

PNEUMON • VOL. 22 • No 1 • JANUARY-MARCH 2009

ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 22 • ΤΕΥΧΟΣ 1 • ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ 2009

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

ISSN 1105-848X

e-ISSN 1791-4914



ΑΘΗΝΑ
ATHENS

www.pneumon.org

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr

cited in
IATROTEK

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Μεσογείων 152
Αθήνα 11527
Νοσοκομείο Νοσημάτων
Θώρακος Αθηνών
"Η Σωτηρία"
Τηλ.: 210 7487723,
e-mail: pneumon@hts.org.gr

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού.....€ 20
Μέλη ΕΠΕ - ΕΒΕ.....€ 20
Ειδικευόμενοι - Φοιτητές.....€ 20
Εταιρείες - Οργανισμοί.....€ 20
Βιβλιοθήκες.....€ 20
Εξωτερικού.....€ 50

Εκτύπωση:

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210.6000.643, fax: 210.6002295
e-mail: techn@hol.gr

Εκδότης: Μ. Στεφανάκης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθοί σύνταξης: Μιχάλης Τουμπής
Επαμεινώνδας Κοσμάς
Κώστας Κωστίκας
Στέλιος Λουκίδης

Πέτρος Μπακάκος
Ιωάννης Πνευματικός
Γεώργιος Σταθόπουλος

Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Joanna Floros (USA)
Patricia Haslam (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Fernando J. Martinez (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

Μέλη Εθνικής Συντακτικής Επιτροπής

Ουρανία Αναγνωστοπούλου (Αθήνα)
Νέστωρ Αγκομαχαλελής (Θεσ/νίκη)
Παρασκευή Αργυροπούλου (Θεσ/νίκη)
Θεόδωρος Βασιλακόπουλος (Αθήνα)
Νικόλαος Γαλάνης (Θεσ/νίκη)
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)
Δημήτριος Γκιουλέκας (Θεσ/νίκη)
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)
Σπύρος Ζακυνθινός (Αθήνα)
Κώστας Ζαρογουλίδης (Θεσ/νίκη)
Κωνσταντίνος Κατής (Αθήνα)
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)
Κώστας Κωνσταντίνου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)
Αργύρης Μιχαλόπουλος (Αθήνα)
Γεώργιος Μπαλτόπουλος (Αθήνα)
Παναγιώτης Μπεχράκης (Αθήνα)
Γεώργιος Νάκος (Ιωάννινα)
Δώρα Ορφανίδου (Αθήνα)
Δημήτριος Πατάκας (Θεσ/νίκη)
Βλάσης Πολυχρονόπουλος (Αθήνα)
Αντώνης Ρασιδάκης (Αθήνα)
Χαράλαμπος Ρούσος (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Λάζαρος Σιχλιτίδης (Θεσ/νίκη)
Ιωάννης Τσανάκας (Θεσ/νίκη)
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)
Πανδώρα Χριστάκη (Θεσ/νίκη)

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY
(HTS)



OFFICIAL JOURNAL



THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)

Owner: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr

cited in
IATROTEK

ADDRESS:
PNEUMON
Medical Journal
Athens Chest Hospital (Sotiria)
152, Messogion Ave.
Athens 11527 - Greece
Tel.: 210-7487723
e-mail: pneumon@hts.org.gr

ANNUAL SUBSCRIPTIONS

Inland€ 20
Members of HTS and GBS.....€ 20
Interns-Medical Students.....€ 20
Medical Societies€ 20
Medical Libraries€ 20
Abroad.....€ 50

Publisher:

TECHNOGRAMMA

12 Markou Avgeri Str., 15343 Athens
Tel: +30 210 6000643, Fax: +30 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief: Demosthenes Bouros, MD, FCCP

Associate Editors: Michael Toumbis, MD
Epaminontas Kosmas, MD, FCCP
Kostas Kostikas, MD, FCCP
Stelios Loukidis, MD, FCCP

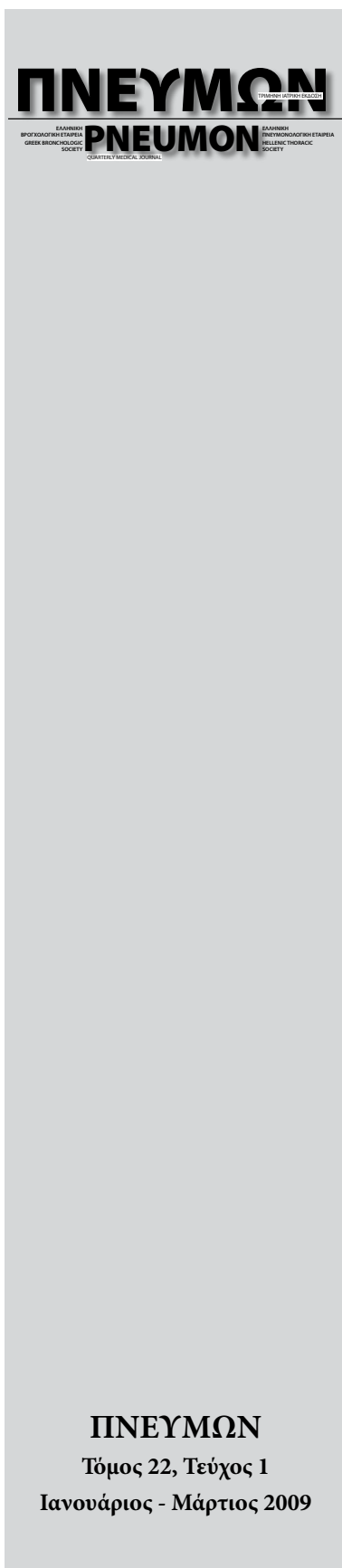
Petros Bakakos, MD
Ioannis Pneumatikos, MD, FCCP
Georgios Stathopoulos, MD

International Board

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Joanna Floros (USA)
Patricia Haslam (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Fernando J. Martinez (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

National Board

Ourania Anagnostopoulou (Athens)
Nestor Angomachalelis (Thessaloniki)
Paraskevi Argyropoulou (Thessaloniki)
Panagiotis Behrakis (Athens)
Pandora Christaki (Thessaloniki)
George Dimopoulos (Athens)
Marios Froudarakis (Alexandroupolis)
Mina Gaga (Athens)
Nikolaos Galanis (Thessaloniki)
Demetrios Georgopoulos (Herakleion)
Demetrios Gioulekas (Thessaloniki)
Kostas Gourgoulannis (Larisa)
Konstantinos Katis (Athens)
Kostas Konstantinou (Athens)
Stavros Konstantopoulos (Ioannina)
Antonia Koutsoukou (Athens)
Katerina Malagari (Athens)
Argyris Michalopoulos (Athens)
George Mpaltopoulos (Athens)
George Nakos (Ioannina)
Dora Orfanidou (Athens)
Demetrios Patakas (Thessaloniki)
Vlasis Polychronopoulos (Athens)
Antonis Rassidakis (Athens)
Charalampos Roussos (Athens)
Nikolaos Siafakas (Herakleion)
Lazaros Sichletidis (Thessaloniki)
Ioannis Tsanakas (Thessaloniki)
George Tselepis (Athens)
Theodoros Vassilakopoulos (Athens)
Spyros Zakynthinos (Athens)
Kostas Zarogoulidis (Thessaloniki)



Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

- Θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης
με ιντερφερόνη
Δ. Μπούρος, Α. Τζουβελέκης..... 13
- Επανόρθωση των βλαβών του αναπνευστικού συστήματος
με τη χρήση βλαστοκυττάρων
Α. Αντωνιάδης, Π. Στόγιου..... 18

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

- Ο ρόλος των διφωσφονικών στην αντιμετώπιση των ασθενών
με καρκίνο πνεύμονα και οστικές μεταστάσεις
Κ. Ζαρογουλίδης, Ε. Μπούτσικου, Β. Ζαρογουλίδου,
Ε. Λιθοξοπούλου, Θ. Τσιούδα, Γ. Μπαλασούλης,
Θ. Κοντακιώτης 25
- Λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί και πρόιμη απόπτωση
στο περιφερικό αίμα ασθενών με Σύνδρομο Απνοιών
στον Ύπνο (Πρόδρομα αποτελέσματα)
Π. Στειρόπουλος, Ν. Λούρου, Ε. Νάκου, Ε. Μπούχλιου,
Α. Τζουβελέκης, Ε. Νένα, Ε. Σπανουδάκης, Γ. Τρακαδά,
Ι. Κοτσιανίδης, Γ. Μπουρίκας, Δ. Μπούρος 38

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- Μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης
Ο «*Streptococcus milleri*» στο προσκήνιο
Β. Σκούρας, Β. Πολυχρονόπουλος, R.W. Light..... 46
- Πνευμονική τοξικότητα από καρδιολογικά φάρμακα
Κ. Πηγάκης, Γ. Μελέτης, Μ. Φερδούτσης,
Γ. Πατσουράκης, Ν. Μπαχλιτζανάκης..... 65

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

- Πέρα από την άπνοια
Α. Μπονάκης, Ε. Βαγιάκης..... 85

EDITORIAL

Interferon-gamma for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis	
D. Bouros, A. Tzouveleakis	15
Repair of respiratory system lesions using stem cells	
A. Antoniadis, P. Stogiou.....	22

ORIGINAL STUDIES

The impact of bisphosphonate therapy on survival of lung cancer patients with bone metastasis
K. Zarogoulidis, E. Boutsikou, V. Zarogoulidou,
H. Lithoxopoulou, Th. Tsiouda, G. Ballasoulis,
Th. Kontakiotis..... 31

Lymphocyte subsets and early apoptosis in the peripheral blood of patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (Preliminary Results)
P. Steiropoulos, N. Lourou, E. Nakou, E. Bouchliou,
A. Tzouvelekis, E. Nena, E. Spanoudakis, G. Trakada,
I. Kotsianidis, G. Bourikas, D. Bouros..... 42

REVIEWS

Bacteriology of pleural infection	
“Streptococcus milleri group” in the limelight	
V. Skouras, V. Polychronopoulos, R. W. Light.....	54
Pulmonary toxicity from cardiovascular drugs	
K. Pigakis, M. Ferdoutsis, G. Meletis, G. Patsourakis, N. Bachlitzanakis	75

BRIEF REVIEW

Beyond apnoea
A. Mponakis, E. Vagiakis..... 94

Θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης με ιντερφερόνη

Δημοσθένης Μπούρος¹
Αργύρης Τζουβελέκης²

¹Καθηγητής Πνευμονολογίας ΔΠΘ,
Διευθυντής Σύνταξης,
Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής
και Τομέα Παθολογίας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης και Ιατρικού
Τμήματος ΔΠΘ
²Ειδικευόμενος, Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Αλεξανδρούπολης

Key words:

- Ιδιοπαθής Πνευμονική ίνωση
- Ιντερφερόνη
- Θεραπεία

Αλληλογραφία:

Δημοσθένης Μπούρος
Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
681 00 Αλεξανδρούπολη
Tel./fax: 25510 76106
e-mail: bouros@med.duth.gr

Η Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (ΙΠΙ) αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική και παθολογοανατομική οντότητα-μέλος των ιδιοπαθών διαμέσων πνευμονιών και χαρακτηρίζεται από ξηρό βήχα, προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια και ελάττωση των πνευμονικών όγκων, καθώς και από σημαντικές διαταραχές ανταλλαγής των αερίων αίματος. Το ιστολογικό πρότυπο της νόσου χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και προοδευτική ουλοποίηση του πνευμονικού παρεγχύματος.^{1,2} Η φυσική πορεία της νόσου εμφανίζει ως κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα μια σταθερή, προοδευτική επιδείνωση της λειτουργικής ικανότητας του πνεύμονα η οποία οδηγεί στην αναπνευστική ανεπάρκεια και το θάνατο. Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν την ύπαρξη ενός συγκεκριμένου φαινοτύπου ασθενών που εμφανίζει περισσότερο ραγδαία κλινική πορεία, με περιόδους σχετικής σταθεροποίησης της νόσου που ακολουθούνται από οξείες παροξύνσεις της αναπνευστικής λειτουργίας.^{3,4} Επιπλέον, παρά πρόοδο που έχει σημειωθεί σχετικά με την παθογένεια της νόσου, ο μέσος όρος επιβίωσης αυτών των ασθενών είναι συγκρίσιμος με αυτόν του καρκίνου του πνεύμονος^{2,4}. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΠΙ πεθαίνουν εντός 3-8 ετών από τη στιγμή έναρξης των συμπτωμάτων και ο μέσος όρος επιβίωσης κυμαίνεται από 2.5-3.5 έτη.^{1,2}

Η ΙΠΙ θεωρείται μια *επιθηλιακή-μεσεγχυματική* διαταραχή, και χαρακτηρίζεται από παθολογική απόκριση του επιθηλίου σε επαναλαμβανόμενα βλαπτικά ερεθίσματα, εκσεσημασμένη ινωτική διεργασία και ελάχιστη φλεγμονή.⁵ Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί και συχνές γενετικές μεταλλαγές σε ασθενείς με ΙΠΙ.⁶ Αν και μέχρι σήμερα δεν έχει κατανοηθεί πλήρως ο ρόλος των νέων ανοσολογικών μονοπατιών Th-17 και T-ρυθμιστικών κυττάρων, στην παθογένεια της νόσου, η ΙΠΙ θεωρείται Th-2 ανοσολογική απάντηση.^{5,7,8}

Μέχρι σήμερα καμιά θεραπευτική προσέγγιση δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της νόσου, ενώ τα κορτικοστεροειδή και η ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι αναποτελεσματικά.⁹ Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες^{1,2} οι οποίες βρίσκονται στο στάδιο της αναθεώρησης, προτείνουν πρώιμη εγγραφή του ασθενούς σε λίστα για μεταμόσχευση πνεύμονος, ενώ ταυτόχρονα ενθαρρύνουν τη συμμετοχή σε πολυκεντρικές κλινικές μελέτες νεότερων φαρμάκων.

Στις μέρες μας, ολοένα και αυξανόμενα δεδομένα έχουν στρέψει το ενδιαφέρον στα αντι-ινωτικά φάρμακα. Η ιντερφερόνη-γ1b (IFN-γ1b) έχει πλειοτροπικές θεραπευτικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αντι-

ινωτικής, αντιφλεγμονώδους, αντι-πολλαπλασιαστικής και ανοσοτροποποιητικής της δράσης, ιδιαίτερα μέσω της τροποποιητικής επίδρασης στην επανόρθωση της ανισορροπίας Th1/Th2 και της καταστολής του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών.^{4,10-12}

Σε τρεις μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες έχει βρεθεί βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών.¹³⁻¹⁵ Η μεγαλύτερη¹⁴ από αυτές ήταν μια προοπτική, διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία παρά το γεγονός ότι απέτυχε να εκπληρώσει τον πρωτογενή στόχο που ήταν το χρονικό διάστημα επιβίωσης ελεύθερου επιδείνωσης νόσου, μια ειδική υπο-ανάλυση αποκάλυψε τάση προς βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών ($p=0.08$). Επιπρόσθετα, μια δεύτερη ανάλυση σε μια υπο-ομάδα ασθενών ανέδειξε θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια βαρύτητα νόσου. Η μετα-ανάλυση των τριών αυτών μελετών συμπεραίνει ότι η θεραπεία με IFN- $\gamma 1b$ σχετίζεται με ελαττωμένη θνητότητα ασθενών με ΙΠΙ.^{16,17}

Πρόσφατα, ο King και συνεργάτες¹⁸ ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της μελέτης INSPIRE (από τα αρχικά των λέξεων: **I**nternational Study of **S**urvival Outcomes in **I**PF with **I**nter**R**fEron gamma-1b). Οι ερευνητές της εν λόγω μελέτης τυχαιοποίησαν 826 ασθενείς να λάβουν είτε IFN- $\gamma 1b$ είτε εικονικό φάρμακο (placebo) σε μια αναλογία 2:1 για ένα χρονικό διάστημα 96 εβδομάδων. Η συγκεκριμένη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη κρίνεται άκρως ενδιαφέρουσα βάσει των αποτελεσμάτων της τα οποία ήρθαν σε μια πολύ καίρια χρονική στιγμή προκειμένου να διευκρινισθεί οριστικά η θέση της στην παράταση της επιβίωσης των ασθενών με ΙΠΙ.

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην μελέτη είχαν ήπιας έως μετρίου βαρύτητας νόσο με βάση την λειτουργική ικανότητα του πνεύμονα. Η διάγνωση της ΙΠΙ βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS/ERS.¹ Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε επιπλέον και με ιστολογική βιοψία στο 55% των συμμετεχόντων ασθενών και των δυο ομάδων. Τα ευρήματα της υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος υψηλής ευκρίνειας ήταν συμβατά με βέβαιη ΙΠΙ στο 88% και 86% των ασθενών των ομάδων της IFN- $\gamma 1b$ και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Μετά από μέση διάρκεια

θεραπείας 77 εβδομάδων, το 14.5% (80/551) των ασθενών που έλαβαν IFN- $\gamma 1b$ απεβίωσε, συγκριτικά με το 12.7% (35/275) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p=0.497$). Ο δείκτης επικινδυνότητας θνητότητας (hazard ratio for death) μεταξύ των δυο ομάδων (IFN- $\gamma 1b$: placebo) ήταν 1.15 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.77-1.71).

Οι δευτερογενείς στόχοι της μελέτης ήταν επίσης αρνητικοί και αφορούσαν το θεραπευτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου σε μια πλειάδα παραμέτρων, μεταξύ των οποίων το χρονικό διάστημα επιβίωσης ελεύθερου μεταμόσχευσης του ασθενούς (lung transplantation-free survival time), το χρονικό διάστημα επιβίωσης ελεύθερου νοσοκομειακής νοσηλείας του ασθενούς (respiratory hospitalization-free survival), η δύσπνοια και η δοκιμασία εξάλεπτης βάδισης (6-Minute Walk Test). Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε καμία απολύτως διαφορά σε κανένα από τα διερευνητικά σημεία-στόχους, όπως οι λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονα και το ερωτηματολόγιο εκτίμησης ποιότητας ζωής του ασθενούς του νοσοκομείου St. George's. Η επίπτωση των επεισοδίων οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, οξέων παροξύνσεων της νόσου, προοδευτικής εξέλιξης της νόσου και η εμφάνιση κρουσμάτων πνευμονίας ή θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ήταν ίδια και στις δυο ομάδες ασθενών. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός περιπτώσεων οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, όπως είχε σημειωθεί σε προηγούμενες μελέτες¹⁹.

Συμπερασματικά, τα αρνητικά αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης θα πρέπει να θεωρούνται οριστικά, ωστόσο δεν θα πρέπει να αποθαρρύνουν τους ασθενείς με ΙΠΙ να λαμβάνουν μέρος σε μια από τις πολλές πολυκεντρικές κλινικές μελέτες δοκιμής νέων φαρμάκων, που βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη. Τέλος οι κατάλληλοι και εκλόγιμοι ασθενείς θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται πρώιμα κατά την πορεία της νόσου σε λίστα μεταμόσχευσης πνεύμονος, η οποία αποτελεί μέχρι σήμερα την μόνη αποδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή που επιμηκύνει την επιβίωση των ασθενών με ΙΠΙ²⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Interferon-gamma for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Professor Demosthenes Bouros¹
Argyris Tzouvelekis²

¹Editor-in-Chief
 Chief, Department of Pneumology,
 Chairman of the Department of Internal
 Medicine, Democritus University of Thrace
 and University Hospital of Thrace
 Department of Pneumology
²Medical School, Democritus University
 of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Key words:

- Idiopathic pulmonary fibrosis
- Interferon-gamma
- Treatment

Correspondence to:

Demosthenes Bouros MD, PhD, FCCP
 Professor of Pneumology
 Head, Dept of Pneumology,
 and Chairman, Dept of Internal Medicine,
 Democritus University of Thrace
 and University Hospital of Alexandroupolis
 Alexandroupolis, Greece, 68100
 Tel/Fax: +30-25510-76106,
 Email: bouros@med.duth.gr

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a discrete clinical and histopathologic form of idiopathic interstitial pneumonias characterized by dry cough, worsening dyspnea, progressive loss of lung volumes, and abnormal gas exchange. Histology shows fibroblast proliferation, extracellular matrix deposition, and progressive lung scarring.^{1,2} The natural history of the disease has been characterized as a steady, predictable decline in lung function over time which leads to respiratory failure and death. Recent evidence suggests that some patients may experience a more precipitous course, with periods of relative stability followed by acute deteriorations in respiratory status.^{3,4} Despite recent advances in its pathogenesis, the overall survival resembles that of patients with lung cancer.²⁻⁴ Most IPF patients die within 3–8 yrs from the onset of symptoms, with a mean survival of 2.5–3.5 yrs.^{1,2}

IPF is considered as an '*epithelial-fibroblastic disorder*', characterised by abnormal wound healing with excessive fibrosis and minimal inflammation.⁵ However, frequent genetic abnormalities have been reported.⁶ Although the role of the new pathways in the immune regulation, Th-17 and T-regulatory lymphocytes, is not clear, IPF is considered a Th-2 immunologic response disease.^{5,7,8}

To date no management approach has proven to be efficacious, being largely unresponsive to corticosteroid and immunosuppressive therapy.⁹ The existing guidelines^{1,2} which are under revision, suggest early enrolment in the transplantation list and encourage participation in clinical trials with novel drugs.

Nowadays, emerging data have focused attention on antifibrotic drugs. The reason for testing Interferon- γ 1b (IFN- γ 1b) is that it has diverse properties, including antifibrotic, antiinfective, antiproliferative, and immunomodulatory effects especially has the ability to modulate the Th1/Th2 imbalance and to suppress fibroblast activation.^{4,10-12}

Improved survival has been suggested in three smaller controlled trials of IFN- γ 1b.¹³⁻¹⁵ The larger of them¹⁴ was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial that although it did not demonstrate a significant effect on the primary efficacy endpoint of progression-free survival time, a pre-specified analysis revealed a trend toward improved survival ($p=0.08$). Exploratory subgroup analysis indicated that a treatment benefit was most evident in patients with mild to moderate severity of IPF. A metaanalysis of the above three trials concluded that IFN- γ 1b therapy is associated with reduced mortality.^{16,17}

Recently King and colleagues¹⁸ report the INSPIRE trial results (from the INSPIRE Trial: **I**nternational Study of Survival Outcomes in IPF with **I**nterferon gamma-1b). The INSPIRE investigators randomized 826 patients to receive either Interferon-γ1b (IFN-γ1b) or placebo in a 2:1 ratio for up to 96 weeks. This is a very interesting and timely, large scale, double-blind, placebo-controlled, multicentre, multinational study testing the hypothesis that IFN-γ1b prolongs the survival in patients with IPF.

Following these observations, King et al¹⁸ designed a bigger study to assess the effect of IFN-γ1b on survival time in patients with IPF with mild to moderate impairment in baseline pulmonary function. IPF diagnosis was based on established ATS/ERS criteria.¹ The diagnosis was confirmed by surgical lung biopsy in 55% of patients in both groups. High-resolution CT findings were interpreted as definite for IPF in 88 and 86% of patients in the IFN-γ1b and placebo groups, respectively.

After a median treatment duration of 77 weeks, 14.5% (80/551) of patients in the IFN-γ1b group had died, compared to 12.7% (35/275) of patients in the placebo group ($p=0.497$). The corresponding hazard ratio for death (IFN-γ1b: placebo) was 1.15 (95% confidence interval, 0.77-1.71).

Secondary efficacy endpoints were also negative regarding the treatment effect on a number of examined parameters, including lung transplantation-free survival time, respiratory hospitalization-free survival days, shortness of breath, and distance walked during the 6-Minute Walk Test. Additionally, there was no significant difference in any of the pre-specified exploratory endpoints, including PFTs and the St. George's Respiratory Questionnaire. The incidence of acute respiratory failure or decompensation, acute IPF exacerbations, progression of disease, and the development of pneumonia or thromboembolic events was similar in both arms. Increased cases of acute respiratory failure reported previously,¹⁹ have not been observed in this study.

In conclusion, the negative results of this trial should be regarded as definite, but they should not discourage patients to participate in one of the several clinical trials currently underway to find effective treatments. Suitable patients should be enrolled early in the transplantation list, which is today the only mode of treatment that prolongs survival.

REFERENCES

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society.

Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.

2. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
3. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963-7.
4. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:636-43.
5. Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol*. 2009;2:103-21
6. Vassilakis DA, Sourvinos G, Spandidos DA, Siafakas NM, Bouros D. Frequent genetic alterations at the microsatellite level in cytologic sputum samples of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1115-9.
7. Antoniou KM, Tzortzaki EG, Alexandrakis MG, et al. Investigation of IL-18 and IL-12 in induced sputum of patients with IPF before and after treatment with interferon gamma-1b. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005;22:204-9
8. Antoniou KM, Alexandrakis MG, Sfiridaki K, Tsiligianni I, Perisinakis K, Tzortzaki EG, Siafakas NM, Bouros DE. Th1 cytokine pattern (IL-12 and IL-18) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) before and after treatment with interferon gamma-1b (IFN-gamma-1b) or colchicine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF/UIP). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21:105-10.
9. Bouros D, Antoniou KM. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;26:693-702
10. Antoniou KM, Ferdoutsis E, Bouros D. Interferons and their application in the diseases of the lung. *Chest*. 2003;123:209-16.
11. Strieter RM, Starko KM, Enelow RI, et al. Effects of interferon gamma-1b on biomarker expression in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:133-140.
12. Tzortzaki EG, Antoniou KM, Zervou MI, et al. Effects of antifibrotic agents on TGF-beta1, CTGF and IFN-gamma expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007 Aug;101(8):1821-9.
13. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999;341:1264-9.
14. Raghu G, Brown KK, Brdford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2004;350:125-33.
15. Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;28:496-504.
16. Bajwa EK, Ayas NT, Schulzer M, Mak E, Ryu JH, Malhotra A. Interferon-gamma1b therapy in idiopathic pulmonary

- fibrosis: a metaanalysis. *Chest*. 2005;128:203-6.
17. Bouros D, Antoniou KM, Tzouveleakis A, Siafakas NM. Interferon-gamma 1b for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6:1051-60.
 18. King TE, Jr, Albera C, Bradford WZ, *et al*. The Effect of Interferon Gamma-1b on Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multinational Randomized Placebo-Controlled Trial. *LANCET (in press)*.
 19. Selman M. A dark side of interferon- in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:945-946.
 20. Bouros D. Interferon-gamma for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: multum in parvo. *LANCET* (invited editorial, in press).

Επανάρθωση των βλαβών του αναπνευστικού συστήματος με τη χρήση βλαστοκυττάρων

Αντώνης Αντωνιάδης,
Παυλίνα Στόγιου

Πνευμονολογική κλινική Γ. Ν. Σερρών

Λέξεις κλειδιά :

- βλαστοκύτταρα
- μεσεγχυματικά κύτταρα
- πνευμονική υπέρταση
- αυτοάνοσα νοσήματα
- πνευμονική ίνωση

Μέχρι πριν λίγα χρόνια η πιθανότητα αναγέννησης ιστών και οργάνων αποτελούσε μυθοπλασία και σενάριο επιστημονικής φαντασίας. Σήμερα η χρήση εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων και βλαστοκυττάρων από ενήλικα αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας. Η θεραπεία με αυτόλογα βλαστοκύτταρα δείχνει να είναι ένας νέος και αποτελεσματικός τρόπος παρέμβασης για πολλές ασθένειες ενώ δεν λείπουν οι έρευνες και οι ενθαρρυντικές ενδείξεις για επανόρθωση βλαβών που αφορούν το αναπνευστικό σύστημα.

Τα **βλαστικά κύτταρα** χαρακτηρίζονται από τα εξής δύο κριτήρια: την ικανότητα για μακρόχρονη αυτοανανέωση χωρίς γήρανση και την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε έναν ή περισσότερους τύπους σωματικών κυττάρων όταν έχουν το κατάλληλο ερέθισμα. Διαχωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στα εμβρυϊκά και σε αυτά των ενηλίκων¹. Τα **εμβρυϊκά** βλαστικά κύτταρα είναι δυνατό να παρθούν από τη βλαστοκύστη πριν από την εμφύτευσή της στο ενδομήτριο, και είναι ικανά να παράγουν απογόνους όλων των κυτταρικών σειρών· η χρήση τους ωστόσο περιορίζεται καθώς υπάρχουν ηθικές και πολιτικές ενστάσεις². Επιπλέον τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα είναι δυνητικά περισσότερο καρκινογόνα από ότι αυτά των ενηλίκων³.

Τα **βλαστικά κύτταρα των ενηλίκων** βρίσκονται σε πολλούς ιστούς έχοντας έναν απαραίτητο ρόλο στην ανάπτυξη, συντήρηση και επιδιόρθωση των ιστών¹.

Τα βλαστικά κύτταρα του **μυελού των οστών**, διαχωρίζονται στα **αιμοποιητικά** βλαστικά κύτταρα τα οποία μπορούν να παράγουν όλα τα ώριμα κύτταρα του αίματος και στα **μεσεγχυματικά** βλαστικά κύτταρα τα οποία, αντίθετα με ότι πιστευόνταν παλαιότερα, διατηρούν μια πλαστικότητα η οποία τους επιτρέπει να διαφοροποιούνται και να υιοθετούν λειτουργικούς φαινότυπους άλλων ιστών^{4,5}. Επιπλέον φαίνεται να έχουν την ικανότητα να κατευθύνονται στους φλεγμαίνοντες και στους τραυματισμένους ιστούς και να εμπλέκονται στη διαδικασία της επιδιόρθωσης τους². Το σενάριο της λήψης, καλλιέργειας και επανεισαγωγής των βλαστικών κυττάρων με σκοπό την επιδιόρθωση οργάνων και ιστών έχει και το επιπλέον πλεονέκτημα της αποφυγής της ανοσολογικής απόρριψης, καθώς πρόκειται για αυτόλογη μεταμόσχευση.

Το 2001 δημοσιεύτηκε μια μελέτη στην οποία ένα μοναδικό αιμοποιητικό βλαστικό κύτταρο μυελού των οστών μεταμοσχεύτηκε από αρσενικό ποντίκι σε θηλυκό που είχε προηγουμένως ακτινοβοληθεί⁵. Το κύτταρο αυτό παρήγαγε όλες τις κυτταρικές σειρές του μυελού των οστών, αλλά και κύτταρα που εμφυτεύτηκαν σε διάφορα όργανα, μεταξύ των οποίων

Αλληλογραφία:

Dr Αντώνης Αντωνιάδης.
Διευθυντής Πνευμονολογικής κλινικής.
Γενικό Νοσοκομείο Σερρών.
Τηλ: 2321094607.
Φαξ: 2321094624.
Email: antonis100@gmail.com

και στους Πνεύμονες όπου στο 20 % του Πνευμονικού παρεγχύματος ανιχνεύτηκε το Ψ χρωμόσωμα του δότη. Στη συνέχεια ακολούθησαν και άλλες μελέτες σε ζώα οι οποίες έδειξαν και αυτές εμφύτευση των βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών, μετά από μεταμόσχευσή του, στους Πνεύμονες ως κυψελιδικά κύτταρα ή κύτταρα αναπνευστικού επιθηλίου. Σε μεταμοσχεύσεις του μυελού των οστών σε ανθρώπους, υπήρξαν παρόμοια ευρήματα. Σε γυναίκες που έλαβαν μυελό οστών από άρρεν δότη βρέθηκαν κύτταρα του τελευταίου σε επιθήλιο και ενδοθηλίο διαφόρων ιστών⁴. Ανάλογα ευρήματα υπήρξαν σε άνδρες που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση Πνεύμονα από γυναίκα δότη, με τη μεγαλύτερη μάλιστα συγκέντρωση βλαστικών κυττάρων του μυελού του λήπτη σε περιοχές ιστικής βλάβης του μεταμοσχευθέντα Πνεύμονα λόγω ανοσολογικής απόρριψης ή λοίμωξης. **Όμως** Νεότερες μελέτες² έδειξαν ότι οι προηγούμενες μέθοδοι ανίχνευσης των βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών στους Πνεύμονες δεν ήταν ακριβείς και σε κάποιο ποσοστό υπερεκτιμήθηκε η ποσότητα των κυττάρων που βρέθηκε εκεί, ενώ άλλες δεν επιβεβαίωσαν καν την μετανάστευση αυτών των κυττάρων στους Πνεύμονες και το κυψελιδικό επιθήλιο.

Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι κάποια άλλα κύτταρα του μυελού των οστών, τα **προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα**, εμφυτεύονται στο ενδοθήλιο των αγγείων σε παθολογικές καταστάσεις. Σε μελέτες με πειραματόζωα, τα κύτταρα αυτά απομονώθηκαν από περιοχές αγγειακής βλάβης σε μοντέλα πνευμονικής υπέρτασης, αλλά και σε μελέτες σε ανθρώπους, η αύξηση της κυκλοφορίας τους βελτίωσε την πρόγνωση σε περιπτώσεις οξέων πνευμονικών βλαβών και βακτηριακής πνευμονίας⁴. Τα παραπάνω δεδομένα οδηγούν στην υπόθεση ότι η μεταμόσχευση μυελού των οστών θα μπορούσε να περιορίσει την ιστική βλάβη σε διάφορα πνευμονικά νοσήματα καθώς τα βλαστικά κύτταρα έλκονται από κυτταροκίνες στην περιοχή της βλάβης⁴. Πράγματι μελέτες έδειξαν ότι όταν η διαδικασία της μετανάστευσης των βλαστικών κυττάρων ενισχύονταν η βλάβη περιοριζόταν. Συγκεκριμένα, η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση αυξητικού παράγοντα (GSF) αύξησε τη μετανάστευση κυττάρων του μυελού των οστών σε ποντίκια που έλαβαν προηγουμένως ενδορινικά ελασάση για την πρόκληση εμφυσήματος και μείωσε τη βλάβη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ακόμη, η έγχυση βλαστικών κυττάρων μυελού των οστών αμέσως μετά την έκθεση ποντικών σε μπλεομυκίνη έδειξε σημαντική μείωση της φλεγμονής που προκαλείται από αυτήν και της εναπόθεσης κολλαγόνου.

Όσον αφορά τη χρήση των βλαστικών κυττάρων στην

αντιμετώπιση της **Πνευμονικής Υπέρτασης** υπάρχει μια μελέτη που έδειξε ότι η ενδοφλέβια έγχυση **μεσεγγυματικών κυττάρων που παράγουν την ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (eNOS)** βελτίωσε τις ανωμαλίες των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων σε πνευμονική υπέρταση που προκλήθηκε από μονοκροταλίνη (ένα μοντέλο πνευμονικής υπέρτασης που παρουσιάζει παρόμοια παθολογία με την πρωτοπαθή)⁶. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η ενδοτραχειακή έγχυση **μεσεγγυματικών βλαστικών κυττάρων** μείωσε την πνευμονική υπέρταση που προκλήθηκε από μονοκροταλίνη και βελτίωσε την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁷. Η μείωση των πνευμονικών αντιστάσεων και η βελτίωση της απάντησης στην ακετυλοχολίνη, στη μελέτη αυτή, θεωρήθηκε ότι οφείλεται στην παρακρινική δράση των μεταμοσχευθέντων βλαστικών μεσεγγυματικών κυττάρων στο πνευμονικό παρέγχυμα, η οποία βελτιώνει την λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου. Μετά τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα σε πειραματόζωα έχει ξεκινήσει μια μελέτη φάσης Ι στον Καναδά στην οποία ασθενείς με πνευμονική υπέρταση λαμβάνουν αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών επιθηλιακών κυττάρων μυελού των οστών που εκφράζουν την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO δια μέσου καθετήρα στην πνευμονική αρτηρία⁴.

Υπάρχουν πολλές μελέτες με μεσεγγυματικά κύτταρα, σε μια από τις οποίες τα κύτταρα αυτά τροποποιήθηκαν ώστε να εκφράζουν την **ιντερλευκίνη 12**, με τη λογική της βελτίωσης της ανοσολογικής επίβλεψης κατά του καρκίνου, μέσω της ενεργοποίησης κυττοτοξικών λεμφοκυττάρων και παράγοντας γ-ιντερφερόνη. Όταν τα προαναφερθέντα κύτταρα χορηγήθηκαν πριν από τον εμβολιασμό νεοπλασματικών κυττάρων σε πειραματόζωα, απέτρεψαν την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.

Προσπάθειες έχουν γίνει και για την αντιμετώπιση της **Κυστικής Ίνωσης** με τη χρήση βλαστικών κυττάρων μυελού των οστών, τα οποία τροποποιήθηκαν γενετικά ώστε να παράγουν την πρωτεΐνη που συμμετέχει στη μεταφορά ουσιών δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης (CFTR). Όταν τα κύτταρα αυτά αναμείχθηκαν σε καλλιέργεια με επιθηλιακά κύτταρα αναπνευστικής οδού, διαφοροποιήθηκαν στα τελευταία και διόρθωσαν μερικώς την ελαττωματική δίοδο του χλωρίου⁴.

Αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων του περιφερικού αίματος έχει δοκιμαστεί επιτυχώς σε **Αυτοάνοσα νοσήματα**. Το 2005 δημοσιεύτηκε μια μελέτη που παρουσίασε τα αποτελέσματα αυτόλογης μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων του περιφερικού αίματος σε τέσσερις ασθενείς με αγγειίτιδα ανθεκτική στη θεραπεία, μεταξύ των οποίων ένας έπασχε από κοκκιωμάτωση Wegener και άλ-

λος από σύνδρομο Churg Strauss⁸. Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά, καθώς στον ασθενή με την κοκκιωμάτωση Wegener επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση, ενώ οι υπόλοιποι βρίσκονται σε μερική ύφεση με καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων του περιφερικού αίματος φαίνεται ότι αν και δεν προκαλεί ίαση δίνει τη δυνατότητα μετατροπής μιας νόσου απειλητικής για τη ζωή σε μια ήπια νόσο καλά ανταποκρινόμενη στη θεραπεία.

Αντικρουόμενες είναι οι απόψεις για την συμμετοχή των βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών στην **Πνευμονική Ίνωση**, καθώς φαίνεται ότι αυτά συνεισφέρουν στη ομάδα των ινοβλαστών και μυοϊνοβλαστών του πνεύμονα. Παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι η καταστολή του μυελού των οστών προκάλεσε επιδείνωση της ίνωσης σε πειραματόζωα καθώς και ότι η μετανάστευση των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων στον πνεύμονα βελτίωσε την πνευμονική ίνωση από μπλεομυκίνη, υπήρξε και μελέτη που έδειξε ότι η ελάττωση της συμμετοχής των κυττάρων αυτών σε περιοχές ίνωσης του Πνεύμονα οδήγησε σε μείωση της βλάβης². Επιπλέον, σε μια μελέτη ποντικών μεταμοσχευθέντα με μυελό των οστών στα οποία προκλήθηκε Πνευμονική ίνωση με μπλεομυκίνη, το 80% των ινοβλαστών στις περιοχές της ίνωσης προερχόταν από κύτταρα του μυελού των οστών του δότη.

Τέλος, αναφορικά με τη δυνατότητα χρήσης κυττάρων ενηλίκων στην προσπάθεια αντιμετώπισης νοσημάτων, υπάρχουν και διαφορετικά μονοπάτια, εξίσου εντυπωσιακά. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι ανθρώπινα σωματικά κύτταρα, όπως οι ινοβλάστες, μπορούν να **αναπρογραμματιστούν** σε κύτταρα παρόμοια με τα εμβρυϊκά (πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα), προς το παρόν όμως αυτό απαιτεί τέτοια γενετική τροποποίηση που δεν είναι αποδεκτή ακόμα για κλινική χρήση⁹.

Η χρήση των βλαστικών κυττάρων πέρα από τα εντυπωσιακά αποτελέσματα έχει αποδειχτεί ότι έχει και **κινδύνους**. Η προσθήκη μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων σε καρκινικά κύτταρα σε πειραματόζωα, έδειξε αύξηση της συχνότητας των μεταστάσεων σε νεοπλασμάτα του μαστού και του παχέως εντέρου, και ανοσοκατασταλτική δράση η οποία ωφέλησε την ανάπτυξη νεοπλασμάτων in vivo.

Πέρα από τις πιθανές επιδράσεις των βλαστικών κυττάρων στους κακοήθεις όγκους, τα ίδια τα κύτταρα αυτά είναι δυνητικά καρκινογενή καθώς οι ιδιότητές τους να αυτοανανεώνονται και να πολλαπλασιάζονται απεριόριστα προδιαθέτει σε κακοήγη εξαλλαγή. In vitro, έχει αποδειχθεί η δυνατότητα των κυττάρων αυτών να αναπτύσσουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες². Τα κύτταρα του μυελού των

οστών φαίνεται να συμμετέχουν **στους κακοήθεις όγκους** όπως αποδεικνύεται από περιπτώσεις μεταμόσχευσης μυελού των οστών από άνδρες σε γυναίκες. Σε ασθενή που ανέπτυξε καρκίνο του πνεύμονα τέσσερα χρόνια μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών το 20% των νεοπλασματικών κυττάρων προερχόταν από το μυελό των οστών του δότη². Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί και συμμετοχή των κυττάρων του μυελού των οστών στην νεοαγγείωση του νεοπλασμάτων.

Υπάρχουν ωστόσο και δεδομένα που υποστηρίζουν το ακριβώς αντίθετο:

Για παράδειγμα τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα φαίνεται να έχουν φυσικές αντινεοπλασματικές ιδιότητες, όπως απέδειξε μια μελέτη με τη χρήση τους σε σάρκωμα Kaposi¹.

Εκτός από τη συμμετοχή του μυελού των οστών, μετά από μεταμόσχευσή του, μελέτες έχουν δείξει ότι και τα μεσεγχυματικά κύτταρα από μόνα τους μπορούν να μεταναστεύσουν επίσης στους όγκους, ελκυσόμενα από κυτταροκίνες. Οι παραπάνω ιδιότητες των βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών να μεταναστεύουν στους πνεύμονες σε περιπτώσεις ίνωσης ή νεοπλασμάτων τα καθιστούν κατάλληλα **οχήματα για να μεταφέρουν θεραπείες**. Ειδικότερα τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, έχουν και άλλα πλεονεκτήματα που τα καθιστούν κατάλληλα γι' αυτό το σκοπό: Μπορούν σχετικά εύκολα να μεταφερθούν και να εξαπλωθούν σε καλλιέργειες προς διάφορες οδούς, διατηρώντας τη δυνατότητα για πολλαπλασιασμό προς διάφορες κυτταρικές σειρές. Επιπλέον υπερέχουν ανοσολογικά καθώς εκφράζουν το σύμπλεγμα μέγιστης ιστοσυμβατότητας 1 (MHC1) αλλά όχι το 2 (MHC2), και τα CD80, CD86 και CD40, ιδιότητα που μπορεί να επιτρέπει την ετερογενή μεταμόσχευση χωρίς προηγούμενη ανοσοκαταστολή¹⁰.

Σαφώς λιγότερα δεδομένα υπάρχουν για τη χρήση των ανθρώπινων **εμβρυϊκών** βλαστικών κυττάρων καθώς οι μελέτες είναι σχετικά λίγες λόγω της νομικής απαγόρευσης σε ορισμένες χώρες αλλά και των ηθικών φραγμών.

Η πρώτη αναφορά για την δημιουργία κυττάρων με φαινότυπο πνευμονικού επιθηλίου από εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα έγινε το 2002, όπου αναπτύχθηκαν πνευμονοκύτταρα τύπου II σε καλλιέργεια διαφοροποιημένων εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων τρωκτικών¹¹. Στη συνέχεια δε, ανακοινώθηκαν και άλλες μελέτες με παρόμοια αποτελέσματα. Το 2007 δημοσιεύτηκε μια μελέτη που διερευνήσε την ικανότητα των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων να κατευθύνονται στις περιοχές βλάβης των πνευμόνων και να συμμετέχουν στην επιδιόρθωση της. Η πιθανή χρήση τους απαιτεί προσοχή καθώς υπάρχει

πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής τους αλλά και ανοσο-λογικής απόρριψης από τον ξενιστή³.

Συμπερασματικά, υπάρχει ακόμα πολύς δρόμος στην έρευνα των βλαστικών κυττάρων καθώς η συμβολή τους στην επιδιόρθωση των ιστών δεν είναι ακόμα απολύτως διασαφηνισμένη. Έχουν ανοίξει ωστόσο πολλά συναρπαστικά μονοπάτια γνώσης για πιθανή φαρμακευτική, κυτταρική και γενετική θεραπεία για διάφορες νόσους

μεταξύ των οποίων και πολλές του αναπνευστικού συστήματος, όπως η Κυστική Ίνωση, ο Καρκίνος του Πνεύμονα η Πνευμονική Υπέρταση τα Αυτοάνοσα νοσήματα και η Πνευμονική Ίνωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Repair of respiratory system lesions using stem cells

Antonis Antoniadis
Paulina Stogiou

Pneumology Clinic,
General Hospital of Serres

Key words:

- Stem cells
- Mesenchymal stem cells
- Pulmonary hypertension
- Autoimmune disorders
- Lung fibrosis

A few years ago, the possibility of regeneration of tissues and organs was the stuff of science fiction. Today it has become a practicality and many scientists are focusing their interest on the possible applications of embryonic and adult stem cells. Autologous transplantation is a novel effective treatment for many diseases and studies are now providing evidence of the possible repair of lesions of the lung.

Stem cells are defined by two minimum criteria: the capacity for long term self-renewal without senescence, and the ability to differentiate into one or more specialized somatic cell types, given the appropriate stimuli. Stem cells are divided into embryonic and adult stem cells¹. Embryonic stem cells are derived from the blastocyst of a developing embryo and are able to produce progeny of all cell lineages; however their use has generated moral and political objections². Furthermore, embryonic cells have a greater tumorigenic potential than adult stem cells³.

Adult stem cells are located in many tissues throughout the body and play an essential role in their growth, maintenance and repair¹. Bone marrow derived stem cells consist of haematopoietic stem cells, which produce not only progenitors of all types of mature blood cells, but also mesenchymal stem cells, which, despite previous beliefs to the contrary, retain a developmental plasticity that allows them to differentiate, adopting the phenotypes of other tissues^{4,5}. They appear to have the ability to be specifically recruited to areas of inflammation and injured tissues and to be involved in their repair². A potential advantage of using adult stem cells, expanded in culture and reintroduced into the same patient, is the avoidance of immunologic rejection, as this process constitutes an autologous transplantation.

In 2001 an early study was published in which a single haematopoietic stem cell was transplanted from an adult male mouse into a female mouse that had previously been irradiated⁶. This cell repopulated all bone marrow cell lineages but also cells that engrafted in several organs, such as the lungs in which up to 20% of the parenchyma cells were subsequently found to contain the donor's Y chromosome. Later, similar animal studies showed varying levels of engraftment of bone marrow stem cells as alveolar and airway epithelial tissue. In humans, similar findings have been recorded following bone marrow transplantation. Female recipients of male bone marrow were shown to have male donor cells engrafted as epithelial and endothelial cells⁴. This finding was also replicated in male recipients of a

Correspondence to:
Dr Antonis Antoniadis
Director of Pneumology Clinic
General Hospital of Serres
Tel: +30-23210-94607
Fax: +30-23210-94624
e-mail: antonis100@gmail.com

female lung allograft, and in this case the greater levels of engraftment occurred at sites of greatest injury following rejection or infection. However, more recent studies showed that the previously used methods of detecting engraftment were not sufficiently rigorous and there was an overestimation of the amount of engraftment², and other studies do not confirm the engraftment of stem cells to the lungs and to the alveolar epithelium.

There is also evidence for engraftment into the pulmonary vasculature by other bone marrow cells, namely the endothelial progenitor cells. In animals endothelial progenitor cells were engrafted into areas of vascular injury in models of pulmonary hypertension. In human studies an increase in circulating endothelial progenitor cells was associated with improved outcome from acute lung injury and bacterial pneumonia⁴. All of the above examples lead to the theory that blood marrow transplantation could contribute to the repair of a variety of tissues, as stem cells appear to be recruited to areas of injury, where chemokines are produced⁴. Studies have demonstrated that when the process of stem cell migration was augmented, lung injury could be reduced. Intraperitoneal injection of granulocyte colony stimulating factor increased bone marrow stem cell engraftment in the lungs of mice suffering from emphysema induced by intranasal elastase, and reduced the damage compared with the control group. Mesenchymal stem cell administration immediately after exposure to bleomycin in mice was associated with a significant reduction in bleomycin induced inflammation and collagen deposition in the lung tissue.

Concerning the possible use of stem cells for the treatment of pulmonary hypertension, a study showed that the intravenous implantation of endothelial Nitric Oxid Synthase (eNOS) gene-transduced mesenchymal stem cells improved the progression of RV impairment caused by pulmonary hypertension induced by monocrotaline (n.b., the monocrotaline induced pulmonary hypertension model is known to represent similar pathology to that of primary pulmonary hypertension)⁶. Another study showed that intratracheal mesenchymal stem cell administration attenuated monocrotaline induced pulmonary hypertension and endothelial dysfunction⁷. It was suggested that the decrease in the pulmonary vascular resistance and improvement in the response to acetylcholine results from a paracrine effect of the transplanted mesenchymal stem cells in the lung parenchyma, which improves vascular endothelial function. As a result of these findings, a phase I safety trial has commenced in Canada, whereby patients with refractory pulmonary hypertension are re-

ceiving autologous epithelial progenitor cells transfected with endothelial nitric oxide synthase via a pulmonary artery catheter⁴.

Many studies concerning mesenchymal stem cells have been reported. Mesenchymal stem cells were transduced to express interleukin-12, with the rationale of improving anti-cancer immune surveillance by activating cytotoxic lymphocytes and producing IFN- γ . The mesenchymal stem cells expressing IL-12 were introduced before tumour inoculation and prevented the development of lung cancer.

Efforts are made for the treatment of cystic fibrosis (CF) using bone marrow stem cells. One study used genetic transduction of bone marrow stem cells from patients with CF to enable them to express the normal CF transmembrane conductance regulator (CFTR). These cells were then mixed in a human airway-epithelial culture and they differentiated into airway epithelial cells and partially corrected the defective CFTR-dependent chloride current⁴.

Autologous peripheral blood stem cell transplantation is being successfully applied to patients with treatment-resistant autoimmune diseases. In 2005 a study analyzed the effects of autologous peripheral blood stem cell transplantation in four patients with treatment resistant systemic vasculitis⁸. One of the patients had Wegener's granulomatosis and another had Churg Strauss syndrome. The results were impressive, as the patient with Wegener's granulomatosis achieved complete remission and the other patients are in good partial remission and responding to maintenance treatment. Autologous peripheral blood stem cell transplantation is probably not curative, but it induces remission and can turn a life-threatening disease in a milder form, more amenable to treatment.

