

Plwocina indukowana-zasady wykonywania i przydatność kliniczna metody

The induced sputum – methodology and clinical usefulness

Maria Porzezińska, Jan Marek Słomiński

Klinika Pneumonologii Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik Kliniki : Prof. dr hab. n. med. J. M. Słomiński

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 232:235

Key words: induced sputum, lung diseases

Plwocina jest wydzieliną błony śluzowej dróg oddechowych. Składa się głównie ze śluzu, ale także z obecnych w drogach oddechowych komórek i składników biochemicznych fazy płynnej. Na skutek transportu śluzowo-rzęskowego i migracji komórek plwocina zawiera również materiał pochodzący z pęcherzyków płucnych. W czasie odkrztuszania miesza się ze śliną, co powoduje domieszkę komórek nabłonka płaskiego i pochodzących z nosogardła bakterii [23].

W przebiegu chorób układu oddechowego skład plwociny może się zmieniać, i to stanowi podstawę do wykorzystywania tego materiału w diagnostyce. Od wielu lat badano plwocinę odkrztuszaną spontanicznie. U osób, które tego nie potrafią, materiał z dolnych dróg oddechowych można uzyskać m. in. metodą indukcji plwociny. Jest ona tańsza i bezpieczniejsza niż bronchofiberoskopia.

Celem pracy było przybliżenie lekarzom zasad wykonywania i klinicznej przydatności metody plwociny indukowanej.

Technika plwociny indukowanej

Technika indukcji plwociny wymaga współpracy ze strony badanego, który wdycha wytworzony za pomocą nebulizatora aerozol izotonicznego lub hipertonicznego roztworu chlorku sodu (NaCl). Powoduje to wytworzenie niewielkiej ilości wydzieliny oskrzelowej, którą po zakończeniu inhalacji lub w jej trakcie w kilkuminutowych odstępach czasu osoba badana odkrztusza [18]. Mechanizm tego zjawiska nie jest do końca znany, ale rozważane są przynajmniej trzy hipotezy je tłumaczące, a mianowicie:

- efekt osmotyczny,
- wzrost klirensu śluzowo-rzęskowego,
- efekt objętościowy [6, 18, 25].

Efekt osmotyczny polega na przyciąganiu płynu do światła dróg oddechowych w odpowiedzi na depozycję hipertonicznego roztworu, za czym przemawia łatwiejsza indukcja plwociny przy wyższych stężeniach stosowanych roztworów [25]. Dodatkowo hipertoniczny roztwór soli stymuluje wydzielanie gruczołów podśluzówkowych i wzrost przepuszczalności naczyń błony śluzowej oskrzeli [6, 18, 25, 29]. Jednocześnie, zależny od pobudzenia aferentnych włókien nerwowych, kaszel dodatkowo ułatwia odkrztuszenie powstałej wydzieliny [6, 29]. W badaniach z użyciem radioizotopu wykazano, że inhalacja hipertonicznego roztworu soli zwiększa klirens śluzowo-rzęskowy. Może to zależeć od zmian właściwości wydzieliny oskrzelowej, co przyspiesza jej przemieszczenie z obwodu w kierunku dużych oskrzeli [20]. Trzecia z hipotez, a mianowicie tzw. efekt objętościowy zakłada, że wzrost odkrztuszania zależy od zwiększenia objętości wydzieliny oskrzelowej na skutek depozycji wdychanego w dużej ilości płynu [25].

Nie ma jednolitego schematu prowadzenia indukcji plwociny. Stosowane przez poszczególnych badaczy metody różnią się w wielu szczegółach. Dotyczy to zarówno nebulizatorów, stężeń używanych roztworów, jak i czasu trwania procedury.

