

Πνευμονική Ίνωση

Τι είναι η Πνευμονική Ίνωση;

Η πνευμονική ίνωση αποτελεί μια ειδική μορφή χρόνιας νόσου του πνεύμονα που χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του φυσιολογικού πνεύμονα με ινώδη ιστό, που καταλήγει προοδευτικά στην ουλοποίηση του. Η πιο συχνή μορφή πνευμονικής ίνωσης είναι η λεγόμενη **ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση** (Idiopathic Pulmonary Fibrosis). Όπως δηλώνει ο όρος «ιδιοπαθής» πρόκειται για νόσο αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει το διάμεσο χώρο του πνεύμονα (χώρος μεταξύ των κυψελίδων και των αγγείων).

Η νόσος δεν είναι λοιμώδης, δεν μεταδίδεται δηλαδή από άνθρωπο σε άνθρωπο, ούτε κακοήθης (καρκίνος). Ανήκει σε μια κατηγορία 200 περίπου νοσημάτων που λέγονται **διάμεσες πνευμονοπάθειες** (interstitial lung diseases-ILD), εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά γνωρίσματα και μπορούν να καταλήξουν σε πνευμονική ίνωση.

Η νόσος προσβάλλει περίπου 5 εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο, εκ των οποίων 40.000 πεθαίνουν κάθε χρόνο και εμφανίζει ολοένα και πιο συχνά (10-20 νέα περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως). Προσβάλλει συχνότερα άντρες καπνιστές, ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (με σχεδόν διπλάσια συχνότητα από τις γυναίκες). Η μέση επιβίωση των ασθενών είναι 3-5 χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης. Η πρόγνωση της νόσου είναι δυστυχώς παρόμοια με εκείνη του καρκίνου του πνεύμονα. Οι ασθενείς καταλήγουν είτε από την ίδια τη νόσο (αναπνευστική ανεπάρκεια) είτε από επιπλοκές της νόσου (πνευμονική υπέρταση, μικροβιακές λοιμώξεις, καρκίνο πνεύμονος).

Τι μπορεί να προκαλέσει ΙΠΙ;

Νεότερα δεδομένα έχουν αναδείξει μια σειρά από δυνητικούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διάφορες ιογενείς λοιμώξεις, η έκθεση σε χημικές ουσίες του εργασιακού περιβάλλοντος, σε σκόνη, σε βαρέα μέταλλα. Σπάνια μπορεί να προσβάλει και άλλα άτομα στην οικογένεια. Ωστόσο καμία από τις παραπάνω καταστάσεις δεν έχει άμεσα ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης. Το μοναδικό που γνωρίζουμε μέχρι σήμερα είναι ότι η νόσος χαρακτηρίζεται από σημαντικές αλλαγές στη διαδικασία φυσιολογικής επούλωσης τραύματος του πνευμονικού παρεγχύματος. Πιο συγκεκριμένα η παθογενετική διαδικασία περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενα βλαπτικά ερεθίσματα αγνώστου αιτιολογίας τα οποία οδηγούν σε ένα φαύλο κύκλο ανεξέλεγκτης επούλωσης τραύματος που προοδευτικά οδηγεί στην παραγωγή ουλώδους ιστού με καταστροφή της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα λόγω προσβολής του διαμέσου χώρου και κυρίως των κυψελίδων. Οι κυψελίδες είναι οι λειτουργικές μονάδες του αναπνευστικού

συστήματος στις οποίες γίνεται μια πολύ σημαντική λειτουργία: η ανταλλαγή των αερίων, κατά την οποία το ερυθρό αιμοσφαίριο που κυκλοφορεί στο αίμα αποδίδει διοξείδιο του άνθρακα και παραλαμβάνει οξυγόνο από τον αέρα, το οποίο στη συνέχεια μέσω της κυκλοφορίας το αποδίδει στους ιστούς για την οξυγόνωση τους. Αποτέλεσμα των βλαβών είναι η προοδευτική καταστροφή του πνεύμονα, κυρίως στις βάσεις, με αποτέλεσμα διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων και τελικά υποξυγοναιμία (μειωμένη συγκέντρωση οξυγόνου στο αίμα) και υποξία (μειωμένη συγκέντρωση οξυγόνου στους ιστούς).