The contribution of bone marrow-derived stem cells to the pathogenesis of fibrosis is a confused issue, as these cells contribute to the fibroblast and myoblast community in the lungs. Although it has been shown that the suppression of bone marrow with busulphan led to a worsening of pulmonary fibrosis in mice, and systemic mesenchymal stem cells appear to be able to alleviate bleomycin induced lung fibrosis, another study showed that a reduction in the recruitment of these bone marrow cells to the areas of fibrosis produced a reduction in the amount of fibrosis². Furthermore, in a case of bleomycin lung fibrosis in mice transplanted with bone marrow, 80% of type I fibroblasts at sites of fibrosis were shown to be of bone marrow donor origin.

Concerning the possibility of using adult cells for the

treatment of various diseases, there are several impressive pathways other than stem cells. Studies have shown that certain human adult cells, such as fibroblasts, can be reprogrammed into cells similar to embryonic stem cells, but at present this process requires extensive genetic modification, which is not yet acceptable for clinical use⁹.

In spite of the impressive research findings concerning their therapeutic possibilities, the use of stem cells could be potentially dangerous. The addition of mesenchymal stem cells to human breast carcinoma cells and to colonic tumour cells led to an increased rate of metastasis. Mesenchymal stem cells have also been shown to have immunosuppressive effects which may favour tumour growth *in vivo*. In addition, as well as affecting the behavior of cancer cells, stem cells may themselves have malignant potential as they have the ability for self renewal and unlimited proliferation. *In vitro*, it has been demonstrated that bone marrow stem cells can develop karyotypic abnormalities². Evidence in humans of bone marrow contribution to tumour cells comes from sex-mismatched bone marrow transplants. In a patient who developed lung cancer four years after bone marrow transplantation, up to 20% of the neoplastic cells were of bone marrow origin². A contribution of bone marrow derived stem cells to the angiogenesis of tumours has also been demonstrated.

Controversially, evidence has also been produced for the exact opposite: mesenchymal stem cells appear to have intrinsic antineoplastic properties, as it has been shown in a Kaposi's sarcoma model.

In addition to the incorporation of bone marrow-derived cells after whole bone marrow transplantation, mesenchymal stem cells alone have also been shown to have an ability to specifically target tumour tissue where chemokines are produced. The ability of these cells to home to the lungs in pathological conditions such as fibrosis or cancer makes them the perfect vectors for delivering therapeutic agents. Mesenchymal stem cells have several properties that render them suitable for the role of a vector. Firstly, they can relatively easily transduced and expanded in culture for many passages, while retaining their growth and multi-lineage potential. They also appear to be relatively immunoprivileged due to their expression of major histocompatibility complex 1 (MHC1) but lack of complex 2 (MHC2) and the molecules CD80, CD86 and CD40, properties that may allow an allogenic transplantation without prior immunomodulation¹⁰.

Little data has been published on the use of human

embryonic stem cells, because of legal and ethical constraints to research.

In the first report of the detection of the lung epithelial phenotype in 2002¹ type two pneumocytes were identified in differentiated murine embryonic stem cell cultures, and later reports showed similar results. In 2007 a report studied the ability of embryonic stem cells to home to the areas of lung injury and to contribute to their repair. Their potential use requires attention as there are concerns about the potential for malignant transformation and for immune rejection in the hosts³.

In conclusion, much work remains to be accomplished in the research on stem cells as their contribution to lung tissue repair is not yet completely understood. Nevertheless, exciting pathways are opening up in the areas of pharmacological, genetic and cellular therapy for many lung diseases such as cystic fibrosis, lung cancer, pulmonary hypertension, autoimmune diseases and lung fibrosis.

REFERENCES

1. Ribon H. J., Lane S., Qin M. Et al. Embryonic stem cells as a source of pulmonary epithelium in Vitro and in Vivo. Proc Am Thorac Soc 2008;5: 717-722
2. Loebinger M.R., Sage, E.K. Janes S.M. Mesenchymal Stem Cells as Vectors for Lung Disease Proc Am Thorac Soc 2008; 5:711-716
3. Orkin SH, Morisson SJ. Stem cell competition. Nature 2002;418:25-27
4. Loebinger M.R., Janes S.M.. Stem Cells for Lung Disease. Chest 2007; 132:279-285
5. Krauss DS, Theise ND, Collector MI et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow- derived stem cell. Cell 2001;105:369-377
6. Sachiko K.H., Hitishi H., Shigetoshi M.et al. Implantation of Mesenchymal Stem Cells Overexpressing Endothelial Nitric Oxid Synthase Improves Right Ventricular Impairments caused by Pulmonary Hypertension. Circulation 2006; 114; I-181-I-185
7. Chen X.C., Wang R., Zhao X.et al. Prophylaxis against carcinogenesis in three kinds of unestablished tumor models via IL 12-gene-engineered MSCs. Carcinogenesis 2006;27:2434-2441
8. Kotter I., Daikeler T., Amberger C., Tyndall A., Kanz L. Autologous stem cell transplantation of treatment resistant systemic vasculitis – a single center experience and review of the literature. Clin Nephrol 2005; 64(6):485-489.
9. Takayashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007;131:861-872.
10. Javazon E. H., Beggs K.J., Flake A.W. Mesenchymal stem cells: paradoxes of passaging. Exp Hematol 2004; 32:414-425.

Ο ρόλος των διφωσφονικών στην αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και οστικές μεταστάσεις

**Κωνσταντίνος Ζαρογουλίδης,
Ευφημία Μπούτσικου,
Βασιλική Ζαρογουλίδου,
Έλλη Λιθοξοπούλου,
Θεοδώρα Τσιούδα,
Γεώργιος Μπαλασούλης,
Θεόδωρος Κοντακιώτης**

Τμήμα Έρευνας Νεοπλασιών Καρκίνου του Πνεύμονα, Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο 'Γ. Παπανικολάου', Εξοχή Θεσσαλονίκης

Λέξεις ευρετηρίου:

- ζολεδρονικό οξύ
- διφωσφονικά
- χημειοθεραπεία
- μη-μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος
- οστικές μεταστάσεις

Αλληλογραφία:

Ζαρογουλίδης Κωνσταντίνος
Τμήμα Έρευνας Νεοπλασιών Καρκίνου του Πνεύμονα, Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο "Γ. Παπανικολάου", Εξοχή 57010, Θεσσαλονίκη.
Τηλέφωνο & Fax: +30 2310 992433
E-mail: zarog@med.auth.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η συχνότητα οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα κυμαίνεται μεταξύ 20-40%. Πρόσφατες μελέτες (in vitro κατά πλειοψηφία) έδειξαν ότι τα διφωσφονικά τρίτης γενιάς εμποδίζουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του όγκου του καρκίνου του πνεύμονα και ίσως με αυτόν τον τρόπο έμμεσα να επηρεάζουν θετικά την επιβίωση τους. **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Με διαδοχική επιλογή μελετήθηκαν 108 άρρενες ασθενείς σταδίου IV. Σε 55/108 ασθενείς με οστικό άλγος και θετικό σπινθηρογράφημα οστών χορηγήθηκαν διφωσφονικά που περιέχουν στη σύνθεσή τους άζωτο (NBPs) (ομάδα Α) - ζολεδρονικό οξύ, 4mg I.V. κάθε 21 μέρες. Αντίθετα 53/108 ασυμπτωματικοί ασθενείς δεν έλαβαν NBPs: 30/53 είχαν θετικό σπινθηρογράφημα οστών (ομάδα Β) και 23/53 φυσιολογικό σπινθηρογράφημα οστών (ομάδα Γ). Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμένη χημειοθεραπεία που περιλάμβανε Docetaxel 100mg/m² και Carboplatin AUC=6. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η ομάδα Α παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση τόσο της επιβίωσης όσο και του χρόνου μέχρι την υποτροπή της νόσου (p<0,001) σε σύγκριση με τις ομάδες Β και Γ. Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του αριθμού κύκλων χημειοθεραπείας με NBPs και της ολικής επιβίωσης (p<0,01 Pearson Correlation) καθώς και του χρόνου μέχρι την υποτροπή της νόσου (p<0,01). Η επίδραση των διφωσφονικών στην κλίμακα άλγους δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά στις δύο ομάδες ασθενών με θετικό σπινθηρογράφημα οστών πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZOL (p>0,05). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η προσθήκη διφωσφονικών τρίτης γενιάς (NBPs) στην αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και οστικές μεταστάσεις έδειξε να επηρεάζει σημαντικά την επιβίωσή τους. Περαιτέρω έρευνες χρειάζονται για να στηρίξουν την πιθανή αντινεοπλασματική δράση των NBPs ως ανεξάρτητου θεραπευτικού παράγοντα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα. *Πνεύμων 2009, 22(1):25-30.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κυριότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Περίπου το 80% των καρκίνων του πνεύμονα ιστολογικά είναι Μη Μικροκυτταρικοί Καρκίνοι του Πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Η πλειοψηφία των ασθενών με ΜΜΚΠ εμφανίζει τοπικά προχωρημένη (37%) ή μεταστατική ασθένεια (38%) κατά τη διάγνωση¹. Έχει υπολογισθεί ότι το 30% με 65% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα θα αναπτύξει οστικές μεταστάσεις^{2,3}. Οι οστικές μεταστάσεις προκαλούν σημαντική σκελετική νοσηρότητα, περιλαμβάνοντας παθολογικά κατάγματα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού, και κακοήγη υπερασβεσταιμία². Αυτά τα σκελετικά επεισόδια είναι αποτέλεσμα της οστικής αποδόμησης από τους οστεοκλάστες και προκαλούν οστικό άλγος. Η αντιμετώπιση των σκελετικών επιπλοκών είναι τυπικά μια πολύπλοκη προσπάθεια που συμπεριλαμβάνει χειρουργείο, ακτινοθεραπεία, αναλγητικά και πιο πρόσφατα τη χορήγηση διφωσφονικών (BPs)⁴. Εκτεταμένη χρήση διφωσφονικών έχει γίνει στο παρελθόν για την πρόληψη, παρηγορική αντιμετώπιση ή θεραπεία σκελετικών επιπλοκών σχετιζομένων με οστεολυτικές εστίες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού⁵, πολλαπλούν μυέλωμα⁶, και πιο πρόσφατα σε άλλους συμπαγείς όγκους, όπως του καρκίνου του πνεύμονα.

Τα διφωσφονικά δρουν σε οστικά κύτταρα, όπως οι οστεοκλάστες, και γενικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λυτικών οστικών εστιών που προκαλούνται από κακοήθειες ή διαταραχές οστικής απορρόφησης, όπως η οστεοπόρωση. Τα διφωσφονικά συνδέονται εκλεκτικά στα οστά στα σημεία αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας, στη συνέχεια απελευθερώνονται από την οστική θεμέλια ουσία κατά τη διάρκεια της οστικής απορρόφησης και αναστέλλουν τόσο τη δραστηριότητα όσο και την επιβίωση των οστεοκλαστών. Ως αποτέλεσμα έχουμε ελάττωση της οστικής απορρόφησης⁷. Στα υγιή άτομα παρατηρείται εξισορροπημένη οστεοβλαστική και οστεοκλαστική δραστηριότητα. Στους καρκινοπαθείς η οστεοκλαστική δραστηριότητα υπερέχει της οστεοβλαστικής, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων, που αφενός ευνοούν την αύξηση του όγκου, αφετέρου, μέσω της απελευθέρωσης διαβιβαστικών ουσιών, διεγείρουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Τα BPs τρίτης γενιάς που περιέχουν άζωτο (NBPs) εμφανίζουν τρεις φορές πιο ισχυρή δραστηριότητα σε σύγκριση με τα πρώτης και δεύτερης γενιάς BPs. Η μέσω των BPs δραστηριότητα των οστεοκλαστών επιτυγχάνεται σε πολλαπλά επίπεδα: α) εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό

των μακροφάγων μέσα στους οστεοκλάστες και β) μπλοκάρουν τη δραστηριότητα των ωρίμων οστεοκλαστών και τους οδηγούν στην απόπτωση. Τα NBPs σε πειραματικές εργαστηριακές μελέτες έδειξαν να αναστέλλουν την αύξηση των καρκινικών κυττάρων, προάγοντας τη διαδικασία απόπτωσης τους μέσω της αναστολής του σχηματισμού των μικρών-G-πρωτεϊνών όπως οι Ras, Rho, Rac και cdc42⁸⁻¹². Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι τα NBPs αναστέλλουν την αγγειογένεση *in vivo*. Η αγγειογένεση είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Επομένως, η αναστολή της αγγειογένεσης είναι μια ιδιαίτερα υποσχόμενη στρατηγική στην αντιμετώπιση του καρκίνου και των μεταστάσεων¹³.

Υπάρχουν επίσης βιοχημικοί δείκτες (biochemical markers) του οστικού μεταβολισμού, που αντανακλούν τόσο τη διαμόρφωση όσο και την επαναπορρόφηση του οστού¹⁴, μπορούν να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες σε σχέση με την αλληλεπίδραση των οστών με τους όγκους και να αποτελέσουν δείκτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε αυτή τη δυναμική διαδικασία. Η μεταστατική οστική ασθένεια τυπικά σχετίζεται με την αυξημένη οστική επαναπορρόφηση¹⁵. Οι κλινικές μελέτες δείχνουν ότι οι δείκτες οστικής επαναπορρόφησης, και ειδικά το N-τελοπεπτίδιο Τύπου Ι κολλαγόνο, σχετίζονται με την παρουσία και την έκταση των μεταστάσεων^{16,17}, την πρόγνωση¹⁸ και την ανταπόκριση στη θεραπεία¹⁹.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 108 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα σταδίου IV με μέση ηλικία 59,8 ($\pm$ SEM 0,85) και βιολογική κατάσταση ECOG PS 0-1. Κάθε ασθενείς που πληρούσε τα κριτήρια συμμετοχής εντασσόταν διαδοχικά στη μελέτη και έτυχε όλοι οι ασθενείς να είναι άρρενες. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες σύμφωνα με τα συμπτώματα οστικού άλγους και την ύπαρξη ή μη οστικών μεταστάσεων. Η ομάδα Α αποτελούνταν από 55/108 ασθενείς που είχαν θετικό σπινθηρογράφημα οστών και οστικό άλγος. Η ομάδα Β αποτελούνταν από 30/108 ασθενείς που είχαν θετικό σπινθηρογράφημα οστών, αλλά ήταν ασυμπτωματικοί. Και η ομάδα Γ αποτελούνταν από 23/108 ασυμπτωματικούς ασθενείς με φυσιολογικό σπινθηρογράφημα οστών, η οποία και αποτελούσε την ομάδα ελέγχου. Οι μεταστατικές εστίες των ασθενών της Ομάδας Γ αναγράφονται στον Πίνακα 1. Δεν υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά ως προς τη μέση ηλικία και τους ιστολογικούς υποτύπους μεταξύ των τριών ομάδων. Στον Πίνακα 2 αναφέρονται αναλυτικά οι ιστολογικοί υπότυποι των ασθενών που

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Εστίες μεταστάσεων (Ομάδα Γ)	Αριθμός ασθενών (23)
Εγκέφαλος	5
Ήπαρ	3
Επινεφρίδια	3
Ετερόπλευρες μεταστατικές εστίες	6
Κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή	4
Περισσότερες της μίας μη οστικές μεταστάσεις	2

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Ιστολογικός τύπος	Αριθμός ασθενών	%
Πλακώδες	32	29,63
Αδενοκαρκίνωμα	56	51,85
Μεγαλοκυτταρικό	11	10,18
Μικτό	4	3,7
Αγνώστου τύπου	5	4,63

περιλαμβάνονταν στη μελέτη μας. Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, και αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό χημειοθεραπείας αποτελούμενο από docetaxel 100mg/m² και carboplatin AUC=6. Το σχήμα επαναλαμβανόταν κάθε 4 εβδομάδες και μέχρι τη συμπλήρωση 8 κύκλων.

Επιπλέον στους ασθενείς με οστικό άλγος (ομάδα Α) χορηγήθηκε ζολεδρονικό οξύ (ZOL) 4mg i.v., σε χορήγηση 15λεπτών²⁰⁻²². Αρχικά η χορήγηση γινόταν κάθε 28 μέρες συγχρόνως με τη χημειοθεραπεία και στη συνέχεια μετά την ολοκλήρωση των κύκλων χημειοθεραπείας κάθε 21 μέρες -σαν θεραπεία συντήρησης- μέχρι την υποτροπή της νόσου ή μέχρι σημαντική επιδείνωση της βιολογικής κατάστασης των ασθενών. Ο πόνος αξιολογήθηκε στους ασθενείς με θετικό σπινθηρογράφημα οστών (ομάδες Α και Β) με τη χρήση ειδικής κλίμακας πόνου από το 0 ως το 10²³ σε κάθε κλινική επίσκεψη των ασθενών. 52 ασθενείς από την ομάδα Α σύμφωνα με την κλίμακα πόνου είχαν σκορ 1-4, 2 ασθενείς σκορ 5-6 και 1 ασθενής πάνω από 8. Στους ασθενείς της ομάδας Α γινόταν σύσταση για οδοντιατρική εξέταση πριν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη μας, σε μια προσπάθεια να περιοριστεί ο κίνδυνος της οστεονέκρωσης της γνάθου²⁴. Στους ασθενείς της ομάδας Α χορηγήθηκαν επίσης συμπληρωματικά

500mg ασβεστίου και 400IU βιταμίνης D ημερησίως μαζί με το ZOL.

Στους ασθενείς που απαντούσαν στην χημειοθεραπεία χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία πρωτοπαθούς εστίας 50 Gy μεταξύ του 2^{ου} και του 3^{ου} κύκλου χημειοθεραπείας. Πριν τη θεραπεία προηγούνταν: πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφίες θώρακα, αξονικές τομογραφίες θώρακα και κοιλίας, αξονική τομογραφία εγκεφάλου (ή μαγνητική τομογραφία, εάν κρινόταν απαραίτητο), σπινθηρογράφημα οστών και βρογχοσκόπηση. Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρακολουθούνταν με γενική εξέταση αίματος με σκοπό να αξιολογηθεί η ανάγκη υποστηρικτικής αγωγής (ουδετεροπενία/αναιμία). Βιοχημικές εξετάσεις πραγματοποιούνταν πριν από κάθε νέο κύκλο χημειοθεραπείας, όπως επίσης και ακτινογραφία θώρακα με σκοπό την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία. Μετά την ολοκλήρωση των κύκλων χημειοθεραπείας ακολουθούσε επανασταδιοποίηση των ασθενών.

Σε ειδικές περιπτώσεις, εφόσον κρινόταν αναγκαίο, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε επιπρόσθετες εξετάσεις ή και αντιμετωπιζόταν με παρηγορική θεραπεία (ακτινοθεραπεία, παράγοντες αιμοποίησης) κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Η πλειοψηφία των ασθενών σε όλες τις ομάδες ολοκλήρωσαν την πρώτη γραμμή θεραπείας. Τέσσερις ασθενείς από την ομάδα Α, 3 από την ομάδα Β και 4 από την ομάδα Γ έλαβαν δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία αποτελούμενη από ifosphamide 3.5mg/m² μαζί με mesna, σε συνδυασμό με carboplatin AUC=6 την 1η μέρα και ολική δόση Etoposide 200mg/m² τις μέρες 1-3. Οι υπόλοιποι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη με επιδείνωση της ασθένειας δεν τους χορηγήθηκε δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία λόγω της κακής βιολογικής τους κατάστασης και όλοι αντιμετωπίστηκαν με παρηγορική θεραπεία συμπεριλαμβανομένης της ακτινοθεραπείας όπου κρινόταν απαραίτητο.

Η κλινική μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας. Έντυπα συγκατάθεσης υπογράφηκαν από όλους τους ασθενείς.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλοι οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση. Αυτοί που έλαβαν δεύτερης γραμμής θεραπεία συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για την επιβίωση, ενώ στην ανάλυση για τον χρόνο μέχρι της υποτροπής της νόσου λάβαμε υπόψη μόνο την πρώτη γραμμή θεραπείας.

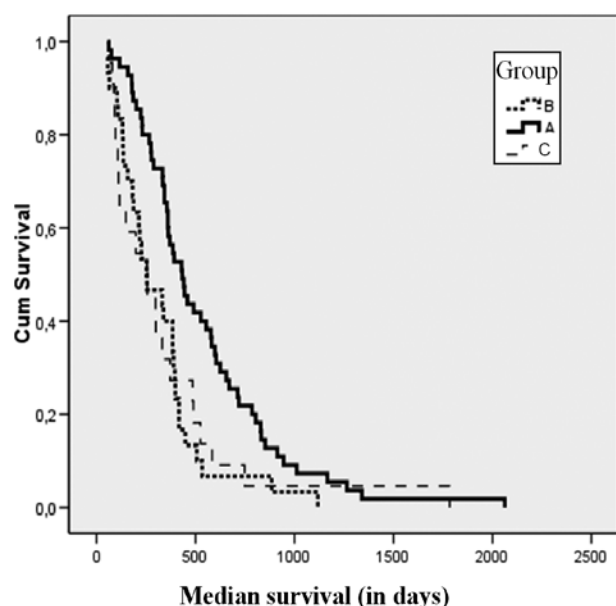
Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσες (median) ± σταθερή

απόκλιση λάθους. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε σε περιβάλλον SPSS version 15 (statistical package for Social Sciences Illinois Co). Η σύγκριση των διαφορών του χρόνου μέχρι την υποτροπή της νόσου και της επιβίωσης μεταξύ των τριών ομάδων έγινε με τη μέθοδο Kaplan Meier και τη δοκιμασία log Rank. Οι μεταβολές του οστικού άλγους μεταξύ των ομάδων Α και Β συγκρίθηκαν με Pearson Correlation.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η Διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς της ομάδας Α ήταν 433ημέρες (95%CI, 340,6-525,39) και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με εκείνη των ασθενών της ομάδας Β: 252ημέρες (95%CI, 99-404,97) και της ομάδας Γ: 255ημέρες (95% CI, 82,6 - 427,37), $p < 0,001$ (Διάγραμμα 1).

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποτροπή της νόσου



Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,225	2	,004
Breslow (Generalized Wilcoxon)	15,068	2	,001
Tarone-Ware	14,203	2	,001

Test of equality of survival distributions for the different levels of GROUP1.

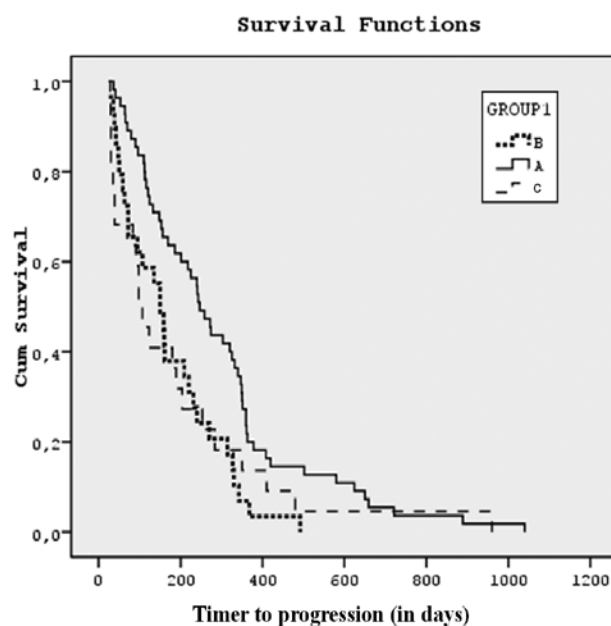
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1

των ασθενών της ομάδας Α ήταν 247ημέρες (95% CI 196,13-297,86) και ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με τις ομάδες Β: 150ημέρες (95%CI, 107,8-192,2) και Γ: 98ημέρες (95%CI, 61,2-134,7) $p < 0,001$ (Διάγραμμα 2).

Αντίθετα μεταξύ των ασθενών των ομάδων Β και Γ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά, τόσο στην επιβίωση, όσο και στον χρόνο υποτροπής της νόσου ($p > 0,05$).

Υπήρχε θετική συσχέτιση του αριθμού κύκλων λήψης ZOL με την επιβίωση ($p < 0,01$ Pearson correlation) και τον χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου ($p < 0,01$ Pearson correlation) (Διάγραμμα 3).

Ο διάμεσος αριθμός κύκλων Χ/Θ για την ομάδα Α ήταν $8 \pm \text{SEM } 0,74$, για την ομάδα Β: $6 \pm 0,63$ και για την ομάδα Γ ήταν $5,5 \pm 0,56$. Επιπλέον στην ομάδα Α, ο διάμεσος αριθμός κύκλων με ζολεδρονικό οξύ ήταν 9 (95%CI 6,7-11) κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και κατά τον χρόνο παρακολούθησης.

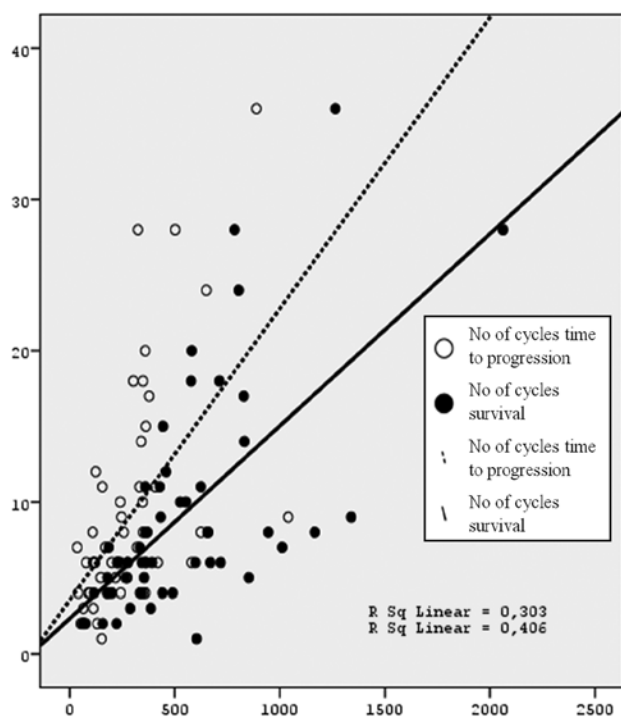


Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,573	2	,008
Breslow (Generalized Wilcoxon)	12,326	2	,002
Tarone-Ware	11,353	2	,003

Test of equality of survival distributions for the different levels of GROUP1.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2



Correlations

		No of diphosphonic cycles	time to progression	survival
No of diphosphonic cycles	Pearson Correlation	1	,550**	,637**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000
	N	54	54	54
time to progression	Pearson Correlation	,550**	1	,777**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000
	N	54	55	55
survival	Pearson Correlation	,637**	,777**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	
	N	54	55	55

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Α και Β της μελέτης μας όσον αφορά τις μεταβολές στην κλίμακα πόνου πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZOL ($p > 0,05$).

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ – ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Δύο από τους ασθενείς της ομάδας Β (6,6%) και 4 από την ομάδα Α (7,2%) εμφάνισαν σκελετική νοσηρότητα (παθολογικά κατάγματα) κατά τη διάρκεια των μηνών 1-4 και 2-4, αντίστοιχα για τις δύο ομάδες, μετά από την ένταξη των ασθενών στη μελέτη.

Η προσθήκη του ζολεδρονικού οξέως δε φάνηκε να

επηρεάζει την αιματική τοξικότητα στην ομάδα Α σε σύγκριση με τις ομάδες Β και Γ. Όσον αφορά τη μη αιματική τοξικότητα, η αύξηση της κρεατινίνης σπάνια ξεπερνούσε το 10% της αρχικής τιμής εισόδου των ασθενών στη μελέτη σχεδόν στο σύνολο των ασθενών της ομάδας Α. Σε 2 μόνο ασθενείς χρειάστηκε να προσαρμοστεί η δόση των αντινεοπλασματικών παραγόντων, λόγω αυξημένης τιμής της κρεατινίνης και ένας ασθενής μάλιστα χρειάστηκε να διακόψει τη λήψη του φαρμάκου. Επίσης, 3 ασθενείς εμφάνισαν οστεονεκρώσεις της γνάθου που οδήγησαν σε πρόωρη διακοπή της θεραπείας τους με ZOL. Όλοι οι παραπάνω ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική αξιολόγηση για την επιβίωση.

Το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετιζόταν με τη λήψη του ZOL αναγράφονται στον Πίνακα 3. Σε γενικές γραμμές όμως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελαφριάς ή μέτριας μορφής και σε ικανοποιητικό βαθμό ανεκτές από τους ασθενείς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρατηρείται τελευταία ότι η χρήση νέων αντινεοπλασματικών παραγόντων αυξάνει την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Όμως η επιμήκυνση της επιβίωσης των ασθενών αυτών έχει ως συνέπεια την αυξημένη πιθανότητα της εμφάνισης οστικών μεταστάσεων και την παρουσία επιπλοκών από αυτές.

Η λήψη του ζολεδρονικού οξέως έχει αποδειχθεί αποτελεσματική όσον αφορά την ελάττωση ή/και την καθυστέρηση των σκελετικών επιπλοκών σε πολλούς καρκινικούς όγκους που συνδέονται με την εμφάνιση συχνών οστικών μεταστάσεων. Στο παρελθόν έχει ήδη χρησιμοποιηθεί επιτυχώς με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με κακοήγεις οστικές βλάβες¹⁶.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Αριθμός ασθενών	%
Γριπώδης συνδρομή	13	12,04
Οστικό άλγος	10	9,26
Γαστρεντερικές διαταραχές	15	13,89
Οίδημα των κάτω άκρων	3	2,78
Οστεονέκρωση σιαγόνων	4	3,7
Αύξηση της κρεατινίνης ≤ 1 mg/dl	4	3,7
Αύξηση της κρεατινίνης > 2 mg/dl	1	0,93

Παρόλα αυτά το ζολεδρονικό οξύ δείχνει να έχει κλινικό όφελος όχι μόνο στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού και του προστάτη, αλλά επίσης στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Εκτός από καλύτερη αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων και μια σταθερή μείωση της σκελετικής νοσηρότητας που δικαιολογούν τη αυξημένη επιβίωση, υπάρχουν ενδείξεις ότι το ζολεδρονικό οξύ φαίνεται να εμφανίζει συνεργιστική αντινεοπλασματική δραστηριότητα όταν συνδυάζεται με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες²⁵⁻³⁰. Πράγματι, στη μελέτη μας οι ασθενείς της ομάδας Α που έλαβαν ZOL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία παρουσίασαν επιμήκυνση της επιβίωσης τους κατά 6 μήνες σε σύγκριση με τις ομάδες Β και Γ [14,4 μίν. (Α) vs. 8,5(Β) και 8,4 (Γ)]. Όσον αφορά τον χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου, οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσίασαν μία καθυστέρηση 3,2 μηνών σε σχέση με την ομάδα Β και 5 μηνών σε σχέση με την ομάδα Γ [8,2 μίν. (Α) vs. 5 (Β) και 3,2 (Γ)].

Η μακρά χορήγηση του ZOL στη μελέτη μας φάνηκε επίσης να είναι ασφαλής και με ανεπιθύμητες ενέργειες εύκολα αντιμετωπίσιμες. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι το ZOL δεν επιβαρύνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από συγχωρηγούμενη χημειοθεραπεία ή άλλου τύπου κυτταροτοξική θεραπεία^{5,6,31}. Άλλωστε το ZOL μπορεί να χορηγηθεί με σχετική ασφάλεια και σε ασθενείς που στο χημειοθεραπευτικό τους σχήμα περιλαμβάνονται νεφροτοξικά φάρμακα όπως το cisplatin³². Στη δική μας μελέτη χορηγήσαμε carboplatin, το οποίο είναι λιγότερο νεφροτοξικό, και παρατηρήσαμε ότι η συγχωρήγηση του ZOL με χημειοθεραπεία δεν έδειξε να αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά νεφροτοξικότητας στην ομάδα Α σε σύγκριση με τις ομάδες Β και Γ. Επομένως, το ZOL είναι καλά ανεκτό σε συνδυασμό με μια ποικιλία θεραπειών για τον καρκίνο³². Αρκετές επίσης μελέτες ασθενών με οστικές μεταστάσεις από ανθεκτικό ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη έδειξαν ότι η συγχωρήγηση docetaxel (του δεύτερου αντινεοπλασματικού παράγοντα του χημειοθεραπευτικού συνδυασμού που χρησιμοποιήσαμε) και ZOL ήταν καλώς ανεκτή³²⁻³⁵.

Ασφαλώς, σε ασθενείς που λαμβάνουν ZOL οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να συνυπολογίζουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου των ασθενών με συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης, σε ασθενείς που παρουσιάζουν γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη λήψη της χημειοθεραπείας και λαμβάνουν ZOL θα πρέπει να ληφθεί

υπόψη ότι αυξάνεται ο κίνδυνος πρόκλησης ηλεκτρολυτικών διαταραχών³⁶. Στη δική μας μελέτη λάβαμε όλα τα απαραίτητα μέτρα για να προλάβουμε ανεπιθύμητες ενέργειες από τη νεφρική λειτουργία ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. καλή ενυδάτωση).

Η πλέον σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια στη μελέτη μας που οδήγησε σε διακοπή του ZOL ήταν οι οστεονεκρώσεις της γνάθου, οι οποίες οφειλόταν πιθανότατα στην κακή υγιεινή του στόματος που παρατηρείται γενικά στον ελληνικό πληθυσμό και ιδιαίτερα στα μεγάλης ηλικίας άτομα^{24,37}. Η μελέτη αυτή μας έδειξε ότι πριν από τη χορήγηση BPs θα πρέπει να προηγείται πανοραμική ακτινογραφία στοματικής κοιλότητας και οδοντιατρικός έλεγχος. Σε μεγάλες κλινικές μελέτες φάσης III ελέγχθηκε η ασφαλής χορήγηση του ZOL σε περισσότερους από 3.000 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις σε θεραπευτικό ορίζοντα μέχρι 2 έτη^{5,6,31,38}. Επίσης αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει την ασφαλή λήψη του ζολεδρονικού οξέως για διάστημα θεραπείας μεγαλύτερο των 2 ετών³⁹. Ο Ali και οι συνεργάτες ανέφεραν την ασφαλή χορήγηση του ZOL σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ή καρκίνο του μαστού σε χρονικό ορίζοντα θεραπείας κατά μέσο όρο 3,6 έτη⁴⁰.

Παρόλο που η επιβίωση και ο χρόνος μέχρι την υποτροπή της νόσου ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα Α σε σύγκριση με τις ομάδες Β και Γ, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κλίμακα οστικού άλγους μεταξύ των ομάδων Α και Β πριν και καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών μας. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι η πλειοψηφία των ασθενών μας είχαν σκορ μέχρι 4 στην κλίμακα οστικού άλγους. Επιπλέον, η χημειοθεραπεία που χορηγήθηκε μαζί με τα NBPs πιθανότατα να επηρέασε θετικά και το οστικό άλγος.

Παρόλο που το δείγμα της μελέτης μας ήταν σχετικά μικρό, εντούτοις η αύξηση της επιβίωσης της ομάδας Α ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες. Οι ενδείξεις αυτές ανοίγουν ένα καινούργιο δρόμο για την περεταίρω διερεύνηση του ρόλου των διφωσφωνικών τρίτης γενιάς σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στην επιβίωση και τον χρόνο υποτροπής της νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και οστικές μεταστάσεις.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

The impact of bisphosphonate therapy on survival of lung cancer patients with bone metastasis

Konstantinos Zarogoulidis,
Efimia Boutsikou,
Vasiliki Zarogoulidou,
Hellie Lithoxopoulou,
Theodora Tsiouda,
Georgios Ballasoulis,
Theodoros Kontakiotis

Lung Tumour Research Section, University
Pneumology Department, Aristotle
University of Thessaloniki, 'G. Papanikolaou'
Hospital, Thessaloniki, Greece

Key words:

- zoledronic acid
- bisphosphonates
- chemotherapy
- non-small cell lung cancer
- bone metastases

Correspondence:

Zarogoulidis Konstantinos
Lung Tumour Research Section
University Pneumology Clinic
Aristotle University of Thessaloniki
'G. Papanikolaou' Hospital
Exohi 57010, Thessaloniki
Telephone & fax: +30 2310 992433
E-mail: zarog@med.auth.gr

SUMMARY. INTRODUCTION: Bone metastases occur in 20% to 40% of patients with lung cancer. Recent studies (most *in vitro*) demonstrate an anti-proliferative effect of third-generation bisphosphonates (BPs) on lung tumours which may, indirectly, have an impact on the survival. **OBJECTIVES:** This was a study of the effects of treatment with BPs on the course and survival of lung cancer patients with bone metastases. **PATIENTS AND METHODS:** For the study 108 male patients with lung cancer (stage IV) were recruited consecutively. Of these, 55/108 patients with positive bone scan experienced bone pain and received Nitrogen BPs (NBPs), specifically zoledronic acid (ZOL), 4 mg i.v. every 21 days (Group A). The other 53 patients received no NBPs, of which 30/53 had a positive bone scan (Group B) and 23/53 a negative bone scan (Group C). All patients were treated with combination chemotherapy consisting of Docitaxel 100 mg/m² and Carboplatin AUC = 6. **RESULTS:** Group A had a statistically significantly longer mean survival and time to progression than Groups B and C ($p < 0.001$). A statistically significant positive correlation was found between the number of cycles of therapy with NBPs and total patient survival ($p < 0.01$, Pearson Correlation) and time to progression ($p < 0.01$). Regarding the pain effect in relation to baseline, no significant difference was observed between the two groups of patients (with and without NBPs) with positive bone scan ($p > 0.05$). **CONCLUSION:** The addition of NBPs to the treatment regime appears to increase overall survival in lung cancer patients with bone metastases. Further studies are needed to support the potential usefulness of NBPs as an independent therapeutic agent against lung cancer. *Pneumon 2009; 22(1):31–37*

INTRODUCTION

Lung cancer is the leading cause of death from cancer worldwide.

Approximately 80% of lung cancers can be histologically classified as non-small cell lung cancer (NSCLC). The majority of patients present with locally advanced (37%) or metastatic (38%) disease at the time of diagnosis¹. It has been estimated that approximately 30% to 65% of patients with metastatic lung cancer will develop bone metastases^{2,3}. Bone metastases cause considerable skeletal morbidity, including pathological fractures, spinal cord compression, and malignant hypercalcaemia². These skeletal-related events (SRE) are the result of resorption of mineralized bone by osteoclasts, which also causes bone pain. The management of skeletal complications is typically a multimodal endeavour involving surgery, radiation therapy, analgesics and more recently the administration of bisphosphonates (BPs)⁴. BPs have been used extensively in the prevention and treatment or palliation of skeletal complications associated with osteolytic lesions in patients with breast cancer⁵, multiple myeloma⁶ and, more recently, other solid tumours, such as lung cancer.

BPs act on bone cells such as osteoclasts and are generally used to treat lytic bone lesions caused by malignancies and bone resorption disorders such as osteoporosis. BPs bind preferentially to bone at the sites of active bone metabolism, are released from the bone matrix during bone resorption and potently inhibit osteoclast activity and survival, thereby reducing osteoclast-mediated bone resorption⁷. In healthy people there is a balance between osteoblast and osteoclast activity. In cancer patients osteoclast activity is higher than osteoblast activity, resulting in the release of growth factors, which favour the increase of bone mass and arouse osteoclast activity through the release of signalling messengers. Third generation BPs that contain nitrogen (NBPs) appear to have three times higher activity than first and second generation BPs. The suppression of activity of osteoclasts through BPs is achieved at multiple levels, including: a) blockage of the proliferation of macrophages into osteoclasts and b) blockage of the activity of mature osteoclasts, leading them to apoptosis. Experimental laboratory studies have shown that NBPs also suspend the proliferation of cancer cells, fostering the process of their apoptosis by blocking the formation of small signalling proteins such as Ras, Rho, Rac and cdc42⁸⁻¹². NBPs have also been shown to block angiogenesis *in vivo*. As angiogenesis is essential for the development of cancer cells the suspension of angiogenesis is a particularly promising strategy in the treatment of cancer and its metastases¹³.

Certain biochemical markers of bone metabolism, which reflect both the formation and resorption of bone¹⁴, can provide valuable insight into tumour-bone interactions and the effects of treatment on this dynamic process. Metastatic bone disease is typically associated with a marked increase in bone resorption¹⁵. Clinical studies suggest that bone resorption markers, particularly the N-telopeptide of type I collagen, are associated with the presence and extent of metastases^{16,17}, the prognosis¹⁸ and the response to treatment¹⁹.

This study explored the impact of treatment with NBPs on the course and survival of lung cancer patients with bone metastases.

PATIENTS AND TREATMENT

The study group consisted of 108 patients with NSCLC, stage IV, median age 59.8 years ($\pm$ SEM 0.85), with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-1, who were recruited consecutively and happened to be all male. The patients were divided into three groups according to their bone pain symptoms and the presence or absence of bone metastasis. Group A consisted of 55/108 patients with a positive bone scan and bone pain, Group B consisted of 30/108 patients who had a positive bone scan but were asymptomatic, and Group C consisted of 23/108 asymptomatic patients with a negative bone scan who were used as a control group. There were no statistically significant differences in either age or the histological subtypes between the three groups. Table 1 shows analytically the histological subtypes of the patients that participated in the study. The metastatic sites of the patients in Group C are shown in Table 2.

All patients had adequate renal and liver function, and were treated with combined chemotherapy (CHT) consisting of docetaxel 100mg/m² plus carboplatin AUC=6/Q for 4 weeks, for up to 8 cycles. In addition, the

TABLE 1. The lung cancer histology of the patients in the study (n = 108)

Histology	No of patients	%
Squamous	32	29.63
Adenocarcinoma	56	51.85
Large cell	11	10.18
Mixed	4	3.7
Unknown	5	4.63

TABLE 2. Sites of metastasis in lung cancer patients with no bone metastases (n = 23)

Metastatic site	No of patients (23)
Brain	5
Liver	3
Adrenal	3
Contralateral tumour lesions	6
Malignant pleural effusion	4
More than one non-bone metastasis	2

symptomatic bone pain patients (Group A) received the NBP zoledronic acid (ZOL), 4 mg i.v., given as a single intravenous infusion over no less than 15 minutes²⁰⁻²². Initially the infusion was administered every 28 days simultaneously with the CHT, then every 21 days after the completion of CHT, as maintenance therapy, until progression of the disease or significant decline in performance status of the patient. Pain was assessed in both groups with positive bone scan (A and B) using a special 0-10 point bone pain scale²³ at each clinical visit. In group A 52 patients scored up to 4, two patients between 5 and 6, and only one patient above 8. The patients in group A were recommended to have a dental examination before their participation in the study, to reduce the risk of jaw osteonecrosis²⁴, and they were given an oral calcium supplement of 500 mg and 400 IU vitamin D daily in addition to ZOL.

Patients who responded to CHT received radiotherapy to the primary site (50 Gy) between the 2nd and the 3rd cycles of CHT. Baseline investigations before treatment initiation included: complete blood count with differential and platelet count, complete biochemical profile, electrocardiograph (ECG), chest X-rays, computed tomography (CT) of the chest and abdomen, CT of the brain, or magnetic resonance imaging (MRI), if necessary, isotope bone scan and bronchoscopy. Patients were monitored with full blood count in order to be evaluated for the need for supportive treatment (neutropenia/anaemia). A biochemical profile was performed before every new CHT cycle, as well as chest X-rays to estimate response to therapy. After the completion of CHT, the cancer was restaged in each patient.

According to the specific situation of patients, haematopoietic growth factors and/or palliative radiotherapy were used as necessary during treatment. The majority of the patients in all groups completed the

first line CHT regime. Four patients from group A, three from group B and four from group C received second line CHT, consisting of ifosfamide 3.5mg/m² with mesna plus carboplatin AUC=6 on day 1 and etoposide 200mg/m² on days 1-3. The rest of the patients included in this study were not administered second line CHT due to their poor clinical state, but were treated with palliative radiotherapy and best supportive care when necessary.

The protocol was approved by the Hospital Ethical Committee. Informed consent was obtained from all patients.

Statistical analysis

All 108 patients were included in the study analysis. Those who received second line CHT were included in the survival analysis, but the time to overall disease progression (TTP) analysis was performed in relation to their first line regimen only.

All results were expressed as median $\pm$ standard deviation (SD). Statistical analysis was performed using the Statistical Program for Social Sciences (SPSS 15.0, SPSS, Inc., Chicago, Illinois, 2006). TTP and overall survival were compared between treatment groups using the Kaplan-Meier method and the log-rank test. Changes from baseline in bone pain measurement were correlated between Group A and B using the Pearson Correlation.

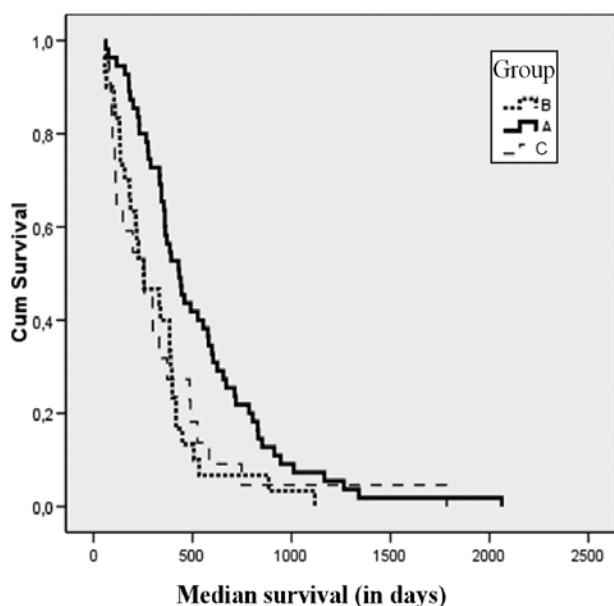
RESULTS

As shown in Figure 1, the median survival of Group A was 433 days (95% CI 340.6-525.39) and was statistically significantly higher than that of both Group B, with median survival 252 days (95% CI 99-404.97) and Group C, with median survival 255 days (95%CI, 82.6-427.37) ($p < 0.001$).

Median TTP, shown in Figure 2, was 247 days (95% CI 196.13-297.86) in Group A, which was statistically significantly higher in comparison with 150 days (95% CI 107.8-192.2) in Group B and 98 days (95%CI 61.2-134.7) in Group C $p < 0.001$. In contrast, no statistically significant difference was observed in either survival or TTP between Group B and Group C ($P > 0.05$).

A statistically significant positive correlation was found between the number of cycles of therapy with ZOL and both total patient survival ($p < 0.01$, Pearson correlation) and TTP ($p < 0.01$, Pearson correlation) (Figure 3).

The median number of CHT cycles received by Group A was $8 \pm \text{SEM } 0.74$, by Group B 6 ± 0.63 and by Group C



Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,225	2	,004
Breslow (Generalized Wilcoxon)	15,068	2	,001
Tarone-Ware	14,203	2	,001

Test of equality of survival distributions for the different levels of GROUP1.

FIGURE 1. Survival of patients with stage IV lung cancer. Group A: With bone metastasis, treated with zoledronic acid (ZOL) (n=55), Group B: With bone metastasis, no ZOL treatment (n=30), Group C: No bone metastasis, no ZOL treatment (n=23).

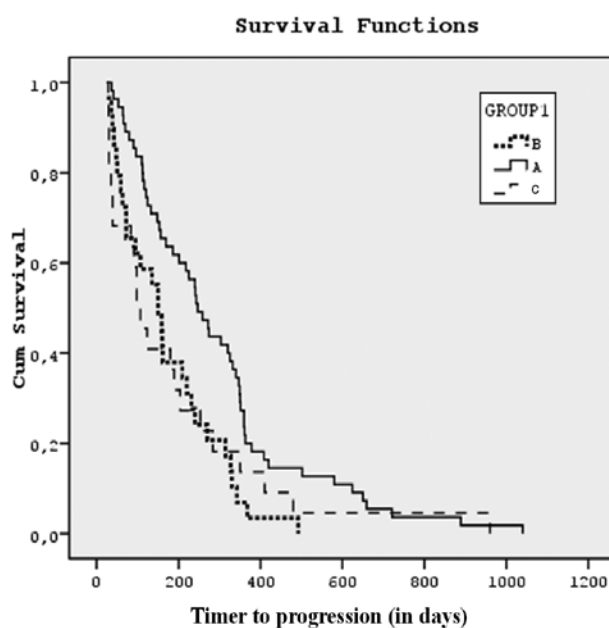
5.5±0.56. In addition, in Group A, the median number of cycles of ZOL during CHT and maintenance was 9 (95% CI 6.7-11).

No statistically significant difference was observed between Group A and Group B in relation to the pain effect of ZOL in comparison to baseline ($p>0.05$).

Toxicity-Adverse events

Two patients in Group B (6.6%) and four in Group A (7.2%) experienced skeletal related events (osteolytic fractures) 1-4 months and 2-4 months respectively after enrollment in the study.

There was no indication that the addition of ZOL in



Overall Comparisons

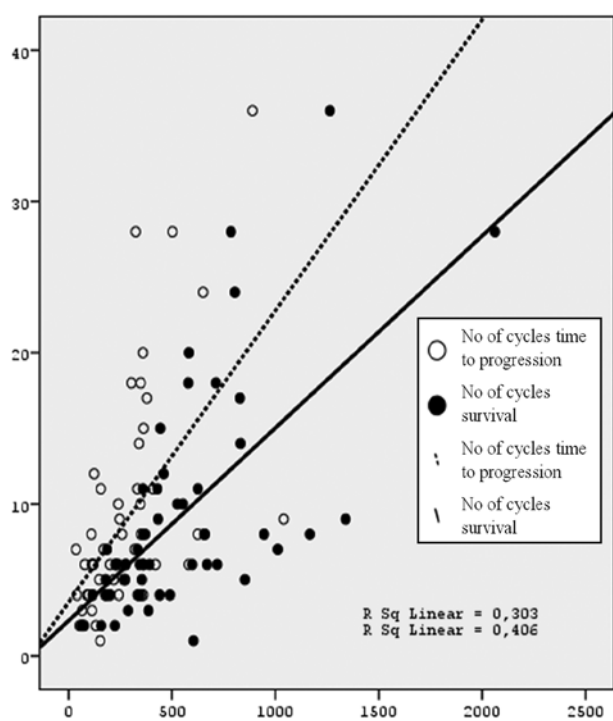
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,573	2	,008
Breslow (Generalized Wilcoxon)	12,326	2	,002
Tarone-Ware	11,353	2	,003

Test of equality of survival distributions for the different levels of GROUP1.

FIGURE 2. Time to progression of disease in patients with stage IV lung cancer. Group A: With bone metastasis, treated with zoledronic acid (ZOL) (n=55), Group B: With bone metastasis, no ZOL treatment (n=30), Group C: No bone metastasis, no ZOL treatment (n=23).

