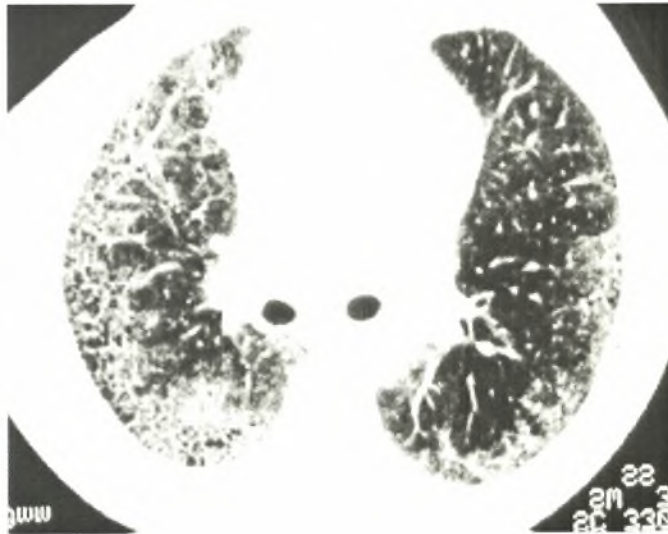


ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΑΠΟ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Πασχάλης Αδάμ Μολυβδός
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΚΑΙ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ



Πελαγία Γ. Τσούτσου
Ιατρός

Λάρισα 2004

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7482/1

Ημερ. Εισ.: 15-09-2009

Δωρεά:

Ταξιθετικός Κωδικός: Δ

616.24

ΤΣΟ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083695

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Επιβλέπων

Γ. Νταλέκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Ν. Σταθάκης, Καθηγητής Παθολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. Γερμενής, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανοσολογίας

Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Επιβλέπων

Π.Α. Μολυβδάς, Καθηγητής Φυσιολογίας

Γ. Νταλέκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Ε. Πετεινάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας

Ν. Σταθάκης, Καθηγητής Παθολογίας

Ι. Φεζουλίδης, Καθηγητής Ακτινολογίας

Ευχαριστίες

Η διατριβή αυτή δε θα μπορούσε να έχει εκπονηθεί, χωρίς τη συμβολή και την αμέριστη συμπαράσταση και συνεργασία ανθρώπων, τους οποίους και θα ήθελα να ευχαριστήσω. Καταρχήν, ο Καθηγητής και πραγματικός Δάσκαλός μου κος Γουργουλιάνης, υπήρξε ο εμπνευστής και ακούραστος καθοδηγητής της παρούσας δουλειάς. Πολύ περισσότερο όμως, ήταν ο άνθρωπος που γενναιόδωρα με κατηύθυνε και καθοδήγησε στην επιστημονική και ειδικότερα ιατρική σκέψη και διαμόρφωσε την ταυτότητά μου ως επιστήμονα. Υπήρξε ένας Δάσκαλος για τον οποίο τρέφω σεβασμό και ευγνωμοσύνη.

Σημαντική επίσης ήταν η συμβολή του Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας κου Νταλέκου, ο οποίος συνέβαλε ουσιαστικά στη σύλληψη και εκτέλεση αυτής της ιδέας, αλλά και μου εμφύσησε αρχές για την άσκηση της Ιατρικής που πάντα τηρώ.

Θερμές ευχαριστίες, ακόμη, οφείλω στον Καθηγητή της Παθολογίας κο Σταθάκη, ο οποίος αποτελεί για μένα ένα πρότυπο στο χώρο της Παθολογίας, τόσο κατά τα φοιτητικά, όσο και κατά τα μεταπτυχιακά έτη.

Δεν θα ήθελα να παραλείψω να αναφέρω την Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας κα Πετεινάκη, για τη συμβολή της στην πραγματοποίηση αυτής της μελέτης και για τη συνεργασία της. Σημαντικότερη επίσης στην παρούσα δουλειά ήταν η συνεργασία της Επίκουρης Καθηγήτριας της Ακτινολογίας κας Μαλαγάρη, η οποία συνέβαλε καθοριστικά στο ακτινολογικό τμήμα της διατριβής με πολύτιμες συμβουλές.

Εξάλλου, η συνεισφορά του Αν. Καθηγητή της Ανοσολογίας κου Γερμενή ήταν εξαιρετικής σημασίας, τόσο αναφορικά με το Μεθοδολογικό Τμήμα της παρούσας εκπόνησης, όσο και σχετικά με την περαιτέρω κατανόηση των πολύπλοκων δικτύων, που διέπουν τα μόρια, που μελετήθηκαν.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ επίσης στους Καθηγητές κους Μολυβδά και Φεζουλίδη, για τη συμβολή τους στην παρούσα δουλειά αλλά και για την προσφορά τους ως Καθηγητές κατά τη διάρκεια των φοιτητικών μου χρόνων. Σημαντική ήταν επίσης η συνεργασία μου με την Πνευμονολόγο κα Μπάκα, που με τη ματιά του ειδικού, με βοήθησε σημαντικά στο κλινικό τμήμα της παρούσας διατριβής.

Τέλος, σημαντική ήταν η βοήθεια της φοιτήτριας Βιοχημείας κας Ευφραιμίδου στην εκπόνηση των εργαστηριακών τεχνικών, αλλά και του ιατρού κου Χρήστου στην αδρή πρώτη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Τέλος, η παρούσα διατριβή δε θα μπορούσε να έχει εκπονηθεί χωρίς την οικειοθελή συμμετοχή των ασθενών, οι οποίοι παρά τη σοβαρότητα της νόσου τους δέχτηκαν να συνεισφέρουν στην προαγωγή της έρευνας για την ασθένειά τους. Αποτελούν ασφαλώς τον πυρήνα κάθε ερευνητικής προσπάθειας.

Η παρούσα διατριβή αφιερώνεται στους γονείς μου, ως ελάχιστο δείγμα ευγνωμοσύνης για το μόχθο και την αγάπη τους, που με φέρνει σήμερα σε αυτό το αποτέλεσμα.

Στους γονείς μου, Γιώργο και Ειρήνη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	2
Κατάλογος συντμήσεων	7
Βιογραφικό σημείωμα	10
Εισαγωγή- Γενικό Μέρος	18
Διάμεσα πνευμονικά νοσήματα	19
Ορισμός	19
Ταξινόμηση διαμέσων πνευμονικών νοσημάτων	20
Χαρακτηριστικά διαμέσων πνευμονικών νοσημάτων	23
Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση	30
Ορισμός –Διάγνωση	30
Κλινική εικόνα - Παρακλινικός έλεγχος	31
Εικόνες	41
Νέα ταξινόμηση ILD και νεότερες απόψεις για την παθογένειά τους	46
Ιντερλευκίνες	48
Ρόλος των ιντερλευκινών στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης	52
Ειδικές δράσεις των κυτταροκινών που μελετήθηκαν στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης	55
Διακυτταρικά μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (ICAMS)	58
Ρόλος των ICAMs στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης	59
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Ορολογικοί δείκτες στα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα - Συσχέτιση με κλινικά χαρακτηριστικά και με ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας	60
A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	60
B. ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ	63
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	70
Αναλυτική παρουσίαση με πίνακες των τιμών των ορολογικών δεικτών	82

στον ορό ασθενών και μαρτύρων	
Αναλυτική παρουσίαση με πίνακες των τιμών των ορολογικών δεικτών	
στον ορό ασθενών με ΙΠΙ και ασθενών με ΔΠΙ	92
Συσχετίσεις ορολογικών δεικτών και κλινικών ευρημάτων αλλά και	
παραμέτρων ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας.	103
Αποτελέσματα των ακτινολογικών ευρημάτων στην HRCT	108
Συσχετίσεις ακτινολογικών ευρημάτων και ορολογικών δεικτών	118
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	124
Συμπεράσματα	148
Επίλογος	150
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	152
Περίληψη	173
Abstract	176

Κατάλογος συντμήσεων

AaPO ₂	Κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου
AB	Αναπνευστική βρογχιολίτιδα
ΑΒΣΔΠ	Αναπνευστική βρογχιολίτιδα σχετιζόμενη με διάμεση πνευμονική νόσο
ΑΔΠ	Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία
ANA	Anti-nuclear antibodies, Αντιπυρηνικά αντισώματα
APC	Antigen- presenting cells, Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
ARDS	Adult respiratory distress syndrome, Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων
BAL	Bronchoalveolar lavage, Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
BOOP	Bronchiolitis obliterans organising pneumonia, Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία
CAM(s)	Cellular adhesion molecule(s), Κυτταρικά μόρια προσκόλλησης
CO	Μονοξείδιο του άνθρακα
CRP	C- reactive protein, C- αντιδρώσα πρωτεΐνη
CSF(s)	Colony stimulating factor(s), Παράγοντες διεγέρσεως των αποικιών
CT	Computed tomography, Αξονική τομογραφία
DIP	Desquamative interstitial pneumonia, Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία
DLCO ή DL _{co}	Διαχυτική ικανότητα ως προς το μονοξείδιο του άνθρακα
DL _{co} /Va	Διαχυτική ικανότητα
ΔΠΙ	Δευτεροπαθής πνευμονική ίνωση
ΔΠΝ	Διάμεσα πνευμονικά νοσήματα
ELAM-1	E- σελεκτίνη
ELISA	Enzyme- linked immunoabsorbent assay, Ενζυμική ανοσοπροσοφητική μέθοδος
H ₂ O ₂	Υπεροξείδιο του υδρογόνου
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
HLA-DR	Human leucocyte antigen- DR, Ανθρώπινο σύστημα λευκοκυτταρικών αντιγόνων- DR
HRCT	High resolution computed tomography, Αξονικά τομογραφία υψηλής ευκρίνειας
FEV1	Forced expiratory volume in the 1 st second, Ταχέως εκπνεόμενος όγκος το 1 ^ο δευτερόλεπτο
FGF	Fibroblast growth factor, Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών
FRC	Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα
FVC	Forced vital capacity, Ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα
GCSF	Growth colony stimulating factor, Παράγων αύξησης αποικιών κοκκιοκυττάρων
GIP	Giant cell interstitial pneumonia, Γιγαντοκυτταρική διάμεση πνευμονία

GM-CSF	Growth colony macrophage stimulating factor, Παράγων αύξησης αποικιών κοκκιοκυττάρων- μακροφάγων
Gy	Gray
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule, Διακυτταρικό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης
IFN(s)	Ιντερφερόνη/ες
IL(s)	Ιντερλευκίνη/ες
ILD	Interstitial lung disease, Διάμεσα πνευμονικά νοσήματα
IL-1Ra	Υποδοχέας α της ιντερλευκίνης-1
(s)IL-2Rβ	(Soluble) interleukin-2 receptor β, (Διαλυτός) υποδοχέας ιντερλευκίνης 2
ΙΠΙ	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
IP-10	Επαγόμενη από την IFN-γ πρωτεΐνη
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis, Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
KM	Κυψελιδικά μακροφάγα
L= ligand	Σύνδεσμος
LDH	Lactate dehydrogenase, Γαλακτική δεϋδρογονάση
LFA-1	Σύνδεσμος για το αντιγόνο που σχετίζεται με τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων
LIP	Lymphoid interstitial pneumonia, Λεμφοειδής διάμεση πνευμονία
LT	Lymphotoxine, λεμφοτοξίνη
M-CSF	Macrophage colony stimulating factor, Παράγων αύξησης αποικιών μακροφάγων
MHC	Major histocompatibility complex, Μείζων σύστημα ιστοσυμβατότητας
ΜΕΔΠ	Μη ειδική διάμεση πνευμονία
mm	Χιλιοστά
mmHg	Χιλιοστά στήλης υδραργύρου
MMP	Μεταλλοπρωτεϊνάσες του ιστού
MnO ₂	Οξειδίο του μαγγανίου
Mn SoD-PL	Δισμουτάση του υπεροξειδίου του μαγγανίου- πλασμιδίο/ λιποσώμιο
MoAbs	Μονοκλωνικά αντισώματα
NK-cells	Natural killer cells, Φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα
NSIP	Non- specific interstitial pneumonia, Μη ειδική διάμεση πνευμονία
O ₂	Οξυγόνο
ΟΔΠ	Οξεία διάμεση πνευμονία
P	Ισοδύναμο διαταξικής συσχέτισης
PCO ₂	Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα
PCR	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
PDGF-β	Platelet derived growth factor-β, Αυξητικός παράγοντας προερχόμενος από αιμοπετάλια
PMN	Polynuclear neutrophils, Πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα

PO ₂	Μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα
RB	Respiratory bronchiolitis, Αναπνευστική βρογχιολίτιδα
RBILD	Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, Αναπνευστική βρογχιολίτιδα σχετιζόμενη με διάμεση πνευμονική νόσο
RT-PCR	Ανάστροφη αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
RV	Υπολειπόμενος όγκος
ΣΑΔΕ	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων
SiO ₂	Οξείδιο του πυριτίου
TBBS	Transbronchial biopsy surgery, Διαβρογχική χειρουργική βιοψία
TGF-β	Transforming growth factor-β, Μετατρεπτικός αυξητικός παράγων -β
Th-1/2	T- βοηθητικά κύτταρα τύπου 1 ή 2
TIFFEN	Λόγος FEV1/FVC
TKE	Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών
TLC	Total lung capacity, Ολική πνευμονική χωρητικότητα
TNF-α, TNF-β	Tumor necrosis factor, Παράγων νεκρώσεως των όγκων α/ β
UIP	Usual interstitial pneumonia, Συνήθης διάμεση πνευμονία
VATS	Video assisted thoracoscopic surgery, Βιντεοσκοπούμενη θωρακοσκόπηση
VC	Vital capacity, Ζωτική χωρητικότητα
VCAM	Vascular adhesion molecule, Αγγειακό μόριο προσκόλλησης

Πελαγία Γ. Τσούτσου
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Διεύθυνση

Νίκης 33,
105 57, Σύνταγμα,
Αθήνα, ΕΛΛΑΣ

τηλέφωνα επικοινωνίας

Οικία: 210 3218316
κινητό: 6936914832
Fax: 210 3218316

Διεύθυνση e-mail

pauletta24@hotmail.com

Ημερομηνία γέννησης

25 Ιουνίου 1975

ΒΑΣΙΚΕΣ - ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

- Σεπτέμβριος 1993- **Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, Λάρισα, Ελλάς**
Σεπτέμβριος 1999 Πτυχίο Ιατρικής
- Αποφοίτησα με "Λίαν Καλώς" (Βαθμός πτυχίου: 6,97/10)
 - Έλαβα ετήσια υποτροφία για την εισαγωγή μου στο Πανεπιστήμιο από το ΙΚΥ (Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών).
- Σεπτέμβριος 1980- **1ο Γυμνάσιο και Γενικό Λύκειο Κομοτηνής, Ελλάς**
Ιούνιος 1992 Απολυτήριο.
- Αποφοίτησα 2η στην τάξη μου με τιμητικές διακρίσεις. (Βαθμός αποφοίτησης: 19,8/20)
 - Ετήσιες διακρίσεις εξαιρετικών επιδόσεων.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Ελληνικά: Μητρική

Αγγλικά: Επάρκεια διδασκαλίας (*Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge, 1990, Grade:B*)

Γαλλικά: Επάρκεια διδασκαλίας (*Diplôme de Langue et de Civilisation Française, Sorbonne Paris IV, 1992*)

Ιταλικά: Μέτρια γνώση

ΘΕΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Αύγουστος 2003 -
σήμερα

Ογκολογικό Νοσοκομείο Πειραιώς "Μεταξά "

Α' Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα

Αν. Διευθυντής: Δρ. Κ.Χρυσάνθου, Ειδικός Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

Ειδικευόμενη Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

- Παρακολούθηση της δραστηριότητας της κλινικής υπό την επίβλεψη Επιμελητών και Διευθυντού, στο μεγαλύτερο Ογκολογικό Νοσοκομείο του Πειραιά, το οποίο καλύπτει 1.500.000 πληθυσμού.

- Παρακολούθηση και διεκπεραίωση σύγχρονης Χημειο- Ακτινο-θεραπείας στην Κλινική, και επειγόντων περιστατικών ακτινοθεραπείας αλλά και αντιμετώπιση παιδιατρικών περιστατικών

- Απόκτηση εμπειρίας σε σχεδιασμό προσομοίωσης (simulator), σε γραμμικούς επιταχυντές και μηχανήματα κοβαλτίου

- Συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών του Τμήματος

- Παρακολούθηση Ογκολογικών Συμβουλίων

- Συμμετοχή στα Εξωτερικά Ιατρεία-Παρακολούθηση εβδομαδιαίων μαθημάτων, ακτινολογικών συναντήσεων και κλινικών επισκέψεων

- Συμμετοχή στην προετοιμασία και διεκπεραίωση πρωτοκόλλων σύγχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας επικουρικής και προεγχειρητικής σε ασθενείς με όλα τα είδη νεοπλασιών

Ιανουάριος 2003 –
Ιούνιος 2003

Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Άγιος Σάββας"

Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική

Διευθύντρια: Δρ. Α. Ευφραιμίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Ειδικευόμενη Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

- Παρακολούθηση της δραστηριότητας της κλινικής υπό την επίβλεψη Επιμελητών και Διευθυντού, στο μεγαλύτερο Ογκολογικό Νοσοκομείο των Αθηνών, το οποίο καλύπτει 2500000 πληθυσμού

- Απόκτηση εμπειρίας στην αντιμετώπιση ασθενών με διαφορετικά είδη καρκίνου, σε χημειοθεραπευτικά σχήματα πρώτης και δεύτερης γραμμής, σε προετοιμασία ασθενών για mega-θεραπεία και αυτόλογη ή ετερόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών

- Παρακολούθηση Ογκολογικών Συμβουλίων με συμμετέχοντες από άλλες ειδικότητες

- Παρακολούθηση εβδομαδιαίων μαθημάτων, ακτινολογικών συναντήσεων και κλινικών επισκέψεων

- Διεκπεραίωση πρωτοκόλλων και πολυκεντρικών μελετών στις οποίες συμμετείχε η Κλινική

- Διεκπεραίωση θεραπευτικών πράξεων και χειρισμών (στερνικές και οστεομυελικές παρακεντήσεις, ενδορραχιαίες εγχύσεις φαρμάκων κλπ)

Ιανουάριος 2002-
Ιανουάριος 2003

**Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Άγιος Σάββας"
Γ' Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας**

Διευθυντής: Δρ. Ι. Κατσιλιέρης, Ειδικός Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
Ειδικευόμενη Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

- Παρακολούθηση και συμμετοχή στις δραστηριότητες της κλινικής υπό την επίβλεψη Επιμελητών και Διευθυντού, στο μεγαλύτερο Ογκολογικό Νοσοκομείο των Αθηνών, το οποίο καλύπτει 2.500.000 πληθυσμού.

- Παρακολούθηση και διεκπεραίωση σύγχρονης Χημειο- Ακτινοθεραπείας στην Κλινική, και επειγόντων περιστατικών ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με διαφορετικά είδη καρκίνου

- Απόκτηση εμπειρίας σε σχεδιασμό προσομοίωσης (simulator), σε γραμμικούς επιταχυντές, θεραπεία με ηλεκτρόνια, βραχυθεραπεία (διεγχειρητική και μη) και βραχυθεραπεία προστάτου (σχεδιασμός και εμφύτευση στο χειρουργείο)

- Παρακολούθηση Ογκολογικών Συμβουλίων

- Συμμετοχή στα Εξωτερικά Ιατρεία

- Παρακολούθηση εβδομαδιαίων μαθημάτων, ακτινολογικών συναντήσεων και κλινικών επισκέψεων

- Συμμετοχή στην προετοιμασία και διεκπεραίωση πρωτοκόλλων σύγχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας επικουρικής και προεγχειρητικής σε ασθενείς με όλα τα είδη νεοπλασιών

Οκτώβριος 2001-
Ιανουάριος 2002

**401, Γενικό Νοσοκομείο Στρατού
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας**

Διευθυντής: Δρ Μ. Σαλβαράς, Ειδικός Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
Ειδικευόμενη Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

- Παρακολούθηση Εξωτερικών Ιατρείων και θεραπειών με κοβάλτιο

- Παρακολούθηση λήψης και γνωμάτευσης ακτινογραφιών και αξονικών τομογραφιών στο Ακτινολογικό Τμήμα του ίδιου Νοσοκομείου

- Μάρτιος 2001–
Οκτώβριος 2001
- Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας**
Πνευμονολογική Κλινική
Διευθυντής: Καθηγητής ΚΙ Γουργουλιάνης
Επιστημονική συνεργάτρια Πνευμονολογικής Κλινικής
- Ενεργή συμμετοχή στις δραστηριότητες των Εξωτερικών Ιατρείων , στις ακτινολογικές συναντήσεις, στα εκπαιδευτικά μαθήματα και στις βιβλιογραφικές ενημερώσεις
 - Συλλογή κλινικών στοιχείων για την εκπόνηση διατριβής με θέμα : "Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση και ορολογικοί δείκτες"
 - Διενέργεια σπιρομετρήσεων, δοκιμασιών διαχυτικής ικανότητας, λήψη αερίων αίματος, παρακολούθηση βρογχοσκοπήσεων
 - Συμμετοχή σε ερευνητικές εργασίες της Κλινικής
- Σεπτέμβριος 2000-
Μάρτιος 2001
- Κέντρο Υγείας Ελασσώνας**
Διευθυντής: Δρ. Καρβέλας, Ειδικός Γενικής Ιατρικής
Αγροτικός Ιατρός
- Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου.
 - Υπεύθυνη για την πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια φροντίδα πληθυσμού 20000 κατοίκων
 - Αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών και διακομιδή αυτών στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας.
 - Διεκπεραίωση απλών ιατρικών πράξεων γενικής ιατρικής.
- Μάρτιος 2000-
Σεπτέμβριος 2000
- Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας**
Διευθυντής : Καθηγητής Ν. Σταθάκης, Καθηγητής Παθολογίας
Αγροτικός Ιατρός
- Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου (απόσπαση)
 - Διεκπεραίωση και παρακολούθηση ιατρικών πράξεων (γαστροσκοπήσεις, κολonosκοπήσεις, στερνικές και οστεομυελικές παρακεντήσεις, τοποθέτηση ρινογαστρικών και ουροκαθετήρων, φλεβοκεντήσεις) υπό την επίβλεψη επιμελητών, Επίκουρων Καθηγητών και του Διευθυντού
 - Συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών στην Κλινική
 - Παρακολούθηση ακτινολογικών συναντήσεων, εκπαιδευτικών μαθημάτων της Κλινικής, κλινικών επισκέψεων

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- 2000 –
2003
- Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής**
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
Πνευμονολογική Κλινική
Υποψήφια διδάκτωρ με θέμα: " Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση και ορολογικοί δείκτες"

ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

Ιανουάριος 2004	7ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ογκολογίας. Θέμα: Καρκίνος Ενδομητρίου, Αθήνα
Δεκέμβριος 2003	1η Επιστημονική Ημερίδα Κλινικής Ακτινοθεραπευτικής-Ογκολογίας. " Υποστηρικτικές αγωγές στην Ογκολογία. Δυνατότητες και περιορισμοί της ταυτόχρονης Ακτινοχημειοθεραπείας." Ναύπλιο
Νοέμβριος 2003	Επιστημονικό Συμπόσιο: " Η θεραπεία των λοιμώξεων του αναπνευστικού - Τι νεότερο." Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα
Νοέμβριος 2003	12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Αθήνα
Νοέμβριος 2003	11ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Κλινικής Ογκολογίας, Ηράκλειο
Νοέμβριος 2003	ESTRO course: "Evidence based Radiation Oncology: Methodological basis and clinical application." Portugal
Νοέμβριος 2003	11ο Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Ηράκλειο
Οκτώβριος 2003	40 Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας : " Πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα." Αθήνα
Οκτώβριος 2003	Πανελλήνιο Συνέδριο Ουρολογικού Καρκίνου, Αθήνα
Ιούνιος 2003	Brachytherapy Course for Prostate Cancer, Berlin, Germany
Μάιος, 2003	3η συνάντηση Ειδικευομένων Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, υπό την Ακτινοθεραπευτική Εταιρία Ελλάδος Θέμα: Όγκοι Κεντρικού Νευρικού Συστήματος
Μάρτιος 2003	Επιστημονική Ημερίδα: " Καρκίνος του στόματος." Αθήνα
Μάρτιος 2003	1ο Διαιτητικό Αντικαρκινικό Συνέδριο, Αθήνα
Ιανουάριος 2003	Ακτινοθεραπευτική Εταιρία Ελλάδος , Επιστημονική συνάντηση: "Λοιμώξεις στην Ογκολογία." Ιωάννινα
Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2002	Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Αντιμικροβιακής Χημειοθεραπείας. Σισμανόγλειο, Αθήνα (40 διδακτικές ώρες)
Νοέμβριος 2002	2η συνάντηση Ειδικευομένων Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, υπό την Ακτινοθεραπευτική Εταιρία Ελλάδος Θέμα: Όγκοι πνεύμονος
Μάιος 2002	3η συνάντηση Ειδικευομένων Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, υπό την Ακτινοθεραπευτική Εταιρία Ελλάδος
Σεπτέμβριος 2002	2ο Ετήσιο Σεμινάριο Κλινικής Ογκολογίας. Θεσσαλονίκη
Οκτώβριος 2002	Συνέδριο Παθολογικής Ογκολογίας. Καρκίνος Μαστού. Θεσσαλονίκη
Νοέμβριος 2002	10 Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας. Ηράκλειο

- Μάιος 2002 Σεμινάριο: " Ποιότητα ζωής- μεταστατική νόσος." Ελληνική Εταιρία Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας. Μύκονος
- Μάρτιος 2002 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας. Αθήνα
- Μάρτιος 2002 Συνέδριο Παθολογικής Ογκολογίας (ΕΟΠΕ). Θεσσαλονίκη
- Μάρτιος 2002 Ιατρικό Συμπόσιο- Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας "Υγεία."
- Φεβρουάριος 2002 Ακτινοθεραπευτική Εταιρία Ελλάδος , Επιστημονική ημερίδα:" Αξιολόγηση του ρόλου του σύγχρονου ακτινοθεραπευτή- Ογκολόγου." Ναύπλιο
- Σεπτέμβριος 2002 4ο Ετήσιο Σεμινάριο "Ημέρες Πνευμονολογίας 2002", Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
Πνευμονολογική Κλινική
Διάλεξη με θέμα: "Ορολογικοί δείκτες και διάμεσα πνευμονικά νοσήματα. Παρουσίαση ερευνητικής δραστηριότητας Πνευμονολογικής Κλινικής "
- Νοέμβριος 2001 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη
Ελεύθερη ανακοίνωση με μορφή poster:
α. "Ορολογικοί δείκτες και διάμεσα πνευμονικά νοσήματα "
β. " Πνευμονική λειτουργία παιδιών αθίγγανων, φυσιολογικές τιμές ".
- Σεπτέμβριος 2001 3ο Ετήσιο σεμινάριο "Ημέρες Πνευμονολογίας ", Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. Βόλος
- Μάιος 2000 2ο Ετήσιο σεμινάριο "Ημέρες Πνευμονολογίας ", Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
Πνευμονολογική Κλινική. Καστοριά
- Νοέμβριος 2000 European Respiratory Society Congress, Florence, Italy
Ελεύθερη ανακοίνωση: " Lung Function in Gypsy Children"
- Νοέμβριος 1995-Μάρτιος 1996 " Σεμινάρια Οξεοβασικής Ισορροπίας ", Τμήμα Φυσιολογίας, Πανεπιστήμια Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής

- Νοέμβριος 1997 7ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη
Ελεύθερη ανακοίνωση με θέμα: "Πορεία και παρακολούθηση παιδιών με βρογχικό άσθμα."
- Νοέμβριος 1999 2ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα
- Νοέμβριος 1998 1ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα
- Μάιος 1995 1ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής, Αθήνα
- Μάιος 1996 2ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής, Θεσσαλονίκη
- Νοέμβριος 1995 1ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Λάρισα
- Νοέμβριος 1999 1ο Συνέδριο Χειρουργικής Κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα
- Μάιος 1999 5ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής, Αλεξανδρούπολη
Συμμετοχή σε Στρογγυλή Τράπεζα Γυναικολογίας:
 Θέμα: ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ,
 Συντονιστής: Ι. Ε. Μεσσήνης.
- Μάιος 1998 4ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής, Ιωάννινα, 1998
Ελεύθερες ανακοινώσεις:
 α." Πορεία και παρακολούθηση παιδιών με βρογχικό άσθμα."
 β." Πνευμονική λειτουργία σε αθίγγανους."

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΤΑΙΡΙΕΣ:

Μέλος: Ιατρικού Συλλόγου Πειραιά
Ελληνικής Εταιρίας Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
General Medical Council
European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)

ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Υπό δημοσίευση Letter to the Editor στο περιοδικό **New England Journal of Medicine** ως απάντηση στο άρθρο: Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble P, Schwarctz D, King TE. A placebo-controlled trial for interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **NEJM** 350; 2: 125- 133

Tsoutsou PG, Gourgoulianis KI. "Role of IL-10 in idiopathic pulmonary fibrosis." **ERJ** 2004; 23: 179-81

Gourgoulianis K.I, Tsoutsou P, Fotiadou N, Samaras K, Dakis D, Molyvdas PA. "Lung function in gypsies in Greece." **Archives of Environmental Health** 2000, 55: 453-4

Δημοσίευση της παραπάνω εργασίας στο βιβλίο **:Salute Zingara** της μη κυβερνητικής Οργάνωσης Caritas Diocesana di Roma, Ιταλία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πνευμονική ίνωση αποτελεί ετερογενή ομάδα νοσημάτων που αφορούν το κυψελιδικό τοίχωμα και τον περικυψελιδικό ιστό με τελικό αποτέλεσμα την δημιουργία διάχυτης ίνωσης. Περισσότερα από 100 γνωστά αίτια πνευμονικής ίνωσης έχουν αναγνωρισθεί. Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF) είναι ένα διάμεσο πνευμονικό νόσημα αγνώστου αιτιολογίας που μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ότι χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσα ή χρόνια φλεγμονή των κυψελιδικών χώρων, που προοδευτικά οδηγεί σε διάχυτη ίνωση. Είναι θανατηφόρα νόσος, που χαρακτηρίζεται από σταδιακή επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας.

Η κυψελιδίτιδα, η χρόνια φλεγμονή, ο ιστικός τραυματισμός και η ίνωση είναι παθολογικά χαρακτηριστικά της πνευμονικής ίνωσης. Με την αρωγή των βιολογικών επιστημών, η πνευμονική ίνωση αναλύεται από την πλευρά της κυτταρικής βιολογίας και της βιοχημείας. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα έχει παράσχει πληροφορίες σχετικά με τα βιοχημικά και ανοσολογικά συμβάντα στον κυψελιδικό χώρο. Θεωρείται ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα μαστοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα και τα μεσεγχυματικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών, εμπλέκονται στην παθογένεια του νοσήματος. Οι τελευταίοι, μάλιστα, διαδραματίζουν το σημαντικότερο, ίσως, ρόλο στην παθογένεια της IPF. Επιπλέον, αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες, χημικοί μεσολαβητές, πρωτεάσες και εξωκυττάρια πρωτεΐνες συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις με τα ανωτέρω κύτταρα. Πρόσφατα, οι μοριακές βιολογικές τεχνικές εισήχθησαν στην περαιτέρω ανάλυση της ρύθμισης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της παραγωγής πρωτεϊνών. Αναλύοντας τα βιολογικά συμβάντα της πνευμονικής ίνωσης, έγινε σαφές ότι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε κύτταρα αλλά και ανάμεσα σε κύτταρα και μακρομόρια παίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης¹.

ΔΙΑΜΕΣΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ορισμός

Η ίνωση είναι μια μη ειδική αντίδραση στον τραυματισμό που κλασικά συμβαίνει σε συσχέτιση με, ή μετά από μια σημαντική φλεγμονώδη διαδικασία. Η ίνωση στον πνεύμονα μπορεί να αποτελεί μέρος της φυσιολογικής διαδικασίας επούλωσης και ο μηχανισμός της ίνωσης είναι σχετικά καλά κατανοητός.

Η διάμεση πνευμονική νόσος ή διάμεση πνευμονία αναφέρεται σε καταστάσεις στις οποίες η κυρίαρχη ιστική βλάβη εντοπίζεται στο κυψελιδικό τοίχωμα. Οι ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες είναι μια υποομάδα διάχυτων διαμέσων νοσημάτων του πνεύμονα που χαρακτηρίζονται από επέκταση του διαμέσου διαμερίσματος (δηλαδή του τμήματος εκείνου του πνευμονικού παρεγχύματος που βρίσκεται ανάμεσα στις επιθηλιακές και ενδοθηλιακές βασικές μεμβράνες) και από διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα. Η φλεγμονώδης διήθηση μερικές φορές συνοδεύεται από ίνωση, είτε με τη μορφή μη φυσιολογικής εναπόθεσης του κολλαγόνου, είτε με τη μορφή του πολλαπλασιασμού ινοβλαστών που είναι ικανοί για σύνθεση κολλαγόνου.

Περισσότερες από 100 γνωστές αιτίες διάμεσης πνευμονικής νόσου έχουν αναγνωρισθεί, και οι περισσότερες σχετίζονται με ένα βαθμό πνευμονικής ίνωσης. Στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων, η αιτιολογία είναι άγνωστη και η παθογένεια είναι ανεπαρκώς κατανοητή. Ορισμένες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου είναι οξείες, αλλά οι περισσότερες έχουν ύπουλη έναρξη μηνών ή ετών, δεν έχουν προφανή αίτια και καταλήγουν σε διάχυτη πνευμονική ίνωση. Όταν τα νοσήματα αυτά καταλήγουν σε διάχυτη πνευμονική ίνωση αυτή περιλαμβάνει βρογχιολική, αγγειακή, ενδο-κυψελιδική και υπεζωκοτική ίνωση επιπροσθέτως της διάμεσης πνευμονικής νόσου.

Τα διάχυτα παρεγχυματικά πνευμονικά νοσήματα, τα οποία συχνά αναφέρονται με τον συγκεντρωτικό όρο διάμεσα πνευμονικά νοσήματα (ILD), είναι μια ετερογενής ομάδα νοσημάτων που ταξινομούνται μαζί λόγω ομοιοτήτων στα κλινικά, ακτινογραφικά,

φυσιολογικά και παθολογικά χαρακτηριστικά τους. Εντούτοις, ο όρος διάμεσα είναι συχνά παραπλανητικός, αφού οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές σχετίζονται επίσης με εκτεταμένη αλλαγή της αρχιτεκτονικής των κυψελίδων και των αεραγωγών.

Οι πιο κοινές αναγνωρίσιμες μορφές ILD σχετίζονται με περιβαλλοντική και επαγγελματική έκθεση, ειδικά σε ανόργανη και οργανική σκόνη. Υπάρχει ακόμη μια ποικιλία ILD αγνώστου αιτιολογίας, όπως η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση και η σαρκοείδωση αλλά και η πνευμονική ίνωση που σχετίζεται με νόσους του συνδετικού ιστού (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτις, σκληρόδερμα) ^{2,3}.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΙΑΜΕΣΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Είναι δύσκολο να γίνει αντιληπτό αν όλες οι μορφές των διάμεσων ιδιοπαθών πνευμονιών αποτελούν ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες μεταξύ τους ή αν αποτελούν παραλλαγή του ίδιου βασικού θέματος. Τα κυριότερα ILD είναι τα εξής:

A. Συνήθης διάμεση πνευμονία (VIP)

Είναι το ιστοπαθολογικό εύρημα σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Η οντότητα περιγράφεται λεπτομερώς στην επόμενη ενότητα.

B. Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία / Αναπνευστική βρογχιολίτιδα- σχετιζόμενη με διάμεση πνευμονική νόσο (DIP/RBILD)

Είναι δύο οντότητες που έχουν αρκετά αλληλοεπικαλυπτόμενα κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά μεταξύ τους και έχουν καλύτερη πρόγνωση από την IPF.

Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία (DIP): η οντότητα αυτή διαφέρει σημαντικά από την IPF. Συμβαίνει σε καπνιστές στην τέταρτη ή πέμπτη δεκαετία της ζωής τους. Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής συνήθως δείχνει ήπια μείωση των πνευμονικών όγκων και μέτρια μείωση της διαχυτικής ικανότητας. Οι ακτινολογικές βλάβες είναι λιγότερο σοβαρές από την IPF. Η HRCT αναδεικνύει σκιάσεις δίκην θολής υάλου χωρίς τις περιφερικές δικτυωτές και δικτυο-οζώδεις σκιάσεις που χαρακτηρίζουν την IPF. Δεν υπάρχει εξέλιξη από DIP σε IPF. Η πλειοψηφία των ασθενών απαντούν στα κορτικοστεροειδή και η επιβίωση είναι 70% μετά τα 10 έτη.

Ιστοπαθολογικά, η DIP διαφέρει από την IPF στο ότι οι βλάβες τείνουν να είναι πιο ομοιογενείς σε χαμηλή μεγέθυνση και δεν έχουν την τυπική ανομοιομορφία της IPF. Το κυψελιδικό τοίχωμα παχαίνει από αραιή φλεγμονώδη διήθηση, που περιλαμβάνει πλασματοκύτταρα και περιστασιακά ηωσινόφιλα γύρω από μια ομάδα κυβοειδών πνευμονιοκυττάρων. Συνήθως υπάρχει ελάχιστη ίνωση χωρίς μελικηρύθρα. Το πιο χαρακτηριστικό εύρημα είναι η ανεύρεση πολλών μονοπυρήνων κυττάρων μέσα στους αεροχώρους. Τα ιστοκύτταρα των καπνιστών αντιπροσωπεύουν μονοπύρηνα, παρά αποφολιδωμένα πνευμονιοκύτταρα.

Αναπνευστική βρογχιολίτιδα - σχετιζόμενη με διάμεση πνευμονική νόσο(RBILD): Η οντότητα αυτή χαρακτηρίζεται από την παρουσία μακροφάγων που βάφονται με χρωστική μέσα στα αναπνευστικά βρογχιόλια πρώτης και δεύτερης σειράς. Θεωρήθηκε ότι η RBILD μπορεί να συνεισφέρει στη δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών στους καπνιστές και να αποτελεί προάγγελο κεντρολοβιδιακού εμφυσήματος. Επίσης συνδέθηκε με ένα σύνδρομο διάχυτης διάμεσης πνευμονικής νόσου που μιμείται την IPF .

Η RBILD συμβαίνει τυπικά στην τέταρτη ή πέμπτη δεκαετία της ζωής σε ενεργούς βαρείς καπνιστές. Τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια και χαρακτηρίζονται από ύπουλη δύσπνοια και βήχα. Στο 80% των ασθενών η ακτινογραφία θώρακος δείχνει διάχυτες λεπτές δικτυωτές ή δικτυο-οζώδεις σκιάσεις με κατανομή σε αμφοτέρες τις βάσεις. Θεωρείται μια σχετικά καλοήθης και αυτοπεριοριζόμενη οντότητα. Θεωρείται ότι δεν εξελίσσεται σε ίνωση.

Η RBILD χαρακτηρίζεται από μακροφάγα μέσα στον αυλό των αναπνευστικών βρογχιολίων. Οι αλλαγές είναι ομοιογενείς σε χαμηλή μεγέθυνση και έχουν βρογχιολοκεντρική κατανομή. Τα αναπνευστικά βρογχιόλια, οι κυψελιδικοί πόροι και οι περιβρογχιολικοί κυψελιδικοί χώροι περιέχουν υπολείμματα από καφέ μακροφάγα. Τα κύτταρα που βάφονται λιγότερο με τη χρώση έχουν άφθονο κυτταρόπλασμα που περιέχει κοκκιώδη χρυσά-καφέ στοιχεία. Τα στοιχεία αυτά είναι PAS-θετικά και επίσης βάφονται με το μπλε της Πρωσίας. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα στην RBILD μπορεί ως ένα βαθμό να συγχυστούν με την DIP . Η διαφορά τους, όμως, είναι ότι η DIP χαρακτηρίζεται από πιο ομοιόμορφες και διάχυτες βλάβες και δεν έχει την βρογχιολοκεντρική κατανομή που είδαμε στην RBILD. Εντούτοις, οι δύο αυτές οντότητες έχουν κοινά τόσο κλινικά, όσο και ακτινολογικά ευρήματα. Είναι μάλιστα πιθανό οι δύο οντότητες να σχετίζονται ή ακόμη και να ταυτίζονται,

διαφέροντας μόνο στη σοβαρότητα και την έκταση των βλαβών (δηλαδή η RBILD να αποτελεί μια ήπια, αρχόμενη DIP) ⁷.

Γ. Οξεία διάμεση πνευμονία (AIP) (σύνδρομο Hamman-Rich)

Πρόκειται για σύνδρομο που εισβάλλει οξέως, με έντονα αναπνευστικά συμπτώματα και εξελίσσεται γρήγορα σε αναπνευστική ανεπάρκεια, που χαρακτηρίζεται από διάχυτες βλάβες στην ακτινογραφία θώρακος. Η κλινική εικόνα είναι ανάλογη με το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας των ενηλίκων (ARDS) με μόνη τη διαφορά ότι η αιτία του συνδρόμου Hamman-Rich είναι ιδιοπαθής. Πρέπει να διαχωρίζεται από τις χρόνιες διάμεσες πνευμονίες. Η πρόγνωση είναι πολύ φτωχή, όμοια με του ARDS και οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν από αναπνευστική ανεπάρκεια.

Ιστοπαθολογικά, η AIP είναι όμοια με το οργανούμενο ή παραγωγικό στάδιο της διάχυτης κυψελιδικής βλάβης. Υπάρχει εκτεταμένη αναπαραγωγή των ινοβλαστών του διάμεσου ιστού σε ένα οίδηματώδες στρώμα. Το κυψελιδικό τοίχωμα παχύνεται πολύ έντονα και επάνω του βρίσκονται υπερπλαστικά και πολλές φορές άτυπα πνευμονιοκύτταρα τύπου II. Τέλος μπορεί να υπάρχουν απομεινάρια υαλίνης μεμβράνης.

Δ. Μη ειδική διάμεση πνευμονία /ίνωση (NSIP)

Πρόκειται για χρόνια διάμεση πνευμονία που δεν έχει τα χαρακτηριστικά της IPF ή της DIP. Χαρακτηρίζεται από ομοιόμορφη εμφάνιση στη χαμηλή μεγέθυνση λόγω διήθησης του διάμεσου ιστού από μονοπύρηνια φλεγμονώδη κύτταρα που σχετίζονται με ποικίλους βαθμούς διάμεσης ίνωσης.

Αυτός ο τύπος ιστικής βλάβης είναι μη ειδικός και μπορεί να αποτελεί εκδήλωση αγγειακών νόσων του κολλαγόνου, πνευμονικής νόσου που προκαλείται από φάρμακα ή να είναι ιδιοπαθής βλάβη. Η πρόγνωση θεωρείται καλύτερη από της IPF (75% των ασθενών παρουσιάζουν βελτίωση ή ίαση).

Τα πιο σημαντικά κλινικά χαρακτηριστικά που διαχωρίζουν τη νόσο από την IPF είναι η απουσία ισχυρής ανδρικής υπεροχής, μια υπεροξεία παρά ύπουλη έναρξη των συμπτωμάτων, πυρετός στο εν τρίτο των περιπτώσεων, και σχετική απουσία της πληκτροδακτυλίας. Τα ακροαστικά ευρήματα είναι κοινά στα δύο νοσήματα. Οι ασθενείς με NSIP έχουν υψηλότερες τιμές DLCO. Στην HRCT πιο κοινά ευρήματα είναι οι σκιάσεις δίκην θολής υάλου και η πύκνωση, παρά οι δικτυο-οζώδεις σκιάσεις και η μελικηρύθρα που βρίσκονται στην IPF. Στο

BAL τέλος των ασθενών με NSIP υπάρχει λεμφοκυττάρωση και μειωμένος λόγος CD4:CD8 T-λεμφοκυττάρων.

Οι ιστοπαθολογικές βλάβες στην NSIP ποικίλουν. Η κύρια βλάβη είναι η διάμεση πνευμονία, που χαρακτηρίζεται από επέκταση του κυψελιδικού τοιχώματος από μία ποικίλλουσα σε πυκνότητα διήθηση από κυριαρχούντα μονοπύρρηνα φλεγμονώδη κύτταρα με ή χωρίς ίνωση. Μπορεί να υπάρχουν δευτερεύουσες βλάβες όπως επιθηλιακή υπερπλασία. Υπάρχει διαβάθμιση από περιπτώσεις με κυριαρχούσα φλεγμονή με ή χωρίς ίνωση μέχρι τη λιγότερο συχνή περίπτωση με κυριαρχούσα ίνωση με ομοιογενείς βλάβες (οπότε διαφέρει από την τυπική IPF όπου οι βλάβες είναι μάλλον ανομοιογενείς.) Περιοχές οργανούμενης πνευμονίας αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (BOOP) είναι κοινό εύρημα, αν και αυτές αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 10% της έκτασης των βλαβών^{2,5,6,7}.

Χαρακτηριστικά διάμεσων πνευμονικών νοσημάτων

Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με ILD συνήθως προσέρχονται με ένα από τα παρακάτω προβλήματα:

- Με συμπτώματα προοδευτικά επιδεινούμενης δύσπνοιας στην προσπάθεια και μη παραγωγικό βήχα
- Με παθολογική ακτινογραφία θώρακος
- Με πνευμονικά συμπτώματα που σχετίζονται με νόσο του συνδετικού ιστού
- Με διαταραχές στην πνευμονική λειτουργία στην απλή σπιρομέτρηση και ειδικά περιοριστικού τύπου διαταραχή του αερισμού

Ηλικία: Μερικά ILD είναι κοινά σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες. Για παράδειγμα, οι περισσότεροι ασθενείς με σαρκοείδωση, ILD που σχετίζεται με νόσο του συνδετικού ιστού, λεμφαγγειολειμμομάτωση, πνευμονική ιστιοκύτωση Χ, κληρονομούμενες μορφές ILD (οικογενής IPF, νόσος του Gaucher, σύνδρομο Hermansky- Pudlak) παρουσιάζονται μεταξύ των ηλικιών 20 και 40 ετών. Αντιθέτως, οι περισσότεροι ασθενείς με IPF είναι άνω των 50 ετών.

Φύλο: Η λεμφαγγειολειομυομάτωση και η πνευμονική συμμετοχή στην οζώδη σκλήρυνση συμβαίνουν αποκλειστικά σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Άλλες νόσοι με λιγότερο έντονη επίπτωση στις γυναίκες είναι η λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονίτιδα, το σύνδρομο Hermansky- Pudlak, και οι νόσοι του συνδετικού ιστού. Η μόνη εξαίρεση στις παραπάνω ομάδες, είναι η ILD στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, που απαντάται κυρίως στους άνδρες. Λόγω επαγγελματικής έκθεσης, οι άντρες εμφανίζονται επίσης συχνότερα με πνευμονοκονίωση.

Ιστορικό καπνίσματος: Ορισμένα νοσήματα συμβαίνουν κυρίως σε καπνιστές : η πνευμονική ιστοκύτωση Χ, η αποφολιδωτική διάμεση πνευμονίτιδα, η IPF, και η αναπνευστική βρογχιολίτιδα. Το ενεργό κάπνισμα μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη πιθανότητα αιμορραγίας στο σύνδρομο Goodpasture.

Διάρκεια της νόσου: Η οξεία ή υποξεία εισβολή μπορεί να παρερμηνευθεί ως άτυπη πνευμονία, με την οποία τα νοσήματα αυτά συχνά μπορεί να έχουν κοινά κάποια χαρακτηριστικά.

Προηγούμενη χρήση φαρμάκων: Είναι απαραίτητο να ξεκαθαρίζεται κατά τη λήψη του ιστορικού, για να αποκλειστεί νόσος οφειλόμενη σε φάρμακα, η οποία μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή και χρόνια μετά τη λήψη της ουσίας που προκαλεί ILD.

Οικογενειακό ιστορικό:

α. Με αυτόσωμο επικρατούντα τρόπο (με ή χωρίς πλήρη διεισδυτικότητα) κληρονομούνται η IPF, η σαρκοείδωση, η οζώδης σκλήρυνση, η νευροϊνωμάτωση.

β. Με αυτόσωμο υποχωρούντα τρόπο κληρονομούνται η νόσος Niemann – Pick, η νόσος του Gaucher και το σύνδρομο Hermansky - Pudlak.

Επαγγελματικό ιστορικό: Η έκθεση σε σκόνες, αέρια και χημικά πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν. Επιπλέον, σημασία έχει ο βαθμός της έκθεσης, η διάρκεια και η χρήση προστατευτικών συσκευών.

Περιβαλλοντικές εκθέσεις: Στην πνευμονίτιδα υπερευαισθησίας (εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα) τα αναπνευστικά συμπτώματα, ο πυρετός, το ρίγος και η παθολογική ακτινογραφία θώρακος μπορεί να σχετίζονται αναστρέψιμα με το χώρο εργασίας (πνεύμων του αγρότη) ή με ένα χόμπι (νόσος των εκτροφένων περιστεριών). Τα συμπτώματα μπορεί να υποχωρήσουν, όταν ο ασθενής αποφύγει την έκθεση για αρκετές ημέρες και συχνά επανεμφανίζονται με την επιστροφή στην έκθεση. Σημασία έχουν η έκθεση σε κατοικίδια

(ειδικά στα πουλιά), σε κλιματιστικά, σε υγραντές, σε συστήματα ψύξης με ατμό, ή η βλάβη από νερό σε τοίχους ή σε χαλιά της εργασίας ή του σπιτιού του. Μέλη της οικογένειας μπορεί να αναπτύξουν νόσο ως αποτέλεσμα παθητικής έκθεσης σε σκόνες από τη δουλειά ή το χόμπι άλλου μέλους της οικογένειας (π.χ. ασβέστωση ή βηρυλλίωση) ^{2,8,9,10}.

Συμπτώματα

Δύσπνοια: Η έναρξη της δύσπνοιας είναι ύπουλη. Συνήθως συνοδεύεται από περιορισμό των δραστηριοτήτων που έχει ως αποτέλεσμα την πρόσληψη βάρους. Η διαβάθμιση της δύσπνοιας είναι χρήσιμη στον προσδιορισμό της σοβαρότητας της νόσου και στην παρακολούθηση της προόδου της. Σε ορισμένα νοσήματα, στα πρώιμα στάδια της νόσου μπορεί να υπάρχει εκτεταμένη παρεγχυματική νόσος στην ακτινογραφία θώρακος χωρίς δύσπνοια. Η αιφνίδια επιδείνωση της δύσπνοιας μπορεί να οφείλεται σε αυτόματο πνευμοθώρακα, ο οποίος είναι χαρακτηριστικό εύρημα σε νοσήματα όπως η πνευμονική ιστιοκύτωση Χ και η λεμφαγγειολειομομάτωση.

Βήχας: Ο ξηρός βήχας είναι κοινό εύρημα σε καταστάσεις όπως η σαρκοείδωση, η αποφρακτική βρογχιολίτιδα με ή χωρίς οργανούμενη πνευμονία, η αναπνευστική βρογχιολίτιδα, η πνευμονική ιστιοκύτωση Χ, η πνευμονίτιδα υπερευαισθησίας.

Αιμόπτυση: Η αιμορραγική απόχρεμψη συμβαίνει σε σύνδρομο με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία.

Συριγμός: Είναι ασυνήθης εκδήλωση ILD.

Θωρακικό άλγος: Είναι μια άλλη ασυνήθης εκδήλωση ILD. Μπορεί όμως να συμβεί σε ILD που σχετίζεται με ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο ή μικτή νόσο του συνδετικού ιστού.

Άλλα κλινικά ευρήματα: Μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσκελετικό άλγος, αδυναμία, κόπωση, πυρετό, αρθραλγίες, φωτοευαισθησία, σύνδρομο Raynaud, πλευρίτιδα, ξηροστομία και ξηροφθαλμία. Είναι δύσκολος ο αποκλεισμός των νοσημάτων του διάμεσου ιστού γιατί οι πνευμονικές εκδηλώσεις μπορεί να προηγηθούν της πλήρους εκδήλωσης του αυτοάνοσου νοσήματος μήνες ή και έτη¹¹.

Φυσική εξέταση

Τρίζοντες: Είναι κοινό εύρημα στα περισσότερα ILD ακόμη και όταν απουσιάζουν οι ακτινολογικές βλάβες στην ακτινογραφία θώρακος.

Εισπνευστικοί τρίζοντες: Διάχυτοι τελοεισπνευστικοί ρόγχοι είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με βρογχιολίτιδα.

Πνευμονική καρδιά: Σε προχωρημένα μόνο στάδια πνευμονικής ίνωσης μπορεί να υπάρχουν ευρήματα πνευμονικής υπέρτασης και πνευμονικής καρδιάς. Η πνευμονική υπέρταση μπορεί να είναι εκδήλωση νοσήματος του συνδετικού ιστού.

Κυάνωση: Είναι ασύνηθες εύρημα στα ILD.

Πληκτροδακτυλία: Η πληκτροδακτυλία είναι κοινή σε ορισμένες διαταραχές όπως η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση και η ασβέστωση και ασυνήθης σε άλλες όπως η σαρκοείδωση, η πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας και η ιστιοκύτωση Χ. Σημαίνει προχωρημένη ίνωση του πνεύμονα¹¹.

Εργαστηριακά ευρήματα σε ILD

Ο έλεγχος ρουτίνας τις περισσότερες φορές δεν είναι τυπικός για κάποιο νόσημα, πρέπει όμως να γίνονται εργαστηριακές εξετάσεις για τον έλεγχο της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και πιθανών αιματολογικών διαταραχών. Επιπλέον ορολογικός έλεγχος απαιτείται σε υποψία πιθανού αυτοάνοσου νοσήματος (αντιπυρηνικά αυτοαντισώματα, ρευματοειδής παράγων), σε υποψία περιβαλλοντικής έκθεσης (το φάσμα της πρεσιπιτίνης υπερευαισθησίας) ή συστηματική αγγειίτιδα (αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων, αντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης). Η υψηλή ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και η υπεργαμμασφαιριναιμία είναι κοινά ευρήματα, αλλά όχι ειδικά.

Ακτινογραφία θώρακος: Η ακτινογραφία θώρακος θέτει την υποψία της διάγνωσης τις περισσότερες φορές. Μπορεί όμως να είναι φυσιολογική στο 10% των περιπτώσεων, ειδικά σε ασθενείς με πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας. Το πιο κοινό εύρημα στην ακτινογραφία

θώρακος είναι το δικτυωτό πρότυπο, εντούτοις, το οζώδες ή μικτό πρότυπο (κυψελιδική επίταση και αυξημένα διάμεσα στοιχεία) δεν είναι ασυνήθη. Εντούτοις, η συσχέτιση του προτύπου στην ακτινογραφία θώρακος και του σταδίου της νόσου (κλινικού ή ιστοπαθολογικού) είναι γενικά φτωχή. Μόνο το ακτινολογικό εύρημα της μελικηρύθρας (μικρές κυστικές περιοχές) σχετίζεται με παθολογικά ευρήματα και όταν είναι παρόν, σημαίνει φτωχότερη πρόγνωση.

Αξονική τομογραφία θώρακος

Η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) είναι σημαντικότερη μέθοδος ανάδειξης της διάχυτης πνευμονικής παρεγχυματικής νόσου. Η ακρίβεια της HRCT στον προσδιορισμό συγκεκριμένων αιτιολογικών παραγόντων ILD φαίνεται ότι δεν είναι σταθερή και ποικίλλει ανάλογα με την εμπειρία του ακτινολόγου. Εντούτοις, η HRCT παρέχει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από την απλή αξονική τομογραφία θώρακος^{12,13}.

Δοκιμασίες ελέγχου πνευμονικής λειτουργίας

Είναι απαραίτητος ο πλήρης έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας με σπιρομέτρηση, πνευμονικούς όγκους, διαχυτική ικανότητα και αέρια αρτηριακού αίματος στην ανάπαυση. Η μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας είναι χρήσιμη στον προσδιορισμό της σοβαρότητας της πνευμονικής συμμετοχής σε ασθενείς με ILD. Επιπλέον, η ανεύρεση αποφρακτικού προτύπου αντί περιοριστικού, είναι χρήσιμη στον περιορισμό της διαφορικής διάγνωσης αν και πάντα πρέπει να συνυπολογίζεται το ιστορικό καπνίσματος.

Τα πιο πολλά διάμεσα νοσήματα έχουν περιοριστικού τύπου διαταραχή του αερισμού με μείωση της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC), της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) και του υπολειπόμενου όγκου (RV)¹⁴. Οι καμπύλες ροής είναι μειωμένες (FEV1 και FVC), αλλά οι μεταβολές είναι ανάλογες των μειωμένων πνευμονικών όγκων. Επομένως, ο λόγος FEV1/FVC συνήθως είναι φυσιολογικός ή αυξημένος. Η μείωση των

πνευμονικών όγκων γίνεται περισσότερο εμφανής όσο η ελαστικότητα του πνεύμονα μειώνεται με την πρόοδο της νόσου.

Διαχυτική ικανότητα: Η μείωση της DLCO είναι ένα κοινό αλλά μη ειδικό εύρημα στα ILD. Η μείωση της DLCO οφείλεται εν μέρει στην εξαφάνιση των κυψελιδικών μονάδων αλλά κυρίως στην έκταση του βραχυκυκλώματος αερισμού αιμάτωσης στις κυψελίδες. Η σοβαρότητα της μείωσης της διαχυτικής ικανότητας δε σχετίζεται με το στάδιο της νόσου.

Μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος: Τα αέρια αίματος μπορεί να είναι φυσιολογικά ή να αποκαλύψουν υποξαιμία (λόγω βραχυκυκλώματος αερισμού αιμάτωσης) και αναπνευστική αλκάλωση. Η κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα είναι σπάνια και συνήθως ένδειξη τελικού σταδίου της νόσου. Έχει σημασία ότι μια φυσιολογική τιμή PaO₂ (ή κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε O₂ στην οξυμετρία) δεν αποκλείει σημαντική υποξαιμία στην άσκηση ή τον ύπνο, τα οποία είναι κοινά ευρήματα στα ILD. Εντούτοις, η δευτεροπαθής ερυθροκυττάρωση είναι σπάνιο εύρημα σε ανεπίπλεκτο ILD.

Επομένως, προκειμένου να αποκαλυφθεί πιθανή σοβαρή υποξαιμία στην άσκηση, είναι σημαντικό να γίνεται δοκιμασία άσκησης με διαδοχικές τιμές μέτρησης των αερίων αρτηριακού αίματος. Ο αποκορεσμός του αρτηριακού οξυγόνου, η αποτυχία αύξησης του νεκρού χώρου με την άσκηση και η υπερβολική αύξηση στον αναπνευστικό ρυθμό, με χαμηλότερη από την αναμενόμενη ροή στον αεραγωγό, παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για το βαθμό των φυσιολογικών διαταραχών και την έκταση της νόσου. Θεωρείται ότι η διαδοχική παρακολούθηση της ανταλλαγής αερίων στην άσκηση και την ηρεμία αποτελούν την καλύτερη μέθοδο για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία, ειδικά στην IPF. Η οξυμετρία δεν είναι αξιόπιστη μέθοδος για να ταυτοποιήσει ή να παρακολουθήσει την υποξαιμία που επάγεται από την άσκηση σε ασθενείς με ILD¹⁵.

Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, η ανάλυση των κυττάρων του BAL μπορεί να είναι χρήσιμη στον περιορισμό της διαφορικής διάγνωσης ανάμεσα στους διάφορους τύπους ILD. Το BAL είναι μια μικρή προέκταση της βρογχοσκόπησης με οπτικές ίνες και μπορεί να βοηθήσει στον

προσδιορισμό του σταδίου της νόσου και της προόδου της νόσου ή της απάντησης του ασθενούς στη θεραπεία. Εντούτοις, η θέση του στην παρακολούθηση των ασθενών με ILD παραμένει ασαφής.

Βιοψία πνεύμονος

Η βιοψία πνεύμονος δεν απαιτείται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης των περισσότερων ILD. Πιθανές ενδείξεις για βιοψία αποτελούν :

- η διάγνωση σε ασθενείς με εντελώς άτυπη κλινική και ακτινολογική εικόνα ή σε ασθενείς με ανεξήγητη επιδείνωση της κλινικής ή ακτινολογικής τους εικόνας.
- ο προσδιορισμός δραστηριότητας της νόσου
- ο αποκλεισμός νεοπλασματικών ή λοιμωδών καταστάσεων
- η παροχή θεραπείας με πιθανές σοβαρές παρενέργειες όταν υπάρχει ικανοποιητικό προσδόκιμο επιβίωσης

Η βιοψία πνεύμονος μπορεί να γίνει είτε με βρογχοσκόπηση με οπτική ίνα (**διαβρογχική πνευμονική βιοψία**) είτε με χειρουργική τεχνική (**θωρακοσκοπική πνευμονική βιοψία**).

Αντενδείξεις για την τελευταία αποτελούν η σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος, η νόσος τελικού σταδίου (με μελικηρύθρα), σοβαρή πνευμονική δυσλειτουργία ή άλλοι διεγχειρητικοί κίνδυνοι

15,16,17,18

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Ορισμός - Διάγνωση

Ως Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (IPF) ορίζεται η χρόνια ινωτική διάμεση πνευμονία που περιορίζεται στον πνεύμονα και σχετίζεται με την ιστοπαθολογική εμφάνιση της συνήθους διάμεσης πνευμονίας (UIP). Η αιτιολογία είναι άγνωστη. Η οριστική διάγνωση της IPF παρουσία χειρουργικής βιοψίας που εμφανίζει UIP περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

1. Αποκλεισμό άλλου γνωστού αιτίου διάμεσης πνευμονικής νόσου όπως τοξικά φάρμακα, περιβαλλοντική έκθεση και αυτοάνοσα νοσήματα.
2. Παθολογικά ευρήματα στις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας που περιλαμβάνουν ενδείξεις περιορισμού (μειωμένη FVC συχνά με αυξημένο λόγο FEV1/FVC) και/ή παθολογική ανταλλαγή αερίων (αυξημένη AaPO₂ (κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά O₂ στην ηρεμία ή την άσκηση ή μειωμένη DL_{co} (διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακα (CO)).
3. Συμβατές βλάβες στην ακτινογραφία θώρακος ή την αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας.

Σε απουσία χειρουργικής βιοψίας, η διάγνωση της IPF παραμένει αβέβαιη. Εντούτοις, στον ενήλικα, η παρουσία όλων των κάτωθι μειζόνων διαγνωστικών κριτηρίων και τουλάχιστον τριών από τα τέσσερα ελάσσονα αυξάνει την πιθανότητα ορθής κλινικής διάγνωσης.

Μείζονα κριτήρια

1. Αποκλεισμό άλλου γνωστού αιτίου διάμεσης πνευμονικής νόσου όπως τοξικά φάρμακα, περιβαλλοντική έκθεση και αυτοάνοσα νοσήματα
2. Παθολογικά ευρήματα στις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας που περιλαμβάνουν ενδείξεις περιορισμού (μειωμένη FVC συχνά με αυξημένο λόγο FEV1/FVC) και/ή παθολογική ανταλλαγή αερίων (αυξημένη AaPO₂ στην ηρεμία ή την άσκηση ή μειωμένη DLCO).

3. Αμφοτερόπλευρες, οζώδεις σκιάσεις στις πνευμονικές βάσεις με μικρές βλάβες τύπου θαμβής υάλου σε τομές HRCT.
4. Διαβρογχική πνευμονική βιοψία ή βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), που δεν φανερώνει χαρακτηριστικά, που να υποστηρίζουν εναλλακτική διάγνωση.

Ελάσσονα κριτήρια

1. Ηλικία >50 ετών
2. Ύπουλη έναρξη με ανεξήγητη δύσπνοια στην κόπωση
3. Διάρκεια της νόσου >3 μήνες
4. Εισπνευστικούς τρίζοντες άμφω στις βάσεις των πνευμόνων (ξηρούς ή τύπου "Velcro")

Κλινική εικόνα - Παρακλινικός έλεγχος

Η IPF είναι νόσημα των ενηλίκων, που συνήθως συμβαίνει σε ασθενείς άνω των 50 ετών. Συνήθως εισβάλλει ύπουλα, με σταδιακή έναρξη μη παραγωγικού βήχα και δύσπνοιας. Η δύσπνοια είναι συνήθως το πιο επίμονο και ενοχλητικό σύμπτωμα. Συνήθως είναι προοδευτική και στους περισσότερους ασθενείς προϋπάρχει για > 6 μήνες πριν την προσέλευσή τους στο ιατρείο. Επίμονος βήχας που δεν απαντά στα αντιβηχικά μπορεί να συνυπάρχει.

Στη φυσική εξέταση, το 80% των ασθενών έχει τρίζοντες στην ακρόαση πνεύμονος. Αυτοί είναι τυπικά "ξηροί" τελοεισπνευστικοί με λεπτή υφή ("Velcro") και κυριαρχούν στις πνευμονικές βάσεις. Με την πρόοδο της νόσου, επεκτείνονται και στις ανώτερες πνευμονικές ζώνες. Η πληκτροδακτυλία απαντάται στο 50% των ασθενών. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου μπορεί να παρατηρηθούν κυάνωση, πνευμονική καρδιά, αυξημένος δεύτερος πνευμονικός τόνος, δεξιός κοιλιακός ρίζος και περιφερικά οίδημα.

Δεν υπάρχει εξωπνευμονική συμμετοχή, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν συστηματικά συμπτώματα όπως απώλεια βάρους, κακουχία και κόπωση ^{10,19,20,21,22,23}.

Εργαστηριακός ορολογικός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος δεν είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικός για τη νόσο. Η πολυκυτταραιμία είναι σπάνια. Μπορεί να υπάρχει αυξημένη ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών (ΤΚΕ) και υπεργαμμασφαιριναιμία, αλλά τα ευρήματα δεν είναι ειδικά. Μπορεί να βρεθεί αύξηση στη γαλακτική δεϋδρογονάση, αλλά αυτό είναι κοινό εύρημα σε πολλές πνευμονικές διαταραχές. Σε 10-20% των ασθενών μπορεί να βρεθούν θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) ή ρευματοειδής παράγων, αλλά σπανίως οι τίτλοι είναι υψηλοί²⁴.

Ακτινογραφία θώρακος

Συνήθως οι ασθενείς έχουν ήδη από τη στιγμή της προσέλευσης μη φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος. Εντούτοις, μια φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος δεν αποκλείει την ύπαρξη μικροσκοπικών βλαβών τύπου UIP στην βιοψία πνεύμονος. Χαρακτηριστικό εύρημα είναι οι περιφερικές οζώδεις σκιάσεις, πιο έντονες στις πνευμονικές βάσεις. Οι σκιάσεις αυτές είναι συνήθως αμφοτερόπλευρες, ασύμμετρες και συνήθως σχετίζονται με μειωμένους πνευμονικούς όγκους²⁵.

Αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT)

Η HRCT έχει αλλάξει τη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με IPF. Η τεχνική αυτή επιτρέπει λεπτομερή απεικόνιση του πνευμονικού παρεγχύματος με τομές πάχους 1-2 mm με επανασύνθεση, που αυξάνει την ευκρίνεια των διαστημάτων.

Το πρότυπο της HRCT συνήθως δείχνει ινώδεις, κυρίως περιφερικές, υποϋπεζωκοτικές, δικτυοειδείς σκιάσεις στις βάσεις των πνευμόνων άμφω. Μπορεί επιπλέον να υπάρχει περιορισμένου βαθμού παρουσία εικόνας δίκην θαμπής υάλου. Σε περιοχές με σοβαρή συμμετοχή της νόσου μπορεί να υπάρχουν βρογχιολεκτασίες και/ή υποϋπεζωκοτικές περιοχές τύπου μελικηρύθρας.

Η ακρίβεια της διάγνωσης της UIP που γίνεται βάσει της HRCT από εξειδικευμένο παρατηρητή φαίνεται ότι είναι περίπου 90%. Η χρήση της HRCT έχει προταθεί στον

προσδιορισμό της "δραστηριότητας" της IPF. Η ανεύρεση "θολής υάλου" σε συσχέτιση με δικτυοειδείς γραμμές και διατεταμένους βρόγχους ή βρογχιόλια υποδεικνύει πνευμονική ίνωση. Η ανεύρεση "θολής υάλου" σχετίζεται με κυψελιδική φλεγμονή αλλά επιπλέον σχετίζεται με ινωτική πάχυνση του κυψελιδικού τοιχώματος και διακυψελιδικό κοκκιωματώδη ιστό. Θεωρείται ότι η ύπαρξή της αντιστοιχεί σε φυσιολογική βελτίωση μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Μια περιοχή με "θολή υάλου" μπορεί να εξελιχθεί σε περιοχή με δικτυοειδή σκίαση ή μελικηρύθρα. Τέλος, η HRCT χρησιμοποιείται στον προσδιορισμό της έκτασης της νόσου^{26,27,28,29}.

Λειτουργικές δοκιμασίες ελέγχου πνευμονικής λειτουργίας

Τα κλασσικά ευρήματα στις λειτουργικές δοκιμασίες ελέγχου πνευμονικής λειτουργίας είναι η διαταραχή περιοριστικού τύπου (μειωμένη ζωτική χωρητικότητα (VC) και ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) στην πληθυσμογραφία σώματος). Αν η νόσος δεν επιπλέκεται από άλλο νόσημα των αεραγωγών, οι ισοογκικές καμπύλες ροής διατηρούνται. Η DL_{co} διορθωμένη για την αιμοσφαιρίνη μειώνεται και ο βαθμός της μείωσής της μπορεί να προβλέψει τις ανωμαλίες στους πνευμονικούς όγκους. Η μέγιστη ικανότητα αναπνοής είναι συνήθως φυσιολογική. Τα αέρια αρτηριακού αίματος στην ηρεμία μπορεί να είναι φυσιολογικά ή να αποκαλύψουν υποξαιμία (οφειλόμενη στο βραχυκύκλωμα αερισμού-αιμάτωσης) και οι διαταραχές αυτές μπορεί να αποκαλύπτονται ή να αυξάνονται με την άσκηση^{2,26,30,31}.

Πνευμονικοί όγκοι

Οι πνευμονικοί όγκοι (η TLC, η FRC και ο RV) μειώνονται σε κάποια στιγμή της νόσου σε όλους τους ασθενείς με IPF. Οι καμπύλες πίεσης – όγκου συχνά εμφανίζουν μια καμπύλη μετατοπισμένη προς τα κάτω και δεξιά. Όσο η νόσος προοδεύει, η πνευμονική ελαστικότητα μειώνεται και οι πνευμονικοί όγκοι ελαττώνονται³⁰.

Μηχανική του αερισμού

Οι ασθενείς με IPF είναι ταχυπνοϊκοί και με την πρόοδο της νόσου αναπτύσσουν πιο γρήγορες και ρηχές αναπνοές, οπότε και το έργο της αναπνοής αυξάνεται. Αυτή η γρήγορη αναπνευστική συχνότητα θεωρείται ότι οφείλεται σε αλλαγή των μηχανικών αντανακλαστικών λόγω αυξημένου ελαστικού φορτίου και/ή αγγειακών μηχανισμών και όχι σε κάποια χημική βάση. Τα εκπνευστικά κλάσματα ροής, ο ταχέως εκπνεόμενος όγκος στο 1ο δευτερόλεπτο (FEV1) και η ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC) συχνά μειώνονται, λόγω της μείωσης στους πνευμονικούς όγκους, αλλά ο λόγος FEV1/FVC διατηρείται ή αυξάνεται στην IPF. Εντούτοις, λόγω της αυξημένης στατικής ελαστικής επαναφοράς που ανευρίσκεται σε αυτούς τους ασθενείς, οι καμπύλες ροής, όταν συγκρίνονται με τους πνευμονικούς όγκους, είναι συχνά αυξημένες^{32,33,34}.

Ανταλλαγή αερίων σε ηρεμία και στην άσκηση

Η μείωση της DL_{CO} προκαλείται πιθανώς από τη μείωση του πνευμονικού κυψελιδικού χώρου και από διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης. Τα αέρια αρτηριακού αίματος μπορεί αρχικά να είναι φυσιολογικά ή να αποκαλύψουν υποξαιμία και αναπνευστική αλκάλωση. Η κυριότερη αιτία υποξαιμίας είναι το βραχυκύκλωμα αερισμού-αιμάτωσης και όχι η μειωμένη διάχυση του οξυγόνου, όπως πιστευόταν παλιότερα ή τα ανατομικά βραχυκυκλώματα (shunts). Εντούτοις, οι διαταραχές που ανιχνεύονται στην ηρεμία δεν αντιστοιχούν επακριβώς στην έκταση των διαταραχών που φαίνονται με την άσκηση. Με την άσκηση η κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά O_2 ($A_aP_{O_2}$) αυξάνεται, ενώ η αρτηριακή πίεση O_2 (P_{aO_2}) και ο αρτηριακός κορεσμός σε O_2 (S_{aO_2}) μειώνονται. Επομένως η δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής άσκησης είναι μια ευαίσθητη παράμετρος παρακολούθησης της κλινικής πορείας^{34,35,36,37}.

Αιμοδυναμική του πνεύμονα

Η πνευμονική υπέρταση σπάνια συμβαίνει στην ηρεμία σε ασθενείς στα πρώιμα στάδια της IPF. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι κοινό εύρημα. Όταν η VC είναι κάτω από 50% της προβλεπόμενης τιμής και η DL_{co} πέσει κάτω από το 45% του προβλεπόμενου, αναμένεται πλέον και η πνευμονική υπέρταση στην ηρεμία. Η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση στην ηρεμία συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 23 και 28 mmHg και σπανίως υπερβαίνει τα 40 mmHg. Πίεση ηρεμίας στην πνευμονική αρτηρία πάνω από 30 mmHg σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση^{35,38}.

Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα έχει προσφέρει μεγάλη βοήθεια στην αποκάλυψη των ανοσολογικών κυττάρων-κλειδιών, που καθοδηγούν την φλεγμονώδη απάντηση στην IPF. Στο BAL ασθενών με IPF έχει παρατηρηθεί αύξηση στα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα (PMNs), στα ουδετερόφιλα προϊόντα, στα ηωσινόφιλα, στα ηωσινόφιλα προϊόντα, στα ενεργοποιημένα κυψελιδικά μακροφάγα, στα προϊόντα αυτών, στις κυτταροκίνες, στους αυξητικούς παράγοντες των ινοβλαστών, και στα άνοσα συμπλέγματα. Εντούτοις, η διαγνωστική αξία του BAL είναι περιορισμένη. Η χρήση του έχει μεγαλύτερη αξία στον περιορισμό της διαφορικής διάγνωσης.

Μια αύξηση των ουδετεροφίλων (επίπεδα >5%) παρατηρείται στο 70-90% των ασθενών και σχετική αύξηση των ηωσινοφίλων (επίπεδα >5%) εντοπίζεται στο 40-60% των ασθενών, ενώ επιπρόσθετη αύξηση των λεμφοκυττάρων στο 10-20% των ασθενών. Η παρουσία ουδετεροφιλίας στο BAL αυξάνει την πιθανότητα υποκείμενης ίνωσης. Περιορισμένη είναι τέλος, η αξία του BAL στη σταδιοποίηση ή την παρακολούθηση των ασθενών^{39,40}.

Βιοψία πνεύμονος

Η συνήθης διάμεση πνευμονία (UIP) είναι το ιστοπαθολογικό πρότυπο των ασθενών με IPF. Η χειρουργική πνευμονική βιοψία, είτε με ανοιχτή θωρακοτομή ή προτιμότερα με βιντεοσκοπούμενη θωρακοσκόπηση (VATS), παρέχει τα καλύτερα δείγματα ιστών για τη διάκριση της UIP από τις άλλες μορφές ιδιοπαθούς διάμεσης πνευμονίας και για τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων που προσομοιάζουν με την UIP. Όταν τα κλινικά, ακτινολογικά ή φυσιολογικά χαρακτηριστικά δεν είναι τυπικά της UIP, είναι πιθανό η χειρουργική βιοψία να αναδείξει άλλες νοσολογικές οντότητες και να τροποποιήσει την πρόγνωση της νόσου ή να διαφοροποιήσει το θεραπευτικό χειρισμό. Οι πιθανοί περιεγχειρητικοί κίνδυνοι και το κόστος που συσχετίζεται με τη χειρουργική βιοψία πνεύμονος πρέπει να σταθμίζονται με την ακριβή διάγνωση και την πιθανότητα ταυτοποίησης μιας πιο θεραπεύσιμης μορφής διάμεσης πνευμονικής νόσου στις ανωτέρω περιπτώσεις. Η διαβρογχική βιοψία (TBBS) δεν βοηθά στη διάγνωση της UIP παρά μόνο αν τελικά ταυτοποιηθεί μέσω αυτής μία άλλη συγκεκριμένη διάγνωση. Στην πράξη ανοιχτή ή θωρακοσκοπική βιοψία πνεύμονα πραγματοποιείται στη μειοψηφία των ασθενών με χρόνια ILD (περίπου στο 33% των ασθενών).

Ιστοπαθολογικά ευρήματα: Η παρουσία της νόσου είναι συνήθως ετερογενής και πιο έντονη στους κατώτερους λοβούς. Συχνά ανευρίσκεται υποϋπεζωκοτική και περιφερική κατανομή της ίνωσης. Η UIP είναι η παθολογανατομική βλάβη, που απαιτείται για τη διάγνωση της IPF. Το ιστολογικό κριτήριο για τη διάγνωση αυτή είναι μια ετερογενής εμφάνιση της νόσου σε χαμηλή μεγέθυνση, με εναλλασσόμενες περιοχές φυσιολογικού πνεύμονα, φλεγμονή του διάμεσου ιστού, ίνωση και περιοχές δίκην μελικηρύθρας. Η διάμεση φλεγμονή είναι συνήθως άλλοτε άλλης έκτασης και αποτελείται από διήθηση του κυψελιδικού τοιχώματος από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, συνοδευόμενη από υπερπλασία των πνευμονιοκυττάρων τύπου II. Οι περιοχές με ίνωση αποτελούνται κυρίως από πυκνό κολλαγόνο, αν και ουλώδεις εστίες από αναπτυσσόμενους ινοβλάστες ("ινοβλαστικές εστίες") είναι ένα σταθερό εύρημα. Περιοχές με μελικηρύθρα αποτελούνται από κυστικούς αεροχώρους που συνήθως περιβάλλονται από βρογχικό επιθήλιο και είναι γεμάτες βλέννη. Στις περιοχές με ίνωση και μελικηρύθρα συνήθως ανευρίσκεται υπερπλασία των λείων μυϊκών

ινών. Δεν υπάρχει κάποιο σταθερό ιστοπαθολογικό εύρημα που να σχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία ή με την πρόγνωση στην UIP. Πιθανώς να υπάρχει ελαφρά θετική συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της κυψελιδικής τοιχωματικής φλεγμονής και στην ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή και αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της ίνωσης και την απάντηση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Η **διαφορική διάγνωση** της UIP περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία (DIP)
- αναπνευστική βρογχιολίτιδα σχετιζόμενη με διάμεση πνευμονική νόσο (RBILD)
- μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP)
- οξεία διάμεση πνευμονία (σύνδρομο Hamman-Rich)
- ιδιοπαθή αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (ιδιοπαθή BOOP)
- λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονίτιδα (LIP)
- πνευμονική ιστιοκύττωση Χ
- ένα πρότυπο που ορισμένες φορές δεν μπορεί να διακριθεί από την UIP συμβαίνει σε ασθενείς με ασβέστωση, χρόνια πνευμονίτιδα υπερευαισθησίας, και πνευμονικές νόσους που προκαλούνται από ορισμένα φάρμακα ^{39,40,41,42,43,44,45}.

Θεραπεία

Η θεραπεία της IPF βασίζεται στη λογική ότι η φλεγμονή οδηγεί σε τραυματισμό και ίνωση. Φλεγμονώδη και ανοσοδραστικά κύτταρα συσσωρεύονται στο πνευμονικό παρέγχυμα, οπότε προκύπτει η βλάβη του κυψελιδικού, αγγειακού και αεραγωγικού τοιχώματος. Οι επανορθωτικές διαδικασίες είναι ανεπαρκείς ή παθολογικές και αναπτύσσεται ίνωση. Σταδιακά, το πνευμονικό παρέγχυμα αποδιοργανώνεται ανεπανόρθωτα και η ανταλλαγή των αερίων διαταράσσεται. Όταν το αναπνευστικό απόθεμα μειώνεται αρκετά, γίνονται φανερά τα συμπτώματα αναπνευστικής ανεπάρκειας. Παρότι η προσέγγιση αυτή αφήνει περιθώρια για πολλά θεωρητικά σημεία θεραπευτικής επέμβασης, στην πράξη η θεραπεία περιορίζεται σε αντιφλεγμονώδη φάρμακα και πρόσφατα, στη μεταμόσχευση πνεύμονα.

Συμβατικές θεραπευτικές επιλογές

Κορτικοστεροειδή: Δεν υπάρχει κάποια προοπτική, διπλή -τυφλή, σταθμισμένη μελέτη που να έχει αποδείξει την αξία των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία της IPF. Το 10-30% των ασθενών ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενώ το 40% ανταποκρίνονται σε βάση υποκειμενικών και μη καλά ορισμένων κριτηρίων. Οι ανταποκρίσεις είναι συνήθως τμηματικές και βραχυχρόνιες. Ακόμα και ανάμεσα στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί, οι υποτροπές ή η πρόοδος της νόσου μετά από μια αρχική απάντηση αναστέλλουν την παράταση της θεραπείας.

Οι περισσότεροι θεράποντες ξεκινούν τη θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (40-100mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως) για 2 ή 4 μήνες με ακολουθούμενη σταδιακή μείωση. Αν πρόκειται να σημειωθεί απάντηση, αυτή συμβαίνει σε διάστημα 3 μηνών. Μετά από 3 μήνες θεραπεία με κορτικοστεροειδή, αναμένεται απάντηση σε αντικειμενικές κλινικές παραμέτρους (βαθμός δύσπνοιας, λειτουργικές δοκιμασίες ελέγχου της αναπνοής, ακτινογραφία θώρακος, HRCT). Η υποκειμενική βελτίωση δεν αποτελεί επαρκές κριτήριο.

Η κοινή πρακτική είναι η διατήρηση των κορτικοστεροειδών μόνο σε ασθενείς που εμφανίζουν σταθερότητα ή αντικειμενική βελτίωση. Οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν σε χρόνια βάση πρεδνιζόνη αλλά σε σταθερά μειωμένη δόση. Οι υποτροπές ή η επιδείνωση απαιτούν αύξηση της δόσης ή προσθήκη κάποιου ανοσοκατασταλτικού παράγοντα. Η δόση των κορτικοστεροειδών και ο βαθμός μείωσης της δόσης πρέπει να ρυθμίζονται από κλινικές και φυσιολογικές παραμέτρους. Παρατεταμένη θεραπεία για το λιγότερο 1-2 έτη είναι δικαιολογημένη σε ασθενείς που εμφανίζουν αδιαμφισβήτητη ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε αυτή τη βάση, η χρόνια χορήγηση χαμηλής δόσης πρεδνιζόνης (15 έως 20 mg την ημέρα) μπορεί να είναι επαρκής ως θεραπεία συντήρησης.

Κυτταροτοξική θεραπεία: Οι ανοσοκατασταλτικοί ή κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ. αζαθειοπρίνη ή κυκλοφωσφαμίδη) χρησιμοποιούνται στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα κορτικοστεροειδή, ή σε αυτούς που έχουν βαριές παρενέργειες από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και σε ασθενείς με μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών από τα κορτικοστεροειδή.

Πιθανές εναλλακτικές θεραπείες

Πιθανές και εντελώς μη ελεγμένες ακόμα θεραπευτικές λύσεις ίσως να αποτελέσουν:

- η κυκλοσπορίνη A
- η μεθοτρεξάτη
- η χλωραμβουκίλη
- οι παράγοντες κατά της κολλαγονικής σύνθεσης και ίνωσης
- η κολχικίνη
- η D-πενικιλλαμίνη
- άλλοι αντι-ινωτικοί παράγοντες (ιντερφερόνη-γ, ιντερφερόνη-β, η ρελαξίνη, η πιρφερνιδόνη)
- άλλοι νέοι παράγοντες (αντιοξειδωτικοί παράγοντες, γλουταθειόνη, ταυρίνη, νιοσίνη, N-ακετυλοκυστεΐνη, αντισώματα έναντι των μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες.)

Μεταμόσχευση πνεύμονα

Υποψήφιοι για μεταμόσχευση πνεύμονα είναι οι ασθενείς που εμφανίζουν σταδιακή επιδείνωση παρά το σωστό θεραπευτικό χειρισμό και που πληρούν τα καθιερωμένα κριτήρια. Η μονήρης μεταμόσχευση πνεύμονα συνήθως προτιμάται. Σχετικές αντενδείξεις για τη μεταμόσχευση αποτελούν το ασταθές ή ανεπαρκές φυσιολογικό προφίλ και οι σημαντικές εξωπνευμονικές διαταραχές. Μετά από επιτυχημένη μεταμόσχευση, συνήθως η πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα αλλά και οι πνευμονικοί όγκοι και η DL_{co} βελτιώνονται. Η μεταμόσχευση πνεύμονα αυξάνει την επιβίωση κατά 50-60%. Η απόρριψη του μοσχεύματος, η λοίμωξη και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι τα πιο συχνά αίτια πρώιμης θνησιμότητας ενώ η αποφρακτική βρογχιολίτιδα, η λοίμωξη και η κακοήθεια είναι συχνά αίτια αώτερης θνησιμότητας⁴⁶⁻⁷⁸.

Σταδιοποίηση -Πρόγνωση

Η IPF προοδεύει με ανυποχώρητο και ύπουλο τρόπο. Αυτόματες υποχωρήσεις της νόσου δεν συμβαίνουν . Η μέση επιβίωση από τη στιγμή της διάγνωσης κυμαίνεται από 4 έως 6 έτη, αν και πρόσφατες μελέτες δίνουν ακόμη φτωχότερη πρόγνωση από 2 έως 4 έτη.

Η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι η πλέον συνήθης αιτία θανάτου και συμβαίνει στο 40% των ασθενών. Άλλες αιτίες θανάτου είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η λοίμωξη και η πνευμονική εμβολή. Αναφέρεται επίσης αυξημένη συχνότητα βρογχογενούς καρκινώματος (10-15% των ασθενών). Δείκτες μακρύτερης επιβίωσης αποτελούν:

- νεαρότερη ηλικία (<50 έτη)
- θήλυ φύλο
- βραχύτερη περίοδος συμπτωμάτων (<1 έτος) με λιγότερη δύσπνοια, και σχετικά διατηρούμενη πνευμονική λειτουργία
- παρουσία θολής υάλου και οζωδών σκιάσεων στην HRCT
- αυξημένος λόγος λεμφοκυττάρων (20-25%) στο BAL
- ευνοϊκή απάντηση ή σταθερή νόσος 3 έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή
- ιστορικό "σύγχρονου" καπνίσματος (το εύρημα αυτό παραμένει ανεξήγητο)

Η παρουσία ουδετεροφίλων (>5%) και/ή ηωσινοφίλων (>5%) στο BAL σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα προόδου της νόσου. Τέλος, η έκταση του ινωτικού στοιχείου στην HRCT είναι ισχυρός παράγοντας φτωχότερης πρόγνωσης⁷⁹⁻⁸⁹.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ



Gross, T. J. et. al. *N Engl J Med* 2001;345:517-525

Μια αντιπροσωπευτική εικόνα από HRCT θώρακος ασθενούς με IPF. Οι εικόνες του πνευμονικού παρεγχύματος είναι προτιμότερο να λαμβάνονται σε πρηνή θέση για να μειώνονται τα αποτελέσματα της βαρύτητας στην πνευμονική πυκνότητα των κάτω λοβών. Υπάρχει κυρίαρχη πάχυνση του υπεζωκότα (κεφαλή του βέλους), υπούπεζωκοτική εικόνα μελικηρύθρας (αστερίσκος) και ένας διεσταλμένος αεραγωγός, που αντιπροσωπεύει βρογχιεκτασία εξ έλξεως (βέλος). Η ανοιχτή βιοψία επιβεβαίωσε ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που είναι τυπικές για τη συνήθη διάμεση πνευμονία (UIP).

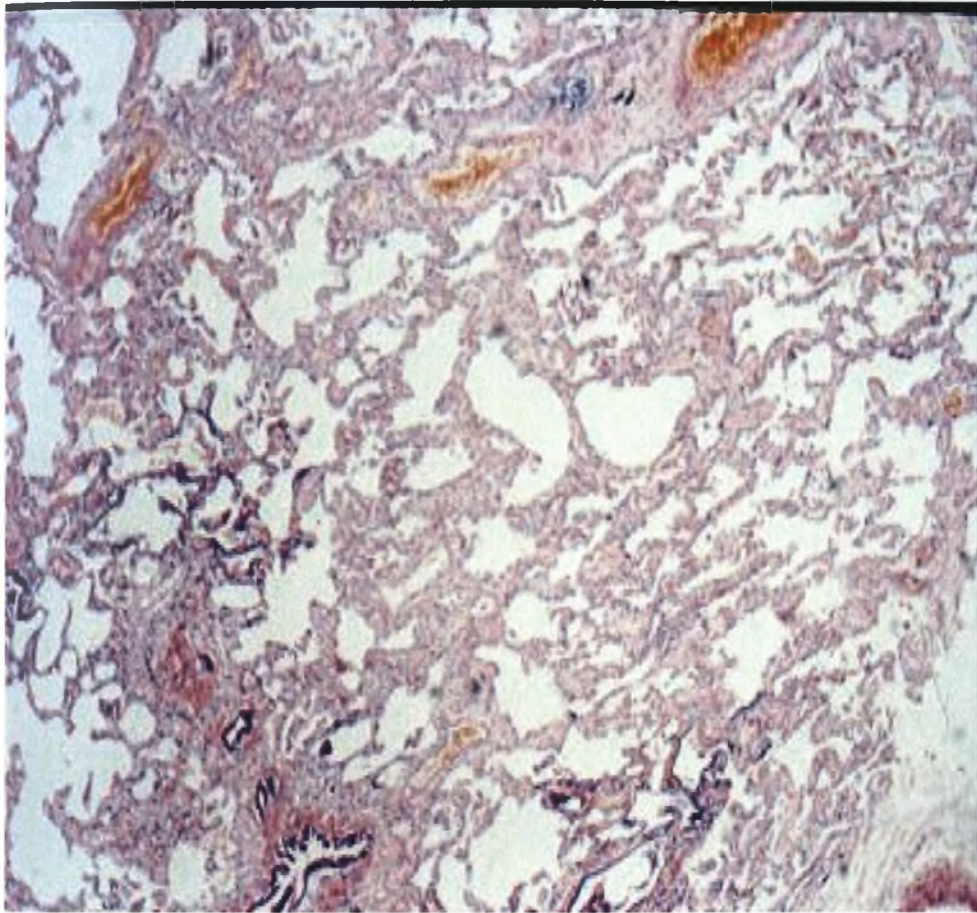
ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ NSIP.



du Bois, ERS Educational course, 2003

Η εικόνα από HRCT θώρακος ελήφθη από ασθενή με ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένη NSIP. Η εικόνα δείχνει περιοχές με εικόνα θολής υάλου (βέλη) σε μφότερα τα υπούπεζωκοτικά πνευμονικά πεδία.

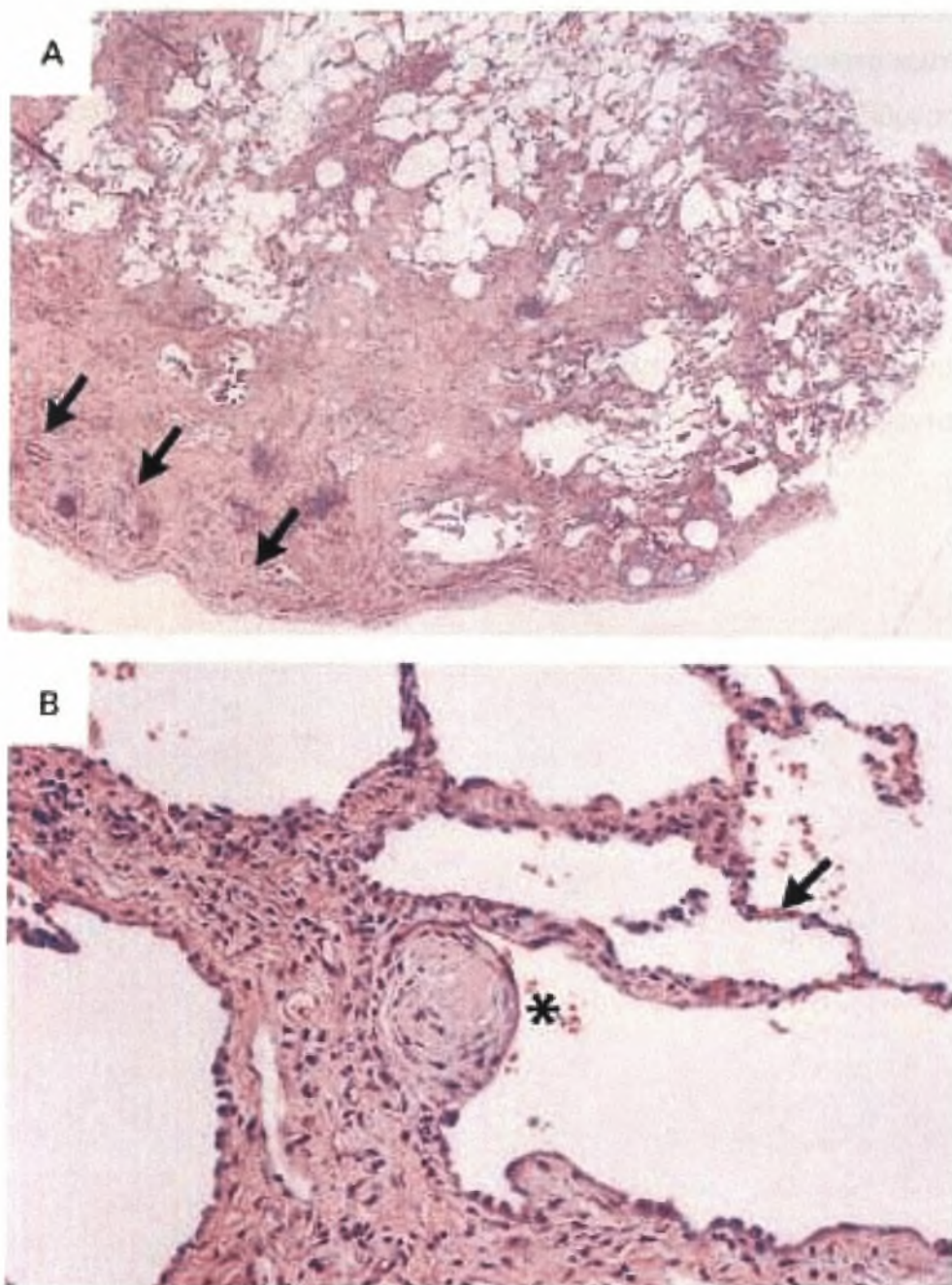
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ NSIP.



du Bois, ERS Educational course, 2003

Στο παρασκεύασμα αυτό, με χρώση αιματοξυλίνης –ηωσίνης, που παρελήφθη με ανοικτή θωρακική βιοψία από ασθενή με μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP), φαίνεται η χαρακτηριστική εικόνα της φλεγμονής του διαμέσου χώρου και της ομοιόμορφης κατανομής των βλαβών σε όλο το ιστοπαθολογικό παρασκεύασμα.

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ



Gross, T. J. et. al. N Engl J Med 2001;345:517-525

Η εικόνα δείχνει ένα παρασκεύασμα με χρώση αιματοξυλίνης- ηωσίνης από μια ανοιχτή θωρακική βιοψία από ασθενή που εμφανίστηκε με προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια και διάχυτες παρεγχυματικές διηθήσεις. Στην εικόνα Α, με χαμηλή μεγέθυνση (x15), φαίνεται πυκνή υποϊπεζωκοτική ίνωση (βέλη), με κατάρρευση και απόφραξη των κυψελιδικών χώρων. Η ιστοπαθολογική ετερογένεια, που χαρακτηρίζεται από πυκνό ουλώδη ιστό κοντά σε περιοχές με σχετικά φυσιολογικές κυψελίδες, είναι χαρακτηριστική της συνήθους διάμεσης πνευμονίας (UIP). Δεν υπάρχει νέκρωση ή στοιχειώδης φλεγμονή.

Στην εικόνα Β, με υψηλή μεγέθυνση (x150), διακρίνεται ένας ινοβλαστικός όζος (αστερίσκος), σε μια φωλιά από κύτταρα που διατάσσονται κατά γραμμοειδή τρόπο σε έδαφος ενός ασθενώς χρωματισμένου εξωκυττάριου χώρου. Τα διπλανά κυψελιδικά τοιχώματα δείχνουν μικρή μόνο ιστοπαθολογική ανωμαλία. (Τα ιστοπαθολογικά δείγματα προέρχονται από τον Dr. Thomas Colby.)

ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ILD ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥΣ

Τα τελευταία τρία χρόνια διαδραματίστηκε μια σημαντική αλλαγή στην ταξινόμηση και κατανόηση της παθογένειας των ιδιοπαθών διαμέσων νοσημάτων. Στο πρόσφατο παρελθόν, τα ιδιοπαθή πνευμονικά νοσήματα θεωρούνταν διαφορετικές αποχρώσεις του ίδιου βασικού χρώματος, χωρίς να υπάρχει σαφής ιστοπαθολογικός και κλινικός διαχωρισμός τους. Με τη μεγάλη όμως ανάπτυξη της HRCT και με τη συνδρομή εργασιών από παθολογοανατόμους, έγιναν πλέον σαφείς οι διαφορές ανάμεσα στις ιδιοπαθείς διάμεσες νόσους και η ταξινόμηση της Katzenstein et al. έχει επικρατήσει. Έτσι, με τη νέα ταξινόμηση έχουν ξεχωρίσει οντότητες με διαφορετική ιστολογική/ ακτινολογική εικόνα και διαφορετική πρόγνωση. Επιστέγασμα ήταν ο διαχωρισμός της καλοθέστερης μη ειδικής διάμεσης πνευμονίας (NSIP) από την συνήθη διάμεση πνευμονία (UIP).

Βασικές γραμμές της νέας ταξινόμησης είναι επιγραμματικά:

- α. Παύουν να αποτελούν UIP τόσο η AIP (νόσος Hamman- Rich) και όσο και η NSIP.
- β. Η DIP και η RBILD συμπεριλαμβάνονται στην ίδια οντότητα.
- γ. Η BIP, η LIP και η GIP δεν θεωρούνται πια ιδιοπαθείς.
- δ. Η UIP ιστολογικά αντιστοιχεί στην IPF κλινικά.

Τα παραπάνω έχουν μεγάλη κλινική σημασία κυρίως λόγω του διαχωρισμού της UIP από την NSIP γιατί, όπως ελέχθη παραπάνω, η θεραπεία για την IPF είναι ανεπαρκής και η πορεία της προϊούσα, σε αντίθεση με την NSIP, που αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά με κορτικοστεροειδή. Ο διαχωρισμός των δύο οντοτήτων μπορεί πλέον να γίνει και απεικονιστικά, καθώς το χαρακτηριστικό εύρημα της IPF στην HRCT είναι οι ενδολοβιδιακές δικτυωτές γραμμές με περιφερική κατανομή στις βάσεις και υπούπεζωκοτικά. Αντίθετα, στην NSIP το χαρακτηριστικό εύρημα στην HRCT είναι η εικόνα θολής υάλου.

Η νέα ταξινόμηση συνοδεύεται από κατάρριψη της παλαιότερης άποψης σχετικά με την παθογένεια της IPF, που υποστήριζε ότι η ίνωση αποτελεί διαδικασία που προκύπτει μετά από χρόνια φλεγμονή του ιστού, εξαιτίας της επίδρασης σε αυτόν άγνωστου ερεθίσματος. Οι σημερινές απόψεις, που κερδίζουν ολοένα περισσότερο έδαφος, υποστηρίζουν ότι ένα

άγνωστο ερέθισμα προκαλεί τραύμα στον πνευμονικό ιστό, με συνέπεια την παρεκτροπή της φυσιολογικής επούλωσης, κάτω από την επίδραση παραγόντων, όπως οι κυτταροκίνες με κυριότερο τον TGF-β. Η θέση λοιπόν της φλεγμονής και της απορρύθμισής της, στην οποία σημαντικό ρόλο έπαιξε η ισορροπία των κυτταροκινών Th1 και Th2 χάνει τους υποστηρικτές της. Πλέον φαίνεται ότι έχει μεγαλύτερη σημασία η απορρύθμιση της επούλωσης, στην οποία όμως, όπως αναφέρθηκε ήδη, οι κυτταροκίνες συνεχίζουν να έχουν κεντρική θέση^{39,74,88,90-100}.

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ

Κυτταροκίνες- κυτταρική ανοσία

Ο όρος κυτταροκίνες είναι γενικός για μια μεγάλη ομάδα μορίων που συμμετέχουν στη μεταβίβαση μηνυμάτων μεταξύ κυττάρων κατά τις διαδικασίες ανοσιακής απόκρισης. Είναι όλες πρωτεΐνες ή πεπτίδια, μερικές με μόρια σακχάρου προσκολλημένα σε αυτές (γλυκοπρωτεΐνες). Οι διάφορες κυτταροκίνες ανήκουν σε κατηγορίες, και αυτές που παράγονται από λεμφοκύτταρα συνήθως καλούνται λεμφοκίνες. Οι κυριότερες κατηγορίες κυτταροκινών είναι αυτές που αναφέρονται παρακάτω:

- *ιντερφερόνες (IFNs)*: είναι μια σειρά μορίων με ποικιλία δράσεων. Ανήκουν σε τρεις κατηγορίες: IFN-α, IFN-β και IFN-γ και απελευθερώνονται από συγκεκριμένα ενεργοποιημένα T- κύτταρα. (Παράγονται πολύ νωρίς στη λοίμωξη και αποτελούν την πρώτη γραμμή αντίστασης σε πολλούς ιούς). Έχουν πολλές δράσεις, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και πιθανή αντι-ινωτική λειτουργία.
- *ιντερλευκίνες (ILs)*: είναι μια μεγάλη ομάδα από κυτταροκίνες (IL-1 έως IL-17) που παράγονται κυρίως από T- κύτταρα, αν και μερικές παράγονται ακόμη από μονοκύτταρα μακροφάγα ή κύτταρα ιστών. Έχουν μια ποικιλία λειτουργιών, αλλά οι περισσότερες συμμετέχουν στην προαγωγή της διαίρεσης και του πολλαπλασιασμού άλλων κυττάρων. Κάθε ιντερλευκίνη δρα σε μία ειδική, περιορισμένη ομάδα κυττάρων που εκφράζουν τους σωστούς υποδοχείς για αυτή τη συγκεκριμένη ιντερλευκίνη.
- *διεγερτικοί παράγοντες αποικιών (CSFs)*: αυτοί κατευθύνουν την διαίρεση και τη διαφοροποίηση των αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών και των προγόνων των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος. Η ισορροπία των διαφορετικών CSFs ευθύνεται εν μέρει για τις αναλογίες των διαφορετικών κυτταρικών τύπων που θα παραχθούν. Μερικοί CSFs επίσης προάγουν την περαιτέρω διαφοροποίηση των κυττάρων έξω από το μυελό των οστών.
- *άλλες κυτταροκίνες*: από αυτές οι παράγοντες νέκρωσης των όγκων, TNF-α και TNF-β και ο παράγων μετατροπής και αύξησης -β (TGF-β) έχουν μια ποικιλία λειτουργιών, και

είναι ιδιαίτερος σημαντικοί στη ρύθμιση της φλεγμονής και της κυτταροτοξικής αντίδρασης.

Ο όρος "κυτταρική ανοσία" χρησιμοποιείται υπό μία γενικότερη έννοια για να περιγράψει κάθε απάντηση εναντίον οργανισμών ή όγκων, στους οποίους το αντίσωμα έχει έναν λιγότερο σημαντικό ρόλο. Η μεταβίβαση σημάτων μεταξύ κυττάρων του ανοσιακού συστήματος συμβαίνει είτε μέσω άμεσων αλληλεπιδράσεων μεταξύ κυττάρων, τα οποία έχουν επιφανειακά μόρια, είτε μέσω κυτταροκινών. Οι τελευταίες είναι "πρωτεΐνες - αγγελιοφόροι", διαλυτοί μεσολαβητές της διακυττάριας επικοινωνίας. Δημιουργούν μία χημική γλώσσα μεταφοράς μηνυμάτων που ρυθμίζει την ανάπτυξη, την επανόρθωση των ιστών και την ανοσιακή απόκριση στους πολυκυττάριους οργανισμούς. Παράλληλα με άλλα σήματα που προκύπτουν από την επαφή κυττάρου με κύτταρο ή κυττάρου με αντιγόνο, οι κυτταροκίνες παρέχουν ένα δίκτυο που ελέγχει τόσο τις αντιδράσεις της φυσικής και της ειδικής ανοσίας, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής, της άμυνας ενάντια στις ιικές μολύνσεις, την παραγωγή ειδικών κλώνων T- και B- κυττάρων και τη αυτορρύθμιση των λειτουργιών τους.

Οι κυτταροκίνες είναι μικρές πρωτεΐνες (μοριακό βάρος 8-80 kDa) που συνήθως δρουν με αυτοκρινή (στο κύτταρο από το οποίο παρήχθησαν) ή παρακρινή (σε κοντινά κύτταρα) τρόπο. Η παραγωγή αυτών των ανοσοδραστικών μορίων είναι συνήθως βραχεία και αυστηρά ρυθμιζόμενη. Πάνω από 100 διαφορετικά είδη ανθρώπινων κυτταροκινών έχουν αναγνωριστεί ως τώρα και το πεδίο ανακάλυψής τους συνέχεια διευρύνεται. Οι κυτταροκίνες δρουν συνδεδεμένες με ειδικούς υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη, πυροδοτώντας έναν καταρράκτη αντιδράσεων, που οδηγεί στη μείωση, αύξηση ή αναστολή της έκφρασης ενός αριθμού γονιδίων στον πυρήνα.

Οι κυτταροκίνες έχουν μια ευρεία ποικιλία ονομάτων και μια ευρεία ποικιλία λειτουργιών. Επιπροσθέτως, ορισμένες κυτταροκίνες μπορεί να έχουν παρόμοιες δράσεις. Άρα, υπάρχει ένας πλειοτροπισμός τουλάχιστον σε μερικούς από τους ρόλους τους. Επιπλέον, η μελέτη των κυτταροκινών περιπλέκεται από το γεγονός ότι σπάνια παράγονται και δρουν μόνες τους. Επομένως, οι κυτταροκίνες λειτουργούν σε ένα πολύπλοκο δίκτυο, στο οποίο η παραγωγή μιας ιντερλευκίνης θα επηρεάσει την παραγωγή, ή την απάντηση αρκετών άλλων. Ένα κύτταρο σπάνια εκτίθεται σε μία μόνη ιντερλευκίνη in vivo. Οι κυτταροκίνες μπορούν να

παρομοιαστούν με τα γράμματα της αλφαβήτου οπότε και η τελική συμπεριφορά ενός κυττάρου εξαρτάται από τις "λέξεις" - κυτταροκίνες που εκφράζονται στην επιφάνειά του.

Οι κυτταροκίνες και οι υποδοχείς τους ανήκουν σε διακριτές οικογένειες. Υπάρχουν λίγες μεγάλες οικογένειες στενά σχετιζόμενων κυτταροκινών, οι οποίες είναι κυρίως οι άλφα ιντερφερόνες IFN- α s, με τουλάχιστον 15 λειτουργικά μέλη, οι χημειοκίνες, με περισσότερους από 50 διαφορετικούς μεταβιβαστές, και οι κυτταροκίνες που ανήκουν στην υπεροικογένεια των TNF-υποδοχέων. Η μεγαλύτερη οικογένεια υποδοχέων κυτταροκινών ονομάζεται υπεροικογένεια υποδοχέων κυτταροκινών και χαρακτηρίζεται από μια εξωκυττάρια περιοχή με δομημένη ομολογία μήκους περίπου 200 αμινοξέων. Οι υποδοχείς για ιντερλευκίνες όπως η IL-2, η IL-3, η IL-4, η IL-5, η IL-6, η IL-7, η IL-9, η IL-12, για τον παράγοντα αύξησης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF), και τον παράγοντα αύξησης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF), ανήκουν σε αυτή την οικογένεια. Μια δεύτερη οικογένεια σχετικών υποδοχέων κυτταροκινών μπορεί να θεωρηθεί μέρος της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών και περιέχει υποδοχείς για όλους τους τύπους των IFNs με επιπλέον δύο υποδοχείς IL-1 και M-CSF. Ο TNF- α , ο TNF- β (η λεμφοτοξίνη (LT)) και ένας αριθμός σχετιζόμενων κυτταροκινών ανήκουν σε μια άλλη οικογένεια υποδοχέων, που περιλαμβάνουν τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των νεύρων και το Fas (CD95), που σηματοδοτεί τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

Οι περισσότεροι υποδοχείς κυτταροκινών είναι γλυκοπρωτεϊνικές μεμβράνες τύπου 1 που περιέχουν ένα μοναδικό διαμεμβρανικό τομέα. Εντούτοις, ο πραγματικός λειτουργικός υποδοχέας συχνά αποτελείται από δύο ή περισσότερες υπομονάδες, που μπορεί να είναι κοινές ανάμεσα σε διαφορετικά συμπλέγματα υποδοχέων κυτταροκινών. Ένα κοινό πρότυπο είναι μια συγκεκριμένη κυτταροκίνη να ενώνεται με μια "ειδική" και υψηλής ειδικότητας υποομάδα και μια "κοινή" υποομάδα να μοιράζεται και σε άλλες σχετικές κυτταροκίνες. Για παράδειγμα, το σύμπλεγμα του υποδοχέα της IL-2 αποτελείται από τρεις υποομάδες (α , β , γ). Ο IL-2R β χρησιμοποιείται επίσης από την IL-15 και ο IL-2R γ είναι επίσης υπομονάδα των υποδοχέων της IL-4, IL-7 και IL-9.

Μια ιδιαίτερα καλά καθορισμένη αλυσίδα γεγονότων αναγνώρισης πρωτεΐνης από πρωτεΐνη συνδέει την ένωση μιας κυτταροκίνης στην επιφάνεια του κυττάρου με τη δράση διαφορετικών παραγόντων μεταγραφής μέσα στον πυρήνα.

Οι αλληλοεπικαλυπτόμενες και εντούτοις μοναδικές λειτουργίες των μεμονομένων κυτταροκινών αντικατοπτρίζουν τα διαφορετικά μονοπάτια μεταβίβασης μηνυμάτων που εμπλέκονται σε κάθε διαδικασία. Για παράδειγμα, στα T- κύτταρα, η IL-2, η IL-4 και η IL-9 χρησιμοποιούν την αλυσίδα IL-2γ και όλες ενεργοποιούν τη Jak2 και την Tyk2. Επομένως, το πεδίο για την έρευνα των κυτταροκινών μετατρέπεται από έναν συγκεχυμένο λαβύρινθο ποικίλων δράσεων, σε ένα καλύτερα κατανοητό σύστημα μοριακών στοιχείων πρωτεϊνικών ρυθμιστών, υποδοχέων και ενδοκυττάρων μονοπατιών, που είναι χαρακτηριστικά στα δίκτυα σηματοδότησης¹⁰¹⁻¹⁰⁶.

ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

Γενικά

Η ίνωση είναι μια περίπλοκη διαδικασία που χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση του φυσιολογικού ιστού από μεσεγχυματικά κύτταρα και εξωκυττάριο υλικό, που παράγεται από αυτά τα κύτταρα. Η αλληλουχία των γεγονότων που οδηγεί στην ίνωση ενός οργάνου εμπλέκει τον τραυματισμό με φλεγμονή και τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του φυσιολογικού ιστού, η οποία ακολουθείται από ιστική επανόρθωση με συσσώρευση μεσεγχυματικών κυττάρων στην περιοχή της βλάβης ¹.

Στη διαδικασία αυτή, παίζουν σημαντικό ρόλο μια ποικιλία κυτταροκινών. Από αυτές μείζονος σημασίας φαίνεται να είναι ο TGF- β , ο TNF- α , ο PDGF, οι FGF- α , η IL-1, και άλλοι. Αυτές οι κυτταροκίνες παράγονται στη θέση της ενεργού ίνωσης, όπου εκφράζονται από ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα όπως μακροφάγα και ηωσινόφιλα. Άλλα, μη φλεγμονώδη πνευμονικά κύτταρα, όπως μεσεγχυματικά κύτταρα (μυοϊνοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα) είναι επίσης σημαντικές πηγές κυτταροκινών, αν και σε διαφορετικά χρονικά σημεία από τα φλεγμονώδη κύτταρα. Η *in vitro* μελέτη των κυτταροκινών αποκάλυψε μία ποικιλία ρόλων τους στη ρύθμιση της διαδικασίας της ίνωσης *in vivo* με δράσεις όπως: χημειοταξία, μιτογόνο δραστηριότητα για τους ινοβλάστες, διέγερση του εξωκυττάριου χώρου, έκφραση του γονιδίου της ακτίνης των άλφα-λειών μυϊκών ινών, αλλαγή του φαινοτύπου συστολής των ινοβλαστών, και ρύθμιση διαφορετικών λειτουργιών των φλεγμονωδών και επιθηλιακών πνευμονικών κυττάρων, που επιδρούν στην ινωτική διαδικασία με αυτοκρινή ή παρακρινή τρόπο. Από τις κυτταροκίνες αυτές, ο TGF- β φαίνεται να είναι ο πλέον σημαντικός παράγοντας. Φαίνεται όμως ότι η διαδικασία είναι πολύ περισσότερο πολύπλοκη, και σε αυτήν εμπλέκεται ένα δίκτυο πνευμονικών κυτταροκινών, οι οποίες καθοδηγούνται από ορισμένες κυτταροκίνες-κλειδιά όπως ο TNF- α . Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ θετικών (προ-ίνωτικών) και αρνητικών (αντι-ίνωτικών) δυνάμεων, που πηγάζουν από αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στις διάφορες κυτταροκίνες που αποτελούν αυτά τα δίκτυα. Η σημασία των κυτταροκινών εξάλλου στην παθογένεια της ίνωσης μπορεί να αποτελέσει τελικά το εφευρέσιο για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στο δυσεπίλυτο αυτό θέμα ².

Τα μονοκύτταρα, αλλά και τα διάμεσα και κυψελιδικά μακροφάγα αλληλεπιδρούν με πολύπλοκο τρόπο με διάφορους κυτταρικούς τύπους και κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες παράγουν πολλές ινωτικές κυτταροκίνες (IL-1, TNF, IL-6, IL-8 και PDGF) οι οποίες συνεισφέρουν στην παθογένεση της ίνωσης στον πνεύμονα μέσω των αντιδράσεων με ουδετερόφιλα, ινοβλάστες, και μέσω της ρύθμισης της παραγωγής και εναπόθεσης πρωτεϊνών από αυτούς. Η παραγωγή των κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα και τα κυψελιδικά μακροφάγα ρυθμίζεται από διαφορετικές κυτταροκίνες όπως η IFN- γ , η IL-4, ο TGF- β , η IL-10 μόνων ή σε συνδυασμό^{8-10,46,68,69,91-94,107-113}.

Ένα πιθανό μοντέλο για τη δημιουργία ίνωσης αλλά και για την κατανόηση της πολυπλοκότητας των δράσεων των κυτταροκινών

Υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυτταροκινών αλλά και μεταξύ των κυττάρων που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή, οι οποίες έχουν διπλή κατεύθυνση. Στη διαδικασία της ίνωσης, σημασία έχει ο τρόπος που επικοινωνούν τα μονοκύτταρα με τους ινοβλάστες. Οι ιντερλευκίνες IL-1 και IL-6 αλλά και η IFN- γ και ο TNF παίζουν ρόλο στη διαδικασία αυτή. Οι ινοβλάστες μπορεί να είναι σε ηρεμία ή σε έντονη αναπαραγωγή σε διαφορετικές στιγμές στο φυσιολογικό όσο και στον παθολογικό πνεύμονα. Όταν δρουν μόνες τους, η IL-1, ο TNF, η IFN- γ διεγείρουν την αναπαραγωγή των ινοβλαστών σε ηρεμία. Το αποτέλεσμα αυτό είναι δόσοεξαρτώμενο και αναιρείται με τη χρήση του αντίστοιχου αντισώματος για την κάθε ιντερλευκίνη. Η IL-1 και ο TNF επιταχύνουν το ρυθμό των κυττάρων που βρίσκονται σε φάση γρήγορης αναπαραγωγής. Αντίθετα, η IFN- γ μειώνει δόσοεξαρτώμενα το ρυθμό των κυττάρων που βρίσκονται σε φάση γρήγορης αναπαραγωγής. Είναι σαφές λοιπόν, ότι μια δεδομένη κυτταροκίνη, όπως η IFN- γ μπορεί να έχει διαφορετικές δράσεις ανάλογα με την κατάσταση στην οποία βρίσκεται το κύτταρο-στόχος.

Οι κυτταροκίνες σε συνδυασμό έχουν ποσοτικά και ποιοτικά διαφορετικά αποτελέσματα από αυτά που έχουν όταν δρουν μόνες τους. Η IL-1 και ο TNF σε συνδυασμό προκαλούν δόσοεξαρτώμενη μείωση στην αναπαραγωγή των ινοβλαστών. Το ίδιο αποτέλεσμα υπάρχει όταν συνδυάζονται ο TNF και η IFN- γ .

Τα βασικά κολλαγόνα στον πνεύμονα είναι το κολλαγόνο τύπου 1 και τύπου 3. Εκτός ορού, η IL-1 και ο TNF διεγείρουν δόσοεξαρτώμενα την παραγωγή κολλαγόνου τύπου 1 και 3 ενώ η IFN- γ δεν την επηρεάζει. Εντούτοις, η IFN- γ αρνητικοποιεί τη δράση των IL-1 και TNF στην διέγερση της παραγωγής κολλαγόνου όταν είναι παρούσα .

Οι ινοβλάστες που διεγείρονται από τις κυτταροκίνες παράγουν ρυθμιστικά μόρια που δρουν ανατροφοδοτικά στη ρύθμιση της φλεγμονώδους διαδικασίας. Η έκφραση της IL-1 α από τους ινοβλάστες ρυθμίζεται από μεμονωμένες κυτταροκίνες όπως η ίδια η IL-1 (α ή β) και ο TNF αλλά και από αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυτταροκινών. Οι ινοβλάστες παράγουν IL-1 β σε απάντηση σε φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Η IL-6 παράγεται σε σχέση με την IL-1 και δρα συνεργικά στη ρύθμιση της λειτουργίας των κυττάρων- στόχων. Η IL-1 και ο TNF δρουν συνεργικά στην επαγωγή της παραγωγής IL-6 από τους ινοβλάστες. Επομένως, οι κυτταροκίνες, τουλάχιστον οι συγκεκριμένες, έχουν, όταν δρουν μαζί, λιγότερα έντονα διεγερτικό ή ανασταλτικό αποτέλεσμα στην αναπαραγωγή των ινοβλαστών από ό,τι έχουν μόνες τους. Οι διεγερμένοι ινοβλάστες, στη συνέχεια, παράγουν και εκείνοι προϊόντα σε απάντηση στις κυτταροκίνες. Επιπλέον είναι κύτταρα που επιδρούν στη διαδικασία της ανοσίας και παράγουν ιντερλευκίνες που ρυθμίζουν τις τοπικές και συστηματικές δράσεις. Οι ινοβλάστες που συσσωρεύονται κάτω από τη συνεργική δράση των IL-1 και TNF περιέχουν προ-IL-1 β . Ο θάνατος και η λύση των ινοβλαστών αυτών απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες προ-IL-1 β , η οποία ενεργοποιείται από τις τοπικά υπάρχουσες πρωτεάσες, οπότε και ρυθμίζει νέες φλεγμονώδεις διεργασίες. Αυτό ίσως εξηγεί τη μεγάλη τοξικότητα που υπάρχει σε θέσεις νεκρώσεων στα περισσότερα όργανα. Είναι πιθανόν λοιπόν, η ιστική καταστροφή στον πνεύμονα να καταλήγει σε εισροή ορού στον πνεύμονα και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων με απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων IL-1, TNF και IFN- γ . Οι ινοβλάστες που βρίσκονται στο κέντρο του κοκκιώματος είναι πιθανό να εκτίθενται σε πολλαπλές κυτταροκίνες. Έτσι, η αναπαραγωγή τους και η παραγωγή κολλαγόνου θα έχει την τάση να μειωθεί. Συγχρόνως, θα παράγουν μεγάλα ποσά IL-1 α , IL-6 και προ-IL-1 β που θα αυξήσει τα τοπικά φλεγμονώδη γεγονότα. Αντιθέτως, οι ινοβλάστες στην περιφέρεια αυτών των βλαβών είναι πιο πιθανό να εκτίθενται σε μεμονωμένες κυτταροκίνες. Ο πολλαπλασιασμός τους και η παραγωγή κολλαγόνου θα διεγείρεται από παράγοντες όπως η IL-1 και ο TNF και η παραγωγή τους σε IL-1 α , IL-1 β και IL-6 θα είναι πολύ μειωμένη σε σχέση με τα κεντρικά κύτταρα. Αυτό θα

κατέληγε σε μια διαβάθμιση της ανογόου δραστηριότητας, η οποία θα ήταν πιο έντονη στην περιφέρεια και λιγότερο έντονη στο κέντρο των κοκκιωμάτων. Επιπλέον θα υπήρχει διαβάθμιση στις IL-1α, IL-1β και IL-6 που θα είχαν αυξημένα επίπεδα στο κέντρο και μειωμένα στην περιφέρεια των βλαβών. Η αντίθετη φύση των δύο αυτών δυνάμεων θα καταλήξει να ενδυναμώνει ή να διατηρεί την υπάρχουσα φλεγμονή και να διεγείρει την περιφερική δημιουργία ουλών^{74,88,95-98,114-126}.

Ειδικές δράσεις των κυτταροκινών που μελετήθηκαν στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης

Ιντερλευκίνη-2 (IL-2)

Η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων ως απάντηση στη διέγερση από ειδικά ή μη ειδικά αντιγόνα είναι η κατάληξη μιας σειράς γεγονότων στα οποία μεσολαβούν κύτταρα και λεμφοκίνες. Το αντιγόνο μετατρέπεται από τα μακροφάγα σε ένα πεπτίδιο και παρουσιάζεται στα λεμφοκύτταρα με MHC μόρια της τάξης I ή II. Η IL-1 που παράγεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα βοηθά στην παρουσίαση του αντιγόνου στα λεμφοκύτταρα. Στη συνέχεια, τα λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται από το επεξεργασμένο αντιγόνο και εκκρίνουν IL-2, ενώ επιπλέον εκφράζουν τους υποδοχείς της IL-2 (IL-2R) στην κυτταρική τους επιφάνεια. Η έκφραση του IL-2R και η αντίδρασή του με την IL-2 είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό των ανόσων απαντήσεων.

Η παρουσία του sIL-2R περιγράφηκε στον ορό και το αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ βρέθηκε αυξημένη συγκέντρωσή του στον ορό και στο BAL ασθενών με σαρκοείδωση. Η πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας θεωρείται νόσος οφειλόμενη στην ενεργοποίηση των T- κυττάρων ως απάντηση σε συγκεκριμένο εισπνεόμενο αντιγόνο. Ο sIL-2R παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία αυτή και προέρχεται όχι μόνο από ενεργοποιημένα μακροφάγα, αλλά και από ενεργοποιημένα B- και T- κύτταρα και ενεργοποιημένα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK-cells).

Ιντερλευκίνη -8 (IL-8)

Η ιντερλευκίνη 8 είναι ο κύριος χημειοτακτικός παράγοντας στον πνεύμονα. Ο TNF και η IL-1β βρέθηκε ότι είναι πιθανοί διεγέρτες της έκκρισής της από τα κυψελιδικά μακροφάγα. Αντιθέτως, η IL-4 εμποδίζει την έκφραση του mRNA της IL-8 και την παραγωγή της IL-8 από τα μονοκύτταρα. Τα κυψελιδικά μακροφάγα ίσως συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία μέσω της παραγωγής IL-8.

Ιντερλευκίνη-4 (IL-4) - Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ)

Οι παραγόμενες από τα T-κύτταρα IL-4 και IFN-γ έχουν διάφορες δράσεις στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα. Η IFN-γ είναι παράγων ενεργοποίησης των μακροφάγων και ωθεί τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα να απαντούν σε δεύτερα ερεθίσματα, να εκφράζουν δραστηριότητα κατά των όγκων, και να παράγουν μονοκίνες (IL-1 και TNF-α). Η IL-4 είναι παράγων ενεργοποίησης των B-κυττάρων και εμποδίζει τα ενεργοποιημένα μακροφάγα να εκφράσουν ογκο-τοξική δραστηριότητα, να εκκρίνουν προσταγλανδίνες E₂, H₂O₂, και O₂ και να παράγουν IL-1, IL-6 και διαλυτό TNF-α. Η IL-4 αυξάνει την παραγωγή του ανταγωνιστή υποδοχέα της IL-1 (IL-1Ra) από τα μονοκύτταρα, αλλά και από τα μακροφάγα. Επομένως, η IL-4 μειώνει τη δράση της μεσολαβούμενης από την IL-1 άνοσης αντίδρασης. Αντιθέτως, η IFN-γ μειώνει την παραγωγή του IL-1Ra από τα μονοκύτταρα του αίματος. Έτσι, η IFN-γ θεωρείται ότι αυξάνει την μεσολαβούμενη από την IL-1 άνοση αντίδραση. Επομένως, το μέγεθος της τοπικής παραγωγής IFN-γ ή IL-4 θα καθορίσει το βιολογικό αποτέλεσμα της IL-1 στον πνεύμονα. Είναι πιθανό η λειτουργία μονοκυττάρων-μακροφάγων να εξαρτάται από την ισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή IL-4 και IFN-γ στην περιοχή αλληλεπιδράσεων T κυττάρων και μακροφάγων.

Ιντερλευκίνη 10 (IL-10)

Η ιντερλευκίνη 10 που παράγεται από T- και B- κύτταρα έχει δραστηριότητα ανασταλτική της σύνθεσης κυτταροκινών τόσο στα T- όσο και στα B- κύτταρα. Εμποδίζει την παραγωγή πολλών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, GM-CSF, G-CSF) σε επίπεδο mRNA αλλά και πρωτεϊνικό. Η παραγωγή της μειώνεται από εξωγενή IL-10, έχει δηλαδή και δυνατότητα αυτορρύθμισης. Είναι πιθανό να μειώνει την άνοση αντίδραση που πυροδοτείται από την IL-1.

ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Σε περιοχές με χρόνιες αντιδράσεις φλεγμονής, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να μετατραπούν σε υψηλό κυλινδρικό επιθήλιο. Αυτό, μπορεί να οδηγήσει ειδικά T-λεμφοκύτταρα στην περιοχή αυτή. Τα μόρια που εκφράζονται από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα ανήκουν στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, που περιλαμβάνει τα ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), VCAM-1 (CD106) ή στην οικογένεια της σελεκτίνης που περιλαμβάνει την E-σελεκτίνη (ELAM-1, CD62E), την P-σελεκτίνη (CP62P) και την L-σελεκτίνη.

Επίσης σημαντικά στη μετανάστευση των ουδετεροφίλων, λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων είναι οι β₂-ιντεγκρίνες LFA και CR3, που εκφράζονται στα λευκοκύτταρα και συνδέονται με τα CAMs που ανήκουν στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Το LFA-1 συνδέεται με τα ICAM-1 και το ICAM-2 που εκφράζονται στο αγγειακό επιθήλιο. In vitro, η ενδοθηλιακή έκφραση του ICAM-2 είναι βασικής σημασίας, και υπάρχουν υπόνοιες ότι το ICAM-2 καθορίζει το βασικό επίπεδο της σύνδεσης των λεμφοκυττάρων με τους διάφορους τύπους ενδοθηλίου. Για παράδειγμα, η έκφραση του ICAM-2 είναι σχετικά χαμηλή στο εγκεφαλικό ενδοθήλιο και η κυτταρική μετανάστευση κατά μήκος του φυσιολογικού εγκεφαλικού ενδοθηλίου είναι επίσης σχετικά χαμηλή. Αντιθέτως, το ICAM-1 είναι φυσιολογικά χαμηλό στο ενδοθήλιο, αλλά η εκφρασή του μπορεί να επαχθεί από κυτταροκίνες (TNF-α, IL-1 και IFN-γ ανάλογα με το είδος). Η έκφραση του ICAM-1 μπορεί να επαχθεί μέσα σε 8-96 ώρες in vitro, που αντιστοιχεί στην καθυστερημένη άφιξη μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων.

Υπάρχουν, εντούτοις, λεπτές διαφορές στον τρόπο με τον οποίο οι κυτταροκίνες επάγουν την έκφραση της E-σελεκτίνης, του ICAM-1 και του VCAM-1 στα διάφορα είδη και στα διαφορετικά αγγειακά υποστρώματα. Αυτό επιτρέπει η αγγειακή μετανάστευση κατά μήκος του ενδοθηλίου στη φλεγμονή να έχει καλό ρυθμό, συνεισφέροντας έτσι στην κατά φάσεις άφιξη των διαφορετικών πληθυσμών λευκοκυττάρων. Τα λεμφοκύτταρα που συνδέονται με το ενδοθήλιο μπορούν να ρυθμιστούν χρησιμοποιώντας αντισώματα για τα μόρια προσκόλλησης στα λεμφοκύτταρα ή στο ενδοθήλιο, ή χρησιμοποιώντας διαλυτά μόρια

προσκόλλησης και αυτό είναι μια ενδιαφέρουσα θεραπευτική προοπτική για νοσήματα στα οποία συμβαίνουν ανοσολογικά περιστατικά ^{101,102,104,105,106}.

ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ICAMS ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

Τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης παίζουν σημαντικούς ρόλους σε διάφορες φλεγμονώδεις και άνοσες αντιδράσεις, στην καρκινική μετάσταση και στην απόρριψη των μεταμοσχευμένων ιστών. Κατατάσσονται στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, στις ιντεγκρίνες και στις σελεκτίνες. Το ICAM-1 (CD54) έχει σχέση υποδοχέα-δέκτη-υποδοχέα με τον LFA-1 (παράγοντας σχετιζόμενος με τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων, CD11a/CD18, μία από τις β₂-ιντεγκρίνες).

Τα μόρια αυτά παίζουν σημαντικούς ρόλους σε διάφορες ανοσολογικές και φλεγμονώδεις καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μετανάστευσης των πολυμορφοκυττάρων και λεμφοκυττάρων διαμέσου των αγγείων. Το ICAM-1 εκφράζεται στις κυτταρικές μεμβράνες των λεμφοκυττάρων, των πλασματοκυττάρων, των μακροφάγων, των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και κάποιων επιθηλιακών κυττάρων (συμπεριλαμβανομένων των πνευμονοκυττάρων και των ενεργοποιημένων πλακωδών κυττάρων). Τα μόρια αυτά είναι σημαντικά όχι μόνο στη διάχυση των φλεγμονωδών κυττάρων μέσω των αγγείων αλλά και στην προσκόλληση μεταξύ αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και λεμφοκυττάρων. Υπάρχουν στενές σχέσεις μεταξύ λευκοκυττάρων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APC) και λευκοκυττάρων και αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο έλεγχος της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης είναι κριτικής σημασίας για τα παραπάνω φαινόμενα ¹.

Η έρευνα για το ρόλο των μορίων προσκόλλησης στην πνευμονική ίνωση είναι μέχρι αυτή τη στιγμή πολύ περιορισμένη. Το μόνο σαφές δεδομένο που υποστηρίζεται σε κάποιες εργασίες, είναι η αύξηση του ICAM-1 στον ορό των ασθενών με πνευμονική ίνωση ^{99,124,127}.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΑ ΔΙΑΜΕΣΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ -ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΚΡΙΝΕΙΑΣ

A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως φαίνεται από το Γενικό Μέρος, τα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα και η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση ειδικότερα αποτελούν πεδίο έρευνας, λόγω των ερωτημάτων, που αφορούν την παθογένειά τους, αλλά και την αποτελεσματική αντιμετώπισή τους. Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκαν τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα ασθενών με ILD και IPF, που προέρχονταν από την Κεντρική Ελλάδα (Θεσσαλία), με έμφαση σε ορολογικούς δείκτες που δεν έχουν ιδιαίτερα διερευνηθεί στην τρέχουσα βιβλιογραφία.

Πρόκειται για μια παρατηρητική μελέτη παθοφυσιολογικού επιπέδου με σκοπό την εκτίμηση της ορολογικής εικόνας που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ILD και τον εντοπισμό πιθανών διαφορών στην ποσότητα των μορίων υπό μελέτη με τους ορούς υγιών μαρτύρων.

Στην παρούσα μελέτη, ερευνήθηκαν οι πιθανές συσχετίσεις των επιπέδων των ιντερλευκινών στον ορό ασθενών με ILD, με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών, τις επιδόσεις τους στις λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνοής και τα ευρήματά τους στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας.

Ανιχνεύτηκαν διάφορες ινωτικές και μη- ινωτικές ιντερλευκίνες στον ορό ασθενών με ιδιοπαθήπνευμονική ίνωση (IPF ή ΙfPI) και δευτεροπαθή πνευμονική ίνωση (ΔΠΙ). Ακόμη, μελετήθηκαν τα επίπεδα στον ορό ορισμένων διακυτταρικών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης.

Συγκεκριμένα, στην παρούσα εργασία, εξετάστηκαν τα εξής μόρια στον ορό α)ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, β)ασθενών με πνευμονική ίνωση δευτεροπαθούς αιτιολογίας και γ)μαρτύρων:

α. Η LDH, λόγω του ότι θεωρείται ένας ορολογικός δείκτης της IPF.

β. Η CRP, γιατί είναι μια πρωτεΐνη, που ανευρίσκεται αυξημένη στον ορό πασχόντων από φλεγμονώδεις καταστάσεις και αυτοάνοσα νοσήματα.

γ. Η IL-2, γιατί είναι η πρώτη ιντερλευκίνη που τα επίπεδά της αυξάνονται κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών διαδικασιών.

δ. Η IL-4, γιατί είναι μια κυτταροκίνη με πρωταρχικό ρόλο στην ανοσία από Th-2-κύτταρα.

ε. Η IL-8, γιατί είναι ο κύριος παράγων χημειοταξίας των ουδετεροφίλων στον πνεύμονα.

στ. Η IL-10, γιατί είναι μια σημαντική αντιφλεγμονώδης ιντερλευκίνη, δρούσα κατά τη διαδικασία της ανοσίας των Th-1- κυττάρων.

ζ. Η IL-12 (p40), γιατί έχει σημαντική δράση στη διαδικασία της πνευμονικής ίνωσης, συμμετέχοντας στην Th-1-κυτταρική ανοσία.

η. Η IFN-γ, γιατί θεωρείται ότι έχει αντι-ινωτική δράση, συμμετέχοντας στην Th-1-κυτταρική ανοσία.

θ. Το ICAM-1 γιατί είναι ένα μόριο προσκόλλησης που έχει μελετηθεί ως ορολογικός δείκτης στα ILD.

ι. Τα ICAM-2 και ICAM-3, που συμμετέχουν, όπως και το ICAM-1, στη συσσώρευση των λευκοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων στη θέση του πνευμονικού τραύματος και φλεγμονής. Τα μόρια αυτά δεν έχουν μελετηθεί στα ILD.

Η HRCT είναι μια ευαίσθητη και ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική στη διάγνωση και ποσοτικοποίηση της IPF με καλή συσχέτιση με τις φυσιολογικές παραμέτρους της νόσου ^{12,114,128,129,130}.

Τα παραπάνω μόρια συσχετίστηκαν με κλινικές παραμέτρους της σοβαρότητας της νόσου και με το υποκείμενο πρότυπο στην HRCT τη στιγμή της διάγνωσης.

Περιορισμοί της μελέτης: Είναι γνωστό ότι οι κυτταροκίνες, αν και μόρια μεγάλης σημασίας στην παθογένεια όλων σχεδόν των νοσημάτων, αποτελούν μια ομάδα μορίων, που είναι εξαιρετικά δύσκολο να μελετηθεί. Ακόμη δυσκολότερη όμως, είναι η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της εκάστοτε μελέτης.

Η δράση τους είναι κυρίως τοπική και λόγω των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων διαφοροποιείται ανά πάσα χρονική στιγμή ακόμη και στον ίδιο τον πάσχοντα ιστό. Επιπλέον, καθώς ο οργανισμός αποτελεί πολυπαραγοντικό σύστημα, τα συστηματικά τους επίπεδα στον ορό του αίματος επηρεάζονται από πλήθος άλλες επιδράσεις, τις οποίες αυτός υφίσταται.

Επομένως, ακόμη και στον ίδιο τον πάσχοντα ιστό, ο προσδιορισμός τους γίνεται με πολλές επιφυλάξεις. Επιπλέον, όταν πρόκειται να μελετηθεί η συστηματικής τους δράση, όπως στην παρούσα μελέτη, ανακύπτουν τα εξής προβλήματα:

α. Η συστηματική τους παρουσία στον ορό δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα την τοπική τους δράση και μεταβολή.

β. Η χρονική στιγμή στην οποία γίνεται η λήψη του ορού έχει μεγάλη σημασία, καθώς οι ποσότητές τους μεταβάλλονται διαρκώς.

γ. Άλλοι παράγοντες, εκτός του υποκείμενου νοσήματος, μπορούν να επηρεάσουν τη μεταβολή τους.

Λαμβάνοντας υπόψη τους παραπάνω περιορισμούς, στην παρούσα μελέτη έγινε ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων των κυτταροκινών στον ορό για τρεις λόγους :

i) Για να εκτιμηθεί αν, παρά τους περιορισμούς, οι εν λόγω ασθενείς παρουσιάζουν ένα διαφορετικό ορολογικό προφίλ από τους υγιείς μάρτυρες.

ii) Για να εκτιμηθεί αν το ορολογικό προφίλ ασθενών με IPF στην παρούσα μελέτη διαφέρει από αυτό των ασθενών με άλλα ILD.

iii) Για να εξεταστεί η πιθανότητα η τοπική τους δράση να είναι τόσο έντονη, που αυτό το φαινόμενο να ξεφεύγει από τα πλαίσια μιας τοπικής αντίδρασης και να λαμβάνει χαρακτήρες συστηματικής εικόνας.

Δεδομένης της σημασίας τους στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης, που καθημερινά υπογραμμίζεται από την τρέχουσα έρευνα, αλλά και της ανάγκης για ορολογικούς, εύχρηστους δείκτες, που δίνουν πληροφορίες για τη σταδιοποίηση και την πρόγνωση αυτής της ευπαθούς ομάδας ασθενών, η παρούσα εργασία επιχειρεί να δώσει στα πλαίσια ενός μικρού, αλλά αντιπροσωπευτικού μιας περιοχής, δείγματος, για ένα σπάνιο νόσημα όπως η IPF, κάποιες ενδείξεις για περαιτέρω οργάνωση εργασιών με σκοπό την ανίχνευση παθογενετικών μηχανισμών και δεικτών με κλινική σημασία για τα ILD¹³⁰⁻¹³³.

B. ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ

Υλικό

Πραγματοποιήθηκε μια προοπτική μελέτη από τον 12/1999 ως τον 08/2001. Όλοι οι ασθενείς με διαπιστωμένη πνευμονική ίνωση που προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία του Πνευμονολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας αυτή τη χρονική περίοδο εξετάστηκαν για να συμπεριληφθούν πιθανώς στη μελέτη.

Κριτήρια αποκλεισμού: Από τους ασθενείς με πνευμονική ίνωση αυτοί που τελικά έλαβαν μέρος στη μελέτη, ήταν αυτοί που δεν πληρούσαν κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού:

α. Δεν ελάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά ήδη κατά τη στιγμή της προσέλευσής τους και της πρώτης αιμοληψίας.

β. Δεν έπασχαν από κάποιο άλλο φλεγμονώδες νόσημα ή κάποια γνωστή νεοπλασία και δεν είχαν κάποια λοίμωξη τη στιγμή της πρώτης αιμοληψίας.

γ. Δεν είχαν γνωστό καρδιολογικό ιστορικό ανεξάρτητο από το οφειλόμενο στην πνευμονική ίνωση.

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη υπέγραψαν υπεύθυνη δήλωση με την οποία δήλωναν ότι συμφωνούσαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη αφού πρώτα ενημερώθηκαν για αυτήν.

Σχηματίστηκαν τρεις ομάδες : Η **ομάδα 1** συμπεριλάμβανε είκοσι ασθενείς με IPF, που πληρούσαν τρία από τα τέσσερα μείζονα και όλα τα ελάσσονα κριτήρια που περιγράφονται στις θέσεις ομοφωνίας ATS/ERS¹²⁸:

Μείζονα κριτήρια

1. Αποκλεισμό άλλου γνωστού αιτίου διάμεσης πνευμονικής νόσου όπως τοξικά φάρμακα, περιβαλλοντική έκθεση και αυτοάνοσα νοσήματα. Όλοι οι ασθενείς που θεωρήθηκε ότι έπασχαν από ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, είχαν διαπιστωμένο

λεπτομερές ιστορικό μη συστηματικής έκθεσής τους σε κάποιον από τους παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν πνευμονική ίνωση.

2. Παθολογικά ευρήματα στις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας που περιλαμβάνουν ενδείξεις περιορισμού (μειωμένη FVC συχνά με αυξημένο λόγο FEV1/FVC) και/ή παθολογική ανταλλαγή αερίων (αυξημένη κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά O₂ στην ηρεμία ή την άσκηση ή μειωμένη DL_{co}). Πιο κάτω περιγράφονται με γραφικές παραστάσεις, οι μέσες τιμές των βασικών παραμέτρων της λειτουργικής δοκιμασίας της αναπνοής αλλά και των τιμών των αερίων αίματος για τους ασθενείς με IPF, όπου φαίνεται ότι οι τιμές αυτές είναι παθολογικές. (Γραφικές Παραστάσεις 1-8)

3. Αμφοτερόπλευρες, οζώδεις σκιάσεις στις πνευμονικές βάσεις με λίγες βλάβες τύπου θολής υάλου σε τομές HRCT. Στο κεφάλαιο με τα αποτελέσματα της μελέτης, περιγράφονται με λεπτομέρεια τα χαρακτηριστικά ευρήματα στην HRCT θώρακος των ασθενών αυτών, καθώς και ο βαθμός στον οποίο ανευρέθηκαν αλλά και η σημασία τους.

4. Διαβρογχική πνευμονική βιοψία ή βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, που δεν φανερώνει χαρακτηριστικά, που να υποστηρίζουν εναλλακτική διάγνωση. Στην περίπτωση των συγκεκριμένων ασθενών, διαβρογχική βιοψία ή BAL έγιναν σε τρεις από τους είκοσι ασθενείς και τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά για κάποια εναλλακτική διάγνωση.

Ελάχισσα κριτήρια

1. Ηλικία >50 ετών. Οι ασθενείς της ομάδας 1 είχαν μέση ηλικία 72 (\pm 7.26) έτη, με νεότερο τον ασθενή 55 ετών και γηραιότερο τον ασθενή 79 ετών.

2. Ύπουλη έναρξη με ανεξήγητη αλλιώς δύσπνοια στην κόπωση. Συνήθως αυτό το αίσθημα της δύσπνοιας ήταν και ο λόγος προσέλευσης των ασθενών στο Εξωτερικό Ιατρείο του Πνευμονολογικού Τμήματος. Η δύσπνοια χρονολογούνταν τουλάχιστον από τρεις μήνες πριν από την προσέλευση των ασθενών στο ιατρείο, ήταν σταθερή ή επιδεινούμενη και κατά τη στιγμή της προσέλευσης γινόταν πλέον αρκετά ενοχλητική για τον ασθενή. Η ηλικτροδακτυλία ήταν παρούσα στους περισσότερους ασθενείς (90,3%). Η επιδεινούμενη δύσπνοια στην προσπάθεια ήταν παρούσα σε όλους τους ασθενείς. Η δύσπνοια βαθμονομήθηκε σε τέσσερις βαθμούς: 1= δύσπνοια στη άσκηση,

2= δύσπνοια στη βάρδια, 3= δύσπνοια στις καθημερινές δραστηριότητες, 4= δύσπνοια στην ανάπαυση. Ο βήχας ήταν παρών σε 14/20 των ασθενών, ξηρός σε 8/14 και παραγωγικός σε 6/14 ασθενείς. Η αιμόπτυση ήταν παρούσα σε 1/20 ασθενείς. Η δεξιά κοιλιακή λειτουργία ήταν εντός φυσιολογικών ορίων κατά τη στιγμή της κλινικής εκτίμησης (βασίζόμενοι στο ΗΚΓ και την υπερηχοκαρδιολογική εκτίμηση).

3. Διάρκεια της νόσου >3 μήνες πριν από τη στιγμή της προσέλευσής τους και της συμμετοχής τους στη μελέτη.

4. Εισπνευστικούς τρίζοντες άμφω στις βάσεις των πνευμόνων (ξηρούς ή τύπου "Velcro") κατά την ακρόαση του θώρακος. Σε ορισμένους ασθενείς, οι τρίζοντες επεκτείνονταν και στα μέσα πνευμονικά πεδία, ενώ σε άλλους ακόμα και στους άνω λοβούς.

Η **ομάδα 2** συμπεριελάμβανε έντεκα ασθενείς με πνευμονική ίνωση, στους οποίους η νόσος οφειλόταν σε κάποιο γνωστό αίτιο : οκτώ ασθενείς με χρόνια ή επαγγελματική έκθεση σε χημικά (κυρίως μπογιές ελαιοχρωματισμού και εντομοκτόνα) και τρεις ασθενείς με πνευμονική ίνωση οφειλόμενη σε σκληρόδερμα. Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης μειωμένες τις τιμές των λειτουργικών δοκιμασιών της αναπνοής, όχι όμως στο βαθμό που ήταν μειωμένες στους ασθενείς της ομάδας 1.

Η **ομάδα 3** συμπεριελάμβανε σαράντα υγιείς εθελοντές (είκοσι άντρες και είκοσι γυναίκες) ηλικίας μεταξύ 50-75 ετών. Η ακτινογραφία θώρακος και η σπιρομέτρηση ήταν φυσιολογική σε όλους και δεν ελάμβαναν κάποια φαρμακευτική αγωγή.

Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν υπεύθυνη δήλωση ότι συμφωνούν να συμμετάσχουν στη μελέτη, αφού ενημερώθηκαν για αυτήν. Τα στοιχεία που αφορούσαν τους ασθενείς συνελλέγησαν αμέσως μόλις ετέθη η διάγνωση, ώστε να υπάρχει μια κοινή κλινική, ορολογική και ακτινολογική εικόνα σε μία δεδομένη χρονική στιγμή της νόσου. Μετά τη συλλογή των στοιχείων, οι ασθενείς ξεκίνησαν αγωγή με 100 mg πρεδνιζολόνης για τρεις μήνες.

Περιγραφή του δείγματος: Το παρόν δείγμα αποτελούνταν από ασθενείς προερχόμενους από την κύρια αγροτική περιοχή της Ελλάδος (Θεσσαλία) και σε αυτό αντιπροσωπεύονταν όλες οι κοινωνικοοικονομικές τάξεις. Οι πιο πολλοί ασθενείς της ομάδας 2 είχαν ισχυρό ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης (εντομοκτόνα σε έξι και μπογιές

ελαιοχρωματισμού σε δύο από αυτούς) για περισσότερα από είκοσι πέντε έτη, χωρίς να αναφέρουν χρήση προστατευτικών συσκευών. Οι καπνιστικές συνήθειες ήταν κοινές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς με IPF ήταν γηραιότεροι (με μέσο όρο τα 72 έτη, ενώ ο αντίστοιχος μέσος όρος για τους ασθενείς με ILD ήταν τα 62 έτη) και είχαν μεγαλύτερη διάρκεια συμπτωμάτων πριν την αναζήτηση ιατρικής φροντίδας (μέσος όρος 24 μήνες για τους ασθενείς με IPF, ενώ 7 μήνες για τους ασθενείς με ILD). Η δύσπνοια στους ασθενείς με IPF ήταν σοβαρότερου βαθμού (μέσος όρος: 3 στους ασθενείς με IPF, ενώ ο μέσος όρος της δύσπνοιας των ασθενών με ILD ήταν 2) και οι δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής έδειχναν ένα σοβαρότερο πρότυπο διαταραχής περιοριστικού τύπου στους ασθενείς με IPF, από τους ασθενείς με ILD. Τα αέρια αίματος έδειχναν σοβαρότερη διαταραχή στους ασθενείς με IPF. Η καρδιακή κοιλιακή λειτουργία διατηρούνταν κατά τη στιγμή της διάγνωσης (βασισόμενη στην εκτίμηση με ΗΚΓ και καρδιακό υπέρηχο).

Μέθοδοι

Μετρήθηκαν κοινοί ορολογικοί δείκτες, όπως η γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH) και η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Λιγότερο κοινοί ορολογικοί δείκτες περιελάμβαναν φλεγμονώδεις ιντερλευκίνες και διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης.

Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν κάτω από άσηπτες συνθήκες αιμοληψίας και διακίνησής τους. Στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν και καταψύχθηκαν αμέσως στους -80°C , όπου και φυλάχθηκαν. Τα αιμολυμένα ή υπερλιπιδαιμικά δείγματα αποκλείστηκαν. Τα δείγματα ορού συνελλέγησαν τη στιγμή που έγινε και η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας, ώστε να υπάρχει αντιστοιχία των ακτινολογικών και ορολογικών δεδομένων. Μετά τη λήψη των πρώτων δειγμάτων, που ελήφθησαν πριν οι ασθενείς ξεκινήσουν κάποια θεραπευτική αγωγή, για να μην επηρεάσουν τις τιμές των ορολογικών δεικτών, οι ασθενείς ξεκίνησαν αγωγή με κορτικοστεροειδή από το στόμα : 100 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα για τρεις μήνες.

Τα στοιχεία εκφράζονται ως μέσος όρος και σταθερή απόκλιση από το μέσο όρο (Sd).

Γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH)

Η LDH του ορού μετρήθηκε με μια ενζυμική μέθοδο, χρησιμοποιώντας μετρητή Olympus 400, Medicon Hellas (φυσιολογικές τιμές : 120-230 U/L).

Ιντερλευκίνες

Οι ιντερλευκίνες IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12 (p40) και η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) προσδιορίστηκαν με ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (ELISA) με Biosource Elisa kits, ακολουθώντας τις οδηγίες του παρασκευαστή.

ICAMs

Τα διακυττάρια μόρια κυτταρικής προσκόλλησης ICAM-1, ICAM-2 και ICAM-3 μετρήθηκαν με Blenderkits Medsystem Elisa kits.

Η ELISA ως τεχνική για τον προσδιορισμό των κυτταροκινών

Η ELISA είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος μέτρησης της συγκέντρωσης των κυτταροκινών. Είναι μέθοδος εύχρηστη, ταχεία και αρκετά οικονομική. Η ευαισθησία και η ειδικότητά της ποικίλλουν, καθώς κάποια από τα εμπορικά kits ανιχνεύουν και αδρανή προϊόντα διάσπασης των κυτταροκινών. Επίσης, τα χρησιμοποιούμενα αντισώματα συνδέονται εκτός από τα ελεύθερα μόρια των κυτταροκινών και με εκείνα που κυκλοφορούν συνδεδεμένα με διαλυτούς ή και μεμβρανικούς υποδοχείς ή ακόμη και με παράγοντες του πλάσματος όπως οι λευκωματίνες ή και τα λιπίδια. Η συντήρηση των δειγμάτων ακόμη, είναι σημαντική ώστε να αποκλείεται η αποδόμηση των κυτταροκινών . Παρόλα αυτά, η ELISA παραμένει η μέθοδος εκλογής για τον προσδιορισμό των επιπέδων των κυτταροκινών στον ορό του αίματος και η συνιστώμενη μέθοδος για την παρούσα εργασία ¹³⁰⁻¹³³.

Στατιστική ανάλυση

Οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών και των μαρτύρων έγιναν χρησιμοποιώντας το Στατιστικό Πρόγραμμα SPSS for Windows. Αρχικά, οι σημαντικές

συσχετίσεις προσδιορίστηκαν με πολυπαραγοντική ανάλυση ανάμεσα σε ανεξάρτητες μεταβλητές (κλινικοί δείκτες, ακτινολογικοί δείκτες, δείκτες λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής) και εξαρτημένες μεταβλητές (κυτταροκίνες και βιοχημικοί δείκτες). Οι σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ διαφορετικών παραμέτρων προσδιορίστηκαν τελικά με μη παραμετρικές δοκιμασίες και συγκεκριμένα με το συσχετισμό του Spearman και το ισοδύναμο διαταξικής συσχέτισης^{134,135}. Οι τιμές των συσχετίσεων (p) κάτω του 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές (περιθώριο εμπιστοσύνης 95% και από τις δύο πλευρές).

Αξιολόγηση της HRCT

Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας διενεργήθηκε με κράτημα της αναπνοής στην τελοεισπνευστική φάση με βήμα τομής 1-2 χιλιοστά και τροποποίηση των milliampere ανάλογα με το βάρος σώματος. Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν σε ύπτια θέση. Χρησιμοποιήθηκαν το κατάλληλο εύρος των παραθύρων και τα κατάλληλα επίπεδα για απεικόνιση του πνευμονικού παρεγχύματος : επίπεδα -600 ως -700, παράθυρο : 1500 ως 1600 HU. Εκτιμήθηκαν έξι εικόνες (δύο στους άνω λοβούς, δύο στο επίπεδο της πύλης και δύο στους κατώτερους λοβούς). Πραγματοποιήθηκε μια τυφλή για τα κλινικά δεδομένα, τις λειτουργικές δοκιμασίες, και τα εργαστηριακά ευρήματα γνωμάτευση της CT, από δύο ανεξάρτητους μελετητές. Η τελική εκτίμηση των αποτελεσμάτων ήταν ο μέσος όρος των δύο γνωματεύσεων. Υπήρξε συμφωνία, μεταξύ των μελετητών, πριν από την γνωμάτευση, αναφορικά με την ποιοτική και ποσοτική εκτίμηση των αλλοιώσεων. Το ισοδύναμο Cohen's k ήταν 0.8% (καλή συμφωνία).

Πρότυπο της παρεγχυματικής ανάμειξης: Δύο κύρια πρότυπα αναγνωρίστηκαν: ένα στο οποίο οι σκιάσεις δίκην θολής υάλου ήταν κυρίαρχες και ένα άλλο στο οποίο οι οζώδεις σκιάσεις ήταν η κύρια βλάβη. Αυτή η κατάταξη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί από τον Muller et al και αποδείχτηκε ότι συσχετίζεται καλά με την πρόγνωση και την αναστρεψιμότητα των βλαβών^{136,137}. Άλλα μορφολογικά ευρήματα που συμπεριλήφθησαν στη γνωμάτευση ήταν: α) οι ενδείξεις βρογχιεκτασιών εξ έλξεως και οι βρογχιολεκτασίες β) οι υποπλεύριες γραμμές της

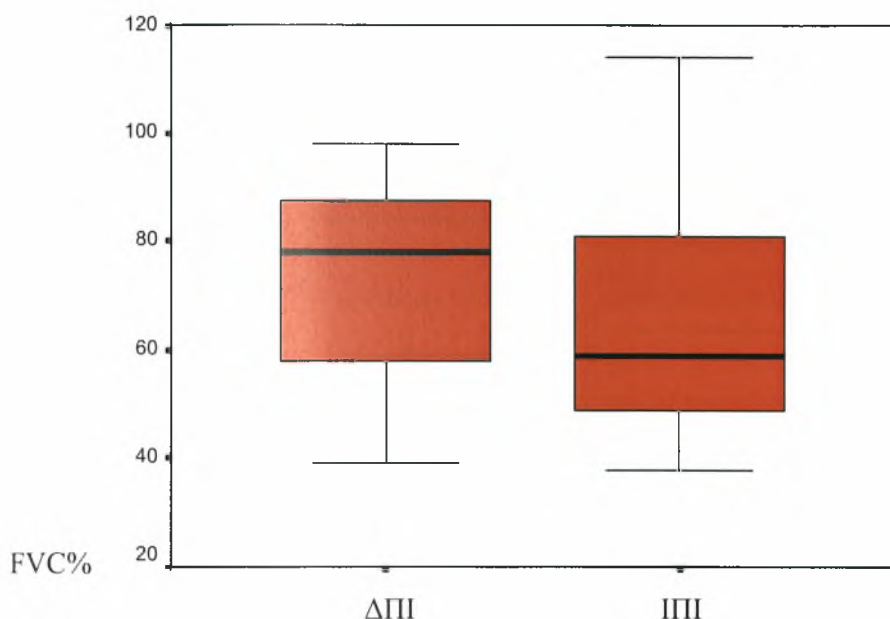
ίνωσης και γ) η πάχυνση του υπεζωκότα. Αυτές οι τελευταίες παράμετροι είναι γνωστό ότι σχετίζονται με εγκαταστημένη ίνωση παρά με αναστρέψιμα στάδια κυψελιδίτιδας¹³⁸.

Αξιολόγηση της σοβαρότητας: Η έκταση της ανάμειξης βαθμολογήθηκε με οπτική μέθοδο αξιολόγησης, που έχει χρησιμοποιηθεί και από άλλους μελετητές, η οποία καταγράφει τη σχετική αναλογία όλων των παραπάνω ευρημάτων σε κάθε τομή της αξονικής τομογραφίας σε ποσοστό μέχρι 5%¹³⁸⁻¹⁴¹. Η βαθμολογία όλων των τομών αθροίστηκε και διαιρέθηκε με τον αριθμό των τομών, με σκοπό να μετρηθεί ο βαθμός της μέσης έκτασης για το κάθε εύρημα. Η μέθοδος αυτή βαθμολογίας είναι ίδια με αυτή που έχει χρησιμοποιηθεί από τους Staples et al¹⁴², Lee et al¹⁴³ και Wells et al¹⁴⁴.

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

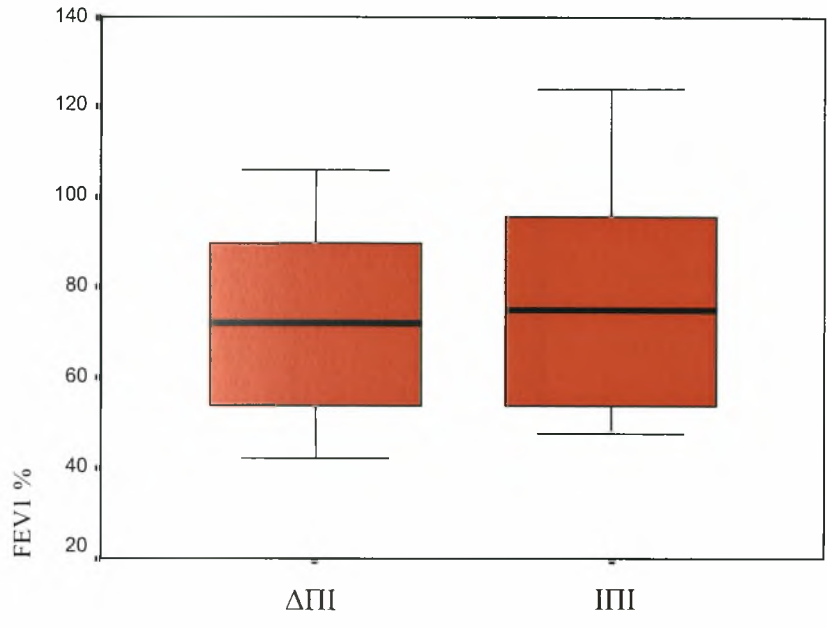
Στους παρακάτω πίνακες απεικονίζονται οι μέσοι όροι και οι σταθερές αποκλίσεις του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής των ασθενών των ομάδων 1 (IPF) και 2 (SPF) :

Γραφική Παράσταση 1: Μέσοι όροι και σταθερές αποκλίσεις στην FVC % ασθενών των ομάδων 1 και 2



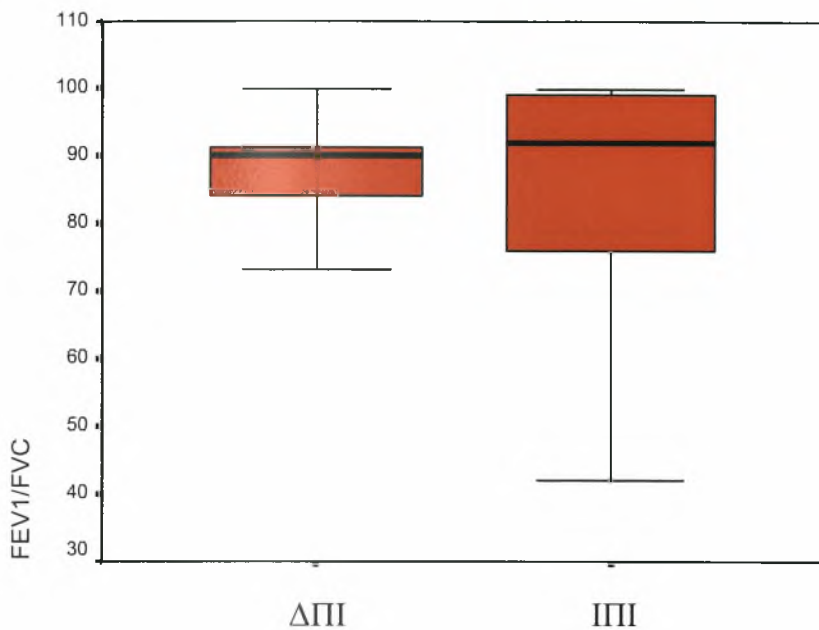
Είναι σαφές ότι όλοι οι ασθενείς έχουν μειωμένη την ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα τους ($FVC\% < 80\%$), αλλά οι ασθενείς με IPF έχουν μειωμένη τιμή στην FVC% πολύ περισσότερο σε σχέση με τους ασθενείς με SPF. Συγκεκριμένα, στην ομάδα με IPF η FVC ήταν $61.80\% (\pm 22.56)$ ενώ στην ομάδα με SPF ήταν $77.35\% (\pm 21.07)$. Άρα, στην IPF υπάρχει μεγαλύτερη μείωση στην FVC% από ό,τι στη SPF, γεγονός που σημαίνει σοβαρότερη διαταραχή περιοριστικού τύπου.

Γραφική Παράσταση 2: Μέσοι όροι και σταθερές αποκλίσεις στην FEV1 % ασθενών των ομάδων 1 και 2



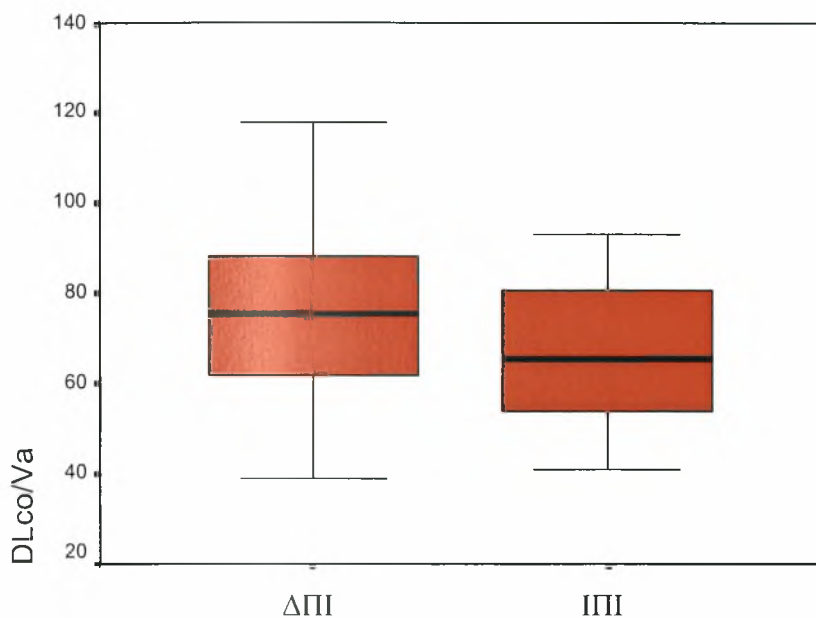
Όλοι οι ασθενείς έχουν μειωμένο τον ταχέως εκπνεόμενο όγκο τους το πρώτο δευτερόλεπτο, αλλά οι ασθενείς με IPF έχουν ελαφρά αυξημένη τιμή στην FEV1 % σε σχέση με τους ασθενείς με SPF. Συγκεκριμένα, στην ομάδα με IPF η FEV1% ήταν 78.00% (± 25.06) ενώ στην ομάδα με SPF ήταν 71.80 % (± 21.50). Άρα, στην SPF υπάρχει μεγαλύτερη μείωση στην FEV1% από ό,τι στην IPF, γεγονός που σημαίνει λιγότερο σοβαρή διαταραχή αποφρακτικού τύπου στην IPF.

Γραφική παράσταση 3: Μέσοι όροι και σταθερές αποκλίσεις στην FEV1%/FVC% ασθενών των ομάδων 1 και 2



Η Tiffen των ασθενών διατηρείται σε φυσιολογικά ή και αυξημένα επίπεδα και είναι ελαφρά αυξημένη στους ασθενείς της ομάδας 1 (ασθενείς με IPF). Συγκεκριμένα, στην ομάδα με IPF η Tiffen (FEV1/FVC) ήταν 92.00 (\pm 21.42) ενώ στην ομάδα με SPF ήταν 89.00 (\pm 9.44). Άρα, οι ασθενείς με τα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα που εξετάστηκαν δεν είχαν διαταραχή αποφρακτικού τύπου. Πράγματι, στα νοσήματα αυτά, ο λόγος FEV1/FVC παραμένει φυσιολογικός ή αυξημένος.

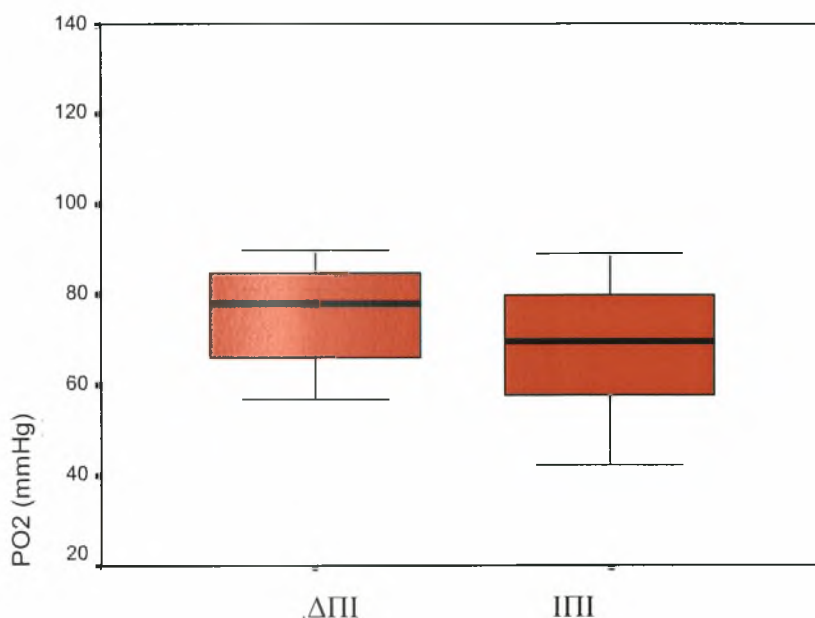
Γραφική Παράσταση 4: Μέσοι όροι και σταθερές αποκλίσεις στην DL_{co}% ασθενών των ομάδων 1 και 2



Η DL_{co} % όλων των ασθενών είναι μειωμένη αλλά σαφώς περισσότερο στους ασθενείς με IPF. Συγκεκριμένα, στην ομάδα με IPF η DL_{co} % ήταν 64.75 % (\pm 21.21) ενώ στην ομάδα με SPF ήταν 81.75 % (\pm 23.90). Άρα, στην IPF υπάρχει μεγαλύτερη μείωση στην DL_{co}% από ό,τι στη SPF, γεγονός που σημαίνει σοβαρότερη διαταραχή περιοριστικού τύπου. Πράγματι, η DL_{co}% αποτελεί την εξέταση εκλογής για την εκτίμηση και παρακολούθηση του βαθμού του περιορισμού, άρα και της σοβαρότητας της νόσου στα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα.

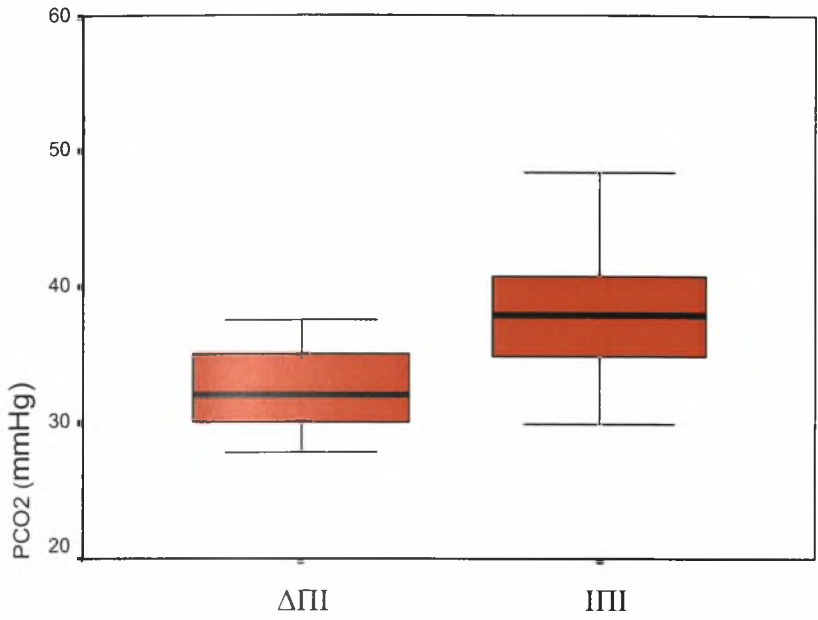
Επιπλέον, παρακάτω απεικονίζονται οι τιμές στις βασικές παραμέτρους των αερίων αίματος των ασθενών των ομάδων 1 και 2:

Γραφική Παράσταση 5: Μέσοι όροι και σταθερές αποκλίσεις στην pO_2 ασθενών των ομάδων 1 και 2



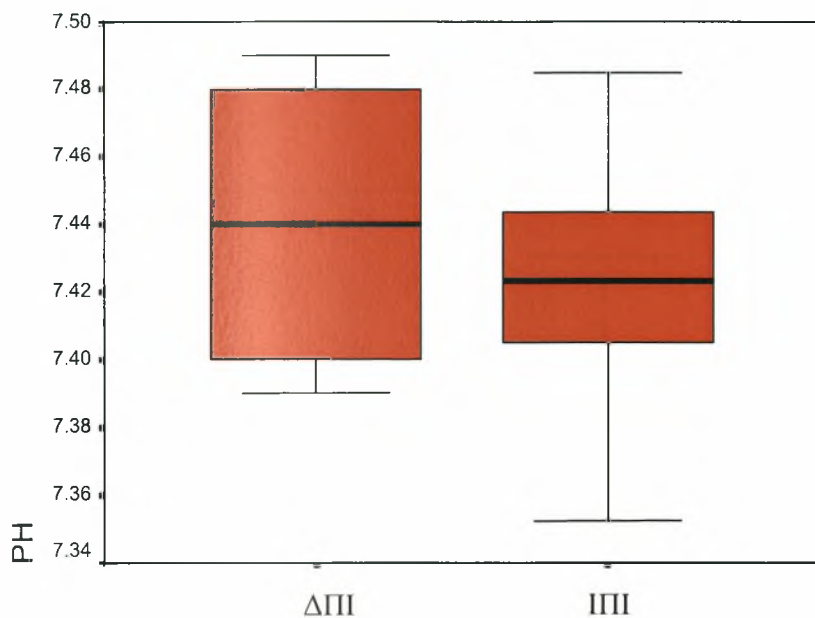
Όλοι οι ασθενείς έχουν τιμή οξυγόνου του αρτηριακού τους αίματος κάτω του φυσιολογικού, αλλά περισσότερο οι ασθενείς με IPF. Συγκεκριμένα, στην ομάδα με IPF η PO_2 ήταν 70.00 mmHg (± 19.13) ενώ στην ομάδα με SPF ήταν 76.00 mmHg (± 10.47). Άρα, στην IPF υπάρχει μεγαλύτερη μείωση στην PO_2 από ό,τι στη SPF, γεγονός που σημαίνει σοβαρότερη υποξυγοναιμία, άρα και βαρύτερα νοσήματα. Πράγματι, η IPF χαρακτηρίζεται από σοβαρότερη υποξυγοναιμία από τα άλλα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα.

Γραφική Παράσταση 6: Μέσοι όροι και σταθερές αποκλίσεις στην pCO_2 ασθενών των ομάδων 1 και 2



Όλοι οι ασθενείς έχουν αυξημένη την τιμή του διοξειδίου στο αρτηριακό τους αίμα αλλά οι ασθενείς με IPF έχουν πολύ μεγαλύτερη αύξηση. Συγκεκριμένα, στην ομάδα με IPF η PCO_2 ήταν 37.80 mmHg (± 4.93) ενώ στην ομάδα με SPF ήταν 33.40 mmHg (± 6.17). Άρα, στην IPF υπάρχει μεγαλύτερη αύξηση στην PCO_2 από ό,τι στη SPF, γεγονός που σημαίνει σοβαρότερη και χρονιότερη δύσπνοια, άρα και βαρύτητα νόσου. Πράγματι, η IPF χαρακτηρίζεται από σοβαρότερη δύσπνοια από τα άλλα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα.

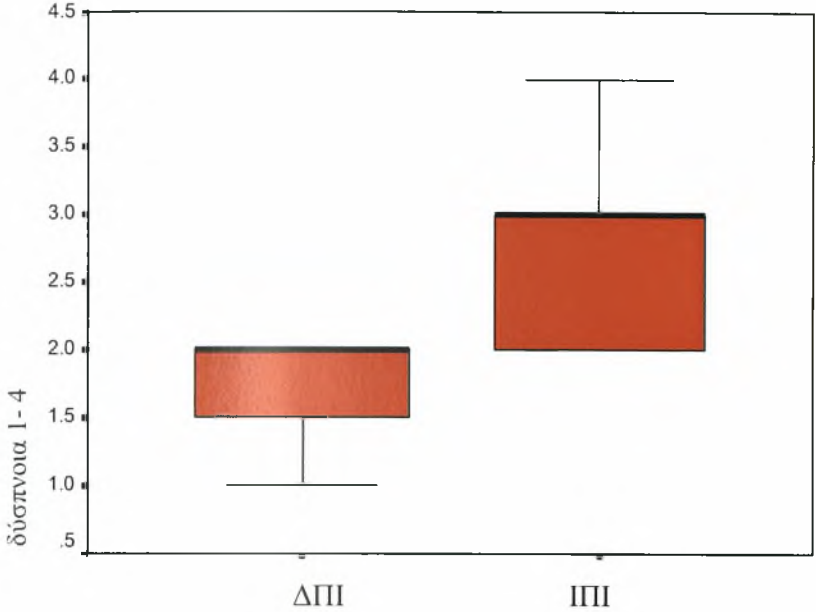
Γραφική Παράσταση 7: Μέσοι όροι και σταθερές αποκλίσεις στο pH ασθενών των ομάδων 1 και 2



Όλοι οι ασθενείς έχουν αλκάλωση στο αρτηριακό τους αίμα, αλλά πολύ περισσότερο οι ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική ίνωση. Συγκεκριμένα, στην ομάδα με SPF το pH ήταν $7.44 (\pm 0.03)$ ενώ στην ομάδα με IPF ήταν $7.42 (\pm 0.04)$. Άρα, στην SPF υπάρχει μεγαλύτερη αύξηση στο pH από ό,τι στη ΔΠΙ, γεγονός που σημαίνει μεγαλύτερη αλκάλωση.

Οι ασθενείς της ομάδας 2, οι οποίοι έπασχαν από δευτεροπαθή πνευμονική ίνωση είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 62 (\pm 4.85) έτη και είχαν συνολικά χαμηλότερου βαθμού δύσπνοια από τους ασθενείς της ομάδας 2:

Γραφική Παράσταση 8: Διαβάθμιση της δύσπνοιας στους ασθενείς των ομάδων 1 και 2



Είναι προφανές ότι οι ασθενείς με IPF έπασχαν από πολύ σοβαρότερου βαθμού δύσπνοια (βαθμού 2-4) από τους ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική ίνωση (βαθμού 1 έως 2). Το εύρημα αυτό, που φάνηκε να ισχύει και από τις δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής επιβεβαιώνεται και κλινικά, από το βαθμό της δύσπνοιας, όπως τον περιέγραφαν οι ασθενείς σε κλίμακα 1-4. (Η δύσπνοια βαθμονομήθηκε σε τέσσερις βαθμούς: 1= δύσπνοια στη άσκηση, 2= δύσπνοια στη βόλτιση, 3= δύσπνοια στις καθημερινές δραστηριότητες, 4= δύσπνοια στην ανάπαυση).

Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει συγκεντρωτικά την κατανομή των ασθενών των ομάδων 1 και 2.

Πίνακας 1: Κατανομή ασθενών με διάμεση ίνωση

	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση	Δευτεροπαθής πνευμονική ίνωση
	Μέση τιμή (± Sd)	Μέση τιμή (± Sd)
Γυναίκες/Άνδρες	11/9	4/7
Ηλικία (έτη)	72 (± 7.26)	62 (± 4.85)
Μη καπνιστές/καπνιστές	11/9	5/6
Πληκτροδακτυλία (ναι/όχι)	15/5	7/4
Διάρκεια συμπτωμάτων (μήνες)	24 (± 3.32)	7.00 (± 3.05)
Δύσπνοια Βαθμοί 1-4 (μέση τιμή)	3.00 (± 0.76)	2.00 (± 0.57)
FEV1 %	78.00 (± 25,06)	71.80 (± 21.50)
FVC %	61.80 (± 22.56)	77.35 (± 21.07)
FEV1%/FVC%	92.00 (± 21.42)	89.00 (± 9.44)
DLco/Va%	64.75 (± 21.21)	81.75 (± 23.90)
PO₂ (mmHg)	70.00 (± 19.13)	76.00 (± 10.47)
PCO₂ (mmHg)	37.80 (± 4.93)	33.40 (± 6.17)

Συγκεντρωτική παρουσίαση των τιμών των ορολογικών δεικτών στον ορό των ομάδων α) ασθενών και μαρτύρων και β) ασθενών με IPF και ασθενών με SPF.

Τα επίπεδα της **LDH** ήταν *υψηλότερα* στην ομάδα των ασθενών από την ομάδα των μαρτύρων ($p < 0.05$) (Γραφική Παράσταση 10). Η LDH ήταν αυξημένη μόνο στην ομάδα IPF. Η IL-10 ανιχνεύτηκε μόνο στην ομάδα με IPF (μέση τιμή=1.75 pg/ml, ! 1.80 pg/ml στην ομάδα IPF), ενώ δεν ανιχνεύτηκε καθόλου στην ομάδα με SPF (Γραφική Παράσταση 26). Η **IL-10** ήταν σημαντικά *αυξημένη* στην ομάδα IPF σε σχέση με τους μάρτυρες ($p = 0.022$). Η μέση τιμή της **IL-8** δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών αλλά ήταν σημαντικά *υψηλότερη* στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων ($p = 0.003$) (Γραφική Παράσταση 13, 24). Η **IL-2** ήταν σημαντικά *μειωμένη* στην ομάδα των μαρτύρων σε σχέση με την ομάδα των ασθενών ($p = 0.028$) (Γραφική Παράσταση 12). Η **IL-4** ήταν *αυξημένη* στην ομάδα με SPF σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, ενώ ήταν *μειωμένη* στην ομάδα IPF ($p = 0.044$) (Γραφικές Παραστάσεις 14,25). Η **IL-12 (p40)** ήταν σημαντικά *αυξημένη* στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων ($p < 0,001$) (Γραφική Παράσταση 16). Η **IFN-γ** ήταν σημαντικά *μειωμένη* στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων ($p = 0.013$) (Γραφική Παράσταση 20) .

Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές των ICAMs ανάμεσα στις δύο υποομάδες ασθενών. Το **ICAM-1** ήταν σημαντικά *αυξημένο* στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων ($p < 0.001$) (Γραφική Παράσταση 17). Το **ICAM-2** ήταν *αυξημένο* στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων ($p < 0.05$) (Γραφική Παράσταση 18). Το **ICAM-3** δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και τους μάρτυρες. (Γραφική Παράσταση 19),(Πίνακας 2).9

Πίνακας 2 : Βιοχημικά ορολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με πνευμονική ίνωση
(μέσος όρος ± σταθερή απόκλιση)

	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση	Δευτεροπαθής πνευμονική ίνωση	Μάρτυρες
LDH (U/L)	237.17 (± 68.7)	162.33 (± 43.99)	177.50 (± 55.39)
IL-2 (U/ml)	1.04 (± 1.10)	0.64 (± 0.74)	0.56 (± 0.01)
IL-8 (pg/ml)	11.03 (± 4.20)	9.85 (± 0.89)	4.50 (± 6.39)
IL-4 (pg/ml)	7.25 (± 7.67)	12.63 (± 11.18)	7.22 (± 1.58)
IL-10 (pg/ml)	8.72 (± 8.00)	0.00 (± 0.00)	0.70 (± 0.38)
IL-12 (p40) (pg/ml)	68.92 (± 64.83)	65.63 (± 30.08)	4.10 (± 1.52)
IFN-γ (pg/ml)	0.07 (± 0.11)	0.06 (± 0.06)	0.48 (± 0.02)
ICAM-1 (ng/ml)	972.31 (± 48.41)	987.64 (± 21.39)	362.84 (± 163.08)
ICAM-2 (ng/ml)	369.90 (± 55.43)	421.67 (± 15.33)	232.00 (± 78.21)
ICAM-3 (ng/ml)	92.86 (± 32.18)	96.65 (± 5.86)	79.69 (± 46.47)

**Σημαντικές στατιστικά συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων ιδιοπαθούς-
δευτεροπαθούς ίνωσης**

LDH: $p=0.028$

Σημαντικές στατιστικά συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων ασθενών- μαρτύρων

IL-2: $p=0.028$

IL-4: $p=0.044$

IL-8: $p=0.003$

IL-10: $p=0.022$

IL-12 (p40): $p<0.001$

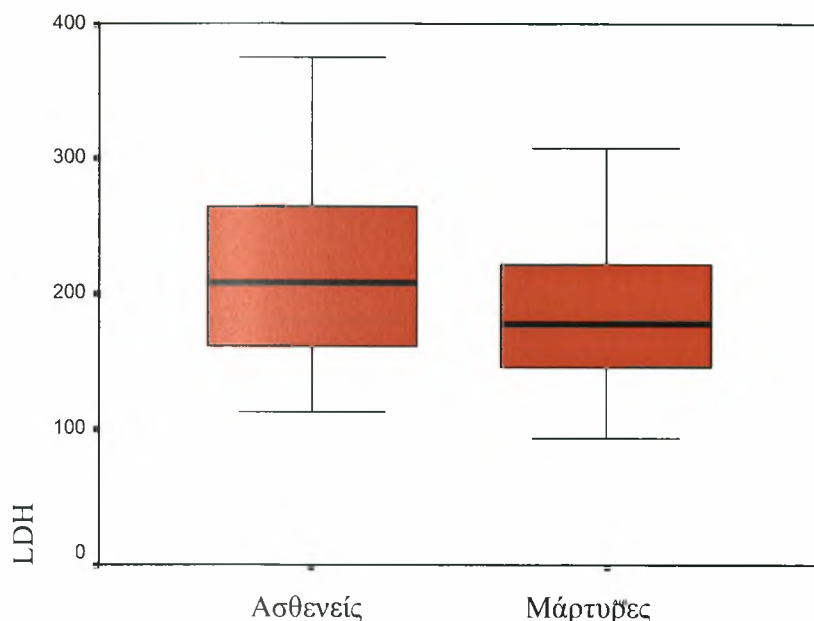
IFN- γ : $p=0.013$

ICAM-1: $p<0.001$

ICAM-2: $p<0.001$

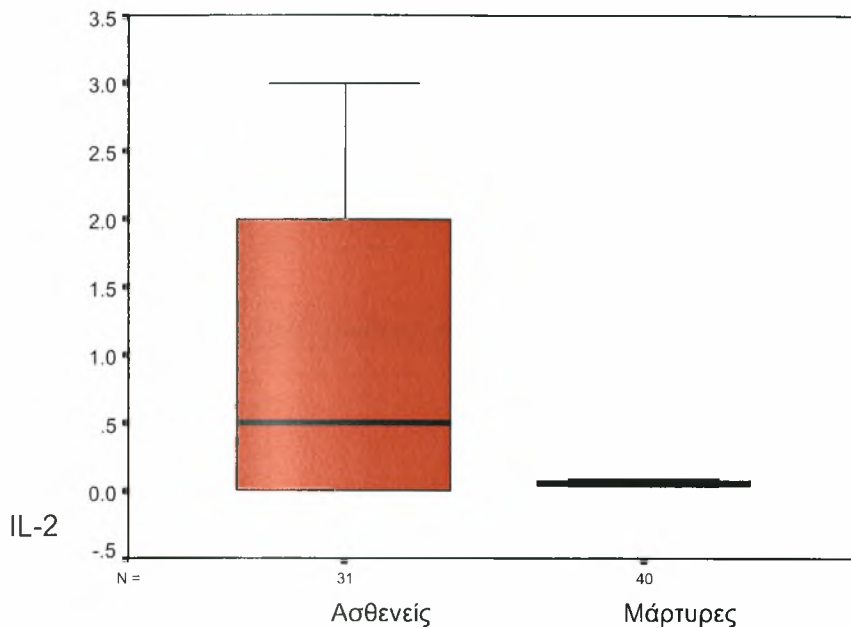
Αναλυτική παρουσίαση με πίνακες των τιμών των ορολογικών δεικτών στον ορό ασθενών και μαρτύρων

Γραφική Παράσταση 9: Επίπεδα στον ορό της LDH σε ασθενείς και μάρτυρες



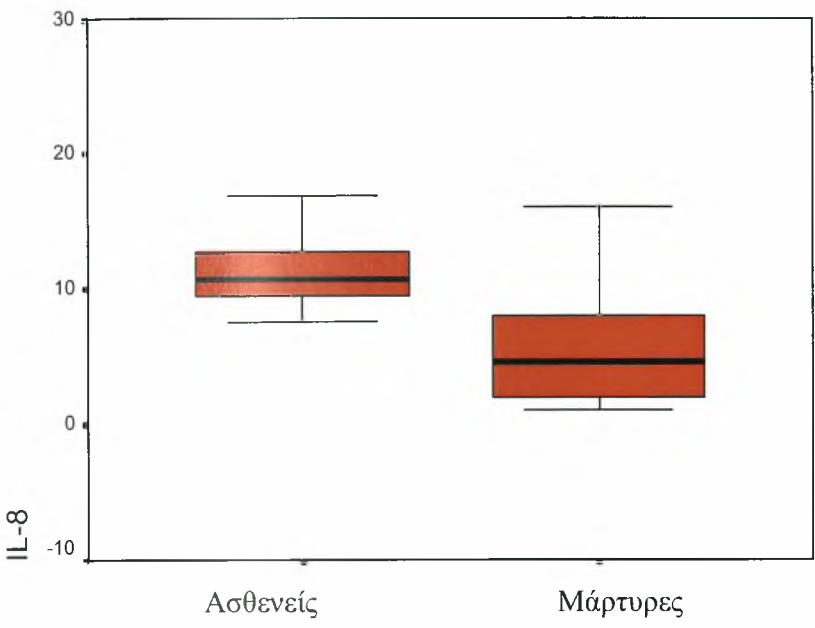
Η LDH ήταν αυξημένη στον ορό των ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών η LDH ήταν 212.22 U/L (\pm 70.29) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων η LDH ήταν 185.15 U/L (\pm 55.39). Άρα, οι ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα εμφάνιζαν ελαφρά αυξημένη LDH σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας, χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$).

Γραφική Παράσταση 10: Επίπεδα στον ορό της IL-2 σε ασθενείς και μάρτυρες



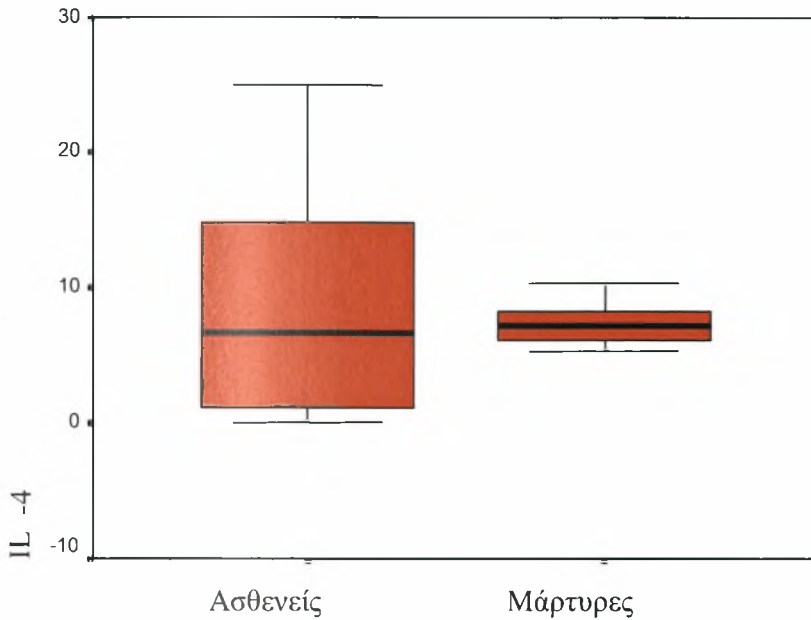
Η IL-2 δεν ανιχνεύτηκε στους μάρτυρες. Στους ασθενείς, ήταν σημαντικά αυξημένη. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών η IL-2 ήταν 0.90 U/mL (\pm 0.99) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων η IL-2 ήταν 0.056 U/mL (\pm 0.163). Άρα, οι ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα εμφάνιζαν αυξημένη IL-2 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.028$).

Γραφική Παράσταση 11: Επίπεδα στον ορό της IL-8 σε ασθενείς και μάρτυρες



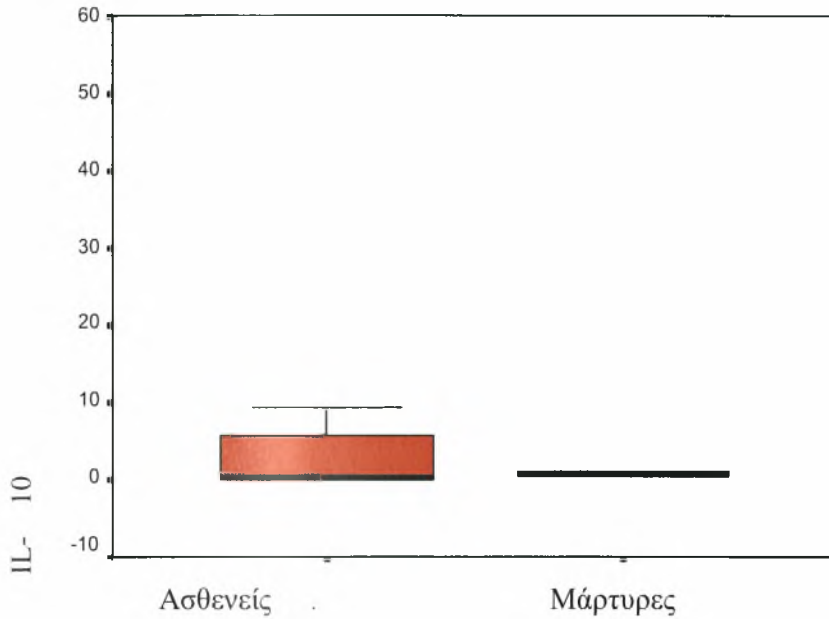
Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-8 ήταν αυξημένα στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών η IL-8 ήταν 10.741 pg/ml (\pm 3.64) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων η IL-8 ήταν 6.91 pg/ml (\pm 6.39). Άρα, οι ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα εμφάνιζαν αυξημένη IL-8 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.05$).

Γραφική Παράσταση 12: Επίπεδα στον ορό της IL-4 σε ασθενείς και μάρτυρες



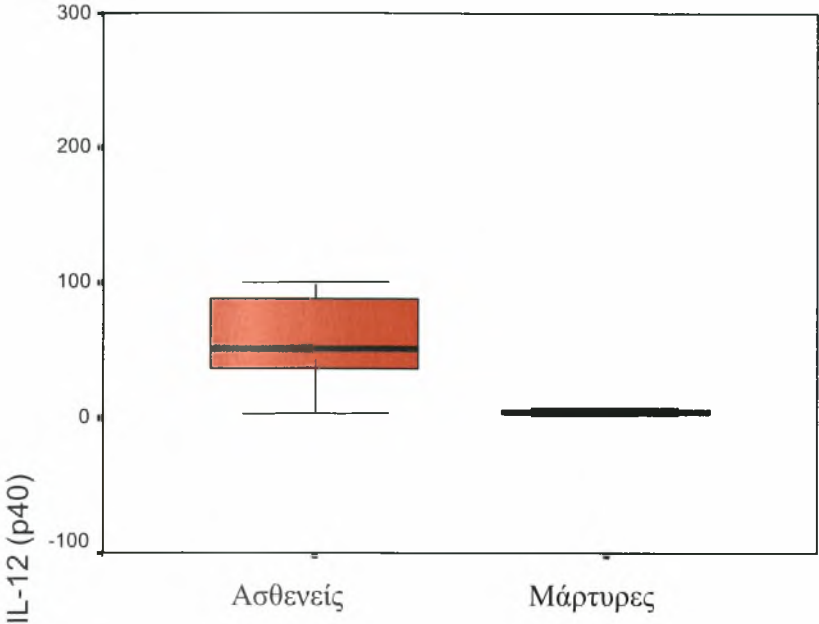
Η ιντερλευκίνη-4 βρέθηκε ελαφρά μειωμένη στους μάρτυρες σε σχέση με τους ασθενείς. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών η IL-4 ήταν 8.59 pg/ml (\pm 8.54), ενώ στην ομάδα των μαρτύρων η IL-8 ήταν 7.22 pg/ml (\pm 1.58). Άρα, οι ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα εμφάνιζαν αυξημένη IL-4 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$). Επίσης, φαίνεται ότι οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από μεγάλο εύρος τιμών.

Γραφική Παράσταση 13: Επίπεδα στον ορό της IL-10 σε ασθενείς και μάρτυρες



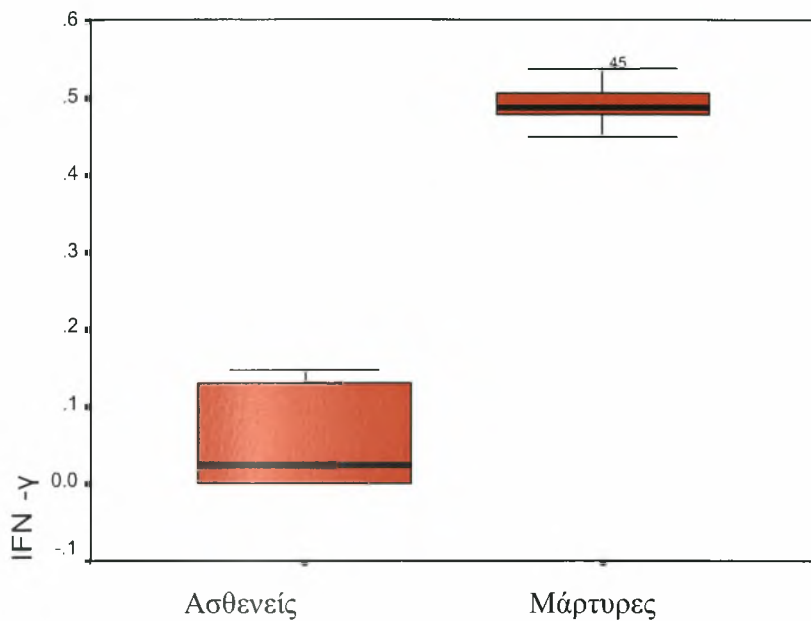
Η IL-10 βρέθηκε σχετικά αυξημένη στους ασθενείς. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών η IL-10 ήταν 6.54 pg/ml (\pm 6.54) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων η IL-8 ήταν 0.75 pg/ml (\pm 0.38). Άρα, οι ασθενείς με IPF εμφάνιζαν αυξημένη IL-10 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.02$).

Γραφική Παράσταση 14: Επίπεδα στον ορό της IL-12 (p40) σε ασθενείς και μάρτυρες



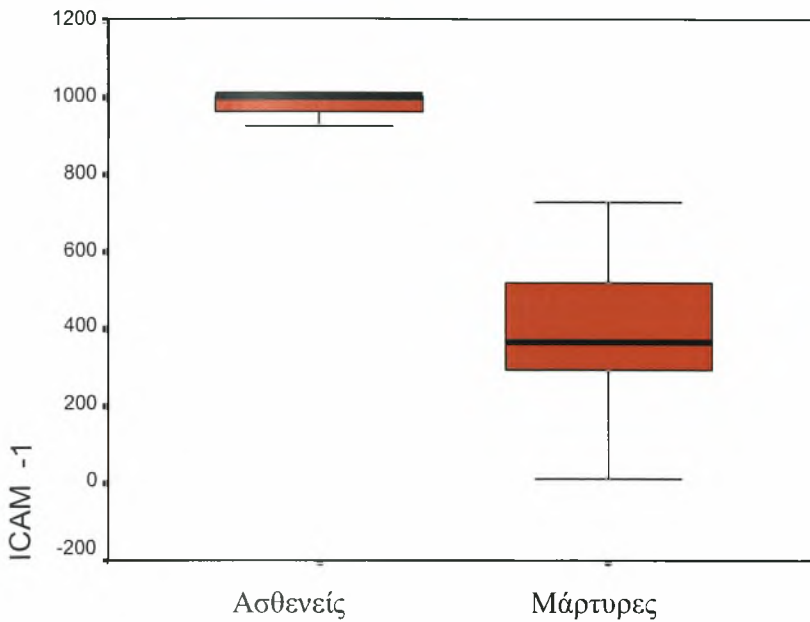
Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-12 (p40) ήταν αυξημένα στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών η IL-12 (p40) ήταν 68.02 pg/ml (\pm 55.90) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων η IL-12 (p40) ήταν 4.51 pg/ml (\pm 1.52). Άρα, οι ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα εμφάνιζαν αυξημένη IL-12 (p40) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας και η διαφορά ήταν στατιστικά πολύ σημαντική ($p < 0.01$).

Γραφική Παράσταση 15: Επίπεδα στον ορό της IFN- γ σε ασθενείς και μάρτυρες



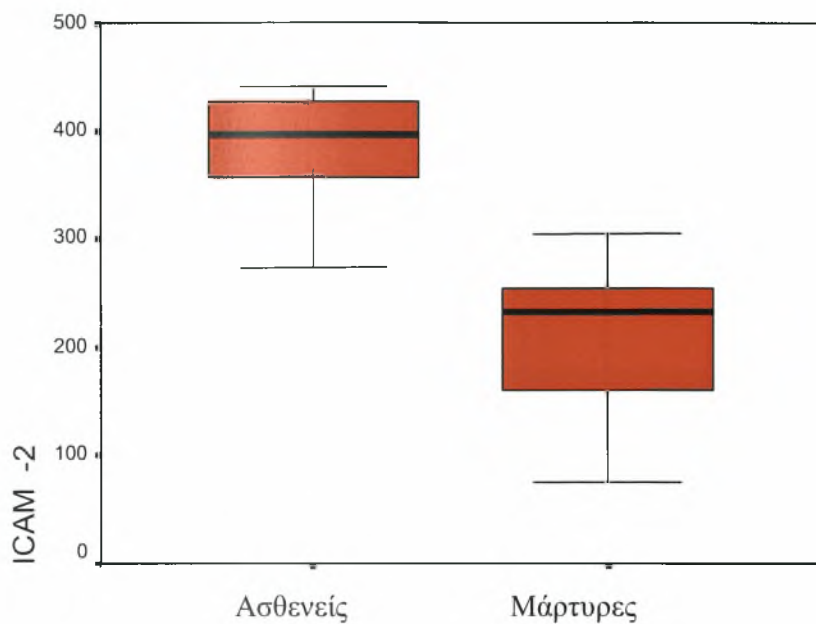
Η IFN- γ ήταν πολύ μειωμένη στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών η IFN- γ ήταν 0.072 pg/ml (\pm 0.10) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων η IFN- γ ήταν 0.49 pg/ml (\pm 0.023). Άρα, οι ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα εμφάνιζαν μειωμένη IFN- γ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας και η διαφορά ήταν στατιστικά πολύ σημαντική ($p < 0.01$).

Γραφική Παράσταση 16: Επίπεδα στον ορό του ICAM-1 σε ασθενείς και μάρτυρες



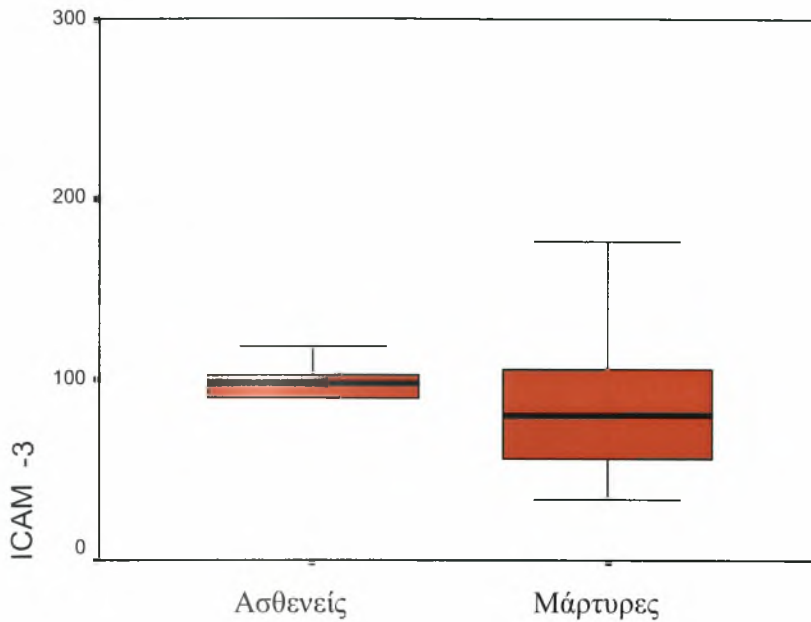
Τα επίπεδα του ICAM-1 βρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών, το ICAM-1 ήταν 976.91 ng/ml (\pm 41.46) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων το ICAM-1 ήταν 408.40 ng/ml (\pm 163.08). Άρα, οι ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα εμφάνιζαν αυξημένο ICAM-1 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας και η διαφορά ήταν στατιστικά πολύ σημαντική ($p < 0.01$).

Γραφική Παράσταση 17: Επίπεδα στον ορό του ICAM-2 σε ασθενείς και μάρτυρες



Τα επίπεδα του ICAM-2 βρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών το ICAM-2 ήταν 385.35 ng/ml (\pm 52.15) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων το ICAM-2 ήταν 217.55 ng/ml (\pm 78.21). Άρα, οι ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα εμφάνιζαν αυξημένο ICAM-2 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας και η διαφορά ήταν στατιστικά πολύ σημαντική ($p < 0.01$).

Γραφική Παράσταση 18: Επίπεδα στον ορό του ICAM-3 σε ασθενείς και μάρτυρες

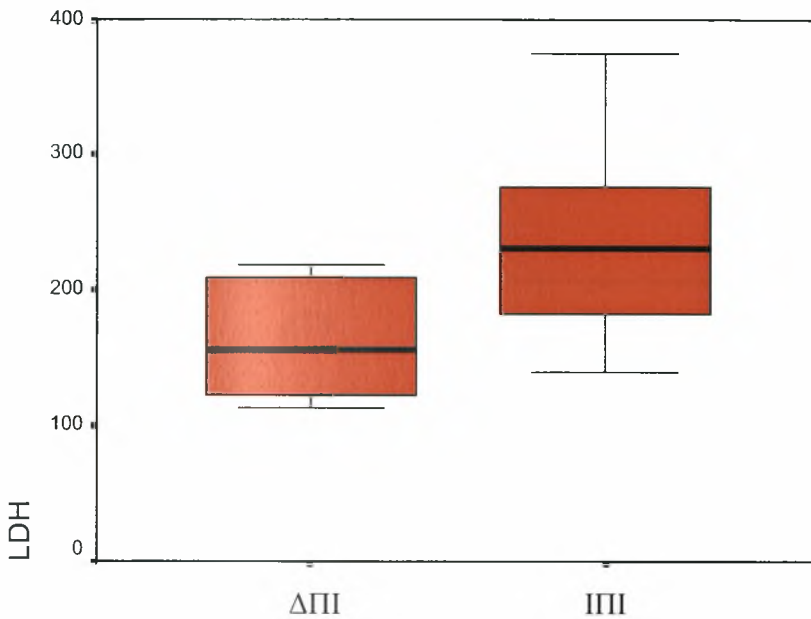


Τα επίπεδα του ICAM-3 βρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών το ICAM-3 ήταν 93.99 ng/ml (\pm 26.48) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων το ICAM-3 ήταν 89.71 ng/ml (\pm 46.47). Άρα, οι ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα εμφάνιζαν αυξημένο ICAM-3 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$).

Αναλυτική παρουσίαση με πίνακες των τιμών των ορολογικών δεικτών στον ορό ασθενών με ΙΠΙ και ασθενών με ΔΠΙ

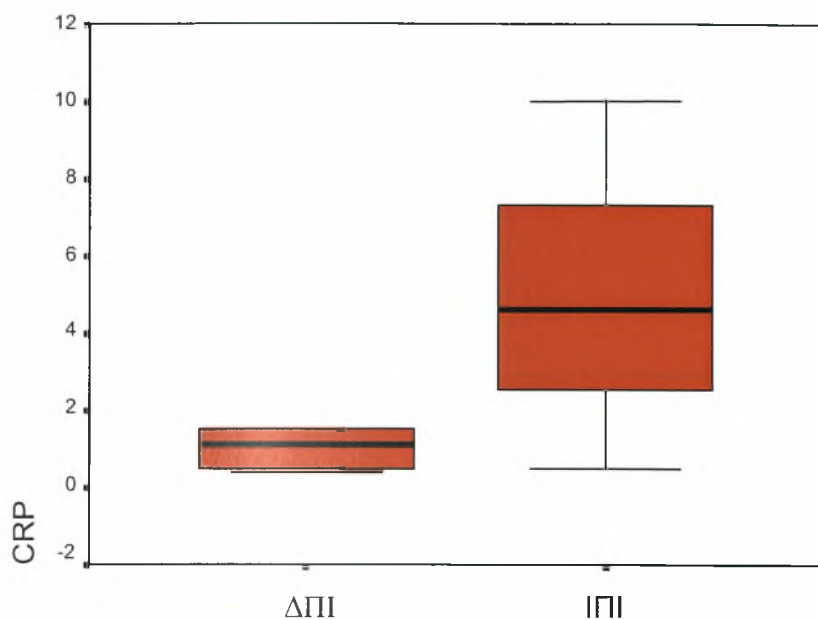
Αναλυτικότερα, στους παρακάτω πίνακες απεικονίζονται γραφικά οι τιμές και οι σταθερές αποκλίσεις των ορολογικών δεικτών που μετρήσαμε στις ομάδες 1 και 2:

Γραφική Παράσταση 19: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση της LDH στις ομάδες 1 και 2



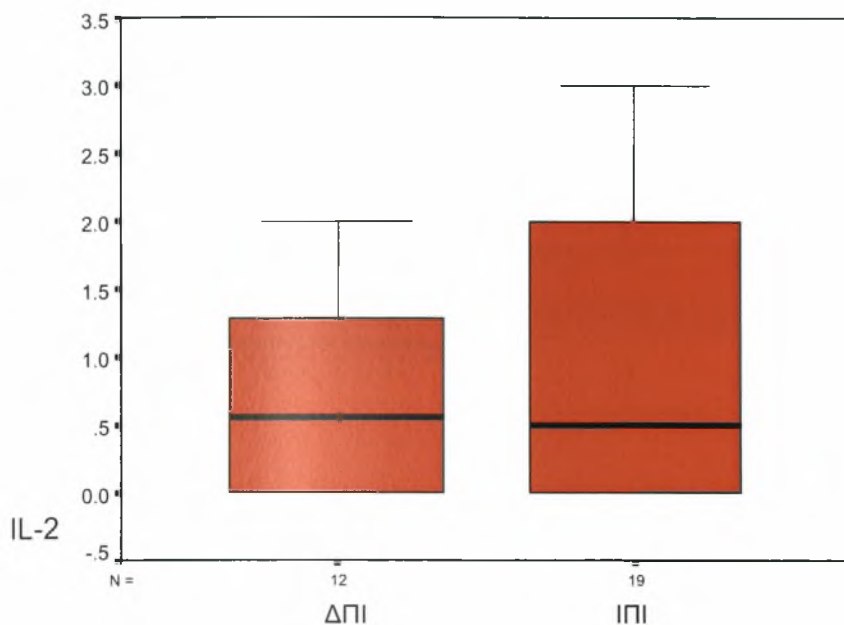
Φαίνεται ότι η τιμή της LDH ήταν αυξημένη ειδικά στην ομάδα των ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ η LDH ήταν 231.00 U/L (± 68.70), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ η LDH ήταν 155.00 U/L (± 43.99) και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$).

Γραφική Παράσταση 20: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση της CRP στις ομάδες 1 και 2



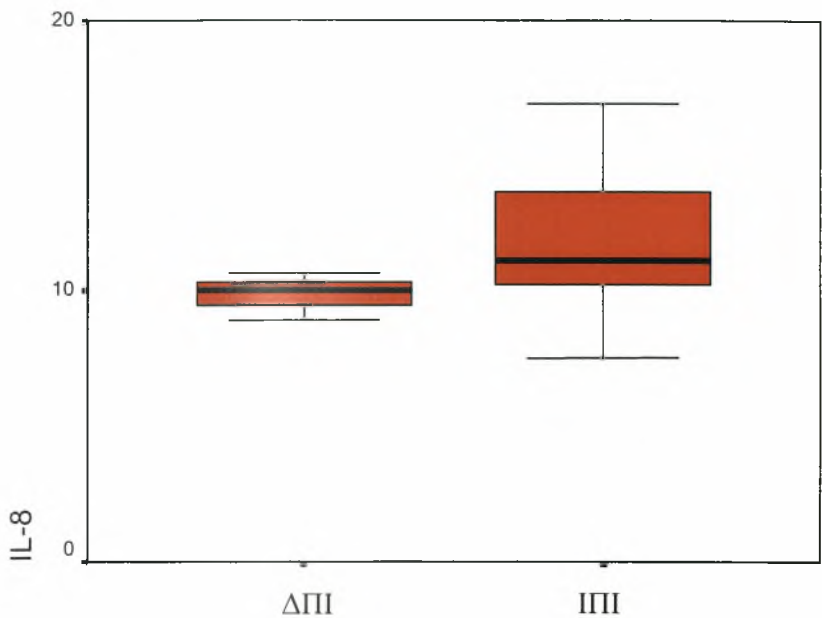
Η τιμή της CRP είναι αυξημένη στους ασθενείς της ομάδας 1 σε σχέση με αυτούς της ομάδας 2. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ η CRP ήταν 5.03 U/L (± 4.76) ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ η CRP ήταν 1.90 U/L (± 2.33). Εντούτοις, η μεταξύ τους διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$).

Γραφική Παράσταση 21: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση της IL-2 στις ομάδες 1 και 2



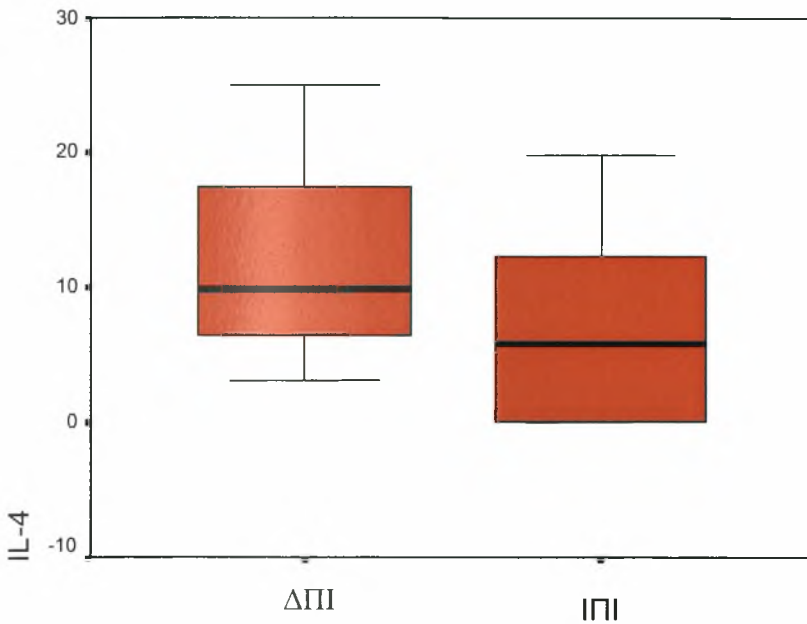
Η ιντερλευκίνη-2 ήταν ελαφρώς αυξημένη στους ασθενείς με IPF σε σχέση με αυτούς με ΔΠΙ. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με IPF η IL-2 ήταν 1.04 U/L (\pm 1.10), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ η IL-2 ήταν 0.64 U/L (\pm 0.74) και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p > 0.05$).

Γραφική Παράσταση 22: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση της IL-8 στις ομάδες 1 και 2



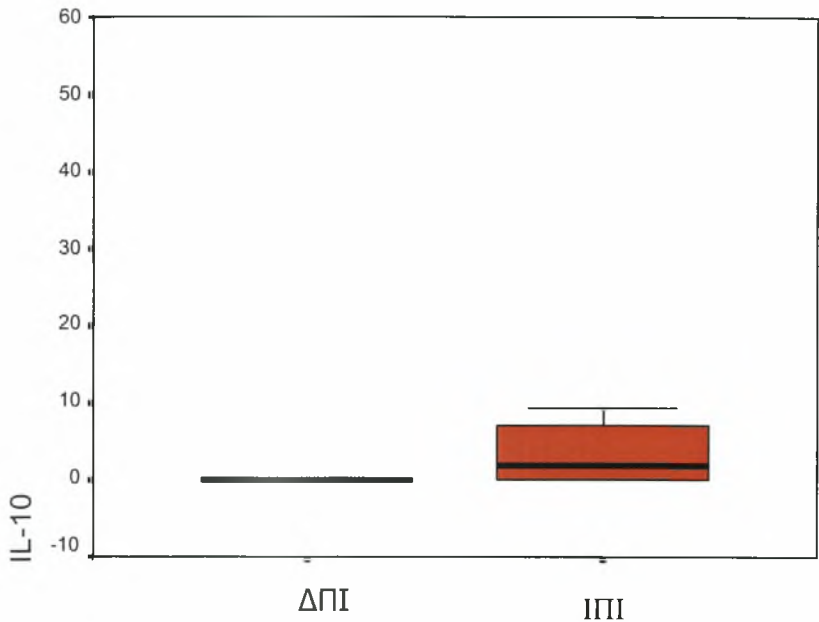
Η ιντερλευκίνη-8 ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ΙΠΙ σε σχέση με αυτούς με ΔΠΙ, αλλά όχι σε πολύ σημαντικό βαθμό. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ η IL-8 ήταν 11.03 pg/ml (\pm 4.20), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ η IL-8 ήταν 9.85 pg/ml (\pm 0.89) και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p > 0.05$).

Γραφική Παράσταση 23: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση της IL-4 στις ομάδες 1 και 2



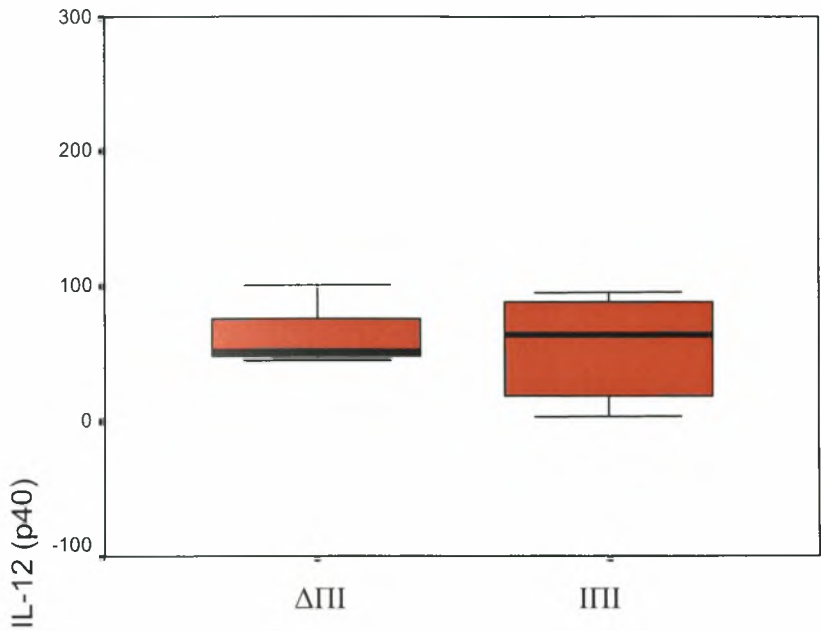
Η τιμή της ιντερλευκίνης-4 ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ΔΠΙ σε σχέση με αυτούς με ΙΠΙ. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ η IL-4 ήταν 7.25 pg/ml (\pm 7.67), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ η IL-4 ήταν 12.63 pg/ml (\pm 11.18) και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p > 0.05$).

Γραφική Παράσταση 24: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση της IL-10 στις ομάδες 1 και 2



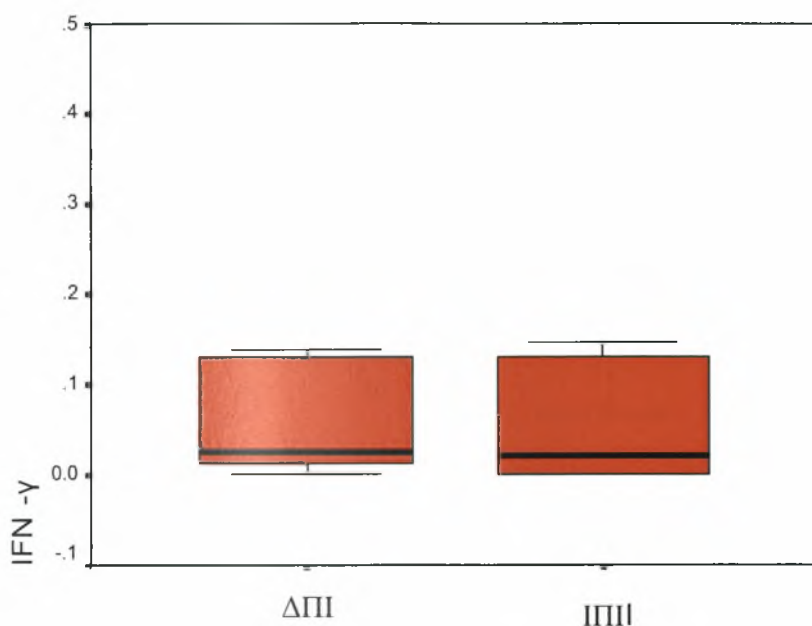
Η ιντερλευκίνη-10 δεν ανιχνεύτηκε καθόλου στους ασθενείς με ΔΠΙ, ενώ ανιχνεύτηκε σε χαμηλή τιμή σε αυτούς με ΙΠΙ. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ η IL-10 ήταν 8.72 pg/ml (± 8.00), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ η IL- 10 ήταν 0.00 pg/ml (± 0.00).

Γραφική Παράσταση 25: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση της IL-12 (p40) στις ομάδες 1 και 2



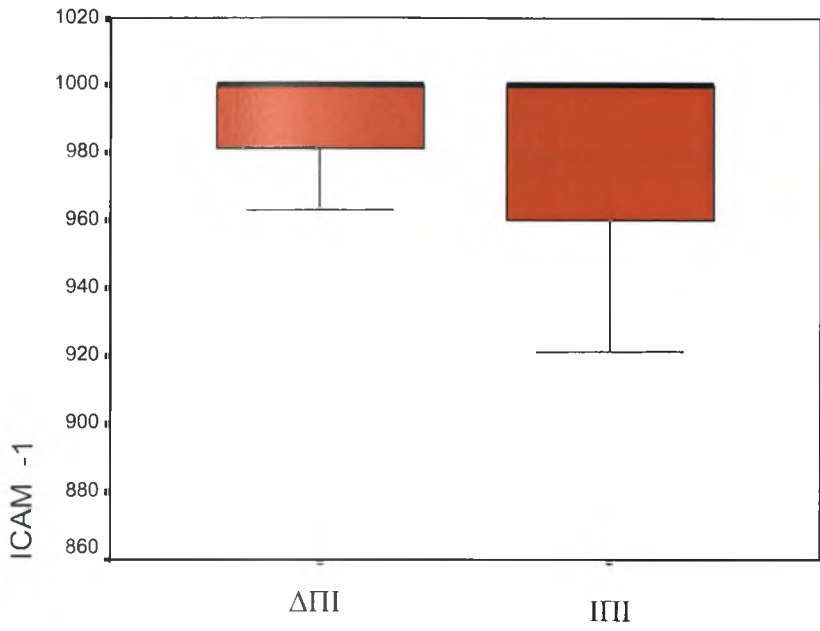
Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, η τιμή της IL-12 (p40) ήταν ελαφρώς αυξημένη στους ασθενείς με ΙΠΙ σε σχέση με αυτούς με ΔΠΙ. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ η IL-12 (p40) ήταν 68.92 pg/ml (\pm 64.83), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ η IL-12 (p40) ήταν 65.63 pg/ml (\pm 30.08) και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p > 0.05$).

Γραφική Παράσταση 26: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση της IFN-γ στις ομάδες 1 και 2



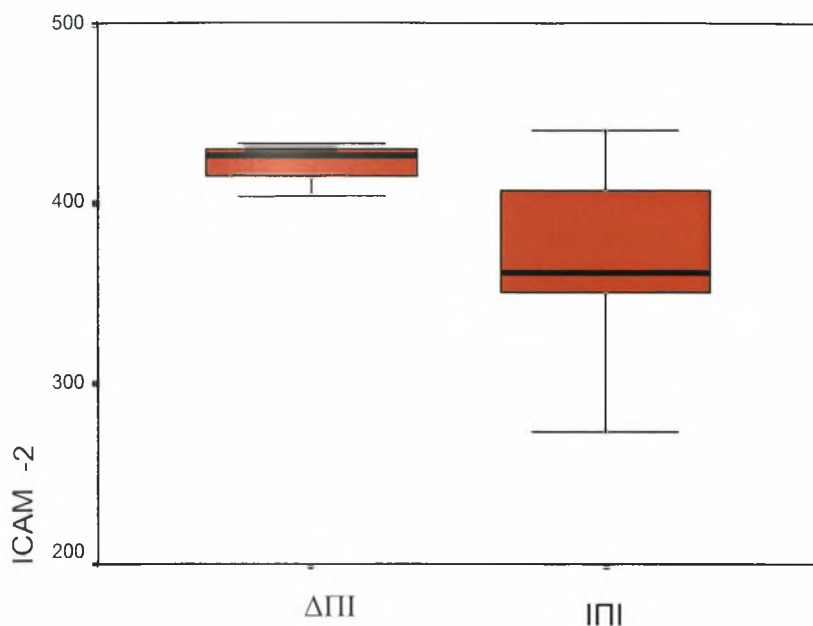
Οι τιμές της IFN-γ κυμάνθηκαν περίπου στα ίδια επίπεδα στον ορό των ασθενών και των δύο ομάδων. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ η IFN-γ ήταν 0.07 pg/ml (\pm 0.11), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ η IFN-γ ήταν 0.06 pg/ml (\pm 0.06) και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p > 0.05$).

Γραφική Παράσταση 27: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση του ICAM-1 στις ομάδες 1 και 2



Είναι φανερό ότι στις δύο ομάδες ασθενών, οι τιμές του ICAM-1 δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ το ICAM-1 ήταν 972.31 ng/ml (± 48.41), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ το ICAM-1 ήταν 987.64 ng/ml (± 21.39) και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p > 0.05$).

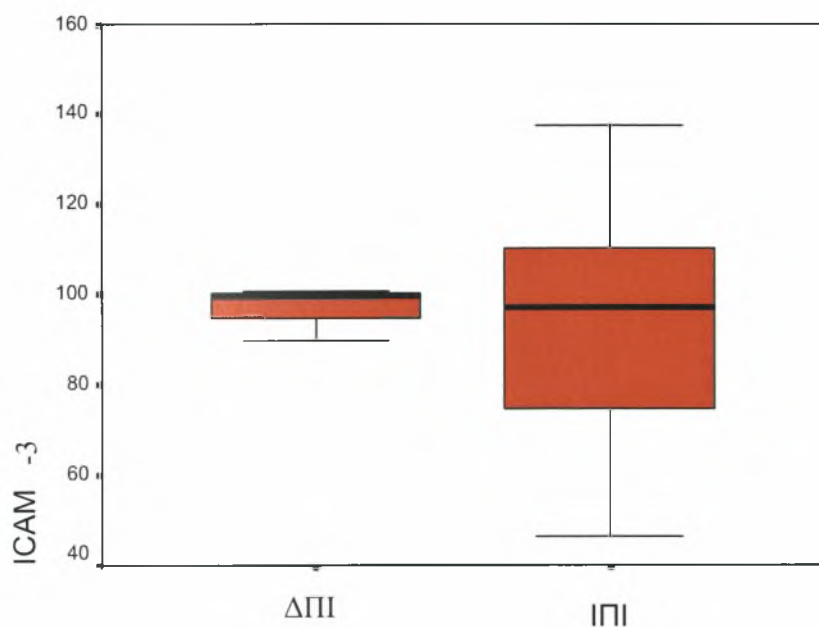
Γραφική Παράσταση 28: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση του ICAM-2 στις ομάδες 1 και 2



Στην ομάδα των ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, οι τιμές του ICAM-2 ήταν μειωμένες σε σχέση με αυτές των ασθενών της ομάδας των ασθενών με δευτεροπαθή πνευμονική ίνωση. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ το ICAM-2 ήταν 369.90 ng/ml (± 54.43), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ το ICAM-1 ήταν 421.40 ng/ml (± 15.33) και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p > 0.05$).

Γραφική Παράσταση 29: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση του ICAM-3 στις ομάδες 1 και

2



Οι τιμές του ICAM-3 κυμάνθηκαν περίπου στα ίδια επίπεδα και στις δύο ομάδες ασθενών. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ το ICAM-3 ήταν 92.86 ng/ml (± 32.18), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΠΙ το ICAM-3 ήταν 96.65 ng/ml (± 5.86) και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p > 0.05$), αν και στην πρώτη περίπτωση το εύρος τιμών ήταν πολύ μεγαλύτερο.

Συσχετίσεις ορολογικών δεικτών και κλινικών ευρημάτων αλλά και παραμέτρων ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας.

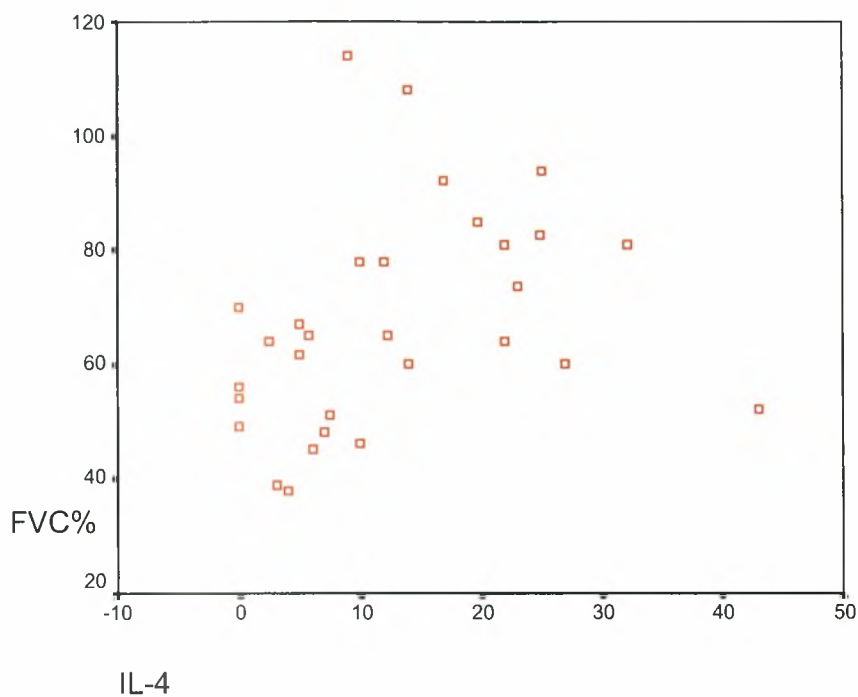
Τα επίπεδα της LDH στον ορό συσχετιζονταν θετικά με το βαθμό της δύσπνοιας. Τα επίπεδα στον ορό της IL-2 συσχετιζονταν αρνητικά με το λόγο FEV1/FVC και συσχετιζονταν αρνητικά με τις τιμές του pH του αρτηριακού αίματος. Τα επίπεδα στον ορό της IL-10 και του ICAM-3 συσχετιζονταν θετικά με το λόγο FEV1/FVC. Το ICAM-3 συσχετιζονταν θετικά με τις τιμές του pCO₂ του αρτηριακού αίματος. (Πίνακας 3)

Πίνακας 3: Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ορολογικών δεικτών και κλινικών χαρακτηριστικών

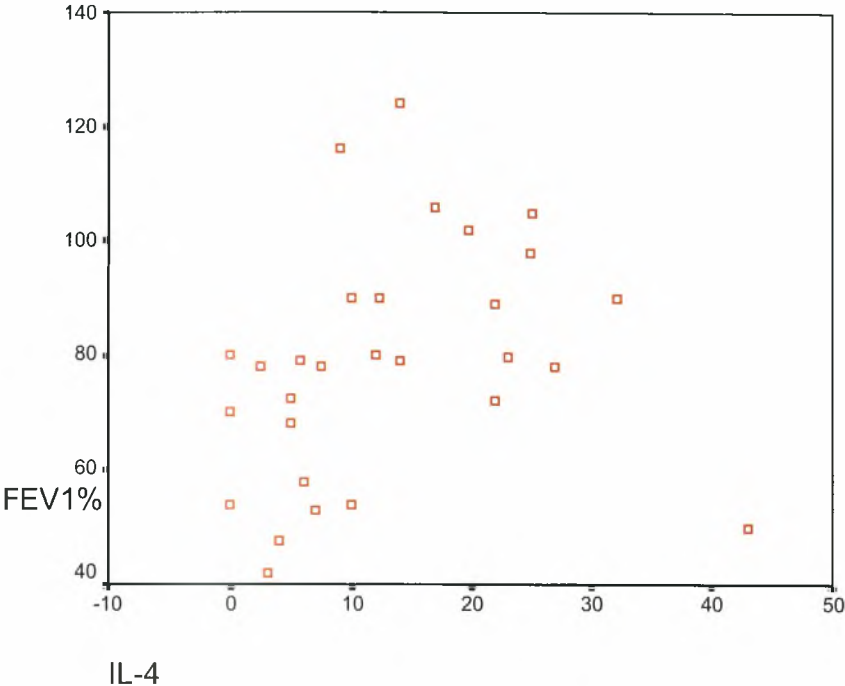
	IL-2	IL-4	ICAM-2	ICAM-3
βαθμός		R=-0.33,		
δύσπνοιας		p=0.06		
Dlco/Va			R=-0.51,	
			p=0.005	
FEV1%		R=0.463,		
		p=0.01		
FVC%		R=0.467		
		p=0.009		
FEV1/FVC	R=-0.5,		R=0.357,	
	p=0.003		p=0.045	
pCO₂			R=0.442,	
			p=0.011	
pH	R=-0.4,			
	p=0.017			

Γραφικές παραστάσεις συσχετίσεων εργαστηριακών- κλινικών δεικτών

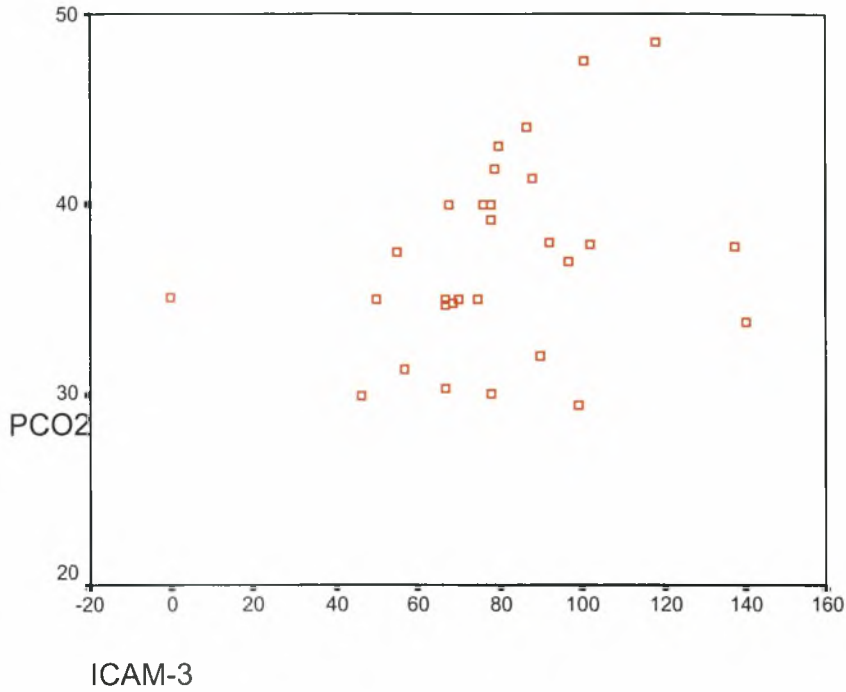
Γραφική Παράσταση 30 : Αύξηση της FVC% με την αύξηση των τιμών της IL-4 στον ορό των ασθενών



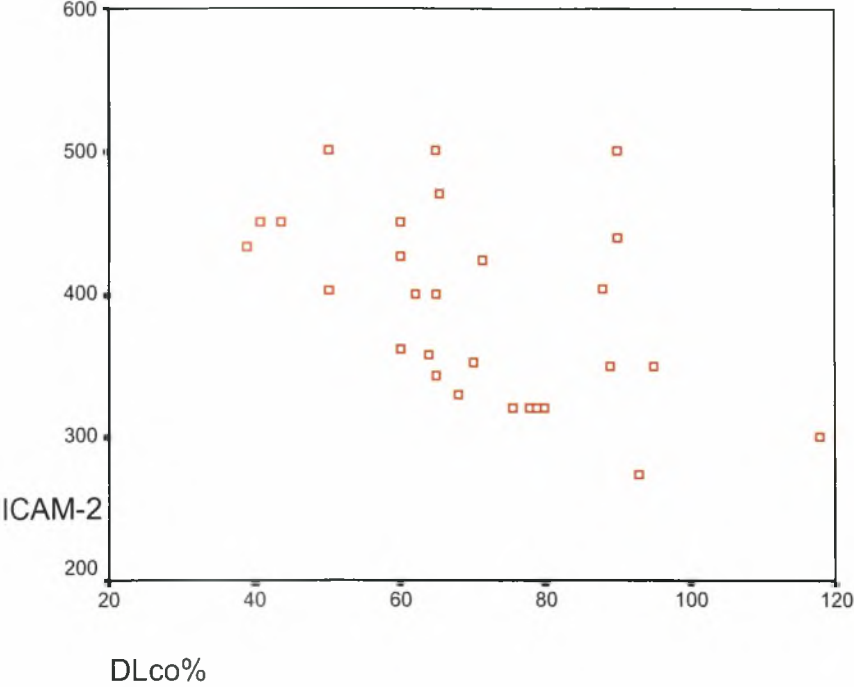
Γραφική Παράσταση 31 : Αύξηση της FEV1% με την αύξηση των τιμών της IL-4 στον ορό των ασθενών



Γραφική Παράσταση 32 : Αύξηση του pCO_2 με την αύξηση των τιμών του ICAM-3 στον ορό των ασθενών



Γραφική Παράσταση 33 : Μείωση της DL_{co}% με την αύξηση των τιμών του ICAM-2 στον ορό των ασθενών



Αποτελέσματα των ακτινολογικών ευρημάτων στην HRCT

Ως κυρίαρχο, το πρότυπο δίκην θολής υάλου δεν ανευρέθη στην εξέταση κανενός από τους ασθενείς με ΙΠΙ ενώ βρέθηκε σε πέντε από τους έντεκα ασθενείς με ΔΠΙ. Ως κυρίαρχο, το ινωτικό στοιχείο ήταν παρόν σε όλους τους ασθενείς με ΙΠΙ και σε έξι από τους έντεκα ασθενείς με ΔΠΙ. (Πίνακας 4)

Πίνακας 4: Περιγραφικά ποιοτικά χαρακτηριστικά στην HRCT

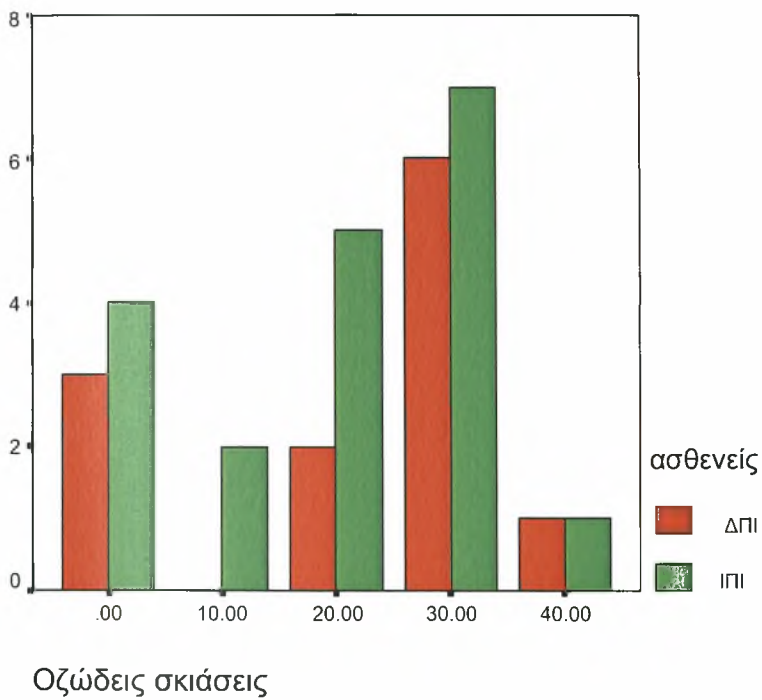
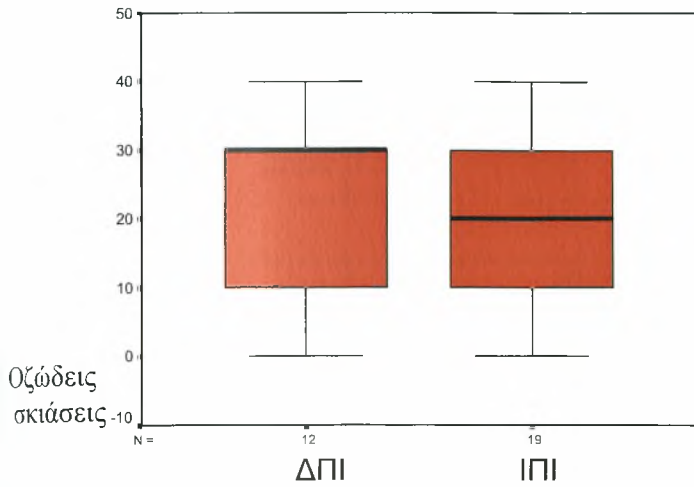
	ΙΠΙ	ΔΠΙ
Κυρίαρχο φλεγμονώδες στοιχείο (θολή ύαλος)	0/20	5/11
Κυρίαρχο ινωτικό στοιχείο	20/20	6/11
Πάχυνση του υπεζωκότα	13/20	6/11
Βρογχολεκτασίες εξ έλξεως	16/20	7/11
Υποϋπεζωκοτικές ταινίες	11/20	6/11

Πίνακας 5: Περιγραφικά ποσοτικά χαρακτηριστικά στην HRCT

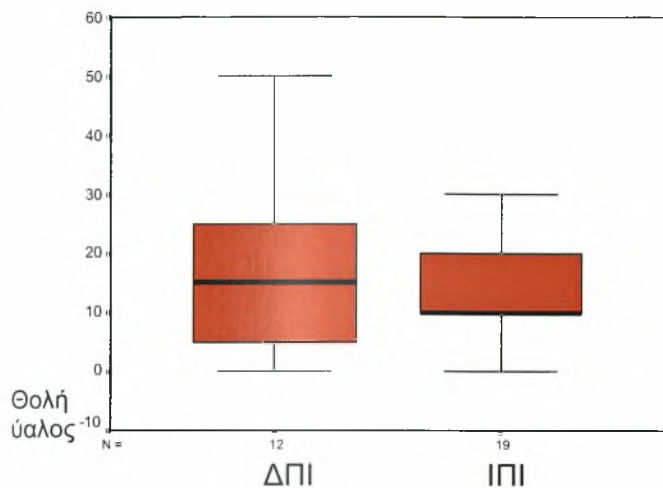
Ασθενείς		Ολική έκταση νόσου	Μελικηρύθρα	Θολή ύαλος	Οζώδεις σκιάσεις
ΔΠΙ	Μέσος Όρος	40.8333	29.1667	16.6667	21.6667
	Σταθερή απόκλιση	9.0034	9.0034	14.9747	14.0346
ΙΠΙ	Μέσος Όρος	49.4737	34.7368	13.1579	19.4737
	Σταθερή απόκλιση	9.0034	8.4119	8.2007	12.6814
Σύνολο	Μέσος Όρος	46.1290	32.5806	14.5161	20.3226
	Σταθερή απόκλιση	9.0034	8.9322	11.2068	13.0343

Το κάθε ένα από τα παραπάνω παρατηρούμενα χαρακτηριστικά ευρήματα στην HRCT, ποσοτικοποιήθηκε ανάλογα με την εμφάνισή του σε άλλοτε άλλο αριθμό τομών. Το νούμερο που προέκυψε, διαιρέθηκε με τον αριθμό των τομών.

Γραφική παράσταση 34 και 35: Απεικόνιση του ποσού των οζωδών σκιάσεων στις δύο ομάδες ασθενών (γραφική παράσταση 34) και της κατανομής των οζωδών σκιάσεων στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ (πράσινο) και των ασθενών με ΔΠΙ (κόκκινο) (γραφική παράσταση 35).

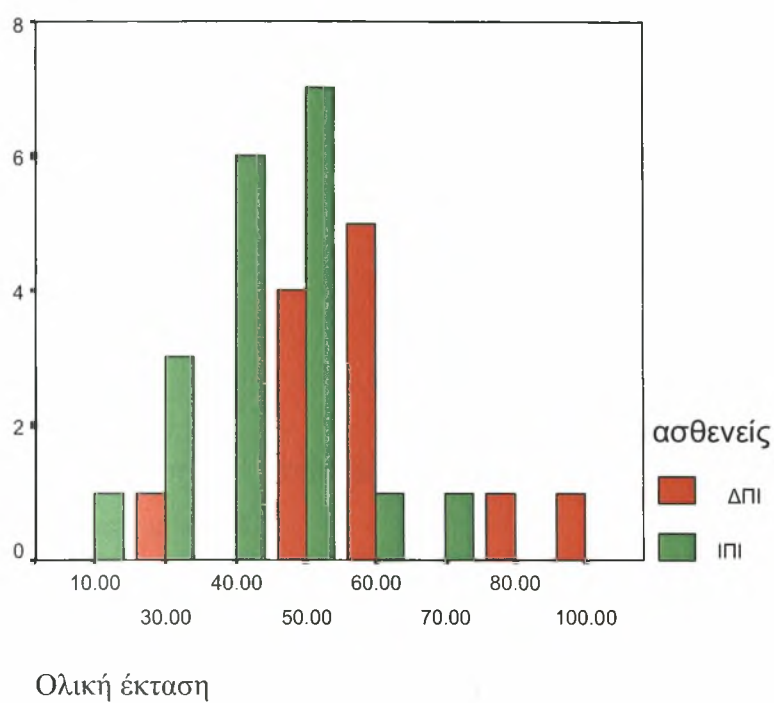


Γραφική παράσταση 36: Απεικόνιση του ποσού της εικόνας θολής υάλου στις δύο ομάδες ασθενών.

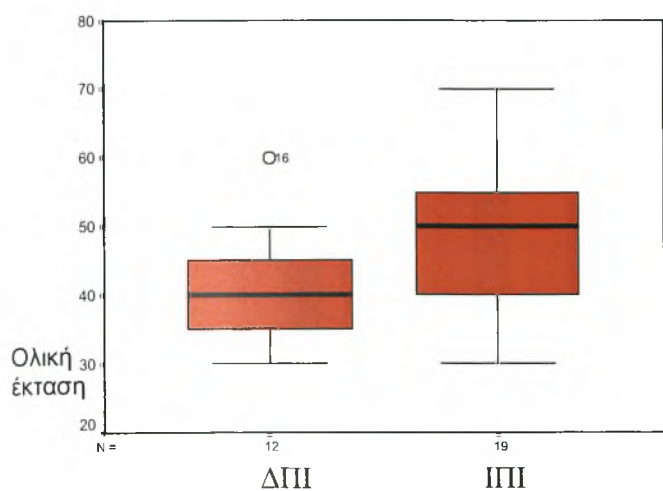


Φαίνεται ότι οι ασθενείς με IPF είχαν επίσης μικρότερη ποσότητα θολής υάλου από αυτούς με ΔΠΙ.

Γραφική παράσταση 37: Απεικόνιση της κατανομής της ολικής έκτασης της νόσου στην ομάδα των ασθενών με ΙΠΙ (πράσινο) και των ασθενών με ΔΠΙ (κόκκινο)

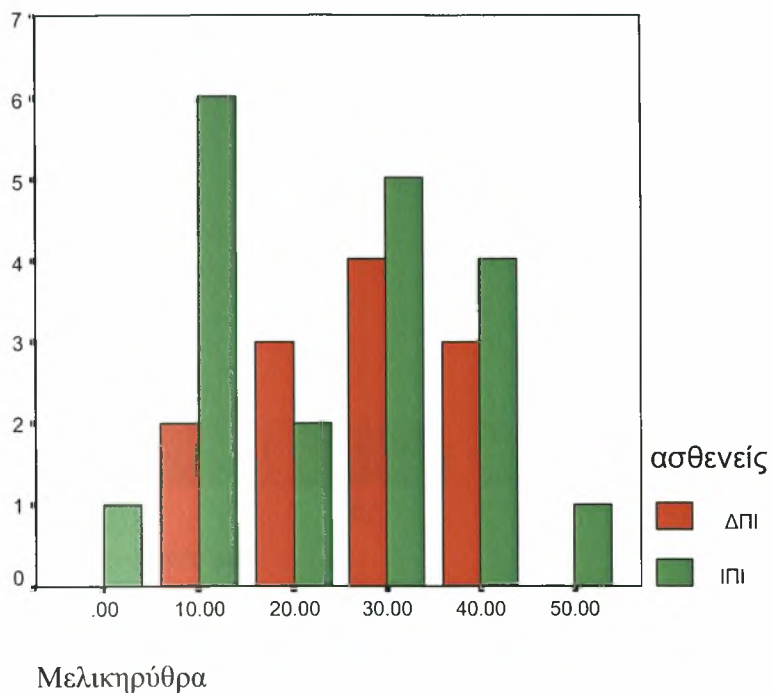


Γραφική παράσταση 38: Απεικόνιση του ποσού της ολικής έκτασης νόσου στις δύο ομάδες ασθενών

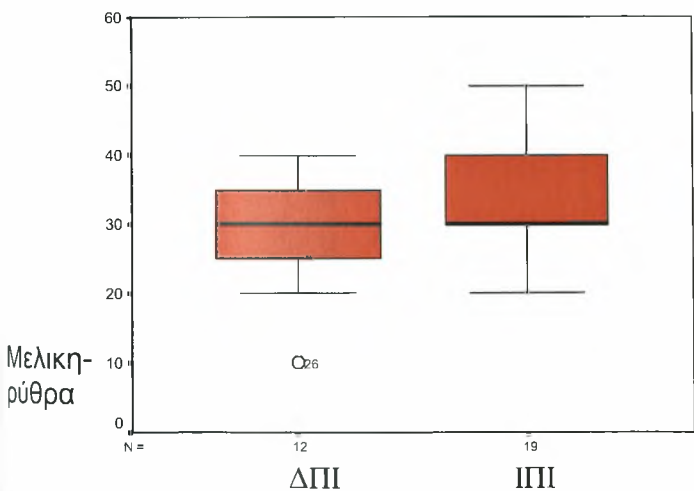


Είναι φανερό ότι οι ασθενείς με ΙΠΙ έχουν μεγαλύτερη έκταση νόσου, όπως αυτή απεικονίζεται στην HRCT.

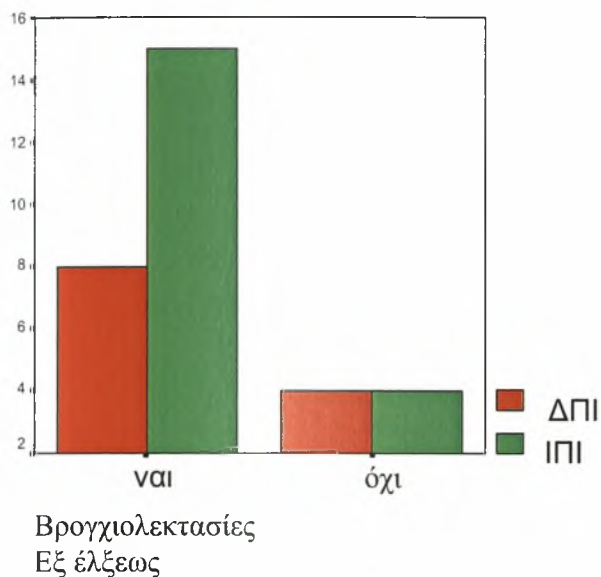
Γραφική παράσταση 39: Απεικόνιση της κατανομής της μελικηρύθρας στην HRCT των ασθενών με ΙΠΙ (πράσινο) και των ασθενών με ΔΠΙ (κόκκινο)



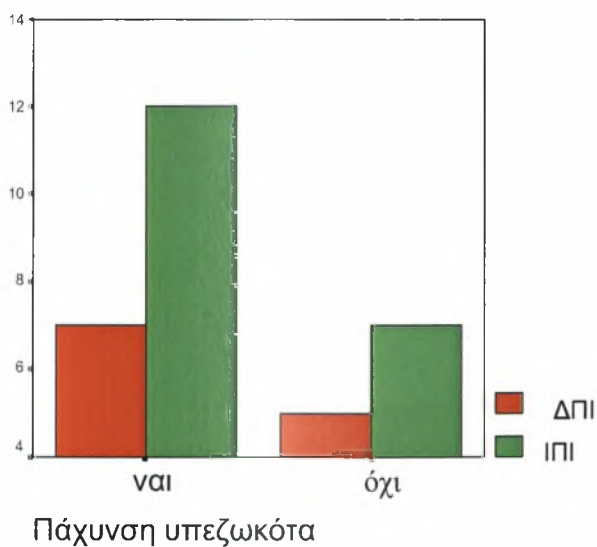
Γραφική παράσταση 40: Απεικόνιση του ποσού της μελικηρύθρας στις δύο ομάδες ασθενών



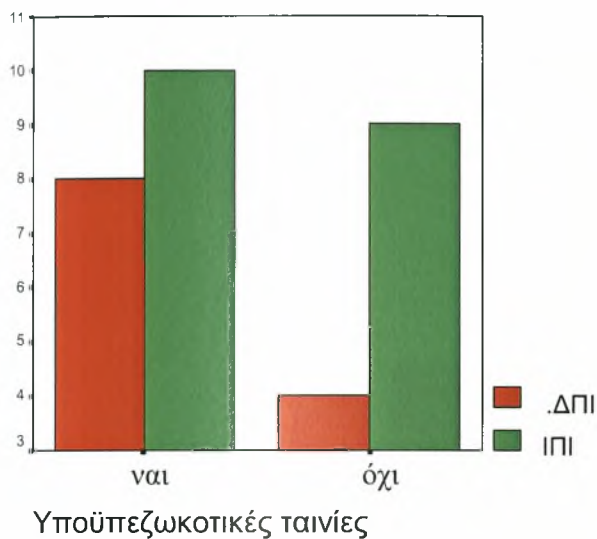
Γραφική παράσταση 41: Απεικόνιση της ύπαρξης ή όχι βρογχιολεκτασιών εξ έλξεως στις δύο ομάδες ασθενών: ΙΠΙ (πράσινο) και ΔΠΙ (κόκκινο)



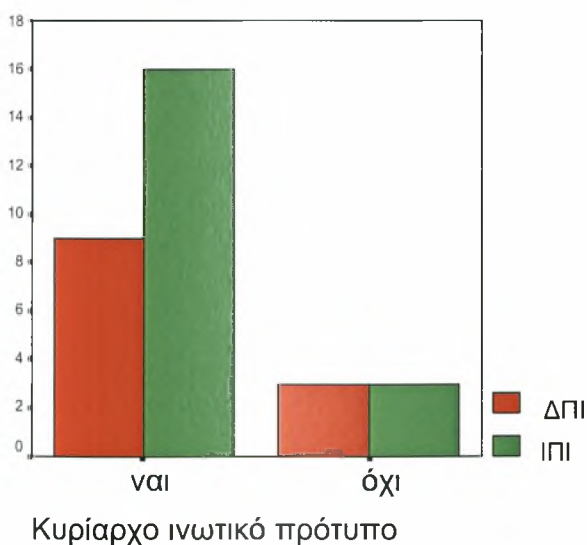
Γραφική παράσταση 42: Απεικόνιση της ύπαρξης ή όχι πάχυνσης του υπεζωκότα στις δύο ομάδες ασθενών: ΙΠΙ (πράσινο) και ΔΠΙ (κόκκινο)



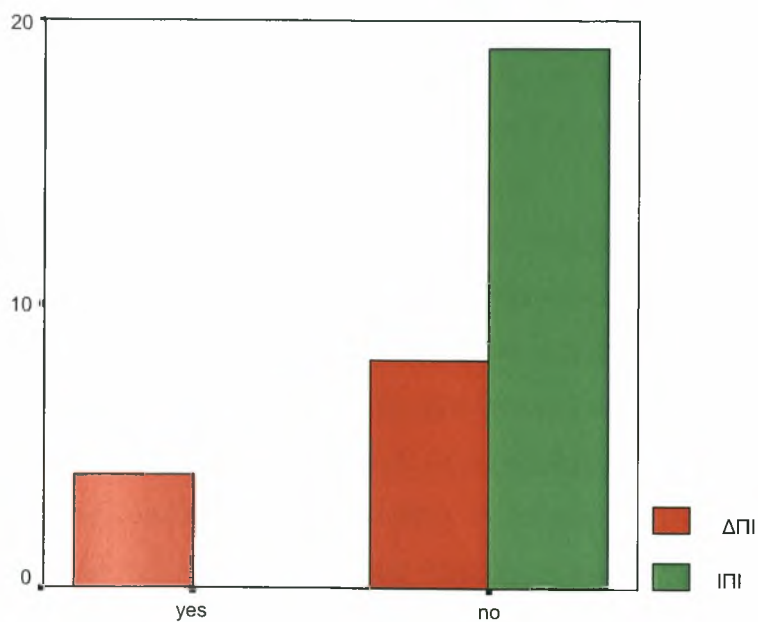
Γραφική παράσταση 43: Απεικόνιση της ύπαρξης ή όχι υποϋπεζωκοτικών ταινιών στις δύο ομάδες ασθενών: ΙΠΙ (πράσινο) και ΔΠΙ (κόκκινο)



Γραφική παράσταση 44: Απεικόνιση της ύπαρξης ή όχι του ινωτικού προτύπου ως κυρίαρχου στις δύο ομάδες ασθενών: ΙΠΙ (πράσινο) και ΔΠΙ (κόκκινο)



Γραφική παράσταση 45: Απεικόνιση της ύπαρξης ή όχι του προτύπου θολής υάλου ως κυρίαρχου στις δύο ομάδες ασθενών: ΙΠΙ (πράσινο) και ΔΠΙ (κόκκινο)



Κυρίαρχο πρότυπο θολής υάλου

Συσχετίσεις ακτινολογικών ευρημάτων και ορολογικών δεικτών

Το πρότυπο δίκην θολής υάλου στους ασθενείς με ΔΠΙ συσχετιζόταν θετικά με την IL-12 (p40) ($R=0.896$, $p=0.016$). Η έκταση της μελικηρύθρας όπως απεικονίστηκε στην HRCT συσχετιζόταν θετικά με την LDH ($R=0.963$, $p=0.003$) και το ICAM-1 ($R=1.00$, $p<0.001$). Η ολική έκταση της νόσου συσχετιζόταν θετικά με την IL-4 ($R=0.372$, $p=0.039$) και αρνητικά με την IL-10 ($R=-0.426$, $p=0.017$) (Πίνακας 6).

Επομένως, συνοψίζοντας, θα μπορούσε να υποτεθεί, ότι: α. η IL-12 (p40) συσχετιζόταν θετικά με τα ακτινολογικά ευρήματα που δηλώνουν φλεγμονή, β. η LDH συσχετιζόταν αρνητικά με τα ακτινολογικά ευρήματα που δηλώνουν φλεγμονή, αλλά θετικά με τα ακτινολογικά ευρήματα που δηλώνουν ίνωση και γ. το ICAM-1 συσχετιζόταν θετικά με τα ακτινολογικά ευρήματα που δηλώνουν ίνωση.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά, κυρίως η διάρκεια των συμπτωμάτων, η παρουσία άλλων συστηματικών συμπτωμάτων (όπως πυρετός ή κακουχία), η ηλικία, η καπνιστική συνήθεια, η απόχρεμψη και η μεγαλύτερη ηλικία συσχετιζόνταν με οζώδεις σκιάσεις, μελικηρύθρα, σκιάσεις δίκην θολής υάλου, υποϋπεζωκοτικές ταινίες και ολική έκταση των βλαβών στην HRCT. (Πίνακας 7)

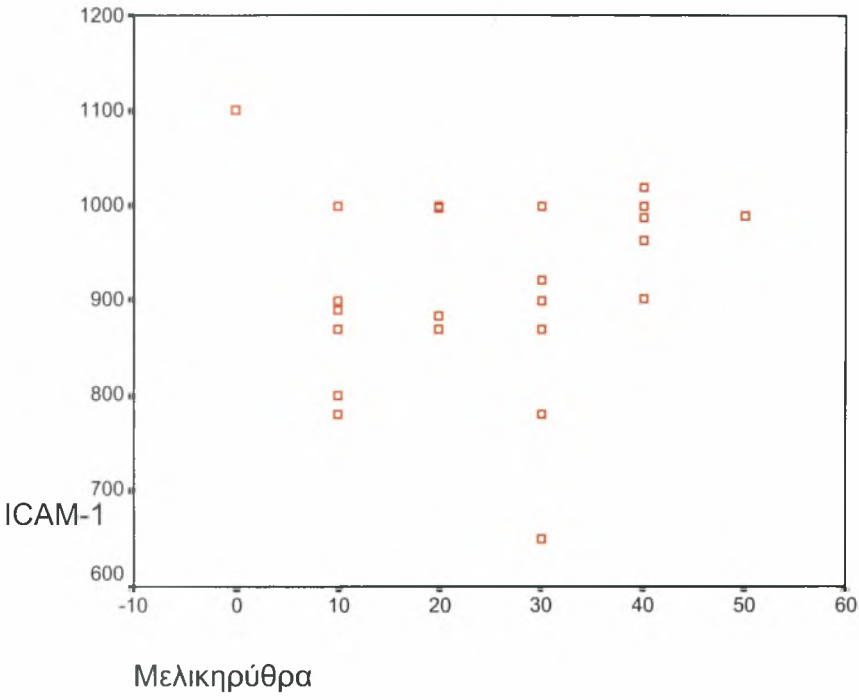
Πίνακας 6: Συσχετίσεις μεταξύ κυψελιδικού και ινωτικού στοιχείου και ορολογικών δεικτών

	ΙΠΙ	ΔΠΙ	Ασθενείς
Σκιάσεις δίκην θολής υάλου- IL-12 (p40)		R=0.946, P<0.001	
Μελικηρύθρα- LDH	R=0.841, p=0.001	R=0.78, p=0.004	R=0.734, p<0.001
Μελικηρύθρα- ICAM-1	R=0.736, p<0.001	R=0.736, p<0.001	R=0.584, p=0.59
Ολική έκταση νόσου- IL-4			R=0.372, p=0.039
Ολική έκταση νόσου- IL-10			R=-0.426 P=0.017

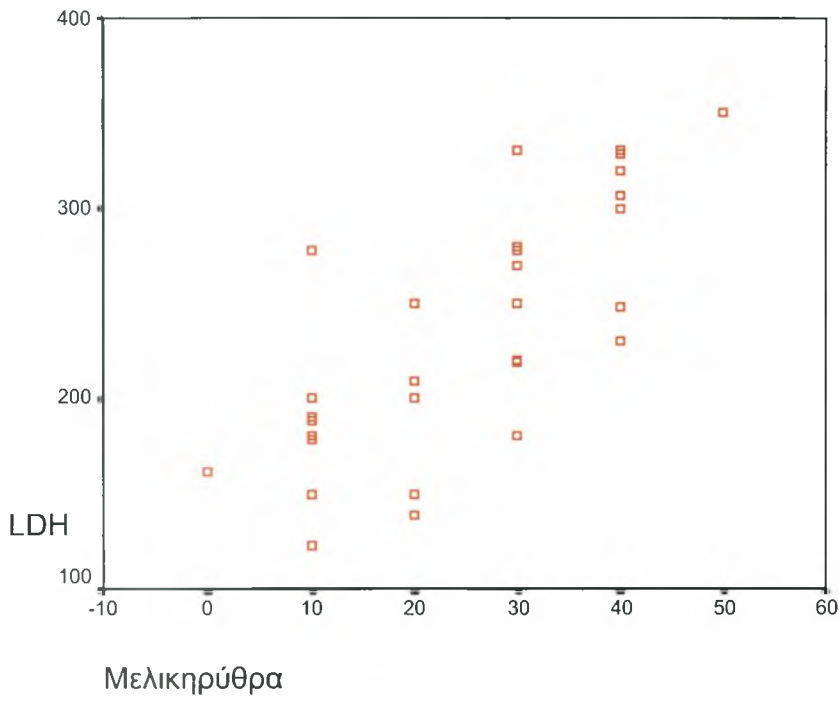
Πίνακας 7 : Θετικές συσχετίσεις κυψελιδικού και ινωτικού στοιχείου και κλινικών χαρακτηριστικών

	Δικτυωτές σκιάσεις	Μελικηρύ- θρα	Θολή ύαλος	Ολική έκταση	Υποϋπεζω- κοτικές ταινίες
Διάγνωση		$\chi^2=0.06$	$\chi^2=0.006$	$\chi^2=0.043$	
Διάρκεια συμπτωμάτων >24 μήνες	$\chi^2=0.03$				
Συστηματικά συμπτώματα		$\chi^2=0.032$			$\chi^2=0.05$
Απόχρεμψη				$\chi^2=0.04$	
Ηλικία > 65 έτη				$\chi^2=0.011$	
Ενεργοί καπνιστές	$\chi^2=0.007$				

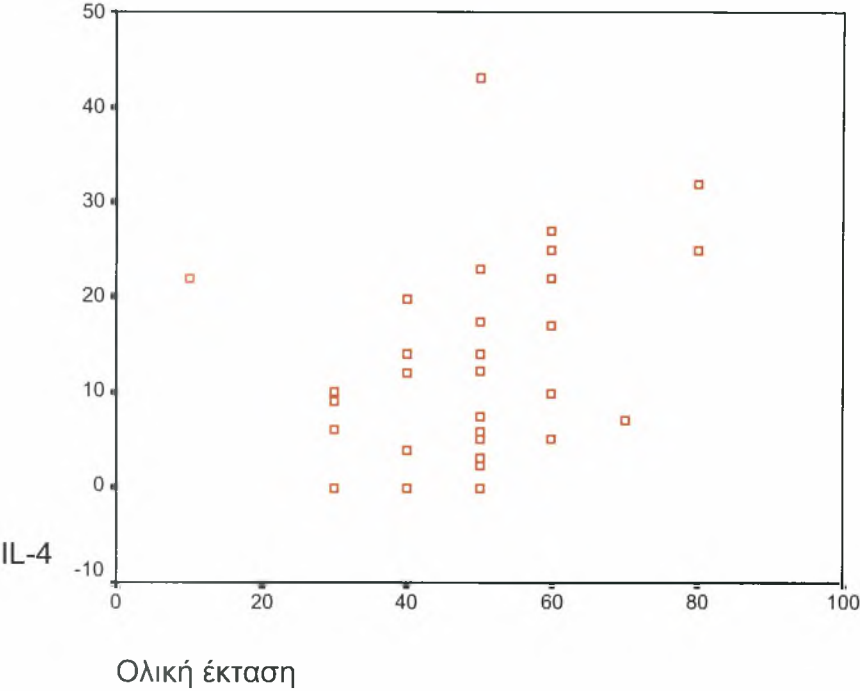
Γραφική Παράσταση 46 : Αύξηση του ICAM-1 με την αύξηση της ποσότητας της μελικηρύθρας στην HRCT των ασθενών



Γραφική Παράσταση 46 : Αύξηση της LDH με την αύξηση της ποσότητας της μελικηρύθρας στην HRCT των ασθενών



Γραφική Παράσταση 47 : Αύξηση της IL-4 με την αύξηση της ολικής ποσότητας της νόσου στην HRCT των ασθενών



Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης ήταν η διακύμανση των κυτταροκινών και των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης στον ορό ασθενών με ILD και IPF, αλλά και οι συσχετίσεις των δεικτών αυτών με κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών.

Είναι γνωστό ότι οι κυτταροκίνες με διάφορους τρόπους συμμετέχουν στην παθογένεια της πνευμονικής φλεγμονής και ίνωσης. Εντούτοις, έχουν ελάχιστα μελετηθεί στον ορό ασθενών με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα, ενώ αντίθετα έχουν μελετηθεί αρκετά στο BAL και στους ιστούς των ασθενών αυτών. Είναι γεγονός ότι αποτελούν ομάδα μορίων που βρίσκονται αυξημένα ή μειωμένα σε διάφορες καταστάσεις όπως σε φλεγμονή, παρουσία νεοπλασίας ή σε αυτοάνοση κατάσταση. Επιπλέον, οι τιμές τους στο περιφερικό αίμα μπορεί να επηρεαστούν από τη λήψη φαρμάκων. Όπως αναφέρθηκε ήδη, η μελέτη αυτή έχει περιορισμούς, λόγω τόσο της άγνωστης σχέσης μεταξύ τοπικής- συστηματικής δράσης των κυτταροκινών, όσο και λόγω της ευμετάβλητης φύσης τους. Χρησιμοποιώντας τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη, έγινε προσπάθεια οι ασθενείς να επιλεγούν, έτσι ώστε να πάσχουν μόνο από το γνωστό πνευμονικό νόσημα και να μην υφίστανται κάποια άλλη προφανή κατάσταση που θα μπορούσε να επηρεάσει τις τιμές των κυτταροκινών, των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης αλλά και κοινών ορολογικών δεικτών, όπως της CRP και της LDH στον ορό του αίματός τους. Με τον τρόπο αυτό, θα ήταν περισσότερο πιθανό να προσεγγιστεί η πραγματική μεταβολή των τιμών των δεικτών αυτών στον ορό, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες και να εξεταστούν τα εξής:

- α) Αν, παρά τους περιορισμούς, οι εν λόγω ασθενείς παρουσιάζουν μία διαφορετική ορολογική εικόνα από τους υγιείς μάρτυρες.
- β) Αν η ορολογική εικόνα των ασθενών με IPF στην παρούσα μελέτη διαφέρει από αυτή των ασθενών με άλλα ILD.
- γ) Η πιθανότητα η τοπική τους δράση να είναι τόσο έντονη, που αυτό το φαινόμενο να ξεφεύγει από τα πλαίσια μιας τοπικής αντίδρασης και να λαμβάνει χαρακτήρες συστηματικής εικόνας.
- δ) Αν η αύξηση ή η μείωσή τους στον ορό συμβαδίζει λογικά με τα υπάρχοντα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη βιολογική τους δράση και συμπεριφορά.

Η LDH, η IL-2, η IL-4, η IL-10, η IL-12 (p40), τα ICAM-1, 2 και 3 ήταν αυξημένα είτε στην ομάδα των ασθενών, είτε σε μία από τις υποομάδες των ασθενών. Η IFN-γ βρέθηκε μειωμένη στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων. Μερικοί από τους ορολογικούς δείκτες είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με ορισμένα χαρακτηριστικά της νόσου, όπως ο βαθμός της δύσπνοιας, ο λόγος FEV1/FVC, η PCO₂ και το PH. Τέλος, κάποιοι από αυτούς συσχετιζόταν σημαντικά με τα ευρήματα των ασθενών στην HRCT.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η **LDH** είναι ειδικά αυξημένη στον ορό των ασθενών με IPF σε σχέση με τον ορό ασθενών με δευτεροπαθή πνευμονική ίνωση. Η LDH αποτελείται από πέντε ισοένζυμα που ξεχωρίζουν ηλεκτροφορητικά. Το ισοένζυμο LDH₁ ανευρίσκεται στην καρδιά. Το ήπαρ και οι σκελετικοί μύες περιέχουν LDH₄ και LDH₅. Σε πνευμονική εμβολή αυξάνεται η LDH₂ και η LDH₃. Η LDH είναι ένα κυτταροπλασματικό ένζυμο, που υποδεικνύει κυτταρική βλάβη και κυτταρικό θάνατο και δεν είναι ειδική. Φαίνεται όμως να σχετίζεται θετικά με τη διάγνωση της IPF. Είναι γνωστό ότι αυξάνεται σε ασθενείς με ΙΠΙ και θεωρείται δείκτης δραστηριότητας της νόσου και της απάντησής της στη θεραπεία ¹⁴⁵. Είναι επίσης αυξημένη σε άλλα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα όπως η εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα ή η πνευμονίτιδα που προκαλείται από αμιοδαρόνη ^{145,146,147}. Τα επίπεδά της στον ορό συσχετίζονται θετικά με την εικόνα μελικηρύθρας.

Στην παρούσα μελέτη, η LDH συσχετίζεται με το κυρίαρχο ινωτικό στοιχείο και επομένως με το μη αναστρέψιμο στάδιο της νόσου. Επομένως, η LDH, ένας κοινός βιοχημικός δείκτης, που αποτελεί εξέταση ρουτίνας στον εργαστηριακό έλεγχο ενός ασθενούς, μπορεί να παράσχει κάποιες χρήσιμες πρώτες εκτιμήσεις για την έκταση και τη σοβαρότητα της νόσου και ενδεχομένως αποτελεί καλό και φθινό τρόπο για την αδρή παρακολούθηση των ασθενών με IPF. Είναι πιθανό η LDH να έχει αξία και ως δείκτης στην πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Η **CRP** είναι μία κοινή πρωτεΐνη οξείας φάσης η οποία ανευρίσκεται αυξημένη σε πολλές φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες καταστάσεις. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς με IPF περισσότερο από ό,τι στους ασθενείς με ILD. Αποτελεί άλλον ένα μη ειδικό αλλά αρκετά ευαίσθητο δείκτη της IPF. Η πρόσφατη βιβλιογραφία θεωρεί δεδομένο ότι υπάρχει ήπια αύξηση τόσο της LDH όσο και της CRP στις μη ειδικές διάμεσες πνευμονίες ¹⁴⁸. Έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδά του KL-6 (ενός νέου μορίου) στον ορό, είναι αυξημένα σε ασθενείς με ILD. Το KL-6 θεωρείται χαρακτηριστικό ενεργού πνευμονικής ίνωσης. Τα επίπεδά

του σε ασθενείς με πνευμονίτιδα υπερευαίσθησίας καλοκαιρινού τύπου είναι αυξημένα και έχουν ισχυρή θετική συσχέτιση με την LDH και ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την CRP ¹⁴⁹. Σε ασθενείς με ακτινική πνευμονίτιδα, τα επίπεδα του δείκτη αυτού βρέθηκαν να σχετίζονται επίσης θετικά με τη νόσο ¹⁵⁰. Γίνεται λοιπόν η υπόθεση ότι οι ίδιες κυτταροπαθολογικές βλάβες προκαλούν την αύξηση στους δύο αυτούς ορολογικούς δείκτες ¹⁵⁰. Τα επίπεδα ενός άλλου νέου δείκτη, του υποδοχέα της άλφα-1 - πρωτεΐνάσης της ουδετερόφιλης ελαστάσης στον ορό, βρέθηκε ότι συσχετιζόταν σημαντικά με τη CRP, ενώ τα επίπεδά του στο BALF συσχετιζόταν με την LDH σε ασθενείς με πνευμονική ίνωση ¹⁵¹. Το γεγονός ότι οι δείκτες αυτοί (η LDH και η CRP) σχετιζόταν θετικά ή αρνητικά με άλλους προτεινόμενους δείκτες στη μελέτη και παρακολούθηση της πνευμονικής ίνωσης καθιστά φανερό ότι η χρήση τους έχει θέση στην πνευμονική ίνωση.

Τα νέα στοιχεία που φαίνονται στην παρούσα μελέτη, πέραν της επιβεβαίωσης της γνώσης ότι οι δείκτες αυτοί είναι αυξημένοι στα ILD, είναι η ιδιαίτερη αύξησή τους στην IPF, αλλά και η συσχέτιση της LDH με τα ακτινολογικά ευρήματα της HRCT και συγκεκριμένα με το ινωτικό πρότυπο, γεγονός που συνάδει με την άποψη ότι η αύξηση της LDH σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση.

Η **IL-2** ήταν αυξημένη στον ορό των ασθενών σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Η IL-2 συμμετέχει στη διαδικασία της ίνωσης και έχει υψηλά επίπεδα του διαλυτού της υποδοχέα (sIL-2R) στον ορό ασθενών με ενεργό νόσο ^{152,153}. Σε πρόσφατη εργασία δείχθηκε ότι στο BAL ασθενών με σκληρόδερμα, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της (s IL-2R) ανεξάρτητα όμως από την παρουσία πνευμονικής συμμετοχής στους ασθενείς αυτούς ¹⁵⁴. Σε άλλη εργασία, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-2 και της IL-1 στο BALF ασθενών με σαρκοειδωση (ενεργό ή ανενεργό), με νόσο των περιστερώνων και ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, ήταν αυξημένα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Τα επίπεδα της IL-2 μάλιστα βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με ενεργό σαρκοειδωση και ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, σε σχέση με τους ασθενείς με νόσο των περιστερώνων. Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της IL-2 (s IL-2) στις δύο ομάδες ασθενών, παρόλο που τα επίπεδά του συσχετιζόταν θετικά με την IL-1 ¹⁵⁵. Από τα παραπάνω, φαίνεται ότι η υπάρχουσα βιβλιογραφία θεωρεί ότι τα επίπεδα του sIL-2R είναι αυξημένα σε ασθενείς με IPF ή άλλα ILD.

Η IL-2 αντανακλά κυρίως το σύνολο των φλεγμονωδών αλλοιώσεων στον πνεύμονα ¹⁵³. Αυτό φαίνεται από τη συσχέτιση των επιπέδων του sIL-2R με τον αριθμό των μακροφάγων στο BAL ασθενών με IPF και σαρκοείδωση, όχι όμως και με το ποσοστό % των λεμφοκυττάρων στο BAL ¹⁵³. Στην εργασία μάλιστα του Tsutsumi et al ¹⁵³, προτείνεται η χρήση της αντί για το BAL στην IPF και τη σαρκοείδωση. Η IL-2 σχετίζεται με τη δράση των λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης, και χρησιμοποιείται κυρίως ως δείκτης στη σαρκοείδωση ^{156,157}.

Στην παθογένεια της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, θεωρείται ότι σημαντικό ρόλο παίζει πιθανόν η φλεγμονώδης απάντηση, που οφείλεται σε κυτταροκίνες που παράγονται από τύπου-2 T- βοηθητικά λεμφοκύτταρα ^{158,159}. Σε μέτρηση των επιπέδων της IL-2 στο υπερδιήθημα T- κυττάρων που είχαν διεγερθεί με μονοκλωνικό αντίσωμα (MoAb) αντι-CD-3, βρέθηκε ότι αυτά δε διέφεραν στις καλλιέργειες κυττάρων ασθενών με IPF από τα αντίστοιχα επίπεδα στις καλλιέργειες υγιών εθελοντών ¹⁵⁸. Εντούτοις, η ανεύρεση στις αντίστοιχες καλλιέργειες ασθενών με IPF, αυξημένων άλλων κυτταροκινών, όπως η IL-4 και η IL-5, φανερώνει ότι η διαφοροποιημένη κυτταρική λειτουργία των κυψελιδικών μακροφάγων, που θεωρείται ότι είναι κεντρικής σημασίας στην παθογένεια της IPF, πιθανόν να σχετίζεται με το πρότυπο των παραγωγής κυτταροκινών τύπου-2 T-βοηθητικών κυττάρων, ως απάντηση στη φλεγμονή ή σε άλλο άγνωστο ερέθισμα ^{158,159}.

Στους μηχανισμούς της παθογένειας της πνευμονικής ίνωσης, φαίνεται να είναι σημαντική η διαδικασία παραγωγής αντιγόνων. Η ανάλυση, με τεχνική Northern blot, πνευμόνων ποντικών στα οποία είχε εφαρμοστεί το πειραματικό μοντέλο της πνευμονικής ίνωσης που προκαλείται από μπλεομυκίνη, έδειξε επιπρόσθετες ποσότητες mRNA για IL-2 και οστεοποντίνη ¹⁶⁰. Εξάλλου, θεωρείται ότι η IL-2 συμμετέχει μαζί με τη λεμφοτοξίνη στην ανοσοπαθογένεια της πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας, η οποία προκαλείται από ανοσιακή απάντηση των T- κυττάρων με αποτέλεσμα μη αντιστρεπτή αυτοάνοση ίνωση από εισπνεόμενα αντιγόνα ¹⁶¹.

Σε άλλη εργασία που διερευνούσε τον πιθανό ρόλο ορολογικών δεικτών στην πρόγνωση της ΙΠΙ, βρέθηκαν αυξημένες ποσότητες διαλυτών υποδοχέων της IL-2 στον ορό ασθενών με ΙΠΙ σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές ¹⁶². Τα επίπεδα του s-IL-2R ήταν ακόμη περισσότερο αυξημένα στους ασθενείς με σαρκοείδωση ¹⁶². Εντούτοις, δε βρέθηκε συσχέτιση με κλινικά,

ακτινολογικά ή άλλα ευρήματα, καθώς ούτε με την κλινική έκβαση (πρόγνωση) μετά από παρακολούθηση 23 μηνών ¹⁶². Σε άλλη εργασία, ανευρέθη μικρή ορολογική αύξηση του sIL-2R σε ασθενείς με ΙΠΙ, όχι όμως τόσο σημαντική όσο σε ασθενείς με ενεργό σαρκοείδωση και με μεγαλύτερη αλληλοεπικάλυψη με φυσιολογικές τιμές ¹⁶³.

Στην παρούσα εργασία, τα επίπεδα της IL-2 βρέθηκαν ελαφρά αυξημένα στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς, εύρημα που συμβαδίζει με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Τα επίπεδα της IL-2 στον ορό των ασθενών δε διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο υποομάδες ασθενών. Επιπλέον στην παρούσα μελέτη, βρέθηκαν κάποιες συσχετίσεις κλινικών χαρακτηριστικών με τα επίπεδα της IL-2. Η IL-2 σχετιζόταν αρνητικά με το λόγο FEV1/FVC, ένα αποτέλεσμα που υπονοεί ότι η αύξησή της στον ορό ίσως είναι χαρακτηριστική των αποφρακτικού τύπου διαταραχών της αναπνοής (ΧΑΠ), παρά των περιοριστικού τύπου διαταραχών της αναπνοής, όπως είναι η διάμεση πνευμονική ίνωση. Συσχετιζόταν θετικά με το βαθμό της αναπνευστικής αλκάλωσης, η οποία αναδεικνύεται από τις τιμές του PH στο αρτηριακό αίμα, και η οποία είναι αποτέλεσμα της δύσπνοιας και του υπεραερισμού. Επομένως, στην παρούσα μελέτη τα ορολογικά επίπεδα της IL-2 δεν προσέφεραν σημαντικές ενδείξεις για τους ασθενείς με ILD. Η IL-2 αποτελεί δείκτη ενδεχομένως νοσήματος τύπου αποφρακτικού και όχι περιοριστικού, όπως τα διάμεσα νοσήματα που μελετήθηκαν. Δεν προτείνεται η χρήση της στην παρακολούθηση ασθενών με ILD.

Η **IL-10** βρέθηκε ειδικά αυξημένη στους ασθενείς με IPF. Η IL-10 θεωρείται ότι συμμετέχει στην απορρύθμιση του μηχανισμού με τον οποίο οι πνευμονικοί ινοβλάστες ρυθμίζουν την ανοσιακή απάντηση ¹⁶⁴. Φαίνεται ότι υπάρχει εκτροπή στην ανοσολογική απάντηση στη χρόνια πνευμονική φλεγμονή, από τους πνευμονικούς ινοβλάστες, οι οποίοι παράγουν αυξημένη ποσότητα IL-10. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, όταν μονοκύτατρα, που ενεργοποιούνται από λιποπολυσακχαρίδες και IFN-γ, εκτεθούν σε μέσο που αποτελείται από πνευμονικούς ινοβλάστες, να μειώνουν την έκφραση του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης II (MHC) των ανθρώπινων σχετιζόμενων με λευκοκύτταρα αντιγόνων - DR (HLA- DR) αλλά και των CD40. Αντίθετα, όταν στο ίδιο μέσο υπήρξε μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της IL-10, η έκφραση των δύο παραπάνω μορίων αποκαταστάθηκε ¹⁶⁴.

Η IL-10 θεωρείται αντι-ινωτική ιντερλευκίνη, που παράγεται από τα κυψελιδικά μακροφάγα (KM). Εικάζεται ότι η ανισορροπία κυτταροκινών που εκφράζονται από τα κυψελιδικά μακροφάγα με αντίθετη δράση, όπως ο TNF-α (ινωτική δράση) και η IL-10 (αντι-ινωτική δράση) συνεισφέρει στην παθογένεια της IPF ¹⁶⁵. Σε ποσοτική μέτρηση των επιπέδων του mRNA για την IL-10, σε κυψελιδικά μακροφάγα από το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με ΙΠΙ και ΒΟΟΡ, βρέθηκε ότι τα μακροφάγα των ασθενών εξέφραζαν αυξημένες ποσότητες IL-10 mRNA, σε σχέση με τα μακροφάγα των υγιών εθελοντών ¹⁶⁵. Επιπλέον, η διέγερση των μακροφάγων με λιποπολυσακχαρίδες παρουσία αντισώματος έναντι της IL-10, παρουσίαζε αυξημένη ποσότητα παραγωγής του TNF-α, σε σχέση με την ποσότητα που παραγόταν εν απουσία του ίδιου αντισώματος. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι στην IPF το γονίδιο της IL-10 υπερεκφράζεται, προκειμένου να ελέγξει την φλεγμονώδη δράση του TNF-α ¹⁶⁵. Παραδόξως, τα επίπεδα της IL-10 στο BAL των ασθενών με IPF δεν έχουν ανευρεθεί αυξημένα ¹⁶⁵.

Σε ποντίκια, βρέθηκε ότι κατά τη διάρκεια της ινωτικής κυψελιδίτιδας αλλά και της κυψελιδίτιδας που βρίσκεται σε λύση, η οποία έχει προκληθεί από μεταλλικούς παράγοντες (οξειδίο του πυριτίου και οξειδίο του μαγγανίου, SiO₂ και MnO₂ αντίστοιχα), η δραστηριότητα του TNF-α, με γνωστή για την ινωτική και προφλεγμονώδη δράση, είναι μειωμένη ¹⁶⁶. Αντίστοιχα, στα ζώα αυτά βρέθηκαν αυξημένες ποσότητες διαλυτών υποδοχέων του TNF-α (p55 και p75), αλλά και αυξημένες ποσότητες IL-10, η αύξηση της οποίας, έβαινε παράλληλα με τη μείωση στην έκφραση του TNF-α ¹⁶⁶. Θεωρείται λοιπόν ότι η αύξηση στην IL-10, με γνωστή αντιφλεγμονώδη, αλλά και ινωτική δράση, εξηγεί το οξύμωρο της πρόκλησης πνευμονικής ίνωσης σε σιλίκωση με ταυτόχρονη μείωση του TNF-α.

Σε μέτρηση των επιπέδων της IL-10, όπως αναφέρθηκε παραπάνω και για την IL-2, στο υπερδιήθημα T- κυττάρων που είχαν διεγερθεί με μονοκλωνικό αντίσωμα (MoAb) αντι-CD-3, βρέθηκε ότι αυτά δε διέφεραν στις καλλιέργειες κυττάρων ασθενών με IPF από τα αντίστοιχα επίπεδα στις καλλιέργειες υγιών εθελοντών ¹⁵⁸. Εντούτοις, η ανεύρεση στις αντίστοιχες καλλιέργειες ασθενών με IPF, αυξημένων άλλων κυτταροκινών, όπως η IL-4 και η IL-5, φανερώνει ότι η διαφοροποιημένη κυτταρική λειτουργία των κυψελιδικών μακροφάγων, που θεωρείται ότι συμμετέχει στην παθογένεια της IPF, πιθανόν να σχετίζεται με το πρότυπο παραγωγής κυτταροκινών από τύπου-2 T- βοηθητικά κύτταρα ¹⁵⁸. Η IL-10, όπως και η IL-4,

θεωρούνται οι δύο βασικές και απαραίτητες ιντερλευκίνες στην πόλωση των T κυττάρων προς την Th-2 τροπή και στην παραγωγή ανοσοσφαιρινών από τα B κύτταρα ¹⁶⁷.

Στο μοντέλο της ίνωσης που προκαλείται από μπλεομυκίνη, τόσο οι «ευοδότες» ιντερλευκίνες, όπως ο TNF-α, ο TNF-β, η IFN-γ και η IL-2, όσο και οι « παρεμποδιστικές» ιντερλευκίνες, όπως η IL-4 και η IL-10 είναι αυξημένες στον ινωτικό πνεύμονα ποντικών ¹⁶⁸. Ειδικά για την IL-10, βρέθηκε ότι ήταν αυξημένη μόνο στα κύτταρα των ποντικών που έπασχαν από ίνωση προκλητή από μπλεομυκίνη και πολύ μειωμένη στα αντίστοιχα κύτταρα, που όμως επιπλέον υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ¹⁶⁸.

Άλλα στοιχεία για την IL-10, υπονοούν ότι σε διάμεσα πνευμονικά νοσήματα όπως η σαρκοείδωση, μπορεί να παίζει ρόλο στη ρύθμιση των μεταλλοπρωτεϊνών του διάμεσου ιστού (MMP), οι οποίες ενοχοποιούνται στην παθογένεια της ίνωσης ¹⁶⁹. Φαίνεται ότι ο ρόλος αυτός όμως αφορά γενικά τον οξύ πνευμονικό τραυματισμό και δεν είναι ειδικός για κάποιο συγκεκριμένο νόσημα ¹⁶⁹.

Σε αντίστοιχη έρευνα που έγινε σε ποντίκια, με ίνωση προκλητή από σιλίκωση, τα επίπεδα της IL-10, τόσο σε κύτταρα του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, όσο και σε κύτταρα από πνευμονικό ιστό, βρέθηκαν αυξημένα ¹⁷⁰. Αντίστοιχα, σε ζώα που είχαν ανεπάρκεια IL-10, η φλεγμονώδης αντίδραση που ακολουθούσε την εισαγωγή σιλικίου ήταν πολύ λιγότερη, από ό,τι στα άγρια ζώα (μικρότερη παραγωγή γαλακτικής δεϋδρογονάσης, πρωτεϊνών και φλεγμονωδών κυττάρων στο BAL) ¹⁷⁰. Αντιθέτως, όμως, στα ποντίκια που είχαν ανεπάρκεια IL-10, παρατηρήθηκε στη συνέχεια πολύ εντονότερη ινωτική αντίδραση, από ό,τι στα άγρια ζώα. Τα δεδομένα αυτά, δείχνουν ότι η αυξημένη σύνθεση της IL-10, που προκαλείται από το σιλίκιο μπορεί να περιορίσει την έκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης, αλλά συγχρόνως συνεισφέρει στην ενδυνάμωση της ινωτικής αντίδρασης του πνεύμονα ¹⁷⁰. Θα μπορούσε λοιπόν κανείς να υποθέσει ότι η φλεγμονώδης αντίδραση στον πνεύμονα "προστατεύει" από την έκταση της ινωτικής αντίδρασης. Άρα, η αυξημένη IL-10, που βρέθηκε ειδικά στον ορό των ασθενών με IPF στην παρούσα εργασία, ενδεχομένως σημαίνει ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν πλέον μικρό ποσοστό πνευμονικής φλεγμονής αλλά ενδεχομένως μεγάλο ποσοστό πνευμονικής ίνωσης, κάτι που εξάλλου φαίνεται και από τα ευρήματα από την απεικόνιση του πνευμονικού τους παρεγχύματος με HRCT.

Σε εργασία που έγινε σε ποντίκια, με προκλητή πνευμονική ίνωση από μπλεομυκίνη, η προσθήκη μέσω ιού του γονιδίου της IL-10, ανέστειλε τη δράση της μυελοϋπεροξειδάσης στο BAL των ποντικίων, αλλά και την έκφραση του TNF-α στο BAL των ίδιων ποντικίων, γεγονός που δεν συνέβη στα ποντίκια στα οποία δεν εισήχθη το εν λόγω γονίδιο ¹⁷¹. Αντίστοιχα, σε κύτταρα ανθρώπινων ινοβλαστών *in vitro*, η προσθήκη IL-10 μείωσε την έκφραση mRNA για κολλαγόνο τύπου I, του οποίου η παραγωγή διεγείρεται από τον TGF-β ¹⁷¹. Από την εργασία αυτή προτείνεται η έρευνα για τη χρήση της IL-10 ακόμη και θεραπευτικά. Θεωρείται ότι επειδή είναι μια ανοσοκατασταλτική ιντερλευκίνη, μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στη μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης σε διάφορα νοσήματα ¹⁷². Ο λόγος της αντιφλεγμονώδους δράσης της, είναι η αναστολή της παραγωγής των επαγόμενων από λιποπολυσακχαρίδες TNF-α και IL-6, από τα κυψελιδικά μακροφάγα. Και αντιστρόφως, ο TNF-α προκαλεί υπο-απάντηση στην παραγωγή IL-10 ¹⁷².

Τα επίπεδα της IL-10 βρέθηκαν πολύ περισσότερο αυξημένα στο BALf ασθενών με BOOP από ό,τι σε ασθενείς με IPF ή σε υγιείς εθελοντές ¹⁷³. Παραδόξως, τα επίπεδα της στο BAL των ασθενών με ΙΠΙ δεν έχουν ανευρεθεί αυξημένα ¹⁶⁵. Από όσο είναι γνωστό μέχρι τώρα, τα επίπεδα της στον ορό δεν έχουν μελετηθεί. Από την παρούσα εργασία προτείνεται ότι η IL-10 είναι μια ιντερλευκίνη αυξημένη ειδικά στον ορό ασθενών με IPF, αφού ανιχνεύτηκε μόνο σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Επομένως, η αντι-ινωτική αυτή ιντερλευκίνη θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτελεί ένα δείκτη χρήσιμο στη διαφοροδιάγνωση ενός άλλου ILD από την IPF αν, βεβαίως, η ειδικότητά της επιβεβαιωνόταν από ευρύτερες μελέτες.

Η **IL-8**, η οποία είναι ο κύριος χημειοτακτικός παράγοντας στον πνεύμονα, είναι επίσης η καλύτερα μελετημένη ιντερλευκίνη στους ασθενείς με πνευμονική ίνωση ¹⁷⁴. Η ουδετερόφιλη μετανάστευση στους αεροχώρους του πνεύμονα, θεωρείται ότι συνεισφέρει στην καταστροφή των κυψελίδων και την επαγόμενη ίνωση στην IPF ¹⁷⁵. Η IL-8, μια κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, διαθέτει δυνητικά χημειοτακτικές ιδιότητες προς τα ουδετερόφιλα και επομένως μπορεί να θεωρηθεί ότι συνεισφέρει στην παθογένεια της IPF.

Θεωρείται ότι αποτελεί ένα πολυπεπτιδικό μεταβιβαστή, που παράγεται εν αφθονία από τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, αλλά και από κάποια μη φλεγμονώδη κύτταρα, όπως οι ινοβλάστες και τα επιθηλιακά κύτταρα ¹⁷⁴. Η παραγωγή της από αυτά τα μη φλεγμονώδη κύτταρα, έχει ειδικότητα διέγερσης, καθώς σχετίζεται με την αρχική αντίδραση του ξενιστή.

Το κυψελιδικό μακροφάγο, παίζει κεντρικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία, εκκρίνοντας παράγοντες, όπως την IL-1 και τον TNF, που είναι πιθανοί διεγέρτες της παραγωγής IL-8 από τα παραπάνω κύτταρα ¹⁷⁴. Η αντίδραση που ακολουθεί, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την γρήγορη παραγωγή σημαντικών ποσοτήτων IL-8 και την εκλεκτική συσσώρευση ουδετεροφίλων στον πνευμονικό διάμεσο ιστό και αεροχώρο. Αυτή η αλληλουχία γεγονότων, που οδηγεί στην ενεργοποίηση του δικτύου των κυτταροκινών, μπορεί να είναι αποφασιστικής σημασίας για την έναρξη χημειοτακτικών γεγονότων που βρίσκονται πίσω από πολλές πνευμονικές νόσους ¹⁷⁴.

Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της φλεγμονώδους αλλοίωσης στον πνεύμονα ¹⁷⁶. Αυξημένα ποσά IL-8 έχουν βρεθεί και σε άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές, που χαρακτηρίζονται από ουδετερόφιλη διήθηση, όπως η ψωρίαση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και το σηπτικό σύνδρομο. Σε μία εργασία, εξετάστηκαν με ανάλυση Northern Blot, η έκφραση του σταθερού mRNA για την IL-8 από κυψελιδικά μακροφάγα, που ελήφθησαν από BAL ασθενών με IPF, σαρκοείδωση και υγιείς εθελοντές ¹⁷⁶. Βρέθηκε ότι τα κύτταρα ασθενών με IPF, εξέφραζαν αυξημένες ποσότητες mRNA για την IL-8, και το ποσό αυτού σχετιζόταν με το ποσοστό των ουδετεροφίλων στο BAL ¹⁷⁶. Άρα, η IL-8 συνεισφέρει στο βαθμό της ουδετερόφιλης κυψελιδίτιδας στην IPF.

Τα επίπεδα της IL-8 στον ορό και το BAL των ασθενών με IPF, έχουν βρεθεί αυξημένα και έχει δειχθεί ότι αντανακλούν τη δραστηριότητα της νόσου ¹¹⁴. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-8 στον ορό ασθενών με IPF, σχετίζονται με τα επίπεδά της στο BAL στους ίδιους ασθενείς, αλλά και με το ποσοστό των ουδετεροφίλων στο BAL τους. Επομένως, τα επίπεδα της IL-8 στον ορό ασθενών με IPF, αντανακλούν το ποσοστό της ουδετερόφιλης κυψελιδίτιδας στους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, τα επίπεδα της IL-8 στον ορό ασθενών με IPF εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με σημαντικούς δείκτες του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής όπως η DL_{CO}, TLC, η VC και η PaO₂ ¹¹³. Από τους Ziegenhagen et al, προτείνεται λοιπόν, η χρήση της IL-8 στον ορό ασθενών με IPF, για την παρακολούθηση αυτών ¹¹⁵.

Σε άλλες εργασίες, η IL-8 είναι αυξημένη στα κύτταρα του BAL των ασθενών με IPF και σαρκοείδωση αν και κάποια δεδομένα αμφισβητούν την αντιστοιχία της με την ουδετεροφιλία

του BAL ^{176,177}. Αυτό προτείνεται από τους Haubert et al, οι οποίοι δεν βρήκαν συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των κυττάρων που εκφράζουν την IL-8 και τον αριθμό των ουδετερόφιλων κυττάρων του BAL. Τα κύτταρα αυτά είχαν ληφθεί τόσο από τους λοβούς που στην HRCT φαινόταν να έχουν τη μεγαλύτερη έκταση νόσου, όσο και από αυτούς με τη μικρότερη. Κύτταρα θετικά για την IL-8 βρέθηκαν αυξημένα και στις δύο κατηγορίες λοβών, σε σχέση με αυτά που βρέθηκαν στο BAL υγιών εθελοντών. Αντίθετα, η αναλογία αλλά και ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων στην IPF, βρέθηκαν αυξημένα στους λοβούς εκείνους όπου απεικονίζονταν στην HRCT μεγαλύτερη έκταση νόσου ¹⁷⁷. Επομένως, οι συγγραφείς προτείνουν ότι η ουδετεροφιλία του BAL προσφέρει μία καλύτερη περιγραφή της φλεγμονώδους διαδικασίας της νόσου από την έκφραση της IL-8 στα κύτταρα του BAL ¹⁷⁸.

Φαίνεται πιθανό, ότι η IL-8 αυξάνεται στο BAL των ασθενών με IPF κατά την υποξεία προοδευτική φάση, παρά κατά τη χρόνια φάση της νόσου ¹⁷⁹. Μάλιστα, υποστηρίζεται ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα στην IPF έχουν αυξημένη ικανότητα παραγωγής IL-8 σε in vitro μελέτη, μετά από διέγερση με λιποπολυσακχαρίδες (μελετήθηκαν κύτταρα του BAL ασθενών στη χρόνια φάση της νόσου) ¹⁷⁹. Με ανάστροφη μεταγραφή του mRNA και αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR), μετρήθηκε το επίπεδο του mRNA για την IL-8, στα κυψελιδικά μακροφάγα ασθενών με IPF και υγιών εθελοντών ¹⁷⁵. Βρέθηκε ότι τα επίπεδά του ήταν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς, σε σχέση με τους υγιείς και επιπλέον συσχετιζόνταν σημαντικά με τον αριθμό των ουδετεροφίλων ανά ml στο BAL των ασθενών, αλλά και με το βαθμό δραστηριότητας της νόσου (συγκεκριμένα με την PaO₂ αλλά και με τις κλινικές παραμέτρους που αντιπροσώπευαν την επιδείνωση των ασθενών αυτών) ¹⁷⁵.

Στο BAL ασθενών με IPF και χρόνιες νόσους των αεραγωγών παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα χημειοτακτικών παραγόντων των ουδετεροφίλων (όπως η IL-8 και το λευκοτριένιο B₄), σε σχέση με το BAL υγιών εθελοντών ¹⁷⁹. Επίσης, τα κυψελιδικά μακροφάγα ασθενών με IPF ελευθέρωναν μεγαλύτερες ποσότητες χημειοτακτικών παραγόντων των ουδετεροφίλων από ό,τι τα κυψελιδικά μακροφάγα των υγιών εθελοντών ¹⁷⁹. Επιπλέον, βρέθηκε αυξημένη συγκέντρωση της IL-8 στο BAL ασθενών με ινωτική κυψελιδίτιδα που σχετίζεται με σκληρόδερμα, σε σχέση με υγιείς εθελοντές, ή ασθενείς με σαρκοείδωση ¹⁸⁰. Μάλιστα, η συγκέντρωση της IL-8 ήταν μεγαλύτερη στο BAL ασθενών με IPF, παρά στο BAL αυτών με ινωτική κυψελιδίτιδα που σχετίζεται με σκληρόδερμα ¹⁸⁰. Στο BAL ασθενών με

διάχυτη πανβρογχιολίτιδα, αλλά και IPF, βρέθηκε αυξημένη συγκέντρωση IL-8, η οποία συσχετιζόταν στατιστικά με τον αριθμό των ουδετεροφίλων στο BAL¹⁸¹. Η IL-8 συσχετιζόταν με τη ουδετερόφιλη χημειοτακτική δραστηριότητα στο BAL των ασθενών με IPF, κάτι που δε συνέβη με το BAL των ασθενών με διάχυτη πανβρογχιολίτιδα. Το εύρημα αυτό, δείχνει ότι η συνεισφορά της IL-8 στη συσσώρευση των ουδετεροφίλων στην IPF και στη διάχυτη πανβρογχιολίτιδα είναι διαφορετική¹⁸¹. Ασθενείς με IPF ή σαρκοείδωση, βρέθηκε να έχουν αυξημένα ποσά IL-8 και να εμφανίζουν μεγαλύτερη ουδετερόφιλη χημειοταξία στο BAL, από τους υγιείς εθελοντές^{182, 183}. Επίσης, βρέθηκε ότι αυτή η αύξηση παρατηρείται σε ασθενείς με IPF ή σαρκοείδωση και προϊούσα νόσο, παρά σε αυτούς με σταθερή νόσο, στους οποίους βρέθηκε ένα σταθερό σήμα mRNA για την IL-8¹⁸³. Στους ασθενείς με IPF και προχωρημένη νόσο, βρέθηκε επίσης αυξημένο ποσοστό ηωσινοφίλων στο BAL¹⁷².

Σε *in vitro* μελέτες που έγιναν αναφορικά με την έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα κυψελιδικά μακροφάγα, βρέθηκαν τα εξής σε ό,τι αφορά την έκκριση της IL-8: α) υπάρχει ισχυρή βασική έκκρισή της από τα κυψελιδικά μακροφάγα, β) υπάρχει μέτρια αύξηση στην έκκρισή της μετά από διέγερση με λιποπολυσακχαρίδες και γ) υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην έκκρισή της ανάμεσα στις διάφορες ομάδες ασθενών με πνευμονική ίνωση, με τις μεγαλύτερες τιμές έκκρισης να παρατηρούνται στους ασθενείς με IPF¹⁸⁴. Η παρατήρηση αυτή, δείχνει ότι η IL-8 είναι μια κυτταροκίνη με πραγματικά κρίσιμο ρόλο στην IPF, τόσο από την πλευρά της παθογένειας, όσο και από κλινική άποψη.

Μία άλλη θεωρία για την συμμετοχή της IL-8 στην IPF υποστηρίζει τη δράση της ως παράγοντα αγγειογένεσης στον πνεύμονα¹⁸⁵. Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι η δημιουργία ίνωσης και εναπόθεσης στον εξωκυττάριο ιστό εξαρτάται, εν μέρει, από την αγγειογένεση¹⁸⁵. Οι Keane et al κάνουν την υπόθεση ότι υπάρχει ανισορροπία ανάμεσα σε αγγειογενετικές (IL-8) και αγγειοστατικές (επαγόμενη πρωτεΐνη από την IFN- γ (IP-10) κυτταροκίνες, η οποία ευνοεί την αγγειογένεση στην IPF¹⁸⁵. Σε βιοψίες πνεύμονα ασθενών με IPF, αλλά και υγιών ατόμων που υποβλήθηκαν σε θωρακοτομή για κάποιον λόγο που δεν είχε σχέση με ILD, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της IL-8 ήταν αυξημένα στους ασθενείς με IPF, ενώ τα επίπεδα της IP-10 ήταν μειωμένα στους ίδιους ασθενείς¹⁸⁵. Όταν η IL-8 ή η IP-10 απομακρύνονταν από τους ιστούς, η αγγειογενετική δραστηριότητα μειωνόταν ή αυξάνονταν σημαντικά, αντίστοιχα¹⁸⁵. Η ανοσοεντόπιση απέδειξε ότι οι πνευμονικοί ινοβλάστες ήταν η κύρια πηγή παραγωγής

IL-8 στην IPF ¹⁸⁵. Απομονωμένοι ινοβλάστες από πνεύμονες με IPF παράγαν σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες IL-8 και μικρότερες ποσότητες IP-10, από τους πνευμονικούς ινοβλάστες που προέρχονταν από τους υγιείς ¹⁸⁵. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι η IL-8 και η IP-10 έχουν σημαντική συμμετοχή στην αγγειογένεση και η μεταξύ τους ισορροπία, που είναι διαταραγμένη στην IPF, είναι ένας ακόμη παράγοντας παθογένειας της νόσου.

Πρόσφατες εργασίες που έγιναν αναφορικά με την αποφρακτική βρογχιολίτιδα μετά από μεταμόσχευση βρήκαν αυξημένες ποσότητες IL-8 στο BAL ασθενών, στο προκλινικό στάδιο της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας, κάτι που υπονοεί την συμμετοχή της ιντερλευκίνης αυτής στην παθογένεια της νόσου. Προτείνεται μάλιστα από τους συγγραφείς, η χρήση της IL-8 για την ανίχνευση των προκλινικών μορφών της νόσου, σε στάδια που αυτή είναι ακόμη αντιστρεπτή ¹⁸⁷. Επιπλέον, βρέθηκε ότι ο αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με αποφρακτική βρογχιολίτιδα μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα, σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα της IL-8, τα οποία προκαλούν σημαντικό οξειδωτικό στρες στους αεραγωγούς των ασθενών με αποφρακτική βρογχιολίτιδα ¹⁸⁸.

Αν και η IL-8 βρέθηκε αυξημένη στον ορό των ασθενών με ίνωση, τα επίπεδά της στον ορό δεν βρέθηκαν ειδικά αυξημένα σε κάποια από τις δύο υποομάδες ασθενών. Στην παρούσα μελέτη, η IL-8 βρέθηκε όντως αυξημένη στους ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα, δεν προσέφερε όμως κάποιες πληροφορίες για το βαθμό σοβαρότητας και δραστηριότητας της νόσου, ούτε είχε κάποια αξία στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ των άλλων ILD και της IPF.

Η **IL-4** δεν έχει ως τώρα μελετηθεί στον ορό ασθενών με IPF. Η IL-4 είναι μια ινωτική ιντερλευκίνη, που εκκρίνεται από κύτταρα, όπως τα T- λεμφοκύτταρα και τα μαστοκύτταρα, η οποία αυξάνει την παραγωγή κολλαγόνου από τους Thy-1⁺ ινοβλάστες ¹⁸⁷. Η διέγερση των ινοβλαστών με ανασυνδυασμένη IL-4, αυξάνει 100% την *in vitro* παραγωγή κολλαγόνου από τους ινοβλάστες τύπου Thy-1⁺. Σε αυτή την κατηγορία ινοβλαστών, αντίθετα από τους Thy-1⁻ ινοβλάστες, βρέθηκε αυξημένο το mRNA του κολλαγόνου τύπου I και III. Αντίθετα, σε χορήγηση IFN-γ, παρατηρήθηκε μείωση της παραγωγής κολλαγόνου κατά 50%, τόσο από τους ινοβλάστες τύπου Thy-1⁺, όσο και από τους Thy-1⁻ ινοβλάστες. Ενδιαφέρον επίσης ήταν ότι οι δύο υποκατηγορίες ινοβλαστών μεταχειρίστηκαν το μηχανισμό παραγωγής κολλαγόνου από αυτούς (κολλαγενάση, ιστικούς αναστολείς, μεταλλοπρωτεϊνάσες), με διαφορετικό τρόπο για την περαιτέρω ρύθμιση της αλλαγής στην ποσότητα του κολλαγόνου

ως απάντηση στις δύο παραπάνω κυτταροκίνες ¹⁸⁷. Εξάγεται λοιπόν το συμπέρασμα ότι η εκλεκτική επέκταση των ινοβλαστών που είναι υπεύθυνοι για την IL-4, μπορεί να είναι σημαντική για τη μετάβαση από την επανόρθωση στη χρόνια ίνωση ¹⁸⁷. Επιπλέον, φαίνεται ότι μια φλεγμονώδης απάντηση που καθορίζεται από Th-2 λεμφοκύτταρα, που παράγουν IL-4 και/ή μαστοκύτταρα μπορεί να προάγει τη δημιουργία ίνωσης ¹⁸⁷.

Μεγαλύτεροι αριθμοί κυττάρων θετικών για IL-4, σε ιστούς ασθενών με IPF, βρίσκονται στα προχωρημένα στάδια της νόσου ¹⁸⁸. Συγκεκριμένα, σε ιστούς ασθενών με παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένη IPF, βρέθηκε ότι οι αλλοιώσεις του πρώιμου σταδίου έδειχναν μια υπεροχή σε CD3/ιντερλευκίνη-4 θετικά κύτταρα, ενώ στις όψιμες αλλοιώσεις, υπήρχαν υψηλότερα ποσοστά EG2/ιντερλευκίνη-4 θετικά κύτταρα και τρυπτάση/ιντερλευκίνη-4 θετικά κύτταρα ¹⁸⁸. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η IL-4 μπορεί να εμπλέκεται στην πρόοδο της διάμεσης ίνωσης στην IPF, στην οποία επιβεβαιώθηκε σημαντική συνεισφορά ηωσινοφίλων και μαστοκυττάρων στην παραγωγή IL-4 ¹⁸⁸.

Αυξημένα ποσά IL-4 που εκκρίνεται από τα μακροφάγα, έχουν αναφερθεί σε καταστάσεις όπως η ακτινική πνευμονίτιδα σε ποντίκια ¹⁸⁹. Η αύξηση στη μεταγραφή του γονιδίου της IL-4 αλλά και η αύξηση στη σύνθεση της IL-4, παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση ακτινοβολίας σε ποντίκια (μία δόση 20 Gy), και έφτασε σε μια οροφή στις τρεις εβδομάδες, ενώ τα επίπεδα της IL-4 παρέμειναν αυξημένα και 84 μέρες μετά την ακτινοθεραπεία ¹⁸⁹. Η παραγωγή της IL-4, όπως αναλύθηκε με *in situ* υβριδισμό αποδόθηκε σε μακροφάγα ¹⁸⁹.

Σε άλλη εργασία, μετρήθηκαν σε ασθενείς με σκληρόδερμα και πνευμονική συμμετοχή, αλλά και σε υγιείς εθελοντές, τα επίπεδα των αντιστοιχών mRNAs των κυτταροκινών τύπου 2, όπως η IL-4, η IL-5 και η IFN- γ , σε κύτταρα CD8+ CD4+, από το BAL ασθενών και μαρτύρων με τεχνική ανάστροφης αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-PCR) ¹⁹⁰. Βρέθηκε λοιπόν, ότι τα κύτταρα των ασθενών με σκληρόδερμα και πνευμονική συμμετοχή, παράγουν πολύ περισσότερο mRNA για IL-4 και IL-5, από τα αντίστοιχα κύτταρα των υγιών εθελοντών, ενώ παράγουν ίδιες ποσότητες mRNA για IFN- γ . Η παραγωγή των κυτταροκινών αυτού του προτύπου, οφειλόταν κυρίως σε CD8+ κύτταρα, τα οποία μάλιστα βρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς αυτούς. Η IL-4 διεγείρει την παραγωγή $\alpha 2(I)$ mRNA για κολλαγόνο σε ανθρώπινους ινοβλάστες δέρματος και πνεύμονος. Οι ασθενείς με αυτό το προφίλ κυτταροκινών, είχαν σημαντική μείωση στην ταχέως εκπνεύσιμη ζωτική χωρητικότητά τους ¹⁹⁰.

Η IL-4 και η IFN-γ έχουν *in vitro* διεγερτικές και ανασταλτικές ιδιότητες σε ό,τι αφορά τη λειτουργία των ινοβλαστών. Οι βιοψίες πνεύμονα ασθενών με κρυπτογενή αλλεργική κυψελιδίτιδα και εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα, δείχνουν αύξηση της παραγωγής IL-4 από τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II στην κρυπτογενή αλλεργική κυψελιδίτιδα, και αύξηση της παραγωγής IL-4 και IFN-γ στην εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα και σαρκοείδωση¹⁹¹. Στην ίδια εργασία, γίνεται η υπόθεση, με χρήση *in situ* υβριδισμού, ότι το αποτέλεσμα αυτό, μπορεί να αντιπροσωπεύει μεταγραφική ρύθμιση της IFN-γ στην κρυπτογενή αλλεργική κυψελιδίτιδα. Φαίνεται λοιπόν, ότι στην κρυπτογενή αλλεργική κυψελιδίτιδα υπάρχει μια αδράνεια της IFN-γ και μια κυριαρχία του Th-2- προτύπου της ανοσιακής απάντησης¹⁹¹.

Σε ποντίκια, που υποβλήθηκαν σε ενδοτραχειακή έγχυση μπλεομυκίνης, παρατηρήθηκαν με μέτρηση των επιπέδων υδροξυπρολίνης, αλλά και με ποσοτική απεικονιστική μέτρηση του κλάσματος ίνωσης και του κλάσματος του κυψελιδικού τοιχώματος τα εξής: τα ποντίκια που υπερεξέφραζαν IL-4 δεν εμφάνισαν αύξηση των ινωτικών παραμέτρων σε σύγκριση με τα ποντίκια που είχαν μετάλλαξη του γονιδίου της IL-4 αλλά και με τα άγρια ζώα¹⁹². Η σοβαρότητα της ινωτικής απάντησης, μετά από έγχυση μπλεομυκίνης, ήταν μεγαλύτερη στα ζώα με τη μετάλλαξη του γονιδίου της IL-4 και την ανικανότητα παραγωγής IL-4¹⁹². Επομένως, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενδογενής ένδεια IL-4 στους οργανισμούς, προδιαθέτει για ανάπτυξη περισσότερης ίνωσης από μπλεομυκίνη.

Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα της IL-4 ήταν αυξημένα στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Η IL-4 συσχετίστηκε αρνητικά με το βαθμό της δύσπνοιας και θετικά με τις παραμέτρους από τη σπιρομέτρηση FEV1 και FVC. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η αύξησή της στον ορό συμβαδίζει με μία " ευνοϊκότερη" κλινική εικόνα του ασθενούς, ευρήματα που συμφωνούν με την άποψη ότι η ένδεια της IL-4 προδιαθέτει σε σοβαρότερη ανάπτυξη ίνωσης¹⁹⁴.

Η **IFN-γ** ήταν μειωμένη στον ορό των ασθενών με ίνωση, είτε ιδιοπαθή είτε δευτεροπαθή. Η IFN-γ προέρχεται από T- λεμφοκύτταρα και μαστοκύτταρα, και μειώνει την παραγωγή κολλαγόνου από τους Thy-1+ και Thy-1- ινοβλάστες¹⁸⁹. Η IFN-γ έχει βρεθεί μειωμένη στον ινωτικό ιστό¹⁸⁹. Συγκεκριμένα, τόσο σε ασθενείς με πνευμοκονίωση των μεταλλωρύχων, όσο και σε ασθενείς με IPF, βρέθηκαν μειωμένα ποσά IFN-γ στους κυψελιδικούς χώρους, με αντίστοιχη αύξηση της IL-6¹⁸⁹.

Είναι γνωστό ότι οι ιντερφερόνες εμποδίζουν την ανάπτυξη των ινοβλαστών και την παραγωγή κολλαγόνου *in vitro*. Ασθενείς με σαρκοειδωση που έχουν αυξημένα επίπεδα IFN- γ στον ορό τους, ανταποκρίνονται καλύτερα στην αγωγή με κορτικοστεροειδή, γεγονός που υπονοεί ότι είχαν ένα λιγότερο "ινωτικό" στοιχείο στη νόσο τους¹⁹⁴. Έχει επίσης δειχθεί, ότι σε ασθενείς με κρυπτογενή ινωτική κυψελιδίτιδα, αλλά και ινωτική κυψελιδίτιδα σε σκληρόδερμα (νοσήματα με μεγαλύτερη τάση για δημιουργία ίνωσης από τη σαρκοειδωση), αυτοί που έχουν αυξημένα επίπεδα IFN- γ στον ορό τους, ανταποκρίνονται καλύτερα στην αγωγή με κορτικοστεροειδή¹⁹⁴. Από τους ασθενείς αυτούς, πολλοί λίγοι είχαν αυξημένα ποσά IFN- γ στον ορό τους. Ανάμεσα τους, υπήρχαν κάποιοι με μειωμένη ικανότητα παραγωγής IFN- γ από τα T-λεμφοκύτταρα. Όσοι από αυτούς είχαν λοιπόν αυτή τη μειωμένη ικανότητα παραγωγής IFN- γ , έδειχναν μία αυθόρμητη τάση για επιδείνωση της πνευμονικής τους λειτουργίας¹⁹⁴. Τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν ότι η μειωμένη ικανότητα έκκρισης IFN- γ μπορεί να αποτελεί πιθανό παθογενετικό παράγοντα των πνευμονικών νοσημάτων που σχετίζονται με ίνωση¹⁹⁴.

Η IFN- γ θεωρείται ότι έχει αντι-ινωτική δράση, βασιζόμενη στην παρεμπόδιση της υπερέκφρασης του TGF- β , που επάγεται από τη χορήγηση μπλεομυκίνης και συνεπώς των προκολλαγονικών m-RNAs, οδηγώντας σε μειωμένο κολλαγονικό περιεχόμενο¹⁹⁵. Σε ποντικούς, που είχαν υποστεί ενδοτραχειακή έγχυση μπλεομυκίνης, παρατηρήθηκε ότι η καθημερινή θεραπεία με IFN- γ , μείωνε σημαντικά τις επαγόμενες από τη μπλεομυκίνη αυξήσεις στα επίπεδα των mRNA του TGF- β και του προκολλαγόνου α_1 (I) και α_1 (III), χωρίς κάποιο αποτέλεσμα στα επίπεδα του mRNA της β - ακτίνης¹⁹⁵.

Από την άλλη πλευρά, έχει δειχθεί, ότι σε μεταμοσχευθέντες πνεύμονες, η ανάπτυξη ίνωσης επηρεάζεται από την παρουσία αυξημένων ποσοτήτων IFN- γ . Η παραγωγή της IFN- γ βρίσκεται κάτω από γενετικό έλεγχο και φαίνεται ότι η παρουσία του αλληλίου #2 στο γονίδιο της IFN- γ , συνεπάγεται αυξημένη παραγωγή αυτής. Η παρουσία όμως του αλληλίου #2, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα για δημιουργία πνευμονικής ίνωσης μετά από μεταμόσχευση¹⁹⁵. Σε άλλη εργασία, αναφέρονται αυξημένα ποσά IFN- γ στο BAL ασθενών με κρυπτογενή αλλεργική κυψελιδίτιδα αλλά και ινωτική κυψελιδίτιδα που σχετίζεται με νοσήματα του συνδετικού ιστού¹⁹⁶. Παρόλα αυτά, στις δύο αυτές εργασίες, τόσο η αύξηση στην IFN- γ , όσο και το ποσοστό των ασθενών με τα αυξημένα αυτά ποσά, δεν είναι τόσο

σημαντικά ώστε να αξιολογηθούν και να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι σε νοσήματα του πνεύμονα που σχετίζονται με ίνωση, υπάρχει αύξηση στην ποσότητα της IFN-γ του BAL.

Ένας άλλος μηχανισμός, με τον οποίο φαίνεται ότι μπορεί να δρα η IFN-γ στην πνευμονική ίνωση, έχει να κάνει με την επαγωγή ή αναστολή της αγγειογένεσης, μιας διαδικασίας που φαίνεται να ευοδώνει την ίνωση¹⁹⁸. Έχει δειχθεί ότι η επαγόμενη από την IFN-γ πρωτεΐνη 10 (IP-10), εμποδίζει την αγγειογένεση, καθώς ποντίκια τα οποία υποβλήθηκαν σε αγωγή με μπλεομυκίνη, εμφάνισαν μείωση στην ποσότητα της IP-10, η οποία μείωση σχετιζόταν με αυξημένη αγγειογένεση και αυξημένο περιεχόμενο υδροξυπρολίνης. Η συστηματική χορήγηση IP-10 μείωσε σημαντικά την οφειλόμενη σε μπλεομυκίνη πνευμονική ίνωση, χωρίς να μειώσει τον πληθυσμό των λεμφοκυττάρων του πνεύμονα ή των NK κυττάρων¹⁹⁸.

Η διαδικασία της ίνωσης φαίνεται να εξαρτάται εν μέρει, από την ανισορροπία μεταξύ κυτταροκινών που εκκρίνονται από κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου II, όπως η IL-4 και η IFN-γ, οι οποίες έχουν αντίθετες δράσεις¹⁹⁹. Μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι ασθενείς με ILD έχουν ανεπάρκεια κυκλοφορούσης IFN-γ. Ίσως αυτός να είναι ένας από τους λόγους, που σε βάση πρωτοκόλλων, δοκιμάζεται η θεραπευτική της χρήση σε ασθενείς με IPF, με καλά πρώτα αποτελέσματα. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1999, δοκιμάστηκε η χρήση της IFN-γ-1b σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη και συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση στην κατάσταση των 18 ασθενών με IPF, οι οποίοι δεν είχαν βελτίωση στη χορήγηση μόνο κορτικοστεροειδών¹⁹⁹. Δυστυχώς, σε μεγάλη διπλή- τυφλή μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2004, από τον Raghhu et al, δεν υπήρξε βελτίωση στην επιβίωση με τη χορήγηση IFN-γ-1β¹⁰⁷. Αναμένονται λοιπόν ακόμη μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες που να καθορίσουν αν όντως η IFN-γ έχει κάποια θέση στη θεραπεία των ασθενών αυτών. Εύρημα της παρούσης μελέτης πάντως, παραμένει ότι οι ασθενείς που πάσχουν από ILD έχουν μειωμένη ποσότητα κυκλοφορούσης IFN-γ.

Η **IL-12 (p40)** προέρχεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα. Λίγες πληροφορίες υπάρχουν για το ρόλο της στην πνευμονική ίνωση. Οι υπάρχουσες μελέτες έχουν γίνει κυρίως σε ποντίκια και αποδεικνύουν ότι η IL-12 παίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης, ρυθμίζοντας την πόλωση των T- βοηθητικών κυττάρων τύπου 1/ T- βοηθητικά κύτταρα τύπου 2 στην ανοσιακή απόκριση²⁰¹. Τα επίπεδά της (πρωτεΐνη, mRNA της IL-12 (p70) και των υποομάδων της (p40 και p35)), μελετήθηκαν σε ποντίκια NMRI που έπασχαν

από κυψελιδίτιδα σε λύση και ινωτική κυψελιδίτιδα στο BALF και σε καλλιέργειες κυττάρων του BAL. Η ινωτική κυψελιδίτιδα χαρακτηρίζονταν από πόλωση των T- βοηθητικών κυττάρων τύπου 2, με υπερπαραγωγή της πρωτεΐνης p40 και του αντίστοιχου mRNA, αλλά χωρίς αύξηση της βιολογικά ενεργής μορφής της IL-12 (p70). Αντίθετα, στην κυψελιδίτιδα σε λύση, η απόκριση του p40 ήταν μόνο παροδική, και η πόλωση των T- βοηθητικών κυττάρων τύπου 1, χαρακτηριζόταν από αύξηση της IFN- γ και της IgG2a στο BALF ²⁰¹. Είναι λοιπόν προφανές ότι η p40 υποομάδα συμμετέχει στην πόλωση των T- βοηθητικών κυττάρων τύπου 2, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ίνωση που προκαλείται από ανόργανους παράγοντες ²⁰¹.

Στη συνέχεια, μελετήθηκε η αντίδραση στη σιλίκωση σε ποντίκια με ένδεια IL-12 (p35), που όμως μπορούν να παράγουν IL-12 (p40) και σε ποντίκια με ένδεια IL-12 (p40), αλλά και σε άγρια ζώα ²⁰². Τα ποντίκια με ένδεια IL-12 (p40) εμφάνισαν μετά την εισπνοή σιλικίου περιορισμένη φλεγμονή και ίνωση, ενώ τα ποντίκια με ένδεια IL-12 (p35), παρουσίασαν μια έντονη και καλά οργανωμένη πνευμονική φλεγμονή και ίνωση. Η παραγωγή του IL-12 (p40) ήταν πολύ αυξημένη στα ποντίκια με ένδεια IL-12 (p35), σε σχέση με τα άγρια ζώα, και σχετιζόταν με αυξημένη ίνωση και διήθηση από πνευμονικά μακροφάγα. Η προσθήκη in vivo του υποδοχέα rIL-12 (p40) σε ποντίκια με ένδεια IL-12 (p40), αλλά και στα άγρια ζώα, εγκατέστησε κανονική πνευμονική ίνωση στις δύο αυτές κατηγορίες ζώων ²⁰². Είναι λοιπόν προφανές, από τα παραπάνω δεδομένα, η ινωτική δράση του IL-12 (p40).

Σε ποντίκια, στα οποία προκλήθηκε η πνευμονική ίνωση με μπλεομυκίνη ενδοτραχειακά, παρατηρήθηκε μία μεγάλη αύξηση της έκφρασης της IL-12 την 5η ημέρα, ενώ στη συνέχεια οι τιμές της επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα ²⁰³. Σε ποντίκια με ένδεια IL-12 (p40) που έλαβαν μπλεομυκίνη ενδοτραχειακά, παρατηρήθηκε λιγότερη πνευμονική φλεγμονή από μονοκύτταρα μακροφάγα, αλλά και αυξημένη πνευμονική ίνωση, με παρουσία υδροξυπρολίνης. Συμπεραίνεται λοιπόν, ότι η IL-12 (p40) ευοδώνει την λεμφοϊστοκυτταρική απάντηση στη μπλεομυκίνη και μπορεί να αναστέλλει την όψιμη ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης ²⁰³.

Σε άλλη εργασία, διερευνήθηκε ο ρόλος μορίων, που ευοδώνουν την κυτταρική ανοσία, όπως η οικογένεια των συνδιεγερτικών μορίων B7 και IL-12 στην πνευμονική ίνωση, που οφείλεται στην εισπνοή του αντι-Fas αντισώματος σε ποντίκια ²⁰⁴. Με RT-PCR, διαπιστώθηκε αύξηση των B7-2 και του IL-12 mRNA p40, μετά από εισπνοή του αντι-Fas αντισώματος, που

εκφραζόταν στα μονοκύτταρα κύτταρα ²⁰⁴. Έτσι φαίνεται ότι η μεσολαβούμενη από T-κύτταρα ανοσολογική απόκριση εμπεριέχει την αύξηση της IL-12 .

Στο πρότυπο της πνευμονικής ίνωσης, που προκαλείται από εισπνεόμενα αντιγόνα, η εναπόθεση κολλαγόνου (συσσώρευση υδροξυπρολίνης), παρεμποδίστηκε σε ποντίκια που είχαν πλήρη ένδεια IL-12 ²⁰⁵. Το φαινόμενο αυτό, παρατηρήθηκε επίσης όταν μπλοκαρίστηκαν οι αλληλεπιδράσεις των CD40/CD40L με αντίσωμα, ενώ παράλληλα η χρήση του παρεμποδιστικού αυτού αντισώματος είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση παραγωγής στο BAL των Th1-μεσολαβητών (IL-12 και TNF-α) ²⁰⁵. Επομένως, υπάρχουν ενδείξεις ότι η IL-12 παίζει ευοδωτικό ρόλο στη συσσώρευση κολλαγόνου και τη δημιουργία ίνωσης.

Αντίστοιχα ευρήματα φαίνεται να προκύπτουν και από άλλη εργασία των Maeyama et al, στην οποία φαίνεται με RT-PCR, ότι μετά από χορήγηση μπλεομυκίνης αυξάνονται τα: IL-12 (p40), ο υποδοχέας IL12Rβ2, η IFN-γ, ο TNF-α και τα FasL mRNAs ²⁰⁶. Η αύξηση αυτή μπορεί να αναχαιτιστεί με χορήγηση αντισώματος αντι-IL-12. Με ELISA, δείχτηκε ότι μετά από χορήγηση μπλεομυκίνης στον πνευμονικό ιστό, αυξάνονται τα επίπεδα του IL-12 (p40) αλλά όχι και του IL-12 (p70). Παρόλο που η αύξηση των IL-12Rβ2 mRNAs υπονοεί ότι η ανοσολογική απόκριση T βοηθητικών κυττάρων τύπου 1 συμμετέχει στον πνευμονικό τραυματισμό, η αύξηση του IL-12 (p40) υποστηρίζει την υπόθεση της υπεροχής των T βοηθητικών κυττάρων τύπου 2 στην ινωτική διαδικασία αυτού του μοντέλου ²⁰⁶. Προτείνεται μάλιστα η χρήση του αντισώματος της αντι-IL-12 θεραπευτικά στον πνευμονικό τραυματισμό και ίνωση.

Σε ποντίκια που έπασχαν από σιλίκωση, παρατηρήθηκε ότι στον ινωτικό πνεύμονά τους υπήρχε αύξηση στην παραγωγή της IFN-γ καθώς και αύξηση στη μεταγραφή του mRNA κυτταροκινών που παράγονται από μακροφάγα, όπως η IL-12 και η IL-18 ²⁰⁷. Γίνεται λοιπόν η υπόθεση, ότι υπάρχει ένας κύκλος κατά τη δημιουργία πνευμονικής ίνωσης από σιλίκωση, κατά τον οποίο μακροφάγα μπορεί να παράγουν ιντερλευκίνες όπως η IL-12 και η IL-18, που ελκύουν και ενεργοποιούν λεμφοκύτταρα. Αυτά τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα μπορεί να παράγουν επιπλέον μεσολαβητές όπως η IFN-γ, οι οποίοι ελκύουν και ενεργοποιούν έναν ευρύτερο δεύτερο πληθυσμό μακροφάγων ²⁰⁷.

Η ενδοκυττάρια έκφραση της IL-12 και του TNF-α βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με νόσο του Wegener σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης και

κορτικοστεροειδών για δώδεκα εβδομάδες προκάλεσε ύφεση της νόσου. Η αυξημένη IL-12 και ο TNF-α υποχώρησαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Θεωρείται λοιπόν ότι η ανοσορρυθμιστική ιντερλευκίνη-12, μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην πρόωμη εκτροπή της ανοσιακής απόκρισης, προς ένα προφίλ του Th-1 τύπου, σε μία ανοσολογική νόσο όπως η νόσος του Wegener, στην οποία είναι γνωστό ότι επικρατεί ένα τέτοιου είδους προφίλ ²⁰⁸.

Η IL-12 (p40) βρέθηκε αυξημένη και στις δύο υποομάδες ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες. Η IL-12 (p40) βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με την εικόνα θολής υάλου στην HRCT στους ασθενείς με ILD. Στους ασθενείς αυτούς, η εικόνα αυτή αντιστοιχεί στο φλεγμονώδες στοιχείο της νόσου. Το εύρημα αυτό συνάδει με τη φλεγμονώδη και ινωτική θέση της IL-12 (p40) στην τρέχουσα βιβλιογραφία. Επομένως, όπως και για την LDH, η χρήση της IL-12 (p40) προτείνεται στην αδρή παρακολούθηση των ασθενών αυτών και ενδεχομένως στη συσχέτιση των αυξημένων τιμών της με καλύτερη πρόγνωση, αφού το φλεγμονώδες στοιχείο θεωρείται ότι ανταποκρίνεται καλύτερα στην αγωγή με κορτικοστεροειδή ¹⁴³.

Τα **ICAMs 1** και **2** βρέθηκαν αυξημένα συγκρινόμενα με την ομάδα των μαρτύρων. Εντούτοις, δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο υποομάδων. Το ICAM-1, ένα μέλος της υπεργονιδιακής οικογένειας των ανοσοσφαιρινών, με δομή που αποτελείται από πέντε μέρη, θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στις φλεγμονώδεις νόσους. Με τη μέθοδο ELISA, χρησιμοποιώντας δύο μονοκλωνικά αντισώματα (MoAbs) εναντίον του ανθρώπινου ICAM-1, μετρήθηκε το διαλυτό ICAM-1 αντιγόνο στον ορό ασθενών με IPF, αλλά και σαρκοειδωση, βακτηριακή και μυκοπλασματική πνευμονία και πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας ²⁰⁹. Βρέθηκε ότι το ICAM-1 έχει υψηλότερες τιμές στον ορό ασθενών με IPF, παρά στον ορό ασθενών με άλλα πνευμονικά νοσήματα, όπως η σαρκοειδωση ή η πνευμονία ²⁰⁹. Επιπλέον, η έκφραση του ICAM-1 ευοδώνεται ισχυρά στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα ²⁰⁹. Γίνεται λοιπόν η υπόθεση ότι το ICAM-1 μπορεί να συνεισφέρει στην έναρξη και πρόοδο νόσων, που χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή του κατώτερου αναπνευστικού δένδρου ²⁰⁹.

Το ICAM-1 είναι ένα διακυτταρικό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης, το οποίο είναι σημαντικό για την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και για τη συσσώρευση των λευκοκυττάρων κατά τον πνευμονικό τραυματισμό. Σε μελέτη στην οποία εξετάστηκαν ανοσοϊστοχημικά πνεύμονες ανθρώπων αλλά και ποντικών, κάποιοι από τους οποίους είχαν αναπτύξει ίνωση από μπλεομυκίνη ή ακτινοβολία, διαπιστώθηκε ότι υπήρχε αλλαγή στην

κατανομή του ICAM-1 στην κυψελιδική ενδοθηλιακή επιφάνεια ²¹⁰. Συγκεκριμένα, στον φυσιολογικό πνευμονικό ιστό, η έκφραση του ICAM-1 στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου I είναι ισχυρότερη από ό,τι στα κυψελιδικά μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Στον ιστό που πάσχει από ίνωση, αντίθετα, βρέθηκε ένδεια στην ανοσοαντιδραστικότητα των κυψελιδικών μακροφάγων, ενώ σε ιστούς ποντικών, τα πνευμονοκύτταρα τύπου II έδειξαν αυξημένη ανοσοαντίδραση για το ICAM-1 ²¹⁰.

Το ICAM-1 εκφράζεται από μία ποικιλία κυττάρων όπως τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, οι ινοβλάστες, τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου I και II, ορισμένα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα/ μακροφάγα. Η έκθεση ποντικών στο πυρίτιο αυξάνει την έκφραση του ICAM-1 από τα κυψελιδικά μακροφάγα και τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II στο πνευμονικό παρέγχυμα, ενώ είναι πιθανό να συμμετέχει στη ροή εισόδου των ουδετεροφίλων στις κυψελίδες, αλλά και στα φλεγμονώδη σήματα που στέλνουν τα μακροφάγα, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων ²¹¹.

Σε μέτρηση του ICAM-1 στον ορό ασθενών με IPF, μη ειδική διάμεση πνευμονία και BOOP διαπιστώθηκαν τα εξής: α) το ICAM-1 ήταν αυξημένο πρωτίστως στους ασθενείς με IPF, αλλά και στους υπόλοιπους ασθενείς, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, εύρημα το οποίο συμφωνεί με αυτό της παρούσης εργασίας, β) τα επίπεδα του ICAM-1 στο BALF ήταν αυξημένα στους ασθενείς, κατά αντίστοιχο τρόπο με αυτά του ορού γ) με ανοσοϊστοχημεία στους ιστούς των ασθενών, βρέθηκε μεγαλύτερη έκφραση του ICAM-1 στους ασθενείς με IPF. Η έκφραση αυτή παρατηρήθηκε στα πνευμονοκύτταρα τύπου II και στο αγγειακό ενδοθήλιο και δ) υπήρχε αντιστοιχία των επιπέδων του ICAM-1 στο BALF και τους ιστούς των ασθενών ²¹².

Το ICAM-1, όπως και η L- σελεκτίνη παίζουν κρίσιμο ρόλο στην πνευμονική ίνωση, διαδραματίζοντας μεσολαβητικό ρόλο στη συσσώρευση των λευκοκυττάρων, που με τη σειρά τους ρυθμίζουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και του TGF-β1 ²¹³. Αυτό αποτελεί ένα πιθανό μελλοντικό θεραπευτικό στόχο για τη δημιουργία αναστολέων της πνευμονικής ίνωσης ²¹². Μάλιστα, η πρόσφατη βιβλιογραφία προτείνει γονιδιακή θεραπεία με δισμουτάση του υπεροξειδίου του μαγγανίου- πλασμίδιο/ λιποσώμιο (Mn SOD-PL), η οποία αναστέλλει την παραγωγή του ICAM-1, ή με άλλους παράγοντες, που μπλοκάρουν την παραγωγή του ICAM-1, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολοσωματική ακτινοθεραπεία ή σε

ακτινοθεραπεία για νεοπλάσματα του πνεύμονα, προκειμένου αυτοί να μην εμφανίσουν ακτινική πνευμονίτιδα ^{214, 215}.

Σε πειραματικό μοντέλο ποντικών τα οποία εκτέθηκαν σε εντομοκτόνο, διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση των ICAM-1, CD11b/c, και CD49, τα οποία συμμετέχουν στα πρώιμα και όψιμα στάδια της νόσου, που εμφανίζεται μετά από εισπνοή παρακουάτ. Αντίθετα, οι ινοβλάστες και τα επιθηλιακά κύτταρα που εκφράζουν ICAM-1 και CD49 μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις που συμμετέχουν στην όψιμη φάση ²¹⁶.

Στην περιοχή της ίνωσης, τα εκλεκτικά λευκοκυτταρικά μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (CAMs) ρυθμίζουν την είσοδο των λευκοκυττάρων. Με ανοσοϊστοχημεία μελετήθηκε η έκφραση της E-σελεκτίνης (ELAM-1), του (ICAM-1) και του αγγειακού μορίου κυτταρικής προσκόλλησης (VCAM-1) στον πνευμονικό ιστό ασθενών με IPF και υγιών ατόμων ²¹⁷. Στο φυσιολογικό πνεύμονα, το ICAM-1 εκφράζεται ασθενώς στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ το ELAM-1 και το VCAM-1 δεν εκφραζόταν καθόλου. Στους ασθενείς με IPF, το ELAM-1 εκφραζόταν μόνο στους ασθενείς με μελικηρύθρα. Η ενδοθηλιακή έκφραση του ICAM-1 ήταν αυξημένη σε όλο τον ιστό, ενώ το VCAM-1 δεν ανιχνεύτηκε καθόλου ²¹⁷. Η αντίστοιχη κατανομή των λευκοκυττάρων στον πνεύμονα με IPF, συνίστατο σε συσσώρευση λεμφοκυττάρων, κυρίως στο διάμεσο ιστό και σε ουδετερόφιλη συσσώρευση στις περιοχές με μελικηρύθρα ²¹⁷. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι η E-σελεκτίνη μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στη συσσώρευση των ουδετεροφίλων στις περιοχές με μελικηρύθρα, ενώ το ICAM-1 μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στη συσσώρευση των λεμφοκυττάρων στο διάμεσο ιστό και επιπλέον να συνεισφέρει στη συσσώρευση των λευκοκυττάρων στην περιοχή με μελικηρύθρα ²¹⁷.

Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι το ICAM-1, το VCAM-1, η E-σελεκτίνη και η P-σελεκτίνη είναι χρήσιμοι δείκτες της δραστηριότητας της νόσου, της σοβαρότητάς της και της πρόγνωσης στην IPF και το ARDS ²¹⁸. Οι συγκεντρώσεις των παραπάνω δεικτών στον ορό, βρέθηκαν αυξημένες στους παραπάνω ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Στους ασθενείς με IPF, η συγκέντρωση του διαλυτού ICAM-1 σχετιζόταν αρνητικά με τη ζωτική χωρητικότητα (VC) ²¹⁸. Σε μια άλλη μελέτη, τα επίπεδα του ICAM-1 στον ορό των ασθενών με IPF βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με αυτά των υγιών εθελοντών ²¹⁹. Αντιθέτως, δε βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του ICAM-1 στο BAL των ασθενών με IPF. Επομένως, τα επίπεδα

του ICAM-1 στο BAL των ασθενών με IPF συσχετίζονταν αρνητικά με τα επίπεδα του διαλυτού ICAM-1 στον ορό ²¹⁹.

Σε ιστούς πνευμόνων ασθενών με IPF, όπως επίσης και σε ιστούς ασθενών με σαρκοειδωση, βρέθηκε διάχυτη διασπορά του ICAM-1 (CD54) στο ενδοθήλιο όλων των αγγείων ²²⁰. Εντούτοις, μακροφάγα που είχαν το αντιγόνο του ICAM-1, βρέθηκαν σε ιστούς πνευμόνων ασθενών με σαρκοειδωση, όχι όμως και στους αντίστοιχους ιστούς ασθενών με IPF ²²⁰. Έχει επομένωςδειχθεί, ότι οι οδοί που εμπλέκουν το LFA-1/ICAM-1 και το VLA-4/VCAM-1 συμμετέχουν στην λευκοκυτταρική μετανάστευση της IPF αλλά και της σαρκοειδωσης, ενώ το ELAM-1 συμμετέχει στην ενεργό φάση των παραπάνω νοσημάτων ²²⁰. Τέλος, σε πρόσφατες εργασίες που έγιναν αναφορικά με την αποφρακτική βρογχιολίτιδα μετά από μεταμόσχευση, βρέθηκαν φυσιολογικές ποσότητες ICAM-1 και V-CAM-1 στο BAL ασθενών, στο προκλινικό στάδιο της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας ¹⁸⁵.

Στο μοντέλο της πνευμονικής ίνωσης που προκαλείται από τη μπλεομυκίνη σε ποντίκια, διαπιστώθηκε ότι το ICAM-1 και ο σύνδεσμος για το αντιγόνο που σχετίζεται με τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων (LFA-1α), παίζουν ρόλο στη φλεγμονή που προκαλείται από τη μπλεομυκίνη και τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων στη θέση του τραύματος του πνευμονικού παρεγχύματος, άλλοι όμως είναι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη δημιουργία της ίνωσης ²²¹. Τα δύο παραπάνω μόρια θεωρούνται απαραίτητα για τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στις περιοχές με φλεγμονή. Η προσθήκη μονοκλωνικού αντισώματος για αυτά, δεν επηρέασε τη δημιουργία ίνωσης στα προαναφερθέντα ποντίκια ²²¹. Στο ίδιο μοντέλο, άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το ICAM-1 παίζει σημαντικό ρόλο στη μικροαγγειακή συσσώρευση των λευκοκυττάρων, τόσο στη φάση του οξέος πνευμονικού τραυματισμού, όσο και στη φάση της δημιουργίας χρόνιας ίνωσης στον πνεύμονα που έχει τραυματιστεί από τη χρήση της μπλεομυκίνης ²²².

Στην παρούσα μελέτη, η συσχέτισή του με το ινωτικό στοιχείο στην HRCT πιθανώς σημαίνει ότι το ICAM-1 θα μπορούσε να παίζει κάποιο ρόλο στην παρακολούθηση και την πρόγνωση των ασθενών με IPF και άλλα ILD. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, που θεωρεί ότι το ICAM-1 έχει κεντρικό ρόλο στην οργάνωση τόσο της φλεγμονής, όσο και της ίνωσης στα νοσήματα αυτά.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για το ρόλο του ICAM - 2 και 3 στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης. Εντούτοις, το ICAM-2 συσχετίστηκε αρνητικά με την DLCO και το ICAM-3 θετικά με το PCO₂. Από τις συσχετίσεις αυτές, φαίνεται ότι και τα τρία ICAM που μελετήθηκαν σχετίζονται με μια πιο “επιβαρυμένη” κλινική εικόνα και ενδεχομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Επιπλέον, το **ICAM-3** μπορεί να είναι ένας δείκτης αποφρακτικών διαταραχών και υπεραερισμού κάτι που φαίνεται από την θετική συσχέτισή του με την TIPPEN, αλλά και το pCO₂.

Ακτινολογικά ευρήματα

Στην παρούσα μελέτη τα ακτινολογικά ευρήματα στην HRCT των ασθενών των δύο ομάδων κατηγοριοποιήθηκαν, έτσι ώστε αφενός να διερευνηθούν τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας, αφετέρου να ποσοτικοποιηθούν τα διάφορα ευρήματα και να συγκριθούν με τις ορολογικές παρατηρήσεις. Πράγματι, έχει δειχθεί ότι η HRCT αποτελεί μια ιδιαίτερα αξιόπιστη μέθοδο απεικόνισης των διάμεσων πνευμονικών νοσημάτων. Σε πρόσφατα δημοσιευμένη εργασία των Flaherty et al, καταδεικνύεται ότι όταν η HRCT υποδεικνύει σαφώς ή πιθανώς τη διάγνωση της IPF, η ιστολογική διάγνωση συμβαδίζει απολύτως με την ακτινολογική (27/27 ασθενείς που εξετάστηκαν) ²²³. Σε ασθενείς με ακτινολογική διάγνωση στην HRCT μη ειδικής διάμεσης πνευμονίας (NSIP), η ιστολογική διάγνωση συνέπιπτε σε μικρότερο βαθμό (18/44 ασθενείς). Επιπλέον, οι ασθενείς με τυπική για την IPF ακτινολογική απεικόνιση, εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη θνητότητα ²²³. Η συγκεκριμένη εργασία προτείνει τη χρήση της χειρουργικής βιοψίας, μόνο για τους ασθενείς εκείνους, στους οποίους η ακτινολογική απεικόνιση στην HRCT δε μπορεί να διακρίνει σαφώς μεταξύ IPF και NSIP ²²³.

Σε ό,τι αφορά τη δεύτερη ομάδα ασθενών, με διάμεση πνευμονική ίνωση δευτεροπαθούς αιτιολογίας, η διάγνωση βασίστηκε σε συνδυασμό ακτινολογικών και κλινικών ευρημάτων, καθώς η βιβλιογραφία αναφέρει ότι δεν υπάρχουν χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα που να περιγράφουν τυπικά την πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας ²²⁴. Αντίθετα, στις περιπτώσεις με πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη, υπήρχε ισχυρή κλινική υποψία αλλά και ένα σαφές ατομικό αναμνηστικό έκθεσης, τα οποία κατέστησαν τη διάγνωση αυτή ως μακράν την πλέον πιθανή.

Εντούτοις, είναι απαραίτητο να γίνει αναφορά σε νεώτερη εργασία των Schettino et al, οι οποίοι προσπάθησαν να διερευνήσουν τη συσχέτιση, σε ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένη IPF, βλαβών στην HRCT, όπως η παρουσία και έκταση του φυσιολογικού παρεγχύματος, η παρουσία θολής υάλου, οι γραμμοειδείς ταινίες, η πύκνωση, η μελικηρύθρα, τα αγγεία και οι βρογχιεκτασίες, με αντίστοιχες παθολογοανατομικές βλάβες, όπως η ολική έκταση του φυσιολογικού παρεγχύματος στη βιοψία, η μελικηρύθρα, η κυψελιδική και υπεζωκοτική φλεγμονή, η ίνωση, τα αγγεία και οι βρογχιεκτασίες/ βρογχιολεκτασίες ²²⁵. Ισχυρή συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στην έκταση του φυσιολογικού ιστού παθολογοανατομικά και απεικονιστικά, καθώς επίσης και στη μελικηρύθρα και τα αγγεία. Επιπλέον, ισχυρή συσχέτιση υπήρχε ανάμεσα στην κυψελιδική και υπεζωκοτική φλεγμονή και τις βρογχιεκτασίες/ βρογχιολεκτασίες ²²⁵. Αντιθέτως, το πρότυπο δίκην θολής υάλου στην HRCT δε φάνηκε να αντιστοιχεί στις ιστολογικές παρατηρήσεις ²²⁵. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και άλλη εργασία, στην οποία καταδεικνύεται η έλλειψη σαφούς διάγνωσης εκτιμώντας μόνο το πρότυπο θολής υάλου και η ανάγκη ιστολογικής διάγνωσης στις περιπτώσεις αυτές, καθώς ένα ποσοστό 10% της απεικόνισης αυτής υποκρύπτει διηθητική νόσο ²²⁶.

Η παρουσία μελικηρύθρας στην HRCT υποδεικνύει την παρουσία IPF με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 86% ²²⁷. Εντούτοις, σε ό,τι αφορά την πρόγνωση της IPF, η ιστολογική διάγνωση της συνήθους διάμεσης πνευμονίας (UIP) είναι ο σημαντικότερος παράγοντας. Η παρουσία μελικηρύθρας στην HRCT είναι ένας αξιόπιστος δείκτης UIP και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δε μπορούν να υποβληθούν σε ανοικτή βιοψία πνεύμονος ²²⁷. Ασθενείς με NSIP είναι πιο πιθανό να απαντήσουν ή να παραμείνουν σταθεροί μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή ²²⁷. Από τους ασθενείς αυτούς, αυτοί που θα παραμείνουν σταθεροί έχουν την καλύτερη πρόγνωση ²²⁷. Στην παρούσα μελέτη, πράγματι το 100% των ασθενών με IPF εμφάνιζε αλλοιώσεις μελικηρύθρας .

Ένας άλλος χρήσιμος, μη επεμβατικός τρόπος ανίχνευσης της διάμεσης πνευμονικής νόσου σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο στην οποία υπάρχει πνευμονική συμμετοχή, είναι η δοκιμασία διάχυσης με CO (DLCO). Δείχτηκε πρόσφατα, ότι η παρούσα εξέταση, όπως και η HRCT, αποτελούν τους πιο ευαίσθητους δείκτες για την ανίχνευση και σταδιοποίηση των νόσων αυτών ²²⁸.

Από την κατηγοριοποίηση των ευρημάτων στην HRCT, προκύπτει ότι οι ασθενείς με IPF έχουν ως κυρίαρχο πρότυπο το ινωτικό, με κύρια στοιχεία την παρουσία μελικηρύθρας και βρογχολεκτασιών εξ έλξεως. Οι 6/11 ασθενείς με ΔΠΙ είχαν ως κυρίαρχο πρότυπο επίσης το ινωτικό, με κύρια στοιχεία την πάχυνση του υπεζοκώτα, τις βρογχολεκτασίες εξ έλξεως και σε μικρότερο βαθμό, τις υποϋπεζωκοτικές ταινίες. Οι 5/11 όμως εξ αυτών, είχε ως κυρίαρχο στοιχείο το φλεγμονώδες, με κύριο χαρακτηριστικό τη θολή ύαλο. Επομένως, οι ασθενείς με IPF έχουν διαφορετική και σοβαρότερη εικόνα στην HRCT από αυτούς με άλλα ILD.

Από την ποσοτικοποίηση των ανωτέρω χαρακτηριστικών, φαίνεται ότι το 9/20 ασθενείς με IPF είχαν σημαντικού βαθμού δικτυοοζώδεις σκιάσεις, 10/20 σημαντικού βαθμού εικόνα μελικηρύθρας και 1/20 σοβαρού βαθμού σκιάσεις δίκην θολής υάλου. Η ολική έκταση της νόσου στους ασθενείς με IPF ήταν: μέσος όρος: 49,47 (\pm 9,70). Αντίθετα, οι 5/11 ασθενείς με ΔΠΙ είχαν μικρής έκτασης δικτυοοζώδεις σκιάσεις, οι 7/11 μικρού βαθμού μελικηρύθρα και οι 6/11. Η ολική έκταση νόσου στους ασθενείς με διάμεση πνευμονική ίνωση δευτεροπαθούς αιτιολογίας ήταν: μέσος όρος : 40,83 (\pm 9,003), δηλαδή λιγότερη από αυτήν στους ασθενείς με ΙΠΙ.

Το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη, η έκταση τόσο του στοιχείου δίκην θολής υάλου, όσο και των ινωτικών χαρακτηριστικών στην HRCT, συσχετίζονταν με τα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα, που εκτιμήθηκαν στους ασθενείς, υποδεικνύει ότι η ποσοτικοποίηση των ευρημάτων της HRCT αντικατοπτρίζει ως κάποιο βαθμό τη σοβαρότητα της νόσου. Ομοίως, σε προηγούμενες μελέτες, έχει δειχθεί ότι η ποσοτική μελέτη της συμμετοχής του παρεγχύματος στην HRCT συσχετίζεται με τις τιμές της FVC% και της DL_{co} Va²²⁹.

Συνεπώς, στην παρούσα μελέτη εκτιμάται ότι η HRCT αποτελεί όντως πολύτιμο εργαλείο στη διάγνωση των ασθενών με IPFI και άλλα ILD. Οι επιπλέον στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις των ευρημάτων στην HRCT με τους ιδιαίτερους ορολογικούς δείκτες που μελετήθηκαν, δίνουν σημαντικές πληροφορίες για την ποιότητα και την αξία των δεικτών στην πρόγνωση και εκτίμηση των εν λόγω ασθενών. Επομένως, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δίνουν το έναυσμα για περαιτέρω έρευνα στο πεδίο αυτό.

Συμπεράσματα

α. Η LDH σχετίζεται με την έκταση του ινωτικού στοιχείου και επομένως με το μη αναστρέψιμο στάδιο της νόσου. Επομένως, μπορεί να παράσχει κάποιες χρήσιμες πρώτες εκτιμήσεις για την έκταση και τη σοβαρότητα της νόσου και ενδεχομένως αποτελεί καλό και φθηνό τρόπο για την αδρή παρακολούθηση των ασθενών με IPF. Η LDH μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδεχομένως και ως δείκτης στην πρόγνωση αυτών των ασθενών.

β. Η IL-2, δεν είναι ούτε ειδικός, ούτε ευαίσθητος ορολογικός δείκτης της διάμεσης πνευμονικής ίνωσης. Δεν προτείνεται η χρήση της στην παρακολούθηση ασθενών με ILD.

γ. Η IL-10 θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτελεί ένα δείκτη χρήσιμο στη διαφοροδιάγνωση ενός άλλου ILD από την IPF αν, βεβαίως, η ειδικότητά της επιβεβαιωνόταν από ευρύτερες μελέτες.

δ. Η IL-8 βρέθηκε όντως αυξημένη στους ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα, δεν φαίνεται όμως να προσφέρει κάποιες πληροφορίες για το βαθμό σοβαρότητας και δραστηριότητας της νόσου, ούτε να έχει κάποια αξία στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο οντοτήτων.

ε. Η IL-4 δεν είναι ευαίσθητος, ούτε ειδικός ορολογικός δείκτης για αυτά τα νοσήματα, αφού δεν ήταν ειδικά αυξημένη σε καμία από τις δύο υποομάδες ασθενών. Επιπλέον, συσχετίστηκε με " ευνοϊκότερη" κλινική εικόνα.

στ. Οι ασθενείς που πάσχουν από ILD έχουν μειωμένη ποσότητα κυκλοφορούσης IFN-γ. Αυτό μπορεί να έχει αξία προγνωστική αλλά να είναι και ένα εύρημα που σχετίζεται με την ίδια την παθογένεια των νοσημάτων αυτών.

ζ. Η IL-12 (p40) βρέθηκε αυξημένη και στις δύο υποομάδες ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες . Τα αποτελέσματα από τη συσχέτισή της με τις σκιάσεις θολής υάλου στους ασθενείς με ΔΠΙ, δείχνουν ότι η IL-12 (p40) συσχετίζεται με το ποσό της φλεγμονής στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η χρήση της IL-12 (p40) προτείνεται στην αδρή παρακολούθηση των ασθενών αυτών και ενδεχομένως στη συσχέτιση των αυξημένων τιμών της με καλύτερη πρόγνωση.

η. Τα ICAMs 1 και 2 βρέθηκαν αυξημένα στην ομάδα των ασθενών, συγκρινόμενα με την ομάδα των μαρτύρων. Εντούτοις, δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο υποομάδων. Η συσχέτισή του ICAM-1 με το ινωτικό στοιχείο στην HRCT, πιθανώς σημαίνει ότι αυτό θα μπορούσε να παίξει κάποιο ρόλο στην παρακολούθηση και την πρόγνωση αυτών των ασθενών.

θ. Η αρνητική συσχέτιση του ICAM-2 με τη DLCO και η θετική του ICAM-3 με το PCO₂, δείχνουν ότι τα ICAMs γενικά συσχετίζονται με ένα πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου.

ι. Το πρότυπο δίκην θολής υάλου δεν ανευρέθη ως κυρίαρχο σε κανένα ασθενή με IPF, ενώ βρέθηκε σε 6/11 ασθενείς με ΔΠΙ. Το ινωτικό στοιχείο βρέθηκε ως κυρίαρχο σε όλους τους ασθενείς με IPF και σε 5/11 ασθενείς με ΔΠΙ.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι **κυτταροκίνες** θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία του πνευμονικού τραυματισμού και επανόρθωσης και είναι έτσι σημαντικές στη διαδικασία της ίνωσης. Μερικές από αυτές φαίνεται να συμμετέχουν στην τοπική αντίδραση, στον τραυματισμό και στη φλεγμονή (IL-1, IL-8, TNF-α), ενώ κάποιες άλλες συμμετέχουν στην ιστική επανόρθωση και την ίνωση (PDGF, IGF-1, TGF-β). Οι κυτταροκίνες αναπτύσσουν πολύπλοκα δίκτυα, που ενορχηστρώνονται από ορισμένες από αυτές, και το κλειδί για την κατανόηση της παθογένειας της ίνωσης, φαίνεται να είναι η ισορροπία μεταξύ θετικών (ινωτικών) και αρνητικών (αντι-ινωτικών) δυνάμεων, που προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων κυτταροκινών²³⁰. Σε αυτά τα πολύπλοκα δίκτυα, οι κυτταροκίνες ρυθμίζουν τη λειτουργία των ινοβλαστών και οι ινοβλάστες από την πλευρά τους ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη λειτουργία. Μια δεδομένη ιντερλευκίνη, εντούτοις, έχει διάφορες δράσεις ανάλογα με το βαθμό ενεργοποίησης του κυττάρου-στόχου, την τοπική παρουσία άλλων κυτταροκινών και την ικανότητά του κυττάρου-στόχου να παράγει βιοενεργά παράγωγα, όπως προσταγλανδίνες. Οι κυτταροκίνες σε συνδυασμό, έχουν διαφορετικά αποτελέσματα στην αναπαραγωγή των ινοβλαστών, από ό,τι έχουν μεμονωμένα²³¹⁻²³⁴.

