ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΓΚΟΥΡΤΣΟΓΙΑΝΝΗΣ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΤΩΝ ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΩΝ ΣΤΙΣ ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΔΙΑΜΕΣΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΗ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ WEGENER:
ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΚΡΙΝΕΙΑΣ ΣΕ ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΦΑΣΗ

ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ Μ.- Γ. ΜΑΓΚΑΝΑΣ
ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2007

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Νικόλαος Γκουρτσογιάννης	**Καθηγητής Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Κρήτης**
Δημοσθένης Μπούρος	**Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής, Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης**
Παναγιώτης Πρασόπουλος	**Καθηγητής Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής, Δημοκρίτειου, Πανεπιστημίου Θράκης**

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Νικόλαος Γκουρτσογιάννης	**Καθηγητής Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης**
Δημοσθένης Μπούρος	**Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής, Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης**
Παναγιώτης Πρασόπουλος	**Καθηγητής Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής, Δημοκρίτειου, Πανεπιστημίου Θράκης**
Νικόλαος Σιαφάκας	**Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης**
Δημήτριος Μπούμπας	**Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης**
Σπύρος Καραμπέκιος	**Επίκουρος Καθηγητής Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης**
Σπύρος Γιαρμενίτης	**Επίκουρος Καθηγητής Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

σελ

1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 1-46

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ 1-2

1.2. ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ 2-16

1.2.1. Ταξινόμηση των Διάχυτων Παρεγχυματικών Πνευμονοπαθειών 3

1.2.2. Διαγνωστική προσέγγιση των Διάχυτων Παρεγχυματικών Πνευμονοπαθειών 4

1.2.3. Κλινική εξέταση και ιστορικό 5-6

1.2.4. Απεικόνιση 6-13

1.2.4.1.Απλή ακτινογραφία θώρακος 6-7

1.2.4.2. Υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας θώρακος 8-13

1.2.5. Πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες 14

1.2.6. Εξειδικευμένες εξετάσεις αίματος 14-16

1.3. ΑΕΡΑΓΩΓΟΙ ΚΑΙ ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΚΡΙΝΕΙΑΣ 17-18

1.4. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ 19-31

1.4.1. Γενικά 19

1.4.2. Αιτιολογικοί παράγοντες 20

1.4.3. Επιδημιολογικά στοιχεία 20-22

14.4. Παθολογοανατομικά στοιχεία 23-25

1.4.5. Κλινική εικόνα 25-26

1.4.6. Απεικόνιση 26-31

1.4.6.1. Απλή ακτινογραφία θώρακος 26-30

1.4.6.2. Υπολογιστική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας θώρακος 30-31

14.7. Πνευμονικές Λειτουργικές Δοκιμασίες 31

1.5. ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ WEGENER 32-46

1.5.1. Γενικά 32-35

1.5.2. Αιτιολογία και παθοφυσιολογία 35-36

1.5.3. Επιδημιολογικά στοιχεία 37-38

1.5.4. Παθολογοανατομικά στοιχεία 38-40

1.5.5. Κλινική εικόνα 41-43

1.5.6. Απεικόνιση 44-45

1.5.6.1. Απλή ακτινογραφία θώρακος 44

1.5.6.2. Υπολογιστική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας θώρακος 45

1.5.7. Πνευμονικές Λειτουργικές Δοκιμασίες 45-46

2.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 47-58

2.1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 47

2.2. ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 48

2.3. ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ 49-58

2.3.1. Υλικό 49-52

2.3.1.1. Ασθενείς με σαρκοείδωση 49-50

2.3.1.2. Ασθενείς με κοκκιωμάτωση WEGENER 51-52

2.3.2. Μέθοδοι 53-58

2.3.2.1. Τεχνική υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας θώρακος 53-54

2.3.2.2.Προσέγγιση των ευρημάτων στην υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας θώρακος 55-58

2.3.2.3. Στατιστική ανάλυση 58

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 59-79

3.1. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ 59-70

3.2. ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ WEGENER 71-79

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ 80-93

4.1. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ 80-87

4.2. ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ WEGENER 88-93

5.ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ABSTRACT 94-99

6.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 100-113

Αφιερώνεται στη μνήμη :

του πατέρα μου Μηνά- Γεωργίου

του αδερφού μου Ανδρέα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της παρούσης διατριβής πραγματοποιήθηκε με σκοπό να ανιχνευθεί, η προσβολή των βρόγχων και βρογχιολίων στη σαρκοείδωση και στην κοκκιωμάτωση Wegener, (δύο νοσήματα που κατατάσονται στις διάχυτες παρεγχυματικές πνευμονοπάθειες) με τη χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας.

Η υποβολή των ασθενών στην υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας γινόταν μετά από παραπομπή των πνευμονολόγων, παθολόγων ρευματολόγων και νεφρολόγων ιατρών. Η συνεργασία μαζί τους ήταν άριστη και θέλω να τους ευχαριστήσω θερμά. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές κ.κ Ν. Σιαφάκα, Δ. Μπούρο, Δ. Μπούμπα για τη βοήθεια που προσέφεραν για τη διεκπεραίωση της παρούσης διατριβής. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την Πνευμονόλογο κ Χ. Αλεξοπούλου για την άριστη συνεργασία, που είχα μαζί της στη διάρκεια της μελέτης των ασθενών με σαρκοείδωση.

Η διατριβή αυτή κατέστη δυνατή να πραγματοποιηθεί με τη συμμετοχή των τεχνολόγων ραδιολόγων της Μονάδας Υπολογιστικής Τομογραφίας του Ακτινολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου που τελούσαν και επεξεργαζόταν τις εξετάσεις των ασθενών. Ευχαριστώ τους: κ Ε. Ασσαριώτη κ Α. Γρηγορόπουλο, κ Ε. Κακουλάκη, κ Δ. Λαμπράκη, κ Ι. Στρατηγάκη, κ Δ. Τεκονάκη, κ Ι. Τοπολιάτη κ. Α. Χαρωνίτη. Η συμβολή της νοσηλεύτριας της Μονάδας κ Θ. Χουρδάκη και της γραμμάτεως κ Μ. Παπαδακη ήταν επίσης σημαντική.

Θερμές ευχαριστίες ήθελα να εκφράσω στα μέλη ΔΕΠ, στους ιατρούς του ΕΣΥ και ειδικευόμενους ιατρούς του Ακτινολογικού τμήματος και ιδαίτερα στους άμεσους συνεργάτες, ιατρούς ακτινολόγους της Μονάδας Υπολογιστικής Τομογραφίας και ειδικότερα την Αν.

Διευθύντρια κ Α. Βολουδάκη και την Επιμ. Α’ κ Μ. Δασκαλογιαννάκη για την ηθική και επιστημονική στήριξη που μου πρόσφεραν στη διάρκεια αυτής της εργασίας.

Συμπαραστάτης σε αυτή τη διατριβή στάθηκε ο Καθηγητής Ακτινολογίας του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης κ Π. Πρασόπουλος.

Ευχαρίστω ιδιαίτερα τον Καθηγήτη της Ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Ν. Γκουρτσογιάννη για την τιμή που μου έκανε να μου εμπιστευθεί την εκπόνηση αυτής της διατριβής καθώς και για τις συμβουλές του όλα τα χρόνια της ιατρικής μου πορείας.

Τελειώνοντας, ευχαριστώ θερμά την οικογένειά μου για την ουσιαστική στήριξή της, όλα αυτά τα χρόνια της ιατρικής μου σταδιοδρομίας.

1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σαρκοείδωση και η κοκκιωμάτωση Wegener είναι νοσήματα, που μπορεί να προσβάλλουν, οποιοδήποτε σύστημα ή όργανο του ανθρώπινου οργανισμού. Η θνητότητα και η θνησιμότητα σχετίζονται κυρίως με την προσβολή του πνεύμονα (1). Αμφότερα τα νοσήματα κατατάσσονται στην ομάδα των διάχυτων διάμεσων πνευμονοπαθειών, οι οποίες όμως σύμφωνα με νεώτερη ορολογία που αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 2002, ονομάζονται *διάχυτες παρεγχυματικές πνευμονοπάθειες* (ΔΠΠ) (2). Η μελέτη των ΔΠΠ γίνεται με την Υπολογιστική Τομογραφία Υψηλής ευκρίνειας (ΥΤΥΕ) σε βαθιά εισπνοή, που έχει καθιερωθεί, τα τελευταία χρόνια, ως εξέταση εκλογής για την απεικονιστική διερεύνηση αυτών (3). Σε ορισμένες μάλιστα από αυτές (σαρκοείδωση, ιδιοπαθής διάμεση ίνωση, πνευμονική ιστιοκύττωση, λεμφαγγειολειομυωμάτωση, κοκκιωμάτωση Wegener) έχουν καταγραφεί τέτοια χαρακτηριστικά απεικονιστικά, ευρήματα και πρότυπα με την ΥΤΥΕ, ώστε αυτά, συνδυαζόμενα με τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα, να θέτουν την τελική διάγνωση, χωρίς την υποβολή του ασθενούς σε βιοψία (3).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές, όπου η ΥΤΥΕ *σε βαθιά εισπνοή*, πλην της διήθησης του πνευμονικού διάμεσου ιστού, αναδεικνύει επίσης, συμμετοχή αυτών καθ' εαυτών των βρόγχων και βρογχιολίων με τη μορφή πάχυνσης του τοιχώματός τους, εκτασίας του αυλού τους και πλήρωσης του αυλού τους με υλικό (π.χ βλέννη). Τα ευρήματα αυτά μπορεί να αναγνωρίζονται σε απομεμακρυσμένες θέσεις, από τον προσβεβλημένο διάμεσο ιστό του πνευμονικού παρεγχύματος (4,5).

Τα τελευταία χρόνια λαμβάνονται, επιπλέον τομές, ΥΤΥΕ ***σε*** *βαθιά εκπνοή*, με σκοπό την ανάδειξη *περιοχών παγίδευσης αέρα* (*air-trapping*) με λοβιδιακή κατανομή που αποδίδονται σε απόφραξη μικρών αεραγωγών (6). Η ΥΤΥΕ σε *βαθιά εκπνοή* παγιώθηκε σταδιακά, τα τελευταία χρόνια, ως συμπληρωματική και απαραίτητη μέθοδος, στην καθ' ημέρα πράξη, στην απεικονιστική διερεύνηση των ΔΠΠ.

Η αξία και ο ρόλος της ΥΤΥΕ σε βαθιά εισπνοή και εκπνοή, όμως δεν έχει, αποσαφηνισθεί, από τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία, όπως και οι πρόσθετες απεικονιστικές πληροφορίες, που μπορεί να προσφέρει αυτή στην ανάδειξη πιθανής συμμετοχής των μεγάλων αεραγωγών (βρόγχων) και βρογχιολίων στη σαρκοείδωση και στην κοκκιωμάτωση Wegener.

1.2. ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Η *σαρκοείδωση* και η *κοκκιωμάτωση Weg*ener, αποτελούν δύο συστηματικά νοσήματα, που κατ' εξοχήν προσβάλλουν τον πνεύμονα, διάχυτα και ανήκουν στην πλειάδα των νοσημάτων (τουλάχιστον 200) που μπορούν να προκαλέσουν *Διάχυτη Παρεγχυματική Πνευμονοπάθεια (ΔΠΠ)* (2,7). Οι ΔΠΠ, αποτελούν μια ομάδα νοσολογικών οντοτήτων, που χαρακτηρίζονται από διακριτές κυτταρικές διηθήσεις και εξωκυττάρια εναπόθεση θεμέλιας ουσίας σε περιοχές του πνεύμονα, περιφερικότερες των τελικών βρογχιολίων π.χ στα τελικά λόβια (8). Οι βλάβες που προκαλούνται μπορεί να επουλωθούν πλήρως ή μπορεί να προκαλέσουν σταδιακή αποδόμηση του πνευμονικού παρεγχύματος.

1.2.1.Ταξινόμηση των Διάχυτων Παρεγχυματικών Πνευμονοπαθειών

Οι ΔΠΠ μπορεί να ταξινομηθούν σε πέντε ομάδες (Πίνακας 1) (8).

1	Νοσήματα σχετιζόμενα με συστηματικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των ρευματολογικών νόσων
2	Ασθένειες που προκαλούνται από περιβαλλοντικούς παράγοντες ή λαμβανόμενα φάρμακα
3	Κοκκιωματώδεις νόσοι
4	Ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες
5	Άλλες διάχυτες πνευμονοπάθειες

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των Διάχυτων Παρεγχυματικών Πνευμονοπαθειών

Μπορούν επίσης να διαιρεθούν σε ασθένειες γνωστής και άγνωστης αιτιολογίας. Τα νοσήματα που προκαλούνται από περιβαλλοντικούς παράγοντες ή από φάρμακα είναι γνωστής αιτιολογίας. Οι ΔΠΠ, που συμβαίνουν στα πλαίσια συστηματικής νόσου έχουν γνωστές συσχετίσεις, αλλά είναι σε γενικές γραμμές αγνώστου αιτιολογίας. Η πλειονότητα των κοκκιωματωδών νόσων είναι αγνώστου αιτιολογίας, όπως είναι και εξ ορισμού, οι ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες (8) .

Φαίνεται, λοιπόν από τα παραπάνω, ότι οι ΔΠΠ είναι μια ανομοιογενής ομάδα παθήσεων του πνεύμονα, που ταξινομούνται μαζί, λόγω κοινών κλινικών, ακτινολογικών, παθοφυσιολογικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών (8).

1.2.2.Διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με Διάχυτες Παρεγχυματικές Πνευμονοπάθειες

Η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με ΔΠΠ μπορεί να γίνει, με τον κάτωθι αλγόριθμο, σε δύο στάδια (Πίνακας 2) (8). Το *1ο στάδιο* περιλαμβάνει τη λήψη λεπτομερούς κλινικού ιστορικού, τη διενέργεια κλινικής εξέτασης και την υποβολή του ασθενούς σε απλή ακτινογραφία θώρακος, σε πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες και σε εξειδικευμένες αιματολογικές εξετάσεις. Το *2ο στάδιο* περιλαμβάνει την υποβολή του ασθενούς σε υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας, σε βρογχοσκόπηση για τη λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και τελικά στη διενέργεια βιοψίας. Η βιοψία μπορεί να διενεργηθεί είτε για την επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης, είτε για αυτήν καθ'ευατήν τη διάγνωση, όταν η προηγούμενη προσέγγιση αποτύχει (8).

Στάδιο 1ο	**Στάδιο 2ο**
Κλινικό ιστορικό	Υπολογιστική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας
Κλινική εξέταση	BAL
Απλή ακτινογραφία θώρακος	Πνευμονική βιοψία
Πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες	
Εξειδικευμένες εξετάσεις αίματος	

Πίνακας 2: Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών με ΔΠΠ

1.2.3.Κλινική εξέταση και ιστορικό

Κλινικά, η πλειοψηφία των ασθενών έχει ιστορικό δύσπνοιας προοδευτικά επιδεινούμενης με ή χωρίς βήχα, ο οποίος είναι συνήθως ξηρός και μη παραγωγικός, αλλά μπορεί να γίνει παραγωγικός στους ασθενείς με προχωρημένη ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, εξαιτίας της ανάπτυξης βρογχεκτασιών εξ έλξεως (8).

Η διαπίστωση συριγμού στην ακρόαση των πνευμόνων, είναι δηλωτική προσβολής των αεραγωγών, όπως συμβαίνει στο σύνδρομο Churg-Strauss. Η αιμόπτυση μπορεί να δηλώνει κυψελιδική αιμορραγία. Ο συνδυασμός αιμόπτυσης και αιματουρίας μπορεί να είναι ενδεικτικός αγγειίτιδας˙ ενώ τέλος ο πνευμοθώρακας πρέπει να θέσει στη διαφορική διάγνωση, νοσήματα που μπορεί να προκαλέσουν τη δημιουργία περιφερικών αερωδών κύστεων, όπως η ιστιοκύττωση και η λεμφαγγειολειομυωμάτωση (8).

Συνοδευτικά συμπτώματα όπως κόπωση, πυρετός, εφίδρωση και απώλεια βάρους είναι συχνά, στην οξεία φάση της σαρκοείδωσης, στην οργανούμενη πνευμονία, στις λοιμώξεις και στις αγγειίτιδες, αλλά σπάνια στην ιδιοπαθή διάμεση ίνωση.

Το κλινικό ιστορικό, παρέχει σημαντικές πληροφορίες, ειδικότερα αν υπάρχει ιστορικό ρευματολογικής πάθησης, αγγειίτιδας ή κακοήθειας. Επαγγελματικό και οικιακού περιβάλλοντος ιστορικά είναι απαραίτητα, για την αναγνώριση πιθανής έκθεσης του ασθενούς σε οργανικές κόνεις ή σε ανόργανες ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν ΔΠΠ και μάλιστα συνήθως μετά την παρέλευση πολλών ετών από την έκθεση σε αυτές.

Το ιστορικό καπνίσματος τσιγάρων, μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της προδιάθεσης για ιστιοκύττωση, αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία, κυψελιδική πρωτεΐνωση, ενώ μπορεί να προκαλέσει εξάρσεις της αγγειίτιδας τύπου Goodpasture. Αντίθετα

το κάπνισμα φαίνεται να «*προστατεύει*» τους ασθενείς από τη σαρκοείδωση και την εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα (8).

Το ιστορικό λήψης φαρμάκων, μπορεί να βοηθήσει σημαντικά, καθ'ότι ο κατάλογος των φαρμάκων, που μπορεί να προκαλέσουν ΔΠΠ, αυξάνεται με γρήγορο ρυθμό.

1.2.4.Απεικόνιση

1.2.4.1.Απλή ακτινογραφία θώρακος

Η απλή ακτινογραφία θώρακος αποτελεί την αρχική απεικονιστική μέθοδο προσέγγισης των ασθενών με ΔΠΠ. Πέντε σημεία πρέπει να ελέγχονται στην απλή ακτινογραφία θώρακος (Πίνακας 3) (8):

1	Πνευμονικός όγκος
2	Κατανομή βλαβών στους πνεύμονες
3	Μέγεθος και σχήμα αλλοιώσεων στους πνεύμονες
4	Συρρέουσες ή μη ακτινοσκιερές βλάβες στους πνεύμονες
5	Συμμετοχή ή μη του υπεζωκότα ή των λεμφαδένων των πυλών και του μεσοθωρακίου

Πίνακας 3**:** Προσέγγιση της απλής ακτινογραφίας θώρακος των ασθενών με ΔΠΠ.

1. Πνευμονικός όγκος: Συνήθως, ο πνευμονικός όγκος είναι ελαττωμένος στις ΔΠΠ, ενώ φυσιολογικός ή αυξημένος όγκος μπορεί να βρεθεί στην ιστιοκύττωση ή στην λεμφαγγειολειομυωμάτωση (8).

2. Κατανομή βλαβών στους πνεύμονες: Η κατανομή των βλαβών είναι ιδιαίτερα βοηθητική. Οι βλάβες στη σαρκοείδωση και στην ιστιοκύττωση εντοπίζονται κυρίως στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία, ενώ στην ιδιοπαθή διάμεση ίνωση, κυρίως στα κάτω πεδία (8).

3. Μέγεθος και σχήμα αλλοιώσεων στους πνεύμονες: Το μέγεθος των βλαβών, όπως των οζιδίων, που συχνά ανευρίσκονται στις ΔΠΠ μετράται 1mm, στην ιδιοπαθή πνευμονική αιμοσιδήρωση και στην κυψελιδική μικρολιθίαση. Οζίδια περί τα 5mm παρατηρούνται στη σαρκοείδωση και στην πυριτίαση. Λόγω του μεγέθους τα προαναφερόμενα οζίδια είναι ορατά στην απλή ακτινογραφία θώρακος, μόνο όταν συρρέουν. Όζοι και μάζες μπορεί να παρατηρηθούν στην κοκκιωμάτωση Wegener και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Εικόνα δικτυοζώδους προτύπου μπορεί να παρατηρηθεί στις ΔΠΠ με ινωτική εξέλιξη. Πάχυνση μεσολοβίων διαφραγματίων (γραμμές Kerley B) μπορεί να παρατηρηθούν στη λεμφαγγειολειομυωμάτωση, στη λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση, στη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (8).

4.Συρρέουσες ή μη ακτινοσκιερές βλάβες στους πνεύμονες: Οι συρρέουσες ακτινοσκιερές βλάβες προκαλούνται από την πλήρωση των κυψελίδων από υλικό, όπως συμβαίνει στη διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία, στην κυψελιδική πρωτεΐνωση και σε άλλες νόσους. Μονήρεις ή πολλαπλές κοιλοματοποιημένες βλάβες μπορεί να παρατηρηθούν στην κοκκιωμάτωση Wegener (8).

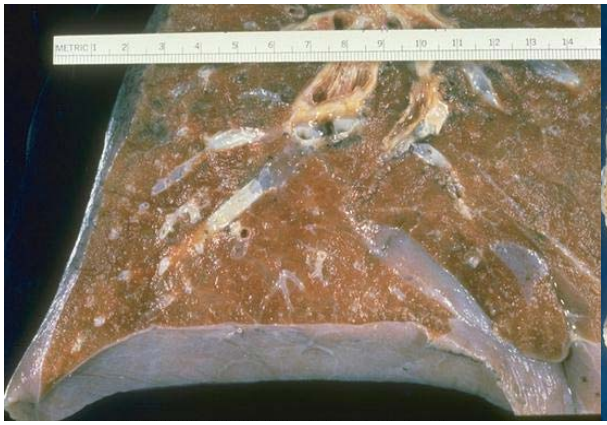
5.Συμμετοχή ή μη του υπεζωκότα ή των λεμφαδένων των πυλών και του μεσοθωρακίου: Η προσβολή του υπεζωκότα, με τη μορφή πλευριτικού υγρού συμβαίνει συχνά σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Είναι λιγότερο συχνή στη *σαρκοείδωση* και ακόμη πιο σπάνια στην *κοκκιωμάτωση Wegener*. Η συμμετρική πυλαία λεμφαδενοπάθεια είναι χαρακτηριστικό της σαρκοείδωσης και της πυριτίασης (8).

1.2.4.2.Υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας

Ο αρχικός απεικονιστικός έλεγχος, των ασθενών με ΔΠΠ, γίνεται με την απλή ακτινογραφία (α/α) θώρακος, της οποίας όμως η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι μικρότερες της *υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας (ΥΤΥΕ), σε φάση βαθιάς εισπνοής*, στην ανάδειξη βλαβών του διάμεσου ιστού (9,10,11). Η ευαισθησία της ΥΤΥΕ είναι υψηλότερη και από αυτήν της συμβατικής υπολογιστικής τομογραφίας, ενώ η δεύτερη υπερτερεί στη διερεύνηση εστιακών-εντοπισμένων αλλοιώσεων. Η ΥΤΥΕ σε φάση βαθιάς εισπνοής έχει παγιωθεί (λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας και ειδικότητας της, σε σχέση με τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους), ως εξέταση εκλογής για τη μελέτη των ΔΠΠ (12).

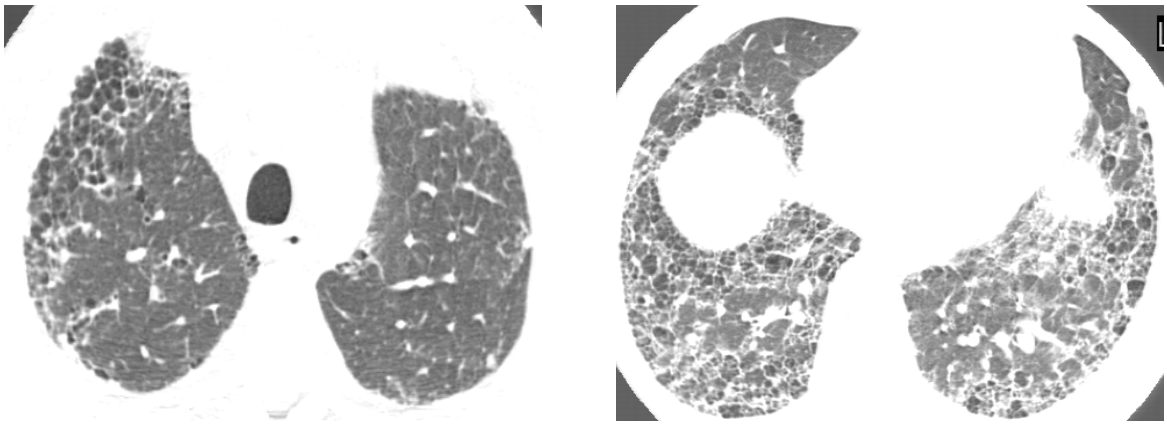
Η ΥΤΥΕ, λόγω της υψηλής διακριτικής της ικανότητας, δίνει ανατομικές πληροφορίες για το πνευμονικό παρέγχυμα με τέτοια λεπτομέρεια, που μόνο το μακροσκοπικό παθολογοανατομικό παρασκεύασμα μπορεί να δώσει (Εικόνες 1, 2, 3).

Με την ΥΤΥΕ, δομές με πάχος (0,3-0,5mm) είναι ορατές, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις, δομές με πάχος ακόμη μικρότερο (0,1-0,2mm) απεικονίζονται ευκρινώς. Όσον



Εικόνα 1:: Μακροσκοπικό παρασκευάσμα φυσιολογικού πνεύμονα

Εικόνα 2: Μακροσκοπικό παρασκευάσμα με εικόνα καταστροφής του παρεγχύματος με τη μορφή μελλισοκηρύθρας και οζόμορφη πάχυνση του υπεζωκότα



Εικόνα: 3: ΥΤΥΕ, πνευμονικό παράθυρο. Ευρήματα καταστροφής του παρεγχύματος στο επιπεδο του δευτερογενούς λοβίου και δημιουργία μελισσοκηρύθρας

αφορά στους αεραγωγούς, απεικονίζονται ευκρινώς η τραχεία, οι στελεχιαίοι βρόγχοι και οι διαδοχικές υποδιαιρέσεις τους μέχρι διαμέτρου, τουλάχιστον 2mm και σε απόσταση μεγαλύτερη των 2cm από την υπεζωκοτική επιφάνεια (3).

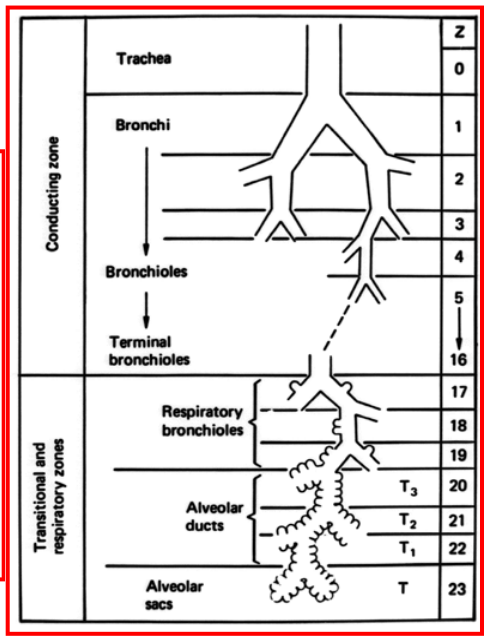
Η φυσιολογική ανατομία του τραχειοβρογχικού δένδρου παρατίθεται σχηματικά, από το επίπεδο της τραχείας, έως το επίπεδο των κυψελιδικών σάκων (Εικόνες 4,5). Το τραχειοβρογχικό δένδρο αποτελείται από την τραχεία, τους στελεχιαίους βρόγχους (δεξιό και αριστερό) και τις υποδιαιρέσεις τους (λοβαίους, τμηματικούς και υποτμηματικούς κλάδους κ.λ.π). Ο κάθε βρόγχος δίνει 2-3 θυγατρικούς με μεγαλύτερη επιφάνεια. Για αυτό και οι αντιστάσεις στους μεγάλους βρόγχους είναι πολύ μεγαλύτερες από ότι στους μικρούς (13).

Το τοίχωμα της τραχείας και των μεγάλων βρόγχων χαρακτηρίζεται από την παρουσία χόνδρου και βρογχικών αδένων. Με κάθε νέα γενιά βρόγχων, οι χόνδροι και οι αδένες γίνονται όλο και λιγότεροι και τελικά εξαφανίζονται συνήθως στην $8^{η}$-$11^{η}$ γενιά (βρογχιόλια) (Εικόνες 4, 5). Όσο ελαττώνονται οι χόνδροι και οι αδένες, τόσο αυξάνονται οι λείες μυικές ίνες, που περισφίγγουν τους μικρούς βρόγχους σαν μικρή έλικα (13).

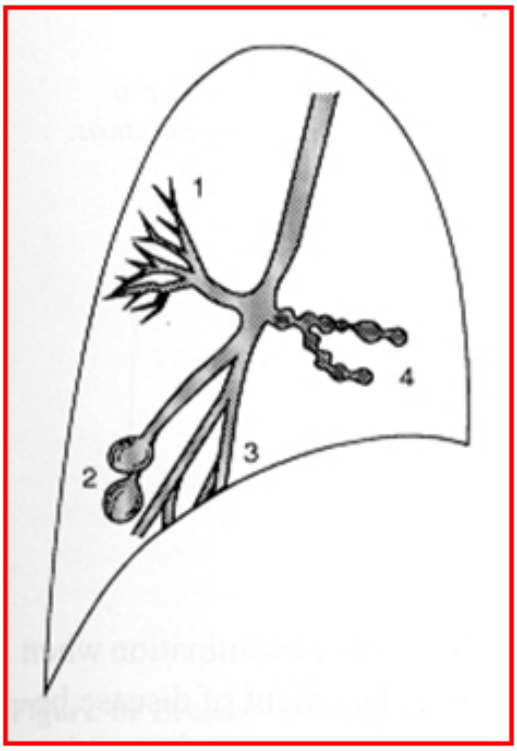
Στο επίπεδο των αναπνευστικών βρογχιολίων κάνουν την πρώτη σποραδική εμφάνισή τους, οι κυψελίδες, που γίνονται πιο πυκνές στους κυψελιδικούς πόρους για να κυριαρχήσουν στους κυψελιδικούς σάκους, που προσομοιάζουν με τσαμπιά γεμάτα κυψελίδες (Εικόνες 11, 12). Το τμήμα του βρογχικού δένδρου μετά το τελικό βρογχιόλιο, εκεί δηλαδή που γίνεται η ανταλλαγή των αερίων, ονομάζεται τελική αναπνευστική μονάδα (βοτρύδιο) (13).

Παθολογία στο επίπεδο των βρόγχων αναγνωρίζεται με τη μορφή εκτασίας του αυλού τους (βρογχεκτασίες, βρογχιολεκτασίες), πάχυνσης του τοιχώματός τους, πλήρωσης του αυλού τους με υλικό (π.χ. βλέννη) (14). Οι τύποι των βρογχεκτασιών παρατί-

Εικόνα 4: Φυσιολογικό βρογχικό δένδρο



Εικόνα 5: Διακλάδωση των αεραγωγών



Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση των τύπων των βρογχεκτασιών

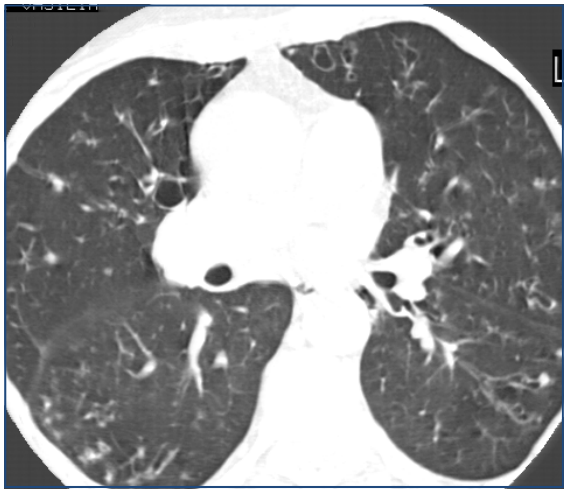
(1) Φυσιολογικό βρογχικό δένδρο

(2) Κυστικές

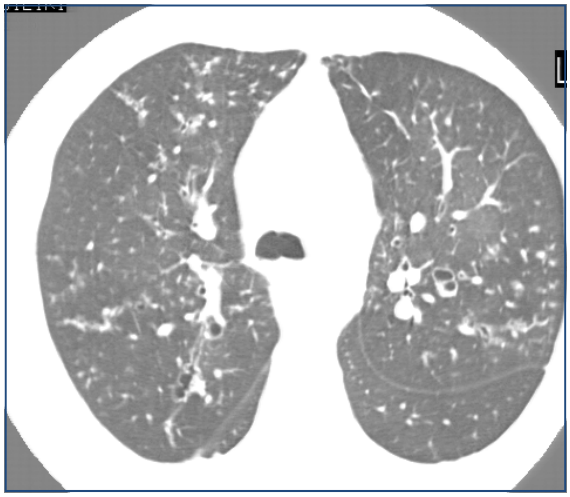
(3) Κυλινδρικές

(4) Ανευρυσματικές ή σακκοειδείς

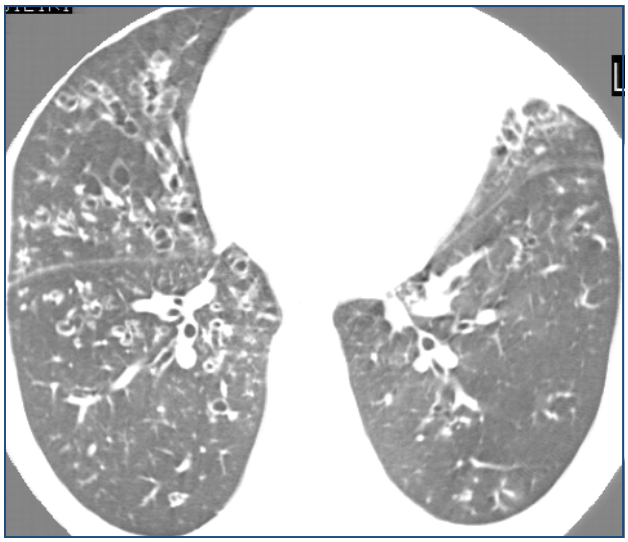
θενται σχηματικά (Εικόνα 6). Με την ΥΤΥΕ είναι δυνατή η απεικόνιση της προαναφερόμενης παθολογίας, των βρόγχων (Εικόνες 7, 8, 9).



Εικόνα 7: ΥΤΥΕ, πνευμονικό παράθυρο: Βρογχεκτασίες, βρογχιολεκτασίες



Εικόνα 8: ΥΤΥΕ, πνευμονικό παράθυρο. Κυλινδρικές & Σακκοειδείς βρογχεκτασίες



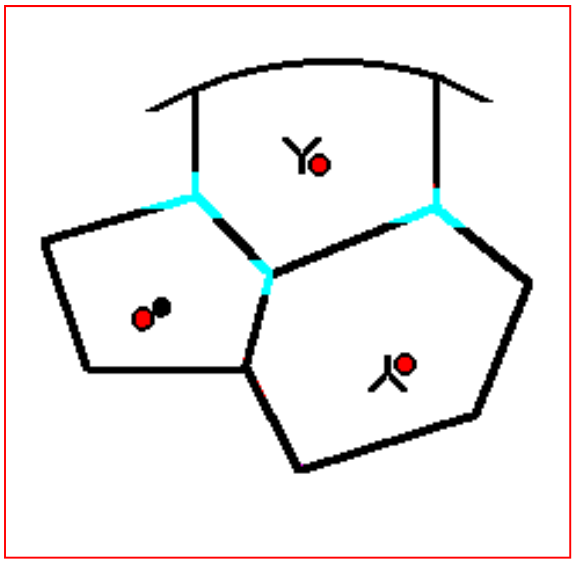
Εικόνα 9: ΥΤΥΕ, πνευμονικό παράθυρο:

Κυλινδρικές βρογχεκτασίες

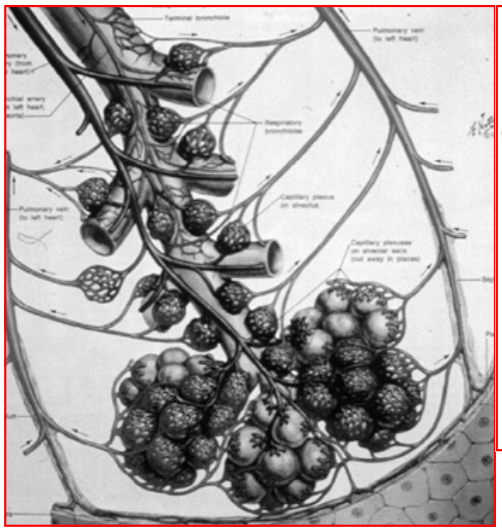
Σακκοειδείς βρογχεκτασίες

Με την ΥΤΥΕ απεικονίζεται τόσο ο φυσιολογικός όσο και ο παθολογικός διάμεσος ιστός, ενώ εντοπισμένες ή διάχυτες βλάβες αναδεικνύονται, έως και το επίπεδο του δευτερογενούς λοβίου (3).

