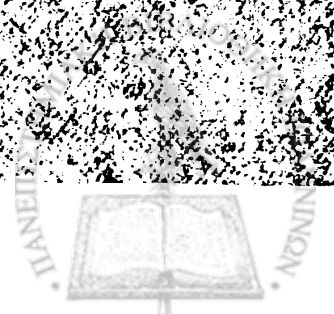


ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΡΟΤΑΣΗ ΔΡΑΣΗΣ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000199914



AD
610
KOP
1983

562...200...5

A

Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Διευθυντής: Καθηγητής Χ.Μ. Μουτσοπουλος

και

Ακτινολογικό Εργαστήριο του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Διευθυντής: Καθηγητής Π. Κατσιώτης

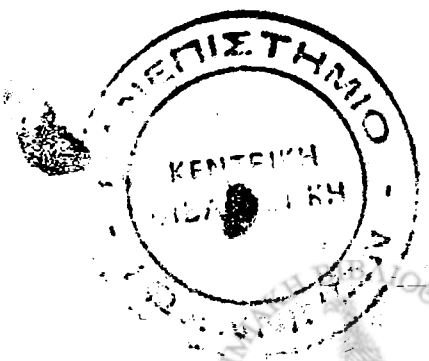
263

Η ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Δρ. Σταυρού Η. Κωνσταντοπούλου
Παθολογού - Πνευμονολογού
Λεκτορά Παθολογίας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

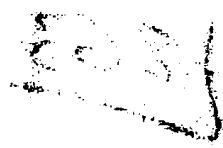
Διατριβή για υψηγεία

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1983



202

Παράκληση για την αποστολή των βιβλίων
Από τον Κ. Μ. Κωνσταντίνου
και
Από τον Κ. Μ. Κωνσταντίνου και τον Κ. Μ. Κωνσταντίνου
αποστολή βιβλίων



ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΤΟΥ Κ. Μ. Κωνσταντίνου
ΑΠΟ ΤΟΝ Κ. Μ. Κωνσταντίνου

277/2002



Από τον Κ. Μ. Κωνσταντίνου
Από τον Κ. Μ. Κωνσταντίνου
Από τον Κ. Μ. Κωνσταντίνου

Από τον Κ. Μ. Κωνσταντίνου

Από τον Κ. Μ. Κωνσταντίνου



Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Διευθυντής: Καθηγητής Χ.Μ. Μουτσόπουλος

και

Ακτινολογικό Εργαστήριο του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Διευθυντής: Καθηγητής Π. Κατσιώτης

**Η ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Δρ. Σταυρού Ηρ. Κωνσταντοπούλου

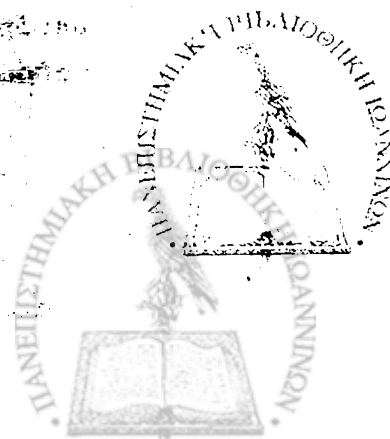
Παθολογού - Πνευμονολογού

Λεκτορά Παθολογίας

Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Διατριβή για ύφηγεσία που υποβλήθηκε στην Ιατρική Σχολή του
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1983



"Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα" (Νόμος 5343/ 32 , άρθρο 202 παρ 2).



Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

Σελίδα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ	
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Α. Μορφες συνδετικού ιστού	2
Β. Τοπογραφία και λειτουργία συνδετικού ιστού στο θώρακα	5
Γ. Συνδεση και καταστροφή πνευμονικού συνδετικού ιστού	8
Δ. Μηχανισμοί βλαβής του πνευμονικού συνδετικού ιστού	9
Ε. Αποτελεσματα της βλαβής - ίνωση - καταστροφή	15
ΣΤ. Υποθέσεις για τους μηχανισμούς πνευμονικής βλαβής στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα	17
Ζ. Αξιολόγηση της πνευμονικής συμμετοχής στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα	18
Η. Κλινικές εκδηλώσεις της συμμετοχής του αναπνευστικού συστήματος στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα	24
III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Α. Υλικο - μέθοδοι	34
Β. Αποτελεσματα	41
Γ. Συζήτηση	63
Δ. Συμπερασματα	72
Ε. Περιληψη	73
SUMMARY	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	75



Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ο Σ

Μια διατριβη για υφηγεςια ειναι θεωρητικα εργασια ενος ατομου, του υποψιφιου υφηγητη. Δεν πιστευω σ'αυτου του ειδους τις εργασιες. Η διατριβη αυτη ειναι εργο ολων των συνεργατων μου στην Πανεπιστημιακη Παθολογικη Κλινικη. Δεν ειναι μονο οτι με βοηθησαν στη συλλογη του υλικου, ειναι και οτι εχουν δημιουργησει ενα τετοιο πνευμα συνεργασιας, συμπνοιας και αγωνιας για προσφορα που μεσα του καθε προσπαθεια κυλαι μονη της. Τους αφιερωνω τη διατριβη αυτη.

Ευχαριστω τον Καθηγητη Π.Κατσιωτη καθως και ολοκληρο το προσωπικο, ιατρικο και τεχνικο, του Ακτινολογικου Εργαστηριου του Πανεπιστημιου Ιωαννινων για τη βοηθεια τους.

Ευχαριστω τον Καθηγητη της Βιολογικης Χημειας Ορ. Τσολα, τον Καθηγητη της Ψυχιατρικης Αρ.Λιακο, τον Καθηγητη της Παθολογικης Ανατομιας Κ.Παπαδημητριου και τον Υφηγητη της Μαιευτικης -Γυναικολογιας Ι.Μεσσηνη για τις πολυτιμες υποδειξεις τους.

Τον Καθηγητη μου Χ.Μ.Μουτσοπουλο δεν μπορω να τον ευχαριστησω με λογια. Ο μονος τροπος ειναι η υποσχεση να ειμαι παντα αγωνιστικα διπλα του στον ανηφορικο δρομο που διαλεξαμε.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

- A.P.N = Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα
- B.A.L = Bronchoalveolar Lavage = Βρογχοκυψελιδική έκπλυση
- D_{LCO} = Diffusion Lung Carbon Monoxide = Διαχυσή πνευμονική μονοξειδίου του άνθρακα
- FEF = Forced Expiratory Flow = ροή βιαίας εκπνοής
- FEV₁ = Forced Expiratory Volume in one second = βιαία εκπνεομενος ογκος αερα σε ενα δευτερολεπτο
- FVC = Forced Vital Capacity = ζωτική χωρητικότητα (βιαία εκπνεομενη)
- LDH = Lactic Dehydrogenase = Γαλακτική αφυδρογονάση
- PaO₂ ή pO₂ = Μερική πίεση οξυγονου στο αρτηριακο αιμα
- RA = Ρευματοειδης Αρθριτιδα
- ΣΕΑ = Συστηματικός Ερυθηματώδης Λυκος



Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Το κύριο παθογνώμονικο ευρήμα στα νοσήματα αυτά είναι η ύπαρξη αντισωμάτων ή ευαισθητοποιημένων λεμφοκυττάρων "έναντι ίδιου ιστού". Κοινο κλινικό χαρακτηριστικό έχουν την προσβολή του συνδετικού ιστού αρθρώσεων, μυών, ορογόνων, νεφρών και άλλων οργάνων.

Οι πνευμονες με τη πυκνή τους αιμάτωση και το αφθονό δίκτυο συνδετικού ιστού, αποτελούν κι αυτοί όργανο - στόχο των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων (Α.Ρ.Ν.). Πόσο συχνά προσβάλλονται οι πνευμονες δεν είναι καθορισμένο στη διεθνή βιβλιογραφία. Δεν υπάρχει δηλαδή εργασία στην οποία να γίνεται εκτίμηση της συμμετοχής του αναπνευστικού σε αρρωστούς με κάθε Α.Ρ.Ν χωρίς επιλογή, σαν ομάδα. Ούτε υπάρχει εργασία στην οποία η εκτίμηση να βασίζεται τόσο σε κλινική όσο και σε εργαστηριακή αξιολόγηση (ακτινολογική και λειτουργική) όπως μπορεί να γίνει σε ένα Γενικό Νοσοκομείο.

Αυτοί ακριβώς είναι και οι στόχοι της εργασίας

- ι) Να εκτιμηθεί η συμμετοχή του αναπνευστικού σε μια μεγάλη ομάδα αρρωστών με Α.Ρ.Ν. χωρίς επιλογή με κλινικά, ακτινολογικά, λειτουργικά και, όποτε ήταν διαγνωστικά αναγκαίο, ιστολογικά κριτήρια.
- ιι) Να εκτιμηθεί η σχετική αξία κάθε κριτηρίου από αυτά στην ανίχνευση της συμμετοχής και
- ιιι) Να εκτιμηθεί η σημασία της παθολογίας του αναπνευστικού στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία του Α.Ρ.Ν.



II. Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

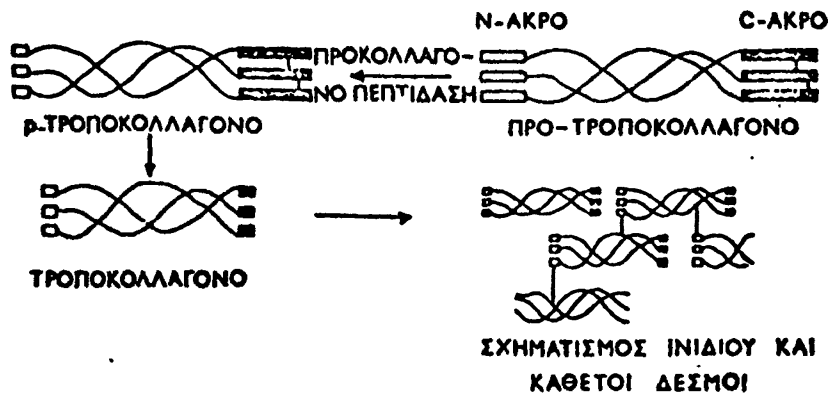
A. Μορφές συνδετικού ιστού

Συνδετικός ιστός βρίσκεται παντού μέσα στο θώρακα από την τραχεία ως τις κυψελίδες και τον υπεζώκοτα. Οι ιδιότητες του είναι καθοριστικές για τις μηχανικές ιδιότητες του πνευμονα¹. Διακρίνουμε τρεις βιοχημικές μορφές συνδετικού ιστού: κολλαγονο, ελαστικές ίνες και πρωτεογλυκανες.

1. Κολλαγονο

Οι γνωστοί τύποι κολλαγονου είναι μεγαλομοριακες ενωσεις με τριπλη ελικά που καταληγει σε δυο ακρα με μη ελικοειδεις αποληξεις. Προερχονται απο πολυμερισμο της βασικης μοναδας του τροποκολλαγονου που με τη σειρα του προερχεται απο προ-τροπο-κολλαγονο (εικονα 1). Διακρίνουμε 4 τυπους κολλαγονου (I, II, III και IV) που διαφερουں μεταξυ τους στη διαδοχη των αμινοξων των βασικων πολυπεπτιδικων αλυσιδων (αλυσιδες α). Το πνευμονικο παρεγχυμα περιχει κολλαγονο τυπου I, III και IV σε αναλογια 65:35:1 που αποτελεί τα 60-70% της μαζας του². Στο ηλεκτρονικο μικροσκοπιο ο τυπος I, που είναι ορατος και με το φωτομικροσκοπιο, φαινεται σαν παραλληλη δεση ινων με εγκαρσιες γραμμωσεις¹. Ο τυπος III είναι ορατος μονο με ηλεκτρονικο μικροσκοπιο και φαινεται σαν ενα δικτυο ινων: γι'αυτο και λεγοταν παλια δικτυζνη ή ρετικουλινη (reticuli - ne)¹. Τα ακραια, μη ελικοειδη, τμηματα του κολλαγονου μπορουں να διασπαστουν απο διαφορα πρωτεολυτικα ενζυμα, ο κυριος κορμος ομως της τριπλης ελικας διασπαται μονο απο ενα ενζυμο, την κολλαγοναση¹. Αφου γινει η διασπαση απο την κολλαγοναση, τα κομματια του μοριου διασπωνται πιο ευκολα απο αλλες πρωτεασες οπως ελασταση και αλλες¹.



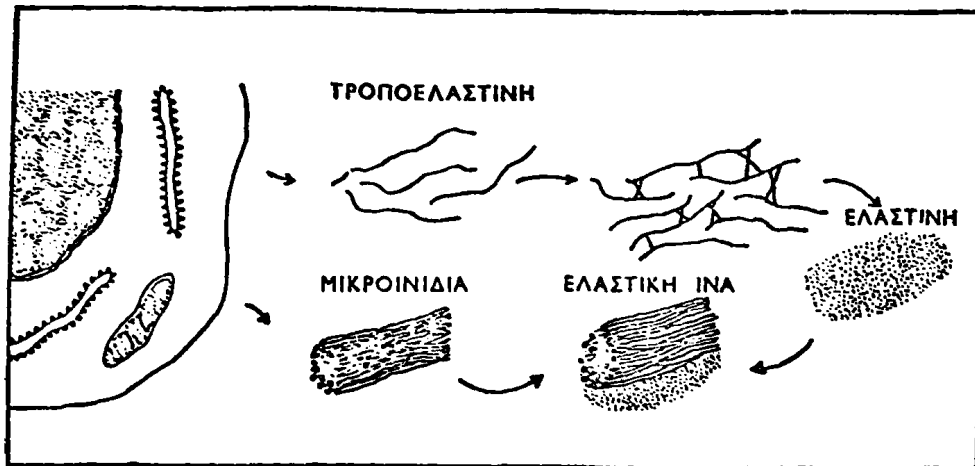


Εικόνα 1: Σχηματισμός ινών κολλαγόνου. Το προ-τροπο-κολλαγόνο είναι ένα σπειράμα από 3 πολυπεπτιδικές αλυσίδες (αλυσ:α) που καταλήγουν σε 2 μη ελικοειδή άκρα, το αμινικό (N) και το καρβοξυλικό (C). Η προ-κολλαγόνοπεπτιδάση διασπά το αμινικό άκρο + β τροπο-κολλαγόνο. Άλλο αγνώστο ενζύμο διασπά το καρβοξυλικό άκρο + τροπο-κολλαγόνο. Από αυτό με πολυμερισμό, παραγονται οι ίνες του κολλαγόνου που ενισχύονται με καθέτους δεσμούς (διασυνδεμάτα)

2. Ελαστικές ίνες

Οι ελαστικές ίνες αποτελούν το 20-30% της μάζας του πνεύμονα και έχουν σα δομικά συστατικά τους ελαστίνη και μικροϊνίδια (εικόνα 2). Από τα δύο αυτά στοιχεία η ελαστίνη είναι όπως το κολλαγόνο, εξαιρετικά ανθεκτική και διασπάται μόνο από ένα ενζύμο, την ελασταση¹. Τα μικροϊνίδια, αντιθέτα, είναι λιγότερο ανθεκτικά και μπορούν να διασπαστούν κι από άλλες πρωτεάσες, όπως τη θρυψίνη¹.





Εικόνα 2: Συνθεση ελαστικών ινών

Ένα μεσεγχυματικό κύτταρο συνθέτει αλυσίδες τροποελαστίνης και μικροϊνίδια. Με κάθετους δεσμούς οι αλυσίδες τροποελαστίνης διαπλεκονται μεταξύ τους και μετατρέπονται σε αμορφο στοιχείο (ελαστίνη) που επενδύει τα μικροϊνίδια. Έτσι σχηματίζονται οι ανθεκτικές ελαστικές ίνες.

3. Πρωτεογλυκανες

Μικρό μέρος της μάζας του πνευμονικού παρεγχυματος αποτελούν οι πρωτεογλυκανες που είναι συνθετά μόρια από πολυσακχαριδες (γλυκοζαμινογλυκανες) και πρωτεΐνες. Στον πνευμονα έχουν απομονωθεί οι εξής: υαλουρονικο οξύ, θειϊκη χονδροϊτινη (4 και 6), θειϊκη δερ-

ματᾶνη, θειϊκη ηπαρᾶνη και ηπαρινη².

B. Τοπογραφια και λειτουργια του συνδετικου ιστου

στο θωρακα

1. Χονδροι τραχειας-βρογχων

Η παρουσία χονδρων χαρακτηριζει την τραχεια και τους μεγαλους αεραγωγους. Αποτελουν το κυριο στηρικτικο υλικο του τραχειοβρογχιου δεντρου στην τραχεια σα δακτυλιοι, στους μεγαλους βρογχους σαν ακανονιστες πλακες και στους μικροτερους σαν ακανονιστες ταινιες. Οι χονδροι περιεχουν κολλαγονο τυπου II με μορφη λεπτων ινιδιων σε αμορφο περιβαλλον απο πρωτεογλυκανες. Το περιχόνδριο περιεχει και κολλαγονο τυπου I¹.

2. Βρογχαγγειακος σκελετος

Μεγαλες ινες κολλαγονου (κυριως τυπου III) διασχιζουν τους πνευμονες ακολουθοντας τους υποδιαιρουμενους βρογχους και πνευμονικα αγγεια. Περιβαλλουν σαν δικτυ τα βρογχιολια και τις κυψελιδες, σε επιμηκη και κυκλοτερη διαταξη, αποτελωντας και εδω το κυριο στηρικτικο υλικο.

3. Πνευμονικο παρεγχυμα

Το πνευμονικο παρεγχυμα αποτελειται απο τις κυψελιδες που χωριζονται μεταξυ τους με τα κυψελιδικα διαφραγματα. Τα διαφραγματα αυτα αποτελουνται απο τη βασικη μεμβρανη των κυψελιδων και τη βασικη μεμβρανη των πνευμονικων τριχοειδων. Η διαμετρος των πνευμονικων τριχοειδων ειναι μικροτερη απο τη διαμετρο των ερυθρων αιμοσφαιριων τα οποια, για να περασουν, διατεινουν τα τριχοειδη. Ετσι πρακτικα, ερχονται σε επαφη σ'ολη τους την επιφανεια με τον αερα των κυψελιδων, με αποτελεσμα την ανετη ανταλλαγη οξυγονου και διοξειδιου του ανθρακα. Το βασικο χαρακτηριστικο της κατασκευης του πνευμονικου παρεγχυματος ειναι η συρρικνωση της



ιστικής μαζας σε μια λεπτοτατη στιβαδα ωστε αιμα και αερας να βρισκονται σε αμεση επαφη, σε μεγαλη επιφανεια. Για να διατηρηθει αυτη η θαυμαστη αρχιτεκτονικη χρειαζεται να παρεμβαλλεται που και που ενα πολυ προσεκτικα φτιαγμενο,στηρικτικο συστημα που να τη στηριζει χωρις να εμποδιζει τη λειτουργια της. Το στηρικτικο αυτο συστημα ειναι ο διαμεσος πνευμονικος ιστος που αποτελείται α) απο ινες συνδετικου ιστου, β) απο μεσεγχυματικα κυτταρα και γ) απο θεμελιο ουσια³.

α) Συνδετικός ιστός

Κολλαγονες και ελαστικες ινες που περιβαλλουν κατα τον επιμηκη και εγκαρσιο αξονα τους αεραγωγους ερχονται να ενωθουν με κολλαγονες και ελαστικες ινες του διαμεσου πνευμονικου ιστου. Αλλες ινες απο τον σπλαχνικο υπεζωκοτα ερχονται να ενωθουν και αυτες με τις συνδετικες ινες συνδετικου ιστου απο τους βρογχους μεχρι τις κυψελιδες κι απο εκει μεχρι τον υπεζωκοτα. Με την αλληλοσυνδεση αυτη οι αναπνευστικες κινήσεις του θωρακα και του διαφραγματος μεταδινονται μεχρι τις κυψελιδες και τους βρογχους.

β) Μεσεγχυματικά κυτταρά

Προερχονται ολα απο ενα αρχεγονο κυτταρο και παιρνουν διαφορες τελικες μορφες· ετσι χαρακτηριζονται αλλοτε σαν ινοβλαστες (fibroblasts) (επιμηκυσμενα κυτταρα με ενδοπλασματικη δικτυωση), αλλοτε σα διαμεσα κυτταρα (με σταγονιδια λιπους), αλλοτε σαν τριχοειδικα περικυτταρα (capillary pericytes) που περιβαλλουν τα ενδοθηλιακα κυτταρα των τριχοειδων και αλλοτε σα συσταλα κυτταρα³.

γ) Θεμέλιος ουσία (ground substance)

Αμορφο υλικο που αποτελείται απο στοιχεια που εφτασαν ως το διαμεσο ιστο απο το αιμα οπως ενζυμα, μεταβολικα προϊοντα διαφορων κυτταρων και διαφορα παραγωγα του συνδετικου ιστου. Τα σημαντικότερα στοιχεια που προερχονται απο το αιμα ειναι τα λεμφοκυτ-



ταρα και τα κυψελιδικα μακροφαγα. Τα τελευταια προερχονται απο τα μεγαλα μονοπυρρηνα κυτταρα του αιματος, αλλα ο λειτουργικος μετασχηματισμος τους σε μακροφαγα γινεται μεσα στο διαμεσο πνευμονικο ιστο. Απο εκει περνουν στις κυψελιδες οπου μπορούν και πολλαπλασιαζονται μονα τους. Ειναι κυτταρα πολυδυναμα με μεγαλη συμμετοχη στις αμυντικες ιδιοτητες του πνευμονα καθως και στην παραγωγη, αλλα και στην καταστροφη του πνευμονικου συνδετικου ιστου με ενζυμα που εκκρινουν³.

Ο διαμεσος ιστος περιβαλλεται απο τη βασικη μεμβρανη του ενδοθηλιου των τριχοειδων και τη βασικη μεμβρανη του κυψελιδικου επιθηλιου. Στην τελευταια ακουμπουν τα κυψελιδικα κυτταρα των οποιων διακρινουμε δυο τυπους. Τα κυψελιδικα κυτταρα τυπου I καλυπτουν το 97% της επιφανειας των κυψελιδων, αν και ειναι ισα σε αριθμο με τα τυπου II γιατι εχουν πολυ μεγαλη επιφανεια. Ο ρολος τους ειναι κυριως καλυπτικος. Τα κυψελιδικα κυτταρα τυπου II εχουν και εκκριτικη λειτουργια. Απο κενοδοπια των κυτταρων αυτων χυνεται μεσα στις κυψελιδες μια επιφανειοδραστικη ουσηα (surfactant) που διατηρει την επιφανειακη ταση σ'ολες τις κυψελιδες ιση, παρα τις διαφορετικες διαμετρους.

4. Υπεζωκοτας

Και εδω η συμμετοχη του κολλαγονου ειναι μεγαλη. Ο τοιχωματικος υπεζωκοτας αποτελειται απο τρεις στιβαδες: μια στιβαδα υπεζωκοτικου ενδοθηλιου, μια λεπτη στιβαδα κολλαγονου III (ρετικουλινης) και μια παχια στιβαδα κολλαγονου I χωρις ελαστικες ινες. Ο σπλαχνικος υπεζωκοτας αποτελειται απο μια εξωτερικη κυτταρικη στιβαδα που ακουμπα πανω σε μια λεπτη στιβαδα συνδετικου ιστου κατω απο την οποια βρισκεται η κυρια στιβαδα. Αυτη αποτελειται απο κολλαγονες και ελαστικες ινες. Οι ινες αυτες πορευονται παραλλη-



λα προς την επιφάνεια του πνευμονα αλλά ξαφνικά κάνουν στροφή τρυπάνε το πνευμονικό παρεγχύμα και ενώνονται με τις ελαστικές και κολλαγονικές ίνες του διαμεσού πνευμονικού ιστού. Έτσι σπλαχνικός υπεζωκοτικός και πνευμονικό παρεγχύμα βρίσκονται σε λειτουργική συναφεία.

Γ. Συνθεση και καταστροφη του πνευμονικου συνδετικου ιστου

1. Συνθεση

Ο συνδετικός ιστός του πνευμονα παραγεται απο κυτταρα των κυψελιδων και του διαμεσου ιστου. Συγκεκριμενα τα μεσεγγυματικα και ισως και τα κυψελιδικα τυπου I συνθετουν κολλαγονο I και III ενω τα ενδοθηλιακα των κυψελιδων, κολλαγονο IV που βρισκεται κυριως στη βασικη μεμβρανη. Οι ελαστικες ινες φαινεται οτι παραγονται απο μεσεγγυματικα κυτταρα. Πρωτεογλυκανες παραγονται τοσο απο μεσεγγυματικα οσο κι απο κυψελιδικα κυτταρα. Τα κυψελιδικα τυπου II τα μακροφαγα και τα λεμφοκυτταρα δεν παραγουν συνδετικο ιστο.

2. Καταστροφη

Οπως αναφερθηκε, υπαρχουν πρωτεασες που καταστρεφουν τον συνδετικο ιστο του πνευμονα. Ειναι η κολλαγοναση, που μονο αυτη μπορει να διασπασει την τριπλη ελικο του κολλαγονου και η ελασταση, που διασπα την ελαστινη των ελαστικων ιων. Απο την αλλη μερια υπαρχουν αντιπρωτεασες που αναστελλουν τη δραση αυτων των πρωτεασων κι ετσι προστατευουν το συνδετικο ιστο. Ειναι η α_1 αντιθρυψινη για την ελασταση και η α_2 μακροσφαιρινη για την κολλαγοναση. Η κολλαγοναση εκκρινεται απο τα κυψελιδικα μακροφαγα και τα μεσεγγυματικα κυτταρα. Καταστρεφει κολλαγονο I και III με τον ιδιο ρυθμο ενω δεν αποκλειεται να διασπα και κολλαγονο IV². Ο αναστολέας της, η α_2 μακροσφαιρίνη παραγεται επισης απο μεσεγγυματικα κυτταρα. Η ελασταση, σε υγιεις πνευμονες, παραγεται μονο στα κυψελιδι-



κα μακροφαγα. Ο αναστολέας της η αι αντιθρυψίνη, δεν παράγεται στον πνευμονα αλλά στο ήπαρ. Φτάνει στον πνευμονα με την πνευμονική κυκλοφορία και διαχέεται στο διαμεσο ιστό γιατί περνάει την τριχοειδική μεμβράνη λόγω χαμηλού μοριακού βάρους². Η ισορροπία ανάμεσα στις πρωτεάσες και τις αντιπρωτεάσες εξασφαλίζει φυσιολογικό πνευμονικό παρεγχύμα ενώ η διαταραχή της ισορροπίας είναι ένας από τους κύριους μηχανισμούς βλάβης.

