



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Διάμεσα νοσήματα

Ενότητα 3: Νοσήματα του αναπνευστικού

Κυριάκος Καρκούλιας, Επίκουρος Καθηγητής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής

Σκοποί ενότητας

- Ονοματολογία – ορολογία
- Επιδημιολογία
- Ταξινόμηση
- Παθογένεια
- Κλινική εκτίμηση
- Διάγνωση - Διαγνωστική προσέγγιση
- Θεραπεία
- Συμπεράσματα



Ονοματολογία - ορολογία

- Διάχυτες παρεγχυματικές πνευμονοπάθειες = Diffuse parenchymal lung disease (DPLD) = Προσβολή τόσο του διάμεσου ιστού όσο των κυψελίδων και μικρών βρόγχων
- Διάμεσες πνευμονοπάθειες = Interstitial lung disease (ILD) = Προσβολή του διάμεσου ιστού
- Διάχυτες παρεγχυματικές πνευμονοπάθειες \approx Διάμεσες πνευμονοπάθειες
- Ομάδα νοσημάτων > 200 οντότητες, μη λοιμώδους, μη κακοήθους, μη καρδιογενούς αιτιολογίας, γνωστής ή άγνωστης αιτιολογίας
- 15% της πνευμονολογίας



Επιδημιολογία

- Είναι πιο συχνή από ό,τι προηγουμένως πιστευόταν
- Επίπτωση κυμαίνεται από 3 έως 26 ανά 100.000 ετησίως
- Η επικράτηση των προκλινικών και αδιάγνωστων περιπτώσεων στον πληθυσμό είναι 10 φορές μεγαλύτερη από όσο τελικά διαγιγνώσκεται κλινικά
- Μεταξύ αυτών, η ΙΠΙ είναι η πιο συχνή, που αντιπροσωπεύει τουλάχιστον το 30% των περιπτώσεων

Ταξινόμηση

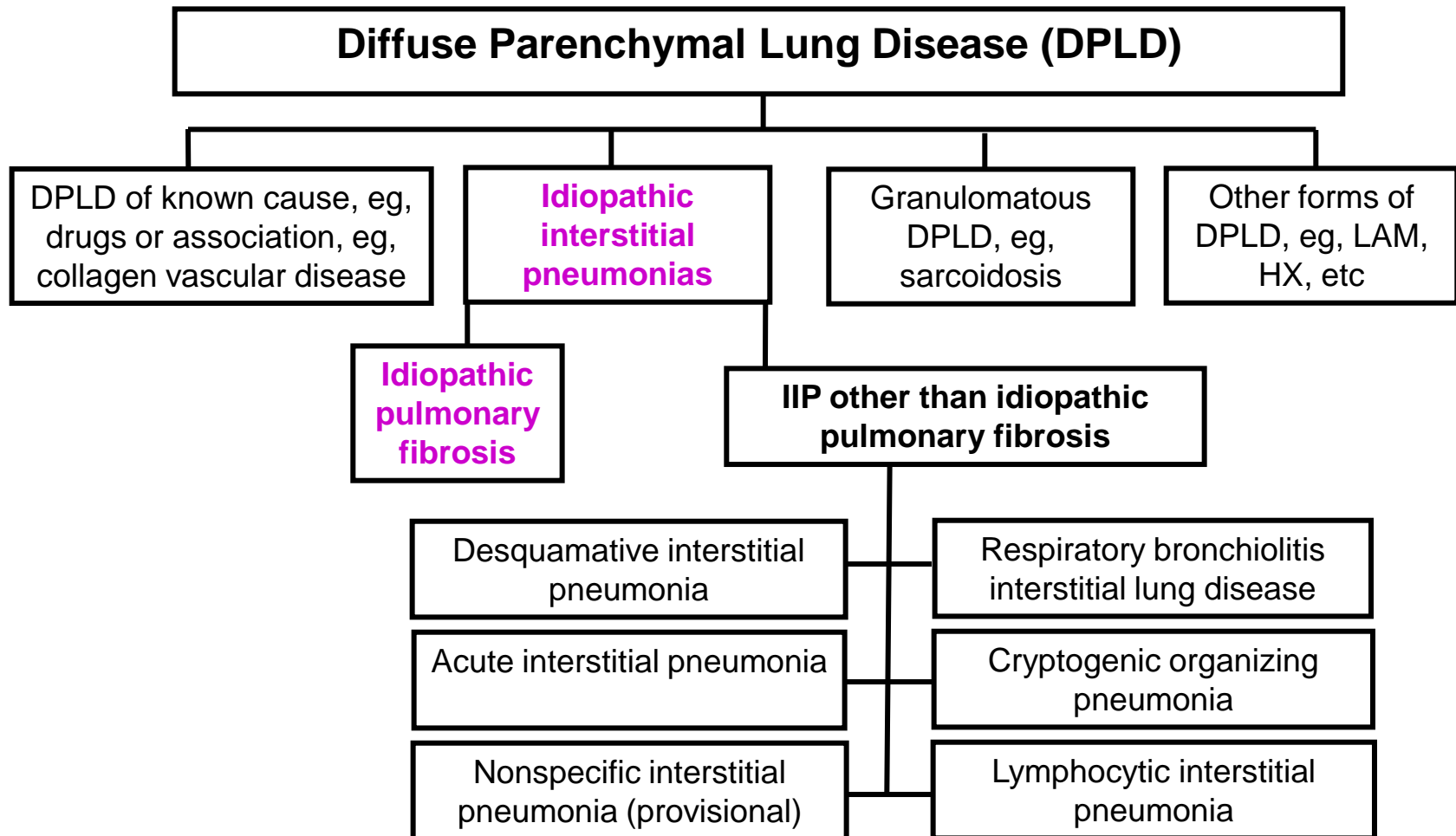
- Έχουν παρόμοια:
 - Αιτιολογικό παράγοντα
 - Κλινικά ευρήματα
 - Απεικονιστικά ευρήματα
 - Παθολογοανατομικά ευρήματα