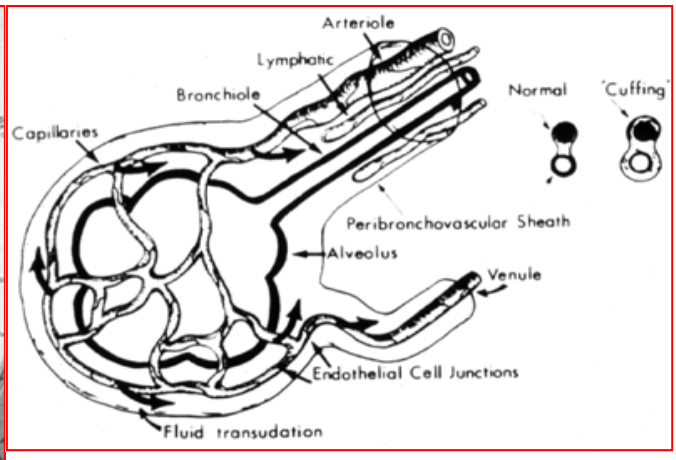
Το δευτερογενές λόβιο (Εικόνα 10) ορίζεται, ως η μικρότερη μονάδα του πνεύμονος που περιβάλλεται από διαφραγμάτια συνδετικού ιστού, γνωστά ως *μεσολόβια διαφραγμάτια*. Περιλαμβάνει 3-5 τελικά βρογχιόλια με τους συνοδούς αεραγωγούς και το παρέγχυμα. Έχει πολυεδρικό σχήμα και ποικίλει σε διάμετρο από 1-2,5 cm. Στο κέντρο, αυτού του πολυέδρου, βρίσκονται ο *κεντρολοβιακός βρόγχος* και η συνοδός *πνευμονική αρτηρία*, ενώ στην περιφέρεια του, εντός των μεσολοβίων διαφραγματίων, εδράζονται οι *πνευμονικές φλέβες κα τα λεμφαγγεία* (3).



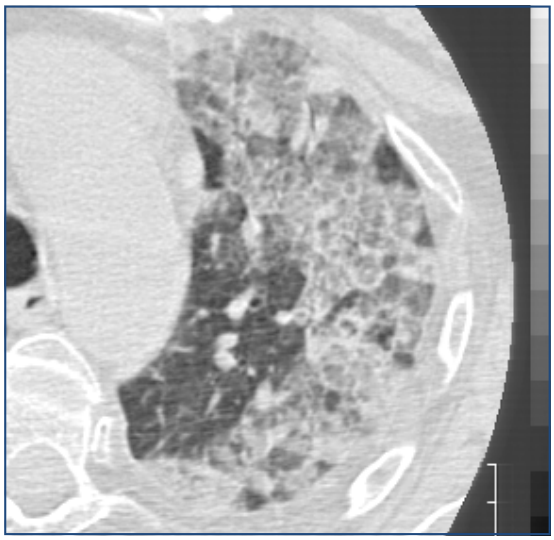
Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση του δευτερογενούς λοβίου



Εικόνα 11: Ανατομία της τελικής αναπνευστικής μονάδας



Εικόνα 12: Τελική αναπνευστική μονάδα



Εικόνα 13: ΥΤΥΕ, πνευμονικό παράθυρο. Πάχυνση μεσολοβίων διαφραγματίων, σε συνδυασμό με περιοχές πυκνότητας θολής υάλου, προκαλούν το απεικονιστικό πρότυπο του λιθόστρωτου σε ασθενή με κυψελιδική πρωτεΐνωση

Στις ΔΠΠ, είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί διήθηση των δομών του δευτερογενούς λοβίου (Εικόνα 13), σε ΥΤΥΕ σε φάση βαθιάς εισπνοής, με τομές πάχους 1-1,5 mm, ενώ δεν είναι δυνατή η απεικόνιση των βλαβών αυτών στην απλή ακτινογραφία θώρακος ή στη συμβατική υπολογιστική τομογραφία με μεγάλο πάχος τομών (5-10mm) (3).

1.2.5.Πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες

Χαρακτηριστικό λειτουργικό εύρημα είναι η περιοριστικού τύπου διαταραχή του αερισμού, η ελαττωμένη διατασιμότητα (compliance) των πνευμόνων (15,16), ενώ οι μετρήσεις ροής / όγκου είναι συνήθως φυσιολογικές ή αυξημένες. Υποκλινική συμμετοχή των αεραγωγών με ευρήματα απόφραξης, μπορεί να βρεθεί στη σαρκοείδωση (15,16) και στην εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα

1.2.6.Εξειδικευμένες εξετάσεις αίματος

Μέτρηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, της Ταχύτητας Καθιζήσεως των Ερυθρών αιμοσφαιρίων, γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος του ορού, γενική εξέταση ούρων και μικροσκοπική εξέτασή τους, είναι οι αρχικές εξετάσεις στις οποίες πρέπει να υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς με διάχυτες παρεγχυματικές πνευμονοπάθεις (27).

Εξειδικευμένες εξετάσεις, όπως η μέτρηση της συγκέντρωσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) στο περιφερικό αίμα, η μέτρηση καλσιτριόλης (1,25-διϋδροξυβιταμίνης D3), των επιπέδων του ασβεστίου, της νεοπτερίνης, της IFN-γ και του διαλυτού υποδοχέα της IL-2 (sIL-2R) πρέπει να μετρώνται στη σαρκοείδωση. (17,178,19,20).

Τα ANCA αντισώματα πρέπει να μετρώνται στους ασθενείς με πιθανή αγγειίτιδα. Τα c-ANCA / PR3-ANCA και τα p-ANCA έναντι της MPO μπορεί να βρεθούν στην κοκκιωμάτωση Wegener στη μικροσκοπική αγγείτιδα, στο σύνδρομο Churg-Strauss. (21,22,23,24,25,26).

Η συγκέντρωση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στο περιφερικό αίμα είναι αυξημένη στη σαρκοείδωση.

Τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό είναι αυξημένα στη σαρκοείδωση. Η αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου, αποδίδεται στην αυξημένη παραγωγή καλσιτριόλης (1,25-διϋδροξυβιταμίνης D3) η οποία παράγεται σε μεγάλα ποσά από τα μακροφάγα των κυψελίδων και των κοκκιωμάτων, με αποτέλεσμα την αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο (17,18).

Η νεοπτερίνη είναι ένα πυραζινο-πυριμιδινικό παράγωγο, το οποίο ανιχνεύεται σε αυξημένα επίπεδα στον ορό και στα ούρα, σε διάφορες παθήσεις που προσβάλλουν το ανοσολογικό σύστημα. Τα μονοκύτταρα του αίματος του ανθρώπου εκλύουν νεοπτερίνη, έπειτα από τη διέγερσή τους, από παράγοντες που προέρχονται από τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένης της IFN-γ (19). Στους ασθενείς με σαρκοείδωση, ιδιαίτερα σε εκείνους με ενεργό νόσο, τα επίπεδα της νεοπτερίνης του ορού είναι αυξημένα (20).

Η IFN-γ και ο διαλυτός υποδοχές της IL-2 (sIL-2R) αποτελούν χρήσιμες παραμέτρους για την παρακολούθηση των ασθενών με σαρκείδωση.

Τα ANCA αντισώματα μπορεί να βρεθούν στην κοκκιωμάτωση Wegener.

Τα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης μπορεί να αυξηθούν σε σύνδρομα πνεύμονος-νεφρού, όπως η κοκκιωμάτωση Wegener και το σύνδρομο Goodpasture.

Αύξηση των ηπατικων ενζύμων, μπορεί να παρατηρηθεί σε σαρκοείδωση, καθ’ότι η νόσος μπορεί να προσβάλλει το ήπαρ.

Θρομβοπενία, και πανκυτταροπενία εμφανίζεται όταν τα κοκκιώματα της σαρκοείδωσης προσβάλλουν το σπλήνα (27). Η αναιμία, στη σαρκοείδωση παρατηρείται λό-

γω αιμόλυσης (27). Λεμφοπενία στο περιφερικό αίμα μπορεί να παρατηρηθεί στη σαρκοείδωση, εύρημα που αποδίδεται πιθανά στη μετανάστευση των λεμφοκυττάρων στις εστίες της φλεγμονής π.χ στις κυψελίδες, λόγω της εξόδου τους από τα αιμοφόρα αγγεία. Είναι δυνατό να διαπιστώνεται αντιστροφή του λόγου Th1:Th2 στο περιφερικό αίμα, καθώς επίσης και εκσεσημασμένη μείωση του (<1). Ωστόσο, οι αιματολογικές διαταραχές μπορεί να αντανακλούν την άμεση προσβολή του μυελού των οστών από τη νόσο (27).

1.3.ΑΕΡΑΓΩΓΟΙ ΚΑΙ ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΚΡΙΝΕΙΑΣ

Η προσβολή των μεγάλων αεραγωγών και βρογχιολίων, στις διάχυτες παρεγχυματικές πνευμονοπάθειες, αναφέρεται μεμονωμένα στην απεικονιστική διεθνή βιβλιογραφία. Οι αναφορές αφορούν ασθενείς με ΔΠΠ που υποβλήθηκαν σε υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας σε φάση βαθιάς εισπνοής (4,5).

Οι Remy-Jardin και συνεργ. (4), ανέφεραν, χαρακτηριστικά, ότι, στην *εισπνευστική ΥΤΥΕ* ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αναδείχθηκαν βρογχεκτασίες και βρογχιολεκτασίες σε περιοχές όπου δεν υπήρχε προσβολή του διάμεσου ιστού. Οι ασθενείς αυτοί είχαν βαρύτερη κλινική εικόνα και περισσότερο επιβαρυμένες πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν παρουσίαζαν νόσο από τους αεραγωγούς. Παρόμοια ευρήματα αναδείχθηκαν και στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (5). Από τα παραπάνω συνάγεται ότι, νοσήματα που μπορεί να προσβάλλουν τον πνεύμονα διάχυτα, μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στους βρόγχους και στα βρογχιόλια.

Σημαντική απεικονιστική πληροφορία για την προσβολή των αεραγωγών συνάγεται όμως και από τη χρήση της *εκπνευστικής ΥΤΥΕ***,** όπου η προσβολή τους αναγνωρίζεται έμμεσα, με τη μορφή περιοχών *παγίδευσης αέρα,* που ανάλογα με την κατανομή τους στρέφει στην προσβολή μικρών ή κεντρικών - μεγάλων αεραγωγών (1,28,29). Η παγίδευση αέρα μπορεί να είναι απότοκος απόφραξης, στένωσης, ή σύσπασης λόγω υπερευαισθησίας, στο επίπεδο βρόγχων ή/και βρογχιολίων. Η περιοχή παγίδευσης αέρα χαρακτηρίζεται, από παραμονή μειωμένης πυκνότητας του παρεγχύματος ή ελάχιστη μεταβολή της πυκνότητάς του, στη διάρκεια της εκπνοής.

Η ΥΤΥΕ σε φάση εκπνοής έχει χαρακτηρισθεί, ως πιο ευαίσθητη μέθοδος στην ανάδειξη αποφρακτικού τύπου ευρημάτων - με τη μορφή *παγίδευσης αέρα* - από ότι οι

πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες (16). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες λαμβάνουν την πληροφορία από όλο το πνευμονικό παρέγχυμα αθροιστικά, ενώ η ΥΤΥΕ καταγράφει το φαινόμενο παγίδευσης αέρα, από μεμονωμένα τμήματα του πνευμονικού παρεγχύματος, χωρίς το εύρημα αυτό να επηρεάζεται από την ολική συμπεριφορά του πνεύμονα. Αξίζει να αναφερθεί ότι έχουν αναγνωρισθεί περιοχές παγίδευσης αέρα στην εκπνευστική ΥΤΥΕ, σε ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα στην εισπνευστική ΥΤΥΕ, και στους οποίους οι πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες δεν αναδείκνυαν παθολογία (30). Για τους προαναφερόμενους λόγους εκτιμάται, ότι η εκπνευστική ΥΤΥΕ είναι δυνατόν να αναδείξει νόσο αεραγωγών, που υποκρύπτεται στις τομές σε εισπνοή.

Η *εκπνευστική ΥΤΥΕ* έχει χρησιμοποιηθεί, επίσης, για τον ασφαλή διαχωρισμό των νόσων, που μπορεί να δημιουργήσουν απεικονιστικό *πρότυπο μωσαϊκού, δηλαδή του προτύπου που δημιουργείται από την* εναλλαγή περιοχών, που προσομοιάζουν με την πυκνότητα γαλακτοχρόου υάλου και φυσιολογικού παρεγχύματος. (31).

1.4.ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

1.4.1.Γενικά

Η σαρκοείδωση αναφέρθηκε, για πρώτη φορά, από τους Besnier και Boeck στη δεκαετία του 1890, ως «μία βακτηριδιακή λοιμώδης νόσος», που κυρίως εντοπιζόταν στο δέρμα (27,32). Το 1905 ο Boeck (33) παρουσίασε μια σειρά από 5 ασθενείς, μερικοί εκ των οποίων ανέφεραν χρόνιο βήχα, και που αργότερα αποδείχθηκε ότι είχαν προσβολή του ρινικού βλεννογόνου από μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα.

Η σαρκοείδωση είναι μία χρόνια, πολυσυστηματική και πολυοργανική φλεγμονώδης, νοσολογική οντότητα, άγνωστης αιτιολογίας.

Η νόσος φαίνεται ότι προκαλείται από τη συσσώρευση Τ λεμφοκυττάρων, μονοπύρηνων μακροφάγων, μη τυροειδοποιημένων επιθηλιοειδών κυτταρικών κοκκιωμάτων και προσβολής-τραυματισμού των ιστών (34,35,36). Κοκκιώματα της σαρκοείδωσης έχουν βρεθεί στους περισσότερους ιστούς, καθ' ότι μπορεί, στην αρχική της εκδήλωση, να μιμηθεί φλεγμονή ή νεοπλασία και για το λόγο αυτό οι ασθενείς υποβάλλονται σε βιοψία.

Η προσβολή του πνεύμονα αποτελεί κύριο όργανο «στόχο» της νόσου και η έκβαση της πορείας του ασθενούς, εξαρτάται τις περισσότερες φορές από τη βαρύτητα της προσβολής αυτής.

1.4.2.Αιτιολογικοί παράγοντες

Ακόμη και σήμερα πλήθος ενδείξεων υποστηρίζουν τη συμμετοχή ενός ειδικού, αιτιολογικού παράγοντα στην παθογένεση της σαρκοείδωσης, χωρίς όμως η ανεύρεση αυτού να έχει καταστεί δυνατή. Υποστηρίζεται ότι η έναρξη και πυροδότηση της σαρκοείδωσης οφείλονται σε ένα άγνωστο, προς το παρόν παράγοντα, με συνέπεια την εκδήλωση της νόσου, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. (27).

Πλήθος αιτίων έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες της εκδήλωσης της νόσου, συμπεριλαμβανομένων λοιμωδών αιτίων (Proprionibacterium acnes, μυκοβακτηρίδια, Mycoplasma spp. Borrelia burdorferi, Chlamydia spp., ιοί), οργανικών αιτίων (άργιλος και γύρη πεύκου) και ανόργανων ουσιών (τάλκη, ζιρκόνιο) (27).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρόνια βηρυλλίωση αποτελεί παρεμφερή νοσολογική οντότητα με τη σαρκοείδωση. Οφείλεται στην έκθεση σε βηρύλλιο, ενώ δεν είναι δυνατή η κλινική διάκρισή της από τη σαρκοείδωση (37). Το βηρύλλιο επάγει την παραγωγή κοκκιωμάτων, τα οποία, ακόμη και σε παθολογοανατομικό επίπεδο, μπορεί να μη διακρίνονται από αυτά της σαρκοείδωσης (27).

1.4.3.Επιδημιολογικά στοιχεία

Η νόσος εκδηλώνεται, συνήθως, σε άτομα ηλικίας 20-40 ετών και σε ίση αναλογία στα δύο φύλα στην ηλικιακή αυτή ομάδα. Η επίπτωση της νόσου σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, είναι μικρότερη, αλλά είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και για το λόγο αυτό, ο συνολικός κίνδυνος εκδήλωσης της σαρκοείδω-

σης, κατά τη διάρκεια της ζωής είναι μεγαλύτερος για το γυναικείο σε σχέση με τον ανδρικό πληθυσμό (38).

Η ετήσια επίπτωση (incidence) στον πληθυσμό της Δυτικής Ευρώπης και των ΗΠΑ είναι 10 άτομα ανά 100.000 κατοίκους. Ο ρυθμός της επίπτωσης σε επιδημιολογικές μελέτες με τη χρήση απλής ακτινογραφίας θώρακος στη Σκανδιναβία, κυμαίνεται από 14 άτομα ανά 100.000 κατοίκους (39,40) έως 42 άτομα ανά 100.000 κατοίκους (41). Οι Sartwell και Edwards (42) σε μελέτη που έλαβε χώρα στις ΗΠΑ και αφορούσε σε άντρες, που υπηρετούσαν στο Πολεμικό Ναυτικό, (οι οποίοι υποβαλλόταν σε ετήσιο προληπτικό έλεγχο με απλή ακτινογραφία θώρακος) βρήκαν επίπτωση στους λευκούς άνδρες, 7,6 ανά 100.000 άτομα, ενώ η επίπτωση στους Αφρο-Αμερικανούς εκτινασόταν στο 81,8 ανά 100.000 άτομα. Σε μία μελέτη που έγινε στην Ιαπωνία, και αφορούσε στους υπαλλήλους των σιδηροδρόμων, (οι οποίοι υποβαλλόταν σε ετήσιο προληπτικό έλεγχο με απλή ακτινογραφία θώρακος), η επίπτωση, ήταν σαφώς χαμηλότερη και μετρήθηκε 1,5 ανά 100.000 άτομα.

Στα 1964 οι Bauer και Löfgren (43) συγκέντρωσαν τα αποτελέσματα από 29 επιδημιολογικές μελέτες (10 εκ των οποίων ήταν σε εθνικό επίπεδο) που είχαν πραγματοποιηθεί σε 10 διαφορετικές χώρες, όπου τα αποτελέσματα διέφεραν σημαντικά και κυμαινόταν από 0,2 ανά 100.000 κατοίκους (Πορτογαλία, Βραζιλία και Ουρουγουάη) έως 64 ανά 100.000 κατοίκους στη Σουηδία.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, στην πόλη Malmo της Σουηδίας, σε νεκροτομές που έγιναν από το 1957 έως το 1962 σε 6.707 πτώματα και αφορούσαν το 60% όλων των θανάτων, που συνέβησαν στη συγκεκριμένη πόλη βρήκαν παρουσία της σαρκοείδωσης σε 43. Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο 3 εξ αυτών ήταν γνωστό ότι έπασχαν από τη νόσο. Ο επιπολασμός (prevalence) που εξήχθη, από την ως άνω μελέτη, ήταν 671 ανά 100.000 άτομα, σημαντικά υψηλότερος, τουλάχιστον 10 φορές, από τον επιπολασμό που είχε εξα-

χθεί στις μελέτες που γινόταν σε μαζικούς προσυμπτωματικούς ελέγχους (screening) (144). Οι μεγάλες αυτές διαφορές αποδίδονται στο διαφορετικό τρόπο με τον οποίο δομήθηκαν οι διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, τις διαφορές στην κατανομή των ηλικιών, του φύλου και της θνητότητας του πληθυσμού που μελετήθηκε.

Η νόσος φαίνεται να έχει υψηλότερη επίπτωση στις γυναίκες, απ' ότι στους άνδρες. Σε μία μελέτη, που έγινε στη Μεγάλη Βρετανία, η επίπτωση ήταν 40% μεγαλύτερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες (44).

Η νόσος είναι συχνότερη στους Αφρο-Αμερικανούς, απ' ότι στους λευκούς, ενώ η χαμηλότερη συχνότητα εντοπίζεται στην κίτρινη φυλή (44). Σε άλλη μελέτη, που έγινε, όχι όμως στα πλαίσια μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου, στο Λονδίνο και αφορούσε ασθενείς που προσερχόταν σε πνευμονολογική κλινική, ο επιπολασμός της νόσου σε ασθενείς ασιατικής καταγωγής ήταν αντίστοιχα υψηλός με αυτή των ασθενών αφρικανικής καταγωγής. Η επίπτωση ήταν 12 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς αυτούς, απ' ότι στους γηγενείς λευκούς ασθενείς (45,46).

Οι Gideon et al. (47) έδειξαν ότι η (θνησιμότητα) mortality από τη σαρκοείδωση εξαρτάται από το φύλο, τη φυλή και τη χώρα. Στην πολυεθνολογική μελέτη που έλαβε χώρα στις ΗΠΑ από το 1979 έως το 1991, ο δείκτης θνησιμότητας που σχετίζεται με την ηλικία ήταν υψηλότερος, στους αφρο-αμερικανούς απ' ότι στους λευκούς. Στη διάρκεια αυτής της περιόδου 5791 ασθενείς με σαρκοείδωση απεβίωσαν από τη νόσο ή από τις επιπλοκές της. Ο δείκτης θνησιμότητας που σχετίζεται με την ηλικία αυξήθηκε από 1,3 σε 1,6 ανά 1.000.000 άνδρες και από 1,9 σε 2,5 ανά 1.000.000 γυναίκες.

Εξωθωρακικές εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης είναι συχνότερες σε ασθενείς αφρικανικής καταγωγής απ' ότι σε ασθενείς καυκάσιας καταγωγής.

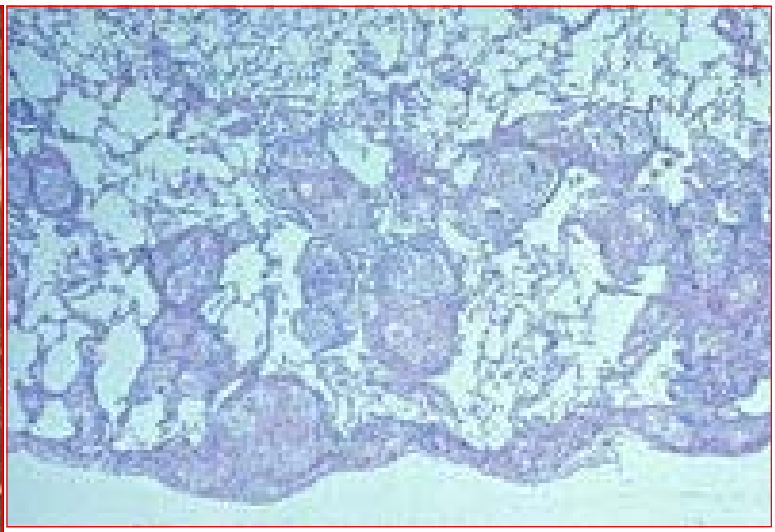
1.4.4.Παθολογοανατομικά στοιχεία

Σε παθολογοανατομικό επίπεδο τα κοκκιώματα της σαρκοείδωσης αποτελούνται από τα ανοσολογικά κοκκιώματα, τα οποία είναι «*επιθηλιοειδή κυτταρικά κοκκιώματα*» καθ' ότι το κυρίαρχο κύτταρο είναι το «επιθηλιοειδές», το οποίο προέρχεται από τη σειρά των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων (Εικόνες 14, 15, 16, 17, 18, 19) (135). Αυτά είναι ευμεγέθη (0-40μm) πολυγωνικά κύτταρα, τα οποία περιέχουν άφθονο κυτταρόπλασμα και πυρήνα που «βάφεται» αχνά. Το «επιθηλιοειδές κύτταρο» βρίσκεται στο κέντρο του κοκκιώματος και περιβάλλεται από «μανδύα» λεμφοκυττάρων και ώριμων ιστικών μακροφάγων. Τα ανοσολογικά αυτά κοκκιώματα, συνήθως περιλαμβάνουν πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα Langhans, τα οποία επίσης προέρχονται από τα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα και χαρακτηρίζονται από την παρουσία πολλαπλών πυρήνων (Εικόνα 20) (48,135). Μικρός αριθμός Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων CD4 παρεισφρύουν μεταξύ των επιθηλιοειδών κυττάρων και των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων. Τα περισσότερα κύτταρα που περιβάλλουν το επιθηλιοειδές κύτταρο είναι κυρίως CD4 Τ κύτταρα, λιγότερα CD8 κύτταρα και ώριμα μακροφάγα (49,50,51). Πρώιμες ινωτικές μεταβολές, μπορεί να παρατηρηθούν στην περιφέρεια του ανοσολογικού κοκκιώματος και περιλαμβάνουν την παρουσία ινοβλαστών και κολλαγόνου (52), γεγονός που αποτελεί τη βάση για την ανάπτυξη των ινωτικών αλλοιώσεων στο πνευμονικό παρέγχυμα (27).

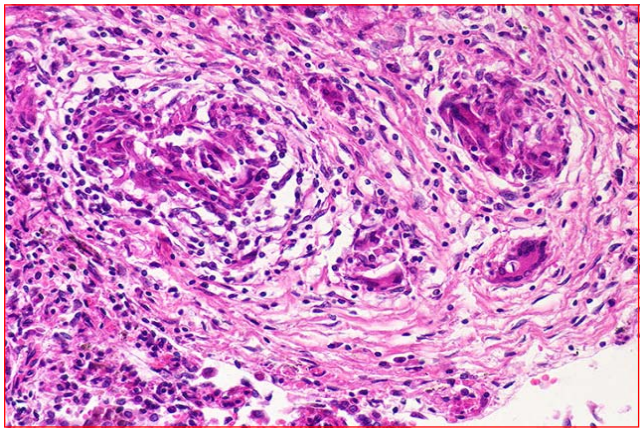
Τα περισσότερα επιθηλιοειδή κύτταρα είναι εκκριτικά κύτταρα τα οποία περιέχουν άφθονο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, μία αναπτυσσόμενη συσκευή Golgi, ένα χαρακτηριστικό πυρήνιο και μία πλασματική μεμβράνη που δημιουργεί ένα όριο που αλληλοεπιδρά με άλλα κύτταρα φλεγμονής (53,54). Τα επιθηλιοειδή κύτταρα των κοκκιωμάτων εκκρίνουν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE). Τα επίπεδα του ACE στον ορό αξιοποιούνται συχνά, ως μη ειδικός δείκτης της ενεργότητας της νόσου και α-

ντανακλούν πιθανότατα το συνολικό κοκκιωματώδες φορτίο. Πέραν του ACE, τα επιθηλιοειδή κύτταρα εκκρίνουν βιταμίνη D3 (1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D3).

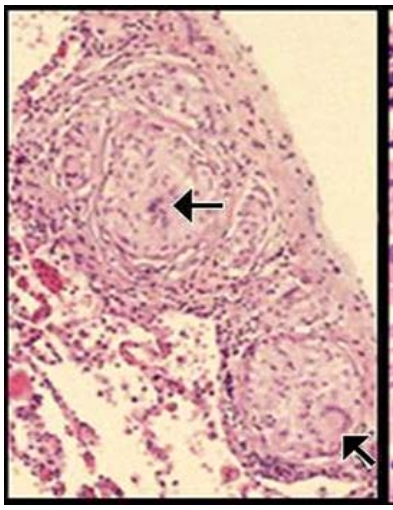
Εικόνα 14: μακροσκοπικό παρασκεύασμα (135)



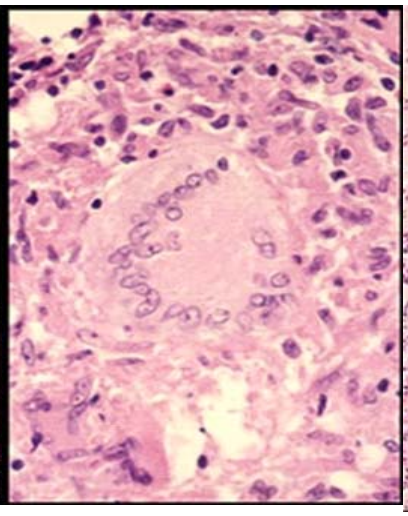
Εικόνα 15: Μικροσκοπικό παρασκευάσμα με σημεία ίνωσης. Σαρκοειδικό μη νεκρωμένο κοκκίωμα. Επιθηλιοειδή κύτταρα, γιγαντοκύτταρα και ολιγάριθμα λεμφοκύτταρα (135)



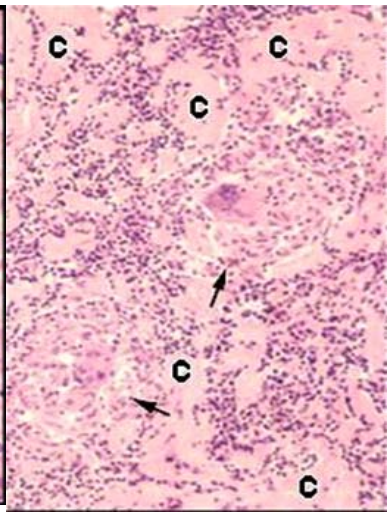
Εικόνα 16: Πνευμονική σαρκοείδωση. Μικροσκοπικό παρασκεύασμα. Συσσώρευση τυπικών κοκκιωμάτων (135)



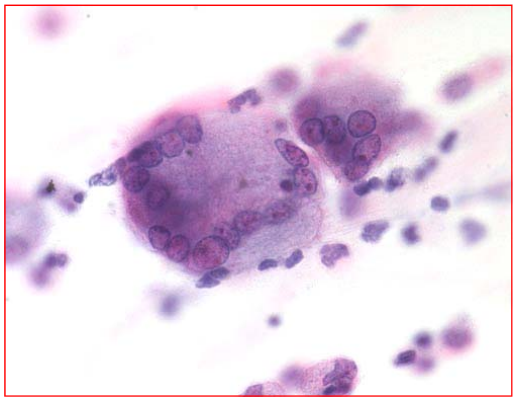
Εικόνα 17: Κοκκίωμα της σαρκοείδωσης στον πνεύμονα (βέλη) (56)



Εικόνα 18: Το κέντρο του κοκκιώματος της σαρκοείδωσης (56)



Εικόνα: 19 Πρώιμη παραγωγή κολλαγόνου. Εξωκυττάριο κολλαγόνο(C) παράγεται από τους ινοβλάστες (βέλη) (56)



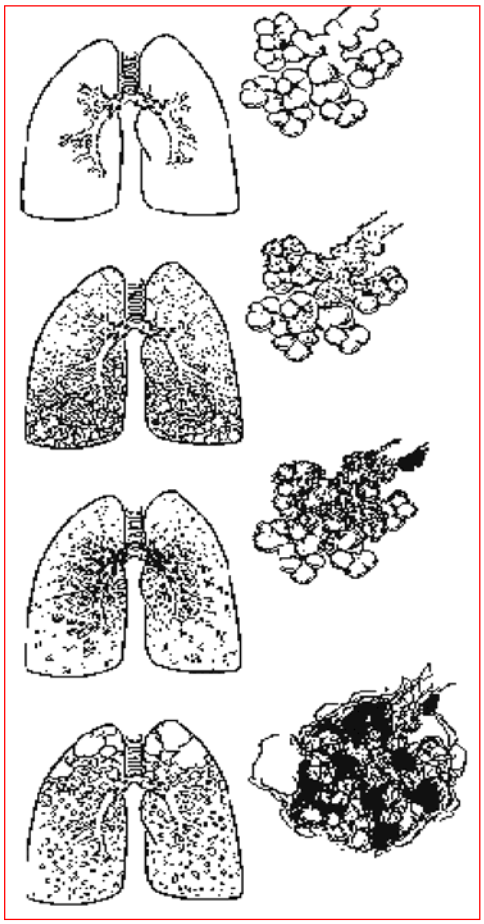
Εικόνα 20: Γιγαντοκύτταρο τύπου Langhans (σαρκοείδωση).

Παρατηρούνται ομοιόμορφοι πολλαπλοί πυρήνες *(J. Müller-Quernheim, University of Freiburg)* (56)

1.4.5.Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα, από τον πνεύμονα εκδηλώνονται με δύσπνοια προσπαθείας, με ξηρό κυρίως βήχα, χωρίς όμως να αποκλείεται και ο παραγωγικός βήχας με βλεννώδη πτύελα μικρής ποσότητας. Τα συμπτώματα, αυτά μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό, απώλεια βάρους, καταβολή, και ληθαργικότητα, η οποία μπορεί να εκδηλώνεται με πιο βαρύ τρόπο και συχνότερα στους Αφρο-Αμερικανούς από ότι στις άλλες φύλες, όπως η

καυκασιανή (56). Τα ακροαστικά ευρήματα μπορεί να είναι αμβλυχρά στην κυψελιδική μορφή της νόσου, ενώ βαριά εγκατεστημένη ίνωση στον πνεύμονα μπορεί να δώσει μη μουσικούς τελοεκπνευστικούς ήχους (32). Παρατίθεται σχηματική προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος από τη νόσο.



Σχηματική αναπαράσταση της εξέλιξης της πνευμονικής σαρκοείδωσης από τη φάση της κυψελιδίτιδας, στη φάση της δημιουργίας κοκκιωμάτων και τέλος την καταστροφή της αρχιτεκτονικής του παρεγχύματος (142).

1.4.6.Απεικόνιση

1.4.6.1.Απλή ακτινογραφία θώρακος

Παθολογική ακτινογραφία θώρακος, στους ασθενείς με σαρκοείδωση, παρατηρείται στο 90-95% αυτών, τουλάχιστον σε κάποια φάση της εξέλιξης της νόσου τους. Η τυπική παθολογία, που μπορεί να απεικονισθεί στις απλές ακτινογραφίες θώρακος είναι λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου και πνευμονικών πυλών, διηθήματα στο πνευμονικό παρέγχυμα. Τα πνευμονικά διηθήματα είναι σχεδόν πάντα αμφοτερόπλευρα και εκδηλώ-

νονται στις απεικονιστικές μεθόδους με τη μορφή όζων, αναπτυσσομένων και στα τρία πνευμονικά πεδία, αλλά κυρίως πιο πολύ στα μέσα πνευμονικά πεδία. Αλλά απεικονιστικά ευρήματα περιλαμβάνουν:

α) επίταση του διάμεσου δικτύου με τη μορφή δικτυοζώδους προτύπου, ινωτικού προτύπου με τη μορφή παρεγχυματικών γραμμοειδών δομών ή ταινιών που φαίνεται να εκτείνονται ακτινωτά από τις πνευμονικές πύλες προς την περιφέρεια και που μπορεί να σχετίζονται με διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των αγγειακών δομών,

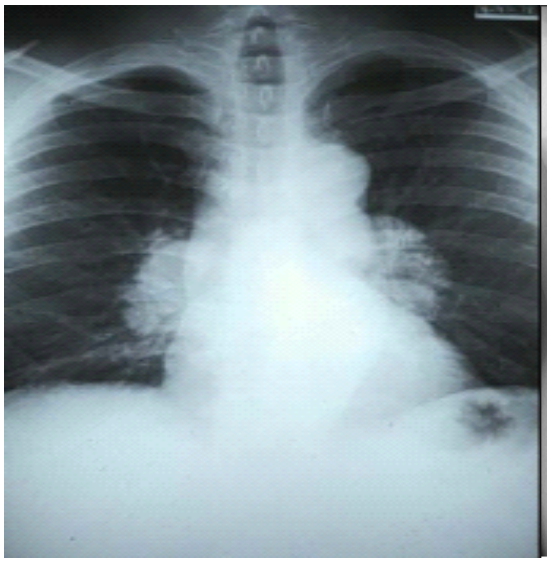
β) μετατόπιση των μεσολοβίων σχισμών και απώλεια του πνευμονικού όγκου, σε ασθενείς με εγκατεστημένη βαριά ίνωση που δίδει το απεικονιστικό εύρημα της μελισσοκηρύθρας. Η σταδιοποίηση της νόσου (52, 57, 58, 59) γίνεται με βάση την απλή ακτινογραφία θώρακος και παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

Σταδιο 0	Χωρίς ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος
Στάδιο I	Λεμφαδενοπάθεια πυλών, χωρίς προσβολή του πνεύμονα
Στάδιο II	Λεμφαδενοπάθεια πυλών, με πνευμονικά διηθήματα
Σταδιο III	Μόνο πνευμονικά διηθήματα, χωρίς λεμφαδενοπάθεια πυλών
Στάδιο IV	Εικόνα μελισσοκηρύθρας

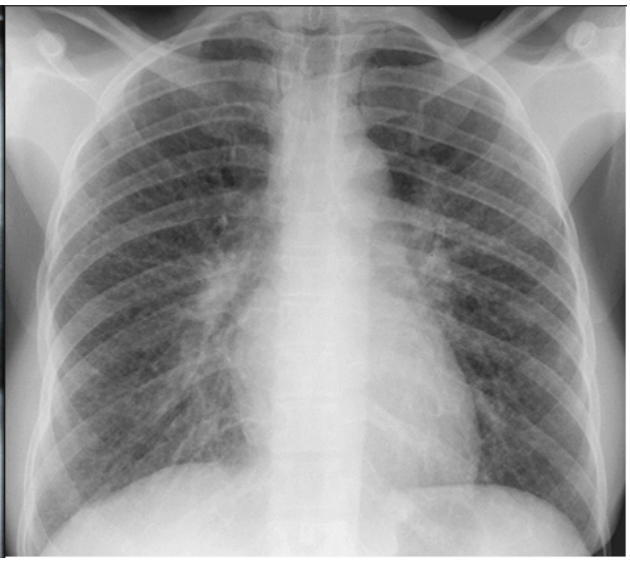
Πίνακας 4: Σταδιοποίηση της σαρκοείδωσης βάση των ευρημάτων της ακτινογραφίας θώρακος

Τα ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος είναι άτυπα στο 25-30% των ασθενών, και αυτό το ποσοστό αυξάνεται στο 59% όταν οι ασθενείς είναι ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 50 ετών (60).

