστική ίνωση έγινε μελέτη με HRCT (και βαθμολόγηση κατά Brody) καθώς και με ΜΤ σε εγκάρσιο, οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο σε εισπνοή και εκπνοή, όπου η τελευταία ανέδειξε σε τελοεισπνευστική φάση (Εικόνα 8α, 8β) τις μείζονες βρογχεκτασίες, την ενσφένωση βλέννης και τις ατελεκτασίες, ενώ στην τελοεκπνευστική φάση αναδείχτηκαν εμβολωματώδεις περιοχές



ΕΙΚΟΝΑ 8 α, β. Σύγκριση παθολογικών ευρημάτων στο ΔΜΛ, στη γλωσσίδα και στους κάτω λοβούς με απεικόνιση (α) με ΑΤ και (β) με ΜΤ για τυχόν ομοιότητες σε παιδί με κυστική ίνωση. Μεταξύ των άλλων στο τμήμα 4 του αριστερού πνεύμονα παρατηρούνται βρογχεκτασίες με ενσφένωση βλέννης (η περιοχή περιγράφεται από κύκλο).

χαμηλής έντασης σήματος, που πιθανόν αντιστοιχούν σε περιοχές παγίδευσης αέρα. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι η ΜΤ μπορεί να καταστεί μία επιπλέον μη επεμβατική, αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος για την παρακολούθηση ρουτίνας των ασθενών αυτών.¹⁸

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kim HY, Kwon JW, Seo J, Song YH, Kim BJ, Yu J, et al. Bronchiectasis in children: 10-year experience at a single institution. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3:39-45.
2. Kunst H, Wickremasinghe M, Wells A, Wilson R. Nontuberculous mycobacterial disease and

- Aspergillus-related lung disease in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2006; 28:352-357.
3. Cartier Y, Kavanagh PV, Johkoh T, Mason AC, Müller NL. Bronchiectasis: Accuracy of high resolution CT in the differentiation of specific diseases. *AJR* 1999; 173:47-52.
 4. Lynch DA, Newell J, Hale V, Dyer D, Corkery K, Fox NL, et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *AJR* 1999; 173:53-58.
 5. Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai SR, Howling SJ, Cole PJ, et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2002; 20:581-587.
 6. Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis «too high» for a developed country. *Arch Dis Child* 2005; 90:737-740.
 7. Callahan CW. Bronchiectasis: abated or aborted? *Respiration* 2005; 72:225-226.
 8. Redding G, Singleton R, Lewis T, Martinez P, Butler J, Stamey D. Early radiographic and clinical features associated with bronchiectasis in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:297-304.
 9. Karadag B, Karakoc F, Ersu R, Kut A, Bakac S, Dagli E. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005; 72:233-238.
 10. Grum CM, Lynch JP 3rd. Chest radiographic findings in cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 1992; 7:193-209.
 11. Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology* 1995; 195:649-654.
 12. Kapur N, Masel JP, Watson D, Masters IB, Chang AB. Bronchoarterial ratio on High Resolution CT scan of the chest in children without pulmonary pathology- Need to redefine bronchial dilatation. *Chest* 2010 Sep 23. [Epub ahead of print].
 13. Eshed I, Minski I, Katz R, Jones PW, Priel IE. Bronchiectasis: correlation of high-resolution CT findings with health-related quality of life. *Clin Radiol* 2007; 62:152-159.
 14. Robinson TE. Computed tomography scanning techniques for the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:310-315.
 15. Oikonomou A, Tsanakas J, Hatziaiorou E, Kirvassillis F, Efremidis S, Prassopoulos P. High resolution computed tomography of the chest in cystic fibrosis (CF): is simplification of scoring systems feasible? *Eur Radiol* 2008; 18:538-547.
 16. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59:324-327.
 17. Douros K, Alexopoulou E, Nicopoulou A, Anthracopoulos M, Fretzayas A, Yiallourous, P, et al. *Chest* [accepted for publication]
 18. Failo R, Wielopolski PA, Tiddens HA, Hop WC, Mucelli RP, Lequin MH. Lung morphology assessment using MRI: a robust ultra-short TR/TE 2D steady state free precession sequence used in cystic fibrosis patients. *Magn Reson Med* 2009; 61:299-306.

