

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Αθανάσιος Τσακρής

**ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΠΟΥ
ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ
ΚΥΣΤΙΚΕΣ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΥΓΕΝΙΟΣ Ι. ΜΕΤΑΞΑΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ – ΦΥΜΑΤΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2016

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|----|
| Ευχαριστίες | 4 |
| Βιογραφικό σημείωμα | 5 |
| Συνομογραφίες | 8 |
| Περίληψη | 9 |
| Γενικό Μέρος | 11 |
| Βρογχεκτασίες | 12 |
| Ορισμός | 12 |
| Επιδημιολογία | 12 |
| Κλινική εικόνα | 15 |
| Ακτινολογικά ευρήματα | 18 |
| Παθοφυσιολογία – Αιτιοπαθογένεια | 20 |
| Παθολογοανατομία | 23 |
| Διαγνωστική Προσπέλαση | 28 |
| Θεραπεία Αντιμετώπιση | 29 |
| Λοίμωξη από <i>Chlamydomphila Pneumoniae</i> και αναπνευστικό | 34 |
| Μικροβιολογία | 34 |
| Επιδημιολογία | 34 |
| Παθοφυσιολογία | 35 |
| Κλινική εικόνα | 35 |
| Λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος | 35 |
| Διάγνωση | 37 |
| Θεραπεία | 40 |
| Λοίμωξη από <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> και αναπνευστικό | 41 |
| Μικροβιολογία | 41 |
| Επιδημιολογία | 41 |
| Παθοφυσιολογία | 41 |
| Κλινική εικόνα | 42 |
| Λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος | 42 |
| Διάγνωση | 43 |
| Θεραπεία | 45 |
| Λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό | 46 |
| Μικροβιολογία | 46 |
| Επιδημιολογία | 47 |
| Παθοφυσιολογία | 48 |
| Κλινική εικόνα | 48 |
| Διάγνωση | 49 |
| Θεραπεία | 50 |
| Ειδικό Μέρος | 51 |
| Εισαγωγή | 52 |
| Σκοπός | 53 |
| Υλικά και μέθοδοι | 53 |
| Αποτελέσματα | 61 |
| Συζήτηση | 70 |
| Παράρτημα | 75 |
| Βιβλιογραφία | 81 |

Στα παιδιά μου...

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Αθανάσιος Τσακρής, Καθηγητής (Επιβλέπων)

Νικήτας Καποτάς, Επίκουρος Καθηγητής

Ιωσήφ Παπαπαρασκευάς, Επίκουρος Καθηγητής

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 24-02-2009

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής: 16-06-2016

Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής:

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΣΑΚΡΗΣ

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΟΥΡΝΑΡΑΣ

ΓΕΩΡΓΙΑ ΒΡΥΩΝΗ

ΝΙΚΗΤΑΣ ΚΑΠΟΤΑΣ

ΙΩΣΗΦ ΠΑΠΑΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΠΑΝΑΚΗΣ

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΙΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ξεκινώντας τη συγγραφή αυτής της διδακτορικής διατριβής θέλω πρώτιστα και κύρια να ευχαριστήσω το φίλο, μέντορα και συνεργάτη Ευάγγελο Μπαλή. Η συμβολή του στην σύλληψη της ιδέας, αλλά και στην ολοκλήρωση της ερευνητικής αυτής εργασίας είναι μεγίστης σημασίας. Ο Βαγγέλης μου έδωσε την ευκαιρία να εντάξω τις ερευνητικές μου ανησυχίες στα πλαίσια της παρούσας διατριβής.

Παράλληλα θέλω να ευχαριστήσω τους κύριους συναδέλφους Γεώργιο Τάτση, Αθανάσιο Τσακρή και Ιωσήφ Παπαπαρασκευά. Ο κος Τάτσης, διευθυντής μου στα όμορφα χρόνια της ειδικότητας, μας έδινε πάντα απλόχερα τις ευκαιρίες να εξελιχθούμε, φτάνει να το κυνηγούσαμε. Ο κύριος Τσακρής, με την απλότητα που χαρακτηρίζει τον κάθε καταξιωμένο επιστήμονα, πέραν της επίβλεψης της διατριβής αυτής, μου έδωσε το όχημα για να προχωρήσω στην εκπόνηση αυτής της εργασίας. Ο κος Παπαπαρασκευάς, πέραν της βοήθειας στη διενέργεια των εξειδικευμένων εξετάσεων, με βοήθησε ακούραστα και με τιάνια υπομονή στη σύνταξη και δημοσίευση τόσο του άρθρου όσο και του κειμένου της διατριβής αυτής.

Τέλος, αλλά όχι τελευταίους, θέλω να ευχαριστήσω τους συναδέλφους που με βοήθησαν στην εισαγωγή και παρακολούθηση των ασθενών στη μελέτη. Ειδικές ευχαριστίες στο σημείο αυτό απευθύνω στη συνάδελφο Δέσποινα Χρυσοβέργη.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

| | |
|---------------------|--|
| Όνομα | Ευγένιος |
| Επώνυμο | Μεταξάς |
| Ημ. Γεννήσεως | 14/11/1977 |
| Τόπος Γέννησης | Λεμεσός, Κύπρος |
| Διεύθυνση Κατοικίας | Χριστάκη Κράνου 5, Ποταμός Γερμασόγειας, Λεμεσός, Κύπρος |
| Διεύθυνση Εργασίας | Εθνικής Αντιστάσεως 29, 3025, Λεμεσός, Κύπρος |
| Οικ. Κατάσταση: | Έγγαμος |
| E-mail: | emetaxas@pneumoncy.com |
| Ιστοσελίδα | www.pneumoncy.com |
| Τηλ. Εργασίας | +357 25104154 |
| Τηλ. Κινητό | +357 99315080 |
| Τηλεομοιότυπο | +357 25108148 |

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Βασική Εκπαίδευση

- Σήμερα Υποψήφιος διδάκτορας (DSc) της Ιατρικής Σχολής Αθηνών με θέμα “Προοπτική μελέτη διερεύνησης των παθογόνων που σχετίζονται με τις παροξύνσεις σε ασθενείς με μη κυστικές βρογχεκτασίες”
- 2010 Απόκτηση του Ευρωπαϊκού διπλώματος Πνευμονολογίας Ενηλίκων (European Diploma in Adult Respiratory Medicine) της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (European Respiratory Society – ERS)
- 2010 Μεταπτυχιακό (MSc) 'Βιοστατιστική'. Θέμα Διπλωματικής Διατριβής: 'Πολυμεταβλητή Ανάλυση Παραμέτρων Αναπνευστικής Λειτουργίας'
- 2010 Απόκτηση τίτλου ιατρικής ειδικότητας στην «Πνευμονολογία – Φυματιολογία» μετά από επιτυχή συμμετοχή σε εξετάσεις
- 2003 Πτυχίο Ιατρικής, Α.Π. Θεσσαλονίκης με βαθμό «Λίαν Καλώς» (8.22)
- 1995 Εισαγωγή μετά από Εισαγωγικές εξετάσεις στην Ιατρική σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
- 1995 Απολυτήριο από το Λανίτειο Λύκειο Β' Λεμεσού με γενικό 19 7/11 «Άριστα»

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Έμμισθες Θέσεις

| | |
|-------------------|--|
| 11/2010 – Σήμερα | Ιδιωτικό Πνευμονολογικό Ιατρείο |
| 02/2010 - 06/2010 | Θέση παράτασης με καθήκοντα Ειδικευόμενου Ιατρού Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας στην Πνευμονολογική Κλινική του ΠΓΝΑ 'Ο Ευαγγελισμός' |
| 12/2005 - 02/2010 | Ειδικευόμενος Ιατρός Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας στην Πνευμονολογική Κλινική του ΠΓΝΑ 'Ο Ευαγγελισμός' |
| 02/2005 - 12/2005 | Ειδικευόμενος Ιατρός Ειδικής Παθολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Λεμεσού (πρόσληψη μετά από προφορική και γραπτή εξέταση) |
| 09/2003 - 09/2004 | Ασκούμενος Ιατρός (Pre-Registration) στο Γενικό Νοσοκομείο Λεμεσού (6 μήνες εκπαίδευση στη Χειρουργική Κλινική και 6 μήνες εκπαίδευση στην Παθολογική Κλινική) |

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Δημοσιεύσεις σε διεθνή ιατρικά περιοδικά: 9
- Ανακοινώσεις σε διεθνή ιατρικά συνέδρια: 16
- Ανακοινώσεις σε πανελλήνια ιατρικά συνέδρια: 15
- Συμμετοχή σε ιατρικά συγγράμματα: 1
- Αναφορές σε άλλες εργασίες (Citations): 28
- Μέλος της European Respiratory Society (ERS)
- Άδεια εξασκήσεως επαγγέλματος στην Αθήνα από το 2005
- Άδεια εξασκήσεως επαγγέλματος στην Κύπρο από το 2010
- Μέλος της Κυπριακής Εταιρείας Αναζωογόνησης (2004-Σήμερα)
- Μέλος της οργάνωσης 'Γιατροί του Κόσμου - Chypre' 2005 - σήμερα

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή σε ιατρικά συγγράμματα

2010 [Ενδοσκοπικές Εικόνες Πνεύμονα: Βρογχοσκόπηση & Θωρακοσκόπηση](#)
(ISBN: 978-960-99425-1-5)

Δημοσιεύσεις σε ελληνικά και διεθνή ιατρικά περιοδικά

- 2015 Metaxas EI, Balis E, Papaparaskevas J, Spanakis N, Tatsis G, Tsakris A. Bronchiectasis exacerbations: The role of atypical bacteria, respiratory syncytial virus and pulmonary function tests. *Can Respir J*. 2015 May-Jun;22(3):163-6.
- 2011 Kapetanakis T, Siempos II, Metaxas EI, Kopterides P, Agrogiannis G, Patsouris E, Lazaris AC, Stravodimos KG, Roussos C, Armaganidis A. Metabolic acidosis may be as protective as Hypercapnic acidosis in an ex vivo model of severe Ventilator Induced Lung Injury: A pilot Study. *BMC Anesthesiol*. 2011 Apr 13;11(1):8. [PMID: 21486492]
- 2011 Michalopoulos A, Metaxas EI, Falagas ME. Aerosol Delivery of Antimicrobial Agents During Mechanical Ventilation: Current Practice and Perspectives. *Curr Drug Deliv*. 2011 Mar 1;8(2):208-12. [PMID: 21486492]
- 2011 Konstantinos Kotsifas, Eugenios Metaxas, Ioannis Koutsouvelis, Athanassios Skoutelis, Panayiota Kara, and George Tatsis. Visceral leishmaniasis with endobronchial involvement in an immunocompetent adult. *Case Report Med*. 2011;2011:561985. [PMID: 21577261]
- 2010 Metaxas EI, Kotsifas K, Tatsis G, Simpsiris P, Ntanos I, Tsoukalas G. Tuberculous pericarditis: three cases and brief review. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010; 73:1,44-50. [PMID: 20499793]
- 2010 Boulia SP, Metaxas E, Augoulea M, Krassas AI, Balis E, Tatsis G. Superior vena cava syndrome due to giant aortic aneurysm. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2010 Aug;18(4):396-7. [PMID: 20719796]
- 2009 Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Jul;8(4):485-91. [PMID: 19538105]
- 2009 Falagas ME, Metaxas EI. Tigecycline for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009 Oct;7(8):913-23. [PMID: 19803699]
- 2009 Falagas ME, Michalopoulos A, Metaxas EI. Pulmonary drug delivery systems for antimicrobial agents: facts and myths. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 2010 Feb;35(2):101-6. [19939637]
- 2002 Αλεβετσοβίτης Γ, Γιαννόγλου Δ, Chaanine A, Καουρή Σ, Μεταξάς Ε, Σαραμάντου Ι, Μυρωνίδου Τζουβελέκη Μ. Τα νέα συνδυασμένα εμβόλια. *Γαληνός*, 44;1 (81-91) 2002

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ελληνικοί όροι

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΜΠΑ: Μονοκυττάρα του περιφερικού αίματος (Peripheral blood monocytes- PBMCs)

ΤΚΕ: Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Διεθνείς όροι

BAL : Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

cDNA: Complementary DNA

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

DLCO: Διαχυτική ικανότητα πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα

ELISA: Enzymed-Linked Immunosorbent Assay.

FEV 1: Forced expiratory volume in 1 sec (δυναμικά εκπνεόμενος όγκος το πρώτο δευτερόλεπτο)

FEV1/FVC: Tiffeneau-Pinelli index

FEV 25-75 : Μέση μεσοεκπνευστική ροή μεταξύ του 25% και του 75% της FVC.

FVC: Forced vital capacity (βίαιη ζωτική χωρητικότητα)

HRCT: High Resolution Computed Tomography

IFA: Immunofluorescence Assay (ανοσοφθορισμός)

kCO: Ειδικός συντελεστής διαχυτικής ικανότητας

MIF: Microimmunofluorescence (μικροανοσοφθορισμός)

mMRC: Modified Medical Research Council scale

PCR: Polymerase Chain Reaction (μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης)

PEF: Μέγιστη εκπνευστική ροή

RR: Relative risk

RSV: Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός

RV: Νεκρός χώρος πνευμόνων

TLC: Ολική χωρητικότητα πνευμόνων

WBC: Λευκά αιμοσφαίρια

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Εκτός από το γνωστό ρόλο των κοινών βακτηρίων και ειδικά της *Pseudomonas Aeruginosa*, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σε σχέση με τις παροξύνσεις των βρογχεκτασιών μη οφειλομένων σε κυστική ίνωση.

Σκοπός: Η διερεύνηση του ρόλου το άτυπων βακτηρίων (*Mycoplasma pneumoniae* και *Chlamydia pneumoniae*) και του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV) ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες παροξύνσεων των βρογχεκτασιών. Επίσης, η πιθανή συσχέτιση παραμέτρων αναπνευστικής λειτουργίας όπως ο μέγιστος εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) και η μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF) με τις παροξύνσεις των βρογχεκτασιών.

Υλικά και Μέθοδος: Μία προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ένα ερευνητικό κέντρο έλαβε χώρα σε μία περίοδο δύο ετών. Διενεργήθηκαν αλυσιδωτές αντιδράσεις πολυμεράσης (PCR) για την ανίχνευση *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* και RSV σε δείγματα βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL). Διενεργήθηκε επίσης ανίχνευση αντισωμάτων σε δείγματα πλάσματος έναντι των μικροοργανισμών αυτών. Ταυτόχρονα, έλαβαν χώρα καλλιέργειες για κοινά μικρόβια από τα δείγματα BAL και μέτρηση παραγόντων φλεγμονής από τα δείγματα πλάσματος όπως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και λευκά αιμοσφαίρια (WBC). Παράλληλα καταγράφηκαν και παράμετροι αναπνευστικής λειτουργίας όπως PEF, FEV1 και βίαιη Ζωτική χωρητικότητα (FVC).

Αποτελέσματα: Συνολικά 59 με βρογχεκτασίες ελέγχθηκαν για πιθανή είσοδο στη μελέτη. Από αυτούς 33 ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση και εντάχθηκαν στην τελική στατιστική ανάλυση. Κατά τη διάρκεια της μελέτης διενεργήθηκαν 116 επισκέψεις ασθενών, 97 (84%) κατά τη σταθερή περίοδο και 19 (16%) κατά τη διάρκεια παροξύνσεων. Δεν καταγράφηκαν θάνατοι κατά τη μελέτη. Συνολικά, 15 διαφορετικοί ασθενείς παρουσίασαν παρόξυνση από τους οποίους δεν απομονώθηκε DNA από άτυπα βακτήρια ή RSV. Από τον έλεγχο των παραμέτρων αναπνευστικής λειτουργίας, κατά τη σταθερή περίοδο, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών που παρουσίασαν ή όχι παρόξυνση. Επίσης, η PEF ήταν στατιστικά σημαντική πιο χαμηλή κατά τις παροξύνσεις σε σχέση με την σταθερή κατάσταση (paired t-test: $p=0.037$).

Συμπέρασμα: Τα άτυπα βακτήρια και ο RSV δε φαίνεται να σχετίζονται με τις παροξύνσεις των βρογχεκτασιών. Επίσης, άτομα με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία και συγκεκριμένα η PEF, φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων.

ABSTRACT

Background: Besides the known role of common bacteria and especially the role of *Pseudomonas Aeruginosa*, there is paucity of data regarding the exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis.

Purpose: To explore the role of atypical bacteria (namely *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*) and respiratory syncytial virus (RSV) as causative agents of bronchiectasis exacerbations, Also, to examine whether pulmonary function tests such as peak expiratory flow (PEF) and forced expiratory volume in one second (FEV1) are associated with exacerbations.

Material and Methods: A single center observational prospective cohort study was performed during a 2-year period. Polymerase chain reactions for the detection of *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* and RSV in bronchoalveolar lavage (BAL) samples were performed. Antibody detection for the above-mentioned bacteria was also performed. Cultures for common bacteria were simultaneously performed and along with measurement of inflammation parameters such as C-reactive protein (CRP) and White Blood Count (WBC). Pulmonary function tests, such as PEF, FEV1 and Forced Vital Capacity (FVC) were recorded.

Results: Totally 59 patients with bronchiectasis were screened during recruitment period and 33 patients completed the follow up procedure and were included in the final analysis. During the study, 116 patient-visits were performed, 97 (84%) during the baseline period and 19 (16%) during exacerbations. No deaths were recorded during the study. In 15 of the patients that had at least an exacerbation neither atypical bacteria nor RSV were detected. Regarding the pulmonary function tests parameters, there was statistical difference in baseline measurements between patients who had or not exacerbations. Also, within patients with exacerbations, there was statistical difference in PEF values between baseline and exacerbation periods (paired t-test: $p=0.037$).

Conclusions: Atypical pathogens and RSV do not seem to be causative agents of bronchiectasis exacerbations. Poor baseline pulmonary function and in particular PEF, seem to be associated with increased risk for exacerbations.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ

Ορισμός

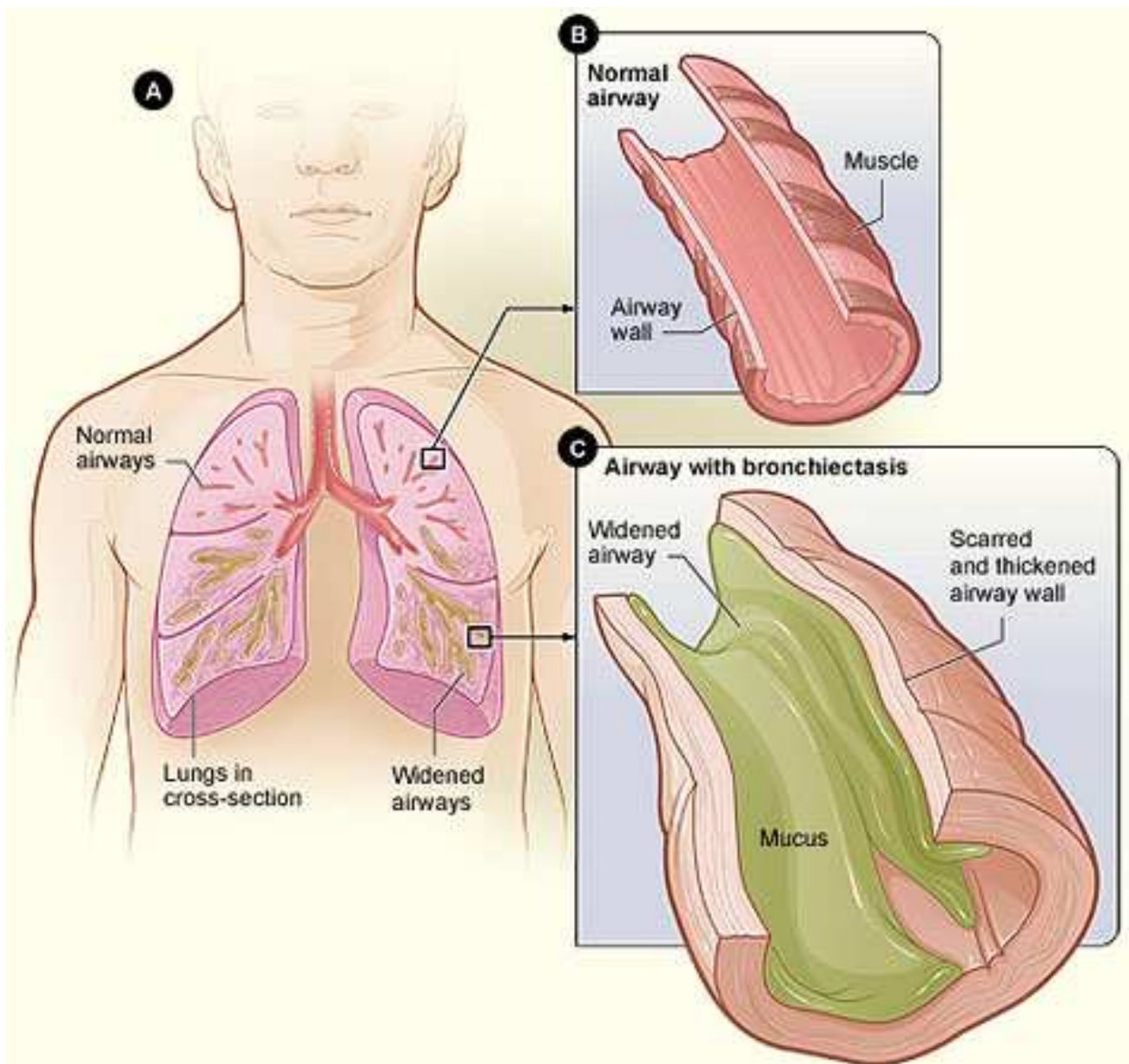
Βρογχεκτασία ορίζεται η μόνιμη παθολογική διάταση των βρόγχων (Εικόνα 1) και των βρογχιολίων (διαμέτρου > 2 mm). Η παθολογική αυτή διάταση των βρόγχων είναι συνέπεια δομικών αλλοιώσεων των μυϊκών, χόνδρινων και ελαστικών στοιχείων των τοιχωμάτων τους και του παρακείμενου πνευμονικού παρεγχύματος λόγω χρόνιας φλεγμονής ή/και λοίμωξης (1). Είναι μία ετερογενής και πολυσύνθετη πάθηση που επιβαρύνεται με υψηλούς δείκτες νοσηρότητας.

Παρά το ότι έχει χαρακτηριστεί ως μία από της λεγόμενες "ορφανές παθήσεις" (2), η νόσος σε αρκετές περιπτώσεις είναι δευτεροπαθής, συνέπεια κάποιου συστηματικού νοσήματος ή άλλου νοσήματος του αναπνευστικού. Αυτό έχει ως συνέπεια την καθυστέρηση της διάγνωσης αλλά κυρίως την καθυστέρηση στην αντιμετώπιση.

Οι βρογχεκτασίες διαχωρίζονται σε οφειλόμενες ή μη στην κυστική ίνωση καθώς έχουν διαφορετικά κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά (1, 3). Στην παρούσα μελέτη θα συζητήσουμε μόνο για τις βρογχεκτασίες μη οφειλόμενες σε κυστική ίνωση και θα αναφερόμαστε σε αυτές μόνο με τον όρο "βρογχεκτασίες" ή "βρογχεκτασία".

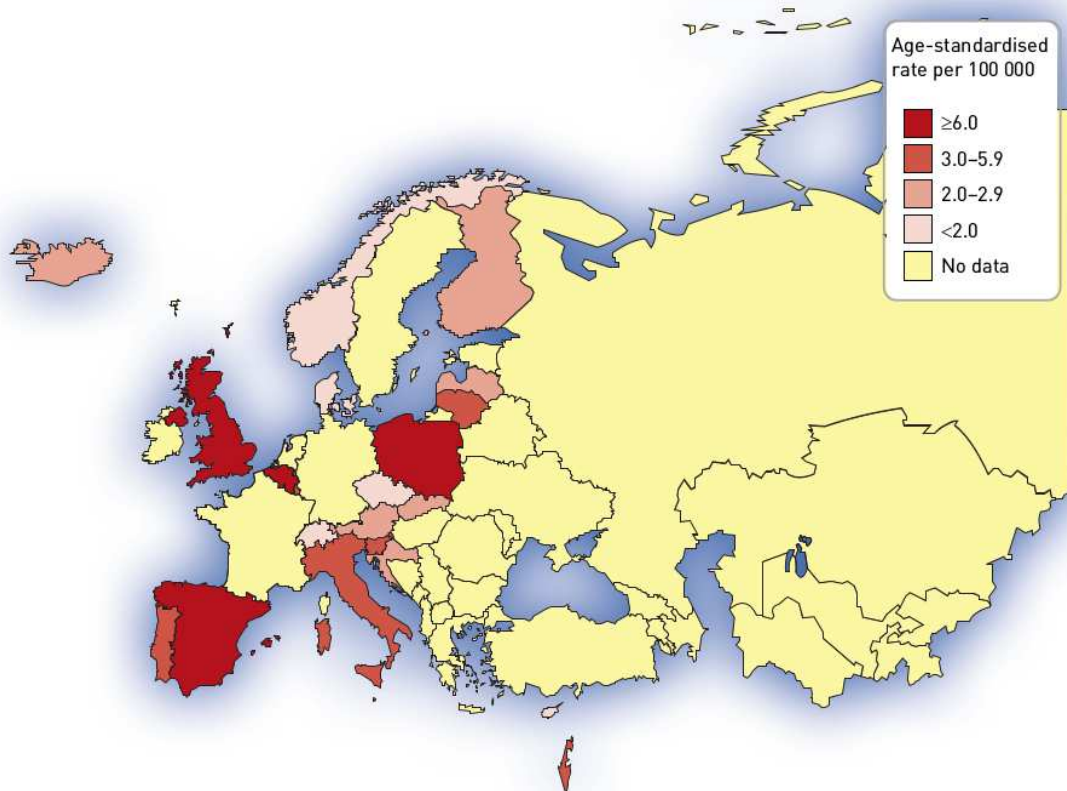
Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της νόσου ποικίλει στις διάφορες μελέτες αλλά υπάρχει σύμφωνη γνώμη πως υποεκτιμάται. Η πρώτη αναφορά ως νοσολογική οντότητα αποδίδεται στον Laennec (1781–1826), ο οποίος θεωρούσε τις βρογχεκτασίες πολύ συχνή πάθηση. Ο πραγματικός επιπολασμός της νόσου είναι άγνωστος καθώς ακόμη και χώρες με παραδοσιακά καλή στατιστική υπηρεσία και καταγραφή των νόσων είτε δεν έχουν επίσημα στοιχεία είτε οι βρογχεκτασίες περιλαμβάνονται μαζί με τα άλλα αποφρακτικά νοσήματα του πνεύμονα και κυρίως με τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (Εικόνα 2).



Εικόνα 1: Εικονογράφημα το οποίο απεικονίζει το βρογχεκτατικό σε σχέση με το φυσιολογικό αεραγωγό

Επίσης, η διάγνωση απλοποιήθηκε με την εισαγωγή της υπολογιστικής τομογραφίας με συνέπεια οι νεότερες στατιστικές να διαφέρουν σαφώς από τις παλαιότερες. Έτσι, το 1954 ο επιπολασμός στο Ηνωμένο Βασίλειο ήταν μόλις 0.013 περιστατικά ανά 100 000 πληθυσμού ενώ στη Φιλανδία το 1998 ήταν πολλαπλάσια, 0.5 ανά 100 000 πληθυσμού.