Ως άτυπα ευρήματα στο θώρακα εννοούμε: απεικόνιση μονήρων ή πολλαπλών μικροόζων , όζων ή μαζών. Τα ως άνω προαναφερθέντα ευρήματα προκαλούνται από τη συνάθροιση πολλών κοκκιωμάτων και μπορεί να μιμηθούν νεοπλασματική επινέμηση του πνευμονικού παρεγχύματος, ή προσβολή αυτού από άτυπο ή τυπικό λοιμογόνο πα-



Εικόνα 21: Απλή ακτινογραφία θώρακος. Σαρκοείδωση σταδίου I



Εικόνα 22: Απλή ακτινογραφία θώρακος. Σαρκοείδωση σταδίου II

Εικόνα 23: Απλή ακτινογραφία θώρακος. Σαρκοείδωση Σταδίου IV

ράγοντα, ή τέλος να μιμηθούν προσβολή του πνεύμονα από κάποιο συστηματικό νόσημα, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ή ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Οι οζόμορφες αυτές αλλοιώσεις που προκαλούνται από τα νεκρωτικά κοκκιώματα της σαρκοεί-

δωσης, στις απλές ακτινογραφίες θώρακος μπορεί να συνοδεύονται από πλευριτική συλλογή, λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου και πνευμονικών πυλών, ενώ υποστρέφονται ταχέως με τη λήψη κορτικοστεροειδών (61).

Κοιλοματοποίηση, των συνοθυλευμάτων, των νεκρωμένων κοκκιωμάτων οδηγεί στη δημιουργία μονήρων ή πολλαπλών, κοιλοτικών σχηματισμών με λεπτό ή παχύ τοίχωμα, εύρημα άτυπο που μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλες κλινικές οντότητες, όπως είναι ο πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα, η μεταστατική νόσος, λοιμώδη νοσήματα, όπως η φυματίωση, οι μυκητιάσεις και οι παρασιτώσεις (εχινόκοκκος) (62).

Ατελεκτασία, μπορεί να αναδειχθεί στην απλή ακτινογραφία θώρακος, εύρημα που μπορεί να οφείλεται είτε στην ενδοβρογχική ανάπτυξη κοκκιωμάτων, γεγονός που προκαλεί απόφραξη του αυλού του προσβεβλημένου βρόγχου ή στους διογκωμένους λεμφαδένες που αποφράσουν τον αυλό του γειτνιάζοντος βρόγχου. Ατελεκτασία συμβαίνει συχνότερα στο μέσο λοβό, προφανώς λόγω του στενού στομίου της έκφυσης του μέσου λοβαίου βρόγχου, από το διάμεσο βρόγχο και της διάταξης των λεμφαδένων στη θέση αυτή, που περιχειρίζουν την έκφυσή του (63).

Άλλο άτυπο εύρημα, στην απλή ακτινογραφία θώρακος είναι η πλευριτική συλλογή που έχει καταγραφεί στο 0,16% έως το 7% των ασθενών με σαρκοείδωση (64,65) και αποδίδεται στην προσβολή των φύλλων του υπεζωκότα από τα μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα. Το πλευριτικό υγρό είναι εξιδρωματικού τύπου, με παρουσία λεμφοκυττάρων. Χρονιότητα της παρουσίας του πλευριτικού υγρού μπορεί να οδηγήσει σε πάχυνση του υπεζωκότα, εύρημα, που πλέον είναι εύκολα απεικονίσιμο στην Υπολογιστική Τομογραφία θώρακος (66).

Ο πνευμοθώρακας, είναι ασύνηθες και άτυπο εύρημα, που αποδίδεται στη διήθηση και επέκταση νεκρωμένων κοκκιωμάτων, που εντοπίζονται υποϋπεζωκοτικά ή στα

φύλλα του υπεζωκότα. Ο πνευμοθώρακας μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρος και υποτροπιάζων.

Άλλα άτυπα ευρήματα είναι οι αποτιτανωμένοι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου και των πνευμονικών πυλών. Η μορφολογία των αποτιτανώσεων μπορεί να είναι άτυπη και μπορεί να μιμηθεί νοσήματα όπως η φυματίωση, η ιστοπλάσμωση, ενώ αν αναπτύσσεται στην περιφέρεια των διογκωμένων λεμφαδένων (απεικόνιση σαν κέλυφος αυγού), θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από πυριτίαση (67).

1.4.6.2.Υπολογιστική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας

Οι ασθενείς υποβάλλονται πλέον σε ΥΤΥΕ, λόγω του γεγονότος της υψηλής διακριτικής και χωρικής ικανότητας της στην ανάδειξη μικρών και λεπτών βλαβών στο πνευμονικό παρέγχυμα, ειδικά σε περιπτώσεις όπου η απλή ακτινογραφία θώρακος δίδει αμφιλεγόμενα ευρήματα (32). Επίσης η ανάδειξη της λεμφαδενοπάθειας του μεσοθωρακίου και των πνευμονικών πυλών μπορεί να διαλανθάνει στην απλή ακτινογραφία θώρακος, καθ’ ότι λεμφαδένες της πνευμονικής πύλης με βραχύ άξονα >5mm, είναι παθολογικού μεγέθους και δεν είναι δυνατόν να αναγνωρισθούν στην απλή ακτινογραφία θώρακος (141). Επίσης λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου, εύκολα αναγνωρίζεται στην υπολογιστική τομογραφία, ακόμη και χωρίς την χρήση ενδοφλεβίων ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων. Οι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου θεωρούνται παθολογικοί βάση των απεικονιστικών κριτηρίων όταν έχουν μήκος βραχέως άξονα από 8mm έως 10mm (141) . Παραθέτουμε στον (Πίνακα 5) συνοπτικά τις ενδείξεις υποβολής των ασθενών με σαρκοείδωση σε υπολογιστική τομογραφία (32).

1	Μελέτη άτυπων ευρημάτων στην απλή ακτινογραφία θώρακος
2	Μελέτη ασθενών, που έχουν φυσιολογική απλή ακτινογραφία θώρακος, αλλά έχουν
3	Προσέγγιση ασθενών, με άτυπα και ασυνήθη συμπτώματα όπως αιμόπτυση
4	Εντόπιση των ευρημάτων για τη διενέργεια διαβρογχικής βιοψίας
5	Προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Πίνακας 5: Ενδείξεις της υποβολής των ασθενών σε ΥΤΥΕ

1.4.7.Πνευμονικές Λειτουργικές Δοκιμασίες

Οι πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες, τυπικά, αναδεικνύουν περιοριστικού τύπου βλάβη. Ειδικότερα η ζωτική χωρητικότητα Vital Capacity (VC), η ολική πνευμονική χωρητικότητα και η διαχυτική ικανότητα (DLco) είναι συχνά παθολογικές. Η DLco είναι η πιο ευαίσθητη παράμετρος, η οποία βρίσκεται συχνά μειωμένη σε πρώιμο στάδιο της σαρκοείδωσης, ενώ μειωμένες είναι οι VC και TLC στη σαρκοείδωση.

Αν η νόσος υφεθεί η DLco είναι δυνατόν η να επανέλεθει σε φυσιολογική τιμή. Αντίθετα οι μειωμένοι πνευμονικοί όγκοι (VC και ή TLC) είναι λιγότερο πιθανό να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές και η θεραπεία πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν, εφόσον διαπιστωθεί μείωση αυτών.

Αποφρακτικού τύπου βλάβες αναδεικνύονται στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ενδοβρογχική εντόπιση των κοκκιωμάτων καθώς και στους ασθενείς, που έχει αναπτυχθεί και εγκατασταθεί ίνωση (68).

1.5. ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ WEGENER

1.5.1. Γενικά

Η κοκκιωμάτωση Wegener περιγράφηκε για πρώτη φορά από έναν γερμανό φοιτητή της ιατρικής, τον Heinz Klinger το 1931, αργότερα αναφέρθηκε, στα 1933 από τον Rossle, τον Friedrich Wegener στα 1936 και 1939 και τέλος από τον Ringertz το 1947 (9, 143).

Η κοκκιωμάτωση Wegener (κ.W) είναι ένα πολυσυστηματικό νόσημα, άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται σε παθολογοανατομικό επίπεδο από νεκρωτική κοκκιωμάτωδη αγγειίτιδα (70,71,72,74) και ανταποκρίνεται στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία (74). Πνευμονική προσβολή παρατηρείται στο 54-85% των περιπτώσεων, ενώ σπειραματονεφρίτιδα στο 51-80%. Η προσβολή των οργάνων αυτών αποτελεί το αίτιο της κακής πρόγνωσης της νόσου.

Η κοκκιωμάτωση Wegener κατατάσσεται στις πρωτοπαθείς αγγειίτιδες και μάλιστα σε αυτές που προσβάλλουν μικρού εύρους αγγεία.

Η ταξινόμηση των πρωτοπαθών αγγειίτιδων βασίζεται σε αυτήν που αποφασίσθηκε στο διεθνές συνέδριο που έλαβε χώρα στο *Chapel Hill το 1992 και* παρατίθεται στον Πίνακα 6. Η ονοματολογία του Chapel Hill (75) βασίζεται, κυρίως σε ιστοπαθολογικά κριτήρια και ιδιαίτερα στο μέγεθος του εύρους του αυλού των αγγείων.

Ονομασία	Συμμετοχή των πνευμονικών αγγείων	Συσχέτιση με ANCA
Αγγειίτιδες αγγείων μεγάλου μεγέθους		
Γιγαντοκυτταρική (κροταφική) αρτηρίτιδα	Σπάνια	Όχι
Αρτηρίτιδα Takayasu	Συχνή	Όχι
Αγγειίτιδες αγγείων μέσου μεγέθους		
Οζώδης πολυαρτηρίτιδα	Σπάνια	Όχι
Νόσος Kawasaki	Όχι	Όχι
Αγγειίτιδες αγγείων μικρού μεγέθους		
Κοκκιωμάτωση Wegener	Συχνή	>80%
Σύνδρομο Ghurg-Strauss	Συχνή	□ 50 %
Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα	Συχνή	>80%
Πορφύρα Henoch-Schönlein	Όχι	Πιθανά IgA-ANCA
Ιδιοπαθής κρυοσφαιρινική αγγειίτιδα	Όχι	Όχι

Πίνακας 6: Οι συστηματικές αγγειίτιδες σύμφωνα με το συνέδριο του 1992 στο Chapel Hill. (International Consensus Conference, Chapel Hill 1992) (75)

Λαμβάνει επίσης υπόψη την παρουσία ή μη των αντισώματων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων λευκών αιμοσφαιρίων (anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies) *ANCA* και παραδέχεται την περιστασιακή ανάγκη τροποποίησης της διάγνωσης σε ορισμένους ασθενείς, καθώς μεταβάλλεται η κλινική εικόνα με την πάροδο του χρόνου. Για παράδειγμα, η αρχική διάγνωση της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας, σε έναν ασθενή είναι δυνατόν να τροποποιηθεί και ο ασθενής να ταξινομηθεί ως πάσχων από

κοκκιωμάτωση Wegener, εφόσον στην πορεία και εξέλιξη της νόσου αναπτυχθούν νεκρωτικά κοκκιώματα (74).

Τα *ANCA* χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά ως κριτήριο για τη διάγνωση των αγγειίτιδων το 1987, (76,7 7) ανευρίσκονται δε, πολύ συχνά στον ορολογικό έλεγχο των ασθενών με κοκκιωμάτωση Wegener (71). Η κοκκιωμάτωση Wegener είναι η πιο συχνή από τις αγγειίτιδες, που σχετίζονται με τα αντισώματα ANCA, ενώ η *μικροσκοπική αγγειίτιδα* και το *σύνδρομο Churg-Strauss*, είναι οι δύο άλλες που σχετίζονται με αυτά.

Η τελική διάγνωση της κοκκιωμάτωσης Wegener γίνεται από το συνδυασμό και τη συσχέτιση κλινικών, ακτινολογικών, ορολογικών και παθολογοανατομικών ευρημάτων (77).

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με κοκκιωμάτωση Wegener, μέχρι και πριν από 50 χρόνια, ήταν ανέφικτη, οπότε στους ασθενείς, με αναπνευστική ή νεφρική ανεπάρκεια, η επιβίωση έφθανε μόνο τους 5 μήνες (78).

Η πρώτη θεραπευτική προσέγγιση έγινε με τη χρήση κορτικοστεροειδών, τα οποία χορηγήθηκαν για πρώτη φορά, στα μέσα της δεκαετίας του 1960. Το 1967 αναφέρετε μέση επιβίωση 12,5 μήνες, σε 26 ασθενείς, που λάμβαναν κορτικοστεροειδή (79) .

Το 1973 οι Fauch και Woolf ανέφεραν, ότι σημειώθηκε ύφεση της νόσου σε 13 από τους 15 ασθενείς στους οποίους χορήγησαν χαμηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης (80).

Το 1991 το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (ΝΙΗ), χορηγώντας, καθημερινά συνδυασμό κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης σε 158, συνολικά, ασθενείς τους οποίους παρακολουθούσε από 6 μήνες έως 24 χρόνια (μέσος όρος παρακολούθησης 8 χρόνια), υπήρξε σημαντική βελτίωση στο 91% αυτών, ενώ ύφεση παρουσίασε το 75 % αυτών (80)

1.5.2. Αιτιολογία και παθοφυσιολογία

Η αιτιολογία της κοκκιωμάτωσης Wegener είναι άγνωστη. Η νόσος κατατάσσεται στα αυτοάνοσα νοσήματα και πιο συγκεκριμένα στην ομάδα των πρωτοπαθών αγγειίτιδων και πιο συγκεκριμένα στην ομάδα που προσβάλλει μικρού εύρους αγγεία. Στην ίδια ομάδα ανήκουν η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και το σύνδρομο Ghurg-Strauss. Η γενετική προδιάθεση θεωρείται απαραίτητη για την ανάπτυξη της νόσου (74).

Οι λοιμώξεις, ή άλλα γεγονότα που ενεργοποιούν τα φλεγμονώδη κύτταρα, ιδιαίτερα τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα, συντελούν πιθανώς στην ανάπτυξη της νόσου και στην εκδήλωση των υποτροπών σε ευπαθή άτομα. Τέλος, θεωρείται ότι τα Τ κύτταρα και η έκλυση κυτοκινών, του τύπου των Τ-βοηθητικών (Th)1 κυττάρων διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεση της νόσου.

Η έκθεση σε περιβαλλοντικούς βλαπτικούς παράγοντες, όπως είναι οι λοιμώξεις και/ή τα αυτοαντιγόνα επάγει την υπερπαραγωγή IL-12 από τα μακροφάγα και οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπημένης παραγωγής των Th-1 κυτοκινών (74). Η ανώμαλη επίσης παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF) και της ιντερφερόνης (INF)-|γ, πυροδοτεί πιθανώς και παρατείνει την κοκκιωματώδη αγγειακή φλεγμονή, η οποία αποτελεί και το κυρίαρχο χαρακτηριστικό της κοκκιωμάτωσης Wegener. Η διεργασία αυτή επηρεάζεται περαιτέρω από τα ANCA, τα οποία προκαλούν την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μονοκυττάρων Τα αντισώματα ANCA δεν επαρκούν αυτά καθ'εαυτά για την πρόκληση της νόσου, αλλά σίγουρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον παθογενετικό μηχανισμό της ανάπτυξης και της περαιτέρω

ενίσχυσης της αγγειακής προσβολής. Τα αντισώματα ANCA διακρίνονται σε *c-ANCA* και *p-ANCA* (74).

Τα *c-ANCA* είναι αντισώματα, έναντι της πρωτεϊνάσης 3 (PR3), που βρίσκεται στα αζουροφιλικά κοκκία των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων (81) και κατ' εξοχήν ανιχνεύονται στην κοκκιωμάτωση Wegener.

Τα c-ANCA αντισώματα, ανιχνεύονται στο 85-95% της ενεργούς συστηματικής νόσου, αλλά είναι σπανιότερα (ευαισθησία 60-65%), όταν η νόσος προσβάλλει ένα μόνο όργανο, ή σύστημα και είναι ακόμη πιο σπάνια (ευαισθησία 40%), στις υποτροπές της νόσου (82, 83, 84, 85).

Τα c-ANCA έχουν μεγάλη ευαισθησία (90-95%) στην ενεργή φάση της συστηματικής εκδήλωσης και ειδικότητα 90% (specificity) για τη διάγνωση της κοκκιωμάτωσης Wegener (79, 86, 87). Η ανεύρεση των c-ANCA έχει μεγάλη προγνωστική αξία (positive predictive value) για τη διάγνωση της κοκκιωμάτωσης Wegener, γεγονός που οδηγεί σε αποφυγή διενέργειας βιοψίας (81).

Τα *p-ANCA*, είναι αντισώματα που κατευθύνονται εναντίον μίας πλειάδας ενδοκυττάριων αντιγόνων, με πιο συχνό, την μυελοϋπεροξειδάση (MPO), που επίσης βρίσκεται εντός των αζουροφιλικών κοκκίων, των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων (81).

Τα *p–ANCA***,** στην ενεργή φάση της νόσου, εμφανίζονται στο 5-20% των ασθενών (88). Η ειδικότητα των p-ANCA αντισωμάτων, είναι πολλή μικρή, καθ' ότι αυτά, μπορεί να ανιχνευθούν σε ορολογικό έλεγχο ασθενών με μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα, με σύνδρομο Churg-Strauss, με pauni-immune σπειραματονεφρίτιδα (PRGN), μπορεί όμως να ανιχνευθούν και σε μία πλειάδα άλλων νοσημάτων όπως είναι το σύνδρομο Goodpasture ή η ρευματοειδής αρθρίτις (89,90).

1.5.3. Επιδημιολογικά στοιχεία

Η συστηματική αυτή νόσος, προσβάλλει με την ίδια συχνότητα άνδρες και γυναίκες και μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία (mean 41 έτη) (89).

Οι διαθέσιμες επιδημιολογικές μελέτες είναι λίγες, δείχνουν όμως σταδιακή αύξηση της επίπτωσής της. Η ετήσια επίπτωση της κοκκιωμάτωσης Wegener, κατά τη δεκαετία του 1970 (91) και στις αρχές του 1980 (92) υπολογίσθηκε σε 0,5-0,7 ασθενείς ανά 1.000.000 κατοίκους. Στο τέλος της δεκαετίας του 1980, η επίπτωση είχε αυξηθεί σε 2,8 ασθενείς ανά 1.000.000 κατοίκους (92). Για την περίοδο 1988-1994, ο Watts και οι συνεργάτες του ανέφεραν ετήσια επίπτωση, ίση με 8,5 ασθενείς ανά 1.000.000 κατοίκους σε μία μελέτη που πραγματοποίησε η Norwich Health Authority, σε 414.000 ενηλίκους (93). Η ετήσια επίπτωση αυξήθηκε ακόμη περισσότερο κατά τη χρονική περίοδο 1993-1997 και έφθασε σε 10,3 ασθενείς ανά 1.000.000 κατοίκους (95). Στις βόρειες περιοχές της Νορβηγίας, η ετήσια επίπτωση της κοκκιωμάτωσης Wegener αυξήθηκε με παρόμοιους ρυθμούς από 5,2 κατά τη χρονική περίοδο 1984-1988 σε 12 ανά 1.000.000 κατοίκους, κατά την περίοδο 1994-1998 (95).

Οι λόγοι για την αύξηση της επίπτωσης παραμένουν ασαφείς. Η βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων σε συνδυασμό με την ευρεία εφαρμογή της ανίχνευσης των ANCA αποτελεί μία πιθανή ερμηνεία (92).

Η επίπτωση της κοκκιωμάτωσης Wegener, αυξάνει σαφώς με την αύξηση της ηλικίας και η συνδυασμένη ετήσια επίπτωση φθάνει σε 60 ασθενείς ανά 1.000.000 άτομα ηλικίας 65-74 ετών (94). Συνεπώς η συνεχής αύξηση του μέσου όρου ηλικίας και η βελτίωση της ιατρικής φροντίδας των ηλικιωμένων συνεισφέρουν επίσης στην παρατηρούμενη αύξηση της κοκκιωμάτωσης Wegener και των λοιπών αγγειίτιδων.

Η κοκκιωμάτωση Wegener προσβάλλει κυρίως τα άτομα της Καυκάσιας φυλής (96, 97). Επιπλέον, η διαπίστωση της προοδευτικής μείωσης της επίπτωσης της κοκκιωμάτωσης Wegener από το βορρά προς το νότο φαίνεται να επιβεβαιώνεται από τη μελέτη που αναφέρει, ότι η ετήσια επίπτωσή της ανέρχεται σε 10,3 περιπτώσεις ανά 1.000.000 άτομα στην Αγγλία, ενώ η επίπτωση της νόσου στην Ισπανία είναι 4,1 περιπτώσεις ανά 1.000.000 κατοίκους.

1.5.4. Παθολογοανατομικά στοιχεία

Τα ιστοτεμάχια που λαμβάνονται από τις *βιοψίες* δεν είναι πάντα διαγνωστικά, καθ' ότι οι ιστολογικές μεταβολές έχουν εμβαλοματοειδή κατανομή και για το λόγο αυτό χρειάζονται μεγάλα και πολλαπλά ιστικά δείγματα.

Τα ιστοτεμάχια που λαμβάνονται από βλάβες, που εντοπίζονται στο ους, και στο φάρυγγα, είναι διαγνωστικά μόνο στο 20% των περιπτώσεων (88).

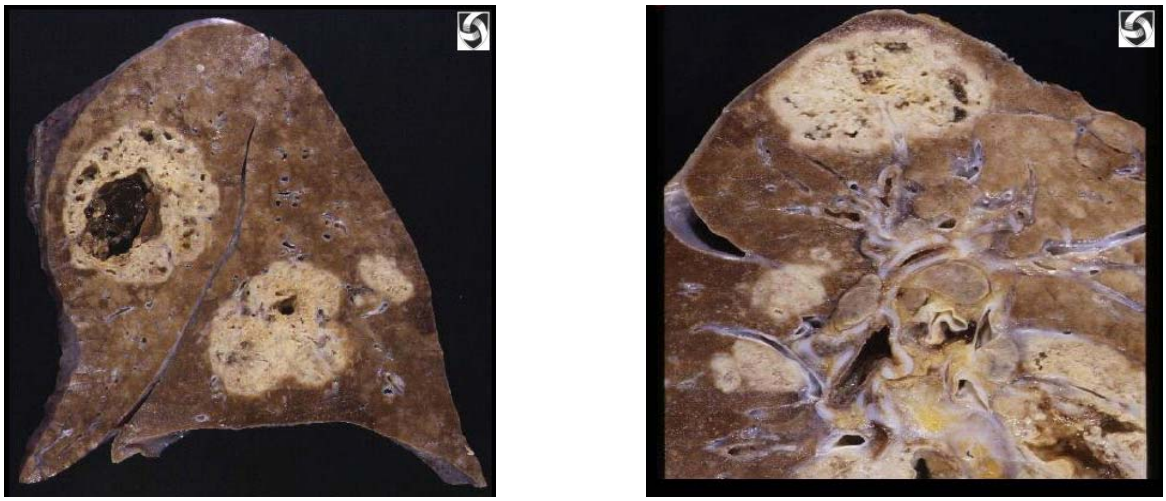
Το υψηλότερο ποσοστό επιτυχίας δίδεται από την ανοικτή βιοψία πνεύμονα (έως και 91%), όταν τα ιστοτεμάχια λαμβάνονται από θέσεις του πνευμονικού παρεγχύματος, όπου σε προηγηθέντα απεικονιστικό έλεγχο είχαν αναδειχθεί βλάβες (88). Η διαβρογχική βιοψία είναι θετική μόνο στο 7% των περιπτώσεων, γιατί το ιστοτεμάχιο είναι μικρό και λαμβάνεται, αναγκαστικά μόνο, από θέσεις που βρίσκονται κοντά σε κεντρικούς βρόγχους (88). Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο η θωρακοσκοπική βιοψία, όσο και η διαβρογχική βιοψία, σπάνια απαιτούνται, για να τεθεί η διάγνωση της κοκκιωμάτωσης Wegener και ενδείκνυνται, μόνο όταν η νόσος εκδηλώνεται με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία και το υποκείμενο αίτιο της πρόκλησης αυτής δεν μπορεί αποσαφηνισθεί, με κάποιο άλλο τρόπο (επεμβατικό ή μη) (98).

Μακροσκοπικά αναγνωρίζονται κοκκιωματώδεις βλάβες με ή χωρίς νέκρωση (Εικόνα 25). Παρατίθενται απλή ακτινογραφία θώρακος και υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (Εικόνα 26).

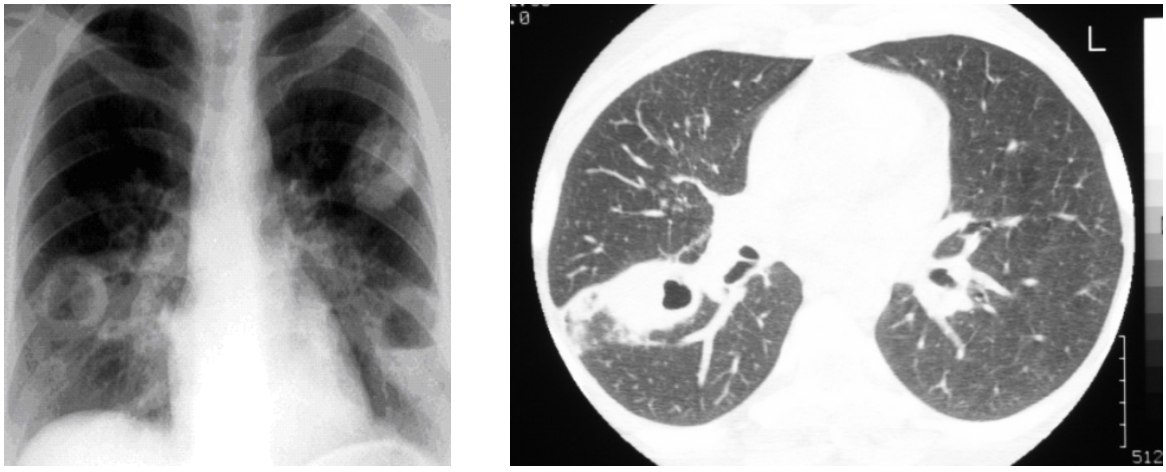
Τα χαρακτηριστικά παθολογογοανατομικά ευρήματα της κοκκιωμάτωσης Wegener είναι: η αγγειίτιδα, η νέκρωση και το φλεγμονώδες υπόστρωμα (99). Σε μικροσκοπικό επίπεδο αναδεικνύεται *αγγειίτιδα των μικρών και μέσης διαμέτρου αγγείων,* δηλαδή των αρτηριών, αρτηριδίων, τριχοειδών, φλεβιδίων και των φλεβών (34, 100). Τα μεγάλα αγγεία σπάνια προσβάλλονται (88). Η φλεγμονή των αγγείων στην κοκκιωμάτωση Wegener, οδηγεί σε καταστροφή αυτών με δύο τρόπους: α) μειώνοντας το εύρος του αυλού, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα ισχαιμία του ιστού ή του οργάνου που αρδεύεται από το προσβεβλημένο αγγείο. β) λεπταίνοντας το τοίχωμα των αγγείων, γεγονός που οδηγεί στη δημιουργία ανευρυσμάτων, ρήξεως και ως συνέπεια αιμορραγία εντός του ιστού ή του οργάνου που προσβάλλεται.

Είναι δυνατόν να παρατηρηθεί, απλά κυτταρική διήθηση του τοιχώματος των αγγείων ή ινωδοειδής νέκρωση. Συχνότερα, όμως παρατηρείται μια ενδοτοιχωματική, έκκεντρη, νεκρωτική κοκκιωματώδης βλάβη (Εικόνες 27, 28). Η τριχοειδίτιδα μπορεί να είναι ουδετεροφιλική ή σπάνια κοκκιωματώδης. Η νέκρωση είναι κοκκιωματώδης. Τα μικροαποστημάτια αποτελούν πιθανώς την πρωταρχική βλάβη. Αυξάνουν συνέχεια σε αριθμό και συρρέουν με συνέπεια τη γεωγραφική, εμβαλοματοειδή και βασεοφιλική εμφάνιση της νέκρωσης. Το νεκρωτικό κέντρο περιβάλλεται από πασσαλοειδή ιστιοκύτταρα και διάσπαρτα γιγαντοκύτταρα. Περιστασιακά η νέκρωση μπορεί να είναι βρογχοκεντρική. Το φλεγμονώδες υπόβαθρο της κοκκιωματώδους νέκρωσης και της αγγειίτιδας μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένη παρεγχυματική πύκνωση, ομοιάζουσα με οργανωμένη πνευμονία. Τα κυτταρικά διηθήματα περιλαμβάνουν λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, διάσπαρτα γιγαντοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Έχουν περιγραφεί και άλλες άτυπες ιστοπα-

θολογικές εικόνες, όπως τριχοειδίτιδα και αιμορραγία, χωρίς νέκρωση, κλασσική αγγειίτιδα, διήθηση των αεροφόρων χώρων από ουδετερόφιλα, υπεζωκοτική, υποϋπεζωκοτική, βρογχοκεντρική εντόπιση των βλαβών, μεμονωμένη εστιακή προσβολή του ενδοθηλίου, ινωδοειδής νεκρωτική αγγειίτιδα, εκτεταμένη οργανωμένη πνευμονία ή εκσεσημασμένη ηωσινοφιλική διήθηση (101, 102)).



Εικόνα 25: Μακροσκοπικά παρασκεύασματα. Ευμεγέθη νεκρωμένα κοκκίωματα στον πνεύμονα (144)



Εικόνα 26: Απλή ακτινογραφία θώρακος και ΥΤΥΕ με απεικόνιση κοιλοματοποιημένων βλαβών, ως επι νεκρωμένων κοκκιωμάτων σε δύο διαφορετικούς ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener

1.5.5. Κλινική εικόνα

Η κοκκιωμάτωση Wegemer χαρακτηρίζεται ***κλινικά*** από την τριάδα (Πίνακας 7) (81).

1	Προσβολή ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
2	Προσβολή κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
3	Προσβολή των νεφρών με τη μορφή σπειραματονεφρίτιδας

Πίνακας 7: Κλινική τριάδα κοκκιωμάτωσης Wegener

Η ταυτόχρονη εμφάνιση, της ως άνω αναφερομένης τριάδας, δεν είναι συχνή στην αρχική εκδήλωση της νόσου (81). Αν και στο 80-90% των ασθενών προσβάλλονται οι νεφροί, στην αρχική εκδήλωση της νόσου, οι νεφροί συμμετέχουν μόνο, στο 40% των περιπτώσεων (74, 103, 104).

Ασθενείς με, κοκκιωμάτωση Wegener αναζητούν ιατρική βοήθεια, για πρώτη φορά, λόγω της εμφάνισης συμπτωμάτων από τους ανώτερους ή και τους κατώτερους αεραγωγούς σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% (103).

Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με *συμπτώματα* από το αναπνευστικό (βήχας, αιμόπτυση, δύσπνοια, θωρακικό άλγος 70-95%), από το δέρμα (πορφύρα, οζίδια, έλκη 45-60%), από το μυοσκελετικό σύστημα (αρθραλγίες, μυαλγίες, αρθρίτιδα 30-70%), από τους οφθαλμούς (επιπεφυκίτιδα, ραγοειδίτιδα, πρόπτωση οφθαλμού 25-55%), από το κεντρικό νευρικό σύστημα (κεφαλαλγία 10-30%), γενικευμένα συμπτώματα (πυρετός, καταβολή, απώλεια βάρους 15-45%).

Η δύσπνοια και ο συρριγμός (είναι συμπτώματα, που δεν πρέπει αναγκαστικά να αποδοθούν μόνο σε προσβολή της γλωττίδας ή της υπογλωττιδικής μοίρας της τραχείας, αλλά μπορεί να εκδηλωθούν λόγω της προσβολής περιφερικών βρόγχων (138).

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με προσβολή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος μπορεί να παραμείνουν εντελώς ασυμπτωματικοί (74).

Η κοκκιωμάτωσηWegener υποτροπιάζει στο 40-65% των περιπτώσεων, σαφώς σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τη μικροσκοπική αγγειίτιδα, η οποία υποτροπιάζει στο 15-25% των περιπτώσεων (81).

Η ανώτερη αναπνευστική οδός προσβάλλεται στο 90-95% των περιπτώσεων (88). Υπογλωττιδική στένωση της τραχείας εμφανίζεται στο 10-20% των ασθενών (98). Η υπογλωττιδική προσβολή της τραχείας συναντάται συχνότερα σε γυναίκες (98). Ενδοβρογχική προσβολή στην κοκκιωμάτωσηWegener, είναι ασυνήθης εκδήλωση της νόσου. Οι Koyama et al κατέγραψαν επίπτωση (incidence) ενδοβρογχικής προσβολής στο 16 % των ασθενών (145). Οι Hirch et al (1992) περιέγραψαν μονάχα έναν ασθενή, που η μοναδική εκδήλωση της νόσου ήταν η ενδοβρογχική ανάπτυξη κοκκιώματος σε κεντρικό βρόγχο. Ο ασθενής παρά τη συνδυασμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη ανέπτυξε στένωση στο βρόγχο, λόγω της ουλής που αναπτύχθηκε (146).

Ο πνεύμονας αποτελεί το συχνότερο όργανο που προσβάλλεται στο 54-85% των ασθενών με κοκκιωμάτωση Wegener (147).

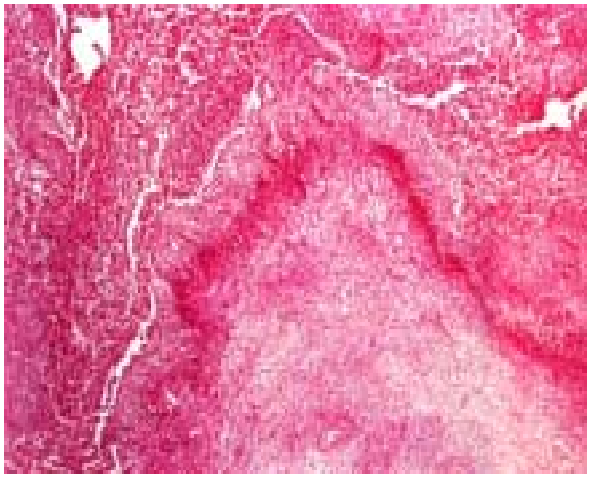
Οι νεφροί προσβάλλονται στην αρχική εκδήλωση, ως μοναδικό όργανο, στο 20-40%, ενώ στην πορεία της νόσου, η προσβολή αφορά στο 80-90% (80, 88).

Η καρδιά προσβάλλεται, σπάνια και η προσβολή αφορά σε εντοπισμένες βλάβες στις βαλβίδες, περικαρδίτιδα και αρτηρίτιδα των στεφανιαίων αγγείων 8-16% (75). Το περικάρδιο προσβάλλεται στο 5% (88).