Group A affected blood toxicity compared to Groups B and C. Regarding non blood toxicity, creatinine increase rarely exceeded 10% of the original value at screening in most of the patients in Group A. In only two patients was there need to modulate the dosage of antineoplastic agents because of raised creatinine, and one patient had to discontinue the drug. Three additional patients discontinued ZOL treatment early due to osteonecrosis of the jaw. All these patients were included in the statistical analysis of survival.

All the adverse events that were related to administration of ZOL are reported in Table 3. In general, the adverse events were mild or moderate and were adequately tolerated by the patients.



Correlations

		No of diphosphonic cycles	time to progression	survival
No of diphosphonic cycles	Pearson Correlation	1	,550**	,637**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000
	N	54	54	54
time to progression	Pearson Correlation	,550**	1	,777**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000
	N	54	55	55
survival	Pearson Correlation	,637**	,777**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	
	N	54	55	55

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

FIGURE 3. Number of cycles of treatment with zoledronic acid (ZOL) in patient with stage IV lung cancer, and time to progression of disease and survival (n=55).

DISCUSSION

It has recently been observed that the use of new antineoplastic agents increases the survival of lung cancer patients. However, it is also more likely that the patients who live longer will experience more problems, partly due to complications of bone metastases.

The administration of the NBP ZOL has been demonstrated to be effective in reducing and/or delaying skeletal complications in many malignant tumours which are associated with the frequent occurrence of bone

TABLE 3. Adverse events of patients treated with zoledronic acid (ZOL) (n = 55)

Adverse events	No of patients	%
Flu-like symptoms	13	12.04
Bone pain	10	9.26
GI complaints	15	13.89
Lower limb oedema	3	2.78
Jaw osteonecrosis	4	3.7
Serum creatinine rise ≤ 1 mg/dl	4	3.7
Serum creatinine rise > 2 mg/dl	1	0.93

metastases. More recently ZOL has been successfully used in to improve quality of life in patients with malignant bone disease¹⁶.

ZOL has been shown to produce clinical benefit not only for patients with multiple myeloma and bone metastases from breast and prostate cancer, but also for patients with lung cancer. Apart from providing better treatment of bone metastases and a consistent reduction of skeletal morbidity, which justify the higher survival in patients taking ZOL, there is evidence that ZOL exerts synergistic antitumour activity when combined with other anticancer agents²⁵⁻³⁰. In the present study, there was a survival benefit of almost 6 months in patients who received ZOL in combination with standard CHT (Group A) compared with patients who did not receive ZOL (Groups B and C). Specifically mean survival was 14.4 months in Group A, 8.5 months in Group B and 8.4 months in Group C. Regarding TTP the benefit of treatment with ZOL was from 3.2 months (Group A: 8.2 months, Group B: 5 months) to 5 months (Group A: 8.2 months, Group C: 3.2 months).

Long-term administration of ZOL in this study appeared to be safe and the few adverse side-effects were manageable. Earlier studies have shown that ZOL has a generally non-overlapping adverse event profile with CHT and other cytotoxic treatments for cancer^{5,6,31}. It appears that ZOL can also be combined with nephrotoxic drugs such as Cisplatin with relative safety³². In this study Carboplatin was administered, which is less nephrotoxic and it was observed that the co-administration of ZOL with CHT in Group A showed no significant increase in the percentages of nephrotoxicity in comparison with Groups B and C. Thus, it appears that ZOL is well tolerated in combination with a wide variety of cancer therapies³².

Several studies in patients with bone metastasis from hormone-refractory prostate cancer have demonstrated that the combination of docetaxel (the second drug in the CHT regime in the present study) and ZOL was well tolerated with an adverse event profile no worse than expected³²⁻³⁵. In the administration of ZOL, physicians should take into account the possibility of increased danger for patients with coexisting renal failure, and they should be aware that patients receiving cytotoxic CHT may be predisposed to electrolyte imbalance, especially if they experience gastrointestinal side-effects³⁶. In this study every effort was made to protect against renal side-effects or electrolyte imbalance (e.g. by maintaining good hydration).

Adverse events commonly associated with NBPs were generally manageable, with the exception of jaw osteonecrosis, which may developed as a result of poor dental condition, especially in elderly people in this country^{24,37}. This study showed that before any NBP administration all patients should have an oral cavity panoramic X-ray and dental check. Safety data have been reported from a large database of Phase III clinical trial of ZOL enrolling >3,000 patients with bone metastases treated for up to 2 years^{5,6,31,38}. Several retrospective studies have also reported on the safety of ZOL treatment beyond 2 years³⁹, and Ali et al. reported on the safety of ZOL in groups of patients with multiple myeloma and breast cancer who received treatment for a mean of 3.6 years⁴⁰.

While mean survival and TTP were longer in Group A, receiving ZOL, than in Groups B and C, no significant difference was found in the bone pain scale measurements between Groups A and B in relation to the baseline measurements. One possible explanation could be that the majority of the patients in Group A had a score on the bone pain scale of less than 4. Moreover, CHT, which was administered at the same time as ZOL in Group A, could have a favourable impact on bone pain. Although the sample in this study was relatively small, the mean survival benefit to the patients in the group treated with ZOL was statistically significant in comparison to the other groups. This evidence opens a new field for research into the role of the NBPs in combination with standard CHT in the survival and the TTP of the disease in patients with lung cancer and bone metastases.

REFERENCES

1. BMC Cancer. 2007; 7:8. Published online 2007 January 12. doi:

- 10.1186/1471-2407-7-8.
2. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80:1588-1594.
3. Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 1998; 16:1218-1225.
4. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001; 42:895-906.
5. Kohno N. Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared With Placebo in Japanese Women With Bone Metastases From Breast Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled. *Trial J Clin Oncol* 2005; 23 (15):3314-3321.
6. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98 (8):1735-44.
7. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Research* 2000; 4:30-34.
8. Goffinet M, Thoulouzan M, Pradines A et al. Zoledronic acid treatment impairs protein geranyl-geranylation for biological effects in prostatic cells. *BMC Cancer* 2006; 6:60.
9. Iguchi T, Miyakawa Y, Yamamoto K et al. Nitrogen-containing bisphosphonates induce S-phase cell cycle arrest and apoptosis of myeloma cells by activating MAPK pathway and inhibiting mevalone pathway. *Cell Signal* 2003; 15:719.
10. Denoyelle C, Hong L, Vannier JP et al. New insights into the actions of bisphosphonate zoledronic acid in breast cancer cells by dual RhoA-dependent and -independent effects. *Br J Cancer* 2003; 88:1631.
11. Oades GM, Senaratne SG, Clarke IA et al. Nitrogen containing bisphosphonates induce apoptosis and inhibit the mevalonate pathway, impairing Ras membrane localization in prostate cancer cells. *J Urol* 2003; 170:246.
12. Senaratne SG, Mansi JL, Colston KW. The bisphosphonate zoledronic acid impairs Ras membrane [correction of impairs membrane] localization and induces cytochrome c release in breast cancer cells. *Br J Cancer* 2002; 86:1479.
13. Yamada J, Tsumo NH, Kitayama J et al. Anti- Angiogenic Property of Zoledronic Acid by Inhibition of Endothelial Progenitor Cell Differentiation. *J. Surg. Research. Article in press* (2008).
14. Demers LM, Costa L, Chinchilli VM, Gaydos L, Curley E, Lipton A. Biochemical markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease. *Clin Chem* 1995; 41:1489-94.
15. Brown JE, Cook RJ, Major P et al. Bone Turnover Markers as Predictors of Skeletal Complications in Prostate Cancer, Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(1):59-69.
16. Lipton A, Cook R, Saad F et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer* 2008; 113(1):193-201.
17. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, Schaller J, Costa EB, de

- Moura MC et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 2002; 20:850-6.
18. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer* 2000; 88(suppl): 919-26.
 19. Vinholes JJ, Purohit OP, Abbey ME, Eastell R, Coleman RE. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol* 1997; 8:1243-50.
 20. <http://www.zometa.com/around-the-world/european-product-characteristics.jsp>
 21. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Annals of Oncology* 2008; (3):420-32.
 22. Berenson J & Hirschberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of zoledronic acid. *The Oncologist* 2004; 9:319-329.
 23. Bone Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23:129-138.
 24. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: A retrospective study. *The Oncologist* 2008; 13:330-336.
 25. Jagdev SP, Coleman RE, Shipman CM et al. The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer* 2001; 84:1126-1134.
 26. Neville-Webbe HL, Evans CA, Coleman RE, Holen I. Mechanisms of the synergistic interaction between the bisphosphonate zoledronic acid and the chemotherapy agent paclitaxel in breast cancer cells in vitro. *Tumour Biol* 2006; 27:92-103.
 27. Vogt U, Bielawski KP, Bosse U, Schlotter CM. Breast tumour growth inhibition in vitro through the combination of cyclophosphamide/metotrexate/5-fluorouracil, epirubicin/cyclophosphamide, epirubicin/paclitaxel, and epirubicin/docetaxel with the bisphosphonates ibandronate and zoledronic acid. *Oncol Rep* 2004; 12:1109-1114.
 28. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E et al. Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. *Med Oncol* 2005; 22:195-201.
 29. Lu S, Zhang J, Zhou Z et al. Synergistic inhibitory activity of zoledronate and paclitaxel on bone metastasis in nude mice. *Oncol Rep* 20008; 20(3): 581-7.
 30. Hirsh V, Major PP, Lipton A et al. Zoledronic Acid and Survival in Patients with Metastatic Bone Disease from Lung Cancer and Elevated Markers of Osteoclast Activity. *J Thorac Oncol* 2008; 3(3): 228-236.
 31. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in pts with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100(12):2613-2621.
 32. Lipton A. The safety of zoledronic acid. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6(3):305-313.
 33. Bertelli G, Heouaine A, Arena G et al. Weekly docetaxel and zoledronic acid every 4 weeks in hormone-refractory prostate cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57(1):46-51.
 34. Vordos D, Paule B, Vacherot F et al. Docetaxel and zoledronic acid in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer *BJU Int* 2004; 94(4):524-527.
 35. Efsthathiou E, Bozas G, Kostakopoulos A et al. Combination of docetaxel, estramustine phosphate and zoledronic acid in androgen-independent metastatic prostate cancer: efficacy, safety and clinical benefit assessment. *Urology* 2005; 65(1):126-130.
 36. Kopec IC & Groeger JS. Life-threatening fluid and electrolyte abnormalities associated with cancer. *Crit Care Clin* 1998; 4(1): 81-105.
 37. Sehbai SA, Azim Mirza M, Ericson GS et al. Osteonecrosis of the Jaw associated with biphosphonate therapy: tips for the practicing oncologist. <http://www.CommunityOncology.net> 2007, 4(1):w1-w9.
 38. Saab F, Gleason DM, Murray R et al. Long term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (11):879-882.
 39. Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovanelli S. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *Oncologist* 2005; 10(10):842-848.
 40. Ali SM, Esteva FJ, Hortobagyi G et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3434-3437.

Λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί και πρώιμη απόπτωση στο περιφερικό αίμα ασθενών με Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο (Πρόδρομα αποτελέσματα)

Πασχάλης Στειρόπουλος¹,
Νίκη Λούρου^{1,2},
Ευαγγελία Νάκου^{1,2},
Ειρήνη Μπούχλιου²,
Αργύρης Τζουβελέκης¹,
Ευαγγελία Νένα¹,
Εμμανουήλ Σπανουδάκης²,
Γεωργία Τρακαδά¹,
Ιωάννης Κοτσιανίδης²,
Γεώργιος Μπουρίκας²,
Δημοσθένης Μπούρος¹

¹Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική και

²Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, ΠΓΝ
Αλεξανδρούπολης

Λέξεις ευρετηρίου:

- Σύνδρομο Απνοιών Υποπνοιών στον Ύπνο
- λεμφοκύτταρα
- απόπτωση
- κυτταρομετρία
- μεγάλα κοκκίωδη λεμφοκύτταρα

Αλληλογραφία:

Πασχάλης Στειρόπουλος, MD, PhD, FCCP
Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
68100 Αλεξανδρούπολη
Τηλ: +30 2551075096
E-mail: pstirop@med.duth.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. ΣΚΟΠΟΣ: Στο Σύνδρομο Απνοιών Υποπνοιών στον Ύπνο (ΣΑΥΥ) ανευρίσκεται πληθώρα ενδείξεων ανοσολογικής απορρύθμισης, όπως μεταβολές στην έκφραση διάφορων κυτταροκινών και αύξηση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων. Ωστόσο, ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν αναφορικά με την επίδραση του ΣΑΥΥ στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει διαφορές στον αριθμό και στην αυτόματη απόπτωση των κυριότερων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΣΑΥΥ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. **ΜΕΘΟΔΟΙ:** Σε 12 πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΑΥΥ (AHI $\geq$ 5/ώρα) χωρίς άλλα συνοδά νοσήματα ή συστηματική χρήση φαρμάκων και 12 υγιείς μάρτυρες (AHI<5/ώρα) ανάλογης ηλικίας και BMI, απομονώθηκαν στιβάδες μονοπυρήνων μετά από επιστοίβαξη περιφερικού αίματος σε φικόλη. Η ποσοτικοποίηση των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών πραγματοποιήθηκε με πολυχρωματική κυτταρομετρία ροής σε ολικό αίμα μετά από λύση των ερυθροκυττάρων, ενώ η εκτίμηση της απόπτωσης βασίστηκε σε χρώση με Αννεξίνη V, και ταυτόχρονη σήμανση με δείκτες επιφανείας λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών, στο ίδιο δείγμα. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ο απόλυτος αριθμός των μεγάλων κοκκιδών λεμφοκυττάρων (Large Granular Lymphocytes, T-LGL) βρέθηκε σημαντικά ελαττωμένος στους ασθενείς με ΣΑΥΥ, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Αντίθετα, το επί τις εκατό ποσοστό και ο απόλυτος αριθμός των υπόλοιπων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών που ελέγχθηκαν (CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, NK και γδ κύτταρα) δε διέφεραν μεταξύ ασθενών με ΣΑΥΥ και μαρτύρων. Επιπλέον, δε διαπιστώθηκαν διαφορές στην πρώιμη απόπτωση των παραπάνω λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών μεταξύ των 2 ομάδων. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Οι ασθενείς με ΣΑΥΥ παρουσιάζουν σημαντική ελάττωση των μεγάλων κοκκιδών λεμφοκυττάρων (T-LGL) στο περιφερικό τους αίμα η οποία δε φαίνεται να οφείλεται σε αυξημένη απόπτωση. Ανάλογο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί και σε αυτοάνοσα νοσήματα, δίνοντας έτσι μία ακόμη ένδειξη της ανοσολογικής απορρύθμισης, που πιθανώς συνοδεύει το ΣΑΥΥ. *Πνεύμων 2009, 22(1):38-41.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Σύνδρομο Απνοιών Υποπνοιών Ύπνου (ΣΑΥΥ) είναι μία συχνή διαταραχή που αφορά στο 4% των ανδρών και στο 2% των γυναικών μέσης ηλικίας¹. Το ΣΑΥΥ χαρακτηρίζεται από περιοδική απόφραξη των ανώτερων αεροφόρων οδών κατά τη διάρκεια του ύπνου και διαλείπουσα υποξαιμία και υπερκαπνία και αφυπνίσεις με αποτέλεσμα κατακερματισμό του ύπνου και εκδήλωση παθολογικής υπνηλίας και άλλων συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας¹.

Η διαλείπουσα υποξία που παρατηρείται στο ΣΑΥΥ μπορεί να διεγείρει παράγοντες μεταγραφής, όπως ο πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας (Nuclear Factor (NF)-κβ) και να αυξήσει την παραγωγή κυτταροκινών. Το μοντέλο της επαναλαμβανόμενης υποξίας έχει ενοχοποιηθεί και για την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και των T- λεμφοκυττάρων, άμεσα ή μέσω φλεγμονωδών κυτταροκινών, αλλά και για τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατό τους, ο οποίος είναι δυνατό να οδηγήσει σε ανοσολογική απορύθμιση και καρδιαγγειακές παθήσεις^{2,3}. Ακόμη, έχει παρατηρηθεί η αύξηση της κυτταροτοξικότητας των γδ T-λεμφοκυττάρων⁴.

Η ενεργοποίηση των T- λεμφοκυττάρων που παρατηρείται στο ΣΑΥΥ^{4,5} και η στενή σχέση μεταξύ της ενεργοποίησης και της απόπτωσης στις T κυτταρικές σειρές⁶, θέτει την υπόνοια παρουσίας αριθμητικών διαφορών στους λεμφοκυτταρικούς υποπληθυσμούς μεταξύ των ασθενών με ΣΑΥΥ και μαρτύρων. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά και τον απόλυτο αριθμό των διάφορων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών στους ασθενείς με ΣΑΥΥ. Μόνο μία μελέτη⁷ αναφέρεται σε αναστρέψιμη αύξηση των CD4⁺ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ΣΑΥΥ, η οποία όμως υποχωρεί εντός λίγων ημερών μετά από εφαρμογή CPAP. Η μελέτη αυτή δεν εξέτασε ωστόσο τη δυναμική της απόπτωσης των λεμφοκυτταρικών υποομάδων στους παραπάνω ασθενείς.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη και η σύγκριση της έκφρασης των κυριότερων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών καθώς και του ποσοστού της αυτόματης απόπτωσης των λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ΣΑΥΥ και υγιείς μάρτυρες, αντίστοιχης ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI).

ΜΕΘΟΔΟΣ

Πληθυσμός μελέτης

Μελετήθηκαν 12 ασθενείς με ΣΑΥΥ (AHI $\geq$ 5/ώρα+ συμπτώματα ενδεικτικά για παρουσία διαταραχών της

αναπνοής στον ύπνο) και 12 άτομα αντίστοιχης ηλικίας και BMI, ως μάρτυρες, (AHI $<$ 5/ώρα). Σε όλους είχε προηγηθεί πλήρης πολυυπνογραφία στο Εργαστήριο Ύπνου της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η παρουσία στο ιστορικό χρόνιων νοσημάτων ή η συστηματική λήψη φαρμάκων, ιστορικό λοίμωξης ή οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης τους τελευταίους 3 μήνες πριν την εξέταση. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης στη μελέτη.

Πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου

Όλοι οι εξεταζόμενοι υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση πλήρη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (Alice 4, Respironics, Murrysville, Pennsylvania, USA) στο χώρο του Εργαστηρίου Ύπνου, μεταξύ 10 μ.μ. και 6 π.μ. Καταγράφηκαν οι εξής παράμετροι: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) του υπογενειδίου και του πρόσθιου κνημιαίου μυός, Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας και του καρδιακού ρυθμού, ροχαλητό (με μικρόφωνο τοποθετημένο στο ύψος της σφαγίτιδας), ροή του αέρα (με ρινοστοματικό θερμίστορα), κορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης (με παλμικό οξύμετρο δακτύλου), κινήσεις θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος (με πληθυσμογραφία με ειδικές ελαστικές ζώνες θώρακα κοιλιάς για την καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας) και η θέση του σώματος (ύπτια, πρόσθια, αριστερή ή δεξιά πλάγια). Οι καταγραφές του ΗΕΓ βαθμολογήθηκαν με συγκεκριμένα κριτήρια (manual scoring)⁸. Ως άπνοια ορίστηκε η πλήρης διακοπή της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα, που διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα. Ως υπόπνοια ορίστηκε η μείωση τουλάχιστον κατά 30% της ροής του αέρα ή των κινήσεων θώρακα-κοιλιάς σε σύγκριση με το βασικό επίπεδο, που διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα και συνοδεύεται από πτώση του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης κατά 4% τουλάχιστον, ή ΗΕΓραφικά ανιχνεύσιμη αφύπνιση. Ως δείκτης απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα (Apnea-Hypopnea Index-AHI) ορίστηκε ο λόγος του συνολικού αριθμού απνοιών και υποπνοιών δια τις ώρες ύπνου. Ασθενείς με ΣΑΥΥ θεωρήθηκαν όσοι παρουσίασαν AHI $\geq$ 5/ώρα ύπνου με παρουσία συμπτωμάτων ή AHI $>$ 15/ώρα ύπνου, ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων.

Κυτταρομετρία ροής και μελέτη της απόπτωσης

Δείγματα ολικού αίματος επωάσθηκαν με τα παρακάτω αντι σώματα μετά από λύση με χλωριούχο αμμώνιο: CD4-FITC, CD8 PE, CD5-FITC, CD19 PE, CD45 PerCP, CD3-

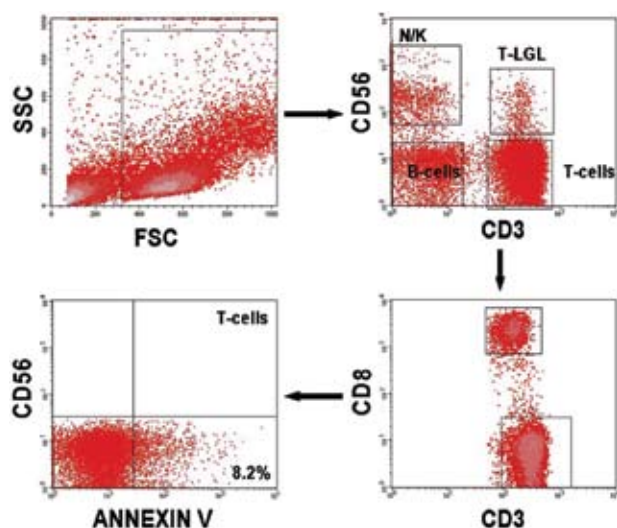
FITC, CD 16+CD56 και τους κατάλληλους ισοτυπικούς μάρτυρες (BD Pharmingen). Η μελέτη της αυθόρμητης απόπτωσης στα λεμφοκύτταρα στιβάδας μονοπύρηνων, χωρίς προηγούμενους χειρισμούς, πραγματοποιήθηκε με χρώση για αννεξίνη V (BD Pharmingen), σύμφωνα με τις υποδείξεις του κατασκευαστή (Γράφημα 1). Πάντα προηγούνταν η χρώση με τους δείκτες CD4-PERCP, CD56-PE, CD8-APC, για να διακριθούν οι ξεχωριστοί λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί. Η απόκτηση και ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε σε κυτταρόμετρο τύπου FACSCalibur, μέσω του λογισμικού CellQuest Pro (αμφότερα της BD biosciences).

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS for Windows, version 15.00 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Για τις συγκρίσεις των διαφόρων παραμέτρων μεταξύ των 2 ομάδων, εφαρμόστηκε το Student's t-test. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές του p μικρότερες του 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η σύγκριση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών,



ΓΡΑΦΗΜΑ 1. Στρατηγική ανάλυσης της έκφρασης της Αννεξίνης V στους λεμφοκυτταρικούς υποπληθυσμούς. Κυτταρομετρική ανάλυση της έκφρασης της Αννεξίνης V σε στιβάδα μονοπύρηνων από περιφερικό αίμα ασθενούς με ΣΑΥΥ. Με τη βοήθεια τετραχρωμίας οι λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί οριοθετούνται με ακρίβεια και στη συνέχεια ελέγχεται η έκφραση της Αννεξίνης V σε κάθε ένα ξεχωριστά (στο παράδειγμα στα ολικά T-λεμφοκύτταρα).

της ημερήσιας υπνηλίας και των παραμέτρων του ύπνου των ασθενών με ΣΑΥΥ και των μαρτύρων, απεικονίζονται στον πίνακα 1.

Λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί

Διαπιστώθηκε σημαντικά ελαττωμένος ο απόλυτος αριθμός των μεγάλων κοκκιωδών λεμφοκυττάρων (Large Granular Lymphocytes- T-LGL) στους ασθενείς με ΣΑΥΥ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, ως προς τον απόλυτο αριθμό και τα ποσοστά των υπολοίπων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών που εξετάστηκαν (CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, NK κύτταρα και γδ κύτταρα) (Πίνακας 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, ημερήσια υπνηλία και παράμετροι του ύπνου των ασθενών με ΣΑΥΥ και των μαρτύρων.

	Ασθενείς με ΣΑΥΥ (n=12)	Μάρτυρες (n=12)	p
Ηλικία (έτη)	48,25±13,33	47,2±11,27	0,843
BMI (kg/m ²)	31,78±6,17	31,33±4,35	0,847
ESS	11,63±5,78	6,45±4,02	0,000
AHI (/ώρα)	31,17±18,48	2±1,63	0,000
Average SpO ₂ , %	90,16±3,62	93,93±1,16	0,000
Minimum SpO ₂ , %	82,09±10,17	90,85±1,84	0,000
t<90, %TST	12,19±27,05	0,68±0,99	0,000

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Απόλυτοι αριθμοί λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών των ασθενών με ΣΑΥΥ και των μαρτύρων.

	Ασθενείς με ΣΑΥΥ (n=12)	Μάρτυρες (n=12)	p
Ολικά λεμφοκύτταρα (/mm ³)	3082,92±782,61	3423±564,33	0,625
CD 4+ (/mm ³)	1425,48±390,38	1555,47±449,07	0,497
CD 8+ (/mm ³)	579,20±274,68	661,80±224,21	0,478
CD 19+ (/mm ³)	501,18±240,57	586,98±255,32	0,427
CD 3+ (/mm ³)	2137,63±614,29	2396,67±525,73	0,306
T-LGL (/mm ³)	89,60±84,46	190,39±118,05	0,041
γδ κύτταρα (/mm ³)	109,30±76,62	109,29±62,46	0,999

Απόπτωση

Ως προς το ποσοστό της πρώιμης απόπτωσης στους λεμφοκυτταρικούς υποπληθυσμούς των ασθενών με ΣΑΥΥ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση (Πίνακας 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη έγινε σύγκριση μεταξύ των απόλυτων αριθμών, του εκατοστιαίου ποσοστού των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών και της πρώιμης απόπτωσης τους στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΣΑΥΥ και υγιών μαρτύρων με κυτταρομετρία ροής. Το σημαντικότερο εύρημα είναι η σημαντικά χαμηλότερη τιμή του απόλυτου αριθμού των μεγάλων κοκκιωδών λεμφοκυττάρων (T-LGL) στους ασθενείς με ΣΑΥΥ συγκριτικά με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκε ωστόσο, καμία σημαντική διαφορά στο ποσοστό και τον απόλυτο αριθμό των υπολοίπων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών που εξετάστηκαν (CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, NK κύτταρα, γδ κύτταρα) μεταξύ των 2 ομάδων.

Είναι γνωστό ότι η ελάττωση των T-LGL στο περιφερικό αίμα αποτελεί γνώρισμα διάφορων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα⁹, η ψωρίαση¹⁰, η πολλαπλή σκλήρυνση¹¹ και ο σακχαρώδης διαβήτης¹². Η ελαττωμένη έκφραση των μεγάλων κοκκιωδών λεμφοκυττάρων πιθανόν να οφείλεται στην ελαττωματική δράση της κινάσης P13, η οποία επηρεάζει ένα μεγάλο εύρος κυτταρικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων του μεταβολισμού, της προόδου του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης¹³. Η οδός P13K-AKT αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα της ισορροπίας μεταξύ επιβίωσης και απόπτωσης και οι μεταβολές στη ρύθμιση

της οδού της κινάσης P13 έχουν περιγραφεί σε πολλές νεοπλασίες¹³.

Πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν ότι τα T-LGL κύτταρα παράγουν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), τη φλεγμονώδη πρωτεΐνη 1β των μακροφάγων (MIP-1β), και την ιντερλευκίνη-18 (IL-18). Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι τρεις κυτταροκίνες επάγουν την οδό της κινάσης της φωσφατιδυλinoσιτόλης-3¹⁴⁻¹⁷. Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης P13 στα T-LGL κύτταρα πιθανόν να κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στην ικανότητα των παθολογικών κυττάρων να αποφύγουν την ομοιοστατική απόπτωση, δεδομένου ότι η αναστολή αυτής της οδού οδηγεί σε απόπτωση στους πληθυσμούς που προέρχονται από ένα παθολογικό κλώνο¹⁸. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε αυξημένη απόπτωση, άρα η μείωση που βρέθηκε στον πληθυσμό των T-LGL κυττάρων πιθανά δεν οφειλόταν στην ελαττωματική δράση της κινάσης P13.

Σημαντικός περιορισμός της μελέτης, ωστόσο, είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών, που είναι απαγορευτικός για περαιτέρω στατιστική ανάλυση η οποία θα μπορούσε να δια φωτίσει τη σχέση λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών και αναπνευστικής λειτουργίας στον ύπνο, και συγκεκριμένα της βαρύτητας αυτής.

Επιπλέον περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ότι για τον έλεγχο της διαφοροποίησης της έκφρασης των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών δε χρησιμοποιήθηκαν λειτουργικές μέθοδοι οι οποίες θα μπορούσαν να δώσουν περισσότερες λεπτομέρειες για τα κύτταρα του κάθε υποπληθυσμού. Ακόμη, στην αξιολόγηση του ποσοστού της απόπτωσης του κάθε λεμφοκυτταρικού υποπληθυσμού χρησιμοποιήθηκε ένα μόνο αντίσωμα για την καταγραφή της πρώιμης απόπτωσης ενώ θα μπορούσε να γίνει χρήση και άλλων αντισωμάτων, όπως π.χ. το 7-AAD και το PI το οποίο είναι ειδικό για τη διάκριση των νεκρών κυττάρων (late apoptosis). Μία ενδιαφέρουσα επέκταση αυτής της μελέτης, αποτελεί η αξιολόγηση των T-LGL κυττάρων στους ασθενείς με ΣΑΥΥ μετά την θεραπεία τους με CPAP για την εντόπιση τυχόν μεταβολών.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας καταδεικνύει μία ανοσολογικού τύπου διαταραχή στους ασθενείς με ΣΑΥΥ. Ωστόσο, είναι αναγκαία η διεξαγωγή μεγαλύτερων μελετών, με περισσότερους συμμετέχοντες, ώστε να τεκμηριωθεί η πιθανή συσχέτιση του ΣΑΥΥ με την παρουσία διαταραχών ανοσολογικής απορρύθμισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ποσοστό της απόπτωσης στους λεμφοκυτταρικούς υποπληθυσμούς των ασθενών με ΣΑΥΥ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες

	Ασθενείς με ΣΑΥΥ (n=12)	Μάρτυρες (n=12)	p
CD 4+ (%)	4,67±1,32	4,43±1,64	0,728
CD 8+ (%)	13,22±7,70	11,15±5,41	0,468
CD 19+ (%)	16,83±7,31	22,18±10,80	0,228
NK (%)	8,06±1,75	8,13±4,35	0,966
T-LGL (%)	9,65±2,85	8,14±6,09	0,517

Lymphocyte subsets and early apoptosis in the peripheral blood of patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (Preliminary Results)

Paschalis Steiropoulos¹,
Niki Lourou^{1,2},
Evangelia Nakou^{1,2},
Eirini Bouchliou²,
Argyris Tzouvelekis¹,
Evangelia Nena¹,
Emmanouil Spanoudakis²,
Georgia Trakada¹,
Ioannis Kotsianidis²,
Georgios Bourikas²,
Demosthenes Bouros¹

¹Department of Pneumology and
²Haematology, Democritus University of
Thrace Medical School, Greece

Key words:

- Obstructive Sleep Apnoea Syndrome
- lymphocytes
- apoptosis
- cytometry
- Large Granular Lymphocytes

Correspondence:

Paschalis Steiropoulos, MD, PhD, FCCP
Department of Pneumology
Medical School, Democritus University of Thrace
68100 Alexandroupolis, Greece
Tel.: +30 2551075096
E-mail: pstirop@med.duth.gr

SUMMARY. BACKGROUND: Several lines of evidence suggest immune system derangement in patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS), expressed by elevation in the circulating levels of proinflammatory markers and increase in the total number of neutrophils, but there is less information on possible alterations in lymphocyte expression. **OBJECTIVES:** The aim of this study was to explore the differences between OSAS patients without comorbidities and healthy control subjects in lymphocyte subsets and in apoptosis. **PATIENTS AND METHODS:** In 12 otherwise healthy OSAS patients (AHI $\geq$ 5/h+symptoms) and 12 age- and body mass index (BMI)-matched, healthy control subjects (AHI $<$ 5/h) layers of mononuclear cells from were isolated from blood samples following a density gradient centrifugation with Ficoll-Histopaque. The quantification of lymphocyte subsets was carried out by whole blood multicolour flow cytometry. Spontaneous early apoptosis was also assessed by flow cytometry after simultaneous staining with Annexin V and various markers for lymphocytic subsets. Annexin V expression is a characteristic of the early apoptosis of whole blood leucocytes. **RESULTS:** The absolute number of Large Granular Lymphocytes (T-LGLs) was significantly lower in OSAS patients than in the healthy control subjects. Conversely, the percentage and the absolute numbers of the other lymphocyte subsets tested (CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, NK and $\gamma\delta$ cells) showed no significant difference between patients with OSAS and healthy subjects. No difference was observed in early apoptosis of the above lymphocyte subsets between OSAS patients and control subjects. **CONCLUSIONS:** The spontaneous apoptosis of peripheral blood lymphocytes is not altered in OSAS patients compared to non-apnoeic individuals. However, the significant reduction of T-LGLs in the peripheral blood of OSAS patients supports the concept of immune derangement in OSAS, as such a decrease has been observed only in a few autoimmune diseases. *Pneumon 2009; 22(1):42–45*

INTRODUCTION

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS) is a common disorder that affects 4% and 2% of middle-aged men and women respectively¹. OSAS is characterized by periodic upper airway obstruction and intermittent hypoxia and hypercapnoea, resulting in sleep fragmentation, usually manifested as excessive daytime sleepiness¹.

Intermittent hypoxia and hypercapnoea have been considered to be responsible for the activation of endothelial cells and T lymphocytes, either directly or mediated by inflammatory cytokines, and also their programmed cell death, which may lead to immune derangement and cardiovascular disorders^{2,3}. T-lymphocyte activation observed in OSAS^{4,5} and the regulation between activation and apoptosis in T cell lineages⁶ may imply a difference in lymphocyte subset counts between OSAS patients and subjects without apnoea. The current literature provides no data on the absolute count and percentages of lymphocyte subsets in OSAS patients. Only one study is reported on the reversible increase of CD4⁺ lymphocytes in OSAS patients which normalises after CPAP application⁷, but the apoptosis of lymphocyte subsets of these patients was not examined.

The aim of this study was to examine possible differences between OSAS patients and age- and body mass index (BMI)- matched control subjects in the expression of lymphocyte subsets and in the relative percentages of automatic lymphocyte apoptosis.

METHODS

Study population

Subjects (n=12) with polysomnographically confirmed OSAS (AHI $\geq$ 5/hour+ symptoms), but who were otherwise healthy were initially recruited. All of them had visited the Sleep Laboratory of the Pneumology Department of the Democritus University of Thrace Medical School for investigation of breathing disturbances during sleep. The control subjects were 12 BMI- and age-matched individuals in whom a diagnosis of OSAS was excluded by polysomnography (AHI<5/hour). None of the participants reported infection, injury, surgical operation, any known collagen or haematological disease or malignancy, during the 3 months prior to the examination. All participants signed a form of voluntary participation and informed consent, and the study was approved by the ethics committee of the institution.

Definitions

Apnoea was defined as complete cessation of airflow for $\geq$ 10 sec; hypopnoea as a 30% reduction in airflow for $\geq$ 10 sec, accompanied by a $\geq$ 4% desaturation or by an electroencephalogram (EEG) recorded arousal. The Apnoea Hypopnoea Index (AHI) was defined as the total number of apnoeas and hypopnoeas per hour of electroencephalographic sleep, and Oxygen Desaturation Index (ODI) as the total number of oxygen desaturation ($\geq$ 3%) events per hour of encephalographic sleep. OSAS patients were considered to be those who reported symptoms and had an AHI of $\geq$ 5/hour of sleep.

Polysomnographic sleep study

All participants received a full polysomnographic sleep study (Alice 4, Respironics, Murrysville, Pennsylvania, USA) in the Sleep Laboratory of the Pneumology Department of the Democritus University of Thrace Medical School, conducted between 10 pm and 6 am. The parameters tested were EEG, electrooculogram, electromyogram of the submental and tibialis anterior muscles, electrocardiogram (ECG) (for the assessment of cardiac function and arterial pulse), snoring (by a microphone placed at the height of the jugular), airflow (with an oronasal thermistor), oxyhaemoglobin saturation (with pulse oxymetry). Thoracic cage and abdominal motion were recorded by inductive plethysmography. The EEG recordings were scored manually according to standard criteria⁸.

Flow cytometry and study of apoptosis

Whole venous blood samples were incubated with the following antibodies after lysis with ammonium chloride: CD4-FITC, CD8 PE, CD5-FITC, CD19 PE, CD45 PerCP, CD3-FITC, CD16+CD56 and appropriate isotopic controls (BD Pharmingen). Data acquisition and analysis was performed on a FACSCalibur, flow cytometer, using the CellQuest Pro software (BD biosciences). The study on apoptosis was conducted by staining with Annexin V (BD Pharmingen) (Figure 1).

Statistical analysis

The data analysis was performed with the use of SPSS for Windows, version 15.00 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Quantitative variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation. Student's t-test was used to compare different characteristics between the two groups. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

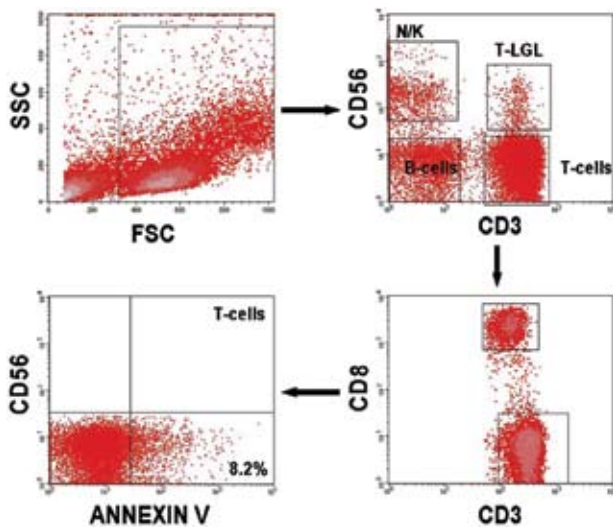


FIGURE 1. Analysis strategy of Annexin V expression in lymphocyte subsets.

RESULTS

The comparison of the anthropometric and sleep characteristics of OSAS patients and the control subjects is shown in Table 1.

Lymphocyte subsets

The group of OSAS patients had statistically significantly lower T-LGL counts than the control group ($p < 0.041$) (Table 2). No differences were observed between the patients and control subjects in the absolute counts and the percentages of $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$, NK, and $\gamma\delta$

cell populations.

Apoptosis

No significant difference was observed in the percentage of apoptosis of the lymphocyte subsets between the OSAS patients and the control subjects (Table 3).

DISCUSSION

This study investigated, with the use of flow cytometry, the absolute numbers and percentages of lymphocyte subsets, along with early apoptosis in OSAS patients and age- and BMI-matched control subject.

The main finding was the significantly lower value of the absolute number of T-LGLs of OSAS patients, in comparison with that of control subjects. No significant difference was found, however, between the two groups regarding the percentages or the absolute numbers of

TABLE 3. Comparison between OSAS patients and control subjects in apoptosis of different lymphocyte subsets, expressed as%.

	Patients (n=12)	Controls (n=12)	p
CD 4+ (%)	4.67±1.32	4.43±1.64	0.728
CD 8+ (%)	13.22±7.70	11.15±5.41	0.468
CD 19+ (%)	16.83±7.31	22.18±10.80	0.228
NK (%)	8.06±1.75	8.13±4.35	0.966
T-LGL (%)	9.65±2.85	8.14±6.09	0.517

TABLE 1. Comparison between OSAS patients and control subjects of anthropometric indices, sleep characteristics, and daytime somnolence.

	Patients (n=12)	Control Subjects (n=12)	p
AGE (years)	48.25±13.33	47.2±11.27	0.843
BMI (kg/m ²)	31.78±6.17	31.33±4.35	0.847
ESS	11.63±5.78	6.45±4.02	0.000
AHI (/hour)	31.17±18.48	2±1.63	0.000
Average SpO ₂ , %	90.16±3.62	93.93±1.16	0.000
Minimum SpO ₂ , %	82.09±10.17	90.85±1.84	0.000
t<90, %TST	12.19±27.05	0.68±0.99	0.000

BMI=Body Mass Index, AHI= Apnoea Hypopnoea Index

TABLE 2. The absolute count of lymphocyte subsets in OSAS patients and control subjects

	Patients (n=12)	Control Subjects (n=12)	p
Total lymphocytes (/mm ³)	3082.92±782.61	3423±564.33	0.625
CD 4+ (/mm ³)	1425.48±390.38	1555.47±449.07	0.497
CD 8+ (/mm ³)	579.20±274.68	661.80±224.21	0.478
CD 19+ (/mm ³)	501.18±240.57	586.98±255.32	0.427
NK (/mm ³)	2137.63±614.29	2396.67±525.73	0.306
T-LGL (/mm ³)	89.60±84.46	190.39±118.05	0.041
$\gamma\delta$ (/mm ³)	109.30±76.62	109.29±62.46	0.999

the other lymphocyte subsets, namely: CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, NK and $\gamma\delta$ ⁺ cells.

The decreased number of T-LGLs in the peripheral blood is a known characteristic of various autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis⁹, psoriasis¹⁰, multiple sclerosis¹¹ and diabetes mellitus¹². The decreased expression of T-LGLs is possibly generated by kinase P13 dysfunction, which influences a wide range of cellular functions, including energy metabolism, cell cycle progression and apoptosis¹³. The pathway of P13-AKT is important for balanced regulation between survival and apoptosis, and alterations in this pathway have been described in many neoplasms¹³. A recent report has revealed that T-LGLs exhibit constitutive production of the proinflammatory cytokine Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted (RANTES), macrophage inflammatory protein 1 β (MIP-1 β), and interleukin-18 (IL-18). Notably, all three cytokines have been shown to induce the phosphatidylinositol-3 kinase (P13K)¹⁴⁻¹⁷. Elevated P13K activity in T-LGLs is thought likely to play an important role in the ability of the pathological cells to avoid homeostatic apoptosis, since inhibition of this pathway leads to apoptosis in the population of cells harbouring the pathological clone¹⁸. In this study, however, no increased apoptosis was observed; therefore the decrease exhibited in the T-LGL population cannot be attributed to the defective function of P13 kinase.

One limitation of the present study is that, being in a preliminary stage, only a small number of participants were investigated, rendering the findings inconclusive. In addition, other than flow cytometry no functional methods that could elucidate further the cell population of each subset were used. Moreover, for the apoptosis percentage assessment a sole antibody was used for every lymphocyte subset to evaluate the early apoptosis, while antibodies such as 7-AAD and PI, specific for late apoptosis detection, would have been helpful.

In conclusion, this study indicates a degree of immune derangement in OSAS patients expressed as a decrease in circulating T-LGLs. However, further research is necessary, preferably with the evaluation of differential expression of in OSAS patients before and after CPAP treatment, in order to establish more strongly the interaction between OSAS and immunity.

REFERENCES

- McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29:156-178
- El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, et al. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1186-1191
- Tzouveleakis A, Kotsianidis I, Steiropoulos P, et al. Role of CD146 in detection of apoptotic circulating endothelial cells in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1346-1347; author reply 1347
- Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood gammadelta T cells in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:242-249
- Dyugovskaya L, Lavie P, Hirsh M, et al. Activated CD8⁺ T-lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005; 25:820-828
- Thome M, Tschopp J. Regulation of lymphocyte proliferation and death by FLIP. *Nat Rev Immunol* 2001; 1:50-58
- Nakamura T, Chin K, Shimizu K, et al. Acute effect of nasal continuous positive airway pressure therapy on the systemic immunity of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2001; 24:545-553
- Rechtschaffen A KA. A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: National Institute of Health, 1968
- Yanagihara Y, Shiozawa K, Takai M, et al. Natural killer (NK) T cells are significantly decreased in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 1999; 118:131-136
- Koreck A, Suranyi A, Szonyi BJ, et al. CD3⁺CD56⁺ NKT cells are significantly decreased in the peripheral blood of patients with psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2002; 127:176-182
- Ricciardi V, Parisi G, Spadaro A, et al. Reduced circulating natural killer T cells and gamma/delta T cells in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005; 32:283-286
- Tsujino M, Kinpara I, Nakamura T, et al. [Peripheral lymphocyte subset of patients with pancreatic diabetes mellitus--about a decreased ratio of T-LGL and ability of host defense]. *Kansenshogaku Zasshi* 1996; 70:325-330
- Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:489-501
- Turner L, Ward SG, Westwick J. RANTES-activated human T lymphocytes. A role for phosphoinositide 3-kinase. *J Immunol* 1995; 155:2437-2444
- Tanaka Y, Minami Y, Mine S, et al. H-Ras signals to cytoskeletal machinery in induction of integrin-mediated adhesion of T cells. *J Immunol* 1999; 163:6209-6216
- Morel JC, Park CC, Woods JM, et al. A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF kappa B and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2001; 276:37069-37075
- Chandrasekar B, Mummidi S, Claycomb WC, et al. Interleukin-18 is a pro-hypertrophic cytokine that acts through a phosphatidylinositol 3-kinase-phosphoinositide-dependent kinase-1-Akt-GATA4 signaling pathway in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2005; 280:4553-4567
- Schade AE, Powers JJ, Wlodarski MW, et al. Phosphatidylinositol-3-phosphate kinase pathway activation protects leukemic large granular lymphocytes from undergoing homeostatic apoptosis. *Blood* 2006; 107:4834-4840

Μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης Ο «Streptococcus milleri» στο προσκήνιο

Βασίλειος Σκούρας¹,
Βλάσης Πολυχρονόπουλος²,
Richard W. Light³

¹Γ' Πνευμονολογική Κλινική "Σισμανόγλειο"
Νοσοκομείο, Αθήνα, Allergy, Pulmonary &
Critical Care Medicine Division, Vanderbilt
University, Nashville, TN, USA

²Γ' Πνευμονολογική Κλινική "Σισμανόγλειο"
Νοσοκομείο, Αθήνα

³Allergy, Pulmonary & Critical Care Medicine
Division, Vanderbilt University, Nashville, TN,
USA

Λέξεις ευρετηρίου:

- εμπύημα
- παραπνευμονική συλλογή
- λοιμογόνος δύναμη

Συντομώσεις

Ag I/II: αντιγόνο I/II
AI: αυτορρυθμιστής
CAPI: υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας
HAPI: νοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη
HLPs: histone-like DNA binding proteins
MIC: ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση
MIST1: First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial
MRSA: methicillin-resistant Staphylococcus aureus
PCR: polymerase chain reaction
QS: quorum sensing
Si-HLP: Streptococcus intermedius HLP

Αλληλογραφία:

Βασίλειος Σκούρας
Ναρκίσσων 37, 115 23 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ: +30 6973 380282, +30 210 6852454
Fax: +30 210 6852454
E-mail: vskouras@otenet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η μικροβιακή λοίμωξη του υπεζωκότα είναι μια παλαιά νόσος η οποία συνεχίζει να χαρακτηρίζεται από θνητότητα που υπερβαίνει το 15%. Είναι συχνότερη στους άρρενες και στους ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, κακοήθειας ή αλκοολισμού. Η μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης παρουσίασε αρκετές αλλαγές τις τελευταίες δεκαετίες. Παρότι η καλλιέργεια του πλευριτικού υγρού αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανίχνευση μικροβίων στο πλευριτικό υγρό, μοριακές μέθοδοι όπως η PCR εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία (75% έναντι 60%). Η εξωνοσοκομειακή (CAPI) και η νοσοκομειακή (HAPI) υπεζωκοτική λοίμωξη διαφέρουν τόσο πολύ στη μικροβιολογία και τη θνητότά τους, ώστε πρέπει να εξετάζονται ως διαφορετικά κλινικά σύνδρομα. Η μικροβιολογία και των δύο διαφέρει από αυτή της πνευμονίας. Ο Streptococcus milleri είναι το συχνότερο μικρόβιο στην CAPI ακολουθούμενος από τον Streptococcus pneumoniae. Τα συχνότερα μικρόβια στη HAPI είναι ο Staphylococcus aureus, συνήθως MRSA, και ο Enterococcus spp. Δεδομένου ότι η CAPI είναι συχνότερη από την HAPI, ο Streptococcus milleri ευθύνεται για την πλειοψηφία των υπεζωκοτικών λοιμώξεων. Η ομάδα του «Streptococcus milleri» περιλαμβάνει τον Streptococcus anginosus, τον Streptococcus constellatus και τον Streptococcus intermedius. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των μικροβίων αυτών επιτρέπουν την πρόκληση πυογόνων και νεκρωτικών λοιμώξεων. Η αντιμετώπιση της υπεζωκοτικής λοίμωξης περιλαμβάνει κυρίως την παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού και τη χορήγηση αντιβιοτικών. Η γνώση της μικροβιολογίας της υπεζωκοτικής λοίμωξης αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην επιλογή της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. *Πνεύμων 2009, 22(1):46-53.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μικροβιακή λοίμωξη του υπεζωκότα περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Αρχαία Ελλάδα από τον Ιπποκράτη¹. Ακόμη και σήμερα προσβάλλει ένα σημαντικό αριθμό ενηλίκων, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους άρρενες έναντι των θηλέων (αναλογία 2:1) και στους ασθενείς με ιστορικό

σακχαρώδους διαβήτη, κακοήθειας ή αλκοολισμού^{2,3}. Αν και διάφορες καταστάσεις, όπως χειρουργικές επεμβάσεις, τραύμα, διάτρηση οισοφάγου, αυτόματος πνευμοθώρακας, παρακέντηση ημιθωρακίου, υποδιαφραγματική λοίμωξη και μικροβιαμία μπορεί να προκαλέσουν λοίμωξη του υπεζωκότα, η συχνότερη αιτία είναι η πνευμονία, ενοχοποιούμενη για το 50-75% των περιπτώσεων^{1,4}. Η συνολική θνητότητα αυτής της νόσου παραμένει υψηλή (>15%)^{2,4,5}. Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις και η μεγάλη ηλικία σχετίζονται με υψηλότερη θνητότητα⁴.