Αναζήτηση βακτηρίων σε πτύελα και βρογχοκυψελιδικό έκκριμα

Λουκία Ζέρβα

“The culture of lower respiratory specimens may result in more unnecessary microbiologic effort than any other type of specimen”

Raymond C. Bartlett

Από όλες τις καλλιέργειες που εφαρμόζονται στην Κλινική Μικροβιολογία, οι καλλιέργειες δειγμάτων του κατώτερου αναπνευστικού με στόχο την αιτιολογική διάγνωση της πνευμονίας, δεν είναι μόνον ιδιαίτερα «δύσκολες», αλλά έχει αμφισβητηθεί και η ίδια η κλινική τους χρησιμότητα. Η δυσκολία σχετίζεται περισσότερο με την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών παρά με τις τεχνικές που εφαρμόζονται. Η δυσκολία αξιολόγησης των αποτελεσμάτων έγκειται αφ' ενός στο γεγονός ότι τα περισσότερα παθογόνα είδη τείνουν να αποτελούν, παροδικά ή και μόνιμα, μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανώτερου αναπνευστικού, αφετέρου, στην έλλειψη ενός «χρυσού προτύπου» εργαστηριακής αιτιολογικής διάγνωσης της πνευμονίας με βάση το οποίο θα μπορούσαν να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα των καλλιεργητικών τεχνικών. Στους ενήλικους με πνευμονία, οι ενδείξεις καλλιέργειας των πτυέλων παραμένουν αντιφατικές. Φαίνεται ότι είναι κλινικά χρήσιμες μόνο σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο.

Εκτός από τα βακτήρια, μία μεγάλη και μάλιστα αυξανόμενη ομάδα ιών ενοχοποιείται ως πιθανό ή βέβαιο αίτιο πνευμονίας, ιδιαίτερα στα παιδιά. Με τη βοήθεια των τεχνικών της μοριακής βιολογίας, κατά τα τελευταία χρόνια έχουν ανακαλυφθεί «νέα» παθογόνα του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (όπως bocavirus), ή ένας τέτοιος ρόλος αποδίδεται σε γνωστούς ιούς (όπως rhinovirus). Ειδικά για τις ιογενείς λοιμώξεις είναι γνωστό ότι η εργαστηριακή ανίχνευση είναι δύσκολη. Οι κυτταροκαλλιέργειες

Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Λουκία Ζέρβα, louzerva@otenet.gr

δεν είναι ευρέως διαθέσιμες, ενώ οι εξετάσεις ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου είτε με ανοσοφθορισμό είτε με τις νεότερες τεχνικές της ανοσοχρωματογραφίας, στερούνται άριστης ευαισθησίας. Οι νέες μοριακές τεχνικές που ενισχύουν τα νουκλεϊκά οξέα, όπως η Polymerase Chain Reaction (PCR) αποτελούν περισσότερο ερευνητικό παρά διαγνωστικό εργαλείο. Επιπρόσθετα, ο μεγάλος και συνεχώς αυξανόμενος αριθμός των ιικών παθογόνων που ενέχονται στην πρόκληση λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού δυσκολεύει την ταυτόχρονη και ταχεία ανίχνευσή τους.

ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΥΠΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Όπως στους ενήλικους, έτσι και στα παιδιά, η πνευμονία πλέον διακρίνεται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες. Η διάκριση αυτή δεν καθορίζει μόνο το είδος της θεραπείας που ενδείκνυται να χορηγηθεί, αλλά και το εύρος της εργαστηριακής διαγνωστικής προσέγγισης. Συγκεκριμένα, οι εξετάσεις που θα εφαρμοσθούν καθορίζονται με βάση την πιθανή τους κλινική χρησιμότητα και διαγνωστική απόδοση. Οι κατηγορίες πνευμονίας που έχουν καθορισθεί είναι οι ακόλουθες.

Πνευμονία της κοινότητας (Community-Acquired Pneumonia, CAP): Ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, οι ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας (Community-Acquired Pneumonia, CAP) διακρίνονται σε αυτούς που μπορούν να θεραπευθούν στο σπίτι, σε αυτούς που χρειάζεται να νοσηλευθούν στο νοσοκομείο και σε αυτούς που εισάγονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Το συχνότερο βακτηριακό παθογόνο είναι ο *Streptococcus pneumoniae*, ενώ ακολουθούν τα *Mycoplasma pneumoniae* και *Chlamydia pneumoniae*. Λιγότερο συχνά ενέχονται τα *Haemophilus influenzae* και *Moraxella catarrhalis*.