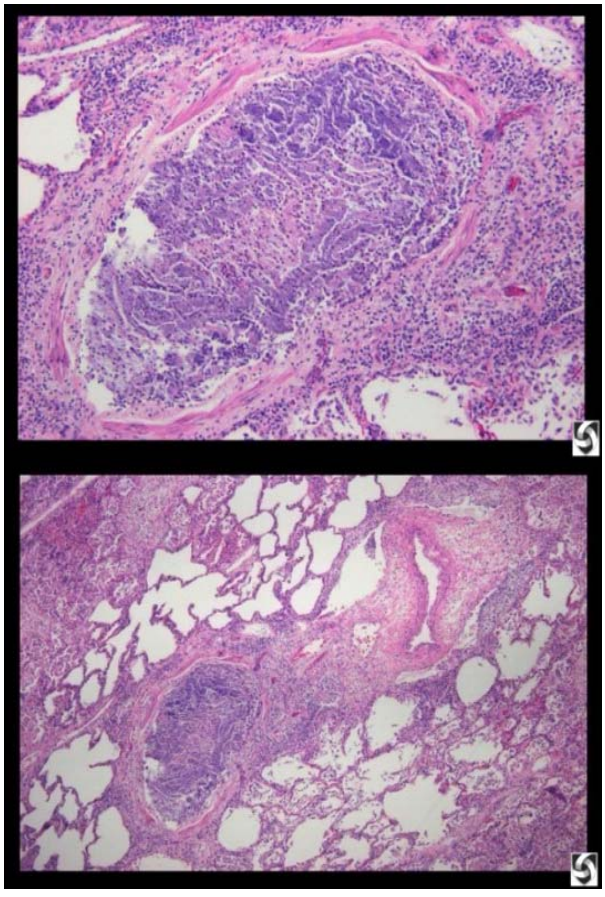
Ο υπεζωκότας προσβάλλεται σπάνια. Λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου και των πνευμονικών πυλών είναι ιδιαίτερα σπάνια στην κοκκιωμάτωση Wegener (75).

1.5.6. Απεικόνιση

1.5.6.1. Απλή ακτινογραφία θώρακος



Εικόνα27: Μικροσκοπικό παρασκεύασμα. Αγγείο από τον πνεύμονα. Το τοίχωμα του αγγείου περιέχει διήθημα από λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και γιγαντοκύτταρα (κοκκιωματώδης αγγειίτιδα). Δεν απεικονίζεται νέκρωση (144)



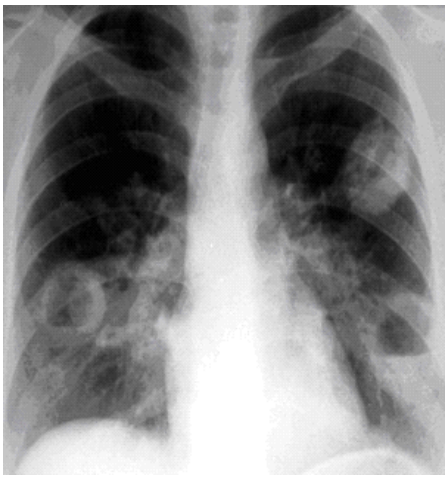
Εικόνα 28: Μικροσκοπικό παρασκεύασμα. Παρατηρείται νεκρωτικό κοκκίωμα με γεωγραφική κατανομή και πασσαλοειδή ιστιοκύτταρα (144)

Στις *απλές ακτινογραφίες θώρακος* το πιο συχνό εύρημα είναι οι κοιλοματοποιημένες μάζες ή όζοι (Εικόνες 29, 30), κυψελιδικά ή και διάμεσα διηθήματα (81). Η χρήση της κρίνεται απαραίτητη, σε όλους τους ασθενείς με υποψία κοκκιωματώσεως Wegener, καθ' ότι σε ποσοστό 34% των περιπτώσεων, παρατηρούνται ακτινολογικά ευρήματα, χωρίς την παρουσία συνοδών κλινικών εκδηλώσεων (74). Άξια λόγου, κρίνεται η αναφορά του γεγονότος, ότι η βαρύτητα των ευρημάτων στην απλή ακτινογραφία θώρακος, συχνά δε συνάδει με τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα, ή με αυτά των πνευμονικών λειτουργικών δοκιμασιών (74).

Άτυπα ευρήματα στην *απλή ακτινογραφία θώρακος* στους ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener, είναι η πλευριτική συλλογή, η οποία αποτελεί, συχνά, τυχαίο εύρημα και απεικονίζεται στο 10% περίπου των ασθενών (108, 109) και η περικαρδιακή συλλογή (103, 108). Ευρήματα όπως κοιλοματοποιημένες βλάβες στις πνευμονικές κορυφές, μπορεί να εγείρουν την υποψία φυματιώσεως ή μυκητιασικής λοίμωξης και χρήζουν περαιτέρω απεικονιστικού ελέγχου.

1.5.6.2. Υπολογιστική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας

Εικόνα 29: Απλή οπισθιοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος απεικονίζει ευμεγέθεις οζόμορφες βλάβες με αμφοτερόπλευρη κατανομή



Εικόνα 30: Απλή οπισθιοπρόσθια ακτινογραφία θωρακος απεικονίζει κοιλοματοποιημένες μάζες με αμφοτερόπλευρη κατανομή

Η *υπολογιστική τομογραφία* και ειδικότερα η *υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας* έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την απλή ακτινογραφία θώρακος, κυρίως όσον αφορά την εκτίμηση της βρογχικής και περιβρογχικής προσβολής (105, 108, 109, 110). Η απεικόνιση περιοχών δίκην θολής υάλου, δηλωτικών, για τη συγκεκριμένη νόσο, κυψελιδικής αιμορραγίας, είναι εφικτή με την ΥΤΥΕ, ενώ τόσο με τη συμβατική υπολογιστική τομογραφία, όσο και με την απλή ακτινογραφία θώρακος, το εύρημα αυτό δεν απεικονίζεται σαφώς και ευκρινώς (111).

1.5.7. Πνευμονικές Λειτουργικές Δοκιμασίες

Οι *Πνευμονικές Λειτουργικές Δοκιμασίες*, έχουν καθοριστική σημασία για τη διερεύνηση της δύσπνοιας. Ο εισπνευστικός συριγμός εκλαμβάνεται συχνά ως εκπνευστικός. Το εισπνευστικό σκέλος, λοιπόν της καμπύλης ροής-όγκου θα πρέπει, συνεπώς να αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα του ελέγχου των ασθενών με πιθανή κοκκιωμάτωση Wegener (74).

Η υπογλωττιδική στένωση, προκαλεί επιπέδωση του εισπνευστικού και του εκπνευστικού σκέλους της καμπύλης ροής-όγκου, ενώ βλάβη που προκαλεί ενδοτραχειακή απόφραξη προκαλεί επιπέδωση, μόνο του εκπνευστικού σκέλους.

Η στένωση των τμηματικών βρόγχων προκαλεί κύρτωση της εκπνευστικής καμπύλης ροής-όγκου, η οποία δεν είναι δυνατό να διακριθεί από την τυπική αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Η διαπίστωση φυσιολογικής πνευμονικής χωρητικότητας και φυσιολογικού υπολειπόμενου όγκου, έλλειψης ανταπόκρισης στα βρογχοδιασταλτικά και φυσιολογικής δια-

χυτικής ικανότητας, εγείρει την υποψία για τη νόσο και αποτελεί ένδειξη για τη διενέργεια βρογχοσκόπησης και απεικόνισης με ΥΤΥΕ (74).

2.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι, η απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας, αφ' ενός της πιθανής προσβολής των μεγάλων αεραγωγών (βρόγχων) και αφ' ετέρου των μικρών αεραγωγών, στο επίπεδο των τελικών βρογχιολίων. Το τελευταίο εύρημα αναδεικνύεται, με τη μορφή «μωσαϊκού προτύπου» (31) . Ως μωσαϊκό πρότυπο, χαρακτηρίζονται περιοχές διαφορετικής πυκνότητας με λοβιδιακή ή πολυλοβιδιακή κατανομή. Το απεικονιστικό εύρημα, του μωσαϊκού, έχει περιγραφεί τόσο σε νόσους που αφορούν τους αεραγωγούς (31), όσο και σε νοσήματα όπως η χρόνια θρομβοεμβολική νόσος, η πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση και καρδιολογικά νοσήματα (4, 112, 113, 114).

Βασιζόμενοι στην προαναφερθείσα απεικονιστική σημειολογία της προσβολής των μεγάλων και μικρών αεραγωγών, μελετήσαμε την πιθανή προσβολή αυτών, σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη *σαρκοείδωση* και *κοκκιωμάτωση Wegener*, με τη χρήση Υπολογιστικής Τομογραφίας Υψηλής Ευκρίνειας σε βαθειά εισπνευστική και εκπνευστική προσπάθεια.

Η μελέτη με ΥΤΥΕ, ασθενών με *σαρκοείδωση* και *κ.Wegener*, αποσκοπεί στη διερεύνηση παθολογίας των μεγάλων και μικρών αεραγωγών σχετιζόμενη, με αυτά τα νοσήματα. Η ανάδειξη παθολογίας των μικρών αεραγωγών θα μπορούσε να εξηγήσει, την πιθανά επιβαρημένη κλινική εικόνα, ορισμένων εξ αυτών, όπως επίσης και να οδηγήσει τον κλινικό γιατρό σε τυχόν δραστικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση. Τέλος, η στατιστική συσχέτιση της ποσοτικής βαθμονόμησης των περιοχών παγίδευσης αέρα με το κυρίαρχο πρότυπο, την έκταση της προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος και την κατανομή των βλαβών στην εισπνευστική ΥΤΥΕ θα αναδείξει πιθανή συσχέτιση με την έκταση των περιοχών παγίδευσης αέρα και την κατανομή αυτών, στην εκπνευστική ΥΤΥΕ.

2.2. ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

α) Διερεύνηση, ανάδειξη και καταγραφή των απεικονιστικών ευρημάτων, του κυριάρχου προτύπου, της κατανομής των βλαβών, ανά πνευμονικό πεδίο, για κάθε πνεύμονα χωριστά, καθώς και ποσοστιαία βαθμονόμηση της έκτασης της νόσου , στην *εισπνευστική* ΥΤΥΕ, στους ασθενείς με *σαρκοείδωση* και *κ. Wegener*.

β) Διερεύνηση και ανάδειξη μωσαϊκού προτύπου στην *εισπνευστική* ΥΤΥΕ, εύρημα, που μπορεί να παρατηρηθεί σε προσβολή των μικρών αεραγωγών, σε ασθενείς με *σαρκοείδωση* και *κ. Wegener*.

γ) Διερεύνηση, ανάδειξη και καταγραφή των περιοχών παγίδευσης αέρα, ανά πνευμονικό πεδίο, για κάθε πνεύμονα χωριστά καθώς και ποσοστιαία βαθμονόμηση της έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα στην *εκπνευστική* ΥΤΥΕ, στους ασθενείς με *σαρκοείδωση* και *κ. Wegener*.

δ) Μέτρηση της διαφοράς των πυκνοτήτων - στις περιοχές με χαμηλότερη πυκνότητα, από το λοιπό πνευμονικό παρέγχυμα- με τη χρήση του λογισμικού των υπολογιστικών τομογράφων (Regions of interest-ROIs) με σκοπό την αντικειμενική καταγραφή της διαφοράς των πυκνοτήτων, που απεικονίζεται με τη μορφή μωσαϊκού μεταξύ εισπνοής και εκπνοής.

ε) Συσχέτιση της ποσοστιαίας βαθμονόμησης, της έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα, που αναδεικνύονται στην *εκπνευστική* ΥΤΥΕ, σε σχέση με το κυρίαρχο πρότυπο, την κατανομή των βλαβών και την ποσοστιαία βαθμονόμηση της έκτασης της νόσου στην *εισπνευστική* ΥΤΥΕ στους ασθενείς με σαρκοείδωση και κ. Wegener.

στ) Καταγραφή βλαβών των μεγάλων αεραγωγών (βρόγχων) και βρογχιολίων, με τη μορφή διάτασης του αυλού τους και πάχυνσης του τοιχώματός τους, στην εισπνευστική ΥΤΥΕ και συσχέτιση αυτών με την ποσοστιαία βαθμονόμηση των περιοχών παγίδευσης αέρα στην εκπνευστική ΥΤΥΕ.

2.3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.3.1 ΥΛΙΚΟ

2.3.1.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 30 ασθενείς (4 άνδρες και 26 γυναίκες) με επιβεβαιωμένη νόσο, ηλικίας (27-69 ετών, mean 50,86 ± 13,41 έτη) (Πίνακας 8).

Η διάγνωση τέθηκε με βιοψία στους 28 εξ αυτών (ανοιχτή βιοψία πνεύμονα στους 3, θωρακοσκοπική βιοψία πνεύμονα στους 7, βρογχική ή διαβρογχική βιοψία στους 7, βιοψία μεσοθωρακικών λεμφαδένων στους 3, βιοψία περιφερικών λεμφαδένων στους 3, βιοψία βλαβών του δέρματος και του υποδορίου λίπους στους 3 ασθενείς και βιοψία μυός σε έναν), ενώ στους λοιπούς 2, η διάγνωση βασίσθηκε στο συγκερασμό κλινικών, ακτινολογικών και εργαστηριακών ευρημάτων.

Πέντε ασθενείς ήταν πρώην καπνιστές (mean 45 packs-years, αλλά είχαν διακόψει το κάπνισμα 4-6 έτη πριν τη διενέργεια της ΥΤΥΕ (Πίνακας 8).

Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ιστορικό έκθεσης σε οργανικές ή ανόργανες ουσίες, ούτε και ιστορικό προσβολής από φυματίωση ή μυκητιάσεις. Κανένας ασθενής δεν είχε ιστορικό χρόνιας πνευμονικής θρομβοεμβολικής νόσου, πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης, σύνδρομο υπνικής άπνοιας, ή νευρομυϊκών διαταραχών, νοσολογικές οντότητες που μπορεί να σχετίζονται με εικόνα μωσαϊκού προτύπου στην ΥΤΥΕ (4).

Εννέα ασθενείς είχαν πρόσφατη έναρξη της νόσου, ενώ στους λοιπούς εικοσιένα η διάρκεια της νόσου κυμαινόταν από 6 μήνες έως 13 έτη (mean διάρκεια 4,17 ± 3,79 έτη). Επτά από τους ασθενείς ήταν σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, οκτώ είχαν λάβει στο παρελθόν κορτικοστεροειδή από 6 μήνες έως 2 έτη (Πίνακας 8).

Ασθενείς No	Φύλο	Ηλικία	Έναρξη νόσου	Κάπνισμα*	Θεραπεία**
1	Γυναίκα	64	13 έτη	1	ΠΘ
2	Γυναίκα	61	3 έτη	1	ΠΘ
3	Γυναίκα	52	5 έτη	1	ΠΘ
4	Άνδρας	31	13 έτη	1	ΠΘ
5	Άνδρας	60	10 έτη	2	ΧΘ
6	Γυναίκα	41	2 έτη	2	ΥΘ
7	Γυναίκα	49	Πρόσφατη	1	ΧΘ
8	Γυναίκα	31	Πρόσφατη	1	ΧΘ
9	Γυναίκα	65	5 έτη	1	ΠΘ
10	Γυναίκα	32	Πρόσφατη	2	ΧΘ
11	Γυναίκα	60	3 έτη	1	ΠΘ
12	Γυναίκα	64	0,6 έτη	1	ΥΘ
13	Γυναίκα	52	Πρόσφατη	1	ΧΘ
14	Γυναίκα	61	5 έτη	1	ΧΘ
15	Γυναίκα	60	3 έτη	1	ΧΘ
16	Γυναίκα	38	Πρόσφατη	2	ΧΘ
17	Άνδρας	40	0,5 έτη	2	ΥΘ
18	Γυναίκα	63	3 έτη	1	ΧΘ
19	Γυναίκα	40	Πρόσφατη	1	ΧΘ
20	Γυναίκα	27	0,5 έτη	1	ΥΘ
21	Άνδρας	35	6 έτη	1	ΠΘ
22	Γυναίκα	57	5 έτη	1	ΧΘ
23	Γυναίκα	34	2 έτη	1	ΠΘ
24	Γυναίκα	54	Πρόσφατη	1	ΧΘ
25	Γυναίκα	65	1,5 έτη	1	ΥΘ
26	Γυναίκα	67	1 έτος	1	ΥΘ
27	Γυναίκα	69	1 έτος	1	ΥΘ
28	Γυναίκα	36	Πρόσφατη	1	ΧΘ
29	Γυναίκα	51	Πρόσφατη	1	ΧΘ
30	Γυναίκα	67	10 έτη	1	ΠΘ
mean		50,86	4,17 έτη		
sd		13,42	3,79		

Πίνακας 8: Περιλαμβάνει τους ασθενείς με σαρκοείδωση, το φύλο την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου, τη συνήθεια του καπνίσματος και την υποβολή σε θεραπεία

Οδηγίες: * Το (1) δηλώνει τους μη καπνιστές και το (2) τους παλαιούς καπνιστές

** Το (ΠΘ) δηλώνει, ότι οι ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία, το (ΥΘ) δηλώνει ότι οι ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία στη φάση που διενεργήθηκε η ΥΤΥΕ και το (ΧΘ) δηλώνει ότι οι ασθενείς, δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία

2.3.1.2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ WEGENER

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 21 ασθενείς (7 άνδρες και 14 γυναίκες) με επιβεβαιωμένη νόσο, ηλικίας (17-74 ετών, mean 44,76 ± 17,22 έτη) (Πίνακας 9).

Η διάγνωση τέθηκε με βιοψία στους 14 εξ αυτών (με βιοψία νεφρού στους 7, βιοψία δέρματος-υποδορίων βλαβών στους 4, θωρακοσκοπική βιοψία στους 3, ανοικτή βιοψία πνεύμονα στον 1, βιοψία ρινικού βλεννογόνου στους 2), ενώ στους λοιπούς 7, η διάγνωση βασίσθηκε στο συγκερασμό κλινικών, ακτινολογικών και εργαστηριακών ευρημάτων.

Δύο από τους ασθενείς, κατά τη διάρκεια εκδήλωσης της νόσου ήταν καπνιστές (20 και 25 packs/year, αντίστοιχα), ενώ δύο εκ των λοιπών ήταν πρώην καπνιστές, και η διακοπή πραγματοποιήθηκε 5 και 7 έτη (30 και 10 packs/year, αντίστοιχα) πριν από την εκδήλωση της συστηματικής νόσου (Πίνακας 9).

Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ιστορικό έκθεσης σε οργανικές ή ανόργανες ουσίες, ούτε και ιστορικό προσβολής από φυματίωση ή μυκητιάσεις. Κανένας ασθενής δεν είχε ιστορικό χρόνιας πνευμονικής θρομβοεμβολικής νόσου, πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης, σύνδρομου υπνικής άπνοιας, ή νευρομυϊκών διαταραχών, νοσολογικές οντότητες που μπορεί να σχετίζονται με εικόνα μωσαϊκού προτύπου στην ΥΤΥΕ (4).

Δεκαεννέα ασθενείς είχαν πρόσφατη έναρξη της νόσου, ενώ στους λοιπούς δύο η νόσος είχε εκδηλωθεί επτά (1995) και οκτώ (1994) έτη αντίστοιχα, πριν τη διενέργεια της ΥΤΥΕ. Οι δύο αυτοί ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και κορτικοστεροειδή (Πίνακας 9).

Α-σθενείς No	**Φύλο**	**Ηλικία**	**Έναρξη νόσου**	**Κάπνισμα***	**Θεραπεία****
1	Γυναίκα	18	Πρόσφατη	1	ΧΘ
2	Γυναίκα	29	Πρόσφατη	3	ΧΘ
3	Άνδρας	50	Πρόσφατη	1	ΧΘ
4	Γυναίκα	48	Πρόσφατη	1	ΧΘ
5	Άνδρας	72	Πρόσφατη	1	ΧΘ
6	Γυναίκα	48	Πρόσφατη	1	ΧΘ
7	Γυναίκα	28	Πρόσφατη	1	ΧΘ
8	Γυναίκα	36	Πρόσφατη	1	ΧΘ
9	Γυναίκα	62	7 έτη	1	ΠΘ
10	Γυναίκα	25	Πρόσφατη	1	ΧΘ
11	Άνδρας	28	Πρόσφατη	3	ΧΘ
12	Γυναίκα	17	Πρόσφατη	1	ΧΘ
13	Γυναίκα	54	8 έτη	1	ΠΘ
14	Γυναίκα	72	Πρόσφατη	1	ΧΘ
15	Άνδρας	55	Πρόσφατη	1	ΧΘ
16	Άνδρας	74	Πρόσφατη	1	ΧΘ
17	Άνδρας	32	Πρόσφατη	1	ΧΘ
18	Γυναίκα	41	Πρόσφατη	1	ΧΘ
19	Γυναίκα	53	Πρόσφατη	2	ΧΘ
20	Γυναίκα	47	Πρόσφατη	2	ΧΘ
21	Άνδρας	51	Πρόσφατη	1	ΧΘ
mean		44,76			
sd		17,22			

Πίνακας 9: Περιλαμβάνει τους ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener, το φύλο την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου, τη συνήθεια του καπνίσματος και την υποβολή σε θεραπεία.

Οδηγίες: * Το (1) δηλώνει τους μη καπνιστές, το (2) τους παλαιούς και το (3) τους ενεργούς καπνιστές

** Το (ΠΘ) δηλώνει, ότι οι ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία, και το (ΧΘ) δηλώνει ότι οι ασθενείς, δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία

2.3.2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε Υπολογιστική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας σε φάση βαθιάς εισπνοής και κατόπιν σε βαθιά εκπνοή. Στην κάθε τομή ο ασθενής παρέμενε στη βαθιά εισπνοή ή εκπνοή, κατά τη διάρκεια της κάθε τομής με σκοπό να αποφευχθούν οι ψευδοκαταχωρήσεις (artifact), λόγω των αναπνευστικών κινήσεων.

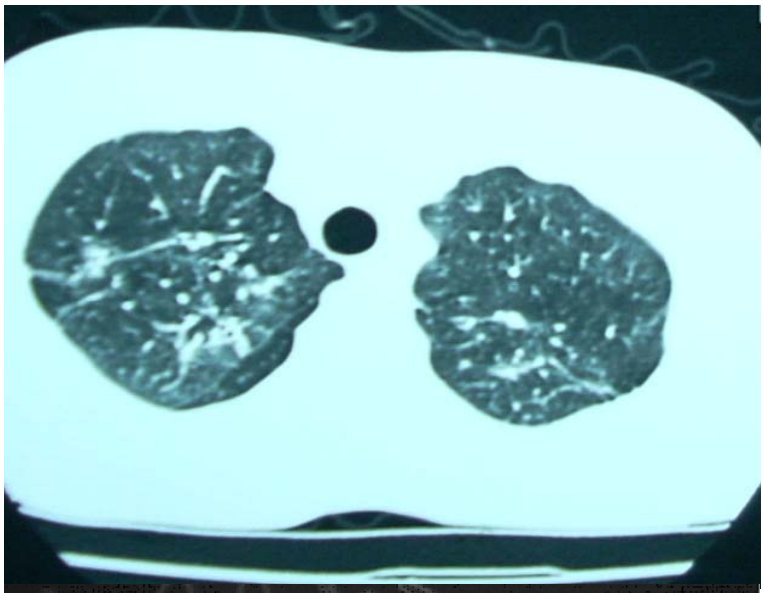
2.3.2.1. ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΚΡΙΝΕΙΑΣ

Οι ασθενείς με σαρκοείδωση και κ. Wegener, υπεβλήθησαν, σε ΥΤΥΕ σε φάση, *βαθιάς εισπνοής* και *εκπνοής*. Πριν από την εξέταση δινόταν λεπτομερείς οδηγίες, στον ασθενή, για τον τρόπο που αυτές έπρεπε να επιτευχθούν, με σκοπό να μη γίνουν επαναλήψεις των λήψεων (περισσότερη ακτινοβόληση του ασθενούς) και φυσικά για να επιτευχθεί το βέλτιστο, επιθυμητό αποτέλεσμα.

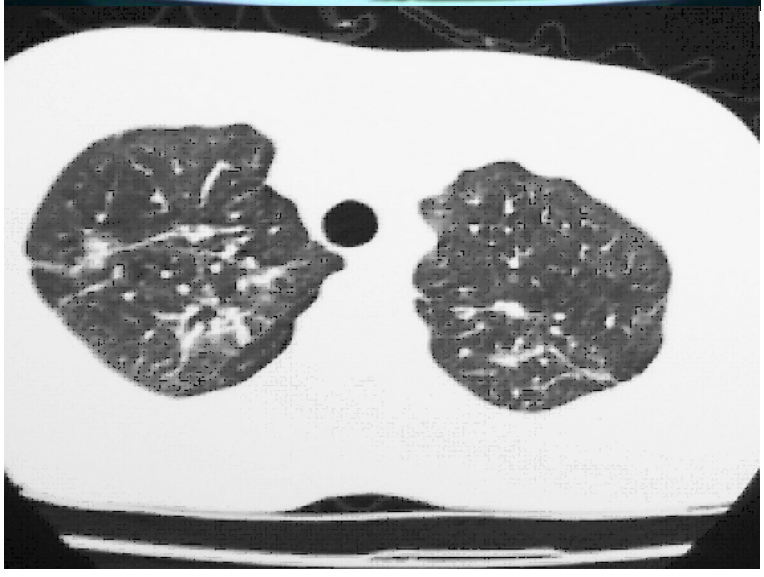
Οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν σε συμβατικό Υπολογιστικό Τομογράφο Philips Tomoscan LX scanner και σε Πολυτομικό (16 σπειρών) Υπολογιστικό Τομογράφο Siemens Somatom Sensation 16. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν, στις εισπνευστικές λήψεις στο συμβατικό μηχάνημα της Philips ήταν: ανασύνθεση matrix 512×512 , 130 KVp, 174 mA, χρόνος τομής 1,9 sec, αλγόριθμος υψηλής ευκρίνειας και πάχος τομής 1,5 mm. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στο πολυτομικό μηχάνημα της Siemens ήταν: 120KV, 100 mAs, χρόνος τομής 0,75 sec και αλγόριθμος υψηλής ευκρίνειας και πάχος τομής 1mm. Οι τομές λαμβανόταν, με κεφαλουραία κατεύθυνση, από το κεφαλικό επίπεδο των πνευμονικών κορυφών, έως και το ουραίο επίπεδο των οπίσθιων πλευροδιαφραγματικών γωνιών. Οι τομές γινόταν, με τον ασθενή σε ύπτια θέση, σε βαθιά εισπνοή, με μετατόπιση της εξεταστικής κλίνης, κατά 10 mm για κάθε τομή. Στη συνέχεια λαμβάνονταν τομές σε βαθιά εκπνοή, με τις ίδιες προαναφερόμενες παραμέτρους, με μόνη διαφορά ότι η μετατόπιση του τραπεζιού ήταν

20 mm, με σκοπό τη μικρότερη δυνατή ακτινοβόληση των ασθενών. Δε χορηγήθηκε ενδοφλέβιο ιωδιούχο σκιαγραφικό σε κανέναν από τους ασθενείς που συμπεριελήφθη στη μελέτη (3).

Οι τομές στις εισπνευστικές λήψεις φωτογραφιζόταν με δύο «παράθυρα φωτογράφισης). Το πρώτο (εύρος παραθύρου 1400HU και επίπεδο παραθύρου -700HU), το οποίο και θεωρείται ενδεδειγμένο από τη βιβλιογραφία για την ανάδειξη των βλαβών του πνευμονικού παρεγχύματος και το δεύτερο (εύρος παραθύρου 1000HU και επίπεδο παραθύρου -600HU) με σκοπό να δοθεί η δυνατότητα ανάδειξης πολύ μικρών διαφορών στην πυκνότητα εντός του παρεγχύματος (3) (Εικόνες 31, 32). Στις εκπνευστικές τομές το εύρος παραθύρου ήταν 1000HU, και το επίπεδο παραθύρου -600HU.



Εικόνα 31: Εισπνευστική ΥΤΥΕ στο επίπεδο των πνευμονικών κορυφών με εύρος παραθύρου 1400HU και επίπεδο παραθύρου -700HU



Εικόνα 32: Εκπνευστική ΥΤΥΕ του ίδιου ασθενούς στο επίπεδο των πνευμονικών κορυφών με εύρος παραθύρου 1000HU και επίπεδο παραθύρου -600HU

2.3.2.2. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΚΡΙΝΕΙΑΣ

Στην Υπολογιστική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας έγινε καταγραφή:

α) Των απεικονιστικών ευρημάτων, του κυρίαρχου προτύπου, της κατανομής των βλαβών ανά πνευμονικό πεδίο και κάθε πνεύμονα χωριστά, καθώς και ποσοστιαία βαθμονόμηση της έκτασης της νόσου, στην εισπνευστική, στους ασθενείς με σαρκοείδωση και κ. Wegener. Στις τομές, της εισπνευστικής ΥΤΥΕ, καταγραφόταν το κυρίαρχο πρότυπο και γινόταν κατηγοριοποίηση των προτύπων ως εξής: *οζώδες*, *θολής υάλου*, *πυκνωτικό, γραμμοειδές* (μεσολοβιακό ή μη μεσολοβιακό) και *ινωτικό* (καταστροφή της αρχιτεκτονικής του πνευμονικού παρεγχύματος). Εάν δύο ή περισσότερα από τα παραπάνω απεικονιστικά πρότυπα κυριαρχούσαν ισότιμα σε ποσοστό έκτασης, τότε το πρότυπο χαρακτηριζόταν ως *μικτό*. Η έκταση της νόσου βαθμονομούνταν οπτικά και βασιζόταν, στο ποσοστό του πνευμονικού παρεγχύματος, που ήταν προσβεβλημένο, σε όλες τις εγκάρσιες τομές, από τη σαρκοείδωση ή την κ. Wegener, ως ακολούθως:

0: χωρίς ευρήματα

1: 1-25%

2: 26-50%

3: 51-75%

4: 76-100%.

β) Των περιοχών παγίδευσης αέρα, της έκτασης των περιοχών αυτών, όταν αυτές ήταν παρούσες, στις εκπνευστικές λήψεις, χωριστά για το δεξιό και τον αριστερό πνεύμονα και για κάθε ένα από τα τρία πνευμονικά πεδία του κάθε πνεύμονα, ως ακολούθως:**1)** άνω

πεδία: από το κεφαλικό επίπεδο των πνευμονικών κορυφών έως και την τρόπιδα. **2)** μέσα πεδία: από το επίπεδο αμέσως κάτωθεν της τρόπιδας έως και το επίπεδο της εισόδου των κάτω πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο. **3)** κάτω πεδία: από το επίπεδο αμέσως κάτωθεν του επιπέδου της εισόδου των κάτω πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο, έως και το ουραίο τμήμα των οπίσθιων πλευροδιαφραγματικών γωνιών.

Η βαθμονόμηση της έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα στην ΥΤΥΕ σε φάση βαθιάς εκπνοής γινόταν οπτικά, βασιζόμενη στο ποσοστό του πνευμονικού παρεγχύματος στο οποίο απεικονιζόταν το εύρημα και καταγραφόταν στο πλησιέστερο 5%. Το ποσοστό που μετρούνταν σε κάθε πνευμονικό πεδίο, αθροιζόταν με τα ποσοστά των λοιπών πεδίων και διαιρούνταν δια του 6 (ο συνολικός αριθμός των πεδίων για κάθε ασθενή), με σκοπό να εξαχθεί, ο μέσος όρος της συνολικής απεικόνισης των περιοχών παγίδευσης αέρα σε κάθε ασθενή χωριστά.

Περιοχές παγίδευσης αέρα δεν καταγραφόταν στις ακόλουθες περιπτώσεις

1) σε μεμονωμένο δευτερογενές πνευμονικό λόβιο

2) στο πνευμονικό παρέγχυμα, παρά την ελάσσονα μεσολόβιο σχισμή

3) στις περιοχές με ψευδοκαταχωρήσεις (artifacts), λόγω αναπνευστικών ή καρδιακών κινήσεων

4) στις περιοχές με ψευδοκαταχωρήσεις, λόγω εξωτερικών μεταλλικών προθεμάτων (αρθροπλαστική κεφαλής βραχιονίου, εξωτερικές οστεοσυνθέσεις βραχίονα και αντιβραχίου)

5) στις περιοχές με ψευδοκαταχωρήσεις, λόγω αδυναμίας ανάτασης των χειρών του ασθενούς (114)

γ) Του μωσαϊκού προτύπου, δηλαδή εναλλαγή περιοχών με υψηλότερες και χαμηλότερες πυκνότητες, από το φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα, ευρήματος, που μπορεί να πα-

ρατηρηθεί σε προσβολή των μικρών αεραγωγών και είναι ενδεικτικό παγίδευσης αέρα, τόσο στις εισπνευστικές όσο και στις εκπνευστικές λήψεις.

Η παγίδευση αέρα κατατάχθηκε ως τύπου Α, όταν το μωσαϊκό πρότυπο, απεικονιζόταν μόνο στις εκπνευστικές λήψεις και ως τύπου Β, όταν το εύρημα αναδεικνυόταν τόσο στις εισπνευστικές, όσο και στις εκπνευστικές τομές.

δ) Της μέτρησης της διαφοράς των πυκνοτήτων - *περιοχές μωσαϊκού προτύπου* - με τη χρήση του λογισμικού των υπολογιστικών τομογράφων (Regions of interest-ROIs) στις εκπνευστικές και εισπνευστικές λήψεις, σε αντίστοιχες τομές και ανατομικές θέσεις. Σε κάθε μέτρηση, συμπεριλαμβανόταν, τουλάχιστον 95pixel στο κάθε ROIs. Τα ROIs τοποθετούνταν από τον ακτινοδιαγνωστή ως εξής:

1) στις υπόπυκνες περιοχές με εμβαλοματοειδή κατανομή στις εκπνευστικές λήψεις και στις αντίστοιχες ανατομικές περιοχές στις εισπνευστικές λήψεις. Η παραπάνω διαδικασία γινόταν με σκοπό, να εξεταστεί, εάν οι περιοχές με εμβαλοματοειδή κατανομή και χαμηλότερη πυκνότητα, από αυτήν του γειτονικού παρεγχύματος, αντιστοιχούσαν, αντικειμενικά, σε περιοχές παγίδευσης αέρα και ότι δεν αποτελούσαν, απλά μια λανθασμένη αντίληψη των πυκνοτήτων, που μπορεί ο ανθρώπινος οφθαλμός, του ακτινοδιαγνωστή να καταγράψει.

2) σε παρακείμενες-των προηγούμενων περιοχών, χαμηλής πυκνότητας-περιοχές με φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα τόσο στις εκπνευστικές λήψεις όσο και στις αντίστοιχες αυτών, φυσιολογικές περιοχές στις εισπνευστικές λήψεις.

3) στις περιπτώσεις που δεν αναδεικνυόταν μωσαϊκό πρότυπο, τότε γινόταν μετρήσεις σε τυχαίες θέσεις, σε αντίστοιχες όμως ανατομικές θέσεις μεταξύ εισπνοής και εκπνοής.

Οι μέσες τιμές των διαφορών που προέκυπταν μεταξύ εισπνοής και εκπνοής, τόσο στις περιοχές με παγίδευση αέρα, όσο και στις περιοχές με φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα, καταγραφόταν για κάθε ασθενή χωριστά, αλλά και για όλους τους ασθενείς ως ομάδα.

ε) Της διερεύνησης, της πιθανής σχέσης, μεταξύ της εκτάσεως των περιοχών παγίδευσης αέρα στην εκπνευστική ΥΤΥΕ, του κυρίαρχου προτύπου, της κατανομής των βλαβών και της ποσοστιαίας βαθμονόμησης της έκτασης των βλαβών στην εισπνευστική ΥΤΥΕ.

στ) Των βλαβών των μεγάλων αεραγωγών (βρόγχων) και βρογχιολίων, με τη μορφή διάτασης του αυλού τους, ή πάχυνσης του τοιχώματός τους στην εισπνευστική ΥΤΥΕ και συσχέτιση αυτών, με την ποσοστιαία βαθμονόμηση των περιοχών παγίδευσης αέρα στην εκπνευστική ΥΤΥΕ.