Δ. Μηχανισμοί βλάβης του πνευμονικού συνδετικού ιστού

Οι ποικίλοι βλαπτικοί παράγοντες (ακτινοβολία, φάρμακα, λοιμώξεις, νεοπλασίες κ.λ.π) δρουν στο διαμεσο συνδετικό ιστό του πνευμονα με ένα από τους παρακάτω μηχανισμούς ή συνδυασμό αυτών:

- 1) Ποσοτική ή ποιοτική μεταβολή των κυττάρων
- 2) Διαταραχή της ισορροπίας του συστήματος πρωτεάσων/ αντιπρωτεάσων
- 3) Ακυτταρική διεύρυνση του διαμεσου ιστού και
- 4) Ανοσολογικές εξεργασίες

1) Ποσοτική ή ποιοτική μεταβολή των κυττάρων

Ποσοτικές ή ποιοτικές μεταβολές των κυττάρων που παράγουν τους διάφορους τύπους ιστού ή των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την καταστροφή του, προκαλούν βλάβη του συνδετικού ιστού. Από τα κύτταρα αυτά ευκολότερα καταστρέφονται τα ενδοθηλιακά των τριχοειδών και τα κυψελιδικά τύπου I. Και τα μὲν ενδοθηλιακά μπορούν να αντικατασταθούν από ίδια κύτταρα. Τα κυψελιδικά τύπου I όμως θα αντικατασταθούν από τύπου II. Και αφού τα τύπου I παράγουν κολλαγόνο και τα τύπου II δεν παράγουν, έχουμε μείωση παραγωγής κολλαγόνου.

Αντίθετα από τα ενδοθηλιακά και τα κυψελιδικά κύτταρα, τα μακροφαγα καταστρέφονται πολύ δύσκολα. Τα μακροφαγα δεν παράγουν συν-



δεικτο ιστο αλλα εχουν αμεση σχεση με την καταστροφη του, αφου ει-
ναι οι κυριες πηγες ελαστασης και κολλαγονασης. Τα μακροφαγα ου-
σιαστικα καταστρεφονται μονα τους απο την εξαιρετικα λαιμαργη φα-
γοκυτταρωση που κανουν. Εκτος ομως απο την ποσοτικη μεταβολη, μπο-
ρει και ποιοτικη μεταβολη να επηρεασει την παραγωγη συνδετικου ι-
στου. Οταν π.χ το κυψελιδικο μακροφαγο ερεθιστει αναγνωριζοντας
ενα αντιγονο, αυξανει τη φαγοκυτταρωση του και η παραγωγη ελαστα-
σης και κολλαγονασης πολλαπλασιαζεται. Αυτο φαινεται να συμβαι-
νει π.χ στη φυματιωση οπου προηγουμενη εκθεση στο μυκοβακτηριδιο
κανει το μακροφαγο να αυξανει σημαντικα την παραγωγη πρωτεασων
οταν ξαναελθει σε επαφη με παραγωγα του μυκοβακτηριδιου.

2) Διαταραχη ισορροπιας του συστηματος πρωτεασων/ αντιπρω- τεασων

Η ακεραιότητα του συνδετικου ιστου εξαρταται απο την ισορ-
ροπια του συστηματος πρωτεασων/αντιπρωτεασων. Ετσι η διαταραχη
της ισορροπιας υπερ των πρωτεασων θα προκαλεσει βλαβη. Το πνευ-
μονικο εμφυσημα ξερουμε σημερα οτι οφειλεται ειτε (συχνοτερα) σε
τοπικη υπερπαραγωγη ελαστασης λογω χρονιας φλεγμονης και εντονης
παρουσιας μακροφαγων και μονοκυτταρων, ειτε σε ανεπαρκεια α1-αντι-
θρυψινης (σπανιοτερα) οποτε η ελασταση δρα ανενοχλητη καταστρεφο-
ντας ελαστικες ινες. Κατι παρομοιο συμβαινει κι οταν προκειται
για κολλαγονο οπου υπερπαραγωγη κολλαγονασης η ανεπαρκεια α2-μα-
κροσφαιρινης προκαλει καταστροφη κολλαγονου.

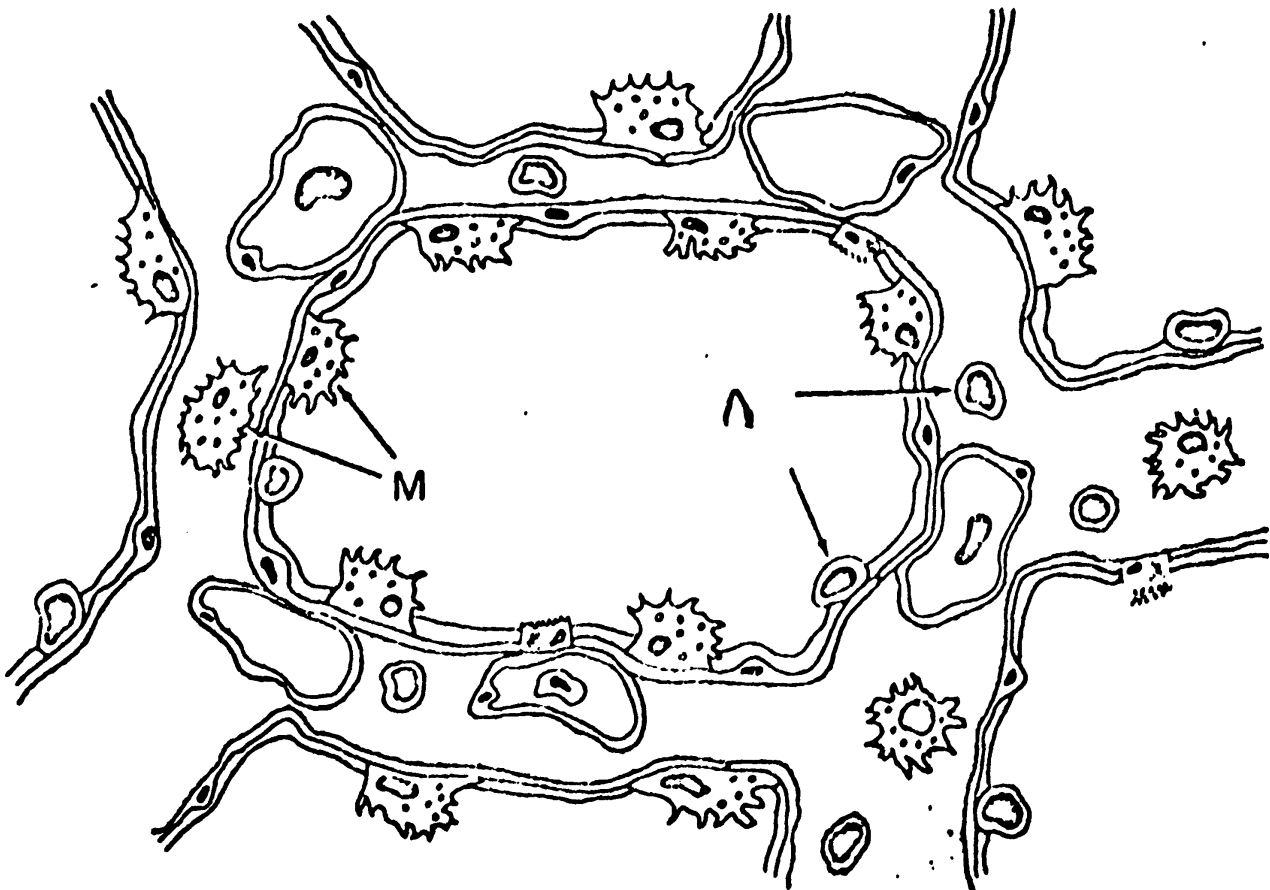
3) Ακυτταρικη διευρυνση του διαμεσου ιστου

Οιδημα του διαμεσου ιστου επηρεαζει τη λειτουργια του για-
τι μεταβαλλει την ισορροπια του νερου των διαφορων στοιχειων του
και ιδιως των πρωτεογλυκανων και εμποδιζει την αλληλοσυνδεση των
διαφορων συστατικων μεταξυ τους.



4) Ανοσολογικές Εξεργασίες

Ανοσολογικοί μηχανισμοί συμμετέχουν στη βλάβη του διαμεσού πνευμονικού ιστού με τη δημιουργία φλεγμονής δηλαδή κυψελιδίτιδας. Αυτό αποδεικνύεται από το ότι ιστολογική εικόνα κυψελιδίτιδας με συμμετοχή φλεγμονωδών και ανοσοδραστικών κυττάρων προηγείται από τη διαταραχή του διαμεσού ιστού⁴. Πολλά από τα δραστικά αυτά κύτταρα (λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και πολυμορφοπυρήνα) υπάρχουν και φυσιολογικά στο πνευμονικό παρεγχύμα, αλλά σε πολύ μικρές ποσοότητες. Αναλυτικά, στον πνεύμονα φυσιολογικού μη καπνιστή βρίσκουμε (εικ.3) κυρίως μακροφάγα (90%) και λεμφοκύτταρα (10%).



Εικόνα 3: φλεγμονώδη και ανοσοδραστικά κύτταρα φυσιολογικού πνευμονικού παρεγχύματος.

Απο τα λεμφοκυτταρα αυτα 73% ειναι T, 8% B και 1% οχι B οχι T-λεμφοκυτταρα. Ενεργοποιημενα λεμφοκυτταρα ειναι περιπου 6%. Αυτα εκκρινουν λεμφοκινες, οπως ανασταλτικο παραγοντα μεταναστευσης λευκοκυτταρων και χημειοτακτικο παραγοντα μονοκυτταρων, ρυθμιζοντας ετσι την κυκλοφορια αλλων φλεγμονωδων κυτταρων (πιν. I). Ουδετεροφιλα πολυμορφοπυρηνα ειναι "φυσιολογικο" ευρημα μονο σε πνευμονες καπνιστων⁵. Σε πνευμονες μη καπνιστων δεν υπαρχουν. Η παρουσια τους εχει μεγαλη σημασια γιατι αποτελουν σημαντικη πηγη πρωτεασων, ελαστασης, κολλαγονασης και αλλων (πιν I).

Στην κυψελιδιτιδα που προηγεται απο τις διαφορες παθολογικες καταστασεις του διαμεσου ιστου, αυξανει ο αριθμος των δραστικων αυτων κυτταρων και αλλαζει η μεταξυ τους αναλογια. Ετσι π.χ στην κυψελιτιδα που προηγεται απο την ιδιοπαθη διαμεση ινωση⁵ κυριαρχουν τα πολυμορφοπυρηνα ενω στην σαρκοειδωση τα ενεργοποιημενα λεμφοκυτταρα. Στην κυψελιτιδα των περισσοτερων αυτοανοσων ρευματικων νοσηματων, ο αριθμος των λεμφοκυτταρων ειναι φυσιολογικος αν και παρατηρειται και μικρος αριθμος ουδετεροφιλων⁶. Αρθρωση τετοιων μη φυσιολογικων κυτταρων δεν ειναι μοναδικη στις παθησεις του διαμεσου ιστου. Το ιδιο συμβαινει π.χ στην πνευμονικοκκινη πνευμονια, οπου οι κυψελιδες πλημμυριζουν με πολυμορφοπυρηνα. Παρ'ολα αυτα, στην πνευμονια ο πληθυσμος των φλεγμονωδων κυτταρων ξαναγυριζει στο φυσιολογικο μετα απο λιγες μερες ενω στην ιδιοπαθη διαμεση ινωση και τη σαρκοειδωση, διατηρειται τουλαχιστον για μηνες. Η επι μηνες διατηρηση της φλεγμονης σημαινει οτι υπαρχει μηχανισμος που τη συντηρει. Εχει δειχτει προσφατα^{7,8} οτι οταν φυσιολογικα μακροφαγα ή λεμφοκυτταρα ενεργοποιηθουν μπορουν, εκκρινοντας χημειοτακτικους ή ανασταλτικους παραγοντες, να επηρεασουν την κυκλοφορια φλεγμονωδων κυτταρων προς το πνευμονι-



Πιν Ι. Δραση φλεγμονωδων και ανοσοδραστικων κυτταρων στην κυψελι-
διτιδα.

Κυτταρο	Δραση
Μακροφαγο	-Ελευθερωνει μεσολαβητες φλεγμονης (ριζες υπερο- ξειδιων και υδροξυλιων, παραγοντες συμπληρωμα- τος, προσταγλανδινες, κολλαγοναση, ελασταση κ.α). -Τροποποιει την κυκλοφορια φλεγμονωδων κυτταρων (χημειοτακτικος παραγοντας ουδετεροφιλων, χημειο- τακτικος παραγοντας λεμφοκυτταρων)
T-Λεμφοκυτταρο	-Ελευθερωνει μεσολαβητες λειτουργιας φλεγμονω- δων κυτταρων: λεμφοκινες (παραγοντες αναστολης μεταναστευσης μακροφαγων, αναστολης λευκοκυττα- ρων, χημειοτακτικος μονοπυρηνων, ενεργοποιησης μακροφαγων). -Τροποποιει τη δραση των Β-λεμφοκυτταρων
Β-Λεμφοκυτταρο	-Παραγει ανοσοσφαιρινες
Ουδετεροφιλο	-Ελευθερωνει μεσολαβητες φλεγμονης (ριζες υπερο- ξειδιων και υδροξυλιων, μυελοϋπεροξειδαση, κολ- λαγοναση, ελασταση, καθεψινες, β-γλυκουρονιδαση). -Ενεργοποιει μηχανισμους κυτταρικης φλεγμονης.



κο παρεγχυμα. Έτσι κυψελιδικα μακροφαγα, εκκρινοντας χημειοτακτι-
κο παραγοντα πολυμορφοπυρηνων, προκαλουν αθροιση και ενεργοποιηση
τους ενω εκκριση χημειοτακτικου παραγοντα απο τα ενεργοποιημενα
T-λεμφοκυτταρα προσελκυει και ενεργοποιει μονοπυρηνα με αποτελε-
σμα το σχηματισμο κοκκιωματος.

Η αυτοτροφοδοτουμενη αυτη συνεχης παρουσια φλεγμονωδων κυτταρων
εχει σαν αποτελεσμα χρονια φλεγμονη. Η χρονια φλεγμονη προκαλει
καταστροφη κυτταρων του διαμεσου ιστου, αυξηση του αριθμου μεσεγ-
χυματικων κυτταρων απο αυξητικο παραγοντα που εκκρινουν τα μακρο-
φαγα και μεταβολες στη διαταξη των κυτταρων λογω καταστροφης μιας
ουσιας που κανονιζει την κυτταρικη τοπογραφια απο λυσοσωματα των
πολυμορφοπυρηνων. Οι μηχανισμοι αυτοι δεν καλυπτουν ολες τις δια-
ταραχες του συνδετικου ιστου' ειναι ομως φανερο οτι ο αριθμος, ο
τυπος και η ενεργοποιηση των ποικιλων φλεγμονωδων και ανοσοδραστι-
κων κυτταρων εχει καθοριστικη σημασια για τον τυπο και το βαθμο
της βλαβης.

Ε. Αποτελεσματα της βλαβης του διαμεσου συνδετικου ιστου του
πνευμονα' ινωση - καταστροφη

1. Αποτελεσματα της κυψελιτιδας: διαχυτη διαμεση ινωση

Πολλοι απο τους μηχανισμους βλαβης του διαμεσου συνδετικου
ιστου οπως η μεταβολη των κυτταρων του και οι φλεγμονώδεις και α-
νοσολογικες διαταραχες της κυψελιτιδας εχουν σαν τελικη καταληξη
διαχυτη διαμεση ινωση. Ο ινωδης συνδετικος ιστος εχει κι αυτος κολ-
λαγονο τυπου I και III αλλα η μεταξυ τους σχεση, που φυσιολογικα
ειναι περιπου 2:1, αυξανεται με επικρατηση του κολλαγονου I, οι ι-
νες του οποιου εχουν χασει την αρχιτεκτονικη τους και η τριπλη ε-
λικα εχει ξεφτισει. Οι δομικες αυτες μεταβολες ειναι το αποτελε-
σμα δρασης της κολλαγονασης που ανιχνευεται ελευθερη μεσα στις κυ-



ψελιδες και το διαμεσο ιστο αρρωστων με διαχυτη διαμεση ινωση⁹.

Οι μεταβολες στη σχεση κολλαγονου I και III οφειλονται στις μεταβολες του κυτταρικού πληθυσμου.

2. Ινωση ή καταστροφη;

Οι χρονιες μη λοιμωδεις διαταραχες του πνευμονικου παρεγχυματος διακρινονται α) σ'αυτες που χαρακτηριζονται απο παχυνση του κυψελιδικου τοιχωματος με μεταβολη στη συνθεση των κυτταρων (διαχυτη διαμεση ινωση) και β) σ'αυτες που εχουν σαν κυριου γνωρισμα την καταστροφη του κυψελιδικου τοιχωματος (πνευμονικο εμφυσημα). Η σημαντικότερη εννοια που προεκυψε απο τη μελετη των δυο αυτων ομάδων είναι οτι¹⁰ και στις δυο προηγείται παρατεταμενη φλεγμονη του πνευμονικου παρεγχυματος δηλαδη κυψελιδιτιδα. Το αν η κυψελιδιτιδα αυτη θα εξελιχθει σε ινωση ή καταστροφη θα εξαρτηθει απο την ενταση, και το χαρακτηρα της φλεγμονης (αριθμος ενεργοποιημενων κυτταρων, επικρατηση λεμφοκυτταρων ή πολυμορφοπυρηνων) κι απο τη δυνατοτητα αμυνας του κυψελιδικου ιστου απεναντι στα εχθρικά φλεγμονώδη στοιχεια.

Η σημασια των αμυντικων μηχανισμων φαινεται απο το πιο κατω παραδειγμα. Τοσο η ιδιοπαθης πνευμονικη ινωση όσο και το καπνισμα προκαλουν χρονια συγκεντρωση ουδετεροφιλων στον πνευμονα¹¹. Η ιδιοπαθης πνευμονικη ινωση είναι το κλασσικο παραδειγμα ινώσης ενώ το καπνισμα το κλασσικο αιτιο εμφυσηματος, δηλαδη καταστροφης. Η διαφορα βρισκεται στον τυπο αμυνας. Συγκεκριμενα στην πνευμονικη ινωση οι βλαπτικες ουσιες είναι κολλαγοναση και ελασταση. Ενώ όμως η κολλαγοναση προκαλει ινωση, η ελασταση δεν προκαλει βλαβη γιατι η χρονια φλεγμονη προκαλει αμεση αυξηση της αι-αντιθρυψινης, που αναστελει τη δραση της ελαστασης. Ο πνευμονας του καπνιστη αντιθετα, οχι μονο δεν εχει αυξημενη ποσοτητα αι-αντιθρυψινης



σαν αντιδραση σε χρονια φλεγμονη, αλλα εχει μειωμενη δραστηκοτη-
τα του ενζυμου αυτου σαν αποτελεσμα αμεσης τοξικης δρασης ουσιων
που απελευθερωνονται με το καπνισμα¹². Ετσι η ελασταση που παρα-
γεται απο τα μακροφαγα και ιδιως τα πολυμορφοπυρηνα που αφθουνουν
στους καπνιστες δρα ανενοχλητη καταστρεφοντας το πνευμονικο παρεγ-
χυμα.

ΣΤ. Υποθεσεις για τους μηχανισμους πνευμονικης βλαβης στα
αυτοανοσα ρευματικα νοσηματα

Ολα τα αυτοανοσα ρευματικα νοσηματα μπορουν να προσβαλουν το
διαμεσο συνδετικο ιστο του πνευμονα. Μολονοτι για την παθογενεια
της προσβολης αυτης μονο υποθεσεις γινονται ακομη, η εκτιμηση των
περισσοτερων ερευνητων ειναι οτι για καθε αυτοανοσο ρευματικο νοσημα η
προσβολη αποτελει "ιδια οντοτητα" με διαφορετικη παθογενεια, δια-
φορετικη κλινικη εικονα, διαφορετικη προγνωση και θεραπεια¹⁴. Επι-
σης, σαν ομαδα η προσβολη στα APN αποτελει διαφορετικη οντοτητα
απο αλλα νοσηματα που προσβαλουν το διαμεσο συνδετικο ιστο. Ομως
ακομα και αν αυτο αποδειχτει σωστο η δυσκολια διακρισης κλινικα,
ακτινολογικα, λειτουργικα και ακομα παθολογοανατομικα της πνευμο-
νικης συμμετοχης των αυτοανοσων ρευματικων νοσηματων απο ιδιοπα-
θη πνευμονικη ινωση εχει δημιουργησει καποια συγχυση. Αυτη ενισχυ-
θηκε απο το γεγονος οτι σ'ενα ποσοστο 10-25% των αρρωστων με ιδιο-
παθη ινωση εχουμε ορολογικες και σπανιοτερα, ακομα και κλινικες
εκδηλωσεις αυτοανοσων νοσηματων, ενω σε ελαχιστες περιπτωσεις ε-
χουμε και κυκλοφορουντα ανοσοσυμπλεγματα¹³. Παρ'ολες αυτες τις ο-
ριακες καταστασεις θεωρουμε οτι τα ανοσοσυμπλεγματα αυτα δεν απο-
τελουν συστηματικες ανοσολογικες εκδηλωσεις οπως συμβαινει στα
APN¹⁴. Η πνευμονικη βλαβη στα APN παρουσιαζει πολλες ομοιοτητες
με τη βλαβη της χρονιας σπειραματονεφριτιδας με εναποθεση ανοσο-



συμπλεγμάτων¹³. Οπως είναι γνωστό, χορήγηση του ίδιου αντιγονου σε πειραματοζωο σε μικρες δόσεις προκαλει χρονια σπειραματονεφριτιδα και πνευμονιτιδα μ'εναποθεση συμπλεγματος αντιγονου αντισωματος. Η εναποθεση αυτη μπορεί να προκαλεσει αποφραξη πνευμονικων τριχοειδων και αγγειϊτιδα. Βλεπουμε δηλαδη οτι το ίδιο αντιγονο μπορεί να προκαλεσει συγχρονως αγγειϊτιδα και πνευμονικη βλαβη.

Ανοσοσυμπλεγματα κυκλοφορουν στα APN κι εχουν ανιχνευθει στις κυψελιδες και τα πνευμονικα τριχοειδη αρρωστων με συστηματικο ερυθρηματωδη λυκο¹⁵. Τα ανοσοσυμπλεγματα αυτα μπορούν να ενεργοποιησουν συμπληρωμα με αποτελεσμα απελευθερωση αγγειοδραστικων αμινων απο αιμοπεταλια και βασεοφιλα, αυξηση της διαβατοτητας των τριχοειδων και διευκολυνση εναποθεσης ανοσοσυμπλεγματος. Συγχρονως χημειοτακτικοι παραγοντες που απελευθερωνονται κατα την ενεργοποιηση του συμπληρωματος προσελκυουν πολυμορφοπυρηνα. Αυτα με τη σειρα τους απελευθερωνουν ενδοκυτταρικα λυσοσωματικα ενζυμα που προκαλουν βλαβη του πνευμονικου παρεγχυματος και των αγγειων¹³. Αλλος μηχανισμος με τον οποιο ανοσοσυμπλεγματα προσελκυουν φλεγμωνωδη κυτταρα στον πνευμονα είναι η αντιδραση με μακροφαγα. Ανοσοσυμπλεγματα εχουν βρεθει μεσα σε κυψελιδικα μακροφαγα τα οποια κι ερεθιζουν με αποτελεσμα εκκριση χημειοτακτικου παραγοντα που προσελκυει πολυμορφοπυρηνα στον πνευμονα¹⁶.

Εκτος απο τη βλαβη απο την παραγωγη ανοσοσυμπλεγματος, κυψελιδικη και αγγειακη βλαβη στα APN μπορεί να προκληθει με αντιδρασεις κυτταρικης ανοσιας. Αυτο φαινεται οτι συμβαινει οπου εχουμε τοπικη συγκεντρωση λεμφικου ιστου στον πνευμονα, οπως στο συνδρομο Sjögren.

Οι υποθεσεις για τους μηχανισμους αυτους είναι μονο ενα μερος απο την προσπαθεια που γινεται για την κατανοηση της παθογε-



νειας της πνευμονικής συμμετοχής στα APN.

Ζ. Αξιολόγηση της πνευμονικής συμμετοχής στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

Για να αξιολογήσουμε σωστά τη συμμετοχή του αναπνευστικού συστήματος στα APN πρέπει να ελεγχουμε κλινικά, ακτινολογικά, λειτουργικά και όπου χρειάζεται και παθολογοανατομικά όλες τις όψεις της παθολογίας του θώρακα, σ' όλους τους αρρώστους με τέτοια νοσήματα. Αυτή η τελειώς αντικειμενική αντιμετώπιση είναι αναγκαία προκειμένου να είμαστε βεβαίοι ότι δεν έχουμε αποκλείσει πλευρές της παθολογίας του αναπνευστικού όχι συνηθισμένες στα νοσήματα αυτά, που έχουν σαν κύριο στόχο το συνδετικό ιστό του πνεύμονα και του υπεζώκοτα. Έτσι το ιστορικό πρέπει να καλύπτει κάθε πνευμονικό σύμπτωμα και κάθε στοιχείο του ατομικού αναμνηστικού και όχι π.χ μόνο έλεγχο δύσπνοιας και ξερου βήχα που χαρακτηρίζουν την πρόσβολη του διαμεσού πνευμονικού ιστού ή ιστορικό πλευριτίδας τόσο συχνό σε πολλά ρευματικά νοσήματα. Το ίδιο πρέπει να ισχύει και για τη φυσική εξέταση, την ακτινογραφία θώρακα και τις λειτουργικές δοκιμασίες. Επειδή όμως οι άλλες κλινικές εκδηλώσεις όπως πλευριτίδα ή πνευμονική πυκνώση και απλο είναι να αξιολογηθούν και δεν αποτελούν κοινό γνώρισμα όλων των APN, θα ασχοληθούμε στο κεφάλαιο αυτό με την αξιολόγηση της παθολογίας του διαμεσού πνευμονικού ιστού που και αποτελεί κοινό γνώρισμα των νοσημάτων αυτών και υποτιθέεται ότι είναι δύσκολο να διαγνωσθεί κλινικά, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια. Και είναι αυτή ακριβώς η δυσκολία που δημιουργεί τη διαφορά πνευμονικής συμμετοχής αναλόγα με το αν χρησιμοποιούνται κλινικά - ακτινολογικά ή λειτουργικά και παθολογοανατομικά κριτήρια.