Νοσοκομειακή πνευμονία (Hospital-Acquired Pneumonia, HAP): Η νοσοκομειακή πνευμονία (Hospital-Acquired Pneumonia, HAP) εκδηλώνεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Πνευμονία του Αναπνευστήρα (Ventilator Associated Pneumonia, VAP): Οι ασθενείς με πνευμονία του αναπνευστήρα (Ventilator Associated Pneumonia, VAP) εμφανίζουν πνευμονία 48-72 ώρες μετά τη διασωλήνωση. Τα συχνότερα παθογόνα είναι τα είδη *Staphylococcus aureus* και *Pseudomonas aeruginosa* καθώς και άλλα gram-αρνητικά βακτήρια.

Πνευμονία που σχετίζεται με προηγούμενη νοσηλεία σε νοσοκομείο ή άλλο νοσηλευτικό ίδρυμα (Healthcare Associated Pneumonia, HCAP):

Υπογραμμίζεται ότι το Εργαστήριο επιζητεί την αιτιολογική διάγνωση της πνευμονίας και όχι την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της ύπαρξης λοίμωξης. Παρόλη τη σχετική επικάλυψη των ειδών των παθογόνων που ευθύνονται για τους διάφορους τύπους της πνευμονίας, διαφορετικές κατηγορίες πνευμονίας σχετίζονται με συγκεκριμένα παθογόνα, όπως για παράδειγμα η πνευμονία του αναπνευστήρα. Πρακτικά, οι εργαστηριακές εξετάσεις που ενδείκνυται να εφαρμοσθούν και τα είδη των παθογόνων που χρειάζεται να αναζητηθούν, διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της πνευμονίας.

ΕΙΔΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Για την αιτιολογική διάγνωση της βακτηριακής πνευμονίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα είδη κλινικών δειγμάτων. Στα δείγματα που λαμβάνονται με μη επεμβατικές μεθόδους ανήκουν τα πτύελα και οι τραχειακές αναρροφήσεις (tracheal aspirates). Τα πρώτα μπορεί να είναι αυτόματα ή, ιδιαίτερα στα παιδιά, προκλητά, ενώ τα δεύτερα αποτελούν αναρροφήσεις εκκρίσεων της τραχείας σε διασωληνωμένους ασθενείς. Οι εκκρίσεις αυτές θεωρούνται αντίστοιχες με τα δείγματα πτυέλων αναφορικά με τις εξετάσεις στις οποίες μπορούν να υποβληθούν (χρώσεις και καλλιέργειες) και αναφορικά με τους περιορισμούς που ισχύουν για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Στην κατηγορία δειγμάτων που λαμβάνονται βρογχοσκοπικά ανήκουν το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (Bronchoalveolar Lavage, BAL), το δείγμα προστατευμένης βρογχικής ψήκτρας (Protected Specimen Brushings, PSB), το βρογχικό έκπλυμα (bronchial washing), η διαβρογχική λήψη βιοψίας και το δείγμα διαβρογχιακής αναρρόφησης με βελόνη. Άλλα δείγματα που λαμβάνονται επεμβατικά αποτελούν το δείγμα διατραχειακής αναρρόφησης με βελόνη (transtracheal aspirate), η διαβρογχική βιοψία (transbronchial biopsy), η διαθωρακική βιοψία με βελόνη (transthoracic-needle biopsy), το υλικό ανοιχτής βιοψίας πνεύμονα και το πλευριτικό υγρό.

Από τα παραπάνω δείγματα, τα πτύελα αποτελούν τα πιο συχνά, ενώ το BAL και PSB αποτελούν τα πιο κλινικά σημαντικά δείγματα που παραλαμβάνονται από το Εργαστήριο. Αναφορικά με τα αυτόματα πτύελα είναι γνωστό ότι η λήψη τους στους μικρούς παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι δυνατή, ενώ από τις ελάχιστες αναφορές στη βιβλιογραφία για την κλινική χρησιμότητα των προκλητών πτυέλων στα παιδιά γίνεται σαφές ότι ούτε αυτά λαμβάνονται συχνά.

Τέλος, στα κλινικά δείγματα που χρησιμοποιούνται επίσης για τη διάγνωση της βακτηριακής πνευμονίας ανήκει και το περιφερικό αίμα, το οποίο καλλιεργείται για την πιθανή απομόνωση του παθογόνου. Η διαγνωστική ευαισθησία της καλλιέργειας αυτής είναι χαμηλότερη του 10%.

ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Τα πτύελα και τα άλλα δείγματα του κατώτερου αναπνευστικού πρέπει να μεταφέρονται ταχύτατα στο Εργαστήριο και η επεξεργασία τους να αρχίζει άμεσα. Αναφορικά με τα πτύελα, από τη λήψη μέχρι την επεξεργασία του δείγματος δεν πρέπει να παρεμβάλλεται διάστημα μεγαλύτερο των 2 ωρών. Εναλλακτικά, μπορούν να φυλαχθούν για 24 ώρες στους 4-10°C. Τα μέτρα αυτά είναι απαραίτητα για την αποφυγή υπερανάπτυξης της φυσιολογικής χλωρίδας του ανώτερου αναπνευστικού εις βάρος των δυσκολότερα αναπτυσσόμενων παθογόνων του κατώτερου αναπνευστικού. Για τα δείγματα BAL και PSB συνιστάται η άμεση μεταφορά τους στο Εργαστήριο και η άμεση επεξεργασία τους.

Υπογραμμίζεται ότι σύμφωνα με τις οδηγίες των Infectious Diseases Society of

America και American Thoracic Society, η χρώση Gram και η καλλιέργεια πτυέλων πρέπει να διενεργούνται μόνον εφόσον λαμβάνεται κλινικό δείγμα υψηλής ποιότητας, στο οποίο κατά τη συλλογή, μεταφορά και επεξεργασία του εφαρμόζονται μέτρα που εξασφαλίζουν την ποιότητα της εξέτασης. Επίσης, η δειγματοληψία οφείλει να διενεργείται πριν από τη χορήγηση της αντιβιοτικής θεραπείας.

ΧΡΩΣΗ GRAM: ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Αναφορικά με την κλινική χρησιμότητα της χρώσης Gram των πτυέλων, οι απόψεις στη διεθνή βιβλιογραφία κυμαίνονται από την πλήρη απόρριψη της εξέτασης έως τη φανατική υποστήριξη της κλινικής της αξίας. Η χρώση Gram κατ' αρχάς χρησιμοποιείται από το Εργαστήριο για τον διαχωρισμό των δειγμάτων σε αυτά που πιθανότατα περιέχουν το παθογόνο και, επομένως, μπορούν να καλλιεργηθούν, από αυτά που είναι σε μεγάλο βαθμό επιμολυσμένα από τη στοματοφαρυγγική χλωρίδα και δεν ενδείκνυται να εξετασθούν περαιτέρω.

Ο διαχωρισμός αυτός βασίζεται κυρίως στην ανίχνευση και αρίθμηση των επιθηλιακών κυττάρων και των πολυμορφοπύρηνων στην αντικειμενοφόρα πλάκα. Διάφορα ποσοτικά κριτήρια έχουν προταθεί ως πρωτόκολλα για την επιλογή των κατάλληλων δειγμάτων πτυέλων, ωστόσο, γενικά, η παρουσία μεγάλου αριθμού επιθηλιακών κυττάρων συγκριτικά με τον αριθμό των πολυμορφοπύρηνων είναι ενδεικτική επιμόλυνσης από το ανώτερο αναπνευστικό και υποδεικνύει την αναγκαιότητα νέας, περισσότερο κατάλληλης δειγματοληψίας. Στην περίπτωση αυτή η Κλινική ενημερώνεται ότι «το κλινικό δείγμα δεν αντιπροσωπεύει εκκρίσεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και ως εκ τούτου απορρίφθηκε ως ακατάλληλο». Συνιστάται η επανάληψη της δειγματοληψίας πάντοτε υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν λαμβάνει αντιβιοτικά. Ειδικά, τα αποτελέσματα της καλλιέργειας θα είναι παραπλανητικά ως προς το πραγματικό αίτιο της λοίμωξης.

Στη χρώση Gram, ο προσδιορισμός του κυρίαρχου μικροοργανισμού σε συνδυασμό με τη μορφολογία του ενδέχεται επίσης να δώσει ταχέως σημαντικές προκαταρκτικές πληροφορίες αναφορικά με το πιθανό είδος ή γένος του αιτιολογικού παράγοντα της πνευμονίας και, επομένως, να κατευθύνει ορθά την αρχική θεραπευτική επιλογή. Στη συνέχεια, η χρώση Gram χρησιμοποιείται από το Εργαστήριο ως «οδηγός» για την επιλογή εκείνων των μικροοργανισμών από αυτούς που αναπτύχθηκαν στην καλλιέργεια, οι οποίοι χρειάζεται πραγματικά να ταυτοποιηθούν και να ελεγχθεί η ευαισθησία τους σε αντιβιοτικά. Εξυπακούεται ότι για την αξιολόγηση αυτή είναι απαραίτητες οι αντίστοιχες κλινικές πληροφορίες.

Η προτυποποίηση των κριτηρίων αξιολόγησης της χρώσης Gram καθώς και της ερμηνείας της είναι απαραίτητη ώστε να εξασφαλίζεται η αντικειμενικότητα και επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων που παράγονται από το προσωπικό του Εργαστηρίου. Ο στόχος των παραπάνω είναι η εξασφάλιση της ποιότητας του κλινικού δείγματος που τελικά θα καλλιεργηθεί, ώστε τα αποτελέσματα της εξέτασης να είναι κλινικά χρήσιμα και όχι εσφαλμένα.

Αντίθετα με τα παραπάνω, τα δείγματα BAL και PSB δεν υπόκεινται σε καμία αξιολόγηση και καλλιεργούνται πάντοτε. Πριν από τη διενέργεια της χρώσης Gram, τα δείγματα BAL συμπυκνώνονται με φυγοκέντρηση στην κυτταροφυγόκεντρο. Στην περίπτωση που ανιχνεύεται βακτήριο θεωρείται ως το αίτιο της πνευμονίας.

ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΩΝ

Με λίγες εξαιρέσεις, τα βακτηριακά παθογόνα που ενέχονται στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού αναπτύσσονται εύκολα στα κοινά καλλιεργητικά υλικά. Κατά την επεξεργασία του δείγματος πτυέλων στο Εργαστήριο, επιλέγεται το περισσότερο βλεννοπυώδες και αιματηρό τμήμα του κλινικού δείγματος και χρησιμοποιείται στη συνέχεια για την εφαρμογή της χρώσης Gram και τον ενοφθαλμισμό των στερεών θρεπτικών υλικών (5% αιματούχο, MacConkey και σοκολατόχρωμο άγαρ) που επάζονται στις κατάλληλες συνθήκες (στους 35°C, σε ατμόσφαιρα 5% CO₂, για 48-72 ώρες). Για τις καλλιέργειες πτυέλων αντενδείκνυνται η χρήση εμπλουτιστικών ζυμών και οι αναερόβιες καλλιέργειες.

Αντίθετα με τα πτύελα, για τα δείγματα BAL και PSB, η καλλιέργεια είναι ποσοτική και αξιολογείται η ανάπτυξη παθογόνου μικροοργανισμού σε συγκέντρωση μεγαλύτερη ή ίση του 10⁴ CFU/ml (δείγμα BAL) ή 10³ CFU/ml (δείγμα PSB). Σε περίπτωση ανάπτυξης μικροοργανισμού σε ποσότητα που αντιστοιχεί κοντά στην ουδό της μεθόδου, η ακριβής εκτίμηση της ποσότητας μπορεί να είναι δύσκολη. Όταν ανιχνεύεται μικρότερη συγκέντρωση του μικροοργανισμού, το αποτέλεσμα ερμηνεύεται ως επιμόλυνση. Η αντίστοιχη μεθοδολογία είναι προτυποποιημένη και βασίζεται σε διεθνή πρωτόκολλα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΜΕ ΜΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΗΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Εκτός από τις καλλιέργειες των δειγμάτων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και τις καλλιέργειες αίματος, για τη διάγνωση της βακτηριακής πνευμονίας χρησιμοποιούνται και εξετάσεις ανίχνευσης αντιγόνων βακτηρίων στα ούρα με ανοσοχρωματογραφία, η ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων στον ορό και η άμεση ανίχνευση του παθογόνου στο κλινικό δείγμα με μοριακές τεχνικές ενίσχυσης των νουκλεϊκών οξέων.