Δύο ειδικευμένοι ακτινολόγοι, με εστίαση στην απεικόνιση του θώρακος, μελετούσαν, τα ευρήματα της ΥΤΥΕ, τόσο στην εισπνευστική, όσο και στην εκπνευστική φάση, από κοινού και η τελική απόφαση λαμβανόταν μετά από συναίνεση (by consensus).

2.3.2.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Έγινε στατιστική ανάλυση για την εύρεση σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών μέσω μη παραμετρικών μεθόδων (Kruskal-Wallis test,) της έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα με: το κυρίαρχο πρότυπο, την έκταση της νόσου στην εισπνοή, την προσβολή των μεγάλων αεραγωγών που αναδεικνυόταν στις εισπνευστικές λήψεις. Όλες οι αναλύσεις διενεργήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 15.

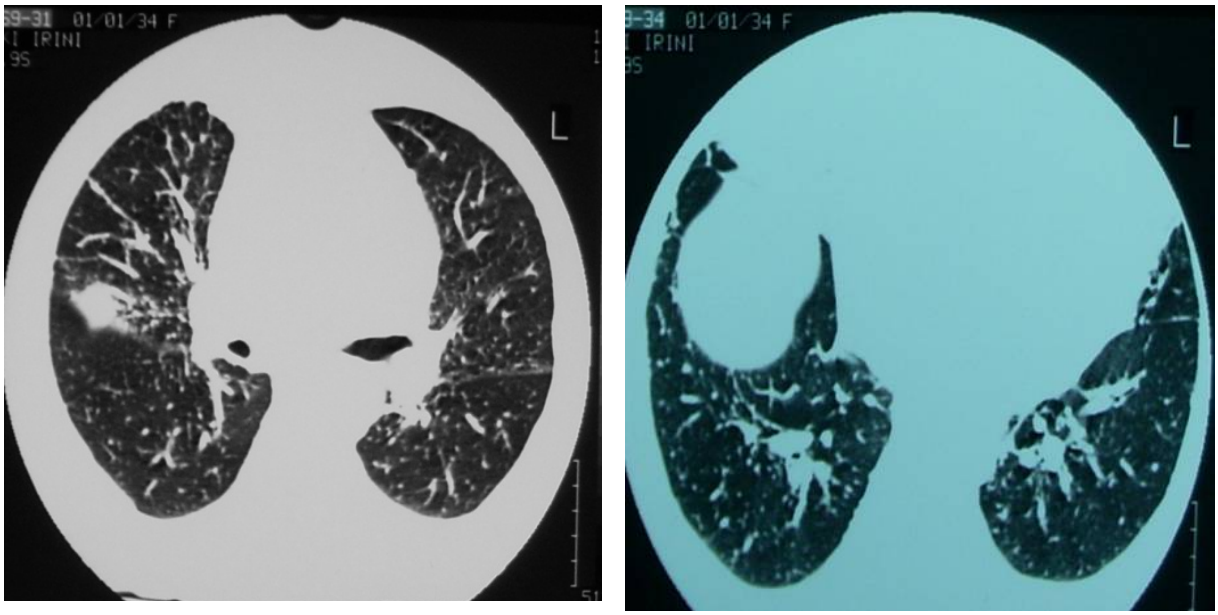
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Η εισπνευστική ΥΤΥΕ ήταν παθολογική στους 27 από τους 30 ασθενείς (90%) (Πίνακας 10).

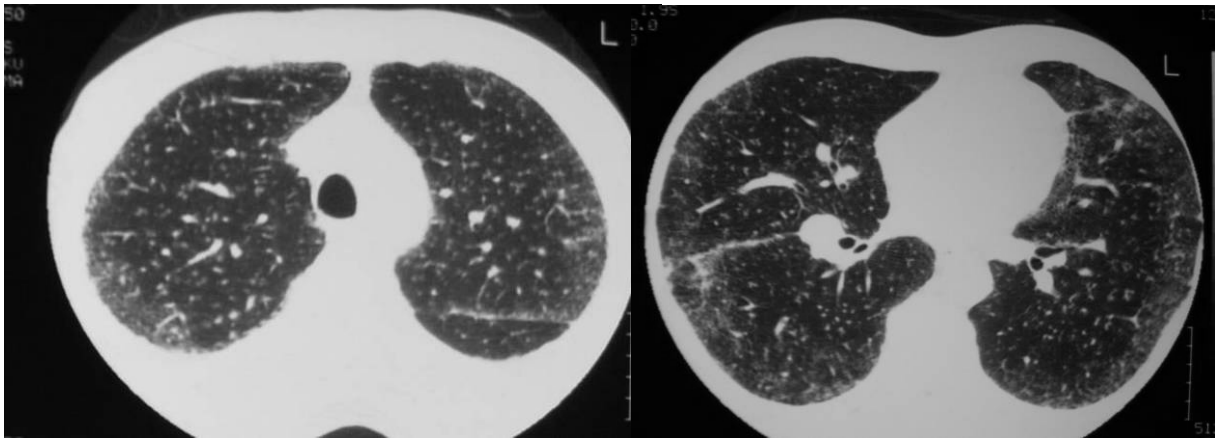
α) Τα *κυρίαρχα πρότυπα* που κατεγράφησαν στην εισπνευστική ΥΤΥΕ ήταν: *οζώδες* σε 12 (44,4%) ασθενείς (Εικόνα 33)*, ινωτικό* σε 4 (14,8%) (Εικόνα 34), *θολής υάλου* σε 3 (11,1%), *γραμμοειδές* σε 3 (11,1%). Μ*ικτό πρότυπο καταγράφηκε* σε 5 (18,5%) ασθενείς αναλυτικότερα: οζώδες / θολής υάλου σε 2 (7,4%) (Εικόνα 35), γραμμοειδές / θολής υάλου σε 1 (3,7%), ινωτικό / θολής υάλου σε 1 (3,7%), (Εικόνα 36) και γραμμοειδές / οζώδες σε 1 (3,7%). Σε 3 (11,1%) ασθενείς, η εισπνευστική ΥΤΥΕ δεν ανέδειξε καμία βλάβη.

Η έκταση της νόσου εκφραζόταν σε ποσοστό προσβολής του πνεύμονα σε σχέση με το λοιπό φυσιολογικό παρέγχυμα και κυμαινόταν από 0% έως 80% και η κατηγοριοποίηση της ανέ-

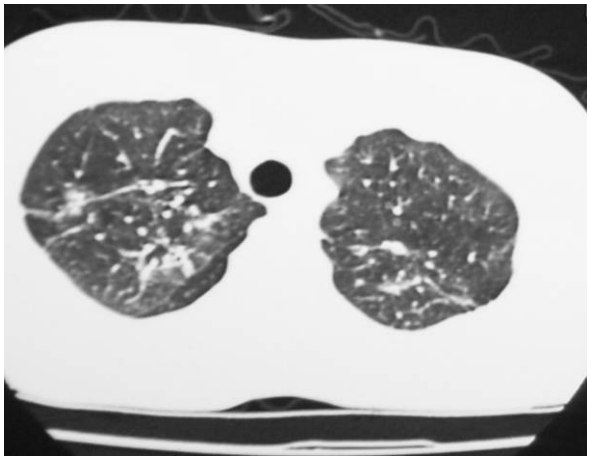


Εικόνα 33: Γυναίκα 63 ετών: ΥΤΥΕ στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία. Οζώδες πρότυπο με κεντρική και περιφερική εντόπιση

Εικόνα 34: Ανδρας 31 ετών. ΥΤΥΕ στα μέσα πνευμονικά πεδία. Ινωτικό πρότυπο με βρογχεκτασίες από έλξη



Εικόνα 35: Άνδρας 54 ετών. ΥΤΥΕ στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία. Μικτό πρότυπο οζώδες, με υποϋπεζωκοτική εντόπιση, με συνοδές περιοχές θολής υάλου



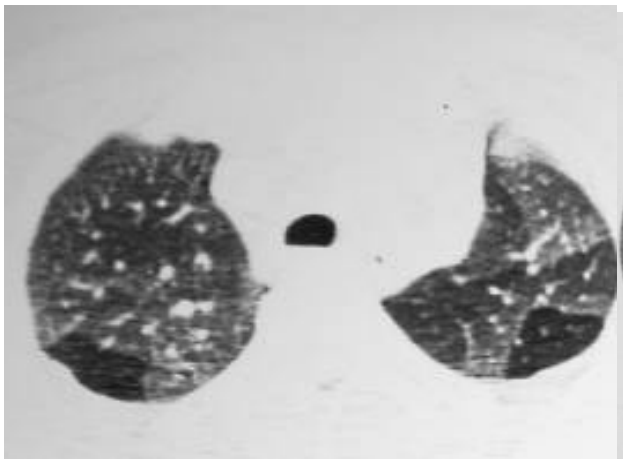
Εικόνα 36: Γυναίκα 28 ετών. ΥΤΥΕ στα άνω πνευμονικά πεδία. Μικτό πρότυπο ινωτικό και θολής υάλου

δειξε έκταση νόσου: **0** = 0%, 3 (11,1%) ασθενείς, **1** = 1-25%, 16 (59,3%) ασθενείς, **2**=26-50%, 4 (14,8%) ασθενείς, **3**=51-75%, 6 (22,2%) ασθενείς και **4** = <75% 1 (3,7%) ασθενής.

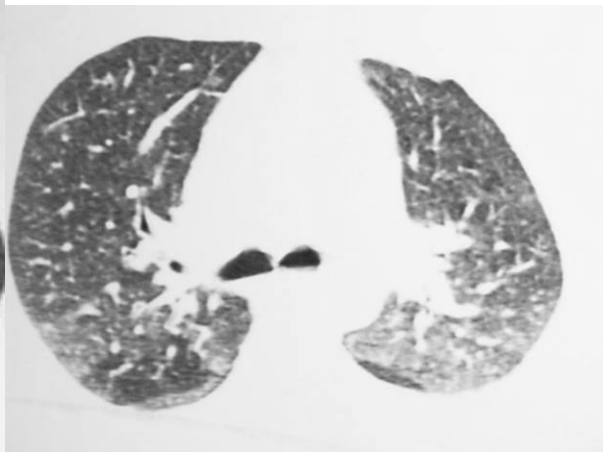
β) *Περιοχές παγίδευσης αέρα* αναδείχθηκαν σε 25 (83,3%) από τους 30 ασθενείς και η ποσοστιαία έκτασή τους ήταν 0-31,5% (mean 8,26 ± 8,02) (Πίνακας 10).

Οι περιοχές παγίδευσης αέρα ήταν παρούσες και στα 6 πνευμονικά πεδία στα οποία είχαν χωριστεί οι πνεύμονες (3 δεξιά και 3 αριστερά) σε 8 (32%) ασθενείς, σε πέντε πεδία σε 8 (32%) ασθενείς, σε 4 πεδία σε 4 (16%) ασθενείς, σε 2 πεδία σε 4 (16%) ασθενείς, και μόνο σε ένα πεδίο σε 1 (4%) ασθενή.

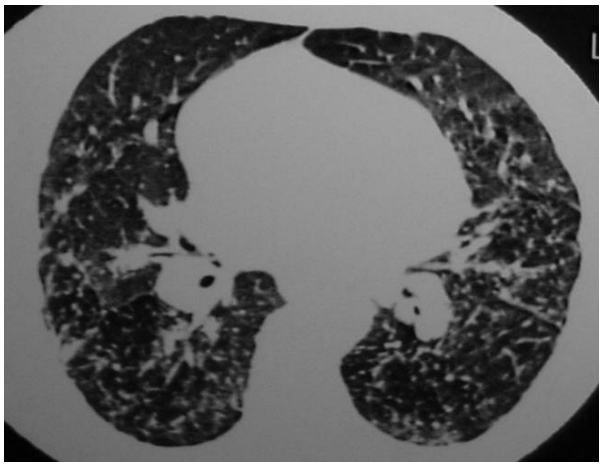
Αμφοτερόπλευρη εντόπιση των περιοχών παγίδευσης αέρα, στα άνω πνευμονικά πεδία βρέθηκε σε 17 (68%) ασθενείς, (Εικόνα 37) ετερόπλευρη εντόπιση στα ίδια πεδία απεικονίσθηκε σε 2 (8%) (Εικόνα 38). Στα μέσα πνευμονικά πεδία αμφοτερόπλευρη παγίδευση αέρα αναδείχθηκε σε 14 (56%) ασθενείς (Εικόνα 39) ενώ σε 5 (20%) ασθενείς ήταν ετερό-



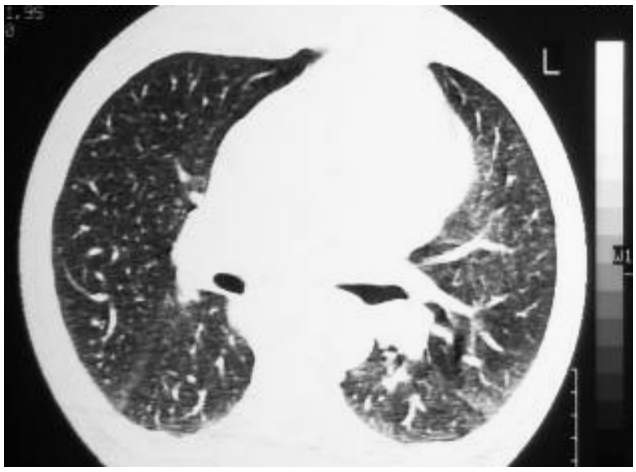
Εικόνα 37: Γυναίκα 36 ετών. Εκπνευστική ΥΤΥΕ στο επίπεδο της τραχείας. Απεικονίζονται περιοχές παγίδευσης αέρα με γεωγραφική κατανομή και αμφοτερόπλευρη εντόπιση



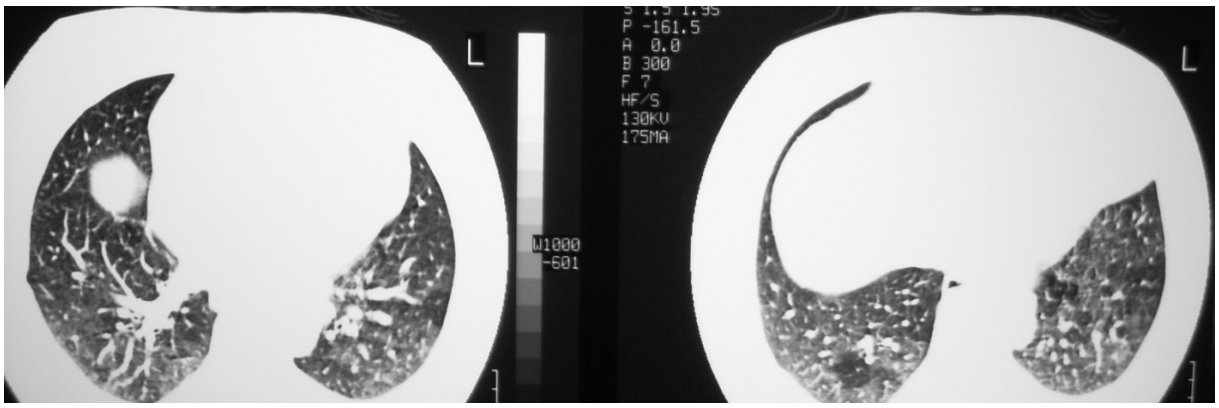
Εικόνα 38: Γυναίκα 49 ετών. Εκπνευστική ΥΤΥΕ στα άνω πνευμονικά πεδία. Παγίδευση αέρα στο οπίσθιο βρογχοπνευμονικό τμήμα του δεξιού άνω λοβού



Εικόνα 39: Γυναίκα 71 ετών. Εκπνευστική ΥΤΥΕ στα μέσα πνευμονικά πεδία. Παγίδευση αέρα με αμφοτερόπλευρη εντόπιση

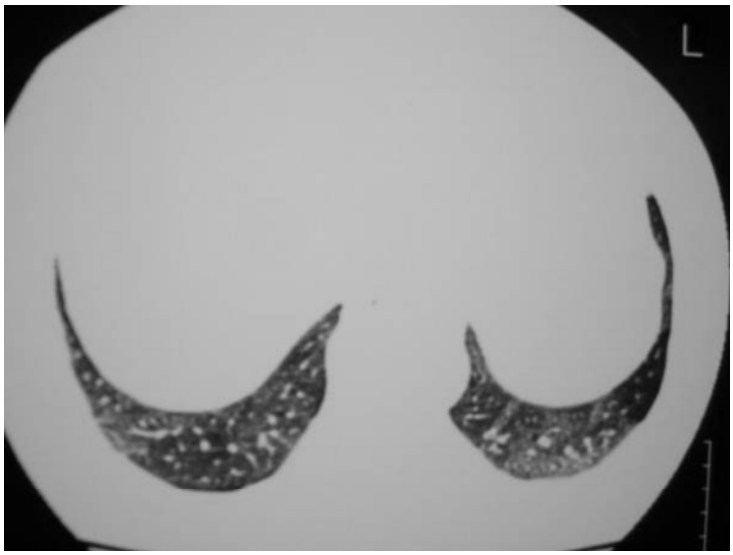


Εικόνα 40: Γυναίκα 57 ετών. Εκπνευστική ΥΤΥΕ στα μέσα πνευμονικά πεδία. Απεικονίζεται παγίδευση αέρα αριστερά



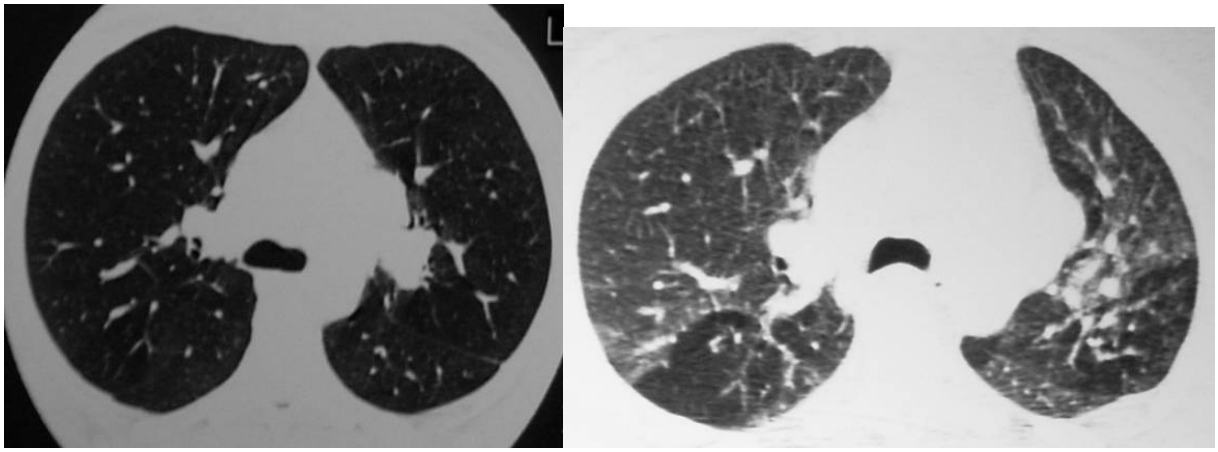
Εικόνα 41: Γυναίκα 56 ετών. Εκπνευστική ΥΤΥΕ στα κάτω πνευμονικά πεδία. Παγίδευση αέρα με εμβαλοματοειδή κατανομή και αμφοτερόπλευρη εντόπιση

πλευρη (Εικόνα 40). Στα κάτω πνευμονικά πεδία, παγίδευση αέρα εντοπίσθηκε αμφοτερόπλευρα σε 20 (80%) ασθενείς (Εικόνα 41) και ετερόπλευρα σε 4 (16%).

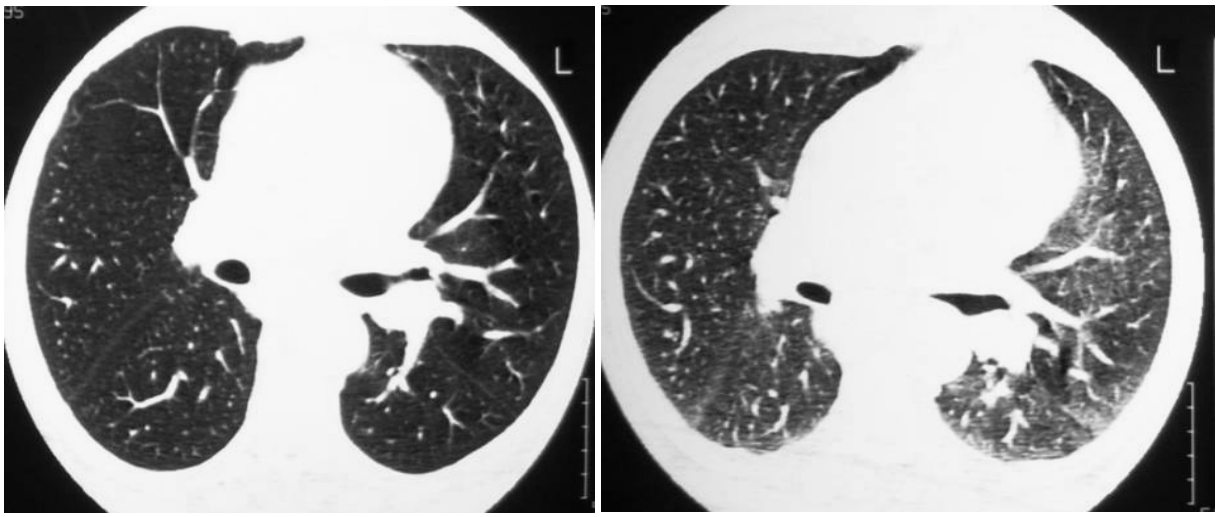


Εικόνα 42: Γυναίκα 56 ετών. ΥΤΥΕ στο επίπεδο των οπίσθιων πλευροδιαφραματικών γωνιών. Παρουσία παγίδευσης αέρα με εμβαλοματοειδή κατανομή και αμφοτερόπλευρη εντόπιση

Παγίδευση αέρα βρέθηκε και στις δύο οπίσθιες πλευροδιαφραγματικές γωνίες σε 18 (72%) ασθενείς (Εικόνα 42), και σε 3 (12%) ασθενείς μόνο στη δεξιά πλευροδιαφραγματική γωνία.

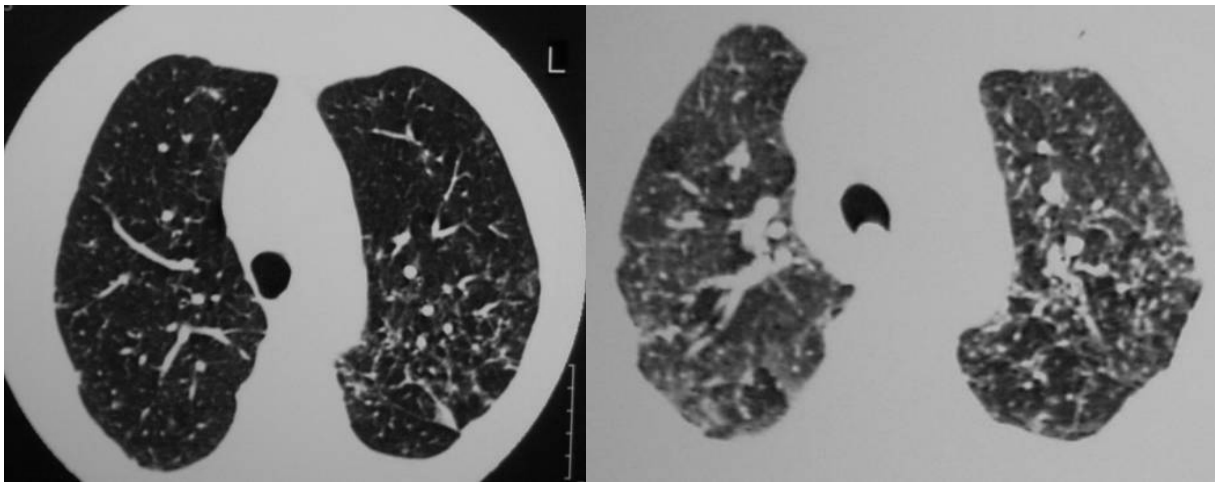


Εικόνα 43: Γυναίκα 36 ετών. Εισπνευστική και εκπνευστική ΥΤΥΕ στο επίπεδο της τρόπιδας. Η ΥΤΥΕ σε εισπνοή είναι φυσιολογική. Η ΥΤΥΕ σε εκπνοή εμφανίζει εκταταμένη παγίδευση αέρα

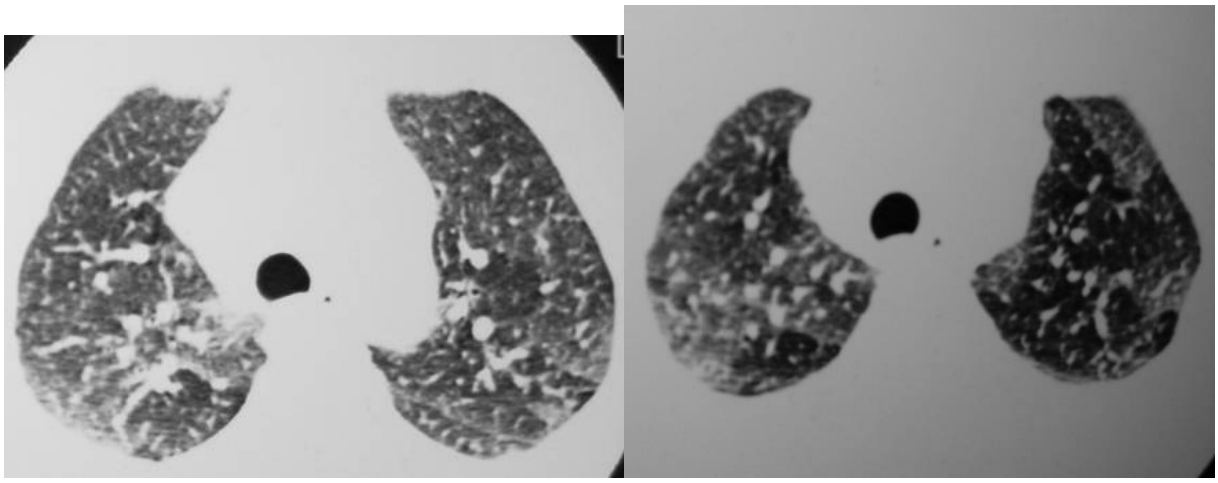


Εικόνα 44: Γυναίκα 57 ετών. Εισπνευστική και εκπνευστική ΥΤΥΕ στα μέσα πνευμονικά πεδία. Η ΥΤΥΕ σε εισπνοή είναι χωρίς ευρήματα. Η εκπνευστική ΥΤΥΕ αναδεικνυεέι παγίδευση αέρα στο αριστερό πεδίο

Στους 3 από τους 30 (10%) ασθενείς, που δεν αναδείχθηκε κανένα εύρημα δηλωτικό της προσβολής του παρεγχύματος από τη σαρκοείδωση, στις εκπνευστικές λήψεις απεικονίσθηκε παγίδευση αέρα σε ποσοστό 15%, 4,1% και 18,33% (Εικόνες 43, 44).



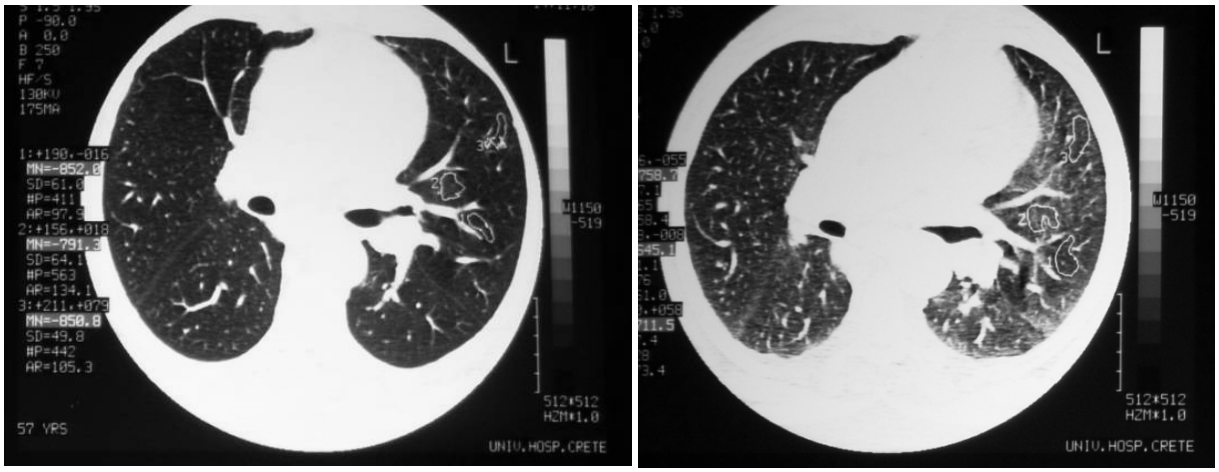
Εικόνα 45: Γυναίκα 71 ετών. ΥΤΥΕ στο επίπεδο της τραχείας, με μωσαϊκο πρότυπο τύπου Α



Εικόνα 46: Γυναίκα 60 ετών. ΥΤΥΕ, στο επίπεδο της τραχείας, με μωσαϊκο πρότυπο τύπου Β.

γ) *Μωσαϊκό πρότυπο* τύπου Α (Εικόνα 45) αναγνωρίσθηκε σε 20 (80%) ασθενείς, τύπου Β (Εικόνα 46) σε 5 (20%), ενώ σε 5 ασθενείς δεν παρατηρήθηκε, δηλαδή στους ασθενείς που δεν απεικονίσθηκε παγίδευση αέρα (Πίνακας 10).

δ) Οι *μετρήσεις των πυκνοτήτων,* στους 25 (83,3%) ασθενείς, στις περιοχές μωσαϊκού προτύπου (τύπου Α ή Β), που αντιστοιχούσαν σε παγίδευση αέρα, κυμαινόταν από -716 ΜΗ έως -876 ΜΗ (mean -807,3 ± 52,8 ΜΗ) στην εισπνοή και στις αντίστοιχες θέσεις της εκπνοής από -636 ΜΗ έως -818 ΜΗ (mean -744,2 ± 47,6 ΜΗ) (Εικόνα 47) . Η διαφορά των πυκνοτήτων μεταξύ εισπνοής και εκπνοής κυμαινόταν από -40 έως 106 ΜΗ (mean 63,1 ±.51,5 ΜΗ).



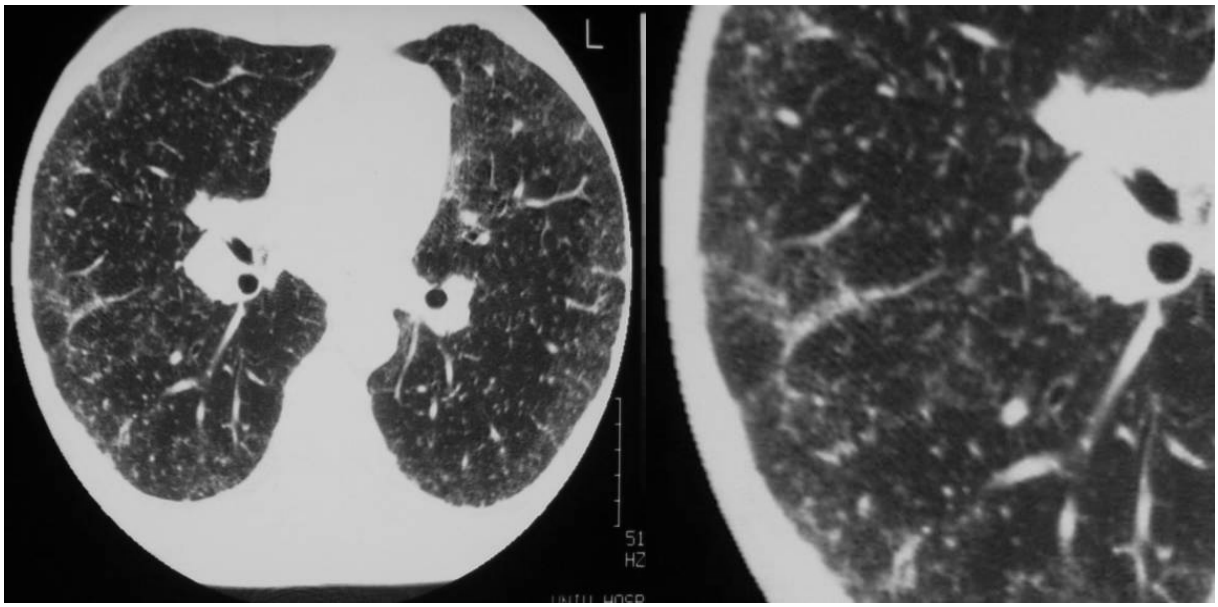
Εικόνα 47: Γυναίκα 57 ετών. Εισπνευστική και εκπνευστική ΥΤΥΕ. Μετρήσεις πυκνοτήτων εισπνοής και εκπνοής σε αντίστοιχες θέσεις στο φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα και στις περιοχές με παγίδευση αέρα

Οι μετρήσεις πυκνοτήτων στις παρακείμενες φυσιολογικές περιοχές του πνευμονικού παρεγχύματος κυμαινόταν από -710 ΜΗ έως -890 ΜΗ (mean -795,4 ± 62,89 ΜΗ) στις εισπνευστικές λήψεις και στις εκπνευστικές από -567 ΜΗ έως -780 ΜΗ (mean -645,9 ± 62,9 ΜΗ). Η διαφορά μεταξύ εισπνοής και εκπνοής κυμαινόταν από 100 HU έως 250 ΜΗ (mean 151,9 ± 57,9 HU)

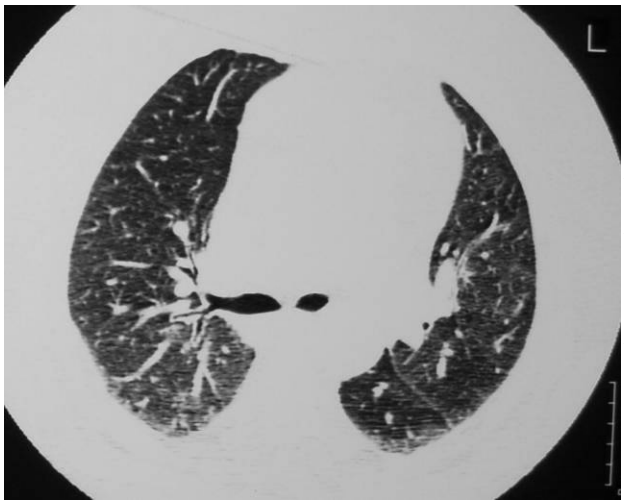
ε) Οι μέσες τιμές της συνολικής έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα, που αναδεικνύόταν στην εκπνευστική ΥΤΥΕ, δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά, ($p>0,05$) μεταξύ των 5 διαφορετικών κυρίαρχων προτύπων (Kruskal-Wallis test), ούτε και με την ποσοστιαία βαθμονόμηση της έκτασής της νόσου στην εισπνευστική ΥΤΥΕ.

Ασθενής συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των ασθενών, των οποίων το κυρίαρχο πρότυπο είχε χαρακτηρισθεί ως ινωτικό και των απεικονιστικών προτύπων των λοιπών ασθενών, σε σχέση με τη μέση συνολική ποσοστιαία τιμή των περιοχών παγίδευσης αέρα ($p= 0,057<0,1$) (Πίνακας 11).

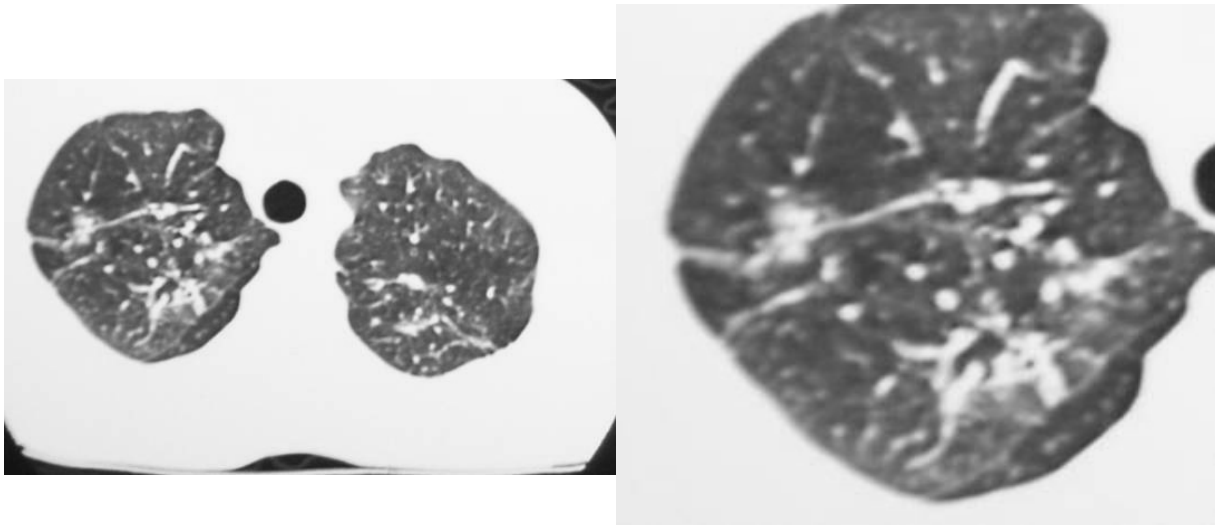
στ) Προσβολή *των μεγάλων αεραγωγών* (βρόγχων) βρέθηκε σε 11 (40,7%) ασθενείς με τη μορφή: διεύρυνσης του αυλού τους (βρογχεκτασίες) (Εικόνα 48, 50) σε 8 (29,6%) και πάχυνσης του τοιχώματός τους σε 6 (Εικόνα 49, 50, 51) . Προσβολή *των βρογχιολίων* αναδείχθηκε σε 4 (14,8%) ασθενείς με τη μορφή: διεύρυνσης του αυλού τους



Εικόνα 48: Εισπνευστική ΥΤΥΕ σε κανονικό μέγεθος και σε μεγέθυνση.Παρατηρούνται βρογχεκτασίες, βρογχιολεκτασίες και εκτατικοί βρόγχοι με παχυμένο τοίχωμα

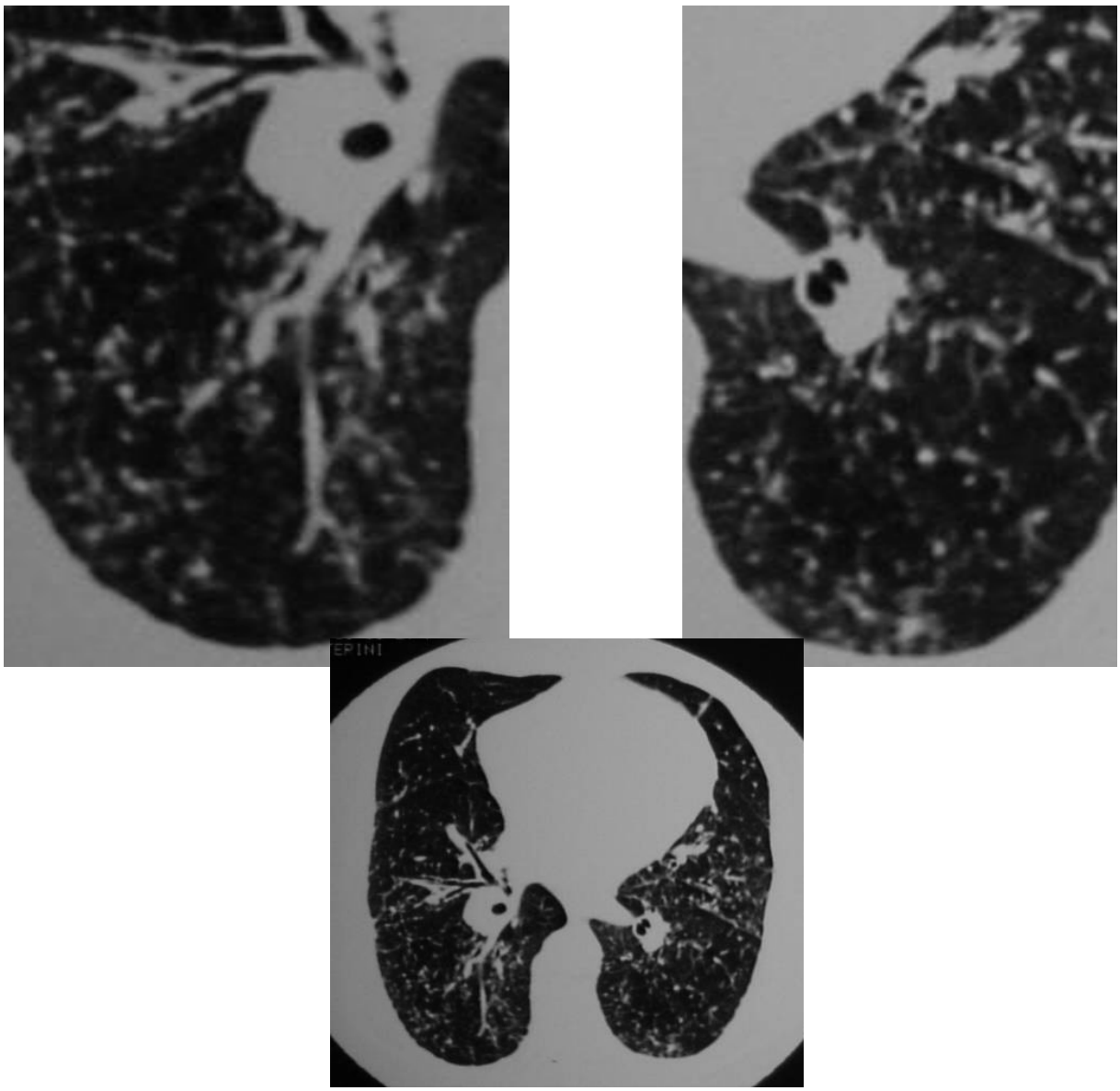


Εικόνα 49: Εισπνευστική ΥΤΥΕ στα μέσα πνευμονικά πεδία. Πάχυνση του τοιχώματος των τμηματικών βρόγχων του δεξιού άνω λοβαίου βρόγχου. Μικροόζωδης απεικόνιση του κεφαλικού τμήματος της αριστερής μεσολοβίου σχισμής



Εικόνα 50: Εισπνευστική ΥΤΥΕ. Διατεταμένος και με παχυμένο τοίχωμα υποτμηματικός βρόγχος στο Δεξιό Άνω Λοβό. Συνυπάρχουν περιοχές θολής υάλου και παχυμένα μεσολόβια διαφραγμάτια

(βρογχιολεκτασίες) (Εικόνα 48, 51) σε 4 (14,8%) και πάχυνσης του τοιχώματός τους σε 1 (3,3%) ασθενή (Πίνακας 10). Οι μέσες τιμές της συνολικής έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα, δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά, ($p>0,05$) με την προσβολή των βρόγχων και βρογχιολίων (Kruskal-Wallis test).



Εικόνα 51: ΥΤΥΕ στα μέσα πνευμονικά πεδία: Απεικονίζεται προσβολή των βρόγχων και βρογχιολίων

Ασθενείς No	ΔΑ^{+}	ΑΑ^{+}	ΔΜ^{+}	ΑΜ^{+}	ΔΚ^{+}	ΑΚ^{+}	Συνολική παγ. αέ-ρα^{+}	Μωσαϊκό πρότυπο*	Πρότυπα Εισπ. ΥΤΥΕ	Έκταση νόσου**	Προσβο-λή βρόγχων*
1	10	35	0	40	10	15	18,3	A	Οζώδες	1	-
2	10	5	0	0	0	0	2,5	A	Οζώδες	1	B
3	15	20	10	10	10	5	11,6	A	Οζώδες	1	-
4	0	0	0	0	0	0	0	-	Οζώδες	1	-
5	0	5	5	5	20	20	9,1	B	Οζώδες	3	B
6	0	0	0	0	0	0	0	-	Οζώδες	1	β
7	5	5	5	0	5	10	5	A	Οζώδες	2	Π
8	0	0	0	0	10	10	3,3	A	Οζώδες	2	Π
9	10	0	30	25	25	15	17,5	A	Οζώδες	1	B,Π
10	0	0	0	0	5	5	1,6	A	Οζώδες	2	-
11	10	5	10	10	15	10	10	A	Οζώδες	1	
12	30	30	25	20	25	35	27,5	B	Οζώδες	1	-
13	0	0	10	10	20	20	10	A	Θολής υάλου	1	B
14	0	0	0	0	0	0	0	-	Θολής υάλου	1	-
15	10	20	5	5	5	5	8,3	B	Θολής υάλου	4	β
16	0	0	5	5	5	5	3,3	A	Γραμμοειδές	1	B
17	5	5	5	5	15	10	7,5	A	Γραμμοειδές	1	-
18	10	5	10	5	10	0	6,6	A	Γραμμοειδές	1	-
19	0	0	0	0	0	0	0	-	Ινωτικό	2	B,Π
20	10	5	0	0	10	10	5,8	A	Ινωτικό	1	B,Π
21	0	0	0	0	0	0	0	-	Ινωτικό	3	B,Π
22	0	0	0	5	0	10	2,5	A	Ινωτικό	1	B
23	5	20	5	0	5	5	6,6	B	Οζώδες / Θολής υάλου	3	B,β
24	50	50	30	30	15	15	31,6	B	Οζώδες / Θολής υάλου	3	-
25	5	10	0	5	5	5	5	A	Ινωτικό / Θολής υάλου	1	B,β,π
26	0	0	0	0	10	0	1,6	A	Γραμμοει-δές / Θολής υάλου	3	-
27	30	30	20	15	0	15	18,3	A	Γραμμοει-δές / Οζώδες	3	B
28	20	25	5	10	15	15	15	A	Φυσιολογικό	0	-
29	10	5	0	0	5	5	4,1	A	Φυσιολογικό	0	-
30	25	30	5	5	20	25	18,33	A	Φυσιολογικό	0	-
mean	9.00	10.33	6.17	7.00	8.83	9.00	8.39				
sd	11.77	13.58	8.87	9.97	7.84	8.55	8.23				

Πίνακας 10: *Επιμέρους και συνολικό ποσοστά, των περιοχών παγίδευσης αέρα στην εκπνευστική ΥΤΥΕ, τα απεικονιστικά πρότυπα και η έκταση της σαρκοείδωσης στην εισπνευστική Υ-ΤΥΕ, ο τύπος του μωσαϊκού προτύπου καθώς κα η προσβολή των μεγάλων αεραγωγών και βρογχιολίων*

Οδηγίες — **ΔΑ** = δεξιό άνω πνευμονικό πεδίο, **ΑΑ =** αριστερό άνω πνευμονικό πεδίο , **ΔΜ** = δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο, **ΑΜ** = αριστερό μέσο πνευμονικό πεδίο, **ΔΚ** =δεξιό κάτω πνευμονικό πεδίο, **ΑΚ** = αριστερό κάτω πνευμονικό πεδίο

[+]***Συνολική παγ. αέρα:*** *εκφράζεται ως ο ποσοστιαίος μέσος όρος, της προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος, ανά ασθενή από τις περιοχές παγίδευσης αέρα.*

t ****Μωσαϊκό πρότυπο:*** *Α σημαίνει ότι η παγίδευση αέρα ήταν εμφανής μόνο στην εκπνευστική ΥΤΥΕ και Β σημαίνει ότι η παγίδευση αέρα ήταν εμφανής τόσο στην εισπνευστική όσο και στην εκπνευστική ΥΤΥΕ.*

*****Έκταση νόσου: εκφράζεται ως το συνολικό ποσοστό της προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος από τη σαρκοείδωση στην εισπνευστική ΥΤΥΕ ως εξής: 0****=0%χώρις ευρήματα νόσου,* ***1****=1-25% προσβολή από τη νόσο,* ***2****=26-50% προσβολή από τη νόσο,* ***3****=51-75%, προσβολή από τη νόσο* ***4*** *≥76% προσβολή από τη νόσο.*

****Προσβολή βρόγχων: Β*** *= βρογχεκτασία,* ***Π*** *= πάχυνση τοιχώματος βρόγχου,*

β *= βρογχιολεκτασία,* ***π*** *= πάχυνση τοιχώματος βρογχιολίου*

Απεικονιστικά πρότυπα		**Αριθμός**	**Mean ± SD**	**p-values**
Οζώδες	Ναι Όχι	15 15	10.61±9.60 5.86± 5.39	0.217
Γραμμοειδές	Ναι Όχι	5 25	7.46±6.52 8.40± 8.40	0.957
Θολής υάλου	Ναι Όχι	7 23	9.00±10.53 8.01±7.37	0.924
Ινωτικό	Ναι Όχι	5 25	2.66±2.71 9.36±8.29	0.057*
Χωρίς ευρήματα	Ναι Όχι	3 27	12.47±7.43 7.77±8.08	0.283

Πίνακας 11:Διαφορές των μέσων τιμών (*values*) του ποσοστού των περιοχών παγίδευσης αέρα μεταξύ των ομαδοποιημένων προτύπων που δημιουργούνται από την παρουσία (*Ναι*) ή απουσία (*Όχι*) διακριτών κυρίαρχων προτύπων

Οδηγίες:* Ασθενής στατιστικά σημαντική διαφορά

3.2. ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ WEGENER

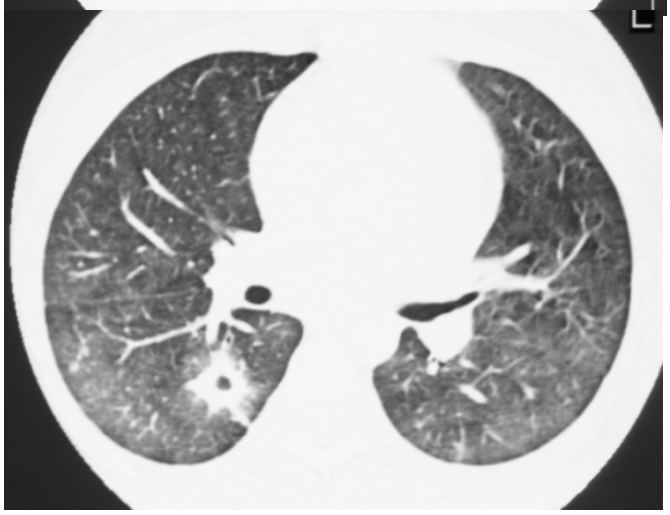
Η εισπνευστική ΥΤΥΕ ήταν παθολογική στους 19 από τους 21ασθενείς (90,4%).

α) Τα *κυρίαρχα πρότυπα* που κατεγράφησαν στην εισπνευστική ΥΤΥΕ ήταν: οζώδες (κοιλοματοποιημένοι όζοι ή μη) σε 7 (38,9%) ασθενείς (Εικόνες 52, 53), θολής ύαλου σε 5 (26,3%) (Εικόνα 55, 58,59), μαζών σε 3 (15,8%) ασθενείς (Εικόνα 54), ινωτικού προτύπου σε 3 (15,8%), (Εικόνα 56) και πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα σε 1 (5,3%) ασθενή (Εικόνα 57).

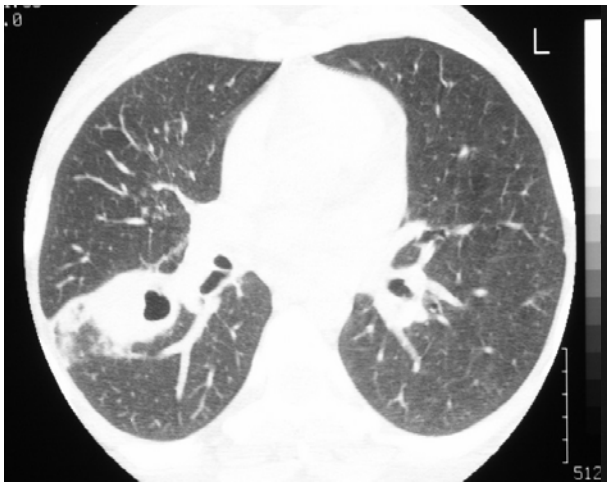
Σε 2 (9,5%) ασθενείς δεν αναδείχθηκαν βλάβες στην εισπνοή.

Η έκταση της νόσου, εκφραζόταν σε ποσοστό προσβολής του πνεύμονα, σε σχέση με το λοιπό φυσιολογικό παρέγχυμα και κυμαινόταν από 0% έως 36,7% (mean 10,5±11,4) και η κατηγοριοποίηση της ανέδειξε έκταση νόσου: **0** = 0%, 2 (9,5%) ασθενείς, **1** = 1-25%, 16 (84,2%) ασθενείς, **2**=26-50%, 3 (14,3%) ασθενείς, **3**=51-75%, κανένα ασθενή και **4** = <75% κανένα ασθενή.

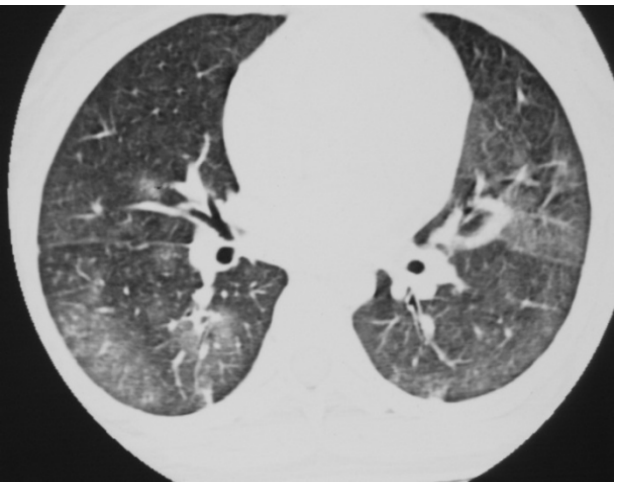
Εικόνα 52: ΥΤΥΕ στο επίπεδο του δεξιού στελεχιαίου βρόγχου. Οζώδες κυρίαρχο πρότυπο με κοιλοματοποιημένούς όζους σε επαφή με το τοίχωμα του κορυφαίου και του οπίσθιου τοιχωματικού βρόγχου του δεξιού άνω λοβαίου βρόγχου. Συνυπάρχει πάχυνση του τοιχώματος όλων των τμηματικών βρόγχων του δεξιού άνω λοβαίου βρόγχου



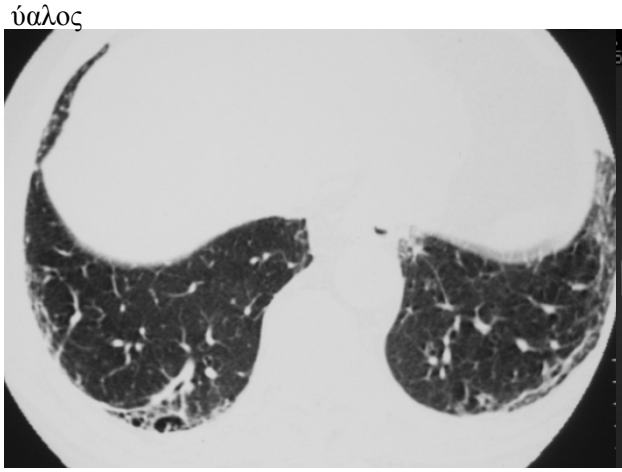
Εικόνα 53: Εισπνευστική ΥΤΥΕ. Κοιλοματοποιημένη μάζα στο δεξιό κάτω λοβό. Μικροόζοι στον ίδιο λοβό, παρειακά . Συνυπάρχουν περιοχές θολής υάλου



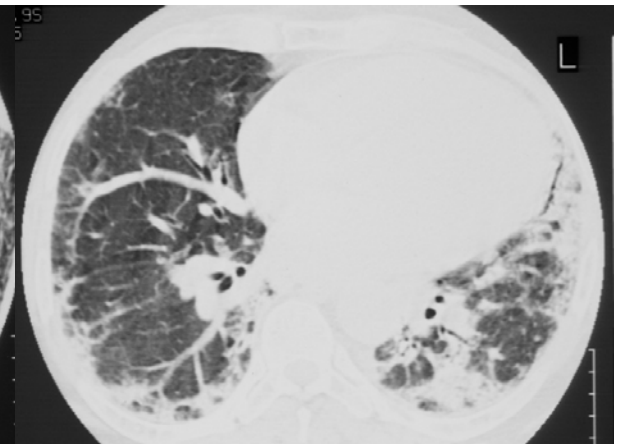
Εικόνα 54. Εισπνευστική ΥΤΥΕ στα μέσα πνευμονικά πεδία. Κοιλοματοποιημένη μάζα, που προκαλεί ύβωση της μεσολοβίου σχισμής. Στην περιφέρεια της βλάβης αναγνωρίζεται θολή ύαλος



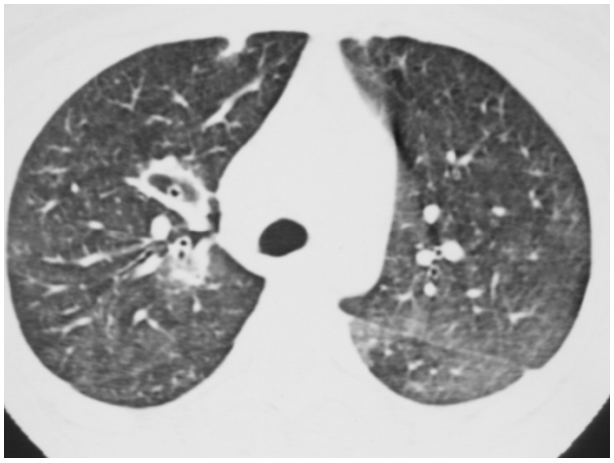
Εικόνα 55: Εισπνευστική ΥΤΥΕ, πνευμονικό παράθυρο. Διάσπαρτες περιοχές θολής υάλου. Βρογχιολεκτασίες με πάχυνση του τοιχώματος των εκτατικών βρογχιολίων



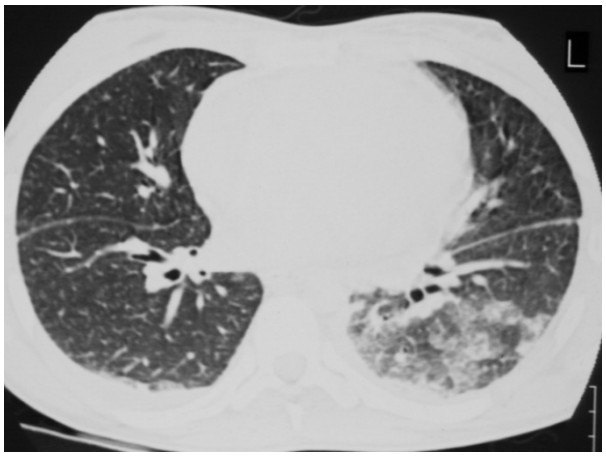
Εικόνα 56: Γυναίκα 72 ετών με γνωστή νόσο από 7ετιας. Ινωτικό πρότυπο. Εικόνα μελισσοκηρύθρας υποϋπεζωκοτικά. Παρεγχυματικές ταινίες παράλληλες προς τον υπεζωκότα



Εικόνα 57: Άνδρας 51 ετών. ΥΤΥΕ στα κάτω πνευμονικά πεδία. Πυκνωτικές περιοχές, με αεροβρογχόγραμμα, αμφοτερόπλευρα και περιφερικά. Συνυπάρχουν περιοχές θολής υάλου. Εκτατικοί βρόγχοι και βρογχιόλια εξ έλξεως



Εικόνα 58: ΥΤΥΕ, στο επίπεδο ακριβώς άνωθεν της τρόπιδας. Απεικονίζονται διάσπαρτες περιοχές θολής υάλου και στα δύο άνω πνευμονικά πεδία. Πυκνωτικές παρεγχυματικές ταινίες. Πάχυνση υποτμηματικών βρόγχων του Δεξιού άνω

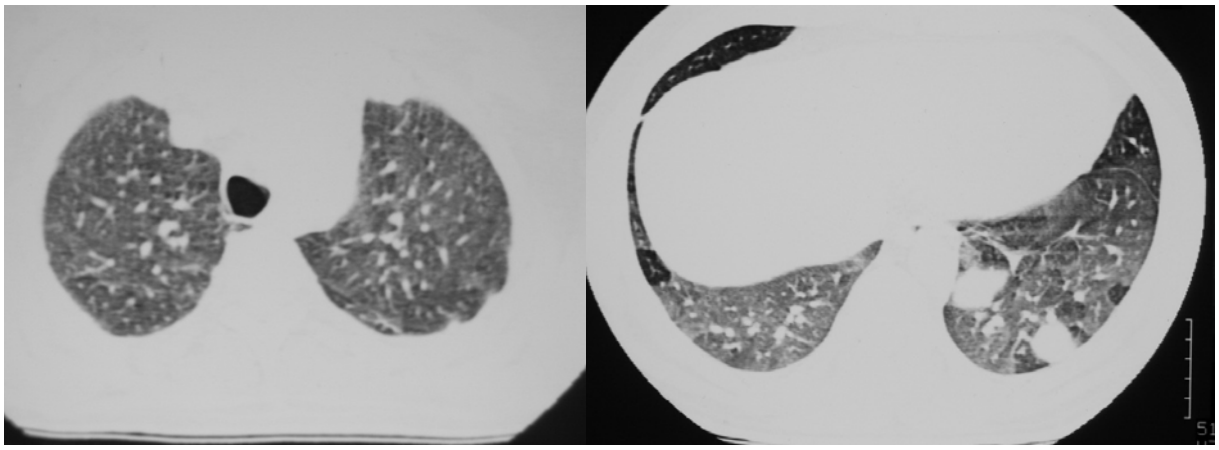


Εικόνα 59: ΥΤΥΕ στο επίπεδο των κάτω πνευμονικών πεδίων αναδεικνύει: περιοχές θολής υάλου στον αριστερό κάτω λοβό

Β) *Περιοχές παγίδευσης αέρα* αναδείχθηκαν σε 7 (33,3%) από τους 21 ασθενείς και η ποσοστιαία έκτασή τους ήταν 0-70,8% (mean 15,8 ± 7).

Οι περιοχές παγίδευσης αέρα ήταν παρούσες και στα 6 πνευμονικά πεδία στα οποία είχαν χωριστεί οι πνεύμονες (3 δεξιά και 3 αριστερά) σε 6 (85,7%) ασθενείς, σε 4 πεδία σε 5 (71,4%) ασθενείς, σε 5, 3, 2 και 1 πεδία σε κανέναν ασθενή.

Αμφοτερόπλευρη εντόπιση των περιοχών παγίδευσης αέρα, στα άνω πνευμονικά πεδία βρέθηκε σε 4 (57,1%) ασθενείς (Εικόνα 60), ετερόπλευρη εντόπιση, στα ίδια πεδία απεικονίσθηκε σε 2 (28,6%). Στα μέσα πνευμονικά πεδία αμφοτερόπλευρη παγίδευση αέρα αναδείχθηκε σε 3 (42,9%) ασθενείς, ενώ σε κανέναν ασθενή δεν ήταν ετερόπλευρη. Στα κάτω πνευμονικά πεδία, παγίδευση αέρα εντοπίσθηκε αμφοτερόπλευρα και στους 7 (100%) ασθενείς (Εικόνα 61).

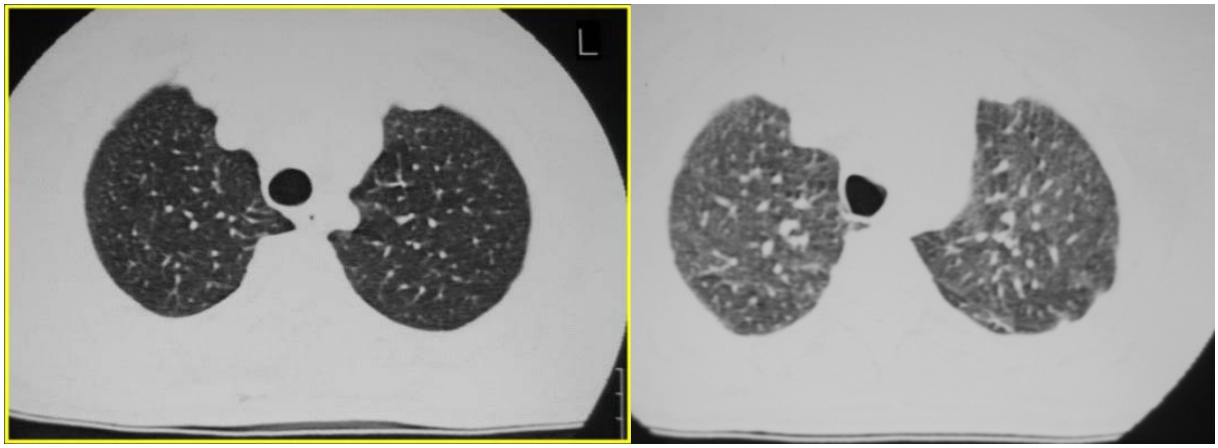


Εικόνα 60: Γυναίκα 48 ετών, μη καπνίστρια. Εκπνευστική ΥΤΥΕ, αναδεικνύει περιοχές παγίδευσης αέρα με εμβαλωματοειδή κατανο-

Εικόνα 61: Εκπνευστική ΥΤΥΕ στα κάτω πνευμονικά πεδία ανδεικνύει αμφοτερόπλευρη παγίδευση αέρα με γεωγραφική κα-

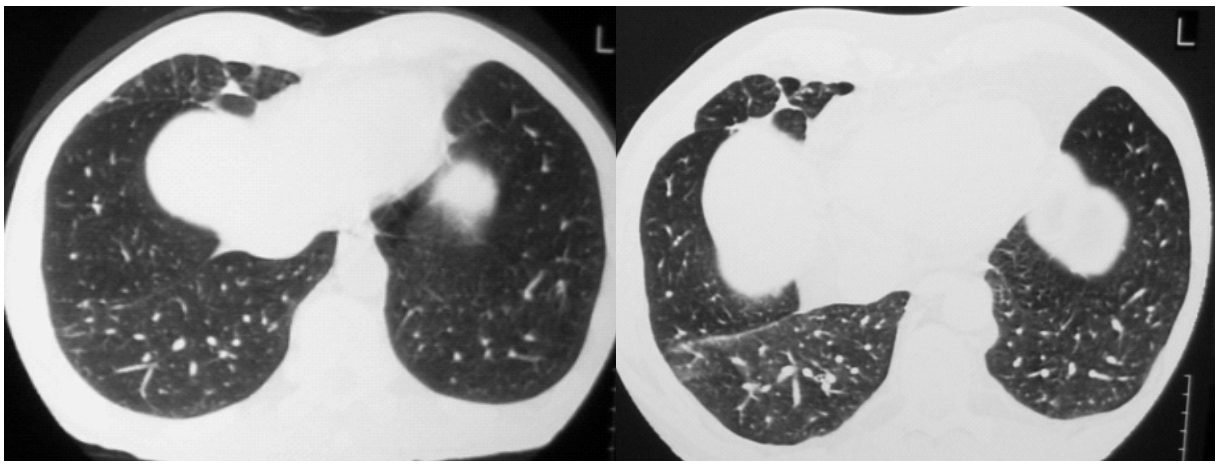
Παγίδευση αέρα βρέθηκε και στις δύο οπίσθιες πλευροδιαφραγματικές γωνίες σε 5 (71,4%) ασθενείς (Εικόνα 64), σε 1 (14,3%) ασθενή μόνο στη δεξιά πλευροδιαφραγματική γωνία και σε 1 (14,3%) μόνο στην αριστερή.

Στους 2 από τους 21 (9,5%) ασθενείς (Εικόνα 62), που δεν αναδείχθηκε κανένα εύρημα δηλωτικό της προσβολής του παρεγχύματος από την κοκκιωμάτωση Wegener, στις εκπνευστικές λήψεις απεικονίσθηκε παγίδευση αέρα σε ποσοστό 70,8% και 9,2% αντίστοιχα.



Εικόνα 62: Γυναίκα 48 ετών, μη καπνίστρια. Φυσιολογική εισπνευστική ΥΤΥΕ.. Εκπνευστική Υ-ΤΥΕ, της ίδιας ασθενούς αναδεικνύει περιοχές παγίδευσης αέρα με εμβαλοματοειδή κατανομή και στα δύο πνευμονικές κορυφές

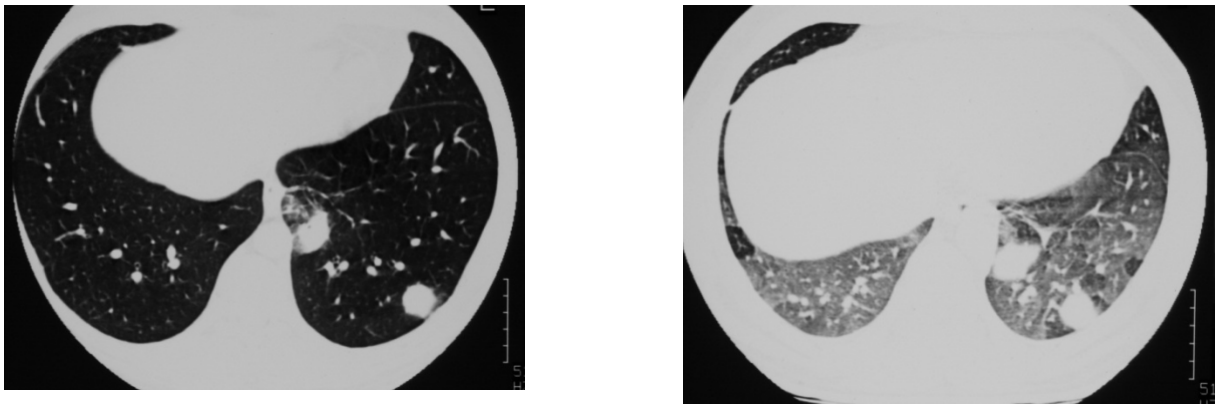
γ) *Μωσαϊκό πρότυπο* τύπου Α αναγνωρίσθηκε σε 6 (85,7%) (Εικόνα 63) ασθενείς, τύπου Β σε 1 (14,3%), ενώ σε 14 (66,7%) ασθενείς δεν παρατηρήθηκε, δηλαδή στους ασθενείς που δεν απεικονίσθηκε παγίδευση αέρα.



Εικόνα 63: Άνδρας 50 ετών. Εισπνευστική και εκπνευστική ΥΤΥΕ στο επίπεδο των οπίσθιων πλευροδιαφραγματικών γωνιών. Μωσαϊκό πρότυπο τύπου Α

δ) Οι *μετρήσεις των πυκνοτήτων,* στους 7 (33,3%) ασθενείς, στις περιοχές μωσαϊκού προτύπου (τύπου Α ή Β) που αντιστοιχούσαν σε παγίδευση αέρα, κυμαινόταν από -705 HU έως -856 HU (mean -789 ± 51,4 HU) στην εισπνοή και στις αντίστοιχες θέσεις της εκπνοής από -627 HU έως -807 HU (mean -725,2 ± 44,6 HU).Η διαφορά μεταξύ εισπνοής και εκπνοής κυμαινόταν από 32 HU έως 89 HU (mean 60 ± 23,5 HU).

Οι μετρήσεις πυκνοτήτων στις παρακείμενες φυσιολογικές περιοχές του πνευμονικού παρεγχύματος κυμαινόταν από -710 HU έως -885 HU (mean -795,4 ± 61,7 HU) στις εισπνευστικές λήψεις και στις εκπνευστικές από -640 HU έως -775 HU (mean -695 ± 58,9 HU). Η διαφορά των πυκνοτήτων μεταξύ εισπνοής και εκπνοής κυμαινόταν από 100HU έως 250 HU.