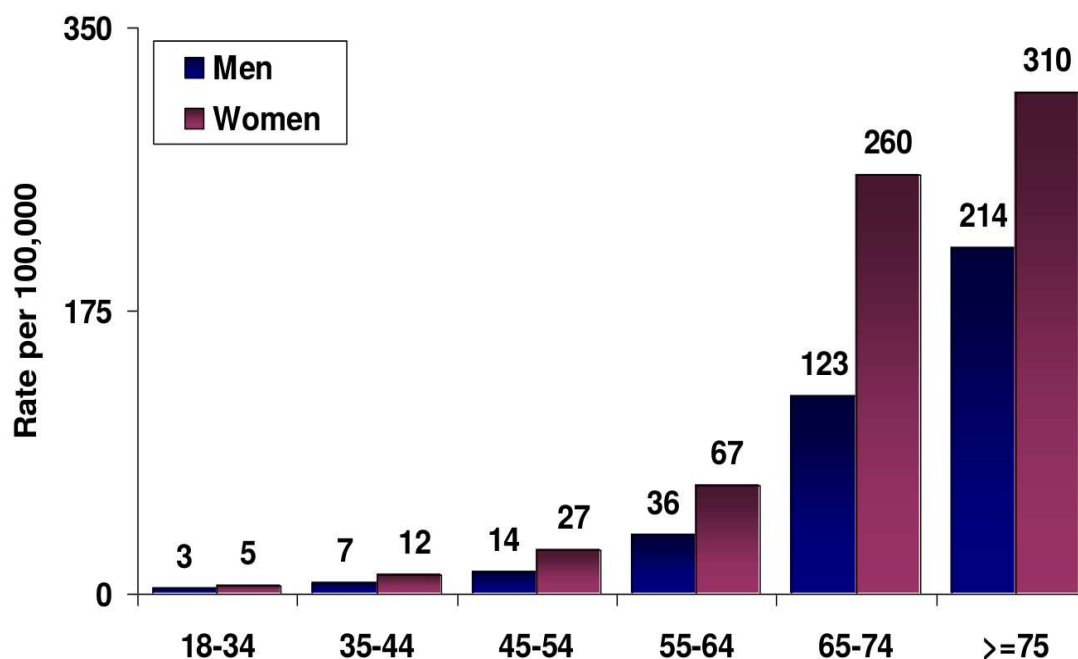
Εικόνα 2: Νοσηλείες αποδιδόμενες σε βρογχεκτασίες σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες. Σε κάποιες χώρες με απουσία δεδομένων όπως πχ στη Γερμανία, οι βρογχεκτασίες περιλαμβάνονται στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Παρά τη σχετική ένδεια σε στατιστικές, η νόσος φαίνεται να είναι όντως πιο συχνή από όσο νομίζεται καθώς σύμφωνα με διάφορα δεδομένα, το

- 25% των αιμοπτύσεων
- 30-40% των ασθενών με χρόνια βήχα και απόχρεμψη
- 50% των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και το
- 18% σε σοβαρό άσθμα

πάσχει από βρογχεκτασίες (4, 5), είτε ως συνοσηρότητα είτε ως τη μόνη αιτία. Τα στοιχεία όμως από τις ΗΠΑ του 2005 δείχνουν μία διαφορετική εικόνα. Υπολογίζεται στις νεαρές ηλικίες, από 18-34 ετών, να πάσχουν από βρογχεκτασίες 4 άτομα ανά 100 000 ενώ το νούμερο αυτό πολλαπλασιάζεται στα άτομα άνω των 75 όπου υπολογίζεται να πάσχουν κατά μέσο όρο 272 άτομα ανά 100 000 πληθυσμού (Εικόνα 3). Αυτή η αύξηση του επιπολασμού με την ηλικία μάλλον σχετίζεται με το χρόνο που χρειάζεται από τη δράση του βλαπτικού παράγοντα και

την έναρξη της διαδικασίας της χρόνιας φλεγμονής μέχρι την εμφάνιση των βρογχεκτασιών.



Εικόνα 3: Ο επιπολασμός των βρογχεκτασιών στις ΗΠΑ ανά 100 000 κάτοικους

Κλινική Εικόνα - Πρόγνωση

Η κλινική εικόνα των βρογχεκτασιών είναι στην ουσία η ίδια ανεξαρτήτως της πρωτοπαθούς αιτίας η οποία οδήγησε στο φαύλο κύκλο της λοίμωξης και της φλεγμονής (Πίνακας 1). Διαφέρουν βέβαια τα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά των πρωτοπαθών νόσων, εάν βέβαια υπάρχει πρωτοπαθής νόσος.

Γενικά κλινικά χαρακτηριστικά των βρογχεκτασιών

- χρόνιος βήχας (ενίοτε ξηρός)
 - άφθονη παραγωγή πτυέλων
 - προοδευτική δύσπνοια
 - επαναλαμβανόμενες πνευμονικές λοιμώξεις
 - αιμόπτυση (αιμόφυρτα πτύελα έως απειλητική για τη ζωή αιμόπτυση)
 - χρόνια παραρρινοκολπίτιδα
 - κόπωση και απώλεια βάρους
 - πληκτροδακτυλία και υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια (α)
 - αναπνευστική ανεπάρκεια και πνευμονική καρδιά (β)
-

2. Ευρήματα επί οξείας παρόξυνσης

- αύξηση δύσπνοιας/βήχα/απόχρεμψης
 - πυρετός (>38 °C)
 - επιδείνωση πνευμονικής λειτουργίας
 - κακουχία/λήθαργος/μειωμένη ικανότητα άσκησης
 - ακτινολογικές αλλαγές συμβατές με νέα φλεγμονώδη διεργασία
 - αλλαγή ακροαστικών ευρημάτων
-

3. Ακρόαση

- πρώιμο και μεσο-εισπνευστικοί μη μουσικοί ρόγχοι
 - διάχυτοι μουσικοί ρόγχοι χαμηλής και υψηλής συχνότητας
-

α: Λόγω της διαβρωτικής βλάβης των τοιχωμάτων των αεραγωγών και της βρογχικής αρτηριακής νεοαγγείωσης

β: Συνήθης στους ασθενείς με κυστική ίνωση, πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών, σύνδρομο Kartagener και διάχυτη παν-βρογχιολίτιδα

Έτσι, η παρουσία χρόνιων και υποτροπιάζουσων λοιμώξεων του αναπνευστικού και η παρουσία χρόνιου βήχα, ειδικά παραγωγικού, εγείρει την κλινική υποψία της ύπαρξης βρογχεκτασιών. Κύριο σύμπτωμα της νόσου σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% είναι ο παραγωγικός βήχας με πυώδη απόχρεμψη (6) ενώ ο όγκος των παραγόμενων πτυέλων σχετίζεται τόσο με την ποιότητα ζωής των ασθενών όσο και με έκπτωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας (7, 8). Λιγότερο συχνά συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί είναι το θωρακικό άλγος, η αιμόπτυση, η καταβολή δυνάμεων και οι ρινοκολπίτιδες.

Έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες για εξεύρεση ενός δείκτη ο οποίος να αντανακλά την κλινική αποτίμηση των βρογχεκτασιών. Έτσι έχει επισημανθεί η συσχέτιση μεταξύ του εύρους των ακτινολογικών ευρημάτων (δείκτης Reiff, $p=0,002$ [9]) ή της ποιότητας ζωής ($p=0,06$) και της συχνότητας νοσηλειών. Δεν έχει όμως επισημανθεί συσχέτιση μεταξύ του εύρους των ακτινολογικών ευρημάτων και της θνητότητας.

Η πρόγνωση των βρογχεκτασιών ποικίλει και σχετίζεται τόσο με την αιτιοπαθογένεια και τις συννοσηρότητες όσο και με τον βακτηριακό αποικισμό. Είναι γενικά αποδεκτό πως άτομα τα οποία έχουν αποικιστεί με *Pseudomonas aeruginosa* παρουσιάζουν χειρότερη κλινική πορεία. Επίσης η ολική χωρητικότητα των πνευμόνων (TLC), ο λόγος νεκρού χώρου προς ολική χωρητικότητα RV/TLC, καθώς και η διαχυτική ικανότητα, φαίνεται να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τη θνητότητα. Τέλος, διάφορες μελέτες αναφέρουν πως οι θάνατοι σχετιζόμενοι με τις βρογχεκτασίες αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου και του χρόνου από τη διάγνωση (10).

Προσφάτως δημοσιεύθηκε ο δείκτης βαρύτητας βρογχεκτασιών (bronchiectasis severity index, BSI) (11). Καθορίζεται από τη βαθμονόμηση της ποιότητας ζωής, τις μελλοντικές παροξύνσεις και την εμφάνιση συστηματικών διαταραχών, για τις οποίες απαιτείται νοσηλεία. Στους συγκεκριμένους δείκτες περιλαμβάνονται η τιμή του δείκτη δύσπνοιας Modified Medical Research Council scale (mMRC), ο αποικισμός με *P. aeruginosa* ή άλλους παθογόνους παράγοντες και η προσβολή τριών ή περισσότερων λοβών, κατά τον έλεγχο με υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT: High Resolution Computed Tomography). Στους ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες θνητότητας περιλαμβάνονται η παρωχημένη ηλικία, ο χαμηλός εκπνεόμενος όγκος αέρα κατά το πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1 <30% προβλεπομένης), ο χαμηλός δείκτης

μάζας σώματος (BMI), το ιστορικό νοσηλειών και τρεις ή περισσότερες παροξύνσεις κατά το προηγούμενο έτος. Επίσης, βαθμονομούνται ανάλογα με την ακτινολογική τους εικόνα. Με τον τρόπο αυτόν ταυτοποιήθηκαν παράγοντες κινδύνου, όπως το ιστορικό προηγούμενων νοσηλειών (relative risk [RR]=13,5), η βαθμονόμηση της δύσπνοιας (score 1–3: RR=1,0, score 4: RR=2,42, score 5: RR=2,69), η έκπτωση του FEV₁ στο 30% (RR=1,40) ή χαμηλότερα (RR=1,52) και ο αποικισμός με *P. aeruginosa* ή άλλα (παθογόνα (RR=1,66). Η θνητότητα συσχετίζεται με το ιστορικό προηγούμενων νοσηλειών (> 3/έτος RR=2,25), την ηλικία (>50 RR=1,50–176), τον BMI (<18,5 kg/m² RR=1,23, >30 kg/m² RR=1,14), τον FEV₁ % προβλεπομένης (>30% RR=1,52) και τον αριθμό παροξύνσεων κατ' έτος (>3 RR=2,25).

Ακτινολογικά Ευρήματα

Η απεικονιστική εξέταση επιλογής, τόσο για τη διάγνωση αλλά και για την ταξινόμηση των βρογχεκτασιών είναι η υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας. Η ακτινογραφία θώρακος λόγω χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας, δεν έχει θέση πλέον στη διάγνωση των βρογχεκτασιών. Οι επεμβατικές τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν με κύρια τη βρογχογραφία, αποτελούν πλέον ιστορικές αναφορές καθώς έχουν αντικατασταθεί από τη HRCT (12). Σε αντίθεση, η HRCT είναι μη επεμβατική μέθοδος, με πολύ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Επιτρέπει την αξιολόγηση των διαταραχών των βρόγχων έως το επίπεδο του δευτεροπαθούς πνευμονικού λοβίου, από όπου αρχίζει η φλεγμονώδης διεργασία (Εικόνα 4). Είναι επίσης σε θέση να αναγνωρίσει τις βρογχεκτασίες ακόμη και πριν την ανάπτυξη σημαντικών συμπτωμάτων ή διαταραχών της αναπνευστικής λειτουργίας. Τα τελευταία χρόνια, η βελτιστοποίηση των πρωτοκόλλων και οι νεότεροι τομογράφοι έχουν μειώσει αρκετά τη δόση της χορηγούμενης ακτινοβολίας.

Η υπολογιστική τομογραφία, πέραν από το θεμελιώδη ρόλο της στη διάγνωση των βρογχεκτασιών (Πίνακας 2), έχει επίσης σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του είδους των βρογχεκτασιών (πχ κυλινδρικές) καθώς και στον καθορισμό της έκτασης της βλάβης σε ένα ή περισσότερους πνευμονικούς λοβούς.

Πίνακας 2: Ευρήματα Βρογχεκτασιών στην HRCT

1. Άμεσα σημεία

- σημείο σφραγιδόλιθου: αυξημένος λόγος εσωτερικής διαμέτρου του βρογχικού αυλού προς το μέγεθος της παρακείμενης πνευμονικής αρτηρίας
 - απουσία σταδιακής μείωσης της διαμέτρου των βρόγχων
 - απεικόνιση βρόγχων στα εξωτερικά 1-2 εκμ των πνευμονικών πεδίων
 - γραμμές τραίνου: πετπαχυσμένα βρογχικά τοιχώματα κάθετα στη δέσμη της ακτινοβολίας
 - κισσοειδείς συμπίεσεις κατά μήκος αεραγωγών: κισσοειδείς βρογχεκτασίες
 - διατεταμένες κύστεις στο τέλος ενός βρόγχου, συχνά με υδραερικά επίπεδα: κυστικές βρογχεκτασίες
-

2. Έμμεσα σημεία

- εστιακές περιοχές παγίδευσης αέρα στην εκπνοή: αποφρακτική βρογχιολίτιδα
 - πάχυνση βλεννογόνου
 - ενσφήνωση βλέννης: διακλαδιζόμενες πυκνές σωληνώδεις δομές, σε παράλληλη πορεία προς τη γειτονική αρτηρία
 - πρότυπο tree-in-bud: βρογχεκτασίες στο κέντρο του δευτεροπαθούς πνευμονικού λοβίου
-

3. Συνοδά σημεία

- λοβαία πύκνωση
 - συμπλησίαση αεραγωγών
 - διογκωμένοι λεμφαδένες
 - εντοπισμένες περιοχές μειωμένης ακτινοσκοπιότητας και αγγείωσης: καταστροφή μικρότερων αεραγωγών και αγγείων
-

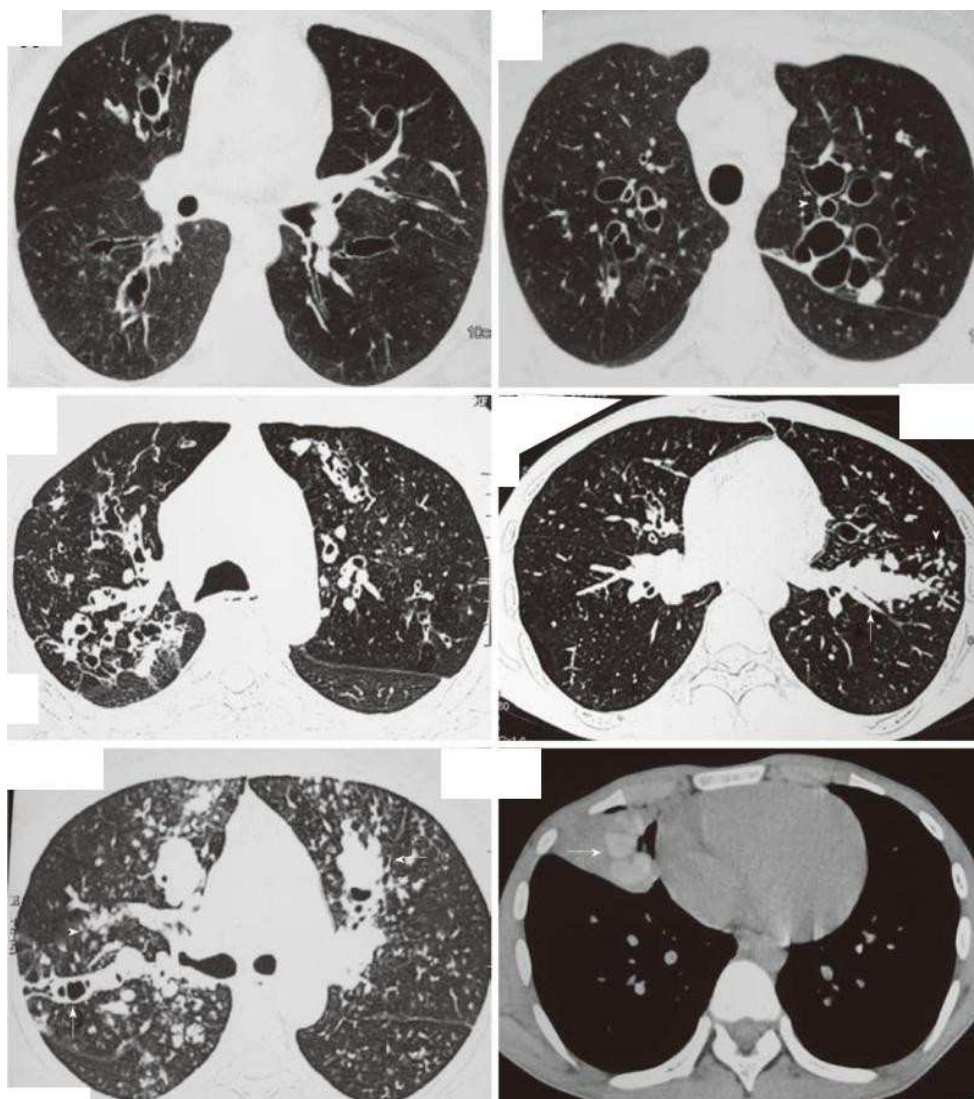
HRCT: High Resolution Computed Tomography

Παθοφυσιολογία - Αιτιοπαθογένεια

Οι βρογχεκτασίες μη οφειλόμενες σε κυστική ίνωση έχουν ποικίλους αιτιολογικούς παράγοντες αν και το κλινικό τους πρότυπο, ιδίως στις ανεπτυγμένες χώρες, έχει αλλάξει τις τελευταίες δεκαετίες. Αυτή η αλλαγή οφείλεται στην ευρεία χρήση αντιβιοτικών, στον καλύτερο έλεγχο της φυματίωσης, στην πρόοδο της υγιεινής και της διατροφής και κυρίως στην εισαγωγή των εμβολιασμών από την πρώτη παιδική ηλικία. Ένα αυξανόμενο ποσοστό ασθενών με βρογχεκτασίες αναγνωρίζεται πλέον να πάσχει από μία υποκείμενη πάθηση που προδιαθέτει στην ανάπτυξη χρόνιων αναπνευστικών λοιμώξεων (13). Υπάρχουν πολλαπλές γενετικές, ανατομικές και συστηματικές αιτίες των βρογχεκτασιών (Πίνακας 3).

Ρευματικά νοσήματα, ανοσοανεπάρκειες, ΧΑΠ, μηχανική απόφραξη του βρογχικού δέντρου, ελαττωμένη κάθαρση των αεραγωγών και προηγούμενες λοιμώξεις, ενοχοποιούνται για την πρόκληση βρογχεκτασιών (6). Είναι γνωστό ότι το 29-50% των πασχόντων από ΧΑΠ έχει βρογχεκτασίες (5) και τα άτομα αυτά φαίνεται να έχουν συχνότερες παροξύνσεις της νόσου τους (14). Τέλος, σε διάφορες μελέτες το 3-20% ενηλίκων με βρογχεκτασίες χωρίς εμφανή αιτιολογία βρέθηκε να πάσχει από κυστική ίνωση (15, 16).

Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η φλεγμονή των αεραγωγών η οποία σχεδόν στο σύνολο της οφείλεται σε λοίμωξη από βακτήρια (6). Η παθοφυσιολογία όμως της νόσου δεν είναι ακόμη απολύτως κατανοητή. Φαίνεται ότι εκτός από τις λοιμώξεις, η απόφραξη των αεραγωγών αποτελεί ένα ακόμη παράγοντα που συμβάλει στην παθογένεια των βρογχεκτασιών (17).

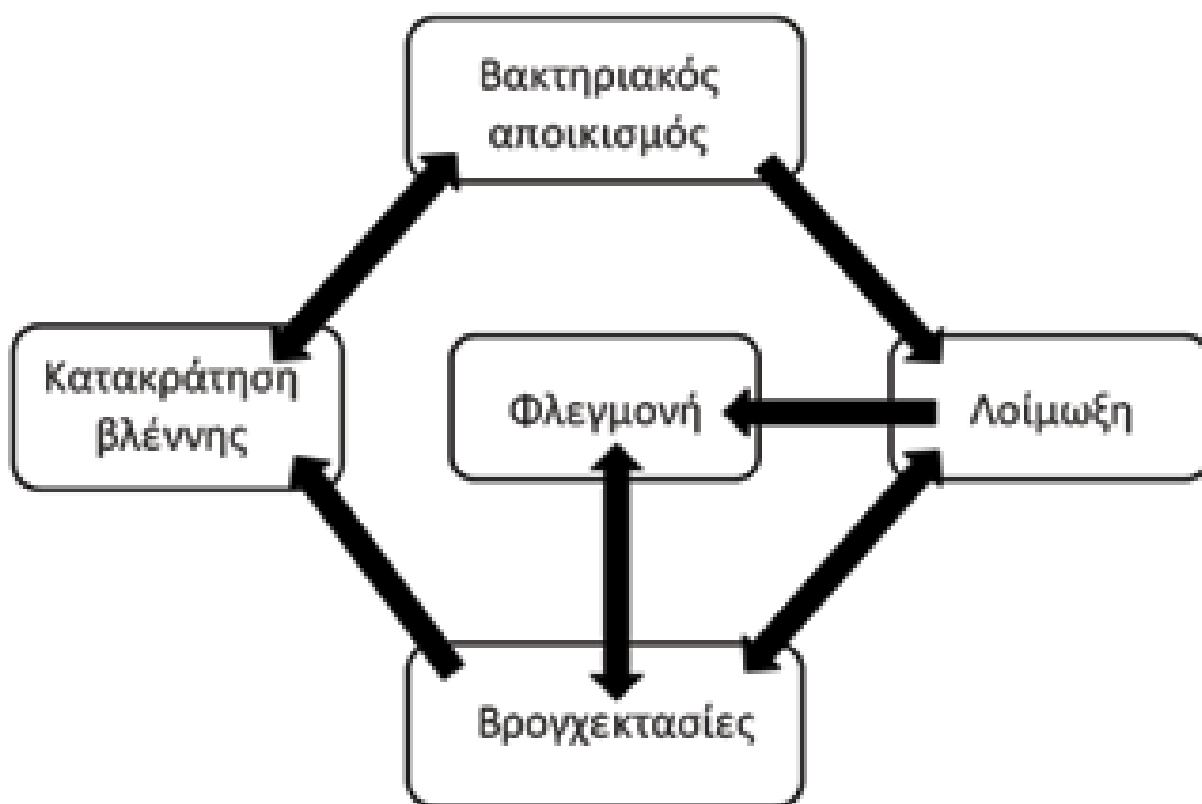


Εικόνα 4: Υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας από διάφορους ασθενείς με βρογχεκτασίες. Απεικονίζονται κυστικές και κυλινδρικές βρογχεκτασίες. Απεικονίζονται επίσης βύσματα βλέννης με απόφραξη αεραγωγών καθώς και εικόνα "δέντρου σε ανθοφορία" (tree in bud)

Ο αποφραγμένος αεραγωγός επιμολύνεται ευκολότερα από μικροοργανισμούς και προκαλείται έτσι βλάβη στο τοίχωμά του. Η βλάβη αυτή επιδεινώνεται στη συνέχεια από τη φλεγμονώδη αντίδραση του ξενιστή έναντι των παθογόνων, η οποία με τη σειρά της είναι προδιαθεσικός παράγοντας για καινούρια λοίμωξη (Εικόνα 5). Προκαλείται έτσι ένας κύκλος γεγονότων ο οποίος αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως 'vicious cycle hypothesis' (18).

Ο βρογχικός βλεννογόνος των ατόμων με βρογχεκτασίες παρουσιάζει χρόνια αποικισμό από διάφορα μικρόβια. *Haemophilus influenzae* απομονώνεται στο 40% των ασθενών (19, 20, 21), *P. aeruginosa* και *Streptococcus pneumoniae* είναι τα επόμενα πιο συχνά μικρόβια που απομονώνονται. Σε ακόμη μικρότερο ποσοστό απομονώνονται *Enterobacteriaceae*, *Nocardia*, και *Staphylococcus aureus*. Η απομόνωση *P. aeruginosa* συνδυάζεται με βαρύτερες εξάρσεις και συνήθως παρουσιάζεται κατά την εξέλιξη της νόσου (22, 23).

Το αίτιο που προκαλεί εξάρσεις στα άτομα με βρογχεκτασίες φαίνεται να είναι η αλλαγή του μικροβιακού φορτίου (24). Όπως έχει καταδειχθεί στην ΧΑΠ, ο αποικισμός των βρόγχων με καινούριο μικροβιακό στέλεχος σχετίζεται με την εμφάνιση των εξάρσεων (25). Παρόμοια θεωρεία για τις παροξύνσεις στις βρογχεκτασίες βρίσκεται υπό διερεύνηση από τη διεθνή βιβλιογραφία. Τέλος ο ρόλος των ιών και των *Chlamydomphila pneumoniae* παραμένει άγνωστος στις παροξύνσεις, κάτι το οποίο και πάλι έχει καταδειχθεί στη ΧΑΠ (26).



Εικόνα 5: Η εμμένουσα λοίμωξη συντηρεί τους μηχανισμούς φλεγμονής και καταστροφής των βρόγχων με συνέπεια το "φαύλο κύκλο γεγονότων"

Παθολογοανατομία

Σύμφωνα με μία παλαιότερη ταξινόμηση, μακροσκοπικά οι βρογχεκτασίες διακρίνονται σε κυλινδρικές, κισσοειδείς και κυστικές (27).

1. Οι κυλινδρικές βρογχεκτασίες

- χαρακτηρίζονται από οίδημα του βλεννογόνου, με αποτέλεσμα τη διάταση του βρόγχου, που όμως διατηρεί τα μορφομετρικά του χαρακτηριστικά, αλλά η εγκάρσια διατομή τους είναι ευρύτερη του αντίστοιχου αγγείου και στις βρογχογραφίες διακόπτεται απότομα

2. Οι κυστικές ή σακοειδείς βρογχεκτασίες:

- φέρουν εξελκώσεις και σημαντική νεοαγγειογένεση. Εμφανίζονται ως σακοειδείς διευρύνσεις, που ενίοτε φέρουν υδραερικό επίπεδο

3. Οι κισσοειδείς βρογχεκτασίες

- εμφανίζονται με εναλλαγές διατάσεων, στενώσεων και ουλωδών αποφράξεων.

Η κλινική χρησιμότητα της ταξινόμησης των βρογχεκτασιών σε ένα από τα τρία αυτά πρότυπα είναι αμφισβητούμενη και καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν έχει δείξει πως υπάρχουν σοβαρές κλινικές ή παθοφυσιολογικές διαφορές μεταξύ αυτών των προτύπων. Διατηρείται όμως μέχρι και σήμερα τόσο για ιστορικούς αλλά κυρίως για περιγραφικούς σκοπούς (Εικόνα 6). Είναι πάντως γενικά αποδεκτό πως οι κυστικές βρογχεκτασίες είναι η πιο σοβαρή μορφή. Στα τοιχώματα των βρόγχων παρατηρείται διήθηση από μονοκύτταρα. Διάφορες ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν περιγράψει μια προοδευτική, ενεργή, κυτταρική, ανοσιακή απάντηση με σημαντική αύξηση στα κυτταροτοξικά CD8+ ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, όπως επίσης και στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και στα ώριμα μακροφάγα (28).

1. Συγγενείς δομικές διαταραχές των βρόγχων

- Σύνδρομο Williams-Campbell, Σύνδρομο Mounier-Kuhn, Τραχειο-βρογχομαλάκυνση, Βρογχική ατρησία, Βρογχοπνευμονικό απόλυμα, Σύνδρομο Marfan, Σύνδρομο Ehlers-Danlos, Νανισμός

2. Συγγενείς κυτταρικές και βιοχημικές διαταραχές

- Κυστική ίνωση και παραλλαγές της, Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης

3. Διαταραχές των κροσσών

- Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών-Σύνδρομο Kartagener, Σύνδρομο Young

4. Σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας

- Συγγενή: Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία, Εκλεκτική υπογαμμασφαιριναιμία, Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια, Βαριά μικτή ανοσοανεπάρκεια, Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος, Τηλεαγγειεκτασική αταξία, Σύνδρομο Bloom, Ανεπάρκεια των κυττάρων φυσικών-φονέων, Σύνδρομο του γυμνού λεμφοκυττάρου, Ανεπάρκεια Τ-λεμφοκυττάρων, Δυσπλασία εξωδέρματος, Έλλειψη της DNA ligase
- Επίκτητα: Λοίμωξη με HIV, Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, Ανοσοτροποποίηση (μετά μεταμόσχευση), Χημειοθεραπεία

5. Μεταλοιμώδεις

- Βακτήρια: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*
- Μυκοβακτηρίδια: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*
- Ιοί: ιλαρά, αδενοϊοί, γρίππη
- Μύκητες: *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*

6. Υπερβολική ανοσιακή απάντηση

7. Εντοπισμένη μηχανική απόφραξη αεραγωγού

- Εσωτερική:

Βραδέως αναπτυσσόμενος όγκος, βρογχόλιθος, κοκκιωματώδης ιστός (στένωση) εισρόφηση ξένου σώματος

- Εξωτερική: Αγγειακός δακτύλιος, Συμπύεση από λεμφαδένες (π.χ. σύνδρομο μέσου λοβού), Μετεγχειρητική παραμόρφωση ανατομίας βρόγχων

8. Τραύμα από εισπνοή/εισρόφηση

- Τοξικά αέρια (αμμωνία, χλωρίνη), Θερμική βλάβη, Υπερβολική δόση (ηρωίνη), Νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο

9. Αποφρακτικές πνευμονοπάθειες

- ΧΑΠ, άσθμα, διάχυτη πανβρογχιολίτιδα

10. Ιδιοπαθείς

11. Διάφορες

- Σύνδρομο κίτρινων ονύχων, Σύνδρομο Swyer-James-MacLeod, Κοιλιοκάκη, Βλάβη από ακτινοβολία, Ηωσινοφιλικές πνευμονίες, Αμυλοείδωση, Ενδομητρίωση, Σύνδρομο Klinefelter, Συγγενής δυσκεράτωση, Σύνδρομο Usher

12. Βρογχεκτασίες εξ έλξεως

HIV: Human Immunodeficiency Virus, ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

12. Βρογχεκτασίες εξ έλξεως

HIV: Human Immunodeficiency Virus, ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Στις πιο σοβαρές βρογχεκτασίες παρατηρείται εκφυλισμός του κροσσωτού επιθηλίου, το οποίο αντικαθίσταται από πλακώδες ή κυλινδρικό επιθήλιο. Τελικά, η ελαστική στιβάδα των βρογχικών τοιχωμάτων χάνεται. Επίσης παρατηρείται αξιοσημείωτη μετακίνηση των ουδετεροφίλων από τα τοιχώματα των βρόγχων προς τον αυλό. Σε παθολογοανατομικές μελέτες λοβών που έχουν εξαιρεθεί από ασθενείς με σοβαρές βρογχεκτασίες έχει τεκμηριωθεί απόφραξη των βρογχολίων.



Εικόνα 6 :Μακροσκοπική εικόνα από παρασκεύασμα πνεύμονα, όπου απεικονίζονται κυστικές κυρίως βρογχεκτασίες οι οποίες έχουν καταλάβει και καταστρέφει ολόκληρο σχεδόν τον πνεύμονα

Η σχέση, πάντως, της ανάπτυξης της απόφραξης των μικρών αεραγωγών με την έναρξη των βρογχεκτασιών δεν είναι σίγουρη. Σε μακροχρόνια νόσο, παρατηρείται υπερτροφία των βρογχικών αρτηριών με αναστομώσεις και μερικές φορές ανάπτυξη αξιοσημείωτων αναστομώσεων με τις πνευμονικές αρτηρίες.

Παθολογοανατομικά οι βρογχεκτασίες διαφέρουν αρκετά από τη χρόνια βρογχίτιδα όπως αυτό διαφαίνεται στον Πίνακα 4. Αυτό ενισχύει τις απόψεις πως οι βρογχεκτασίες έχουν κοινά χαρακτηριστικά με τη χρόνια βρογχίτιδα και τη ΧΑΠ αλλά είναι 2 διαφορετικές νόσοι.

Πίνακας 4: Ομοιότητες και διαφορές μεταξύ βρογχεκτασιών και χρόνιας βρογχίτιδας

| | Βρογχεκτασίες | Χρόνια Βρογχίτιδα |
|---------------------------------|---|---|
| Εντόπιση | Προσβολή μεγάλων μικρών αεραγωγών | Κυρίως μικροί αεραγωγοί και παρέγχυμα. Σε ποσοστό 15% βρογχιολίτιδα-μη αναστρέψιμη βρογχική απόφραξη |
| Επιθήλιο | Εκφύλιση / Μεταπλασία επιθηλίου | Μη ειδικό εύρημα |
| Βασική μεμβράνη | Δεν υπάρχει πάχυνση βασικής μεμβράνης | Κατά τόπους, μη σταθερό εύρημα. Καταστροφή κυψελιδικών προσφύσεων στα βρογχιόλια, ίνωση, καταστροφική διάταξη κυψελίδων |
| Εκκρίσεις | Αδυναμία απομάκρυνσης βλέννης, κατακράτηση εκκρίσεων | Αύξηση μεγέθους και βλεννογόνιων αδένων. Βλεννώδη πτύελα ή κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων πτυώδη με ουδετερόφιλα |
| Μυϊκή μάζα | Καταστροφή μυϊκής στιβάδας | Σημαντική αύξηση μυϊκής μάζας βρογχιολίων |
| Κυτταρική διήθηση | Μονοκύτταρα Ουδετερόφιλα Ώριμα μακροφάγα CD8+ ενεργοποιημένα T- λεμφοκύτταρα | Κυρίως μονοπύρρηνα. Αύξηση ουδετεροφίλων επί λοιμώξεων Λίγα ηωσινόφιλα |
| Βρογχοκυψελιδικό Έκπλυμα | Ουδετερόφιλα | CD8+ T λεμφοκύτταρα Ουδετερόφιλα κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων. Μείωση λόγου CD4+/CD8+. Έλλειψη IL-5 |

Διαγνωστική Προσπέλαση

Η διάγνωση των βρογχεκτασιών βασίζεται στο λεπτομερές ιστορικό, τα κλινικά χαρακτηριστικά και την ακτινολογική απεικόνιση των βρογχεκτατικών αεραγωγών, όπως ήδη περιγράφηκαν ανωτέρω. Η εξακρίβωση της αιτιολογίας τους παρέχει πολλαπλά κλινικά οφέλη (Πίνακας 5). Κυρίως, η ορθή διάγνωση επιτρέπει την απομάκρυνση των μη αναγκαίων και δυνητικά επικίνδυνων αγωγών, όπως οι υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών για χρόνιο βήχα που αποδίδεται σε «δύσκολα ελεγχόμενο άσθμα».

Δυστυχώς, τα συμπτώματα μπορεί να είναι πολύ ασαφή και σε πολλές περιπτώσεις δεν προσανατολίζουν σε υποκείμενη αιτιολογία. Αν και συχνά θεωρείται ως μία κατάσταση στην οποία η εκτεταμένη διερεύνηση δεν είναι πιθανό να αποκαλύψει θεραπεύσιμες αιτίες, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει αντίθετα αποτελέσματα.

Πίνακας 5: Οφέλη από τον προσδιορισμό της αιτιολογίας των βρογχεκτασιών

1. Τροποποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής
 2. Ακριβέστερη αξιολόγηση των οφελών των διαφόρων θεραπειών των οποίων η αποτελεσματικότητα μπορεί να ποικίλει στις διάφορες ομάδες
 3. Ταυτοποίηση απαιτούμενων ειδικών θεραπευτικών αγωγών (πχ θρέψη, υποκατάσταση ανοσοσφαιρινών)
 4. Επαγρύπνηση για ειδικές εξωπνευμονικές εκδηλώσεις (παγκρεατική ανεπάρκεια, στείρωση, συγγενής καρδιοπάθεια, κώφωση, εμφύσημα κοκ)
 5. Καθορισμός της πρόγνωσης
 6. Γενετική συμβουλή
-

Σε μία μελέτη 136 ασθενών πχ, προσδιορίστηκε ο αιτιολογικός παράγοντας στους 101 ασθενείς (74%). Το όφελος από τον προσδιορισμό του αιτιολογικού παράγοντα ήταν πως σε 77 ασθενείς έγινε διακριτή αλλαγή στην αντιμετώπιση τους (29). Ο διαγνωστικός αλγόριθμος κατά την αρχική αξιολόγηση ενός ασθενούς με βρογχεκτασίες παρουσιάζεται στον Πίνακα 6.

Θεραπεία - Αντιμετώπιση

Η βαρύτητα, οι κλινικές και οι παθολογοανατομικές μορφές των βρογχεκτασιών διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή, ανάλογα με τη διάρκεια της πρωτοπαθούς πάθησης και τη χρονιότητα της λοίμωξης. Η σε άλλοτε άλλο βαθμό πάχυνση του τοιχώματος και η διάταση του αυλού τους είναι αποτέλεσμα ποικιλίας αιτιολογικών παραγόντων και μπορεί να επηρεάζουν την έκβαση της θεραπείας και την πρόγνωση.

Πίνακας 6: Διαγνωστικός αλγόριθμος κατά την αρχική αξιολόγηση ασθενούς με βρογχεκτασίες

| |
|--|
| 1. Λεπτομερές ιστορικό <ul style="list-style-type: none">• Ηλικία έναρξης συμπτωμάτων• Οικογενειακό ιστορικό (προσβολή αδελφών) |
| 2. Κλινικά χαρακτηριστικά <ul style="list-style-type: none">• Σχετιζόμενα με τις βρογχεκτασίες (ποσότητα και σύσταση πτυέλων, συχνότητα παροξύνσεων, πληκτροδακτυλία, αιμόπτυση, επιπρόσθετοι ήχοι ακρόασης)• Σχετιζόμενες ανωμαλίες (παγκρεατική ανεπάρκεια, καρδιοπάθεια, χροανοειδής θώρακας, λεμφοίδημα) |
| 3. Προκαταρκτικές εργαστηριακές εξετάσεις <ul style="list-style-type: none">• Γενική αίματος• Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη• Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών πλάσματος• Δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας• Καλλιέργειες πτυέλων (κοινά μικρόβια, μυκοβακτηρίδια, μύκητες) |
| 4. Απεικόνιση <ul style="list-style-type: none">• Ακτινογραφία θώρακα• HRCT θώρακα• Απεικόνιση παραρρινίων |
| 5. Ωτορινολαρυγγολογική εξέταση |

6. Έλεγχος για υποκείμενη αιτία

- Συγκέντρωση χλωρίου ιδρώτα
- Εκπνεόμενο ρινικό NO
- Αξιολόγηση της κροσσωτής κάθαρσης με ένα εισπνεόμενο ^{99}Tc
- Προσδιορισμός των υποτάξεων της IgG
- Επίπεδα α1-αντιθρυψίνης ορού
- Κινητικότητα σπερματοζωαρίων σε άρρενες κατάλληλης ηλικίας
- Ειδική IgE και ιζηματίνες (IgG) για ασπέργιλλο
- Μέτρηση pH οισοφάγου

7. Ειδικές εξετάσεις βάσει των αρχικών αποτελεσμάτων και παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο

- Επί υποψίας Κυστικής Ίνωσης: Γενετικές δοκιμασίες για μετάλλαξη γονιδίου CFTR
- Επί υποψίας ΠΔΚ: Ανάλυση της υπερμικροσκοπικής δομής και λειτουργίας των κροσσών, γενετικές δοκιμασίες για μεταλλάξεις γονιδίων DNAI1 και DNAH5
- Επί υποψίας ΠΑΑ: Ανοσοποίηση με ειδικό αντιγόνο για ανάλυση παραγωγής ειδικού αντισώματος, λειτουργικές εξετάσεις λεμφοκυττάρων και ουδετεροφίλων
- Επί υποψίας ανεπάρκειας ΑΑΘ: Καθορισμός του γονότυπου και φαινότυπου της ΑΑΘ

ΠΔΚ: Πρωτοπαθής Δυσκινησία Κροσσών ΠΑΑ: Πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια. ΑΑΘ: Ανεπάρκεια της α1- αντιθρυψίνης

Οι στόχοι της θεραπείας είναι η βελτίωση των συμπτωμάτων, η αποφυγή των επιπλοκών, ο έλεγχος των παροξύνσεων, καθώς και η μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Η διατήρηση της αναπνευστικής λειτουργίας είναι επίσης ουσιώδους σημασίας. Η πρώιμη αναγνώριση είναι ουσιώδης για την εφαρμογή κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων και την αποτροπή της εξέλιξης. Η θεραπεία αποβλέπει στην αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς διαταραχής, όπως η ενδεχόμενη ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών ή α1 - αντιθρυψίνης, και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των σταθεροποιημένων βρογχεκτασιών και των παροξύνσεών τους.

Στους μη φαρμακευτικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η διακοπή του καπνίσματος και της έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα, η φυσικοθεραπεία, τα συμπληρώματα διατροφής, η ελεγχόμενη χορήγηση οξυγόνου είτε στους ασθενείς τελικού σταδίου είτε σε όσους παρουσιάζουν πνευμονική υπέρταση, η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων φυσιολογικού ορού με νεφελοποίηση, η αποκατάσταση και σε ειδικές περιπτώσεις η χειρουργική

εξαίρεση. Στα φαρμακευτικά μέσα συγκαταλέγονται τα αντιβιοτικά, τα βρογχοδιασταλτικά, τα αποχρεμπτικά, τα βλεννολυτικά, τα κορτικοστεροειδή και ο εμβολιασμός έναντι γρίπης και έναντι πνευμονιοκόκκου.

Για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης, ο στόχος είναι η διάρρηξη του φαύλου κύκλου «λοίμωξη-φλεγμονή» που συζητήθηκε προηγουμένως. Καθώς με βάση τις μέχρι τώρα μελέτες οι ασθενείς με βρογχεκτασίες αναπτύσσουν προοδευτικά μόνιμο μικροβιακό αποικισμό των αεραγωγών και το κύριο αίτιο παροξύνσεων είναι επίσης μικροβιακός παράγοντας, τα αντιβιοτικά αποτελούν το κύριο μέσο στη θεραπεία των βρογχεκτασιών. Ευκαίσιος στόχος είναι η εκρίζωση του παθογόνου μικροοργανισμού. Καθώς η εκρίζωση δεν είναι πάντα εφικτή, ειδικά στις περιπτώσεις με αποικισμό από *P. aeruginosa*, δευτερεύων στόχος είναι η μείωση του μικροβιακού φορτίου. Πέραν των κλασικών οδών χορήγησης από του στόματος ή ενδοφλεβίως, τα τελευταία χρόνια η χορήγηση αντιβιοτικών μέσω νεφελοποίησης όπως πχ τομπραμυκίνη ή κολιστίνη, κερδίζει έδαφος λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζει η συγκεκριμένη οδός χορήγησης. Στις παροξύνσεις χορηγούνται, εμπειρικά, ευρέος φάσματος αντιβιοτικά, αλλά εάν οι κλινικές συνθήκες το επιτρέπουν, πρέπει να επιχειρείται ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροβιακού παράγοντα και η επιλογή των αντιβιοτικών βάσει αντιβιογράμματος. Στα συνήθως επιλεγόμενα αντιβιοτικά περιλαμβάνονται η αμοξικιλίνη, οι μακρολίδες (αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη), οι δεύτερης και τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνες και οι νεότερες κινολόνες (σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη και μοξιφλοξασίνη). Η μέση διάρκεια χορήγησης κυμαίνεται με το διάστημα να είναι μεγαλύτερο από αυτό των κοινών αναπνευστικών λοιμώξεων ενώ ανάλογα με τη βαρύτητα της περίπτωσης, μπορεί να απαιτηθεί η διαλείπουσα περιοδική χορήγηση ενδεδειγμένων αντιβιοτικών. Η συνήθης διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής για τα συνηθέστερα παθογόνα (*P. aeruginosa*, *H. influenzae*) δεν χρειάζεται να υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες.

Μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία πιθανά μπορεί να δικαιολογηθεί όταν οι ασθενείς:

- Εμφανίζουν συχνές εξάρσεις της νόσου
- Παρουσιάζουν συνεχή επιδείνωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας
- Έχουν προσβληθεί από ειδικά ή ευκαιριακά παθογόνα όπως το *Mycobacterium avium intracellulare* ή *Nocardia asteroides*.

Η επιλογή μεταξύ της παρεντερικής ή από το στόμα αντιμικροβιακής αγωγής στηρίζεται:

- Στη βαρύτητα του επεισοδίου
- Στο είδος του παθογόνου παράγοντα
- Στην εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς (αναπνευστική ανεπάρκεια, λειτουργία γαστρεντερικού κοκ).

Τα τελευταία χρόνια έχει κερδίσει έδαφος στην κλινική πράξη η μακροχρόνια χορήγηση χαμηλών δόσεων μακρολιδίων. Τα μακρολίδια εμφανίζουν, *in vitro* και *in vivo*, σειρά ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων ανεξάρτητα από τις αντιμικροβιακές τους ιδιότητες. Η τροποποίηση των απαντήσεων του ξενιστή βελτιώνει την κλινική εικόνα και μειώνει τις παροξύνσεις διάφορων αναπνευστικών νοσημάτων όπως της κυστικής ίνωσης των βρογχεκτασιών, της ΧΑΠ και του άσθματος. Η απόδοσή τους στις βρογχεκτασίες ερμηνεύεται από τη δράση τους στη λοιμογόνο δύναμη και τη φλεγμονή (30). Όπως είναι γνωστό, τα μακρολίδια αποσύρονται ταχέως από το πλάσμα και εμφανίζουν υψηλές συγκεντρώσεις στους φλεγμαίνοντες ιστούς, μεταφερόμενα εκεί μέσω της αυξημένης ενδοκυττάριας συγκέντρωσής τους, ιδίως στα μακροφάγα που στρατολογούνται στους τόπους της φλεγμονής. Επί πλέον οι μακρολίδες βελτιώνουν την αναπνευστική λειτουργία (αύξηση του FEV₁ και του FVC), χωρίς την εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της μακροπερίοδης χορήγησης μακρολιδίων συγκαταλέγονται κυρίως οι γαστρεντερικές και αναμφίβολα, η εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών. Τα συνολικά πλεονεκτήματα τους όμως φαίνεται να υπερκαλύπτουν τα μειονεκτήματά τους.

Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά χορηγούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων του αναπνευστικού από τη δεκαετία του 1940. Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της οδού χορήγησης είναι οι υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις, με σχετικά περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (31). Η πρώιμη εμπειρία αφορούσε στη νεφελοποίηση αντιβιοτικών παρασκευασμένων για παρεντερική χρήση, αλλά τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα προκαλούσαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από το αναπνευστικό κυρίως λόγω της ωσμωτικότητάς τους και του pH των εκδόχων. Πλέον, διαλύματα τομπραμυκίνης και νατριούχου κολιστίνης διατίθενται για χορήγηση μέσω νεφελοποιητή. Ενέσιμα προϊόντα άλλων αμινογλυκοσιδών όπως γενταμυκίνης και αμικασίνης χορηγούνται επίσης νεφελοποιούμενα για την αντιμετώπιση βρογχεκτασιών. Η χορήγηση εισπνεόμενων αντιβιοτικών φαίνεται να συντελεί στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, στην αναχαίτιση της

μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας, στη μείωση του βήχα και του όγκου της απόχρεμψης και στην αποτροπή ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών ψευδομονάδας. Ο κυριότερος κίνδυνος από τη χορήγηση των εισπνεόμενων αντιβιοτικών παραμένει η αιμόπτυση (RR=3,51).

Παρ' ότι δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση βρογχοδιασταλτικά όπως οι εισπνεόμενοι β_2 διεγέρτες και τα αντιχολινεργικά, χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των βρογχεκτασιών. Αυτό μάλλον αιτιολογείται από το γεγονός πως στη σπιρομέτρηση εμφανίζουν αποφρακτικού τύπου μείωση της ικανότητας αερισμού ή λόγω της συνύπαρξής τους με ΧΑΠ ή άσθμα. Οι απόψεις για τη δράση των εισπνεόμενων κορτικοειδών διίστανται. Αφενός η αντιφλεγμονώδης τους δράση μειώνει τη χρόνια τοπική φλεγμονή, βελτιώνοντας τα συμπτώματα του ασθενούς (32). Φαίνεται να μειώνουν τον όγκο της απόχρεμψης και να ελαττώνουν τη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων και των δεικτών φλεγμονής στα πτύελα. Αφετέρου όμως, όπως γνωστό από τις μελέτες της ΧΑΠ, προδιαθέτει σε περαιτέρω μικροβιακό εποικισμό και λοιμώξεις(33). Για αυτό το λόγο τα έως τώρα δεδομένα υποστηρίζουν τη χορήγησή τους μόνο σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων.

Τα αποχρεμπτικά, αυξάνοντας τη ρευστότητα των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων, διευκολύνοντας την αποβολή τους μέσω της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης και τελικά του βήχα. Ως γνωστόν οι εκκρίσεις αποτελούν ευνοϊκό υπόστρωμα χρόνιου αποικισμού παθογόνων μικροβίων, τα οποία ευθύνονται για τις επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις και στη συνέχεια για φαύλο κύκλο λοίμωξης-φλεγμονής. Παράλληλα, η αίσθηση κατακρατούμενων εκκρίσεων επιδεινώνει την κλινική εικόνα των πασχόντων. Τόσο από του στόματος βλεννολυτικά, όπως η ακετυλοκυστεΐνη ή η βρομεξίνη, όσο και τα νεφελοποιημένα ισότονα ή υπέρτονα διαλύματα φυσιολογικού ορού ή μανιτόλης, έχειδειχθεί ότι υγροποιούν τις ιξώδεις εκκρίσεις και επιτρέπουν την αποτελεσματική απομάκρυνσή τους με το βήχα. Επιπλέον, η μανιτόλη επάγει την ενυδάτωση των βρόγχων, μειώνει τη συγκόλληση των εκκρίσεων στα τοιχώματά τους και διευκολύνει τη μεταγωγή της βλέννης μέσω της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης (34).

Τέλος, σε επιλεγμένες και μόνο περιπτώσεις εντοπισμένων βρογχεκτασιών πρέπει να διερευνάται το ενδεχόμενο χειρουργικής εξαίρεσης.

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE* ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Μικροβιολογία

Το *Chlamydomphila pneumoniae* ανήκει στο γένος *Chlamydomphila* το οποίο μαζί με το γένος *Chlamydia* απαρτίζουν την οικογένεια Chlamydiaceae. Τα χλαμύδια είναι υποχρεωτικά ενδοκυττάριοι οργανισμοί οι οποίοι αναπτύσσονται στο πρωτόπλασμα ευκαρυωτικών κυττάρων.

Ο κύκλος ζωής των χλαμυδίων ξεκινά με την προσκόλληση του λοιμογόνου στοιχειώδους σωματίου, το οποίο αποτελεί την εξωκυττάρια μορφή του μικροβίου, στο κύτταρο ξενιστή και το σχηματισμό φαγοσωματίου. Στη συνέχεια το φαγοσωμάτιο εισέρχεται με ενδοκυττάρωση στο εσωτερικό του κυττάρου. Το φαγόσωμα δεν καταστρέφεται όμως από τα λυσοσώματα καθώς τα χλαμύδια έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν τη σύντηξη του φαγοσώματος με τα λυσοσώματα. Αρχίζει έτσι ο κύκλος αναπαραγωγής του βακτηρίου.

Επιδημιολογία

Η λοίμωξη από *C. pneumoniae* έχει συσχετιστεί με λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος τόσο σε ανοσοεπαρκή όσο και σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Έχει επίσης συσχετισθεί και με ασυμπτωματικές λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Συνήθως είναι ενδημική νόσος, αλλά επιδημίες λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος έχουν περιγραφεί σε χώρους με μεγάλο συγχρωτισμό, όπως στρατόπεδα και οίκους ευγηρίας. Τα *C. Pneumoniae* φαίνεται να προκαλούν συν-λοίμωξη τόσο με ιούς όσο και με βακτήρια. Οι περισσότερες πρωτολοιμώξεις εμφανίζονται σε παιδιά και σε νεαρούς έφηβους ενώ στη μεγάλη πλειονότητα των υπερηλίκων ανιχνεύονται αντισώματα. Η λοίμωξη όμως δεν εγκαταλείπει προστατευτική ανοσία. Εντατική έρευνα γίνεται τα τελευταία έτη, ώστε να διερευνηθεί ο πιθανός ρόλος της λοίμωξης *C. pneumoniae* στην παθογένεια και εξέλιξη διαφόρων χρόνιων αναπνευστικών νοσημάτων όπως του άσθματος και της ΧΑΠ.

Παθοφυσιολογία

Ο κύριος ξενιστής των *C. pneumoniae* είναι ο άνθρωπος, παρόλο που λοίμωξη από αυτό το παθογόνο έχει περιγραφεί και σε άλλα θηλαστικά. Ο τρόπος μετάδοσης είναι μέσω μολυσμένων αναπνευστικών σταγονιδίων αφού μπορούν να επιβιώσουν για μεγάλο διάστημα σε μικρά σταγονίδια (35). Μετά την είσοδό τους στο αναπνευστικό σύστημα τα *C. pneumoniae* μολύνουν τα επιθηλιακά κύτταρα των κυψελίδων, εντός των οποίων αρχίζουν το διφασικό κύκλο ανάπτυξής τους. Παράλληλα, με τη βοήθεια των κυψελιδικών μακροφάγων, μεταφέρονται στον περιβρογχιολιδιακό λεμφικό ιστό διαπερνώντας το βλεννογονικό φραγμό και προοδευτικά αποκτούν πρόσβαση τόσο στη συστηματική κυκλοφορία όσο και στο λεμφικό σύστημα. Τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος (ΜΠΑ) φαίνεται να αποτελούν το σύστημα μεταφοράς των *C. pneumoniae* στη συστηματική κυκλοφορία και μέσω αυτής γίνεται η διασπορά τους στο αγγειακό ενδοθήλιο, σπλήνα, ήπαρ, μυελό των οστών, καθώς και σε άλλους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Μέσα στα ΜΠΑ τα *C. pneumoniae* βρίσκονται σε φάση χρόνιας λοίμωξης, η οποία είναι ανθεκτική στην αντιμικροβιακή αγωγή τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (36).

Κλινική Εικόνα

Οι περισσότερες λοιμώξεις από *C. pneumoniae* συνήθως είναι ήπιες ή ακόμη και ασυμπτωματικές. Παραταύτα σε κάποιες περιπτώσεις οι λοιμώξεις είναι πολύ βαριές, ακόμη και θανατηφόρες. Η εκδήλωση των πρώτων συμπτωμάτων συμβαίνει από 2 μέχρι και 7 μέρες από τη λοίμωξη. Τα κύρια συμπτώματα είναι ξηρός βήχας, δύσπνοια, εμπύρετο, κεφαλαλγία, διαρροϊκές κενώσεις, μυαλγίες και εξανθήματα.

Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Τα *C. pneumoniae* έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση περιπτώσεων οξείας φαρυγγίτιδας. Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης κλινικής μελέτης έδειξαν ότι παιδιά με οξεία φαρυγγοαμυγδαλίτιδα από *C. pneumoniae* και *M. pneumoniae*, στα οποία δεν έγινε η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση, είχαν στατιστικά μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις, ακόμα και στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, από ότι παιδιά που δεν νόσησαν από τα συγκεκριμένα παθογόνα (37). Παράλληλα η οξεία λοίμωξη από *C. pneumoniae* έχει συσχετιστεί με το κλινικό σύνδρομο του χρόνιου βήχα. Τέλος έχουν αναφερθεί περιστατικά τόσο οξείας παραρρινοκολπίτιδας όσο και οξείας μέσης ωτίτιδας από *C. pneumoniae*.

Ασυμπτωματική λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Χρόνια ασυμπτωματική λοίμωξη του ρινοφάρυγγα από *C. pneumoniae* έχει παρατηρηθεί μετά από επεισόδια οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος και μπορεί να διαρκέσει αρκετά έτη. Το ποσοστό των ασυμπτωματικών ενηλίκων και παιδιών που παρουσιάζει εμμένουσα λοίμωξη από *C. pneumoniae* στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα κυμαίνεται από 2- 5%. Ο πιθανός ρόλος της χρόνιας ασυμπτωματικής λοίμωξης στην επιδημιολογία των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος αποτελεί ακόμη αντικείμενο έρευνας.

Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

Οξεία βρογχίτιδα

Το ποσοστό της αιτιολογικής συσχέτισης των *C. pneumoniae* με περιστατικά φλεγμονής της τραχείας και των βρόγχων κυμαίνεται μεταξύ 2-25%, ανάλογα βέβαια με τις διαγνωστικές μεθόδους και τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν. Η κλινική συμπτωματολογία περιλαμβάνει κυρίως φαρυγγαλγία και βράχνος φωνής και σε μικρότερη συχνότητα βήχα. Επίσης, ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι είχαν χρόνια λοίμωξη από *C. pneumoniae*, με βάση θετικά αποτελέσματα της PCR σε υλικά του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό αποικισμού από στελέχη άλλων μικροβίων (38). Ένα επεισόδιο παρόξυνσης της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι το αποτέλεσμα λοίμωξης από συνήθη μικροβιακά παθογόνα ή μικτής λοίμωξής τους με *C. pneumoniae*. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγήσει το ότι αρκετοί ασθενείς με τεκμηριωμένη λοίμωξη από *C. pneumoniae* παρουσιάζουν κλινική ανταπόκριση σε αντιβιοτικά για τα οποία το μικρόβιο αυτό είναι εξ ορισμού ανθεκτικό.

Πνευμονία

Το ποσοστό των περιστατικών πνευμονίας κοινότητας στα οποία έχει βρεθεί αιτιολογική συσχέτιση με λοίμωξη από *C. pneumoniae* ποικίλει από 6-22%, ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, την ηλικία του πληθυσμού και τις χρησιμοποιούμενες διαγνωστικές μεθόδους. Στην πλειοψηφία των κλινικών αυτών μελετών αναφέρεται συνλοίμωξη των *C. pneumoniae* με αλλά κοινά μικροβιακά παθογόνα του αναπνευστικού συστήματος, όπως *H. influenzae*, *M. catarrhalis* & *S. pneumoniae*. Παράλληλα ποσοστό περίπου 20% των παιδιών με πνευμονία από *C. pneumoniae*, τα οποία είχαν θετικές καλλιέργειες για το μικρόβιο αυτό, παρουσίασαν συνλοίμωξη με *M. pneumoniae*.

Άσθμα

Με βάση τα αποτελέσματα πρόσφατων κλινικών μελετών, η λοίμωξη από *C. pneumoniae* αποτελεί έναν από τους αιτιολογικούς παράγοντες των παροξύνσεων του άσθματος. Το ποσοστό των παροξύνσεων άσθματος λόγω λοίμωξης από *C. pneumoniae* και *M. pneumoniae* κυμαίνεται μεταξύ 5-30%.

Διάγνωση

Η σωστή διάγνωση τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας λοίμωξης από *C. pneumoniae* αποτελεί ακόμη και σήμερα πρόκληση. Οι κυριότερες εργαστηριακές μέθοδοι που εφαρμόζονται για τη διάγνωση της οξείας, παλαιάς και χρόνιας λοίμωξης από *C. pneumoniae* είναι (α) ορολογικές (β) αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction – PCR) (γ) η απομόνωση του μικροβίου σε καλλιέργειες (δ) η ανοσοϊστοχημεία και ο ανοσοφθορισμός σε αγγειακό ιστό.

Ορολογικές μέθοδοι

Οι ορολογικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της λοίμωξης από *C. pneumoniae* είναι η μέθοδος του μικροανοσοφθορισμού (Microimmunofluorescence, MIF), οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι (Enzymed Immunoassays-EIAs και Enzymed-Linked Immunosorbent Assays-ELISAs) καθώς και η μέθοδος συνδέσεως του συμπληρώματος (Complement-fixation test).

Μικροανοσοφθορισμός (Microimmunofluorescence, MIF)

Η μέθοδος του μικροανοσοφθορισμού αποτελεί αναμφισβήτητα την πιο ευαίσθητη και ειδική ορολογική μέθοδο για τη διάγνωση της οξείας λοίμωξης από *C. pneumoniae*. Το 1990 οι Grayston et al πρότειναν τα πιο κάτω κριτήρια για τη διάγνωση της λοίμωξης από *C. pneumoniae*: Ως οξεία λοίμωξη ορίστηκε εκείνη κατά την οποία ο τίτλος του IgM αντισώματος κατά των *C. pneumoniae* ήταν 1:16 ή του IgG αντισώματος 1:512 σε μια μόνο μέτρηση ορού αίματος ή εκείνη κατά την οποία υπήρχε τετραπλασιασμός του τίτλου του IgG αντισώματος μεταξύ της οξείας φάσης και της φάσης αναρρώσεως. Ως παλαιά λοίμωξη ορίστηκε η λοίμωξη εκείνη κατά την οποία ο τίτλος του IgG αντισώματος ήταν 1:16 και < 1:512 (39). Τα κριτήρια αυτά, τα οποία εφαρμόστηκαν σε μια πληθώρα επιδημιολογικών μελετών, παρουσίασαν σημαντικά μειονεκτήματα. Ένας σημαντικός αριθμός ασυμπτωματικών ενηλίκων και παιδιών, τα οποία αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου σε κλινικές μελέτες, είχαν υψηλούς τίτλους IgG αντισωμάτων (40). Οι Hyman et al έδειξαν ότι ποσοστό 18% υγιών ενηλίκων με αρνητικές καλλιέργειες για *C. pneumoniae*, πληρούσαν τα κριτήρια για οξεία λοίμωξη έχοντας IgM τίτλο 1:16 και/ή IgG τίτλο 1: 512 σε ένα μόνο δείγμα ορού. Παράλληλα η παρουσία υψηλού IgG τίτλου κατά των *C. pneumoniae* μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη από στελέχη άλλων παθογόνων μικροοργανισμών όπως *Mycoplasma species*, *Yersinia species*, *Bartonella species* και *Bordetella pertussis*. Έτσι με βάση τις τελευταίες εισηγήσεις που ανακοινώθηκαν από τα κέντρα ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) προτάθηκαν τα πιο κάτω κριτήρια για τη διάγνωση της οξείας λοίμωξης: Ως οξεία λοίμωξη ορίστηκε αυτή κατά την οποία ο τίτλος του IgM αντισώματος είναι 1:16 σε μια μόνο μέτρηση ή παρατηρείται τετραπλασιασμός του τίτλου του IgG αντισώματος μεταξύ της οξείας φάσης και της φάσης αναρρώσεως. Η χρησιμοποίηση μιας και μόνο τιμής υψηλού τίτλου IgG αντισώματος δεν συνιστάται. Τίτλος IgG $\geq 1:16$ υποδεικνύει παλαιά λοίμωξη (40). Στην πρόταση αυτή δόθηκε έμφαση στο γεγονός ότι ο MIF αποτελεί τη μόνη αποδεκτή ορολογική μέθοδο για τη διάγνωση μιας οξείας λοίμωξης. Η εκτέλεση της μεθόδου του MIF απαιτεί τη διεξαγωγή της από έμπειρο ερευνητή. Συχνά τα αποτελέσματα των ίδιων ασθενών ποικίλουν από εργαστήριο σε εργαστήριο.

Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης - PCR

Η PCR είναι η μέθοδος πολλαπλασιασμού νουκλεϊκού οξέος κατά την οποία η DNA πολυμεράση συνθέτει νέες αλυσίδες DNA με βάση μια μήτρα χρησιμοποιώντας ως δομικούς λίθους τριφωσφορικά δεοξυνουκλεοτίδια. Τη μήτρα αποτελεί το τμήμα του γενετικού υλικού του μικροοργανισμού που θέλουμε να ανιχνεύσουμε. Γενικά, οι μοριακές διαγνωστικές τεχνικές έχουν ευρεία εφαρμογή για την ανίχνευση των μικροοργανισμών που δεν είναι δυνατόν να αναπτυχθούν *in vitro* ή όταν οι τεχνικές καλλιέργειας δεν έχουν μεγάλη ευαισθησία, ή όταν απαιτούνται σύνθετα υλικά ή και κυτταροκαλλιέργειες με παρατεταμένο χρόνο επώασης.

Η PCR βοηθά τη διάγνωση του αιτίου της πνευμονίας επειδή:

- μπορεί να ανιχνεύσει μικρές ποσότητες νουκλεϊνικού οξέος από ενδεχομένως όλους τους παθογόνους μικροοργανισμούς που προκαλούν πνευμονία
- δεν εξαρτάται από τη βιωσιμότητα του μικροβίου-στόχου
- επηρεάζεται λιγότερο από την προηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία από ότι οι μέθοδοι που βασίζονται στην καλλιέργεια και
- τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα σε σύντομο χρονικό διάστημα

Επιπλέον, η αυξανόμενη αυτοματοποίηση έχει ως αποτέλεσμα η PCR να είναι εφαρμόσιμη στα περισσότερα μικροβιολογικά εργαστήρια. Τα κυριότερα βιολογικά υλικά στα οποία χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος αυτή για την ανίχνευση στελεχών *C. pneumoniae* είναι τα πτύελα, ρινοφαρυγγικά και στοματοφαρυγγικά υλικά, ο βρογχικός βλεννογόνο, το πνευμονικό παρέγχυμα και τέλος το αγγειακό ενδοθήλιο.

Οι πιο συχνές παραλλαγές της μεθόδου PCR που χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση των *C. pneumoniae* μέχρι σήμερα είναι:

- (i) Εκφωλιασμένη (Nested- N) PCR. Χρησιμοποιούνται δύο ζεύγη εκκινητών, το δεύτερο εκ των οποίων πολλαπλασιάζει το προϊόν της αντίδρασης με το πρώτο ζεύγος
- (ii) Real-time (RT) PCR. Αφορά την PCR πραγματικού χρόνου. Η ανίχνευση του προϊόντος γίνεται ταυτόχρονα με τον πολλαπλασιασμό του DNA. Πλεονεκτεί σε σχέση με την εκφωλιασμένη στο ότι είναι αυτοματοποιημένη και παρέχει σημαντικό περιορισμό των επιμολύνσεων (41).

Η χρησιμοποίηση της PCR σε διάφορα βιολογικά υλικά του αναπνευστικού συστήματος για τη διάγνωση οξείας λοίμωξης από *C. pneumoniae* παρουσιάζει μερικά μειονεκτήματα. Η παρουσία θετικής εξέτασης PCR σε αναπνευστικά υλικά δε σημαίνει απαραίτητα οξεία λοίμωξη. Ασυμπτωματικοί ενήλικες πχ, έχουν θετική εξέταση PCR για *C. pneumoniae* σε αναπνευστικά υλικά για χρονικό διάστημα αρκετών μηνών (42).

Θεραπεία

Η έλλειψη κυτταρικού τοιχώματος κάνει το *C. pneumoniae* να μην επηρεάζεται από τη χορήγηση β-λακταμικών αντιβιοτικών όπως οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες. Τα *C. pneumoniae* παρουσιάζουν ευαισθησία σε αντιβιοτικά που αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση καθώς και τον πολλαπλασιασμό του γενετικού υλικού τους. Οι κύριες κατηγορίες αντιβιοτικών με δράση έναντι των *C. pneumoniae* είναι οι μακρολίδες, οι τετρακυκλίνες και οι κινολόνες.

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Μικροβιολογία

Τα μυκοπλάσματα είναι οι μικρότεροι γνωστοί οργανισμοί μικροοργανισμοί, όσο αφορά στο μέγεθός τους και τις διαστάσεις του γονιδιώματός τους, που μπορούν να ζουν και να πολλαπλασιάζονται εξωκυττάρια. Το *Mycoplasma pneumoniae* ανήκει στο γένος *Mycoplasma* της οικογένειας *Mycoplasmataceae* η οποία με τη σειρά της ανήκει στην κλάση Mollicutes. Είναι κυρίως εξωκυττάριοι οργανισμοί, οι οποίοι στερούνται κυτταρικού τοιχώματος. Απαιτούν στενή επαφή με το κύτταρο ξενιστή για την επιβίωση τους και για το σκοπό αυτό προσφύονται στο αναπνευστικό επιθήλιο του ξενιστή μέσω ενός ειδικού οργανιδίου. Κατά τον πολλαπλασιασμό του *M. pneumoniae* με διχοτόμηση, διπλασιάζεται και το οργανίδιο πρόσφυσης, το οποίο και μεταναστεύει στον αντίθετο πόλο του κυττάρου.

Επιδημιολογία

Το *M. pneumoniae* αποτελεί κοινή αιτία λοιμώξεων του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Προκαλεί ποικίλης σοβαρότητας λοιμώξεις ειδικά σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Οι λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου. Σύμφωνα όμως με ορισμένους ερευνητές η επίπτωση της νόσου φαίνεται είναι υψηλότερη στα τέλη του φθινοπώρου και το χειμώνα, ενώ άλλοι ερευνητές αναφέρουν πως σε χώρες με εύκρατο κλίμα οι εξάρσεις της νόσου παρατηρούνται κατά το καλοκαίρι και το φθινόπωρο. Το *M. pneumoniae* είναι υπεύθυνο για ήπιες οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις όπως φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, και τραχειοβρογχίτιδα και ακόμη είναι υπεύθυνο για το 15 έως 20% όλων των περιπτώσεων πνευμονίας (43).

Παθοφυσιολογία

Η μετάδοση της νόσου γίνεται εύκολα μέσω των αεροφόρων οδών, με τα σταγονίδια της αναπνοής. Ο μικροοργανισμός προσκολλάται στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος του ευαίσθητου ξενιστή. Ακολουθεί η οψωνινοποίηση, η ενεργοποίηση των μακροφάγων και τέλος η φαγοκυττάρωσή του μικροοργανισμού. Στη συνέχεια, συρρέουν CD4 T-λεμφοκύτταρα, B-λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα με αύξηση της παραγωγής ιντερλευκινών, TNF-α και INF-γ. Ο χρόνος επώασης της λοίμωξης

από το *M. pneumoniae* κυμαίνεται από 2-3 εβδομάδες. Το βακτήριο μπορεί να παραμείνει ενδοκυττάρια σε λανθάνουσα κατάσταση για μεγάλο χρονικό διάστημα, διαφεύγοντας έτσι το ανοσοποιητικό σύστημα. Η λοίμωξη από *M. pneumoniae* δεν εγκαταλείπει ανοσία.

Κλινική Εικόνα

Η έναρξη της νόσου είναι συνήθως βαθμιαία, αλλά και ύπουλη και χαρακτηρίζεται από πυρετό, αδιαθεσία, κεφαλαλγία και βήχα. Ο βήχας είναι κλινικό χαρακτηριστικό της λοίμωξης από το *M. pneumoniae*, η συχνότητα και η δριμύτητα του αυξάνει κατά τη διάρκεια των επόμενων 1 έως 2 ημερών και στη συνέχεια μπορεί ή να εξασθενήσει ή να διαγνωσθεί λανθασμένα κοκκύτης. Οι περισσότεροι ασθενείς κατά την έναρξη της νόσου εμφανίζουν πυρετό (μέχρι 39°C) για μερικές ημέρες με ρίγος, αδιαθεσία, πόνο στο λαιμό, ρινική συμφόρηση, και ξηρό μη παραγωγικό βήχα (44). Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι βαθμιαία σε αντίθεση με την οξεία εμφάνιση των συμπτωμάτων της λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος από τους ιούς της γρίπης και τους αδενοϊούς. Σε αντιδιαστολή με την πνευμονία που προκαλείται από *S. pneumoniae*, το *M. pneumoniae* σπάνια προκαλεί αληθινά ισχυρά ρίγη. Σε σύγκριση με τη γρίπη, η οποία μπορεί επίσης να εκδηλωθεί σαν σύνδρομο άτυπης πνευμονίας, οι μυαλγίες και τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία και έμετος δεν είναι συνηθισμένα. Εντούτοις, τα συμπτώματα από τις λοιμώξεις με *M. Pneumoniae* δεν είναι ειδικά.

Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

Η φυσική εξέταση στα αρχικά στάδια της νόσου συχνά δεν αποκαλύπτει πολλά ευρήματα από το θώρακα, σε αντίθεση με την ακτινογραφία θώρακα οποία αποκαλύπτει συνήθως μια ετερόπλευρη βρογχοπνευμονία του κατώτερου λοβού αλλά μερικές φορές δείχνει αμφοτερόπλευρη διάχυτη διήθηση. Η πνευμονία από *M. pneumoniae* είναι γενικά αυτοπεριοριζόμενη με λύση των περισσότερων γενικών συμπτωμάτων σε 3 έως 10 ημέρες χωρίς αντιμικροβιακή θεραπεία. Οι ανωμαλίες στις ακτινογραφίες αποκαθίστανται γενικά πιο αργά και μπορούν να διατηρηθούν από 10 ημέρες έως 6 εβδομάδες. Οι πνευμονικές επιπλοκές που μπορεί να προκληθούν από το *M. pneumoniae*, περιλαμβάνουν την πλευρίτιδα, τον πνευμοθώρακα, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Πλευριτικό εξίδρωμα εμφανίζεται σε 5 έως 20% των ασθενών με λοίμωξη από *M. pneumoniae*.

Το *M. pneumoniae* μπορεί επίσης σαφώς να συσχετισθεί με ένα ευρύ φάσμα ήπιων έως σοβαρών εξωπνευμονικών επιπλοκών. Αναφορές για μυοκαρδιακή και περικαρδιακή επιπλοκή ποικίλουν από την κλινικά μη εμφανή αλλαγή στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα ως σημαντική μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα με σαφές περικαρδιακό εξίδρωμα. Υπολογίζεται ότι το 0,1% των ασθενών με λοίμωξη από το *M. pneumoniae* και το 7% εκείνων που χρειάζονται εισαγωγή σε νοσοκομείο παρουσιάζουν επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.) (45). Οι επιπλοκές του Κ.Ν.Σ. μπορεί να εμφανισθούν σε περίπου 3 ημέρες μετά την έναρξη της λοίμωξης από το *M. pneumoniae* (παρά-λοιμώδης τύπος) αλλά και περισσότερο από 2-3 εβδομάδες μετά την υποχώρηση της αναπνευστικής νόσου (μετα-λοιμώδης τύπος) με ένα ετερογενές φάσμα κλινικών εκδηλώσεων όπως μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα, εγκάρσια μυελίτιδα, επιληπτικός παροξυσμός, εμπλοκή και αιφνίδια προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος.

Διάγνωση

Ανοσο-ενζυμική δοκιμασία (ELISA)

Η ELISA ανιχνεύει ξεχωριστά τα IgM, IgG και IgA αντισώματα. Τα IgM αντισώματα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της νόσου, και φθάνουν στο υψηλότερο σημείο τους κατά τη διάρκεια της τρίτης εβδομάδας, και κατόπιν, μέσα σε λίγους μήνες, μειώνονται σε χαμηλό επίπεδο και κάτω από το όριο θετικότητας των εμπορικών kits. Ένα σημαντικό μειονέκτημα του προσδιορισμού των IgM αντισώματα για τη διάγνωση της νόσου είναι ότι αυτά τα αντισώματα δεν παράγονται πάντοτε στους ενήλικες, πιθανόν λόγω πολλαπλών προηγούμενων λοιμώξεων (46). Επιπλέον, η παρουσία των IgM στον ορό των ενηλίκων δεν δείχνει πάντα μια πρόσφατη λοίμωξη, επειδή σε μερικές περιπτώσεις τα IgM εμμένουν για ένα έτος μετά από τη λοίμωξη (47). Τα IgG αντισώματα έναντι του *M. pneumoniae* εμφανίζονται περίπου 2 εβδομάδες μετά από τα IgM. Τα IgG παραμένουν αυξημένα για τουλάχιστον ένα έτος μετά από τη λοίμωξη. Επειδή υψηλός τίτλος αντισωμάτων σε ένα απλό δείγμα ορού μπορεί να δείχνει είτε τρέχουσα λοίμωξη είτε εμμονή μετά από μια πρόσφατη ή προηγούμενη λοίμωξη γι' αυτό δεν βοηθάει από μόνη της στη διάγνωση της πρόσφατης λοίμωξης. Η δοκιμασία ELISA για IgG αντισώματα έχει μεγαλύτερη αξία για την επιβεβαίωση μιας πρόσφατης λοίμωξης όταν εξετάζονται ταυτόχρονα δύο ή και τρία δείγματα ορού αίματος και βρεθεί αύξηση του επιπέδου των αντισωμάτων μεταξύ των δειγμάτων (48).

Έμμεσος ανοσοφθορισμός (IFA)

Οι δοκιμασίες έμμεσου ανοσοφθορισμού (IFA) χρησιμοποιούν ως αντιγόνο το *M. pneumoniae* και αντιορό παρασκευαζόμενο σε ζώο έναντι της IgM, IgG ή IgA ανοσοσφαιρίνη του ανθρώπου. Ο αντιορός είναι συνδεδεμένος με φλουορεσκεΐνη και χρησιμοποιείται τεχνική "σάντουιτς" για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του *M. pneumoniae* (49). Η εκτέλεση της IgM-ειδικής δοκιμασίας ανοσοφθορισμού (IFA) είναι τεχνικά απλή, αλλά η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της είναι υποκειμενική, και η παρουσία των ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι του *M. pneumoniae* σε υψηλό τίτλο πρέπει να αξιολογείται με προσοχή, διότι μπορεί να προκληθεί το φαινόμενο του συναγωνισμού (50).

Μια μελέτη σύγκρινε τρεις δοκιμασίες με σκοπό να ανιχνεύσει αντιμυκοπλασματικά IgM αντισώματα: τη δοκιμασία συγκόλλησης σωματιδίων, τη μ-δεσμευτική ανοσοενζυμική δοκιμασία ELISA, και τον έμμεσο ανοσοφθορισμό (51). Και οι τρεις δοκιμασίες ήταν περίπου εξίσου ευαίσθητες σε σύγκριση με μια τυποποιημένη δοκιμασία συνδέσεως συμπληρώματος, αλλά η δοκιμασία συγκολλησεως σωματιδίων φαίνεται ότι δίνει περισσότερα ψευδώς-θετικά αποτελέσματα. Σε μία άλλη μελέτη (50), 179 δείγματα ορού αίματος εξετάστηκαν με την ELISA-IgM και τον IFA-IgM, η συσχέτιση μεταξύ των δύο μεθόδων ήταν 93% αλλά η ευαισθησία του IFA-IgM ήταν μόνο 40%. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να δηλώνουν χαμηλή ευαισθησία του IFA-IgM ή ψευδώς θετικά αποτελέσματα της ELISA-IgM.

Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης - PCR

Οι περιορισμοί των συμβατικών διαγνωστικών μεθόδων για το *M. pneumoniae* έχουν παρακινήσει πολυάριθμες μελέτες για τη χρήση της PCR με σκοπό να βρεθεί μια γρήγορη και ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευσή του. Η PCR για τη διάγνωση *M. pneumoniae* εφαρμόστηκε αρχικά το 1989 από τους Bernet και συν. Πολυάριθμες PCR έχουν αναπτυχθεί για να παρέχουν μια γρήγορη, ευαίσθητη μέθοδο για την ανίχνευση του *M. pneumoniae*. Οι στόχοι της PCR περιλαμβάνουν το γονίδιο προσκόλλησης P1 (52), το σπερόνιο της ATPάσης (53), το 16S rDNA (54), ή συνδυασμό αυτών. Η ειδικότητα της PCR εξαρτάται από την επιλογή των εκκινητών και την αυστηρότητα των συνθηκών της αντίδρασης. Έχει αποδειχθεί ότι, με βελτιστοποιημένους όρους, η ανίχνευση του *M. pneumoniae* με την PCR παρέχει ειδικότητα 100%. Η πολλαπλή (multiplex) PCR, που ενισχύει

περισσότερες από μία αλληλουχίες-στόχους στο ίδιο σωληνάριο αντίδρασης, είναι γενικά λιγότερο ευαίσθητη από την απλή PCR. Η ειδικότητα της πολλαπλής PCR μπορεί επίσης να μειωθεί εάν η θερμοκρασία πολλαπλασιασμού για τα διάφορα ζεύγη εκκινητών δεν είναι η ίδια (55). Η χρήση του υβριδισμού για την ανίχνευση των προϊόντων της PCR με ειδικούς ιχνηθέτες, με ανοσοφθορισμό ή με δεσμευτική ένζυμο-ανοσοδοκιμασία για ανίχνευση αντιγόνου εξασφαλίζει την ειδικότητα του προϊόντος της PCR και μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία, συγκρινόμενη με την τυποποιημένη απεικόνιση των προϊόντων της PCR με ηλεκτροφόρηση σε γέλη αγαρόζης (55).

Κατάλληλα για την δοκιμασία PCR είναι δείγματα από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Είναι ενδιαφέρον ότι δείγματα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (δείγματα ληφθέντα από το ρινοφάρυγγα με στυλέο) φαίνεται ότι είναι προτιμότερα λόγω της υψηλής ευαισθησίας και της ευκολίας λήψης. Ακόμη τα δείγματα από το ρινοφάρυγγα πλεονεκτούν από τις ρινοφαρυγγικές αναρροφήσεις, οι οποίες περιέχουν υψηλότερη αναλογία ανασταλτικών παραγόντων της PCR (56).

Θεραπεία

Όπως και τα *C. pneumoniae*, έτσι και τα *M. pneumoniae* δεν επηρεάζονται από τις β-λακτάμες καθώς παρουσιάζουν έλλειψη κυτταρικού τοιχώματος. Σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη, και ριφαμπικίνη είναι επίσης ανενεργείς. Οι αμινογλυκοσίδες είναι αποτελεσματικές in vitro αλλά δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά τους in vivo.

Ιστορικά, οι μακρολίδες θεωρούνται η θεραπεία εκλογής για τις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος οφειλόμενες στο *M. pneumoniae*, επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι τετρακυκλίνες. Επίσης, οι φλουοροκινολόνες (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη) έχουν δράση έναντι του *M. pneumoniae*. Η εκρίζωση του *M. pneumoniae* από άτομα με ανοσοκαταστολή μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη και χρειάζεται παρατεταμένη θεραπεία, ακόμα και όταν οι μικροοργανισμοί είναι ευαίσθητοι στα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά. Αυτή η δυσκολία τονίζει το γεγονός ότι τα μυκοπλάσματα αναστέλλονται αλλά δε σκοτώνονται από τους συνηθέστερα χρησιμοποιημένους βακτηριοστατικούς αντιμικροβιακούς παράγοντες σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται in vivo. Και έτσι αναπόσπαστο τμήμα της εκρίζωσής τους αποτελεί η καλή λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος.

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΓΚΥΤΙΑΚΟ ΙΟ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Μικροβιολογία

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) προκαλεί οξεία λοίμωξη των αναπνευστικών οδών σε ασθενείς όλων των ηλικιών. Είναι γνωστός παγκοσμίως, ως ο κυριότερος παθογόνος παράγοντας βρογχιολίτιδας και πνευμονίας σε βρέφη και μικρά παιδιά (57). Μέχρι την ηλικία των 2-3 ετών, σχεδόν το σύνολο των παιδιών προσβάλλεται από τον RSV, ενώ επανειλημμένες λοιμώξεις μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της ζωής συνήθως όμως με ηπιότερη κλινική εικόνα. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναγνωρίσει την εμπλοκή του RSV στην πρόκληση σοβαρής πνευμονικής νόσου σε ενήλικες, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους (58).

Το 1956 μια επιδημία «γρίππης» εξαπλώθηκε σε μια ομάδα χιμπατζήδων ενός ιατρικού ερευνητικού εργαστηρίου και η νόσος ονομάστηκε "chimpanzee coryza agent". Αργότερα όμως ανακαλύφθηκε ότι η πηγή της λοίμωξης ήταν το ανθρώπινο προσωπικό του εργαστηρίου. Το 1957, απομονώθηκε για πρώτη φορά ο ιός σε βρέφη με βρογχιολίτιδα και πνευμονία (59). Ονομάστηκε "respiratory syncytial virus" λόγω των παθοφυσιολογικών αλλαγών που επισυνέβαιναν στο αναπνευστικό επιθήλιο ως συνέπεια της λοίμωξης.

Ο RSV έχει παγκόσμια κατανομή. Πρόκειται για RNA ιό, του γένους των πνευμονοϊών, της οικογένειας των παραμυξοϊών. Παρουσιάζει δύο μεγάλες κατηγορίες, τα στελέχη Α και Β τα οποία κυκλοφορούν ταυτόχρονα στην κοινότητα και προκαλούν παράλληλα λοιμώξεις (60). Και τα δύο στελέχη περιέχουν την ίδια F πρωτεΐνη, ενώ οι G πρωτεΐνες του κάθε στελέχους διαφέρουν δομικά και προφανώς προκαλούν διαφορετική ανοσολογική απάντηση από τον ξενιστή. Δεν έχει ακόμη καθορισθεί η παθογενετική, κλινική και επιδημιολογική σημασία της διαφοροποίησης των στελεχών, υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι η αντιγονική διαφοροποίηση μπορεί να επιδρά στην επιδεκτικότητα στη λοίμωξη και κάποια στελέχη να εμφανίζονται πιο μολυσματικά από άλλα στελέχη (61). Εντούτοις, μέχρι σήμερα δεν έχει γίνει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ποικιλομορφίας στελεχών και βαρύτητας κλινικών εκδηλώσεων. Αν και όπως αναφέρθηκε, όλα τα παιδιά έχουν μολυνθεί από τον RSV, οι προηγούμενες RSV λοιμώξεις δεν φαίνεται να καταλείπουν προστατευτική ανοσία

έναντι της επαναλοίμωξης, ακόμα και όταν ανιχνεύονται στον ορό του ασθενούς αυξημένοι τίτλοι ειδικών αντισωμάτων (62). Πρόσφατες παρατηρήσεις επισημαίνουν ότι η κινητοποίηση της χυμικής ανοσίας του ξενιστή συμβάλλει περισσότερο στην ελαχιστοποίηση της βαρύτητας της RSV λοίμωξης παρά στην πρόληψη της νόσου.

Επιδημιολογία

Οι άνθρωποι αποτελούν τη μοναδική λοιμογόνο δεξαμενή του RSV. Ο χρόνος επώασης της RSV λοίμωξης είναι 3-8 μέρες. Η μετάδοση του ιού επισυμβαίνει με μεγάλα σταγονίδια αερογενώς, με άμεση επαφή ή με μολυσμένα αντικείμενα, συνήθως 1-2 μέρες πριν έως και 5-12 μέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (63). Στις παιδιατρικές κλινικές ο ιός μεταδίδεται πρωτίστως με τα χέρια του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού με αυξημένο τον κίνδυνο ιατρογενούς διασποράς της RSV λοίμωξης ιδιαίτερα σε άτομα υψηλού κινδύνου εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης. Ο RSV παρουσιάζει ετήσια επιδημικά κύματα με παγκόσμια κατανομή. Η χρονική έναρξη της επιδημίας και η βαρύτητά της μπορεί να εμφανίζει διακύμανση από χρόνο σε χρόνο. Στα εύκρατα κλίματα, τα επιδημικά κύματα εμφανίζονται συνήθως στα τέλη φθινοπώρου με αρχές άνοιξης, με έξαρση τον Ιανουάριο ή Φεβρουάριο, ενώ στα τροπικά κλίματα κατά την περίοδο των βροχών.

Ο RSV προκαλεί οξεία λοίμωξη των αναπνευστικών οδών σε ασθενείς όλων των ηλικιών, ενώ ιδιαίτερα ευάλωτοι στη δράση του ιού εμφανίζονται τα βρέφη, οι ηλικιωμένοι και οι ανοσοκατεσταλμένοι (64). Η πρωτολοίμωξη είναι κατά κανόνα συμπτωματική. Το 70% των βρεφών προσβάλλεται κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής. Οι επαναλοιμώξεις είναι συχνές σε όλες τις ηλικίες, συνήθως με ηπιότερη κλινική εικόνα. Η θνητότητα ανέρχεται στο 0,5-1% περίπου, αλλά σε παιδιά υψηλού κινδύνου το ποσοστό κυμαίνεται στις ανεπτυγμένες χώρες σε 0.5-4%, ενώ σε περιπτώσεις ανοσοκατεσταλμένων ασθενών μπορεί να φτάσει έως και το 70% (65). Στους ενήλικες ηλικίας κάτω των 60 ετών, ο RSV αποτελεί το αίτιο στο 2-4% των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού της κοινότητας (66). Όσον αφορά στους ηλικιωμένους, τουλάχιστον 10% των εισαγωγών στα νοσοκομεία τους χειμερινούς μήνες οφείλεται στον RSV, με τη θνητότητα να κυμαίνεται σε ποσοστό περίπου 10% (67).

Παθοφυσιολογία

Ο RSV φαίνεται να περιορίζεται μόνο στο αναπνευστικό επιθήλιο. Ο ιός εισέρχεται αρχικά και αναδιπλασιάζεται στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, ιδιαίτερα στο ρινοφάρυγγα, με περίοδο επώασης περίπου 3-5 μέρες. Στη συνέχεια, μολύνει τα επιθηλιακά κύτταρα των μικρών βρογχιολίων και αργότερα η λοίμωξη επεκτείνεται στα κυψελιδικά μακροφάγα. Τα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα και τα κυψελιδικά μακροφάγα που μολύνονται από τον RSV, απαντούν στη λοίμωξη εκκρίνοντας αυξημένα ποσά προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών (κυτοκίνες-χημοκίνες), οι οποίοι διαμεσολαβητές είναι υπεύθυνοι για την κινητοποίηση, τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων (κυρίως ουδετεροφίλων) και τη διήθησή τους στο σημείο της φλεγμονής. Επάγονται έτσι τα συμπτώματα και οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Μελέτες σε ανθρώπους και ζωικά μοντέλα, συσχετίζουν την ευρεία κλίμακα βαρύτητας της RSV λοίμωξης με αυτό το ξεχωριστό μοτίβο των εκκρινόμενων κυτοκινών – χημοκινών.

Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα της λοίμωξης ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, την προηγούμενη κατάσταση υγείας και το εάν πρόκειται για πρωτολοίμωξη ή επαναλοίμωξη. Η αρχική εντόπιση της λοίμωξης από RSV είναι το επιθήλιο του ρινοφάρυγγα και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η συμπτωματολογία περιορίζεται σε εκδηλώσεις ρινίτιδας, ήπιου βήχα και χαμηλού πυρετού. Στους ενήλικες, ο RSV μπορεί να προκαλέσει έξαρση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, πνευμονία, βρογχίτιδα ή και θάνατο λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας στους ηλικιωμένους. Στους ενήλικες η επέκταση της λοίμωξης στις κατώτερες αναπνευστικές εκδηλώνεται κλινικά με συρρίπτουσα αναπνοή σε ποσοστό έως 90%. Σύμφωνα με διεθνή δεδομένα, η πνευμονία από RSV είναι υπεύθυνη για περίπου 2700 θανάτους ενηλίκων και παιδιών κάθε χρόνο (68). Πιθανές επιπλοκές της RSV λοίμωξης αποτελούν ο αυτόματος πνευμοθώρακας, οι ενδονοσοκομιακές ή δευτεροπαθείς λοιμώξεις που οφείλονται σε βακτήρια και οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις (μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα).

Διάγνωση

Οι κυριότερες εργαστηριακές μέθοδοι που εφαρμόζονται για τη διάγνωση της οξείας, παλαιάς και χρόνιας λοίμωξης από RSV είναι (α) ορολογικές κ (β) PCR.

Ορολογικές μέθοδοι

Οι ορολογικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της λοίμωξης από RSV είναι οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι (Enzymed-Linked Immunosorbent Assays-ELISAs) και έμμεσος ανοσοφθορισμός. Στην πρωτοπαθή λοίμωξη, τα ειδικά IgM αντισώματα έναντι του RSV εμφανίζονται μετά από 5- 8 ημέρες και διατηρούνται για αρκετές εβδομάδες. Τα ειδικά IgG αντισώματα έναντι του RSV ανιχνεύονται 2-4 εβδομάδες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Επομένως, κατά τη διάρκεια της οξείας λοίμωξης η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του ιού είναι λιγότερο ευαίσθητη απ' ό τι η άμεση ανίχνευση του αντιγόνου σε ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις ή η απομόνωση του ιού σε ιστοκαλλιέργειες. Η παρουσία IgM αντισωμάτων ή η τουλάχιστον τετραπλή αύξηση του τίτλου των IgG αντισωμάτων μεταξύ δύο δειγμάτων που λαμβάνονται σε χρονικό διάστημα 15 ημερών υποδηλώνουν την παρουσία πρόσφατης λοίμωξης. Η παρουσία IgG αντισωμάτων γενικά υποδηλώνει παλαιά έκθεση. Όταν οι τίτλοι των IgG αντισωμάτων είναι χαμηλοί και δεν ανιχνεύεται η παρουσία IgM αντισωμάτων θα πρέπει ο προσδιορισμός να επαναλαμβάνεται σε νέο δείγμα που λαμβάνεται 2-3 εβδομάδες αργότερα.

Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης - PCR

Όπως συμβαίνει και με άλλους και ιούς και βακτήρια, η ανίχνευση του RSV είναι δυνατή πλέον και με μεθόδους PCR. Η ευαισθησία των μεθόδων αυτών είναι τουλάχιστον το ίδιο αξιόπιστη με την απομόνωση του ιού και των ορολογικών μεθόδων. Καθώς οι ενήλικες μπορεί να έχουν χαμηλό ιικό φορτίο στα δείγματα από το αναπνευστικό σύστημα, η Real Time PCR με υψηλή ευαισθησία προτιμάται ως μέθοδος.

Οι εκκινήτες και οι ιχνηθέτες της PCR στοχεύουν συνήθως τα γονίδια της πρωτεΐνης -N του νουκλεοκαψιδίου, τόσο του hRSV-A όσο και του hRSV-B. Κατάλληλα δείγματα για PCR είναι δείγματα τόσο από το ανώτερο όσο και το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Αρκετά από τα έτοιμα εμπορικά Kits είναι σχεδιασμένα για άμεση εξέταση δειγμάτων που έχουν ληφθεί από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα με τη χρήση στυλεού.

Θεραπεία

Η θεραπεία της λοίμωξης RSV είναι πρωταρχικά υποστηρικτική. Για τον καθορισμό της βαρύτητας της νόσου συνεκτιμώνται το ιστορικό η κλινική εξέταση και η οξυγόνωση. Εάν η νόσος επιπλακεί με δευτερεύουσα βακτηριακή λοίμωξη τότε και μόνο ενδείκνυται η χορήγηση αντιβίωσης. Η χορήγηση συστηματικών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ριμπαβιρίνης, ενδοφλέβιας υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (RSV-IGIV) ή εξανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του RSV (palivizumab) στα βρέφη που νοσούν, δεν συνιστάται (69, 70, 71).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως είναι φανερό από τα προαναφερόμενα στο ειδικό μέρος, υπάρχουν ακόμη αρκετά ερωτηματικά στη διεθνή βιβλιογραφία που αφορούν τις παροξύνσεις των ασθενών με βρογχεκτασίες. Η πρόγνωση των βρογχεκτασιών εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως το αρχικό αίτιο των βρογχεκτασιών, την έκταση της νόσου και τις διάφορες συννοσηρότητες. Παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την επιδείνωση της νόσου και την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας είναι ο χρόνιος αποικισμός από *P. mirabilis*, οι παροξύνσεις και η αυξημένη συστηματική φλεγμονή (72). Καθώς όμως δεν υπάρχει επαρκής αριθμός ερευνητικών εργασιών για να στοιχειοθετήσει την ακολουθούμενη πρακτική, αρκετές στρατηγικές που χρησιμοποιούνται στις βρογχεκτασίες έχουν υιοθετηθεί από συναφείς αλλά διαφορετικές νόσους, όπως τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και την Κυστική Ίνωση. Η σημασία, για παράδειγμα, της έγκαιρης αναγνώρισης και απομόνωσης των βακτηρίων που μπορεί να έχουν αποικίσει τους αεραγωγούς των ασθενών έχει δειχθεί επανειλημμένως το παρελθόν (19, 20). Οι μελέτες αυτές έδειξαν πως το 60- 90% των παθογόνων που απομονώνονται είναι είτε *H. influenzae* είτε *Pseudomonas spp.* Σε αντίθεση όμως με άλλες νόσου του αναπνευστικού, όπως για παράδειγμα τη ΧΑΠ, ο πιθανός ρόλος των ιών και άτυπων βακτηρίων σε ασθενείς με βρογχεκτασίες δεν έχει διερευνηθεί μέχρι τώρα. Επίσης και πάλι εν αντιθέσει με τη ΧΑΠ, δεν έχει μελετηθεί σε βάθος η σχέση των παραγόντων της αναπνευστικής λειτουργίας με τις παροξύνσεις της νόσου. Δεν έχει αξιολογηθεί επίσης η επίδραση των λοιμώξεων που προκαλούν τα παθογόνα αυτά στη μείωση της λειτουργικότητας των πνευμόνων. Τέλος παρατηρείται διάσταση απόψεων για την έναρξη, τη διάρκεια και το εύρος της αντιβιοτικής αγωγής που πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

ΣΚΟΠΟΣ

Για το σκοπό αυτό σχεδιάστηκε και διεκπεραιώθηκε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης με συνολική διάρκεια τα 2 έτη. Σκοποί της μελέτης ήταν:

- Η συσχέτιση των διάφορων παθογόνων, με τις παροξύνσεις των ασθενών
- Η διερεύνηση των παραγόντων φλεγμονής και η συσχέτιση τους με τη μεταβολή της λειτουργικότητας του πνεύμονα στη διάρκεια του χρόνου
- Κατά πόσο ο λειτουργικός έλεγχος αναπνοής μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης επερχόμενης παρόξυνσης

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη έχει εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" και από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών. Οι επισκέψεις έλαβαν μέρος στο πνευμονολογικό τμήμα του Γενικού Περιφερειακού νοσοκομείου " Ο Ευαγγελισμός".

Κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη

Κριτήρια συμμετοχής

Το ουσιαστικό κριτήριο συμμετοχής στη μελέτη είναι ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, από 18 ετών και άνω που πάσχουν από μη κυστικές βρογχεκτασίες.

Κριτήρια αποκλεισμού

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη είναι ασθενείς που πάσχουν από κακοήθη νοσήματα, από νοσήματα που έχουν πλήρη αντένδειξη για βρογχοσκόπηση ή που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά όπως αζαθειοπρίνη και μεθοτρεξάτη. Ασθενείς που λαμβάνουν πρεδνιζολόνη από του στόματος σε δόση μεγαλύτερη από 10mg ημερησίως ή έλαβαν αθροιστικά 700mg (73) (το οποίο ισοδυναμεί σε δόση μεγαλύτερη από 0,5mg/kg για 20 μέρες (74) ή άλλης ισοδύναμης ποσότητας άλλου κορτικοστεροειδούς, επίσης αποκλείονται από τη μελέτη. Άτομα τα οποία αδυνατούν να συμπληρώσουν προσωπικό ημερολόγιο δε θα μπορούν να ενταχθούν στη μελέτη. Όπως ήδη αναφέρθηκε οι ασθενείς με κυστική ίνωση αποκλείονται αυτόματα καθώς ανήκουν σε ξεχωριστή κατηγορία.

Ορισμοί

Παρόξυνση

Ως παρόξυνση ορίστηκε η επιδείνωση τουλάχιστον τριών εκ των συμπτωμάτων του αναπνευστικού συστήματος (βήχας, αύξηση στον όγκο ή την ρευστότητα των πτυέλων, πυώδη πτύελα με ή χωρίς την παρουσία βρογχόσπασμου, αυξημένη παραγωγή πτυέλων, δύσπνοια, αιμόπτυση και θωρακαλγία) για πάνω από 24 ώρες ή/και παρουσία συστηματικών ευρημάτων όπως πυρετός και αλλαγές στην ακτινογραφία θώρακος.

Σταθερή κατάσταση

Ως σταθερή κατάσταση ορίστηκε η απουσία κλινικών ευρημάτων παρόξυνσης και χωρίς την παρουσία ψηλών δεικτών φλεγμονής.

Ροόγραμμα επισκέψεων

Ασθενείς με γνωστές ή πρωτοδιαγνωσθείσες βρογχεκτασίες παραπέμπονταν στην ομάδα της μελέτης η οποία τους ενημέρωνε για το σκοπό της. Οι ασθενείς καλούνταν να υπογράψουν έντυπο συγκατάθεσης, στο οποίο εξηγείτο ο σκοπός της μελέτης καθώς και ότι θα προστατεύονται τα προσωπικά τους στοιχεία. Όσοι ασθενείς αρνούνταν να υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης δε εντάχθηκαν στη μελέτη. Στην εικόνα 8 παρατίθεται το έντυπο συγκατάθεσης.

Η μελέτη διαιρέθηκε σε 2 περιόδους διάρκειας 12 μηνών η καθεμία, την περίοδο εισαγωγής ασθενών στη μελέτη και την περίοδο παρακολούθησης. Η πρώτη επίσκεψη γινόταν με τον ασθενή να βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση και εφόσον ήταν σταθερός χωρίς παρόξυνση παρακολουθείτο κάθε 4 μήνες. Εάν στο ενδιάμεσο παρουσίαζε παρόξυνση, παρακολουθείτο κατά την παρόξυνση όποτε και αν αυτή συνέβαινε, παραλειπόταν όμως η επόμενη προγραμματισμένη παρακολούθηση. Αν η παρόξυνση παρουσιαζόταν προς το τέλος της ετήσιας παρακολούθησης, τότε γινόταν και μία πέμπτη επίσκεψη, 6 βδομάδες μετά την παρόξυνση. Τέλος, εάν ένας ασθενής δεν παρουσίαζε παρόξυνση τότε η τελευταία, τέταρτη παρακολούθηση παραλειπόταν. Η σύνοψη του ροογράμματος επισκέψεων παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

Επίσκεψη 0

Κατά την αρχική επίσκεψη, ο ασθενής εισερχόταν στη μελέτη εφόσον δεν παρουσίασε έξαρση της νόσου, σύμφωνα με τα κριτήρια Anthonisen (75), τις τελευταίες 6 βδομάδες. Καταγραφόταν το κληρονομικό και πλήρες ατομικό αναμνηστικό το οποίο περιλαμβάνει μεταξύ άλλων, το επαγγελματικό τους ιστορικό, την καπνιστική συνήθεια, συνυπάρχουσες παθήσεις όπως ΧΑΠ, παθήσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα, σακχαρώδη διαβήτη, άλλες χρόνιες παθήσεις και προηγούμενες νοσηλείες σε νοσοκομείο είτε λόγω των βρογχεκτασιών είτε λόγω άλλης πάθησης.

Πίνακας 7: Συνοπτική καταγραφή των διεργασιών που πραγματοποιούνταν κατά τις επισκέψεις των ασθενών και κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων

| Επίσκεψη | 0 | 1 | 2 | Τελική | Παρόξυνση |
|--|-----|-----|-----|--------|-----------|
| Εξέταση | | | | | |
| Ατομικό Αναμνηστικό | Ναι | | | | |
| Καπνιστική Συνήθεια | Ναι | | | | |
| Εμβόλια έναντι γρίπης - πνευμονιοκόκκου | Ναι | | | | |
| Επαγγελματικό ιστορικό | Ναι | | | | |
| Νοσηρότητα - Νοσηλείες | Ναι | | | | |
| Προϋπάρχουσες Παθήσεις | Ναι | | | | |
| HRCT Θώρακος | Ναι | | | | |
| Προσωπικό Ημερολόγιο | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι |
| Λειτουργικός Έλεγχος Αναπνοής | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι |
| Βρογχοσκόπηση | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι |
| Προσδιορισμός παραγόντων φλεγμονής | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι |
| Μέτρηση κριτηρίων Anthonisen | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι |
| Ag. <i>Streptococcus Pneumoniae</i> & <i>Legionella</i> | | | | | Ναι |
| Ab έναντι Infuenza, Parainflunza 1-3, Adenovirus, <i>Pertussis</i> | | | | | Ναι |

Η λήψη φαρμακευτικής αγωγής και η διάρκεια αυτής επίσης καταγράφετο καθώς και εάν ο ασθενής υποβαλλόταν σε εμβόλιο έναντι γρίπης ή/και πνευμονιοκόκκου. Γινόταν, τέλος, ταξινόμηση της βαρύτητας σε σχέση με τα ακτινολογικά ευρήματα από την υπολογιστική τομογραφία (76). Στην εικόνα 9 παρατίθεται η φόρμα λήψης ιστορικού.

Ακολούθως υποβαλλόταν σε πλήρη λειτουργικό έλεγχο αναπνοής, βρογχοσκόπηση και αιμοληψία. Ο λειτουργικός έλεγχος αναπνοής περιλάμβανε σπιρομέτρηση, προ και μετά βρογχοδιαστολής, μέτρηση διαχυτικής ικανότητας, στατικούς όγκους, πληθυσμογραφία και μέτρηση αντιστάσεων αεραγωγών.

Τα δείγματα, μετά τη λήψη, κωδικοποιούνταν με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε να μην εμφανίζονται τα προσωπικά στοιχεία των ασθενών και ακολούθως αποστέλλονταν στα αντίστοιχα εργαστήρια.

Κατά τη βρογχοσκόπηση γινόταν λήψη μικροβιολογικού υλικού με προστατευμένη βούρτσα (PSB) καθώς και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), για καλλιέργεια και ποσοτικό προσδιορισμό για κοινά μικρόβια. Γινόταν επίσης και καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια. Τέλος διερευνήθηκε η πιθανότητα λοίμωξης από RSV, *C. pneumoniae* και *M. pneumoniae* με μέθοδο μοριακής βιολογίας (ποσοτική PCR). Η μικροβιολογική διερεύνηση για κοινά μικρόβια περιλάμβανε διερεύνηση για *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonads* και μύκητες. Στο αίμα εκτός από τον αριθμό και τον τύπο των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) γινόταν επίσης προσδιορισμός παραγόντων φλεγμονής όπως CRP και ΤΚΕ. Τέλος χορηγείτο στον ασθενή προσωπικό ημερολόγιο και ροόμετρο. Στο ημερολόγιο ο ασθενής κατάγραφε την καθημερινή ποιότητα ζωής του καθώς και συμπτώματα σχετιζόμενα με τις βρογχεκτασίες (παραγωγικός βήχας, όγκος πτυέλων, θωρακικό άλγος, καταβολή δυνάμεων). Με το ροόμετρο καταγράφετο η μέγιστη εκπνεόμενη ροή (PEF). Μέτρηση της PEF γινόταν τόσο σε μέρες σταθερής κατάστασης, για καθορισμό των φυσιολογικών επιπέδων του ασθενή, αλλά και κατά τη περίοδο των εξάρσεων.

Οι ασθενείς λάμβαναν αγωγή σχετιζόμενη με το αναπνευστικό σύστημα (βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενη κορτιζόνη κτλ) μόνο εάν έπασχαν από άσθμα ή ΧΑΠ.

Επισκέψεις 1 & 2

Οι επισκέψεις 1 κ 2 πραγματοποιούνταν 4 κ 8 μήνες αντίστοιχα μετά την επίσκεψη 0. Ο ασθενής υποβαλλόταν και πάλι σε πλήρη λειτουργικό έλεγχο αναπνοής, βρογχοσκόπηση και αιμοληψία. Ο λειτουργικός έλεγχος αναπνοής περιλάμβανε σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολής, μέτρηση διαχυτικής ικανότητας, στατικούς όγκους, πληθυσμογραφία και μέτρηση αντιστάσεων αεραγωγών. Κατά τη βρογχοσκόπηση λαμβανόταν βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και προστατευμένη βούρτσα για ποσοτικό προσδιορισμού μικροβιακού φορτίου (εάν υπάρχει αποικισμός από μικρόβια), έλεγχος για μυκοβακτηρίδια και τέλος για ποσοτική PCR έναντι RSV, *C. pneumoniae* και *M. pneumoniae*. Στο αίμα εκτός από τον αριθμό των WBC γινόταν προσδιορισμός CRP και ΤΚΕ. Τέλος μετά καταγραφή της PEF και των καταγραφών του προσωπικού ημερολογίου το ημερολόγιο δινόταν και πάλι στον ασθενή.

Τελική Επίσκεψη

Η τελική επίσκεψη λάμβανε χώρα 12 μήνες μετά την επίσκεψη 0. Ο ασθενής υποβαλλόταν σε πλήρη λειτουργικό έλεγχο αναπνοής, βρογχοσκόπηση και αιμοληψία. Ο λειτουργικός έλεγχος αναπνοής περιλάμβανε σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολής, μέτρηση διαχυτικής ικανότητας, στατικούς όγκους, πληθυσμογραφία και μέτρηση αντιστάσεων αεραγωγών. Κατά τη βρογχοσκόπηση γινόταν λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και προστατευμένη βούρτσα για ποσοτικό προσδιορισμού μικροβιακού φορτίου (εάν υπάρχει αποικισμός από μικρόβια), έλεγχος για μυκοβακτηρίδια και για ποσοτική PCR έναντι RSV, *C. pneumoniae* και *M. pneumoniae*. Στο αίμα εκτός από τον αριθμό των WBC γινόταν προσδιορισμός παραγόντων φλεγμονής όπως CRP και ΤΚΕ. Τέλος γινόταν τελική καταγραφή της PEF και των καταγραφών του προσωπικού ημερολογίου.

Παροξύνσεις

Κατά την έξαρση της νόσου αρχικώς καταγράφονταν τα κριτήρια Anthonisen. Ακολούθως γινόταν καταγραφή των μετρήσεων του ροομέτρου και ο ασθενής υποβαλλόταν σε πλήρη λειτουργικό έλεγχο αναπνοής για σύγκριση με τις προηγούμενες μετρήσεις. Στη συνέχεια διενεργείτο βρογχοσκόπηση για λήψη δειγμάτων βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και προστατευμένης βούρτσας για ποσοτικό προσδιορισμό μικροβιακού φορτίου καθώς και έλεγχος για μυκοβακτηρίδια και για ποσοτική PCR έναντι RSV, *C. pneumoniae* και *M. pneumoniae*. Στο αίμα εκτός από τον αριθμό των WBC γινόταν προσδιορισμός

παραγόντων φλεγμονής όπως CRP και ΤΚΕ. Επιπλέον, γινόταν έλεγχος για αντιγόνα *S. pneumoniae* και *Legionella* στα ούρα, λαμβάνονταν αιμοκαλλιέργειες για διερεύνησης μικροβιαϊμίας και αιμοληψία για διερεύνηση στον ορό αντισωμάτων (IgG, IgM) έναντι Infuenza, Parainflunza 1-3, Adenovirus και *Pertussis*.

Συλλογή και επεξεργασία του Βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος

Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε βρογχοσκόπηση με το ινοπτικό βρογχοσκόπιο Olympus BF 30 (Olympus, New Hyde Park, NY, USA), υπό τοπική αναισθησία με νεφελοποίηση 4ml λιδοκαΐνης 10% για 15 λεπτά. Η διέλευση του βρογχοσκοπίου γινόταν είτε μέσω της ρινικής είτε της στοματικής κοιλότητας. Γινόταν επισκόπηση των ανώτερων αεραγωγών και των φωνητικών χορδών. Το δείγμα βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) λαμβανόταν από τον πιο επηρεασμένο λοβό, όπως αυτό φαινόταν με βάση την HRCT, χρησιμοποιώντας 150ml αποστειρωμένου φυσιολογικού ορού. Το BAL διαχωριζόταν σε δύο δείγματα, το ένα για καλλιέργειες και το άλλο για PCR.

Καλλιέργεια για κοινά μικρόβια και μυκοβακτηρίδια Το δείγμα του BAL που προοριζόταν για καλλιέργεια, υποβαλλόταν αρχικά σε ομογενοποίηση με Ν-ακετυλο-κυστεΐνη. Ακολούθως γίνονταν χρώσεις Gram και Ziehl-Neelsen. Η καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια γινόταν σε υλικό Lowenstein-Jensen (Becton Dickinson and Company, Sparks, MD 21152 USA). Οι ποσοτικές καλλιέργειες για κοινά μικρόβια γινόταν σε Blood agar, Chocolate agar με δίσκο Bacitracin, McConkey agar, Chapman agar and Sabouraud agar (Oxoid LTD, Basingstoke, Hampshire, England). Με αυτόν τον τρόπο γινόταν διερεύνηση για *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonads* και μύκητες.

Πραγματοποιούνταν τρεις διαδοχικές αραιώσεις (1/10, 1/1000 και 1/100 000). Η επώαση γινόταν στους 37°C είτε κάτω από ατμοσφαιρικό αέρα είτε υπό 5-10% CO₂. Οι καλλιέργειες για κοινά μικρόβια αξιολογούνταν μετά από 24 και 48h (77). Σε θετικές καλλιέργειες γινόταν ταυτοποίηση και προσδιορισμός της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (Minimum Inhibitory Concentrations -MICs) με τη χρήση αυτόματου αναλυτή (VITEK 2, bioMerieux, Marcy L' Etoile, France), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Τα αποτελέσματα δίνονταν σε ποσοτική μορφή ως αποικίες (Colony Forming Units - cfu) ανά ml. Το αποτέλεσμα ήταν κλινικά σημαντικό εφόσον το μικροβιακό φορτίο ήταν >10³ cfu/ml (78). Η ερμηνεία του αντιβιογράμματος γινόταν βάση των οδηγιών του Clinical and Laboratory

Standards Institute (CLSI) (79). Τα βακτήρια διαχωρίζονται ως πιθανά ή μη πιθανά παθογόνα (Potential Pathogenic Microorganisms - PPMs) σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (20). Οι καλλιέργειες για βακτήρια, μύκητες και μυκοβακτηρίδια θεωρούνταν ως αρνητικές μετά από επώαση 1, 4 και 8 εβδομάδων αντίστοιχα.

Ορολογικός έλεγχος για άτυπα βακτήρια και ιούς

Ο έλεγχος αντισωμάτων IgG και IgM έναντι *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* και RSV γινόταν με Immunofluorescence Assay (Focus, USA), microimmunofluorescence assay (MRL Diagnostics, USA) και ELISA (Serion, Germany), αντίστοιχα, σύμφωνα πάντα με τις οδηγίες των κατασκευαστών. Μία οξεία ή πιθανολογούμενη ως οξεία λοίμωξη από τα ανωτέρω παθογόνα ορίστηκε η θετική PCR από το BAL με ή χωρίς IgM αντισώματα πάνω από το προκαθορισμένα όρια ή η αύξηση κατά τέσσερις φορές του τίτλου των IgG αντισωμάτων σε συνδυασμό με κλινική εικόνα συμβατή με λοίμωξη (81, 82, 83). Με τον έμμεσο ανοσοφθορισμό (IFA) ανιχνεύονται ειδικά IgM και IgG αντισώματα έναντι *M.pneumoniae* ανάλογα με τον ειδικό IgM ή IgG ορό που χρησιμοποιήθηκε. Καθώς πρόκειται για τεχνική φθορισμού απαιτείται μικροσκόπιο φθορισμού. Κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η υποκειμενική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η μέθοδος του έμμεσου μικροανοσοφθορισμού (MIF) είναι, όπως και ο IFA, μία τεχνική “σάντουιτς” για την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων. Είναι η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για ανίχνευση ειδικών IgM και IgG αντισωμάτων έναντι των *C.pneumoniae*. Για την κατασκευή του αντιορού χρησιμοποιούνται στοιχειώδη σωματίδια (elementary bodies) κεκαθαρμένα από λιποσακχαρίτες. Κύριο μειονέκτημα του MIF είναι, όπως και στον IFA, η υποκειμενική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αλλά και η δυσκολία εκτέλεσης της τεχνικής. Τα αντισώματα έναντι RSV ανιχνεύονται με την Ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA (enzyme linked immunosorbent assay). Χρησιμοποιείται ανθρώπινος αντιορός με αντισώματα έναντι των RSV ειδικών IgG και IgM. Τα αντισώματα είναι συζευγμένα με ειδικό ένζυμο και όταν ενωθούν με το κατάλληλο ενζυματικό υπόστρωμα παράγεται ένα ορατό σήμα το οποίο υποδεικνύει την ποσότητα του αντιγόνου στο δείγμα.

Μοριακός έλεγχος για άτυπα βακτήρια και ιούς

Η συμβατική PCR για *M. pneumoniae* και *C. pneumoniae* διενεργήθηκε βάσει προηγούμενων δημοσιεύσεων (84, 54), σε αντιδράσεις των 50 μl χρησιμοποιώντας το σύστημα Promega GoTaq Hot Start Green Master Mix and a MyCycler Thermal Cycler (BioRad Laboratories Hellas, 11528, Athens, Greece). Real-Time PCR για *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* διενεργήθηκε με τη χρήση των Real Time PCR Kits και του RSV με τη χρήση Real Time RT-PCR Kits (Obelis SA, 1040, Brussels, Belgium), σύμφωνα πάντα με τις οδηγίες του κατασκευαστή σε σύστημα BioRad iCycler Real Time PCR (BioRad Hellas). Μετά τη διαδικασία εκχύλισης DNA για τα *M. Pneumoniae* και *C. Pneumoniae* και RNA για RSV ετοιμάστηκε το μείγμα σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή το οποίο τοποθετήθηκε στο θερμοκυκλωτή. Η αναλυτική σύσταση (ποσοτική και ποιοτική) του μείγματος για ανίχνευση DNA των *M. Pneumoniae* / *C. Pneumoniae* και RNA από RSV απεικονίζεται στις εικόνες 10 και 11 αντίστοιχα. Στη συνέχεια για ανίχνευση DNA από *M. Pneumoniae* και *C. Pneumoniae* διενεργήθηκε ένας κύκλος αντίδρασης διάρκειας 2 λεπτών στους 37°C, ακολούθως ένας κύκλος αντίδρασης διάρκειας 2 λεπτών στους 94°C και τέλος 40 κύκλοι διάρκειας 5" και 30" στους 93 °C και 60 °C αντίστοιχα. Για ανίχνευση RSV RNA διενεργήθηκε ένας κύκλος αντίδρασης διάρκειας 10 λεπτών στους 45°C, ακολούθησε ένας κύκλος αντίδρασης διάρκειας 15 λεπτών στους 95°C και 40 κύκλοι διάρκειας 5" και 30" στους 95 °C και 60 °C αντίστοιχα. Η μέτρηση του φθορισμού γινόταν στους 60 °C. Το θετικό σήμα για απομόνωση είτε DNA από *M. Pneumoniae* / *C. Pneumoniae* είτε RNA από RSV ανιχνεύεται στο κανάλι FAM ενώ του δείγματος ελέγχου στο κανάλι VIC/JOE. Έτσι σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος ανιχνεύεται φθορισμός στο κανάλι FAM ενώ στο κανάλι VIC/JOE του δείγματος ελέγχου μπορεί να μην παρουσιαστεί φθορισμός λόγω ανταγωνισμού είτε από το DNA των *M. Pneumoniae* / *C. Pneumoniae* είτε από το cDNA (complementary DNA) του RSV. Σε περίπτωση αρνητικού δείγματος δεν ανιχνεύεται φθορισμός στο κανάλι FAM ενώ ανιχνεύεται στο κανάλι VIC/JOE. Σε περίπτωση που δεν ανιχνεύεται δείγμα σε κανένα από τα 2 κανάλια τότε υπάρχει αναστολέας της PCR στο δείγμα και άρα η εξέταση είναι μη διαγνωστική.

Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση είναι ο τρόπος για να μπορέσουμε να εξάγουμε συμπεράσματα και να εξορύξουμε γνώση επί των αποτελεσμάτων της μελέτης. Έγιναν έτσι συγκρίσεις παραμέτρων μεταξύ διαφόρων υπο-ομάδων της μελέτης με σκοπό την εξεύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορών. Έγιναν έτσι αναλύσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών, μεταξύ ατόμων βρισκόμενα σε σταθερή κατάσταση και ατόμων βρισκόμενα σε παρόξυνση, μεταξύ των ιδίων ατόμων κατά τη σταθερή τους κατάσταση και κατά τις παροξύνσεις τους και τέλος κατά τη σταθερή κατάσταση ατόμων που παρουσίασαν μετέπειτα παρόξυνση και ατόμων που δεν παρουσίασαν καμία παρόξυνση. Σε ποσοτικές παραμέτρους χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες και κριτήρια αλλά και το πιο διαδεδομένο το t-test, ανάλογα με το μέγεθος του δείγματος. Στην προσπάθεια εξεύρεσης παραμέτρων που να σχετίζονται με τις παροξύνσεις χρησιμοποιήθηκαν μονοπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression), διασταυρούμενοι πίνακες (cross-tabulations) και γενικευμένα γραμμικά και μεικτά μοντέλα. Τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για μη επαναλαμβανόμενες ποσοτικές μεταβλητές. Για επαναλαμβανόμενες ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν γενικευμένα γραμμικά και μεικτά μοντέλα (Generalized Linear Latent and Mixed Models - GLLAMMs) με το στατιστικό πρόγραμμα Stata (StataCorp, Texas).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την έναρξη της μελέτης αξιολογήθηκαν 59 άτομα με βρογχεκτασίες (Εικόνα 9). Από τα άτομα αυτά, 7 θεωρήθηκαν τελικώς ακατάλληλα για τη μελέτη επειδή ήταν υψηλού κινδύνου για να υποβληθούν σε βρογχοσκόπηση (πάσχοντες κυρίως από καρδιαγγειακά νοσήματα σε προχωρημένο στάδιο). Άλλα 6 άτομα δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη επειδή δεν ήταν σε θέση να χρησιμοποιήσουν ροόμετρο ή/και να συμπληρώνουν προσωπικό ημερολόγιο. Τη φόρμα συγκατάθεσης αρνήθηκαν να υπογράψουν 5 ασθενείς ενώ 4 ασθενείς απέσυραν εκ των υστέρων την συγκατάθεσή τους. Τέλος οι μετρήσεις άλλων 4 ατόμων δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη γιατί παρουσίαζαν ελλείπουσες τιμές. Τελικώς, έχουν ενταχθεί στη μελέτη 33 άτομα πάσχοντα από βρογχεκτασίες, 19 γυναίκες και 14 άντρες και έχουν πραγματοποιηθεί συνολικά 116 επισκέψεις. Από τις 116 επισκέψεις οι 97 αφορούσαν τακτικές προγραμματισμένες επισκέψεις ενώ οι υπόλοιπες 19 σε παροξύνσεις της νόσου. Δεκαπέντε ασθενείς παρουσίασαν από μία παρόξυνση ενώ 4 ασθενείς από 2.

Η μέση ηλικία του συνόλου των ασθενών είναι 57,8 έτη (20 – 81), των γυναικών 58,01 (27 – 81) έτη και των αντρών 57,4 (20-77) έτη. Η μέση διάρκεια χρόνου όπου τα άτομα αυτά έχουν γνώση της πάθησης τους είναι 8,6 έτη. Στις περισσότερες περιπτώσεις η κατανομή των βρογχεκτασιών αφορά τον ένα κυρίως πνεύμονα και εκτείνεται σε περισσότερους από έναν λοβούς. Εντοπισμένες βρογχεκτασίες σε ένα λοβό του ενός πνεύμονα έχουν 6 άτομα. Σε 6 ασθενείς (18%) η πρώτη διάγνωση ετέθη ως τυχαίο εύρημα στα πλαίσια γενικότερου ελέγχου χωρίς να αναφέρονται σαφή ενοχλήματα. Ο έλεγχος για επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του αναπνευστικού οδήγησε στη διάγνωση 12 άτομα (36%), ενώ η αιμόπτυση ήταν ο λόγος που οδήγησε στη διάγνωση των βρογχεκτασιών 7 από τα άτομα της μελέτης (21.2%). Από τους ασθενείς της μελέτης, ένα μόνο άτομο πάσχει συγχρόνως από στεφανιαία νόσο και από σακχαρώδη διαβήτη ενώ 2 άτομα αναφέρουν από το ιστορικό τους χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Έξι από τους ασθενείς της μελέτης είναι ενεργοί καπνιστές, 2 είναι παθητικοί καπνιστές, ενώ ένα άτομο παρουσιάζει επαγγελματική έκθεση καθώς εργάζεται σε ψησταριά. Σε 4 από τους ασθενείς της μελέτης το αίτιο των βρογχεκτασιών είναι η κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια και σε έναν η φυλοσύνδετη ανοσοανεπάρκεια Brutons. Πέντε επιπλέον ασθενείς λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή στα πλαίσια συστηματικού αυτοάνοσου νοσήματος (ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συστηματικού ερυθρεμάτους λύκου). Οι ασθενείς με σύνδρομο/ο ανοσοανεπάρκειας λαμβάνουν πλήρη αγωγή υποκατάστασης με υποδόριο ανοσοσφαιρίνη-γ και παρακολουθούνται συστηματικά σε εξειδικευμένο ιατρείο. Φυματίωση στο παρελθόν είχε διαγνωσθεί σε 5 άτομα, τα οποία και έχουν λάβει πλήρη αντιφυματική αγωγή, ενώ άλλα 2 άτομα έχουν λάβει χημειοπροφύλαξη λόγω θετικής δερμοαντίδρασης Mantoux. Το 66% των ασθενών (22/33) κάνουν τακτικά το εμβόλιο έναντι της κοινής γρίπης ενώ 5 άτομα έχουν κάνει και το συζευγμένο εμβόλιο έναντι του πνευμονιοκόκκου. Τέλος 14 ασθενείς (42%) αναφέρουν αυξημένο αριθμό λοιμώξεων κατά την παιδική τους ηλικία. Επιγραμματικά τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ατόμων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Από το λειτουργικό έλεγχο αναπνοής έχουν καταγραφεί μετρήσεις από την καμπύλη ροής όγκου [βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα κατά το πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1), βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC), ο λόγος FEV1/FVC (Tiffeneau-Pinelli index), μεσοεκπνευστική ροή (MEF 25-75)], τη διαχυτική ικανότητα [διαχυτική ικανότητα για το μονοξειδίο του άνθρακα (DLCO) & ειδικό συντελεστή διαχυτικής ικανότητας (kCO)], την πληθυσμογραφία [ολική χωρητικότητα πνευμόνων (TLC), νεκρός χώρος πνευμόνων (RV)] και από τις καθημερινές μετρήσεις της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEF), τόσο σε περιόδους ηρεμίας αλλά και σε

παροξύνσεις. Οι καπνιστές, τα άτομα αποικισμένα με ψευδομονάδα αλλά και αυτοί με πολυμικροβιακές λοιμώξεις είχαν κατά μέσο όρο πιο επιδεινωμένη αναπνευστική λειτουργία συγκριτικά με τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης. Συνοπτικά τα αποτελέσματα του λειτουργικού ελέγχου αναπνοής παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 8: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των 33 ατόμων τα οποία εντάχθηκαν στη προοπτική μελέτη βρογχεκτασιών

| Χαρακτηριστικά | Σύνολο | Άντρες | Γυναίκες |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Ασθενείς(%) | 33(100) | 14(42.4) | 19(57.6) |
| Μέση ηλικία, (Εύρος) | 57.8(20-81) | 57.4(20-77) | 58.0(27-81) |
| Μέση διάρκεια από τη διάγνωση (Εύρος) | 9.6(1-35) | 10.5(1-35) | 8.9(1-35) |
| Καπνιστική συνήθεια | | | |
| -Ενεργοί Καπνιστές(%) | 11(33) | 8(57) | 3(16) |
| -Μη Καπνιστές(%) | 20(60) | 5(36) | 15(79) |
| -Πρώην Καπνιστές(%) | 2(6) | 1(7) | 1(5) |
| Αιτιολογία Διάγνωσης | | | |
| -Λοιμώξεις(%) | 19(58) | 7(50) | 12(47) |
| -Δύσπνοια Κοπώσεως(%) | 8(24) | 4(29) | 4(21) |
| -Αιμόπτυση(%) | 6(18) | 3(21) | 3(16) |
| Συν-νοσηρότητες(%) | 16(48) | 6(43) | 10(53) |
| -Ανοσοανεπάρκεια(%)* | 5(15) | 1(7) | 4(21) |
| -Ανοσοκαταστολή(%)** | 6(18) | 1(14) | 5(26) |
| -ΧΑΠ(%)*** | 5(15) | 4(29) | 1(5) |

* Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID), Bruton's αγαμμασφαιριναιμία

** Κορτικοστεροειδή ή/και άλλα Ανοσοκατασταλτικά για Ρευματοειδή αρθρίτιδα ή Συστηματικό Λύκο

*** ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Κατά τη μελέτη μετρήθηκαν επίσης παράγοντες φλεγμονής στο αίμα και συγκεκριμένα η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC). Οι μετρήσεις έγιναν τόσο περιόδους σταθερής κατάστασης όσο και σε περιόδους παροξύνσεων.

Συνοπτικά τα αποτελέσματα των μέσων τιμών των παραμέτρων φλεγμονής στο αίμα και η σύγκριση των μέσων τιμών παρουσιάζονται στους Πίνακες 10 και 11 αντίστοιχα.

Πίνακας 9: Συνοπτικός πίνακας των μέσων τιμών των παραμέτρων του λειτουργικού ελέγχου αναπνοής που διενεργήθηκαν κατά την προοπτική μελέτη των βρογχεκτασιών

| Παράμετρος | FEV1(%) | FVC(%) | FEV1/FVC | DLCO (κCO) |
|--------------------------|-----------|-----------|----------|-------------|
| Σταθερή Κατάσταση | | | | |
| Σύνολο | 2.1(73.6) | 2.8(83.4) | 71.7 | 78.7(95.0) |
| Άντρες | 2.6(73.6) | 3.4(80.5) | 70.2 | 78.6(100.3) |
| Γυναίκες | 1.7(73.7) | 2.2(86.1) | 73.0 | 78.8(87.1) |
| Παροξύνσεις | | | | |
| Σύνολο | 1.7(71.3) | 2.4(80.1) | 69.7 | 58.0(71.7) |
| Άντρες | 2.2(79.0) | 2.9(81.3) | 74.3 | 69.0(97.0) |
| Γυναίκες | 1.5(69.0) | 2.1(79.8) | 68.3 | 54.3(63.3) |

FVC: Βίαιη ζωτική χωριτηκότητα (L), FEV1: Βίαιος εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (L), DLCO: Διαχυτική ικανότητα μονοξειδίου του άνθρακα (mmol/kPa/min), κCO: Ειδικός Συντελεστής DLCO (mmol/kPa/min/L)

Απομόνωση μικροβιακών οργανισμών από τις καλλιέργειες βρογχικών εκκρίσεων υπήρξε σε 28 επισκέψεις (24%) εκ των οποίων οι 17 σε περιόδους μη παρόξυνσης (61%) και οι 11 (39%) σε περιόδους παρόξυνσης (Πίνακας 12). Τέλος, σε 9 από τις ανωτέρω επισκέψεις (32%) είχαμε την απομόνωση περισσότερων από ενός μικροβίων (5 σε παρόξυνση και 4 σε σταθερή περίοδο). Σε περιόδους μη παρόξυνσης απομονώθηκε μικροοργανισμός σε 17 από τις 97 επισκέψεις (18%). Από τις καλλιέργειες αυτές απομονώθηκαν 9 διαφορετικοί μικροοργανισμοί. *S. aureus* έχει απομονωθεί 5 φορές, *Proteus mirabilis* 1, *H. influenzae* 3, *Enterobacter aerogenes* 1, *P. aeruginosa* 8, *Klebsiella pneumoniae* 1, *S. pneumoniae* 1, *Serratia rubidaea* 1 και *Eneterobacter cloacae* 1. Επίσης σε μία ασθενή πάσχουσα από κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια απομονώθηκε *Candida albicans*. Από το βρογχικό

έκπλυμα το οποίο ελήφθη κατά τις βρογχοσκοπήσεις που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με παρόξυνση, απομονώθηκαν και καλλιεργήθηκαν μικροοργανισμοί σε ποσοστό 57% (11/19). *S. aureus* έχει απομονωθεί 3 φορές, *H. influenzae* 4, *P. mirabillis* 5, *K. pneumoniae* 1, *P. mirabillis* 1 και *S. pneumoniae* 2 φορές.

Πίνακας 10: Συνοπτικός πίνακας των μέσων τιμών των παραμέτρων φλεγμονής που μετρήθηκαν κατά την προοπτική μελέτη των βρογχεκτασιών

| Παράμετρος | CRP (εύρος) | WBC (εύρος) |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| Σταθερή κατάσταση | | |
| Σύνολο | 6.2 (0.0 - 24.0) | 7136.1 (3990 - 12920) |
| Άντρες | 5.0 (0.0 - 18.0) | 7207.5 (3990 - 12450) |
| Γυναίκες | 7.3 (0.0 - 24.0) | 7082.5 (4550 - 12920) |
| Παροξύνσεις | | |
| Σύνολο | 62.5 (10.0 - 141.0) | 8301.9 (4870 - 12580) |
| Άντρες | 44.6 (14.0 - 70.0) | 7522.5 (4870 - 10900) |
| Γυναίκες | 67.3 (10.0 - 141.0) | 8585.4 (6310 - 12580) |

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή (εύρος), CRP: C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L), WBC: Λευκά Αιμοσφαίρια ανά μ L

Πίνακας 11: Συνοπτικός πίνακας σύγκρισης των τιμών των παραμέτρων φλεγμονής που μετρήθηκαν κατά την προοπτική μελέτη των βρογχεκτασιών κατά τη σταθερή κατάσταση και κατά τις παροξύνσεις

| Παράμετρος | Διαφορά μέσης τιμής | p-value | 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης |
|------------|---------------------|---------|---------------------------|
| CRP | 56.3 | 0.000 | 42.32 - 70.08 |
| WBC | 1165.86 | 0.098 | -227.01 - 2558.74 |

CRP: C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L), WBC: Λευκά Αιμοσφαίρια ανά μ L

Κατά τις επισκέψεις οι ασθενείς υποβάλλονταν επίσης σε λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής και καταγράφονταν οι μετρήσεις της PEF από τα προσωπικά τους ημερολόγια. Τέλος, γινόταν αιμοληψία για έλεγχο των παραγόντων φλεγμονής (WBC, CRP, TKE) καθώς και για τον προσδιορισμό των IgM & IgG αντισωμάτων έναντι των *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, Influenza A, Influenza B & Adenovirus. Τέλος, ολοκληρώθηκε και ο μοριακός έλεγχος (ποσοτική PCR) έναντι RSV, *C. pneumoniae* και *M. pneumoniae*. Συνολικά έχει απομονωθεί RSV 4 φορές (Πίνακας 13) ενώ όλα τα δείγματα έναντι *C. pneumoniae* και *M. pneumoniae* ήταν αρνητικά. Οι ασθενείς από τους οποίους απομονώθηκε RSV βρίσκονταν σε σταθερή κατάσταση και όχι σε παρόξυνση. Κατά την ανάλυση των πρώτων 30 δειγμάτων έγινε συσχετισμός των αποτελεσμάτων με αυτά των αντισωμάτων IgM & IgG, όπου παρατηρήθηκε απόλυτη συμφωνία. Κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίαζε υψηλό τίτλο IgM αντισωμάτων έναντι είτε *C. pneumoniae* είτε *M. pneumoniae*, επιβεβαιώνοντας έτσι τα αποτελέσματα της PCR.

Πίνακας 12: Βακτήρια τα οποία απομονώθηκαν από τις βρογχοσκοπήσεις κατά την προοπτική μελέτη των βρογχεκτασιών

| Βακτήριο | Σταθερή κατάσταση (διαφορετικοί ασθενείς)* | Παρόξυνση (διαφορετικοί ασθενείς)* | Σύνολο (διαφορετικοί ασθενείς)* |
|---------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 8(6) | 5(5) | 13(11) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 5(4) | 3(3) | 8(7) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 3(3) | 4(4) | 7(7) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1(1) | 2(2) | 3(3) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 1 | 2 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 1 | 2 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1 | - | 1 |
| <i>Serratia rubidaea</i> | 1 | - | 1 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | - | 1 |
| <i>Candida albicans</i> ** | 1 | - | 1 |

*Αριθμός διαφορετικών ατόμων από τους οποίους απομονώθηκε βακτήριο

**Σε ένα άτομο πάσχων από κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια

Στη συνέχεια έγινε προσπάθεια εξόρυξης δεδομένων και συσχετίσεων μεταξύ των παραμέτρων και των διαφόρων υποομάδων της μελέτης. Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε πως κατά την αρχική επίσκεψη σε σταθερή κατάσταση ηρεμίας, υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στις τιμές βασικών αναπνευστικών παραμέτρων μεταξύ ατόμων τα οποία παρουσίασαν έστω και μία παρόξυνση και ατόμων τα οποία δεν παρουσίασαν καμία (Πίνακας 14). Ειδικότερα, τα άτομα που στην πορεία παρουσίασαν παρόξυνση της νόσου, είχαν κατά την αρχική περίοδο ηρεμίας, χαμηλότερες τιμές της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEF), του βίαια εκπνεόμενου αέρα κατά το πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) και της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC). Μεταξύ ατόμων που παρουσίασαν παρόξυνση, δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά της FEV1 κ FVC μεταξύ της σταθερής κατάστασης και κατά την παρόξυνση. Υπήρχε όμως στην τιμή της μέγιστης εκπνευστικής ροής. Συγκεκριμένα, η τιμή της PEF ήταν σημαντικά χαμηλότερη κατά την περίοδο των παροξύνσεων σε σχέση με την σταθερή κατάσταση.

Πίνακας 13: Χαρακτηριστικά των 4 ατόμων από τα οποία απομονώθηκε RSV RNA από το BAL σε περιόδους σταθερής κατάστασης

| Άτομο | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Κατηγορία επίσκεψης | Σταθερή κατάσταση | Σταθερή κατάσταση | Σταθερή κατάσταση | Σταθερή κατάσταση |
| RSV PCR | + | + | + | + |
| RSV IgM | - | - | - | - |
| IgG* ορού | 2-φορές αύξηση | 2-φορές αύξηση | Σταθερό | 2-φορές αύξηση |
| Μήνας επίσκεψης | Σεπτέμβρης | Ιούνης | Αύγουστος | Νοέμβρης |
| FEV 1 αρχικής επίσκεψης L (%) | 1.37(33) | 1.16(62) | 1.5(63) | 3.84(82) |
| Συμπτώματα | Βήχας Δύσπνοια | Βήχας Δύσπνοια | - - | Βήχας - |
| WBC /μL | 7050 | 6420 | 5640 | 8690 |
| CRP (mg/L) | 5 | 10 | 4 | 2 |

* Τρεις βδομάδες μετά την αρχική μέτρησης, BAL: Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

FEV1: Βίαιος εκπνεόμενος όγκος αέρας στο πρώτο δευτερόλεπτο (L), WBC: Λευκά αιμοσφαίρια, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Ακολούθως εξετάστηκε η σχέση διαφόρων παραμέτρων με την παρουσία παρόξυνσης ή θετικής καλλιέργειας (Πίνακας 15). Από τις διάφορες διχοτομικές, μη ποσοτικές παραμέτρους που εξετάστηκαν, η μόνη παράμετρος η οποία σχετίστηκε θετικά με την παρουσία παρόξυνσης βρογχεκτασιών ήταν η θετική καλλιέργεια, η απομόνωση δηλαδή κάποιου μικροβιακού παράγοντα. Με βάση το αυστηρό στατιστικό κριτήριο Fisher Exact test, οι ασθενείς οι οποίοι ήταν αποικισμένοι με κάποιο βακτήριο, δεν παρουσίασαν περισσότερες παροξύνσεις σε σχέση με αυτούς που δεν ήταν αποικισμένοι ($p=0.071$). Εφαρμόζοντας όμως στα ίδια δεδομένα το πιο κοινό στατιστικό κριτήριο χ^2 , οι αποικισμένοι ασθενείς παρουσίαζαν όντως περισσότερες παροξύνσεις ($p = 0.049$).

Πίνακας 14: Σύνοψη των αποτελεσμάτων* των μη παραμετρικών κριτηρίων, κατά την αρχική επίσκεψη, παραμέτρων λειτουργικού ελέγχου αναπνοής μεταξύ ασθενών που παρουσίασαν παρόξυνση και ασθενών που δεν παρουσίασαν παρόξυνση κατά τη διάρκεια της προοπτικής μελέτης βρογχεκτασιών

| Παράμετρος | Ασθενείς με παρόξυνση | Ασθενείς χωρίς παρόξυνση | p-value |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| Προ Βρογχοδιαστολής | | | |
| FEV1 (L) | 1.75 (0.48 - 3.84) | 2.25 (1.12 - 4.42) | 0.049 |
| FEV1% | 70.0 (20 - 111) | 85.1 (33 - 118) | 0.101 |
| FVC (L) | 2.4 (1.04 - 5.04) | 2.9 (1.86 - 5.8) | 0.045 |
| FVC% | 80.3 (39 - 107) | 90.6 (55 - 110) | 0.077 |
| PEF (L/min) | 326.9 (130-580) | 418.5 (280-600) | 0.017 |
| Μετά Βρογχοδιαστολής | | | |
| FEV1 (L) | 1.8 (0.54 - 3.9) | 2.3 (1.25 - 4.8) | 0.051 |
| FEV1% | 73.4 (22 - 109) | 90.8 (37 - 121) | 0.061 |
| FVC (L) | 2.5 (1.0 - 5.04) | 2.9 (1.9 - 5.74) | 0.101 |
| FVC% | 84.1 (45 - 107) | 93.5 (58 - 123) | 0.090 |

*Οι τιμές παρουσιάζονται ως Μέσος όρος (Εύρος), FVC: Βίαιη ζωτική χωρητικότητα (L), FEV1: Βίαιος εκπνόμενος όγκος αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο (L), %: ποσοστό επί του προβλεπόμενου μέσου όρου, PEF: Μέγιστη εκπνευστική ροή

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε στα δεδομένα στατιστική ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Longitudinal data, repeated measurements analysis), για να ελεγχθούν οι αριθμητικές μεταβλητές σε σχέση με την παρουσία παροξύνσεων. Αρχικά ελέγχθηκαν

μονοπαραγοντικά μοντέλα, δηλαδή η κάθε παράμετρος ξεχωριστά χωρίς την παρουσία κάποιας άλλης μεταβλητής. Σε αυτά, τα μονοπαραγοντικά μοντέλα, όλες οι παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας ήταν στατιστικά σημαντικά σχετιζόμενες με την εμφάνιση παρόξυνσης. Η PEF, FEV1, FVC, ακόμη και η διαχυτική ικανότητα (DLCO), σχετίζονταν στατιστικά με τις παροξύνσεις. Εύρημα το οποίο επιβεβαιώνει την αρχική ανάλυση: η παρουσία παρόξυνσης σχετίζεται με αλλαγές στις παραμέτρους αναπνευστικής λειτουργίας.

Πίνακας 15: Παράμετροι σχετιζόμενοι στατιστικά με την παρόξυνση βρογχεκτασιών και με θετική καλλιέργεια

| Λογιστική παλινδρόμηση | | |
|--|----------------|---------------|
| Παράμετροι σχετιζόμενοι με την παρόξυνση βρογχεκτασιών | p-value | OR |
| Θετική καλλιέργεια (όλα τα βακτήρια) | 0.012 | 1.56 - 38.75 |
| Γενικευμένα γραμμικά και μεικτά μοντέλα για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις | | |
| Παράμετροι σχετιζόμενοι με την παρόξυνση βρογχεκτασιών | p-value | OR |
| PEF (L/min) | 0.004 | 0.987 - 0.997 |
| FEV1 (L) | 0.050 | 0.18 - 0.99 |
| FVC (L) | 0.032 | 0.15 - 0.92 |
| DLCO* (mmol/kPa/min) | 0.036 | 0.91 - 0.99 |
| Θετική καλλιέργεια (όλα τα βακτήρια) | 0.001 | 2.12 - 17.15 |
| Απομόνωση <i>P. aeruginosa</i> | 0.019 | 1.27 - 16.4 |
| Παράμετροι σχετιζόμενοι με θετική καλλιέργεια | p-value | OR |
| PEF (L/min) | 0.001 | 0.974 - 0.994 |
| FEV1 (L) | 0.120 | 0.099 - 1.306 |
| FVC (L) | 0.152 | 0.14 - 1.36 |
| DLCO* (mmol/kPa/min) | 0.127 | 0.845 - 1.029 |

OR: Odds Ratio, FVC: Βίαιη ζωτική χωρητικότητα

FEV1: Βίαιος εκπνεόμενος όγκος αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο

DLCO: Διαχυτική ικανότητα μονοξειδίου του άνθρακα

*Υπήρχαν ελλείπουσες τιμές

Χρησιμοποιώντας τη θετική καλλιέργεια ως αριθμητική και όχι ως διχοτομική μεταβλητή επιβεβαιώθηκε και πάλι η συσχέτισή της με την παρουσία παρόξυνσης. Διαχωρίζοντας στη συνέχεια τις θετικές καλλιέργειες ανάμεσα στην απομόνωση ψευδομονάδας ή οποιοδήποτε άλλου μικροβιακού στελέχους, βρέθηκε πως η απομόνωση ψευδομονάδας συνδέεται πιο ισχυρά με την παρουσία παρόξυνσης σε σχέση με τα άλλα μικρόβια.

Στη συνέχεια ελέγχθηκαν δι-παραγοντικά μοντέλα, δηλαδή η ταυτόχρονη παρουσία 2 παραγόντων στο στατιστικό μοντέλο. Κανένα μοντέλο όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Άρα, η εμφάνιση των παροξύνσεων μπορεί να εξηγηθεί από ένα και μόνο παράγοντα.

Τέλος, ένα σημαντικό και πρωτότυπο εύρημα αυτής της μελέτης είναι πως η PEF σχετίζεται με την παρουσία θετικής καλλιέργειας αλλά οι FEV1 και FVC όχι.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αυτή η μελέτη είναι η πρώτη και μέχρι στιγμής η μόνη μελέτη η οποία μελέτησε το ρόλο των ιών και των άτυπων μικροβίων στις παροξύνσεις των βρογχεκτασιών με μεθόδους PCR σε δείγματα BAL. Επίσης, η μελέτη αυτή κατάφερε να συσχετίσει παραμέτρους από το λειτουργικό έλεγχο αναπνοής με τις παροξύνσεις των βρογχεκτασιών. Όπως αναφέρθηκε ήταν μία προοπτική μελέτη παρατήρησης κοορτής από ένα ερευνητικό κέντρο. Αυτά τα χαρακτηριστικά κάνουν τη μελέτη αυτή διαφορετική από τις υπόλοιπες αντίστοιχες μελέτες. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για ένα έτος τόσο κατά τη σταθερή τους περίοδο τόσο και κατά τις παροξύνσεις τους. Άλλες προοπτικές μελέτες κοορτής ήταν είτε μελέτες παρέμβασης, (π.χ. Wong et al (85)) είτε παρακολουθούσαν τους ασθενείς μόνο κατά τη σταθερή τους περίοδο (π.χ. Angrill et al (19)) ή μόνο κατά τις παροξύνσεις (π.χ. Murray et al (86)). Δεδομένου ότι αυτή η μελέτη έλαβε χώρα σε ένα μόνο ερευνητικό κέντρο το οποίο είναι και τριτογενές νοσοκομείο πρόσφερε αρκετά πλεονεκτήματα. Αρκετοί από τους ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη, είχαν αρκετές συννοσηρότητες αλλά και σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες με προϋπάρχοντα νοσήματα. Υπήρχαν για παράδειγμα ασθενείς με ΧΑΠ, ασθενείς ανοσοκατεσταλμένοι με αυτοάνοσα νοσήματα και ασθενείς με ανοσοανεπάρκειες. Όλες οι εργασίες, αναλύσεις και καλλιέργειες, με εξαίρεση τις PCR, έγιναν στο εργαστήριο του νοσοκομείου. Με αυτό τον τρόπο τα δείγματα από το BAL και άλλα βιολογικά δείγματα, μεταφέρονταν τάχιστα στο κατάλληλο εργαστήριο. Επίσης, όλες οι μέθοδοι και διαδικασίες όπως για παράδειγμα η λήψη BAL και ο έλεγχος

για αντισώματα, ήταν ο ίδιος για όλους τους ασθενείς, ελαχιστοποιώντας έτσι τυχόν διαφοροποιήσεις στις μεθόδους. Τέλος, όλοι οι μοριακοί έλεγχοι με PCR έγιναν στο ίδιο πανεπιστημιακό εργαστήριο, διασφαλίζοντας έτσι την ίδια διαδικασία και τον ίδιο ποιοτικό έλεγχο. Αντιθέτως όμως, το γεγονός πως η μελέτη έλαβε χώρα σε ένα μόνο ερευνητικό κέντρο είχε ως συνέπεια τον σχετικά περιορισμένο αριθμό ασθενών που συμμετείχαν τελικά στην μελέτη.

Το κύριο συμπέρασμα αυτής της ερευνητικής μελέτης είναι πως ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας παροξύνσεων σε ασθενείς με βρογχεκτασίες είναι τα κοινά βακτήρια και όχι οι ιοί ή τα άτυπα βακτήρια. Επίσης, οι ασθενείς με χαμηλή αναπνευστική λειτουργία κατά τη σταθερή τους κατάσταση, παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες για παρόξυνση.

Η λοίμωξη με *M. pneumoniae* θεωρείται εδώ και αρκετά χρόνια ως ένας από τους αιτιολογικούς παράγοντες πρόκλησης βρογχεκτασιών (87, 88). Σε αυτές τις μελέτες όμως, δεν εξετάστηκε πιθανός αποικισμός των ασθενών από *M. pneumoniae* αλλά ούτε και ο πιθανός ρόλος του παθογόνου αυτού στις παροξύνσεις. Ο ρόλος των ιών και των άτυπων μικροβίων έχει ήδη διερευνηθεί στις παροξύνσεις της ΧΑΠ (26) αλλά και πάλι δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα για τις βρογχεκτασίες (6, 21). Τέλος, ο ρόλος των ιών και των άτυπων μικροβίων έχει διερευνηθεί στην κυστική ίνωση (89, 90) αλλά λίγες μελέτες χρησιμοποίησαν μοριακές τεχνικές (91, 92). Επισημαίνεται πως οι ερευνητές που μελέτησαν το ρόλο των ιών με τη χρήση μοριακών τεχνικών σε ασθενείς με ΧΑΠ (26), χρησιμοποίησαν ρινικές εκκρίσεις και όχι BAL. Ενώ σε αντίστοιχες μελέτες σε ασθενείς με κυστική ίνωση χρησιμοποιήθηκαν ρινικές εκκρίσεις σε συνδυασμό με πτύελα (92), αλλά και πάλι όχι BAL. Τέλος, σε έρευνες με άτυπα βακτήρια, μη σχετιζόμενες όμως με βρογχεκτασίες, χρησιμοποιήθηκαν και πάλι αποκλειστικά δείγματα από το ανώτερο αναπνευστικό (83, 26). Συνεπώς, αφενός η χρήση αποκλειστικά δειγμάτων BAL και όχι ρινικών εκκρίσεων και αφετέρου το γεγονός ότι δεν ψάχναμε για ιούς του ανώτερου αναπνευστικού, συνέβαλε στο χαμηλό αριθμό των θετικών δειγμάτων. Παραταύτα, τα αποτελέσματα της μελέτης σε σχέση με τα άτυπα βακτήρια, φαίνεται να συμβατά με αυτά των προαναφερθέντων μελετών, παρόλο που έγιναν σε διαφορετικές ομάδες ασθενών και άρα η σύγκριση και η σύνδεση των αποτελεσμάτων γίνεται με επιφύλαξη (93). Οι Seemungal et al πχ, σε μία μελέτη με 83 ασθενείς πάσχοντες από ΧΑΠ, κατέγραψαν 66 παροξύνσεις και είχα ένα μόνο θετικό δείγμα για *C. pneumoniae* και κανένα για *M. pneumoniae* (26). Επίσης, οι Emre και συνεργάτες δεν είχαν κανένα θετικό δείγμα για *M. pneumoniae* σε ασθενείς με κυστική ίνωση (90). Φαίνεται έτσι, πως σε ασθενείς με χρόνιες

νόσους του αναπνευστικού συστήματος, είτε λειτουργικές όπως ΧΑΠ είτε ανατομικές όπως κυστική ίνωση και βρογχεκτασίες, οι λοιμώξεις με άτυπα βακτήρια δεν είναι συχνές.

Προ της μελέτης αυτής, δεν υπήρχαν δεδομένα σε σχέση με το ρόλο του RSV στις βρογχεκτασίες. Η απομόνωση RSV RNA σε ασθενείς με ΧΑΠ συνδέεται συνήθως με συμπτωματικές λοιμώξεις, αλλά έχει επίσης απομονωθεί και σε ασθενείς με σταθερή νόσο (82, 26). Αυτό έχει χαρακτηριστεί ως "χαμηλού βαθμού ασυμπτωματική λοίμωξη". Αυτή η χαμηλού βαθμού ασυμπτωματική λοίμωξη, σε κάποιες μελέτες έχει συσχετισθεί με τη βαρύτητα της σταθερής ΧΑΠ (26), ενώ σε άλλες όχι (82). Το φαινόμενο αυτό, της απομόνωσης RSV RNA σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έχει αποδοθεί είτε σε επιμόλυνση των δειγμάτων στο εργαστήριο, είτε σε παρελθούσα λοίμωξη, είτε στη προαναφερθείσα χαμηλού βαθμού ασυμπτωματική λοίμωξη (82). Σε αυτή τη μελέτη, απομονώθηκε RSV RNA από 4 ασθενείς και στους 4 κατά την πρώτη αρχική επίσκεψη. Είχαν και οι 4 αρνητικά IgM αντισώματα. Σε 3 από τους 4 ασθενείς, παρατηρήθηκε μία μη διαγνωστική αύξηση του τίτλου των RSV IgG αντισωμάτων, κάτι το οποίο θα μπορούσε να συνδεθεί με μία λοίμωξη σε αποδρομή (94). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, 2 από τους 4 ασθενείς παρουσίασαν μετέπειτα παρόξυνση όπου δεν απομονώθηκε ξανά RSV RNA. Ο πρώτος από τους 4 ασθενείς, ήταν αρχικά αποικισμένος με *S. aureus* και παρουσίασε στην πορεία παρόξυνση από όπου απομονώθηκε *H. influenzae*. Ο δεύτερος ασθενής, κατά την αρχική επίσκεψη, βρέθηκε να είναι αποικισμένος ταυτόχρονα με *S. aureus* και *S. pneumoniae*. Παρουσίασε και αυτός μετέπειτα παρόξυνση όπου απομονώθηκε και πάλι *H. influenzae*. Ο τρίτος ασθενής δε βρέθηκε να αποικισμένος από κάποιο μικρόβιο κατά την αρχική επίσκεψη αλλά και ούτε παρουσίασε κάποια παρόξυνση. Τέλος, ο τέταρτος ασθενής, ήταν αρχικά αποικισμένος *P. mirabilis* αλλά δεν παρουσίασε κάποια επιπλοκή ή παρόξυνση κατά τη μελέτη. Αυτά τα αποτελέσματα είναι συμβατά με παλαιότερες μελέτες σε ασθενείς με κυστική ίνωση όπου αναφέρθηκε πιθανή συνέργεια ιών και ειδικά RSV με κοινά βακτήρια (89, 95). Όπως δήχθηκε από τα προηγούμενα, η ανομοιογένεια στη μεθοδολογία οδηγεί σε μη άμεσα συγκρίσιμα αποτελέσματα. Έτσι, μελλοντικές μελέτες σε ασθενείς με βρογχεκτασίες καλό θα ήταν μελετήσουν τόσο ιούς του κατώτερου αλλά και του ανώτερου αναπνευστικού. Για το ίδιο λόγο, καλό θα ήταν να χρησιμοποιείται και ο ίδιος τρόπος συλλογής του δείγματος πχ ρινικές εκκρίσεις, πτύελα ή BAL, καθώς φαίνεται πως ειδικά για τον RSV έχει σημασία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων (96).

Τα αποτελέσματα της μελέτης σε σχέση με τα κοινά βακτήρια, ήταν στην ουσία τα ίδια με τις μεγάλες μελέτες που άνοιξαν το δρόμο για μελέτη των βρογχεκτασιών τόσο κατά τη σταθερή περίοδο (19, 20, 97) όσο και κατά τις παροξύνσεις (86). Καθώς όμως τα κοινά βακτήρια δεν αποτελούσαν ερευνητικό στόχο της παρούσας μελέτης δε θα επεκταθούμε περισσότερο.

Σε σχέση με την αναπνευστική λειτουργία γενικότερα και τη σπιρομέτρηση ειδικότερα, η μελέτη έδειξε πως η χαμηλή FEV1 κατά τη σταθερή περίοδο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων. Εύρημα συμβατό με αντίστοιχο αποτέλεσμα σε σχέση με το κυριότερο αποφρακτικό νόσημα των πνευμόνων, τη ΧΑΠ. Η σπιρομέτρηση αυτή καθαυτή όμως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης παρουσίας παρόξυνσης. Αυτά τα αποτελέσματα είναι συμβατά με προηγούμενες μελέτες βρογχεκτασιών (19, 98). Οι Angrill κ συν, (19) ανέφεραν πως FEV1 < 80% σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα αποικισμού από PPMs. Άλλες μελέτες έδειξαν η σπιρομέτρηση μπορεί να μη σχετίζεται με τα αποτελέσματα της HRCT στα παιδιά (99), στους ενήλικες όμως υπάρχει ισχυρή στατιστική συσχέτιση (100). Τέλος, οι παροξύνσεις είναι υπεύθυνες για πιο ταχεία πτώση της αναπνευστικής λειτουργίας (72). Το εύρημα το οποίο αυτή μελέτη ανέδειξε επιπλέον, σε σχέση με τις άλλες μελέτες, είναι πως η PEF, μία μέτρηση απλούστερη και φθηνότερη από τη FEV1, είναι δείκτης εμφάνισης παρόξυνσης. Οπότε, η σπιρομέτρηση ή η PEF, σε συνδυασμό με τη HRCT (101) μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης κινδύνου εμφάνισης παρόξυνσης. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να ανιχνευθούν άτομα τα οποία θα μπορούσαν να επωφεληθούν από παρεμβάσεις όπως η μακροχρόνια χορήγηση μακρολιδών (85). Έτσι, cut-off τιμές της FEV1 ή της PEF με τη χρήση ROC (Receiver Operating Characteristic Curves) καμπύλων ή ένα πιο σύνθετο σύστημα ταξινόμησης όπως αυτό της ΧΑΠ (102), θα ήταν χρήσιμο και ωφέλιμο.

Η διαχυτική ικανότητα έχει μελετηθεί τόσο σε άτομα με κυστική ίνωση όσο και σε άτομα με κυλινδρικές βρογχεκτασίες. Συσχετίστηκε όμως με HRCT (103) αλλά όχι με παροξύνσεις. Σε μελέτες πέραν των βρογχεκτασιών, η μείωση της διαχυτικής ικανότητας έχει συσχετισθεί με λοιμώξεις από HIV και CMV (104, 105), συστηματικές παθήσεις με πνευμονική προσβολή και λοιμώξεις όπως η κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (106) και παροξύνσεις της ΧΑΠ (107). Η διαχυτική ικανότητα σε αυτή μελέτη έχει συσχετισθεί επιτυχώς με τις παροξύνσεις των βρογχεκτασιών, εύρημα ευρύτερα συμβατό με τις προαναφερθείσες μελέτες. Όμως, παρόμοια συσχέτιση έχουμε, όπως ήδη αναφέρθηκε, με την απλή σπιρομέτρηση και τη μέγιστη εκπνευστική ροή, μεθόδους πιο απλές και πιο

φθηνές. Με αυτό το πρίσμα η χρήση της διαχυτικής ικανότητας στην καθημερινή αξιολόγηση ασθενών με βρογχεκτασίες δεν δικαιολογείται.

Το κύριο μειονέκτημα αυτής της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των παροξύνσεων που καταγράφηκαν. Αυτό μείωσε συνεπώς την πιθανότητα απομόνωσης παθογόνων μικροοργανισμών. Ο μικρός αριθμός παροξύνσεων οφείλεται με τη σειρά του στο σχετικά μικρό δείγμα αλλά και στο χαμηλό ρυθμό παροξύνσεων ανά άτομο το χρόνο. Καθώς η μελέτη έλαβε χώρα σε ένα μόνο κέντρο, είχε αφενός τα πλεονεκτήματα που αναφέρθησαν προηγουμένως αλλά συνέβαλε αναπόφευκτα στο μικρό αριθμό δείγματος. Την ίδια συνέπεια είχε και το αυστηρό πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι πως το 10% των ασθενών εξαιρέθηκε από τη μελέτη λόγω ελλειπουσών τιμών. Επίσης, η απαίτηση του πρωτοκόλλου για βρογχοσκόπηση και τήρηση προσωπικού ημερολογίου στέρησε την είσοδο στη μελέτη αρκετών ασθενών. Ο ρυθμός παροξύνσεων ανά ασθενή ανά έτος της παρούσας μελέτης είναι από τους πιο χαμηλούς που έχουν καταγραφεί σε μελέτες βρογχεκτασιών (85). Καταγράφηκαν μόλις 0.58 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος. Σε αυτό συνέβαλε ίσως και πάλι το αυστηρό πρωτόκολλο. Βαρέως πάσχοντες ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη, είτε λόγω κινδύνου κατά τη βρογχοσκόπηση είτε επειδή δε μπορούσαν να κρατούν προσωπικό ημερολόγιο. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν κατά κανόνα περισσότερες παροξύνσεις. Επίσης, η συνεχής ιατρική παρακολούθηση και φυσικοθεραπεία ίσως έπαιξαν ρόλο στη μείωση των παροξύνσεων. Βελτιστοποιήθηκε η αγωγή τους και έγιναν εμβολιασμοί έναντι γρίπης και πνευμονιοκόκκου. Δε χρησιμοποιήθηκαν όμως παρεμβάσεις οι οποίες μειώνουν τις παροξύνσεις, όπως η παρατεταμένη χορήγηση μακρολίδων. Τέλος, καθώς τα κριτήρια εμφάνισης παρόξυνσης είναι υποκειμενικά (πχ αύξηση ποσότητας και χρώματος πτυέλων), κάποιοι ασθενείς με παρόξυνση ίσως δεν αξιολογήθηκαν ως έπρεπε αλλά ως σταθερή κατάσταση με κάποια διακύμανση των συμπτωμάτων.

Συμπερασματικά, δεν επιβεβαιώσαμε συσχέτιση των παροξύνσεων των βρογχεκτασιών με άτυπα βακτήρια ή RSV. Καθώς όμως μία πρόσφατη μελέτη συσχέτισε την παρουσία βρογχεκτασιών σε πάσχοντες από ΧΑΠ με αυξημένη θνητότητα (108), η πρόληψη αλλά και σωστή θεραπεία των παροξύνσεων είναι ζωτικής σημασίας. Για αυτό η χρήση της PEF σε συνδυασμό με την FEV1 και την HRCT μπορεί είναι χρήσιμα σε ένα κλινικό σκορ βαρύτητας βρογχεκτασιών

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ημερομηνία : / /

ΦΟΡΜΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος(η) Συγκατατίθεται στο να χρησιμοποιηθούν τα αποτελέσματα των εξετάσεων που έχω πραγματοποιήσει κατά τη διάρκεια της νοσηλείας μου, καθώς και τα στοιχεία από το ιατρικό μου φάκελο, από του θεράποντες ιατρούς μου για στατιστική επεξεργασία, στα πλαίσια της μελέτης που πραγματοποιούν για τις λοιμώξεις σε ασθενείς με βρογχεκτασίες. Τα στοιχεία αυτά θα χρησιμοποιηθούν μόνο για στατιστικούς λόγους και δεν θα δημοσιοποιηθούν οπουδήποτε τα ατομικά μου στοιχεία.

Υπογραφή

Εικόνα 7: Αντίγραφο από το έντυπο συγκατάθεσης το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην προοπτική μελέτη των βρογχεκτασιών

Αριθμός Μητρώου:

Επώνυμο:

Όνομα:

Ηλικία: **Φύλο:** Άντρας Γυναίκα

Καπνιστής: Όχι Ναι Πρώην Πακέτα/Έτη (Έτος διακοπής):

ΣΔ: Όχι Ναι Έτη Αγωγή Ναι / Όχι

ΧΑΠ: Όχι Ναι Έτη Αγωγή Ναι / Όχι

Ανοσοανεπάρκεια: Όχι Ναι ΚΠΑ Burttons Ανοσοκαταστολή

Κατανομή Βρογχιεκτασιών: ΔΑΛ ΔΜΛ ΔΚΛ ΑΑΛ Γλωσσίδα ΑΚΛ

Διάρκεια Βρογχιεκτασιών:

Ακροαση:

Εμβόλια Γρίπης: Ναι Όχι

Εμβόλιο Πνευμονιοκόκκου: Ναι Όχι

Φυματίωση: Όχι Ναι Έτος: Αγωγή:

Χημειοπροφύλαξη: Όχι Ναι Έτος: Αγωγή:

Mantoux mm Έτος:

Βρογχίτιδες στην Παιδική Ηλικία: Ναι Όχι

Λόγος Διάγνωσης Βρογχιεκτασιών:

Τελευταία Λήψη Αντιβίωσης (Λόγο Βρογχιεκτασιών):

Τελευταία Λήψη κορτικοειδών (Λόγο Βρογχιεκτασιών):

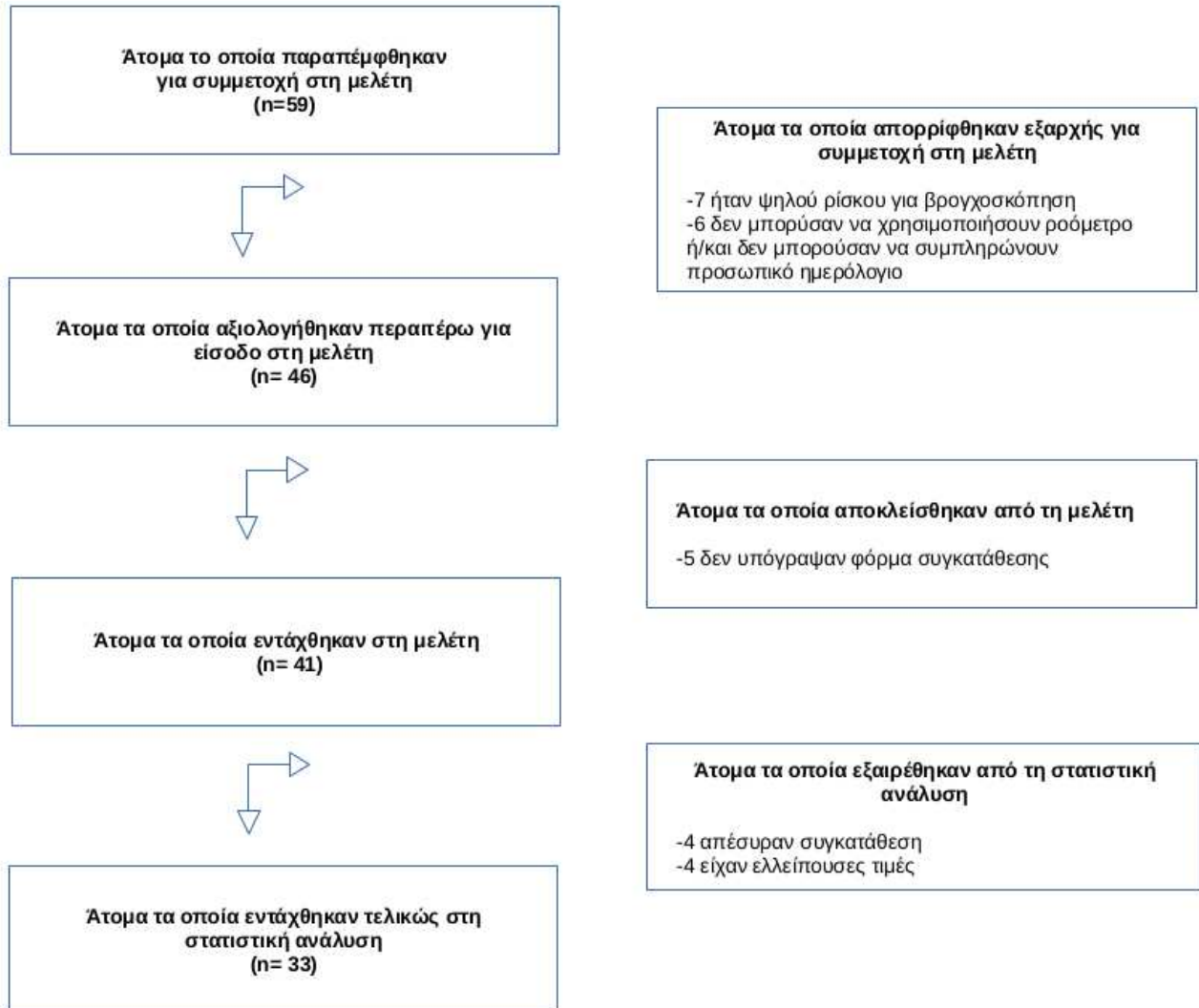
Τελευταία Λήψη Εισπνεόμενων Βρογχοδιασταλτικών (Λόγο Βρογχιεκτασιών):

Άλλες Παθήσεις:

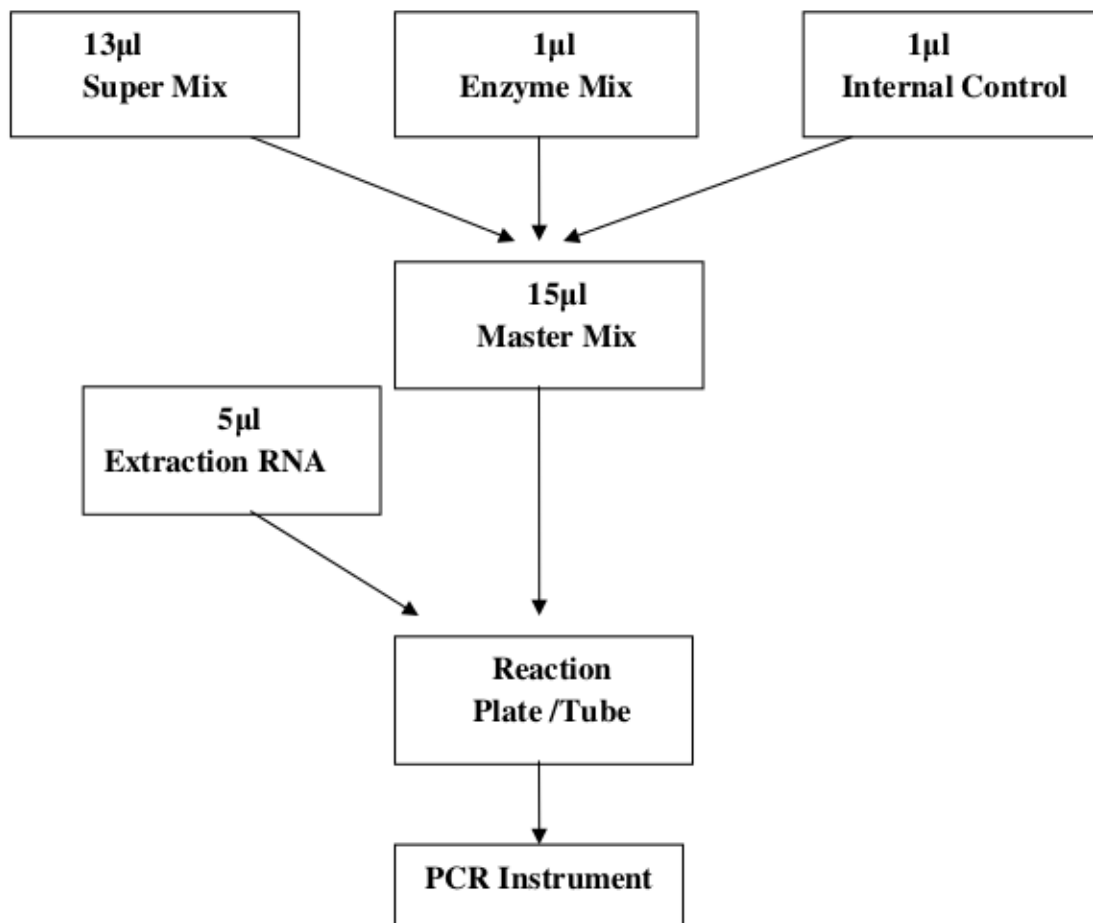
Φάρμακα:

Εικόνα 8: Αντίγραφο από τη φόρμα λήψης ιστορικού που χρησιμοποιήθηκε στην προοπτική μελέτη των βρογχεκτασιών

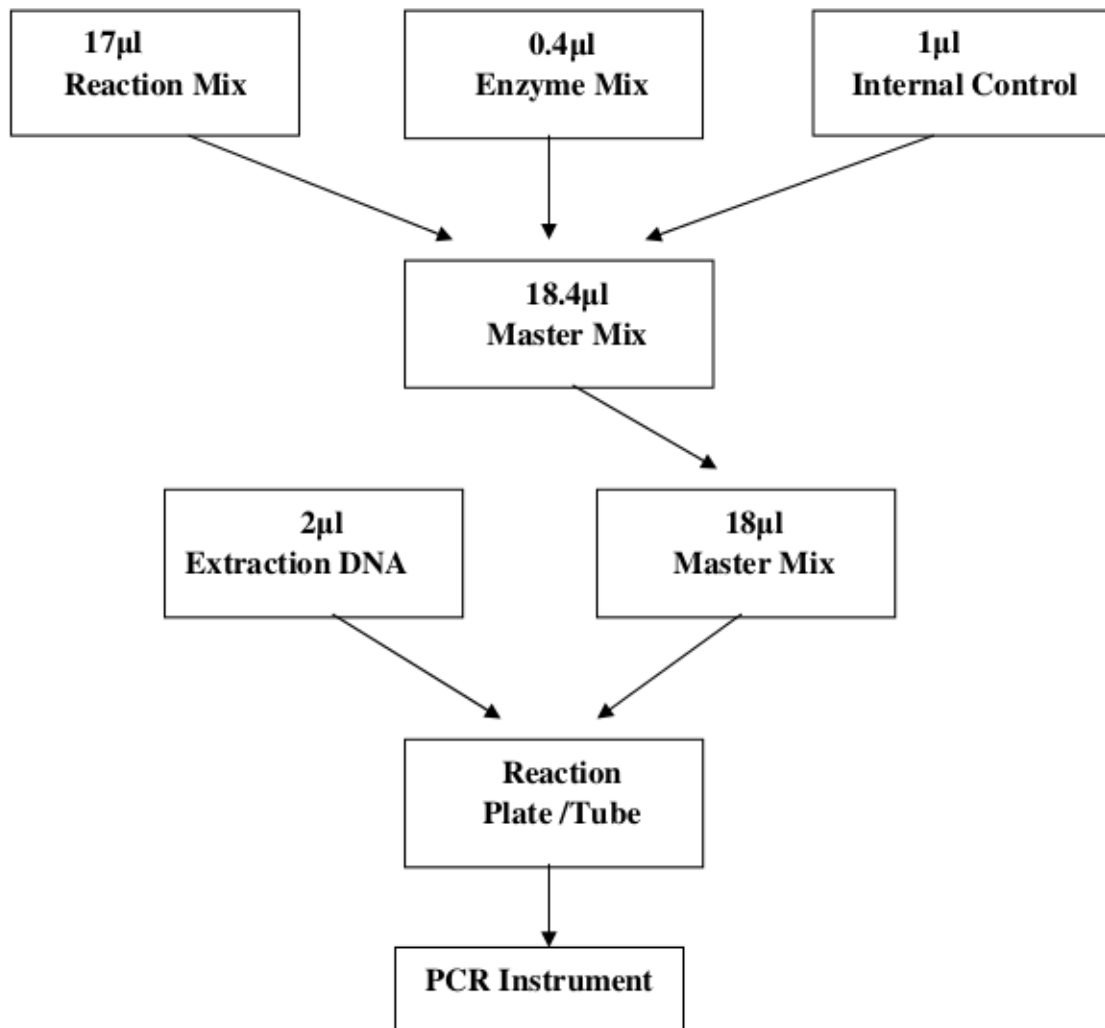
Διάγραμμα Ροής



Εικόνα 9: Διάγραμμα ροής των ατόμων που αξιολογήθηκαν και τελικά εντάχθηκαν στην προοπτική μελέτη παρατήρησης σχετικά με τις βρογχεκτασίες



Εικόνα 10: Σύσταση μίγματος για ανίχνευση RSV RNA με τη μέθοδο Real Time RT-PCR



Εικόνα 11: Σύνταση μίγματος για ανίχνευση DNA από *Mycoplasma pneumoniae* και *Chlamydothila pneumoniae* με τη μέθοδο Real Time PCR

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barker A. Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1383–1393.
2. Barker A, Bardana E. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Apr;137(4):969–78.
3. Nicotra M, Rivera M, Dale A, Shepherd R, Carter R. Clinical, Pathophysiologic, and Microbiologic Characterization of Bronchiectasis in an Aging Cohort. *Chest*. 1995 Oct;108(4):955–961.
4. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Hasegawa M, Betsuyaku T, et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007 Nov;62(11):932–7.
5. Patel I, Vlahos I, Wilkinson T, Lloyd-Owen S, Donaldson G, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug;170(4):400–7.
6. King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Intern Med JI*. 2006 Nov;36(11):729–37.
7. King P, Holdsworth S, Freezer N, Villanueva E, Gallagher M, Holmes P. Outcome in Adult Bronchiectasis. *COPD*. 2005 Jan;2(1):27–34.
8. Martinez-Garcia M, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna J. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005;128(2):739–45.
9. Reiff D, Wells A, Carr D, Cole P, Hansell D. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(2):261–7.
10. Loebinger M, Wells A, Hansell D, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34:843–849.
11. Chalmers J, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell M, Lonni S, Davidson J, et al. The Bronchiectasis Severity Index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576–85.
12. Pappas K, Pentheroudaki A, Ferdoutsis E, Meletis G, Kokkinaki M, Patsourakis G, et al. Bronchiectasis in congenital diseases: Pathogenesis, imaging, diagnostic approach. *Pneumon*. 2011;24(3):248–262.
13. Eastham K, Fall A, Mitchell L, Spencer D. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax*. 2004;59(4):324–7.
14. O'Brien C, Guest P, Hill S, Stockley R. Physiological and radiological

- characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000;55(8):635–42.
15. Pasteur M, Helliwell S, Houghton S, Webb S, Foweraker J, Coulden R, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 pt 1):1277–84.
 16. Ziedalski T, Kao P, Henig N, Jacobs S, Ruoss S. Prospective analysis of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in adults with bronchiectasis or pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Chest*. 2006;130(4):995–1002.
 17. Lapa e Silva J, Guerreiro D, Noble B, Poulter L, Cole P. Immunopathology of experimental bronchiectasis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1989;1(4):297–304.
 18. Cole P. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986 Jan;147:6–15.
 19. Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rañó A, Gonzalez J, Solé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002 Jan;57(1):15–9.
 20. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J*. 1997 May;10(5):1137–1144.
 21. King P, Holdsworth S, Freezer N, Villanueva E, Holmes P. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2007 Aug;101(8):1633–8.
 22. Caballero E, Drobnic M, Perez M, Manresa J, Ferrer A, Orriols R. Anti-*Pseudomonas aeruginosa* antibody detection in patients with bronchiectasis without cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(9):669–74.
 23. Ho P, Chan K, Ip M, Lam W, Ho C, Yuen K, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 1998;114(6):1594–8.
 24. Hill A, Campbell E, Hill S, Bayley D, Stockley R. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med*. 2000;109(4):288–95.
 25. Sethi S, Evans N, Grant B, Murphy T. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002;347(7):465–71.
 26. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618–1623.

27. Reid L. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950;5:233–247.
28. Silva J, Jones J, Cole P, Poulter L. The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. *Thorax*. 1989;44(8):668–73.
29. Li A, Sonnappa S, Lex E C Wong, Zacharasiewicz A, Bush A, Jaffe A. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J*. 2005;26:8–14.
30. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, et al. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kappa B transcription factors. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(5):745–55.
31. Rubin B. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. Aerosolized antibiotics for noncystic fibrosis bronchiectasis. 2008;21:71–76.
32. Tsang K, Ho P, Lam W, Ip M, Chan K, Ho C, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ;158(3):723–7.
33. Nannini L, Lasserson T, Poole. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9.
34. Davikas E, Rubin B. Effect of inhaled dry powder mannitol on mucus and its clearance. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:65–75.
35. Theunissen H, Lemmens-Den Toom N, Burggraaf A, Stolz E, Michel M. Influence of temperature and relative humidity on the survival of *C.pneumoniae* in aerosols. *Appl Environ Microbiol*. 1993;59:2589–2593.
36. Gieffers J, van Zandbergen G, Rupp J, Sayk F, Kruger S, Ehlers S, et al. Phagocytes transmit *C. pneumoniae* from the lung to the vasculature. *Eur Respir J*. 2004;23:506–510.
37. Esposito S, Bosis S, Begliatti E, Droghetti R, Tremolati E, Tagliabue C, et al. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;43:206–209.
38. Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, et al. *C. pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax*. 2002;57(8):672–6.
39. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, et al. A New Respiratory Tract Pathogen: *C. pneumoniae* Strain TWAR. *J Infect Dis*. 1990;161(4):618–625.

40. Hyman C, Roblin P, Gaydos C, Quinn T, Schachter J, Hammerschlag M. The prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults: assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1174–1178.
41. Apfalter P, Assadian O, Blasi F, Boman J, Gaydos C, Kundi M, et al. Reliability of nested PCR for detection of *C. pneumoniae* DNA in atheromas: results from a multicenter study applying standardized protocols. *J Clin Microbiol.* 2002;40(12):4428–34.
42. Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, Fukano H, Matsushima T. Prevalence of asymptomatic infection with *C. pneumoniae* in subjectively healthy adults. *Chest.* 2001;119:1416–1419.
43. Foy H. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis.* 1993;17(Suppl.1):S37–S46.
44. Clyde W. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis.* 1993;17(Suppl. 1):S32–36.
45. Koskiniemi M. CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: summary of cases at the University of Helsinki and review. *Clin Infect Dis.* 1993;17:52–57.
46. Sillis M. The limitations of IgM assays in the serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Med Microbiol.* 1990;33:253–258.
47. Jacobs E. Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*: a critical review of current procedures. *Clin Infect Dis.* 1993;17:S79–S82.
48. Vierfors T, Brodin G, Grandien M, Hirschberg L, Krook A, Petterson C. Detection of specific IgM antibodies for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections: a clinical evaluation. *Scand J Infect Dis.* 1988;20:601–610.
49. Rousseau S, Tettmar R. The serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection: a comparison of complement fixation, hemagglutination and immunofluorescence. *J Hyg.* 1995;95(2):345–352.
50. Alexander T, Gray L, Kraft J, Leland D, Nikaido M, Willis D. Performance of Meridian immunocard *Mycoplasma* test in multicenter clinical trial. *J Clin Microbiol.* 1996;34:1180–1183.
51. Barker C, Sillis M, Wreghitt T. *J Clin Pathol.* Evaluation of Serodia, Mycoll particle agglutination test for detecting *Mycoplasma pneumoniae* antibody: Comparison with mucapture ELISA and indirect fluorescence. 1990;43:163–165.
52. Buck G, O'Hara L, Summersgill J. Rapid, sensitive detection of *Mycoplasma pneumoniae* in simulated clinical specimens by DNA amplifications.

J Clin Microbiol. 1992;30:3280–3283.

53. Honda J, Yano T, Kusaba M, Yonemitsu J, Kitajima H, Masuoka M. Clinical use of capillary PCR to diagnose *Mycoplasma pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2000 1382–1384;38.

54. Nadal D, Bossart W, Zucol F, Steiner F, Berger C, Lips U, et al Community-acquired pneumonia in children due to *Mycoplasma pneumoniae*: diagnostic performance of a seminested 16S rDNA-PCR. Diagn Microbiol Infect Dis. 2001 Jan;39(1):15–9.

55. Murdoch D. Nucleic Acid Amplification Tests for the Diagnosis of Pneumonia. Clin Infect Dis. 2003;36:1162–70.

56. Reznikov M, Blackmore T, Finlay-Jones J, Gordon D. Comparison of nasopharyngeal aspirates and throat swab specimens in a polymerase chain reaction based test for *Mycoplasma pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995;14:58–61.

57. Hoffman J, Laham F, Polack F. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response. Microbes and Infection. 2004;6:767–772.

58. Falsey A, Hennessey R, Formica M, Walsh E. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. N Engl J Med. 2005;352:1749–1759.

59. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent CCA.II. Epidemiological aspects of infection in infants and young children. Am J Hyg. 1957;66:291–294.

60. Peret T, Hall C, Schnabel K, Golub J, Anderson L. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. J Gen Virol. 1998;79(9):2221–9.

61. Peret T, Hall C, Hammond G, Piedra P, Storch G, Sullender W, et al. Circulation patterns of group A and B human respiratory syncytial virus genotypes in 5 communities in North America. J Infect Dis. 2000;181:1891–1896.

62. Hall C, Walsh E, Long C, Schnabel K. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. J Inf Dis. 1991;163:693–698.

63. Goodman D. Bronchiolitis. In: Berhman R, Kliegman R, Jenson H, editors. NelsonTextbook of Pediatrics. WB Saunders; 2004. p. 1415–1417.

64. Hall C. Respiratory syncytial virus: a continuing culprit and conundrum. JPediatr. 1999;135:2–7.

65. Hertz M, Englund J, Snover D, Bitterman P, McGlave P. Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants: a clinical–approach and review of the literature. Medicine.1989;68:269–281.

66. Dowell S, Anderson L, Gary HJ, Erdman D, Plouffe J, File TJ, et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis.* 1996;174(3):456–462.
67. Falsey A, Cunningham C, Barker W, Kouides R, Yuen J, Menegus M, et al. Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis.* 1995;172(2):389–394.
68. Thomson W, Shay D, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson L, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003;289:179–186.
69. Fernandes R, Bialy L, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint A, Pate IH, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4(6):CD004878.
70. Walsh E. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(4):423–32.
71. Robinson K, Odelola O, IJ S. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May;22(5):CD007743.
72. Martínez-García M, Soler-Cataluña J, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007 Nov;132(5):1565–72.
73. Stuck A, Minder C, Frey F. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Reviews of infectious diseases.* 1989;11(6):954–63.
74. Davis J, Currie B, Fisher D, Huffam S, Anstey N, Price R, et al. Prevention of opportunistic infections in immunosuppressed patients in the tropical top end of the northern territory. *Communicable diseases intelligence.* 2003;27(4):526–32.
75. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, Hershfield E, Harding G, Nelson N. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):196–204.
76. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman B, McCauley D, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology.* 1991 Jun;179(3):783–8.
77. Collins C, Lyne P, Grange J. *Microbiological Methods.* London: Butterworths; 1995.
78. Baselski V, Wunderink R. Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. *Clin Microbiol Rev.* 1994;7(4):533–558.
79. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Development of In Vitro Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters; Approved

- Guideline—Third Edition. CLSI document M23-A3 (ISBN 1-56238-680-8). 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA,: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
80. Balows A, Harsler W. Manual of Clinical Microbiology. 5th ed. Washington, DC. American Society for Microbiology. 1991;
81. Esposito S, Blasi F, Bellini F, Allegra L, Principi N. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with pneumonia. Eur Respir J. 2001 Feb;17(2):241–5.
82. Falsey A, Formica M, Hennessey P, Criddle M, Sullender W, Walsh E. Detection of Respiratory Syncytial Virus in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Mar;173(6):639–643.
83. Almasri M, Diza E, Papa A, Eboriadou M, Souliou E. *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections among Greek children. Hippokratia.2011 Jan;15(2):147–152.
84. Tong C, Sillis M. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia psittaci* in sputum samples by PCR. J Clin Pathol. 1993 Apr;46(4):313–7. 85. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet. 2012 Aug;380(9842):660–667.
86. Murray M, Turnbull K, Macquarrie S, Hill A. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. Eur Respir J. 2009 Feb;33(2):312–8.
87. Goudie B, Kerr M, Johnson R. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia complicated by bronchiectasis. J Infect. 1983 Sep;7(2):151–2.
88. Whyte K, Williams G. Bronchiectasis after *mycoplasma pneumoniae*. Thorax. 1984 May;39(5):390–1.
89. Petersen N, Høiby N, Mordhorst C, Lind K, Flensburg E, Bruun B. Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma—possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*. Acta Paediatr Scand. 1981 Sep;70(5):6798822–6798822.
90. Emre U, Bernius M, Roblin P, Gaerlan P, Summersgill J, Steiner P, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with cystic fibrosis. Clin Infect Dis. 1996 May;22(5):819–23.
91. Punch G, Syrmis M, Rose B, Harbour C, Bye P, Nissen M, et al. Method for detection of respiratory viruses in the sputa of patients with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Jan;24(1):54–7.

92. Jones A, Flight W, Isalska B, Cullen M, Mutton K, Bowling A, et al. Diagnosis of respiratory viral infections in cystic fibrosis by PCR using sputum samples. *Eur Respir J*. 2011 Dec;38(6):1486–7.
93. Athanazio R, Rached S, Rohde C, Pinto R, Leon F, Fernandes F, et al. Should the bronchiectasis treatment given to cystic fibrosis patients be extrapolated to those with bronchiectasis from other causes? *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):425–431.
94. Hegele R, Hayashi S, Bramley A, Hogg J. Persistence of respiratory syncytial virus genome and protein after acute bronchiolitis in guinea pigs. *Chest*. 1994 Jun;105(6):1848–54.
95. Johansen H, Høiby N. Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Denmark. *Thorax*. 1992 Feb;47(2):109–11.
96. Meerhoff T, Houben M, Coenjaerts F, Kimpen J, Hofland R, Schellevis F, et al. Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection: nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using realtime polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Apr;29(4):365–71.
97. Angrill J, Agustí C, De Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1628.
98. Kapur N, Masters I, Chang A. Exacerbations in noncystic fibrosis bronchiectasis: Clinical features and investigations. *Respir Med*. 2009;103(11):1681–7.
99. Chang A, Masel J, Boyce N, Wheaton G, Torzillo P. Non-CF bronchiectasis: clinical and HRCT evaluation. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Jun;35(6):477–83.
100. Lee J, Kim Y, Kwag H, Chang J. Relationships between high-resolution computed tomography, lung function and bacteriology in stable bronchiectasis. *J Korean Med Sci*. 2004 Feb;19(1):62–8.
101. Wilson R, Wells A. Azithromycin in bronchiectasis: when should it be used? *Lancet*. 2012 Aug;380(9842):627–9.
102. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://www.goldcopd.com>; 2015.
103. Alzeer A. HRCT score in bronchiectasis: correlation with pulmonary function tests and pulmonary artery pressure. *Ann Thorac Med*. 2008 Jul;3(3):82–6.
104. Egan J, Kalra S, Yonan N, Hasleton P, Brooks N, Woodcock A. Pulmonary diffusion abnormalities in heart transplant recipients. Relationship to cytomegalovirus

infection. *Chest*. 1993;104(4):1085–1089.

105. Diaz P, King M, Pacht E, Wewers M, Gadek J, Neal D, et al. The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):272–7.

106. Gregersen S, Aaløkken T, Mynarek G, Kongerud J, A P, Frlanød S, et al. High resolution computed tomography and pulmonary function in common variable immunodeficiency. *Respir Med*. 2009 Jun;103(6):873–80.

107. Groenewegen K, Postma D, Hop W, Wielders P, Schlösser N, Wouters E. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008 Feb;133(2):350–7.

108. Martínez-García M, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña J, Donat-Sanz Y, Serra P, Lerma M, et al. Prognostic Value of Bronchiectasis in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb;187(8):823–31.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ακολουθεί αντίγραφο της δημοσιευμένης εργασίας που προέκυψε από την παρούσα διδακτορική διατριβή. Η εργασία δημοσιεύτηκε στο Canadian Respiratory Journal τον Ιούνιο του 2015 - Can Respir J Vol 22 No 3 May/June 2015. Πρόκειται για έγκριτο διεθνές επιστημονικό περιοδικό με σύστημα κριτών (cited journal) καταχωρημένο στο MEDLINE/PUBMED, καθώς και στο ISI Thomson με επίσημο Impact Factor (1,929) για το έτος 2015.