Η εξέταση αντιγονουρίας για την ανίχνευση του *S. pneumoniae*

Με την εξέταση αυτή ανιχνεύεται αντιγόνο (C-polysaccharide) του πνευμονιόκοκκου στα ούρα των ασθενών με πνευμονία που οφείλεται σε αυτό το παθογόνο. Στους ενήλικους η ευαισθησία αντιστοιχεί σε 50-80% και η ειδικότητα της εξέτασης είναι μεγαλύτερη από 90%, ωστόσο, στα παιδιά, η ειδικότητα είναι χαμηλότερη και ελαττώνεται περισσότερο σε περίπτωση συμπίκνωσης των ούρων. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα φαίνεται ότι οφείλονται σε αποικισμό από *S. pneumoniae* ή στην ύπαρξη χρόνιου αναπνευστικού νοσήματος.

Η εξέταση δίνει συχνότερα θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με θετική αιμοκαλλιέρ-

γεια σε σύγκριση με αυτούς που εμφανίζουν αρνητικές αιμοκαλλιέργειες. Εκτός από την ελαττωμένη ειδικότητα στα παιδιά, στα μειονεκτήματα της εξέτασης συγκαταλέγονται η μη δυνατότητα διενέργειας αντιβιογράμματος (δεδομένου ότι δεν απομονώνεται το στέλεχος) και το υψηλό κόστος (κόστος αντιδραστηρίου: περίπου 25 ευρώ). Ωστόσο, η ταχεία λήψη των αποτελεσμάτων (20 min) και η δυνατότητα εφαρμογής σε περιπτώσεις που λόγω προηγούμενης χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας οι καλλιέργειες δεν αναμένεται να είναι χρήσιμες, αποτελούν πλεονεκτήματα της μεθόδου. Ο ακριβής ρόλος της εξέτασης στη διάγνωση της πνευμονίας δεν έχει ακόμα καθοριστεί και τα αποτελέσματά της θα πρέπει να ερμηνεύονται πάντοτε σε συνάρτηση με την κλινική εικόνα.

Εξέταση αντιγονουρίας για ανίχνευση *Legionella pneumophila* ορότυπου 1

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, η ειδικότητα της εξέτασης της αντιγονουρίας για την ανίχνευση της *Legionella pneumophila* αναφέρεται ως μεγαλύτερη του 99%. Ωστόσο, η ευαισθησία της μεθόδου είναι αξιόλογη (60-95%) μόνον εάν το παθογόνο είναι η *Legionella pneumophila* ορότυπου 1 και κυρίως υπότυπου Pontiac. Το συγκεκριμένο είδος και ορότυπος αποτελούν το συχνότερο αίτιο της νόσου των λεγεωναρίων, ωστόσο η κατανομή άλλων οροτύπων ή ειδών *Legionella* ποικίλλει γεωγραφικά. Η συμπύκνωση του δείγματος οδηγεί στην αύξηση της ευαισθησίας, η οποία τείνει να είναι επίσης υψηλότερη στις σοβαρές μορφές της λοίμωξης. Η εξέταση θετικοποιείται από την πρώτη ημέρα εκδήλωσης της νόσου και μπορεί να παραμείνει θετική για εβδομάδες.

Ορολογική διάγνωση άτυπης βακτηριακής πνευμονίας

Για τη διάγνωση της πνευμονίας που οφείλεται στα «άτυπα» βακτηριακά παθογόνα *Mycoplasma pneumoniae* και *Chlamydia pneumoniae* είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί η ορολογική διάγνωση με την οποία χρησιμοποιώντας μεθόδους κυρίως μικρο-ανοσοφθορισμού ή ELISA ανιχνεύονται ειδικά IgG και IgM αντισώματα στον ορό του αρρώστου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι καλλιέργειες των αντίστοιχων παθογόνων αποτελούν χρονοβόρες ή/και δύσκολες τεχνικές. Για παράδειγμα για τις καλλιέργειες του *M. pneumoniae* απαιτούνται 21 ημέρες επώασης σε ειδικά θρεπτικά υλικά, ενώ για την απομόνωση του *C. pneumoniae* είναι απαραίτητες οι κυτταροκαλλιέργειες, των οποίων σημειωτέον η μεθοδολογία δεν έχει ακόμα προτυποποιηθεί.