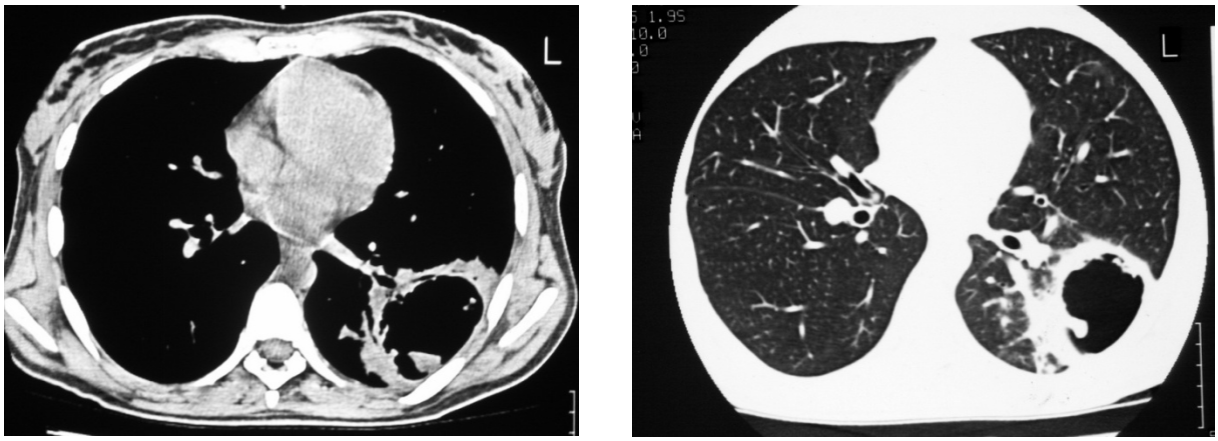


Εικόνα 64: ΥΤΥΕ σε φάση βαθιάς εισπνοής, στο επίπεδο των οπίσθιων πλευροδιαφραγματικών γωνιών αναδεικνύει δύο οζόμορφες βλάβες, που περιβάλλονται από θολή ύαλο. Εκπνευστική ΥΤΥΕ, της ιδίας ασθενούς, στο ίδιο επίπεδο. Παγίδευση αέρα και στις δύο οπίσθιες πλευροδιαφραγματικές γωνίες

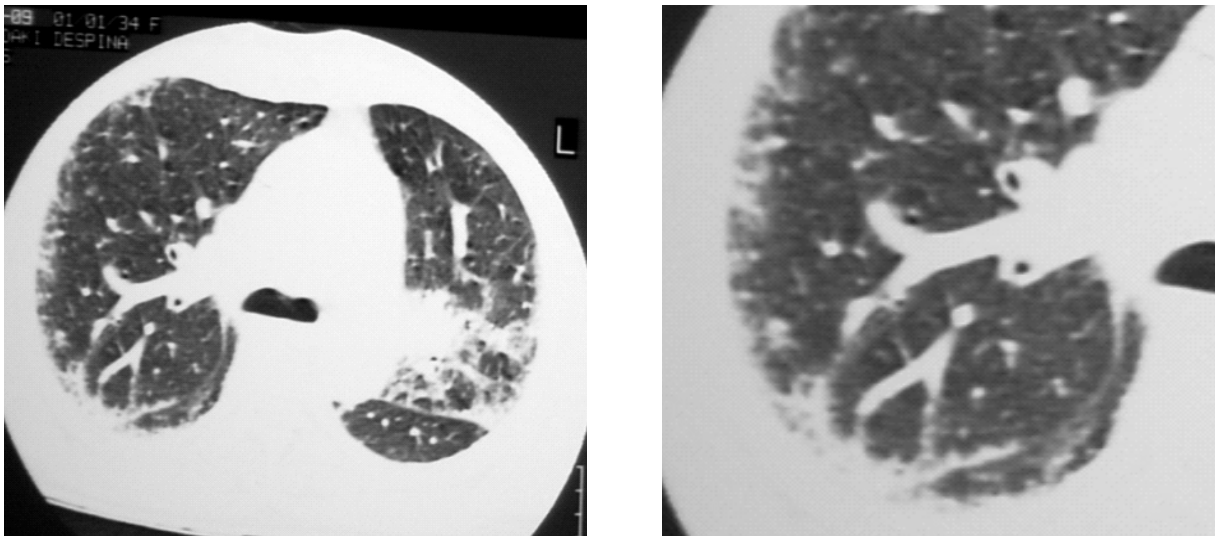
ε) Οι μέσες τιμές της συνολικής έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα, που αναδεικνύόταν στην εκπνευστική ΥΤΥΕ, δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά, ($p>0,05$) μεταξύ των 5 διαφορετικών κυρίαρχων προτύπων (Kruskal-Wallis test), ούτε και με την ποσοστιαία βαθμονόμηση της έκτασής της νόσου στην εισπνευστική ΥΤΥΕ.

στ) Προσβολή *των μεγάλων αεραγωγών* (βρόγχων) βρέθηκε σε 14 (66,7%) ασθενείς (Εικόνα 65) με τη μορφή: διεύρυνσης του αυλού τους (βρογχεκτασίες) (Εικόνα 67, 68) σε 10 (47,6%) και πάχυνσης του τοιχώματός τους σε 5 (23,8%).

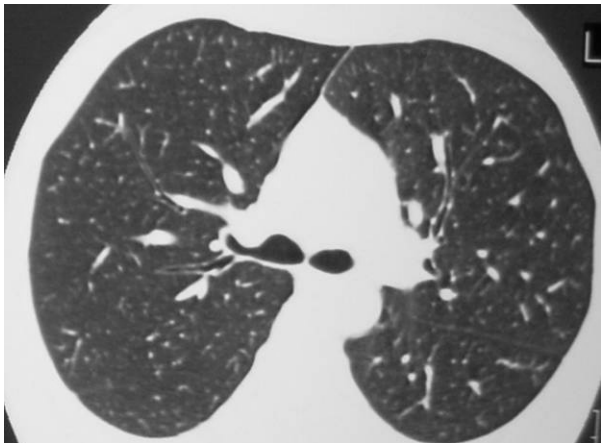
Προσβολή *των βρογχιολίων* αναδείχθηκε σε 5 (23,8%) ασθενείς με τη μορφή: διεύρυνσης του αυλού τους (βρογχιολεκτασίες) σε 5 (23,8%) και πάχυνσης του τοιχώματός τους σε 2 (9,5%) ασθενείς (Εικόνα 66). Οι μέσες τιμές της συνολικής έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα, δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά, ($p>0,05$) με την προσβολή των βρόγχων και βρογχιολίων (Kruskal-Wallis test).



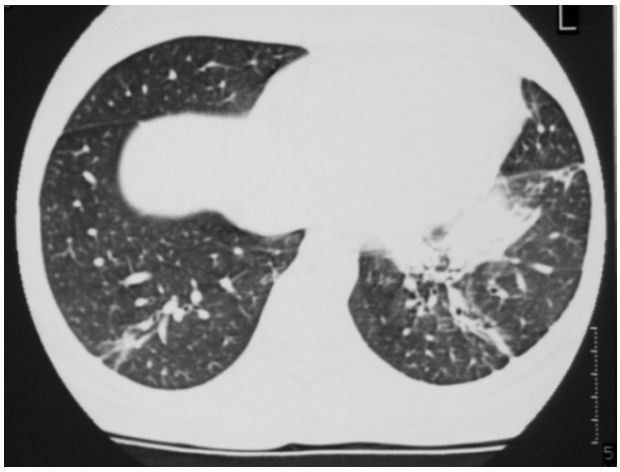
Εικόνα 65: Γυναίκα 29 ετών. Εγκάρσια τομή στο επίπεδο της εισόδου των κάτω πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο αναδεικνύει υποτμηματικούς βρόχχους και βρογχιόλια που καταλήγουν στο τοίχωμα της βλάβης. Ευμεγέθης κοιλοματοποιημένη βλάβη, σε επαφή με τον υπεζωκότα, με ρακώδη χείλη, περιβάλλεται κατά τόπους από περιοχές θολής υάλου



Εικόνα 66: Γυναίκα 63 ετών. ΥΤΥΕ σε εισπνοή σε φυσιολογικό μέγεθος και σε μεγέθυνση. Ινωτικό πρότυπο με βρογχιολεκτασίες και πάχυνση του τοιχώματος τους



Εικόνα 67: Γυναίκα 29 ετών. Κυλινδρικού τύπου εκτατικοί τμηματικοί και υποτμηματικοί βρόγχοι αμφοτερόπλευρα



Εικόνα 68: ΥΤΥΕ στο επίπεδο των κάτω πνευμονικών πεδίων αναδεικνύει: πύκνωση και παρεγχυματικές ταινίες στους κάτω λοβούς. Εντός των βλαβών απεικονίζονται διατεταμένα βρογχιόλια

Ασθενείς No	**ΔΑ$^+$**	**ΑΑ$^+$**	**ΔΜ$^+$**	**ΑΜ$^+$**	**ΔΚ$^+$**	**ΑΚ$^+$**	**Συνολική παγ. αέρα$^+$**	**Μωσαϊκό πρότυπο***	**Πρότυπα Εισπ. ΥΤΥΕ**	**Έκταση νόσου****	**Προσβολή βρόγχων***
1	0	0	0	0	0	0	0	-	Μάζες	1	Β,Π
2	0	0	0	0	0	0	0	-	Όζοι	1	β
3	75	75	50	75	75	75	70,8	Α	Φυσιολογικό	1	-
4	25	10	25	10	15	15	16,7	Α	Θολή ύαλος	1	β
5	10	0	15	15	0	25	10,8	Α	Ινωτικό	1	-
6	10	15	0	15	0	15	9,2	Α	Φυσιολογικό	0	β,π
7	0	0	0	0	0	0	0	-	Θολή ύαλος	2	Β,Π
8	0	0	0	0	0	0	0	-	Πύκνωση	1	Β,Π
9	0	0	0	0	0	0	0	-	Ινωτικό	2	Β
10	0	0	0	0	0	0	0	-	Μάζες	1	-
11	0	15	10	0	15	20	10	Α	Όζοι	1	-
12	0	0	0	0	0	0	0	-	Όζοι	2	Β,Π
13	0	0	0	0	0	0	0	-	Όζοι	1	Β
14	0	0	0	0	0	0	0	-	Όζοι	1	Β
15	0	0	0	0	0	0	0	-	Μάζες	1	Β
16	20	0	10	30	0	10	11,7	Β	Θολή ύαλος	1	-
17	0	0	0	0	0	0	0	-	Όζοι	1	Β
18	35	20	30	0	0	20	17,5	Α	Θολή ύαλος	1	-
19	0	0	0	0	0	0	0	-	Θολή ύαλος	1	Β,Π,β
20	0	0	0	0	0	0	0	-	Φυσιολογικό	0	-
21	0	0	0	0	0	0	0	-	Ινωτικό	1	β,π
mean	8,33	5,71	7,38	6,90	16,65	8,57	6,98				
sd	18,19	4,77	13,28	17,42	5,00	17,40	15,83				

Πίνακας 12: *Επιμέρους και συνολικό ποσοστά, των περιοχών παγίδευσης αέρα στην εκπνευστική ΥΤΥΕ, τα απεικονιστικά πρότυπα, η έκταση της κοκκιωμάτωσης Wegener στην εισπνευστική ΥΤΥΕ, ο τύπος του μωσαϊκού προτύπου. καθώς κα η προσβολή των μεγάλων αεραγωγών και βρογχιολίων.*

Οδηγίες — **ΔΑ** = δεξιό άνω πνευμονικό πεδίο, **ΑΑ** = αριστερό άνω πνευμονικό πεδίο , **ΔΜ** = δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο, **ΑΜ** = αριστερό μέσο πνευμονικό πεδίο, **ΔΚ** =δεξιό κάτω πνευμονικό πεδίο, **ΑΚ** = αριστερό κάτω πνευμονικό πεδίο

[+]***Συνολική παγ. αέρα:*** *εκφράζεται ως ο ποσοστιαίος μέσος όρος, της προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος, ανά ασθενή από τις περιοχές παγίδευσης αέρα.*

t ****Μωσαϊκό πρότυπο:*** *Α σημαίνει ότι η παγίδευση αέρα ήταν εμφανής μόνο στην εκπνευστική ΥΤΥΕ και Β σημαίνει ότι η παγίδευση αέρα ήταν εμφανής τόσο στην εισπνευστική όσο και στην εκπνευστική ΥΤΥΕ.*

*****Έκταση νόσου: εκφράζεται ως το συνολικό ποσοστό της προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος από την κοκκιωμάτωση Wegener στην εισπνευστική ΥΤΥΕ ως εξής: 0****=0%χώρις ευρήματα νόσου,* ***1****=1-25% προσβολή από τη νόσο,* ***2****=26-50% προσβολή από τη νόσο,* ***3****=51-75%, προσβολή από τη νόσο* ***4*** *≥76% προσβολή από τη νόσο.*

****Προσβολή βρόγχων: Β*** *= βρογχεκτασία,* ***Π*** *= πάχυνση τοιχώματος βρόγχου,*

β *= βρογχιολεκτασία,* ***π*** *= πάχυνση τοιχώματος βρογχιολίου*

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Η σαρκοείδωση μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο ή σύστημα του ανθρωπίνου οργανισμού. Η θνητότητα και η θνησιμότητα φαίνεται από τη βιβλιογραφία ότι σχετίζονται κυρίως με την πνευμονική προσβολή (115). Το μη τυροειδοποιημένο κοκκίωμα αποτελεί την ιστολογική κατακλείδα της νόσου και αποτελεί, φυσικά, το κυρίαρχο εύρημα στην Υπολογιστική Τομογραφία, στην περίπτωση όπου συσσωρεύονται αρκετά σε κάποια θέση του πνευμονικού παρεγχύματος και αυτό τα καθιστά διακριτά στην απεικόνισή τους με εισπνευστική ΥΤΥΕ (1).

Τα συνηθέστερα ευρήματα στο πνευμονικό παρέγχυμα στους ασθενείς με σαρκοείδωση, που μπορεί να απεικονισθούν στην εισπνευστική ΥΤΥΕ, περιλαμβάνουν οζίδια με περιλυμφατική κατανομή, κατά μήκος του κεντρικού διάμεσου ιστού (περιβρογχοαγγειακά) (1), περιοχές με πυκνότητα θολής υάλου, ψευδοκυψελιδικές πυκνώσεις, δικτυωτό πρότυπο και τέλος ευρήματα ίνωσης, δηλωτικά καταστροφής της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του πνευμονικού παρεγχύματος (116, 117, 118).

Υπάρχουν ολιγάριθμες βιβλιογραφικές αναφορές που περιγράφουν, σε παθολογοανατομικό επίπεδο την παρουσία μικροσκοπικών κοκκιωμάτων στα κυψελιδικά διαφραγμάτια, γύρω από αρτηριόλια και φλεβίδια και μικρούς αεραγωγούς (1, 119,120). Τα μικροσκοπικά αυτά κοκκιώματα, έχουν μέγεθος κατώτερο της διακριτικής ικανότητας της ΥΤΥΕ σε βαθιά εισπνοή και έχουν «ενοχοποιηθεί» για την αυξημένη αντίσταση στη ροή του αέρα (121). Αυτή η πληροφορία δεν είχε πλήρως μελετηθεί με απεικονιστικές μεθόδους. Η απεικονιστική μέθοδος εκλογής, για την ανάδειξη προσβολής των μικρών αεραγωγών είναι η *ΥΤΥΕ σε βαθιά εκπνευστική προσπάθεια* (122, 123, 124, 125). Ο Traill και οι συνεργάτες του, πρώτοι πε-

ριέγραψαν την παρουσία περιοχών παγίδευσης αέρα με εμβαλοματοειδή λοβιδιακή κατανομή στην εκπνευστική ΥΤΥΕ σε 3 ασθενείς με σαρκοείδωση (126).

Στην παρούσα μελέτη, στη πλειονότητα (83%) των ασθενών αναδείχθηκε παγίδευση αέρα στις εκπνευστικές λήψεις της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας. Παρ' όλα αυτά μόνο μία μειονότητα από αυτούς (16%), εμφάνιζαν περιοχές μωσαϊκού τόσο στην εισπνευστική ΥΤΥΕ όσο και στην εκπνευστική ΥΤΥΕ, δηλαδή τύπου Β. Με τον όρο μωσαϊκό εννοούμε την εναλλαγή περιοχών με υψηλότερη και χαμηλότερη πυκνότητα στο πνευμονικό παρέγχυμα. Οι περιοχές με υψηλότερη πυκνότητα αντιστοιχούν, ουσιαστικά σε περιοχές με πυκνότητες που προσομοιάζουν με αυτές της θολής υάλου. Τα ευρήματα της παορούσης διατριβής συνάδουν με αυτά δύο μελετών (127, 128) που ανέδειξαν παγίδευση αέρα σε ποσοστά 95% και 88% αντίστοιχα. Από το συνδυασμό των προαναφερομένων αποτελεσμάτων φαίνεται ότι η παγίδευση αέρα πρέπει να προστεθεί ως ένα καινούργιο πρόσθετο απεικονιστικό εύρημα, που χαρακτηρίζει τη σαρκοείδωση.

Η παγίδευση αέρα είναι αμφοτερόπλευρη στους περισσότερους ασθενείς (92%), ενώ σε 5 ή 6 πνευμονικά πεδία αναγνωρίστηκε σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς (64%). Η σαρκοείδωση είναι μία διάχυτη παρεγχυματική πνευμονοπάθεια, η οποία θεωρείται νόσος των άνω και μέσων πνευμονικών πεδίων (117), παρ'όλα αυτά το εύρημα της παγίδευσης αέρα δεν εμφανίζει μεγαλύτερη επίπτωση σε αυτά τα πεδία.

Η παγίδευση αέρα βρέθηκε στις πλευροδιαφραμγατικές γωνίες στην πλειονότητα των ασθενών (84%), το οποίο είναι αρκετά ενδιαφέρον ως γεγονός, καθ' ότι στη βιβλιογραφία, η σαρκοείδωση περιγράφεται ως νόσος που «σέβεται» τις πλευροδιαφραγματικές γωνίες (14%).

Επίπροσθετα, η παγίδευση αέρα, είναι πιο συχνή στα κάτω πνευμονικά πεδία, γεγονός όμως που δε φαίνεται να συσχετίζεται στατιστικά με την εντόπιση στα λοιπά πνευμονικά πεδία.

Από τα ως άνω, προτείνεται ότι τα κοκκιώματα της σαρκοείδωσης ενοπίζονται και στα τρία πνευμνικά πεδία, καθίστανται ορατά όμως στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία στις εισπνευστικές λήψεις της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας, γιατι συσσώρευονται σε μεγαλύτερο βαθμό απ΄ ότι στα κάτω πνευμονικά πεδία. Ο μόνος τρόπος για να τα εντοπίσουμε, είναι ο έμμεσος τρόπος, της ανάδειξης των περιοχών παγίδευσης αέρα, εύρημα που καθίσταται απεικονίσιμο, μόνο όταν ο ασθενής υποβληθεί σε εκπνευστική υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας.

Μεταξύ εισπνοής και εκπνοής, οι διαφορές στην πυκνότητα, μετρούμενη, σε μονάδες Hounsfield (ΜΗ), στις περιοχές που παγιδεύουν αέρα και στις γειτνιάζουσες περιοχές φυσιολογικού πνευμονικού παρεγχύματος, επιβεβαιώνει με τον καλύτερο, αντικειμενικό τρόπο ότι το οπτικό εύρημα, της διαφοράς των πυκνοτήτων είναι αληθές. Στην έως τώρα βιβλιογραφία, σε καμμία άλλη μελέτη που αφορούσε τη σαρκοείδωση, δεν έγινε μέτρηση των πυκνοτήτων.

Οι διαφορές των πυκνοτήτων, μετρούμενες σε μονάδες Hounsfield, των περιοχών που εμφάνιζαν παγίδευση αέρα μεταξύ εισπνοής και εκπνοής κυμάνθηκε μεταξύ -40 (ΜΗ) και 106 (ΜΗ). Αυτές οι μετρήσεις είναι παθολογικές, σε σχέση με τις τιμές που δίνονται από τη διεθνή βιβλιογραφία, όπου το πνευμονικό παρέγχυμα σε υγιή άτομα, μη καπνιστές, που δεν είχαν ιστορικό έκθεσης σε οργανικές ή ανόργανες ουσίες, έδειξαν ότι το παρέγχυμα του πνεύμονα αυξάνει την πυκνότητα του κατά 150 (ΜΗ) ή και περισσότερο στις εκπνευστικές λήψεις της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας (129, 130, 131). Είναι φυσιολογικό και αναμενόμενο φαινόμενο η αύξηση της πυκνότητας του πνευμονικού παρεγχύματος στις εκπνευστικές λήψεις, καθ' ότι στην εκπνοή εξέρχεται αέρας από τις αεροφόρες οδούς, οπότε η σχέση των πυκνοτήτων μεταξύ των αεριζομένων περιοχών του πνεύμονα και των αγγειακών δομών διαταράσεται και για αυτό το λόγο υπερτερούν οι πυκνότητες των αγγείων που βρίσκονται εντός των pixel.

Παράδοξη μείωση της πυκνότητας του πνευμονικού παρεγχύματος στις εκπνευστικές λήψεις παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς, ένα φαινόμενο που έχει περιγραφεί και σε μία προηγούμενη μελέτη (132). Φαίνεται ότι ο αέρας που βρίσκεται στις εν λόγω περιοχές όχι μόνο δεν «εκπνέεται», αλλά τροφοδοτείται επιπλέον από περιοχές που επίσης παγιδεύουν τον αέρα και γειτνιάζουν με αυτές που εμφανίζουν τη παράδοξη μείωση των πυκνοτήτων τους. Μία πιθανή εξήγηση, είναι ότι η επιπλέον ποσότητα του αέρα «φθάνει», σε αυτές τις περιοχές, από τους γειτνιάζοντες κυψελωτούς πόρους, μέσω των πόρων του Kohn και των καναλιών του Lambert.

Το συνηθέστερο απεικονιστικό πρότυπο στις εισπνευστικές λήψεις της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας ήταν το οζώδες πρότυπο, το οποίο συμβαδίζει με τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας (116, 117, 118).

Βρέθηκε ασθενής στατιστική συσχέτιση μεταξύ των ασθενών, με χαμηλό ποσοστό έκτασης περιοχών παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές λήψεις της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας, στους οποίους το κυριάρχο πρότυπο στην ΥΤΥΕ σε φάση βαθιάς εισπνοής ήταν ινωτικό. Η προαναφερόμενη συσχέτιση δηλώνει, ότι όταν ένας ασθενής έχει χαμηλό ποσοστό έκτασης περιοχών παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές λήψεις, τότε το ινωτικό πρότυπο είναι περισσότερο αναμενόμενο στις εισπνευστικές λήψεις από οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό πρότυπο.

Η παγίδευση αέρα δε συσχετίζεται στατιστικά με τους λοιπούς τύπους των κυρίαρχων προτύπων.

Η ποσοστιαία έκταση των βλαβών στις εισπνευστικες λήψεις δε συσχετίζεται στατιστικά, με την ποσοστιαία έκταση των περιοχών της παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές λήψεις.

Σε 3 ασθενείς, στους οποίους οι εισπνευστικές λήψεις δεν ανέδειξαν καμμία βλάβη στο πνευμονικό παρέγχυμα, ούτε έδειξαν προσβολή των μεγάλων αεραγωγών, εμφάνισαν παγίδευση αέρα στις εκπνευστικές λήψεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι 3 αυτοί ασθενείς δεν ήταν ούτε ενεργείς ούτε παλαιοί καπνιστές. Το τελευταίο αναφέρεται γιατί από τη διεθνή βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι η συνήθεια του καπνίσματος τσιγάρων μπορεί να προκαλέσει το εύρημα της παγίδευσης αέρα, όταν τα άτομα αυτά υποβληθούν σε υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας σε φάση βαθιάς εκπνευστικής προσπάθειας (120). Οι ασθενείς αυτοί υπεβλήθησαν σε έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργικότητας, με σπειρομέτρηση, ο οποίος ήταν φυσιολογικός, δηλαδή δεν ανέδειξε ούτε περιοριστικού ούτε αποφρακτικού τύπου ευρήματα.

Το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί με σαρκοείδωση -δηλαδή τη συστηματική νόσο που μπορεί να εντοπισθεί σε οποιοδήποτε σύστημα ή όργανο του ανθρώπινου οργανισμού- οι οποίοι δεν είχαν απολύτως κανένα εύρημα στην εισπνευστική ΥΤΥΕ, δεν είχαν στο ιστορικό τους απολύτως κανένα παράγοντα κινδύνου, που θα μπορούσε να προκαλέσει παγίδευση αέρα και τέλος είχαν φυσιολογικές σπειρομετρικές λειτουργικές δοκιμασίες, το μόνο εύρημα που θα μπορούσε να δηλώσει έμμεσα την επινέμηση του πνεύμονα από τα κοκκιώματα ήταν η παγίδευση αέρα.

Η ερμηνεία του ευρήματος συνάδει με τα μεμονωμένα περιστατικά που έχουν καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία (133, 134) και πρέπει να αποδοθεί ως ένα πρώιμο απεικονιστικό εύρημα της ΥΤΥΕ, δηλωτικό προσβολής του πνεύμονα από τη νόσο, πριν οι πνευμονικές εντοπίσεις των μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων γίνουν ορατές στις εισπνευστικές λήψεις. Μία πιθανή εξήγηση, της μη δυνατότητας άμεσης απεικόνισης της προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος από τα κοκκιώματα της σαρκοείδωσης στις εισπνευστικές τομές με ΥΤΥΕ, μπορεί να δοθεί από το γεγονός ότι τα μεμονωμένα κοκκιώματα της σαρκοείδωσης έχουν μέγεθος μικρότερο της διακριτικής ικανότητας της ΥΤΥΕ (< από 200-300 μm).

Τα κοκκιώματα της σαρκοείδωσης σε παθολογοανατομικές μελέτες, εντοπίσθηκαν στα τοιχώματα των βρόγχων ή και των βρογχιολίων σε υλικό που ελήφθη από ανοικτές βιοψίες πνεύμονος στο 57% αυτών (135). Σε υλικό που ελήφθη από διαβρογχικές βιοψίες βρέθηκαν κοκκιωμάτα στο 44% των παρασκευασμάτων τα οποία μακροσκοπικά ήταν φυσιολογικά, ενώ στο 82% των μακροσκοπικά παθολογικών ιστικών παρασκευασμάτων, ανευρέθησαν τα μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα της σαρκοείδωσης (136). Τα κοκκιώματα που εντοπίζονται στο επίπεδο των μικρών αεραγωγών πρέπει να διαταράσουν την ισορροπία αερισμού/διάχυσης (ventilation/perfusion) αυξάνοντας την αντίσταση στον αερισμό (airflow resistance) (1, 119, 120, 121). Η ανάπτυξη των κοκκιωμάτων στο περιβρογχιολικό διάμεσο ιστό, μπορεί να αυξάνει την αντίσταση στον αερισμό, στο επίπεδο αυτό, και μπορεί να υποδηλώσει τον αιτιολογικό παράγοντα πρόκλησης του φαινομένου της παγίδευσης του αέρα.

Το εύρημα, της παγίδευσης αέρα, όπως καταδείχθηκε από την παρούσα μελέτη είναι απεικονίσιμο και μετρησίμο -στην υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας σε φάση βαθιά εκπνοής- και αναδεικνύεται σαφώς πρωιμότερα σε σχέση με τις πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες, οι οποίες όπως φαίνεται και από τη βιβλιογραφία (133) αναδεικνύουν την προσβολή των μικρών αεραγωγών σε βαρύτερες και πιο εκτεταμένες προσβολές του πνευμονικού παρεγχύματος και όχι σε πρώιμες και περιορισμένης έκτασης προσβολές.

Η παγίδευση αέρα όπως φαίνεται από την παρούσα μελέτη και από το συγκερασμό των πληροφοριών της διεθνούς βιβλιογραφίας, φαίνεται ότι πρέπει να παγιωθεί, ως ένα πρόσθετο εύρημα της σαρκοείδωσης, το οποίο μπορεί να παρατηρηθεί ανεξάρτητα από τα ευρήματα της νόσου στην εισπνευστική υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας.

Η στατιστικά σημαντική, αρνητική συσχέτιση μεταξύ της παγίδευσης του αέρα -στις εκπνευστικές λήψεις της ΥΤΥΕ- και των ευρημάτων στις εισπνευστικές λήψεις, δηλώνει τη σημαντικότητα του ευρήματος αυτού, ως μοναδικό και ανεξάρτητο, σε σχέση με τα λοιπά

ευρήματα που μέχρι τώρα έχουν περιγραφεί, ως χαρακτηριστικά της σαρκοείδωσης, στο πνευμονικό παρέγχυμα.

Η ανάδειξη του ευρήματος, σε συνδυασμό και με τα ερήματα της ΥΤΥΕ σε βαθιά εισπνοή πρέπει να συνεκτιμηθούν, στο μέλλον με τα ευρήματα από το μεσοθωράκιο και τις πνευμονικές πύλες με σκοπό, η σταδιοποίηση της σαρκοείδωσης να τεθεί σε νέα βάση και να διενεργείται με την υπολογιστική τομογραφία και όχι με την απλή ακτινογραφία θώρακος. Ο συλλογισμός αυτός παρατίθεται καθ΄ότι φαίνεται ότι η προσβολή των πνευμόνων υποεκτιμάται στην απλή ακτινογραφία θώρακος, λόγω φυσικά της μειωμένης διακριτικής της ικανότητας, σε σχέση με την υπολογιστική τομογραφία. Η υποεκτίμηση αυτή, μπορεί να ενέχει σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών και πιθανά στην εξέλιξη της νόσου.

Προτείνεται λοιπό, μελλοντικά να γίνεται σταδιοποίηση της νόσου, με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα της υπολογιστικής τομογραφίας σε φάση βαθιάς εισπνοής και εκπνοής και όχι με την απλή ακτινογραφία θώρακος. Θα μπορούσε να προταθεί ένα πρωτόκολλο επιλεκτικών τομών -τόσο σε εισπνοή όσο και σε εκπνοή- με σκοπό την έκθεση του ασθενούς σε μικρότερη δόση ακτινοβολίας, σε σχέση με τα εως τώρα εφαρμοζόμενα πρωτόκολλα.

Η βελτίωση των μηχανημάτων, των λογισμικών τους συστημάτων, η ευρεία χρήση των πολυτομικών τομογράφων, καθώς και η δυνατότητα που δίνεται με τα μηχανήματα νεώτερης τεχνολογίας, να λαμβάνονται αξιόπιστες λήψεις με χαμηλότερες δόσεις ακτινοβολίας (low dose) αποτελούν ασφαλείς δικλείδες για τη μελλοντική σταδιοποίηση της νόσου με υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας.

4.2. ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ WEGENER

Η κοκκιωμάτωση Wegener, είναι μία συστηματική αγγειίτιδα, των μικρών αγγείων, άγνωστης αιτιολογίας. Ανήκει στην ίδια ομάδα με τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και το

σύνδρομο Churg-Strauss (74). Η ομάδα αυτή των αγγειίτιδων προκαλει εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα.

Η αγγειίτιδα Wegener είναι μία ANCA θετική αγγειίτιδα και τα χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά της στοιχεία είναι η αγγειίτιδα,η νέκρωση και το φλεγμονώδες υπόστρωμα (99). Το πιο όμως συχνό εύρημα, σε παθολογοανατομικό επίπεδο είναι: κοκκιωματώδης βλάβη η οποία αναπτύσσεται έκκεντρα εντός των προσβεβλημένων αγγείων. Τα μικροαποστημάτια αποτελούν πιθανώς την πρωταρχική βλάβη, τα οποία σταδιακά αυξάνουν σε μέγεθος και συρρέουν με συνέπεια την τυπική γεωγραφική κατανομή της νέκρωσης στους ιστούς (101, 102). Τα μικροαποστημάτια περιστασιακά, μπορεί να έχουν και βρογχοκεντρική εντόπιση. Ενδοβρογχικές βλάβες σε μεγάλους αεραγωγούς ανευρέθηκαν σε όλους τους ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener που εκδήλωσαν συμπτώματα, δηλωτικά προσβολής αυτών, όπως η αιμόπτυση, η δύσπνοια στην προσπάθεια, ο εισπνευστικός ή ο εκπνευστικός συρριγμός (137).

Τα συνηθέστερα απεικονιστικά ευρήματα στο πνευμονικό παρέγχυμα στους ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener στην εισπνευστική ΥΤΥΕ, περιλαμβάνουν όζους, μάζες, πυκνώσεις, περιοχές με πυκνότητα θολής υάλου, καθώς και παχύνσεις του τοιχώματος των μεγάλων αεραγωγών. Το τελευταίο εύρημα έχει αποδοθεί στην βρογχική ή και περιβρογχική προσβολή από τη νόσο (105, 108, 109, 110).

Τα μεμονωμένα μικροαποστημάτια-κοκκιώματα της νόσου έχουν μέγεθος μικρότερο από 200-400μm, δηλαδή κατώτερο της διακριτικής ικανότητας της απεικονιστικής αυτής μεθόδου, και ως εκ τούτου δεν είναι διακριτά με την εισπνευστική ΥΤΥΕ.

Σε μελέτη που έλαβε χώρα σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener οι πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες ανέδειξε απόφραξη στο επίπεδο των μικρών αεραγωγών (138). Σε μία άλλη μία στην οποία έγινε συσχέτιση των ευρημάτων της απλής ακτινογραφίας θώρακος με πνευμονικές λειτουργικέ δοκιμασίες βρέθηκε, ότι στους 7 από τους 12 ασθενείς, με φυσιολογική απεικόνιση, οι λειτουργικές τους δοκιμασίες έδειξαν απόφραξη στο επίπεδο των μικρών αεραγωγών (138, 139).

Η απεικονιστική μέθοδος εκλογής, για την ανάδειξη προσβολής των μικρών αεραγωγών είναι η υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας σε βαθιά εκπνευστική προσπάθεια (122, 123, 124, 125). Από τις έως τώρα βιβλιογραφικές αναφορές δεν υπάρχουν εργασίες που να έχουν μελετήσει την προσβολή των μικρών αεραγωγών, σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener, με ΥΤΥΕ σε φάση βαθιάς εκπνοής.

Στην παρούσα μελέτη το εύρημα της παγίδευσης αέρα, αναδείχθηκε στο 1/3 (33,3%) των ασθενών στις εκπνευστικές λήψεις της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας. Παρ'όλα αυτά μόνο σε ένα ασθενή (14,4%) βρέθηκε μωσαϊκό τόσο στην εισπνευστική όσο και στην εκπνευστική ΥΤΥΕ, δηλαδή τύπου Β. Με τον όρο μωσαϊκό εννοούμε την εναλλαγή περιοχών με υψηλότερη και χαμηλότερη πυκνότητα στο πνευμονικό παρέγχυμα. Οι περιοχές με υψηλότερη πυκνότητα αντιστοιχούν σε περιοχές με πυκνότητες που προσομοιάζουν με αυτές της θολής υάλου. Η παγίδευση αέρα πρέπει να προστεθεί ως ένα καινούργιο, πρόσθετο απεικονιστικό εύρημα, που χαρακτηρίζει την κοκκιωμάτωση Wegener.

Η παγίδευση αέρα είναι αμφοτερόπλευρη στην πλειονότητα των ασθενών (85,7%), ενώ κατανέμεται σε 4 πεδία σε πέντε από τους επτά ασθενείς (71,4%). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει τόσο τη διάχυτη προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος από τη νόσο όσο και το παθολογοανατομικό εύρημα της γεωγραφικής-εμβαλοματοειδούς κατανομής των βλαβών.

Η παγίδευση αέρα βρέθηκε στις πλευροδιαφραγματικές γωνίες στο (71,4%) των ασθενών, ενώ ετερόπλευρη εντόπιση βρέθηκε στους λοιπούς δύο (28,6%).

Επιπρόσθετα η παγίδευση αέρα είναι παρούσα, στα κάτω πνευμονικά πεδία και στους 7 ασθενείς, στους οποίους καταγράφηκε το εύρημα.

Από τα προαναφερόμενα, συνάγεται ότι η τα κοκκιώματα της νόσου, που έχουν προσβάλλει τους μικρούς αεραγωγούς φαίνεται ότι όταν είναι παρόντα μπορεί να εντοπισθούν, έμμεσα, στις λήψεις της εκπνευστικής υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας, με γε-

ωγραφική-εμβαλοματοειδή κατανομή, αμφοτερόπλευρα και στα τρία πνευμονικά πεδία του κάθε πνεύμονα, με τη μορφή της παγίδευσης αέρα.

Μεταξύ εισπνοής και εκπνοής οι διαφορές στην πυκνότητα, μετρούμενες σε μονάδες Hounsfield (ΜΗ), στις περιοχές που παγιδεύουν αέρα και στις γειτνιάζουσες περιοχές φυσιολογικού πνευμονικού παρεγχύματος, επιβεβαιώνει με τον καλύτερο αντικειμενικό τρόπο ότι το οπτικό εύρημα της παγίδευσης αέρα είναι αληθές.

Οι διαφορές των πυκνοτήτων, μετρούμενες σε μονάδες Hounsfield, των περιοχών που εμφάνιζαν παγίδευση αέρα μεταξύ εισπνοής και εκπνοής κυμάνθηκε μεταξύ 32 (ΜΗ) και 89 (ΜΗ). Αυτές οι μετρήσεις είναι παθολογικές σε σχέση με τις τιμές που δίνονται στη βιβλιογραφία, όπου το πνευμονικό παρέγχυμα σε υγιή άτομα, μη καπνιστές, που δεν είχαν ιστορικό έκθεσης σε οργανικές ή ανόργανες ουσίες, έδειξαν ότι το πνευμονικό παρέγχυμα αυξάνει την πυκνότητά του, τουλάχιστον κατά 150 (ΜΗ) στις λήψεις της υπολογιστικής τομογραφίας σε φάση βαθιάς εκπνοής (129, 130, 131). Η εξήγηση για αυτό, έχει παρατεθεί στη σύζητηση των αποτελεσμάτων της σαρκοείδωσης.

Το συνηθέστερο απεικονιστικό πρότυπο, στις εισπνευστικές λήψεις της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας ήταν οζώδες (με όζους κοιλοματοποιημένους ή μη) στο 38,9% των ασθενών, ενώ 2^{ο} στη σειρά ακολουθούσε το πρότυπο με πυκνότητα θολής υάλου.

Η παγίδευση αέρα δε συσχετίζεται στατιστικά με τους τύπους των κυρίαρχων προτύπων που καταγράφηκαν στην υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας σε φάση βαθιάς εισπνοής.

Η ποσοστιαία έκταση της παγίδευση αέρα, επίσης, δε συσχετίζεται με την ποσοστιαία έκταση των βλαβών που απεικονίσθηκαν στις τομές σε βαθιά εισπνευστική προσπάθεια.

Σε 2 ασθενείς, στους οποίους οι εισπνευστικές λήψεις δεν ανέδειξαν καμμία βλάβη στο πνευμονικό παρέγχυμα, ούτε έδειξαν προσβολή των μεγάλων αεραγωγών, αναδείχθηκε

παγίδευση αέρα στις εκπνευστικές λήψεις. Αξίζει να υποθεί, ότι και οι δύο ασθενείς δεν ήταν ενεργείς ούτε και παλαιοί καπνιστές τσιγάρων, και υπεβλήθησαν σε υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας γιατί ανέφεραν στο ιστορικό τους ξηρό βήχα, είχαν θετικά c-ANCA αντισώματα και η απλή ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογική.

Το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί, με κοκκιωμάτωση Wegener, οι οποίοι δεν είχαν απολύτως κανένα εύρημα στην εισπνευστική ΥΤΥΕ, δεν είχαν στο ιστορικό τους απολύτως κανένα παράγοντα κινδύνου, που να έχει ενοχοποιηθεί μέχρι σήμερα, για την πρόκληση της παγίδευσης του αέρα, παρουσίαζαν στο ιστορικό τους ξηρό βήχα και είχαν φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος, το μόνο επομένως εύρημα που θα μπορούσε να δηλώσει έμμεσα την επινέμηση του πνεύμονα και συγκεκριμένα των μικρών του αεραγωγών, ήταν η παγίδευση αέρα.

Η παγίδευση αέρα φαίνεται να αποτελεί ένα πρώιμο απεικονιστικό εύρημα της ΥΤΥΕ, δηλωτικό προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος, πριν τα κοκκιώματα της νόσου γίνουν ορατά , καθ΄ότι το μέγεθός τους είναι κάτωθεν της διακριτικής ικανότητας της ΥΤΥΕ(< από 200-300 μm). Επίσης το γεγονός ότι δεν αναδεικνύονται βλάβες ορατές στις εισπνευστικές λήψεις με τη μορφή όζων, μαζών ή θολής υάλου θα μπορούσε να δηλώσει ότι η προσβολή των μικρών αεραγωγών μπορεί να προηγείται, αυτής των αγγείων, σε ορισμένους ασθενείς.

Το συνηθέστερο απεικονιστικό πρότυπο στις εκπνευστικές λήψεις της υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας ήταν το οζώδες πρότυπο με τη μορφή κοιλοματοποιημένων ή μη όζων ακολουθούμενο από αυτό της θολής υάλου και των μαζώ. Τα παραπάνω στοιχεία συμβαδίζουν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας (141).

Η ποσοστιαία έκταση των βλαβών στις εισπνευστικές λήψεις δε συσχετίζεται στατιστικά, με την ποσοστιαία έκταση τωνπεριοχών της παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές λήψεις.

Η προσβολή των μεγάλων αεραγωγών και των βρογχιολίων, με τη μορφή εκτασίας ή πάχυνσης του τοιχώματος τους, δε συσχετίζεται με το φαινόμενο της παγίδευσης αέρα.

Οι παραπάνω αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ του ευρήματος της παγίδευσης αέρα με το κυρίαρχο πρότυπο, την ποσοστιαία έκταση της νόσου στις εκπνευστικές λήψεις και την προσβολή των μεγάλων αεραγωγών και βρογχιολίων καταδεικνύει ότι το εύρημα της παγίδευσης του αέρα είναι ανεξάρτητο και αύτονομο και θα πρέπει να προστεθεί στα ευρήματα της κοκκιωμάτωσης Wegener στην υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας. Το γεγονός δε, ότι αυτό μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικό παρέγχυμα στις εισπνευστικές λήψεις της ΥΤΥΕ, επαυξάνει την παραπάνω θεώρηση. Είναι σημαντικό να βρεθεί εγκαίρως η προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος, γιατί όπως είναι ήδη γνωστό η θνητότητα και η θνησιμότητα των ασθενών αυτών σχετίζεται κυρίως με την προσβολή των πνευμόνων. Η έγκαιρη ανάδειξη της προσβολής αυτής θα μεταβάλλει τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών και κατ' επέκταση την ποιότητα της ζωής τους και το προσδόκιμο της επιβίωσής τους.

Εν κατακλείδι η υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας σε φάση βαθιάς εκπνοής προτείνετα ως απαραίτητη συμπληρωματική απεικονιστική μέθοδος της εισπνευστικής σε όλους τους ασθενείς, στους οποίους τίθεται η υποψία της κοκκιωμάτωσης Wegener.

5.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η παρούσα διατριβή έχει ως σκοπό τη διερεύνηση της συμμετοχής των μεγάλων αεραγωγών και βρογχιολίων στις διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες με έμφαση στη σαρκοείδωση και στην κοκκιωμάτωση Wegener, με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας σε βαθιά εισπνευστική και εκπνευστική προσπάθεια.

Υλικό και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν, προοπτικά 30 ασθενείς με επιβεβαιωμένη σαρκοείδωση και 21 ασθενείς με επιβεβαιωμένη κοκκιωμάτωση Wegener, με υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (ΥΤΥΕ). Αρχικά οι ασθενείς υποβαλλόταν σε ΥΤΥΕ σε βαθιά ει-

σπνοή και κατόπιν σε ΥΤΥΕ σε βαθιά εκπνοή. Οι λήψεις της βαθιάς εκπνοής ήταν επιλεκτικές, με σκοπό τη μικρότερη έκθεση του ασθενούς στην ακτινοβολία των ακτίνων Roentgen.

Στις εισπνευστικές λήψεις καταγραφόταν τα κυρίαρχα πρότυπα, τα ευρήματα, η έκταση της προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος από τις νόσους, η προσβολή των μεγάλων αεραγών και βρογχιολίων με τη μορφή εκτασίας του αυλού τους και πάχυνσης του τοιχώματός τους. Στις εκπνευστικές λήψεις καταγραφόταν η παρουσία, η κατανομή και η έκταση των περιοχών παγίδευσης αέρα με γεωγραφική-εμβαλοματοειδή κατανομή. Έγινε μέτρηση των πυκνοτήτων των περιοχών με παγίδευση αέρα στην εκπνοή και των αντίστοιχων θέσεων στην εισπνοή, ενώ μετρήθηκε και η πυκνότητα του φυσιολογικού γειτονικού παρεγχύματος σε αντίστοιχες θέσεις τόσο στην εισπνοή όσο και στην εκπνοή. Έγινε στατιστική ανάλυση για την εύρεση σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών μέσω με παραμετρικών μεθόδων (Kruskal-Wallis test) της έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα με τα κυρίαρχα πρότυπα, την έκταση της νόσου, την προσβολή των μεγάλων αεραγωγών που αναδεικνυόταν στις εισπνευστικές λήψεις. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις διενεργήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 15.

Αποτελέσματα: *Σαρκοείδωση*: Τα κυρίαρχα πρότυπα που κατεγράφησαν στην εισπνευστική ΥΤΥΕ ήταν: οζώδες σε 12 ασθενείς, ινωτικό σε 4, θολή υάλος σε 3, γραμμοειδές σε 3, ενώ μικτό πρότυπο –δηλαδή ισόποση έκταση των βλαβών- σε 5 ασθενείς. Η ποσοστιαία έκταση της νόσου στο πνευμονικό παρέγχυμα κυμάνθηκε από 0% έως 80%. Περιοχές παγίδευσης αέρα βρέθηκαν σε 25 ασθενείς από τους 30 ασθενείς και η ποσοστιαία έκταση της νόσου κυμάνθηκε από 0-31,5% (mean 8,26 ± 8,02). Η παγίδευση αέρα βρέθηκε να εντοπίζεται αμφοτερόπλευρα στους 20 από τους 25 ασθενείς που εμφάνισαν το εύρημα. Παγίδευση αέρα απεικονίσθηκε στα κάτω πνευμονικά πεδία σε όλους τους ασθενείς, 25, που εμφάνισαν το φαινόμενο ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα. Στις οπίσθιες πλευροδιαφραγματικές γωνίες το εύρημα ήταν παρόν στους 21 από τους 25 ασθενείς.

Η διαφορά των πυκνοτήτων στις περιοχές με παγίδευση αέρα μεταξύ εισπνοής και εκπνοής κυμάνθηκε από -40 Μονάδες Hounsfield, έως 106 Μονάδες Hounsfield (mean 63,1 ±.51,5 ΜΗ). Η προσβολή των αεραγωγών στην εισπνευστική ΥΤΥΕ βρέθηκε σε 16 από τους 30 α-σθενείς.

Οι μέσες τιμές της συνολικής έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα που αναδείχθηκαν στην εκπνευστική ΥΤΥΕ δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά: με την ποσοστιαία έκταση των βλαβών, με τα κυρίαρχα πρότυπα και με την προσβολή των αεραγωγών που αναδείχθηκαν στην εισπνευστική ΥΤΥΕ. Η στατιστική ανάλυση έγινε με Kruskal-Wallis test. Ασθενής συ-σχέτιση βρέθηκε μεταξύ των ασθενών, των οποίων το κυρίαρχο πρότυπο είχε χαρακτηρισθεί ως ινωτικό και των απεικονιστικών προτύπων των λοιπών ασθενών, σε σχέση με τη μέση συ-νολική ποσοστιαία τιμή των περιοχών παγίδευσης αέρα ($p= 0,057<0,1$).

Κοκκιωμάτωση Wegener: Τα κυρίαρχα πρότυπα που κατεγράφησαν στην εισπνευστική Υ-ΤΥΕ ήταν: οζώδες (κοιλοματοποιημένοι ή μη όζοι) σε 7 ασθενείς, θολή υάλος σε 5, μάζες σε 3, ίνωτικό σε 3 ασθενείς και πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα σε 1 ασθενή.

Η ποσοστιαία έκταση της νόσου στο πνευμονικό παρέγχυμα κυμάνθηκε από 0% έως 36,7%

Περιοχές παγίδευσης αέρα βρέθηκαν σε 7 από τους 21 ασθενείς και η ποσοστιαία έκταση της νόσου κυμάνθηκε από 0-70,8% (mean 15,8 ± 7). Η παγίδευση αέρα βρέθηκε να εντοπίζεται αμφοτερόπλευρα και στους 7 ασθενείς που εμφάνισαν το εύρημα.

Παγίδευση αέρα απεικονίσθηκε στα κάτω πνευμονικά πεδία σε όλους τους ασθενείς 7, που εμφάνισαν το φαινόμενο ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα. Στις οπίσθιες πλευροδιαφραγματι-κές γωνίες το εύρημα ήταν παρόν και στους 7 ασθενείς είτε αμφοτερόπλευρα είτε ετερόπλευ-ρα.

Η διαφορά των πυκνοτήτων στις περιοχές με παγίδευση αέρα μεταξύ εισπνοής και εκπνοής κυμάνθηκε από 32 Μονάδες Hounsfield, έως 106 Μονάδες Hounsfield (mean 60 ± 23,5 MH). Η προσβολή των αεραγωγών στην εισπνευστική ΥΤΥΕ βρέθηκε σε 14 από τους 21 ασθενείς.

Οι μέσες τιμές της συνολικής έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα που αναδείχθηκε στην εκπνευστική ΥΤΥΕ δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά: με την ποσοστιαία έκταση των βλαβών, με τα κυρίαρχα πρότυπα και με την προσβολή των αεραγωγών που αναδείχθηκαν στην εισπνευστική ΥΤΥΕ. Η στατιστική ανάλυση έγινε με Kruskal-Wallis test.

Συμπεράσματα: Η προσβολή των μεγάλων αεραγωγών (βρόγχων) και βρογχιολίων που αναδεικνύεται στην ΥΤΥΕ, σε φάση βαθιάς εισπνοής αποτελεί ένα συχνό εύρημα, τόσο στη σαρκοείδωση, όσο και στην κοκκιωμάτωση Wegener.

Η παγίδευση αέρα, είναι συχνό εύρημα στη σαρκοείδωση και στην κοκκιωμάτωση Wegener, αποτελεί έμμεσο εύρημα προσβολής των μικρών αεραγωγών και αναδεικνύεται με την υποβολή των ασθενών σε ΥΤΥΕ σε βαθιά εκπνοή.

Η μελέτη αυτή αναδεικνύει το εύρημα της παγίδευσης αέρα, ως ένα νέο, πρόσθετο απεικονιστικό στοιχείο που πρέπει να καταγράφεται στους ασθενείς με τα ως άνω νοσήματα και το οποίο απεικονίζεται ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ευρημάτων στην ΥΤΥΕ σε βαθιά εισπνοή.

Για την ανάδειξή του χρήσιμη κρίνεται η διενέργεια λήψεων με ΥΤΥΕ σε βαθιά εκπνευστική προσπάθεια, στους ασθενείς αυτούς, ενώ προτείνεται πλέον, να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΥΤΥΕ σε βαθιά εισπνευστική προσπάθεια και που πιθανολογείται διάχυτη προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος.

ABSTRACT

Purpose: To assess the presence of bronchus and bronchioles involvement, in the diffuse lung diseases especially in sarcoidosis and Wegener's granulomatosis on chest High-resolution CT (HRCT) in inspiration and in expiration.

Material and Methods: Thirty consecutive patients with sarcoidosis and twenty one with Wegener's granulomatosis underwent inspiratory and expiratory HRCT. HRCT images in inspiration were evaluated for: extent and distribution of parenchymal involvement, predominant pattern, bronchus-bronchioles impairment. HRCT images in expiration were assessed for: presence, distribution and air-trapping extent (AT). Attenuation difference in the AT regions at expiration and the respective ones at inspiration were calculated. The presence and extent of AT were correlated with: extent of involvement, predominant inspiratory patterns, bronchus-bronchioles involvement. The statistical analysis was evaluated by Kruskal-Wallis test by using the SPSS 15 statistical program.

Results: Sarcoidosis: The predominant patterns in inspiratory HRCT scans were: nodular in 12 patients, fibrotic in 4 patients, ground-glass opacity in 3 linear in 3. Mixed pattern was present in 5 patients. The extent of parenchymal involvement was 0% - 80%. Bronchus-bronchioles impairment was found in 16/30 patients.

The extent of AT ranged from 0%-31.5%. AT was present in 25/30(83.3%) patients with no lung field predilection. Bilateral AT was present in 20/25 patients. AT was revealed in the lower lung fields in all patients. In the posterior costophrenic angles AT was evaluated in 21/25 patients. Air-trapping was the only CT indication of pulmonary sarcoidosis in 3/30 (10%) patients who also had normal PFT. Attenuation difference between inspiration and expiration ranged from – 40HU to 106HU (mean – 63.1HU ± 51.5HU). In 2 patients a paradoxical decrease of lung attenuation was observed at expiration. No significant correlation

was found between AT extent at expiration, with predominant pattern, extent of lesions and bronchus-bronchioles involvement at inspiration.

Wegener's granulomatosis: The predominant patterns in inspiratory HRCT scans were: nodular (nodules and or cavitating nodules) in 7 patients, ground-glass opacity in 5, fibrotic in 3 and in 1 patient opacity with air bronchogram. The extent of parenchymal involvement was 0% - 36.7%. Bronchus-bronchioles impairment was found in 14/21 patients.

AT was present in 7/21 patients with no lung field predilection and the extent was ranged from 0% - 70.8%. Bilateral AT was present in all patients as well as in the posterior costophrenic angles. Air-trapping was the only CT indication of pulmonary involvement from the disease in 2/21 patients. Attenuation difference between inspiration and expiration ranged from 32 HU to 106 HU (mean 60 ± 23.5 HU). No significant correlation was found between AT extent at expiration, with predominant pattern, extent of lesions and bronchus-bronchioles involvement at inspiration.

Conclusions: Air-trapping is an additional HRCT finding in sarcoidosis and Wegener's granulomatosis. AT may involve any lung field, including costophrenic angles and may be the only CT feature of pulmonary sarcoidosis and Wegener's granulomatosis. No significant correlation is found with extent of lesions in inspiration, predominant pattern and bronchus or bronchioles involvement.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1) Moore A.D., Godwin JD., Dietrich P.A., Verschakelen JA., Henderson W.R.Jr.: Swyer-James syndrome: CT findings in eight patients. AJR 1992;158: 1211-1214.

2) ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277-304.

3) Naidich, Webb, Müller. High Resolution CT of the lung 3rd edition

4) Remy-Jardin, Remy J, Cortt B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. Radiology 1994; 193: 375-382.

5) Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in Systemic Lupus Er thematosus. AJR 1996;166:301-307.

6) Trail Z.C., Maskell G.F. Gleeson F.V.: High-resolution CT findings of pulmonary sarcoidosis. AJR 1997; 168: 117-120.

7) British Thoracic Society. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. Thorax 1999; 54 (suppl. 1).

8) Gibson GJ,Geddes DM, Costabel Ulrich, Sterk PJ, Corrin B.Πνευμονολογία 3η έκδοση. 2004. Εκδόσεις Mendor.

9) Epler GR, McLoud TC, Gensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. N Engl J Med 1978; 298: 801-809.

10) Grenier P,Valeyre D, Cluzel P, Brauner M, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: Diagnostic value of chest radiography and High-resolution CT. Radiology 1991; 179: 123-132.

11) Newman KB, Lynch DA, Newman LS, Ellegood D, Newell JD. Quantitative computed tomography detects air-trapping due to asthma. Chest 1994; 106:105-109.

12) Hansell D, Kerr J. The role of High resolution computed tomography in the diagnosis of interstitial lung disease. Thorax 1991; 46: 77-84.

13) Μουτσόπουλος Χ., Εμμανουήλ Δ. Βασικές αρχές παθοφυσιολογίας. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 1984.

14) Gruden JF, Webb WR,Warnock M. Centrilobular opacities in the lung on HRCT: diagnostic considerations and pathologic correlation. AJR 1994; 162:569-574.

15) Interstitial lung disease: Pathogenesis, pathophysiology, and clinical presentation. Scwartz M, King T, eds. Interstitial lung disease. B.C.Decker, 1988, pp 1-12.

16) Goldin JG,. Aberle DR. Functional imaging of the airways. J Thorac Imaging 1997; 12:29-37.

17) Bell NH, Stern PH, Pantzer E et al. Evidence that increased circulating 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. J Clin Lab Invest 1979; 64:218-225

18) Adams JS, Gacad MA. Characterization of 1α-hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. J Exp Med 1985; 161: 755-765.

19) Huber C, Batchelor JR, Fuchs et al. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. J Exp Med 1984; 160: 310-316.

20) Eklund A, Blanchke E. Elevated serum neopterin level in sarcoidosis. Lung 1986; 164: 325-332

21) Popper HH, Klemen H, Hoefler G, Winter E. Presence of mycobacterial DNA in sarcoidosis. Hum Pathol 1997; 28: 796-800.

22) Klockars M, Pettersson T, Weber TH et al. Angiotensin-converting enzyme, lysozyme, beta-2-microglobulin and adenosine deaminase in sarcoidosis. Arch Monaldi Tisiol Mal Apparat Respir 1984; 39: 345-356.

23) Brödvic I Wollmer P, Simonsson B et al. Lung mechanics and their relationship to lung volumes in pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J 1989; 2:643-651.

24) Prior C, Haslam PL. Increased levels of serum interferon gamma in pulmonary sarcoidosis and relationship with response to corticosteroid therapy. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 53-60

25) Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. Lancet 1992; 339: 1012-1015.

26) Blanchke E, Eklund A, Hernbrand R. Extracellular matrix components in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis and their relationship to signs of alveolitis. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1020-1025.

27) Gibson GJ,Geddes DM, Costabel Ulrich, Sterk PJ, Corrin B.Πνευμονολογία 3η έκδοση. 2004. κδόσεις Mendor.

28) Stern EJ, Frank MS. Small airway disease of the lungs: findings at expiratory CT. AJR 1994; 163:37-41.

29) Desai S.R. and Hansell D.M.: Review. Small airways disease: expiratory computed tomography comes of age. Clin Radiol 1997; 52:332-337.

30) Arakawa H, Webb WR. Air-trapping on expiratory High-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: Correlation with pulmonary function tests and differential diagnosis. AJR 1998; 170:1349-1353.

31) Webb WR. High-resolution computed tomography of obstructive lung disease. Radiol Clin North Am 1994; 32:745-757.

32) Schwarz M, King T. Interstitial Lung Disease 1998, 3rd edition 1998. Edited by Decker B.C. Hamilton Ontario, USA.

33) Boeck C. Forgesetzle untersuchugen uber des multiple benign sarkoid. Arch Derm Syph Wien 1905; 73: 301-332 abstract.

34) Mitchell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1974; 110: 774-802

35) Crystall RG, Bitterman PB, Rennard ST, et al. Interstitial lung diseases of unknow cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl J Med 1984; 310: 235-244.

36) Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 747-760.

37) Newman L. Berylliym disease and sarcoidosis: clinical, laboratory links. Sarcoidosis 1995; 12: 7-19.

38) Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 29-32.

39) Wallgren S. Pulmonary sarcoidosis detected by photofluorographic surveys in Sweden 1950-1957. Nord Med 1958; 60: 1194-1195. abstract.

40) Riddervold L. Sarcoidosis in Norway. Acta Med Scand 1964; 176:111. Abstract.

41) Fog J, Wilbek E. The epidemiology of sarcoidosis in Denmark. (Danish). Ugeskr F Laeger 1974; 136: 2183-2191.

42) Sartell PE, Edwards LB. Epidemiology of sarcoidosis in the U.S. Navy. Am J Epidemiol 1974; 99:250-257.

43) Bauer HJ, Löfgren S. International study of pulmonary sarcoidosis in mass chest radiography. Acta Med Scand 1964; 176: 103-105. Abstract.

44) Anonymous. Geographical variations in the incidence of sarcoidosis in Great Britain: a comparative study of four areas. A report to the Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. Tubercle 1969; 50: 211-232.

45) Edmondstone WM, Wilson AG. Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. Br J Dis Chest 1985; 79: 27-36.

46) Young RC, Hackney RL, Harden KA. Epidemiology of sarcoidosis: ethnic and geographic considerations. J Natl Med Assoc 1974; 66: 386-388.

47) Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. Am J Med 1996; 100: 423-427.

48) Mitcell DN, Scadding JG, Heard BE, Hinson KFW. Sarcoidosis: histopathological definition and clinical diagnosis. J Clin Pathol 1977; 30: 395-408.

49) Lima MS, Gazzinelli G, Nascimento E et al. Immune responses during Schistosomiasis mansoni. Evidence for antiidiotypic T lymphocyte responsiveness. J Clin Invest 1988; 78: 983.

50) Mishra BB, Poulter LW, Janossy G, James GJ. The distribution of lymphoid and macrophage like cell subsets and Kvein granulomata: possible mechanism of negative PPD reaction in sarcoidosis. Clin Exp Immunol 1983; 54: 705-715.

51) Van Maarsseven AC, Mullink H, Alons CL, Stam J. Distribution of T-Lymphocyte subsets in different portions of sarcoid granulomas: immunohistologic analysis with monoclonal antibodies. Hum Pathol 1986; 17: 493-500.

52) Scadding JG, Mitcell DN. Sarcoidosis. London: Chapman &Hall 1985.

53) Soler P, Basser F, Bernaudin JF, et al. Morphology and distribution of the cells of a sarcoid granuloma: ultrastructural study of serial sections. Ann N Y Acad Sci 1976; 278: 147-160.

54) Jonew-Williams W, Erasmus DA, James BVM. Davies. The fine structure of sarcoid and tuberculosis granulomas. Postgrad Med J 1970; 46: 496-500.

55) Timothy L. Hardesty, RN. Pulmonary Sarcoidosis and Traditional Chinese Medicine, MSA Registered Nurse And A Licensed Acupuncturist. Pulmonology Unit Lebonheur Children's Medical Center Memphis Tennessee USA.

56) Timothy L. Hardesty Pulmonary Sarcoidosis and Traditional Chinese Medicine, Registered Nurse And A Licensed Acupuncturist .

57) Israel HL, Washbourne JD. Characteristics of sarcoidosis in black and white patients 1980; 497-507. Abstract.

58) James AD.WB, Thompson The course of sarcoidosis and its modification by treatment. Lancet 1959;i: 1057-1061.

59) Citron KM. Intrathoracic sarcoidosis. Postgrad Med J 1958; 34: 268-273.

60) Conant EF, Glickstein MF, Mahar P et al. Pulmonary sarcoidosis in the older patient: conventional radiographic features. Radiology 1988; 169: 315-319.

61) Chittock Dr, Joseph MG, Paterson et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis with pleural involvement. Clinical and radiographic features. Chest 1994; 106: 672-676.

62) Schiffner RO, Sharma OP. Acute pulmonary cavitation in sarcoidosis. West J Med 1977; 127: 346-349.

63) Goldenberg GJ, Greenspan RH. Middle lobe atelectasis due to endobrochial sarcoidosis with hypercalcaemia and renal impairment. N Engl J Med 1960; 262: 1112-1116.

64) Tommasini A, Di Vittorio JG, et al. Pleural effusion in sarcoidosis: a case report. Sarcoidosis 1994; 11: 138-140.

65) Wilen SB, Rabinowittz JG, Ureich S, et al. Pleural involvement in sarcoidosis 1974;57: 200-209.

66) Solomon A, Kreel L, McNicol M et al. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis. J Comput Assist Tomogr 1979;3: 754-758.

67) Rockoff SD, Rohadgi PK. Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis. AJR 1985; 513-528.

68) Harrison BDW, Shaylor JM, Stokes et al. Airflow limitation in sarcoidosis-a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. Respir Med 1991; 85:59-64.

69) Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. Arthritis Rheum 1990; 33: 1074-1087.

70) Wegener F. Ueber generalisierte, septische Gefaesserkrankungen. Verh Dtsch Ges Pathol 1936; 19:202-221.

71) Wegener F. The histopathological definition of Wegener's granulomatosis. APMIS Suppl 1990; 19: 4-14.

72) Wolff SM, Faucci AS, Horn RG, Dale DC. Wegener's granulomatosis. Ann Intern Med 1974; 81:513-525.

73) Faucci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983; 98:76-85.

74) Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U. Sterk PJ, Corrin B. Πνευμονολογία 3η έκδοση 2003. Εκδόσεις Mendor.

75) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic Rheum 1994; 37: 187-192.

76) Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebocvics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. Am J Surg Pathol 1990; 14:555-564.

77) Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. Am J Surg Pathol 1991; 15: 315-333.

78) Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). Br Med J 1958; 34:265-270.

79) Hollander D, Manning RT. The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. Ann Intern Med 1967; 67: 393-398.

80) John H. Klippel. Primer of the Rheumatic Diseases, 12th edition.

81) Brown K. Pulmonary Vasculitis. Proceedings of the American Thoracic Society 2006;3:48-46.

82) Cohen-Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, Ambrus JL, Velosa J, Keane WF, Meijer S, van der Giessen et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. Arc Intern Med 1989; 149: 2461-2465.

83) Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titers in patients with Wegener's granulomatosis. Adv Exp Med Biol 1993; 336: 411-414.

84) Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij et al..Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. Arthritis Rheum 2000; 43: 2025-2033.

85) Noille B, Specks U, Ludemann J, et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. Ann Intern Med 1989; 111: 28-40.

86) Kallenberg CGM, Mulder AHL, Cohen-Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. Am J Med 1992;93: 675-682.

87) Boomars KA, Wagenaar SS, Mulder PG et al. Relationship between cells obtained by bronchoalveolar lavage and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax 1995; 50: 1087-1092.

88) Lamgford CA. Update on Wegener granulomatosis. Cleveland Clinic Journal of medicine 2005; 72: 689-697.

89) Mülder AH, Horst G, van Leeuwen MA et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis: characterization and clinical correlations. Arthritis Rheum 1993; 36: 1054-1060.

90) Schnabel A, Csernok E, Isenberg et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus: prevalence, specificities and clinical significance. Arthritis Rheum 1995;38: 633-637.

91) Scott DG, Bacon PA, Elliott PJ et al. Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases. Q J Med 1982; 51: 292-311.

92) Andrews M, Edmunds M, Campbell A et al. Systemic vasculitis in the 1980s- is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis? J R Coll Phys Lond 1990; 24: 284-288.

93) Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? Semin Arthritis Rheum 1995; 25:28-34.

94) Watts RA, Lane SE, Benthan G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000; 43: 414-419.

95) Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. Arthritis Rheum 2000; 43: 2481-2487.

96) Carruthers DM, Watts RA, Symmons DP, Scott DG. Wegener's granulomatosis-increased incidence or increased recognition? Br J Rheumatol 1996; 35: 142-145.

97) Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE et al. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence annual mortality and geographic disease distribution from population-based data sources. Arthritis Rheum 1996; 39:87-92.

98) Thichett DR, Pichter AG, Nathani N et al. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. Rheumatology 2006; 45: 261-268.

99) Colby TV, Specks U. Wegener's granulomatosis in the 1990s – a pulmonary pathologist's perspective. Monogr Pathol 1993; 6: 195-218.

100) Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitic syndromes. Arthritis Rheum 1990; 33: 1074-1087.

101) Fienberg R. The protracted superficial phenomenon in pathergic (Wegener's) granulomatosis. Hum Pathol 1981; 12:458-467.

102) Yousem SA. Bronchocentric injury in Wegener's granulomatosis: a report of five cases. Hum Pathol 1991; 22: 535-540.

103) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158n patients. Ann Intern Med 1992; 116: 488-494.

104) Anderson G, Coles ET, Crane M et al. Wegener's granulomatosis: a series of 265 British cases seen between 1975 and 1985: a report by a sub-committee of the British Thoracic Society research Committee. Q J Med 1992; 83: 427-438.

105) Reuter M, Schnabel A, Wesner F, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis: correlation between high-resolution CT findings and clinical scoring of disease activity. Chest 1998; 114: 500-506.

106) Cordier J-F, Valeyre D, Guillevin L et al. Wegener's granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. Chest 1990; 97: 906-912.

107) Maguire R, Fauci AS, Doppman JL et al. Unusual radiographic features of Wegener's granulomatosis. AJR 1978; 130: 233-238.

108) Papiris SA, Manoussakis MN, Drosos AA et al. Imaging of thoracic Wegener's granulomatosis: the computed tomographic appearance. Am J Med 1992; 93: 529-536.

109) Maskell G, Lockwood CM, Flower CD. Computed tomography of the lung in Wegener's granulomatosis. Clin Radiol 1993; 48: 377-380.

110) Attali P, Begum R, Ban Romdhane H et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis: changes at follow-up CT. Eur Radiol 1998; 8: 1009-1013.

111) Schnabel A, Reuter M, Csernok et al. Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. Eur Respir J 1999; 14: 118-124.

112) Schwickert HC, Schweden F, Schild HH, et al. Pulmonary arteries and lung parenchyma in chronic pulmonary embolism: preoperative and postoperative CT findings. Radiology 1994; 191:351-357.

113) King MA, Bergin CJ, Yeung DWC, et al. Chronic pulmonary thromboembolism: detection of regional hypoperfusion with CT. Radiology 1994; 191:359-363.

114) Yang CF, Wu MT, Chiang AA. Correlation of high resolution CT and pulmonary function in bronchiolitis obliterans: a study based on 24 patient; Associated with consumption of Sauropus androgynus. AJR 1997; 168:1045-1050.

115) Muller NL, Kullning P, Miller RR: The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients. AJR 152 (1989), 1179.

116) Brauner M., Grenier P, Mompoint D, et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. Radiology 172 (1989), 467.

117) Levinson RS, Metzger LF, Stanley NN, et al. Airway function in sarcoidosis. Am. J. Med. 62 (1977), 51.

118) Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, et al. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. Radiology 189 (1993), 105.

119) Hyatt RE, Okeson GC, Rodarte JR. Influence of expiratory flow limitation on the pattern of lung emptying in man. J. Appl. Physiol. 35 (1973) 411.

120) Knudson RJ, Standen JR, Kaltenborn WT,et al. Expiratory computed tomography for assessment of suspected pulmonary emphysema. Chest 99 (1991), 1357.

121) Carrington CB: Structure and function in sarcoidosis. Ann. NY Acad. Sci. 278 (1976), 265.

122) Guerry-Force ML. Wright JL, Wiggs B et al: A comparison of bronchitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia and small airways disease. Am. Rev. Respir. Dis. 135 (1987) 705.

123) Hansell DM, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ. Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT. Radiology 193 (1994), 369.

124) Lenique F, Brauner MW, Grenier P, ae al. CT assessment of bronchi in sarcoidosis: endoscopic and pathologic correlations. Radiology 194 (1995), 419.

125) Rosen Y, Vuletin JC, Pertschuk LP, et al. Sarcoidosis from pathologist's vantage point. Pathol. Annu. 14(Pt 1) (1979), 405.

126) Hansell DM, Milne DG, Wilsher ML, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis: morphologic associations of airflow obstruction at thin-section CT. Radiology 209 (1998), 697.

127) Davies CWH, Tasker AD, Padley SPG,et al. Air-trapping in sarcoidosis on computed tomography: correlation with lung function. Clin. Radiol. 55 (2000), 217.

128) Schwickert HC, Sshweden F, Schild HH, et al. Pulmonary arteries and lung parenchyma in chronic pulmonary embolism: preoperative and postoperative CT findings. Radiology 191 (1994), 351.

129) Stern EJ, Webb WR. Dynamic imaging of lung morphology with ultrafast high- resoloution computed tomography. J. Thorac. Imaging 8 (1993), 273.

130) Stern EJ, Webb WR, Gamsu G. Dynamic quantitative computed tomography: a predictor of pulmonary function in obstructive lung diseases. Invest. Radiol. 29 (1994), 564.

131) Siltzbach LE, Cahn LR. Random biopsy of bronchial and palatal mucosa in the diagnosis of sarcoidosis. In Löfgren S. ed. Proceedings of the 3rd international conference on sarcoidosis. Acta Med. Scand. [suppl] 425 (1964), 230.

132) Bartz RR, Stern EJ. Airways obstruction in patients with sarcoidosis. Expiratory CT scan findings. J. Thorac. Imaging 15 (2000), 285.

133) Stern EJ, Frank MS. Small airway disease of the lungs: findings at expiratory CT. AJR 163 (1994), 37.

134) Nishimura K, Itoh H, Kitaishi M. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. Radiology 189 (1993), 105.

135) www.healthnewsflash.com/.../conditions/lungs.gif

136) Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis: A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. Arch. Pathol. Lab. Med. 119 (1995), 167.

137) Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Wattine L, et al. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment. Radiology 191 (1994), 675.

138) Daum TE, Specks U Colby et al. Trancheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 522-526.

139) Thickett DR, Richter AG Nathani N et al. Pulmonary manifestations of Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis2006;45: 261-268.

140) Savige J, Chang L, Daskalakis M et al. a1- antitrypsin deficiency and anti-proteinase 3 antibodies in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis. Clin Exp Immunol 1995; 100:844-850.

141) Hansell DM, Armstrong P, Lynch DA, McAdams HP. Imaging of Diseases of the chest, 4th efition Elsevier Mosby 2005.

142) www.healthnewsflash.com.

143) Τριχόπουλος Δ. Επιδημιολογία , Αθήνα 1982.

144) www.surgicalpathology.com.

145) Koyama R, Homma S, Sakamoto S et al. A suspected case of negative PR-3 ANCA Wegener's granulomatosis associated with marked endobronchial lesion and systemic angitis. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2003; 41(9): 646-650

146) Tierman J, Shah C, et al. Successful stenting in endobronchial Wegener's Granulomatosis. Ulster Med J 2006; 75(2): 155-157

147) Lohrmann C, Markus U, Kotter E et al. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. Europ J Radiol 2005; 53: 471-477