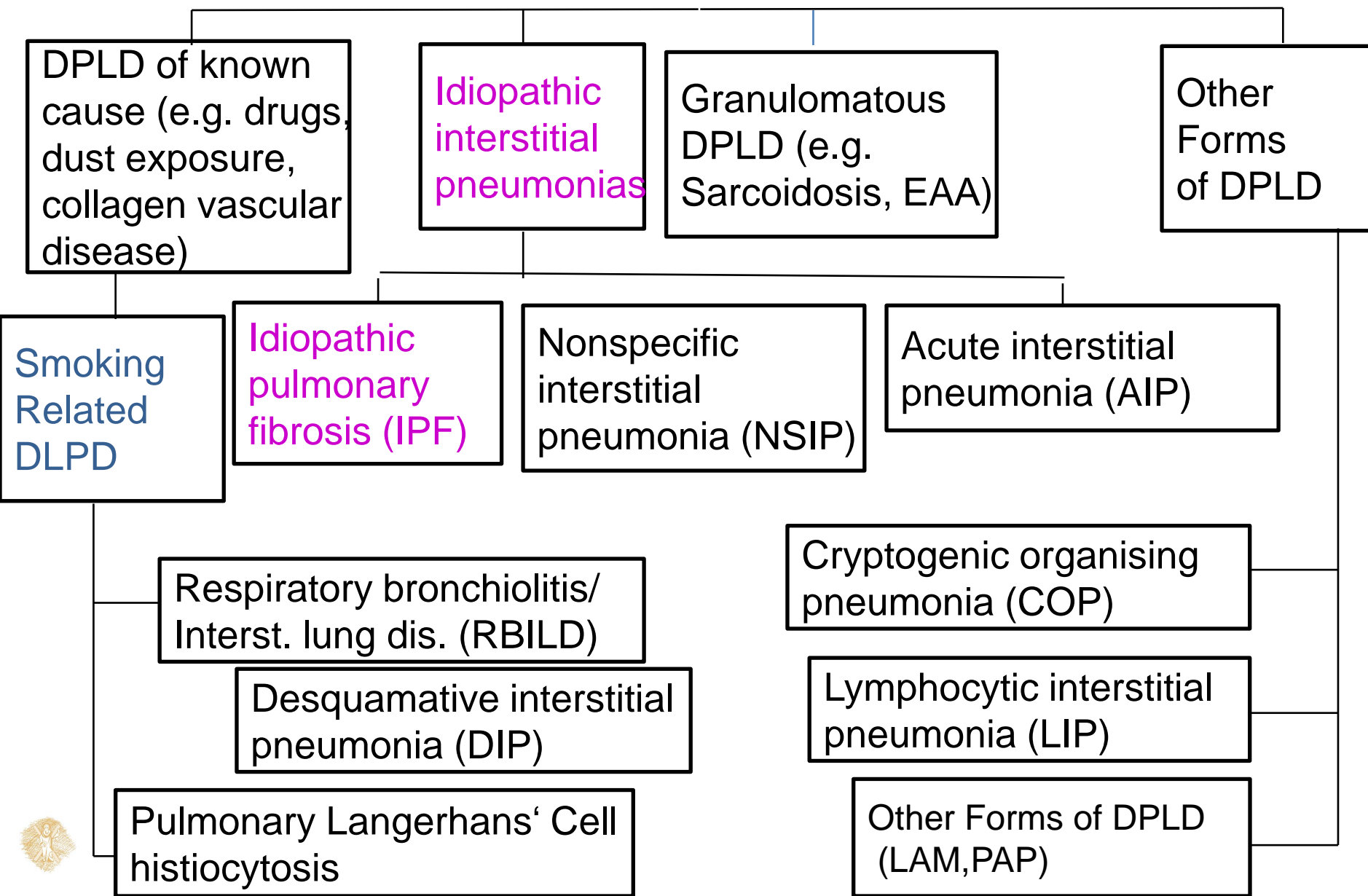
Ταξινόμηση

- Σχετιζόμενα με γνωστή αιτία
- Ιδιοπαθή

Ταξινόμηση 2002



DIFFUSE PARENCHYMAL LUNG DISEASE



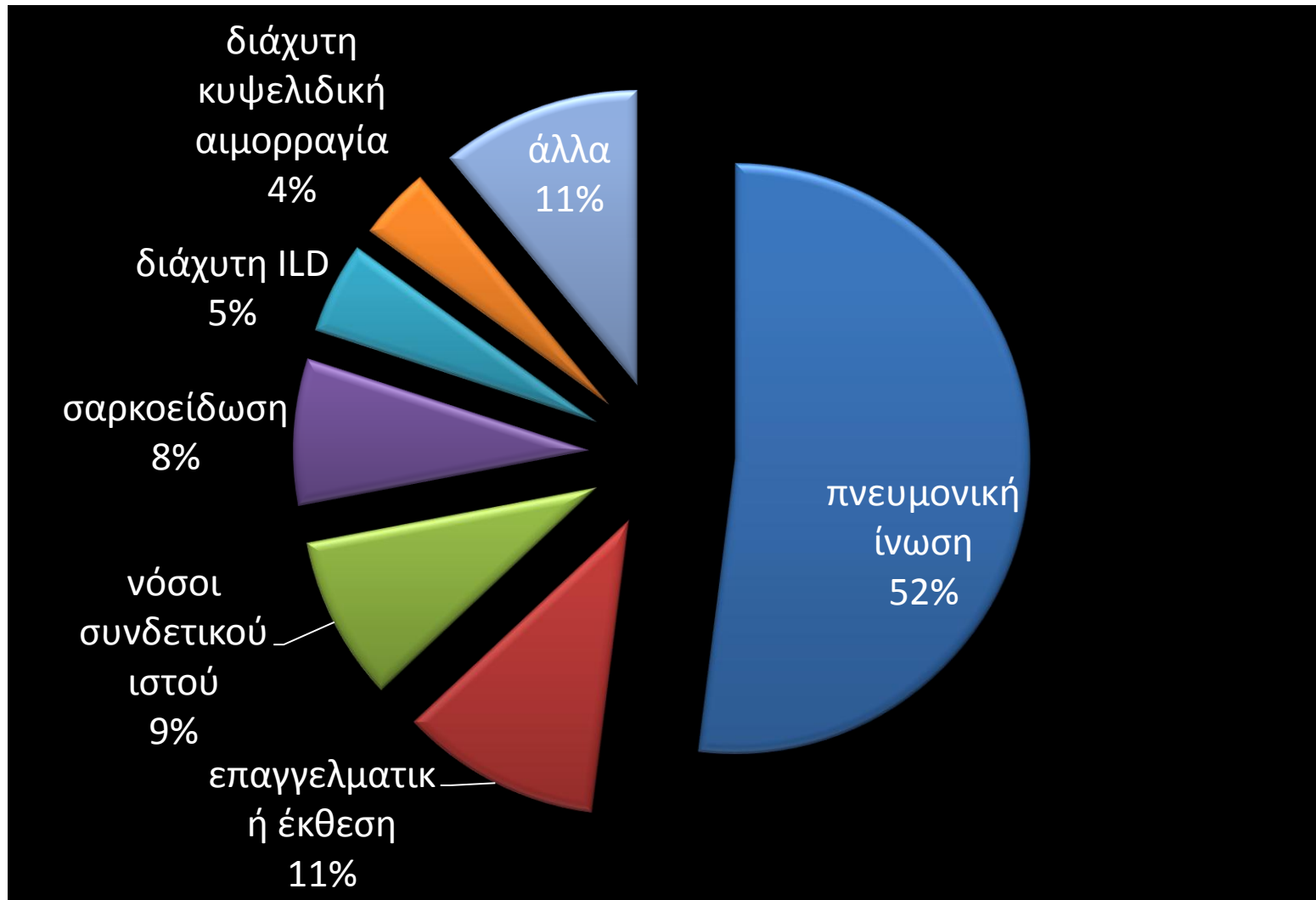
Παθογένεια

- Άγνωστη – μερική κατανόηση του μηχανισμού
- Ρόλος των ανοσοποιητικών κυττάρων και των κυτταροκινών τους

Παθογένεια

- Βλάβη επιθηλίου και ενδοθηλίου, από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και των κυτταροκινών τους (TGF – β, INF – γ, PE₂ , PGDF κ.α.)
- Αυξημένη κυψελιδική διαπερατότητα και έξοδος του περιεχομένου του ορού στον κυψελιδικό χώρο
- Στρατολόγηση ινοβλαστών και εναπόθεση κολλαγόνου
- Βλάβη μικρών αεραγωγών δηλ. των αναπνευστικών βρογχιολίων , κυψελιδικών πόρων και τελικών βρογχιολίων , αλλά και των μικρών πνευμονικών αγγείων και του υπεζωκότα
- Με τη συνέχη "επισκευή" της βλάβης, η διαδικασία συνεχίζεται με ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών
- Κυψελιδική ίνωση και σύμπτωση κυψελίδων

Επίπτωση αιτιών



Κλινική εκτίμηση

- Ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης, καπνίσματος
- Φυσική εξέταση
- Απεικονιστικός έλεγχος
- Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής (ηρεμία – άσκηση)
- Εργαστηριακός έλεγχος
- Ιστολογική εξέταση

Ιστορικό

- Ηλικία – φύλο
- Καπνιστική συνήθεια
- Επαγγελματική – περιβαλλοντολογική έκθεση
- Φάρμακα – ακτινοβολία
- Χρόνος διάρκειας συμπτωμάτων
- Ατομικό ιστορικό
- Οικογενειακό ιστορικό
- Συμπτώματα