Ωστόσο, με τις ορολογικές τεχνικές απαιτείται να εξετασθούν δύο δείγματα ορού, το πρώτο κατά την οξεία φάση της νόσου και το δεύτερο στη φάση ανάρρωσης. Εκτός από τις περιπτώσεις κατά τις οποίες η διάγνωση τίθεται ταχύτατα με την ανίχνευση IgM ειδικών αντισωμάτων κατά την εξέταση του πρώτου δείγματος ορού, η εφαρμογή των ορολογικών τεχνικών στη αιτιολογική διάγνωση της πνευμονίας δεν είναι κλινικά χρήσιμη δεδομένου ότι τα αποτελέσματα της εξέτασης θα είναι συνήθως διαθέσιμα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του αρρώστου.

Διάγνωση βακτηριακής πνευμονίας με μεθοδολογία ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων

Η εφαρμογή μοριακών τεχνικών για την άμεση ανίχνευση των νουκλεϊκών οξέων του παθογόνου στο κλινικό δείγμα μετά από ενίσχυσή τους με μεθόδους όπως η PCR, δεν έχει ακόμα αποδείξει τη χρησιμότητά της στο Κλινικό Εργαστήριο με την εξαίρεση του κοκκύτη. Στη βιβλιογραφία έχουν ήδη αναφερθεί πολλές μοριακές τεχνικές, οι οποίες έχουν εφαρμοσθεί με επιτυχία κυρίως για τον καθορισμό εκείνων των παθογόνων, βακτηρίων ή ιών, που ενέχονται στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού σε επιδημιολογικές μελέτες. Οι τεχνικές αυτές είναι διαθέσιμες μόνον σε ερευνητικά εργαστήρια, ενώ η έλλειψη στιβαρών εμπορικών μοριακών τεχνικών, δηλαδή τεχνικών που έχουν προτυποποιηθεί και η απόδοσή τους έχει αξιολογηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία, καθιστά αδύνατη την εφαρμογή τους ως μεθοδολογία ρουτίνας. Υπογραμμίζεται ότι στα προβλήματα που συνδέονται με μία πιθανή κλινική εφαρμογή των άμεσων μοριακών τεχνικών ανήκουν, επίσης, η πληθώρα των παθογόνων που έχουν πλέον σχετισθεί με την πρόκληση πνευμονίας, η αδυναμία διάκρισης μεταξύ αποικισμού και λοίμωξης, η ανίχνευση μεικτών λοιμώξεων, των οποίων η κλινική ερμηνεία δεν είναι ακόμα δυνατή, και οι περιπτώσεις ασυμφωνίας με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των «κλασικών» ορολογικών μεθόδων, ενίοτε.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002; 57(i Suppl):i1-i24.
2. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:409-425.
3. Grant GB, Campbell H, Dowell SF, Graham SM, Klugman KP, Steinhoff M, et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:185-196.
4. Isenberg HD (ed). *Essential procedures for Clinical Microbiology*. Washington DC, ASM press 1998.
5. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Batlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (2 Suppl):S27-S72.
6. Prayle A, Atkinsosn M, Smyth A. Pneumonia in the developed world. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:60-69.
7. Scott AJ, Brooks AW, Peiris MS, Holtzman D, Mulholland KE. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest* 2008; 118:1291-1300.
8. Sharp SE, Robinsosn A, Saubolle M, Santa Cruz M, Carroll K, Baselski V. *Lower respiratory tract infections*. Cumitech 7B. ASM Press, Washington DC, 2004.
9. Stein RT, Marostica PJ. Community-acquired pneumonia: a review and recent advances. *Pediatric Pulmonol* 2007; 42:1095-1103.
10. Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, Audi H, Paldanius M, Gourgiotis D, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school-age children: evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39:681-686.
11. Zar HJ, Tannenbaum ET, Hanslo D, Hussey G. Sputum induction as a diagnostic tool for community-acquired pneumonia in infants and young children from a high HIV prevalence area. *Pediatric Pulmonol* 2003; 36:58-62.