Οι κυτταροκίνες που συμμετέχουν στην πνευμονική ίνωση έχουν αρκετά μελετηθεί στο BAL ή τους ιστούς ασθενών με IPF ή άλλη διάμεση ίνωση και είναι περισσότερο κατανοητό ποια

είναι η τοπική τους δράση στη θέση της φλεγμονής και της ίνωσης. Εντούτοις, εκτός από την IL-8, την πιο καλά μελετημένη ιντερλευκίνη στα ILD, δεν υπάρχει αρκετή γνώση για τις τιμές των ιντερλευκινών στον ορό των ασθενών με ILD.

Συνοψίζοντας, η παρούσα μελέτη είναι μια παρατηρητική μελέτη παθοφυσιολογικού επιπέδου για τους ορολογικούς δείκτες στην IPF και τα άλλα ILD. Η μελέτη αυτή προτείνει, προτείνει ότι εκτός από την IL-10, όλες οι άλλες ιντερλευκίνες που μελετήθηκαν δεν είναι ειδικές για την ΙΠΙ ή για τα άλλα ΔΠΝ. Αν και είναι γενικά αυξημένες στα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα (εκτός από την IFN- γ που βρέθηκε μειωμένη), η δράση τους δεν είναι σαφής. Η IL-12 (p40), η IFN- γ , η IL-8 και το ICAM-1, το ICAM-2 και το ICAM-3 είναι νέοι δείκτες που πιθανόν στο μέλλον να αποδειχθεί ότι έχουν αξία στην παρακολούθηση των ασθενών με IPF ή άλλο ILD. Από την άλλη πλευρά, η LDH είναι ένας κοινός ορολογικός δείκτης που σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου και που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην αδρή παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες, για να επιβεβαιώσουν τη θέση των δεικτών αυτών στην κλινική πράξη. Οι νεότερες εργασίες δίνουν ελπιδοφόρα μηνύματα, εξάλλου, για επαναστατικά θεραπευτικά σχήματα, βασισμένα στην κατανόηση του ρόλου των εν λόγω δεικτών στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών.

Τέλος, το κυρίαρχο πρότυπο στην HRCT αντικατοπτρίζει ικανοποιητικά τη σοβαρότητα της νόσου. Το ινωτικό πρότυπο συσχετίζεται καλά με την LDH και το ICAM-1 ενώ το πρότυπο δίκην θολής υάλου στους ασθενείς με ΔΠΙ συσχετίζεται με την IL-12 (p40). Τα ευρήματα αυτά υπονοούν ότι αυτοί οι ορολογικοί δείκτες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως επιπρόσθετες παράμετροι στην παρακολούθηση και πρόγνωση των ασθενών με IPF ή ΔΠΙ. Επομένως, αναμένονται περισσότερες μελέτες που θα επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα και θα καταλήξουν στον πιο αξιόπιστο δείκτη για την παρακολούθηση των ασθενών με διάμεσο πνευμονικό νόσημα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tamotsu Takishima, Basic and Clinical aspects of pulmonary fibrosis. CRC Press,1994
2. a. Myers JL. Pathologic classifications of idiopathic interstitial pneumonias. b. King T E. Approach to the patient with interstitial lung disease. Up To Date, Vol 9, No 1, 2001
3. Kasper M, Haroske G. Alterations in the alveolar epithelium after injury leading to pulmonary fibrosis. *Histol Histopathol* 1996;11:463-483.
4. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373-1380.
5. Katzenstein A-L, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia: a clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256-267.
6. Katzenstein A-L, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-147.
7. Epler GR. Heterogeneity of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:93-97.
8. Mageto YN, Raghu G. Genetic predisposition of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:336-340.
9. Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: is there a fibrosis gene? *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:107-120.
10. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000;55:143-146.
11. Harrison's Textbook of Internal Medicine. 14th Edition, 1998.
12. Grainger and Allison's. Diagnostic Radiology. A textbook of Medical Imaging. Volume1, 3rd Edition
13. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Miller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989;171:111-116.
14. Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής. Εκδόσεις Βήτα, 1994.

15. Rizzato G. The role of thoracic surgery in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:284-286.
16. Ayed AK, Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomized controlled trial. *J R Coll Surg Edinb* 2000;45:159-163.
17. Lok SS. Interstitial lung disease clinics for the management of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential benefit to patients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:884-890.
18. Beckett WS. Occupational respiratory diseases. *NEJM* 342: 406-13
19. Nagai S, Kitaichi M, Izumi T. Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:256-260.
20. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;152:307-315.
21. Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, Godar T. Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. *J Occup Environ Med* 1998;40:363-367.
22. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000;117:1627-1632.
23. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990;88:396-404.
24. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804-1808.
25. Muller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 1997;17:1016-1022.
26. Wells AU, King AD, Rubens MB, Cramer D, du Bois RM, Hansell DM. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1367-1375.
27. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:977-983.

28. Akira M, Sakatani M, Ueda E. Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT. *Radiology* 1993;189:687-691.
29. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Composite Physiologic Index Derived from Disease Extent Observed by Computed Tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167: 962-969.
30. Michaelson JE, Aguayo SM, Roman J. Idiopathic pulmonary fibrosis: a practical approach for diagnosis and management. *Chest* 2000;118:788-794.
31. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia: The Prognostic Value of Longitudinal Functional Trends. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 531 - 537.
32. Turner-Warwick MB, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171-180.
33. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976;85:769-788.
34. Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999;54:390-395.
35. Hanley ME, King TE Jr, Schwarz MI, Watters LC, Shen AS, Cherniak RM. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1102-1106.
36. Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1994;15:287-303.
37. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WT, Long Q, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch JP, III, Martinez FJ. Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 1084 -1090.
38. Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, Gilbert SR, Dayton CS, Hunninghake GW. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:504-506.

39. Katzenstein A-L, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-1315.
40. Myers JL, Katzenstein A-L. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonitis. *Chest* 1988;94:1309-1311.
41. Kuhn C III, Boldt J, King TE Jr, Crouch E, Vartio T, McDonald JA. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1693-1703.
42. Fukada Y, Basset F, Ferrans VJ, Yamanaka N. Significance of early intra-alveolar fibrotic lesions and integrin expression in lung biopsy specimens from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 1995;26:53-61.
43. Hunninghake G, Schwartz D, King T, et al. Open lung biopsy in IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:Suppl:A277-A277.
44. Raghu G, Mageo YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999;116:1168-1174.
45. Strieter RM. To Clot or Not to Clot, That Is the Question in Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167: 1589-1590.
46. Mason RJ, Schwartz MI, Hunninghake GW, Musson RA. Pharmacological therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: past, present, and future. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1771-1777.
47. Turner-Warwick MB, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980;35:593-599.
48. Baughman RP, Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1992;102:1090-1094.
49. Johnson MA, Kwan S, Snell NJC, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280-288.
50. Kolb M, Kirschner J, Riedel W, Wirtz H, Schmidt M. Cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998;12:1409-1414.

51. Zisman DA, Lynch JP III, Toews GB, Kazerooni EA, Flint A, Martinez FJ. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest* 2000;117:1619-1626.

52. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:220-225.

53. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1172-1178.

54. Selman M, Carrillo G, Salas J, et al. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998;114:507-512.

55. Nicod LP. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 1999;354:268-269.

56. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289:211-218.

57. Kehrer JP, Margolin SB. Pirfenidone diminishes cyclophosphamide-induced lung fibrosis in mice. *Toxicol Lett* 1997;90:125-132.

58. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1061-1069.

59. Bani D. Relaxin: a pleiotropic hormone. *Gen Pharmacol* 1997;28:13-22.

60. Unemori EN, Pickford LB, Salles AL, et al. Relaxin induces an extracellular matrix-degrading phenotype in human lung fibroblasts in vitro and inhibits lung fibrosis in a murine model in vivo. *J Clin Invest* 1996;98:2739-2745.

61. Seibold JR, Korn JH, Simms R, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:871-879.

62. Klijn JG, Setyono-Han B, Bakker GH, et al. Growth factor-receptor pathway interfering treatment by somatostatin analogs and suramin: preclinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1089-1095.

63. Mietz H, Chevez-Barrios P, Feldman RM, Lieberman MW. Suramin inhibits wound healing following filtering procedures for glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998;82:816-820.

64. Teder P, Noble PW. A cytokine reborn? Endothelin-1 in pulmonary inflammation and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:7-10.

65. Mutsaers SE, Foster ML, Chambers RC, Laurent GJ, McAnulty RJ. Increased endothelin-1 and its localization during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:611-619.

66. Park SH, Saleh D, Giaid A, Michel RP. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:600-608.

67. Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II is mitogenic for human lung fibroblasts via activation of the type 1 receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1999-2004.

68. McCormick LL, Zhang Y, Tootell E, Gilliam AC. Anti-TGF-beta treatment prevents skin and lung fibrosis in murine sclerodermatous graft-versus-host disease: a model for human scleroderma. *J Immunol* 1999;163:5693-5699.

69. Chiamonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, Wynn TA. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response. *J Clin Invest* 1999;104:777-785.

70. Nonn RA, Garrity ER Jr. Lung transplantation for fibrotic lung diseases. *Am J Med Sci* 1998;315:146-154.

71. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:99-107.

72. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998;113:576-583.

73. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg* 1999;230:362-370.

74. Summary of National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166:236-46.

75. Selman M. From anti-inflammatory drugs through anti-fibrotic agents to lung transplantation. *Chest* 2002;122:(3): 759-761.
76. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble P, Schwartz D, King TE. A placebo-controlled trial for interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM* 350; 2: 125- 133.
77. Schwartz DA, Helmers RA, Dayton CS, Merchant RK, Hunninghake GW. Determinants of bronchoalveolar lavage cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* 1991;71:1688-1693.
78. Teirstein AS. The elusive goal of therapy for usual interstitial pneumonia. *NEJM* 350 ; 2 : 181-3.
79. Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1-2.
80. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
81. Mapel DW, Hunt WC, Utton R, Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB. Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. *Thorax* 1998;53:469-476.[Abstract/Full Text]
82. Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:444-449.
83. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450-454.
84. Dayton CS, Schwartz DA, Helmers RA, et al. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy: implications for future studies. *Chest* 1993;103:69-73.
85. Noble PW, Morris DG. Time Will Tell: Predicting Survival in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 510-511.
86. Collard HR, King TE, Jr., Bucher Bartelson B, Vourlekis S, Schwarz MI, Brown KK. Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 538 -542.

87. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews GB, Lynch JP, III, Martinez FJ. Prognostic Implications of Physiologic and Radiographic Changes in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 543-548.
88. Gross TG, Hunninghake GW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *NEJM* 345; 517- 25
89. Xaubet A, Agusti C, Luburich P, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:431-436.
90. Broekelmann TJ, Limper AH, Colby TV, McDonald JA. Transforming growth factor beta 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:6642-6646.
91. Allen JT, Knight RA, Bloor CA, Spiteri MA. Enhanced insulin-like growth factor binding protein-related protein 2 (connective tissue growth factor) expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:693-700.
92. Hancock A, Armstrong L, Gama R, Millar A. Production of interleukin 13 by alveolar macrophages from normal and fibrotic lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:60-65.
93. Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW. Th1 and Th2 responses regulate experimental lung granuloma development. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:120-128.
94. Lawrence DA. Transforming growth factor-beta: a general review. *Eur Cytokine Netw* 1996;7:363-374.
95. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136-151
96. Myers JL. Respiratory epithelium in usual interstitial pneumonia/ idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 169, Jan 2004
97. Gauldie J. Inflammatory Mechanisms Are a Minor Component of the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165: 1205-1206.
98. Strieter RM. Inflammatory Mechanisms Are Not a Minor Component of the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165: 1206-1207.

99. Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/ fibroblastic cross-talk disorder. *Respiratory Research*. 2002; 3(1): 3
100. Σ. Η. Κωνσταντόπουλος, Διάγνωση και θεραπεία των διάχυτων διαμέσων πνευμονοπαθειών υπό το φως της νέας ταξινόμησης. *Πνεύμων* 2001; 14: 174- 183
101. Misefari A, Girillo E. *Immunologia*. Corso Integrato di Immunologia, EdiSES, 1991
102. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*, Fifth edition Mosby 2000
103. Α. Γερμενής. *Κλινική Ανοσολογία*. Εκδόσεις Παπαζήση, 2000
104. Martinet Y, Menard O, Vaillant P et al. Cytokines in human lung fibrosis. *Arch Toxicol Suppl* 1996; 18: 127-39
105. Zhang K, Phan SH. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Biol Signals* 1996; 5:232-9
106. Elias JA, Freundlich B, Kern JA et al. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990; 97:1439-45
107. Baecher-Allan CM, Barth RK. PCR analysis of cytokine induction profiles associated with mouse strain variation in susceptibility to pulmonary fibrosis. *Reg Immunol* 1993;5:207-217.
108. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, Myers A, duBois RM, Black CM. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991; 338:661-662.
109. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:755-758.
110. Turner-Warwick M. In search of a cause of cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA): one initiating factor or many? *Thorax* 1998;53:Suppl 2:S3-S9.
111. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, et al. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1997;36:360-365.
112. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986;314:1343-1347.
113. Wang R, Ramos C, Joshi I, et al. Human lung myofibroblast-derived inducers of alveolar epithelial apoptosis identified as angiotensin peptides. *Am J Physiol* 1999;277:L1158-L1164.

114. Ziegenhagen MW, Zabel P, Zissel G, Zipfel PF, Schlaak M, Muller M, Quernheim J Serum level of interleukin 8 is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and indicates disease activity. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 762-8
115. Golden MP. When Defenses against Fibroproliferation Fail: Spotlight on an Axis of Prophylaxis *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 1141-1142.
116. Marchand-Adam S, Marchal J, Cohen M, Soler P, Gerard B, Castier Y, Leseche G, Valeyre D, Mal H, Aubier M, Dehoux M, Crestani B. Defect of Hepatocyte Growth Factor Secretion by Fibroblasts in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 1156 -1161.
117. Selman M. Plunging into the Chaos of the Cytokine/Chemokine Cocktail in Pulmonary Fibrosis: How Many and How Important Are They ? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 730-731.
118. Bonniaud P, Margetts PJ, Kolb M, Haberberger T, Kelly M, Robertson J, Gauldie J. Adenoviral Gene Transfer of Connective Tissue Growth Factor in the Lung Induces Transient Fibrosis *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 770 -778.
119. Whyte MKB. Genetic Factors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Transforming Growth Factor- β ; Implicated at Last . *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 410-411.
120. Xaubet A, Marin-Arguedas A, Lario S, Ancochea J, Morell F, Ruiz-Manzano J, Rodriguez-Becerra E, Rodriguez-Arias JM, Inigo P, Sanz S, Campisto JM, Mullol J, Picado C. Transforming Growth Factor- β 1 Gene Polymorphisms Are Associated with Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168: 431 -435.
121. Woodin M, Hauser R, Liu Y, Smith TJ, Siegel PD, Lewis DM, Tollerud DJ, Christieni DC. Molecular markers of acute upper airway inflammation in workers exposed to fuel-oil ash. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158: 182-7
122. Sunyer J, Kogenivas M, Kromhout H, Anto MJ, Roca J, Tobias A, Vermeulen R, Payo F, Maldonado JA, Martinez- Maratalla J, Muniozguren N. Pulmonary ventilatory defects and occupational exposures in a population -based study in Spain. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157: 512-517.
123. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H., Abe M, Nishimura K, Kiwada K, Kohno N. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein- D, and monocyte

chemoattractant protein-1 as serum markers in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165: 378-381.

124. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *NEJM* 345:340-50

125. Luster A. Chemokines- chemotactic cytokines that mediate inflammation. *NEJM* 338:436-45

126. Ransohoff RM. Cellular responses to interferons and other cytokines: the JAK-STAT paradigm. *NEJM* 338: 616-8

127. Shijubo N, Imai K, Aoki S et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) antigen in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Exp Immunol.*1992; 89: 58.

128. International Consensus Statement.American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *American Journal of Respirational Critical Care and Medicine*, 2000, 161: 646-664.

129. Schlick W. Current issues in the assessment of interstitial lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48 : 237-44.

130. Gay SE, Kazerooni EA, Towes GB, Lynch JP 3rd, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, Popovich J, Hyzy R, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Predicting Response to Therapy and Survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063-1072.

131. Pala P, Hessel T, Openshaw PJM. Flow cytometric measurement of intracellular cytokines. *J Immunol Methods* 2000; 243: 107-24.

132. Whiteside TL. Assays for human cytokines and their interpretation. *Clin Immunol Newslett* 1998; 18: 69-77.

133. Α. Γερμενής, Διαγνωστική Ανοσολογία. Κυτταροκίνες. Σημειώσεις για φοιτητές του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Λάρισα 2002

134. Snedecor GW, Cochran WG *Statistical Methods* 6th ed. Amos : Iowa State University Press 1978; 294.

135. A. Petrie, C. Sabin. *Medical Statistics at a glance.* Blackwell Science, 2000.

136. Hwang JH, Lee KS, Rhee CH.(1998) Recent advances in radiology of the interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 4: 281-287.

137. Polak J, Homolka J, Vasakova M, Svobodova L, Gorcikova E. High resolution computed tomography in the diagnosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. Correlation with pulmonary function and bronchoalveolar lavage. *Cas Lek Cesk* 1996; 26; 135: 417-422 (διαθέσιμο μόνο σε μορφή περιλήψης).
138. Remy- Jardin M, Giraud F, Remy J et al. Importance of ground- glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease : Pathologic - CT correlation. *Radiology* 1993; 189: 693-698
139. Zompatori M, Fasano L, Battista G, Cavina M, Bertaccini P. Course of idiopathic pulmonary fibrosis of the Wells grade III at presentation. Study using high-resolution computerized tomography. *Radiol Med* 1997; 94:611-617
140. Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, Takeuchi N, Yamagami H, Tomiyama N, Kondon H, Kido S, Arisawa J, Kozuka T. High- resolution CT and pulmonary function tests in collagen vascular disease: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 1994; 18: 113-121
141. Devenyi K, Czirjak L. High resolution computed tomography for the evaluation of lung involvement in 101 patients with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1995; 14 : 633-640
142. Staples CA, Muller NL, Ostrow D, Miller RR. Usual Interstitial Pneumonia : Functional and radiologic correlations *Radiology* 1987; 162:377-381
143. Lee JS, Im JG, Ahn JM, Kim YM, Han MCh. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground glass attenuation at high resolution CT *Radiology* 1992; 184:451-454
144. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM The predictive value of appearances on thin section CT in fibrosing alveolitis *Am Rev Respir Dis* 1993; 1076-1082
145. van Krutgen M, Cobben NA, Lamers RJ, van Dieijen- Visser MP, Wagenaar SS, Wouters EF, Drent M. Serum LDH : a marker of disease activity and its response to therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Neth J Med* 1996; 48 , 220-3
146. Matusiewicz SP, Williamson IJ, Sime PJ, Brown PH, Wenham PR, Crompton GK, Greening AP. Plasma lactate dehydrogenase: a marker of disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and extrinsic allergic alveolitis? *Eur Respir J* 1993; 6:1282-6
147. Drent M , Cobben NA , Van Dieijen- Visser MP, Braat SH, Wouters EF. Serum lactate dehydrogenase activity: indicator of the development of pneumonitis induced by amiodarone. *Eur Heart J* 1998; 19 : 969-70

148. Fujita J, Yamadori I, Suemitsu I, Yoshinouchi t, Ohtsuki Y, Yamazi Y, Kamei T, Kobayashi M, Nakamura Y, Takahara J. Clinical features of non specific interstitial pneumonia. *Respir Med* 199,93:113-8
149. Nakajima M, Toshiaki M, Yoshida K, Niki Y, Matsushima T. Evaluation of serum KL-6 in summer type hypersensitivity pneumonitis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1998; 36:763-70
(διαθέσιμο μόνο σε μορφή περιλήψης)
150. Kohno N, Hamada H, Fujioka S, Hiwada K, Yamakido M, Akiyama M. Circulating antigen KL-6 and lactate dehydrogenase for monitoring irradiated patients with lung cancer. *Chest* 1992; 102:117-22
151. Yamanouchi H, Fujita J, Hojo S, Yoshinouchi T, Kamei T, Yamadori M, Ohtsuki Y, Ueda N, Takahara J. Neutrophil elastase: alpha-1-proteinase inhibitor complex in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998; 11: 120-5
152. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Current concepts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1085-1101
153. Tsutsumi T, Nagai S, Imai K, Setoyama Y, Uchiyama T, Izumi T. Soluble interleukin-2 receptor in blood from patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis* 1994; 11 : 102-9
154. Martinez JA, Nishimura C, Guatura SB, Sato E, King TE Jr. Elevation of soluble interleukin -2 receptor levels in the bronchoalveolar lavage from patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2001; 21:122-6
155. Reynolds SP, Jones KP, Edwards JH, Davies BH. Immunoregulatory proteins in bronchoalveolar lavage fluid in a comparative analysis of pigeon breeders' disease, sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis* 1989; 7 : 170
156. Nakama K, Miyazaki Y, Nasu M. Immunophenotyping of lymphocytes in the lung interstitium and expression of osteopontin and interleukin-2 mRNAs in two different murine models of pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 1998 ; 24 : 57 -70
157. Meliconi R, Lalli E, Borzi RM, Sturani C, Galavotti V, Gunella G, Miniero r, Facchini A, Gasbarrini G. Idiopathic pulmonary fibrosis: can cell mediated immunity markers predict clinical outcome ? *Thorax* 1990 ; 45 : 536 - 40

158. Furuie H, Yamasaki H, Suga M, Ando M. Altered accessory cell function of alveolar macrophages : a possible mechanism for induction of Th 2 secretory profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10 :787-94
159. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001, 7:255-61
160. Nakama K, Miyazaki Y, Nasu M. Immunophenotyping of lymphocytes in the lung interstitium and expression of osteopontin and interleukin-2 mRNAs in the different murine models of pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 1998; 24: 57-70
161. Garcia H, Salter-Cid L, Stein- Streilein J. Persistent interleukin-2 activity and molecular evidence for expression of lymphotoxin in the hapten- immune model for pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 22-8
162. Meliconi R, Lalli E, Borzi RM, Sturani C, Galavotti V, Gunella G, Miniero R, Facchini A, Gasbarini G. Idiopathic pulmonary fibrosis: can cell mediated immunity markers predict clinical outcome? *Thorax* 1990; 45: 536-40
163. Lawrence EC, Berger MB, Brousseau KP, Rodriguez TM, Siegel SJ, Kurman CC, Nelson DL. Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptors in active pulmonary sarcoidosis: relative specificity and association with hypercalcemia. *Sarcoidosis* 1987; 4: 87-93
164. Vancheri C, Mastruzzo C, Tomaselli V, Sortino MA, D' Amico L, Bellis G, Pistorio MP, Salinaro ET, Palermo F, Mistretta A, Crimi N. Normal human lung fibroblasts differently modulate interleukin-10 and interleukin-12 production by monocytes: implications for an altered immune response in pulmonary chronic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 592-9
165. Martinez JA, King TE, Brown K, Jennings CA, Borish L, Montensori RL, Khan TZ, Bost TW, Riches DW. Increased expression of the interleukin- 10 gene by alveolar macrophages in interstitial lung disease. *Am J Physiol* 1997; 273 : 676-83
166. Huaux F, Arras M, Vink A, Renauld JC, Lison D. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors p55 and p75 and interleukin-10 downregulate TNF-alpha activity during the lung response to silica particles in NMRI mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 137-45
167. Zhou Y, Giscombe R, Huang D, Levfert AK. Novel genetic association of Wegener's granulomatosis with the interleukin 10 gene. *J Rheumatol* 2002; 29: 317-20

168. Hosoya T. Steroid resistance and lung - tissue cytokines in experimental bleomycin - induced lung fibrosis. *Nihon Kyobu Shikkan Zasshi* 1997 ; 35 : 766-775 (διαθέσιμο μόνο σε μορφή περίληψης)
169. John M, Oltmanns U, Fietze I, Witt C, Jung K. Increased production of matrix metalloproteinase-2 in alveolar macrophages and regulation by interleukin-10 in patients with acute pulmonary sarcoidosis. *Exp Lung Res* 2002; 28:55-68
170. Huaux F, Louahed J, Hudspith B, Meredith C, Delos M, Renauld JC, Lison D. Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1998 ; 18 : 51-9
171. Arai T, Abe K, Matsuoka H, Yoshida M, Mori M, Goya S, Kida H, Nishino K, Osaki T, Tachibana I, Kaneda Y, Hayashi S. Introduction of the interleukin- gene into mice inhibited bleomycin- lung injury in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278:914-22
172. Avdiushko R, Hongo D, Lake- Bullock H, Kaplan A, Cohen D. IL-10 receptor dysfunction in macrophages during chronic inflammation. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 624-32
173. Forlani S, Ratta L, Bulgheroni A, Cascina A, Paschetto E, Cervio G, Luinetti O, Fietta AM, Meloni F. Cytokine profile of broncho-alveolar lavage in BOOP and UIP. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19:37-53
174. Kunkel SL, Standiford T, Kasahara K, Strieter RM . Interleukin - 8 (IL -8): the major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res* 1991; 17 : 17-23
175. Carra P, Mortenson R, King T, Noble P, Sable C, Riches D. Increased expression of the interleukin-8 gene by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. A potential mechanism for the recruitment and activation of neutrophils in lung fibrosis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1802-10
176. Lynch JP, Standiford TJ, Rolfe MW, Kunkel SL, Strieter RM. Neutrophilic alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. The role of interleukin -8. *Am Rev Resp Dis* 1992 ; 145 : 1433-9
177. Xaubet A, Agusti C, Luburich P, Barbera JA, Carrion M, Ayuso M, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Interleukin - 8 expression in bronchoalveolar lavage cells in the evaluation of alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 1998 ; 92 : 338-44
178. Nakamura H, Fujishima S, Waki Y, Urano T, sayama k, Sakamaki F, Terashima T, soejima k, Tasaka S, Ishizaka A, Kawashiro T, Kanazawa M. Priming of alveolar macrophages

- for interleukin - 8 production in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1579-86
179. Ozaki T, Hayashi H, Tani K, Ogushi F, Yasuoka S, Ogura T. Neutrophil chemotactic factors in the respiratory tract of patients with chronic airway diseases or idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:85-91
180. Southcot AM, Jones KP, Li D, Majumdar S, Cambey AD, Pantelis P, Black M, Laurent GJ, davies BH, Jeffery PK. Interleukin-8. Differential expression in lone fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1604-12
181. Ogushi F, Tani K, Maniwa K, Ichikawa W, Tada H, Kawano T, Soho S. Interleukin-8 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis or idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Invest* 1997; 44:53-88
182. Car BD, Meloni F, Luisetti M, Semenzato G, Gialdroni- Grassi G, Walz A. Elevated IL-8 and MCP-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 655-9
183. Ziegenhagen MW, Schrum S, Zissel G, Zipfel PF, Schlaak M, Muller K, Quernheim J. Increased expression of proinflammatory chemokines in bronchoalveolar lavage cells of patients with progressing idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *J Investig Med* 1998; 46:223-31
184. Losa Garcia JE, Rodriguez FM, Martin de Cabo MR, Garcia Salga MJ, Losada JP, Villaron LG, Lopez AJ, Arellano JL. Evaluation of inflammatory cytokine secretion by human alveolar macrophages. *Mediators Inflamm* 1999; 8: 43-51
185. Keane MP, Arenberg DA, Lynch JP, Whyte RI, Iannetoni MD, Burdick MD, Wilke CA, Morris SB, Glass MC, DiGiovine B, Kunk SL, Strieter RM. The CXC chemokines, IL-8 and IP-10, regulate angiogenic activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1997; 159: 1437-43
186. Reynaud-Gaubert M, Marin V, Thirion X, Farnarier C, Thomas P, Barrier M, Bongrand P, Giudicelli R, Fuentes P. Upregulation of chemokines in bronchoalveolar lavage fluid as predictive marker of post-transplant airway obliteration. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:721-30

187. Sempowski GD, Derdak S, Phipps RP. Interleukin-4 and Interferone-gamma Discordantly Regulate Collagen Biosynthesis by Functionally Distinct Lung Fibroblast Subsets. *Journal of Cellular Physiology* 1996; 167 : 290-296
188. Ando M, Miyazaki E, Fukami T et al. Interleukin-4- producing cells in idiopathic pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Respirology* 1999 ; 4 : 383-91
189. Buttner C, Skupin A, Reimann T et al. Local production of interleukin-4 during radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis in rats : macrophages a prominent source of interleukin-4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997 ; 17 : 315-25
190. Atamas SP, Yurovsky VV, Wise R, Wigley FM, Goter Robinson CJ, Henry P, Alms WJ, White B. Production of type 2 cytokines by CD8+ lung cells is associated with greater decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1168-78
191. Wallace WA, Howie SE. Immunoreactive interleukin 4 and interferon- gamma expression by type II alveolar epithelial cells in interstitial lung disease. *J Pathol* 1999;187: 475-80
192. Izbicki G, Or R, Christensen TG, Segel MJ, Fine A, Goldstein RH, Bre R. Bleomycin-induced lung fibrosis in IL-4-overexpressing and knockout mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:1110-6
193. Lesur OJ, Mancini NM, Humbert JC et al. Interleukin -6, interferone-gamma, and phospholipid levels in the alveolar lining fluid of human lungs. Profiles in coal worker's pneumoconiosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1994 ; 106 : 407-13
194. Prior C, Haslam PL. In vivo levels and in vitro production of interferone-gamma in fibrosing interstitial lung diseases. *Clin Exp Immunol* 1992 ; 88 : 280-287
195. Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Molecular mechanisms of antifibrotic effect of interferone-gamma in bleomycin-mouse model of lung fibrosis. Downregulation of TGF-beta and Procollagen I and III. *Experimental Lung Research* 1995; 21 :791-808
196. Awad M, Pravica V, Perrey C, El Camel A, Yonan N, Sinnott PJ, Hutchinson IV. CA repeat allele polymorphism in the first intron of the human interferon-gamma gene is associated with lung allograft fibrosis. *Hum Immunol* 1999;60:343-6
197. Robinson BW, Rose AH. Pulmonary gamma interferon production in patients with fibrosing alveolitis. *Thorax* 1990; 45:105-108

198. Keane M, Belperio J, Arewnberg D, Burdick M, Xu Z, Xue Y, Strieter R. IFN- γ inducible protein-10 attenuates bleomycin- induced pulmonary fibrosis via inhibition of angiogenesis. *The Journal of Immunology*, 1999; 163: 5686-5692
199. Wallace WA, Howie SE. Immunoreactive interleukin 4 and interferon- gamma expression by type II alveolar epithelial cells in interstitial lung disease. *J Pathol* 1999; 187 : 475-80
200. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma -1b and low dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM* 1999;21: 1264-69
201. Huaux F, Lardot C, Arras M et al. Lung fibrosis induced by silica particles in NMRI mice is associated with an upregulation of the p40 subunit of IL-12 and Th-2 manifestations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20 : 561-72
202. Huaux F, Arras M, Tomasi D, Barbarin V, Delos M, Coutelier JP, Vinleux S, Phan SH, Renauld JC, Lison D. A profibrotic function of IL-12p40 in experimental pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2002; 169: 2653-61
203. Sakamoto H, Zhao LH, Jain F, Kradin R. Il-12p40(-/-) mice treated with intratracheal bleomycin exhibited decreased pulmonary inflammation and increased fibrosis. *Exp Mol pathol* 2002;72:1-9
204. Kuwano K, Kaneko Y, Hagimoto N, Kawasaki M, Kunitake R, Tanaka T, Maeyama T, Miyazaki H, Matsuba T, Hara N. Expression of B7-1, B7-2 and interleukin-12 in anti-Fas antibody -induced pulmonary fibrosis in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119:112-9
205. Zhang- Hoover J, Sutton A, Stein- Streilein j. CD40/CD40 ligand interactions are critical for elicitation of autoimmune- mediated fibrosis in the lung. *J Immunol* 2001;166:3556-63
206. Maeyama T, Kuwano K, Kawasaki M, Kunitake R, Hagimoto N, hara N. Attenuation of bleomycin- induced pneumopathy in mice by monoclonal antibody to interleukin-12. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280:1128-37
207. Davis GS, Holmes CE, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Lymphocytes, lymphokines and silicosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001,1: 53-65
208. Lamprecht P, Kumanovics G, Mueller A, Csernok E, Komosci A, Trabandt A, Gross WL, Schnabel A. Elevated monocytic IL-12 and TNF-alpha production in Wegener's granulomatosis

is normalized by cyclophosphamide and corticosteroid therapy. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:181-6

209. Shijubo N, Imai K, Aoki S, Hirasawa M, Sugawara H, Koba P, Tsujisaki M, Sugiyama T, Hinoda Y, Yachi A. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) antigen in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 58-62

210. Kasper M, Koslowski R, Luther T, Schuh D, Muller M, Wenzel KW. Immunohistochemical evidence for loss of ICAM-1 by alveolar epithelial cells in pulmonary fibrosis. *Histochem Cell Biol* 1995; 104:397-405

211. Hubbard AK, Thibodeau M, Giardina C. Cellular and molecular mechanisms regulating silica-induced adhesion molecule expression in mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001;20 Suppl 1:45-51

212. Takehara H, Tada S, Kataoka M, Matsuo K, Ueno Y, Ozaki S, Miyake L, Fujimori Y, Yamadori I, Harada M. Intercellular adhesion molecule -1 in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Acta Med Okayama* 2001;55:205-11 (διαθέσιμο μόνο σε μορφή περίληψης)

213. Hamguchi Y, Nishizawa Y, Yasui M, Hasegawa M, Kaburagi Y, Kom K, Nagaoka T, Saito E, Shimada Y, Takehara K, Kadono T, Steeber D, Tedder TF, Sato S. Intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin regulate bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Pathol* 2002;161:1607-18

214. Epperly MW, Sikora CA, DeFilippi SJ, Gretton JE, Bar-Sagi D, Arche P, Carlos T, Guo H, Greenberger JS. Pulmonary irradiation-induced expression of VCAM-1 and ICAM-1 is decreased by manganese superoxide dismutase-plasmid /liposome (MnSOD-PL) gene therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8: 175-87

215. Hallahan DE, Geng L, Shyr Y. Effects of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) null mutation on radiation-induced pulmonary fibrosis and respiratory insufficiency in mice. *J Natl Cancer Inst* 2002;15:94:733-41

216. Barquin N, Chou P, Ramos C, Montano M, Pardo A, Selman M. Increased expression of intercellular adhesion molecule 1, CD11/CD18 cell surface adhesion glycoproteins and alpha 4 beta integrin in a rat model of chronic interstitial lung fibrosis. *Pathobiology* 1996; 64:187-92

217. Nakao A, Hasegawa Y, Tsuchiya Y, Shimokata K. Expression of Cell Adhesion Molecules in the Lungs of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 1995 ; 108 : 233-39
218. Ashitani J, Mukae H, Ihiboshi H, Hiratsuka T, Taniguchi H, Mashimoto H, Matsukura S. Serum-soluble adhesion molecules in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and acute respiratory distress syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997;35:942-7 (διαθέσιμο μόνο σε μορφή περίληψης)
219. Shijubo N, Imai K, Shigehara K, Honda Y, Koba H, Tsujisaki M, HIno L, Yachi A, Ohmochi M, Hiraga Y. Soluble intercellular adhesion molecule – 1 (ICAM- 1) in sera and bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1994 ; 95 : 156-61
220. van Dinther-Janssen AC, van Maarseveen TC, Eckert H, Newman W, Meijer C. Identical expression of ELAM- 1, VCAM- 1 and ICAM- 1 in sarcoidosis and usual interstitial pneumonitis. *J Pathol* 1993 ; 170 :157-6
221. Matsuse T, Teramoto S, Katayama H, Sudo E, Ekimoto H, Mitsuha F, Uejima Y, Fukuchi Y, Ouchi Y. ICAM-1 mediates lung leukocyte recruitment but not pulmonary fibrosis in a murine model of bleomycin-induced lung injury. *Eur Respir J* 1999; 13: 71-7
222. Sato N, Suzuki Y, Nishio K, Suzuki K, Naoki K, Takeshita K, Kudo H, Tsumura H, Serizawa H, Suematsu M, Yamaguchi K. Roles of ICAM-1 for abnormal leukocyte recruitment in the microcirculation of bleomycin-induced fibrotic lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1681-8
223. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Mumford JA, Murray s, Flint A, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143-8
224. Glazer CS, Rose CS, Lynch DA. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *J Thorac Imaging* 2002; 261-72
225. Schettino IA, Ab'Saber AM, Vollmer R, Saldiva PH, Carvalho CR, Kairalla RA, Capelozzi VL. Accuracy of high resolution CT in assessing idiopathic pulmonary fibrosis histology by objective morphometric index. *Pathol Res Prast* 2002; 198:347-54

226. Nakajima R, Yokose T, Kakinuma R, Nagai K, Nishiwaki Y, Ochiai A. Localized pure ground glass opacity on high- resolution CT: histologic characteristics. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:323-9
227. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL 3rd, Paine R, Flint A, Lynch JP 3rd, Martinaz FJ. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19:275-83
228. Zheng J, Pan M< Ding X, Deng W. Diagnosis of interstitial lung disease in patients with connective tissue disease by the diffusing capacity of carbon monoxide. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2002; 25: 396-8 (διαθέσιμο μόνο σε μορφή περίληψης)
229. Staples CA, Muller N, Vedal S, Abboud R, Ostrow D, Miller R. Usual interstitial pneumonia: Correlation of CT with clinical, functional and radiologic findings. *Radiology* 1997; 162: 377-381
230. Zhang K, Phan SH. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Biol Signals* 1996 ; 5 : 232-9
231. Elias JA, Freundlich B, Kern JA, Rosenbloom J. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990 ; 97 : 1439-4
232. Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:285-294.
233. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:S169-S202.
234. Bienvenu J, Monneret G, Fabien N, Revillard JP. The clinical usefulness of the measurement of cytokines. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 267-85

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης ήταν να μελετηθεί η ορολογική και ακτινολογική εικόνα των ασθενών με ILD γενικά και IPF ειδικότερα. Ερευνήθηκαν οι πιθανές συσχετίσεις των επιπέδων των ιντερλευκινών και μορίων κυτταρικής προσκόλλησης στον ορό ασθενών με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα (ILD) με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών, τις επιδόσεις τους στις λειτουργικές δοκιμασίες υψηλής ευκρίνειας και τα ευρήματά τους στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT).

Ανιχνεύτηκαν διάφορες ινωτικές και μη- ινωτικές ιντερλευκίνες στον ορό ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF) και δευτεροπαθή πνευμονική ίνωση (ΔΠΙ). Συγκρίθηκαν τα επίπεδα των ιντερλευκινών στον ορό των ασθενών με τα επίπεδα τους στον ορό υγιών μαρτύρων για να διερευνηθούν οι διαφορές τους. Μελετήθηκαν οι συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα των ιντερλευκινών στον ορό των ασθενών και τα χαρακτηριστικά της νόσου. Με τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών, που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη, έγινε προσπάθεια οι ασθενείς να επιλεγούν, έτσι ώστε να πάσχουν μόνο από το γνωστό πνευμονικό νόσημα και να μην υφίστανται κάποια άλλη κατάσταση που θα μπορούσε να επηρεάσει τις τιμές των κυτταροκινών, των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης αλλά και κοινών ορολογικών δεικτών όπως η CRP και η LDH στον ορό του αίματός τους. Έτσι, θα ήταν περισσότερο πιθανό να προσεγγιστεί η πραγματική μεταβολή των τιμών των δεικτών αυτών στον ορό σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Πραγματοποιήθηκε μια προοπτική μελέτη από τον 12/1999 ως τον 08/2001. Όλοι οι ασθενείς με διαπιστωμένη πνευμονική ίνωση που προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία του Πνευμονολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας αυτή τη χρονική περίοδο εξετάστηκαν για να συμπεριληφθούν πιθανώς στη μελέτη.

Σχηματίστηκαν τρεις ομάδες : Η **ομάδα 1** συμπεριλάμβανε είκοσι ασθενείς με IPF που πληρούσαν τρία από τα τέσσερα μείζονα και όλα τα ελάσσονα κριτήρια που περιγράφονται στις θέσεις ομοφωνίας ATS/ERS:

Η **ομάδα 2** συμπεριλάμβανε έντεκα ασθενείς με πνευμονική ίνωση, στους οποίους η νόσος οφειλόταν σε κάποιο γνωστό αίτιο : δύο ασθενείς με χρόνια έκθεση σε οργανική ή ανόργανη σκόνη, έξι ασθενείς με χρόνια ή επαγγελματική έκθεση σε χημικά (κυρίως

εντομοκτόνα και μπογιές ελαιοχρωματισμού) και τρεις ασθενείς με πνευμονική ίνωση οφειλόμενη σε σκληρόδερμα.

Η **ομάδα 3** συμπεριλάμβανε σαράντα υγιείς εθελοντές (είκοσι άντρες και είκοσι γυναίκες) ηλικίας μεταξύ 50-75 ετών.

Η LDH, η IL-2, η IL-4, η IL-10, η IL-12 (p40), τα ICAM-1, 2 και 3 ήταν αυξημένα είτε στην ομάδα των ασθενών, είτε σε μία από τις υποομάδες των ασθενών. Η IFN-γ βρέθηκε μειωμένη στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων. Μερικοί από τους ορολογικούς δείκτες βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με ορισμένα χαρακτηριστικά της νόσου, όπως ο βαθμός της δύσπνοιας, η DLCO, η PCO₂ και το PH.

Επιπλέον, τα ακτινολογικά ευρήματα στην HRCT των ασθενών των δύο ομάδων χωρίστηκαν σε κατηγορίες, ώστε αφενός να διερευνηθούν τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας, αφετέρου να προσδιοριστούν ποσοτικά τα διάφορα ευρήματα και να συγκριθούν με τις ορολογικές παρατηρήσεις.

Από τη μελέτη αυτή προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

α. Η LDH σχετίζεται με την έκταση του ινωτικού στοιχείου στους ασθενείς με ILD και επομένως με το μη αναστρέψιμο στάδιο της νόσου. Επομένως, μπορεί να παράσχει κάποιες χρήσιμες πρώτες εκτιμήσεις για την έκταση και τη σοβαρότητα της νόσου και ενδεχομένως αποτελεί καλό και φθινό τρόπο για την αδρή παρακολούθηση των ασθενών με IPF. Η LDH μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδεχομένως και ως δείκτης στην πρόγνωση αυτών των ασθενών.

β. Η IL-2 βρέθηκε αυξημένη στον ορό των ασθενών με ILD, χωρίς σημαντικές συσχετίσεις με κλινικά ή ακτινολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών. Δεν προτείνεται η χρήση της στην παρακολούθηση ασθενών με ILD.

γ. Η IL-10 θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτελεί ένα δείκτη χρήσιμο στη διαφοροδιάγνωση ενός άλλου ILD από την IPF αν, βεβαίως, η ειδικότητά της επιβεβαιωνόταν από ευρύτερες μελέτες.

δ. Η IL-8 βρέθηκε όντως αυξημένη στους ασθενείς με διάμεσα πνευμονικά νοσήματα, δεν φαίνεται όμως να προσφέρει κάποιες πληροφορίες για το βαθμό σοβαρότητας και δραστηριότητας της νόσου, ούτε να έχει κάποια αξία στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο οντοτήτων.

ε. Η IL-4 ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ILD και συσχετιζόταν με μία " ευνοϊκότερη" εικόνα της νόσου.

στ. Οι ασθενείς που πάσχουν από ILD έχουν μειωμένη ποσότητα κυκλοφορούσης IFN-γ. Αυτό μπορεί να έχει αξία προγνωστική αλλά να είναι και ένα εύρημα που σχετίζεται με την ίδια την παθολογία των νοσημάτων αυτών.

ζ. Η IL-12 (p40) βρέθηκε αυξημένη και στις δύο υποομάδες ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες . Τα αποτελέσματα από τη συσχέτισή της με τις σκιάσεις θολής υάλου στην HRCT, στους ασθενείς με ΔΠΙ, δείχνουν ότι η IL-12 (p40) συσχετίζεται με το ποσό της φλεγμονής στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η χρήση της IL-12 (p40) προτείνεται στην αδρή παρακολούθηση των ασθενών αυτών και ενδεχομένως στη συσχέτιση των αυξημένων τιμών της με καλύτερη πρόγνωση, αφού το φλεγμονώδες στοιχείο θεωρείται ότι ανταποκρίνεται καλύτερα στην αγωγή με κορτικοστεροειδή .

η. Τα ICAMs 1 και 2 βρέθηκαν αυξημένα στην ομάδα των ασθενών, συγκρινόμενα με την ομάδα των μαρτύρων. Εντούτοις, δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο υποομάδων. Η συσχέτισή του ICAM-1 με το ινωτικό στοιχείο στην HRCT, πιθανώς σημαίνει ότι αυτό θα μπορούσε να παίξει κάποιο ρόλο στην παρακολούθηση και την πρόγνωση αυτών των ασθενών.

θ. Η αρνητική συσχέτιση του ICAM-2 με τη DLCO και η θετική του ICAM-3 με το PCO₂, δείχνουν ότι τα ICAMs γενικά συσχετίζονται με ένα πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου.

ι. Το πρότυπο δίκην θολής υάλου δεν ανευρέθη ως κυρίαρχο σε κανένα ασθενή με IPF, ενώ βρέθηκε σε 6/11 ασθενείς με ΔΠΙ. Το ινωτικό στοιχείο βρέθηκε ως κυρίαρχο σε όλους τους ασθενείς με IPF και σε 5/11 ασθενείς με ΔΠΙ.

Συμπεραίνεται ότι ορισμένοι από τους υπό μελέτη ορολογικούς δείκτες μπορούν να φανούν χρήσιμοι στην διαφοροδιάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με IPF ή ΔΠΙ. Ακόμη, η HRCT αποτελεί πολύ χρήσιμη εξέταση στην εκτίμηση των ανωτέρω ασθενών και η σύγκριση των ευρημάτων σε αυτήν, παρουσιάζει αξιόλογες συσχετίσεις με τους υπό μελέτη ορολογικούς δείκτες.

Abstract

The purpose of this present study was to study the possibly different serum profiles between patients with ILDs and healthy volunteers. Furthermore, the purpose of the study was to detect the possible correlations between the serum levels of certain interleukins and cellular adhesion molecules in the serum of patients with interstitial lung disease and the clinical profile of those patients, their results in the functional pulmonary tests and their findings in high resolution computed tomography (HRCT).

Several fibrotic and non- fibrogenic interleukins have been detected in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and secondary pulmonary fibrosis (SPF). Their serum levels have been compared with the respective levels of healthy volunteers in order to detect their possible role in the follow up of patients with interstitial lung disease (ILD). The correlations between the serum levels of the interleukins and the clinical characteristics of the disease have also been detected. Using several exclusion criteria, an effort has been made to choose the patients who suffered only from the known lung disease and exclude those who were under any circumstance that could lead to influence the serum interleukin levels, as well as the cell adhesion molecules levels and the common serum markers levels, such as LDH or CRP. In that way, it would be more probable to detect the real change in the serum levels in the patient's blood compared to the healthy volunteer's. A prospective study was performed from 12/1999 to 08/2001. All the patients with pulmonary fibrosis who visited the Pulmonary Department of the University Hospital of Larissa in that time were examined in order to participate in the study.

Three groups were formed: Group 1 consisted of twenty patients with IPF who fulfilled three out of four of the major and all of the minor criteria of the ATS/ERS consensus for IPF.

Group 2 consisted of eleven patients with pulmonary fibrosis, in whom the disease was due to a known cause: two patients with chronic exposure to organic or inorganic dust, six patients with chronic exposure to chemicals (mainly pesticides and paints) and three patients with pulmonary fibrosis due to scleroderma.

Group 3 consisted of forty healthy volunteers (twenty males and twenty females) aged between 50-75 years.

LDH, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 (p40), ICAM-1, 2 and 3 were raised either in the patients group, or in one of the patients sub-groups. IFN- γ serum level was reduced in the patients group compared to the healthy volunteer's group. Some of the serum markers were found to have statistically significant correlations with certain disease characteristics, such as the grade of dyspnea, DLCO, PCO₂ and PH.

The HRCT findings in the two patients groups were classified, so that the HRCT profile of each group could be detected. The HRCT findings were also quantified, so that they could be compared with the serum markers profile.

From this study, the following conclusions were made:

- a. LDH correlates with the extent of the fibrotic pattern and therefore with the non-reversible stage of the disease. So, it can provide some useful information about the extent and the severity of the disease and it might be a useful and cheap marker for the gross follow up of patients with IPF. LDH might be also used as a marker in the prognosis of such patients.
- b. IL-2 was elevated in patients with ILDs, without any important correlations with disease features. Its use in the follow up of such patients is not recommended.
- c. IL-8 was found to be raised in patients with ILDs, but it does not seem to provide any useful information about the severity of the disease or its activity, neither does it have any value in the differential diagnosis between the two diseases.
- d. IL-4 was elevated in patients with ILD and correlated with a more "favorable" clinical status.
- e. Patients who suffer from ILDs have reduced amounts of IFN- γ . This could have a diagnostic value, but is also a characteristic related to the pathogenesis of such diseases.
- f. IL-12 (p40) was found to be raised in both the patients sub-groups compared to the healthy controls. The results from its correlation with the ground glass opacities in HRCT in patients with SPF, show that IL-12 (p40) correlates to the amount of inflammation in the lung. The use of IL-12 (p40) is recommended in the gross follow up of those patients and perhaps its values could be related to a better prognosis, since the inflammatory pattern responds better to corticosteroids.
- g. ICAMs 1 and 2 were found to be raised in the patient's group, compared to the healthy volunteer's group. However, they did not differ between the two patients sub-groups. The

correlation of ICAM-1 with the fibrotic pattern, probably means that it could play a role in the follow up and prognosis of those patients.

h. ICAM-2 negatively correlated to DLCO and ICAM-e positively correlated to PCO₂. Therefore, these two serum markers are associated with a less "favorable" clinical status and with more advanced ILD.

i. The ground glass pattern was not found as a predominant feature, in any of the patients with IPF, whereas it was found in 6/11 patients with SPF. The fibrotic pattern was found as a predominant feature in all of the patients with IPF, whereas it was found in 5/11 patients with SPF.

It could be concluded that some of the studied serum markers could be of use in the differential diagnosis of patients with IPF or SPF. Moreover, HRCT is a very useful test in the management of patients with ILDs and the correlation of its findings shows important statistical results with the studied serum markers.