Το εμπύημα και η επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή αποτελούν τα δύο κύρια κλινικά σύνδρομα που σχετίζονται με ενδοθωρακικές μικροβιακές λοιμώξεις¹. Και τα δύο χαρακτηρίζονται από τη συλλογή μεγάλης ποσότητας υγρού και την εναπόθεση ινικής κατά μήκος του υπεζωκότα. Ο πεπαυσμένος υπεζωκότας περιορίζει όχι μόνο την έξοδο CO₂ από την υπεζωκοτική κοιλότητα αλλά και την είσοδο O₂ σε αυτήν, οδηγώντας στη δημιουργία ενός ενδοϋπεζωκοτικού οξεωτικού-αναερόβιου περιβάλλοντος¹. Η θεραπεία συνίσταται κυρίως στην παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού και στη χορήγηση κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής. Επιπλέον, σε 14-40% των ασθενών απαιτείται χειρουργική παρέμβαση⁶⁻⁹. Οι μη-επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές δεν παρουσιάζουν ευρήματα υπεζωκοτικής λοίμωξης και συνήθως υποχωρούν μόνο με αντιβιοτική αγωγή¹.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης παρουσίασε αρκετές αλλαγές κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Πριν την ανακάλυψη των αντιβιοτικών, τα μικρόβια που απομονωνόνταν πιο συχνά από το πλευριτικό υγρό ήταν ο *Streptococcus pneumoniae* (60-70%) και ο *Streptococcus hemolyticus*¹⁰. Μεταξύ 1955 και 1965, ο *Staphylococcus aureus* αποτελούσε το πιο συχνό αίτιο υπεζωκοτικής λοίμωξης, για να ξεπεραστεί στις αρχές του 1970 από τα αναερόβια μικρόβια¹⁰⁻¹¹. Τα τελευταία 20 χρόνια, τα αερόβια μικρόβια επανήλθαν στην πρώτη θέση των απομονώσεων από το πλευριτικό υγρό¹¹⁻¹³. Πρόσφατες μελέτες κατατάσσουν τον *Streptococcus milleri* ως το συχνότερο αίτιο υπεζωκοτικής λοίμωξης^{2,7}.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να καταγράψει τα νεότερα δεδομένα σχετικά με τη μικροβιολογία της λοίμωξης του υπεζωκότα και να εστιάσει στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του *Streptococcus milleri*.

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροβίου

Η Gram χρώση και η καλλιέργεια αποτελούν για δε-

καετίες τη μέθοδο εκλογής για την ανίχνευση μικροβίων στο πλευριτικό υγρό. Οι κοινές καλλιέργειες πλευριτικού υγρού, ιδιαίτερα επί πρόσφατης λήψης αντιβιοτικών, έχουν χαμηλή ευαισθησία, η οποία με δυσκολία αγγίζει το 60% όταν τα δείγματα ενοφθαλμίζονται απευθείας σε δοχεία αιμοκαλλιέργειας^{2,14}. Η ταυτόχρονη λήψη καλλιέργειών περιφερικού αίματος μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα ταυτοποίησης του παθογόνου μικροβίου ενώ οι καλλιέργειες πτυέλων είναι λιγότερο συχνά θετικές σε σύγκριση με τις καλλιέργειες πλευριτικού υγρού^{7,15}. Διάφορες άλλες τεχνικές όπως η ανάστροφη ανοσοηλεκτροφόρηση, η άμεση αέριος-υγρή χρωματογραφία, η μέθοδος της ανοσοχρωματογραφικής μεμβράνης και η κυτταρομετρία ροής δεν φαίνεται να υπερέχουν καθώς η χρησιμότητά τους περιορίζεται στην ανίχνευση συγκεκριμένων μικροβίων¹⁶⁻¹⁹. Επί του παρόντος, φαίνεται ότι οι μοριακές-γενετικές μέθοδοι έχουν την υψηλότερη ευαισθησία (έως 75%) στην ανίχνευση μικροβίων στο πλευριτικό υγρό^{2,20}. Πρέπει να τονιστεί πάντως ότι η καλλιέργεια του πλευριτικού υγρού είναι η μόνη εξέταση που παρέχει την ευαισθησία του απομονούμενου μικροβίου στα διάφορα αντιβιοτικά.

Καθορισμός των διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων

Μελέτες των τελευταίων ετών αναφέρουν μια αύξηση των νοσοκομειακών Gram-αρνητικών μικροβίων στις καλλιέργειες πλευριτικού υγρού από ασθενείς που ανήκουν στον ενήλικο πληθυσμό (Πίνακας 1)^{21,22}. Αυτή η παρατήρηση σε συνδυασμό με το ότι ο αριθμός των νοσηλευόμενων ασθενών και των τροφίμων ιδρυμάτων υγείας έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, υποδηλώνει ότι πιθανότατα υπάρχουν περισσότερες από μία υπο-ομάδες στον γενικό πληθυσμό. Αυτή η υπόθεση επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη MIST1 (First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial), η οποία διαπίστωσε ότι η εξωνοσοκομειακή (Community-Acquired Pleural Infection, CAPI) και η νοσοκομειακή (Hospital-Acquired Pleural Infection, HAPI) υπεζωκοτική λοίμωξη διαφέρουν τόσο πολύ στη μικροβιολογία και τη θνητότητά τους, ώστε πρέπει να εξετάζονται ως διαφορετικά κλινικά σύνδρομα².

Διαφορές στη μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης έχουν βρεθεί και μεταξύ ασθενών που νοσηλεύονται εντός και εκτός ΜΕΘ. Στους ασθενείς της ΜΕΘ απομονώνονται συχνότερα Gram (-) μικρόβια και methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)³. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με τα ευρήματα της MIST1 ότι οι υπεζωκοτικές λοιμώξεις που οφείλονται σε Gram (-) μικρόβια και MRSA έχουν χειρότερη πρόγνωση². Παρόλα αυτά, η διάκριση των ασθενών με υπεζωκοτική λοίμωξη σε εκείνους που

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης στον γενικό πληθυσμό, διαχρονικά.

	Bartlett et al (1974)	Varkey et al (1981)	Brook et al (1993)	Bilgin et al (2006)	Lin et al (2007)
Απομονώσεις (n)	214	93	343	54	292
Αερόβια Gram (+)	44	28	157	38	105
Streptococcus spp	17	17	92	14	54
S. pneumoniae	5	6	70	10	6
S. pyogenes	4	5	9	0	0
S. viridans	0	0	0	0	34
Other streptococci	8	6	13	4	14
Staph. aureus	17	7	58	21	35
MSSA					13
MRSA					22
Enterococcus spp	5	4	4	0	15
Other Gram (+)	5		3	3	1
Αερόβια Gram (-)	30	19	59	16	129
Klebsiella pn	6	1	16	0	37
Pseudomonas spp	10	8	9	7	29
Escherichia coli	11	4	17	6	21
Enterobacter spp	0	3	0	0	5
Proteus spp	2	1	5	0	12
S.maltophilia	0	0	0	0	5
Acinetobacter spp	0	0	0	0	5
other Gram (-)	1	2	12	3	15
Αναερόβια	140	46	127	0	51
Bacteroides spp	23	13	26		9
Prevotella spp	13	5	22		7
Fusobacterium	16	7	20		6
Peptostreptococcus	26	8	28		22
Anaerobic streptococci	15	4	12		0
other anaerobic	47	9	19		7

απαιτούν ή όχι νοσηλεία σε ΜΕΘ δεν δύναται να καθοδηγήσει την εμπειρική αντιβιοτική αγωγή επειδή συχνά αυτή η πληροφορία δεν είναι γνωστή κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Αντιθέτως, ο διαχωρισμός των υπεζωκοτικών λοιμώξεων σε νοσοκομειακές και εξωνοσοκομειακές γίνεται εύκολα με βάση το ιστορικό του ασθενούς.

Υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας (Community-Acquired Pleural Infection, CAPI)

Λίγοι ερευνητές έχουν μελετήσει τους ασθενείς με υπε-

ζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας ως ξεχωριστό πληθυσμό. Τρεις πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν τους στρεπτοκόκκους ως τους κυρίαρχους μικροοργανισμούς στην CAPI. Στις δύο από αυτές, ο *Streptococcus milleri* απομονώθηκε σε περισσότερους από το 30% των ασθενών^{2,7}. Στην τρίτη μελέτη, τα συχνότερα μικρόβια ήταν οι πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι (*Streptococci viridans*), οι οποίοι όμως περιλαμβάνουν τον *S.milleri*²³. Οι Jerng et al έδειξαν ότι σε ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη οφειλόμενη σε πρασινίζοντες στρεπτοκόκκους, ο *S.milleri* αποτελούσε

το κύριο παθογόνο μικρόβιο και ήταν υπεύθυνος για το 68% των περιπτώσεων²⁴. Τα αθροιστικά αποτελέσματα των μελετών αυτών φαίνονται στον Πίνακα 2. Σε αυτόν τον πίνακα, οι πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι (4%) και ο *S. milleri* (22%) έχουν τοποθετηθεί ξεχωριστά. Αν λάβουμε υπόψη ότι ο *S. milleri* αποτελεί περίπου τα 2/3 των πρασινίζοντων στρεπτοκόκκων, τότε η συνολική συχνότητα απομόνωσης του *Streptococcus milleri* φθάνει περίπου

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης της κοινότητας.

	Ahmed et al (2006)	Maskell et al (2006)	Liang et al (2007)
Απομονώσεις (n)	16	336	55
Αερόβια Gram (+)	12	207	27
<i>Streptococcus</i> spp	11	176	21
<i>S. pneumoniae</i>	1	71	4
<i>S. pyogenes</i>	2	9	2
<i>S. viridans</i>	0	0	15
other streptococci	1	16	0
<i>Staph. aureus</i>	0	27	5
MSSA		20	
MRSA		7	
<i>Enterococcus</i> spp	0	4	1
Other Gram (+)	0	0	0
Αερόβια Gram (-)	1	29	19
<i>Klebsiella</i> pn	1	0	5
<i>Pseudomonas</i> spp	0	3	1
<i>Escherichia coli</i>	0	11	3
<i>Enterobacter</i> spp	0	5	1
<i>Proteus</i> spp	0	6	3
<i>S. maltophilia</i>	0	0	1
<i>Acinetobacter</i> spp	0	0	1
other Gram (-)	0	4	4
Αναερόβια	1	67	9
<i>Bacteroides</i> spp	0	16	1
<i>Prevotella</i> spp	0	13	1
<i>Fusobacterium</i>	0	19	1
<i>Peptostreptococcus</i>	0	9	4
Anaerobic streptococci	0	0	0
other anaerobic	0	10	2

το 25%. Ενδιαφέρον είναι το ότι ο *Streptococcus pneumoniae* που αποτελεί το συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, δεν είναι το κυρίαρχο μικρόβιο στην υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας.

Ιδιαίτερης σημασίας ήταν η μικροβιολογία της MIST1 (First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial) που δημοσιεύτηκε από τους Maskell et al². Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 454 ασθενείς με υπεζωκοτική λοίμωξη και η ταυτοποίηση του παθογόνου μικροβίου βασίστηκε σε καλλιέργειες πλευριτικού υγρού ή σε μοριακές-γενετικές τεχνικές (nucleic acid amplification) ή και στα δύο. Οι υπεζωκοτικές λοιμώξεις της κοινότητας οφείλονταν συχνότερα σε στρεπτοκόκκους. Ο *Streptococcus milleri* ήταν υπεύθυνος για το 24%, ο *Streptococcus pneumoniae* για το 21% και οι υπόλοιποι στρεπτόκοκκοι για το 7% των περιπτώσεων. Τα αναερόβια και τα Gram-αρνητικά μικρόβια αποτελούσαν το 25% και το 9% των περιπτώσεων, αντίστοιχα.

Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν και από τους Ahmed et al σε 16 ασθενείς με CAPI στον Καναδά⁷. Από τους 3675 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή πνευμονία, μόνο στους 24 (0,7%) διαγνώστηκε υπεζωκοτική λοίμωξη. Οι 16 (67%) από αυτούς είχαν θετικές καλλιέργειες πλευριτικού υγρού. Το συχνότερο παθογόνο ήταν ο *Streptococcus milleri*, ο οποίος απομονώθηκε στο 50% των ασθενών. Άλλοι στρεπτόκοκκοι (στρεπτόκοκκοι της ομάδας A και G) καλλιεργήθηκαν στο 19% των ασθενών. Αναερόβια μικρόβια, *Klebsiella pneumoniae*, μικτή μικροβιακή χλωρίδα και *Candida albicans* απομονώθηκαν σε ποσοστό 6% το καθένα.

Τέλος, οι Liang et al²³ ανέφεραν ότι σε 46 νέους ασθενείς με CAPI τα συχνότερα μικρόβια ήταν οι πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι (27%). Άλλα Gram θετικά μικρόβια, όπως *Streptococcus pneumoniae* (7%), *Streptococcus pyogenes* (4%), *Staphylococcus aureus* (9%) και *Enterococcus* spp (2%) αποτελούσαν το 22% των απομονώσεων. Αερόβια Gram αρνητικά και αναερόβια μικρόβια καλλιεργήθηκαν σε ποσοστό 35% και 16%, αντίστοιχα.

Νοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη (Hospital-Acquired Pleural Infection, HAPI)

Το μικρόβιο που καλλιεργείται συχνότερα στο πλευριτικό υγρό ασθενών με νοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη είναι ο *Staphylococcus aureus*, σύμφωνα με δύο πρόσφατες μελέτες του συγκεκριμένου πληθυσμού ασθενών^{2,25}. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA). Τα αθροιστικά αποτελέσματα των μελετών αυτών φαίνονται στον Πίνακα 3. Για ακόμη μία φορά γίνεται φανερό ότι

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Μικροβιολογία της νοσοκομειακής υπεζωκοτικής λοίμωξης.

	Tu et al (2006)	Maskell et al (2006)
Isolates (n)	45	60
Αερόβια Gram (+)	12	40
<i>Streptococcus</i> spp	0	11
<i>S. pneumoniae</i>	0	3
<i>S. pyogenes</i>	0	0
<i>S. viridans</i>	0	0
other streptococci	0	4
<i>Staph. aureus</i>	9	21
MSSA		6
MRSA		15
<i>Enterococcus</i> spp	3	7
Other Gram (+)	0	0
Αερόβια Gram (-)	29	14
<i>Klebsiella</i> pn	4	0
<i>Pseudomonas</i> spp	6	3
<i>Escherichia coli</i>	3	2
<i>Enterobacter</i> spp	2	1
<i>Proteus</i> spp	2	2
<i>S. maltophilia</i>	1	0
<i>Acinetobacter</i> spp	4	0
other Gram (-)	0	6
Αναερόβια	2	5
<i>Bacteroides</i> spp	1	1
<i>Prevotella</i> spp	0	1
<i>Fusobacterium</i>	0	1
<i>Peptostreptococcus</i>	1	0
Anaerobic streptococci	0	0
other anaerobic	0	2

η μικροβιολογία της λοίμωξης του υπεζωκότα διαφέρει σημαντικά από την αντίστοιχη της πνευμονίας, ακόμη και στην περίπτωση νοσοκομειακής λοίμωξης.

Στη μικροβιολογία της HAPI από τη MIST1, τα αερόβια Gram θετικά μικρόβια αποτελούσαν το 67% των απομονώσεων². Ο *Staphylococcus aureus* και οι εντερόκοκκοι ήταν τα συχνότερα μικρόβια, υπεύθυνα για το 35% και 12% των απομονώσεων, αντίστοιχα. Τα αερόβια Gram αρνητικά μικρόβια αποτελούσαν το 23% των απομονώσεων αλλά

περιελάμβαναν πέντε διαφορετικούς μικροοργανισμούς, με ποσοστό απομόνωσης $\leq 5\%$ για τον καθένα. Τέλος, μόνο το 8% των υπεζωκοτικών λοιμώξεων οφειλόταν σε αναερόβια μικρόβια.

Οι Tu et al²⁵ μελέτησαν τη μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης σε 32 ασθενείς με HAPI που εισήχθησαν στη ΜΕΘ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 30 μηνών. Απομονώθηκαν 45 διαφορετικοί μικροοργανισμοί. Παρότι τα αερόβια Gram αρνητικά μικρόβια αποτελούσαν το 64% των απομονώσεων, κανένας από τους εννέα διαφορετικούς Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς δεν εμφάνισε ποσοστό απομόνωσης $>13\%$. Από την άλλη πλευρά, το 20% των υπεζωκοτικών λοιμώξεων οφειλόταν στον *Staphylococcus aureus*, ο οποίος ήταν και το συχνότερο μικρόβιο. Αναερόβια μικρόβια ανευρέθηκαν στο 8% των θετικών καλλιέργειών.

«STREPTOCOCCUS MILLERI»

Αν και ο *Streptococcus milleri* είναι το συχνότερο αίτιο της CAPI, το γεγονός ότι η επίπτωση της CAPI είναι υπερδιπλάσια από αυτή της HAPI τον καθιστά το συχνότερο παθογόνο μικρόβιο στο σύνολο των υπεζωκοτικών λοιμώξεων⁴. Για αυτό το λόγο θα αναφερθούν εδώ τα πιο ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά αυτού του μικροοργανισμού.

Ο «*Streptococcus milleri*» ως μικροβιακό είδος

Μέχρι τα τέλη του 1980, τα διάφορα είδη των στρεπτοκόκκων χαρακτηρίζονταν και ταξινομούσαν με βάση λίγα χαρακτηριστικά, τα οποία προσδιορίζονταν εύκολα από τους μικροβιολόγους και περιελάμβαναν την ικανότητα για αιμόλυση και διάφορες ορολογικές δοκιμασίες. Όμως, όταν εξετάστηκαν περισσότερα χαρακτηριστικά των μικροβίων αυτών, διαπιστώθηκε ότι για κάποιους στρεπτοκόκκους δεν επαρκούσαν η αιμολυτική ικανότητα και οι ορολογικές δοκιμασίες για να διακριθούν από τους υπόλοιπους. Η ομάδα του *Streptococcus milleri* αποτελεί ίσως το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτού του γεγονότος²⁶.

Η ονομασία «*Streptococcus milleri*» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1956 από τον Guthof²⁷ για να περιγράψει μη-αιμολυτικούς στρεπτοκόκκους που απομονώθηκαν από ασθενείς με στοματικές λοιμώξεις και επιλέχτηκε προς τιμή του μικροβιολόγου WD Miller. Το 1972, οι Colman και Williams²⁸ πρότειναν την ένταξη των στελεχών του Guthof σε μία ομάδα άλλων μη-αιμολυτικών στελεχών με παρόμοια φυσιολογικά και δομικά χαρακτηριστικά.

Σχολίασαν πάντως ότι τα δικά τους στελέχη είχαν μεγάλη ορολογική ετερογένεια αφού μπορεί να εξέφραζαν αντιγόνα A, C, F ή G κατά Lancefield, διάφορα άλλα αντιγόνα ή και να μην είχαν ανιχνεύσιμα αντιγόνα. Εκτός από αυτό, διαπίστωσαν ότι κάποια από τα μη-αιμολυτικά στελέχη του *S. milleri* παρουσίαζαν πολλές ομοιότητες με ορισμένους β-αιμολυτικούς στρεπτοκόκκους. Για αυτό το λόγο πρότειναν να αποδοθεί η ονομασία «*S. milleri*» και σε αυτά τα β-αιμολυτικά στελέχη. Είναι φανερό ότι η ιδέα του «*Streptococcus milleri*» ως ξεχωριστό μικροβιακό είδος ήταν κάτι πρωτοποριακό για την εποχή εκείνη. Οι ερευνητές αυτοί συμπεριέλαβαν μικροοργανισμούς με διαφορετικά ορολογικά χαρακτηριστικά, ανεξάρτητα από την αιμολυτική τους ικανότητα, σε ένα νέο μικροβιακό είδος βασισμένοι μόνο στις φυσιολογικές τους ομοιότητες.

Το 1977, ο Facklam²⁹ πρότεινε οι μικροοργανισμοί με το όνομα «*S. milleri*» να χωριστούν, ανάλογα με την ικανότητά τους να μεταβολίζουν λακτόζη, σε δύο είδη: τον «*Streptococcus intermedius*» (μεταβολίζει λακτόζη) και τον «*Streptococcus anginosus-constellatus*» (δεν μεταβολίζει λακτόζη). Η μελέτη του όμως δεν συμπεριέλαβε τα β-αιμολυτικά στελέχη του *S. milleri*. Έτσι, το 1984 στην αναθεωρημένη ονοματολογία του, τα στελέχη του *S. milleri* που μεταβολίζουν λακτόζη ονομάστηκαν «*S. intermedius*», εκείνα που δεν έχουν την ικανότητα μεταβολισμού λακτόζης ονομάστηκαν «*S. constellatus*» και τα β-αιμολυτικά στελέχη πήραν την ονομασία «*S. anginosus*»³⁰. Τρία χρόνια αργότερα, οι Coykendall et al³¹ βασισμένοι σε μελέτες του μικροβιακού γενετικού υλικού (υβριδισμός DNA), πρότειναν την επανενοποίηση των διαφόρων στρεπτοκόκκων με το όνομα *S. milleri* σε ένα ξεχωριστό μικροβιακό είδος που θα έφερε το όνομα «*Streptococcus anginosus*». Στην πιο πρόσφατη αναθεωρημένη ονοματολογία του, ο Facklam³² αποδέχτηκε την ονομασία «*S. anginosus*» για μια ομάδα πρασινίζοντων στρεπτοκόκκων που περιλαμβάνει τρία διαφορετικά μικροβιακά είδη (*S. anginosus*, *S. constellatus* και *S. intermedius*) και πολλά υπο-είδη. Αν και η ονοματολογία του Facklam είναι γενικώς αποδεκτή στις ΗΠΑ, οι Ευρωπαίοι συγγραφείς προτιμούν την ονομασία «*Streptococcus milleri*»²⁶.

Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά του «*S. milleri*»

Ανεξαρτήτως ονοματολογίας, η αναγνώριση των μικροοργανισμών που φέρουν την ονομασία «*S. milleri*» βασίζεται στην ικανότητά τους να παράγουν ακετόνη από τη γλυκόζη, να μεταβολίζουν λακτόζη, τρεχαλόζη, σιαλισίνη και σουκρόζη, και να υδrolύουν την εσουλίνη και την αργινίνη. Συνήθως σχηματίζουν μικροαποικίες (διαμέτρου 0,5 mm) οι οποίες έχουν μόλις το ήμισυ ή

τα 2/3 της διαμέτρου των αποικιών που σχηματίζουν οι υπόλοιποι στρεπτοκόκκοι. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν μια χαρακτηριστική οσμή καραμέλας. Το διοξείδιο του άνθρακα επιταχύνει την ανάπτυξή τους ή είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη ορισμένων στελεχών και για αυτό το λόγο μερικές φορές εκλαμβάνονται λανθασμένα ως αναερόβιοι στρεπτοκόκκοι³³. Η Gram χρώση αποκαλύπτει Gram θετικά σφαιρικά ή ωειδή κύτταρα που σχηματίζουν αλύσους ή ζεύγη. Παρά τις φυσιολογικές τους ομοιότητες, οι μικροοργανισμοί της ομάδας *S. milleri* εμφανίζουν μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια. Παρουσιάζουν διάφορα πρότυπα αιμόλυσης (α, β και γ), διαφορετικά αντιγόνα κατά Lancefield (A, C, F, G και μη-ανιχνεύσιμα) και ικανότητα μεταβολισμού ποικιλίας σακχάρων³².

Διάκριση των μελών της ομάδας «*S. milleri*»

Από τη στιγμή που θα ανιχνευθεί ο *S. milleri*, οι μικροβιολόγοι μπορούν σχετικά εύκολα να διακρίνουν για ποιο από τα τρία μικρόβια της ομάδας πρόκειται, βασισμένοι στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του απομονωθέντος μικροβίου³⁴. Επίσης, στο εμπόριο κυκλοφορούν διάφορα συστήματα ταυτοποίησης για αυτό το σκοπό και μερικά από αυτά εμφανίζουν υψηλό ποσοστό συμφωνίας με τις συμβατικές μεθόδους³⁵. Τέλος, μία σειρά μοριακών-γενετικών τεχνικών (polymerase chain reaction assays, PCR) που έχουν αναπτυχθεί για την ανίχνευση πρασινίζοντων στρεπτοκόκκων σε επίπεδο είδους και ομάδας, θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμες στη διάκριση μεταξύ *S. constellatus*, *S. intermedius* και *S. anginosus*³⁶⁻³⁸.

Κλινική σημασία του «*S. milleri*»

Ο *S. milleri* είναι ένας μικροοργανισμός που περιλαμβάνεται στη φυσιολογική χλωρίδα του αναπνευστικού σωλήνα, του γαστρεντερικού σωλήνα και του κόλπου. Παρόλα αυτά, σε 15-30% των φυσιολογικών ατόμων μπορεί να δράσει ως παθογόνο μικρόβιο³⁹⁻⁴¹ και να προκαλέσει λοιμώξεις εσωτερικών οργάνων και επιμόλυνση σωματικών υγρών. Έχει ενοχοποιηθεί ως το συχνότερο μικρόβιο σε αποστήματα του εγκεφάλου⁴², ενώ σε άλλες δημοσιεύσεις έχει αναφερθεί ως αίτιο μηνιγγίτιδας, εγκεφαλικών αποστημάτων⁴³⁻⁴⁵, αποστημάτων ήπατος⁴⁶⁻⁴⁹ και σκληροειδίτιδας^{50,51}. Επιπλέον, ένα στέλεχος *S. milleri* που μεταβολίζει μαννιτόλη και ανευρίσκεται συχνά στη χλωρίδα του κόλπου, έχει ενοχοποιηθεί για δύο περιπτώσεις νεογνικής σήψης⁵². Αν και δεν αποτελεί συχνό αίτιο ενδοκαρδίτιδας και μικροβαιμίας, η απομόνωσή του σε καλλιέργειες αίματος πρέπει να εγείρει την υποψία ύπαρξης αποστήματος, το οποίο δρα ως πηγή της μι-

κροβιαϊμίας^{26,53-56}. Οι Whiley et al αναφέρουν ότι καθένα από τα τρία μικρόβια της ομάδας του *S. milleri* τείνει να απομονώνεται συχνότερα από συγκεκριμένες περιοχές του σώματος. Ο *S. anginosus* ανευρίσκεται συχνότερα στον ουρογεννητικό και γαστρεντερικό σωλήνα, ο *S. constellatus* στο αναπνευστικό σύστημα αλλά και σε πολλές άλλες περιοχές ενώ ο *S. intermedius* συνήθως ανευρίσκεται σε εγκεφαλικά και ηπατικά αποστήματα⁴⁰.

Οι θωρακικές λοιμώξεις εξαιτίας του *S. milleri* αποτελούν το 10-32% όλων των λοιμώξεων που οφείλονται στον συγκεκριμένο μικροοργανισμό⁵⁵⁻⁵⁹ και το 24-57% όλων των πυογόνων θωρακικών λοιμώξεων^{60,61}. Η πιο συχνή μορφή θωρακικής λοίμωξης που προκαλεί ο *S. milleri* είναι το εμπύημα, με συχνότητα έως 78%^{56,58,62-64}. Η μεσοθωρακίτιδα και το πνευμονικό απόστημα αποτελούν λιγότερο συχνές εκδηλώσεις. Τα μικρόβια αυτά φθάνουν στην υπεζωκοτική κοιλότητα είτε μέσω εισρόφησης στοματικών εκκρίσεων ή με άμεσο ενοφθαλμισμό μετά από τραύμα ή χειρουργείο είτε κατά συνέχεια ιστών από παρακείμενη εστία μόλυνσης ή, τέλος, μέσω αιματογενούς διασποράς⁶⁰.

Λοιμογόνος δύναμη

Η τάση του *Streptococcus milleri* να προκαλεί πυώδεις λοιμώξεις είναι γνωστή από παλαιά^{42,43,46-49,57}. Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί δεν είναι απόλυτα γνωστοί. Παρόλα αυτά, πρόσφατες έρευνες αποκάλυψαν ότι ο *S. milleri* έχει πολυάριθμες λοιμογόνες ιδιότητες (Πίνακας 4)

Καταρχήν, έχει αποδειχθεί ότι τα μέλη της ομάδας του *S. milleri* εμφανίζουν κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ανάπτυξης. Έχουν την ικανότητα να αναπτύσσονται σε οξεωτικά περιβάλλοντα, όπως αυτά των εμπυημάτων και των αποστημάτων⁶⁵. Επιπλέον, *in vivo* και *in vitro* έρευνες έδειξαν ότι διάφορα άλλα μικρόβια όπως η *Eikenella corrodens*, το *Fusobacterium nucleatum* και η *Prevotella intermedia* μπορεί να συνεργάζονται με τον *S. milleri* για

την πρόκληση πυογόνων λοιμώξεων⁶⁶⁻⁶⁸. Τα μέλη της ομάδας *S. milleri* χρησιμοποιούν μια «χημική» γλώσσα για να επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω μορίων-σημάτων. Η διαδικασία αυτή που ονομάζεται *quorum sensing* (QS) συνίσταται στη ρύθμιση της έκφρασης διαφόρων μικροβιακών γονιδίων μέσω μικρών μορίων-σηματοδοτών, που καλούνται αυτορρυθμιστές (autoinducers, AI). Αν και οι περισσότεροι αυτορρυθμιστές διευκολύνουν την επικοινωνία μεταξύ στελεχών του ίδιου μικροβιακού είδους, ο αυτορρυθμιστής AI-2 επιτρέπει την επικοινωνία μεταξύ διαφορετικών μικροβιακών ειδών. Έχει αποδειχθεί ότι ο αυτορρυθμιστής AI-2 επηρεάζει την ευαισθησία του *S. milleri* στα αντιβιοτικά ενώ πιθανότατα παίζει σημαντικό ρόλο στις συνεργικές λοιμώξεις⁶⁹.

Ποικίλλοι ενδογενείς παράγοντες θα μπορούσαν επίσης να εξηγήσουν τη σημαντική λοιμογόνο δύναμη αυτής της μικροβιακής ομάδας. Όλοι οι στρεπτόκοκκοι, συμπεριλαμβανομένου και του *S. milleri*, εκφράζουν στην κυτταρική τους επιφάνεια μόρια προσκόλλησης (adhesins), τα οποία διευκολύνουν την προσκόλλησή τους σε διάφορα υποστρώματα⁷⁰. Η προσκόλληση και ο αποικισμός αποτελούν πιθανότατα βασική προϋπόθεση πριν τη μικροβιακή διήθηση των ιστών κατά την εξέλιξη μιας λοίμωξης⁷¹. Το αντιγόνο I/II (Ag I/II) αποτελεί μια ομάδα πρωτεϊνών που παρουσιάζουν δομική και αντιγονική συγγένεια μεταξύ τους και βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια του *S. intermedius* και ορισμένων άλλων στρεπτοκόκκων. Μερικές από τις πολλαπλές δράσεις του Ag I/II είναι η ικανότητά του να συνδέεται σε διαλυτές εξωκυττάριας γλυκοπρωτεΐνες και κυτταρικούς υποδοχείς του ξενιστή, να διευκολύνει τη συνάθροιση με άλλα μικρόβια, να αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες της σιέλου και να ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα. Η ικανότητα των στρεπτοκόκκων να αποικίζουν και να επιβιώνουν μέσα στο ανθρώπινο σώμα πιθανόν να σχετίζεται με το Ag I/II⁷². Όλα τα μέλη της

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Παράγοντες που καθορίζουν τη λοιμογόνο δύναμη του «*S. milleri*»

Χαρακτηριστικά ανάπτυξης	Ενδογενείς παράγοντες	Ανοσολογικοί παράγοντες
• Ικανότητα να αναπτύσσεται σε οξεωτικό περιβάλλον • Ταχύτερος πολλαπλασιασμός σε μικτές λοιμώξεις • quorum sensing (QS) / αντίσταση στα αντιβιοτικά - AI-2 signaling	• μόρια προσκόλλησης - Ag I/II • πολυσακχαριδική κάψα • πυρογενείς εξωτοξίνες - intermedilysin • υδρολυτικά ένζυμα - υαλουρονιδάση - δεοξυριβονουκλεάση - σουλφατάση της χονδροϊτίνης - σιαλιδάση	• απόπτωση λεμφοκυττάρων - υπεραντιγόνα • ↓ πολλαπλασιασμός λεμφοκυττάρων - 90 kDa protein • Παραγωγή κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα - Si-HLP • ↓ φαγοκυττάρωση από τα πολυμυελοκύτταρα

ομάδας *S. milleri* έχουν την ικανότητα να συνδέονται στη φимπρονεκτίνη μέσω αυτής της επιφανειακής πρωτεΐνης, ενώ ορισμένα από αυτά μπορούν επίσης να συνδέονται σε σύμπλοκα αιμοπεταλίων-ινικής, σε θρόμβους ινικής και στο ινωδογόνο^{71,73}. Αυτή η ιδιότητά τους θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία συμφύσεων κατά την εξέλιξη της υπεζωκοτικής λοίμωξης, αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί ακόμη. Επιπρόσθετα, η πολυσακχαριδική κάψα που φέρουν τα περισσότερα στελέχη του *S. milleri*, τους δίνει τη δυνατότητα να αποφεύγουν τη φαγοκυττάρωση και να πολλαπλασιάζονται μετά την προσκόλλησή τους στους κατεστραμμένους ιστούς⁷⁴.

Η παραγωγή πυρογενών εξωτοξινών είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των στρεπτοκόκκων⁷⁵. Η *intermediolysin* είναι η μόνη ειδική για τον άνθρωπο κυτταρολυτική τοξίνη που έχει περιγραφεί σε σχέση με τον *S. milleri*. Παράγεται μόνο από τον *S. intermedius* και εμφανίζει ισχυρή αιμολυτική δράση έναντι των ανθρώπινων ερυθροκυττάρων⁷⁶. Επιπλέον, τα μέλη της ομάδας *S. milleri* παράγουν μια ποικιλία υδρολυτικών ενζύμων, όπως υαλουρονιδάση, δεοξυριβονουκλεάση, σουλφατάση της χονδροϊτίνης και σιαλιδάση, τα οποία παίζουν σπουδαίο ρόλο στη ρευστοποίηση των ιστών, τη δημιουργία αποστημάτων και την επέκταση της λοίμωξης στους παρακείμενους ιστούς⁷⁷⁻⁷⁹.

Υπάρχουν ορισμένες ενδιαφέρουσες αναφορές σχετικά με την αλληλεπίδραση του *S. milleri* με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Τα «υπεραντιγόνα» (superantigens) αποτελούν ίσως έναν από τους πιο σημαντικούς λοιμογόνους παράγοντες του *S. milleri*. Περιλαμβάνουν μια ετερογενή ομάδα μορίων, τα οποία μπορούν να διεγείρουν συγκεκριμένους υποπληθυσμούς λεμφοκυττάρων και να προκαλέσουν το θάνατό τους μέσω απόπτωσης⁸⁰. Μία πρωτεΐνη, βάρους 90-kDa, που απομονώθηκε από τον *S. intermedius* καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων και των ινοβλαστών⁸¹. Μία άλλη ομάδα πρωτεϊνών που καλούνται HLPs (histone-like DNA binding proteins) και μελετήθηκαν στον *S. intermedius* (Si-HLP), προκαλούν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών⁸². Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι ορισμένα στελέχη του *S. milleri* έχουν την ικανότητα να καταστέλλουν τη φαγοκυττάρωσή τους από τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα^{83,84}.

Επιλογή αντιβιοτικών

Τα μέλη της ομάδας *S. milleri* ήταν γενικώς ευαίσθητα στην πενικιλίνη, με MIC < 0,06 µg/ml για την πενικιλίνη G, έως τις αρχές του 1980^{85, 86}. Έκτοτε, αναφέρεται μία συνεχώς αυξανόμενη *in vitro* αντίσταση στην πενικιλίνη

G και τις υπόλοιπες β-λακτάμες, ιδίως στα στελέχη του *S. anginosus* και του *S. intermedius*. Έχει περιγραφεί, επίσης, αντίσταση στην ερυθρομυκίνη και την κλινδαμυκίνη^{87,88}. Στην κλινική πράξη οι λοιμώξεις που οφείλονται στον *S. milleri* ανταποκρίνονται καλά στις κεφαλοσπορίνες⁸⁹. Επομένως, μια κεφαλοσπορίνη ή αμινοπενικιλίνη με αναστολέα της β-λακταμάσης αποτελεί καλή επιλογή για να καλύψει τα ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη του "*S. milleri*". Ο συνδυασμός αυτών των αντιβιοτικών με έναν παράγοντα έναντι αναερόβιων μικροβίων παρέχει επαρκή κάλυψη στην υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας⁹⁰. Σε ασθενείς με αλλεργία στις β-λακτάμες μπορούν να χορηγηθούν εναλλακτικά βανκομυκίνη ή κλινδαμυκίνη. Οι νεότερες κινολόνες και η *quinupristin-dalfopristin* μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε λοιμώξεις από *S. milleri*^{91,92}. Πρέπει να τονιστεί πάντως ότι παρά την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή, στην πλειοψηφία των ασθενών με λοιμώξεις που οφείλονται στον *S. milleri* θα απαιτηθεί χειρουργική παρέμβαση για οριστική θεραπεία⁹³. Σε περίπτωση νοσοκομειακής υπεζωκοτικής λοίμωξης η αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να περιλαμβάνει ένα αντιβιοτικό ευρέος φάσματος, όπως καρβαπενέμη ή αντιψευδομοναδική πενικιλίνη, και έναν παράγοντα που να καλύπτει τον MRSA⁹⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα Gram-θετικά μικρόβια αποτελούν τα κύρια παθογόνα των υπεζωκοτικών λοιμώξεων. Ο «*Streptococcus milleri*» είναι το κυρίαρχο μικρόβιο στην υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας (CAPI) ενώ ο *Staphylococcus aureus* απομονώνεται συχνότερα στη νοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη (HAPI). Με δεδομένη την υψηλότερη επίπτωση της CAPI, ο *S. milleri* αποτελεί το συχνότερο αίτιο του συνόλου των υπεζωκοτικών λοιμώξεων. Αυτό οφείλεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτής της μικροβιακής ομάδας που της επιτρέπουν να προκαλεί πυογόνες και νεκρωτικές λοιμώξεις. Η αντιμετώπιση της υπεζωκοτικής λοίμωξης περιλαμβάνει κυρίως την παροχέτευση του μολυσμένου υπεζωκοτικού υγρού και τη χορήγηση αντιβιοτικών. Η γνώση των τελευταίων δεδομένων σχετικά με τη μικροβιολογία της υπεζωκοτικής λοίμωξης αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την αντιμετώπιση αυτής της νόσου ώστε η επιλογή της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής να καλύπτει απαραίτητα τους προαναφερθέντες μικροοργανισμούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Bacteriology of pleural infection

"Streptococcus milleri group" in the limelight

Vasileios Skouras¹,
Vlasis Polychronopoulos²,
Richard W. Light³

¹3rd Pneumology Department of
"Sismanoglio" Hospital, Athens, Greece
Allergy, Pneumology & Critical Care
Medicine Division, Vanderbilt University,
Nashville, TN, USA

²3rd Pneumology Department of
"Sismanoglio" Hospital, Athens, Greece
³Allergy, Pneumology & Critical Care
Medicine Division, Vanderbilt University,
Nashville, TN, USA

Key words:

- empyema
- parapneumonic effusion
- virulence

Abbreviations:

Ag I/II: αντιγόνο I/II
AI: αυτορρυθμιστής
CAPI: υπεζωκοτική λοίμωξη της κοινότητας
HAPI: νοσοκομειακή υπεζωκοτική λοίμωξη
HLPs: histone-like DNA binding proteins
MIC: ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση
MIST1: First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial
MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
PCR: polymerase chain reaction
QS: quorum sensing
Si-HLP: *Streptococcus intermedius* HLP

Correspondence:

Vasileios Skouras
37 Narkissos Str., P.C. 115 23 Chalandri, Athens, Greece
Tel.: +30 6973 380282, +30 210 6852454
Fax: +30 210 6852454
E-mail: vskouras@otenet.gr

SUMMARY. Bacterial infection of the pleura is an old disease that continues to have a considerable mortality, of >15%. It is more common in males, and in the presence of diabetes mellitus, malignancy and alcoholism. The bacteriology of pleural infection has been changing during the past decades. Although pleural fluid culture is the "gold standard" for the identification of microorganisms in the pleural fluid, molecular methods such as polymerase chain reaction (PCR) have a notably higher sensitivity (75% versus 60%). Community-acquired pleural infection (CAPI) and hospital-acquired pleural infection (HAPI) have substantial differences in both their bacteriology and mortality, while the bacteriology of both differs markedly from that of pneumonia. The "*Streptococcus milleri* group" is the predominant isolate in CAPI, followed by *Streptococcus pneumoniae*. In HAPI the most common isolates are *Staphylococcus aureus*, usually methicillin-resistant (MRSA), and *Enterococcus spp.* Given the higher incidence of CAPI compared to HAPI, "*Streptococcus milleri*" accounts for the greatest number of pleural infections. The "*Streptococcus milleri* group" consists of *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius*. The unique characteristics of these bacteria favour the production of putrifying and necrotizing infections. The most common thoracic infection due to these organisms is empyema. Drainage of the infected pleural fluid and administration of antibiotics are essential components of the management of pleural infection. Knowledge of the pleural infection bacteriology is a useful adjunct in the selection of the appropriate antibiotic treatment. *Pneumon 2009; 22(1):54–64*

INTRODUCTION

Bacterial infection of the pleura was first described in ancient Greece by Hippocrates¹. It continues to affect a large number of adults, being more common in males than females (2:1), and in patients with a history of diabetes mellitus, malignancy or excessive alcohol consumption^{2,3}. Although a variety of events, such as surgical procedures, trauma, oesophageal

perforation, spontaneous pneumothorax, thoracentesis, subdiaphragmatic infection and septicaemia, may all be associated with pleural infection, pneumonia is the most common associated condition, accounting for 50-75% of cases^{1,4}. The overall mortality from this disease remains high, at >15%^{2,4,5}. Hospital-acquired infections and old age are associated with higher mortality⁴.

Empyema and complicated parapneumonic effusion are the two main clinical syndromes associated with thoracic bacterial infections¹. Both are characterized by the accumulation of large amounts of pleural fluid and the deposition of fibrin along the pleura. Thickening of the pleura limits not only CO₂ diffusion out of, but also O₂ diffusion into the pleural space, leading to the production of an acidic anaerobic environment in the pleural cavity¹. The treatment consists primarily of drainage of the infected pleural fluid and appropriate antibiotic therapy. In addition, about 40% of cases require surgical intervention⁶⁻⁹. Uncomplicated parapneumonic effusions have no evidence of pleural infection and usually resolve with antibiotic treatment only¹.

Studies have demonstrated that the bacteriology of pleural infection in adults has been changing over the past decades. *Streptococcus pneumoniae* (60-70%) and *Streptococcus hemolyticus* were the bacteria most commonly isolated from infected pleural fluids before the advent of antibiotics¹⁰. Between 1955 and 1965, *Staphylococcus aureus* became the most common isolate, to be overtaken by the anaerobic organisms in the early 1970s^{10,11}. In the past twenty years, aerobic organisms have again become the predominant isolates⁸⁻¹⁰. Recent studies suggest that currently the most common agent of pleural infection is the "*Streptococcus milleri* group"^{2,7}.

The aim of this review is to provide information about the current microbiology of pleural infections, focussing on the characteristic features of the "*Streptococcus milleri* group".

THE BACTERIOLOGY OF PLEURAL INFECTION

Identification of the causative bacteria

Gram stain and culture have for decades been the "gold standard" for the detection of microorganisms in pleural fluid samples. However, conventional pleural fluid cultures, especially in the event of the prior use of antibiotics, exhibit a low sensitivity which barely reaches 60% when the samples are inoculated directly into blood culture bottles^{2,14}. Peripheral blood culture can increase

the identification rate of the causative organism, while sputum cultures are positive less often than pleural fluid cultures^{7,15}. A variety of other techniques, such as countercurrent immunoelectrophoresis, direct gas-liquid chromatography, immunochromatographic membrane test and flow-cytometry, have not been demonstrated to be superior, because their usefulness is limited to certain bacterial groups¹⁶⁻¹⁹. Currently, the use of nucleic amplification tests appears to be the method with the highest sensitivity (up to 75%) in the identification of bacteria in pleural fluid^{2,20}. It should be emphasized, however, that pleural fluid culture is the only method that provides the sensitivity profile of the isolated microorganism to various antibiotics.

Patient group determination

Several studies during the past few years have reported an increased isolation rate of nosocomial Gram negative pathogens from infected pleural fluid in the adult population (Table 1)^{21,22}. This observation, along with the fact that the number of hospitalized patients and residents in health-care facilities has increased in recent years suggested that there might be more than one subgroup included in the general population group. This suspicion was confirmed by the Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) which demonstrated that the differences in bacteriology and mortality between community-acquired pleural infection (CAPI) and hospital-acquired pleural infection (HAPI) are so significant that they should probably be considered as two separate clinical syndromes².

Differences in the bacteriology of pleural infection between ICU and ward patient groups have also been found. The isolation rate of Gram-negative bacteria and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is higher in the ICU patients³. This observation is consistent with the MIST1 finding that pleural infections due to Gram-negative bacteria or MRSA have a poorer prognosis². However, the distinction between ICU and ward patients with pleural infection as a guide to empirical antibiotic treatment has the limitation that the need for ICU treatment is often not known at presentation. The differentiation between CAPI and HAPI, based on the patients' history, is easier.

Community-Acquired Pleural Infection (CAPI)

Few researchers have studied patients with CAPI as a distinct population. Three recent studies demonstrated *Streptococcus spp* as the predominant microorganisms

TABLE 1. The bacteriology of pleural infection in the general population diachronically.

	Bartlett et al (1974)	Varkey et al (1981)	Brook et al (1993)	Bilgin et al (2006)	Lin et al (2007)
Isolates (n)	214	93	343	54	292
Aerobic Gram (+)	44	28	157	38	105
Streptococcus spp	17	17	92	14	54
<i>S. pneumoniae</i>	5	6	70	10	6
<i>S. pyogenes</i>	4	5	9	0	0
<i>S. viridans</i>	0	0	0	0	34
Other streptococci	8	6	13	4	14
Staph. aureus	17	7	58	21	35
MSSA					13
MRSA					22
Enterococcus spp	5	4	4	0	15
Other Gram (+)	5		3	3	1
Aerobic Gram (-)	30	19	59	16	129
Klebsiella pn	6	1	16	0	37
Pseudomonas spp	10	8	9	7	29
Escherichia coli	11	4	17	6	21
Enterobacter spp	0	3	0	0	5
Proteus spp	2	1	5	0	12
<i>S. maltophilia</i>	0	0	0	0	5
Acinetobacter spp	0	0	0	0	5
other Gram (-)	1	2	12	3	15
Anaerobic	140	46	127	0	51
Bacteroides spp	23	13	26		9
Prevotella spp	13	5	22		7
Fusobacterium	16	7	20		6
Peptostreptococcus	26	8	28		22
Anaerobic streptococci	15	4	12		0
other anaerobic	47	9	19		7

in CAP. In two of these studies, the "*Streptococcus milleri* group" was cultured in more than 30% of the patients^{2,7}. The heterogeneous group of *Streptococci viridans* accounted for the majority of isolates in the third study²³. However, the *Streptococci viridans* group encompasses the "*Streptococcus milleri* group". Jerng et al have shown that "*Streptococcus milleri*" was the main bacterial subgroup isolated from pleural infections due to *Streptococci Viridans*, accounting for 68% of the cases²⁴. The cumulative results from these studies are shown in Table 2., where *Streptococci*

viridans (4%) and *Streptococci milleri* (22%) are shown separately. If it is taken into account that about two thirds of *Streptococci viridans* are represented by *Streptococci milleri*, the isolation rate of the *Streptococcus milleri* group reaches 25%. It is interesting that the most common cause of community-acquired pneumonia (CAP), *Streptococcus pneumoniae*, was not the predominant isolate in CAP.

Of particular importance is the bacterial microbiology from MIST1, which was reported by Maskell et al², studying 454 patients with pleural infection. The determina-

TABLE 2. The bacteriology of Community-Acquired Pleural Infection (CAPI).

	Ahmed et al (2006)	Maskell et al (2006)	Liang et al (2007)
Isolates (n)	16	336	55
Aerobic Gram (+)	12	207	27
Streptococcus spp	11	176	21
S.pneumoniae	1	71	4
S.pyogenes	2	9	2
S.viridans	0	0	15
other streptococci	1	16	0
Staph. aureus	0	27	5
MSSA		20	
MRSA		7	
Enterococcus spp	0	4	1
Other Gram (+)	0	0	0
Aerobic Gram (-)	1	29	19
Klebsiella pn	1	0	5
Pseudomonas spp	0	3	1
Escherichia coli	0	11	3
Enterobacter spp	0	5	1
Proteus spp	0	6	3
S.maltophilia	0	0	1
Acinetobacter spp	0	0	1
other Gram (-)	0	4	4
Anaerobic	1	67	9
Bacteroides spp	0	16	1
Prevotella spp	0	13	1
Fusobacterium	0	19	1
Peptostreptococcus	0	9	4
Anaerobic streptococci	0	0	0
other anaerobic	0	10	2

tion of the responsible pathogen was based on either pleural fluid culture, or nucleic acid amplification, or both. CAPI were most frequently due to streptococcal infection; the "*Streptococcus milleri* group" accounted for 24%, *Streptococcus pneumoniae* for 21% and other streptococcal species for 7%. Anaerobic and Gram negative bacteria were responsible for the 25% and 9% of the cases, respectively.

Similar results were reported by Ahmed et al in 16 patients with CAPI in Canada⁷; of 3,675 patients with CAP, 24 (0.7%) were diagnosed with pleural infection, and pleural fluid culture was positive in 16 (67%) of these. The "*Streptococcus milleri* group" was the most common pathogen, isolated in 50% of these patients. Other streptococci species including group A and group G streptococci were isolated in 19%. Anaerobic bacteria, *Klebsiella pneumoniae*, mixed bacteria flora, and *Candida albicans* were isolated in 6% each.

Finally, Liang et al²³ reported that the most commonly isolated organisms in 46 young adult patients with CAPI were *Streptococci viridans* (27%). Other Gram positive bacteria, including *Streptococcus pneumoniae* (7%), *Streptococcus pyogenes* (4%), *Staphylococcus aureus* (9%) and *Enterococcus spp.* (2%) accounted for 22% of the isolates. Aerobic Gram negative and anaerobic bacteria had an isolation rate of 35% and 16%, respectively.

Hospital-acquired Pleural Infection (HAPI)

The most commonly cultured microorganism in pleural fluid from patients with HAPI is *Staphylococcus aureus*, according to two recent studies that focussed on that specific population^{2,25}, and in most cases MRSA is implicated. The cumulative findings from these studies are shown in Table 3. Once again, it seems that the bacteriology of pleural infection markedly differs from that of pneumonia, even in the hospital setting.

In the microbiology of HAPI observed in MIST1², aerobic Gram positive bacteria comprised 67% of the isolates. *Staphylococcus aureus* and enterococci were the most prevalent bacteria accounting for 35% and 12% of the isolates, respectively. Aerobic Gram negative bacteria, including five different organisms with an isolation rate of ≤5%, accounted for 23% of the isolates, and only 8% of the pleural infections were due to anaerobic organisms.