Spośród nebulizatorów autorzy dość zgodnie zalecają używanie urządzeń ultradźwiękowych, gdyż wykazano ich większą, w porównaniu ze strumieniowymi, skuteczność. Mniejsze znaczenie ma wydajność nebulizatora [18, 25]. Natomiast stosowane stężenia roztworów soli różnią się już znacznie. W pierwszych pracach używano roztworów 10-cio procentowych. Lepiej tolerowane są jednak niższe stężenia NaCl, choć i te obecnie używane mieszczą się w szerokich granicach, bo od 0,9% do 7%. Ponadto, podczas gdy jedni autorzy używają stężeń stałych w czasie całej procedury, inni stopniowo je zwiększają w kolejnych, następujących po sobie

cyklach [1, 3, 13, 23, 25]. Wszystkie te modyfikacje są dopuszczane przez autorów wytycznych dotyczących indukcji plwociny z tym tylko zastrzeżeniem, aby raz użyta technika była stosowana w sposób nie zmieniony do końca prowadzonych badań [18]. Nie ma także standardu dotyczącego czasu trwania badania. Aerosol może być podawany we wzrastających stopniowo lub stałych, z góry określonych przedziałach czasu. Obecnie zaleca się jedynie, aby zsumowany czas poszczególnych cykli nie był krótszy niż 15-20 min [18, 25].

Zmiana osmolarności w drogach oddechowych wtórna do inhalacji hipertonicznego roztworu NaCl powoduje przejściową nadreaktywność drzewa oskrzelowego i może także wywołać skurcz oskrzeli w czasie prowadzenia procedury indukcji plwociny [1, 10]. Mechanizmy leżące u podstaw tych zjawisk nie są do końca poznane. Być może skurcz mięśni gładkich zależy od aktywacji mastocytów i uwolnienia histaminy, od pobudzenia zakończeń nerwów czuciowych, albo od zaburzeń w przepływie jonów przez błonę komórkową mięśni gładkich w obrębie dróg oddechowych [10, 29]. Aby zapobiec ewentualnej reakcji bronchospastycznej, osobom poddawanych indukcji plwociny, 15 min przed badaniem podaje się wziewnie 200 µg Salbutamolu. Lek ten skutecznie zapobiega skurczowi oskrzeli, nie ma natomiast wpływu na objętość i skład odkrztuszonej plwociny [25]. Wymagane jest także monitorowanie drożności oskrzeli poprzez badania spirometryczne lub pomiary szczytowego przepływu wydechowego (peak expiratory flow, PEF) w czasie trwania indukcji plwociny [18, 24].

Na podstawie badań przeprowadzonych wśród osób zdrowych oraz w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) metodę indukcji plwociny uznano za bezpieczną nawet u osób z umiarkowanym i ciężkim zwężeniem dróg oddechowych, nie tylko w okresie stabilnym, ale też w zaostrzeniach tych chorób. Dotyczy to zarówno dorosłych, jak i dzieci powyżej 6-go roku życia [24].

Zastosowanie techniki plwociny indukowanej

Inhalację hipertonicznego roztworu NaCl jako bezpieczny sposób uzyskania wydzieliny z dolnych dróg oddechowych zaproponował po raz pierwszy H. Bickerman w 1958 r. U osób z nowotworami płuc i przewlekłymi chorobami układu oddechowego, nie odkrztuszających spontanicznie, stosował on trwające 10-20 minut inhalacje roztworu chlorku sodu w stężeniach od 3 do 15%. Zabieg ten pozwalał autorowi uzyskać plwocinę w ilości wystarczającej do badań cytologicznych u większości

z pacjentów [3]. Wkrótce potem, bo już w 1967 r., W. Yue wprowadził inhalacje 10% roztworu soli jako skuteczną metodę uzyskiwania materiału do badań bakteriologicznych u chorych na gruźlicę płuc [30]. W czasie inhalacji 10 % roztworu NaCl nie obserwował on skutków ubocznych przeprowadzanej procedury. Wykazał natomiast, że odsetek dodatnich hodowli prątków gruźlicy z materiału uzyskanego w czasie indukcji plwociny jest znacząco wyższy, niż w przypadku szeroko stosowanych wówczas hodowli z aspiratów treści żołądka. Indukcję plwociny u chorych na gruźlicę stosowali także autorzy późniejszych prac, którzy zwracają uwagę na wysoką wartość tego materiału w diagnostyce choroby [31].

Kolejnym krokiem było rozszerzenie wskazań do indukcji plwociny na inne infekcyjne choroby układu oddechowego. Pod koniec lat osiemdziesiątych zastosowano tą technikę do wykrywania zakażenia *Pneumocystis carini* wśród osób z nabytym niedoborem odporności [4], a następnie u osób nie zakażonych wirusem HIV [16]. Czułość badania zwiększyła się przez zastosowanie przeciwciał monoklonalnych i immunofluorescencji pośredniej, a w ostatnich latach także metod genetycznych w wykrywaniu obecności tego patogenu w plwocinie [13, 28].