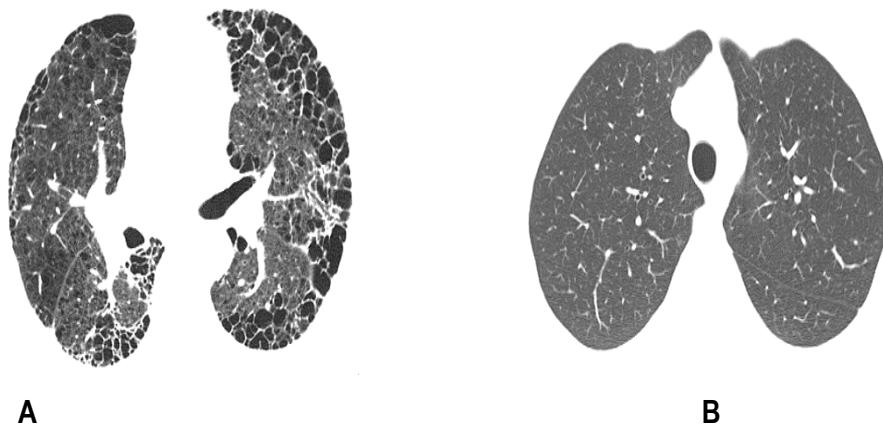
Ποια είναι τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου;

Η υποξυγοναιμία προκαλεί προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια, αρχικά στην κόπωση και στην συνέχεια στην ηρεμία, καθώς και τον χρόνια ξηρό βήχα. Πολλές φορές παρατηρείται πληκτροδακτυλία (ανώδυνη διόγκωση της κοίτης των ονύχων των άκρων δακτύλων, τα οποία μοιάζουν με πλήκτρα τυμπάνου), ενώ η απώλεια βάρους, η ανορεξία και η αδυναμία είναι επίσης συχνά συμπτώματα.

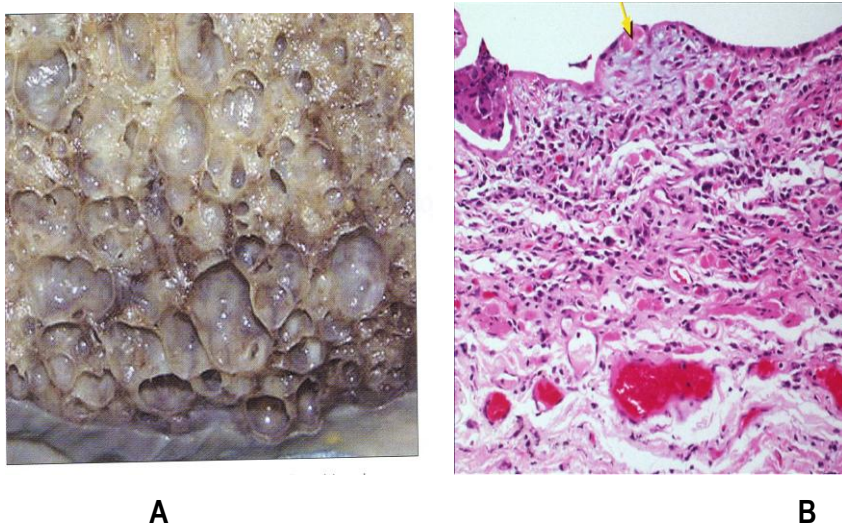
Πως γίνεται η διάγνωση της ΙΠΙ;

Επειδή η ίνωση εκδηλώνεται με μη ειδικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να χαρακτηρίζουν πλειάδα άλλων παθολογικών καταστάσεων, πολλές φορές υποδιαγιγνώσκεται με αποτέλεσμα οι ασθενείς να προσέρχονται στο θεράποντα ιατρό όταν η νόσος έχει προχωρήσει σημαντικά και οι βλάβες είναι μη αναστρέψιμες. Τις περισσότερες φορές η διάγνωση της νόσου τίθεται με αποκλεισμό άλλων νοσημάτων. Η Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία σε συνεργασία με την αντίστοιχη Ευρωπαϊκή εξέδωσαν το 2000 τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου τα οποία διακρίνονται σε μείζονα και ελάσσονα. Τα πρώτα αναφέρονται στην λειτουργική (σπιρομέτρηση), ακτινολογική (υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας θώρακος, Εικόνα 1) και τη βιοψία του πνεύμονος (κατά την οποία ο ασθενής υποβάλλεται σε πλήρη αναισθησία και στη συνέχεια γίνεται λήψη μικρής βιοψίας με βιντεοσκοπική θωρακοχειρουργική τεχνική, την οποία πρέπει να την εξετάσει έμπειρος παθολογοανατόμος, Εικόνα 2). Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι η ηλικία (συνήθως > 50 ετών), η ύπουλη έναρξη των συμπτωμάτων που δεν μπορεί να αποδοθούν σε άλλη αιτία, η διάρκεια της νόσου (> 3 μηνών) και τα χαρακτηριστικά ακροαστικά του πνεύμονα (Εικόνα 3).