In the study of Tu et al²⁵ of pleural infection in 32 patients with HAPI admitted to the MICU during a 30-month period 45 different microorganisms were isolated. Although, aerobic Gram negative bacteria accounted for 64% of the isolates, no single Gram negative organism of the nine different ones identified had an isolation rate of >13%. *Staphylococcus aureus*, which was the most commonly isolated organism was the causative agent in 20% of the pleural infections, and anaerobes were found in 8% of the isolates.

The "*Streptococcus milleri* group"

"*Streptococcus milleri*" has been found to be the most

TABLE 3. The bacteriology of Hospital-Acquired Pleural Infection (HAPI).

	Tu et al (2006)	Maskell et al (2006)
Isolates (n)	45	60
Aerobic Gram (+)	12	40
Streptococcus spp	0	11
<i>S. pneumoniae</i>	0	3
<i>S. pyogenes</i>	0	0
<i>S. viridans</i>	0	0
other streptococci	0	4
Staph. aureus	9	21
MSSA		6
MRSA		15
Enterococcus spp	3	7
Other Gram (+)	0	0
Aerobic Gram (-)	29	14
Klebsiella pn	4	0
Pseudomonas spp	6	3
Escherichia coli	3	2
Enterobacter spp	2	1
Proteus spp	2	2
<i>S. maltophilia</i>	1	0
Acinetobacter spp	4	0
other Gram (-)	0	6
Anaerobic	2	5
Bacteroides spp	1	1
Prevotella spp	0	1
Fusobacterium	0	1
Peptostreptococcus	1	0
Anaerobic streptococci	0	0
other anaerobic	0	2

common isolate in CAPI, but not in HAPI. However, the fact that CAPI has more than twice the incidence of HAPI brings the "*Streptococcus milleri* group" into the first place among all isolates associated with pleural infection⁴. This is why the most interesting characteristics of this microorganism will be presented here.

"*Streptococcus milleri*" as a species

Until the late 1980's, the diverse *Streptococcus*

species were identified and classified, based upon a few characteristics that were easily determined by microbiologists and which included their action on blood agar and serological traits. However, when more characteristics were examined, it was discovered that for some streptococci, haemolysis and serological reactions were inadequate as methods for their discrimination. The "*Streptococcus milleri* group" is probably the most characteristic example of this situation²⁶.

The name "*Streptococcus milleri*" was first used by Guthof²⁷ in 1956 to describe non-haemolytic streptococci isolated from oral infections, and was chosen to honor the oral microbiologist WD Miller. Subsequently, Colman and Williams²⁸ in 1972 proposed the inclusion of Guthof's strains along with other non-haemolytic strains with common physiological characteristics and cell wall composition. They, however, commented that their "*Streptococcus milleri*" strains were serologically heterogeneous and could demonstrate Lancefield group A, C, F or G antigens, various type antigens or no detectable antigen. Furthermore, they found that non-haemolytic "*Streptococcus milleri*" strains were physiologically similar to some beta-haemolytic streptococci, and therefore suggested that the "*Streptococcus milleri*" designation could also be applied to these beta-haemolytic strains. Thus, the concept of the species "*Streptococcus milleri*" that they proposed was novel; they included serologically diverse isolates with various haemolytic reactions in a single species defined by physiological similarities.

In 1977, Facklam²⁹ proposed that isolates referred to as "*Streptococcus milleri*" should be divided on the basis of lactose fermentation into two species: "*Streptococcus intermedius*" (lactose fermenting) and "*Streptococcus anginosus-constellatus*" (unable to ferment lactose), but his study, however, did not include beta-haemolytic "*Streptococcus milleri*" strains. In 1984, in Facklam's revised nomenclature³⁰, lactose positive "*Streptococcus milleri*" was called *Streptococcus intermedius*, lactose negative strains were called *Streptococcus constellatus* and beta-haemolytic strains were referred to as *Streptococcus anginosus*. Three years later, Coykendall et al³¹, based on DNA hybridization studies, proposed the re-unification of the various types of streptococci known as "*Streptococcus milleri*" into a single species named *Streptococcus anginosus*. In his most recent revised nomenclature, Facklam³², accepted the name of *Streptococcus anginosus* for a group of *Streptococci viridans* that includes three distinct species (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius*) and other subspecies. While

Facklam's nomenclature is generally used in the United States, European authors usually prefer the "*Streptococcus milleri*" designation²⁶.

The bacteriologic characteristics of the "*Streptococcus milleri* group"

Regardless of nomenclature, the recognition of organisms referred to as "*Streptococcus milleri*" is usually based on their ability to produce acetoin from glucose, to ferment lactose, trehalose, salicin and sucrose, and to hydrolyze esculin and arginin. They tend to form microcolonies (0.5 mm in diameter) which have only one half to two thirds of the diameter of colonies of other streptococci. Sometimes they have a distinct caramel odour. Carbon dioxide stimulates the growth, or is required for the growth of some strains and because of this, the isolates are sometimes mistaken for anaerobic streptococci³³. Gram staining of the members of the "*Streptococcus milleri* group" reveals Gram-positive spherical or ovoid cells that form chains or pairs. Despite their physiological similarities, the various "*Streptococcus milleri*" organisms present great phenotypic heterogeneity, demonstrating various patterns of haemolysis (α , β and γ), Lancefield grouping (A, C, F, G and non-typeable) and ability to ferment various sugars³².

Differentiation of the members of "*Streptococcus milleri* group"

Once the presumptive identification of "*Streptococcus milleri*" has been made, microbiologists can relatively easily differentiate between the three members of this bacterial group, based on phenotypic characteristics³⁴. A variety of commercial systems are also available for this purpose, some of which are in high agreement with the conventional methods³⁵. In addition PCR assays that have been developed for the identification of *Streptococci viridans*, could be helpful in the differentiation between *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus anginosus*³⁶⁻³⁸.

The Clinical significance of the "*Streptococcus milleri* group"

"*Streptococcus milleri*" is a common commensal organism in humans, found in the normal flora of the respiratory tract, the gastrointestinal tract and the vagina. In 15-30% of normal people, it also has remarkable potential as a pathogen³⁹⁻⁴¹ and plays an important role in infections of internal organs and certain body fluids. It was found to be

the most frequent isolate in intracranial pus drained from CNS abscesses⁴². In other reports, it has been implicated as a cause of meningitis and brain abscesses⁴³⁻⁴⁵. It has also been found as a pathogen in pyogenic liver abscesses⁴⁶⁻⁴⁹ and appendicitis^{50,51}. Moreover, a specific mannitol-fermenting strain of "*Streptococcus milleri*" frequently isolated from the female genital tract, has been implicated in two cases of neonatal sepsis⁵². Although it is not a common cause of endocarditis and bacteraemia, its isolation from blood should alert clinicians to the possible presence of an abscess as the source of bacteraemia^{26,53-56}. Whiley et al have stated that there tends to be an association between the clinical system source and the three species included in the "*Streptococcus milleri*" group. *Streptococcus anginosus* is commonly isolated from urogenital and gastrointestinal sources, *Streptococcus constellatus* is often isolated from respiratory and many other sources, while *Streptococcus intermedius* are more commonly isolated from brain and liver abscesses⁴⁰.

The incidence of thoracic infections due to "*Streptococcus milleri*" ranges between 10-32% of all "*Streptococcus milleri*" infections⁵⁵⁻⁵⁹ and between 24-57% of all suppurative thoracic infections^{60,61}. Empyema is the most common type of thoracic infection caused by "*Streptococcus milleri*", accounting for up to 78% of the cases^{56,58,62-64}. Other thoracic manifestations include mediastinitis and lung abscess. The microorganisms can reach the thoracic cavity by aspiration of oral secretions, by direct implantation after trauma or surgery, through extension by contiguity, or by haematogenous dissemination⁶⁰.

Pathogenicity

The tendency of the "*Streptococcus milleri* group" to cause putrifying infections in humans has been long recognized^{42, 43, 46-49, 57}. The exact mechanisms of the pathogenic process have not been established, but recent research has revealed that the "*Streptococcus milleri*" strains have multiple pathogenic properties (Table 4).

Firstly, it has been shown that members of the "*Streptococcus milleri* group" possess certain unique growth characteristics, including the ability to grow well in acidic environments such as produced in empyemas and abscesses⁶⁵. Moreover, in vivo and in vitro evidence suggests that *E. corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* and *Prevotella intermedia* along with "*Streptococcus milleri*" may work synergistically in the production of pyogenic infections⁶⁶⁻⁶⁸. The organisms of the "*Streptococcus milleri* group" use a chemical language of signalling molecules

TABLE 4. The virulence factors of the "*Streptococcus milleri* group"

Growth characteristics	Intrinsic factors	Immunologic factors
• ability to grow in acidic environment • more rapid replication in mixed infections • quorum sensing (QS) / antibiotic resistance - AI-2 signalling	• adhesins - Ag I/II • polysaccharide capsule • pyrogenic exotoxins - intermedilysin • hydrolytic enzymes - hyaluronidase - deoxyribonuclease - chondroitin sulfatase - sialidase	• lymphocyte apoptosis - superantigens • ↓ lymphocyte proliferation - 90 kDa protein • cytokine production by monocytes - Si-HLP • ↓ phagocytosis by PMN

in a process called *quorum sensing* (QS). More specifically, QS is the cell population density-dependent regulation of gene expression by small signalling molecules, called autoinducers (AI). Although most AIs promote intra-species communication, AI-2 allows communication between species as well. It has been shown that AI-2 affects the antibiotic susceptibility of "*Streptococcus milleri*" and it could also play a role in synergistic infections⁶⁹.

A variety of intrinsic factors could also be responsible for the distinctive pathogenicity of this bacterial group. All streptococci, including the "*Streptococcus milleri* group", express a number of adhesins on their cell surface that facilitate adherence to various substrates⁷⁰. Attachment and colonization of damaged tissues is probably necessary before the tissue invasion by bacteria, during the development of infection⁷¹. Antigen I/II (Ag I/II) constitute a family of structurally and antigenically related cell surface proteins found in *Streptococcus intermedius* and in several other streptococci. Ag I/II shows multifunctional activities, including binding to soluble extracellular matrix glycoproteins and host cell receptors, coaggregation with other bacteria, interactions with salivary glycoproteins, and activation of monocytic cells. The success of streptococcal colonization and survival within the human host may be related to Ag I/II⁷². All members of the "*Streptococcus milleri* group" are able to bind to fibronectin via this cell surface protein, and some can also bind to platelet-fibrin, fibrin clots and fibrinogen^{71, 73}. Although not proven yet, this property could be responsible for pleural adhesions during the course of pleural infection. In addition, a polysaccharide capsule that provides the ability to escape phagocytosis is a frequent finding in "*Streptococcus milleri*" strains and allows them to replicate after attaching to damaged tissues⁷⁴.

The production of pyrogenic exotoxins is a common feature among streptococci⁷⁵. Intermedilysin is the only human cell-specific cytolytic toxin that has been reported with regard to "*Streptococcus milleri*". It is produced only by *Streptococcus intermedius* and has a potent haemolytic effect on human erythrocytes⁷⁶. Members of the "*Streptococcus milleri* group" also produce a variety of hydrolytic enzymes, such as hyaluronidase, deoxyribonuclease, chondroitin sulfatase and sialidase, which are important in tissue liquefaction, abscess formation and spread of the infection to the surrounding tissues⁷⁷⁻⁷⁹.

There are some interesting reports concerning the interaction of "*Streptococcus milleri*" with host's immune system. Superantigens should probably be considered one of the most important virulence factors of the "*Streptococcus milleri* group". These consist of a diverse group of molecules that can stimulate specific lymphocyte subsets and cause their death through apoptosis⁸⁰. A 90-kDa protein that suppresses lymphocyte and fibroblast proliferation has also been recovered from *Streptococcus intermedius*⁸¹. Another group of proteins called histone-like DNA binding proteins (HLPs), was studied in *Streptococcus intermedius* (Si-HLP) and found to stimulate the production of pro-inflammatory cytokines⁸². Finally, it has been shown that members of the "*Streptococcus milleri* group" can suppress bacterial phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes^{83,84}.

Antibiotic selection

Members of the "*Streptococcus milleri* group" used to be penicillin-sensitive with minimal inhibitory concentrations (MIC) to penicillin G <0.06 µg/ml. This was so until the early 1980's^{85, 86}, since when increasing in vitro resistance to penicillin G and other β-lactam agents has been reported, especially among *Streptococcus anginosus* and *Strepto-*

coccus intermedius strains. Resistance to erythromycin and clindamycin has also been described^{87,88}. In clinical practice, infections due to "*Streptococcus milleri*" have responded well to cephalosporins⁸⁹. Thus the combination of a cephalosporin or aminopenicillin with a β -lactamase inhibitor is a reasonable antibiotic selection in order to cover for penicillin-resistant strains of the "*Streptococcus milleri* group". The combination of these antibiotics with anaerobic cover provides adequate empirical treatment in CAPI⁹⁰. In patients with β -lactam allergies vancomycin and clindamycin are alternative choices. The newer quinolones and quinupristin-dalfopristin may also be useful against "*Streptococcus milleri*" infections^{91,92}. It should be emphasized, however, that even when the appropriate antibiotic treatment is chosen, the majority of patients with "*Streptococcus milleri*" infections will require operative intervention for definitive therapy⁹³. In case of HAPI the antibiotic regimen should include a broad-spectrum antibiotic such as one of the carbapenems or anti-pseudomonal penicillin, combined with an agent against MRSA⁹⁰.

CONCLUSION

Gram positive bacteria are the main organisms responsible for pleural infections. The "*Streptococcus milleri* group" is the predominant isolate in CAPI, while *Staphylococcus aureus* is most commonly isolated in the hospital setting. Given the higher incidence of CAPI, "*Streptococcus milleri*" is probably the most common isolate overall in pleural infections. This increased frequency is probably a result of the unique characteristics of this bacterial group that make possible the production of putrifying and necrotizing infections. Drainage of the infected pleural fluid and antibiotic administration are essential components of the management of pleural infection. Knowledge of the current bacteriology of pleural infections is an important adjunctive tool in the management of this disease and antibiotic selection for empirical treatment should definitely cover the "*Streptococcus milleri* group" of microorganisms.

REFERENCES

1. Light RW. Parapneumonic Effusions and Empyema In: Light RW. (editor). *Pleural Diseases*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2007, pp. 179-210.
2. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CW, Gillespie SH, Davies RJ. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174(7): 817-23.
3. Lin YC, Chen HJ, Liu YH, Shih CM, Hsu WH, Tu CY. A 30-month experience of thoracic empyema in a tertiary hospital: emphasis on differing bacteriology and outcome between the medical intensive care unit (MICU) and medical ward. *South Med J*, 2008; 101(5): 484-9.
4. Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJ. The approach to the patient with a parapneumonic effusion. *Clin Chest Med*, 2006; 27(2): 253-66.
5. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. *Chest*, 2000; 118(4): 1158-71.
6. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*, 2005; 352(9): 865-74.
7. Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*, 2006; 119(10): 877-83.
8. Davies CW, Kearney SE, Gleeson FV, Davies RJ. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160(5 Pt 1): 1682-7.
9. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM*, 1996; 89(4): 285-9.
10. Finland M, Barnes MW. Changing ecology of acute bacterial empyema: occurrence and mortality at Boston City Hospital during 12 selected years from 1935 to 1972. *J Infect Dis*, 1978; 137(3): 274-91.
11. Bartlett JG, Gorbach SL, Thadepalli H, Finegold SM. Bacteriology of empyema. *Lancet*, 1974; 1(7853): 338-40.
12. Varkey B, Rose HD, Kutty CP, Politis J. Empyema thoracis during a ten-year period. Analysis of 72 cases and comparison to a previous study (1952 to 1967). *Arch Intern Med*, 1981; 141(13): 1771-6.
13. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals. *Chest*, 1993; 103(5): 1502-7.
14. Light RW. Clinical Manifestations and Useful Tests. In: Light RW. (editor). *Pleural Diseases*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2007, pp. 73-108.
15. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics*, 2004; 113(6): 1735-40.
16. Thadepalli H, Gangopadhyay PK. Rapid diagnosis of anaerobic empyema by direct gas-liquid chromatography of pleural fluid. *Chest*, 1980; 77(4): 507-13.
17. Lampe RM, Chottipitayasunondh T, Sunakorn P. Detection of bacterial antigen in pleural fluid by counterimmunoelectrophoresis. *J Pediatr*, 1976; 88(4 Pt. 1): 557-60.
18. Saito T, Iinuma Y, Takakura S, et al. Feasibility of flow cytometry for the detection of bacteria from body fluid samples. *J Infect Chemother*, 2005; 11(5): 220-5.
19. Ploton C, Freydiere AM, Benito Y, et al. *Streptococcus pneumoniae* thoracic empyema in children: rapid diagnosis by using

- the Binax NOW immunochromatographic membrane test in pleural fluids. *Pathol Biol (Paris)*, 2006; 54(8-9): 498-501.
20. Saglani S, Harris KA, Wallis C, Hartley JC. Empyema: the use of broad range 16S rDNA PCR for pathogen detection. *Arch Dis Child*, 2005; 90(1): 70-3.
 21. Lin YC, Tu CY, Chen W, et al. An urgent problem of aerobic gram-negative pathogen infection in complicated parapneumonic effusions or empyemas. *Intern Med*, 2007; 46(15): 1173-8.
 22. Bilgin M, Akcali Y, Oguzkaya F. Benefits of early aggressive management of empyema thoracis. *ANZ J Surg*, 2006; 76(3): 120-2.
 23. Liang SJ, Chen W, Lin YC, et al. Community-acquired thoracic empyema in young adults. *South Med J*, 2007; 100(11): 1075-80.
 24. Jerng JS, Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Luh KT. Empyema thoracis and lung abscess caused by viridans streptococci. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 156(5): 1508-14.
 25. Tu CY, Hsu WH, Hsia TC, et al. The changing pathogens of complicated parapneumonic effusions or empyemas in a medical intensive care unit. *Intensive Care Med*, 2006; 32(4): 570-6.
 26. Ruoff KL. *Streptococcus anginosus* («*Streptococcus milleri*»): the unrecognized pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 1988; 1(1): 102-8.
 27. Guthof O. [Pathogenic strains of *Streptococcus viridans*; streptococci found in dental abscesses and infiltrates in the region of the oral cavity.]. *Zentralbl Bakteriol [Orig]*, 1956; 166(7-8): 553-64.
 28. Wannamaker LW, Matsen JM. *Streptococci and streptococcal diseases; recognition, understanding, and management*. Academic Press, New York, 1972
 29. Facklam RR. Physiological differentiation of viridans streptococci. *J Clin Microbiol*, 1977; 5(2): 184-201.
 30. Facklam RR, Rhoden DL, Smith PB. Evaluation of the Rapid Strep system for the identification of clinical isolates of *Streptococcus* species. *J Clin Microbiol*, 1984; 20(5): 894-8.
 31. Coykendall AL WP, Gustafson KB. Genetic similarities among four species of *Streptococcus*. *S.milleri*, *S.anginosus*, *S.constellatus* and *S.intermedius*. *Int J Syst Bacteriol*, 1987; 37: 222-228.
 32. Facklam R. What Happened to the Streptococci: Overview of Taxonomic and Nomenclature Changes. *Clinical Microbiology Reviews*, 2002; 15(4): 613-630.
 33. Ball LC, Parker MT. The cultural and biochemical characters of *Streptococcus milleri* strains isolated from human sources. *J Hyg (Lond)*, 1979; 82(1): 63-78.
 34. Whiley RA, Fraser H, Hardie JM, Beighton D. Phenotypic differentiation of *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* strains within the «*Streptococcus milleri* group». *J Clin Microbiol*, 1990; 28(7): 1497-501.
 35. Flynn CE, Ruoff KL. Identification of «*Streptococcus milleri*» group isolates to the species level with a commercially available rapid test system. *J Clin Microbiol*, 1995; 33(10): 2704-6.
 36. Sultana F, Kawamura Y, Hou XG, Shu SE, Ezaki T. Determination of 23S rRNA sequences from members of the genus *Streptococcus* and characterization of genetically distinct organisms previously identified as members of the *Streptococcus anginosus* group. *FEMS Microbiol Lett*, 1998; 158(2): 223-30.
 37. Jacobs JA, Schot CS, Bunschoten AE, Schouls LM. Rapid species identification of «*Streptococcus milleri*» strains by line blot hybridization: identification of a distinct 16S rRNA population closely related to *Streptococcus constellatus*. *J Clin Microbiol*, 1996; 34(7): 1717-21.
 38. Garnier F, Gerbaud G, Courvalin P, Galimand M. Identification of clinically relevant viridans group streptococci to the species level by PCR. *J Clin Microbiol*, 1997; 35(9): 2337-41.
 39. Poole PM, Wilson G. Occurrence and cultural features of *Streptococcus milleri* in various body sites. *J Clin Pathol*, 1979; 32(8): 764-8.
 40. Whiley RA, Beighton D, Winstanley TG, Fraser HY, Hardie JM. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* (the *Streptococcus milleri* group): association with different body sites and clinical infections. *J Clin Microbiol*, 1992; 30(1): 243-4.
 41. Parkins MD, Sibley CD, Surette MG, Rabin HR. The *Streptococcus milleri* group--an unrecognized cause of disease in cystic fibrosis: a case series and literature review. *Pediatr Pulmonol*, 2008; 43(5): 490-7.
 42. de Louvois J. Bacteriological examination of pus from abscesses of the central nervous system. *J Clin Pathol*, 1980; 33(1): 66-71.
 43. Melo JC, Raff MJ. Brain abscess due to *Streptococcus MG-intermedius* (*Streptococcus milleri*). *J Clin Microbiol*, 1978; 7(6): 529-32.
 44. Koepke JA. Meningitis Due to *Streptococcus Anginosus* (Lancefield Group F). *JAMA*, 1965; 193: 739-40.
 45. Tecson-Tumang F, Sen P, Kapila R. Fatal *Streptococcus MG-intermedius* (*Streptococcus milleri*) meningitis in an adult. *Am J Clin Pathol*, 1982; 77(4): 480-4.
 46. Bateman NT, Eykyn SJ, Phillips I. Pyogenic liver abscess caused by *Streptococcus milleri*. *Lancet*, 1975; 1(7908): 657-9.
 47. Koshi G, John L. Lancefield group F streptococci causing liver abscess and empyema. *Indian J Med Res*, 1971; 59(1): 45-9.
 48. Moore-Gillon JC, Eykyn SJ, Phillips I. Microbiology of pyogenic liver abscess. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981; 283(6295): 819-21.
 49. Patterson DK, Ozeran RS, Glantz GJ, Miller AB, Finegold SM. Pyogenic liver abscess due to microaerophilic streptococci. *Ann Surg*, 1967; 165(3): 362-76.
 50. Madden NP, Hart CA. *Streptococcus milleri* in appendicitis in children. *J Pediatr Surg*, 1985; 20(1): 6-7.
 51. Poole PM, Wilson G. *Streptococcus milleri* in the appendix. *J Clin Pathol*, 1977; 30(10): 937-42.
 52. Cox RA, Chen K, Coykendall AL, Wesbecher P, Herson VC. Fatal infection in neonates of 26 weeks' gestation due to *Streptococcus milleri*: report of two cases. *J Clin Pathol*, 1987; 40(2): 190-3.
 53. Libertin CR, Hermans PE, Washington JA, 2nd. Beta-hemolytic group F streptococcal bacteremia: a study and review of the literature. *Rev Infect Dis*, 1985; 7(4): 498-503.
 54. Miller SD, Mauff AC, Koornhof HJ. *Streptococcus milleri* causing

- infection in man. *S Afr Med J*, 1983; 63(18): 684-6.
55. Murray HW, Gross KC, Masur H, Roberts RB. Serious infections caused by *Streptococcus milleri*. *Am J Med*, 1978; 64(5): 759-64.
 56. Parker MT, Ball LC. Streptococci and aerococci associated with systemic infection in man. *J Med Microbiol*, 1976; 9(3): 275-302.
 57. Shlaes DM, Lerner PI, Wolinsky E, Gopalakrishna KV. Infections due to Lancefield group F and related Streptococci (*S. milleri*, *S. anginosus*). *Medicine (Baltimore)*, 1981; 60(3): 197-207.
 58. Molina JM, Leport C, Bure A, Wolff M, Michon C, Vilde JL. Clinical and bacterial features of infections caused by *Streptococcus milleri*. *Scand J Infect Dis*, 1991; 23(6): 659-66.
 59. Jacobs JA, Pietersen HG, Stobberingh EE, Soeters PB. Bacteremia involving the «*Streptococcus milleri*» group: analysis of 19 cases. *Clin Infect Dis*, 1994; 19(4): 704-13.
 60. Hocken DB, Dussek JE. *Streptococcus milleri* as a cause of pleural empyema. *Thorax*, 1985; 40(8): 626-8.
 61. Waitkins SA, Ratcliffe JG, Roberts C. *Streptococcus milleri* found in pulmonary empyemas and abscesses. *J Clin Pathol*, 1985; 38(6): 716-7.
 62. Gossling J. Occurrence and pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group. *Rev Infect Dis*, 1988; 10(2): 257-85.
 63. Van der Auwera P. Clinical significance of *Streptococcus milleri*. *Eur J Clin Microbiol*, 1985; 4(4): 386-90.
 64. Porta G, Rodriguez-Carballo M, Gomez L, et al. Thoracic infection caused by *Streptococcus milleri*. *Eur Respir J*, 1998; 12(2): 357-62.
 65. Osawa R, Whiley RA. Effects of different acidulants on growth of 'Streptococcus milleri group' strains isolated from various sites of the human body. *Lett Appl Microbiol*, 1995; 20(5): 263-7.
 66. Nagashima H, Takao A, Maeda N. Abscess forming ability of streptococcus milleri group: synergistic effect with *Fusobacterium nucleatum*. *Microbiol Immunol*, 1999; 43(3): 207-16.
 67. Shinzato T, Saito A. A mechanism of pathogenicity of «*Streptococcus milleri* group» in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. *J Med Microbiol*, 1994; 40(2): 118-23.
 68. Young KA, Allaker RP, Hardie JM, Whiley RA. Interactions between *Eikenella corrodens* and 'Streptococcus milleri-group' organisms: possible mechanisms of pathogenicity in mixed infections. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 1996; 69(4): 371-3.
 69. Ahmed NA, Petersen FC, Scheie AA. AI-2 quorum sensing affects antibiotic susceptibility in *Streptococcus anginosus*. *J Antimicrob Chemother*, 2007; 60(1): 49-53.
 70. Jenkinson HF, Lamont RJ. Streptococcal adhesion and colonization. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1997; 8(2): 175-200.
 71. Willcox MD. Potential pathogenic properties of members of the «*Streptococcus milleri*» group in relation to the production of endocarditis and abscesses. *J Med Microbiol*, 1995; 43(6): 405-10.
 72. Pecharki D, Petersen FC, Scheie AA. LuxS and expression of virulence factors in *Streptococcus intermedius*. *Oral Microbiol Immunol*, 2008; 23(1): 79-83.
 73. Kitada K, Inoue M, Kitano M. Experimental endocarditis induction and platelet aggregation by *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1997; 19(1): 25-32.
 74. Bergman S, Selig M, Collins MD, et al. «*Streptococcus milleri*» strains displaying a gliding type of motility. *Int J Syst Bacteriol*, 1995; 45(2): 235-9.
 75. Bohach GA, Stauffacher CV, Ohlendorf DH, Chi YI, Vath GM, Schlievert PM. The staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxin family. *Adv Exp Med Biol*, 1996; 391: 131-54.
 76. Nagamune H, Whiley RA, Goto T, et al. Distribution of the *intermedilysin* gene among the *anginosus* group streptococci and correlation between *intermedilysin* production and deep-seated infection with *Streptococcus intermedius*. *J Clin Microbiol*, 2000; 38(1): 220-6.
 77. Jacobs JA, Stobberingh EE. Hydrolytic enzymes of *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius* in relation to infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1995; 14(9): 818-20.
 78. Shain H, Homer KA, Beighton D. Degradation and utilisation of chondroitin sulphate by *Streptococcus intermedius*. *J Med Microbiol*, 1996; 44(5): 372-80.
 79. Unsworth PF. Hyaluronidase production in *Streptococcus milleri* in relation to infection. *J Clin Pathol*, 1989; 42(5): 506-10.
 80. Proft T, Fraser J. Superantigens: just like peptides only different. *J Exp Med*, 1998; 187(6): 819-21.
 81. Arala-Chaves MP, Higerd TB, Porto MT, et al. Evidence for the synthesis and release of strongly immunosuppressive, non-cytotoxic substances by *Streptococcus intermedius*. *J Clin Invest*, 1979; 64(4): 871-83.
 82. Liu D, Yumoto H, Hirota K, et al. Histone-like DNA binding protein of *Streptococcus intermedius* induces the expression of pro-inflammatory cytokines in human monocytes via activation of ERK1/2 and JNK pathways. *Cell Microbiol*, 2008; 10(1): 262-76.
 83. Toyoda K, Kusano N, Saito A. Pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group in pulmonary infections—effect on phagocytic killing by human polymorphonuclear neutrophils. *Kansenshogaku Zasshi*, 1995; 69(3): 308-15.
 84. Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM, et al. Interaction between human polymorphonuclear leukocytes and *Streptococcus milleri* group bacteria. *J Infect Dis*, 2002; 185(1): 85-90.
 85. Bourgault AM, Wilson WR, Washington JA, 2nd. Antimicrobial susceptibilities of species of viridans streptococci. *J Infect Dis*, 1979; 140(3): 316-21.
 86. Tillotson GS, Ganguli LA. Antibiotic susceptibilities of clinical strains of *Streptococcus milleri* and related streptococci. *J Antimicrob Chemother*, 1984; 14(5): 557-8.
 87. Farber BF, Eliopoulos GM, Ward JI, Ruoff KL, Syriopoulou V, Moellering RC, Jr. Multiply resistant viridans streptococci: susceptibility to beta-lactam antibiotics and comparison of penicillin-binding protein patterns. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983; 24(5): 702-5.
 88. Bantar C, Fernandez Canigia L, Rellosio S, Lanza A, Bianchini H, Smayevsky J. Species belonging to the «*Streptococcus milleri*» group: antimicrobial susceptibility and comparative

- prevalence in significant clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 1996; 34(8): 2020-2.
89. Pfaller MA, Jones RN. In vitro evaluation of contemporary beta-lactam drugs tested against viridans group and beta-haemolytic streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1997; 27(4): 151-4.
 90. Rahman NM, Davies RJ. Effusions from infections: parapneumonic effusion and empyema. In: Light RW, Lee YCG. (editors). *Textbook of pleural diseases*, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008, p. 341-366.
 91. Alcaide F, Carratala J, Linares J, Gudiol F, Martin R. In vitro activities of eight macrolide antibiotics and RP-59500 (quinupristin-dalfopristin) against viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40(9): 2117-20.
 92. Biedenbach DJ, Jones RN. The comparative antimicrobial activity of levofloxacin tested against 350 clinical isolates of streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1996; 25(1): 47-51.
 93. Ripley RT, Cothren CC, Moore EE, Long J, Johnson JL, Haenel JB. *Streptococcus milleri* infections of the pleural space: operative management predominates. *Am J Surg*, 2006; 192(6): 817-21.

Πνευμονική τοξικότητα από καρδιολογικά φάρμακα

**Κώστας Πηγάκης,
Γιώργος Μελέτης,
Μανώλης Φερδούτσος,
Γιώργος Πατσουράκης,
Νίκος Μπαχλιτζανάκης**

Πνευμονολογικό Τμήμα, "Βενιζέλειο – Πανά-
νειο" Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηρά-
κλειο, Κρήτη

Λέξεις κλειδιά:

- Φάρμακα
- Φαρμακευτικές πνευμονοπάθειες
- Διάμεσες πνευμονοπάθειες
- Φαρμακευτικές βλάβες του αναπνευστικού
- Πνευμονική φαρμακευτική τοξικότητα

Αλληλογραφία:

Κώστας Πηγάκης
Πνευμονολογικό Τμήμα, "Βενιζέλειο-Πανάνειο"
Γ.Ν. Ηρακλείου Κρήτης
Λεωφ. Κνωσσού, Τ.Θ. 44, Ηράκλειο Κρήτης, Τ.Κ. 71300
Τηλ.: 2810368382 – 6977335648
e-mail: k_pigakis@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ένας μεγάλος αριθμός φαρμακευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται στη καρδιολογία έχει συσχετισθεί με διάφορες παρενέργειες από τους πνεύμονες. Η λίστα των φαρμάκων αυτών αυξάνεται όλο και περισσότερο καθώς νέα φάρμακα εμφανίζονται στην αγορά. Μια φαρμακευτική πνευμονοπάθεια μπορεί να εμφανιστεί με την μορφή παρεγχυματικής νόσου, αγγειίτιδας, υπεζωκοτικής νόσου. Παθήσεις των αεραγωγών είναι επίσης δυνατόν να εμφανιστούν σαν αποτέλεσμα της χορήγησης φαρμάκων και περιλαμβάνουν βήχα, βρογχόσπασμο και την αποφρακτική βρογχιολίτιδα. Τέλος, παρατηρούνται συστηματικές αντιδράσεις με εκδηλώσεις από τους πνεύμονες, όπως ο συστηματικός ερυθρεματος λυκος. Η παρούσα ανασκόπηση ασχολείται με τις παρενέργειες των καρδιολογικών φαρμάκων από το αναπνευστικό σύστημα, με έμφαση στις νοσολογικές οντότητες που απαντούν συχνότερα στην κλινική πράξη. *Πνεύμων 2009, 22(1):65-74.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονική νόσος από την επίδραση φαρμάκων μπορεί να εκδηλωθεί με μια ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων και έχει συσχετισθεί με περισσότερο από 300 είδη φαρμακευτικών παραγόντων. Η διάγνωση της πνευμονικής βλάβης από φάρμακα είναι συνήθως μια διάγνωση "εξ αποκλεισμού", καθώς δεν υπάρχει καμία ειδική εξέταση που να επιβεβαιώνει ή να αντικρούει τη διάγνωση. Η φαρμακευτική πνευμονοπάθεια απαιτεί ένα πλήρες φαρμακευτικό ιστορικό, που λαμβάνει υπόψη όχι μόνο την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή, αλλά και όλα τα φάρμακα που έχει πάρει ο ασθενής στο παρελθόν. Η πνευμονική βλάβη από φάρμακα μπορεί να συμβεί μέσα σε λίγα λεπτά από την λήψη του φαρμάκου ή και αρκετά χρόνια μετά από αυτή^{1,2}. Πνευμονική τοξικότητα μπορεί να προκληθεί με συγκεκριμένους μηχανισμούς, όπως 1) παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (οξειδωτικό stress), 2) άμεση αντίδραση υπερευαισθησίας, 3) μηχανισμός απτένης, 4) άμεση κυτταροτοξική δράση. Παρότι οι πνευμονικές επιπλοκές τις περισσότερες φορές υποχωρούν, αν διαγνωστούν και αντιμετωπιστούν εγκαίρως, αρκετοί ασθενείς πεθαίνουν από τις παρενέργειες αυτών των φαρμάκων. Η διαπίστωση ότι

ένα αναπνευστικό πρόβλημα οφείλεται ή όχι σε κάποιο φάρμακο είναι σημαντική γιατί μπορεί να αποφευχθεί η περαιτέρω επιδείνωση συνήθως με διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου και σε ορισμένες περιπτώσεις με έναρξη θεραπείας^{1,2}. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να μελετηθούν οι παρενέργειες των καρδιολογικών φαρμάκων από το αναπνευστικό σύστημα, με έμφαση στις νοσολογικές οντότητες που απαντούν συχνότερα στην κλινική πράξη.

ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (Πίνακας 1)

1. Βήχας

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA) έχουν ευρεία και επιτυχή εφαρμογή στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας. Η χορήγηση α-MEA, μπορεί σε ποσοστό 10 – 20% των ασθενών να προκαλέσει έντονο ξηρό βήχα³, ο οποίος σχετίζεται με την απελευθέρωση βραδυκινίνης. Ο βήχας μπορεί να παρουσιαστεί λίγες μέρες μετά την έναρξη του φαρμάκου, αλλά συνήθως παρατηρείται 1 – 2 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και μερικές φορές αργότερα και υποχωρεί μέσα σε λίγες μέρες από τη διακοπή του φαρμάκου. Η χορήγηση α-MEA σε ασθματικούς ασθενείς δεν αποτελεί αντένδειξη. Οι ασθματικοί ασθενείς δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, συγκριτικά με τους μη ασθματικούς και σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση προϋπάρχοντος άσθματος με τη λήψη αυτών των σκευασμάτων³. Εκτός από τους α-MEA, για βήχα έχουν ενοχοποιηθεί και ορισμένοι αντα-

γωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, όπως π.χ. τα σκευάσματα που περιέχουν λοσαρτάνη⁴.

2. Βρογχόσπασμος

Τα φάρμακα που είναι κατ' εξοχήν υπεύθυνα για την επιδείνωση φαρμακευτικού βρογχοσπασμού είναι η ασπιρίνη⁵, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και οι αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων (β-αποκλειστές). Θεωρείται σκόπιμη η χρησιμοποίηση του όρου "επιδείνωση" και όχι ο όρος "πρόκληση", αφού στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν πρόκειται για πρώτη εμφάνιση βρογχοσπασμού, αλλά για επιδείνωση του, μετά από τη λήψη φαρμάκων σε ασθενείς με υποκείμενο άσθμα ή ΧΑΠ. Σπάνια μπορεί να αποτελέσει η χορήγηση ενός σκευάσματος (κυρίως β-αναστολέα ή ΜΣΑΦ) τον εκλυτικό παράγοντα της πρώτης παρόξυνσης βρογχοσπασμού. Η ασπιρίνη προκαλεί βρογχόσπασμο σε ποσοστό 0,3% των φυσιολογικών ατόμων και σε ποσοστό 4 – 20% ατόμων με ιστορικό χρόνιου βρογχικού άσθματος ή ΧΑΠ. Ο παθογενετικός μηχανισμός φαίνεται ότι σχετίζεται με το μεταβολισμό των προσταγλανδινών, αλλά δεν έχει γίνει πλήρως γνωστός. Η τυπική εκδήλωση της παρόξυνσης του άσθματος με τη χορήγηση ασπιρίνης, αφορά κυρίως σε άτομα, τα οποία συχνά εμφανίζουν ρινικούς πολύποδες. Η χορήγηση β – αναστολέων από το στόμα, ενδοφλέβια ή με τη μορφή οφθαλμικών διαλυμάτων, μπορεί να προκαλέσει έντονο βρογχόσπασμο. Η προπρανολόλη και η τιμολόλη είναι οι παράγοντες που έχουν κατ' εξοχήν ενοχοποιηθεί. Η ατενολόλη και η μετοπρολόλη φαίνεται ότι έχουν τις λιγότερες επιδράσεις στους αεραγωγούς. Το αποτέλεσμα του β αναστολέα μπορεί να είναι είτε βρογχόσπασμος είτε μείωση της βρογχοδιασταλτικής ικανότητας των σκευασμάτων τα οποία χορηγούνται στον ασθενή για μια υποκείμενη πνευμονοπάθεια. Ο βρογχόσπασμος παρουσιάζεται μερικά λεπτά έως ώρες μετά τη λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου και συχνά είναι σοβαρός και αντιμετωπίζεται δύσκολα. Εκτός από τα φάρμακα που αναφέρθηκαν παραπάνω, για βήχα έχουν ενοχοποιηθεί και άλλες φαρμακευτικές ουσίες (Πίνακας 2). Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις, όπου η ενδοφλέβια χρήση αδενοσίνης με σκοπό την ανάταξη υπερκοιλιακής αρρυθμίας, προκάλεσε βρογχόσπασμο⁶. Έχει περιγραφεί βρογχόσπασμος μετά από χρήση α-MEA. Αυτή είναι μια πολύ σπάνια παρενέργεια των φαρμάκων αυτών και μπορεί να παρατηρηθεί τις πρώτες 15–10 μέρες από την έναρξη της θεραπείας. Ο παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός⁷. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται δυο περιπτώσεις, στις οποίες παρατηρήθηκε

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κλινικές μορφές πνευμονικής τοξικότητας των καρδιολογικών φαρμάκων

- Βήχας
- Βρογχόσπασμος
- Διάμεση πνευμονοπάθεια
- Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα
- Πνευμονική – κυψελιδική αιμορραγία
- Υπεζωκοτική νόσος
- Λύκος φαρμακευτικής αιτιολογίας
- Θρομβοεμβολική νόσος
- Πνευμονική υπέρταση
- Πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια
- Μεσοθωρακική αιμορραγία
- Θωρακικό άλγος

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Καρδιολογικά σκευάσματα που μπορούν να προκαλέσουν φαρμακευτικό βρογχόσπασμο.

- Αντιαρρυθμικά φάρμακα
 - Αδενοσίνη
 - Αμιωδαρόνη
 - Λιδοκαΐνη
 - Προπαφαινόνη
- β – Αναστολείς
- Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II (α-MEA)
- Αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II
 - Λοσαρτάνη
- Αντιαίμοπεταλικοί παράγοντες
 - Ασπιρίνη
 - Διπυριδαμόλη
- Θρομβολυτικά φάρμακα
 - Ουροκινάση
 - Στρεπτοκινάση

βρογχόσπασμος μετά από θεραπεία με αμιωδαρόνη. Και οι δυο αυτοί ασθενείς έπασχαν από χρόνια βρογχικό άσθμα και ήταν ελεύθεροι συμπτωμάτων πριν την έναρξη της αντιαρρυθμικής αγωγής με αμιωδαρόνη. Ο βρογχόσπασμος υποχώρησε και στις δυο περιπτώσεις μετά από τη διακοπή του φαρμάκου⁸. Έχουν περιγραφεί δυο περιπτώσεις παρόξυνσης βρογχικού άσθματος μετά από ενδοφλέβια έγχυση διπυριδαμόλης⁹⁻¹³. Η θεραπεία του φαρμακευτικού βρογχόσπασμου περιλαμβάνει τη χορήγηση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών και τη διακοπή του εμπλεκόμενου παράγοντα.

3. Θωρακικό άλγος

Άτυπο θωρακικό άλγος μπορεί να εμφανιστεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ορισμένα καρδιολογικά φάρμακα^{1,2,14,15}. Η διάγνωση του θωρακικού άλγους φαρμακευτικής αιτιολογίας είναι διάγνωση “εξ αποκλεισμού” και χρησιμοποιείται μόνο όταν έχουν αποκλεισθεί όλες οι άλλες πιθανές αιτίες⁷⁶. Για θωρακικό άλγος έχει ενοχοποιηθεί η αδενοσίνη, η μεθυλντόπα, η πραβαστατίνη και η σιμβαστατίνη. Ο παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός^{14,15}.

4. Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Για διάμεση πνευμονοπάθεια έχει ενοχοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός καρδιολογικών φαρμάκων. Η φαρμακευτική διάμεση πνευμονοπάθεια από καρδιολογικά

φάρμακα μπορεί να εμφανίζεται με τις εξής κλινικές μορφές (Πίνακας 3):

α. Οξεία διάμεση πνευμονίτιδα και Πνευμονική ίνωση

Πολλά καρδιολογικά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για οξεία διάμεση πνευμονίτιδα (Πίνακας 4)^{1,2,16-19}. Η οξεία πνευμονίτιδα εκδηλώνεται με σταδιακά επιδεινούμενη δύσπνοια στην κόπωση, δεκαδική πυρετική κίνηση και ξηρό βήχα^{1,2,16,18}. Η πνευμονική ίνωση είναι η καταληκτική χρόνια επιπλοκή της φαρμακευτικής πνευμονικής τοξικότητας. Οι μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις της πνευμονικής ίνωσης παρατηρούνται σχετικά σπάνια και οφείλονται συνήθως στη χορήγηση αμιωδαρόνης^{1,2}. Ορισμένοι β – αδρενεργικοί αναστολείς, όπως είναι η λαβηταλόλη, η πινοδόλη και η πρακτολόλη έχουν ενοχοποιηθεί ότι μπορεί να προκαλέσουν μόνιμες ινωτικές αλλοιώσεις στον

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κλινικές μορφές φαρμακευτικής διάμεσης πνευμονοπάθειας από καρδιολογικά σκευάσματα.

- Οξεία πνευμονίτιδα (κυψελιδίτιδα)
- Πνευμονική ίνωση
- Φαρμακευτική ηωσινοφιλική πνευμονοπάθεια
- BOOP
- Πνευμονικά οζίδια
- Πνευμονίτιδα εξ' υπερευαισθησίας

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Οξεία διάμεση πνευμονίτιδα από καρδιολογικά φάρμακα.

- Διουρητικά
 - υδροχλωροθειαζίδη
- Αντιαρρυθμικά φάρμακα
 - δισοπυραμίδη
 - προκαΐναμίδη
 - αμιωδαρόνη
 - φαινοτοΐνη
- β – Αδρενεργικοί αποκλειστές
 - ατενολόλη
 - καρβεδιλόλη
 - ναδολόλη
 - οξπρενολόλη
- α – MEA
 - καπτοπρίλη
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II
 - βαλοσαρτάνη
- Αγγειοδιασταλτικά φάρμακα
 - διυδραλαζίνη/υδραλαζίνη
- Αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες
 - Σιμβαστατίνη

πνεύμονα¹⁶⁻¹⁹. Η εισβολή της νόσου είναι συνήθως βαθμιαία. Οι ασθενείς παρουσιάζονται μήνες έως και χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με μειωμένη αντοχή και αργά εξελισσόμενη δύσπνοια στην άσκηση, ξηρό βήχα, ακαθόριστο αίσθημα δυσφορίας στο θώρακα. Ενίοτε, μπορεί να παρατηρηθεί απώλεια σωματικού βάρους. Η κλινική εξέταση αναδεικνύει μεσοεισπνευστικούς ή τελοεισπνευστικούς τρίζοντες κυρίως στις βάσεις των πνευμόνων, που μοιάζουν με αυτούς της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Άλλα ευρήματα μπορεί να είναι η ταχύπνοια, το μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα ή η βρογχική αναπνοή. Η ακτινογραφία θώρακα δείχνει αμφοτερόπλευρες, διάχυτες, διάμεσου και κυψελιδικού τύπου σκιάσεις με απώλεια όγκου του πνευμονικού παρεγχύματος, ενώ η αξονική τομογραφία θώρακα εμφανίζει περιοχές διάμεσων διηθημάτων και εικόνα θολής υάλου (Εικόνα 1). Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν βρογχεκτασίες “εξ έλξεως”, εικόνα μελικηρύθρας, υπεζωκοτική ίνωση και ατελεκτασία. Ο λειτουργικός έλεγχος των πνευμόνων συνήθως δείχνει μειωμένη διαχυτική ικανότητα και ευρήματα περιοριστικού τύπου. Η θεραπεία περιλαμβάνει διακοπή του φαρμάκου και χορήγηση κορτικοστεροειδών¹⁶⁻¹⁹.

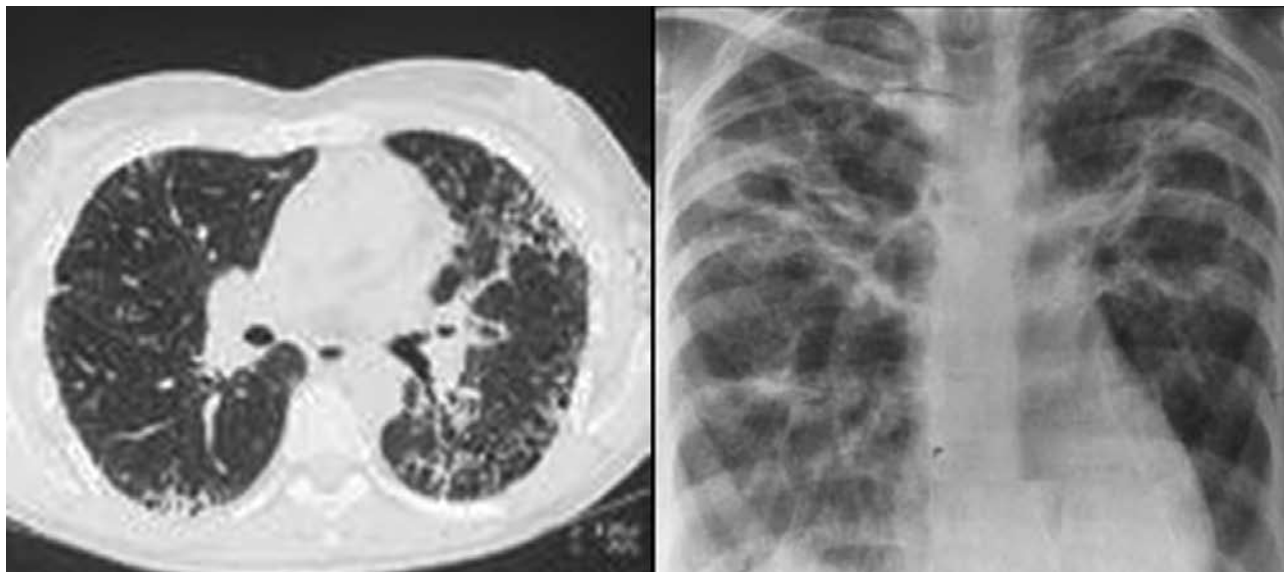
β. Ηωσινοφιλική πνευμονική νόσος φαρμακευτικής αιτιολογίας

Τα καρδιολογικά φάρμακα που έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη ηωσινοφικών πνευμονικών διηθήσεων

φαίνονται στον πίνακα 5²⁰. Οι ασθενείς είναι συχνά ασυμπτωματικοί, αλλά μπορεί να εμφανίσουν ξηρό βήχα, δύσπνοια, συριγμό, εξάνθημα, αρθραλγίες, κακουχία, πυρετό και περιφερική ηωσινοφιλία ή ηωσινοφιλία στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL)²⁰. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης χορήγησης του φαρμάκου και της ανάπτυξης κλινικά εμφανούς νόσου ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό. Η αξονική τομογραφία και η ακτινο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Ηωσινοφιλική πνευμονοπάθεια από καρδιολογικά φάρμακα

- Διουρητικά
 - υδροχλωροθειαζίδη
- Αντιαρρυθμικά φάρμακα
 - αμιωδαρόνη
 - φαινοτοΐνη
- β – αδρενεργικοί αποκλειστές
 - λαβηταλόλη
 - προπρανολόλη
- Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II
 - καπτοπρίλη
 - περινδοπρίλη
 - φοσινοπρίλη
- Αντιαίμοπεταλιακά φάρμακα
 - ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- Αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες
 - κλοφιμπράτη



ΕΙΚΟΝΑ 1. Πνευμονική ίνωση μετά από χρήση αμιωδαρόνης. Η ακτινογραφία θώρακα δείχνει αμφοτερόπλευρες, διάχυτες, διάμεσου και κυψελιδικού τύπου σκιάσεις με απώλεια όγκου του πνευμονικού παρεγχύματος, ενώ η αξονική τομογραφία θώρακα εμφανίζει περιοχές διάμεσων διηθημάτων και εικόνα θολής υάλου.

γραφία θώρακα, μπορεί να εμφανίζουν την εικόνα του φωτογραφικού αντίθετου του πνευμονικού οιδήματος (Εικόνα 2). Η επανεμφάνιση των ηωσινοφιλικών διηθημάτων ενώ έχουν διακοπεί τα φάρμακα και εφόσον δεν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες, συνηγορεί υπέρ της ιδιοπαθούς χρόνιας ηωσινοφιλικής πνευμονίας²⁰⁻²⁶. Οι φαρμακευτικές ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες γενικά έχουν καλή πρόγνωση και ανταποκρίνονται με ύφεση της συμπτωματολογίας μέσα σε διάστημα ημερών από τη διακοπή του φαρμάκου και την έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή^{21,22,25}.

γ. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία

Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP), είναι μια ιστολογική διάγνωση που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κοκκιωματώδους ιστού στους μικρούς αεραγωγούς και άφθονων δεσμίδων συνδετικού ιστού μέσα στους κυψελιδικούς πόρους και στις κυψελίδες. Τα καρδιολογικά φάρμακα που μπορεί να την προκαλέσουν φαίνονται στον πίνακα 6^{27,28}. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει προοδευτική δύσπνοια στην άσκηση, μη παραγωγικό βήχα, πυρετό και θωρακικό άλγος. Η ακτινογραφία θώρακα αναδεικνύει κατά τόπους αμφοτερόπλευρες, ασύμμετρες, μεταναστευτικού τύπου κυψελιδικές σκιάσεις^{27,28}. Η θεραπεία της φαρμακευτικής BOOP περιλαμβάνει διακοπή του εμπλεκόμενου σκευ-

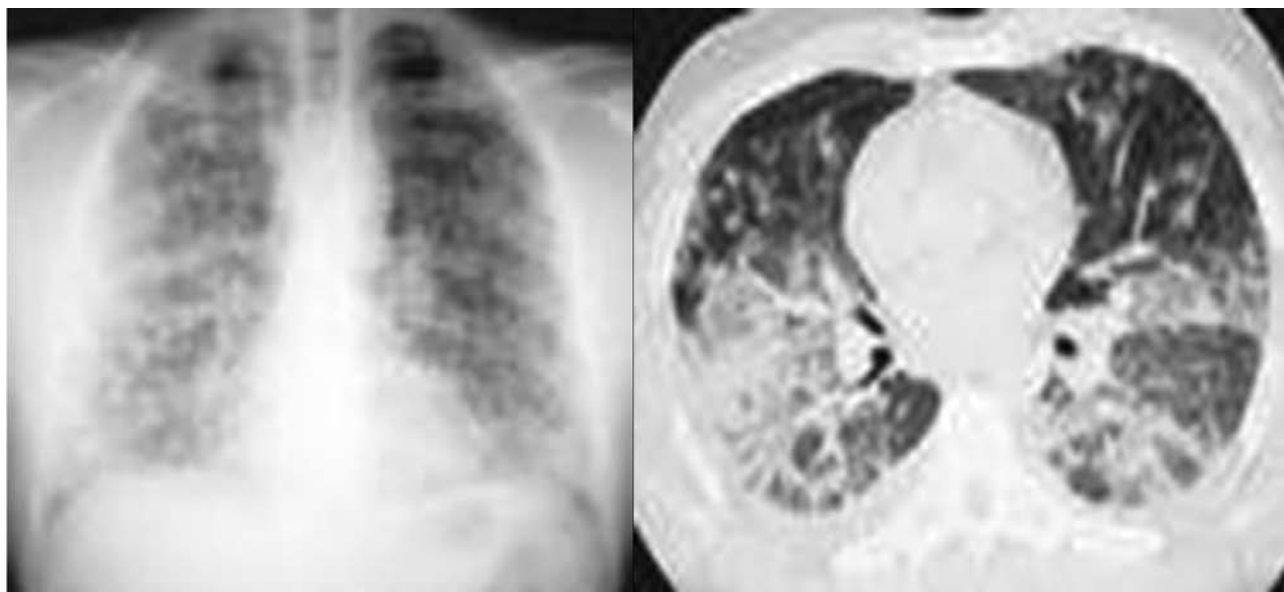
ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Καρδιολογικά φάρμακα που σχετίζονται με BOOP

- Αντιαρρυθμικά φάρμακα
 - Αμιωδαρόνη
 - φαινυτοΐνη
- β – αδρενεργικοί αποκλειστές
 - ασεβουταλόλη
 - βηταζολόλη
 - σοταλόλη
- Αγγειοδιασταλτικά
 - υδραλαζίνη
- Αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες
 - πραβαστατίνη
 - σιμβαστατίνη
- Αντιαίμοπεταλιακοί παράγοντες
 - τικλοπιδίνη

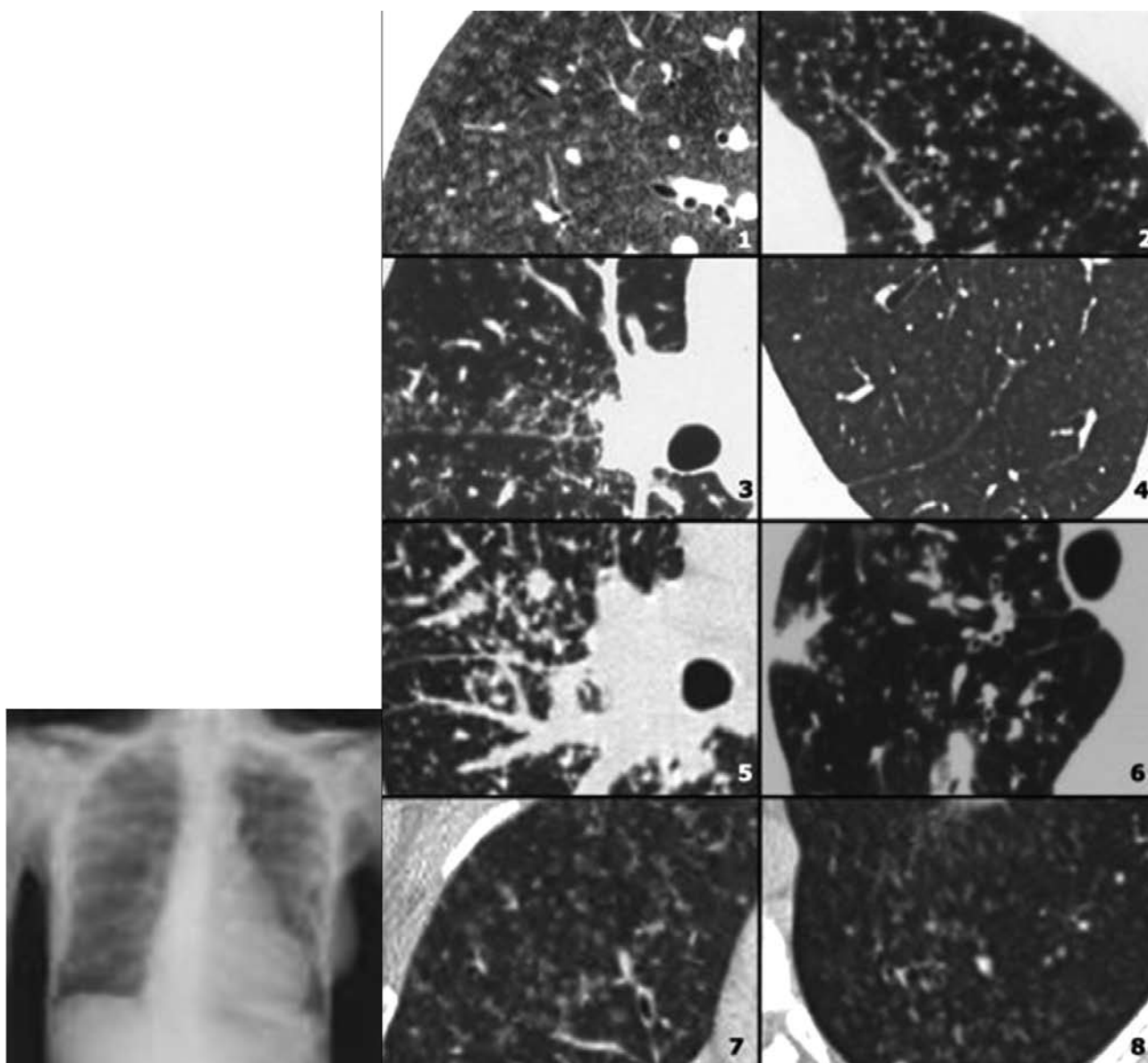
άσματος και χορήγηση κορτικοστεροειδών, στα οποία συνήθως υπάρχει καλή ανταπόκριση^{27,28}.

δ. Πνευμονικά οζίδια

Τα πνευμονικά οζίδια φαρμακευτικής αιτιολογίας ανευρίσκονται συνήθως σε τυχαίο απεικονιστικό έλεγχο (Εικόνα 3)^{1,2}. Σε κάποιες περιπτώσεις, η δύσπνοια και ο επίμονος ξηρός βήχας είναι τα συμπτώματα που οδηγούν τον ασθενή στο γιατρό²⁹. Τα καρδιολογικά φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν πνευμονικά οζίδια είναι η



ΕΙΚΟΝΑ 2. Ηωσινοφιλική πνευμονοπάθεια μετά από χρήση ασπιρίνης. Η αξονική τομογραφία και η ακτινογραφία θώρακα εμφανίζουν την εικόνα του φωτογραφικού αντίθετου του πνευμονικού οιδήματος.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Πνευμονικά οζίδια. Αμφοτερόπλευρα πνευμονικά οζίδια μετά από χρήση αμιωδαρόνης.

αμιωδαρόνη²⁹, η φαινυτοΐνη^{30,31} και η τικλοπιδίνη³². Στην περίπτωση της αμιωδαρόνης, τα πνευμονικά οζίδια μπορεί να εμφανίζονται κοιλοποιημένα. Η διάγνωση απαιτεί βιοψία πνεύμονα που να δείχνει κοκκιωματώδη νόσο. Η διακοπή του εμπλεκόμενου φαρμάκου και η έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή συνήθως αρκεί για την πλήρη αποκατάσταση της κλινικής και ακτινολογικής εικόνας του ασθενούς^{1,2,30,32}.

ε. Πνευμονίτιδα “εξ υπερευαισθησίας”

Η πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία σε φάρμακα

χαρακτηρίζεται από οξεία ή υποξεία εμφάνιση^{33,34}. Συνήθως παρατηρούνται συστηματικά συμπτώματα με πυρετό, κακουχία, μυαλγίες και αρθραλγίες. Τα πνευμονικά συμπτώματα είναι ο ξηρός βήχας και η δύσπνοια, αλλά αυτά εμφανίζονται μετά τα συστηματικά συμπτώματα^{33,34}. Η περιφερική ηωσινοφιλία παρατηρείται σε ποσοστό 20 – 40% των περιπτώσεων. Η ακτινογραφία θώρακα εμφανίζει κυψελιδικού τύπου βλάβη, που μπορεί να είναι εστιακή, λοβώδης ή διάχυτη. Συχνά παρατηρείται περιφερική κυρίως εντόπιση των διηθημάτων^{1,2,33,34}. Τα καρδιολογικά φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν

αυτή τη μορφή πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας είναι οι β-αδρενεργικοί αναστολείς^{33,34}.

5. Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα

Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα έχει παρατηρηθεί μετά από λήψη διαφόρων φαρμάκων. Τα καρδιολογικά φάρμακα που μπορεί να το προκαλέσουν είναι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η διλτιαζέμη, η ξυλοκαϊνη και η υδροχλωροθειαζίδη³⁵⁻³⁸. Ο τύπος αυτός του πνευμονικού οιδήματος ανήκει στο αυξημένης διαπερατότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης πνευμονικό οίδημα και εμφανίζεται μέσα σε ώρες ή μέρες από την έκθεση στο φάρμακο. Οι ασθενείς αναπτύσσουν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια με έντονη δύσπνοια και αφρώδη πτύελα. Η κλινική εξέταση αναδυσκνυεί μη μουσικούς ρόγχους με ή χωρίς μουσικούς συρίττοντες, ταχύπνοια και υποξαιμία. Η απλή ακτινογραφία θώρακα δείχνει διάχυτες κυψελιδικές διηθήσεις, συμβατές με πνευμονικό οίδημα, χωρίς αυξημένο καρδιοθωρακικό δείκτη ή υπεζωκοτική συλλογή (Εικόνα 4). Ορισμένες φορές, αναπτύσσεται βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια και στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται βραχύχρονη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η πρόγνωση είναι γενικά καλή αν διακοπεί η χορήγηση του υπεύθυνου φαρμάκου και χορηγηθεί υποστηρικτική αγωγή³⁵⁻³⁸.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα μετά από χρήση διλτιαζέμης. Η απλή ακτινογραφία θώρακα δείχνει διάχυτες κυψελιδικές διηθήσεις, συμβατές με πνευμονικό οίδημα, χωρίς αυξημένο καρδιοθωρακικό δείκτη ή υπεζωκοτική συλλογή.

6. Φαρμακευτικός συστηματικός ερυθματώδης λύκος (Φαρμακευτικός ΣΕΛ)

Διάφορα καρδιολογικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν φαρμακευτικό ΣΕΛ. Οι ασθενείς εμφανίζουν αρθραλγίες, μυαλγίες, πυρετό, πλευρίτιδα και δερματικές εκδηλώσεις³⁹⁻⁴¹. Η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών από τους νεφρούς και το νευρικό σύστημα είναι χαμηλή στο ΦΣΕΛ, αλλά οι αναπνευστικές εκδηλώσεις είναι αρκετά συχνές. Τα καρδιολογικά φάρμακα που προκαλούν συχνότερα το σύνδρομο αυτό φαίνονται στον πίνακα 7⁴²⁻⁴⁹. Στον ορό των ασθενών αυτών ανευρίσκονται συχνά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), τα οποία εξαφανίζονται λίγες εβδομάδες ή λίγους μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου⁵⁸. Έχουν επίσης περιγραφεί περιπτώσεις ΦΣΕΛ, οι οποίες χαρακτηρίζονται από πνευμονική θρομβοεμβολική νόσο. Συνήθως υπάρχει ανταπόκριση στη διακοπή του εμπλεκόμενου φαρμάκου, αν και η αποδρομή των συμπτωμάτων συμβαίνει σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών^{46,50}.

7. Πνευμονική – κυψελιδική αιμορραγία

Τα αντιπηκτικά και ινωδολυτικά φάρμακα μπορεί να

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Καρδιολογικά φάρμακα που σχετίζονται με το σύνδρομο φαρμακευτικού λύκου.

- Αντιαρρυθμικά φάρμακα
 - προκαϊναμιδη
 - αμιωδαρונה
 - φαινυτοΐνη
 - κινιδίνη
- β – Αδρενεργικοί αποκλειστες
 - λαβεταλόλη
 - βηταξολόλη
 - πινδολόλη
 - προπρανολόλη
- α – ΜΕΑ
 - καπτοπρίλη
- Αντιυπερτασικά με κεντρική δράση
 - κλονιδίνη
 - μεθυλντόπα
- Αγγειοδιασταλτικά φάρμακα
 - διυδραλαζίνη/υδραλαζίνη
- Αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες
 - σιμβαστατίνη
 - φλουβαστατίνη
 - κλοφιβράτη

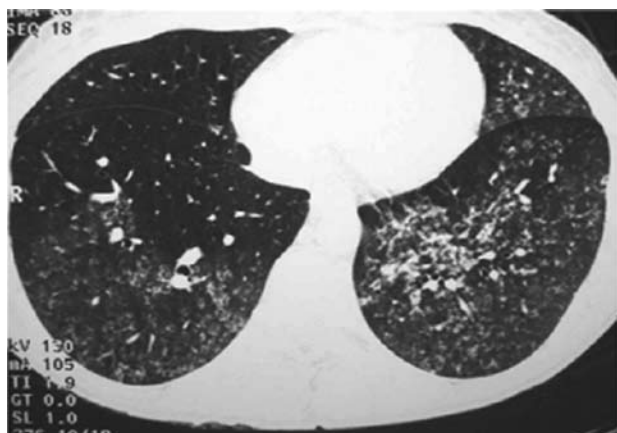
προκαλέσουν κυψελιδική αιμορραγία, άσχετα με την οδό χορήγησης⁵¹⁻⁵⁵. Σπανιότερα, κυψελιδική αιμορραγία μπορεί να προκληθεί και από διάφορα αλλά καρδιολογικά φάρμακα (Πίνακας 8). Οι πιο συνήθεις εκδηλώσεις είναι δύσπνοια, αιμόπτυση και υποξαιμία. Στην ακτινογραφία και στην CT θώρακα παρατηρούνται κυψελιδικού τύπου σκιάσεις (Εικόνα 5). Τονίζεται ιδιαίτερα ότι η αιμόπτυση δεν αποτελεί πάντοτε απαραίτητο σύμπτωμα της κυψελιδικής αιμορραγίας^{52,54}. Μέχρι και το 1/3 των ασθενών με κυψελιδική αιμορραγία δεν εμφανίζει αιμόπτυση, κάτι που συχνά έχει σαν αποτέλεσμα τη λανθασμένη διάγνωση της πνευμονίας⁵¹⁻⁵⁵.

8. Υπεζωκοτική νόσος

Πλευριτική συλλογή με ή χωρίς ηωσινόφιλα μπορεί να

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Καρδιολογικά φάρμακα που σχετίζονται με κυψελιδική – πνευμονική αιμορραγία

- Αντιαρρυθμικά φάρμακα
 - αμιωδαρόνη
 - φαινυτοΐνη
 - κινιδίνη
- Αντιπηκτικά
 - βαρφαρίνη
- Αντιαιμοπεταλιακά
 - ακετυλοσαλικυλικό οξύ
 - κλοπιδογρέλη
- Θρομβολυτικά
 - στρεπτοκυνάση
 - ουροκινάση



ΕΙΚΟΝΑ 5. Κυψελιδική αιμορραγία μετά από χρήση βαρφαρίνης.

παρατηρηθεί μετά από χρήση ορισμένων φαρμάκων. Η φαρμακευτική πλευρίτιδα δεν έχει ειδικούς χαρακτήρες και έτσι δεν μπορεί να υποστηριχθεί ότι οφείλεται αποκλειστικά στη χρήση κάποιου φαρμάκου. Η υπεζωκοτική ίνωση είναι μια σπάνια επιπλοκή και συμβαίνει πιο συχνά με τη χρήση αμιωδαρόνης και προκαϊναμίδης⁵⁶. Χυλοθώρακας μπορεί να παρατηρηθεί μετά από λήψη στατινών⁵⁷. Τα καρδιολογικά φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για υπεζωκοτική νόσο φαίνονται στον πίνακα 9^{14,58,59}.

9. Πνευμονική υπέρταση

Ορισμένα καρδιολογικά φάρμακα έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης (Πίνακας 10)^{60,61}. Η κλινική εικόνα της δευτεροπαθούς αυτής μορφής της

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Καρδιολογικά φάρμακα που σχετίζονται με υπεζωκοτική νόσο

- Αντιαρρυθμικά φάρμακα
 - αμιωδαρόνη (υπεζωκοτική ίνωση)
 - προκαϊναμίδη (υπεζωκοτική ίνωση)
 - φαινυτοΐνη
- β-αδρενεργικοί αποκλειστές
 - βηταξολόλη
 - καρβεδιλόλη
 - οξπρενολόλη
- α-ΜΕΑ
 - ιμιδαπρίλη
- Αγγειοδιασταλτικά
 - διυδραλαζίνη
- Αντιπηκτικά
 - ασενοκουμαρόλη (αιμοθώρακας)
 - βαρφαρίνη (αιμοθώρακας)
- Αντιαιμοπεταλιακά
 - τικλοπιδίνη (αιμοθώρακας)
- Αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες
 - στατίνες (χυλοθώρακας)

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Καρδιολογικά φάρμακα που σχετίζονται με πνευμονική υπέρταση

- β-αδρενεργικοί αποκλειστές
- Αγγειοδιασταλτικά
 - διυδραλαζίνη
- Αντιαιμορραγικά
 - πρωταμίνη

πνευμονικής υπέρτασης δεν διαφέρει από την πρωτοπαθή. Η κλινική εικόνα στα αρχικά στάδια, χαρακτηρίζεται από δύσπνοια και οπισθοστερνικό πόνο στην διάρκεια της κόπωσης.

Η χορήγηση πρωταμίνης έχει αναφερθεί ότι μπορεί να προκαλέσει οξεία πνευμονική υπέρταση⁶².

Η διακοπή των εμπλεκόμενων φαρμάκων πολύ σπάνια ακολουθείται από υποστροφή των αλλοιώσεων της πνευμονικής υπέρτασης και τις περισσότερες φορές παρατηρείται εξέλιξη ίδια με αυτή της πρωτοπαθούς^{60,61}.

10. Πνευμονική θρομβοεμβολική νόσος

Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωρισθεί δυο φαρμακευτικοί παράγοντες, οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν πνευμονική θρομβοεμβολική νόσο^{62,63}. Τα φάρμακα αυτά είναι η προκαϊναμίδη και η φαινυτοΐνη και προκαλούν τη μορφή αυτή της πνευμονικής εμβολής στα πλαίσια του συνδρόμου λύκου φαρμακευτικής αιτιολογίας⁶³. Στον ορό αυτών των ασθενών μπορεί να βρεθούν αντιπυρηνικά (ANA) και αντικαρδιολιπινικά αντισώματα. Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης αναδεικνύει ευρήματα συμβατά με πνευμονική εμβολή⁶³.

11. Πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια

Πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια (Εικόνα 6) μπορεί να παρατηρηθεί μετά από χρήση του αντιαρρυθμικού παράγοντα φαινυτοΐνης⁶⁴.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Πυλαία λεμφαδενοπάθεια μετά από χρήση φαινυτοΐνης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

Η διάγνωση της φαρμακευτικής πνευμονοπάθειας είναι συνήθως δύσκολο να επιβεβαιωθεί και εξαρτάται από το συνδυασμό διαφόρων πληροφοριών και από την προσεκτική ανάλυση της χρονικής σχέσης μεταξύ της έκθεσης στο φαρμακευτικό παράγοντα και της έναρξης της συμπτωματολογίας της νόσου^{1,2,69}.

Η αναζήτηση της πιθανότητας να προκαλεί το συγκεκριμένο φάρμακο τοξικότητα είναι πολύ βασικό ερώτημα και πρέπει να απαντηθεί. Ο γιατρός θα πρέπει να ανατρέξει στη σύγχρονη βιβλιογραφία για την επιβεβαίωση αυτής της πιθανότητας^{1,2,69}.

Προκειμένου να ενοχοποιηθεί ένα σκεύασμα για την πρόκληση πνευμονικής βλάβης, θα πρέπει να αποκλεισθεί κάθε άλλο πιθανό αίτιο που μπορεί να προκαλέσει συμπτωματολογία από το αναπνευστικό. Ανάμεσα στις εναλλακτικές αιτίες, τη σημαντικότερη θέση έχουν οι λοιμώξεις και οι πνευμονικές εκδηλώσεις της νόσου για την οποία ο ασθενής λαμβάνει το φάρμακο^{1,2,69}.

Θα πρέπει να έχει υπάρξει σαφής έκθεση του ασθενούς στο ένοχο φάρμακο, πριν την έναρξη του αναπνευστικού προβλήματος^{1,2,69}. Κάθε φάρμακο που χορηγήθηκε στον ασθενή μετά την έναρξη του αναπνευστικού προβλήματος αποκλείεται από τη λίστα των αιτιολογικών παραγόντων^{1,2,69}. Η λήψη του ιστορικού θα πρέπει να περιλαμβάνει την έκθεση σε φάρμακα κατά το παρελθόν, αφού είναι γνωστή η εμφάνιση πνευμονικής τοξικότητας και μήνες ή ακόμα και χρόνια μετά τη χρήση του φαρμάκου^{1,2,69}. Αν ο ασθενής λαμβάνει συνδυασμό φαρμάκων, δηλαδή περισσότερα από ένα σκεύασμα, τότε η διαγνωστική δυσκολία είναι μεγαλύτερη και είναι δύσκολο να αποδοθεί η τοξική αντίδραση σε κάποιο συγκεκριμένο παράγοντα^{1,2,69}.

Για να αποδοθεί μια πνευμονική βλάβη σε κάποιο φαρμακευτικό παράγοντα, θα πρέπει να υπάρχει βελτίωση των συμπτωμάτων μόλις το φάρμακο διακοπεί. Μια αξιοσημείωτη εξαίρεση στον κανόνα της βελτίωσης μετά από τη διακοπή του φαρμάκου είναι η πνευμονίτιδα από αμιωδαρόνη^{1,2,69}. Αυτό συμβαίνει γιατί η κατακράτηση του φαρμάκου στον πνευμονικό ιστό είναι παρατεταμένη^{1,2,69} και δεν απομακρύνεται μέχρι και μερικούς μήνες μετά από το τέλος της θεραπείας^{1,2,69}.

Τέλος, για να χαρακτηριστεί μια πνευμονική βλάβη σαν φαρμακευτική, θα πρέπει τα συμπτώματα να υποτροπιάζουν μόλις το φάρμακο επαναχορηγηθεί^{1,2,69}. Η επαναχορήγηση για διαγνωστικούς σκοπούς δεν συνιστάται και θα πρέπει να περιορίζεται στις περιπτώσεις εκείνες που

το φάρμακο είναι ουσιαστικής σημασίας για τον ασθενή και δεν υπάρχει κανένα άλλο εναλλακτικό^{1,2,69}.

Τα ακτινολογικά ευρήματα είναι συνήθως μη ειδικά φαρμακευτικής τοξικότητας^{1,2,69}.

Το αν χρειάζεται λήψη ιστού για ιστολογική εξέταση εξαρτάται από την κάθε περίπτωση χωριστά. Σε περιπτώσεις όπου η διαφορική διάγνωση είναι δύσκολη, οι επεμβατικές τεχνικές (διαβρογχική βιοψία, ανοικτή βιοψία πνεύμονα) βοηθούν στον αποκλεισμό άλλων παθήσεων και επιβεβαιώνεται με τον τρόπο αυτό η παρουσία πνευμονικής τοξικότητας^{1,2,69}.

Το μεγαλύτερο λάθος στη φαρμακευτική τοξικότητα είναι η μη υποψία αυτής της διάγνωσης. Η φαρμακευτική πνευμονική βλάβη από καρδιολογικά φάρμακα είναι σπάνια και συχνά είναι λιγότερο πιθανή από πολλές άλλες αιτίες που μπορούν να δώσουν την ίδια κλινική και ακτινολογική εικόνα. Ωστόσο, η διάγνωση της πνευμονικής τοξικότητας πρέπει πάντα να πιθανολογείται^{1,2,69}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Pulmonary toxicity from cardiovascular drugs

**Kostas Pigakis,
Manolis Ferdoutsis,
George Meletis,
George Patsourakis,
Nikos Bachlitzanakis**

Department of Pneumology Medicine,
General Hospital of Heraklion "Venizelion",
General Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete

Key words:

- Pharmaceutical lung disease
- Interstitial lung disease
- Pharmaceutical lesions of the respiratory system
- Drug pulmonary toxicity

Correspondence:

Kostas Pigakis
Department of Pneumology
General Hospital of Heraklion "Venizelion-Panation"
Knossos Str., P.O. Box 44, Heraklion Crete, 71300
Tel: +30 2810368382 – +30 6977335648
e-mail: k_pigakis@yahoo.gr

SUMMARY. A large number of medicinal drugs used in cardiology have been related to a variety of side effects in the lungs. The list of such drugs has increased as new drugs have been introduced in recent years. Lung disease due to medication may appear as parenchymal disease, angeitis, or mediastinal disease. Airway injury may be caused by medication, giving rise to cough, bronchospasm, and obstructive bronchiolitis. In addition, systemic reactions such as lupus erythematosus are commonly observed in conjunction with lung injury. In this review, the side effects on the respiratory system of cardiovascular medications are described, with an emphasis on the nosological entities that are most frequently observed. *Pneumon 2009; 22(1):75–84*

INTRODUCTION

Lung disease due to the side effects of pharmaceutical drugs may appear as a variety of clinical entities, which have been correlated with more than 300 drugs. The diagnosis of drug related pulmonary disease is usually made by exclusion of other lung diseases, taking into consideration the absence of specific signs, symptoms or laboratory findings. A detailed history of recent or long term administration of certain drugs is indispensable for orientation towards the diagnosis. Pulmonary injury may occur from within minutes of, to many years after, administration of the medication. Its presentation involves a variety of mechanisms, including: 1) production of free oxygen radicals (oxidative stress), 2) direct hypersensitivity, 3) hypersensitivity due to haptene formation, and 4) direct cellular toxicity. Although the pulmonary complications of most drugs subside, provided they are diagnosed early and handled promptly, some patients die from the complications of certain drugs. The progress of pulmonary disease due to drugs must be avoided by stopping or changing the medication^{1,2}. The aim of this review is to summarize the side effects of cardiovascular (CV) drugs on the respiratory system, with emphasis on the nosological entities that are most frequently observed.

CLINICAL FORMS OF PULMONARY TOXICITY DUE TO CARDIOVASCULAR DRUGS (Table 1)

1. Cough

ACE inhibitors are drugs widely used for the treatment of arterial hypertension and cardiac failure. ACE inhibitors may be the cause of persistent dry cough³, related to bradikinin release, in 10-20% of patients. The cough may start a few days after the beginning of the treatment, but usually appears after 1-2 months, and total remission is observed within a few days of cessation of the drug. Asthma is not a contraindication to the use of ACE inhibitors. Patients with asthma are at the same degree of risk as the rest of the population, and persistent non-controlled asthma or asthmatic crises due to ACE inhibitors have rarely been described³. Some antagonists of angiotensin II-receptors, such as losartane, have also been implicated in the production of chronic cough⁴.

2. Bronchospasm

The drugs most often responsible for drug induced bronchospasm are aspirin⁵ and non steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and β -blockers. The term 'worsening' is considered to be more accurate than the term 'provocation', because in the majority of cases the drug induced attack is not the first episode of bronchospasm, but an exacerbation of previously existing bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Only rarely are the above mentioned drugs the inducers of the first paroxysm of bronchospasm. Aspirin can cause bronchospasm in a percentage of 0.3% of normal people and 4-20% of people with a history of chronic bronchial asthma or COPD. The pathogenetic mechanism appears

to be related to the metabolism of the prostaglandins, but is not fully understood. Typically, the appearance of an asthmatic crisis after aspirin administration occurs mainly in patients with coexistent nasal polyps. The administration of β -blockers, either *per os*, intravenously (i.v.) or as eye drops, may cause persistent bronchospasm. Propanalol and timolol are the medications most commonly implicated, while atenolol and metoprolol appear to have less effect on the airways. The result of β -blockers may be either overt bronchospasm or reduction of the bronchodilatory effect of medication administered to the patients for coexistent pulmonary diseases. The drug-induced bronchospasm appears within a few minutes or hours of administration of the drug; it is severe and difficult to treat. Other drugs have also been implicated in the provocation of bronchospasm (Table 2). Cases have been described of intense bronchospasm after i.v. administration of adenosine⁶, which is used for treatment of hyperventricular arrhythmia. Another complication which is, however, rare, is bronchospasm after a-MEA administration. This complication may appear 10-15 days after the beginning of treatment. The underlying pathogenetic mechanism is not well understood⁷. Two cases have described in the literature of bronchospasm after amiodarone administration. Both patients had bronchial asthma as a coexisting disease, but they were free of symptoms before the beginning of antiarrhythmic medication with amiodarone. The bronchospasm resolved completely after interruption of amiodarone treatment⁸.

TABLE 1. Signs of pulmonary toxicity due to cardiovascular drugs

- Cough
- Bronchospasm
- Interstitial lung disease
- Non cardiogenic pulmonary oedema
- Pulmonary alveolar haemorrhage
- Mediastinal disease
- Drug induced lupus erythematosus
- Thromboembolic disease
- Pulmonary hypertension
- Hilar and mediastinal lymphadenopathy
- Mediastinal haemorrhage
- Chest pain

TABLE 2. Cardiovascular drugs that can cause bronchospasm

Antiarrhythmic drugs

1. Adenosine
2. Amiodarone
3. Lidocaine
4. Propafenone

β -blockers

ACE inhibitors

Blockers of the receptors of angiotensin II

1. Losartane

Antiplatelet factors

1. Aspirin
2. Dipyridamole

Thrombolytic drugs

1. Urokinase
2. Streptokinase

TABLE 3. Clinical forms of interstitial lung disease induced by cardiovascular drugs

-
- Acute interstitial pneumonitis (alveolitis)
 - Pulmonary fibrosis
 - Drug induced eosinophilic lung disease
 - Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)
 - Pulmonary nodules
 - Hypersensitivity pneumonitis
-

Two cases of asthma exacerbation after administration of dipiridamole have been described⁹⁻¹³. The treatment of drug induced bronchospasm due to CV drugs includes administration of inhaled bronchodilators and discontinuation of the implicated drug.

3. Chest pain

Atypical chest pain may appear in some patients after specific CV drug administration^{1,2,14,15}. The diagnosis of chest pain due to CV drugs is made by exclusion of other causes of thoracic pain.^{7,6} Adenosine, methyl dopa, pravastatin and simvastatin are drugs that may cause chest pain. The pathogenetic mechanism is only partially known^{14,15}.

4. Interstitial lung disease (ILD)

Many CV drugs have been implicated in the presentation of interstitial lung disease (ILD). Drug induced ILD may appear as in a variety of forms, as described below.

a. Acute interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis

Drugs that may cause acute interstitial pneumonia are shown in Table 4^{1,2,16-19}. The clinical appearance of acute interstitial pneumonia is progressive dyspnoea, fever and persistent dry cough^{1,2,16,18}. Pulmonary fibrosis is the end stage disease of drug induced pulmonary toxicity. Irreversible lesions of pulmonary fibrosis have rarely been observed and these were caused by amiodarone^{1,2}. Some β -adrenergic blockers, such as lavetamol, pindolol, and practolol, have also been implicated in lung fibrosis¹⁶⁻¹⁹. The disease follows a pattern of gradual invasion. Patients present months to years after the beginning of treatment with fatigue and progressive dyspnoea on exercise, dry cough, and chest tightness. Sometimes weight loss may be a feature. Clinical examination reveals mid-inspiratory and end-inspiratory crackles especially in the lower pulmonary zones, similar similar to those of UIP. Chest X-ray examination shows bilateral diffuse reticular and alveolar infiltrates with lung volume diminution. Chest

TABLE 4. Cardiovascular drugs causing acute interstitial pneumonitis

-
- Diuretics
 1. Hydrochlorothiazine
 - Antiarrhythmic drugs
 2. Disopyramide
 3. Procainamide
 4. Amiodarone
 5. Phenytoin
 - β -Adrenergic blockers
 1. Atenolol
 2. Carvedilol
 3. Nadolol
 4. Oxprenolol
 - ACE inhibitors
 1. Captopril
 - Antagonists of the receptors of angiotensin II
 2. Valsartane
 - Vasodilator drugs
 - Dihydrallazine/hydrallazine
 - Antilipidaemic factors
 - Simvastatin
-

computerized tomography (CT) shows bilateral patchy alveolar infiltrates and 'ground glass' appearance (Figure 1). Other CT findings include traction bronchiectasis, honeycomb appearance, subpleural fibrosis and atelectasis. Perfusion scanning (PFT) usually shows reduced diffusing capacity and a restrictive pattern on spirometric examination. The treatment of acute interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis includes discontinuation of the drug and corticosteroid administration¹⁶⁻¹⁹.

b. Drug induced eosinophilic lung disease

CV drugs implicated in the development of eosinophilic pulmonary infiltrates are shown in Table 5²⁰. Patients are usually asymptomatic but dry cough, dyspnoea, wheezing, rash, joint pain, fatigue, fever may occur, with blood evidence of eosinophilia. Eosinophilia is usually detected in the bronchoalveolar lavage (BAL) fluid²⁰. The interval between the beginning of administration of the drug and the appearance of lung disease varies. A photographic negative of cardiac pulmonary oedema is observed on X-ray and CT examination (Figure 2). The persistence or reappearance of pulmonary infiltrates after drug interruption, in the absence of other causative factors, supports

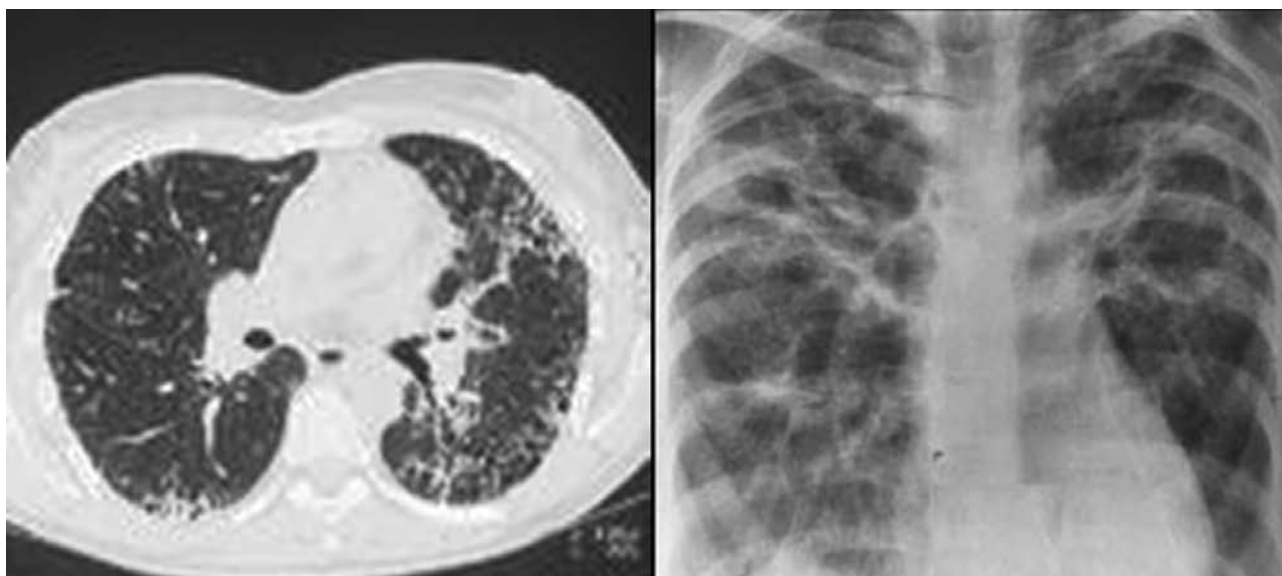


FIGURE 1. Pulmonary fibrosis after the use of amiodarone. Chest CT showing bilateral diffuse alveolar and reticular shadows with lung volume diminution on CT. Chest MRI with infiltrations and ground glass appearance.

TABLE 5. Cardiovascular drugs which induce eosinophilic lung disease

Diuretics
1. Hydrochlorothiazine
Antiarrhythmic drugs
1. Amiodarone
1. Phenytoin
β-adrenergic blockers
1. Lavitalol
1. Propanolol
ACE inhibitors
1. Captopril
2. Perindopril
3. Lisinopril
Antiplatelet factors
Aspirin
Antilipidemic factors
Clofibrate

the diagnosis of chronic eosinophilic pneumonia²⁰⁻²⁶. Drug induced eosinophilic pneumonia generally has a good prognosis and the remission of symptoms is observed a few days after stopping the drug and starting corticosteroid treatment^{21,22,25}.

c. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) is a histological diagnosis characterized by the formation of granulomatous tissue in the small airways and fibrosis of the alveoli. CV drugs that may induce BOOP are shown in Table 6^{27,28}. Dyspnoea on exertion, dry cough, fever and chest pain are common presenting symptoms. Chest X-ray reveals bilateral, asymmetrical, migratory alveolar opacities^{27,28}. The treatment consists of drug interruption and administration of corticosteroids^{27,28}.

d. Pulmonary nodules

Drug induced pulmonary nodules usually present as incidental radiological findings in asymptomatic patients (Figure 3), and more rarely with persistent dry cough and dyspnoea²⁹. Amiodarone²⁹, phenytoin^{30,31} and ticlopidine³² are associated with pulmonary nodules. Pulmonary nodules after amiodarone administration may sometimes be cavitated. Findings of granulomatous disease on lung biopsy confirm the diagnosis. Complete remission of the nodules is observed after stopping the implicated drug and initiation of corticosteroids^{1,2,30,32}.

e. Hypersensitivity pneumonia

Hypersensitivity pneumonia may have an acute or subacute onset^{33,34}. Fever, fatigue and muscle and joint

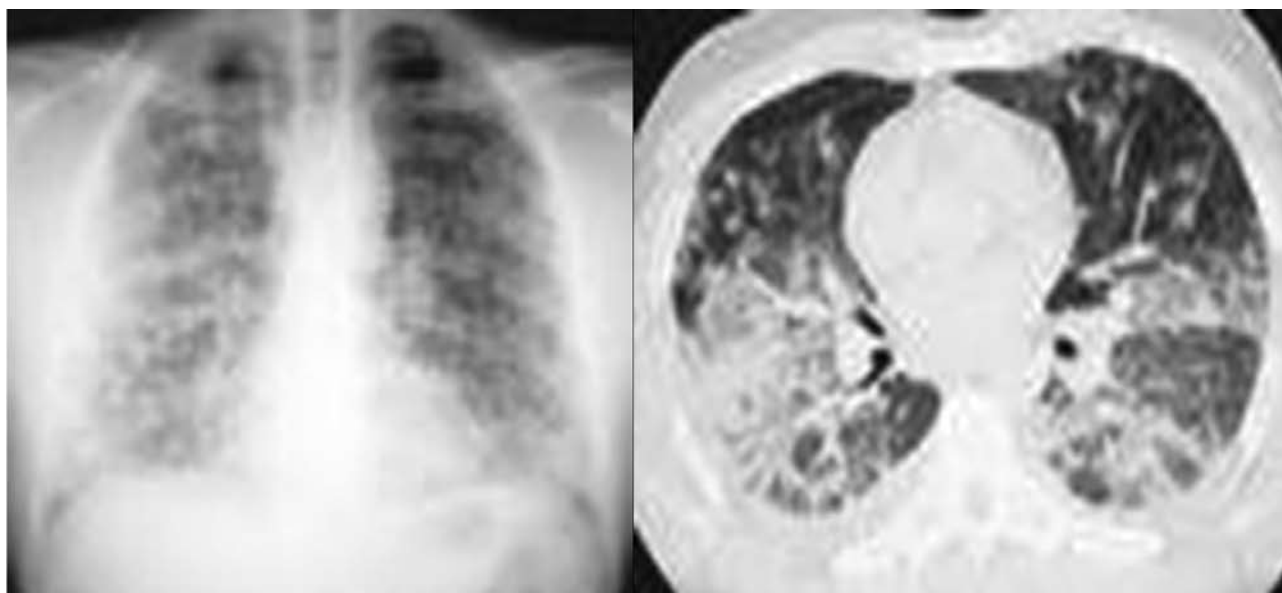


FIGURE 2. Eosinophilic lung disease after the use of aspirin. Chest MRI and CT showing photographic negative of pulmonary oedema.

TABLE 6. Cardiovascular drugs that can cause bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)

- | |
|--------------------------------|
| • Antiarrhythmic drugs |
| Amiodarone |
| Phenytoin |
| • β -adrenergic blockers |
| Asevoutalol |
| Betaxolol |
| Sotalol |
| • Vasodilator drugs |
| Hydrallazine |
| • Antilipidaemic factors |
| Simvastatin |
| Pravastatin |
| • Antiplatelet factors |
| Ticlopidine |

pain may be present. The pulmonary symptoms are also non-specific and include dry cough and dyspnoea, which usually start after the onset of the generalized symptoms^{33,34}. Blood eosinophilia is observed in a percentage of 20-40% of cases. Chest X-ray shows focal, lobar or diffuse alveolar shadows, usually in a peripheral location^{1,2,33,34}. The drugs mainly implicated in the appearance of hypersensitivity pneumonia are the β -blockers^{33,34}.

f. Non-cardiac pulmonary oedema (NCPE)

Non-cardiac pulmonary oedema (NCPE) has been observed after the intake of various drugs. CV drugs that may cause NCPE are aspirin, diltiazeme, xylocaine, and hydrochlorothiazide³⁵⁻³⁸. This type of oedema is due to increased permeability of the alveolar-capillary membrane and appears hours or days after the administration and results in acute respiratory failure with intense dyspnoea and foamy sputum production. Chest X-ray reveals patchy alveolar infiltrations similar to those of cardiac pulmonary oedema, but the cardiothoracic index is normal and no pleural effusion is observed (Figure 4). Short term mechanical ventilation is sometimes necessary due to the severity of the respiratory insufficiency. The prognosis is in general good with supportive care in parallel with drug interruption³⁵⁻³⁸.

6. Drug induced systemic lupus erythematosus (DISLE)

Patients with drug induced systemic lupus erythematosus (DISLE) present with joint pain, myalgia, fever, pleuritis and skin lesions³⁹⁻⁴¹. Renal and nervous system involvement is rare in DISLE but respiratory manifestations are frequently observed. CV drugs that provoke DISLE are shown in table 7⁴²⁻⁴⁹. Serum antinuclear antibodies (ANA) may be elevated, but disappear a few weeks after drug cessation. Pulmonary thromboembolic disease may be a feature of DISLE. Response to treatment is satisfactory

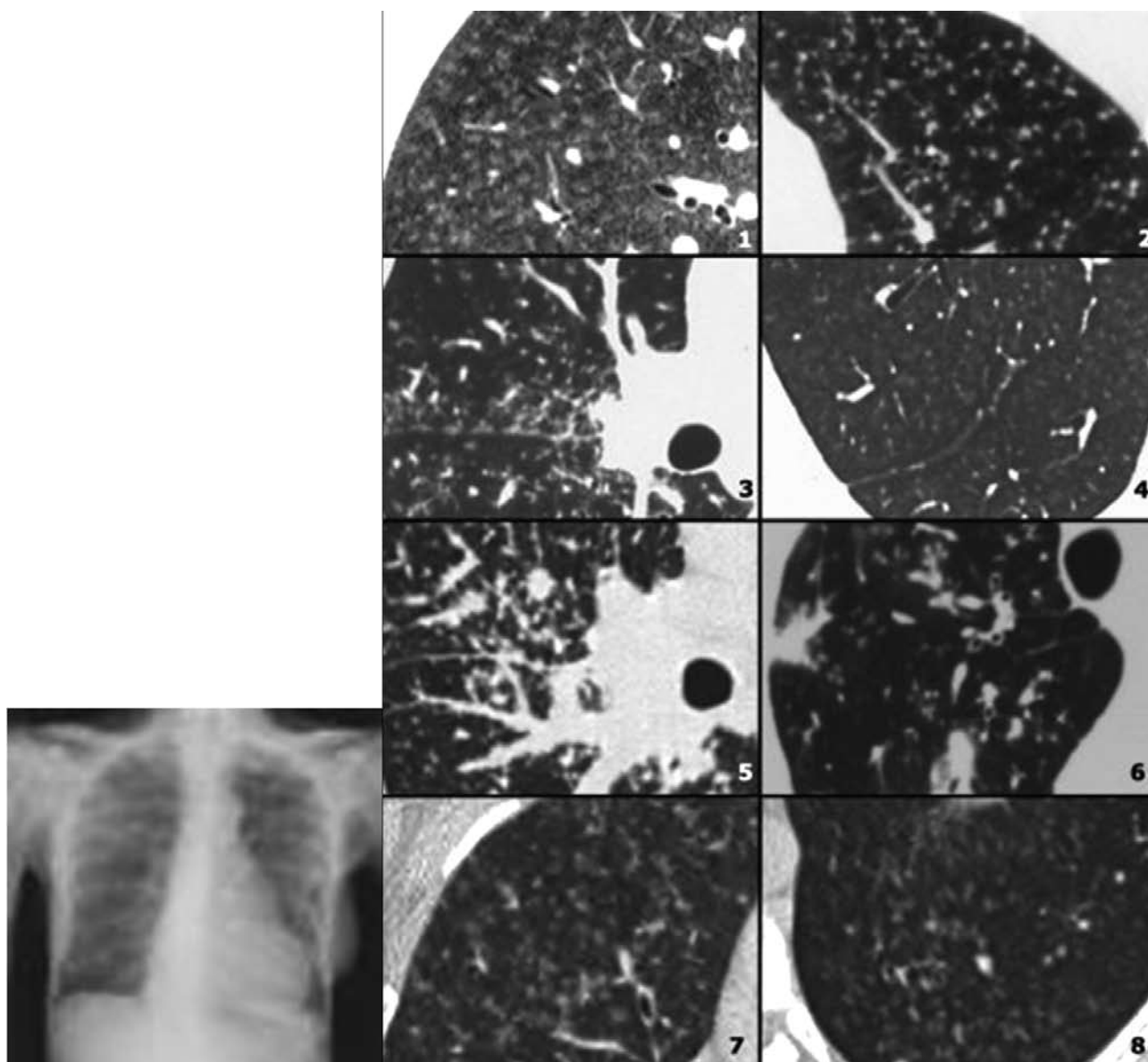


FIGURE 3. Pulmonary nodules. Bilateral pulmonary nodules after the administration of amiodarone.

after drug interruption, with remission of symptoms after weeks or months in some patients^{46,50}.

g. Alveolar haemorrhage

Independent of the mode of administration (*per os*, i.v., etc) anticoagulant and fibrinolytic factors may cause alveolar haemorrhage⁵¹⁻⁵⁵. Other CV drugs are more rarely implicated in pulmonary haemorrhage Table 8). The most commonly observed respiratory manifestations are dyspnoea, haemoptysis and hypoxaemia. Alveolar opacities are observed on the chest X-ray and CT (Figure

5). It is important to recognize that haemoptysis does not always occur in alveolar haemorrhage (>30% of patients) and this can lead to misdiagnosis⁵¹⁻⁵⁵.

h. Pleural disease

Pleural effusion with or without eosinophils in the pleural fluid can be observed after the administration of several drugs. The pleural fluid in drug induced pleuritis, has no specific characteristics, which makes it difficult to identify the causative factor. Pleural fibrosis is a rare complication associated with the use of amiodarone and



FIGURE 4. Non cardiac pulmonary oedema after the administration of diltiazeme. CT showing diffuse alveolar infiltrates, similar to those of pulmonary oedema, without increased cardiothoracic index or pleural effusion.

