

ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΤΙΔΕΣ

ANTHONY SEATON

Τα βρογχιόλια θεωρούνται ένα σιωπηρό τμήμα του πνεύμονα, γιατί σπάνια προσβάλλονται στις συνήθεις παθήσεις, δεν είναι ορατά στην ακτινογραφία θώρακος και έχουν μια λειτουργικότητα που είναι δύσκολο να υπολογιστεί μαθηματικά. Οι παλαιότεροι αναγνώστες θα θυμούνται ότι το 1960 ο Hogg και οι συνεργάτες του στο Μόντρεαλ [1] αναγνώρισαν ότι τα βρογχιόλια είναι το σημείο που όταν βλάπτεται οδηγεί στη χρόνια απόφραξη της ροής σε καπνιστές. Έτσι η αναζήτηση αυτής της βλάβης στους μικρούς αεραγωγούς θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για λόγους screening ασθενών. Οι παιδίατροι είναι επίσης από παλαιά γνώριμοι του συνδρόμου λοιμώδους βρογχιολίτιδας των νεογνών που συνήθως οφείλεται στον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό. Πρόσφατα έχουν αναγνωριστεί και άλλα, πιο σπάνια, αλλά σημαντικά σύνδρομα που σχετίζονται με βρογχιολίτιδες άλλες εκτός από αυτή των καπνιστών.

Τα βρογχιόλια είναι αεραγωγοί που στερούνται χόνδρου, που επενδύονται από βρογχικό επιθήλιο και που οδηγούν στους κυψελιδικούς σάκους. Απαρτίζονται από τρεις ως τέσσερις γενιές βρογχιολίων αγωγιμότητας (ή μεμβρανώδη) από τα οποία τα τελικά διχάζονται στην πρώτη από τις δύο ως τρεις γενιές των αναπνευστικών βρογχιολίων. Τα τελευταία οδηγούν άμεσα σε μερικές κυψελίδες πριν καταλήξουν στους κυψελιδικούς σάκους. Υπάρχουν κατά προσέγγιση 25.000 τελικά βρογχιόλια. Έτσι δεν είναι παράλογο να υποτεθεί ότι τα βρογχιόλια μπορούν να προσβληθούν όχι μόνο άμεσα αλλά και έμμεσα, είτε από άμεση προσβολή των κυψελιδών είτε από επέκταση της νόσου των χόνδρινων τμημάτων των αεραγωγών. Η πρώτη κατάσταση αναγνωρίζεται για παράδειγμα στην εξωγενή αλλεργική βρογχιολοκυψελιδίτιδα, ενώ η δεύτερη στη βρογχιολίτιδα των καπνιστών.

Τρεις παράγοντες έχουν συνεισφέρει στην αυξημένη αναγνώριση της σημασίας των νοσημάτων των βρογχιολίων. Ο πρώτος προέρχεται από μια μελέτη πάνω στη φυσιολογία των μικρών αεραγωγών ως τρόπος πρώιμης ανίχνευσης των αιτόμων με μέλλουσα απόφραξη της ροής [2]. Ο δεύτερος προέρχεται από την αναγνώριση ενός μεγάλου αριθμού πνευμονικών συνδρόμων που συνοδεύονται από δύσπνοια, αλλά που δεν

κατατάσσονται εύκολα στην κλασική ταξινόμηση των πνευμονικών νοσημάτων [3,4] και ο τρίτος είναι η αυξανόμενη διαθεσιμότητα και η σχετική ασφάλεια των μεθόδων βιοψίας.