1. Κλινική αξιολόγηση

Οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις που θα κάνουν τον αρρωστο με παθολογία του διαμεσου πνευμονικού ιστού να ζητήσει ιατρική συμβουλή είναι η δυσπνοια μετά από κόπωση και ο ξερός βήχας. Η δυσπνοια φαίνεται ότι οφείλεται συχνά σε ερεθισμό ειδικών υποδοχέων που βρίσκονται μέσα στο πνευμονικό παρεγχύμα¹⁷ (παρατριχοειδικοί υποδοχείς = juxtacapillary receptors) κι επηρεάζονται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής του διαμεσου ιστού, καθώς και στο αυξημένο έργο αναπνοής που απαιτείται για την υπερνίκηση των ελαστικών δυναμικών που είναι αυξημένες στα νοσήματα αυτά. Όταν η βλάβη προχωρήσει και αρχίσει να εμφανίζεται υποξαιμία, αυτό αποτελεί ερεθισμό για υπεραερισμό και το αίσθημα της δυσπνοίας επιτείνεται.

Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του διαμεσου ιστού υποτιθεται ότι ερεθίζει και υποδοχείς ερεθισμού με αποτέλεσμα βήχα μη παραγωγικό που αποτελεί το δεύτερο κλινικό χαρακτηριστικό. Υποδοχείς για βήχα όμως, υπάρχουν μόνο στο λαρυγγα, τραχεία και μεγάλους βρογχοφύς ενώ μόνο σε πειραματοζώα έχουν βρεθεί μέσα στο πνευμονικό παρεγχύμα. Έτσι ο "ερεθισμός" αυτός δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένος¹⁷. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να μας οδηγήσουν στη διάγνωση παθολογίας του διαμεσου ιστού αλλά δεν μπορούν βεβαίως να μας δώσουν πληροφορίες για το βαθμό της συμμετοχής αυτής, αφού είναι τελείως υποκειμενικά.

Η φυσική εξέταση μας βοηθά σημαντικά στην ανίχνευση παθολογίας του διαμεσου ιστού. Χαρακτηριστικοί είναι οι λεπτοί τριζόντες τελοσιπνευστικοί επιπροσθετοί ήχοι αναπνοής που ακουγονται στις βάσεις των πνευμονών σε καθιστή θέση και εξαφανίζονται κατά την κἀτάκλιση. Οφείλονται στη διανοίξη κλειστών αεραγωγών. Το κλείσιμο αυτών των αεραγωγών κοντά στο επίπεδο της λειτουργικής υπολειπομένης χωρητικότητας συμβαίνει στις βάσεις των πνευμονών, λόγω



βαρυτητας, σε καταστάσεις που έχουμε ελαττωμένο συντελεστή ενδοτικότητας (αυξημένη ελαστικότητα), όπως στα νοσήματα του διαμεσού πνευμονικού ιστού.

Όταν η παθήση του διαμεσού ιστού προχωρήσει μπορεί να εμφανιστούν κυανωση, πληκτροδακτυλία και σημεία δεξιάς καρδιακής κάμψης.

2. Ακτινολογική αξιολόγηση

Η ακτινογραφία θώρακα μπορεί να είναι το πρώτο ευρήμα που θα οδηγήσει στη διαγνώση. Η χαρακτηριστική όμως εικόνα με τις διαχυτες δικτυοοζώδεις σκιάσεις έχει βρεθεί ότι μπορεί να απουσιάζει τελείως σε ποσοστό 10-30% αρρωστών με βιοψικά τεκμηριωμένη παθολογία διαμεσού ιστού^{4,14,18}. Επίσης, προσπάθειες να συσχετιστεί η ένταση των ακτινολογικών ευρημάτων με τη βαρύτητα της συμμετοχής του συνδετικού ιστού έχουν αποτυχει^{4,19}. Τέλος είναι φανερό ότι η ακτινογραφία θώρακα δεν μπορεί να εκτιμήσει ενεργό κυψελιτιδα και να διαφοροδιαγνώσει ανάμεσα σε αρχικά στάδια και τελικά, δηλαδή μη αντιστρεπτή διαχυτή διαμεση ίνωση.

Μια εξέταση που φαίνεται ότι μπορεί να εκτιμήσει την κυψελιτιδα που προηγείται από τις μόνιμες αλλοιώσεις του διαμεσού πνευμονικού ιστού είναι το σπινθηρογράφημα πνεύμονα με ραδιενεργό Gallium 67^{4,14}. Το ισοτοπικό αυτό συγκεντρώνεται στο πνευμονικό παρέγχυμα μόνο όταν υπάρχει φλεγμονή. Η εξέταση αυτή δεν μας δίνει βεβαία πληροφορίες για ειδική νόσο, μπορεί όμως να εκτιμήσει το βαθμό της κυψελιτιδας και να χρησιμεύσει έτσι σαν οδηγός στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

3. Λειτουργική αξιολόγηση

Η ομοτιμή ελαττώση των ογκών του πνεύμονα, (ζωτική χωρητικότητα, ολική χωρητικότητα), η μείωση του συντελεστή διαχύσης και



η διατήρηση φυσιολογικής ή ακόμα και αυξημένης σχέσης FEV_1/FVC ²⁰ είναι η κλασσική λειτουργική τριαδα της παθολογίας του διαμεσού ιστού^{4,14}. Αυξημένη σχέση FEV_1/FVC είχε ήδη το 1961 αποδοθεί στην ελαττωμένη ζωτική χωρητικότητα αλλά και σε ψηλό εκπνευστικό ρου λόγω αυξημένου συντελεστή ελαστικότητας. Άλλες λειτουργικές εξετάσεις που ενισχύουν τη διάγνωση είναι η σχέση ογκού / πίεσης που είναι ελαττωμένη (μειωμένος συντελεστής ενδοτικότητας), η μέγιστη διαπνευμονική πίεση που είναι αυξημένη²² και τα αέρια αιμάτος που δείχνουν υποξαιμία που χειροτερεύει μετά από κόπωση¹⁴. Όλες αυτές οι διαταραχές είναι αντανάκλαση της παχύνσης του διαμεσού ιστού με αποτέλεσμα περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια, αύξηση του συντελεστή ελαστικότητας και μείωση του συντελεστή διαχύσης. Μια πρόσφατη ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι σε πολλές παθήσεις που προσβάλλουν συνδετικό ιστό, μεταξύ των οποίων και APN ²³, έχουμε περιορισμό του ρου μέσα στους μικρούς (<2mm) αεραγωγούς. Ο περιορισμός αυτός γίνεται αντιληπτός με μεθόδους όπως η καμπυλή ροής/ογκού, ο όγκος συγκλίσεως και ο επηρεασμός του δυναμικού συντελεστή ενδοτικότητας από την συχνότητα αναπνοής. Εμμέση εκτίμηση μπορεί να γίνει και με απλή σπιρομετρηση, αν υπολογίσουμε τη ροή κατά το μέσο της εκπνοής ($FEF_{25-75\%}$ = Εκπνευστική ροή από τα 25% έως τα 75% της βίαια εκπνεομένης ζωτικής χωρητικότητας). Το γεγονός ότι οι μικροί αεραγωγοί προσβάλλονται στα νοσήματα του διαμεσού πνευμονικού ιστού δεν αποτελεί εκπλήξη, αφού είναι γνωστό ότι οι παθολογοανατομικές βλάβες στα νοσήματα αυτά δεν περιορίζονται στο "διαμέσο ιστό" δηλαδή στο μεταξύ των κυψελίδων και τριχοειδών διαστήμα, αλλά επεκτείνονται στα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κυττάρα και ακόμα στους μικρούς αεραγωγούς, αρτηρίδια και φλεβίδια^{4,14}. Έτσι ο όρος "νοσήματα του διαμεσού πνευμονικού



στου" είναι μάλλον ανακριβής ή τουλάχιστον ατελής.

Οι πιο ευαίσθητες από τις εξετάσεις αυτές φαίνεται ότι είναι η καμπύλη ογκού / πίεσης και τα αέρια αίματος μετά κόπωση^{14,22}.

4. Ιστολογική αξιολόγηση

Η ιστολογική εξέταση είναι η τελική επιβεβαίωση της συμμετοχής του διαμεσού πνευμονικού ιστού σε μια παθολογική διεργασία. Από την ιστολογική εξέταση περιμένουμε την τελική απάντηση στα ακόλουθα ερωτήματα : αν συμμετέχει ο διαμεσός πνευμονικός ιστός, ποσο μεγάλη είναι η συμμετοχή αυτή και ποιος είναι ο τύπος και η ακριβής αιτία της παθολογοανατομικής εξεργασίας. Για να έχουμε απάντηση σ' όλα αυτά τα ερωτήματα χρειαζόμαστε όσο γίνεται περισσότερο υλικό. Γι αυτό, αποδοτικότερος τρόπος προσπελάσης θεωρείται η ανοικτή βιοψία πνευμονα. Η εξέταση όμως αυτή έχει και όλα τα μειονεκτήματα δυσκολίας, κινδύνου για τον αρρώστο και κόστους μιας ανοικτής θωρακοτομής με γενική νάρκωση⁴. Ένας άλλος πολύ ασφαλέστερος τρόπος είναι η διαβρογχική βιοψία του πνευμονα μέσω βρογχοσκοπίου. Οι τεραστίες δυνατότητες που έδωσε στην βρογχοσκόπηση το ευκαμπτό βρογχοσκόπιο (flexible fiberoptic bronchoscope), και ο περιορισμός των επιπλοκών, το κάνουν μέθοδο εκλογής²⁴. Οι μοναδικές επιπλοκές της διαβρογχικής βιοψίας είναι πνευμοθώρακας κι αιμορραγία σε ποσοστό 1-5%²⁴. Προσωπική μας εμπειρία είναι ότι το ποσοστό αυτό είναι ακόμα μικρότερο²⁵.

Ειδικά στα APN, όπου η συμμετοχή του διαμεσού ιστού δεν παίρνει ειδική μορφή, οι απαντήσεις που ζητάμε από τη βιοψία πνευμονα είναι: α) αν συμμετέχει ή όχι ο διαμεσός πνευμονικός ιστός και β) αν υπάρχει ενεργή φλεγμονή. Συμμετοχή π.χ του διαμεσού πνευμονικού ιστού μπορεί να μας οδηγήσει στη διάγνωση σκληροδερμάτος σε αρρώστους με μονή κλινική εκδήλωση φαινομένο Raynaud ή



να βοηθήσει στην επιβεβαίωση αμφιβολου συνδρουμου Sjögren κ.λ.π. Ο τυπος της πνευμονικης συμμετοχης μπορεί και αυτος να καθοριστεί με διαβρογχινη βιοψια αλλα όχι τόσο ικανοποιητικά όσο με ανοικτη βιοψια πνευμονα. Αλλα και μονη η γνώση του οτι υπάρχει ενεργη φλεγμονη και όχι τελικο σταδιο ίνωσης, κάτι που μπορεί συνηθως να τεκμηριωθεί με διαβρογχινη βιοψια, μας ενδιαφέρει για τον καθορισμο της θεραπειας.

Μια αλλη δυνατοτητα που μας παρεχει η βρογχοσκοπηση με ευκαμπτο βρογχοσκοπιο είναι η βρογχοκυψελιδικη εκπλυση (bronchoalveolar lavage)⁵. Είναι εξεταση απλουστατη και αναιμακτη με την οποια μπορούμε να παρουμε κυτταρα και αλλα στοιχεια που βρισκονται στην επιφανεια των κυψελιδων. Έχει δειχτει οτι τα στοιχεια αυτα είναι αντιπροσωπευτικά των φλεγμονωδων και ανοσολογικων διεργασιων του διαμεσου ιστου⁵.

Ο συνδυασμος όλων αυτων των μεθοδων : κλινικης, ακτινολογικης, λειτουργικης και ιστολογικης, θα μας επιτρεψει να αξιολογήσουμε τη συμμετοχη του πνευμονα στα APN. Η συμμετοχη αυτη μπορεί να οφειλεται στο ίδιο το ρευματικό νοσημα αλλα μπορεί και να οφειλεται σε ευκαιριακες λοιμωξεις στα ανοσοκατασταλμενα αυτα άτομα, σε χρησιμοποιουμενα φαρμακα ή και σε τελειως ασχετες αιτιες.

Ακολουθει αναλυτικη περιγραφη των κλινικων εκδηλώσεων της συμμετοχης αυτης όπως είναι γενικα παραδεκτη.

Η. Κλινικες εκδηλώσεις της συμμετοχης του αναπνευστικου συστηματος στα αυτοανοσα ρευματικα νοσηματα

Τα APN, αν και μοιραζονται κοινα κλινικα και εργαστηριακα χαρακτηριστικά, μπορούν συνηθως να διακριθούν σε συγκεκριμενες οντοτητες. Απο αυτα, η ρευματοειδης αρθριτιδα, ο συστηματικος ερυθματωδης λυκος, το σκληροδερμα, η δερματομυοσιτιδα/πολυμυο-



ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ. Ταξινόμηση των αυτοανοσών ρευματικών νοσημάτων¹³

1. Κλασικά αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Σκληροδερμα (προοδευτική συστηματική σκλήρυνση)

Δερματομυοσιτιδα και πολυμυοσιτιδα

Σύνδρομο Sjögren

Μικτή κολλαγονική νόσος

2. Άλλα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Νόσος Αδάμαντιαδη-Behcet

Πνευμονική αιμορραγία και σπειραματονεφρίτιδα (σύνδρομο Good-Pasture's)

3. Συστηματικές αγγειίτιδες

Οζώδης πολυαρτηρίτιδα

Αγγειίτιδα από υπερευαισθησία

Κοκκιωμάτωση Wegener

Λεμφοματοειδής κοκκιωμάτωση



σιτιδα, το συνδρομο Sjögren και η μικτη κολλαγονικη νοσος θεωρου-
νται τα κλασικα αυτοανοσα ρευματικα νοσηματα¹³ (πιν II). Κοντα σ'
αυτα, νοσηματα οπως η αγκυλοποιητικη σπονδυλιτιδα, η νοσος Αδαμα-
ντιαδη-Beñcet κ.α εχουν κοινα χαρακτηριστικα με τα κλασικα APN
αλλα και σημαντικες διαφορες. Τελος το φασμα των APN συμπληρωνε-
ται με τις διαφορες αγγειϊτιδες οπως η κοκκιωματωση Wegener, η ο-
ζωδης πολυαρτηριτιδα κ.α.

Αντικειμενο της μελετης ειναι η συμμετοχη του αναπνευστικου
συστηματος στα κλασικα αυτοανοσα ρευματικα νοσηματα. Οι κλινικες
εκδηλωσεις της συμμετοχης αυτης οπως ειναι γενικα παραδεκτες πε-
ριγραφονται πιο κατω. Επισης περιγραφονται παρομοιες εκδηλωσεις
απο χρησιμοποιουμενα φαρμακα.

1. Ρευματοειδης αρθριτιδα (P.A)

Ηδη απο το 1948 οι Ellman και Bell²⁶ ειχαν παρατηρησει οτι η
P.A δεν περιοριζεται παντα στις αρθρωσεις αλλα μπορει να εχει και
πνευμονικες εκδηλωσεις. Σημερα ειναι απολυτα σαφες οτι πνευμονες
και υπεζωκοτας μπορουν να προσβληθουν απο τη P.A. Η προσβολη αυτη
συνηθως συμβαδιζει με φανερη αρθριτιδα, αλλα σε μικρο ποσοστο (
10%) μπορει να προηγεται απο ολες τις αλλες κλινικες εκδηλωσεις
της P.A. Οι μορφες που παιρνει η προσβολη του αναπνευστικου συστη-
ματος ειναι συνηθως:

- α) πλευριτιδα με ή χωρις υπεζωκοτικη συλλογη
- β) διαχυτη διαμεση ινωση
- γ) νεκροβιωτικα οζιδια
- δ) ρευματοειδης πνευμονοκονιωση (συνδρομο Caplan)
- ε) πνευμονικη αρτηριτιδα και υπερταση

α) Πλευριτιδα με ή χωρις υπεζωκοτικη συλλογη

Ειναι η πιο συχνη εκδηλωση P.A στο θωρακα, τουλαχιστον, νεκρο-



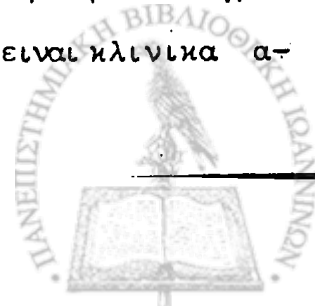
ψικα, όπου εμφανίζεται σε συλλογή ή εστώ σαν παχυπλευριτιδα σε ποσοστο 50%. Κλινικα είναι συνηθως σιωπηλη και ανιχνευεται μονο ακτινολογικα στο 1/3 των περιπτωσεων. Μπορει να είναι μονοπλευρη ή αμφοτεροπλευρη και συνηθως συνδυαζεται με υποδορια ρευματικα οζιδια, θετικο ρευματοειδη παραγοντα, και σε ποσοστο 30% με ενδοπνευμονικες εκδηλωσεις. Πολλες φορες επιμενει για μηνες ή χρονια. Συμβαινει συχνοτερα σε αντρες (7-9%) παρα σε γυναικες (1,6%) αν και η P.A είναι νοσος των γυναικων.

Τα χαρακτηριστικα του πλευριτικου υγρου είναι χαρακτηριστικα εξιδρωματος ($\frac{\text{λευκωμα υγρου}}{\text{λευκωμα ορου αιματος}} > 1/2$), και $\frac{\text{LDH υγρου}}{\text{LDH ορου αιματος}} > 0,6$, $\text{LDH} > 200 \text{ mg}/100\text{ml}$) με πολυμορφοπυρηνικο τυπο και πολυχαμηλες τιμες σακχαρου ($< 25 \text{ mg}/100\text{ml}$). Τοσο χαμηλες τιμες είναι πρακτικα παθογνωμονικες για P.A και μαλλον οφειλονται σε διαταραχη μεταφορας του σακχαρου. Ο ρευματοειδης παραγοντας μπορει να είναι θετικος στο υγρο και το συμπληρωμα μειωμενο²⁰.

Βιοψια υπεζωκοτα μπορει να δειξει μη ειδικη φλεγμονη, αλλα μπορει να δειξει και κοκκιωματωδεις αλλοιωσεις ιδιες με τα υποδορια ρευματικα οζιδια. Η θετικη αυτη βιοψια υπεζωκοτα μαζί με την πολυ χαμηλη τιμη σακχαρου μας βοηθά πολυ στη διαφορικη διαγνωση απο υπεζωκοτικη συλλογη του συστηματικου ερυθηματωδη λυκου.

B) Διαχυτη διαμεση ινωση

Παλιότερα³¹, μονο με κλινικα και ακτινολογικα κριτηρια η ανιχνευση συμμετοχης του διαμεσου πνευμονικου ιστου ηταν σπανια (1,6%). Πιο προσφατες μελετες με κριτηρια λειτουργικα ανεβαζουν τη συχνοτητα σε 30-40%^{32,33} ενω βιοψια πνευμονα δινει στην ιδια εργασία³² παθολογια του διαμεσου ιστου σε ολους τους ασθενεις που εγινε βιοψια, συμπεριλαμβανομενων κι αυτων με αρνητικη ακτινογραφια θωρακα. Η παθολογια αυτη του διαμεσου ιστου είναι κλινικα α-



κτινολογικά, λειτουργικά και παθολογοανατομικά αδύνατο να διαχωριστεί από ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Συνήθως συμβαίνει σε αρρώστους με γνωστή Ρ.Α αλλά μπορεί σπανιότερα να εκδηλωθεί μήνες ή και χρόνια πριν από την εμφάνιση αρθριτιδας.

Οι λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα είναι τυπικές περιοριστικού συνδρόμου με μειωμένο συντελεστή διαχύσης. Πρόσφατα έχει περιγραφεί υποομάδα με συμμετοχή των μικρών αεραγωγών³⁴ που δεν αποκλείεται όμως να οφείλεται στο ότι όλοι οι αρρώστοι της εργασίας αυτής ήταν καπνιστές.

γ) Νεκροβιωτικά οζίδια

Συνήθως συνυπάρχουν με υποδορία οζίδια, με τα οποία έχουν ίδια παθολογοανατομική εικόνα. Είναι συνήθως πολλαπλά, από λίγα χιλιοστά έως 7cm σε διάμετρο, αλλά μπορεί σπανιότερα να είναι μονήρη. Συνήθως δε δίνουν συμπτώματα εκτός αν τακούν, πράγμα όχι σπάνιο, οπότε μπορεί να εκδηλωθούν με βήχα ή αιμοπτυση. Όταν είναι μεγάλα ή μονήρη πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από νεοπλασία ή άλλα αίτια νομισματοειδών σκιάσεων.

δ) Ρευματοειδής πνευμονοκονίωση (σύνδρομο Carlan)

Από το 1953 που ο Carlan περιέγραψε ρευματοειδή οζίδια σε ανθρακωρυχούς της Ουαλλίας, έχουν περιγραφεί με εισπνοή πυριτίου²⁸, αμιαντού²⁹, αλουμινίου³⁰ κ.λ.π. Παθολογοανατομικά δε διαφέρουν από τα νεκροβιωτικά οζίδια που παρατηρούνται σε Ρ.Α χωρίς πνευμονοκονίωση, παρα στη παρουσία της εισπνευσμένης σκληρογόνου ουσίας στη κεντρική νεκρωτική ζώνη. Κι αυτά παραμένουν κλινικά σιωπηλά εκτός αν τακούν.

ε) Πνευμονική αρτηριτιδα και υπερταση

Σπάνια κλινική εκδήλωση με χαρακτηριστικά ομοία με την ιδιοπαθή πνευμονική υπερταση.



2. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (Σ.Ε.Λ)

Η συμμετοχή του αναπνευστικού στην κλινική εικόνα του συστηματικού ερυθηματώδη λύκου (ΣΕΛ) είχε περιγραφεί ήδη από τον Osler το 1904³⁵. Σήμερα ξέρουμε ότι πνευμονές και υπεζωκοτάς προσβαλλόνται συχνά από ΣΕΛ. Η προσβολή αυτή φτάνει σε ποσοστό 50-70%^{36,37} στις βαρύτερες περιπτώσεις ΣΕΛ. Οι διάφοροι τρόποι προσβολής είναι¹³:

- α) Πλευριτίδα με ή χωρίς υπεζωκοτική συλλογή
- β) Ατελεκτασίες
- γ) Ουραιμικό πνευμονικό οίδημα
- δ) Οξεία πνευμονιτίδα
- ε) Διαχυτή διαμεση ίνωση
- στ) Διαταραχές λειτουργίας διαφραγματος

- α) Πλευριτίδα με ή χωρίς υπεζωκοτική συλλογή

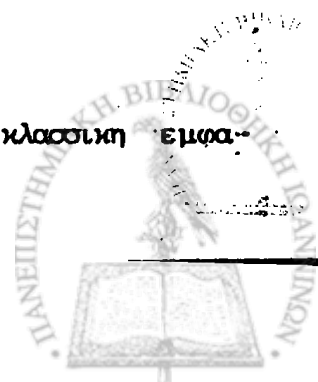
Όπως και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, είναι η πιο συχνή θωρακική εκδήλωση του ΣΕΛ και είναι παρούσα σε κάποιο στάδιο της νόσου σε ποσοστό που φτάνει ως 75%¹³. Αξίζει να σημειωθεί ότι μπορεί να είναι από τις πρώτες εκδηλώσεις της νόσου³⁸. Αντιθέτα με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, είναι συχνά αμφοτεροπλευρή. Το υγρό είναι εξιδρωμα με ψηλό λευκώμα και LDH αλλά όχι χαμηλό σακχαρό ενώ σποραδικά μπορούν να βρεθούν κύτταρα λυκού. Η βιοψία δεν είναι χαρακτηριστική όπως συμβαίνει συχνά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

- β) Ατελεκτασίες

Τμηματικές ή υποτμηματικές συνήθως στους κάτω λοβούς συνυπαρχούν με υπεζωκοτική συλλογή και διαταραχή της λειτουργίας του διαφραγματος.

- γ) Ουραιμικό πνευμονικό οίδημα

Συνέπεια της νεφρικής ανεπάρκειας του ΣΕΛ με κλασική εικόνα



νιση "πεταλουδας" δηλαδη ασαφων κυψελιδικων διηθησεων, κυριως γυρω απο τις πυλες και στα κατω πνευμονικα πεδια¹³.

δ) Οξεια πνευμονιτιδα

Προσβολη του πνευμονικου παρεγχυματος που εμφανιζεται στην ακτινογραφια θωρακα σαν ασαφεις περιοχες αυξημενης σκιαγραφησης η εκτεταμενες μονοπλευρες η αμφοτεροπλευρες πνευμονικες πικνωσεις ειναι μια γνωστη εκδηλωση του ΣΕΛ. Παρ'ολα αυτα, εικονα πνευμονιας σ'αρρωστο με ΣΕΛ σημεινει λοιμωδη επιπλοκη μεχρι να αποδειχτει το αντιθετο. Επειδη οι πνευμονικες λοιμωξεις αποτελουν το 50% των θωρακικων εκδηλωσεων του ΣΕΛ και επειδη μαζι με τις νεφρικες βλαβες ειναι η κυρια αιτια θανατου, η αντιμετωπιση με τη καταλληλη αντιβιωση πρεπει να ειναι αμεση και αποτελεσματικη. Οταν ομως μια πνευμονικη διηθηση δεν αποδεικνυεται λοιμωδης και δεν υποχωρει με αντιβιωση θεωρουμε οτι οφειλεται στον ιδιο τον ΣΕΛ και τη θεραπευουμε με κορτικοστεροειδη, στα οποια συνηθως ανταποκρινεται αμεσα.