TABLE 7. Cardiovascular drugs that can induce the syndrome of systemic lupus erythematosus (SLE)

Antiarrhythmic medications

1. Amiodarone
2. Phenytoin
3. Procainamide
4. Quinidine

β -adrenergic blockers

5. Lavitalol
6. Betaxolol
7. Pindolol
8. Propranolol

ACE inhibitors

Captopril

Antihypertensive drugs with central action

1. Clonidine
2. Methyldopa

Vasodilator drugs

- Dihydrallazine/hydrallazine

Antilipidaemic factors

- Simvastatin
- Pravastatin
- Clofibrate

TABLE 8. Cardiovascular drugs and alveolar haemorrhage

Antiarrhythmic medications

5. Amiodarone
6. Phenytoin
7. Quinidine

Anticoagulants

- Warfarin

Aniplatelet factors

- Aspirin
- Clopidogrele

Thrombolytics

- Urokinase
- Streptokinase

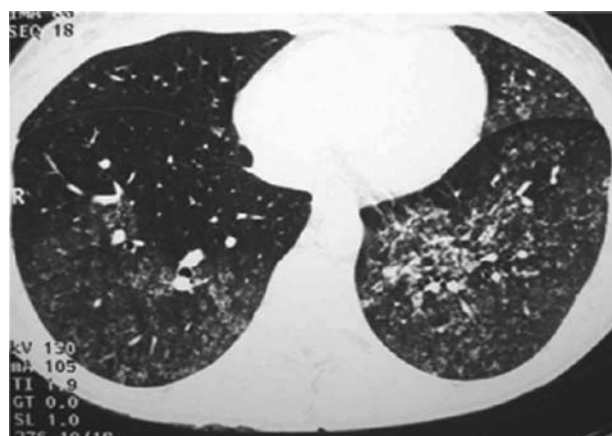


FIGURE 5. Alveolar haemorrhage after the administration of warfarin.

procainamide⁵⁶. The administration of statins has been implicated in the production of chylothorax⁵⁷. CV drugs that have been associated with pleural disease are shown in Table 9^{14,58,59}.

i. Pulmonary hypertension

CV drugs implicated in pulmonary hypertension are shown in Table 10^{60,61}. Protamine administration is a leading causative factor of pulmonary hypertension⁶². The clinical features of secondary pulmonary hypertension are similar to those of primary hypertension. The symptoms at the onset of the disease are dyspnoea and retrosternal pain during exercise. Unfortunately, even after discontinuation of the implicated drugs, irreversible pulmonary hypertension may persist, with features similar to those of primary pulmonary hypertension and

TABLE 9. Cardiovascular drugs associated with mediastinal disease.

Antiarrhythmic medications

8. Amiodarone (mediastinal fibrosis)

9. Procainamide (mediastinal fibrosis)

Phenytoin

 β -adrenergic blockers

Betaxolol

9. Carvedilol

10. Oxprenolol

ACE-inhibitors

Imidaprile

Vasodilator drugs

Dihydrallazine

Anticoagulant

Warfarin

Asenokoumarol

Antiplatelet factors

Ticlopidine

Antilipidaemic factors

Statins

TABLE 10. Cardiovascular drugs that can cause pulmonary hypertension• β -adrenergic blockers

• vasodilators

Dihydrallazine

• antiplatelet

Protamine

the same prognosis^{60,61}.**j. Pulmonary thromboembolic disease (PTD)**

Two CV drugs, procainamide and phenytoin, have been associated with pulmonary thromboembolic disease (PTD)^{62,63}. This may be not a separate clinical entity but a systemic respiratory manifestation of DISLE⁶³. Anticardiolipin and ANA may be present in the serum of these patients. PFT of the lungs may reveal findings of pulmonary embolism⁶³.

k. Hilar and mediastinal lymphadenopathy

Only phenytoin of the CV drugs has been implicated in hilar (Figure 6) and mediastinal lymphadenopathy⁶⁴.

**FIGURE 6.** Hilar lymphadenopathy after phenytoin administration.

THE DIAGNOSTIC APPROACH TO DRUG INDUCED LUNG DISEASE DUE TO CARDIOVASCULAR DRUGS

Drug induced lung disease is difficult to confirm, and the diagnostic approach is dependent on the analytical history regarding medication and the interval between the administration of the drug and the onset of symptoms^{1,2,69}.

The main basic question is whether an administered drug could be implicated in pulmonary toxicity^{1,2,69}. In order for a drug to be considered responsible for lung injury, all other diagnoses which can produce similar respiratory symptoms must be excluded. The differential diagnosis should be oriented primarily towards the exclusion of respiratory infections and pulmonary complications of the CV diseases for which the patient received the specific drug^{1,2,69}.

Definite exposure to the specific drug must have occurred before the onset of the respiratory symptoms^{2,69}. Other pharmaceutical agents administered to the patient after the presentation of the respiratory symptoms can be excluded from the list of possible causative factors^{1,2,69}. A full history of administration of drugs in the past is necessary, taking into consideration that the onset of respiratory symptoms can occur even years after from the administration^{1,2,69}. Differential diagnosis is very difficult if the patient is receiving combined therapy with two or

more CV drugs known to cause lung toxicity^{1,2,69}.

In order to attribute pulmonary disease to an administered drug it is absolutely necessary to confirm improvement of respiratory symptoms after discontinuation of that drug. The exception to this principle is amiodarone, which continues to maintain high lung tissue concentrations for a long time (several months) after the end of treatment^{1,2,69}. Relapse of symptoms after readministration of the implicated CV drug confirms the diagnosis, but it is not recommended for a drug to be given for diagnostic reasons and readministration must be reserved only for patients for whom there is no alternative drug^{1,2,69}.

The imaging findings (X-ray, CT and HRCT) are non-specific for drug induced lung disease^{1,2,69}.

Patients who are candidates for histological examination must be assessed separately. If differential diagnosis is difficult, transbronchial or open lung biopsy may be necessary for the exclusion of other lung diseases and the confirmation of pulmonary drug toxicity^{1,2,69}.

In the clinical setting, a low degree of suspicion of such a diagnosis is commonly observed. Drug induced pulmonary diseases are rare in routine clinical practice and other lung diseases are more probable. However, drug induced lung diseases must always be kept in mind for CV patients presenting with respiratory symptoms, particularly when the cardiac disease was under control and the clinical state stable at the time of onset of pulmonary disease^{1,2,69}.

REFERENCES

- Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug induced pulmonary disease, Part 2: non cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321 – 340.
- Rosenow EC II, Myers JL, Swensen SJ, et al. Drug induced pulmonary disease. An update. *Chest* 1992; 102: 239 – 250.
- Ravid D, Leshner M, Lang R, et al. Angiotensin – converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1116 – 1120.
- Conigliaro RL, Gleason PP. Losartan-induced cough after lisinopril therapy. *American Journal of Health - System Pharmacy* 2000; 57: 996- 997
- Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52: 613-619
- Aggarwal A, Farber NE, Warltier DC. Intraoperative bronchospasm caused by adenosine. *Anesthesiology* 1993; 79: 1132-1135
- Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, et al. Dyspnoea, asthma and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1994; 308: 18-21
- Imanura H, Kinoshita O, Maruyama K, et al. Two cases of bronchial asthma after treatment with amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1563 – 1565
- Hillis GS, al-Mohammad A, Jennings KP. Respiratory arrest during dipyridamole stress testing. *Postgraduate Medical Journal* 1997; 73: 301-2
- Dicpinigaitis PV, Thomas SA, Sherman MB, et al. Losartan-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1128-1130
- Olm M, Munne P, Jimenez MJ. Severe reactive airways disease induced by propafenone. *Chest* 1989; 95: 1366-1367
- Shaw CED, Easthope RN. Fatal bronchospasm following streptokinase. *N Z Med J* 1993; 106: 207
- Matsis P, Mann S. Rigors and bronchospasm with urokinase after streptokinase. *Lancet* 1992; 340: 1552
- Filipek WJ. Drug-induced pulmonary disease. *Postgrad Med* 1979; 65: 131-6, 139-40
- Vernino SA, Moder KG. 68-year-old woman with dyspnoea and chest pain. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 485-488
- Bowers PN, Fields J, Schwartz D, Rosenfeld LE, et al. Amiodarone induced pulmonary fibrosis in infancy. *PACE* 1998; 21: 1665-1667
- Musk AW, Pollard JA. Pindolol and pulmonary fibrosis. *Br Med J* 1979; 2: 581-582
- Kheir A, Chabot F, Delorme N, et al. Pneumopathie fibrosante induite par le labetalol. *Rev Pneumol Clin* 1996; 52: 33-35
- Erwtaman TM, Braat MCP, Van Aken WG. Interstitial pulmonary fibrosis: a new side effect of practolol. *Br Med J* 1977; 2: 297-298
- Pigakis KM, Meletis G, Ferdoutsis M, et al. Idiopathic eosinophilic lung diseases. A new approach to pathogenesis and treatment. *Pneumon* 2008; 21(2): 156 – 166
- Van Arsdel PPJ. Aspirin idiosyncrasy and tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 431-434
- Watanabe K, Nishimura K, Shiode M, et al. Captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor induced pulmonary infiltration with eosinophilia. *Intern Med* 1996; 35: 142-145
- Hendrickson R M, Simpson F. Clofibrate and eosinophilic pneumonia. *JAMA* 1982; 247: 3082
- Biron P, Dessureault J, Napke E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. *Can Med Assoc J* 1991; 145: 28-34
- Hill C, Zeitz C, Kirkham B. Dermatomyositis with lung involvement in a patient treated with simvastatin. *Aust NZ J Med* 1995; 25: 745-746
- Nakamura R, Imamura T, Onitsuka H, et al. Interstitial pneumonia induced by ticlopidine. *Circulation Journal* 2002; 66: 773-6
- Moreau L, Quoix E, Vandevenne A, et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. Retrospective study of 19 cases. *Rev Pneumol Clin* 1998; 54: 136-143
- Aranda EA, Basanez RA, Jimenez YL. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia secondary to amiodarone treatment. *Neth J Med* 1998; 53: 109-112
- Piccione W, Jr, Faber L P, Rosenberg M S. Amiodarone-induced pulmonary mass. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 918-919

30. Muren C, Strandberg O. Cavitary pulmonary nodules in atypical collagen disease and lupoid drug reaction. *Acta Radiol* 1989; 30: 281-284
31. Bayer AS, Targan SR, Pitchon HE, et al. Dilantin toxicity: miliary pulmonary infiltrates and hypoxemia. *Ann Intern Med* 1976; 85: 475-476
32. Watanabe M, Machida K, Higashimoto I, et al. Multiple pulmonary nodules due to ticlopidine-induced pneumonitis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37: 841-5
33. Lombard JN, Bonnotte B, Maynadi M, et al. Celiprolol pneumonitis. *Eur Respir J* 1993; 9: 588-591
34. Levy MB, Fink JN, Guzzetta PA. Nadolol and hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 806-807
35. Heffner JE, Sahn SA. Salicylate-induced pulmonary edema: clinical features and prognosis. *Ann Intern Med* 1981; 95: 405-409
36. Humbert VH, Munn NJ, Hawkins RF. Noncardiogenic pulmonary edema complicating massive diltiazem overdose. *Chest* 1991; 99: 258-260
37. Promisloff RA, Dupont DC. Death from ARDS and cardiovascular collapse following lidocaine administration. *Chest* 1983; 83: 585
38. Almoosa KF. Hydrochlorothiazide--induced pulmonary edema. *Southern Medical Journal* 1999; 92: 1100-1102
39. Khosla R, Butman AN, Hammer DF. Simvastatin-induced lupus erythematosus. *Southern Medical Journal* 1998; 91: 873-874
40. Asherson RA, Zulman J, Hugues GRV. Pulmonary thromboembolism associated with procainamide-induced lupus syndrome and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 232-235
41. Bensaid J, Aldigier JC, Gualde N. Systemic lupus erythematosus syndrome induced by pindolol. *Br Med J* 1979; ii: 1603-1604
42. Nordstrom DM, West SG, Rubin RL. Methyldopa-induced systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1989; 32: 205-208
43. Richards FM, Fulkerson WJ, Jr. Constrictive pericarditis due to hydralazine-induced lupus erythematosus. *Am J Med* 1990; 88: 56-59
44. Stridhar MK, Abdulla A. Fatal lupus-like syndrome and ARDS induced by fluvastatin. *Lancet* 1998; 352: 114
45. Witman G, Davis R. A lupus erythematosus syndrome induced by clonidine hydrochloride. *Rhode Isl Med J* 1981; 64: 147-150
46. Hardee JT, Roldan CA, Du Clos TW. Betaxolol and drug-induced lupus complicated by pericarditis and large pericardial effusion. *West J Med* 1997; 167: 106-109
47. Rosenfeld N, Yeche S, Reynaud D, et al. Acute disseminated lupus erythematosus. Responsibility of Corenitec: a propos of a case. *Therapie* 1999; 54: 493-494
48. Susano R, Caminal L, Ramos D, et al. Amiodarone induced lupus. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 655-656
49. Burgess Record N. Acebutolol-induced pleuropulmonary lupus syndrome. *Ann Intern Med* 1981; 95: 326
50. Burlingame RW. The clinical utility of antihistone antibodies. Autoantibodies reactive with chromatin in systemic lupus erythematosus and drug-induced lupus. *Clin Lab Med* 1997; 17: 367-378
51. Kahn J. Hemoptysis during lung biopsy after aspirin. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 261
52. Iskandar SB, Abi-Saleh B, Keith RL, et al. Amiodarone-induced alveolar hemorrhage. *Southern Medical Journal* 2006; 99: 383-7
53. Barnett VT, Bergmann F, Humphrey H, et al. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to superwarfarin ingestion. *Chest* 1992; 102: 1301-1302
54. Kilaru PK, Schweiger MJ, Hozman HA, et al. Diffuse alveolar hemorrhage after clopidogrel use. *Journal of Invasive Cardiology* 2001; 13: 535-537
55. Alperin JB, de Groot WJ, Cimo PL. Quinidine-induced thrombocytopenia with pulmonary hemorrhage. *Arch Intern Med* 1980; 140: 266-267
56. Sheikh S, Seggev JS. Procainamide-induced pleural fibrosis. *Am J Med* 1991; 91: 313-315
57. De Groot REB, Willems LNA, Dijkman JH. Interstitial lung disease with pleural effusion caused by simvastatin. *J Intern Med* 1996; 239: 361-363
58. Legett RJ. Pleurisy and pulmonary granulomas after treatment with acebutolol. *Br Med J* 1982; ii: 1425
59. Bass BH. Hydralazine lung. *Thorax* 1981; 36: 695-696
60. Raffy O, Sleiman C, Vachery F, et al. Refractory hypoxemia during liver cirrhosis. Hepatopulmonary syndrome or "primary" pulmonary hypertension ? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1169-1171
61. Dawkins KD, Burke CM, Billingham ME, et al. Primary pulmonary hypertension and pregnancy. *Chest* 1986; 89: 383-388
62. Lowenstein E, Johnston WE, Lappas DG, et al. Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin. *Anesthesiology* 1983; 59: 470-473
63. Asherson RA, Zulman J, Hugues GRV. Pulmonary thromboembolism associated with procainamide-induced lupus syndrome and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 232-235
64. Harris DW, Ostlere L, Buckley C, et al. Phenytoin-induced pseudolymphoma. A report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 1992; 127: 403-406

Πέρα από την άπνοια

**Αναστάσιος Μπονάκης¹,
Εμμανουήλ Βαγιαδάκης²**

¹Νευρολόγος, επιστημονικός συνεργάτης
νευρολογικού τμήματος Αιγινήτειου νοσο-
κομείου-Πανεπιστήμιο Αθηνών, Κέντρου
Μελέτης Ύπνου, νοσοκομείου Ευαγγελισμός
- Κέντρο Μελέτης Ύπνου, νοσοκομείου St
Thomas' Guy's and St Thomas' NHS Foundation
Trust, Λονδίνο

²Αναπληρωτής Διευθυντής, Υπεύθυνος Κέ-
ντρου Μελέτης Ύπνου, Νοσοκομείο Ευαγγελι-
σμός, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:

- αποφρακτική άπνοια
- κεντρική άπνοια
- σύνδρομο ανήσυχων άκρων
- ναρκοληψία
- παραϋπνίες

Αλληλογραφία:

Μπονάκης Αναστάσιος
Τηλέφωνο: 210 7201843
E-mail: bonakistasos@yahoo.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η χρόνια στέρηση ύπνου συνεπεία είτε των κοινωνικών-επαγγελματικών επιλογών του σύγχρονου ανθρώπου είτε νοσημάτων που κατακερματίζουν τον ύπνο του, αποτελεί σημαντικό αίτιο κοινωνικής, επαγγελματικής, οικογενειακής δυσλειτουργίας αλλά και μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου ή σωματικής αναπηρίας. Πέρα από την αποφρακτική άπνοια που απασχολεί το μεγαλύτερο κομμάτι της διαγνωστικής και θεραπευτικής πράξης των κέντρων μελέτης ύπνου, η πλειονότητα των διαταραχών του ύπνου παραμένουν αδιάγνωστες και αθεράπευτες. Εξάλλου, δεν είναι καθόλου σπάνια η συνύπαρξη περισσότερων από μιας διαταραχών του ύπνου στον ίδιο ασθενή και ιδιαίτερα σε κάποιες ομάδες ασθενών, όπως αυτοί με νευρομυϊκά και εκφυλιστικά νοσήματα του νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα η μερική διάγνωση να ισοδυναμεί με μη διάγνωση. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των συχνότερων διαταραχών του ύπνου πέρα από την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο που είτε μεμονωμένα είτε σε μεταξύ τους συνδυασμούς ευθύνονται για την πλειονότητα των περιστατικών χρόνιας στέρησης ύπνου. *Πνεύμων 2009, 22(1):85-93.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνειδητοποίηση ότι οι διαταραχές του ύπνου που συνοδεύουν το σύγχρονο τρόπο ζωής αναδεικνύονται ως ένα από τα συχνότερα αίτια θανάτου και αναπηρίας¹, έχει στρέψει σημαντικό κομμάτι της ιατρικής έρευνας προς τη διερεύνηση των φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών στους οποίους υπόκεινται αυτή η τόσο σημαντική λειτουργία. Συχνά, πίσω από ένα θεωρούμενο ανθρώπινο λάθος² κρύβεται η διαταραχή της ομαλής εξέλιξης του βραδινού ύπνου, ο κατακερματισμός του και τελικά η χρόνια στέρηση ύπνου με σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργικότητα του ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας³. Ανεπιθύμητη έλευση ύπνου κατά την εξέλιξη δραστηριοτήτων που απαιτούν πλήρη εγρήγορση (π.χ. οδήγηση), δυσκολίες συγκέντρωσης και εκτέλεσης νοητικού έργου, διαταραχές του ψυχισμού και της σεξουαλικότητας αποτελούν τα σημαντικότερα συμπτώματα της χρόνιας στέρησης ύπνου³. Το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο αποτελεί το συχνότερο αίτιο κατακερματισμού του ύπνου. Η διάγνωση του συνδρόμου είναι σχετικά εύκολη με την χαρακτηριστική, τις περισσότερες φορές, κλινική εικόνα να υπαγορεύει την διενέργεια

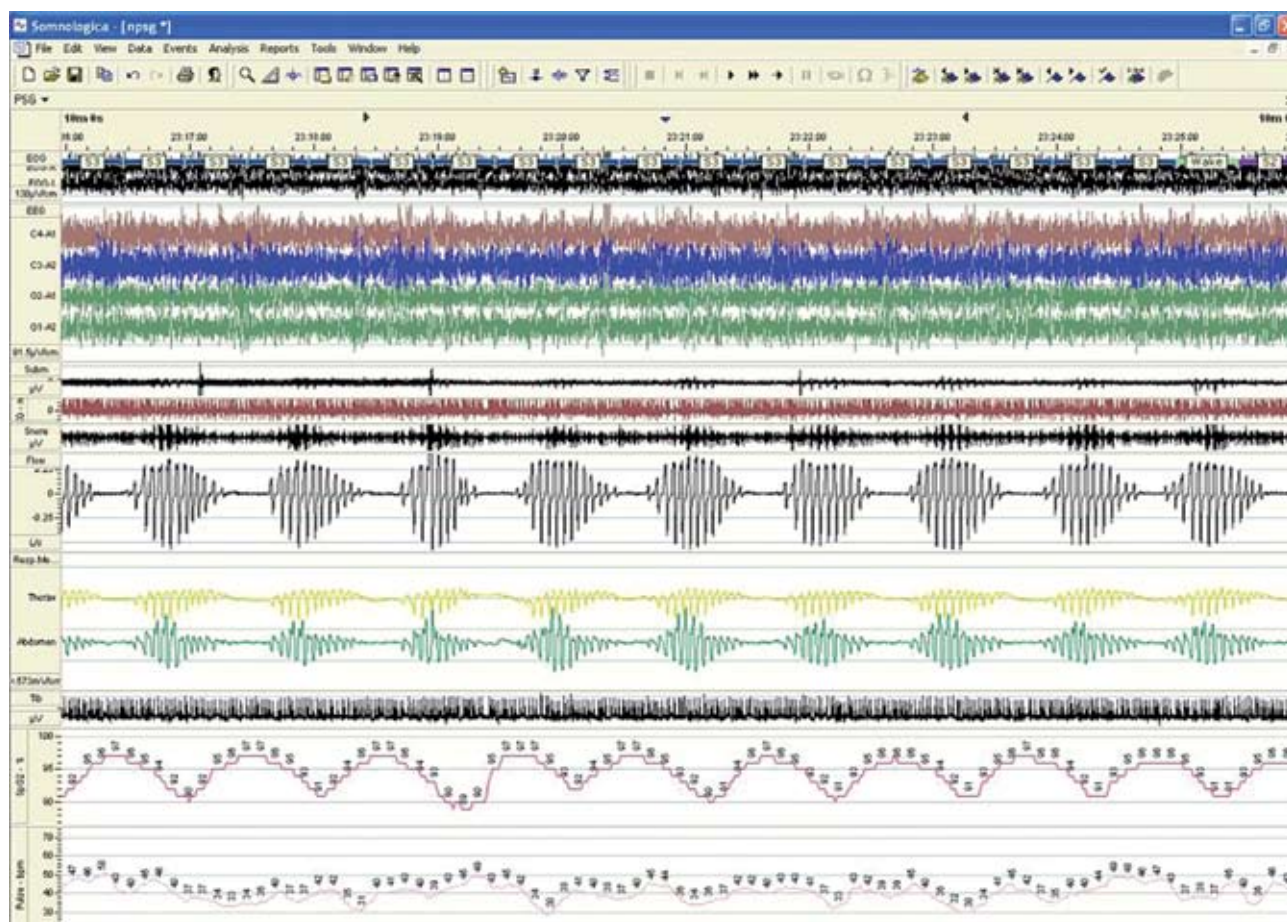
πολυϋπνογραφικής μελέτης ύπνου που θα μας δώσει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες. Η αντιμετώπιση του συνδρόμου επιτυγχάνεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων με τις συσκευές παροχής αέρα με θετική πίεση (CPAP). Ο ιατρός του κέντρου μελέτης του ύπνου συχνά θα καλεστεί να δώσει απάντηση στο γιατί ένας ασθενής παραμένει υπνηλικός παρά τη διαπίστωση ότι πάσχει από σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας και παρά την συνεπή χρήση της συσκευής CPAP. Σε αυτές τις περιπτώσεις δύο είναι τα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν: α) μήπως η αναποτελεσματικότητα της θεραπείας οφείλεται σε τεχνικά ζητήματα που σχετίζονται με τη συσκευή και τη χρήση αυτής; β) μήπως με την αποφρακτική άπνοια συνυπάρχει και κάποια άλλη διαταραχή του ύπνου;

Στόχος του παρόντος άρθρου είναι η προσέγγιση του δεύτερου ερωτήματος, δηλαδή η σύντομη παρουσίαση, διαγνωστική προσπέλαση, και αντιμετώπιση των συνδρόμων της κεντρικής άπνοιας στον ύπνο, των ανήσυχων

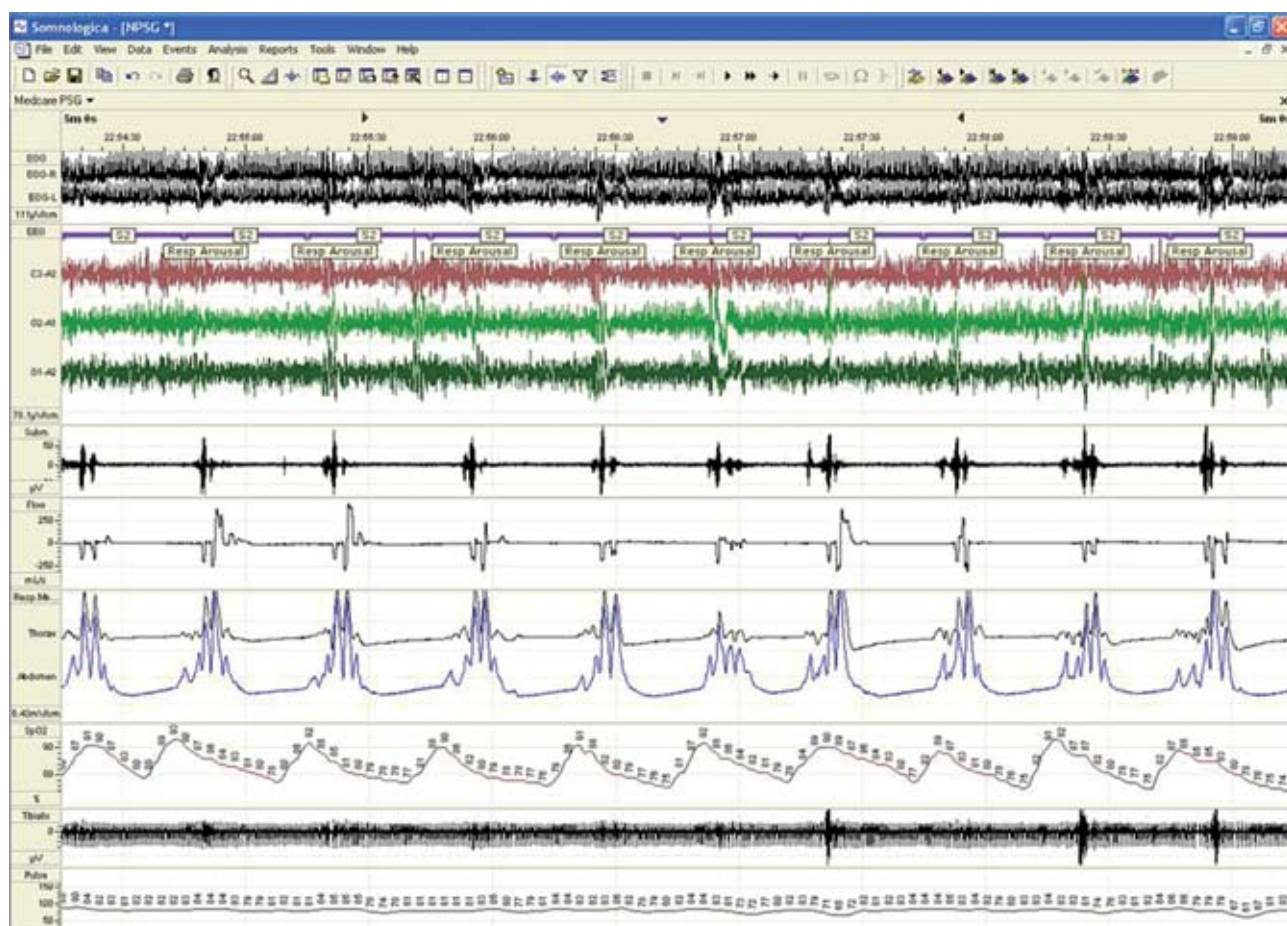
άκρων, των περιοδικών κινήσεων των άκρων κατά τον ύπνο, των παραϋπνίων κατά το στάδιο NREN και REM, και της ναρκοληψίας. Όλες οι παραπάνω καταστάσεις μπορούν να αποτελέσουν αίτιο κατακερματισμού του ύπνου, να συνυπάρχουν με την αποφρακτική άπνοια και να επηρεάζουν ή να επηρεάζονται από αυτή.

Σύνδρομο κεντρικής άπνοιας στον ύπνο

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από συνεχή επεισόδια κεντρικού τύπου άπνοιας στον ύπνο τα οποία προκαλούν υποξυγοναιμία και έγερση του ασθενή με αποτέλεσμα το κατακερματισμό του ύπνου και την στέρση αποδοτικού ύπνου. Θεωρητικά στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου κυριαρχεί η απώλεια μηνύματος προς αναπνοή από τα κέντρα αναπνοής στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Έτσι η κεντρικού τύπου άπνοια χαρακτηρίζεται από απουσία ροής αέρα συνοδευόμενη από απουσία κίνησης του θωρακοκοιλιακού τοιχώματος (Εικόνα 1,2). Απνοϊκά επεισόδια



Εικόνα 1. Αναπνοή τύπου Cheyne Stokes. Τμήμα πολυϋπνογραφικής μελέτης διάρκειας 10 λεπτών από ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια. Κέντρο μελέτης ύπνου, Νοσοκομείο St Thomas's, Λονδίνο.



Εικόνα 2. Περιοδική αναπνοή. Τμήμα πολυϋπνογραφικής μελέτης διάρκειας 5 λεπτών. Ο ασθενής προσήλθε για διερεύνηση υπνηλίας κατά την διάρκεια της ημέρας και αδυναμίας διατήρησης αδιάκοπου ύπνου. Το ιστορικό και ο περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος δεν ανέδειξαν κάποιο αίτιο που να μπορεί να συσχετισθεί με κεντρικού τύπου άπνοιες. Τέθηκε η διάγνωση του ιδιοπαθούς συνδρόμου κεντρικής άπνοιας και ο ασθενής αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με Τεμαζεπάνη. *Κέντρο μελέτης ύπνου, Νοσοκομείο St Thomas's, Λονδίνο.*

με παρόμοια χαρακτηριστικά μπορούν να προκληθούν και επί δυσλειτουργίας του περιφερικού τμήματος (περιφερικά νεύρα-μύες) του αναπνευστικού συστήματος⁴. Σε αυτή την περίπτωση ο ασθενής παρουσιάζει ελαττωμένη κίνηση των αναπνευστικών μυών συνοδευόμενη από ελάττωση της ροής του αέρα λόγω μυϊκής αδυναμίας.

Τα βασικότερα αίτια δυσλειτουργίας των κέντρων της αναπνοής στο στέλεχος του εγκεφάλου είναι η καρδιακή ανεπάρκεια⁵, η χρήση κατασταλτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος φαρμάκων^{6,7} (βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή), οι ανατομικές βλάβες του στελέχους αποτέλεσμα ισχαιμικής, απομυελινωτικής, τραυματικής ή χωροκατακτητικής διεργασίας⁴ αλλά και η διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας των εγκεφαλικών ημισφαιρίων⁸. Σπανιότερο αίτιο είναι το σύνδρομο του

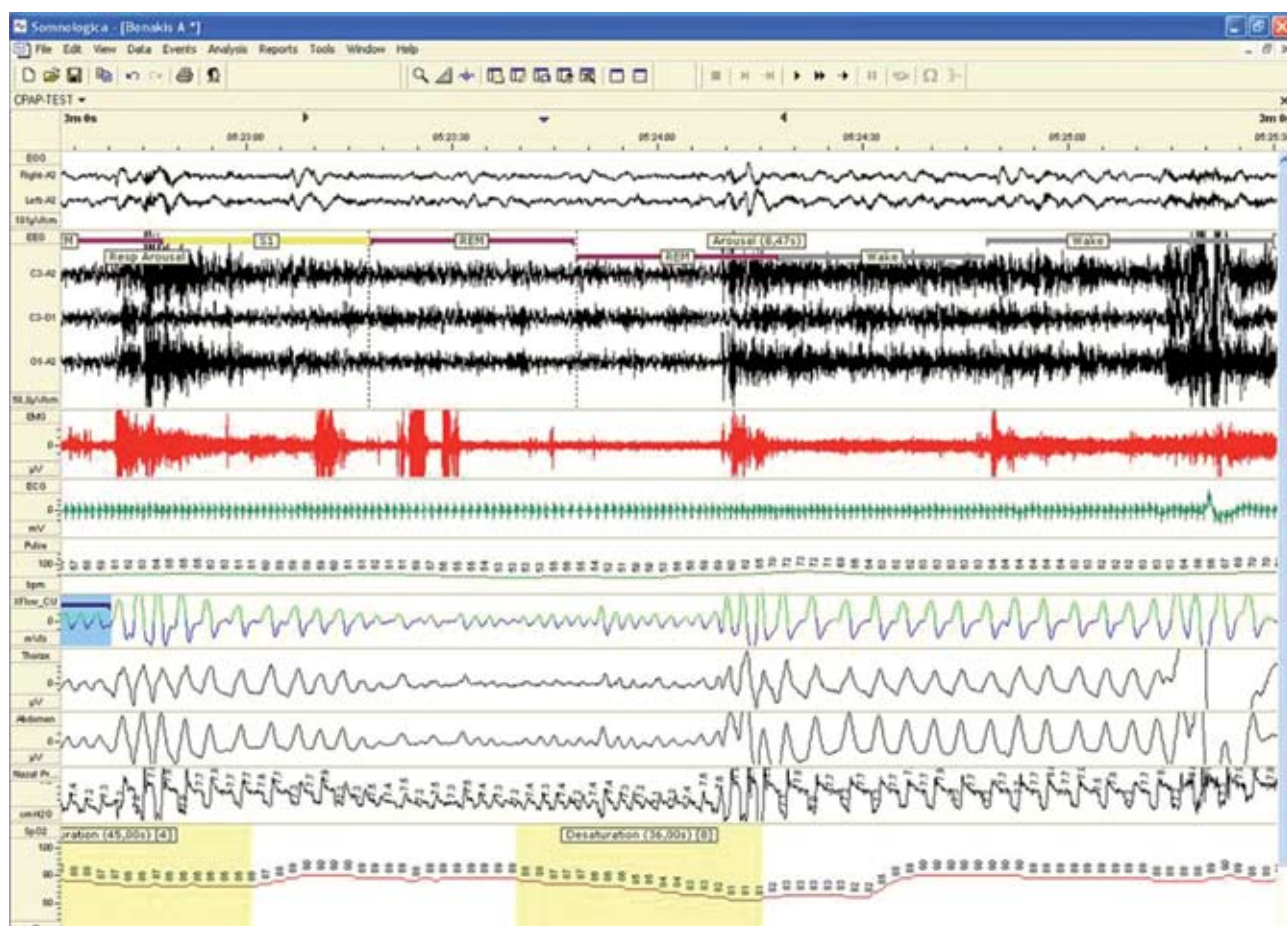
συγγενούς κεντρικού υποαερισμού⁹. Επί μη ανεύρεσης αιτίου το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ιδιοπαθές⁴. Αίτια κεντρικού τύπου άπνοιας οφειλόμενης κυρίως σε περιφερική δυσλειτουργία είναι τα νευρομυϊκά νοσήματα (πλαγία μυατροφική σκλήρυνση, πολυμυοσίτιδα και μετα-πολυμυοσιτιδικό σύνδρομο, η μυασθένεια, και οι μυοπάθειες), η κυφοσκολίωση, το σύνδρομο υποαερισμού-παχυσαρκίας, και νοσήματα που προσβάλλουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα (σακχαρώδης διαβήτης^{10,11}, αυτόνομες νευροπάθειες, εκφυλιστικά νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος).

Τα συμπτώματα του ασθενή είναι εκείνα της χρόνιας στερήσεως ύπνου ενώ μπορεί να συνυπάρχει και άλλη συμπτωματολογία ανάλογα με την υποκείμενη αιτία. Η προσεκτική ανάγνωση της πολυπνογραφικής μελέτης είναι

απαραίτητη για τη διάγνωση. Τρεις είναι οι κύριοι τύποι κεντρικής άπνοιας που καταγράφονται: α) η αναπνοή Cheyne-Stokes όπου παρατηρούμε επαναλαμβανόμενα επεισόδια κεντρικής άπνοιας με προοδευτική εγκατάσταση και αποδρομή δίνοντας χαρακτηριστική σε μορφολογία καταγραφή (εικόνα 1). Το 37% περίπου των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως <45% παρουσιάζουν αναπνοή Cheyne-Stokes, ενώ σπανιότερα η διαταραχή μπορεί να οφείλεται σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλη βλάβη στο στέλεχος του εγκεφάλου β) η περιοδική αναπνοή είναι επίσης ρυθμική, αλλά τα επεισόδια άπνοιας εγκαθίστανται και αποδράμουν πιο αιφνίδια (εικόνα 2). Απαντάται στα περισσότερα δευτεροπαθή αίτια κεντρικής άπνοιας αλλά και επί ιδιοπαθούς συνδρόμου, γ) ο υποαερισμός κατά τον ύπνο (εικόνα 3) χαρακτηρίζεται από υπερκαπνία και παρατεταμένα επεισόδια αποκορεσμού με χαρακτηριστικά κεντρικής άπνοιας απαντάται

σε νευρομυϊκά νοσήματα, στο σύνδρομο του συγγενούς κεντρικού υποαερισμού και στο σύνδρομο υποαερισμού-παχυσαρκίας. Στα νευρομυϊκά νοσήματα ο υποαερισμός τείνει να επιδεινώνεται στο REM στάδιο ύπνου, ενώ στο σύνδρομο του συγγενούς κεντρικού υποαερισμού και στο σύνδρομο υποαερισμού-παχυσαρκίας είναι πιο έντονος στο NREM στάδιο ύπνου⁴.

Οι κεντρικοί τύποι άπνοιες μπορεί να συμβούν φυσιολογικά κατά την έναρξη του ύπνου, κατά την εναλλαγή μεταξύ των σταδίων του ύπνου και μετά από ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση¹². Σε ασθενείς με προδιάθεση να εμφανίζουν κεντρικές άπνοιες στις παραπάνω περιπτώσεις η ύπαρξη κάποιου παράγοντα που προκαλεί συνεχείς αφυπνίσεις (π.χ. περιοδικές κινήσεις των άκρων, αποφρακτική άπνοια, σύνδρομο αυξημένης αντίστασης των ανωτέρων αεραγωγών, ναρκοληψία¹³, επώδυνες καταστάσεις κλπ) μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των



Εικόνα 3. Υποαερισμός κατά τον ύπνο. Τμήμα από πολυύπνογραφική μελέτη διάρκειας 3 λεπτών. Ασθενής με μυοτονική δυστροφία. Με την είσοδο του ασθενή στο στάδιο REM και παρά τη χρήση CPAP, εμφανίζονται επεισόδια κεντρικού τύπου άπνοιας, παρατεταμένης διάρκειας που αφυπνίζουν τον ασθενή. Κέντρο μελέτης ύπνου, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός".

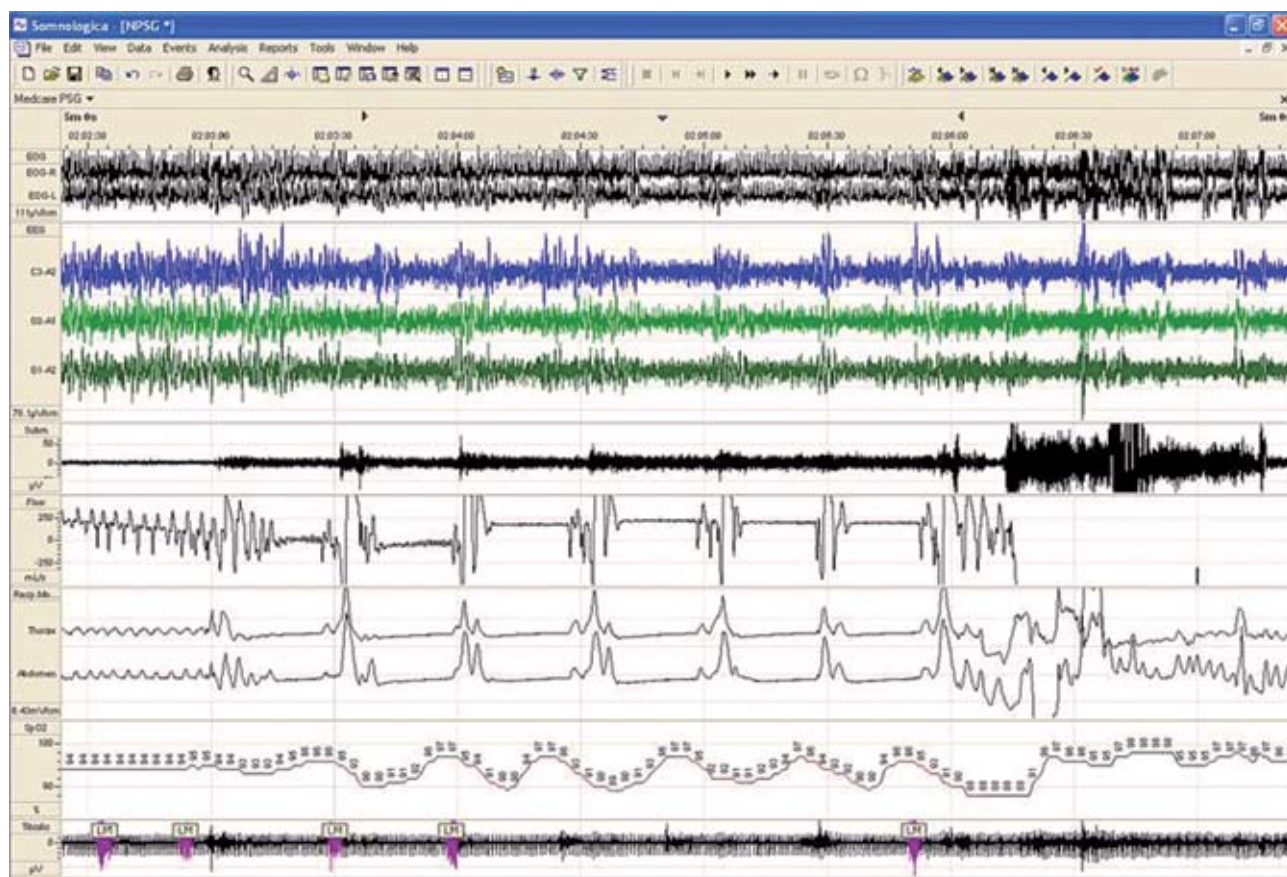
κεντρικών απνοιών σημαντικά^{4,14}.

Η αντιμετώπιση του συνδρόμου εξαρτάται από το αίτιο, τον τύπο των απνοιών επεισοδίων, και τη πιθανότητα να ευοδώνονται από άλλη υπνική διαταραχή. Επί καρδιακής ανεπάρκειας αρχικά γίνεται προσπάθεια βελτίωσης της καρδιακής παροχής με φαρμακευτική αγωγή και επί ανάγκης περαιτέρω μείωσης των απνοιών επεισοδίων συστήνεται η χρήση μη επεμβατικού αερισμού (ιδιαίτερα οι συσκευές adaptive servo-ventilation)^{15,16}. Στην περιοδική αναπνοή είναι σημαντικό να αντιμετωπιστούν συνυπάρχουσες διαταραχές του ύπνου που μπορεί να προκαλούν επανειλημμένες αφυπνίσεις και αλλαγές μεταξύ σταδίων του ύπνου. Αν οι άπνοιες επιμένουν μπορούν να δοκιμαστούν βενζοδιαζεπίνες προς διατήρηση βαθύτερων σταδίων ύπνου και αύξηση του ουδού έγερσης, θεοφυλίνη, ακεταζολαμίδη, χορήγηση O_2 ή CPAP/μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός¹⁵. Στον υποαερισμό κατά τον ύπνο

η αντιμετώπιση στρέφεται αποκλειστικά στη χρήση μη επεμβατικού αερισμού.

Σημεία που αξίζει να τονιστούν:

1. Σε ασθενείς με κεντρικού τύπου άπνοιες και κατακερματισμό του ύπνου η αναζήτηση και αντιμετώπιση καταστάσεων που προκαλούν συνεχείς αφυπνίσεις (π.χ. κινήσεις των κάτω άκρων) μπορεί να ελαττώσει σημαντικά τον αριθμό των απνοιών και να σταθεροποιήσει τον ύπνο (εικόνα 4).
2. Επί αποφρακτικής άπνοιας η εμφάνιση και ορισμένων κεντρικού τύπου απνοιών είναι σχεδόν δεδομένη. Αν ο αριθμός των κεντρικών απνοιών είναι σημαντικά υψηλός τότε μπορεί να δημιουργηθεί πρόβλημα ταυτοποίησης του συνδρόμου. Τυπικά το σύνδρομο κεντρικής άπνοιας στον ύπνο διαγιγνώσκεται όταν $\geq 50\%$ των απνοιών σημειώνονται ως κεντρικού τύπου⁴. παρόλα αυτά αυτό το όριο είναι αυθαίρετο.



Εικόνα 4. Τμήμα πολυϋπνογραφικής μελέτης διάρκειας 5 λεπτών σε ασθενή με υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Υποαπνοϊκός δείκτης 44/ώρα (όλα τα επεισόδια άπνοιας ήταν κεντρικού τύπου). Παράλληλα αναδείχθηκε πολύ υψηλός δείκτης περιοδικών κινήσεων των κάτω άκρων (90/ώρα). Τέθηκε η διάγνωση του συνδρόμου ανήσυχων άκρων η αντιμετώπιση του οποίου ελαχιστοποίησε και τις κεντρικού τύπου άπνοιες. Κέντρο μελέτης ύπνου, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός".

3. Επί περιοδικής αναπνοής τα γεγονότα εμφανίζονται κυρίως στα στάδια 1 και 2 του ύπνου ενώ ελαττώνονται αισθητά ή και εξαφανίζονται στα στάδια 3 και 4 του NREM ύπνου.

Σύνδρομο ανήσυχων άκρων (restless leg syndrome)

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από δυσάρεστο αίσθημα στα άνω αλλά κυρίως στα κάτω άκρα όταν ο ασθενής παραμένει ακίνητος. Η δυσάρεστη αίσθηση μπορεί να έχει χαρακτήρα πόνου, καύσου, αιμωδιών και συνοδεύεται από ακαταμάχητη επιθυμία κίνησης των άκρων. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να εμφανίζονται οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας αλλά επιδεινώνονται τις βραδινές ώρες (επηρεάζονται από κιρκάδιους ρυθμούς¹⁷) προκαλώντας δυσχέρεια στην έναρξη του ύπνου. Έτσι το σύνδρομο αποτελεί συχνό αίτιο αϋπνίας αλλά και υπνηλίας κατά την ημέρα μια και συνοδεύεται από διατήρηση των κινήσεων των άκρων κατά των ύπνο με συνέπεια το κατακερματισμό αυτού.

Παθοφυσιολογικά το σύνδρομο ανήσυχων άκρων έχει σχετισθεί με καταστάσεις ένδειας σιδήρου και ντοπαμίνης¹⁸. Η ντοπαμίνη φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη παθοφυσιολογία του συνδρόμου μια και η ανταπόκριση στη χορήγηση της ή στη χορήγηση αγωνιστών των ντοπαμινεργικών υποδοχέων είναι εντυπωσιακή. Η ένδεια σιδήρου φαίνεται να σχετίζεται με το σύνδρομο ανήσυχων άκρων έμμεσα μια και ο σίδηρος αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για την παραγωγή ντοπαμίνης¹⁸. Έτσι, τα συχνότερα αίτια του συνδρόμου είναι οι διατροφικές διαταραχές, η χρόνια αιμορραγία, η εγκυμοσύνη, η αιμοκάθαρση, και η χρήση αντικαταθλιπτικών (σεροτονινεργικά, τρικυκλικά) ή νευροληπτικών φαρμάκων που δεσμεύουν τους υποδοχείς της ντοπαμίνης. Επί μη ανεύρεσης αιτίας το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ιδιοπαθές. Οι ιδιοπαθείς περιπτώσεις σε σημαντικό ποσοστό κληρονομούνται¹⁹. Σε ορισμένες ομάδες ασθενών όπως αυτών με νόσο του Parkinson, και στη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής²⁰ το σύνδρομο απαντάται με μεγαλύτερη συχνότητα.

Η διάγνωση του συνδρόμου είναι κλινική και στηρίζεται στην σχέση των συμπτωμάτων με την ακινησία, στην επιδείνωση αυτών τις βραδινές ώρες, και στην ύπαρξη θετικού κληρονομικού ιστορικού. Οι άτυπες περιπτώσεις απαντώνται συχνά στην κλινική πράξη με συνέπεια δύσκολα να μπορούν να διαχωριστούν από άλλες καταστάσεις με παρόμοια κλινική εικόνα (π.χ. αιμωδία και κράμπες στα άκρα σε νόσους του περιφερικού νευρικού συστήματος και των μυών, φλεβική ανεπάρκεια στα κάτω άκρα, μυοσκελετικά σύνδρομα, ακαθησία από νευροληπτικά

κ.λ.π.). Έτσι, συχνά η πολυπνογραφία κρίνεται απαραίτητη. Κατά την πολυπνογραφία καταγράφονται οι περιοδικές κινήσεις των άκρων που σε ποσοστό 85% συνοδεύουν το σύνδρομο²¹. Πρόβλημα αποτελεί ότι οι περιοδικές κινήσεις των άκρων μπορεί να μην είναι παρούσες κάθε νύκτα με συνέπεια μία μελέτη να αποβεί αρνητική. Σε αυτές τις περιπτώσεις η κινησιογραφία (actigraphy) μία ή δύο εβδομάδες με εφαρμογή του κινησιογράφου στην κνήμη προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες τόσο για την παρουσία των κινήσεων όσο και για τη σοβαρότητα της αϋπνίας που συνοδεύει το σύνδρομο²². Θεραπευτικά επί έλλειψης σιδήρου είναι απαραίτητη η θεραπεία αποκατάστασης με σίδηρο. Στις άλλες περιπτώσεις η χρήση ντοπαμίνης ή αγωνιστών ντοπαμίνης σε μικρή δόση είναι συνήθως αποτελεσματική. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν κλοναζεπάμη ή γκαμπαπεντίνη.

Έχει υπολογιστεί ότι το 2-4,5% των ασθενών με αποφρακτική άπνοια πάσχει και από σύνδρομο ανήσυχων άκρων²³. Η συνύπαρξη αυτή αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία ή σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών (π.χ. νόσο του Parkinson).

Σημεία που αξίζει να τονιστούν:

1. Σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια και υπολειμματική υπνηλία την ημέρα παρά τη σωστή χρήση συσκευής CPAP, πρέπει πάντα να υποπτευόμαστε το σύνδρομο των ανήσυχων άκρων. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να επανεκτιμώνται κλινικά και να επαναλαμβάνουν την πολυπνογραφία υπό τη χρήση της CPAP.
2. Το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας μπορεί να συνοδεύεται από υψηλό δείκτη περιοδικών κινήσεων των κάτω άκρων στην πολυπνογραφία. Πριν τεθή η διάγνωση του συνδρόμου των ανήσυχων άκρων σε ασθενή με αποφρακτική άπνοια, καλό είναι να αντιμετωπίζεται αρχικά η άπνοια και να επανεκτιμάται ο ασθενής για υπολειμματική υπνηλία

Διαταραχή των περιοδικών κινήσεων των άκρων στον ύπνο (periodic limb movement disorder)

Η διαταραχή χαρακτηρίζεται από υψηλό δείκτη περιοδικών κινήσεων των κάτω άκρων (PLMI) στον ύπνο και αϋπνία ή/και υπνηλία κατά την ημέρα που δεν μπορεί να εξηγηθεί από κάποια άλλη αιτία²⁴. Στο ιστορικό συνήθως αναφέρεται αυξημένη κινητικότητα του ασθενή κατά τον ύπνο ή ανήσυχος ύπνος. Κινήσεις των κάτω άκρων στον ύπνο με περιοδικότητα ανευρίσκονται σε πολλές καταστάσεις όπως χρήση φαρμάκων, αποφρακτική άπνοια, ναρκοληψία, εκφυλιστικά νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, σε παιδιά με υπερκινητικά

σύνδρομο κ.λπ. χωρίς την παρουσία κλινικών σημείων συνδρόμου ανήσυχων άκρων κατά την εγρήγορση. Έτσι το σύνδρομο δεν είναι συνώνυμο του συνδρόμου των ανήσυχων άκρων.

Στην περίπτωση αποφρακτικής άπνοιας με συνοδό υψηλό PLMI έχει δείχθει ότι ο PLMI μπορεί να ελαττωθεί ή και να αυξηθεί με τη χρήση συσκευής CPAP²⁵. Αυτό πιθανά συμβαίνει γιατί σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών με αποφρακτική άπνοια η εξασφάλιση μη διακοπτόμενου ύπνου δίνει την ευκαιρία στις περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων να εμφανιστούν· σε κάποιες όμως άλλες περιπτώσεις μπορεί να εξαφανίζονται εκείνες οι περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων που οφείλονταν σε αφυπνίσεις.

Η διάγνωση του συνδρόμου στηρίζεται στην πολυπνογραφική μελέτη όπου αναδεικνύεται PLMI>5 αλληλουχίες κινήσεων/ώρα. Η θεραπεία του συνδρόμου είναι παρόμοια με αυτή του συνδρόμου των ανήσυχων άκρων.

Σημεία που αξίζει να τονιστούν:

1. Το σύνδρομο δεν είναι ταυτόσημο του συνδρόμου των ανήσυχων άκρων απλά το σύνδρομο ανήσυχων άκρων συνοδεύεται από περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων στον ύπνο.
2. Οι περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων μπορεί να οφείλονται σε αναπνευστικά γεγονότα. Αρχικά πρέπει πάντα να αντιμετωπίζεται η αναπνευστική διαταραχή κατά τον ύπνο και αν ο ασθενής παρουσιάζει υπολειμματική υπνηλία τότε πρέπει να επανεκτιμάται η συμμετοχή των κινήσεων των κάτω άκρων στον κατακερματισμό του ύπνου.

Παραϋπνίες

Οι παραϋπνίες χαρακτηρίζονται από μη φυσιολογική συμπεριφορά κατά τον ύπνο η οποία μπορεί να συνίσταται σε σκόπιμες κινήσεις των άκρων, επεισόδια φόβου, ομιλία, μέχρι εκτέλεσης σύνθετων πράξεων όπως οδήγηση, μαγείρεμα, περιπλάνηση κ.λπ. Διακρίνονται σε αυτές που λαμβάνουν χώρα κατά το στάδιο NREM (υπνοβασία, υπνικοί τρόμοι κλπ), στο στάδιο REM (διαταραχή συμπεριφοράς στο REM, και εφιάλτες) και η αλληλεπικαλυπτόμενη παραϋπνία με παθολογική συμπεριφορά και στα δύο στάδια του ύπνου²⁶. Συχνά οι καταστάσεις αυτές προκαλούν έντονο άγχος στον ασθενή αλλά κυρίως στο οικογενειακό του περιβάλλον.

Η υπνοβασία χαρακτηρίζεται από σύνθετη συμπεριφορά κατά τον ύπνο με έγερση από το κρεβάτι και επιτέλεση πράξεων (ντύσιμο, μαγείρεμα, οδήγηση κλπ). Ο ασθενής δεν αφυπνίζεται εύκολα με αποτέλεσμα πολλές ακραίες συμπεριφορές να έχουν καταλήξει σε σοβαρό τραυματισμό ή θάνατο του υπνοβάτη ή άλλων ατόμων.

Χαρακτηριστικά την επόμενη μέρα δεν υπάρχει ανάκληση των γεγονότων. Πρόκειται ουσιαστικά για δυσκολία του εγκεφάλου να εξέλθει από στάδια βαθύ ύπνου που επιτρέπει στον υπνοβάτη να εκτελεί πράξεις τις οποίες όμως αδυνατεί να καταγράψει λόγω της διατήρησης βραδείας ηλεκτροεγκεφαλογραφικής δραστηριότητας στον εγκεφαλικό φλοιό. Η ιδιαιτερότητα αυτή καθορίζεται γονιδιακά όπως συμπεραίνεται από το κληρονομικό χαρακτήρα που διέπει την πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η βασική διαφοροδιάγνωση των NREM παραϋπνιών είναι η νυκτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού. Η πολυπνογραφική μελέτη δεν θεωρείται απαραίτητη για διάγνωση των NREM παραϋπνιών. Παρόλα αυτά μπορεί να βοηθήσει με την ανάδειξη αιφνιδίων, αυτόματων αφυπνίσεων από βαθύ ύπνο αν και αυτό το εύρημα δεν θεωρείται ειδικό. Η σημαντικότερη ίσως προσφορά της πολυπνογραφίας στις NREM παραϋπνίες είναι η ανάδειξη άλλων συνυπαρχουσών διαταραχών του ύπνου που μπορούν να λειτουργούν ως ερεθίσματα αφύπνισης. Σε άτομα με προδιάθεση εκδήλωσης παραϋπνίας στο NREM, ερεθίσματα που τους αφυπνίζουν κατά τη διάρκεια του ύπνου βραδέων κυμάτων αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσης της παραϋπνίας. Έτσι το καλό υπνικό περιβάλλον χωρίς θόρυβο και φως, και η διάγνωση-αντιμετώπιση άλλων διαταραχών του ύπνου που μπορεί να συνυπάρχουν (πχ ροχαλητό, αποφρακτική άπνοια, σύνδρομο ανήσυχων άκρων κ.λπ.) είναι σημαντικά στην αντιμετώπιση των NREM παραϋπνιών²⁷.

Η διαταραχή της συμπεριφοράς στο REM χαρακτηρίζεται από συμπεριφορά εξωτερίκευσης του ονείρου. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το περιεχόμενο του ονείρου είναι εφιαλτικό με συνέπεια ο ασθενής να εξωτερικεύει συμπεριφορά άμυνας ή επίθεσης προκαλώντας τον τραυματισμό του εαυτού του ή του ατόμου που κοιμάται δίπλα του. Ο ασθενής αφυπνίζεται εύκολα και συνήθως ανακαλεί και το όνειρο. Τα αίτια της διαταραχής είναι πολλά με κύρια τα φάρμακα, και τις παθήσεις του νευρικού συστήματος που προσβάλλουν το στέλεχος του εγκεφάλου²⁸. Η πολυπνογραφία δε θεωρείται απαραίτητη για τη διάγνωση της διαταραχής. Σε μη τυπικές περιπτώσεις η ανάδειξη αυξημένου μυϊκού τόνου, όπως αυτός καταγράφεται από τον υπογενίδιο μυ κατά την πολυπνογραφία, στο στάδιο REM μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Σημαντικής βαρύτητας αποφρακτική άπνοια μπορεί να προκαλέσει παρόμοια συμπεριφορά με αυτή της διαταραχής στο στάδιο REM με εκτινάξεις των άκρων και τραυματισμό του ασθενή ή του συντρόφου του²⁹. Παράλληλα, αποφρακτική άπνοια και διαταραχή συμπεριφοράς στο REM συνυπάρχουν συχνά σε ασθενείς

με νόσο του Parkinson, ατροφία πολλών συστημάτων (multiple system atrophy) και άλλα νοσήματα του νευρικού συστήματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις η πολυπνογραφία είναι απαραίτητη για την διάγνωση των πιθανών διαταραχών του ύπνου αλλά και για τη σωστή αντιμετώπιση αυτών. Η χρήση CPAP μπορεί να βελτιώσει τη διαταραχή συμπεριφοράς στο REM³⁰, ενώ η χρήση κλοναζεπάμης (φάρμακο επιλογής στη θεραπεία της διαταραχής) μπορεί να επιδεινώσει την άπνοια. Έτσι στις μικτές περιπτώσεις η καλύτερη αντιμετώπιση είναι η τιτλοποίηση της πίεσης της συσκευής CPAP στο εργαστήριο μετά από λήψη κλοναζεπάμης. Εναλλακτικά στη θεραπεία της διαταραχής συμπεριφοράς στο REM μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μελατονίνη³¹ η οποία έχει δείξει καλά αποτελέσματα χωρίς επιδείνωση των απνοϊκών επεισοδίων.

Σημεία που αξίζει να τονιστούν:

1. Σε άτομα με υπονοβασία είναι σημαντικό να περιορίζονται στο ελάχιστο ερεθίσματα που μπορούν να τους αφυπνίσουν μια και η αφύπνιση των ατόμων αυτών μπορεί να είναι μερική με συνέπεια την είσοδο στην υπονοβαστική κατάσταση. Κατασταλτικά (πχ βενζοδιαζεπίνες) χορηγούνται μόνο σε εκείνες τις περιπτώσεις που η συμπεριφορά βάζει σε κίνδυνο την ακεραιότητα του ατόμου ή των άλλων
2. Ο υπονοβάτης πρέπει να προστατεύεται και να καθοδηγείται με ήπιους χειρισμούς πίσω στο κρεβάτι του. Οι προσπάθειες αφύπνισης του συνήθως αποτυγχάνουν και μπορούν να οδηγήσουν σε επιθετική συμπεριφορά.
3. Σε ασθενή με βαριά αποφρακτική άπνοια (απνοϊκός δείκτης >30/ώρα), πριν τεθεί η διάγνωση της διαταραχής στο στάδιο REM, πρέπει να εκτιμάται ο μυϊκός τόνος στο στάδιο REM και να αντιμετωπίζεται η αναπνευστική διαταραχή.
4. Η φαρμακευτική θεραπεία της διαταραχής συμπεριφοράς στο REM γίνεται κυρίως με κλοναζεπάμη η οποία μπορεί να επιδεινώσει την υπνική άπνοια.
5. Σε ασθενείς με συνυπάρχουσα διαταραχή της συμπεριφοράς στο στάδιο REM και αποφρακτική άπνοια η χρήση κλοναζεπάμης μπορεί να αντικατασταθεί από τη μελατονίνη.

Ναρκοληψία

Πρόκειται για σύνδρομο με κύριο κλινικό χαρακτηριστικό την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας με τη μορφή επεισοδίων ύπνου στα οποία αδυνατεί ο ασθενής να αντισταθεί και τα οποία χαρακτηριστικά είναι πολύ αναζωογονητικά. Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά της ναρκοληψίας είναι: α) η καταπληξία, δηλαδή τα επεισό-

δια αιφνίδια απώλειας του μυϊκού τόνου σε διάφορες μυϊκές ομάδες (κυρίως τα κάτω άκρα και το πρόσωπο) που μπορούν να οδηγήσουν σε πτώσεις του ασθενή χωρίς απώλεια της συνείδησης και τραυματισμό του, β) η υπνική παράλυση, δηλαδή τα επεισόδια πλήρους αδυναμίας κίνησης του ασθενούς (αδυνατεί να κινηθεί, να μιλήσει ακόμα και να κινήσει τα μάτια του) μετά από ξύπνημα και γ) οι υπναγωγικές ψευδαισθήσεις, δηλαδή οι οπτικές ψευδαισθήσεις με ζωηρές ονειρικές εικόνες κατά την έναρξη του ύπνου ή και κατά την εγρήγορση. Η ανωτέρω συμπτωματολογία δεν είναι τίποτε άλλο πέρα από την είσοδο συστατικών του ύπνου REM (ονειρική κατάσταση, απώλεια του μυϊκού τόνου) σε απρόσφορο χρόνο και κυρίως κατά την έναρξη του ύπνου. Αιτιολογικά το σύνδρομο της ναρκοληψίας κατατάσσεται ως δευτεροπαθές (ανατομικές βλάβες που προσβάλλουν τον υποθάλαμο) ή ιδιοπαθές. Στο ιδιοπαθές σύνδρομο ενοχοποιείται η αυτοάνοση καταστροφή των κυττάρων του υποθαλάμου που παράγουν υποκρετίνη¹³². Η διεθνής κατάταξη των διαταραχών του ύπνου³³ αναγνωρίζει δύο σύνδρομα ναρκοληψίας. Το σύνδρομο της ναρκοληψίας με καταπληξία και το σύνδρομο της ναρκοληψίας χωρίς καταπληξία. Ο διαχωρισμός αυτός φαίνεται να είναι ουσιώδης μια και πίσω από την ύπαρξη ή όχι καταπληξίας αναγνωρίζονται βασικές βιοχημικές και γενετικές διαφορές. Έτσι οι ασθενείς που παρουσιάζουν καταπληξία παρουσιάζουν σε πολύ υψηλό ποσοστό ελαττωμένα επίπεδα ή και πλήρη απουσία υποκρετίνης 1 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και είναι θετικοί για τον HLA DQB1 0602 απλότυπο³⁴. Η διάγνωση της ναρκοληψίας γίνεται με το ιστορικό (η παρουσία επεισοδίων καταπληξίας σε άτομο χωρίς νοητική υστέρηση θέτει με βεβαιότητα τη διάγνωση ναρκοληψίας), με τη δοκιμασία των πολλαπλών καταγραφών του λανθάνοντα χρόνου έλευσης του ύπνου (multiple sleep latency test, MSLT), με την αναζήτηση του HLA DQB1 0602 απλότυπου και με τον προσδιορισμό της υποκρετίνης 1 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Το MSLT είναι η πιο προσιτή εργαστηριακή μέθοδος για τη διάγνωση της ναρκοληψίας. Απαιτεί συνδεσμολογία πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και συνίσταται σε τέσσερις προσπάθειες ύπνου κατά την ημέρα διάρκειας κάθε μία 20 λεπτών. Ελέγχει δύο βασικές παραμέτρους: α) το μέσο λανθάνοντα χρόνο έλευσης ύπνου στις τέσσερις προσπάθειες και β) την εμφάνιση ύπνου REM στις τέσσερις προσπάθειες. Μέση τιμή λανθάνοντα χρόνου έλευσης του ύπνου <8 λεπτά και >2 REM επεισόδια κατά τις 4 δοκιμασίες ύπνου στο MSLT παρουσιάζουν το 71% των ασθενών με ναρκοληψία και καταπληξία και το 91% των ασθενών με ναρκοληψία χωρίς καταπληξία. Παρόλα,

αυτά παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζουν και το 6% ασθενών με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο εξαιτίας της διάσπασης του ύπνου REM από τα απνοϊκά επεισόδια. Έτσι, δοκιμασία πρέπει πάντα να γίνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας αμέσως μετά από πολυύπνογραφική μελέτη κατά την οποία κατεγράφησαν τουλάχιστον 6 ώρες ύπνου με παρουσία σταδίου REM και αφού ο ασθενής τις τελευταίες δύο εβδομάδες προ της μελέτης αναφέρει καλή επάρκεια νυκτερινού ύπνου. Όλες οι καταστάσεις που προκαλούν χρόνια στέρηση ύπνου και ιδίως REM σταδίου, μπορούν να δώσουν συμπτωματολογία παρόμοια με τη ναρκοληψία εκτός από τα επεισόδια καταπληξίας. Καταπληξία παρατηρείται μόνο στη ναρκοληψία και σε παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος που συνοδεύονται από νοητική υστέρηση³⁵.

Η θεραπεία της ναρκοληψίας είναι συμπεριφορική και φαρμακευτική. Ο ασθενής πρέπει να διατηρεί σταθερό ωράριο ύπνου. Κατά τη διάρκεια της ημέρας αν είναι εφικτό πρέπει να του δίνεται η δυνατότητα να κοιμάται 2-3 φορές σε συγκεκριμένες ώρες για 1 περίπου ώρα κάθε φορά. Για εμμένουσα υπνηλία κατά τη διάρκεια

της ημέρας χορηγούνται αμφεταμίνες ή μοδαφινίλη. Η καταπληξία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τρικυκλικά ή σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά ή με sodium oxybate. Η θεραπεία με CPAP έχει θέσει στην ναρκοληψία μια και αναφέρονται αυξημένα ποσοστά αποφρακτικής άπνοιας¹³ πιθανά λόγω αυξημένης συχνότητας παχυσαρκίας στους ναρκοληπτικούς ασθενείς³⁶.

Σημεία που αξίζει να τονιστούν:

1. Ασθενείς με βαριά αποφρακτική άπνοια μπορεί να στερούνται σταδίου REM και να παρουσιάζουν συμπτωματολογία παρόμοια της ναρκοληψίας
2. Οι ασθενείς με ναρκοληψία εμφανίζουν υψηλό ποσοστό παχυσαρκίας με συνέπεια και υψηλό ποσοστό αποφρακτικής άπνοιας. Έτσι είναι σημαντικό σε ασθενείς με ναρκοληψία να αντιμετωπίζεται πιθανή αποφρακτική άπνοια που μπορεί να συμβάλλει στην υπνηλία κατά την ημέρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Beyond apnoea

Anastasios Mponakis¹,
Emmanouil Vagiakis²

¹Neurologist, Adjunct Lecturer Neurology Department, Aiginitio Hospital, University of Athens; Sleep Study Centre, Evangelismos Hospital, Sleep Study Centre, St. Thomas's Hospital, Guy's and St. Thomas's NHS Foundation Trust, London

²Associate Professor, Sleep Study Centre, Evangelismos Hospital, University of Athens

Key words:

- obstructive apnoea
- central apnoea
- restless leg syndrome
- parasomnias

SUMMARY. Chronic sleep deprivation, resulting from either socio-occupational habits or disorders compromising sleep, is considered to be a major cause of social, occupational and personal dysfunction, but it is also one of the most common contributing factors to mortality and physical disability. With the exception of obstructive apnoea, which accounts for the greater part of all diagnostic and therapeutic procedures related to sleep disorders, the majority of disorders remain undetected and untreated. The coexistence of more than one sleep disorder in the same patient is not uncommon, especially in certain groups of patients, such as those with neuromuscular and neurodegenerative diseases. In these cases, partial diagnosis is equivalent to no diagnosis. The aim of this review is to present the most common sleep disorders, other than obstructive apnoea, which independently or in combination are responsible for the majority of complaints concerning chronic sleep deprivation. *t. Pneumon 2009; 22(1):94–102*

INTRODUCTION

The recognition of sleep disorders as one of the most common contributing factors to mortality and disability associated with the contemporary life style ¹ has guided scientific research towards the investigation of the physiological and pathophysiological mechanisms governing the process of sleep and its disorders. Frequently, a so-called human error ² occurs as a result of the disruption of the subject's normal nocturnal sleep, which ultimately results in chronic sleep deprivation and has serious consequences for that person's diurnal functional status.³ Chronic sleep deprivation is characterized by the untimely onset of sleep during activities that require full alertness (e.g. driving). This drowsiness is combined with difficulties in concentration and the execution of mental tasks, and psychological and sexual disorders.³ The most common cause of sleep derangement is obstructive apnoea syndrome, which is easily diagnosed based on its typical clinical and polysomnographic features. Obstructive apnoea can be treated successfully with the use of a continuous positive airway pressure (CPAP)

Correspondence:

Anastasios Mponakis
Tel.: +30 210 7201843
E-mail: bonakistasos@yahoo.com

device. However, patients with sleep apnoea who are receiving appropriate treatment with CPAP often continue to complain of sleepiness. In this case, two questions must be answered: a) can this treatment failure be attributed to technical issues associated with the CPAP device and its use, or b) is the patient suffering from another sleep disorder in addition to obstructive apnoea?

This review aims to approach the second question, covering the presentation, diagnostic evaluation and management of central sleep apnoea, restless leg syndrome (RLS), periodic limb movements during sleep, parasomnias during NREM and REM sleep stages and narcolepsy. These conditions all result in sleep derangement, and may coexist and interact with obstructive apnoea.

Central sleep apnoea syndrome

The central sleep apnoea syndrome is characterized by frequent episodes of central apnoea during sleep

that cause hypoxia and arouse the patient, ultimately resulting in interruption and deprivation of refreshing sleep. Theoretically, the pathophysiology of the syndrome involves loss of neural signalling from the respiratory centres, resulting in lack of airflow and thoracic-abdominal movements (fig. 1, 2). Episodes of apnoea with similar features can also be caused by peripheral respiratory dysfunction (peripheral nerves-muscles).⁴ In these conditions, the reduced respiratory movement and airflow are attributed to muscle weakness.

The main causes of brainstem respiratory centre dysfunction are cardiac failure,⁵ use of central nervous system (CNS) suppressants (barbiturates, benzodiazepines, opioids),^{6,7} brainstem lesions caused by ischaemic, demyelinating, traumatic or invasive processes,⁴ and diffuse lesions in cerebral white matter.⁸ Congenital central hypoventilation is a rarer cause.⁹ The syndrome is characterized as idiopathic when a cause cannot be

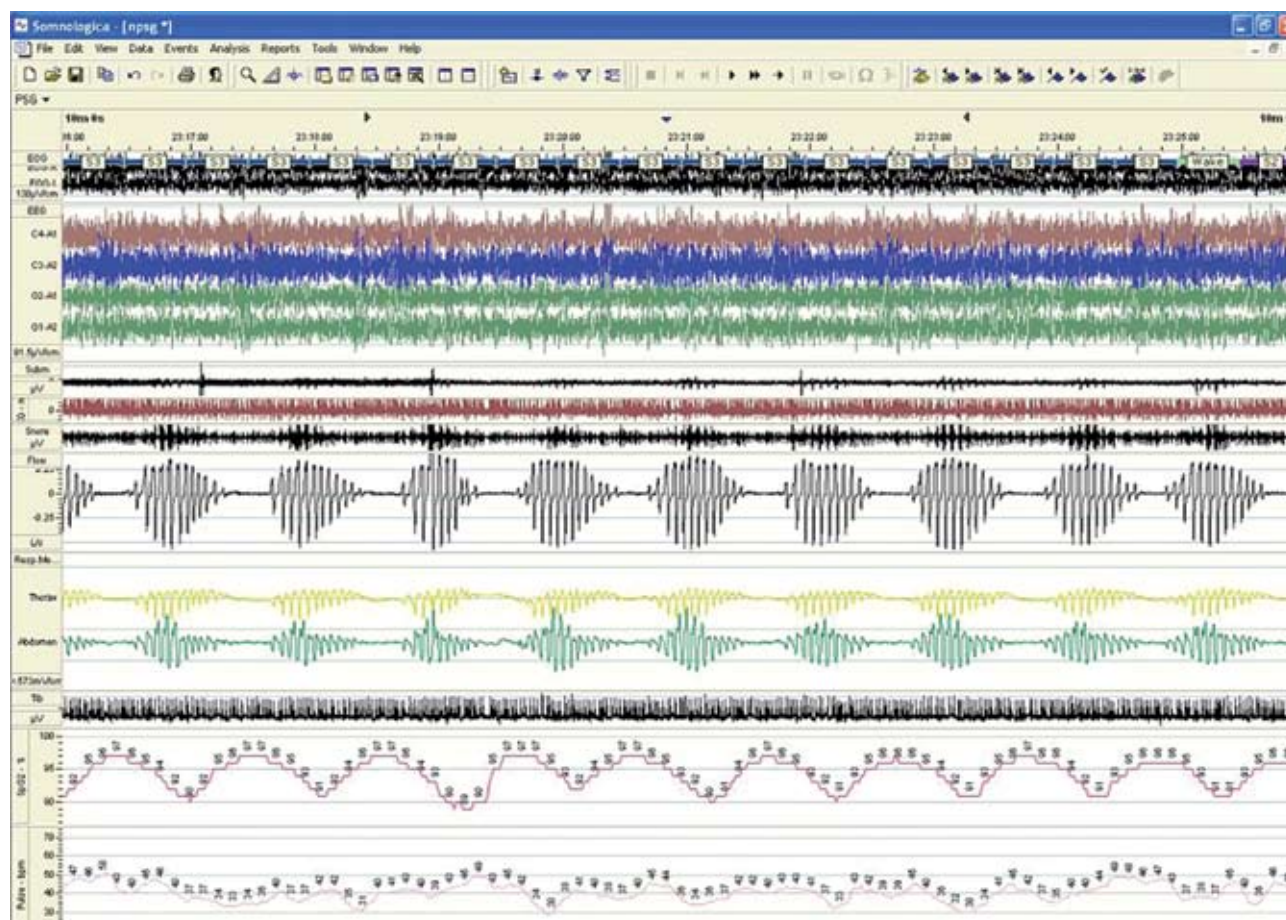


Figure 1. Cheyne Stokes respiration. Part of a polysomnographic recording lasting 10 minutes. The patient suffers from cardiac failure. Sleep Study Centre, St. Thomas's Hospital, London.

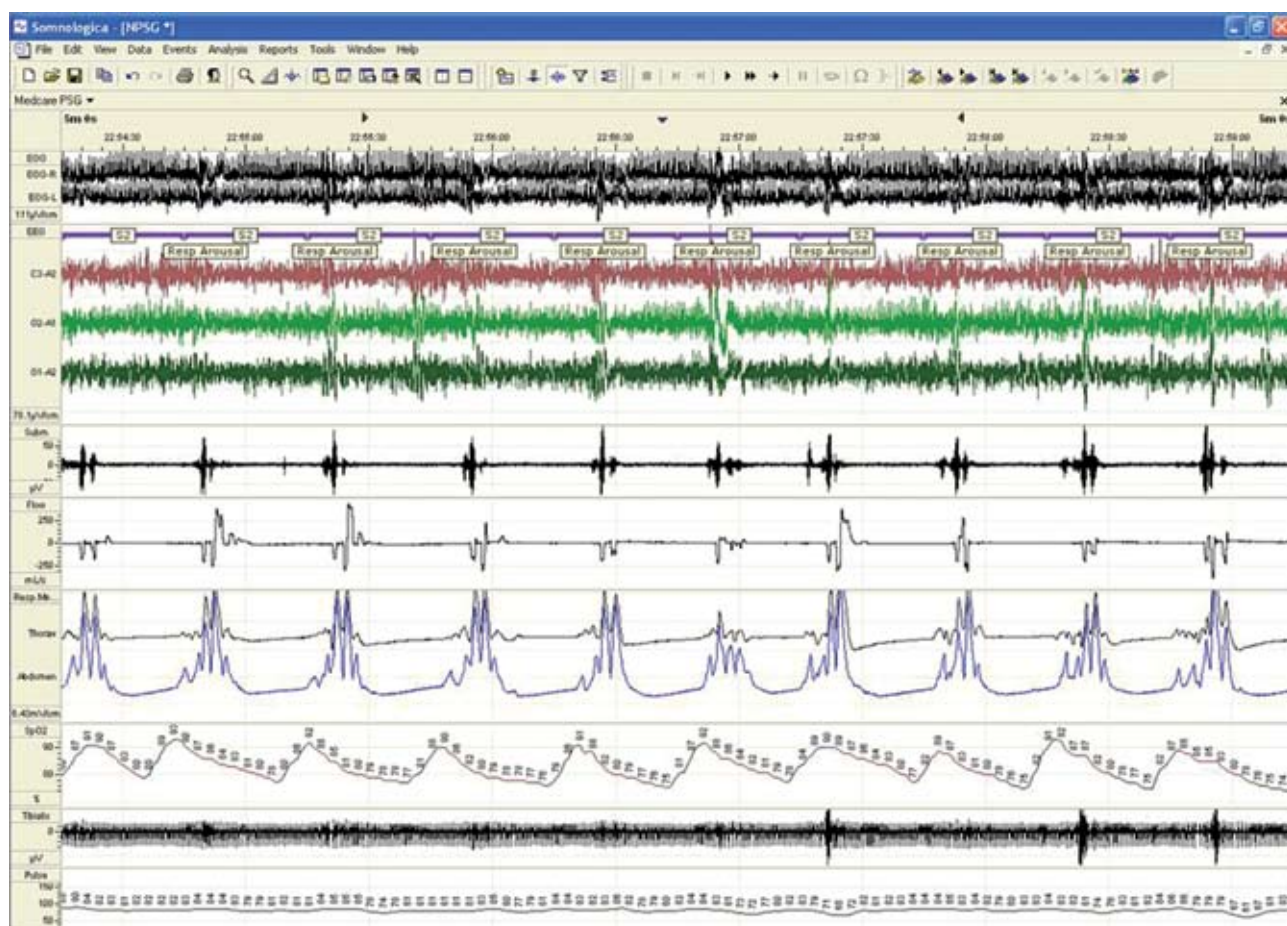


Figure 2. Periodic breathing. Part of a polysomnographic recording lasting 5 minutes. The patient presented with diurnal sleepiness and inability to complete uninterrupted sleep. History and laboratory investigations failed to reveal a primary cause for the central apnoea episodes. The patient was diagnosed with idiopathic central apnoea syndrome and was successfully treated with temazepam. *Sleep Study Centre, St. Thomas's Hospital, London.*

identified.⁴ Causes of central apnoea due to peripheral dysfunction include a variety of neuromuscular diseases (motor neurone disease, polymyositis and post-polymyositis syndrome, myasthenia and the myopathies), kyphoscoliosis, the obesity-hypoventilation syndrome and autonomic nervous system diseases (diabetes mellitus,^{10,11} autonomic neuropathies, neurodegenerative diseases).

Typical general symptoms of chronic sleep deprivation can be identified, as well as specific symptoms related to the primary cause. Diagnosis requires recognition of one of the three types of central apnoea during polysomnography:

- a. Cheyne-Stokes respiration, which is defined as repetitive episodes of central apnoea with progressive onset and regression, forming a typical wave pattern (Figure 1).

Approximately 37% of patients with cardiac failure with an ejection fraction of < 45% produce Cheyne-Stokes respiration; rarer causes are cerebrovascular disease and other brainstem lesions;

- b. Regular periodic respiration, consisting of intermittent episodes of apnoea with rapid onset and regression (Figure 2). This type is more common in secondary central apnoea, but can also appear in idiopathic apnoea;
- c. Sleep hypoventilation (Figure 3), which is characterized by hypercapnia and prolonged episodes of desaturation combined with features of central apnoea. It is prevalent in neuromuscular disorders, congenital central hypoventilation syndrome and obesity-hypoventilation syndrome. Hypoventilation tends

apnoeas and sleep derangement (Figure 4).

2. In obstructive apnoea, the appearance of central apnoeic episodes is almost certain. When the number of episodes is significantly high, this poses the problem of differential diagnosis. Typically, central apnoea syndrome is diagnosed when $\geq 50\%$ of the episodes are scored as central⁴; however, this is an arbitrary threshold.
3. Events of periodic respiration occur mostly during stages 1 and 2 and are significantly reduced or disappear in stages 3 and 4 of NREM sleep.

Restless leg syndrome

RLS is characterized by an unpleasant feeling in the limbs, but mostly the lower limbs, when the patient is in the resting position. This feeling may be described as pain, burning or numbness and is accompanied by an overwhelming desire to move the legs. The symptoms may appear at any time during the day, but are usually

exaggerated at night, as they are affected by the circadian rhythm,¹⁷ causing difficulty in the onset of sleep. The limb movements persist during sleep, resulting in frequent arousals, chronic insomnia and diurnal sleepiness.

Pathophysiologically, RLS has been associated with deficiency of iron and dopamine.¹⁸ It has been suggested that dopamine plays a significant role, as the administration of dopamine or dopamine receptor agonists has produced impressive results. Iron depletion has been associated with RLS because of its role in dopamine production.¹⁸ The most common causes of iron deficiency are nutritional disorders, chronic blood loss, pregnancy, dialysis and use of antidepressants (serotonergic, tricyclic antidepressants) or neuroleptic agents that bind to dopamine receptors. In the absence of a detectable primary cause, RLS is termed idiopathic. RLS is an inheritable condition in a significant percentage of cases.¹⁹ The syndrome is more prevalent in certain groups of patients,

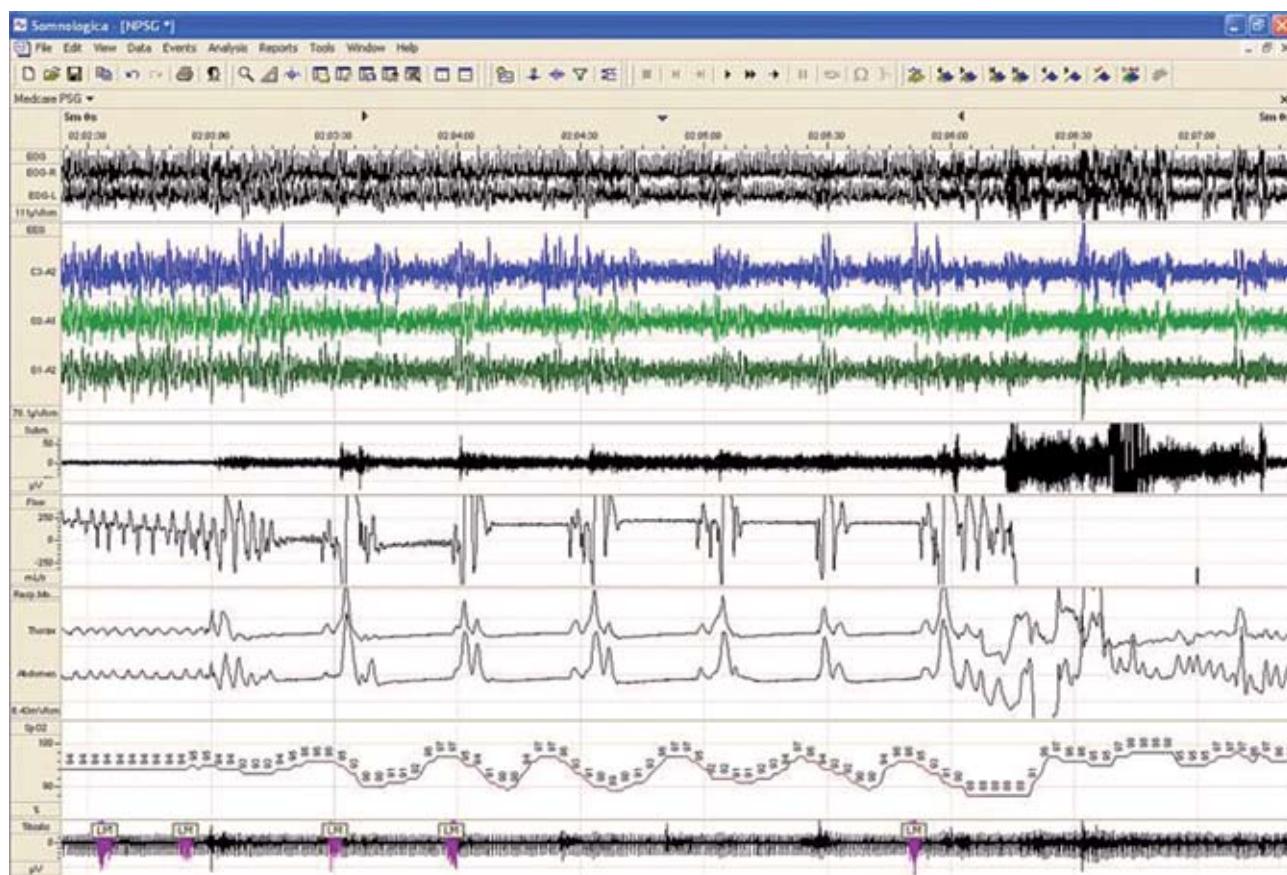


Figure 4. Part of a polysomnographic recording lasting 5 minutes in a patient with daytime sleepiness. The apnoea-hypopnoea index is 44/hour and all recorded episodes are scored as central. A very high index of periodic limb movements was also observed (90/hour). The patient was diagnosed with restless leg syndrome and successful management also minimized central apnoeic episodes. *Sleep Study Centre, Evangelismos Hospital, Athens.*

such as those with Parkinson's disease or attention deficit disorder.²⁰

The diagnosis of RLS is clinical and is based on the association of symptoms with akinesia, nocturnal exaggeration and a positive family history. In clinical practice, many patients present with atypical symptoms and differential diagnosis must be made from other disorders with similar presentation (e.g. numbness and cramps of the lower limbs in peripheral neuromuscular disorders, lower limb venous insufficiency, musculoskeletal syndromes, neuroleptic akathisia, etc.) with use of polysomnography. Periodic limb movements, which accompany the syndrome at a rate of 85%, can be identified polysomnographically.²¹ Unfortunately, periodic limb movements are sometimes absent and the polysomnography recordings may reveal no pathological findings. In these cases, actigraphy for one or two weeks with application of the actigraph on the tibia can provide useful information regarding the presence of movements and the severity of relative insomnia.²² Therapeutically, the iron stores must be replenished, and administration of dopamine or dopamine agonists can be effective. Alternative medication is clonazepam or gabapentin.

It is reported that 2-4.5% of patients with obstructive apnoea also suffer from RLS.²³ This combination is more prevalent in the older age group or in specific groups of patients, such as patients with Parkinson's disease.

The following should be emphasized:

1. RLS should always be suspected in patients with obstructive apnoea and diurnal sleepiness that persist despite correct use of CPAP. These patients should be re-evaluated frequently with a polysomnographic study on CPAP.
2. Obstructive apnoea syndrome is associated with a high index of periodic limb movements on polysomnography. Pending the diagnosis of RLS, obstructive apnoea should be treated and the patient re-evaluated for recessive apnoea.

Periodic limb movement disorder

This disorder is characterized by a high index of periodic limb movements (PLMI) during sleep and diurnal sleepiness that cannot be attributed to any other cause.²⁴ The patient's history usually reveals increased motor activity during sleep or troubled sleep. Periodic leg movements frequently accompany a variety of conditions, including use of certain medications, obstructive apnoea, narcolepsy, neurodegenerative disorders and hyperkinetic syndrome

of childhood, etc., without presence of clinical signs of restless leg syndrome during the alert phase. This suggests that the two syndromes are not identical.

In obstructive apnoea with a high PLMI, it has been reported that the PLMI can be either decreased or increased with the use of CPAP.²⁵ This is probably because uninterrupted sleep allows periodic limb movements to occur in some patients, whereas in others, limb movements related to arousals may disappear.

The diagnosis is confirmed by polysomnography, which reveals a PLMI of > 5 series of movements per hour. Management is similar to that of RLS.

The following should be emphasized:

1. Periodic limb movement syndrome is not the same as RLS, although the latter can be accompanied by periodic limb movements during sleep.
2. Periodic limb movements can be caused by respiratory disorders. The primary respiratory disorder should be treated initially and if sleepiness persists, then the patient must be re-evaluated in order to assess the contribution of periodic limb movements to the disruption of sleep.

Parasomnias

Parasomnias are characterized by abnormal behaviour during sleep, which can consist of voluntary limb movements, events involving fear, speech and even the performance of complex actions, such as driving, cooking, wandering, etc. A division is made into parasomnias occurring during the NREM stage (sleepwalking, sleeping tremor, etc), those during the REM stage (behaviour disorder during REM sleep, nightmares) and those occurring in both stages.²⁶ These conditions are very stressful not only for the patient but also for the family environment.

NREM parasomnias are defined as complex behaviour consisting of leaving the bed and performing actions (getting dressed, cooking, driving, etc). The patient usually remains asleep and occasionally extreme behaviour has resulted in injury or death of the patient or others. Characteristically, there is no recollection of these events in the following morning. Parasomnias are caused by difficulty in arousal from deep sleep, allowing the sleepwalker to perform actions without the ability to record them, due to slow EEG activity of the brain cortex. This feature is genetically regulated, as suggested by the hereditary component in most patients. Differential diagnosis of NREM parasomnias includes nocturnal frontal lobe epilepsy. Polysomnography is not essential for diagnosing

NREM parasomnias; however it can be helpful by recording sudden automatic arousals from deep sleep, although this is a non-specific finding. The major contribution of polysomnography in parasomnias is the identification of underlying sleep disorders that can cause these arousals. In people predisposed to NREM parasomnias, stimuli that cause arousal from deep sleep increase the possibility of developing parasomnias. Therefore, insurance of a good sleeping environment without noise and light combined with the diagnosis and treatment of possible coexisting sleeping disorders (snoring, obstructive apnoea, RLS, etc) are essential for the treatment of NREM parasomnias.²⁸

Behavioural disorder during REM sleep is characterized by dream enactment behaviour. The dream content is usually a nightmare and the patient exhibits defensive or aggressive behaviour causing self-injury or injury of a bed partner. Arousal is easy and usually there is recollection of the dream. The main causes of the disorder are medication and central nervous system diseases affecting the brainstem.²⁸ Polysomnography is not considered necessary for the diagnosis, but it can be helpful in atypical cases, when increased muscular tone is recorded in the chin EEG during the REM stage. Serious obstructive apnoea can cause similar behaviour in the REM stage, accompanied by limb jerks and infliction of injury to self or partner.²⁹ Moreover, obstructive apnoea and REM sleep behaviour disorder often coexist in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy and other nervous system disorders. These conditions require polysomnography to establish the diagnosis and treatment. The use of CPAP can improve sleep behaviour disorder,³⁰ whereas administration of clonazepam (the medication of choice) may worsen apnoea. For these reasons, complex disorders are best treated by titrating the pressure of CPAP at the sleep centre after the administration of clonazepam. An alternative treatment of REM sleep behaviour disorder consists of melatonin,³¹ which has shown satisfactory results without worsening the apnoeas.

The following should be emphasized:

1. Sleepwalkers are advised to avoid stimuli that can cause arousals, because partial arousal can lead to somnambulism. Administration of suppressants (benzodiazepines) is indicated when injurious behaviour is exhibited.
2. The sleepwalker must be cared for and gently escorted back to bed. Efforts to arouse usually fail and may lead to aggressive behaviour.
3. Before diagnosing REM behaviour disorder in patients

with serious obstructive apnoea (apnoeic index > 30/hour), REM stage muscular tone must be evaluated and any respiratory disorder must be managed.

4. Pharmacological treatment of REM behaviour disorder consists of clonazepam, which, however can worsen apnoea during sleep.
5. Melatonin can be administered instead of clonazepam in patients with a combination of REM behaviour disorder and obstructive apnoea.

Narcolepsy

Narcolepsy is a clinical syndrome characterized by diurnal sleepiness described as attacks of sleep, which are typically irresistible and very refreshing. Other clinical manifestations are: a) cataplexy, which comprises sudden loss of muscular tone in various muscle groups (mostly the lower limb and facial muscles) leading to falls without concomitant loss of consciousness or injury, b) sleep paralysis, e.g. events of complete inability to move (stand, speak, or even blink) following arousal, and c) hypnagogic hallucinations, which are optical illusions consisting of vivid oneiric images with the onset of sleep or in wakefulness. These symptoms are caused by inappropriate appearance of features of REM sleep (oneiric state, loss of muscular tone), most often with the onset of sleep. Narcolepsy can be defined as either secondary to anatomical lesions affecting the subthalamus, or idiopathic. Idiopathic narcolepsy is caused by autoimmune destruction of the subthalamic cells responsible for the production of hypocretin-1.³² The international classification of sleep disorders³³ discriminates between two similar syndromes, narcolepsy-cataplexy and narcolepsy without cataplexy. This discrimination is considered essential as the presence or absence of cataplexy has been correlated with essential biochemical and genetic differences. Patients with narcolepsy-cataplexy have low levels or complete absence of hypocretin-1 in the cerebrospinal fluid (CSF), at a very high rate, and are also positive for HLA DQB1 0602 haplotype.³⁴ The Diagnosis of narcolepsy is based on the history (presence of cataplexy attacks without concomitant mental disorder suffices to establish the diagnosis) and confirmed by multiple sleep latency test (MSLT), testing for HLA DQB1 0602 haplotype and measurement of hypocretin-1 in the CSF. Of these, MSLT is considered the most practicable for the diagnosis. It requires the polysomnography equipment and involves four efforts to sleep during daytime with duration of 20 minutes each. Two primary parameters are studied: a)

median sleep latency in all efforts, and b) presence of REM period in all efforts. Median sleep latency < 8 minutes and > 2 REM periods in the total of four efforts appear in 71% of patients with narcolepsy-cataplexy and in 91% of patients with narcolepsy without cataplexy. However, similar findings are observed in 6% of patients with breathing disorders during sleep caused by disturbance of REM stage from apnoeic episodes. Therefore, MSLT should be performed in the day immediately after a standard polysomnographic study, which recorded at least 6 hours of sleep with REM periods, and provided that the patient reports sufficient nocturnal sleep for at least two weeks prior to the test. Conditions causing chronic sleep deprivation and especially REM sleep deprivation can present with the symptomatology of narcolepsy, but without cataplexy attacks. Cataplexy exclusively accompanies narcolepsy and CNS disorders with mental retardation.³⁵

The management of narcolepsy is both behavioural and pharmacological. Patients need to follow a precise sleeping schedule. If possible, they should take at least 2-3 one-hour naps during the day, at specific hours. Persistent diurnal sleepiness can be managed with amphetamine or modanafil administration and cataplexy with tricyclic and serotonergic antidepressants or sodium oxybate administration. Another acceptable method in the management of narcolepsy is CPAP, due to the observed high rates of obstructive apnoea in these patients,¹³ possibly attributed to the increased prevalence of obesity.³⁶

The following should be emphasized:

1. Patients with severe obstructive apnoea may present with symptomatology similar to narcolepsy lacking REM periods.
2. A very high percentage of narcoleptic patients are obese; consequently they have high rates of obstructive apnoea. Therefore, it is crucial that obstructive apnoea is treated in these patients, as it can considerably contribute to daytime sleepiness.

REFERENCES

1. Sigurdson K, Ayas NT. The public health and safety consequences of sleep disorders. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007 Jan;85(1):179-83
2. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC, Dinges DF, Graeber RC. Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report. *Sleep*. 1988;11(1):100-9
3. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med*. 2007 Aug 15;3(5):519-28
4. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131(2):595-607.
5. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006 Jan 4;106(1):21-8.
6. Obermeyer WH, Benca RM. Effects of drugs on sleep. *Neurol Clin*. 1996 Nov;14 (4):827-40
7. Teichtahl H, Wang D. Sleep-disordered breathing with chronic opioid use. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(6):641-9
8. Robbins J, Redline S, Ervin A, Walsleben JA, Ding J, Nieto FJ. Associations of sleep-disordered breathing and cerebral changes on MRI. *J Clin Sleep Med*. 2005 Apr 15;1(2):159-65.
9. Chen ML, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(3):182-9.
10. Sanders MH, Givelber R. Sleep disordered breathing may not be an independent risk factor for diabetes, but diabetes may contribute to the occurrence of periodic breathing in sleep. *Sleep Med*. 2003;4(4):349-50
11. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM; Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26(3):702-9.
12. Thomson S, Morrell MJ, Cordingley JJ, Semple SJ. Ventilation is unstable during drowsiness before sleep onset. *J Appl Physiol*. 2005 Nov;99(5):2036-44
13. Bonakis A, Howard R, Williams A. a severely sleep deprived man. *J Clin Sleep Med* [Epub ahead of print]
14. Xie A, Wong B, Phillipson EA, et al. Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:489-495
15. D. Pevernagie, J. P. Janssens, W. De Backer, M. Elliott, J. Pepperell, and S. Andreas Ventilatory support and pharmacological treatment of patients with central apnoea or hypoventilation during sleep. *Eur. Respir. Rev.*, Dec 2007; 16: 115 – 124
16. Banno K, Okamura K, Kryger MH. Adaptive servo-ventilation in patients with idiopathic Cheyne-Stokes breathing. *J Clin Sleep Med*. 2006 Apr 15;2(2):181-6.
17. Baier PC, Trenkwalder C. Circadian variation in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2007 Sep;8(6):645-50.
18. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev*. 2007 Jun;12(2):101-12
19. Winkelmann J, Ferini-Strambi L. Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*. 2006 Jun;10(3):179-83.
20. Konofal E, Cortese S, Marchand M, Mouren MC, Arnulf I, Lecendreux M. Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Med*. 2007 Nov;8(7-8):693-4.
21. Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, Philipsen A, Riemann D. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study. *Sleep*. 2007 Jul 1;30(7):861-5.
22. Allen RP. Improving RLS diagnosis and severity assessment:

- polysomnography, actigraphy and RLS-sleep log. *Sleep Med.* 2007 Aug;8 Suppl 2:S13-8
23. M.M. Ohayon and T. Roth, Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disease in the general population. *J Psychosom Res* 53 (2002), pp. 547-554
 24. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev.* 2006 Jun;10(3):169-77
 25. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep.* 2003 Sep;26(6):717-20.
 26. Schenck CH, Boyd JL, Mahowald MW. A parasomnia overlap disorder involving sleepwalking, sleep terrors, and REM sleep behavior disorder in 33 polysomnographically confirmed cases. *Sleep.* 1997 Nov;20(11):972-81.
 27. Remulla A, Guilleminault C. Somnambulism (sleepwalking). *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Oct;5(10):2069-74
 28. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behavior disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain.* 2007 Nov;130(Pt 11):2770-88
 29. Iranzo A, Santamarva J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2005 Feb 1;28(2):203-6.
 30. Bonakis A, Howard SR, Ebrahim OI, Merritt S, Williams JA. REM Sleep Behavior Disorder (RBD) and Its Associations in Young Patients. *Sleep Medicine* (2008) [Epub ahead of print]
 31. Gugging JJ, Wagner ML. Rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Pharmacother.* 2007 Nov;41(11):1833-41
 32. Knudsen S, Mikkelsen JD, Jennum P. Antibodies in narcolepsy-cataplexy patient serum bind to rat hypocretin neurons. *Neuroreport.* 2007 Jan 8;18(1):77-9.
 33. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005
 34. Martvnez-Rodriguez JE, Iranzo A, Casamitjana R, Graus F, Santamaria J. Comparative analysis of patients with narcolepsy-cataplexy, narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *Med Clin (Barc).* 2007 Mar 17;128(10):361-4
 35. Dominguez-Ortega L, Salin-Pascual RJ, Dvaz-Gallego E. Narcolepsy-like symptoms in a patient with down syndrome and without obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2003 May 1;26(3):285-6.
 36. Chabas D, Foulon C, Gonzalez J, Nasr M, Lyon-Caen O, Willer JC, Derenne JP, Arnulf I. Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep.* 2007 Oct 1;30(10):1267-73