Indukcję plwociny można stosować w celu określania etiologii pozaszpitalnego zapalenia płuc, nawet u chorych w ciężkim stanie klinicznym [2], jak również w wykrywaniu materiału genetycznego wywołujących zakażenie wirusów [27]. Indukcja plwociny jest także nieinwazyjną metodą wykazującą, czy stosowane systemowo leki penetrują do zajętej chorobą tkanki płucnej, i czy osiągają tam pożądane stężenia [21].

W 1992 r. Isabelle Pin wykazała istotnie większy odsetek eozynofili i komórek metachromatycznych w plwocinie indukowanej chorych na astmę oskrzelową w porównaniu z osobami zdrowymi [22]. Od tego czasu technika indukcji plwociny rozwija się jako metoda diagnostyczna w astmie oskrzelowej i POChP. W chorobach tych jest już powszechnie uznanym narzędziem oceniającym proces zapalny w drogach oddechowych. Analizuje się tu nie tylko skład komórkowy uzyskanego materiału, ale także zawartość składników jego fazy płynnej, takich jak interleukiny, eozynofilowe białko kationowe, czynnik martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor α , TNF α), czy inne [6, 11]. Prawdopodobnie nie będzie to metoda użyteczna w badaniach epidemiologicznych astmy [15], ale z powodzeniem używana jest w ocenie skuteczności stosowanego leczenia [26].

W 1999 r. po raz pierwszy zastosowano technikę płwociny indukowanej w śródmiąższowych chorobach płuc. Autorzy opisu przypadku krzemicy dowiedli zgodności między wynikami popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych i indukowanej płwociny, gdzie w obu materiałach wykazali obecność cząstek o charakterystycznej dla pylicy krzemowej łamliwości światła w mikroskopie polaryzacyjnym [5-cyt. za 17]. W tym samym roku E. Fireman wraz z zespołem opublikowała porównanie metody płukania oskrzelowo-pęcherzykowego i płwociny indukowanej w grupie osób narażonych na szkodliwe pyły: azbest, krzemionkę i metale ciężkie. Wykazała, że u eksponowanych na pyły metali ciężkich i krzem wyniki obu metod były jakościowo i ilościowo zbliżone. Być może indukowana płwocina stanie się metodą monitorowania przydatną w badaniach okresowych u pracowników narażonych na kontakt ze szkodliwymi pyłami [7]. Pojawiły się także próby zastosowania indukcji płwociny w diagnostyce innych śródmiąższowych chorób płuc [8]. Wykazano, że metoda indukcji płwociny z określeniem odsetka makrofagów obładowanych

hemosyderyną może być też wykorzystana dla wykrycia wśród osób z dusznością grupy chorych z lewokomorową niewydolnością krążenia [14], a jeżeli w obrębie makrofagów znajduje się krople lipidów, jest to dowód na występowanie refluku żołądkowo-przełykowego z mikroaspiracjami [19]. Metodą tą można nawet udowodnić zajęcie układu oddechowego w rzadkich chorobach metabolicznych [12]. Ponownie także, już z zastosowaniem nowych technik diagnostycznych, zainteresowano się zastosowaniem indukcji płwociny w diagnostyce nowotworów płuc [9].

Technika indukcji płwociny jest obiecującą metodą pozwalającą uzyskać informacje zarówno o patogenach układu oddechowego, elementach komórkowych, jak i zawartości substancji chemicznych w fazie płynnej wydzieliny oskrzelowej. Jej bezpieczeństwo, łatwość przeprowadzenia i stosunkowo niska cena sprawiają, że coraz częściej zastępuje się nią inne, bardziej inwazyjne metody stosowane dotychczas w diagnostyce chorób układu oddechowego.