Λειτουργικές παράμετροι

Επειδή υπάρχουν πολλά βρογχιόλια, το καθένα διαμέτρου περίου 1mm, είναι σαφές ότι θα πρέπει να αποφραχθεί ένας μεγάλος αριθμός αυτών για να προκληθεί συγκρίσιμο αποτέλεσμα με αυτό της απόφραξης των μεγάλων αεραγωγών π.χ. πάνω στη μέτρηση του βίασου εκπνευστικού όγκου σε ένα δευτερόλεπτο FEV1. Η σχετική απόφραξη μπορεί να συμβεί πριν γίνουν εμφανή τα συμπτώματα και τα στοιχεία του περιορισμού της ροής. Ωστόσο, η λειτουργική διαταραχή μπορεί να ανιχνευθεί πο πρώιμα. Για παράδειγμα, αν παρατηρηθεί παγίδευση αέρα πίσω από τους μερικά αποφραγμένους αεραγωγούς θα γίνει αύξηση του Υπολειπόμενου Όγκου (RV) και του όγκου σύγκλεισης (CV). Ομοίως η παρουσία στενωμένων μικρών αεραγωγών μπορεί να δημιουργήσει διαφορετικές σταθερές χρόνου σε διαφορετικά τμήματα του πνεύμονα και να μειώσει τη δυναμική διατασιμότητα σε αυξημένες αναπνευστικές συχνότητες. Οι δοκιμασίες αυτές έχουν δώσει σημαντικές πληροφορίες αλλά, ίσως άδικα στην περίπτωση του όγκου σύγκλεισης, έχουν περιπέσει σε αχρηστία. Οι ροές σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους μπορούν επίσης να παράσχουν χρήσιμες πληροφορίες για την απόφραξη των μικρών αεραγωγών, αλλά δεν έχει βρεθεί πρακτική κλινική διαγνωστική ομαδιά. Η διαχυτική ικανότητα για το μονοξειδίο του άνθρακα μπορεί επίσης να βρεθεί μειωμένη, είτε όταν μετέχουν οι κυψελίδες στην παθολογική διεργασία είτε αν η πρόσβαση του αέρα στις κυψελίδες είναι μειωμένη στα 10 δευτερόλεπτα του διαθέσιμου χρόνου της δοκιμασίας μιας ανάσας.

Είναι εμφανές από τη συζήτηση ότι δεν υπάρχει μια δοκιμασία ή έστω συνδυασμός δοκιμασιών που να παρέχει τη διαγνωστική πληροφορία στους ασθενείς με βρογχιολίτιδες. Τα πρότυπα των νοσημάτων που περιγράφονται στη βιβλιογραφία ποικίλλουν και θα πρέπει να συνεκτιμώνται και με άλλα στοιχεία πριν τεθεί η διάγνωση.

Σύνδρομα βρογχιολίτιδων

Δεν υπάρχει γενικά παραδεκτή κλινική ταξινόμηση των βρογχιολίτιδων και πολλά σύνδρομα είναι σχετικά άγνωστα στους περισσότερους πνευμονολόγους. Η αναδρομή στη βιβλιογραφία έχει αναδείξει πολλά σύνδρομα που έχουν περιγραφεί με βάση την κλινική και ιστοπαθολογική εικόνα και έχουν γίνει προσπάθειες να περιγραφούν μερικές περιπτώσεις με κοινά χαρακτηριστικά με το ίδιο όνομα. Μερικές φορές η ίδια κατάσταση έχει περιγραφεί σε διαφορετικές εποχές με άλλο όνομα. Είναι σημαντικό για τον κλινικό γιατρό να θυμάται ότι υπάρχουν πράγματα λίγες ιστοπαθολογικές εκδηλώσεις της βρογχιολίτιδας, που αντιπροσωπεύουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις ενός μεγάλου εύρους πιθανών αιτίων. Η κλινική ταξινόμηση βασίζεται στα αίτια (γνωστά ή άγνωστα), ενώ η ιστοπαθολογική ταξινόμηση βασίζεται στα ιδιαίτερα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Μια σχετικά απλή κλινική ταξινόμηση προτείνεται από το συγγραφέα στον πίνακα 29.1.

Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα μπορεί να διακριθεί ιστοπαθολογικά σε δύο τύπους: ο ένας τύπος χαρακτηρίζεται από ενδοβρογχιολική ανάπτυξη εκβλαστήσεων οργανωμένου συνδετικού ιστού (υπερπλαστική αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και ο άλλος από φλεγμονή και ίνωση των τοιχωμάτων του βρογχιολίου που προκαλεί σημαντική στένωση ως απόφραξη του αυλού (συσφιγκτική βρογχιολίτιδα). Η πρώτη συνήθως συνδεύεται από επέκταση των υπερπλαστικών αλλαγών στους κυψελιδικούς πόρους και τις κυψελίδες και χαρακτηρίζεται ως αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP) ή πιο σπάνια ως κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία.

Μη αποφρακτική βρογχιολίτιδα

Λοιμώδης βρογχιολίτιδα

Οι ιογενείς λοιμώδεις μπορούν να προκαλέσουν άμεση

Πίνακας 29.1 Αιτιολογική ταξινόμηση βρογχιολίτιδων.