ε) Διαχυτη διαμεση ινωση

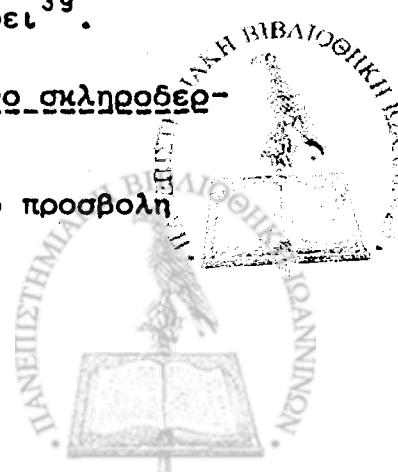
Ειναι σπανια εκδηλωση ΣΕΛ (περιπου 3%) τουλαχιστον κλινικα και ακτινολογικα αφου η εκδηλωση αυτη δεν αναφερεται καθολου στις περισσοτερες μεγαλες σειρες αρρωστων με λυκο.

στ) Δυσλειτουργια διαφραγματος με μειωση πνευμονικου ογκου

Οφειλεται σε διαχυτη μυοπαθεια του διαφραγματος. Εκδηλωνεται με περιοριστικου τυπου πνευμονοπαθεια και επιτεινεται με τη κατακλιση. Δεν ειναι γνωστη ουτε η συχνοτητα του φαινομενου, ουτε η φυσικη του ιστορια, αφου μόλις προσφατα εχει περιγραφει³⁹.

3. Προοδευτικη συστηματικη σκληρυνση (Γενικευμενο σκληροδερμα)

Το πολυσυστηματικο αυτο νοσημα χαρακτηριζεται απο προσβολη



του δέρματος και των σπλαχνων. Και ενώ οι δερματικές εκδηλώσεις κυριαρχούν κλινικά, οι σπλαχνικές βλάβες είναι αυτές που καθορίζουν την επιβίωση. Η πνευμονική συμμετοχή μπορεί να πάρει τις εξής μορφές:

- α) Διαχυτή διαμεση ίνωση
- β) Πνευμονική υπερταση
- γ) Πνευμονία απο εισροφηση
- δ) Βρογχιολιοκυψελιδικο καρκινωμα

α) Διαχυτή διαμεση ίνωση

Οι περισσότεροι αρρωστοι με σκληροδερμα εμφανιζουν κλινικά ή ακτινολογικά διαχυτή διαμεση ίνωση. Σε νεκροψικό υλικο βρισκεται σχεδόν σ'όλα τα περιστατικά^{40,41}. Είναι δηλαδή η κυρία πνευμονική εκδήλωση του σκληροδερματος, γνωστή απο πολύ παλιά. Ήδη το 1870 ο Day⁴² είχε περιγράψει αρρωστή με σκληροδερμα, δυσπνοία και τριζόντες στις βάσεις.

β) Πνευμονική υπερταση

Έχει βρεθεί σ'όλους τους αρρωστους με σκληροδερμα που ετυχε να κανουν καθετηριασμο⁴³, συνήθως όμως δεν εκδηλώνεται κλινικά ή ακτινολογικά.

γ) Πνευμονία απο εισροφηση

Οι διαταραχές κινητικότητας του οισοφαγού, τόσο συχνές στο σκληροδερμα, προκαλούν εισροφηση που εκδηλώνεται σαν πνευμονία⁴⁴.

δ) Βρογχιολιοκυψελιδικο καρκινωμα

Η διαμεση ίνωση του σκληροδερματος μπορεί να μεταπέσει σε βρογχιολιοκυψελιδικο καρκινωμα⁴⁵. Ενδείξεις για το συνδυασμο αυτο υπάρχουν απο το 1957⁴⁶ κι έχουν ενισχυθεί απο τις πρόσφατες μελέτες^{47,48,49}.



Τελος, αξίζει να σημειωθεί ότι το χαρακτηριστικό "τεντωμένο δερμα" του σκληροδερματος δε δημιουργεί αναπνευστικά προβλήματα ακόμα κι όταν αφορά στο θώρακα. Αυτό είναι αντιθετο με ότι ήταν γενικά παραδεκτο μέχρι πριν λίγα χρόνια, ότι δηλαδή η δύσπνοια στο σκληροδερμα οφείλεται σε πίεση του θωρακικού τοιχώματος από το τεντωμένο δερμα^{43,50}.

4. Πολυμυοσιτιδα - Δερματομυοσιτιδα

Η πολυμυοσιτιδα είναι μια διαχυτη φλεγμονωδης διαταραχη των γραμμωτων μυων που προκαλει συμμετρικη αδυναμια και ατροφια των μυων λεκανης, ωμου, λαιμου και φαρυγγα. Όταν συνυπαρχει το χαρακτηριστικο εξάνθημα μιλάμε για δερματομυοσιτιδα. Πνευμονικη συμμετοχη με βαση κλινικα και ακτινολογικα κριτηρια θεωρειται σπανια και μπορεί να παρει τις εξης μορφες:

α) Διαχυτη διαμεση ινωση (περικου 50%⁵¹) που σε αντιθεση με το σκληροδερμα ανταποκρινεται στα κορτικοστεροειδη⁵².

β) Πνευμονια από εισροφηση λόγω της δυσφαγίας¹³ και

γ) Πνευμονικες διηθησεις, ίσως σχετιζομενες με ληψη methotrexate⁵³.

Προσφατες μελετες ομως, βασιζομενες σε λειτουργικες δοκιμασιες ανεβαζουν τη συμμετοχη του αναπνευστικου σε 46%⁵⁴ και 81%⁵⁵ με τη μορφη περιοριστικης πνευμονοπαθειας, προσβολης αναπνευστικων μυων και προσβολης μικρων αεραγωγων.

5. Συνδρομο Sjögren

Το συνδρομο Sjögren χαρακτηριζεται από διογκωση παρωτιδας και άλλων σιελογονων αδενων και ξηροτητα στοματος, επιπεφυκοτων αλλά και άλλων βλεννογονων. Συνυπαρχει συχνά με ρευματοπαθειες αλλά μπορεί να υπαρχει και αυτονομο. Το κυριο παθολογοανατομικο



του χαρακτηριστικο είναι η εντονη λεμφοκυτταρική διήθηση των ενδοκρινών αδένων που προσβάλλει.

Πνευμονικές εκδηλώσεις είναι συχνές¹³ και μπορεί να είναι αντανάκλαση της ρευματοπάθειας με την οποία συνυπαρχει όπως:

α) Πλευριτιδα με ή χωρίς υπεζωκοτική συλλογή

β) Διαχυτή διαμεση ινώση

ή να είναι ειδικες για το σύνδρομο όπως:

γ) Ξηροτητα του τραχειοβρογχικού δέντρου και

δ) Λεμφοκυτταρική παρεγχυματική διήθηση.

Η Ξηροτητα του βρογχικού δέντρου, η φύση της οποίας είναι ίδια με την Ξηροστομία και την Ξηροφθαλμία προκαλείται από ατροφία των βρογχικών αδένων. Έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία παχυρρυστών βρογχικών εκκρίσεων που προκαλούν ατελεκτασίες και πνευμονία που είναι η κύρια αιτία θανάτου στο σ. Sjögren⁵⁶. Εφ'όσον δε συνυπαρχει διαμεση ινώση, η Ξηροτητα αυτή με τις επιπλοκές της εκδηλώνεται λειτουργικά σαν αποφρακτική πνευμονοπάθεια κυρίως των μικρών αεραγωγών⁵⁷.

Η λεμφοκυτταρική διήθηση του πνευμονικού παρεγχυματος είναι σχετικά σπανία κι εμφανίζεται κλινικά και ακτινολογικά σα διαχυτή διαμεση ινώση. Οι λειτουργικές δοκιμασίες δείχνουν περιορισμό και μειωμένη διαχυση, ενώ παθολογοανατομικά έχουμε ένα φάσμα από καλοήγη ως κακοήγη υπερπαραγωγή λεμφικού ιστού που φτάνει μέχρι λεμφωμα⁵⁸.

6. Μικτή κολλαγονική νόσος

Αποτελεί ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα με χαρακτηριστικά συστηματικού ερυθηματώδη λυκού, σκληροδερματος, πολυμυοσιτιδας αλλά και ειδική για τη νόσο ύπαρξη αντισωμάτων σε πυρηνική ριβονουκλεοπρωτεΐνη (nRNP).



Οι κλινικές εκδηλώσεις από το αναπνευστικό μοιάζουν με αυτές του συστηματικού ερυθηματώδη λυκού, του σκληροδερμάτος κ.λ.π με πιο συχνές, υπεζωκοτική συλλογή και διαχυτή διαμεση ινώση^{59,60}. Όπως και οι άλλες κλινικές εκδηλώσεις, ανταποκρίνονται πολύ καλά σε κορτικοστεροειδή. Και στη μικτή κολλαγονική οι κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν μόνο ένα μέρος της πραγματικής πνευμονικής συμμετοχής, όπως εκφράζεται με λειτουργικά και παθολογοανατομικά κριτήρια⁶¹, με τα οποία φαίνεται ότι οι πνευμονές πασχούν σχεδόν πάντα.

Οι εκδηλώσεις των APN από το αναπνευστικό πρέπει, σπανιά, να διαφοροδιαγνωστούν από παρομοίες εκδηλώσεις που αείλονται σε χρησιμοποιούμενα φάρμακα. Κυριότερη εκδήλωση είναι η προσβολή του διαμεσου πνευμονικού ιστού. Τα πιο γνωστά από τα φάρμακα αυτά είναι τα κυτταροστατικά, μερικά από τα οποία χρησιμοποιούνται σε βαριές μορφές APN. Τέτοια φάρμακα είναι η βλεομυκίνη και η βουσουλφανή συχνά, η κυκλοφωσφαμιδή και η μεθοτρεξάτη σπανιά και η χλωραμβουκίλη, η αζαθειοπρίνη και η μελφαλανή ακόμα σπανιότερα⁶².

Περισσότερο ενδιαφέρει όμως, ότι τελευταία έχουν προστεθεί στον κατάλογο η πενικιλλαμίνη⁶³ και τα αλατά χρυσού⁶⁴ φάρμακα που χρησιμοποιούνται πολύ συχνά για θεραπεία της P.A.

Η πενικιλλαμίνη, που μαλιστα χρησιμοποιείται και για θεραπεία ιδιοπαθούς πνευμονικής ινώσης με επιτυχία, έχει ενοχοποιηθεί για μια ποικιλία πνευμονικών επιπλοκών που περιλαμβάνουν σύνδρομο Goodpasture⁶⁵, διαχυτή κυψελιτιδα⁶⁶ και ακόμα ταχεία μη αναστρέψιμη αποφρακτική βρογχιολιτιδα⁶⁷.

Τα αλατά χρυσού τέλος, φάρμακο κλασικό για ρευματοειδή αρθριτιδα, μπορούν να προκαλέσουν παθολογία διαμεσου ιστού που βεβαία είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί απ'αυτή που προκαλεί η ίδια η νόσος.



ΙΙΙ ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. Υλικό - Μεθοδοι

73 γυναίκες και 17 άντρες που επασχαν από ένα από τα κλασικά APN αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης αυτής. Οι 90 αυτοί αρρώστοι ηλικίας 14-80 ετών, (μ.τ = 48,9) ήταν διαδοχικές, μη εκλεκτικές, εισαγωγές στην Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ή είχαν εξεταστεί στο εξωτερικό ρευματολογικό ιατρείο της Πανεπιστημιακής Κλινικής. Ανάμεσα τους υπήρχαν μόνο 15 καπνιστές (16,6%) (10 άντρες και 5 γυναίκες) και κανένας εργατής ορυχείου ή εκτεθειμένος με άλλο τρόπο σε παραγοντες που ενοχοποιούνται για αναπνευστικά νοσήματα.

Με βάση τα κριτήρια που έχουν αναγνωριστεί από την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία, έγινε η διάγνωση ρευματοειδούς αρθριτιδας^{68,69} σε 37 αρρώστους, συστηματικού ερυθηματώδη λυκού^{68,70} σε 23, σκληροδερματος^{68,71} σε 17, πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren^{68,72} σε 8 και μικτής κολλαγονικής νόσου⁵⁹ σε 5. Για το σκληροδερμα, τα κριτήρια ήταν τα προκαταρκτικά ειδικής επιτροπής της Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρείας, για το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren τα τροποποιημένα από τον Μουτσοπουλο και συνεργάτες⁷² και για τη μικτή νόσο του κολλαγονου τα κριτήρια του Sharp και συνεργατών⁵⁹.

Ο έλεγχος αρχιζε με την κλινική εξέταση του αρρώστου. Με βάση πρότυπο ερωτηματολόγιο για παθήσεις του αναπνευστικού της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακα (American Thoracic Society = ATS^{73,74}) και του Βρετανικού Συμβουλίου Ιατρικής Έρευνας (British Medical Research Council)⁷⁵ συνταχτηκε ερωτηματολόγιο που καλυπτε όλα τα συμπτώματα που αναφέρονται στο αναπνευστικό σύστημα και πλήρες ατομικό αναμνηστικό του αναπνευστικού. Για να προσαρμοστεί στα Ελληνικά δεδομένα, συμπληρώθηκε με ερωτήσεις σχετικές με παλιά φυματίωση (πιν ΙΙΙ). Το ερωτηματολόγιο συμπλήρωνε η φυσική εξέταση του



ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ : Ερωτηματολόγιο αναπνευστικού

A. Βήχας

1. Βήχετε το πρωί μόλις ξυπνάτε το χειμώνα;
2. Βήχετε το πρωί μόλις ξυπνάτε χειμώνα και καλοκαίρι;
3. Βήχετε μερα-νυχτα το χειμώνα;
4. Βήχετε μερα-νυχτα το χειμώνα και το καλοκαίρι;

ΑΝ ΝΑΙ 1-4

5. Βήχετε τις πιο πολλές φορές για 3 μήνες κάθε χρόνο;
6. Πόσα χρόνια βήχετε;
7. Βγάζετε πτυελα το πρωί μόλις ξυπνάτε το χειμώνα;
8. Βγάζετε πτυελα το πρωί μόλις ξυπνάτε χειμώνα και καλοκαίρι;
9. Βγάζετε πτυελα μερα-νυχτα το χειμώνα;
10. Βγάζετε πτυελα μερα-νυχτα χειμώνα και καλοκαίρι;

ΑΝ ΝΑΙ 6-9

11. Βγάζετε πτυελα τις πιο πολλές μερες για 3 μήνες κάθε χρόνο;
12. Πόσα χρόνια βγάζετε πτυελα;

B. Δυσπνοια

13. Εχετε δυσπνοια τρεχοντας ή στην ανηφορα;

ΑΝ ΝΑΙ

14. Εχετε δυσπνοια περπατωντας κανονικα μαζί με άλλους;
15. Εχετε δυσπνοια περπατωντας μονος σας;
16. Εχετε δυσπνοια οταν ντυνεστε;
17. Πόσα χρόνια εχετε δυσπνοια;

Γ. Σφυριγμος

18. Νοιωθετε ποτε σφυριγμα στο στήθος;
19. Νοιωθετε ποτε σφυριγμα στο στήθος μετα απο κρυμα;
20. Νοιωθετε ποτε σφυριγμα στο στήθος χωρις κρυμα;
21. Νοιωθετε ποτε σφυριγμα στο στήθος τις πιο πολλές μερες του χρονου;
22. Πόσα χρόνια εχετε σφυριγμα στο στήθος;

Δ. Ιστορικο προβληματων απο το αναπνευστικο

23. Τα τελευταια 3 χρόνια ειχατε "κρυμα" που να μελινате σκιτι;

ΑΝ ΝΑΙ Λεκτομερελες

24. Ειχατε ποτε ασθμα;

ΑΝ ΝΑΙ Λεκτομερελες

25. Ειχατε βαρελες πνευμονιες σαν παιδι ή αργοτερα;
26. Εχετε περασει πλευριτιδα;
27. Εχετε περασει "αδενοκαθεια" ;
28. Εχετε περασει φυματιωση;
29. Ειχε κανενας σκιτι πλευριτιδα, "αδενοκαθεια", φυματιωση;
30. Καπνιζετε; ΑΝ ΝΑΙ ποσα τσιγαρα; Πόσα χρόνια;



θώρακα. Ακολούθησε ακτινογραφία θώρακα, εκτίμηση της οποίας γίνονταν από το ακτινολογικό τμήμα του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τον γραφοντα και έναν ακόμα παρατηρητή (Χ. Μουτσοπουλος). Η ακτινογραφία μετράγε σαν παθολογική, αν τέτοια ήταν η εκτίμηση του ακτινολογικού εργαστηρίου ή και των δυο άλλων παρατηρητών.

Η λειτουργική εξέταση του αναπνευστικού συστήματος γίνονταν με σπιρομετρηση και έλεγχο αερίων αίματος. Για τη σπιρομετρηση που γίνονταν όπως συνιστάται από την ATS⁷⁶, χρησιμοποιήθηκε σπιρομετρο Collins 5lt. Οι τιμές της ζωτικής χωρητικότητας (Forced Vital Capacity =FVC), του βίαια εκπνεομένου ογκού σε 1sec (Forced Expiratory Volume in 1 sec = FEV₁), της σχέσης FEV₁/FVC και της εκπνευστικής ροής στο μέσο της εκπνοής (Forced Expiratory Flow between 25% and 75% of vital capacity FEF_{25-75%}) των αρρωστών συγκρίνονταν με φυσιολογικές τιμές μη καπνιστών⁷⁷.

Φυσιολογικές θεωρήθηκαν οι σπιρομετρήσεις που είχαν όλες αυτές τις παραμέτρους ίσες ή μεγαλύτερες από το 80% των προβλεπόμενων για υγιείς μη καπνιστές. Ειδικά για τον FEF_{25-75%} τιμές που έξυ 65-80% δε θεωρήθηκαν παθολογικές. Αυτό συνιστάται τόσο από την ATS⁷⁶ όσο και από τους ίδιους τους Leuallen και Fowler⁷⁸ που πρωτοπεριγράψαν τη μέθοδο, γιατί υπάρχει πολύ μεγάλο πλάτος φυσιολογικών τιμών. Με βάση τα αποτελέσματα της σπιρομετρησης διακρίναμε 3 τύπους πνευμονοπαθείας: αποφρακτικό, περιοριστικό και μικτό⁷⁹. Στον αποφρακτικό τύπο διαχωρίστηκε σαν ιδιαίτερη ομάδα η πρόσβολη των μικρών αεραγωγών. Μείωση της FVC με σχετικά καλή διατήρηση εκπνευστικής ροής θεωρήθηκε χαρακτηριστικό περιορισμού, ενώ μείωση της FEV₁ με μικρότερη μείωση της FVC θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύει αποφραξη. Ακριβέστερα, μείωση της FVC 15% και πάνω από τη μείωση της FEV₁ σημαίνει περιορισμό, ενώ μείωση της FEV₁ 15% και πάνω από τη μείωση της FVC, αποφραξη⁷⁹. Όταν τόσο η FVC όσο και η



FEV₁ ήταν μειωμένες και η διαφορά του ποσοστού μείωσης ήταν μικροτερή από 15%, η πνευμονοπαθεια χαρακτηριζόταν κατ'άρχην μικτού τυπου και για να εκτιμηθεί αν ήταν "καθ'υπεροχην" αποφρακτικού ή περιοριστικού τυπου, χρησιμοποιήθηκε η σχέση FEV₁/FVC. Δηλαδή αν η σχέση ήταν μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη κρίνονταν περιοριστικού ενώ αν ήταν σαφώς μικρότερη από την προβλεπόμενη, αποφρακτικού τυπου. Ενδιαμέσες τιμές θεωρήθηκαν ότι αντιπροσωπεύουν μικτού τυπου πνευμονοπαθεια.

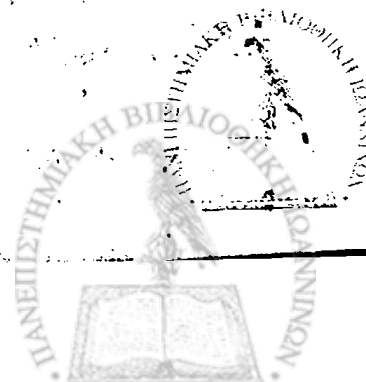
Τρεις από τους αρρωστούς δε μπορούσαν να συνεργαστούν για τη σπυρομετρηση λόγω βαρείας γενικής καταστάσης ή αδυναμίας επικοινωνίας. Σε άλλους 5 η επικοινωνία ήταν όχι ιδανική και τα αποτελέσματα αμφίβολα.

Τη λειτουργική εξέταση του αναπνευστικού συμπληρώνει η εξέταση "αερίων αιματος". Αιετως μετά από παρακέντηση της κερκιδικής αρτηρίας, σε υπτια θέση με ηπαρινισμένη συριγγα, το αρτηριακό αίμα αναλυόταν σε αυτοματο αναλυτή αερίων (Radiometer ABL 2) και οι τιμές μερικής πίεσης οξυγονου (PaO₂) συγκρίνονταν με φυσιολογικές⁸⁰. Τιμές PaO₂ μικρότερες από τις φυσιολογικές κατά 10mm Hg θεωρήθηκαν σαν υποξαιμία^{81,82}. Εξέταση αερίων αιματος επαναλαμβάνονταν μετά από άσκηση οποτε πτώση της PaO₂ μεγαλύτερη από 10mm Hg κρίνονταν σαν παθολογική⁸³. Ο έλεγχος αυτός της υποξαιμίας μετά από κόπωση γινόταν σαν έμμεσος τρόπος έλεγχου του συντελεστή διαχύσης^{84,85}, που φαίνεται ότι είναι από τους πιο ευαίσθητους και μαλιστα συσχετίζεται θετικά τόσο με την ένταση της κυψελιδιτιδας όσο και με το βαθμό της ίνωσης^{14,86}. Επίσης επειδή η πτώση της PO₂ μετά από άσκηση, όπως συμβαίνει στις διαταραχές διαχύσης, δε συμβαίνει στη χρόνια βρογχιτιδα, αποτελεί και τρόπο διακρίσης μεταξύ των δυο⁸⁴. Σε 41 αρρωστούς η εξέταση αυτή δε μπορούσε να γι-

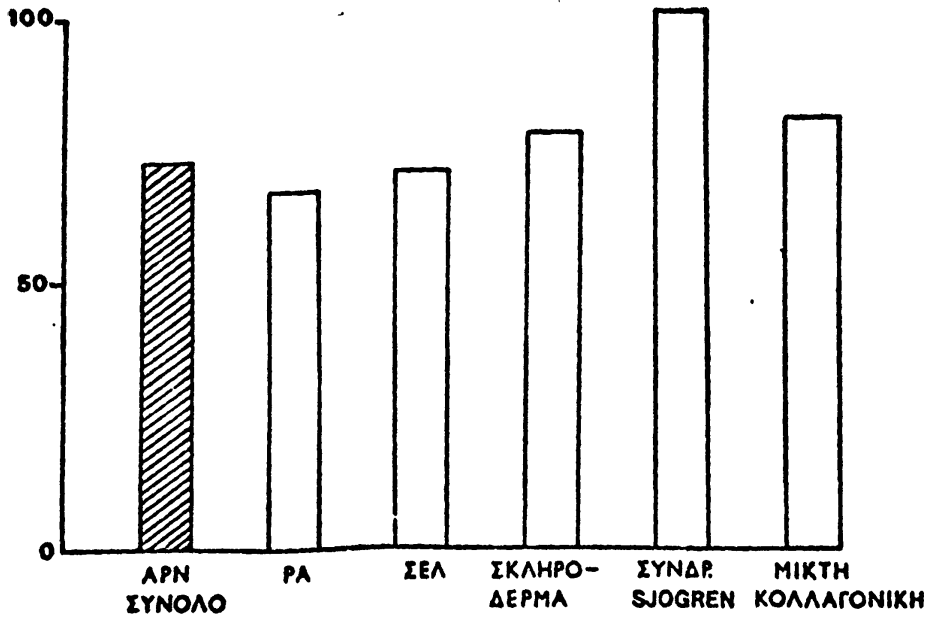


νει γιατί δεν μπορούσαν να κάνουν άσκηση εξ αιτίας βαρείας αρθρι-
τιδας. Σ'αυτούς θεωρήσαμε ότι υπήρχε διαταραχή διαχύσης όταν εί-
χαν υποξαιμία που δεν μπορούσε να εξηγηθεί με άλλο μηχανισμό⁸⁷.

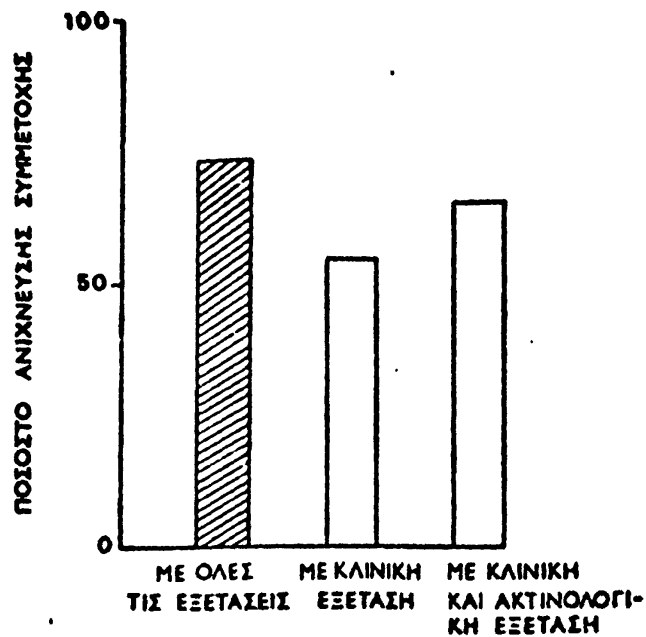
Τέλος, σε 6 αρρώστους όπου κρίθηκε διαγνωστικά αναγκαίο, έγι-
νε ιστολογική εξέταση με διαβρογχική βιοψία πνευμονα μέσω ευκαμ-
πτου βρογχοσκοπίου και κλειστή βιοψία υπεζωκοτά (σε 1) όπως περι-
γραφεται αλλού²⁵.



ΠΟΣΟΣΤΟ
ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ



Εικόνα 4: Ποσοστό συμμετοχής του αναπνευστικού συστήματος σε κάθε ΑΡΝ.



Εικόνα 5: Ανίχνευση συμμετοχής αναπνευστικού με κλινική και ακτινολογική αξιολόγηση.



Πίν.ΙV:Κλινικοακτινολογικά χαρακτηριστικά συμμετοχής του αναπνευστικού σε κάθε APN

	Νόσημα		Σκληρόδερμα	Σ. Sjögren	Μικτή κολλαγ.	Σύνολο
	ΡΑ	ΣΕΛ				
Αριθμός αρρώστων	37	23	17	8	5	90
Ηλικία	33-75 (μ.τ 51.5)	17-77 (μ.τ 43)	14-62 (μ.τ 45.4)	38-71 (μ.τ 57.6)	38-65 (μ.τ 54.8)	(μ.τ 48.9)
Φύλο:Γυναίκες: Άντρες	25/12	20/3	15/2	8/0	5/0	73/17
Αριθμός καπνιστών	9	3	2	0	1	15
<u>Ιστορικό</u>						
- αρνητικό	36	15	15	7	4	77
- πνευμονία	-	-	1	-	1	2
- πλευρίτιδα	-	6	1	-	-	7
- πνευμονία + πλευρίτιδα	1	2	-	-	-	3
<u>Συμπτώματα</u>						
- κανένα	29	19	9	3	2	62
- δύσπνοια	3	4	4	-	-	11
- βήχας	2	-	2	2	3	9
- δύσπνοια + βήχας	4	-	2	3	-	9
<u>Σημεία</u>						
- κανένα	29	17	8	4	4	62
- τριζόντες επιπρ. ήχοι	4	3	8	3	1	19
- υπεζ. συλλογής	2	1	-	-	-	3
- ξηροί επιπρ. ήχοι	-	-	1	1	-	2
- πνευμονίας	-	1	-	-	-	1
<u>Ακτινολογικά ευρήματα</u>						
- κανένα	21	14	7	2	1	45
- παχυπλευρίτιδα	4	2	1	-	-	7
- υπεζωκοτική συλλογή	1	2	-	-	-	3
- παθολ. διάμεσου ιστού	8	6	6	4	3	27
- διήθηση	-	2	-	-	-	2
- εμφύσημα	-	-	1	-	-	1
- παλαιά φυματίωση	2	-	1	1	-	4
- ατελεκτασία	-	1	-	-	-	1
- μέλωση όγκου πνεύμονα	-	1	-	-	-	1



Β. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Γενικά αποτελέσματα (εικ. 4-11 και πιν IV-VI)

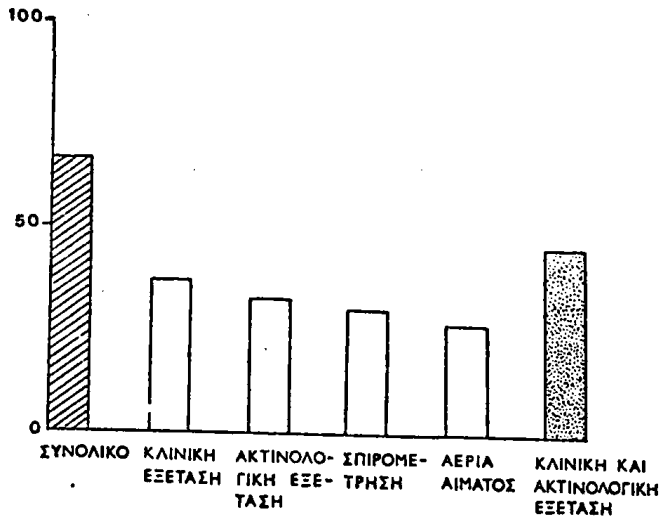
66 απο τους 90 αρρωστους με APN (εικ. 4) ειχαν καποια ενδειξη προσβολης του αναπνευστικου (73%). Αναλυτικα, 17/37 αρρωστοι με PA (68%), 16/23 αρρωστοι με Σ.Ε.Λ. (70%), 13/17 αρρωστοι με σκληροδερμα (77%), 8/8 αρρωστοι με πρωτοπαθες συνδρομο Sjögren (100 %) και 4/5 αρρωστοι με μικτη κολλαγονικη (80%) ειχαν τουλαχιστον μια ενδειξη κλινικη, ακτινολογικη, λειτουργικη ή παθολογοανατομικη, συμμετοχης του αναπνευστικου. Αυτη ηταν φανερη με μονη την κλινικη εξεταση σε 48/66 αρρωστους (53%) και με συνδυασμο κλινικης και ακτινολογικης σε 58/66 (64%) (εικ.5). Το ποσοστο θετικων εξετασεων για καθε APN χωριστα εικονιζεται στην εικονα 6.

Τα κλινικοακτινολογικα χαρακτηριστικα της προσβολης σε καθε APN συνοψιζονται στον Πιν. IV, οπου φαινεται οτι πιο συχνο συμπτωμα ηταν η δυσπνοια (11 αρρωστοι) και πιο συχνο σημειο απο τη φυσικη εξεταση οι τριζοντες επιπροσθετοι ηχοι (σε 19 αρρωστους). Το πιο συχνο ακτινολογικο ευρημα ηταν οι διαχυτες δικτυοοζωδεις σκιασεις (σε 27 αρρωστους) που χαρακτηριζουν την παθολογια του διαμεσου ιστου.

Τα λειτουργικα χαρακτηριστικα αναλυονται στις εικονες 7-11. Η σπιρομετρηση (εικ.7) ηταν παθολογικη σε 35 αρρωστους και ηταν πιο συχνα δηλωτικη περιορισμου (22/35) παρα αποφραξης (3/35). 3 σπιρομετρησεις εδειξαν μικτου τυπου πνευμονοπαθεια. Απο αυτες, ομως, οι δυο μπορουν να αξιολογηθουν καλα λογω κακης συνεργειας στη μια περιπτωση και κυφοσκωλιωσης στην αλλη. Κακη συνεργασια υπηρξε και σε μια απο τις 3 σπιρομετρησεις αποφρακτικου τυπου, 7 εξετασεις ηταν δηλωτικες παθολογιας μικρων αεραγωγων. Οταν η σπιρομετρηση ηταν φυσιολογικη, η FEV₁ σαν ποσοστο της FVC (εικ. 8). Η διαφορα αυτη ηταν στατιστικα σημαντικη (πιν V). Παθολογικη σπιρομετρικη ενδειξη

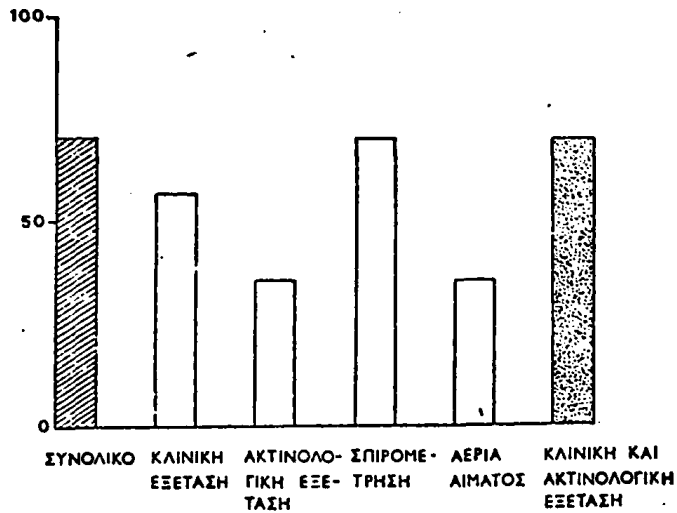


ΠΟΣΟΣΤΟ
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ



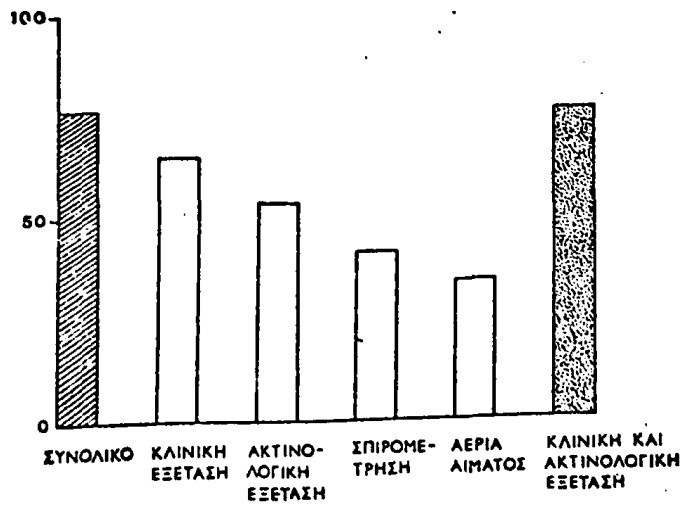
ΡΑ

ΠΟΣΟΣΤΟ
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ



ΣΕΛ

ΠΟΣΟΣΤΟ
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ



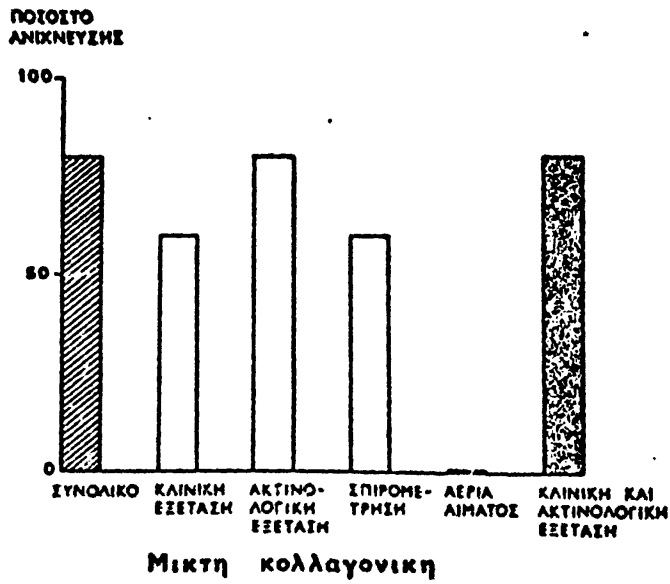
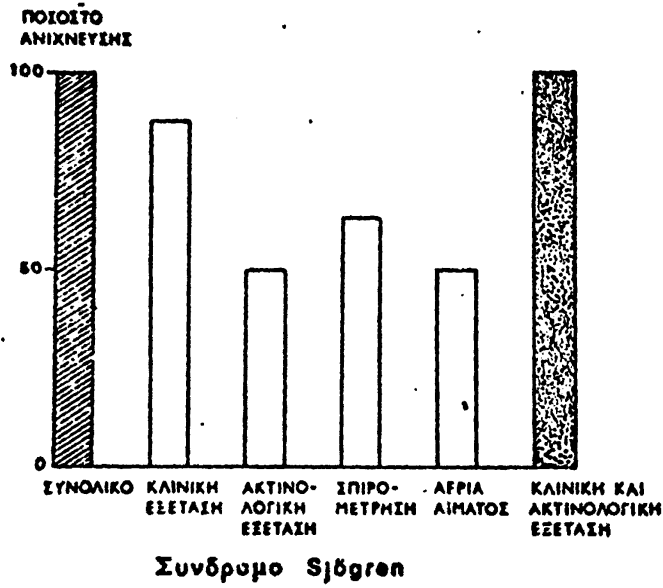
Σκληρόδερμα

A

B

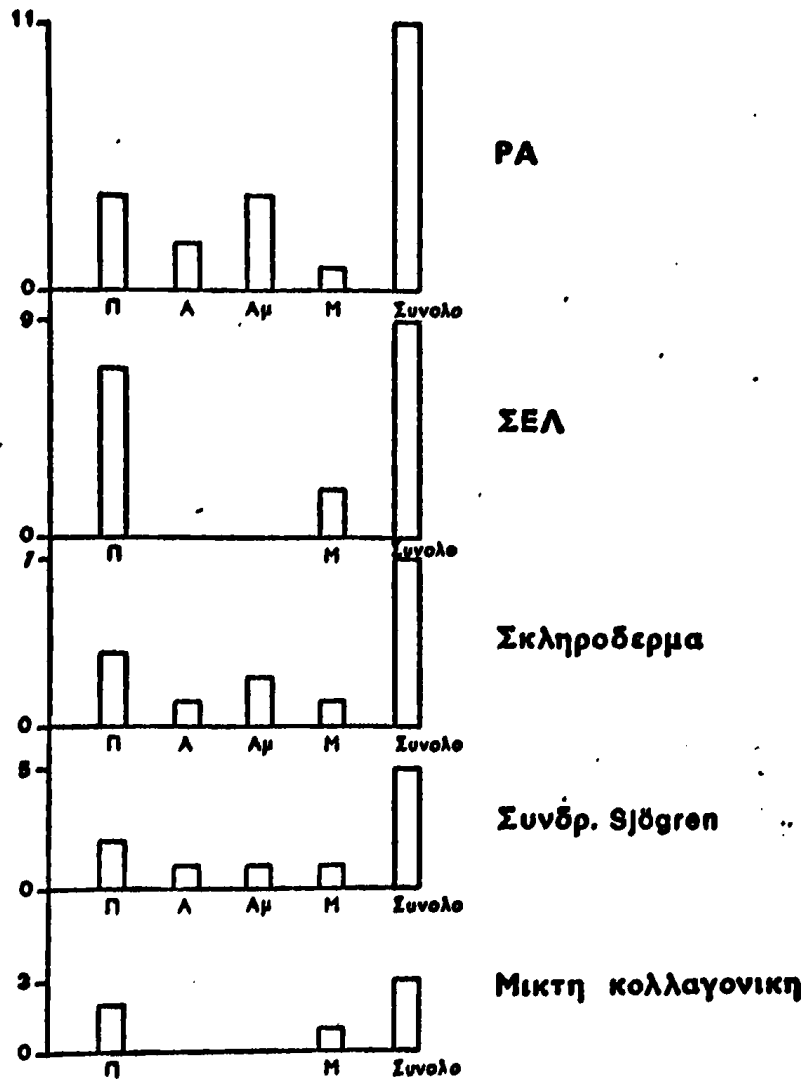
Γ





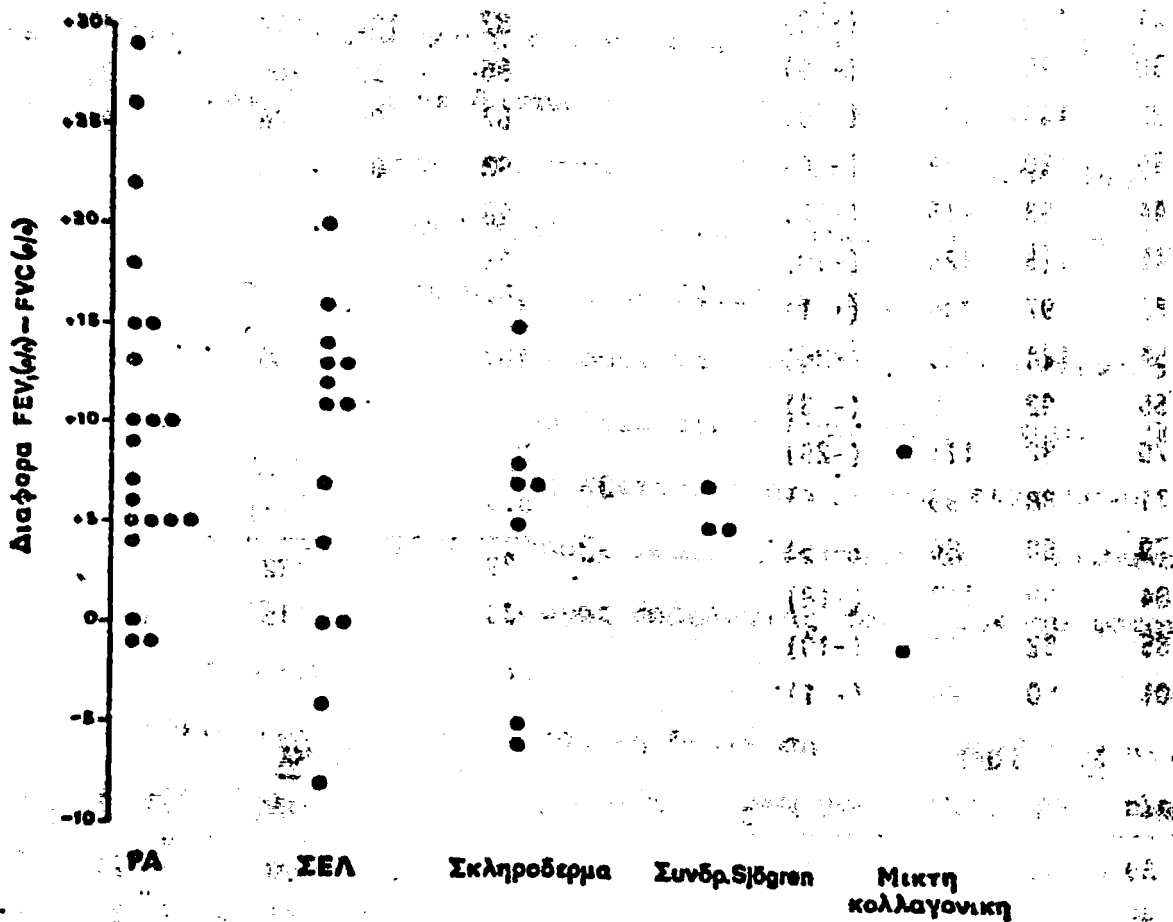
Εικόνα 6. Ποσοστό θετικών εξετάσεων σε αρρωστούς με ΡΑ (Α), ΣΕΛ (Β), σκληροδερμα (Γ), σ.Sjögren (Δ) και μικτή κολλαγονική (Ε).



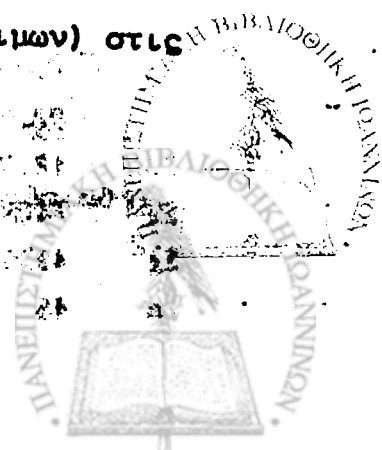


Εικονα 7.Αριθμος παθολογικων σπιρομετρησεων σε καθε ΑΡΝ και αναλυση σε περιοριστικου τυπου (Π), αποφρακτικου (Α), αποφρακτικου μικρων αεραγωγων (Αμ) και μικτου (Μ).





Εικόνα 8. Διαφορά FEV₁-FVC (σαν ποσοστό προβλεπομενων τιμων) στις φυσιολογικες σπιρομετρησεις.



είχαν τόσο αρρωστοί με κλινικοακτινολογική ενδειξη προσβολής, όσο και αρρωστοί χωρίς ενδειξη προσβολής (εικ.9). Το ίδιο ισχύει και για την εξέταση αερίων αίματος (εικ. 10-11). Τις περισσότερες φορές όμως (πιν. VI) η κλινικοακτινολογική αξιολόγηση ήταν συμφωνη με την λειτουργική (σπιρομετρηση και αέρια). Έτσι σε 42 περιπτώσεις ήταν και οι δυο θετικές και σε 25 και οι δυο αρνητικές. Υπήρχαν όμως και 7 περιπτώσεις με μόνο λειτουργική εξέταση θετική και 15 με μόνο κλινικοακτινολογική. Από τις 15 τελευταίες μόνο 8 είχαν αποκλειστικά υποκειμενικά ενοχλήματα που μπορούν να αμφοισβητηθούν. Ήταν 1 καπνίστης με βήχα και P.A, 3 με δύσπνοια και ΣΕΛ, 1 καπνίστης με βήχα και σκληροδερμα, 2 με βήχα και σύνδρομο Sjögren και μια με βήχα και μικτή κολλαγονική, δηλ. σε 75,2% η κλινικοακτινολογική και η λειτουργική εξέταση ήταν συμφωνές ενώ σε 24,8% μη συμφωνές.

Υποκειμενική σε ένα βαθμό μπορεί να θεωρηθεί και η ακτινολογική αξιολόγηση της παθολογίας του διαμεσού πνευμονικού ιστού. Μόνο αυτό το ευρημα με όλες τις άλλες εξετάσεις αρνητικές είχε μόνο μια αρρωστη με ΣΕΛ (α.α 40). Δεν υπήρξε καμία περίπτωση με συνδυασμό δύσπνοιας και ακτινολογικής εικόνας παθολογίας του διαμεσού ιστού χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα.

Προσπάθεια για παθολογοανατομική διαγνώση έγινε σε 7 περιπτώσεις. Στη μια έγινε βιοψία υπεζωκότα που ήταν συμβατή για ΡΑ και σε 6 έγινε διαβρογχική βιοψία πνεύμονα με ευκαμπτο βρογχοσκόπιο. Οι 5 από αυτές έδειξαν παθολογία του πνευμονικού παρεγχύματος και περιγράφονται αναλυτικά σε κάθε νόσημα. Δεν υπήρξε καμία επιπλοκή.

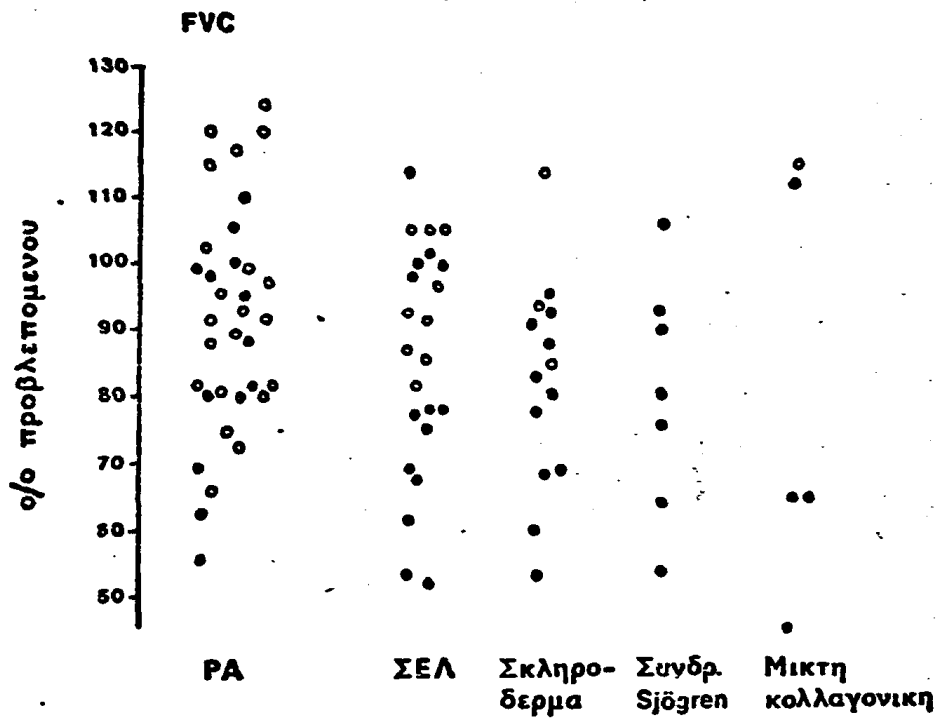
2. ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

α) Ρευματοειδής αρθριτιδα (ΡΑ) (Πιν VII)

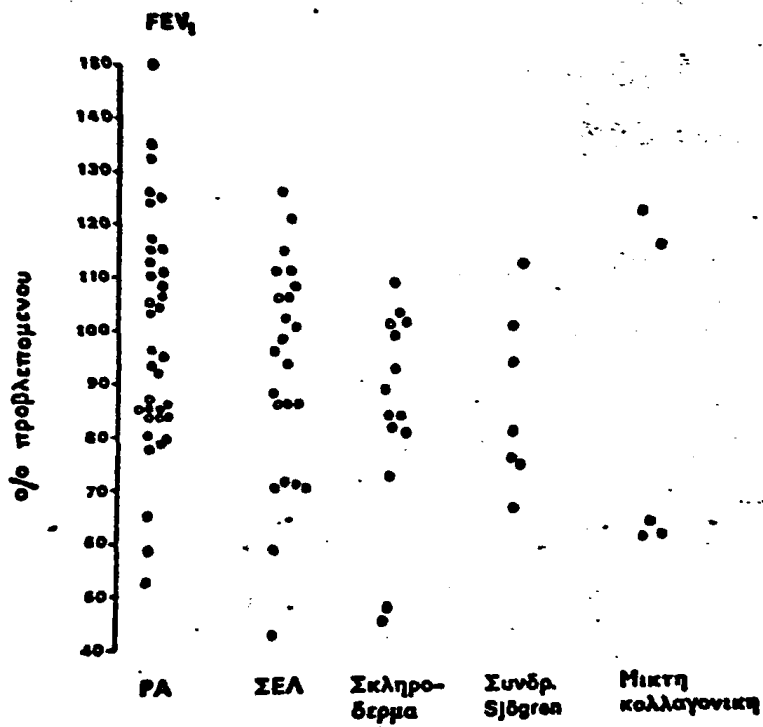
17 από τους 37 αρρωστούς με ΡΑ είχαν θετικό ιστορικό / φυσική εξέταση. Οι περισσότεροι (7) είχαν βήχα ξερό, δύσπνοια ή και τα δύο ενώ μόνο ένας ανέφερε πλευριτιδα. Η πλευριτιδα αυτή επιβεβαιώθηκε

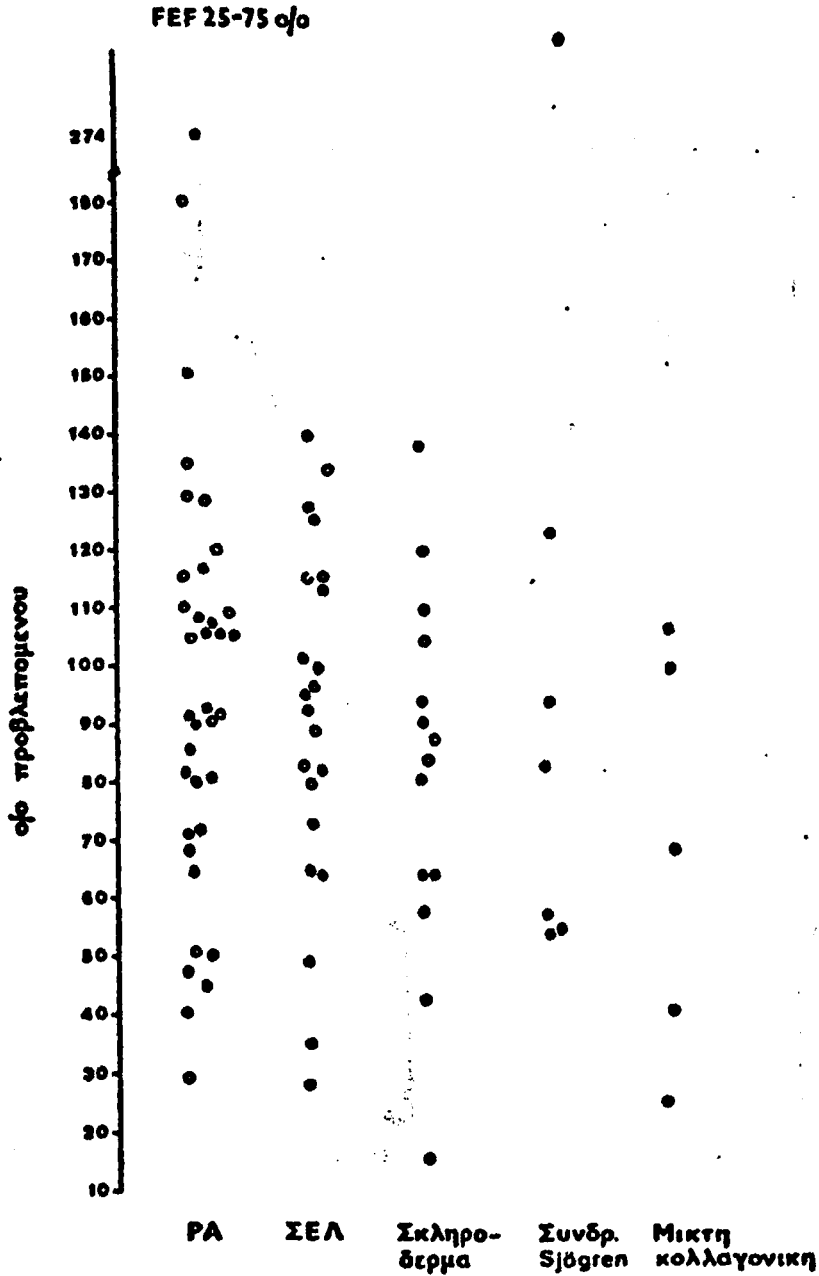


A



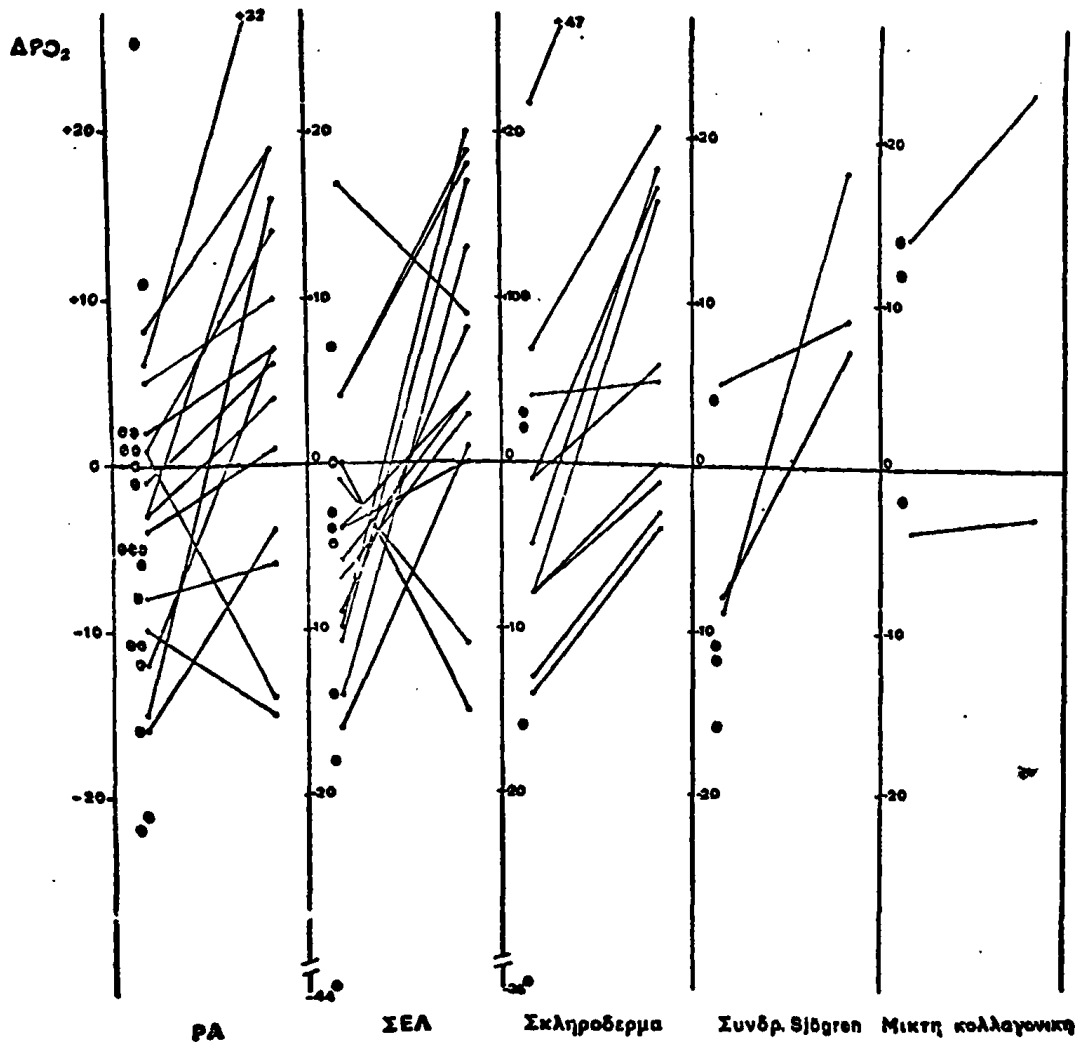
B





Εικόνα 9. Οι σπυρομετρικές ενδείξεις FVC(A), FEV₁(B) και FEF₂₅₋₇₅(Γ) όλων των αρρωστων σαν ποσοστο προβλεπομενων. Οι ανοικτοι κυκλοι αντιπροσωπευουν αρρωστους χωρις κλινικες-ακτινολογικες εκδηλωσεις και οι κλειστοι κυκλοι αρρωστους με κλινικες-ακτινολογικες εκδηλωσεις παθολογιας του αναπνευστικου.





Εικονα 10. Τιμες pO_2 πριν και μετα κοπωση (σα διαφορα απο φυσιολογι-
κες) σε mmHg. Οι κλειστοι κυκλοι αντιπροσωπευουν αρρωστους
που δεν μπορεσαν να κανουν ασκηση.





Εικόνα 11. Τιμές pO_2 (σε διαφορά από τις φυσιολογικές) σε mmHg, σε αρρωστούς με ένδειξη προσβολής του αναπνευστικού (κλειστοί κυκλοι) και αρρωστούς χωρίς ένδειξη προσβολής (ανοικτοί κυκλοι).



ΠΙΝ VI. ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΩΝ (Κ-Α) ΜΕ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ (Λ) ΕΞΕΤΑΣΗ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΑΡΝ

<u>ΡΑ</u>		<u>Σ. SJOGREN</u>		<u>Σ. Ε. Λ</u>	
Κ-Α	Λ	Κ-Α	Λ	Κ-Α	Λ
+	+ = 12	+	+ = 6	+	+ = 12
+	- = 5	+	- = 2	+	- = 4
-	+ = 7	-	+ = 0	-	+ = 0
-	- = 13	-	- = 0	-	- = 7

ΜΙΚΤΗ ΚΟΛΛΑΓΟΝ.

Κ-Α	Λ
+	+ = 3
+	- = 1
-	+ = 0
-	- = 1

ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

Κ-Α	Λ
+	+ = 9
+	- = 3
-	+ = 0
-	- = 4

ΣΥΝΟΛΟ

Κ-Α	Λ
+	+ = 42
+	- = 15
-	+ = 7
-	- = 25



και ακτινολογικα. Συνολικα, η ακτινογραφια θωρακα εδειξε υπεζωκοτική συλλογη παλια ή νεα σε 3 αρρωστους ενω ηταν ενδεικτικη παθολογίας του διαμεσου ιστου σε 5. Σ'εναν απο τους αρρωστους (α.α 101), η υπεζωκοτικη συλλογη οδηγησε τη σκεψη στη διαγνωση ΡΑ. Ηταν αντρας 39 χρονων που ηρθε στο νοσοκομειο με δυσπνοια, υπεζωκοτικη συλλογη και ατυπη ασυμμετρη αρθριτιδα σε μικρες αρθρωσεις των δυο χειρων. Η παρακεντηση της υπεζωκοτικης κοιλοτητας εδειξε εξιδρωμα με πολυ χαμηλο σακχαρο ($< 25\text{mg}/100\text{ml}$) και θετικο ρευματοειδη παραγοντα: (υγρου = 1:720, ορου = 1:360). Βιοψια υπεζωκοτα εδειξε "χρονια φλεγμονη με επιθηλιοειδη κυτταρα και εστιες ινοδοειδους νεκρωσης" που ειναι συμβατη με ΡΑ. Η αντιδραση φυματινης ηταν αρνητικη.

Η σπιρομετρηση ηταν παθολογικη σε 11 αρρωστους περιοριστικου τυπου σε 5, αποφρακτικου σε 1 και μικτου σε 1. Σε 4 περιπτωσης εδειξε αποφραξη μικρων αεραγωγων (εικ. 7).

Η εξεταση αεριων αιματος εδειξε υποξαιμια σε ηρεμια ή μετα απο κοπωση σε 10, ευρηματα που αποδοθηκαν σε διαταραχη διαχυσης.

Τελικα, απ'ολες τις εξετασεις τουλαχιστο μια ηταν ενδεικτικη παθολογίας του αναπνευστικου συστηματος σε 25/37 αρρωστους (68%).

β) Συστηματικος ερυθηματωδης λυκος (ΣΕΛ) (Πιν. VIII)

Οκτω αρρωστοι με ΣΕΛ ειχαν ιστορικο πλευριτιδας ή πλευριτιδας και πνευμονιας (2). Στους μισους η πλευριτιδα ηταν μια απο τις πρωτες εκδηλωσεις της νοσου. 4 αρρωστοι ειχαν δυσπνοια κατα την εξεταση Η ακτινογραφια θωρακα εδειξε υπεζωκοτικη συλλογη ή παχυπλευριτιδα μονο σε 4 περιπτωσης. Επισης, εδειξε εικονα παθολογίας διαμεσου ιστου σε 5 αρρωστους, πυκνωση σε 2 και ατελεκτασιες με ανυψωση των διαφραγματων σε 1.

Η σπιρομετρησή ηταν παθολογικη σε 9. Στους 7 εδειξε περιοριστικου τυπου και στους 2 μικτου τυπου πνευμονοπαθεια. Στους 2 τελευταιους ομως η αξια της ηταν αμφιβολη γιατι η μια ειχε κυφοσκολιωση



ΠΙΝ. VII. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΡΑ)

α/α	Φυλο	Διαρ- κεια (ετη)	Οργανα*	Ιστορικο αναπνευστικου (Κ=καπνιστης)	Φυσικη εξεταση	Ακτινογραφια θωρακα (ΔΙ=παθολο- για διαμε- σου λστου)	Σπυρομετρηση FVC FEV ₁ FEF ₂₅₋₇₅ (%προβλεπομενου) **	Αερια αιματος pO ₂ ***	Συμμετοχη αναπνευστι- κου	
3	A	36	4	A	+ βηχας δυσπνοια	-	+ΔΙ	99 105 90	+89 ⁸⁸ 74	+
5	θ	55	2	A	-	-τριζοντες	+ΔΙ	80 85 80	+71 ⁸¹ 66	+
6	θ	44	14	A	-	-	-	120 135 105	-86 ⁸⁵ 99	-
7	A	34	1	A	-(Κ)	-	-	98 105 116	+73 ⁸⁻ 85	+
8	θ	49	7	A	-	-	-	117 132 135	-91 ⁸³ 102	-
9	θ	53	17	A	-	-	+ΔΙ	88 83 72	+60 ⁸¹	+
11	A	69	6	A	+ βηχας δυσπνοια	+τριζοντες πλευρ.	+ΔΙ πλευρ.	60 80 106(Π)	-86 ⁷⁵	+
18	θ	62	6	A,ΟΖ	-	-	-	88 113 151	+62 ⁷⁸	+
21	θ	54	10	A	-	-	+ΔΙ	100 110 106	+70 ⁸¹	+
30	A	49	15	A	-(Κ)	+τριζοντες παλια tb	+ΔΙ	95 104 106	-80 ⁸³ 87	+
32	θ	69			-	+τριζοντες	+ΔΙ	106 106 86	-68 ⁷⁴	+
35	θ	44	4	A	-	-	-	81 85 58(μ)	-80 ⁸⁴ 85	+
38	θ	57	3	A	+βηχας,δυσπν. πλευρ.1977 πνευμ.1960	-	+ΔΙ	56 53 40(Π)	+69 ⁸⁰	+
39	A	54	5	A	-	-	-	120 124 110	-87 ⁸¹ 113	-
41	θ	48			-	-	-	89 87 73	-84 ⁸³	-
44	A	35	1/12	A	-	-	-	93 115 108	-86 ⁸⁹ 108	-
45	θ	45	1	A	-	-	-	115 125 129	-111 ⁸⁵	-
48	A	34	2/12	A	-(Κ)	+πλευρ.	+παχυ- πλευρ.	75 65 47(Π+Μ)	-84 ⁸⁹	+
51	θ	34	1	A	-	-	-	73 77 64(Π)	-90 ⁸⁹ 95	+

*Οργανα:Α=αρθρωσεις
ΟΖ=οζοι

** Π=περιορισμος
Μ=αποφραξη μεγαλων αεραγωγων
μ=αποφραξη μικρων αεραγωγων

*** προβλεπομενο
σε ηρεμια μετα κοπωση



ΠΙΝΗ VΙΙ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΡΑ)(συνεχεια)

α/α	Φυλο	Ηλικια	Διαρ- κεια	Αρθρ. Οργανα	Ιστορικο * αναπνευστικου (Κ=καπνιστης)	Φυσικη εξεταση (ΔΙ=παθολο- για διαμε- σου ιστου)	Ακτινογρ. θωρακα (%προβλεπομενου)	Σπιρομετρηση FVC FEV ₁ FEF ₂₅₋₇₅ **	Αερια αιματος pO ₂ ***	Συμμετοχη αναπνευστικου
53	A	64	2	A	+δυσπνοια (Κ)	-	-	97 96 108	+65 ⁷⁷ 89	+
54	θ	75	30	A	-	-	-	124 150 128	+74 ⁷²	-
55	θ	62			-	-	-	92 95 91	+55 ⁷⁷	+
63	θ	51	15	A	+δυσπνοια	-	-	82 78 45(μ)	+73 ⁸⁵	+
64	A	50	17	N,P	-	+τριζοντες +παχυπλ. αμφ.	-	69 86 117(Π)	-85 ⁸⁴	+
68	θ	65	7	A	-	-	-	65 58 29(Μ)	-77 ⁷⁵	+
69	θ	33	1	A	-	-	-	92 83 51(μ)	-84 ⁸⁵ 105	+
70	θ	75	20	A	-	-	-	82 111 120	-72 ⁷²	-
71	A	50	14	A	-	-	+παχυπλ.	88 93 81	-83 ⁸⁴	+
79	θ	55	3	A	-	-	-	80 85 92	-77 ⁸²	-
84	A	46	1/12	A	+βηχας (Κ)	-	-	99 117 274	-87 ⁸⁵ 92	+
85	θ	33	1	A,Δ	-	-	-	82 92 109	-94 ⁸⁹ 99	-
90	θ	65	18	A,Οζ	+βηχας	+	-	110 103 50(μ)	-74 ⁷⁹	+
101	A	39	1/12	A	+δυσπνοια (Κ)	+	+πλευρ.	80 79 82	-79 ⁸⁷	+
106	θ	46	5	A	- (Κ)	-	-	108 103 70	-77 ⁸⁵ 79	-
29	θ	35	8	A,Δ	-	-	-	103 108 92	-88 ⁸⁹ 88	-
60	θ	60			-	-	-		-88 ⁸²	-
73	θ	75	10 ⁺	A,Δ	+βηχας	-	-	63 83 93(Π)	-65 ⁷²	+

*Οργανα: Α=αρθρωσεις
N=νεφροι
P=Raynaud
Δ=δερμα
Οζ=οζοι

** Π=περιορισμος
Μ=αποφραξη μεγαλων αεραγωγων
μ=αποφραξη μικρων αεραγωγων

*** Προβλεπομενο
σε ηρεμια μετα κοπωση



ΠΙΝ ΥΙΙ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ (Σ.Ε.Λ)

α/α	Ιστορικό Σ.Ε.Λ		Ιστορικό αναπνευστικού (Κ=καπνίστης)	Φυσική Εξέταση	Ακτινογρ. Θώρακα (ΔΙ=Παθολο-λογία διαμε-σου λστου)	Σπυρομετρηση			Αερια αιματος pO ₂ ***	Συμμετοχη αναπνευστικού		
	Φυλο	Διαρ- Ηλικια κεια (ετη)				Οργανα *	FVC	FEV ₁			FEF ₂₅₋₇₅ (%προβλεπομενου) **	
1	θ	20	2	A, Δ, θ, N	+πλευρ.	-	-	100	96	73	+79 ⁹⁵ 96	+
10	θ	23	4	A, Δ, Κ, Ρ	-	-	-	97	111	128	-89 ⁹³ 93	-
13	θ	41	5	θ, Δ, Κ, N, Μ	+πλευρ περικ. 1981 πνευμ (Κ)	-	+πλευρ πνευμ.	77	88	96(Π)	-93 ⁸⁶	+
16	θ	55	10	A, Δ, θ	+πλευρ. 1973	+πλευρ.	+πλευρ. ΔΙ	53	58	49(Π)	+63 ⁸¹	+
22	θ	46	10.	Φ A, Ρ, N	-	-	+ΔΙ	106	106	83	+60 ⁷⁴ 87	+
40	θ	52	11	P, A, Φ	-	-	+ΔΙ	86	86	80	+81 ⁸² 71	+
49	θ	41	12	Δ, Μ	-	-	-	106	98	97	-90 ⁸⁶ 105	-
57	A	17	4	A, N, θ, A ΚΗΣ	-	-	+πλευρ. ΔΙ	52	43	28(Π+Μ)	-97 ⁹⁷	+
74	θ	56	10	A, θ, Κ	+πλευρ. περικ. πνευμ. τώρα	+	+πλευρ. πνευμ. ατελ. διαφρ.	62	70	65(Π)	+38 ⁸²	+
75	θ	41	24	Δ, Φ	+δυσπνοια	-	-	98	102	102	-104 ⁸⁷ 96	+
81	θ	71	μερες	P, A, Αιμ, θ	-	+τριζοντες	+ΔΙ καρδ.	78	86	126(Π)	-72 ⁷⁷	+
82	θ	19	1	θ, N, Δ	+πλευρ. 1981 (Κ)	-	-	102	114	140	+94 ⁹⁴ 79	+
83	θ	30	5	A, Κ	+πλευρ. 1978	-	-	78	86	93(Π)	-83 ⁹⁰ 93	+
86	θ	29	10	A, Δ, Β, N	-	-	-	93	106	151	-80 ⁹¹ 108	-
87	θ	47	3	A, Δ, Φ	-	-	-	106	126	134	-75 ⁸⁵ 105	-
91	θ	60	30	A, θ	+πλευρ. 1980	+τριζοντες	+ΔΙ	69	71	64(Π)	+67 ⁸¹	+

*Οργανα: A=αρθρωσεις
B=δερμα
θ=θώρακας
N=νεφροι
P=Raynaud

Κ=καρδια
Φ=φωτοευαισθησια
Αιμ=αιμα
Β=βλεννογονοι

** Π=περιορισμος
Μ=αποφραξη μεγαλων αεραγωγων
μ=αποφραξη μικρων αεραγωγων

*** προβλεπομενο σε ηρεμια μετα κοπωση



ΠΙΝ. VΙΙΙ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ (Σ.Ε.Λ) (συνεχεια)

α/α	Ιστορικό Σ.Ε.Λ		Ιστορικό Όργανα	Ιστορικό αναπνευστικού (Κ=καπνιστής)	Φυσική Εξέταση	Ακτινογρ. Θώρακα (ΔΙ=παθολο- για διαμε- σου ιστού)	Σπυρομετρηση			Αερια αιματος pO ₂ ***	Συμμετοχη αναπνευστικού		
	Φυλο	Ηλικια κεια (ετη)					FVC	FEV ₁	FEF ₂₅₋₇₅				
92	θ	65	20	Α,Δ,Θ	+πλευρ.1972	-	-	75	71	35(Π+Μ)	-79 ⁷⁹	+	
93	θ	28	20	Δ,Ρ,Α	-	-	-	82	93	116	-85 ⁹¹	95	-
95	θ	27	10	Α,Ρ	-	-	-	92	108	116	-88 ⁹²	96	-
96	Α	77	1/2	Δ,Β	-(Κ)	+τριζοντες	+ΔΙ	67	70	82(Π)	-75 ⁷¹		+
98	Α	37	10	Δ	+δυσπνοια (Κ)	-	-	100	111	114	-85 ⁸⁸		+
100	θ	55		Δ	+δυσπνοια	-	-	114	121	100	-86 ⁸²	100	+
102	θ	50	13	Α,Δ,Ρ	-	-	-	87	100	85	-75 ⁸⁴	92	-

* Όργανα: Α=αρθρωσεις

Δ=δερμα

Θ=θώρακας

Ρ=Ραγλαειδ

Β=βλεννογόνοι

** Π=περιορισμος

Μ=αποφραξη μεγαλων αεραγωγων

προβλεπομενο

σε ηρεμια

μετα κοπωση



ΠΙΝ.ΙΧ.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΜΕ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

Ιστορικό σκληροδερματός α/α	Φυλο	Διαρ- Ηλικια κεια (ετη)	Οργανα *	Ιστορικό αναπνευ- στικου (Κ=καπνιστης)	Φυσική εξεταση	Ακτινογρ. θωρακα (ΔΙ=παθο-(%προβλεπομενου) λογια δια- μεσου ιστου)	Σπιρομετρηση FVC FEV ₁ FEF ₂₅₋₇₅ **	Αερια αιματος pO ₂ ***	Συμμετοχη αναπνευστικου
2	θ	48	10	Δ,Ρ,θ	+δυσπνοια πνευμ.1940	+τριζοντες +ΔΙ	91 98 94	-91 ⁸⁴ 105	+
15	θ	27	2	Ρ,Οισ.	-	-	94 101 105	-96 ⁹² 197	-
26	θ	56	7	Ρ,θ,Δ	+δυσπνοια	-	81 88 120	+67 ⁸⁰ 77 Βχ (+)	+
27	θ	14			-	-	53 47 64(Π)	+80 ⁹⁴ 90	+
28	θ	54			+βηχας	+τριζοντες	88 103 138	-80 ⁸¹ 87	+
37	θ	58	20	Ρ,θ,Δ	+πλευρ.1960 δυσπνοια	+τριζοντες +ΔΙ παλια tb	81 83 40(μ)	+70 ⁸⁰ 79 Βχ (+)	+
47	θ	53	1	Δ,Ρ,θ	+βηχας δυσπνοια	+τριζοντες +μικροι πνευμονες	68 72 58(Π)	-71 ⁸¹ 80	+
61	θ	52	1	Ρ,θ	-	+τριζοντες +ΔΙ	96 87 42(μ)	-81 ⁸² 99	+
66	θ	47		Δ,Οισ.	-	+τριζοντες	78 83 81(Π)	-88 ⁸⁵	+
76	Α	62			+βηχας δυσπνοια (Κ)	+ +μεγαλη καρδια χρ.βρογχ.	60 45 16(Μ)	+45 ⁸⁰	+
88	θ	54	1/2	Ρ,Δ,Οισ.- Α	-	-	69 81 91(Π)	-93 ⁸³	+
89	θ	34	1	Ρ,Δ,Α	-	-	114 108 84	-81 ⁸⁹ 105	-
94	θ	58	8	Α,Δ		+τριζοντες +ΔΙ παχυπλ.	-	+65 ⁸¹	+
97	θ	32	1/2	Α,Ρ,Δ	-	-	-	-92 ⁹⁰	-
103	θ	49	8	Α,Ρ,Δ	-	+τριζοντες	-	-	+
12	Α	31	10	Οισ.	+βηχας(Κ)	-	93 101 110	-118 ⁹⁶ 153	+
14	θ	43	1		-	-	85 80 88	-76 ⁸¹ 97	-

*Οργανα: Δ=δερμα

Ρ=Raynaud

θ=θωρακας

Οισ=οισοφαγος

** Π=περιορισμος

Μ=αποφραξη μεγαλων αεραγωγων

μ=αποφραξη μικρων αεραγωγων

προβλεπομενο

σε ηρεμια μετα κοπωση

Βχ =βιοψια πνευμονα

+ =παθολογικη

- =φυσιολογικη



και στον αλλο δεν υπηρχε ιδανικη συνεργασια (εικ. 7).

Η εξεταση αεριων αιματος ηταν παθολογικη σε 7, και αποδοθηκε σε διαταραχη διαχυσης.

Συνολικα 16/23 ειχαν τουλαχιστον μια παθολογικη εξεταση (70%).

γ) Σκληροδερμα (Πιν. IX)

Ενδεκα αρρωστοι με σκληροδερμα ειχαν θετικο ιστορικο ή φυσικη εξεταση, τυπικη προσβολη του διαμεσου ιστου. Η ακτινογραφια θωρακα ηταν κι αυτη συμβατη με παθολογια διαμεσου ιστου σε 9 αρρωστους.

Η σπιρομετρηση εδειξε περιορισμο σε 4, αποφραξη σε εναν και αποφραξη μικρων αεραγωγων σε 2.

Τελος, η εξεταση αεριων αιματος ηταν παθολογικη σε 5 και αποδοθηκε σε διαταραχη διαχυσης σε 4 και χρονια βρογχιτιδα σε 1.

Εγιναν δυο διαβρογχικες βιοψιες πνευμονα και εδειξαν η μια "μετριου βαθμου παραβρογχικη ινωση με περιορισμενες λεμφοκυτταρικες διηθησεις" (α.α 37) και η αλλη "μικρου βαθμου διαμεση ινωση με αραιες λεμφοκυτταρικες διηθησεις" (α.α 26).

Δηλαδη σε 13/17 αρρωστους υπηρχε συμμετοχη του αναπνευστικου (77%).

δ. Πρωτοπαθες συνδρομο Sjögren (Πιν. X)

Και οι 8 αρρωστες ειχαν καποια ενδειξη συμμετοχης αναπνευστικου. Πεντε εδιναν ιστορικο βηχα, με ή χωρις δυσπνοια, συνηθως βασανιστικου με μεγαλη δυσκολια αποχρεμψης.

Η φυσικη εξεταση εδειξε τριζοντες σε 3 και η ακτινογραφια θωρακα ηταν ενδεικτικη παθολογιας του διαμεσου ιστου σε 4.

Ο σπιρομετρικος ελεγχος ηταν θετικος σε 5 αρρωστους, περιοριστικου τυπου σε 3, αποφρακτικου σε 1 και αποφραξης μικρων αεραγωγων σε 1. Η σπιρομετρηση που εδειξε αποφρακτικου τυπου πνευμονοπαθεια ηταν αναξιοπιστη λογω κακης συνεργασιας (α.α 62). Τα αερια αιματος εδειξαν υποξαιμια σε 4, δηλωτικη διαταραχης διαχυσης.



ΠΙΝ Χ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGREN

Ιστορικό συν. Sjögren	Ιστορικό	Φυσική	Ακτινογρ.	Σπυρομετρηση	Αερία	Συμμετοχή		
α/α	Φυλο	Διαρ- Ηλικία Οργανα (ετη)	Οργανα αναπνευστικού	εξεταση (ΔΙ=παθολο- για διαμε- σου ιστου)	θωρακα FVC FEV ₁ FEF ₂₅₋₇₅ (%προβλεπομενου) **	αιματος pO ₂ ***	αναπνευστικού	
34	θ	71	4 Ξ,Ξ,Ρ	+πνευμ.οιδημα -	-	64 93 212(Π)	-78 ⁷⁴	+
58	θ	69	16 Ξ,Ξ,Οισ.+βηχας ΣΑ tb	+τριζοντες +ΔΙ	-	81 80 57(μ)	+64 ⁷⁵	+
59	θ	55	4 Ξ,Ξ,θ, ΣΑ	+βηχας -	+ΔΙ	93 100 94	+71 ⁸²	Bx (+)
62	θ	50	2/12 Ξ,Ξ,ΣΑ, Α	-	+τριζοντες +ΔΙ	90 75 54(Μ)	-88 ⁹³	92 Bx (+)
67	θ	65		+βηχας δυσπνοια -	-	54 66 83(Π)	+63 ⁷⁹	+
80	θ	63	14 Ξ,Ξ,Α	-	+ΔΙ	76 74 55(Π)	+68 ⁸⁰	+
99	θ	30	7 Ξ,Ξ,ΣΑ	+βηχας δυσπνοια	+	107 112 123	-82 ⁹⁰	97
116	θ	58	10 Ξ,Ξ	+βηχας	+	81 86 79	-100 ⁸⁰	+

* Οργανα: Ξ=ξηροστομία
Ξ=ξηροφθαλμία
ΣΑ=σιελογονοι αδενες
Ρ=Raynaud
Οισ=οισοφαγος
Α=αρθρωσεις

** Π=περιορισμος
Μ=αποφραξη μεγαλων αεραγωνων
μ=αποφραξη μικρων αεραγωνων

*** προβλεπομενο
σε ηρεμια μετα κοπωση
Bx =βιοψια πνευμονα
+ =παθολογικη
- =φυσιολογικη



ΠΙΝ ΧΙ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΜΕ ΜΙΚΤΗ ΚΟΛΛΑΓΟΝΙΚΗ

α/α	Φυλο	Ηλικια	Διαρ- κεια (ετη)	Ιστορικο * Οργανα (Κ=καπνιστης)	Ιστορικο αναπνευστικου (Κ=καπνιστης)	Φυσικη εξεταση	Ακτινογρ. θωρακα (ΔΙ=παθολο- για διαμε- σου ιστου)	Σπιρομετρηση FVC FEV ₁ FEF ₂₅₋₇₅ (Xπροβλεπομενου) **	Αερια αιματος pO ₂ ***	Συμμετοχη αναπνευστικου
17	θ	65	2	P, A, M, Δ	+βηχας (Κ)	-	+ΔΙ	65 60 42(Π)	-86 ⁷² Bx (+)	+
24	θ	61	5	P, Δ, A	+βηχας	-	+ΔΙ	113 122 100	-92 ⁷⁸ 101 Bx (-)	+
33	θ	40	7	P, Δ, A	-	-	-	116 115 107	-83 ⁸⁷ 84	-
56	θ	51	10	Δ, P, A	+βηχας πνευμον. 17 ετων	-	+ΔΙ	65 63 26(Π)	-80 ⁸²	+
77	θ	57	30	P, θ, N Δ, Οισ, λεμφ.	-	-	+μεγαλη καρδια	45 60 69(Π)	-92 ⁸⁰	+

*Οργανα: P= Ραγnaud
A=αρθρωσεις
M=μυς
Δ=δερμα
θ=θωρακας
N=νεφροι
Οισ=οισοφαγος
λεμφ=λεμφαδενες

** Π=περιορισμος
M=αποφραξη μεγαλων αεραγωγων

*** προβλεπομενο
σε ηρεμια μετα κοπωση

Bx = βιοψια πνευμονα
+ = παθολογικη
- = φυσιολογικη



Διαβρογχική βιοψία πνευμονα έγινε σε 2 και ήταν και στις δυο θετική. Στη μια (α.α 59) έδειξε "λεμφοκυτταρική διήθηση του διαμεσού ιστού" και στην άλλη (α.α 62) "παραβρογχική χρόνια φλεγμονή". Η βρογχοσκοπηση έδειξε και στις δυο εντυπωσιακά ξερό βλεννογόνο.

ε) Μικτή κολλαγονική νόσος (Πιν. XI)

Από τις 5 γυναίκες που έγινε διαγνωση μικτής κολλαγονικής νόσου, 3 παραπονιόντουσαν για βήχα αλλά η φυσική εξέταση ήταν αρνητική ενώ η ακτινογραφία θώρακα έδειξε και στις 3 παθολογία διαμεσού ιστού. Η σπυρομετρηση ήταν φυσιολογική σε όλες. Διαβρογχική βιοψία πνευμονα έγινε σε 2 αρρώστες με βήχα και θετική ακτινογραφία θώρακα. Η μια είχε περιοριστικού τύπου σπυρομετρηση και η βιοψία έδειξε "ικανού βαθμού διαμεση πνευμονική ίνωση" (α.α 17) ενώ η άλλη είχε φυσιολογική σπυρομετρηση και βιοψία χωρίς παθολογικά ευρήματα (α.α 24).

Συνολικά 4/5 είχαν κάποια ένδειξη παθολογίας του αναπνευστικού (80%).



Γ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όλο και συχνότερα γίνεται λόγος τα τελευταία χρόνια για προσβολή του αναπνευστικού συστήματος στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (ARN). Έτσι, ενώ οι Huang και Lyons³⁷ το 1966 αναφέρουν ότι "εκτός από το σκληροδερμα, πλήρεις μελέτες δεν έχουν γίνει σε αξιολογικό αριθμό αρρωστών με ARN" το 1982 στο συνέδριο της Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας έγιναν πέντε ανακοινώσεις σχετικές με το θέμα^{51,88,89,90,91}. Η ολο και πιο συχνή αυτή αναφορά μπορεί να οφείλεται σε πιο ευαίσθητες λειτουργικές μεθόδους που αποκάλυπτουν υποκλινική παθολογία, μπορεί να οφείλεται σε αύξηση του μέσου όρου ζωής των αρρωστών αυτών, μπορεί όμως και να οφείλεται σε συχνότερη αναγνώριση της προσβολής που είναι συνήθως ήπια, καθώς και σε αναγνώριση προσβολής ολοκληρού του αναπνευστικού και όχι μόνο του πνεύμονα και του υπεζωκότα⁹². Θα πρέπει όμως να επισημανουμε ότι, από τις εργασίες που ασχολούνται με το θέμα άλλες είναι μόνο εργαστηριακές, άλλες αναφέρονται σε ένα ARN και άλλες σε μια μόνο εκδήλωση προσβολής του αναπνευστικού. Καμία δεν αναφέρεται στη συμμετοχή ολοκληρού του αναπνευστικού από τη τραχεία ως το διαφράγμα, σε ομάδα αρρωστών με όλα τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα. Έτσι δεν μπορεί να γίνει σύγκριση των γενικών αποτελεσμάτων της εργασίας αυτής με άλλες. Σε μια από τις εργασίες αυτές παντως⁹³ υπάρχει το συμπέρασμα που συμφωνεί με ένα από τα δικά μας, ότι: "προσεκτικό ιστορικό, αξιολόγηση των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, φυσική εξέταση και ακτινογραφία θώρακα πρέπει να γίνονται στην αρχή της αξιολόγησης όλων των αρρωστών με ARN". Είναι η μόνη εργασία όπου δίνεται έμφαση στην εκτίμηση με κλινικά και απλά εργαστηριακά μέσα.

Πόσο συχνή είναι λοιπόν η συμμετοχή του αναπνευστικού στα ARN; Τι μορφές παίρνει σε κάθε νόσημα σε Έλληνες αρρωστούς; Πώς α-



νιχνευεται; Τι σημασια εχει για τη διαγνωση, προγνωση και θεραπεια του APN; Αυτα ειναι τα ερωτηματα στα οποια επιχειρηθηκε να δοθει απαντηση. Το ειδος του πληθουςμου στον οποιο εγινε η μελετη βοηθησε πολυ. Ηταν κυριως γυναικες, μεσης ηλικιας, μη καπνιστριες, απο χωρια ή μικρες πολεις χωρις ατμοσφαιρική ρυπανση. Δεν υπηρχε κανενας εργατης ορυχειου ή βαριας βιομηχανιας. Πολυ λιγοι ειχαν ιστορικό σημαντικων λοιμωξεων του αναπνευστικου σε μικρη ηλικια και επισης πολυ λιγοι ειχαν ακτινολογική ενδειξη παλιας φυματιωσης. Δηλαδη, η μεγαλη πλειοψηφια των αρρωστων ηταν ελευθεροι απο τους παραγοντες που ενοχοποιουνται για αναπνευστικα νοσηματα. Αποδειξη βεβαια για αιτιολογική συνδεση APN και πνευμονικης προσβολης δεν υπαρχει, ουτε ειναι δυνατο να υπαρξει, αφου, εκτος απο σπανιες εξαιρεσεις, η προσβολη αυτη ειναι μη ειδικη¹³.

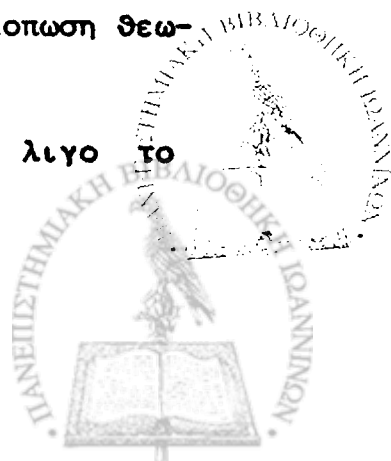
Η συχνοτητα προσβολης του αναπνευστικου ηταν 73%. Η συχνοτητα αυτη βρεθηκε με χρηση απλων μεθοδων οπως η κλινική εξεταση, η ακτινογραφια θωρακα, η σπιρομετρηση και η αναλυση αεριων αιματος. Οι εξειδικευμενες εξετασεις που χρησημοποιηθηκαν οποτε χρειαστηκε για ιστολογική διαγνωση δηλ. η βιοψια υπεζωκοτα και η διαβρογχινη βιοψια πνευμονα με ευκαμπτο βρογχοσκοπιο πρεπει κι αυτες να ειναι εξετασεις καθημερινης ιατρικης πραξης σ'ενα σύγχρονο πνευμονολογικό κεντρο.

Ενδιαφερον παρουσιαζει τοσο η συχνη ανιχνευση προσβολης του αναπνευστικου με μονο κλινικά ή κλινικοακτινολογικά μεσα (53% και 64% αντιστοιχα σε συνολική συχνοτητα 73%). Αυτο ερχεται σε αντιθεση με τις περισσοτερες εργασιες οπου αναφερεται πολυ συχνα οτι η λειτουργική εξεταση ανεβαζει σημαντικά το ποσοστο ανιχνευσης^{22, 23, 37, 55, 93}. Χαρακτηριστικά στην προσφατη ανασκοπηση του J.P.Lynch⁹³, ενω υπολογιζεται οτι μονο 15-30% των αρρωστων με σκληροδερμα



εχουν δυσπνοια ή βηχα, θεωρειται οτι οι αναπνευστικες δοκιμασιες ειναι σχεδον παντοτε επηρεασμενες, με πιο πρωιμη και πιο ευαισθητη την DLCO. Αυτο μπορει να σημαινει, ειτε οτι εγινε ανιχνευση αβληχρων κλινικοακτινολογικων εκδηλωσεων που δεν ειχαν λειτουργικη αντιστοιχια, ειτε οτι δεν εγινε εξαντλητικη λειτουργικη αξιολογηση. Και οι δυο υποθεσεις μπορει να ειναι σωστες. Απο τη μια μερια υπαρχουν κλινικες εκδηλωσεις παθολογιας του αναπνευστικου που δεν εχουν αντιστοιχες λειτουργικες εκδηλωσεις. Ετσι π.χ δεν εχουν παθολογικη σπιρομετρηση αρρωστοι με σ.Sjögren και ξηροτητα του βλενογονου των μεγαλων βρογχων που ομως προκαλει εξουθενωτικο ξηροβηχα. Δεν εχει επισης παθολογικη σπιρομετρηση ο αρρωστος με μονο εικονα παχυπλευριτιδας απο παλια ρευματοειδη πλευριτιδα, ουτε ο αρρωστος που εχει περασει πλευριτιδα ή πνευμονιτιδα ΣΕΛ πριν πολλα χρονια. Ετσι, ενω η λειτουργικη εξεταση δεν αποτελει παρα ενα στιγμιότυπο στη πορεια ενος APN, η κλινικοακτινολογικη αξιολογηση μπορει περισσοτερες φορες να δωσει στοιχεια απο το παρελθον, ή στοιχεια που δεν εχουν λειτουργικη αντιστοιχια. Απο την αλλη μερια η λειτουργικη αξιολογηση, οταν γινει με εξαντληση ολων των μεσων ερευνας μπορει να αποκαλυψει π.χ υποκλινικη παθολογια του διαμεσου ιστου. Η αδυναμια αμεσης μετρησης συντελεστη διαχυσης και ολικης χωρητικοτητας με πληθυσμογραφο μπορει να σημαινει οτι αναμεσα στους αρρωστους με "φυσιολογικη" λειτουργικη εξεταση υπηρχαν και ορισμενοι με υποκλινικη παθολογια. Αυτο βεβαια μπορει να ανεβαζε το ποσοστο συμμετοχης ψηλοτερα απο 73%. Παντως πρεπει να παρατηρησουμε οτι ο εμμεσος τροπος που χρησιμοποιηθηκε για εκτιμηση του συντελεστη διαχυσης δηλ. αναλυση αεριων αιματος πριν και μετα κοπωση θεωρειται πολυ ευαισθητος^{4,14}.

Στην εργασια αυτη η λειτουργικη αξιολογηση ανεβαζει λιγο το



ποσοστο προσβολης του αναπνευστικου απο 64% σε 73%. Ηταν στη μεγαλη πλειοψηφια των αρρωστων δηλωτικη περιορισμου (σε 22 αρρωστους) και οχι αποφραξης μεγαλων αεραγωγων (3 αρρωστοι) ή μικτης πνευμονοπαθειας (3 αρρωστοι). Υπηρξαν τελος και 7 αρρωστοι, ολοι μη καπνιστες, με ενδειξη παθολογιας των μικρων αεραγωγων, 4 ειχαν ΡΑ. Αυτο ταιριαζει με προσφατες παρατηρησεις^{4,14} οτι οι ιστολογικες βλαβες στα νοσηματα του διαμεσου ιστου δεν περιοριζονται απο "διαμεσο ιστο" αλλα επεκτεινονται στα επιθηλιακα και ενδοθηλιακα κυτταρα κι ακομα στους μικρους αεραγωγους, αρτηριδια και φλεβιδια. Δηλαδη οι 7 αυτες σπιρομετρησεις ειναι μαλλον ενδεικτικες παθολογιας του διαμεσου ιστου και οχι αρχικου σταδιου αποφρακτικης πνευμονοπαθειας.

Στις περισσοτερες φυσιολογικες σπιρομετρησεις η FEV_1 ηταν (σαν ποσοστο της φυσιολογικης τιμης) μεγαλυτερη απο την FVC (παλι σαν ποσοστο της φυσιολογικης τιμης) και η διαφορα αυτη βρεθηκε στατιστικα σημαντικη (πιν. V). Υπηρξαν μαλιστα περιπτωσεις που η διαφορα ηταν μεγαλυτερη απο 15% και σε 4 περιπτωσεις εφτανε τα 20-30% (πιν. V) (εικ. 8). Αντιθετα, τις σπανιες φορες που η FVC ηταν σχετικα μεγαλυτερη, η διαφορα ηταν πολυ μικρη (1-8%). Το ευρημα αυτο δεν μπορει να θεωρηθει παθολογικο, αφου FVC και FEV_1 ηταν μεσα σε φυσιολογικα πλαισια. Παθολογικο και μαλιστα τυπικο περιοριστικης πνευμονοπαθειας, θεωρειται να εχουμε αυξημενη σχεση FEV_1/FVC αλλα με μειωμενη FVC. Αυτο ομως δεν ισχυει στις περιπτωσεις που εξεταζουμε, αφου η FVC ηταν παντα φυσιολογικη. Ομως, 10 απο τους 37 αυτους αρρωστους ειχαν καποια αντικειμενικη ενδειξη διαχυτης διαμεσης ινωσης και αλλοι 5 ειχαν δυσπνοια ή δυσπνοια και βηχα που επισης αποτελουν ενδειξη παθολογιας του διαμεσου ιστου. Μπορουμε το ευρημα αυτο της σχετικα μεγαλης FEV_1 να το αποδωσουμε σε αυξημενη ελαστικοτητα του πνευμονικου παρεγχυματος λογω αρχομενης διαταρα-



χης-του διαμεσού ιστού; Είναι γνωστό ότι έργο που παραγεται για την υπερνίκηση των ελαστικών δυναμειών του πνευμονα κατά την εισπνοη αποδιδεται κατά την εκπνοη^{94,95}. Είναι επίσης γνωστό απο προσφατη πειραματικη εργασία⁹⁶ σε πνευμονες που ειχαν υποστει λ-νωση με βλεομυκινη, ότι οι πνευμονες αυτοι εχουν αυξημενη " συσταλτοτητα". Αυτό αποδοθηκε σε αυξηση των συσταλτων κυτταρων του διαμεσού ιστού (βλεπε εισαγωγή). Η αυξημενη αυτη συσταλτοτητα διευκολυνει την εκπνευστικη ροη κι ετσι μπορεί θεωρητικα να αυξησει τη σχεση FEV₁/FVC. Η διηθηση του διαμεσού ιστού θα προκαλεσει βεβαια και ελαττωση της FVC, αλλα ισως αυτο να ακολουθει. Μπορει δηλαδη η αυξημενη σχεση FEV₁/FVC να είναι μια πρωτη ενδειξη προσβολης του διαμεσού ιστού. Η υποθεση αυτη είναι πρωτοτυπη αν και προκυπτει λογικα απο δυο γνωστες παρατηρησεις: ι) ότι η FEV₁/FVC είναι αυξημενη σε διαταραχες του διαμεσού πνευμονικου ιστού που προκαλουν περιορισμο και ιι) ότι η FEV₁/FVC είναι μεγαλυτερη απο την προβλεπομενη στις περισσοτερες εργασίες που αναφερονται σε νοσηματα του διαμεσού ιστού, είτε η FVC είναι μειωμενη, είτε είναι φυσιολογικη (π.χ σε εργασία των Line και συν⁸³ είναι 83%). Η υποθεση αυτη μπορεί να επαληθευτει: ι) με καμπυλες ογκου/πριεσης και ιι) με παρακολουθηση των αναφερομενων αρρωστων για επισημη εκδηλωσι παθολογιας του διαμεσού ιστού. Πρεπει να ισχυει για καθε μορφη παθολογιας του διαμεσού ιστού και όχι μονο για τα APN.

Αναλυτικα για καθε APN μπορούν να γινουν οι παρακατω παρατηρησεις:

- 1) Στη ρευματοειδη αρθριτιδα (RA) η προσβολη του αναπνευστικου εκφραζεται με υπεζωκοτικη συλλογη, παθολογια του διαμεσού ιστού και ρευματικα οξιδια¹³. Στην εργασία αυτη 3/17 αρρωστοι ειχαν υπεζωκοτικη συλλογη ή παχυπλευριτιδα και 5 ενδειξη παθολογιας στο



διαμεσο ιστο. Η λειτουργική εξέταση έδειξε συχνότερα περιορισμό (σε 5) ενώ ειδικά στη ΡΑ υπήρχε και ένας μεγάλος σχετικά αριθμός αρρωστών με προσβολή των μικρών αεραγωγών. Κανένας από τους αρρωστούς αυτούς δεν θεραπευόταν με πενικιλλαμίνη που έχει πρόσφατα ενοχοποιηθεί για "αποφρακτική βρογχίτιδα"⁹⁷. Δηλαδή η αποφραξη μικρών αεραγωγών ήταν αποτέλεσμα της ΡΑ και όχι της θεραπείας. Στο σύμπερασμα αυτό καταλήγουν και άλλοι ερευνητές³⁴. Αυτό σημαίνει ότι η αποφραξη μικρών αεραγωγών πρέπει να προστεθεί στο κατάλογο των εκδηλώσεων προσβολής του αναπνευστικού από ρευματοειδή αρθρίτιδα, εφόσον επαληθευτεί σε μεγαλύτερο αριθμό αρρωστών.

- 2) Οι συνηθισμένες εκδηλώσεις από το αναπνευστικό στο ΣΕΛ είναι πλευριτίδα, πνευμονιτίδα και σπανιότερα παθολογία διαμεσού ιστού, ουραιμικό πνευμονικό οίδημα, ατελεκτασίες και δυσλειτουργία του διαφραγματος¹³. Από 23 αρρωστούς 8 είχαν ιστορικό πλευριτίδας, 2 πλευριτίδας και πνευμονίας, 5 είχαν ένδειξη παθολογίας του διαμεσού ιστού και 1 δυσλειτουργίας του διαφραγματος. Χαρακτηριστική είναι η διαφορά στη κλινική εμφάνιση υπεζωκοτικής συλλογής ανάμεσα στη ΡΑ και στο ΣΕΛ. Βλέπουμε ότι στη ΡΑ μόνο ένας αρρώστος είχε ιστορικό πλευριτίδας, αλλά η ακτινογραφία αποκάλυψε παχυπλευριτίδα σε 4. Αντιθέτα 8 αρρώστοι με ΣΕΛ είχαν ιστορικό πλευριτίδας, αλλά η ακτινογραφία ήταν θετική μόνο σε 4. Η πλευριτίδα του ΣΕΛ είναι πολύ πιο εκδηλή κλινικά. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι η εμφάνιση πνευμονιτίδας σε μια αρρώστη και υπεζωκοτικής συλλογής με θετικά κυττάρων λυκού σε έναν άλλο, οδήγησαν τη σκεψη προς τη διαγνωση ΣΕΛ.
- 3) Το σκληροδερμα είναι το ΑΡΝ που κλασικά προσβάλλει το διαμεσο πνευμονικό ιστό σε ποσοστό που με βιοψικό υλικό φτάνει το 100%¹³. Επίσης σπανιότερα εκδηλώνεται με πνευμονική υπέρταση, πνευ-

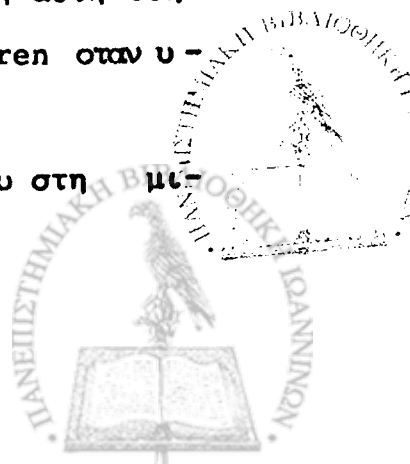


μονια απο εισροφηση και βρογχιολιοκυψελιδικο καρκινωμα⁴ σα συ-
νεπεια της εντονης ινωσης⁴⁵. Στην εργασια αυτη 13/17 αρρωστοι
ειχαν ενδειξη παθολογιας του διαμεσου πνευμονικου ιστου ιδιαι-
τερα εμφανη κλινικα. Αυτο ειναι συμφωνο με οτι ειναι κλασικα
γνωστο. Αυτο που δεν ειναι συμφωνο ειναι το συμπερασμα που βγαί-
νει απο τις δυο διαβρογχιικες βιοψιες που εγιναν και εδειξαν ι-
νωση, που ομως συνοδευοταν απο λεμφοκυτταρικη διηθηση. Η λεμφο-
κυτταρικη αυτη διηθηση μπορει να σημαινει ενεργη κυψελιτιδα. Αν
ειναι ετσι, μπορει κανεις να σκεφτει δυνατοτητα θεραπειας σε
ενα νοσημα οπου ειναι γνωστο οτι καμια θεραπεια δεν εχει απο-
τελεσμα.

- 4) Οι εκδηλωσεις του σ. Sjögren απο το αναπνευστικο ειναι υπεζωκο-
τικη συλλογη, παθολογια του διαμεσου ιστου και δυο εκδηλωσεις
που θεωρουν ορισμενοι οτι το ξεχωριζουν απο τα αλλα APN, δηλα-
δη μεγαλη ξηροτητα του τραχειοβρογχιικου δεντρου και λεμφοκυτ-
ταρικη παρεγχυματικη διηθηση¹³. Η συχνοτητα των εκδηλωσεων αυ-
των ειναι αγνωστη αλλα πρεπει να ειναι ανωτερη απο το 9% μιας
παλιότερης σειρας απο τη Mayo Clinic⁹⁸.

Απο τις 8 αρρωστες 5 εδιναν στοιχεια προσβολης του τραχειοβρογ-
χιικου δεντρου με βασανιστικο ξερο βηχα, ενω 4 ειχαν ενδειξη προ-
σβολης του διαμεσου ιστου. Ο ξερος βηχας φαινεται οτι ειναι μια
απο τις συνηθισμενες εκδηλωσεις του σ. Sjögren, πολυ πιο συχνη
απο οτι ειχε ως τωρα εκτιμηθει. Οι διαβρογχιικες βιοψιες που ε-
γιναν, οι πρωτες που γινονται σε σ. Sjögren^{98,99}, εδειξαν λεμφο-
κυτταρικη διηθηση στη μια και τραχειοβρογχιικη φλεγμονη στην αλ-
λη, με ξερο βλεννογονο και στις δυο. Η λεμφοκυτταρικη αυτη διη-
θηση δε μπορει ομως να θεωρηθει ειδικη για το σ. Sjögren οταν υ-
πηρχε και στις δυο βιοψιες αρρωστων με σκληροδερμα.

- 5) Αγνωστη ειναι η συχνοτητα προσβολης του αναπνευστικου στη με-



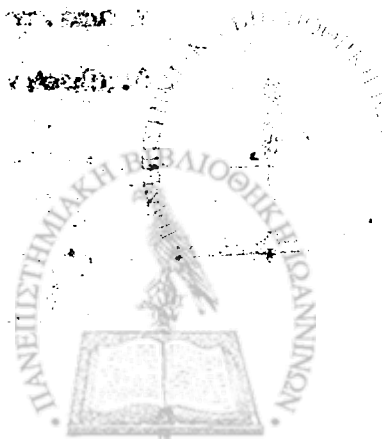
κτη κολλαγονικη. Απο τους 5 αρρωστους, οι 4 ειχαν ενδειξη παθολογιας του διαμεσου ιστου. Οι δυο διαβρογχικες βιοψιες που εγιναν ειναι και εδω οι πρωτες στη διεθνη βιβλιογραφια στην οποια παντως εικαζεται οτι και στη μικτη κολλαγονικη θα υπαρχει διαχυτη διαμεση ινωση¹⁴.

Η προσβολη του αναπνευστικου ηταν λοιπον πολυ συχνη και πηρε σε καθε αρρωστο μια απο τις γνωστες μορφες προσβολης. Η ανιχνευση της στηριχτηκε τοσο στην κλινικοακτινολογικη οσο και στη λειτουργικη αξιολογηση. Ποσο σημαντικη ομως ηταν για τη διαγνωση του APN, τη προγνωση και τη θεραπεια;

Η διαγνωση του APN δεν θα μπει απο τη προσβολη του αναπνευστικου παρα σε ελαχιστες περιπτωσεις. Τετοια παραδειγματα ηταν ενας αρρωστος με υπεζωκοτικη συλλογη με πολυ χαμηλο σακχαρο και θετικο ρευματοειδη παραγοντα, ενας με κυτταρα λυκου στο πλευριτικο υγρο και μια με πνευμονιτιδα που χρειαστηκε κορτικοειδη για να θεραπευτει. Στους αρρωστους αυτους οδηγηθηκε η διαγνωστικη σκεψη στη ΡΑ και ΣΕΑ αντιστοιχα. Το ιδιο ισως ισχυει και για 4 αρρωστους με ΣΕΑ που ειχαν, σαν μια απο τις πρωτες εκδηλωσεις ΣΕΑ, πλευριτιδα. Αυτες ομως ειναι εξαιρεσεις. Η αμβληχηρη εικονα της παθολογιας του διαμεσου ιστου σ'ολα τα APN, η της πλευριτιδας της ΡΑ, ακομα και ο βασανιστικος βηχας στο σ.Sjögren ακολουθουν συνηθως και σε χρονο και σε ενοχληση τα αλλα συμπτωματα των APN ωστε οι αρρωστοι να τα εχουν ελαχιστα συνειδητοποιησει. Οι εξαιρεσεις ειναι ομως σημαντικες. Ετσι ειναι πολυ σημαντικό θεραπευτικα να ξερουμε αν η παθολογια του διαμεσου ιστου ειναι ενεργη κυψελιδιτιδα η τελικο σταδιο ινωσης. Θα ειναι δε ακομα πιο σημαντικό αν και το σκληροδερμα χαρακτηριζεται απο κυψελιδιτιδα αρχικα. Κι εδω τονιζεται η ιδιατερη αξια της διαβρογχικης βιοψιας πνευμονα με ευκαμπτο βρογχοσκο-



πιο. Επίσης μας ενδιαφέρει αν ένα σ.Sjögren έχει πνευμονική συμμετοχή ή αν μια RA πλευριτίδα, γιατί έτσι γίνεται πολυσυστηματική. Μας ενδιαφέρει τέλος να ξέρουμε ότι η διαμεση ινώση του σκληροδερματός μπορεί να μεταπέσει σε βρογχιολιοκυψελιδικό καρκίνωμα και η λεμφοκυτταρική διήθηση του σ.Sjögren σε λεμφωμα. Υπάρχουν δηλαδή περιοχές που η συγκεκριμένη μορφή που παίρνει η πνευμονική συμμετοχή θα υπαγορεύσει τη διαγνώση, τη πρόγνωση και τη θεραπεία.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα πρωτοτυπα συμπερασματα της εργασιας αυτης ειναι τα παρακατω:

1. Η προσβολη του αναπνευστικου συστηματος σε αρρωστους με αυτοα-νοσα ρευματικα νοσηματα ειναι πολυ συχνη και αφορα ολοκληρο το αναπνευστικο απο τη τραχεια ως το διαφραγμα. Η προσβολη αυτη ειναι συνηθως εκδηλη κλινικα αλλα οι κλινικες εκδηλωσεις ειναι αμβληχρες και σπανια απασχολουν τον αρρωστο. Γι'αυτο σε καθε αρρωστο με APN πρεπει να γινεται πληρης κλινικη, ακτινολογικη και λειτουργικη εξεταση του αναπνευστικου. Οι Ελληνες αρρωστοι δεν εμφανιζουν ειδικες μορφες προσβολης.
2. Λειτουργικα εχουμε πιο συχνα περιοριστικη πνευμονοπαθεια με διαταραχες διαχυσης. Επισης συχνη ειναι η προσβολη των μικρων αεραγωγων ιδιαιτερα στη ρευματοειδη αρθριτιδα. Η πιο πρωιμη λειτουργικη εκδηλωση ειναι η αυξημενη σχεση FEV₁/FVC με φυσιολογικη FVC.
3. Κλινικοακτινολογικη και λειτουργικη αξιολογηση αλληλοσυμπληρωνονται αφου υπαρχουν κλινικες εκδηλωσεις χωρις λειτουργικη αντιστοιχια και αντιστροφα.
4. Η διαβρογχινη βιοψια πνευμονα ειναι μια ακινδυνη και ιδιαιτερα αποτελεσματικη μεθοδος για την ανιχνευση και το χαρακτηρισμο της παθολογιας του διαμεσου ιστου στα APN. Με διαβρογχινη βιοψια διαπιστωθηκε οτι το πνευμονικο παρεγχυμα στο σκληροδερμα δεν εμφανιζει παντοτε μονο ικωση αλλα μπορει, σε αρχικα σταδια, να συνυπαρχει κυψελιτιδα. Για πρωτη φορα στη διεθνη βιβλιογραφια περιγραφονται ιστολογικες εικονες παθολογιας του διαμεσου ιστου με διαβρογχινη βιοψια σε συνδρομο Sjögren και μικτη κολλαγονικη.



Π ε ρ ι λ η ψ η

Η προσβολή του αναπνευστικού συστήματος σε 90 αρρώστους με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα εξετάστηκε κλινικά, ακτινολογικά, λειτουργικά και, όπου κρίθηκε αναγκαίο, ιστολογικά. 66 αρρώστοι (73%) είχαν ενδείξεις προσβολής (68% των 37 αρρώστων με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 70% των 23 αρρώστων με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, 77% των 17 αρρώστων με σκληροδερμα, 100% των 8 αρρώστων με σύνδρομο Sjögren και 80% των 5 αρρώστων με μικτή κολλαγονική). Δηλαδή οι πνευμονες ήταν μετά τις αρθρώσεις, το όργανο που προσβαλόταν συχνότερα.

Η προσβολή αυτή ήταν πολύ συχνά κλινικά (48/66) ή κλινικοακτινολογικά (58/66) εκδηλη, αλλά με πολύ αμβληχρές εκδηλώσεις. Η λειτουργική και ιστολογική εξέταση βοήθησε έτσι περισσότερο στο χαρακτηρισμό της παθολογίας παρά στην ανίχνευση. Η πιο συχνή λειτουργική διαταραχή ήταν περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια, ενώ η πιο πρώιμη ήταν η αυξημένη σχέση FEV_1/FVC με φυσιολογική FVC . Η ιστολογική εξέταση πνεύμονα έδειξε σχεδόν παντοτε διαχυτή διαμεση ίνωση με διαφόρου βαθμού κυψελιδίτιδα.



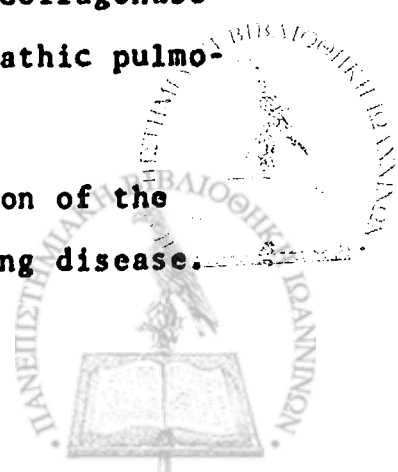
S u m m a r y

90 patients with autoimmune rheumatic diseases (ARD) were examined for possible respiratory involvement. Clinical (history and physical examination) roentgenological (chest roentgenogram) functional (spirometry and arterial blood gases) and in few cases histological criteria were used. 66 patients (73%) had criteria of respiratory involvement (68% of the 37 patients with rheumatoid arthritis, 70% of the 23 patients with systemic lupus erythematosus, 77% of the 17 patients with scleroderma, 100% of the 8 patients with primary Sjögren syndrome and 80% of the 5 patients with mixed collagen tissue disease). The lungs were the organ most commonly involved after the joints. This involvement was very often obvious with only clinical (48/66) or clinical and roentgenological (58/66) means. Functional and histological means were more useful in characterizing the pathology than diagnosing it. The commonest functional abnormality was restrictive pulmonary disease while the earliest was the high FEV₁/FVC ratio with normal FVC. Whenever lung biopsy was performed it showed diffuse interstitial fibrosis with varying degree of active inflammation.



BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hance A.J., Crystal E.G. The Connective Tissue of Lung. Am Rev Respir Dis 1975, 112:657.
2. Weinberger S.E., Crystal R.G. Reaction of the Interstitial Space to Injury. In: Fishman A.P., ed. Pulmonary Diseases and Disorders Vol 1 MacGraw-Hill, 1980:640.
3. Weibel E.R. Design and Structure of the Human Lung. In: Fishman A.P., ed. Pulmonary Diseases and Disorders Vol 1 MacGraw-Hill, 1980: 224.
4. Crystal R.G., Gadek J.E., Ferrans V.J., Fulmer J.D., Line B.R., Hunninghake G.W. Interstitial Lung Disease: Current Concepts of Pathogenesis, Staging and Therapy. Am J Med 1981, 70:542.
5. Hunninghake G.W., Gadek J.E., Kawanami O., Ferrans V.J., Crystal R.G. Inflammatory and Immune Processes in the Human Lung in Health and Disease: Evaluation by Bronchoalveolar Lavage. Am J Pathol 1979, 97:149.
6. Weinberger S.E., Kelman J.A., Elson N.A., et al. Bronchoalveolar Lavage in Interstitial Lung Disease. Ann Intern Med 1978, 89:459.
7. Gadek J.E., Hunninghake G.W., Zimmerman R.L., Crystal R.G. Regulation of the release of alveolar macrophage - derived neutrophil chemotactic factor. Am Rev Resp Dis 1980, 121:723.
8. Hunninghake G.W., Fulmer J.D., Young R.C., Gadek J.E., Crystal R.G. Localization of the Immune Response in Sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1979, 120:49
9. Gadek J.E., Kelman J.A., Fells G., Weinberger S.E., et al. Collagenase in the lower respiratory tract of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 1979, 301:737.
10. Gadek J.E., Hunninghake G.W., Fells G.A., et al. Evaluation of the protease - antiprotease theory of human destructive lung disease.



- Bull Europ Physiopath Resp 1980,16(suppl):27.
11. Kimbel P. Proteolytic lung damage. Chest, 1980, 77 (February suppl.: 22nd Aspen lung conference): 274.
 12. Gadek J.E., Fells G.A., Crystal R.G. Cigarette smoking induces functional antiprotease deficiency in the lower respiratory tract in humans. Science 1979, 206: 1315.
 13. Hunninghake G.W., Fauci A.S. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. Am Rev Respir Dis 1979, 119: 471.
 14. Keogh B.A., Crystal R.G. Chronic interstitial lung disease. In: Simmons D.G., ed. Current pneumonology. Vol 1. Boston: Houghton Mifflin, 1981: 237.
 15. Takatoshi I., Yoshiharu K., Akiko O., et al. Immunopathologic studies of pneumonitis in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1979, 91: 30.
 16. Hunninghake G.W., Gadek J.E., Fales H.M., Crystal R.G. Human alveolar macrophage - derived chemotactic factor for neutrophils. J Clin Invest 1980, 66: 473.
 17. Murray J.F. The normal lung: the basis for diagnosis and treatment of pulmonary disease. W.B. Saunders 1978: 71.
 18. Epler G.R., McCord T.C., Gaensler E.A., et al. Normal chest roentgenograms in diffuse infiltrative lung disease. N Engl J Med 1978, 298: 934.
 19. Carrington C.B., Gaensler E.A. Clinical-pathologic approach to diffuse infiltrative lung disease. In: Thurlbeck W.M., Abell M.R., eds. The lung structure, function and disease. Baltimore: Williams and Wilkins, 1978: 58.
 20. Guenter C.A., Welch M.H. Pulmonary Medicine. J.B. Lippincott Company 1977: 88.



21. Dayman H. The expiratory spirogram. Am Rev Resp Dis 1961,83:842.
22. Fulmer J.D., Von Gal R., Roberts W.C., et al. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Invest 1979,63:665.
23. Keogh B.A., Crystal R.G. Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease: what does it tell us? Chest 1980,78:854.
24. Zavala D.C. Transbronchial biopsy in diffuse lung disease. Chest 1978,75:727.
25. Κωνσταντόπουλος Στ. Βρογχοσκόπηση με ευκαμπτο βρογχοσκόπιο και άλλες διαγνωστικές μεθοδοι στη σύγχρονη πνευμονολογια. Ιατρικα Χρονικα 1981,Δ/1; 65.
26. Ellman P, Ball R.E. "Rheumatoid disease" with joint and pulmonary manifestations. Br Med J 1948,2:816.
27. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. Thorax 1953,8:29.
28. Caplan A., Cowen E.D.H., Gough J. Rheumatoid pneumoconiosis in a laundry worker. Thorax 1958,13:181.
29. Morgan W.K.C. Rheumatoid pneumoconiosis in association with asbestos. Thorax 1964,19:433.
30. Jordan J.W. Pulmonary fibrosis in a worker using aluminum powder. Br J Int Med 1961,18:21.
31. Walker W.C., Wright V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. Medicine 1968,47:501.
32. Frank S.T., Weg J.G., Harkleroad L.E., Fitch R.F. Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. Chest 1973,63:67.
33. Popper M.S., Bogdonof M.L., Hughes R.L. Interstitial rheumatoid



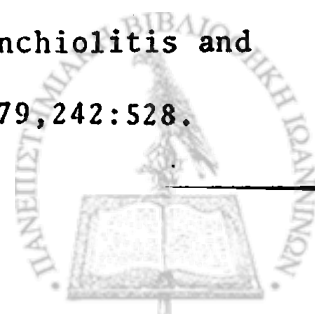
- lung disease: a reassessment and review of the literature. *Chest* 1972,62:243.
34. Collins R.C., Turner R.A., Johnson A.M., Withey N.D., McLean R.L. Obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976,19:623.
35. Osler W. On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Am J Med Scien* 1904,127:1.
36. Alarcon-Segovia D., Alarcon D.G. Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Dis Chest* 1961,39:7.
37. Huang C.T., Lyons H.A. Comparison of pulmonary function in patients with systemic lupus erythematosus, scleroderma and rheumatoid arthritis. *Am Rev Resp Dis* 1966,93:865.
38. Winslow W.A., Ploss L.N., Loitman B. Pleuritis in systemic lupus erythematosus: its importance as an early manifestation in diagnosis. *Ann Intern Med* 1958,49:70.
39. Gibson G.J., Edmonds J.P., Hughes G.R.V. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1977,63:926.
40. D'Angelo W.A., Fries J.F., Masi A.T., Shulman L.E. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969,46:428.
41. Colp C.R., Riker J., Williams M.H. Serial changes in scleroderma and idiopathic interstitial lung disease. *Arch Intern Med* 1973,132:506.
42. Day W. Case of scleroderma with the autopsy and remarks. *Am J Med* 1870,59:350.
43. Sackner M.A., Akgun N., Kimbel P., Lewis D.H. The pathophysiology of scleroderma involving the heart and respiratory system. *Ann Intern Med* 1964,60:611.



44. Opie L.H. The pulmonary manifestations of generalized scleroderma (progressive systemic sclerosis) *Dis Chest* 1955,28:665.
45. Richards R.L., Milne J.A. Cancer of the lung in progressive systemic sclerosis. *Thorax* 1958,13:238.
46. Spain D.M. The association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation and fibrosis of the lung. *Am Rev Tuberc* 1957,76:559.
47. Weaver L., Divertie M.B., Titus J.L. The lung in scleroderma. *Proc Mayo Clin* 1967,42:754.
48. Montgomery R.D., Stirling G.A., Hamer N.A. Bronchiolar carcinoma in progressive systemic sclerosis. *Lancet* 1964,1:586.
49. Siltzbach L.E. Progressive systemic sclerosis with pulmonary involvement. *Dis Chest* 1968,54:1.
50. Adhakari P.K., Bianchi F.A., Boushy S.F., et al. Pulmonary function in scleroderma: its relation to changes in the chest roentgenogram and in the skin in the thorax. *Am Rev Respir Dis* 1962,86:823.
51. Camp A.V., Lane D.J., Mowat A.G. Dermatomyositis with parenchymal lung involvement. *Br Med J* 1972,1:155.
52. Schwazz M.I., Matthay R.A., Sahn S.A., et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Analysis of six cases and review of the literature. *Medicine* 1976,55:89.
53. Metzgar A.L., Bohan A., Goldberg L.S., et al. Polymyositis and dermatomyositis: Combined methotrexate and corticosteroid therapy. *Ann Intern Med* 1974,81:182.
54. Songcharoen S., Raju S.F., Pennebaker J.B. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1980,7:353.
55. Pisko E., Gallup K., Turner R., et al. Cardiopulmonary manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1979,22:518.



56. Shearn M.A. Sjogren's syndrome. *Major Probl Intern Med* 1971,2:1.
57. Newball H.H.,Brahim S.A. Chronic obstructive airway disease in patients with Sjogren's syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1977,115:295.
58. Anderson L.G.,Talaal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1971,9:199.
59. Sharp G.C.,Irvin W.S.,Tan E.M.,et al. Mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1972,52:148.
60. Silver T.M.,Farber S.J.,Bole G.G.,Martel W. Radiological features of mixed connective tissue disease and scleroderma-Systemic lupus erythematosus overlap. *Radiology* 1976,120:269.
61. Sullivan W.D.,Lampton L.M.,Sunderrajan E.V.,et al. Prospective analysis of pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Am Rev Respir Dis* 1982,125:105(A T S annual meeting 1982. Abstract).
62. Kilburn K.H. Pulmonary disease induced by drugs. In:Fishman A.P., ed. *Pulmonary diseases and disorders*. McGraw-Hill 1980:707.
63. Petersen J.,Moller I. Millitary pulmonary infiltrates and penicillamine. *Br J Radiol* 1978,51:915.
64. Gibbons R.B. Complications of chrysotherapy. *Arch Intern Med* 1979,139:343.
65. Sternlied I.,Bennett B.,Schienberg I.H. Penicillamine induced Goodpasture's syndrome in Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1975,82:673.
66. Eastmond C.J. Diffuse alveolitis as complication of penicillamine treatment for rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1976,1:1506.
67. Epler G.R.,Snider G.L.,Gaensler E.A.,et al. Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. *JAMA* 1979,242:528.



68. The Arthritis Foundation. Primer on the Rheumatic Diseases 1973
69. Ropes MW et al. Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1958,9:175.
70. Cohen AS et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull Rheum Dis 1971,21:643
71. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (Scleroderma). Arthritis Rheum 1980,23:581.
72. Moutsopoulos HM, Webber BL, Vlagopoulos TP, Chused TM, Decker JL. Differences in the clinical manifestations of Sicca syndrome in the presence and absence of Rheumatoid arthritis. Am J Med 1979,66:733.
73. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project II. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. Am Rev Respir Dis 1978, 118:7.
74. Comstock GW, Tockman MS, Helsing KJ, Hennesy KM. Standardized respiratory questionnaires: Comparison of the old with the new. Am Rev Respir Dis 1979,119:45.
75. Medical research council committee on the aetiology of chronic bronchitis: Standardized questionnaires on respiratory symptoms. Br Med J 1960,2:1665.
76. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project III. Recommended standardized procedures for pulmonary function tests. Am Rev Respir Dis 1978,118:55.
77. Morris JF, Koski A, Johnson LC. Spirometric standards for healthy non-smoking adults. Am Rev Respir Dis 1971,103:57.
78. Leuallen EC, Fowler WS. Maximal midexpiratory flow. Amer Rev Tuberc 1955,72:783.



79. Guenter CA, Welch MH. Pulmonary Medicine. JB Lippincott Company 1977:92.
80. Cherniack RM. Pulmonary Function Testing. W.B Saunders Company 1977:258.
81. Wasserman K. Physiologic basis of exercise testing. In: Fishman AP ed. Pulmonary Diseases and Disorders. Vol 1. Mac Graw-Hill 1980;337.
82. Fishman AP. Pulmonary Diseases and Disorders. Mac Graw-Hill. 1980:1834.
83. Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA et al. Gallium 67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1981,123:440.
84. Metzger LF, Altose MD, Fishman AP. Evaluation of pulmonary performance. In: Fishman AP ed. Pulmonary Diseases and Disorders Vol 2. Mac Graw-Hill, 1980:1751.
85. Briehl R, Fishman AP. Principles of the Bohr integration procedure and their application to measurement of diffusing capacity of the lung for oxygen. J Appl Physiol 1960,15:337.
86. Fulmer JD, Von Gal ER, Roberts WC et al. Morphologic - physiologic correlates of the severity of fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Invest 1979,63:665.
87. Comroe JIII, Forster RE, Dubois AB, Briscoe WA, Carlsen E. The lung. Clinical physiology and pulmonary function tests. Year book medical publishers INC 1973:147.
88. Jackson MV, Dauber JH and Lynch JL. Corticosteroid therapy in the interstitial lung disease associated with collagen-vascular disorders. Am Rev Respir Dis 1982,125:74(Suppl II).
89. Law D, Jackson L, Fulmer J. Bronchoalveolar lavage cellular analysis in the interstitial diseases. A review of 78 cases. Am Rev Respir Dis 1982,125:105(Suppl. II)



90. Owens G, Fino G, Steen V, Herbert D, Cottrell J, Pennock B, Medsger T, Rodnan G, Rogers R. Pulmonary Function in crest syndrome variant of systemic sclerosis. Am Rev Resp Dis. 1982, 125:119 (Suppl II).
91. Selman M, Chapela R, Taborga E, Paramo J, Banales J, Diaz de Leon L. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): A 4-years follow-up with D-penicillamine.
92. Fishman AP. Pulmonary Diseases and Disorders. Mac Graw-Hill. 1980:909
93. Lynch JP. Pulmonary involvement in collagen vascular disease. J Resp Dis 1982, 3(7):81
94. Guenter CA, Welch MH. Pulmonary Medicine. JB Lippincott Company. 1977:529.
95. Ποντικακης ΑΕ, Τριανταφυλλης Α, Τζαννης Σ, Κωνσταντοπουλος Στ, Παπαρηγοριου Μ. Εργον στιγμιαιον διεξαγομενον επι και υπο των πνευμονων. Θωραξ, 1973, 1(γ):187.
96. Evans JN, Kelley J, Low RB, Kenneth AB. Increased Contractility of Isolated Lung Parenchyma in an Animal Model of Pulmonary Fibrosis Induced by Bleomycin. Am Rev Resp Dis 1982, 125(1):89.
97. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ and Turner-Warwick M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. Q J Med, 1977, 184:427.
98. Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, Harrison EG. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Chest 1976, 70:354.
99. Moutsopoulos HM. Clinical features of primary Sjögren's syndrome p.213. In: Moutsopoulos HM, moderator. Sjogren's syndrome (sicca syndrome): current issues. Ann Intern Med 1980, (part I):212.