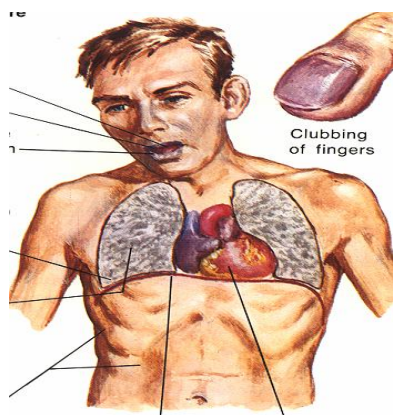
Για την ορθή διάγνωση της νόσου, επομένως, είναι απαραίτητη η συνεργασία ειδικού πνευμονολόγου, ακτινολόγου και παθολογοανατόμου (gold standard). Απαιράιητος είναι και ο ειδικός θωρακοχειρουργός σε περιπτώσεις που απαιτείται βιοψία με ειδική τεχνική (VATS).



Εικόνα 1. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας σε ασθενή (A) με πνευμονική ίνωση και σε υγιές άτομο (B).



Εικόνα 2. Εικόνα πνεύμονος από ασθενή με πνευμονική ίνωση που δείχνει την καταστροφή του πνεύμονος με κυστική εμφάνιση (A) και την βλάβη όπως φαίνεται στο μικροσκόπιο (B).



Εικόνα 3. Εικόνα ασθενούς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF) με δύσπνοια και πληκτροδακτυλία (F.H.Netter).

Τι συμβαίνει σε περίπτωση που η νόσος εξελιχθεί;

Η πνευμονική ίνωση προσβάλλει κάθε ασθενή σε διαφορετικό βαθμό και νόσος εξελίσσεται με διαφορετικούς ρυθμούς (περισσότερο ταχέως ή βραδέως). Προοδευτικά ο ασθενής θα χρειάζεται οξυγόνο για να μπορέσει να εκτελέσει τις καθημερινές του δραστηριότητες. Λόγω της υποξαιμίας το έργο της καρδιάς δυσχεραίνεται με αποτέλεσμα την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης (αυξημένες πιέσεις και αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία) και καρδιακής ανεπάρκειας. Η νόσος δυνητικά μπορεί να εμφανίσει απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ο καρκίνος του πνεύμονα (10%) και η πνευμονική εμβολή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά από ειδικό κέντρο αναφοράς για την πορεία της νόσου και έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών.

Υπάρχει σήμερα αποτελεσματική θεραπεία;

Η αιτιοπαθογένεια της νόσου παραμένει εν πολλοίς άγνωστη και μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καμία θεραπεία, η οποία να είναι αποτελεσματική όσον αφορά την επιβίωση του ασθενούς. Η συμβατική θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει συνδυασμό κορτικοστεροειδών, αντιοξειδωτικών (N-ακετυλοκυστεΐνη) ανοσοκατασταλτικών και ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. Δυστυχώς η αποτελεσματικότητά τους δεν είναι ικανοποιητική. Κατά καιρούς έχουν δοκιμασθεί διάφορα φάρμακα, όπως η ιντερφερόνη-γ (Bouros D. *European Respiratory Journal*, Σεπτέμβριος 2006 και *Lancet*, *in press*). Σήμερα ένας σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών με νέα φάρμακα είναι υπό εξέλιξη σε Ελλάδα και το εξωτερικό. Υπό δημοσίευση ερίζονται οι νέες διεθνείς οδηγίες αντιμετώπισης της πνευμονικής ίνωσης στην επιτροπή των οποίων συμμετέχουμε.

Μεταμόσχευση πνεύμονος

Μέχρι σήμερα, η μοναδική αποτελεσματική θεραπεία της νόσου η οποία έχει αποδείξει ότι επιμηκύνει την επιβίωση (μέση επιβίωση σήμερα 5 χρόνια) των ασθενών, είναι η μεταμόσχευση πνεύμονος. Για το λόγο αυτό, αλλά και λόγω της ταχείας εξέλιξης της νόσου, συστήνεται όπως ο ασθενής εγγράφεται αμέσως μετά τη διάγνωση της νόσου σε λίστα μεταμόσχευσης. Η μεταμόσχευση πνεύμονος πραγματοποιείται συνήθως σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών. Στην Ελλάδα ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων είναι αρκετά μικρός. Πολλοί ασθενείς προτιμούν γνωστά κέντρα του εξωτερικού. Ελπίζεται ότι και στην χώρα μας θα δοθεί προτεραιότητα στελέχωσης και υποστήριξης ειδικού κέντρου μεταμοσχεύσεων πνεύμονος για ασθενείς που έχουν ανάγκη και πάσχουν από πνευμονική ίνωση, κυστική ίνωση και εμφύσημα.

Νεότερα δεδομένα σχετικά με την παθογένεια της νόσου και την ανεύρεση νέων θεραπειών.

Στα πλαίσια της συνεχιζόμενης έρευνας με σκοπό την κατανόηση της παθογένειας της ΙΠΙ και την ανάδειξη νέων πιο αποτελεσματικών θεραπειών, η Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης και το Ινστιτούτο Ανοσολογίας και Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Fleming» με επικεφαλής τον καθηγητή Πνευμονολογίας του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης Δημοσθένη Μπούρο και τον ερευνητή-βιολόγο Βασίλη Αϊδίνη και τους συνεργάτες τους, πρωτοστατούν σε παγκόσμιο επίπεδο. Με τη χρήση της πρωτοποριακής τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών γενετικού υλικού (DNA microarrays) και της μοριακής αποτύπωσης (expression profiling) της πνευμονικής ίνωσης σε πειραματικό μοντέλο ποντικού έχουν ανακαλύψει μια σειρά γονιδίων τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου. Ο ρόλος των γονιδίων αυτών μελετήθηκε εκτενώς και σε ομάδες ασθενών με πνευμονική ίνωση, αναδεικνύοντας μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους των οποίων η εκλεκτική αναστολή μπορεί, υπό προϋποθέσεις, να αποδειχθεί ευεργετική για την καταπολέμηση της νόσου και την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών. Επίσης στα πλαίσια αυτά έχει μελετηθεί για πρώτη φορά σε συνεργασία με την Αιματολογική Κλινική του ΔΠΘ και ο ρόλος των T-ρυθμιστικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, ο οποίος βρέθηκε να είναι μειονεκτικός.

Αποτελέσματα των μελετών έχουν δημοσιευθεί σε έγκριτα ιατρικά περιοδικά [American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2007 και 2009), Thorax (2009), και European Respiratory Journal (2005), που είναι τα επίσημα περιοδικά της Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, της Βρετανικής Θωρακικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας, αντίστοιχα (American Thoracic Society, British Thoracic society, European Respiratory Society).

Σήμερα η **Πνευμονολογική κλινική του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης** θεωρείται **κέντρο αριστείας** για τα διάμεσα νοσήματα πνεύμονος, με διεθνή αποδοχή, το οποίο είναι στελεχομένο με ειδικά μετεκπαιδευμένους επιστήμονες όλων των απαιτούμενων ειδικοτήτων. Δέχεται πολλούς ασθενείς από την Ελλάδα και την Κύπρο και έχει βραβευθεί για το επιστημονικό της έργο αρκετές φορές από επιστημονικές εταιρείες της Ελλάδας και του εξωτερικού. Συνεργάζεται με γνωστά κέντρα στην Ευρώπη (Royal Brompton Hospital) και την Αμερική (Harvard, Pittsburg, san Francisco) σε κοινά ερευνητικά προγράμματα προκειμένου να αναδειχθούν νέες πιο αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές σε μια κατηγορία νοσημάτων του πνεύμονα που καταλήγουν σε πνευμονική ίνωση και των οποίων η συχνότητα είναι ολοένα αυξανόμενη, η παθογένεια ασαφής και η θεραπεία αναποτελεσματική.



Δημοσθένης Μπούρος

Καθηγητής πνευμονολογίας Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Διευθυντής πνευμονολογικής κλινικής και τομέα παθολογίας

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης και Δημοκρτείου Πανεπιστημίου Θράκης.