Ηλικία – φύλο – φυλή

- Σε νέους: σαρκοείδωση, ιστιοκυττάρωση X
- Σε μεσήλικες: ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση
- Γυναίκες: λεμφαγγειολυσομομάτωση
- Μαύρη φυλή: 10 – 12 φορές πιο συχνή η σαρκοείδωση

Καπνιστική συνήθεια

- RBILD
- DIP
- PLCH
- IPF

Επαγγελματική – περιβαλλοντολογική έκθεση

- Ανόργανες ουσίες
- Οργανικές ουσίες (πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας)

Φάρμακα

- Αντιβιοτικά
- Αντιφλεγμονώδη
- Αντιαρρυθμικά
- Χημειοθεραπευτικά
- Άλλα

www.pneumotox.com

Χρόνος διάρκειας συμπτωμάτων

- Οξεία έναρξη (μέρες – εβδομάδες):
 - (AIP, DAH, AEP, CVD, αγγειίτιδες, φάρμακα)
- Υποξεία έναρξη (εβδομάδες – μήνες):
 - (σαρκοείδωση, NSIP, CEP, φάρμακα)
- Χρόνια έναρξη (μήνες – χρόνια):
 - (UIP, EAK, PLCH, πνευμονοκονιώσεις)

Κλινικά ευρήματα

- Προοδευτική ή και οξεία δύσπνοια
 - αρχικά στην προσπάθεια και σε τελικά στάδια και σε ηρεμία
- Επίμονος ξηρός βήχας
- Θωρακαλγία (σπάνια όταν έχω προσβολή του υπεζωκότα)
- Αιμόπτυση (αγγειίτιδες)
- Γενικά συμπτώματα ή συμπτώματα υποκείμενης νόσου: απώλεια σωματικού βάρους, κόπωση, αρθραλγίες, προσβολή του ρινικού βλεννογόνου ...

Φυσική εξέταση

- Εξέταση αναπνευστικού
- Εξέταση καρδιακού
- Εξωπνευμονικά ευρήματα συστηματικής νόσου

Φυσική εξέταση

- Τρίζοντες άμφω βάσεων
- Μερικές φορές συρίττοντες και ρεγχάζοντες
- Ταχύπνοια – ταχυκαρδία
- Κυάνωση σε τελικά στάδια
- Πληκτροδακτυλία
- Ευρήματα πνευμονικής υπέρτασης – πνευμονικής καρδιάς
- Βλάβες σε άλλα συστήματα (δέρμα, αρθρώσεις, οφθαλμοί, μύτη ...)

Εργαστηριακά ευρήματα

- Γενική αίματος – τύπος λευκών (ηωσινόφιλα)
- Τ.Κ.Ε
- Βιοχημικός έλεγχος: (ουρία, κρεατινίνη, ηπατικά ένζυμα, ασβέστιο ορού, LDH ...)
- Γενική ούρων
- Κολλαγονικός έλεγχος: (p – c ANCA, RF , ANA, Anti – dsDNA, ANA, anti – CCP, SCL – 70 ...)

Απλά ακτινογραφία θώρακα

- Γραμμωειδές - δικτυωτό – οζώδες πρότυπο
 - Θολής υάλου – πυκνωτικού τύπου βλάβες
 - Εικόνα μελυκηρήθρας
 - Βρογχεκτασίες
 - Μείωση πνευμονικού όγκου
 - Λεμφαδενοπάθεια
- ωστόσο 5-10% των συμπτωματικών ασθενών μπορεί αρχικά να έχουν φυσιολογική α/α θώρακα

Αξονική τομογραφία

- Υψηλής ευκρίνειας
 - Δικτυωτό πρότυπο
 - Οζώδες πρότυπο
 - Θολή ύαλος – πύκνωση
 - Κυστικές βλάβες – βρογχεκτασίες εξ έλξεως – μελικυρήθρα
- Εντόπιση – κατανομή
 - Κεντρολοβιδιακή
 - Περιλεμφική
 - Τυχαία
 - Κεντρική – περιφερική
 - Άνω – μέσα – κάτω πνευμονικά πεδία – υποπεζωκοτικά
- Πλευριτική συλλογή – παχυπλευρίτιδα
- Λεμφαδενοπάθεια

PET / CT SCAN

- Ρόλος
 - Σαρκοείδωση
 - Πνευμονική ιστιοκυττάρωση

Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής

- Τύπος διαταραχής αερισμού (\downarrow FEV1, FVC, TLC)
 - Περιοριστικού
 - Αποφρακτικού
 - Μικτού
- Μειωμένη διαχυτική ικανότητα
- Υποξυγοναιμία – αυξημένη τριχοκυψελιδική διαφορά (PAO₂ – PaO₂) τόσο στην ηρεμία όσο και στην άσκηση
- Λιγότερα μέτρα στο 6MWT με συνοδό αποκορεσμό

Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

- Αποκλεισμός λοιμώξεων – κακοήθειας
- Κυψελιδική αιμορραγία
- Ηωσινοφιλική πνευμονία
- Επαγγελματική έκθεση – αμίαντος
- Κυψελιδική πρωτείνωση
- Βοηθάει στη σαρκοείδωση – ΕΑΚ

Βιοψία

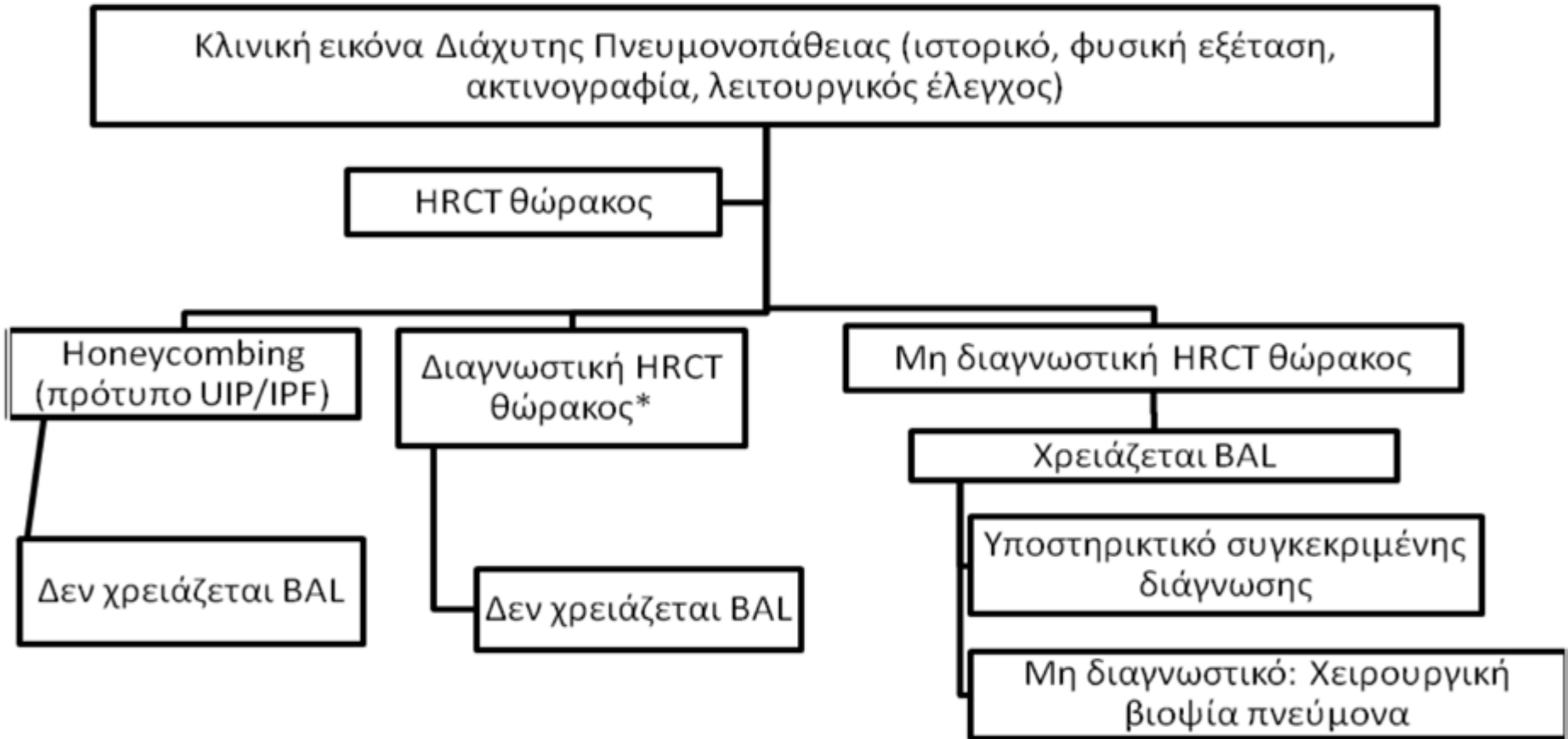
- Διαβρογχική βιοψία πνεύμονα
- VATS
- Ανοικτή βιοψία

Διαγνωστική προσέγγιση

- Ιστορικό (επαγγελματική έκθεση, κάπνισμα)
- Κλινική εικόνα (συμπτώματα, κλινική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις)
- Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής
- Απεικονιστική εικόνα (α/α θώρακα - HRCT)
- Ιστολογική εξέταση (προσοχή η ιστολογική εξέταση **δεν** είναι πάντα η "gold standard" εξέταση – βοηθάει σε συνδυασμό)

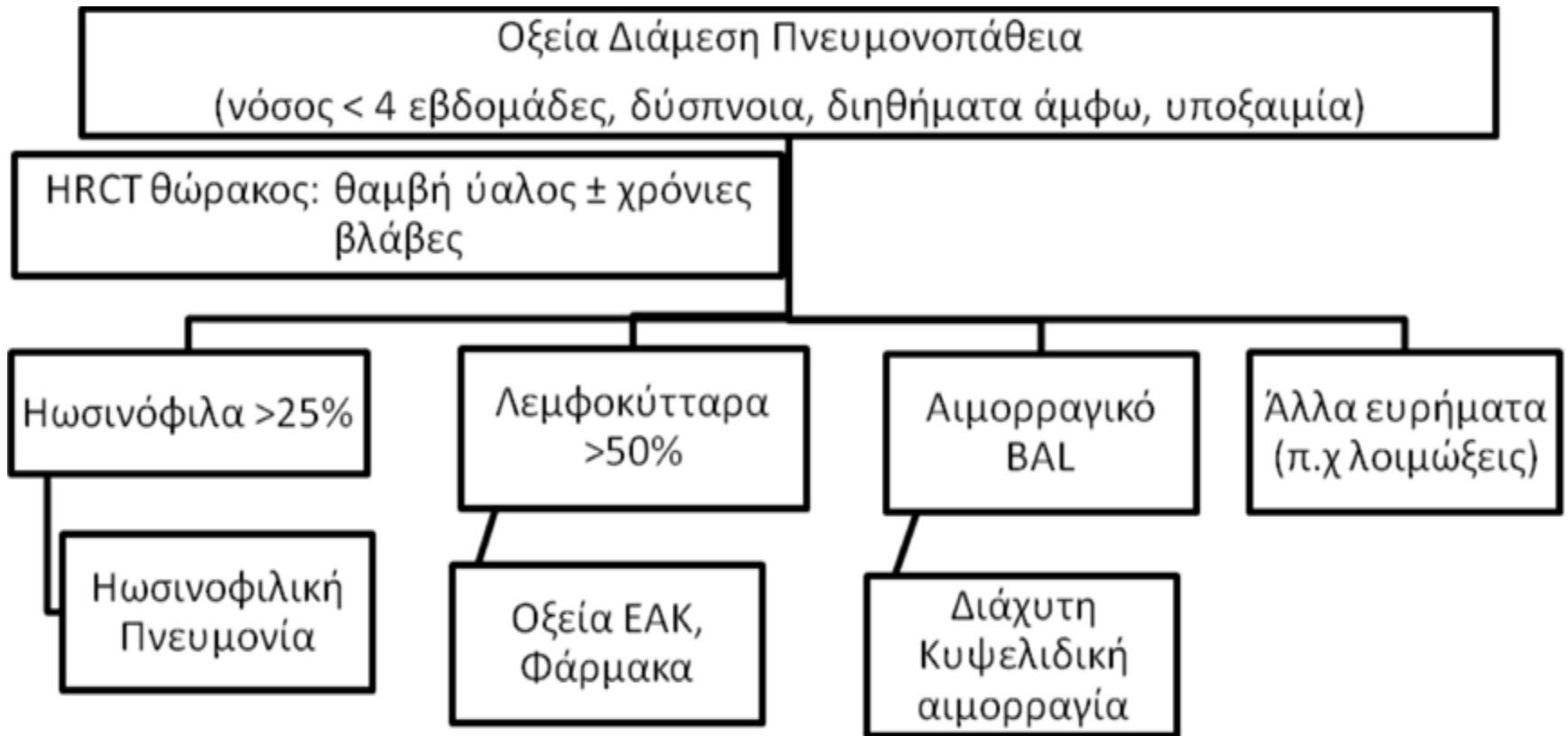


Διαγνωστική προσέγγιση διάχυτης πνευμονοπάθειας

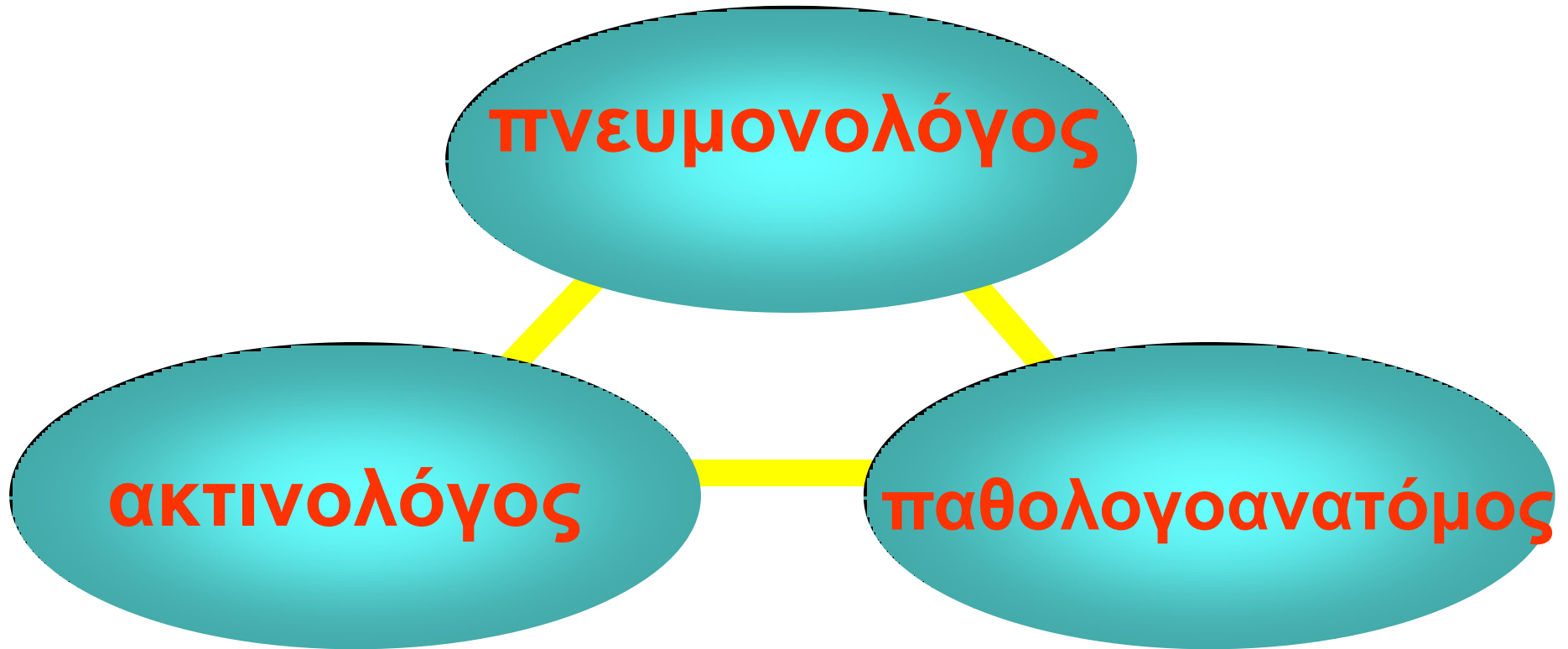


*: Διαγνωστική HRCT θώρακος θεωρείται στην IPF, στη Σαρκοείδωση και την Ιστιοκύττωση Langerhans

Διαγνωστική προσέγγιση οξείας διάμεσης πνευμονοπάθειας



ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Θεραπεία

- Η θεραπευτική αγωγή που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με DPLD πρέπει να προσαρμόζεται ανά ασθενή και ανά νόσο
- Αποφυγή του εμπλεκόμενου παράγοντα ή του περιβάλλοντος
- Η χρήση κορτικοστεροειδών, μόνα τους ή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συνιστάται σήμερα για τους περισσότερους ασθενείς
- Ωστόσο, η κλινική ανταπόκριση είναι μεταβλητή και απρόβλεπτη και μερικές DPLD έχουν γενικά καλύτερη πρόγνωση και αντιμετώπιση από ό,τι άλλες

Γενικός στόχος

- Η καταστολή
 - της φλεγμονώδους απόκρισης
 - της κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης
- Η δημιουργία πνευμονικής **ίνωσης** τελικού σταδίου, είναι μια **μη αντιστρεπτή** κατάσταση που δεν επιδέχεται πλέον αγωγή ανεξάρτητα από τον αιτιολογικό παράγοντα

Σαρκοείδωση

- **1η ΕΠΙΛΟΓΗ**
 - **ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ**

- **ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ**
- **ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ**
 - πρεδνιζόνη , Methotrexate, Azathioprine, Cyclophosphamide, Mycophenolatemofetil, Cyclosporine

- **ΑΝΘΕΝΟΛΟΣΙΑΚΑ**
 - Hydroxychloroquine

- **Anti-TNF**
 - Infliximab, Etanercept

- **ΑΛΛΑ**
 - Pentoxifylline, Thalidomide

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (Ι.Π.Ι)

- Το σχήμα το οποίο αρχικά προτάθηκε ήταν η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση: 0,5-1 mgr/kgr βάρους σώματος πρεδνιζολόνης για 3 μήνες και κατόπιν αξιολόγησης του αποτελέσματος. Τώρα δεν συστήνεται καμία αγωγή
- Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μετά επαρκή δοκιμή (3-6 μήνες) εφόσον δεν υπάρχει βελτίωση ή εμφανιστούν σοβαρές παρενέργειες

Άλλες Θεραπείες Ι.Π.Ι

- Αζαθειοπρίνη (2-3 mg / kg βάρους) . Μέγιστη δόση τα 150 mgr/24h. (Καταστολή του μυελού των οστών, ηπατοτοξικότητα , διαταραχές ΓΕΣ)
- Κυκλοφωσφαμίδη (2mg / kg βάρους). Μεγίστη ημερησία δόση 150 mg / kg. (Καταστολή του μυελού των οστών , αιμορραγική κυστίτιδα)
- Σε ασθενείς τελικού σταδίου χωρίς ανταπόκριση στην συντηρητική αγωγή μπορεί να συζητηθεί η μεταμόσχευση πνεύμονα

Νέες Θεραπείες στην ΙΠΙ

- Pirfenidone: (A pyridone molecule)
- IFN- γ -1b: (A glycoprotein)
- IFN- β -1a
- Colchicine
- D-Penicillamine: (A chelating agent)
- N-acetylcysteine: (Antioxidant)
- Captopril: (ACE inhibitor)
- Bosentan: (Endothelin-1 receptor antagonist)
- Imatinib mesylate: (A protein-tyrosine kinase inhibitor)

Μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP)

- Μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής και να παρατηρείται επί: Νοσημάτων συνδετικού ιστού, έκθεσης σε οργανικές κόνεις, λοίμωξης κ.α
- 15mgr πρεδνιζολόνης για 4 εβδομάδες και σταδιακή μείωση μέχρι τα 5 mgr / ημέρα
- Επί μη ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή ή υποτροπής προστίθεται αζαθειοπρίνη

Αναπνευστική βρογχιολίτιδα – διάμεση πνευμονία (RB – ILD)

- Θεραπευτική αντιμετώπιση εστιάζεται κυρίως στη διακοπή του καπνίσματος
- Χορηγούνται επίσης κορτικοστεροειδή για 6-9 μήνες
- Με ή χωρίς προσθήκη αζαθειοπρίνης

Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία (DIP)

- Θεραπευτική αντιμετώπιση επιβάλλεται και εδώ όπως και στην RB-ILD η διακοπή του καπνίσματος
- Χορηγούνται και εδώ όπως και RB-ILD κορτικοστεροειδή για 6-9 μήνες
- Με ή χωρίς προσθήκη αζαθειοπρίνης

Λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία (LIP)

- Θεραπευτικά συνιστάται η χορήγηση κορτικοστεροειδών είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά

Οξεία διάμεση πνευμονία (AIP)

- Θεραπευτικά συνιστάται υποστηρικτική αγωγή με χορήγηση οξυγόνου και επεμβατικό ή μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό
- Πρώιμη χορήγηση κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης φαίνεται να είναι αποτελεσματική για την διακοπή της εξέλιξης της νόσου
- Χορηγείται 750-1000mg/ ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης για 3εις ημέρες και 600mg/m κυκλοφωσφαμίδης την πρώτη ημέρα

Χρόνια ιδιοπαθής ηωσινοφιλική πνευμονία

- 40-60 mgr πρεδνιζολόνης από του στόματος για 2-4 εβδομάδες και μετά μείωση στα 20-30 mgr και συνέχιση για άλλες 4-8 εβδομάδες
- Στη συνέχεια σταδιακή μείωση κατά 5 mgr κάθε 4 εβδομάδες

Οξεία ιδιοπαθής ηωσινοφιλική πνευμονία

- 40-60mgρ πρεδνιζολόνης από το στόμα για 2-4 εβδομάδες και κατόπιν σταδιακή μείωση της έως την πλήρη διακοπή

Εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα

- Το πιο σημαντικό μέτρο στην θεραπεία της εξωγενούς αλλεργικής κυψελιδίτιδας είναι η άμεση απομάκρυνση του ασθενούς από το συγκεκριμένο αντιγόνο που προκάλεσε τη νόσο και αποφυγή νέας έκθεσης στο μέλλον
- Πρεδνιζολόνη σε δόση 0,5 mgr/kgr βάρους σώματος για 2-4 εβδομάδες

Διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

- Θεραπευτικά αρχικά προτείνεται η χορήγηση πρεδνιζολόνης από 1 - 1,5 mgr / kgr βάρους σώματος
- Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης ένα εναλλακτικό σχήμα είναι αυτό των χαμηλών δόσεων πρεδνιζολόνης (0,25 mgr / kgr) μαζί με αζαθειοπρίνη (150 - 200 mgr / day) ή κυκλοφωσφαμίδη (100 - 120mgr / day)
- Ρόλος του αντί-TNFα παράγοντα

Διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια σε ασθενείς με σκληρόδερμα

- Πρεδνιζολόνη 10 mgr / ημερησίως
- Κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 2 mgr/kgr βάρους σώματος από το στόμα ή 600-800 mgr/m² ενδοφλεβίως μια φορά την εβδομάδα

Διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren

- Χορήγηση πρεδνιζολόνης 1mgr/kg/ΣΒ
- Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και εδώ το σχήμα με το συνδυασμό χαμηλής δόσης πρεδνιζολόνης και αζαθειοπρίνης

Διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια σε ασθενείς με δερματομυοσίτιδα και πολυομυοσίτιδα

- Είτε ως μονοθεραπεία με υψηλές δόσεις πρεδνιζολόνης είτε το εναλλακτικό σχήμα πρεδνιζολόνης και κυκλοφωσφαμίδης

Κυψελιδική πρωτείνωση

- Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF)
- Παραδοσιακή θεραπεία: έκπλυση ολόκληρου του πνεύμονα

Συμπεράσματα

- Οι διάχυτες πνευμονοπάθειες είναι μια μεγάλη ομάδα πνευμονικών νοσημάτων που εμφανίζονται σε κάθε ηλικιακή ομάδα και μπορεί να αναπτυχθούν ως συνέπεια και συστηματικών νοσημάτων
- Μεγάλη σημασία πρέπει να δίνεται στο ιστορικό και στη φυσική εξέταση
- Η διάγνωση και η διαχείριση των διάχυτων πνευμονοπαθειών συχνά απαιτεί ενεργή συζήτηση και συνεργασία μεταξύ του κλινικού, παθολογοανατόμου και ακτινολόγου
- Η θεραπεία συνήθως απαιτεί κορτικοστεροειδή, μόνα τους ή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Πατρών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.1.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Κωνσταντίνος Σπυρόπουλος, Κυριάκος Καρκούλιας 2015. «Διάμεσα νοσήματα. Νοσήματα του αναπνευστικού». Έκδοση: 1.1. Πάτρα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/MED983/>



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.



Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (1/2)

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

Εικόνες/Σχήματα/Διαγράμματα/Φωτογραφίες

Δεν περιέχει.



Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (2/2)

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

Πίνακες

Δεν περιέχει.