Μη αποφρακτική βρογχιολίτιδα

Λοιμώδης

Τοξική

Οφειλόμενη σε έκθεση στον καπνό
(συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής
βρογχιολίτιδας-διάμεσης πνευμονικής νόσου RB-
ILD)

Βρογχιολίτιδα από σκόνη μετάλλων

Διάχυτη πανβρογχιολίτιδα

Αποφρακτική βρογχιολίτιδα

Ιδιοπαθής

Εισπνοή ή κατάποση τοξικών ουσιών

Λοιμώδης

Σχετιζόμενη με νόσημα του συνδετικού ιστού και
εντεροπάθεια

Σχετιζόμενη με φάρμακα

Σχετιζόμενη με μεταμόσχευση

Σχετιζόμενη με καρκινοειδές

φλεγμονή του βλεννογόνου των αεραγωγών σε οποιοδήποτε σημείο αυτού, οδηγώντας μερικές φορές σε απόπτωση του επιθηλίου και σε αυξημένη βρογχική αντιδραστικότητα. Στα παιδιά, το πιο συχνό σύνδρομο είναι η βρογχιολίτιδα από αναπνευστικό συγκυτιακό ίο που συμβαίνει πριν από την ηλικία του ενός έτους [5]. Σχεδόν όλα τα βρέφη μολύνονται από τον ίο και ένα ποσοστό αναπτύσσει βήχα, συριγμό, υπερδιάταση και εισπνευστικούς ρόγχους. Η επικράτηση των βρογχιολικών συμπτωμάτων στην ομάδα αυτή πιθανώς οφείλεται στη σχετικά μεγαλύτερη συμμετοχή των μη καλά ανεπιτυγμένων βρογχιολικών αεραγωγών στη συνολική αντιστάση των αεραγωγών. Το 2-3% των παιδιών θα χρειαστεί εισαγωγή στο νοσοκομείο. Τέλος, ενώ μερικά παιδιά συνεχίζουν να υποφέρουν από υποτροπάζοντα επεισόδια συριγμού μετά την αποδρομή της βρογχιολίτιδας, φαίνεται ότι πρόκειται για παιδιά που έχουν την τάση να αναπτύξουν άσθμα και ότι η λοιμώξη από μόνη της δεν ευθύνεται για τη νόσο αυτή [6-8].

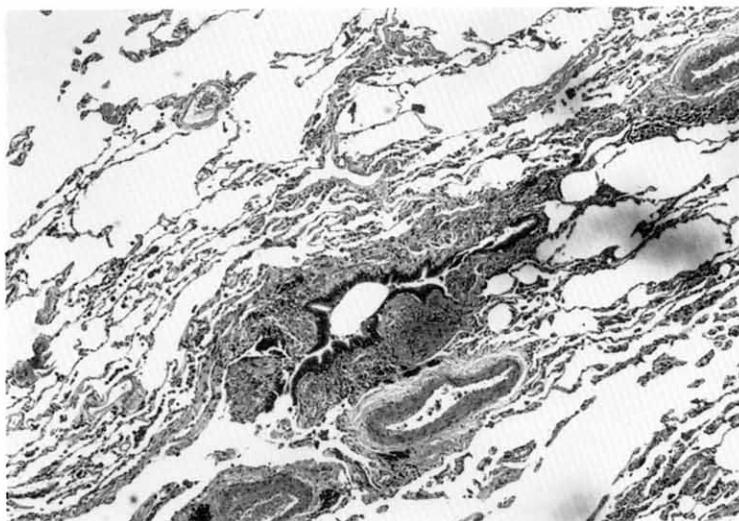
Στους ενήλικες είναι σύνηθες φαινόμενο ο επίμονος βήχας μετά από ιογενείς λοιμώξεις. Οι ασθενείς αυτοί συχνά έχουν αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και ανταποκρίνονται πιωχά σε βρογχοδιασταλτικά και στερεοειδή. Η βρογχιολίτιδα μπορεί να τεθεί σαν υποψία, αλλά η ιστολογική επιβεβαίωση δεν είναι διαθέσιμη. Η συνήθης πορεία είναι η βραδεία αποκατάστασης.

Τοξική βρογχιολίτιδα

Ο επίμονος βήχας χωρίς περιορισμό της ροής αποτελεί συνήθη κατάληξη της εισπνοής ενός μεγάλου εύρους ερεθιστικών αερίων ή ουσιών. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, υπάρχει μεταβλητή απόφραξη της ροής που μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση του άσθματος. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει βρογχική υπεραντιδραστικότητα και το σύνδρομο καλείται ως σύνδρομο αντιδραστικών αεραγωγών (Reactive Airways Dysfunction Syndrome-RAD). Μερικοί ασθενείς ανταποκρίνονται με διαφορετικό τρόπο και έχουν σταθερή απόφραξη και σε αυτούς είναι πιθανή η διάγνωση της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (βλ. παρακάτω). Είναι πιθανό ότι η φλεγμονή των βρογχιολίων αποτελεί το χαρακτηριστικό όλων των ασθενών με επίμονα συμπτώματα μετά από εισπνοή ερεθιστικών ουσιών, αλλά σχετικά λίγοι αναπτύσσουν την πλήρη εικόνα της αποφρακτικής συνδρομής.

Βρογχιολίτιδα των καπνιστών

Έχει αναγνωριστεί από παλιά ότι οι καπνιστές αναπτύσσουν φλεγμονή των βρογχιολίων (Εικ. 29.1) καθώς και των μεγάλων αεραγωγών και των κυψελίδων [9,10]. Μορφομετρικές μελέτες έδειξαν ότι οι καπνιστές με απόφραξη έχουν αυξημένο πάχος των βρογχολικών τοιχωμάτων και μειωμένη διάμετρο του αυλού [11]. Στη μια μελέτη φάνηκε ότι αυτή η βλάβη μπορεί να είναι η πρώτη που οδηγεί στην ανάπτυξη της απόφραξης σε ένα ποσοστό καπνιστών και ότι η πρώιμη ανίχνευση της θα μπορούσε να βοηθήσει τη θεραπεία.



Εικ. 29.1 Τομή πνεύμονα που αφαιρέθηκε για βρογχικό καρκίνωμα σε καπνιστή και που δείχνει τυπική περιβρογχική ίνωση (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης X100).

Η υπόθεση αυτή δεν επαληθεύτηκε, κυρίως γιατί οι δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου αποδείχθηκαν ανίκανες να προβλέψουν αξιόπιστα την επικείμενη μείωση της αγωγιμότητας των αεραγωγών [12,13], αλλά και γιατί η νόσος των μικρών αεραγωγών αποτελεί τη μια παράμετρο των φλεγμονώδων αλλοιώσεων που προκαλεί ο καπνός.

Η συσχέτιο μεταξύ των ευρημάτων της Υπολογιστικής Τομογραφίας και της ιστοπαθολογίας σε βαρείς καπνιστές που υπέστησαν εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος για περιφερικούς όγκους έδειξε ότι η κυψελιδίτιδα και η συνάθροιση μακροφάγων με χρωστική στις κυψελίδες σχετίζονται με περιοχές που έχουν εικόνα δίκην θολής υάλου (ground glass) και ότι η βρογχιολίτιδα ή οι βρογχιολεκτασίες σχετίζονται με μικροζιδιακές αλλοιώσεις [14]. Με το ίδιο ιστοπαθολογικό υπόστρωμα απαντάται και η «αναπνευστική βρογχιολίτιδα που προκαλεί διάμεση πνευμονοπάθεια» (respiratory bronchiolitis interstitial lung disease - RBILD), όπου οι βαρείς καπνιστές αναπτύσσουν βήχα, δύσπνοια και διάχυτα διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος [15]. Ο λειτουργικός έλεγχος δείχνει πρωτίστως περιοριστικό πρότυπο, με ελάχιστα στοιχεία απόφραξης. Στους λίγους ασθενείς που έχει περιγραφεί, η βιοψία έδειξε μακροφάγα με χρωστική σε όλο το βοτρύδιο, μια κάποια πάχυνση του τοιχώματος των κυψελιδών μη ειδικού τύπου και ήπια χρόνια φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση των βρογχιολικών τοιχωμάτων με υπερπλασία των κυψελιδικών κυττάρων. Η νόσος φαίνεται ότι έχει σχετικά καλοή η πρόγνωση, ακόμα και αν ο ασθενής συνεχίσει το κάπνισμα.

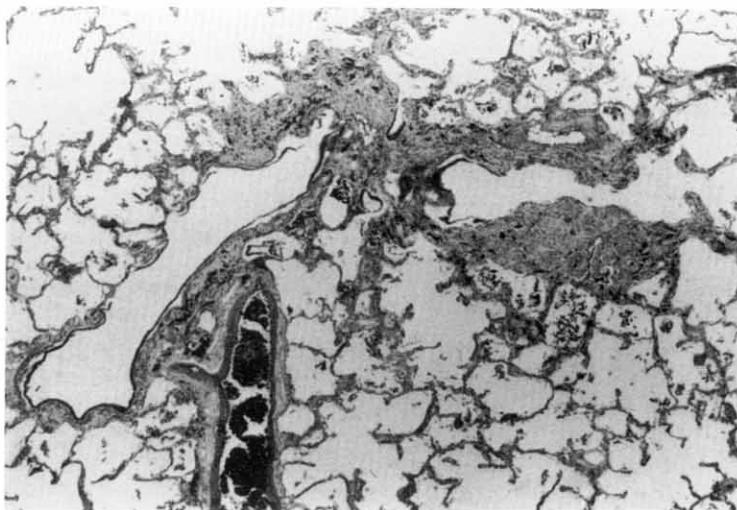
Βρογχιολίτιδα από σκόνες μετάλλων

Όπως ο καπνός, έτσι και η χρόνια εισπνοή μιας μεγάλης ποικιλίας τοξικών ουσιών είναι πιθανό να προκαλέσει φλεγμονή στους μικρούς αεραγωγούς. Ιστοπαθολογικά, τα μεμβρανώδη και αναπνευστικά βρογχιόλια είναι η θέση της πρωτογενούς αντίδρασης στις εισ-

πνεόμενες μεταλλικές σκόνες, όπως στον άνθρακα, τα σωμάτια πυριτίου και την άσβεστο [16-18] (Εικ. 29.2). Λειτουργικά στοιχεία εγδεικτικά νόσου των μικρών αεραγωγών έχουν φανεί σε ανθρακωρύχους, σε ασθενείς που εκτίθενται στο πυρίτιο και σε εργάτες με αμίαντο [19-21] και έχουν αναπτυχθεί πολλές υποθέσεις σχετικά με τη σημασία αυτών των βλαβών ως προς την ανάπτυξη της μελλοντικής απόφραξης. Επιπρόσθετα, οι περισσότεροι ασθενείς καπνίζουν και έτσι υπάρχει πρόβλημα στο τι να αποδοθεί σε απόφραξη από εμφύσημα και τι σε στένωση των μικρών αεραγωγών. Για τον ειδικευόμενο πνευμονολόγο γιατρό, αυτό έχει μικρή σημασία, αλλά έχει σημασία για την πρόληψη της επαγγελματικής νόσου και ακόμα μεγαλύτερη όταν οι ίδιοι ασθενείς ανατρέχουν στους εργοδότες τους για αποζημίωση από την εργασία τους. Από την άποψη της πρόληψης, τα στοιχεία δείχνουν ότι η έκθεση στις μεταλλικές σκόνες σε συνδυασμό με το κάπνισμα οδηγεί στην ανάπτυξη αυτών των λειτουργικών διαταραχών.

Διάχυτη πανβρογχιολίτιδα

Η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα είναι ένα καλά καθορισμένο κλινικο-ιστοπαθολογικό σύνδρομο που εμφανίζεται συχνότερα σε Κινέζους, Ιάπωνες και Κορεάτες ασθενείς και έχει πιθανή συσχέτιση με HLA-Bw54 [22,23]. Σπάνια περιγράφεται στο Δυτικό κόσμο [24-26]. Η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε άνδρες ηλικίας 30 ετών, που προσέρχονται με βήχα, συριγμό και απόχρεμψη, ενώ η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα δεν είναι σπάνια. Η ακτινογραφία θώρακος δείχνει διάχυτες μικροζιδιακές σκιάσεις και η ΥΤΥΕ δείχνει μικρές στρογγυλές κεντροβοτρυδιακές βλάβες με γραμμικές σκιάσεις που εκτείνονται πέρα από αυτές και στοιχεία παγίδευσης αέρα περιφερικά [27]. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι αυτά της διάχυτης χρόνιας φλεγμονής των αναπνευστικών βρογχιολίων, με παρουσία λεμφοκυττάρων, ιστιοκυττάρων και πλασματοκυττάρων στον περιβρογχιολικό ιστό, αλλά όχι στις κυψελίδες.



Εικ. 29.2 Πνεύμονας γάτας που δείχνει πρώιμες περιβρογχικές ινωτικές βλάβες μετά από πειραματική έκθεση σε αμιάντο.

Υπάρχει ακόμα εκτασία των τελικών μεμβρανωδών βρογχιολίων [22].

Η φυσική ιστορία της νόσου μοιάζει με την κυστική ίνωση στο ότι χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από *Haemophilus influenza* που στη συνέχεια επιπλέκονται από λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa*. Αν και η νόσος μπορεί να προκαλέσει αιφνίδιο θάνατο, η συνήθης πορεία είναι αυτή της χρόνιας νόσου με επιδεινούμενο βήχα, απόχρεμψη και αυξανόμενη δύσπνοια που οδηγεί σε θάνατο από καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια. Ο λειτουργικός έλεγχος δείχνει αποφρακτικό πρότυπο με υπερδιάταση και παρατηρείται μείωση της ζωτικής χωρητικότητας και της διαχυτικής ικανότητας στα όψιμα στάδια. Χωρίς θεραπεία, το ποσοστό δεκατούς επιβίωσης που έχει αναφερθεί είναι 12% σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από *Pseudomonas aeruginosa* και 73% σε ασθενείς χωρίς μόλυνση [28]. Η αιτία της νόσου δεν είναι γνωστή, αλλά έχει βρεθεί πιθανή συσχέτιση με γενετική διαταραχή των μηχανισμών άμυνας του πνεύμονα έναντι λοιμωδών μικρορργανισμών, οι οποίοι αφότου εγκατασταθούν προκαλούν ιστοπαθολογικές βλάβες [29].

Η απόφραξη της ροής στους ασθενείς αυτούς είναι πτωχά αναστρέψιμη και η βρογχική υπεραντιδραστικότητα είναι μικρή [30]. Παρ' όλα αυτά έχει φανεί ότι 8 εβδομάδες θεραπείας με βρωμιούχο οξυτρόπιο μειώνουν την απόφραξη της ροής και την παραγωγή πτυελών σε μερικούς ασθενείς [31]. Ακόμα πιο σημαντικά, έχει φανεί σε Ιάπωνες εργάτες ότι η πρόγνωση μπορεί να βελτιωθεί και τα συμπτώματα να υφεθούν μετά από μακροχρόνια λήψη ερυθρομυκίνης σε χαμηλές δόσεις (600mg ημερησίως), που βελτιώνει τη δεκατή επιβίωση σε πάνω από 90% [28,32]. Οι νεότερες μακρολίδες έχει φανεί ότι επίσης έχουν αποτέλεσμα. Φαίνεται ότι το όφελος αυτό προκύπτει, τουλάχιστον κατά μέρος, όχι από τις άμεσες αντιμικροβιακές ιδιότητες του φαρμάκου, αλλά από τη διαμεσολάβησή τους τόσο κατά της ικανότητας των ουδετεροφίλων να απαντούν με χημειοταξία όσο και κατά της ικανότητας της

Pseudomonas να παράγει το βιοφίλμ που την καθιστά αδιαπέραστη στα φάρμακα.

Αποφρακτική βρογχιολίτιδα

Αιτιολογικοί παράγοντες

Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα σπάνια εμφανίζεται χωρίς γνωστή αιτία, οπότε λαμβάνει τη μορφή της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με οργανούμενη πνευμονία (BOOP). Αν και η BOOP εμφανίζεται συχνότερα, αλλά σε κάθε περίπτωση σπάνια, αποτελεί την απάντηση σε ποικίλα αίτια, τα πιο σημαντικά από τα οποία παρατίθενται στον πίνακα 29.1. Ο ιδιοπαθής τύπος της BOOP συχνά ακολουθεί μετά από μια ιογενή γριππόδη λοίμωξη του αναπνευστικού και μερικές φορές αποδίδεται σε μη διαγνωσμένη ιογενή λοίμωξη [36]. Σπάνιες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί σε ενήλικες μετά από μυκοπλασματικές λοιμώξεις [5,37-39] και σε έναν ασθενή με σύνδρομο AIDS [40,41]. Μια επιδημία που εξαπλώθηκε στην Taiwan το 1996 οφείλονταν στην κατανάλωση του φυτού *Sauvagesia androgynus* είτε σε σαλάτες, είτε σε χυμούς, που προκάλεσε σοβαρή βλάβη στα περισσότερα από τα 115 άτομα και θάνατο σε επτά [42,43]. Σε βρέφη και παιδιά των οποίων οι πνεύμονες δε βρίσκονται σε πλήρη ανάπτυξη η νόσος είναι συνήθως παροδική, αν και μπορεί να συμβεί μόνιμη βλάβη των βρογχιολίων [44,45]. Η ανάπτυξη της μεταλοιμόδους αποφρακτικής βρογχιολίτιδας στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να οδηγήσει σε υποανάπτυξη των βιοτροφίων και σε μικρούς ανάγγειους και υπερδιαφανείς πνεύμονες με εκπνευστική παγιδευση αέρα, σύνδρομο που καλείται MacLeod ή Swyer-James [46-48] και που συχνά συνοδεύεται από βρογχεκτασίες.

Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα μπορεί να συμβεί μετά από την εισπνοή ενός μεγάλου εύρους τοξικών ατμών ή αερίων. [49-55]. Το κλασικό επεισόδιο είναι αυτό της έκθεσης σε διοξείδιο του αζώτου, αν και έχει παρατηρηθεί και στην έκθεση σε χλωρίνη, σε διμεθυ-

λικό δισουλφίδιο, σε υδροχλωρικό οξύ και σε διάφορα άλλα ατυχήματα όπως και σε δύο επεισόδια εισπνοής νέφους λεπτής σκόνης απορρυπαντικού που περιείχε χλωρίνη. Μπορεί επομένως να θεωρηθεί ως πιθανή συνέπεια έκθεσης σε αέριο, καπνό, ή σε λεπτή διαλυτή σκόνη με δυνατότητα βλάβης των αεραγωγών, είτε λόγω της αλκαλικότητας ή οξύτητας του pH, είτε λόγω της ικανότητας απελευθέρωσης ελεύθερων τοξικών ριζών. Ο τελευταίος αυτός μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει το ένα επεισόδιο που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μετά από εισπνοή υλικού [54] με υψηλές συγκεντρώσεις μετάλλων όπως βανναδίου, που είναι ικανά να απελευθερώσουν ρίζες υδροξυλίου μέσω μηχανισμού redox. Φαίνεται ότι η νόσος αποτελεί σπάνια συνέπεια αυτής της έκθεσης [55], καθώς οι περισσότεροι ασθενείς αναλαμβάνουν έχοντας ήπια συμπτώματα ή μετά από μερικούς μήνες βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Το εκλυτικό επεισόδιο συνήθως είναι η έκθεση σε υψηλά επίπεδα σκόνης και συνοδεύεται από συμπτώματα, αλλά δεν είναι πάντα έτσι, καθώς τα συμπτώματα μπορεί και να απουσιάζουν από ένα φαινομενικά ήπιο επεισόδιο.

Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα έχει περιγραφεί σε όλες τις νόσους του συνδετικού ιστού, αν και αποτελεί σπάνια επιπλοκή για οποιαδήποτε απ' αυτές. Απαντάται συχνότερα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και κυρίως σε γυναίκες [3,56], αν και έχει επίσης περιγραφεί σε σύνδρομο Sjögren, οκληρόδερμα, πολυμυοσίτιδα, ερυθρηματώδη λύκο, κρυοσφαιριναίμια και σε διάφορες αγγείτιδες [57-61]. Σε μερικές περιπτώσεις έχουν ενοχοποιηθεί φάρμακα, όπως πενικιλλαμίνη και άλατα χρυσού [58,62], αν και αναμφίβολα η βρογχιολίτιδα μπορεί να εμφανιστεί στα νοσήματα αυτά ακόμα και χωρίς θεραπεία. Άλλα φάρμακα που σχετίζονται σπάνια με την ανάπτυξη του συνδρόμου είναι διάφορα κυτταροτοξικά, η αμιοδαρόνη, η ακεβουταλόλη, η σουλφασαλαζίνη και η υπερδοσολογία της L-τρυποφάνης [63-66]. Ένα φάσμα πνευμονικών νοσημάτων μπορεί να σχετιστεί με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, τόσο με ελκώδη κολίτιδα όσο και με νόσο του Crohn, συμπεριλαμβανομένης της διαπυητικής βρογχίτιδας, των βρογχεκτασιών και της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας [67] (βλέπε κεφ.53).

Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα έχει καλά περιγραφεί σε λήπτες μοσχευμάτων πνεύμονα ή μυελού. Οι λήπτες μοσχευμάτων μυελού των οστών, κυρίως αλλογενών, αλλά μερικές φορές και αυτόλογων μπορεί να αναπτύξουν το σύνδρομο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (graft versus host disease-GVHD) από τους οποίους ένα 10% θα αναπτύξει βρογχιολίτιδα [68,69]. Κατά τη μεταμόσχευση πνεύμονα-καρδιάς, το 10-70% των ληπτών θα αναπτύξει αποφρακτική βρογχιολίτιδα και παρόμοιο κίνδυνο διατρέχουν τα άτομα που υποβάλλονται σε μονή ή διπλή μεταμόσχευση πνεύμονα [70-72]. Ο κίνδυνος σχετίζεται περισσότερο με την αντίδραση όψιμης απόρριψης και αυξάνεται περισσότερο από σχετική λοίμωξη παρά από το είδος του μοσχεύματος [73-75].

Σε ασθενείς με περιφερικούς καρκινοειδείς όγκους του πνεύμονα, η αποφρακτική βρογχιολίτιδα έχει βρεθεί σε εντυπωσιακά υψηλά ποσοστά (8 σε 25 άτομα σε μια μελέτη) γεγονός το οποίο δείχνει ότι η ινωτική

αντίδραση των μικρών αεραγωγών ήταν άμεση συνέπεια του όγκου [76]. Μια παρόμοια συσχέτιση περιγράφηκε σε ασθενή με το πολύ σπάνιο σύνδρομο των πολλαπλών καρκινοειδών ογκιδίων [77].

Οι προς την αιτιολογία, οι κλινικοί θα πρέπει να προσέχουν όταν αποδέχονται την ιστολογική διάγνωση της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας ως γενικευμένη νόσο, αφού η τοπική φλεγμονή και η απόφραξη των μικρών αεραγωγών, για παράδειγμα λόγω λοίμωξης ή εισρόφησης δεν είναι σπάνια στα βιοπτικά παρασκευάσματα. Όπως πάντα, τα στοιχεία της βιοψίας θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με όλη την κλινική εικόνα, καθώς η αποφρακτική βρογχιολίτιδα σε πολλές περιπτώσεις αποτελεί απλώς μια περιγραφή ιστοπαθολογικής εικόνας.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Ο ασθενής συνήθως εμφανίζεται με ξηρό βήχα και δύσπνοια επιδεινούμενη εντός λίγων εβδομάδων ή μηνών και η διάγνωση γίνεται πιο εύκολα όταν στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει προδιαθετικός παράγοντας, όπως νόσημα κολλαγόνου, φλεγμονώδης εντεροπάθεια ή ιστορικό μεταμόσχευσης [78]. Στις ιδιοπαθείς περιπτώσεις, η νόσος απαντάται σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών. Μπορεί να υπάρχει ιστορικό πρόσφατης ιογενούς λοίμωξης, ενώ στους ασθενείς με BOOP μπορεί να καταγράφεται ιστορικό γενικευμένης νόσου με πυρετό, αδιαθεσία, και απώλεια βάρους [79-81]. Η έκθεση ή εισπνοή τοξικών ουσιών συνήθως προηγείται μερικών ημερών ή εβδομάδων. Πράγματι είναι σύνηθες να έχουν υποχωρήσει όλα τα οξεία συμπτώματα και να έχει εμφανιστεί μια περίοδος σχετικής ύφεσης πριν από την ανάπτυξη βήχα και δύσπνοιας, σε αντίθεση με το σύνδρομο υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών (RAD), όπου τα συμπτώματα ακολουθούν σχεδόν αμέσως μετά την έκθεση. Η περίοδος που μεσολαβεί σχετίζεται με το διάστημα που χρειάζεται η απόφραξη των μικρών αεραγωγών για να γίνει οιφαρή, ώστε να προκαλέσει σημαντική μείωση της συνολικής εγκάρσιας διαμέτρου.

Ο λόγος για τον οποίο οι βρογχιολίτιδες διαδράμουν αδιάγνωστες τόσο συχνά είναι η απουσία ειδικών φυσικών σημείων [82]. Παρά το ξεκάθαρο στοιχείο της δύσπνοιας στην άσκηση, μπορεί να απουσιάζουν τα ευρήματα από την ακρόαση των πνευμόνων. Αντίθετα, παρατηρούνται διάχυτοι εισπνευστικοί ρόγχοι εξαρτώμενοι της βαρύτητας, στα κάτω πνευμονικά πεδία, μουσικοί ρόγχοι ή και τα δύο. Στην ιδιοπαθή BOOP, οι μη μουσικοί ρόγχοι είναι το πιο χαρακτηριστικό εύρημα και απαντώνται στο 75% των ασθενών. Η πληκτροδακτυλία δεν είναι χαρακτηριστική.

Τα ακτινολογικά ευρήματα επίσης ποικίλουν. Δεν είναι σπάνιο για την ακτινογραφία θώρακος να είναι φυσιολογική και έτσι αυτό δε θα πρέπει να θεωρείται κατά της διάγνωσης. Διάχυτες οζιδιακές σκιάσεις ή σκιάσεις δίκην θολής υάλου είναι συχνές στην ιδιοπαθή BOOP (Εικ. 29.3 & 29.4), ενώ ένα λεπτό οζιδιακό πρότυπο μπορεί να γίνει ορατό μετά από έκθεση σε τοξικές ουσίες. Μπορεί να παρατηρηθούν στοιχεία υπερδιάτασης. Η ΥΤ μπορεί να αναδείξει λεπτές βλά-