Piśmiennictwo

1. Bacci E. i wsp.: Comparison between hypertonic and isotonic saline-induced sputum in the evaluation of airway inflammation in subjects with moderate asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1996, 26, 1395-1400.
2. Bandyopadhyay T., Gerardi D. A., Metersky M. L.: A comparison of induced and expectorated sputum for the microbiological diagnosis of community acquired pneumonia. *Respiration* 2000, 67, 173-176.
3. Bickerman H. A., Sproul E. E., Barach A. L.: An aerosol method of producing bronchial secretions in human subjects: a clinical technic for the detection of lung cancer. *Dis. Chest* 1958, 33, 347-362.
4. Bigby T. D. i wsp.: The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carini* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 133, 515-518.
5. Cohen C. i wsp.: Accelerated silicosis with mixed - dust pneumoconiosis in a hard - metal grinder. *J. Occup. Environ. Med.* 1999, 41, 480-485.
6. Fahy J. V. i wsp.: Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993, 147, 1126-1131.
7. Fireman E. i wsp.: Assessment of hazardous dust exposure by BAL and induced sputum. *Chest* 1999, 115, 1720-1728.
8. Fireman E. i wsp.: Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage for evaluating patients with sarcoidosis and non-granulomatous interstitial lung disease. *Respir. Med.* 1999, 93, 827-834.
9. Johnson F. L. i wsp.: Improved diagnostic sensitivity for lung cancer using an automated quantitative cytology system and uridine 5'-triphosphate-induced sputum specimens. *Chest* 2004, 125, 157s-158s.
10. Jongejan R. C. i wsp.: Effects of changes in osmolarity on isolated human airways. *J. Appl. Physiol.* 1990, 68, 1568-1575.
11. Keatings V. M. i wsp.: Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor - ? in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996, 153, 530-534.
12. Kelly M. M. i wsp.: Induced sputum examination: diagnosis of pulmonary involvement in Fabry's disease. *Thorax* 2000, 55, 720-721.
13. Kovacs J. A. i wsp.: Diagnosis of *Pneumocystis carini* pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N. Engl. J. Med.* 1988, 318, 589-593.
14. Leigh R. i wsp.: Diagnosis of left-ventricular dysfunction from induced sputum examination. *Lancet* 1999, 354, 833-834.
15. Lemiere C. i wsp.: Differential cell counts in sputum in respiratory epidemiology. A pilot study. *Chest* 2001, 120, 1107-1113.
16. Masur H. i wsp.: Diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* by induced sputum technique in patients without the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1988, 109, 755-756.
17. Olivieri D., D'Ippolito R., Chetta A.: Induced sputum: diagnostic value in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000, 6, 411-414.
18. Paggiaro P. L. i wsp.: Sputum induction. *Eur. Respir. J.* 2002, 20, Suppl. 37, 3s-8s.
19. Parameswaran K. i wsp.: Lipid-laden macrophages in induced sputum are a marker of oropharyngeal reflux and possible gastric aspiration. *Eur. Respir. J.* 2000, 16: 1119-1122.

20. Pavia D., Thomson M. L., Clarke S. W.: Enhanced clearance of secretions from the human lung after the administration of hypertonic saline aerosol. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978, 117, 199-203.
21. Peleman R. A. i wsp.: Trovafloxacin concentrations in airway fluids of patients with severe community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 178-180.
22. Pin I. i wsp.: Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992, 47, 25-29.
23. Pizzicini E et al.: Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. *Eur Respir J* 1996; 9, 1174-1180.
24. Pizzichini E. i wsp.: Safety of sputum induction. *Eur Respir J* 2002; 20, Suppl. 37: 9s-18s.
25. Popov T. A. i wsp.: Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur. Respir. J.* 1995, 8, 559-565.
26. van Rensen E. L. J. i wsp.: Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999, 54, 403-408.
27. Rush J. D. i wsp.: Comparative recovery of cytomegalovirus from saliva, mucolysed induced sputum, and bronchoalveolar lavage fluid from patients at risk for or with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Microbiol.* 1989, 27, 2864-2865.
28. Saito K. i wsp.: Detection of *Pneumocystis carini* by DNA amplification in patients with connective tissue diseases: re-evaluation of clinical features of *P. carini* pneumonia in rheumatic diseases. *Rheumatology* 2004, 43, 479-485.
29. Umeno E., McDonald D. M., Nadel J. A.: Hypertonic saline increases vascular permeability in the rat trachea by producing neurogenic inflammation. *J. Clin. Invest.* 1990, 85, 1905-1908.
30. Yue W. Y., Cohen S. S.: Sputum induction by newer inhalation methods in patients with pulmonary tuberculosis. *Dis. Chest* 1967, 51, 614-620.
31. Zar H. J. i wsp.: Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005, 8, 130-134.

Wpłynęła: 07.11.2005
Klinika Pneumonologii AM, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk