

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

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.....	€ 6,00
Μέλη ΕΠΕ - ΕΒΕ.....	€ 3,00
Ειδικευόμενοι - Φοιτητές.....	€ 3,00
Εταιρείες - Οργανισμοί.....	€ 12,00
Βιβλιοθήκες.....	€ 12,00
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. Στεφανιάκης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθοί σύνταξης: Μιχάλης Τουμπής
Επαμεινώνδας Κοσμάς
Στέλιος Λουκίδης
Ιωάννης Πνευματικός

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)
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)
Omerska Sarma (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 Βασιλάκοπουλος (Αθήνα)
Μίλτος Βασιλείου (Ιωάννινα)
Νικόλαος Γαλάνης (Θεσ/νίκη)
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)
Δημήτριος Γκιουλέκας (Θεσ/νίκη)
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)
Κώστας Ζαρογουλίδης (Θεσ/νίκη)
Κωνσταντίνος Κατής (Αθήνα)
Νικόλαος Κουλούρης (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 Ρούσσος (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Λάζαρος Σιχλιτίδης (Θεσ/νίκη)
Κώστας Σπυρόπουλος (Πάτρα)
Ιωάννης Τσανάκας (Θεσ/νίκη)
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)
Μάριος Φρουδaráκης (Αλεξανδρούπολη)
Πανδώρα Χριστάκη (Θεσ/νίκη)

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK PNEUMONOLOGICAL SOCIETY
QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΠΝΕΥΜΩΝ

Τόμος 21, Τεύχος 1

Ιανουάριος - Μάρτιος 2008

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Ελληνική Πνευμονολογία στην Ευρώπη Ν. Σιαφάκας	15
ΠΝΕΥΜΩΝ: 21ος Τόμος, 21ος αιώνας Δ. Μπούρος	19

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ανοσοτροποποιητικές δράσεις των αντιβιοτικών Ειρ. Καραμπελά, Γ. Δημόπουλος	23
---	----

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Πρωτοπαθής αυτόματος πνευμοθώρακας της παιδικής ηλικίας Σ.Γ. Σίμηνας, Α. Ζαβιτσανάκης	45
--	----

ΘΕΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ

Ο ρόλος του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) στην παθογένεση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) Ν. Ροβίνα	60
---	----

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Salvage therapy in invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host S.F. Tafti, B. Mokri, N. Mansoori, S. Karimi, P. Tabarsi, D. Mansoori	77
--	----

ΤΟΡ ΤΕΝ ΣΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ

Άρθρα άσθματος Σ. Λουκίδης	81
Άρθρα Λοιμώξεων αναπνευστικού Γ. Δημόπουλος, Ι. Κιουμής	84
Άρθρα Υπεζωκότος Κ. Γουργουλιάνης.....	87
Άρθρα ΧΑΠ Ε. Κοσμάς.....	89
Άρθρα Εντατικής θεραπείας Β. Παπαιωάννου, Ι. Πνευματικός.....	91
Άρθρα Διαμέσων Πνευμονοπαθειών Δ. Παπακώστα	94
Άρθρα Συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο Γ. Τρακαδά	97
Άρθρα για τη Φυματίωση Μ. Τουμπής, Ν. Γιατρομανωλάκης	101

Άρθρο Σύνταξης

Ελληνική Πνευμονολογία στην Ευρώπη

Καθηγητής Νίκος Σιαφάκας MD, PhD

Πρόεδρος της Ελληνικής Πνευμονολογικής
Εταιρείας,
Αντιπρόεδρος της Ευρωπαϊκής
Πνευμονολογικής Εταιρείας



Μετά από μία τουλάχιστον εικοσιπενταετία συμμετοχής μου στα Ευρωπαϊκά Πνευμονολογικά δρώμενα επιθυμώ με αυτό το άρθρο σύνταξης (Editorial) να παραθέσω τις προσωπικές μου εμπειρίες και σκέψεις γύρω από τη θέση της Ελληνικής Πνευμονολογίας στην Ενωμένη Ευρώπη.

Παρ' όλο ότι το άρθρο αυτό έχει προσωπικές τοποθετήσεις θα προσπαθήσω να παραθέσω στοιχεία για να στηρίξω τις θέσεις μου.

Αρχίζω με μία δήλωση που υποστηρίζω ακράδαντα ότι δηλαδή «ο μέσος Έλληνας Πνευμονολόγος είναι πολύ καλύτερος από τον μέσο Γερμανό ή Γάλλο Πνευμονολόγο».

Για να τεκμηριώσω αυτή μου τη γνώμη μπορώ να αναφέρω τα παρακάτω:

Ο Έλληνας Πνευμονολόγος είναι πολύ καλύτερα αλλά και πολύ εγκαίρως ενημερωμένος γύρω από τις νέες διεθνείς θέσεις ομοφωνίας για την αντιμετώπιση των πιο συχνών αναπνευστικών νοσημάτων όπως η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (GOLD ή ATS/ERS), το άσθμα (GINA), Αναπνευστικές Λοιμώξεις και άλλα, από τον αντίστοιχο Γερμανό ή Γάλλο Πνευμονολόγο.

Το δεύτερο επιχείρημα υπέρ των Ελλήνων Πνευμονολόγων είναι ο όγκος των ερευνητικών προσπαθειών που παρουσιάζεται στα ετήσια Ευρωπαϊκά Συνέδρια της ERS.

Με δημοσιεύσεις στο NEWSLETTER¹ της ERS έδειξα ότι η Ελλάδα κατέχει την πρώτη θέση αριθμού περιλήψεων (Abstracts) ανά ένα εκατομμύριο κατοίκους της χώρας (per million inhabitants), από όλες τις άλλες ευρωπαϊκές χώρες.

Τόσο στο συνέδριο της Κοπεγχάγης το 2005 όσο και σ' αυτό του Μονάχου το 2006 η Ελληνική συμμετοχή με τον παραπάνω δείκτη ήταν η πρώτη, με δείκτη βαρύτητας 13.7 (abstracts/million inhabitants) έναντι 2.2 της Γερμανίας (8^η θέση) και 2.0 της Γαλλίας (9^η θέση)¹.

Ένα πιο πρόσφατο παράδειγμα είναι το 6^ο Επιστημονικό Συνέδριο Πνεύμονα της ERS (6th Lung Injury, Repair and Remodeling) που έλαβε χώρα στις 14-16 Μαρτίου 2008 στο Εστορίλ της Πορτογαλίας. Σ' αυτό το πολύ υψηλών προδιαγραφών από άποψης νέας ερευνητικής γνώσης συνέδριο, υποβλήθηκαν 220 περιλήψεις και έγιναν δεκτές μόνο 65. Σ' αυτές συμπεριλήφθηκαν 5 εργασίες από την Ελλάδα (0.5 abstracts/million) 9 από τη Γερμανία (0.1 abstracts/million) και 3 από τη Γαλλία (0.05 abstracts/million).

Αλληλογραφία:

Νίκος Σιαφάκας MD, PhD
Καθηγητής Πνευμονολογίας,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου
711 10 Βούτες Ηράκλειο Κρήτης
E-mail: siafakas@med.uoc.gr

Ένα ακόμη στοιχείο της πολύ καλής επιστημονικής θέσης της Ελληνικής Πνευμονολογίας στο διεθνή χώρο είναι το γεγονός ότι η πλέον συχνότερα αναφερόμενη (cited) εργασία από όλες τις επιστήμες που προέρχονται από την Ελλάδα είναι στο γνωστικό αντικείμενο της Πνευμονολογίας².

Ένα ακόμη σημαντικό σημείο διαφοράς μεταξύ Ελληνικής και Γερμανικής ή Γαλλικής Πνευμονολογίας είναι και η θέση της Ειδικότητας στα Πανεπιστήμια της κάθε χώρας. Στη χώρα μας σε κάθε Ιατρική Σχολή έχει αναπτυχθεί ανεξάρτητη Πανεπιστημιακή Κλινική με Διευθυντή Καθηγητή Πρώτης Βαθμίδας. Σε μια μάλιστα Ιατρική Σχολή (ΑΠΘ) υπηρετούν σήμερα περισσότεροι από ένας Καθηγητές Α΄ βαθμίδας στο γνωστικό αντικείμενο της Πνευμονολογίας. Κάτι αντίστοιχο σήμερα δεν ισχύει στη Γερμανία ή τη Γαλλία και οι Ακαδημαϊκοί Πνευμονολόγοι αυτών των χωρών κάνουν συνεχείς προσπάθειες για να αναβαθμίσουν τη θέση τους.

Τέλος, η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία είναι μέλος της συνομοσπονδίας (Federation) των Ευρωπαϊκών Πνευμονολογικών Εταιρειών (FERS) και είναι η πρώτη Ευρωπαϊκή Εθνική Εταιρεία που καθιέρωσε το πρόγραμμα HERMES της ERS σαν το περιεχόμενο της Πνευμονολογίας³.

Παρ' όλα τα παραπάνω γύρω από την αξιοσημείωτη επιστημονική θέση της Ελληνικής Πνευμονολογίας στην Ευρώπη, που είναι πολύ μακριά από την εικόνα μιας "Ψω-

ροκώσταινας" του παρελθόντος, με λύπη διαπιστώνω ένα σημαντικό έλλειμμα συμμετοχής των Ελλήνων Πνευμονολόγων στα δρώμενα της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ERS).

Δυστυχώς από τους 1200 περίπου Έλληνες Πνευμονολόγους μόνο 303 είναι μέλη της ERS. Ακόμη είναι μετρημένοι οι Έλληνες Πνευμονολόγοι που έχουν υπηρετήσει σε διάφορες θέσεις στην ERS (Πρόεδροι, μέλη του Διοικητικού Συμβουλίου, στις διάφορες Επιστημονικές Ομάδες, στην Ευρωπαϊκή Σχολή Πνευμονολογίας, ή σαν Auditors ή Εθνικοί Αντιπρόσωποι).

Ένας από τους προσωπικούς μου στόχους ως Αντιπρόεδρου της ERS και μελλοντικού Προέδρου της είναι η αύξηση της παρουσίας των Ελλήνων Πνευμονολόγων στην ERS με συγκεκριμένα βήματα και διαδικασίες και πάντα σε συνεργασία με τους Εθνικούς Αντιπροσώπους ((National Delegate).

Η Ελληνική Πνευμονολογία αξίζει ακόμη καλύτερη μοίρα στην Ευρώπη και με ενωτικές και συντονισμένες κινήσεις όλοι μαζί οι Έλληνες Πνευμονολόγοι μπορούμε να πετύχουμε ακόμη καλύτερες μέρες για τη μεγάλη "ερωμένη" μας την Ελληνική Πνευμονολογία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο).

Άρθρο Σύνταξης

ΠΝΕΥΜΩΝ: 21^{ος} τόμος, 21^{ος} αιώνας

Δημοσθένης Μπούρος MD, FCCP

Καθηγητής Πνευμονολογίας ΔΠΘ,
Διευθυντής Σύνταξης,
Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής
και Τομέα Παθολογίας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

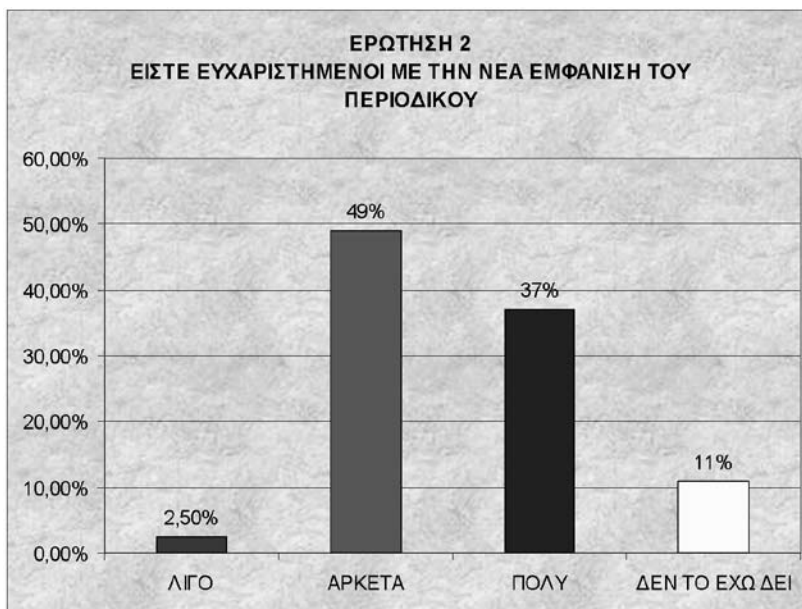
Με το νέο έτος ο ΠΝΕΥΜΩΝ, που είναι η επίσημη έκδοση της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, εισέρχεται στο 21^ο έτος συνεχούς έκδοσής του.

Οι στόχοι του περιοδικού για το 2008 είναι η κατάταξή του σε βάσεις δεδομένων, όπως το Scopus, το Copernicus Index και το Medline. Έχουν ήδη γίνει σχετικές αιτήσεις στις δυο πρώτες βάσεις και ετοιμάζεται η αίτηση και για το Medline. Ελπίζουμε με τη συνεχή βελτίωση της ύλης του περιοδικού, οι στόχοι αυτοί να επιτευχθούν σύντομα.

Το περιοδικό χρειάζεται τη στήριξη όλης της Πνευμονολογικής Κοινότητας, ιδιαίτερα της Ακαδημαϊκής, ώστε να καθιερωθεί τόσο στον Ελληνικό αλλά και στο Διεθνή χώρο.

Στο τεύχος αυτό θα βρείτε το ενδιαφέρον editorial του Καθηγητή κ. Σιαφάκα που αναφέρεται στη θέση της Ελληνικής Πνευμονολογίας στην Ευρώπη. Από τη θέση του ως μελλοντικού προέδρου της ERS και τη συμμετοχή του στο Δ.Σ. είμαστε σίγουροι ότι θα εργασθεί συστηματικά και με όραμα προς την κατεύθυνση αυτή.

Στα πλαίσια του τελευταίου Πανελληνίου Πνευμονολογικού Συνεδρίου τον Δεκέμβριο στην Αθήνα, διενεργήθηκε σχετική έρευνα με ανώνυμο ερω-



ΕΙΚΟΝΑ 1.

Αλληλογραφία:

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

τηματολόγιο σχετικά με το περιοδικό. Από 200 περίπου απαντήσεις, στην ερώτηση *“είστε ευχαριστημένοι με την νέα εμφάνιση του περιοδικού”* το 86% απάντησε αρκετά ή πολύ, ενώ το 11% ότι δεν το είχε δει (Εικόνα 1).

Ως προς τα περιεχόμενα του περιοδικού το 90% είναι αρκετά ή πολύ ευχαριστημένο (Εικόνα 2). Το 89% απάντησε ότι δεν συμφωνεί να κυκλοφορεί μόνο στην

Αγγλική γλώσσα.

Περισσότερες πρωτότυπες εργασίες και λιγότερα ενδιαφέροντα περιστατικά απάντησε ότι επιθυμεί μόνο το 22%, το ίδιο το 36% και αρνητικά απάντησε το 42,5% (Εικόνα 3). Τέλος το 88% συμφωνεί να μπει ο ΠΝΕΥΜΩΝ σε Database.



ΕΙΚΟΝΑ 2.



ΕΙΚΟΝΑ 3.

Ανοσοτροποποιητικές δράσεις των αντιβιοτικών

Ειρ. Καραμπελά¹,
Γ. Δημόπουλος²

¹Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος,
Επιμελήτρια Β' - Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
«Κωνσταντοπούλειο» Γενικό Νοσοκομείο Ν.
Ιωνίας

²Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος,
Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική
Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Κλινική
Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Λέξεις κλειδιά:

- ανοσοτροποποίηση
- αντιβιοτικά
- μακρολίδες
- κινολόνες
- φλεγμονώδης αντίδραση
- κυτταρική ανοσία
- χυμική ανοσία
- κυτταροκίνες
- ουδετερόφιλα
- χημειοταξία
- φαγοκυττάρωση

Αλληλογραφία:

Γιώργος Δημόπουλος, MD, PhD, FCCP
Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»,
Ρίμινι 1, 124 62, Χαϊδάρη,
Τηλ./Fax.: 210.5832.182
e-mail: dimop@panafonet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Αρκετά αντιβιοτικά, εκτός από την αντιβακτηριδιακή τους δράση, επιδρούν άμεσα και στα φλεγμονώδη κύτταρα. Αυτή η επίδραση ονομάζεται ανοσοτροποποίηση και μπορεί να είναι είτε διεγερτική είτε ανασταλτική, ανάλογα με την κατάσταση διέγερσης των κυττάρων, διευκολύνοντας ουσιαστικά τη βακτηριοκτόνο δράση των αντιβιοτικών και τη λύση της τοπικής φλεγμονής. Από τις διάφορες κατηγορίες αντιβιοτικών αυτά που περισσότερο έχουν μελετηθεί είναι οι μακρολίδες και ακολουθούν οι κινολόνες σε μικρότερο βαθμό. Οι επιμέρους ανοσοτροποποιητικές δράσεις των αντιβιοτικών αφορούν τη συγκέντρωσή τους εντός των φαγοκυττάρων, την επίδρασή τους στην προσκόλληση, χημειοταξία και λειτουργικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων και τέλος την επίδρασή τους στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα και στην παραγωγή βλέννης. Η κλινική σημασία των ανοσοτροποποιητικών δράσεων των αντιβιοτικών έχει μελετηθεί σε σχέση με τις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και συγκεκριμένα την πνευμονία της κοινότητας αλλά και σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών που είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις αυτές (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άσθμα, βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση, διάχυτη πανβρογχιολίτιδα). *Πνεύμων 2008, 21(1):23-32.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος *ανοσοτροποποίηση* αναφέρεται στην καταστολή της παρατεινόμενης ενεργοποίησης της φλεγμονώδους ανοσολογικής αντίδρασης, χωρίς να επηρεάζεται συνολικά η εγγενής ανοσολογική απάντηση.

Οι ανοσοτροποποιητικές δράσεις των αντιβιοτικών αναφέρονται από τη δεκαετία του '70, όταν μαζί με την κλασική θεραπεία του σοβαρού άσθματος χορηγήθηκε ταυτόχρονα και τρολεαντομυκίνη (αντιβιοτικό της κατηγορίας των μακρολίδων), με αποτέλεσμα να μειωθούν οι δόσεις των κορτικοστεροειδών που απαιτούνταν. Αργότερα, η συγχορήγηση μακρολίδων σε περιπτώσεις διάχυτης πανβρογχιολίτιδας (ΔΠΒ) έδειξε να βελτιώνει θεαματικά την έκβαση της νόσου (το 1984 η 5ετής επιβίωση για τη ΔΠΒ ήταν 26%, ενώ στις αρχές της δεκαετίας του '90 και μετά από ταυτόχρονη

θεραπεία με χαμηλές δόσεις ερυθρομυκίνης η 10ετής επιβίωση αναφέρεται γύρω στο 94%), γεγονός που οδήγησε στη χορήγηση αυτών των αντιβιοτικών και σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του αναπνευστικού όπως η κυστική ίνωση¹⁻⁴.

Στα τέλη της δεκαετίας του '80 δημοσιεύονται οι πρώτες μελέτες για την πιθανή ανοσοτροποποιητική δράση μιας άλλης κατηγορίας αντιβιοτικών, των φθοριοκινολονών, που αφορούσαν την επίδρασή τους στη σύνθεση των κυτταροκινών⁵, ενώ συγχρόνως αυξήθηκαν οι ενδείξεις για την επίδραση όλων σχεδόν των αντιβιοτικών στο ανοσοποιητικό σύστημα (στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος) και ειδικότερα της επίδρασής τους στη λειτουργία της φαγοκυττάρωσης (σουλφοναμίδες, τετρακυκλίνες, β-λακτάμες, αμινογλυκοσίδες, λινκοζαμίδες, χλωραμφενικόλη, ριφαμπικίνη, φουσιδικό οξύ, φωσφομυκίνη)⁶. Μέχρι σήμερα έχουν εξηγηθεί μερικώς οι μηχανισμοί με τους οποίους τα αντιβιοτικά και ειδικά οι μακρολίδες μεταβάλουν την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στη φλεγμονή, αλλά καμία θεωρία δεν έχει καταφέρει να εξηγήσει τις δράσεις αυτές στο σύνολό τους.

Στην παρούσα ανασκόπηση, επιχειρείται σφαιρική αναφορά στις ανοσοτροποποιητικές δράσεις των μακρολίδων και κινολονών (αντιβιοτικά που έχουν μελετηθεί μέχρι στιγμής) και στην επίδρασή τους σε διάφορες νοσολογικές οντότητες, που αφορούν το αναπνευστικό σύστημα.

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Συγκέντρωση αντιβιοτικών στα φλεγμονώδη κύτταρα

Τα αντιβιοτικά και ιδιαίτερα οι μακρολίδες συγκεντρώνονται κυρίως στα φλεγμονώδη κύτταρα, καθιστώντας τα φαγοκύτταρα ικανά να μεταφέρουν ενεργό φάρμακο στα σημεία της φλεγμονής^{7,8}, ενώ οι κινολόνες διεισδύουν στα μακροφάγα, συσσωρεύονται ενδοκυττάρια και επιδεικνύουν την αντιβακτηριδιακή δράση τους παρά το όξινο pH⁹.

Επίδραση των αντιβιοτικών στη μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων

Η προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων σηματοδοτεί την έναρξη της φλεγμονώδους απάντησης. Η κατευθυνόμενη μετανάστευση αυτών των κυττάρων στους ιστούς μέσω του ενδοθηλίου διεγείρεται από χημειοτακτικούς παράγοντες, που παράγονται τοπικά, ενώ μία ποικιλία ερεθισμάτων αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων και

ενεργοποιεί τα μόρια προσκόλλησης¹⁰. Οι Sanz και συν. έδειξαν σε πειραματικά μοντέλα (πολυμορφοπύρρηνα διεγερμένα με λιποπολυσακχαρίτη, LPS) ότι οι μακρολίδες αναστέλλουν τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων μέσω της καταστολής της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (P-selectin, E-selectin, ICAM-1, Mac-1, L-selectin) 4 ώρες μετά τη διέγερση, αλλά δεν ανέστειλαν τη συνήθη έκφραση αυτών των μορίων, ενισχύοντας έτσι την υπόθεση ότι δεν αναστέλλουν την πρώιμη ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος αλλά τα διεγερμένα από τις κυτταροκίνες και τον LPS λευκά στο σημείο της φλεγμονής, περιορίζοντας έτσι την έκταση της φλεγμονώδους βλάβης των ιστών^{11,12}.

Οι κινολόνες επηρεάζουν τη χημειοταξία των μακροφάγων⁶. Οι Uriarte και συν έδειξαν ότι οι κινολόνες moxifloxacin και gatifloxacin αναστέλλουν την παραγωγή της IL-8, με αποτέλεσμα να μειώνεται σημαντικά η συσσώρευση ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων¹³.

Επίδραση στη λειτουργία ουδετερόφιλων και στην έκφραση κυτταροκινών

Η ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων (ιδιαίτερα των ουδετερόφιλων), η αποκοκκίωση, η φαγοκυττάρωση και η οξειδωτική αντίδραση είναι εξαιρετικά κρίσιμες διαδικασίες για την άμυνα του οργανισμού εναντίον της λοίμωξης. Οι μακρολίδες διεγείρουν *in vitro* με άμεσο μηχανισμό την αποκοκκίωση των ουδετερόφιλων, τη χημειοταξία των μακροφάγων, τη φαγοκυττάρωση και τη μυκητοκτόνο δράση έναντι της *Candida albicans* (με εξαίρεση τη ροξιθρομυκίνη), ενισχύοντας την αντιμικροβιακή δραστηριότητα¹⁴. Από ορισμένους ερευνητές έχει προταθεί ότι οι κινολόνες διεγείρουν και τα μη ενεργοποιημένα λευκά αιμοσφαίρια^{12,15}, ενώ οι μακρολίδες ερυθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη επάγουν τη παραγωγή cAMP στα ανθρώπινα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, που έχουν διεγερθεί με LPS¹⁶, με αποτέλεσμα την αναστολή της παραγωγής IL-6 και IL-8 και την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 με μηχανισμό εξαρτώμενο από την παραγωγή cAMP. Οι Khan και συν. έδειξαν σε ανθρώπινα μονοκύτταρα (από υγιείς εθελοντές), που εκτέθηκαν σε LPS ή σε Pansorbin (παράγωγο από Gram θετικά βακτήρια), ότι τόσο η κλαριθρομυκίνη όσο και η αζιθρομυκίνη επηρέασαν την *in vitro* παραγωγή των IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-10, GM-CSF και TNF-α¹⁷.

Η τροποποιητική δράση των αντιβιοτικών στην έκφραση των κυτταροκινών από τα ουδετερόφιλα φαίνεται ότι εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία βακτηρίων. Οι Reato και συν. αναφέρουν ότι η κλαριθρομυκίνη και η προυλιφλοξασίνη αναστέλλουν την έκφραση του TNF-α

και της IL-6 σε ανθρώπινα ουδετερόφιλα διεγερμένα με LPS, αλλά όταν τα κύτταρα εμβολιάστηκαν με *Klebsiella pneumoniae*, τα αντιβιοτικά αυτά ενίσχυαν την έκφραση των κυτταροκινών¹⁸. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι τα αντιβιοτικά διεγείρουν τα λευκά αιμοσφαίρια όταν είναι απαραίτητο (π.χ. στρατολόγηση μη ενεργοποιημένων κυκλοφορούντων κυττάρων και διέγερση κυττάρων που εκτέθηκαν στα βακτήρια) αλλά καταστέλλουν τα κύτταρα που παρουσιάζουν φλεγμονώδη δραστηριότητα απουσία βακτηρίων.

Οι μακρολίδες παρεμβαίνουν στην ισορροπία των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th1/Th2), που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής ανοσίας¹⁹⁻²¹. Η σημασία αυτών των δεδομένων απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση, γιατί είναι πιθανό να μην έχουν κλινικό όφελος στην οξεία φάση των λοιμώξεων του αναπνευστικού αλλά σε μακροχρόνια χορήγηση σε χρόνιες νόσους (π.χ. η χορήγηση κλαριθρομυκίνης σε ασθενείς με κυστική ίνωση τροποποιεί τη σχέση Th1/Th2)²².

Οι κινολόνες δεν επηρεάζουν τη λειτουργία των κοκκιοκυττάρων²³, αλλά επιδρούν ποικιλότροπα στην παραγωγή των κυτταροκινών ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου και την εκάστοτε κυτταροκίνη που μελετάται²⁴. Οι περισσότερες φθοριοκινολόνες ενισχύουν τη σύνθεση της IL-2 και αναστέλλουν τη σύνθεση της IL-1 και του TNF-α *in vitro*^{18,25}. Οι μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν τις ανοσοτροποποιητικές δράσεις των κινολονών περιλαμβάνουν: (1) την επίδρασή τους στο ενδοκυττάριο cAMP, την πρωτεϊνοκινάση A και τις φωσφοδιεστεράσες, (2) την επίδραση τους σε παράγοντες της μεταγραφής (πυρηνικοί παράγοντες NFκΒ, NF-interleukin-6, activator protein-1) και (3) την αλληλεπίδρασή τους με την τοποϊσομεράση II²⁴.

Σχετικά με άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών υπάρχουν αναφορές για το συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού, που ενισχύει *in vitro* την έκφραση του mRNA των IL-8, IL-1β και του TNF-α σε ουδετερόφιλα μετά από έκθεση σε LPS και ιδιαίτερα μετά την έκθεση σε *Klebsiella pneumoniae*¹⁸.

Επίδραση σε μοριακούς στόχους

Η ενεργοποίηση των κυττάρων από τις διάφορες κυτταροκίνες (π.χ. IL-8 και TNF-α) επάγει την παραγωγή πρωτεϊνών, που συνδέονται στο πυρηνικό DNA και ενεργοποιούν τη διαδικασία μεταγραφής συγκεκριμένων ουσιών, που με τη σειρά τους προάγουν τη φλεγμονή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα επίδρασης σε μοριακούς στόχους αποτελούν οι μακρολίδες και ιδιαίτερα η κλαριθρομυκίνη, που αναστέλλει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο

την ενεργοποίηση του NK-κΒ (πυρηνικός παράγοντας κΒ που είναι σημαντικός για τη μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών)²⁶. Το εύρημα αυτό συμφωνεί και με τα δεδομένα των Aoki και Kao, που αναφέρουν ότι η ερυθρομυκίνη σε επίπεδο μεταγραφής προκαλεί αναστολή της έκφρασης του γονιδίου της IL-8 αλλά όχι και της IL-2²⁷.

Επίδραση στην πνευμονική βλάβη από ανοσοσυμπλέγματα

Πολλές ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις οδηγούν στο σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων και στην εμφάνιση αντίδρασης υπερευαισθησίας με αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών στον πνεύμονα, τη μετανάστευση ουδετερόφιλων και την έκλυση μεσολαβητών της φλεγμονής (απελευθέρωση πρωτεασών, κατιονικών πρωτεϊνών, TNF-α, IL-1 και IL-6), που οδηγούν σε περαιτέρω επέκταση της φλεγμονής και πνευμονική βλάβη. Τα ανοσοσυμπλέγματα διεγείρουν επίσης την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου II και από τα κυψελιδικά μακροφάγα, που δρα σε μεσολαβητής της φλεγμονής και συμμετέχει στη ρύθμιση α) του τόνου των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών και των πνευμονικών αγγείων, β) της αγγειακής διαπερατότητας και γ) των αμυντικών μηχανισμών του αναπνευστικού συστήματος.

Οι Tamaoki και συν. μελέτησαν την επίδραση διαφόρων αντιβιοτικών σε ζωικά πειραματικά μοντέλα ως προς την εμφάνιση πνευμονικής βλάβης μετά από έκθεση σε ανοσοσυμπλέγματα, την παραγωγή NO καθώς και την *in vitro* παραγωγή NO και κυτταροκινών από τα κυψελιδικά μακροφάγα²⁸. Σε διάστημα 6 ωρών από την ενδοπνευμονική εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων το εκπνεόμενο NO παρουσίασε αύξηση των τιμών σε τριπλάσια επίπεδα από τα φυσιολογικά, τα οποία, μετά τη χορήγηση ερυθρομυκίνης, μειώθηκαν σημαντικά, ενώ γενικά η χορήγηση μακρολιδών (σε αντίθεση με την αμοξικιλίνη και την κεφακλόρη) μείωσε τη συγκέντρωση των ουδετερόφιλων στις κυψελίδες και ανέστειλε την παραγωγή TNF-α και IL-1β. Οι μακρολίδες, αλλά όχι η αμοξικιλίνη, εμφάνισαν δοσοεξαρτώμενη ανασταλτική δράση στην παραγωγή του NO, που δεν παρατηρήθηκε επί παρουσίας TNF-α και IL-1β, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η αναστολή της παραγωγής NO εξασκείται μέσω αναστολής συγκεκριμένων κυτταροκινών που επάγουν την συνθάση του NO (iNOS). Τα παραπάνω ενίσχυαν την άποψη ότι οι μακρολίδες αναστέλλουν την έκφραση του γονιδίου της iNOS και την απελευθέρωση NO ως απάντηση στη διέγερση από ανοσοσυμπλέγματα και επιπλέον αναστέλλουν τη

συσσώρευση ουδετερόφιλων στις κυψελίδες αναστέλλοντας την έκφραση του ICAM-1 και την έκκριση της IL-8. Με παρόμοιο μηχανισμό φαίνεται ότι η σιπροφλοξασίνη αναστέλλει την παραγωγή NO²⁹.

Επίδραση στο βρογχικό επιθήλιο και στην έκκριση βλέννης

Οι μακρολίδες, πέρα από τη δράση τους στα λευκά αιμοσφαίρια, επιδρούν και στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα αναστέλλοντας την έκκριση βλέννης *in vitro* και *in vivo*. Οι Tamaoki και συν. χορήγησαν σε ινδικά χοιρίδια LPS με μορφή αερολύματος και μελέτησαν το βαθμό έκκρισης βλέννης από τα καλυκοειδή κύτταρα των αεραγωγών με ή χωρίς έκθεση σε αντιβιοτικά³⁰. Ο λιποπολυσακχαρίτης του κυτταρικού τοιχώματος των Gram αρνητικών βακτηριδίων αλληλεπιδρά με τα ουδετερόφιλα, βασεόφιλα και μονοκύτταρα, προκαλεί αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, επάγει τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων και τη συσσώρευσή τους στις κυψελίδες, προάγει τη φλεγμονή στους αεραγωγούς και προκαλεί χρονοεξαρτώμενη αύξηση της έκκρισης βλέννης από τα καλυκοειδή κύτταρα, που σταθεροποιείται στα μέγιστα επίπεδα 3 ώρες μετά την έκθεση. Στα ινδικά χοιρίδια, που είχε προηγηθεί χορήγηση κλαριθρομυκίνης ή ερυθρομυκίνης καθημερινά για 1 εβδομάδα πριν από την έκθεσή τους σε LPS, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της δράσης του στην έκκριση της βλέννης, ενώ αντίθετα αυτή δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση αμοξικιλίνης ή κεφακλόρης. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και μετά από τη χορήγηση IL-8 με μορφή αερολύματος, κατά την οποία παρατηρήθηκε και αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων στο βρογχικό βλεννογόνο, θέτοντας την υποψία ότι τα ουδετερόφιλα λειτουργούσαν σα μεσολαβητές στην εκδήλωση της δράσης της IL-8 στην έκκριση βλέννης. Η προηγηθείσα χορήγηση ερυθρομυκίνης ή κλαριθρομυκίνης ανέστειλε την αύξηση της έκκρισης βλέννης από την IL-8 και την προσέλκυση ουδετερόφιλων, ενώ η αμοξικιλίνη και η κεφακλόρη δεν είχαν καμία επίδραση³¹.

Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι δράσεις των μακρολίδων στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος τροποποιούν έμμεσα τη λειτουργία των ουδετερόφιλων^{32,33}. Συγκεκριμένα η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη αναστέλλουν την επαγόμενη από τον TNF- α έκκριση του αυξητικού παράγοντα των κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων (GM-CSF) από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών αναστέλλοντας την ικανότητα των επιθηλιακών κυττάρων να προάγουν την επιβίωση των ουδετερόφιλων³³. Αυτή την ιδιότητα

φαίνεται ότι τη διαθέτουν οι μακρολίδες με 14μελή και 15μελή δακτύλιο όχι όμως και η τζοσαμυκίνη που έχει 16μελή δακτύλιο.

Επίδραση στη βλεννοκροσσική κάθαρση

Ο μηχανισμός της βλεννοκροσσικής κάθαρσης είναι σημαντικός για την κάθαρση των αεραγωγών από παθολογικούς μικροοργανισμούς, σωματίδια και εκκρίσεις που περιέχουν ένζυμα, βακτήρια, κυτταρικά υπολείμματα, DNA ουδετερόφιλων και ακτίνη. Η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών επάγει την υπερπλασία και υπερτροφία των βλεννοπαραγωγών καλυκοειδών κυττάρων και των υποβλεννογόνιων αδένων με αποτέλεσμα την υπερέκκριση βλέννης, ενώ μπορεί να απογυμνώσει το επιθήλιο από τους κροσσούς.

Οι μακρολίδες αναστέλλουν την επιστράτευση δι-αύλων χλωρίου μέσω της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης CFTR, που ρυθμίζει την ανταλλαγή ιόντων εκατέρωθεν της μεμβράνης, αλλά και μέσω του ασβεστίου³⁴. Φαίνεται ότι καταστέλλουν επίσης την έκφραση του γονιδίου της βλεννίνης³². Αυτοί οι μηχανισμοί θεωρούνται υπεύθυνοι για τη μείωση της έκκρισης βλέννης και ύδατος στους αεραγωγούς.

Επίδραση στο σχηματισμό βιομεμβράνης και στη χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών από *Pseudomonas aeruginosa*

Η βιομεμβράνη αποτελεί σχηματισμό μικροβιακών αποικιών, που είναι προσκολλημένες σε μια επιφάνεια μέσω ενός πολυσακχαριδικού υλικού. Τα βακτήρια που σχηματίζουν βιομεμβράνη κατά την ανάπτυξή τους (π.χ. ο βλεννώδης φαινότυπος της *Pseudomonas aeruginosa*) επιδεικνύουν ιδιαίτερη αντίσταση στη φαγοκυττάρωση και στις δράσεις των αντιβιοτικών, που μπορεί να είναι και 1000 φορές μεγαλύτερη από την αντοχή του φαινοτύπου που δε διαθέτει την ικανότητα σχηματισμού βιομεμβράνης. Τα στελέχη *P. aeruginosa* που απομονώνονται από τους ασθενείς με διάχυτη πανβρογχιολίτιδα (ΔΠΒ) και κυστική ίνωση (ΚΙ) παρουσιάζουν τον βλεννώδη φαινότυπο, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή ενός πολυσακχαρίτη που καλείται αλγινικός (alginate) και αποτελεί βασικό συστατικό της βιομεμβράνης. Ο πολυσακχαρίτης αυτός έχει την ιδιότητα να επάγει μια συνεχή αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος στην επιφάνεια των μικρών αεραγωγών.

Η βιομεμβράνη αποτελείται από κύτταρα, οργανικά και ανόργανα υλικά, που συγκρατούνται με στενές και στερεές συνδέσεις, οι οποίες μειώνουν τη δραστηριότητα

των αντιβιοτικών, επιταχύνουν τη προσκόλληση των βακτηρίων στο επιθήλιο του αναπνευστικού συστήματος και εμποδίζουν την αφυδάτωση των βακτηρίων με αποτέλεσμα τον αποικισμό και τη χρόνια λοίμωξη των αεραγωγών. Η λοίμωξη του αναπνευστικού που προκαλείται από την παρουσία της βιομεμβράνης επάγεται με 2 μηχανισμούς: α) κατά διαστήματα, βακτήρια που απελευθερώνονται από τις αποικίες της βιομεμβράνης προκαλούν οξείες λοιμώξεις, οι οποίες αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά, που βελτιώνουν προσωρινά την κλινική εικόνα, σκοτώνοντας τα ελεύθερα βακτήρια, αλλά δεν επιτυγχάνουν πλήρη εκρίζωση, εφόσον παραμένουν ακόμη ζωντανά παθογόνα υπό την προστασία της βιομεμβράνης, και β) ο αλγηνικός πολυσακχαρίτης δρα ως αντιγόνο ενεργοποιώντας αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος. Η χρόνια παρουσία αυτού του αντιγόνου στους περιφερικούς αεραγωγούς προκαλεί μαζική διήθηση από λεμφοκύτταρα και σχηματισμό κοκκιωματώδους ιστού γύρω από τους μικρούς αεραγωγούς, ενώ η συνεχώς αυξανόμενη συγκέντρωση των αλγηνικών ανοσοσυμπλεγμάτων, που εγκαθίστανται στον πνευμονικό ιστό, προκαλεί χημειοταξία των ουδετερόφιλων και εμμένουσα πνευμονική βλάβη³⁵.

Οι μακρολίδες και ιδιαίτερα η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη ελαττώνουν *in vitro* την παραγωγή του αλγηνικού πολυσακχαρίτη στη βιομεμβράνη που σχηματίζει ο βλεννώδης φαινότυπος της *P. aeruginosa* με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, μέσω της αναστολής των ενζύμων που επάγουν την ενεργοποίηση της παραγωγής του πολυσακχαρίτη³⁶⁻³⁸. Αξίζει να αναφερθεί ότι αυτή η δράση των μακρολίδων παρατηρείται σε συγκεντρώσεις πολύ μικρότερες από την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC). Με το μηχανισμό αυτό οι μακρολίδες διασπούν τη βιομεμβράνη αλλά και εμποδίζουν την επιπλέον ανάπτυξή της, με αποτέλεσμα να επιτρέπουν στα αντιψευδομονικά αντιβιοτικά και στα φαγοκύτταρα να εκριζώνουν τα εκτεθειμένα πλέον παθογόνα. Οι μακρολίδες δε διαθέτουν οι ίδιες αντιμικροβιακή δράση έναντι της *P. aeruginosa* σε κλινικά εφικτές συγκεντρώσεις, αλλά η συνεχής χορήγησή τους σε μικρές δόσεις μετά από 48 ώρες επώασης διαφόρων στελεχών *P. aeruginosa* (βλεννώδους και μη τύπου) προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής τους (με χρονοεξαρτώμενο τρόπο) και αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση του μικροβίου μειώνοντας το χρόνο επιβίωσής του και εκδηλώνοντας πλέον βακτηριοκτόνες ιδιότητες³⁹. Ωστόσο αυτό το φαινόμενο δε διαπιστώθηκε με άλλα αντιβιοτικά (ολεαντομυκίνη, κεφταζιδίμη, τομπραμυκίνη, μινοκυκλίνη και οφλοξασίνη).

Εξίσου σημαντική είναι η επίδραση των μακρολίδων στον περιορισμό της λοιμογόνου δύναμης της *P. aeruginosa*

μέσω αναστολής της έκφρασης των μαστιγίων (flagellin), στα οποία οφείλεται η κινητικότητά της και τα οποία προκαλούν έντονη φλεγμονώδη αντίδραση⁴⁰. Μία συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη σε πειραματικό μοντέλο σήψης από πολυανθεκτική *P. aeruginosa* έδειξε ότι η χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με ή χωρίς αμικασίνη οδήγησε σε σημαντική αύξηση της επιβίωσης των πειραματόζων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και με την ομάδα που έλαβε μόνο αμικασίνη, ενώ παράλληλα προκάλεσε σημαντική μείωση των επιπέδων TNF-α και μαλονδιαλδεϋδης (ενός δείκτη της υπεροξειδωσής των λιπιδίων που αυξάνεται στη σήψη)⁴¹. Οι μακρολίδες φαίνεται ότι παρεμβαίνουν έναντι της *P. aeruginosa* και με ενίσχυση της δράσης των ουδετερόφιλων. Σε μια *in vitro* μελέτη βρέθηκε ότι η αλληλεπίδραση των ουδετερόφιλων με βιομεμβράνη από *P. aeruginosa* που εκτέθηκε σε μακρολίδες, ήταν ιδιαίτερα ενισχυμένη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο συγκριτικά με αυτήν η οποία δεν εκτέθηκε³⁸.

ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ: ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Πνευμονία από την κοινότητα

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με πνευμονία από την κοινότητα που λαμβάνουν εμπειρική αγωγή με μακρολίδες παρουσιάζουν χαμηλότερη θνητότητα και μειωμένο χρόνο νοσηλείας στο νοσοκομείο σε σύγκριση με ασθενείς που δε λαμβάνουν την ίδια αγωγή (ακόμα και στην περίπτωση που η πνευμονία επιπλακεί με βακτηριαία). Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στις ανοσοτροποποιητικές δράσεις των μακρολίδων και στις ικανότητές τους να συγκεντρώνονται στα λευκά αιμοσφαίρια και στα ενδοκυττάρια παθογόνα (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), που ενοχοποιούνται για περιπτώσεις πνευμονίας από τη κοινότητα τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες³⁵. Χαρακτηριστικό όμως είναι ότι μετά την ολοκλήρωση της αντιβιοτικής αγωγής οι μικροοργανισμοί συχνά δεν εκριζώνονται και παραμένουν στους αεραγωγούς⁴²⁻⁴⁴. Πράγματι, μια πειραματική μελέτη στην οποία χορηγήθηκαν υποδόρια για 10 ημέρες κλαριθρομυκίνη και κεθρομυκίνη (νέα κετολίδη) σε ποντικούς που μολύνθηκαν με *M. pneumoniae* έδειξε ότι, ενώ μειώθηκε σημαντικά στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) η συγκέντρωση των κυταροκινών IL-8, IL-1β, TNF-α, IFN-γ και IL-12 και τα πειραματόζωα εμφάνιζαν βελτιωμένη κλινική εικόνα, τα αντιβιοτικά απέτυχαν να εκριζώσουν τους μικροοργανισμούς από το βρογχικό δένδρο⁴⁵. Παρόμοια αποτελέσματα υπάρχουν και για την τελθρομυκίνη,

η οποία σε πειραματικές μελέτες, παρά την αδυναμία της να εκριζώσει το *C. pneumoniae*, ελάττωσε σημαντικά τα ιστολογικά σημεία φλεγμονής στους πνεύμονες επιδεικνύοντας αντιφλεγμονώδη δράση και ελάττωσε τον τίτλο των αντισωμάτων έναντι των χλαμυδίων (πιθανόν ως αποτέλεσμα δράσης στα T-βοηθητικά κύτταρα)⁴⁶.

Διάχυτη πανβρογχιολίτιδα

Η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα (ΔΠΒ) είναι μία χρόνια αποφρακτική νόσος των πνευμόνων που συναντάται σχεδόν αποκλειστικά στην Ιαπωνία και την Κορέα. Ιστολογικά η νόσος χαρακτηρίζεται από διάχυτη φλεγμονώδη διήθηση των αναπνευστικών βρογχολίων. Πριν από την ανακάλυψη της ευεργετικής επίδρασης της χρόνιας χορήγησης μικρών δόσεων ερυθρομυκίνης, η 5ετής επιβίωση των ασθενών που είχαν αποικιστεί με *P. aeruginosa* ήταν μικρότερη από 10%, ενώ μετά την καθιέρωση της θεραπείας με ερυθρομυκίνη αυξήθηκε στο 92%⁴. Μία μεγάλη μελέτη 498 ασθενών με ΔΠΒ αλλά και άλλες μικρότερες έδειξαν σημαντική αύξηση της επιβίωσης μετά από χρόνια χορήγηση ερυθρομυκίνης, αλλά υπήρξαν και αντίστοιχες μελέτες με χορήγηση κλαριθρομυκίνης, αζιθρομυκίνης και ροξιθρομυκίνης με τα ίδια αποτελέσματα⁴⁷. Οι περισσότερες από τις μελέτες δεν ήταν τυχαιοποιημένες ούτε τυφλές και αξιολογούσαν την κλινική αποτελεσματικότητα των μακρολιδών, τις λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού (ζωτική χωρητικότητα-VC, βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1^ο δευτερόλεπτο-FEV₁, διαχυτική ικανότητα), την οξυγόνωση και την ακτινολογική εικόνα. Οι Tamaoki και συν. στη μόνη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με ΔΠΒ χορήγησαν στην ομάδα θεραπείας κλαριθρομυκίνη 100mg δύο φορές ημερησίως για 8 εβδομάδες ενώ στην ομάδα ελέγχου εικονικό φάρμακο και ανέφεραν ότι η κλαριθρομυκίνη ελάττωσε σημαντικά την παραγωγή πτυέλων χωρίς να επηρεάσει τη μικροβιακή χλωρίδα των ασθενών⁴⁸. Άλλες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η ερυθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη προκαλούν μείωση της παραγωγής πτυέλων⁴⁸⁻⁵², ενώ η χορήγηση ερυθρομυκίνης σε ασθενείς με ΔΠΒ προκαλεί ελάττωση των ουδετεροφίλων και των επιπέδων των κυτταροκινών IL-1β και IL-8 στο BAL^{53,54}.

Επειδή τα δεδομένα των μέχρι σήμερα δημοσιευμένων μελετών είναι αρκετά πειστικά (παρά την έλλειψη μεγάλης σειράς τυχαιοποιημένων μελετών), το Υπουργείο Υγείας της Ιαπωνίας (1999-2000) συστήνει σε ενήλικες με ΔΠΒ να λαμβάνουν μακροχρόνια αγωγή με 400-600 mg ερυθρομυκίνης ημερησίως. Η κλαριθρομυκίνη και η ροξιθρομυκίνη θεωρούνται αντιβιοτικά 2^{ης} εκλογής για την περίπτωση που οι ασθενείς δεν παρουσιάσουν σημαντική βελτίωση

μετά από 6μηνη θεραπεία με ερυθρομυκίνη ή δεν γίνεται καλά ανεκτή η ερυθρομυκίνη (κλαριθρομυκίνη σε δόση 200-400 mg/ημέρα, ροξιθρομυκίνη σε δόση 150-300 mg/ημέρα έως και για 2 έτη)⁵⁵.

Κυστική ίνωση

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) είναι μια γενετική νόσος, που προκαλείται από μετάλλαξη στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7, το οποίο κωδικοποιεί τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη CFTR. Η CFTR δρα ως μεταφορέας ιόντων και η παθολογική λειτουργία της προκαλεί διαταραχή της μεταφοράς χλωρίου, αφυδάτωση των εκκρίσεων, διαταραχή της βλεννοκροσσώτης κάθαρσης, λοιμώξεις και βρογχιεκτασίες, όσον αφορά το αναπνευστικό σύστημα. Λόγω της κλινικής ομοιότητας της ΚΙ με τη ΔΠΒ ερευνάται τα τελευταία 10 χρόνια η επίδραση των αντιβιοτικών που διαθέτουν ανοσοτροποποιητικές δράσεις και στην ΚΙ. Η πρώτη αναφορά το 1995 εστιάζει στη περίπτωση ενός 16χρονου Ιάπωνα με ΚΙ στον οποίο αναφέρεται σημαντική βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας μετά από θεραπεία με ερυθρομυκίνη⁵⁵.

Οι τρεις μεγαλύτερες μελέτες σε ασθενείς με ΚΙ είναι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες και αφορούν τη χορήγηση αζιθρομυκίνης σε 41 παιδιά, 60 ενήλικες και 185 ασθενείς όλων των ηλικιών αντίστοιχα⁵⁶⁻⁵⁸. Οι μελέτες αυτές είχαν παρόμοια αποτελέσματα και έδειξαν ότι η χρήση της αζιθρομυκίνης σε δόσεις 250-500 mg ημερησίως για διάστημα 3-6 μηνών μείωσε τον αριθμό των παροξύνσεων της νόσου που απαιτούσαν αντιβιοτική αγωγή και βελτίωσε ή σταθεροποίησε την αναπνευστική λειτουργία. Στη μελέτη που αφορούσε τους 185 ασθενείς, η αζιθρομυκίνη χορηγούνταν 3 φορές την εβδομάδα για 168 ημέρες και φάνηκε ότι α) ανεξάρτητα από την ηλικία, η χορήγηση αζιθρομυκίνης 3 φορές την εβδομάδα έχει τα ίδια αποτελέσματα με την καθημερινή χορήγηση, β) η αζιθρομυκίνη βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών, και γ) τα οφέλη από την 6μηνη χορήγηση του αντιβιοτικού χάνονταν σε 28 ημέρες από τη διακοπή του^{56,58}.

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη χορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη σε δόση 250 mg μέρα παρ'ημέρα για 12 μήνες και παρατηρήθηκε βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας (FVC, FEV₁) σε συνδυασμό με σημαντική ελάττωση των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-8, TNF-α) στα πτύελα²². Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των κυτταροκινών που εκκρίνουν τα Th1 και τα Th2 λεμφοκύτταρα (IFN-α και IL-4 αντίστοιχα) στα πτύελα και στο πλάσμα, ενώ μετά από 6-12 μήνες θεραπείας ο λόγος IFN-α/IL-4 αυξήθηκε σημαντικά. Σήμερα, βάσει των δεδομένων αυτών, συνιστάται η χορήγηση κλαριθρομυ-

κίνης ή αζιθρομυκίνης στους ασθενείς με ΚΙ και μειωμένη αναπνευστική λειτουργία⁵⁵.

Βρογχεκτασίες

Ενώ υπάρχουν αρκετά πειραματικά δεδομένα για την επίδραση των μακρολίδων στο βρογχικό επιθήλιο και την έκκριση βλέννης, δεν υπάρχουν παρά ελάχιστες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με βρογχεκτασίες, που παρουσιάζουν υπερέκκριση βλέννης και αυξημένη παραγωγή πτυέλων. Οι Koh και συν. μελέτησαν την επίδραση της ροξιθρομυκίνης σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη σε 25 παιδιά με βρογχεκτασίες και βρογχική υπεραντιδραστικότητα, όπου στην ομάδα της μελέτης χορηγήθηκαν 4 mg/kg ροξιθρομυκίνης και στην ομάδα ελέγχου εικονικό φάρμακο 2 φορές ημερησίως για 12 εβδομάδες⁵⁹. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην FEV₁ μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά στην ομάδα που έλαβε ροξιθρομυκίνη παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση στη χροιά των πτυέλων (μείωση του πύου και των λευκών) και στατιστικά σημαντική βελτίωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία μεταχολίνης. Οι Tsang και συν. χορήγησαν ερυθρομυκίνη 500 mg ή εικονικό φάρμακο 2 φορές ημερησίως για 8 εβδομάδες σε 21 ενήλικες με ιδιοπαθείς βρογχεκτασίες και αναφέρουν ελάττωση του όγκου των αποβαλλόμενων πτυέλων χωρίς όμως στατιστικά σημαντική βελτίωση στην αναπνευστική λειτουργία, στην πυκνότητα των λευκών και των παθογόνων μικροοργανισμών των πτυέλων και στα επίπεδα των IL-1α, LTβ4 και TNF-α⁶⁰. Οι μελέτες αυτές έχουν σημαντικούς περιορισμούς, που αφορούν τόσο στο μικρό αριθμό ασθενών όσο και στο μικρό χρονικό διάστημα (πιθανόν μικρότερο του απαιτούμενου) στο οποίο χορηγήθηκαν τα αντιβιοτικά, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατό να καταγραφεί σημαντική κλινική ή εργαστηριακή βελτίωση. Επιπλέον, δεν μελετήθηκαν δείγματα από BAL που θεωρούνται πιο αξιόπιστα, αλλά μόνο δείγματα πτυέλων (προκλητών ή μη).

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, όπου χορηγήθηκε αζιθρομυκίνη σε δόση 500 mg ημερησίως για 3 ημέρες, μελετήθηκαν οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις της σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (παρακολούθηση δεικτών φλεγμονής με δοκιμασίες σε ορό, ουδετερόφιλα αίματος και πτυέλων)⁶¹. Σε αντίθεση με το εικονικό φάρμακο, η αζιθρομυκίνη προκάλεσε μια πρώιμη, παροδική αύξηση στα νιτρικά και νιτρώδη στον ορό, αύξηση της οξειδωτικής αντίδρασης των ουδετε-

ρόφιλων του αίματος (3^η ημέρα θεραπείας), μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα, της CRP και της διαλυτής Ε-σελεκτίνης, παροδική μείωση της IL-8 στον ορό και αύξηση της δραστηριότητας της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης των ουδετερόφιλων του αίματος. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η αζιθρομυκίνη προκαλεί μια πρώιμη ενίσχυση της διαδικασίας της φλεγμονής και μια όψιμη αναστολή της στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ΧΑΠ, που δε λάμβαναν κορτικοστεροειδή, χορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη για 14 ημέρες με αποτέλεσμα να μειωθούν σημαντικά τα λευκά των προκλητών πτυέλων και τα επίπεδα IL-8 και TNF-α⁶² αλλά σε μια άλλη διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σε κλινικά σταθεροποιημένους ασθενείς με μέτρια και βαριά ΧΑΠ δεν παρατηρήθηκε κλινικό όφελος μετά από τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης για 3 μήνες⁶³. Συγκεκριμένα, στη δεύτερη μελέτη δε διαπιστώθηκε βελτίωση της κατάστασης της υγείας των ασθενών (μέσω ειδικού ερωτηματολογίου), μείωση των βακτηριδίων στη ποσοτική εξέταση πτυέλων ούτε μείωση των παροξύνσεων της νόσου.

Φαίνεται ότι οι μακρολίδες επηρεάζουν τη διαδικασία της φλεγμονής και πιθανά προφυλάσσουν από τις παροξύνσεις της νόσου. Τα δεδομένα όμως δεν είναι επαρκή για ολοκληρωμένα συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια και τα κλινικά οφέλη της μακροχρόνιας χορήγησής τους. Σε μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, συγκριτική μελέτη, φάνηκε ότι η θεραπεία της παρόξυνσης ΧΑΠ με 10ήμερη αγωγή με κλαριθρομυκίνη ήταν το ίδιο επιτυχής κλινικά (συγκρίσιμο διάστημα ελεύθερο εξάρσεων) με την 7ήμερη χορήγηση λεβοφλοξασίνης, παρόλο που η λεβοφλοξασίνη σχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό βακτηριακής εκρίζωσης⁶⁴. Επίσης σε μία άλλη προοπτική συγκριτική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η προφυλακτική χορήγηση αζιθρομυκίνης (500 mg ημερησίως) για 3 ημέρες κάθε 21 ημέρες κατά τους χειμερινούς μήνες στους ασθενείς με ΧΑΠ μείωσε σημαντικά τις οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού και την ανάγκη νοσηλείας στο νοσοκομείο⁶⁵.

Χρόνια παραρρινοκολπίτιδα

Τα οφέλη από τις ανοσοτροποποιητικές δράσεις των μακρολίδων είναι πιθανό να αξιοποιηθούν και στη χρόνια παραρρινοκολπίτιδα (ΧΡΠΚ), που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή του βλεννογόνου της ρινός και των παραρρινίων κόλπων⁶⁶. Οι περισσότερες μελέτες (μικρές, μη τυχαίοποιημένες) για τη μακροχρόνια χορήγηση μακρολίδων σε μικρές δόσεις είχαν ενθαρρυντικά

αποτελέσματα⁶⁷. Η πρώτη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, που δημοσιεύθηκε πρόσφατα, περιέλαβε τη χορήγηση ροξιθρομυκίνης (150 mg ημερησίως) ή εικονικού φαρμάκου για 3 μήνες σε 64 ασθενείς με ΧΠΡΚ και ανέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα της ροξιθρομυκίνης όσον αφορά τα ενδοσκοπικά ευρήματα, τη δοκιμασία σακχαρίνης, τα επίπεδα της IL-8 στο υγρό πλύσης αλλά και την κλινική κλίμακα βελτίωσης. Τα οφέλη ήταν πιο σημαντικά για τους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα IgE⁶⁸.

Άσθμα

Το ενδιαφέρον για τη χρήση των μακρολίδων στη θεραπεία του άσθματος ξεκινά από τις αρχές της δεκαετίας του '70 με τη χρήση της τρολεαντομυκίνης ως συμπληρωματικής αγωγής, με σκοπό τη διακοπή χορήγησης των κορτικοστεροειδών στο βαρύ κορτικοεξαρτώμενο άσθμα, αλλά η χρήση της περιορίστηκε λόγω των σοβαρών παρενεργειών της^{1,69}. Η δράση των μακρολίδων στο άσθμα μπορεί να εξηγηθεί με 3 πιθανούς μηχανισμούς: α) ελάττωση του ηπατικού μεταβολισμού των κορτικοστεροειδών και επομένως ενίσχυση της δράσης τους, β) αντιβακτηριδιακή δράση που καταστέλλει την χρόνια υποκείμενη λοίμωξη από *Chlamydia* και *Mycoplasma* και γ) αντιφλεγμονώδεις δράσεις⁷⁰.

Βάσει αυτών μελετήθηκε η επίδραση της τρολεαντομυκίνης και της ερυθρομυκίνης στη φαρμακοκινητική της μεθυλπρεδνιζολόνης. Η τρολεαντομυκίνη, μετά από χορήγηση 1 εβδομάδας σε 10 κορτικοεξαρτώμενους ασθματικούς, ελάττωσε την κάθαρση της μεθυλπρεδνιζολόνης και αύξησε τον χρόνο ημίσειας ζωής της ανεξάρτητα των δόσεων αυτής⁷¹. Η δράση της αυτή ήταν άμεση, συνεχής και δοσοεξαρτώμενη⁷². Παρόμοια, βρέθηκε ότι η ερυθρομυκίνη αναστέλλει την κάθαρση της μεθυλπρεδνιζολόνης. Μία πρόσφατη μελέτη, που αφορά τη δράση της κλαριθρομυκίνης στην από του στόματος χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης και πρεδνιζολόνης στις ίδιες δόσεις σε 6 ενήλικες με ήπιο και μέτριο άσθμα, αναφέρει μείωση της κάθαρσης της μεθυλπρεδνιζολόνης κατά 65%, αλλά χωρίς σημαντική επίδραση στην πρεδνιζολόνη^{73,74}. Παρόλα αυτά, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 3 μελετών, που αφορούσαν συνολικά 90 ασθενείς, έδειξε ότι η τρολεαντομυκίνη δεν είχε καμία θετική επίδραση στη μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών και στην αναπνευστική λειτουργία, ενώ σε μια άλλη μελέτη ανασκόπησης της επίδρασης των μακρολίδων στο χρόνιο άσθμα σε ασθενείς που έλαβαν μακρολίδες για πάνω από 4 εβδομάδες (τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μέχρι το 2001, που αφορούσαν παιδιά και

ενήλικες με χρόνιο άσθμα) αναφέρεται ότι σε 5 μελέτες (357 ασθενείς) υπήρξε βελτίωση των συμπτωμάτων και μείωση των ηωσινόφιλων στα πτύελα αλλά δεν υπήρχαν αρκετά δεδομένα για τη δράση των νεότερων μακρολίδων (κλαριθρομυκίνη και ροξιθρομυκίνη) στη μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών^{75,76}.

Η λοίμωξη από *Chlamydia* και *Mycoplasma* διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία στους αεραγωγούς, συμμετέχει στην έναρξη του άσθματος και επηρεάζει την κλινική πορεία της νόσου προκαλώντας συχνές παροξύνσεις και αύξηση της βαρύτητάς του⁷⁷. Σε μία μελέτη σε ασθενείς με άσθμα και λοίμωξη από *C. pneumoniae* φάνηκε να βελτιώνεται η πορεία της νόσου στους μισούς απ' αυτούς που έλαβαν ειδική αντιβιοτική αγωγή για 4 εβδομάδες⁷⁸, ενώ σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, που περιέλαβε δύο ομάδες ασθματικών ασθενών (με ή χωρίς επιβεβαιωμένη με PCR ή καλλιέργεια λοίμωξη με *C. pneumoniae* ή *M. pneumoniae*), που έλαβαν κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 6 εβδομάδες αναφέρεται σημαντική βελτίωση της FEV₁ και σημαντική μείωση των επιπέδων TNF-α, IL-5, IL-12 mRNA στο BAL μόνο σε αυτούς με λοίμωξη από άτυπα μικρόβια που έλαβαν το αντιβιοτικό, ενώ στους υπόλοιπους η κλαριθρομυκίνη προκάλεσε μείωση μόνο στον TNF-α και την IL-12⁷⁹. Οι Amayasou και συν. σε μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη μελέτη σε 17 ενήλικες με ήπιο και μέτριας βαρύτητας άσθμα έδειξαν ότι η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη σε χαμηλές δόσεις (200 mg ημερησίως) για 8 εβδομάδες μείωσε σημαντικά τα ηωσινόφιλα στο αίμα και στα πτύελα όλων των ασθενών καθώς και τα επίπεδα της κατιονικής πρωτεΐνης των ηωσινοφίλων (ECP) στα πτύελα, ελαττώνοντας ταυτόχρονα τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και τη συχνότητα των παροξύνσεων⁸⁰. Η μελέτη της χορήγησης ροξιθρομυκίνης 150 mg ημερησίως για 8 εβδομάδες σε 12 ασθματικά παιδιά και της διπλάσιας δόσης για το ίδιο διάστημα σε 14 ασθματικούς ενήλικες με ευαισθησία στην ασπιρίνη έδωσε παρόμοια αποτελέσματα^{81,82}. Οι Fonseca και συν. σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη έδειξαν σημαντική και εμμένουσα μείωση των επιπέδων TNF-α, IL-1β, IL-10 στο ρινοφάρυγγα παιδιών με ιστορικό υποτροπιάζοντα συριγμού που έλαβαν κλαριθρομυκίνη και η επίδραση αυτή ήταν μεγαλύτερη στα παιδιά που είχαν ενδείξεις λοίμωξης με *C. pneumoniae* ή *M. pneumoniae*^{83,84}.

Οι κινολόνες ως ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες

Το σύνολο των ερευνητικών δεδομένων υποστηρίζουν την άποψη ότι οι κινολόνες διαθέτουν ανοσοτροπο-

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι. Κλινικές μελέτες που αφορούν τις ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες των αντιβιοτικών

Μελέτη/Ετος	Είδος	Νόσημα	Αρ. ασθενών	Αντιβιοτικό/Δόση	Σχόλια
Nagai, 1991		ΔΠΒ	19 ενήλικες	ΕΜ/400-600mg/ημ (>8 εβδ)	Κλινική και ακτινολογική βελτίωση
Shimizu, 1994		ΑΣΘΜΑ	12 παιδιά	ΡΞΜ/150mg/ημ (8 εβδ)	Μείωση Βρ. υπεραντιδραστικότητας
Tamaoki, 1995	RCT	ΔΠΒ, ΧΒ, ΒΕ	31 ενήλικες	ΚΛΜ/200mg/ημ (8 εβδ)	Μείωση παραγωγής πτυέλων
Koh, 1997	RCT	ΒΕ	25 παιδιά	ΡΞΜ/8mg/kg/ημ (12 εβδ)	Μείωση Βρ. υπεραντιδραστικότητας
Kudoh, 1998	C	ΔΠΒ	498 ενήλικες	ΕΜ/400-600mg/ημ	Αύξηση επιβίωσης
Tsang, 1999	RCT	ΒΕ	21 ενήλικες	ΕΜ/500mg x 2/ημ (8 εβδ)	Βελτίωση πνευμονικής λειτουργίας, μείωση όγκου πτυέλων
Shoji, 1999	RCT	ΑΣΘΜΑ	14 ενήλικες	ΡΞΜ/150mg/ημ (8 εβδ)	Μείωση συμπτωμάτων και ελάττωση ηωσινόφιλων, ECP αίματος/ πτυέλων
Amayasu, 2000	RCT	ΑΣΘΜΑ	17 ενήλικες	ΚΛΜ/ 400mg/ημ (8 εβδ)	Μείωση συμπτωμάτων και βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, ελάττωση ηωσινόφιλων και ECP πτυέλων
Gomez, 2000	RCT	ΧΑΠ	94 ενήλικες	AZM/500mg/ημ (3 ημ)	Μείωση αναπνευστικών λοιμώξεων, μείωση ανάγκης νοσηλείας
Equi, 2002	RCT	KI	41 παιδιά	AZM/250-500mg/ημ (6 μήνες)	Μείωση παροξύνσεων, βελτίωση πνευμονικής λειτουργίας
Wolter, 2002	RCT	KI	60 ενήλικες	AZM /250mg/ημ (3 μήνες)	Βελτίωση ποιότητας ζωής, μείωση παροξύνσεων και επιπέδων CRP
Kraft, 2002	RCT	ΑΣΘΜΑ	55 ενήλικες	ΚΛΜ/1000mg/ημ (6 εβδ)	Βελτίωση πνευμονικής λειτουργίας μόνο σε ασθενείς με λοίμωξη από <i>M. pneumoniae</i> / <i>C. pneumoniae</i>
Saiman, 2003	RCT	KI	185 (>6 ετών)	AZM/250-500mg, τρις/εβδ	Βελτίωση πνευμονικής λειτουργίας, μείωση παροξύνσεων
Pukhalsky, 2004		KI	27 παιδιά	ΚΛΜ/250 mg παρ' ημ (12 μήνες)	Βελτίωση πνευμονικής λειτουργίας, μείωση IL-8, TNF-α πτυέλων και ορού
Basyigit, 2004	RCT	ΧΑΠ	30 ενήλικες	ΚΛΜ (14 ημ)	Μείωση λευκών, IL-8, TNF-α πτυέλων
Lode, 2004	RCT	ΧΑΠ	434 ενήλικες	ΚΛΜ (10 ημ) έναντι ΛΦ (7 ημ)	Παρόμοιο κλινικό όφελος, υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης βακτηρίων με ΛΦ
Parnham, 2005	RCT	ΧΑΠ	24 ενήλικες	AZM/500mg/ημ (3 ημ.)	Μείωση λευκών/ αιμοπεταλίων, Μείωση CRP, Ε-σελεκτίνης, IL-8 ορού
Banerjee, 2005	RCT	ΧΑΠ	67 ενήλικες	ΚΛΜ (3 μήνες)	Δεν παρατηρήθηκε κλινικό όφελος
Wallwork, 2006	RCT	ΧΠΡΚ	64 ενήλικες	ΡΞΜ/150mg/ημ (3 μήνες)	Βελτίωση κλινικής εικόνας και ενδοσκοπικών ευρημάτων

C: συγκριτική μελέτη, RCT: τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, ΔΠΒ: διάχυτη πανβρογχιολίτιδα, ΧΒ: χρόνια βρογχίτιδα, ΒΕ: βρογχεκτασίες, KI: κυστική ίνωση, ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ΧΠΡΚ: χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, ΕΜ: ερυθρομυκίνη, ΚΛΜ: κλαριθρομυκίνη, AZM: αζιθρομυκίνη, ΡΞΜ: ροξιθρομυκίνη, ΛΦ: λεβοφλοξασίνη, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ECP: κατιονική πρωτεΐνη ηωσινόφιλων.

ποιητικές δράσεις, τουλάχιστον *in vitro* αλλά δεν έχουν μελετηθεί κλινικά όσο οι μακρολίδες (οι περισσότερες μελέτες αφορούν πειραματικά ζωικά μοντέλα)⁶. Η σιπροφλοξασίνη, η μοξιφλοξασίνη και η τροβαφλοξασίνη επιδρούν στην απελευθέρωση βακτηριακών προϊόντων από τα νεκρά βακτήρια, ελαττώνουν την απάντηση των

κυτταροκινών και μειώνουν τη θνητότητα σε πειραματόζωα μετά από πρόκληση με LPS, ενώ σε υποθεραπευτικές δόσεις ευαισθητοποιούν τα Gram αρνητικά βακτήρια στη δράση άλλων αντιβιοτικών (οι ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες μπορεί να δρουν αθροιστικά ή συνεργικά με τις αντιβιοτικές τους δράσεις και το συνολικό όφελος να

είναι μεγαλύτερο)⁸⁵.

Η μελέτη της επίδρασης της σιπροφλοξασίνης και της ρουφλοξασίνης σε πειραματικό μοντέλο ενδοκοιλιακής σήψης από *Bacteroides fragilis* αποτελεί μία από τις πρώτες ερευνητικές εργασίες για την *in vivo* επίδραση των φθοριοκινολόνων στην έκκριση κυτταροκινών και συγκεκριμένα στην κινητική του TNF-α την οποία και τροποποίησε, παρόλο που οι κινολόνες είναι αδρανείς έναντι αυτού του βακτηρίου *in vitro*⁸⁶. Παρόμοια, μελετήθηκε η επίδραση της τροβαφλοξασίνης σε πειραματικό μοντέλο ενδοκοιλιακών αποστημάτων σε ποντικούς από *B. fragilis* και *Escherichia coli*⁸⁷. Η ομάδα που έλαβε τροβαφλοξασίνη παρουσίασε σχεδόν μηδενική θνητότητα (δοσοεξαρτώμενη δράση) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, όπου η θνητότητα ήταν 85%, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε και σημαντική μείωση των επιπέδων του TNF-α. Σε πειραματικά μοντέλα με πνευμονία από Gram αρνητικά βακτήρια οι φθοριοκινολόνες έδειξαν επίσης προστατευτική δράση και αναφέρεται ότι η χορήγηση σιπροφλοξασίνης σχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα LPS και TNF-α στο BAL σε σύγκριση με τη χορήγηση κεφταζιδίμης. Η χορήγηση της πριν από την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση LPS φάνηκε να προστατεύει τα πειραματόζωα από το θάνατο, ενώ προκάλεσε μείωση της έκκρισης TNF-α και IL-12, αύξηση της IL-10 και είχε μικρή ή καθόλου επίδραση στις IL-1β και IL-6^{88,89}.

Τα μέχρι τώρα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι οι κινολόνες επηρεάζουν την κυτταρική και χυμική ανοσία μέσω της επίδρασής τους στην παραγωγή κυτταροκινών²³ και βελτιώνουν την έκβαση μέσω της μείωσης του TNF-α και της IL-12 καθώς και της αύξησης της IL-10⁹⁰. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μία πρόσφατη κλινική μελέτη για την επίδραση της σιπροφλοξασίνης σε σύγκριση με την

κεφταζιδίμη στις προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες στον ορό ασθενών με σοβαρή σήψη από Gram αρνητικά βακτήρια⁹¹. Η ομάδα των ασθενών που έλαβαν σιπροφλοξασίνη παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα TNF-α και IL-6 στις 24 και 48 ώρες από την έναρξη της αγωγής και σημαντικά υψηλότερο λόγο IL-10/TNF-α, αλλά δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά στην έκβαση των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αντιβιοτικά ασκούν ανοσοτροποποιητικές δράσεις γιατί συγκεντρώνονται στα λευκοκύτταρα, τροποποιούν την έκκριση των φλεγμονωδών κυτταροκινών, επιδρούν στα μόρια προσκόλλησης, επηρεάζουν την κυτταρική ανοσία δρώντας στα φαγοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα και επηρεάζουν τους λοιμογόνους παράγοντες των παθογόνων μικροοργανισμών. Οι δράσεις αυτές ενισχύουν την άμυνα του οργανισμού έναντι των παθογόνων βακτηρίων αλλά και τη δική τους αντιβιοτική δράση, ελέγχουν και περιορίζουν τη φλεγμονώδη αντίδραση και αποτρέπουν τις βλαπτικές της συνέπειες στους ιστούς. Μέχρι σήμερα υπάρχουν αρκετά πειραματικά δεδομένα για τις *in vitro* ανοσοτροποποιητικές δράσεις των μακρολίδων και των κινολόνων. Τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες είναι αρκετά ισχυρά για τα θεραπευτικά οφέλη των μακρολίδων σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα του αναπνευστικού, ενώ για τα υπόλοιπα αντιβιοτικά απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά)

Πρωτοπαθής αυτόματος πνευμοθώρακας της παιδικής ηλικίας

Σωτήριος Γ. Σίμινας¹,
Αθανάσιος Ζαβιτσανάκης²

¹Ειδικευόμενος Χειρουργικής Παιδών, Υποψήφιος Διδάκτωρ ΑΠΘ,
²Καθηγητής Χειρουργικής Παιδών, Α' Κλινική Χειρουργικής Παιδών Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
Γενικό Νοσοκομείο «Γεώργιος Γεννηματάς»,
Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά:

- Πρωτοπαθής αυτόματος πνευμοθώρακας
- Παιδιά

Αλληλογραφία:

Σωτήριος Σίμινας
28ης Οκτωβρίου 28Α, Θεσσαλονίκη, ΤΚ 54642
Τηλ.: 2310 824849, 6945 333901
e-mail: siminas1@gmail.com, siminas@prontomail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο πρωτοπαθής αυτόματος πνευμοθώρακας (ΠΑΠΘ) ορίζεται ως ο πνευμοθώρακας που συμβαίνει απουσία τραύματος ή υποκείμενης πνευμονικής παθολογίας. Είναι σπάνιος στην παιδική ηλικία και εμφανίζεται χαρακτηριστικά σε δύο ηλικιακές ομάδες, τα νεογνά και τους έφηβους. **Σκοπός:** Παρουσιάζονται τρεις περιπτώσεις εμφάνισης ΠΑΠΘ που αντιμετωπίσαμε κατά το έτος 2006 και γίνεται μια σύντομη ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας. **Μέθοδος:** Η ανάλυση των ιατρικών φακέλων νοσηλείας καθώς και η συλλογή και παρουσίαση των σύγχρονων βιβλιογραφικών δεδομένων. **Αποτελέσματα:** Οι ασθενείς ήταν ένα θήλυ νεογνό 2 ημερών, και δύο έφηβοι 12 και 16 ετών αντίστοιχα. Οι δύο έφηβοι είχαν ψηλό και λεπτό σωματότυπο με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος για την ηλικία τους. Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με παροχέτευση με συσκευή Buiau που παρέμεινε κατά μέσο όρο για 3,6 ημέρες. Στον πρώτο έφηβο ασθενή ο έλεγχος με Υ/Τ υψηλής ευκρίνειας ήταν φυσιολογικός, αλλά σε δύο εκ των συγγενών του κατέδειξε την παρουσία υποϋπεζωκοτικών εμφυσηματικών κύστεων στις κορυφές των πνευμόνων (οικογενής ΠΑΠΘ). Δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές της νόσου είτε κατά τη νοσηλεία είτε κατά την παρακολούθηση (κατά μ.ο. 1,1 έτος). **Συμπεράσματα:** Ο ΠΑΠΘ σχετίζεται σχεδόν πάντα με υποκλινικές υποκείμενες εμφυσηματικές αλλοιώσεις στα κορυφαία πνευμονικά τμήματα (φυσαλίδες ή αερώδεις κύστεις). Στα παιδιά η νόσος εμφανίζεται συνήθως στην εφηβική ηλικία, κυρίως σε λεπτούς αδύνατους έφηβους, ενώ δεν είναι σπάνια και σε νεογνά, ιδίως πρόωρα. Η νόσος είναι συνήθως σποραδική όμως υπολογίζεται πως οι οικογενείς μορφές ξεπερνούν το 10%. Η αντιμετώπιση της πάθησης γίνεται συνήθως με κλειστή παροχέτευση θώρακα, ενώ οι σοβαρότερες παρεμβάσεις - θωρακοτομή ή θωρακοσκόπηση με εκτομή του παθολογικού πνευμονικού παρεγχύματος και πλευροδεσία - στοχεύουν στην αντιμετώπιση και πρόληψη των υποτροπών αυτόματου πνευμοθώρακα, οι οποίες είναι συχνές (16-52%). *Πνεύμων 2008, 21(1):45-51.*

Ο **πνευμοθώρακας** (ΠΘ) είναι η συλλογή αέρα στην υπεζωκοτική κοιλότητα με αποτέλεσμα τη δευτερογενή συμπίεση του πνεύμονα. Χωρίζεται σε αυτόματο, τραυματικό και ιατρογενή ΠΘ. Ο **αυτόματος ΠΘ** χωρίζεται περαιτέρω σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή αυτόματο ΠΘ. Ο **πρωτοπαθής αυτόματος πνευμοθώρακας (ΠΑΠΘ)** προκαλείται από ρήξη υποϋπεζωκοτικών εμφυσηματικών φυσαλίδων (blebs), αερωδών κύστεων (bullae) ή μεγαλύτερων κύστεων χωρίς ύπαρξη άλλης πνευμονικής παθολογίας, και παρουσιάζεται συνήθως σε λεπτούς και ψηλούς έφηβους ή νεαρούς ενήλικες. Ο **δευτεροπαθής αυτόματος πνευμοθώρακας** οφείλεται σε υποκείμενες πνευμονικές παθήσεις, όπως η κυστική ίνωση, η πνευμονία από *Pneumocysti*, και σπανιότερα εμφανίζεται επί εδάφους άσθματος, βρογχιολίτιδας, αυτοάνοσων νοσημάτων, συγγενούς κυστικής αδενωματώδους διαμαρτίας, συγγενούς λοβώδους εμφυσήματος και κακώσεων του θώρακα¹⁻³.

Ο ΠΑΠΘ παρουσιάζεται είτε σποραδικά, είτε με οικογενή επίπτωση, είτε στα πλαίσια κάποιου συνδρόμου. Παρουσιάζουμε τρεις περιπτώσεις εμφάνισης πρωτοπαθούς αυτόματος πνευμοθώρακα με ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά που αντιμετωπίστηκαν το τελευταίο έτος.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι τριών ασθενών με πρωτοπαθή αυτόματο πνευμοθώρακα που αντιμετωπίστηκαν στην Α' Κλινική Χειρουργικής Παίδων του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου της Θεσσαλονίκης κατά το προηγούμενο έτος (2006). Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη διερεύνηση του κληρονομικού ιστορικού και πραγματοποιήθηκε απεικονιστικός έλεγχος και σε άλλα μέλη των οικογενειών των ασθενών όπου υπήρχε υποψία κληρονομικής μετάδοσης.

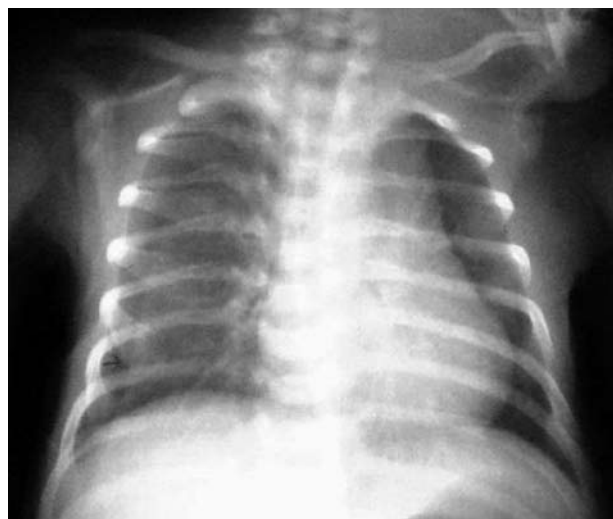
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι ασθενείς ήταν ένα θήλυ νεογνό 2 ημερών, και δύο έφηβοι 12 και 16 ετών (μέση ηλικία 9,34 έτη, διάμεση ηλικία 12 έτη).

Η πρώτη περίπτωση αφορούσε θήλυ νεογνό 2 ημερών με ιστορικό προωρότητας (36 εβδομάδες κύησης), που διακομίστηκε στην κλινική μας από νεογνικό τμήμα λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας, με πτώση του κορεσμού του οξυγόνου (92-95%), διαταραχή των τιμών paO_2 και pCO_2 του αρτηριακού αίματος ($\text{paO}_2=80\text{mmHg}$ και

$\text{pCO}_2=51\text{mmHg}$, με FiO_2 100%) και ακτινολογική εικόνα πνευμοθώρακα. Εκτός από το ιστορικό της προωρότητας δεν αναφέρθηκε κάποιο άλλο στοιχείο από το μαιευτικό, το περιγεννητικό και το νεογνικό έως τώρα ιστορικό, που να έθετε υπόνοιες υποκείμενης πνευμονικής νόσου. Από το οικογενειακό ιστορικό δεν αναφέρθηκαν ανάλογα επεισόδια στην οικογένεια. Στην απλή ακτινογραφία θώρακα διαπιστώθηκε μεγάλος πνευμοθώρακας δεξιά (Εικόνα 1). Αποφασίστηκε η παροχέτευση με τοποθέτηση σωλήνα θωρακοστομίας στο 4^ο μεσοπλεύριο και η σύνδεση με συσκευή Bulau. Η βελτίωση του κορεσμού του οξυγόνου ήταν άμεση, και ακτινολογικά παρατηρήθηκε σχεδόν πλήρης εξάλειψη του πνευμοθώρακα και επανέκπτυξη του πνεύμονα. Η υπολογιστική τομογραφία του θώρακα δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Ο σωλήνας της θωρακοστομίας αφαιρέθηκε τη 2^η ημέρα μετά την παροχέτευση και η ασθενής εξήλθε την 4^η ημέρα της νοσηλείας της. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ως (1 έτος) δεν παρατηρήθηκε υποτροπή του ΠΘ, και η ασθενής έχει φυσιολογική ανάπτυξη.

Στη δεύτερη περίπτωση, ο ασθενής ήταν έφηβος 12 ετών που προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών λόγω αιφνίδιου θωρακικού άλγους δεξιά με συνοδό δύσπνοια. Ο ασθενής ήταν ψηλός και λεπτός με ύψος 178 εκ και βάρος 55 kg (δείκτης μάζας σώματος $\text{BMI}=17,4$, στην 45^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία του) και από τους γονείς του αναφέρθηκε λευκό ιατρικό ιστορικό. Κλινικά εμφάνιζε ταχυκαρδία (130 σφύξεις/λεπτό) και ταχύπνοια (20-24 σφύξεις/λεπτό), ελάττωση του αναπνευστικού



ΕΙΚΟΝΑ 1. Α/α θώρακα: πνευμοθώρακας δεξιά σε θήλυ νεογνό.

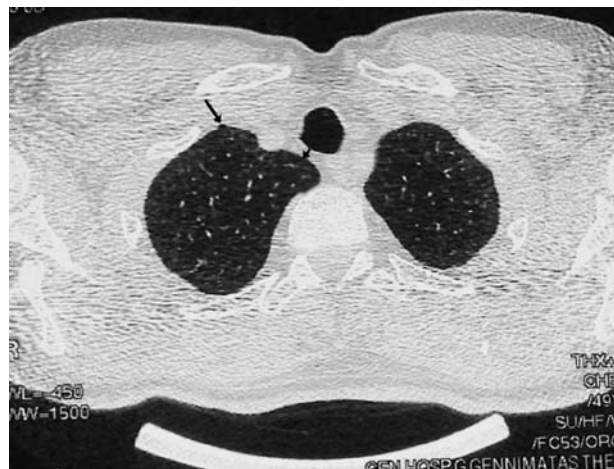
ψιθυρίσματος και τυμπανικό ήχο κατά την επίκρουση στο δεξιό ημιθώρακιο. Οι καρδιακοί του τόνοι ήταν φυσιολογικοί χωρίς ακουστά φυσήματα, και δεν παρουσίαζε μυοσκελετικές διαταραχές χαρακτηριστικές του συνδρόμου Marfan (φυσιολογική διαμόρφωση θώρακα, σπονδυλικής στήλης, λεκάνης, άκρων και δακτύλων). Από το ιστορικό δεν αναφέρθηκε διαταραχή της οπτικής οξύτητας (μυωπία ή αστιγματισμός). Η διάγνωση του πνευμοθώρακα ετέθη με απλή ακτινογραφία θώρακα (Εικόνα 2) και αποφασίστηκε η κλειστή παροχέτευση. Μετά την παροχέτευση, η πορεία ήταν ομαλή και ο σωλήνας της θωρακοστομίας αφαιρέθηκε στις 5 ημέρες. Ο ασθενής υπεβλήθη σε έλεγχο με υπολογιστική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας (high-resolution CT) με τομές 3mm, στις οποίες δεν διαπιστώθηκε η παρουσία υπούπεζωκοτικών φυσαλίδων. Επίσης διενεργήθηκε υπερηχογράφημα καρδιάς το οποίο ήταν αρνητικό για ύπαρξη βαλβιδοπάθειας ή ανωμαλίας της αορτής. Ο ασθενής έλαβε εξιτήριο την 6^η ημέρα της νοσηλείας του. Μετά την έξοδο του από το νοσοκομείο υπεβλήθη σε οφθαλμολογική εξέταση για αποκλεισμό εκτοπίας του φακού, που παρατηρείται στο σύνδρομο Marfan, η οποία ήταν φυσιολογική. Από τη λήψη του κληρονομικού ιστορικού προέκυψε πως τόσο ο πατέρας του εφήβου (49 ετών), όσο και ο θείος του (αδελφός του πατέρα, 52 ετών) είχαν εμφανίσει ένα επεισόδιο αυτόματου ΠΘ σε νεαρή ηλικία. Η σωματική κατανομή των δύο ανδρών ήταν του ιδίου τύπου με τον έφηβο (ψηλοί και λεπτοί), χωρίς άλλες μυοσκελετικές διαταραχές. Και στους δύο διενεργήθηκε ακτινογραφία θώρακα και Υ/Τ



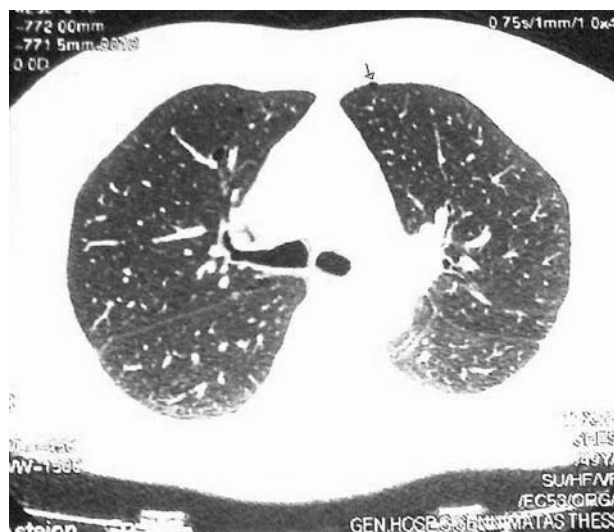
ΕΙΚΟΝΑ 2. Α/α θώρακα: πνευμοθώρακας δεξιά.

high-resolution. Οι ακτινογραφίες θώρακα ήταν φυσιολογικές αλλά και οι δύο άνδρες εμφάνιζαν εμφυσηματικές αλλοιώσεις στον Υ/Τ έλεγχο (Εικόνες 3, 4). Επίσης στους δύο άνδρες διενεργήθηκε υπερηχογράφημα καρδιάς και οφθαλμολογική εξέταση για διερεύνηση πιθανού συνδρόμου Marfan, χωρίς να διαπιστωθούν ιδιαίτερα ευρήματα. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (1,5 έτος) δεν παρατηρήθηκε υποτροπή του ΠΘ.

Στην τρίτη περίπτωση ο ασθενής ήταν 16 ετών, ύψους 185 εκ και βάρους 65 kg (BMI 19, στην 25^η εκατοστιαία θέση



ΕΙΚΟΝΑ 3. Υ/Τ θώρακα υψηλής ευκρίνειας: εμφυσηματικές φυσαλίδες στις πνευμονικές κορυφές στον πατέρα έφηβου ασθενή με ΠΑΠΘ.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Υ/Τ θώρακα υψηλής ευκρίνειας που απεικονίζει εμφυσηματικές φυσαλίδες σε κατώτερα πνευμονικά πεδία στον πατέρα έφηβου ασθενή με ΠΑΠΘ.

για την ηλικία του) και καπνιστής 8-12 τσιγάρων ανά ημέρα για διάστημα 1,5 έτους που επίσης προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών λόγω αιφνίδιου θωρακικού άλγους δεξιά και δύσπνοιας. Το ατομικό αναμνηστικό ήταν αρνητικό για ύπαρξη αναπνευστικού ή άλλου νοσήματος, εκτός από μυωπία για την οποία ο ασθενής φορούσε γυαλιά από ηλικία 9 ετών. Κλινικά, ο ασθενής εμφάνιζε έντονη δύσπνοια με ταχυκαρδία (145 σφύξεις/λεπτό) και ταχύπνοια (18-20 αναπνοές/λεπτό) με παράλληλη χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών. Επισκοπικά ο θώρακας του ήταν φυσιολογικός και ακροαστικά είχε μεγάλη ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος και τυμπανικό ήχο στην επίκρουση του δεξιού ημιθωρακίου. Οι καρδιακοί τόνοι ήταν φυσιολογικοί χωρίς φυσήματα. Ο ασθενής δεν είχε σκολίωση ή άλλη μυοσκελετική διαταραχή χαρακτηριστική του συνδρόμου Marfan. Η διάγνωση του πνευμοθώρακα ετέθη με απλή ακτινογραφία θώρακα και αποφασίστηκε η κλειστή παροχέτευση του ημιθωρακίου από το 4^ο μεσοπλεύριο. Η πορεία μετά τη παροχέτευση ήταν ομαλή, ο σωλήνας της θωρακοστομίας αφαιρέθηκε στις 5 ημέρες και ο ασθενής εξήλθε την επόμενη ημέρα. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, προγραμματίστηκε υπερηχογράφημα καρδιάς και οφθαλμολογική εξέταση χωρίς παθολογικά ευρήματα πέρα από το γνωστό ιστορικό μυωπίας του ασθενούς. Από το κληρονομικό ιστορικό αναφέρθηκαν αντίστοιχα επεισόδια ΠΑΠΘ στην οικογένεια, συγκεκριμένα ο αδερφός του ασθενούς 26 ετών είχε εμφανίσει επεισόδιο αυτόματου πνευμοθώρακα πριν 9 έτη, και ο πατέρας του 41 ετών δύο επεισόδια σε ηλικίες 19 και 24 ετών αντίστοιχα που όλα αντιμετωπίστηκαν με κλειστή παροχέτευση θώρακα. Και οι δύο συγγενείς του εφήβου εμφάνιζαν το ίδιο ψηλό και αδύνατο σωματικό πρότυπο χωρίς όμως μυοσκελετικές διαμαρτίες, ιστορικό καρδιοπάθειας ή οφθαλμολογικές διαταραχές. Παρ' όλη αυτά, οι γονείς δεν δέχθηκαν τη διενέργεια Υ/Τ στο παιδί τους, ούτε και να υποβληθούν οι ίδιοι σε έλεγχο με Υ/Τ για τη διαπίστωση μικροκυστικών υποϋπεζωκοτικών αλλοιώσεων. Επίσης αρνήθηκαν τη διενέργεια καρδιολογικού και οφθαλμολογικού ελέγχου για διερεύνηση κριτηρίων που εμπίπτουν στη διάγνωση του συνδρόμου Marfan. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (9 μήνες) δεν παρατηρήθηκε υποτροπή του ΠΘ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ΠΑΠΘ σχεδόν πάντα σχετίζεται με τη ρήξη κάποιας υποϋπεζωκοτικής μικροκυστικής βλάβης στα κορυφαία πνευμονικά τμήματα σε άτομα που δεν έχουν υποκείμενες πνευμονικές παθήσεις ή ιστορικό κάκωσης¹⁻³. Ο

απεικονιστικός έλεγχος με high-resolution Υ/Τ αλλά και η θωρακοσκόπηση ασθενών με ΠΑΠΘ συνήθως αποκαλύπτει υποκείμενες λανθάνουσες πνευμονικές αλλοιώσεις με τη μορφή φυσαλίδων, αερωδών κύστεων ή μεγάλυτερων κύστεων^{1,4-5}. Ως **φυσαλίδες (blebs)** ορίζονται οι κυστικές βλάβες με περιγεγραμμένο τοίχωμα <2cm, ενώ **οι αερώδεις κύστες (bullae)** έχουν διάμετρο >2cm⁴. Οι αλλοιώσεις αυτές ανακαλύπτονται στο 100% των ασθενών με ΠΑΠΘ που υποβάλλονται σε θωρακοτομή και στο 76% αυτών που υφίστανται θωρακοσκόπηση⁶. Κατά συνέπεια ο ΠΑΠΘ θεωρείται ως η κλινική εκδήλωση υποκείμενης πνευμονικής πάθησης με χαρακτηριστικά περιφερικού κυψελιδικού εμφυσήματος^{6,7}.

Ο μηχανισμός πρόκλησης του ΠΑΠΘ περιλαμβάνει τη ρήξη υποϋπεζωκοτικών φυσαλίδων του κορυφαίου τμήματος του άνω λοβού ή του άνω τμήματος του κάτω λοβού. Οι μηχανικές φορτίσεις που δέχονται τα κορυφαία πνευμονικά τμήματα είναι υψηλές λόγω της παρουσίας μεγάλων κυψελίδων και των εντονότερα αρνητικών ενδοϋπεζωκοτικών πιέσεων. Ο σχηματισμός πνευμονικών φυσαλίδων οφείλεται σε ρήξη κυψελίδων και διάχυση του αέρα στον διάμεσο πνευμονικό ιστό. Ο αέρας εν συνεχεία συλλέγεται σε υποϋπεζωκοτικές θήκες δημιουργώντας τις φυσαλίδες και τις αερώδεις κύστες. Μερικές μικροκυστικές αλλοιώσεις θεωρούνται συγγενούς αιτιολογίας (οικογενής αυτόματος πνευμοθώρακας), λόγω πιθανής διαταραχής συνδετικού ιστού γενικότερα και παρατηρούνται είτε στα πλαίσια γνωστών συνδρόμων είτε απλά με εμφάνιση ΠΑΠΘ στα μέλη μιας οικογένειας⁸⁻¹⁰.

Η συχνότητα του ΠΑΠΘ στα παιδιά υπολογίζεται σε 0,1%⁶, ενώ σε σειρές ενηλίκων υπολογίζεται σε 7,4 - 18/10000 στους άνδρες και 1,2 - 6/10000 στις γυναίκες, με υπεροχή σε ψηλά και λεπτά άρρενα άτομα 16-24 ετών^{11,12}.

Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί στη νεογνική περίοδο προκαλώντας αναπνευστική δυσχέρεια (0.3-1.3% των αιτιών νεογνικής αναπνευστικής δυσλειτουργίας), όπως και στην πρώτη περίπτωση που αναφέρθηκε^{13,14}. Πολύ συχνότερος στην ηλικιακή αυτή ομάδα είναι ο δευτεροπαθής πνευμοθώρακας λόγω συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, εισρόφησης μηκνίου ή αίματος, εργώδους ανάνηψης, χορήγησης θετικών πιέσεων στους αεραγωγούς, πνευμονικής υποπλασίας, πνευμονίας ή συγγενών κυστικών διαμαρτιών. Ο ΠΑΠΘ στη νεογνική ηλικία εμφανίζεται συχνότερα σε πρόωρα νεογνά και σπανιότατα έχει οικογενή επίπτωση^{13,14}. Πιστεύεται πως προκαλείται από τη ρήξη κυψελίδων λόγω των απαιτούμενων υψηλών πιέσεων για την έκπτυξη του πνεύμονα ή από ασύμμετρη κατανομή των πιέσεων έκπτυξης ανάμεσα στις διάφορες

ομάδες κυψελίδων¹⁴. Η συντηρητική θεραπεία με απλή χορήγηση 100% οξυγόνου και παρακολούθηση είναι συνήθως επαρκής για την απορρόφηση της διαφυγής αέρα, σε περιπτώσεις όμως με μεγάλη διαφυγή και επηρεασμό των δεικτών οξυγόνωσης του αίματος (κορεσμός σε οξυγόνο, αέρια αρτηριακού αίματος) ή σε περιπτώσεις πνευμοθώρακα υπό τάση (7,5% των περιπτώσεων), η θωρακοκέντηση με βελόνη ή η θωρακοστομία είναι απαραίτητη¹⁵.

Πέρα από τη νεογνική περίοδο, ο ΠΑΠΘ στη συντριπτική του πλειοψηφία εμφανίζεται στην εφηβική και πρώιμη ενήλικη ηλικία. Σε μεγάλες σειρές ενηλίκων η μέση ηλικία εμφάνισης είναι ανάμεσα στα 20 και 30 χρόνια της ζωής, με διάμεση ηλικία τα 27 έτη¹⁶. Ο ΠΑΠΘ σχετίζεται σχεδόν πάντα με υποϋπεζωκοτικές εμφυσηματικές αλλοιώσεις. Η ακριβής επίπτωση των αλλοιώσεων αυτών στον πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Ο αριθμός και το μέγεθος τους έχουν συσχετιστεί με την πιθανότητα υποτροπής του ΠΑΠΘ, ενώ και η παρουσία τους στον έτερο πνεύμονα έχει αναφερθεί πως συνοδεύεται από υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΠΑΠΘ στον πνεύμονα αυτό¹⁷⁻¹⁹.

Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για να αποσαφηνίσουν την εντυπωσιακή συσχέτιση του ΠΑΠΘ σποραδικής και οικογενούς εμφάνισης με μια συγκεκριμένη σωματική κατανομή που καλείται **εκτομορφία** (αυξημένο ύψος, χαμηλό βάρος και επίπεδος θώρακας), όπως ακριβώς συμβαίνει και στους δύο έφηβους ασθενείς της μελέτης μας και στους συγγενείς τους, και παρατηρείται με τον πλέον χαρακτηριστικό τρόπο και στο σύνδρομο Marfan. Σύμφωνα με μια υπόθεση, η ταχεία αύξηση του πνεύμονα σε σχέση με την αγγείωση, αλλά και η ταχεία αύξηση της κάθετης διάστασης του θώρακα σε σχέση με την οριζόντια, επηρεάζει τις ενδοθωρακικές πιέσεις και οδηγεί σε ισχαιμία των κορυφαίων πνευμονικών τμημάτων και πιθανώς σε δημιουργία φυσαλίδων^{9,20}. Άλλοι συγγραφείς έχουν προτείνει ως αίτιο φλεγμονώδεις και ινώδεις αλλοιώσεις των βρογχιολίων, ενώ η παρατήρηση συνύπαρξης ΠΑΠΘ με πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (έως και 50% σε κάποιες μελέτες) και άλλες διαταραχές στη μεσεγχυματική ανάπτυξη ίσως να συσχετίζεται με αλλοιώσεις στο κολλαγόνο τύπου 1 και 3²¹.

Θετικό οικογενειακό ιστορικό ανευρίσκεται στο 11,5% των ασθενών με ΠΑΠΘ²². Η οντότητα του **οικογενούς αυτόματου πνευμοθώρακα** (ΟΑΠΘ) περιγράφηκε πρώτη φορά το 1921 από τον Faber, ενώ η εμφάνιση του ΠΑΠΘ σε συσχέτιση με αρκετές κληρονομικές μονογονιδιακές διαταραχές είναι γνωστή εδώ και δεκαετίες^{10,17}. Αν και ο ΠΘ δεν είναι το πρωταρχικό εύρημα στα σύνδρομα αυτά, πρέπει αυτά να συμπεριλαμβάνονται στη διαφο-

ρική διάγνωση και αξιολόγηση ασθενών με ΟΑΠΘ. Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν το σύνδρομο Marfan, την ομοκυστινουρία, το σύνδρομο Ehlers-Danlos, την έλλειψη α₁-αντιθρυψίνης και το σύνδρομο Birt-Hogg-Dubi (Πίνακας 1). Οι περισσότερες οικογένειες με ΟΑΠΘ συνήθως εμφανίζουν χαρακτηριστικά που δεν ταιριάζουν σε κάποιο από τα μονογονιδιακά αυτά νοσήματα και η επικρατούσα σήμερα άποψη είναι πως ο ΟΑΠΘ είναι μια ξεχωριστή διαταραχή τόσο σε κλινικό όσο και σε μοριακό επίπεδο. Οι οικογένειες των δύο εφήβων ασθενών που περιγράψαμε ανήκουν σε αυτή την κατηγορία, μια και σε κανένα μέλος δεν παρατηρήθηκε ή δεν αναφέρθηκε κάποια συνδρομική νόσος.

Παλαιότερα είχαν προταθεί δύο τρόποι μετάδοσης της κληρονομικότητας για τον ΟΑΠΘ: Ένας αυτοσωματικός κυρίαρχος με μεταβλητή διείσδυση σε ορισμένες οικογένειες και ένας φυλοσύνδετος υπολειπόμενος σε άλλες²². Μόλις τα τελευταία χρόνια η γενετική έρευνα έδειξε μεταλλάξεις στο γονίδιο του συνδρόμου Birt-Hogg-Dubi που κωδικοποιεί την θυλακίνη (folliculin) σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων οικογενούς εμφάνισης ΠΘ^{10,23,24}. Οι περιπτώσεις αυτές μπορούν να θεωρηθούν πλέον μέρος του φαινοτυπικού φάσματος (*forme-fruste*) του συνδρόμου Birt-Hogg-Dubi, το οποίο είναι μια αυτοσωματική κυρίαρχη νόσος που περιλαμβάνει δερματικές βλάβες (ινοθυλακιώματα, τριχοδισκώματα και ακροχορδόνες), αυτόματο πνευμοθώρακα και νεφρικό καρκίνωμα διαφόρων ιστολογικών υποτύπων¹⁰. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ΟΑΠΘ δεν μπορεί πάντως ακόμα να εξηγηθεί από τις μεταλλάξεις στο γονίδιο του συνδρόμου Birt-Hogg-Dubi, και η μοριακή βάση της νόσου, που ουσιαστικά είναι μια σπάνια μορφή εμφυσηματος, απομένει να διερευνηθεί. Κανείς από τους ασθενείς και τους γονείς τους δεν εμφάνιζε ύποπτες για σύνδρομο Birt-Hogg-Dubi βλάβες.

Η αντιμετώπιση του ΠΑΠΘ στοχεύει αρχικά στην

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μονογονιδιακές παθήσεις που σχετίζονται με τον αυτόματο πνευμοθώρακα.

Νόσος	Γονίδια	Χρωμοσωμική θέση
Σύνδρομο Marfan	Fibrillin 1	15q21.1
Ομοκυστινουρία	Cystathionine b-synthase	21q22.3
Σύνδρομο Ehlers-Danlos	Πολλαπλά	Πολλαπλά
Έλλειψη α ₁ -αντιθρυψίνης	α ₁ -αντιθρυψίνη	14q32.1
Σύνδρομο Birt-Hogg-Dube	Folliculin	17p11.2

επανεκπτυξη του πνεύμονα και όψιμα στην αποφυγή των υποτροπών.

Η επανεκπτυξη επιτυγχάνεται είτε αυτόματα, είτε με θωρακοκέντηση - αναρρόφηση με βελόνη, είτε με κλειστή παροχέτευση εφόσον ο πνευμοθώρακας είναι μεγάλος (>50%) ή υπό τάση.

Η νόσος έχει την τάση να υποτροπιάζει και μάλιστα συχνότερα από ότι στους ενήλικες^{2,25}. Ο κίνδυνος υποτροπής στην παιδική ηλικία υπολογίζεται σε 16-52%, μετά από υποτροπή πνευμοθώρακα σε 60% και μετά δεύτερη υποτροπή σε 80%^{17,26}. Άνω του 60% των υποτροπών συμβαίνει μέσα στα 2 έτη από το πρώτο επεισόδιο. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΘ στον έτερο πνεύμονα είναι 6-50%^{17,27,28}. Στις τρεις περιπτώσεις που αναφέραμε, δεν παρατηρήθηκαν επίμονες διαφυγές αέρα ούτε υποτροπές μετά τη θωρακοστομία, όμως ο χρόνος παρακολούθησης δεν είναι μεγαλύτερος του 1,5 έτους. Για την αποφυγή των υποτροπών έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι, συγκεκριμένα: 1) **Η απλή πλευροδεσία** (δημιουργία συμφύσεων μεταξύ των υπεζωκοτικών επιφανειών για την αποτροπή της επανασυλλογής αέρα) με χημικά μέσα μέσω της θωρακοστομίας (τετρακυκλίνη, νιτρικός άργυρος, κόλλα ινικής, ταλκ), 2) **Η αφαίρεση των πνευμονικών τμημάτων της κορυφής που παρουσιάζουν μικροκυστικές αλλοιώσεις** και η πλευροδεσία είτε με χημικά μέσα, είτε μηχανικά (πλευρεκτομή - αφαίρεση των υπεζωκοτικών στοιβάδων ή καυτηριασμός με διαθερμοπηξία). Η επέμβαση αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με ανοικτή προσπέλαση (περιορισμένη μασχαλιαία θωρακοτομή στο 4^ο μεσοπλεύριο - Limited Axillary Thoracotomy - LAT) είτε θωρακοσκοπικά με ή χωρίς την υποβοήθηση με video (Video-Assisted ThoracoScopy - VATS).

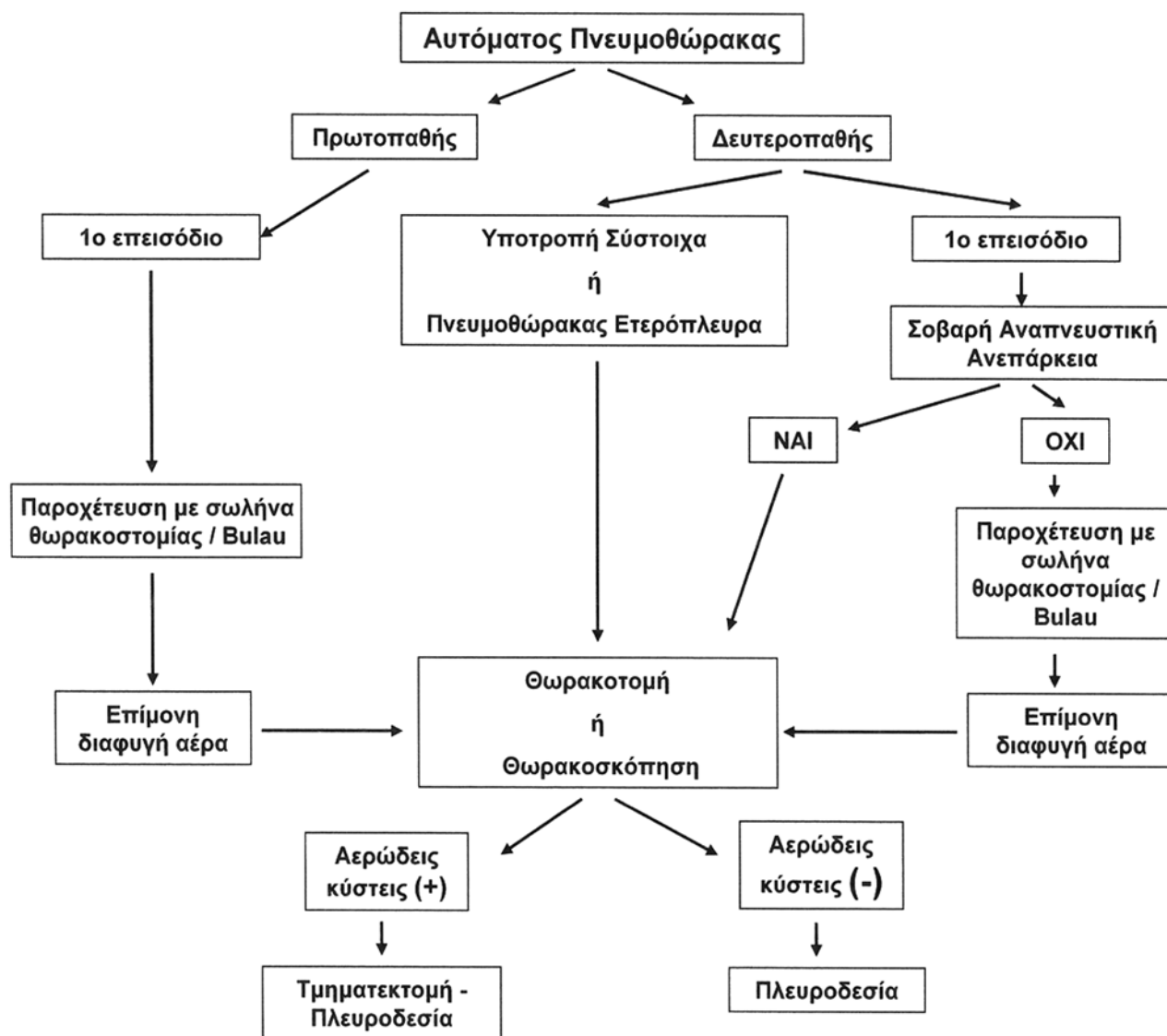
Η ανοικτή θωρακοτομή είναι η πλέον αποτελεσματική μέθοδος, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές επιπλοκές. Η βελτίωση στις θωρακοσκοπικές τεχνικές έχει οδηγήσει στην καθιέρωση τους ως εναλλακτική λύση στην αντιμετώπιση πολλών θωρακικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου και του ΠΑΠΘ. Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει την υπεροχή της VATS στην αποφυγή των πρώιμων και όψιμων μετεγχειρητικών επιπλοκών, στον χρόνο νοσηλείας και στην αποφυγή δύσμορφης μετεγχειρητικής ουλής^{1,2,28}. Μειονεκτήματα της VATS είναι ο αυξημένος χειρουργικός χρόνος, το υψηλό κόστος και ενδεχομένως μια μικρή αύξηση στο ποσοστό υποτροπής του πνευμοθώρακα συγκριτικά με την LAT²⁹⁻³². Η πλευροδεσία έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας μιας ήπιας περιοριστικής πνευμονοπάθειας^{33,34}, αλλά οι διαταραχές αυτές βελτιώνονται με το χρόνο και η μακροχρόνια πρόγνωση είναι πολύ καλή.

Οι συχνές υποτροπές του ΠΑΠΘ έχουν οδηγήσει τους ερευνητές να προτείνουν την αντιμετώπιση όλων των ασθενών πέρα της νεογνικής και βρεφικής περιόδου, με θωρακοσκοπική διερεύνηση^{1,2,28}. Η συνηθέστερη όμως στρατηγική αντιμετώπισης σήμερα είναι κατ' αρχάς η παρακολούθηση, με ταυτόχρονη χορήγηση οξυγόνου και η χρήση θωρακοκέντησης ή θωρακοστομίας εφ' όσον είναι απαραίτητο (επιβαρημένη κλινική εικόνα, ΠΘ >50% ή ΠΘ υπό τάση). Ενδείξεις χειρουργικής αποκατάστασης με θωρακοτομή ή θωρακοσκόπηση αποτελούν: η επίμονη διαφυγή αέρα (≥4 ημέρες), οι υποτροπές της νόσου, και ενδεχομένως η παρουσία μικροκυστικών βλαβών στον έτερο πνεύμονα^{1,35-38}. Στον πίνακα 2 προτείνεται αλγόριθμος για την αντιμετώπιση του ΠΑΠΘ της παιδικής ηλικίας^{1,37}.

Η χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας θώρακα ως απεικονιστική μέθοδος πρώτης γραμμής για τη διερεύνηση του ΠΑΠΘ αποτελεί επίσης αμφιλεγόμενο θέμα. Είναι γεγονός πως οι απλές ακτινογραφίες επαρκούν για την απεικόνιση του ΠΘ αλλά αποτυγχάνουν να καταδείξουν τις υποκείμενες μικροκυστικές εμφυσηματικές αλλοιώσεις του πνεύμονα που οδηγούν στη δημιουργία του ΠΘ, όπου η ευαισθησία των απλών ακτινογραφιών θώρακα υπολογίζεται στο 15%⁹. Η υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας με τομές 3mm απεικονίζει με ιδιαίτερη λεπτομέρεια τις εμφυσηματικές αλλοιώσεις και μπορεί να αναγνωρίσει έως και το 88% των φυσαλίδων και αερωδών κύστεων που διαπιστώνονται διεγχειρητικά^{9,17}. Δεν είναι ακόμα τεκμηριωμένο το εάν η απεικόνιση εμφυσηματικών αλλοιώσεων στην Υ/Τ αποτελεί ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης, ενώ και η συσχέτιση του μεγέθους των εμφυσηματικών βλαβών με τον κίνδυνο υποτροπής δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη. Επίσης η δυνατότητα της Υ/Τ θώρακα να ξεχωρίσει τους ασυμπτωματικούς ασθενείς με ετερόπλευρη παρουσία φυσαλίδων που χρειάζονται χειρουργική αντιμετώπιση είναι ασαφής^{4,9,36}.

Όπως και στις περιπτώσεις των συνήθων μορφών πνευμονικού εμφυσήματος, η εμφάνιση του αυτόματου ΠΘ σχετίζεται με την ποσότητα και τη διάρκεια του καπνίσματος. Ο δεύτερος έφηβος της μελέτης μας ήταν καπνιστής περίπου 10 τσιγάρων/ημέρα για διάστημα 1,5 έτους, κάτι που ενδεχομένως συνετέλεσε σε ταχύτερη εμφάνιση της νόσου, ενώ και οι δύο συγγενείς του που εμφάνισαν ΠΘ ήταν επίσης καπνιστές. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης αυτόματου ΠΘ αυξάνει 7 φορές σε καπνιστές 1-12 τσιγάρων/ημέρα, 21 φορές σε καπνιστές 12-22 τσιγάρων/ημέρα, και 80 φορές σε καπνιστές >22 τσιγάρων/ημέρα^{10,38}.

Συμπερασματικά, ο πρωτοπαθής αυτόματος πνευ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης του αυτόματου πνευμοθώρακα στα παιδιά

μοθώρακας σχετίζεται σχεδόν πάντα με υποκλινικές υποκείμενες εμφυσηματικές αλλοιώσεις στα κορυφαία πνευμονικά τμήματα (φυσαλίδες, αερώδεις κύστες ή και μεγαλύτερες κύστες). Στα παιδιά η νόσος εμφανίζεται συνήθως στην εφηβική ηλικία, κυρίως σε λεπτούς και αδύνατους έφηβους (εκτομορφία), ενώ δεν είναι σπάνια και σε νεογνά, ιδίως πρόωρα. Η νόσος είναι συνήθως σποραδική όμως υπολογίζεται πως οι οικογενείς μορφές ξεπερνούν το 10%. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες ταυτοποίησης της γονιδιακής ταυτότητας της νόσου και έχουν ενοχοποιηθεί συγκεκριμένες παθο-

λογικές γενετικές αλληλουχίες, με σημαντικότερη αυτή του συνδρόμου Birt-Hogg-Dubi. Η αντιμετώπιση της πάθησης είναι συνήθως με παροχέτευση του ΠΘ με σωλήνα θωρακοστομίας, ενώ οι σοβαρότερες παρεμβάσεις - θωρακοτομή ή θωρακοσκόπηση με εκτομή του παθολογικού πνευμονικού παρεγχύματος και πλευροδεσία - στοχεύουν στην αντιμετώπιση και πρόληψη των υποτροπών του ΠΘ, οι οποίες είναι συχνές (16-52%).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Ο ρόλος του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) στην παθογένεση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)

Νικολέττα Ροβίνα

Επικ. Λέκτορας Π.Δ. 407, Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πνευμονολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Λέξεις κλειδιά:

- ανοσοτροποποίηση
- αντιβιοτικά
- μακρολίδες
- κινολόνες
- φλεγμονώδης αντίδραση
- κυτταρική ανοσία
- χυμική ανοσία
- κυτταροκίνες
- ουδετερόφιλα
- χημειοταξία
- φαγοκυττάρωση

Αλληλογραφία:

Νικολέττα Ροβίνα
Επικ. Λέκτορας Π.Δ. 407
Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πνευμονολογικό Τμήμα
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»
Υψηλάντου 45-47, 106 75 Αθήνα
Τηλ.: 210 7235521
E-mail: rovinanikoletta@hotmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί παγκοσμίως ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας, με επίπτωση και θνησιμότητα που συνεχώς αυξάνονται. Ωστόσο, ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός έναρξης και εξέλιξης της νόσου αυτής δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες αγγειογένεσης, με σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του πνεύμονα και στη φυσιολογία του. Εκφράζεται σε διάφορες περιοχές του πνεύμονα, ενώ έχει φανεί πως διαφορές στην έκφρασή του παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των δυο κύριων φαινότυπων της Χ.Α.Π. (εμφύσημα και χρόνια βρογχίτιδα). Είναι γνωστό, ότι ο VEGF διατηρεί την ομοιόσταση των κυψελιδικών κοιλοτήτων και έτσι, η ελάττωση της έκφρασής του επηρεάζει την παθογένεση του εμφυσήματος. Στο πνευμονικό εμφύσημα πιστεύεται, ότι η απόπτωση των πνευμονικών ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω της ελαττωμένης δραστηριότητας του VEGF επάγει την απόπτωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων, αυξάνοντας έτσι, την ευαισθησία των τοιχωμάτων των κυψελίδων στο οξειδωτικό στρες και στις πρωτεάσες. Έτσι, η έλλειψη του VEGF στο εμφύσημα μπορεί να αποτελεί ένδειξη για θεραπεία υποκατάστασής του, ενώ η υπερέκφρασή του στη χρόνια βρογχίτιδα έχει οδηγήσει σε παρεμβάσεις για εξασθένηση της δράσης του. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει το ρόλο του VEGF στην παθογένεση της Χ.Α.Π. σύμφωνα με αυτά που γνωρίζουμε έως τώρα από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ζώων, αλλά και από κλινικές μελέτες, καθώς και να εστιάσει στις διαγνωστικές και θεραπευτικές του ενδείξεις. *Πνεύμων 2008, 21(1):60-67.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.) αποτελεί παγκοσμίως

κύρια αιτία χρόνιας νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αν και ο επιπολασμός, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της Χ.Α.Π. ποικίλουν από χώρα σε χώρα, σε γενικές γραμμές συσχετίζονται άμεσα με την καπνιστική συνήθεια. Η Χ.Α.Π. είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ροής με μερική ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή, συνήθως έχει εξελικτική πορεία και παθολογικό φλεγμονώδες πρότυπο στους πνεύμονες. Ένα από τα κύρια παθολογικά ευρήματα της Χ.Α.Π. είναι η χρόνια φλεγμονή, που χαρακτηρίζεται από προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων – κυρίως ουδετερόφιλων, μακροφάγων και CD8+ Τ λεμφοκυττάρων – στον αυλό και στο τοίχωμα των βρόγχων, των βρογχιολίων και στο πνευμονικό παρέγχυμα¹. Σήμερα, η επικρατούσα θεωρία σε σχέση με την παθογένεση της Χ.Α.Π. βασίζεται στη διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ πρωτεασών/αντιπρωτεασών στον πνεύμονα². Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, ο αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων και μακροφάγων που επάγονται από το κάπνισμα, οδηγεί σε μεγάλα ποσά πρωτεασών και οξειδωτικών ουσιών που ευθύνονται για την καταστροφή του πνεύμονα³. Το έντονο οξειδωτικό στρες, το οποίο μπορεί να οριστεί ως η αυξημένη έκθεση σε οξειδωτικές ουσίες σε έδαφος ελαττωμένης αντιοξειδωτικής ικανότητας, αναγνωρίζεται ως κύριο χαρακτηριστικό της Χ.Α.Π.⁴ Σχήμα 1.

Ο προοδευτικός περιορισμός της ροής που ανταποκρίνεται μερικώς στα βρογχοδιασταλτικά, αντανakλά εν μέρει την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών⁵. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι ο ισχυρότερος ρυθμιστής της αγγειογένεσης^{6,7}, αποτελεί τροφικό παράγοντα απαραίτητο για την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ επάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων⁸ (Πίνακας 1). Η απομάκρυνσή του οδηγεί σε απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων^{9,10}. Η έκφρασή του VEGF είναι συχνά αυξημένη στα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα και στα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από ίνωση, ενώ στην παθογένεση του εμφυσήματος έχει εμπλακεί μέσω των μηχανισμών της απόπτωσης και του οξειδωτικού στρες¹¹⁻¹³ (Σχήμα 1). Το κάπνισμα αυξάνει τα επίπεδα του VEGF, τόσο στο αίμα¹⁴ όσο και στα προκλητά πτύελα, ακόμη και στους υγιείς καπνιστές¹⁵. Αν και τα στοιχεία γύρω από τη συμβολή του VEGF στην παθογένεση της Χ.Α.Π. αυξάνονται, ο ρόλος του στα διάφορα στάδια της νόσου φαίνεται να είναι διαφορετικός. Έχει προταθεί, πως η επίδρασή του είναι βλαπτική στο βρογχικό δέντρο και προστατευτική στις κυψελίδες¹⁶. Πρόσφατες αναφορές υποδεικνύουν, πως ο VEGF διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία της δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης στη Χ.Α.Π.¹⁷.



ΣΧΗΜΑ 1. Αλληλεπίδραση των διαφόρων μηχανισμών που πιστεύεται πως συμμετέχουν στη παθοβιολογία της καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δράσεις του VEGF

Κύτταρα στόχοι	Ενδοθήλιο	Διαπερατότητα
	Ενδοθήλιο	Διαφοροποίηση ανάπτυξης
	Πρόδρομα κύτταρα μυελού των οστών	Κινητοποίηση
	Λεία μυϊκά αγγειακά κύτταρα	Αναστολή της απόπτωσης
	Επιθηλιακά κυψελιδικά κύτταρα τύπου II	Μεταβολισμός επιφανειοδραστικού παράγοντα
	Λεμφοκύτταρα	Επιβίωση;
	Δενδριτικά κύτταρα	Ωρίμανση
	Μακροφάγα	Προσκόλληση στα ενδοθηλιακά κύτταρα
	Μαστοκύτταρα	Στρατολόγηση
	Ηωσινόφιλα	Χημειοταξία

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να συνοψίσει το ρόλο του VEGF στην παθογένεση της Χ.Α.Π. από την κλινική σκοπιά, καθώς και τις διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές του στη νόσο αυτή.

Ο VEGF ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ

Ο VEGF εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα των πε-

ριφερικών αεραγωγών, τόσο στον εμβρυϊκό όσο και στο νεογνικό πνεύμονα^{18,19}. Διάφορες συνθήκες ρυθμίζουν την έκφραση του VEGF, μεταξύ των οποίων η υποξία, διάφοροι αυξητικοί παράγοντες και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες²⁰. Ο VEGF έχει διάφορες ισομορφές που παράγονται από τη διαφορετική διχοτόμηση του πρωτογενούς mRNA. Τα τμήματα αυτής της διχοτόμησης έχουν διαφορετική έκφραση στην ανάπτυξη του πνεύμονα και στην πνευμονική βλάβη²¹. Οι δυο κύριοι υποδοχείς του VEGF στον ανθρώπινο πνεύμονα είναι οι VEGFR1 (ή Flt-1) και VEGFR2 (ή KDR, ή Flk-1)²² και ρυθμίζονται από αυτοκρινείς και παρακρινείς μηχανισμούς. Και οι δυο αυτοί υποδοχείς εντοπίζονται στο αγγειακό ενδοθήλιο, αλλά *in vivo* έχουν διαφορετικές λειτουργίες. Έχει φανεί, πως ο VEGFR2 είναι ο ενεργός υποδοχέας που ευθύνεται για τις κυριότερες δράσεις του VEGF ως προς την αύξηση και τη διαπερατότητα, ενώ ο VEGFR1 θεωρείται πως είναι τροποποιητής του VEGFR2, αναστέλλοντας τους δεσμούς VEGFR2-VEGF. Από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ποντικών knock-out, έχει βρεθεί ότι οι υποδοχείς VEGF παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και του σχηματισμού των αγγείων²³. Πράγματι, ο VEGFR1 αναστέλλει τον αυξημένο πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ ο VEGFR2 επιτρέπει τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η αγγειογένεση είναι μια πολύπλοκη, πολυεπίπεδη διαδικασία, που περιλαμβάνει δυναμικές αλλαγές στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων, καθώς και μεταξύ κυττάρων, καθώς και αλλαγές στον πολλαπλασιασμό και στη μετανάστευση των κυττάρων, στη στρατολόγηση των περι-αγγειακών κυττάρων στήριξης και στη διαδικασία ωρίμανσης. Αυτές οι διαδικασίες ρυθμίζονται από διάφορους αγγειογενετικούς παράγοντες. Ο VEGF είναι ένας από τους πιο ισχυρούς αγγειογενετικούς παράγοντες, και επάγει την αγγειογένεση. Έχει φανεί μάλιστα, ότι η χορήγηση VEGF μπορεί να ξεκινήσει τη διαδικασία σχηματισμού αγγείων, αλλά από μόνος του, επάγει το σχηματισμό διαπερατών αγγείων που είναι ανώριμα ως προς την ανάπτυξή τους και ασταθή (αγγεία με «διαρροές»)²⁴. Η αγγειογενετική βλάστηση (sprouting) είναι ίσως ο κυριότερος μηχανισμός μέσω του οποίου πιστεύεται πως αναπτύσσεται το αγγειακό δίκτυο του πνεύμονα²⁵. Υπάρχουν ανοσοϊστοχημικά στοιχεία που δείχνουν πως ο VEGF συμβάλλει σημαντικά στην αγγειογενετική αυτή «βλάστηση»²⁶.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΜΠΛΟΚΗΣ ΤΟΥ VEGF ΣΤΗ Χ.Α.Π.

I) Αγγειακή θεωρία της παθογένεσης της Χ.Α.Π.

Κάποιες μελέτες δείχνουν ότι το κυψελιδικό τοίχωμα στη Χ.Α.Π. είναι εξαιρετικά λεπτό και σχεδόν πλήρως ανάγγειο²⁷. Αυτό το γεγονός υποδεικνύει, ότι η ελάττωση της παροχής αίματος στα μικρά τριχοειδή αγγεία θα μπορούσε ίσως να επάγει την καταστροφή του κυψελιδικού τοιχώματος. Αυτή η κάπως πρώιμη αγγειακή υπόθεση γύρω από την παθογένεση της Χ.Α.Π. ενισχύεται από μια πρόσφατη μελέτη, στην οποία φαίνεται, ότι η καταστροφή του πνευμονικού ιστού στη Χ.Α.Π. μπορεί να συνοδεύεται από προοδευτική απώλεια των τριχοειδικών ενδοθηλιακών και κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων, μέσω της διαδικασίας της απόπτωσης²⁸. Ο VEGF επάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και η απομάκρυνση του οδηγεί *in vitro* και *in vivo*, σε απόπτωση των κυττάρων^{10,29}. Έτσι, ο VEGF είναι απαιτούμενος τροφικός παράγοντας για την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο Koyama και συν. έδειξαν ότι υπάρχουν ελαττωμένα επίπεδα VEGF στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα των καπνιστών³⁰. Επιπλέον, ο Kasahara και συν. έδειξαν ότι τα επίπεδα του VEGF, του υποδοχέα VEGFR2 και η έκφραση του mRNA του VEGF είναι ελαττωμένα στους πνεύμονες των ασθενών με πνευμονικό εμφύσημα και ότι η ελαττωμένη δραστηριότητα του VEGF συμμετέχει στην παθογένεση του πνευμονικού εμφυσήματος^{10,12}. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ζώων δείχνουν, ότι ο VEGF και οι υποδοχείς του έχουν προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμφυσήματος. Για παράδειγμα, ο Kasahara και συν. έδειξαν ότι η αναστολή της παραγωγής VEGF με τον ειδικό αναστολέα του υποδοχέα του SU5416, προκαλεί απόπτωση των κυψελιδικών κυττάρων και ανάπτυξη εμφυσήματος σε ποντίκια¹⁰.

Παραμένει ωστόσο ασαφές, αν η ελαττωμένη έκφραση του VEGF στο πνευμονικό εμφύσημα είναι η αιτία ή η συνέπεια της νόσου.

II) Διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ επιπέδων VEGF και ενδοστατίνης στο εμφύσημα

Οι αγγειογενετικοί παράγοντες συμμετέχουν σχεδόν σε όλες τις όψεις της ανάπτυξης του πνεύμονα, καθώς και στις φλεγμονώδεις απαντήσεις του, ενώ όλο και περισσότερο αναφέρεται, πως η διαταραχή αυτών των παραγόντων εμπλέκεται σε ένα μεγάλο αριθμό φλεγμονωδών νοσημάτων¹⁶. Η ενδοστατίνη, που είναι το τελικό τμήμα C (20-kDa) του κολλαγόνου XVIII, αναστέλλει την

ανάπτυξη και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, επάγει την απόπτωσή τους^{31,32} και ανταγωνίζεται άμεσα τις βιολογικές δράσεις του VEGF³³. Έχει βρεθεί, ότι στο εμφύσημα ο λόγος των επιπέδων VEGF/ενδοστατίνης είναι ελαττωμένος³³ και πιστεύεται πως η επιβίωση των πνευμονικών ενδοθηλιακών κυττάρων εξαρτάται από την τοπική ισορροπία μεταξύ VEGF και ενδοστατίνης. Η ενδοστατίνη που παράγεται στον πνεύμονα ίσως να συμμετέχει σε μια αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της δραστηριότητας VEGF. Έτσι, η ελάττωση του λόγου VEGF/ενδοστατίνης μπορεί να οδηγεί με τη σειρά του σε απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων στον εμφυσηματικό πνεύμονα. Στα υγιή άτομα, τα επίπεδα του VEGF συσχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα της ενδοστατίνης, κάτι που δεν συμβαίνει στους ασθενείς με εμφύσημα. Αυτό σημαίνει, ότι τα επίπεδα του VEGF και της ενδοστατίνης στους πνεύμονες των υγιών ατόμων ρυθμίζονται από την καλή ομοιοστάση του πνεύμονα κάτι που δε συμβαίνει στους ασθενείς με εμφύσημα, όπου η ομοιοστάση του πνεύμονα είναι παθολογική.

III) VEGF και οξειδωτικό στρες

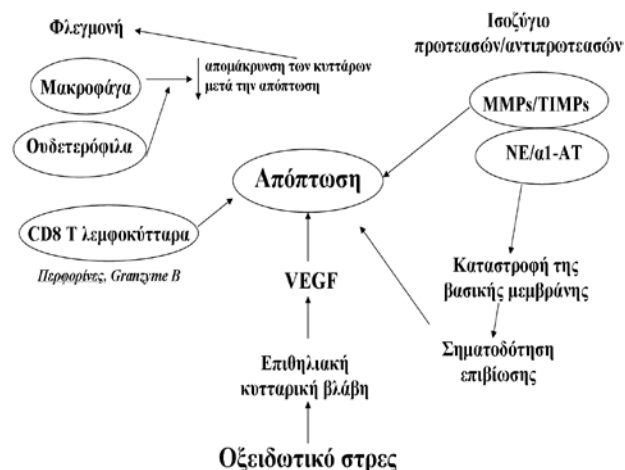
Το οξειδωτικό στρες έχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας και στη διατήρηση της ομοιοστάσης. Τα υψηλά επίπεδα οξειδωτικών ουσιών προκαλούν ιστική βλάβη και ευθύνονται για διάφορα νοσήματα, ενώ έχουν συσχετιστεί επίσης, με την παθογένεση της Χ.Α.Π.⁴. Συγκεκριμένα, πυροδοτούν την κυτταρική απόπτωση, ενώ θα μπορούσε να θεωρηθεί κανείς πως εγκαθίσταται ένας φαύλος κύκλος, επειδή τα κύτταρα που υφίστανται απόπτωση επάγουν οξειδωτικό στρες, που συμβάλλει περαιτέρω στην απόπτωση⁹. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι το οξειδωτικό στρες και η απόπτωση μαζί, είναι απαραίτητοι και σημαντικοί παίκτες στην παθοφυσιολογία της εγκατάστασης της Χ.Α.Π. Ειδικότερα στη Χ.Α.Π., η αναστολή της δράσης του VEGF πυροδοτεί το οξειδωτικό στρες, που συμμετέχει αιτιολογικά στον κυτταρικό θάνατο που συμβαίνει στις κυψελίδες.

Το κάπνισμα ελαττώνει την έκφραση και τη σηματοδότηση του VEGF και των υποδοχέων του και αυτό μπορεί να οδηγεί σε εμφύσημα εξαιτίας του θανάτου των πνευμονικών ενδοθηλιακών κυττάρων, που ακολουθείται από προοδευτική εξαφάνιση των κυψελιδικών τοιχωμάτων λόγω της απόπτωσης^{13,16}. Η αναστολή των υποδοχέων του VEGF οδηγεί σε πρόσθετη αύξηση των δεικτών οξειδωτικού στρες, που παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της Χ.Α.Π.³⁴. Αυτά τα ευρήματα τονίζουν τον κρίσιμο ρόλο του οξειδωτικού στρες και της απόπτωσης

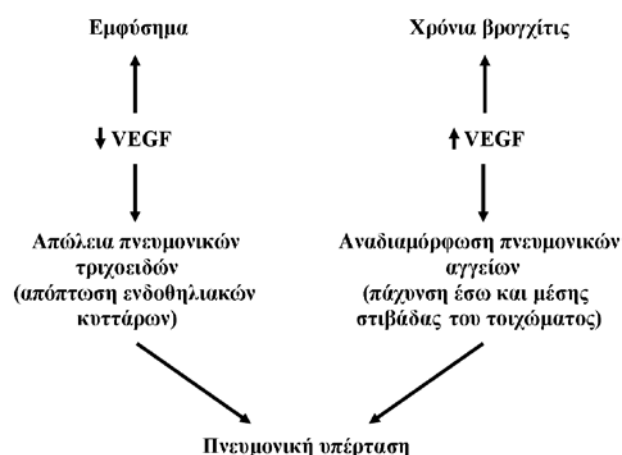
στις διευρυμένες και κατεστραμμένες περιοχές που έχουν προκληθεί από την αναστολή των υποδοχέων του VEGF. Τα γεγονότα που πυροδοτούν νωρίς στην αναστολή των υποδοχέων του VEGF τον ενισχυμένο παλίνδρομο φαύλο κύκλο του οξειδωτικού στρες και της απόπτωσης, μπορεί να έχουν αιτιολογική σχέση με την αρχική απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων ή τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων λόγω της κατάρρευσης του συστήματος σηματοδότησης του VEGF (Σχήμα 2).

ΕΠΙΠΕΔΑ VEGF ΚΑΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ Χ.Α.Π.

Έχει φανεί πως οι διαφορές στην έκφραση του VEGF διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των δυο κύριων φαινότυπων της Χ.Α.Π. (εμφύσημα και χρόνια βρογχίτιδα) (Σχήμα 3). Η ιστολογική εξέταση των πνευμόνων έχει δείξει ότι τα τοιχώματα των κυψελίδων στο εμφύσημα είναι εξαιρετικά λεπτά και σχεδόν ανάγεια. Αντίθετα, στη χρόνια βρογχίτιδα η αγγείωση είναι αυξημένη. Σε μελέτες έχει φανεί, ότι η αγγείωση των κυψελίδων στις δυο αυτές διαφορετικές εκδηλώσεις της Χ.Α.Π. αντικατοπτρίζεται στα επίπεδα του VEGF στα προκλητά πτύελα¹⁵⁻¹⁷. Πράγματι, οι συγκεντρώσεις του VEGF στα προκλητά πτύελα είναι σημαντικά αυξημένες



ΣΧΗΜΑ 2. Η ελασάση των ουδετερόφιλων (NE) διασπά τον φωσφατιδυλσερινικό υποδοχέα στα μακροφάγα οδηγώντας σε ελάττωση της απομάκρυνσης των κυττάρων απόπτωσης και επίμονη φλεγμονή. Τα κυτταροτοξικά CD8+ προκαλούν απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων μέσω απελευθέρωσης περφορίνης και Granzyme-B. Η αποδόμηση της βασικής μεμβράνης (BM) από τις μεταλοπρωτεϊνάσες (MMPs) οδηγεί σε απώλεια της σηματοδότησης επιβίωσης και προκαλεί απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων. α1-AT: α1 αντιθρυψίνη



ΣΧΗΜΑ 3. Επίπεδα VEGF και μηχανισμοί που οδηγούν σε πνευμονική υπέρταση στη Χ.Α.Π.

σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα¹⁵ σε σύγκριση με τους υγιείς, ενώ στο εμφύσημα είναι σημαντικά ελαττωμένες¹⁶. Όμοια με τους ασθματικούς ασθενείς, στους βρογχιτιδικούς ασθενείς υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων VEGF και του περιορισμού της ροής, όπως αυτή εκφράζεται με τον FEV1. Αντίθετα, υπάρχει θετική συσχέτιση των επιπέδων του VEGF με τον FEV1 και τη διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα (DLCO) στους ασθενείς με εμφύσημα¹⁶. Το βρογχικό άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, στις οποίες εμπλέκεται η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Οι δομικές αλλαγές στους αεραγωγούς των ασθματικών ασθενών περιλαμβάνουν την καταστροφή του επιθηλίου, την υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων, την εναπόθεση κολλαγόνου κάτω από τη βασική μεμβράνη, την υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και τη δημιουργία νέων αγγείων³⁵. Παρομοίως, στη χρόνια βρογχίτιδα, η χρόνια φλεγμονή έχει συσχετιστεί με την καταστροφή του επιθηλίου, την υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων, τους διογκωμένους υποβλεννογόνιους βλεννοπαραγωγικούς αδένες και την αύξηση των λείων μυών και του συνδετικού ιστού στο τοίχωμα των αεραγωγών^{1,3,5,36}. Οι περιφερικοί αεραγωγοί αποτελούν την κύρια περιοχή απόφραξης στους ασθενείς με Χ.Α.Π. και αυτές οι δομικές αλλαγές στο τοίχωμα των αεραγωγών αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία αύξησης της αντίστασης στους περιφερικούς αεραγωγούς ασθενών με χρόνια βρογχίτιδα^{36,37}. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν, ότι η αύξηση ή η ελάττωση των επιπέδων του VEGF θα μπορούσε να ευθύνεται για τις παθοφυσιολογικές διαφορές που υπάρχουν μεταξύ εμφυσήματος και χρόνιας βρογχίτιδας.

ΕΠΙΠΕΔΑ VEGF ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ Χ.Α.Π.

Σύμφωνα με τις επικρατούσες θεωρίες για την παθογένεση της Χ.Α.Π. σημαντικό ρόλο στην εγκατάσταση της νόσου κατέχει η παραγωγή οξειδωτικών ουσιών από τα ουδετερόφιλα που πυροδοτούνται από την ιντερλευκίνη-8 (IL-8). Έχει φανεί σε μελέτες, ότι τα επίπεδα της IL-8 αυξάνονται όσο αυξάνεται η βαρύτητα της Χ.Α.Π. και αυτά τα επίπεδα συσχετίζονται με τον περιορισμό της ροής στους ασθενείς με Χ.Α.Π.³⁸. Επίσης, έχει φανεί ότι η ουδετεροφιλική φλεγμονή συσχετίζεται με αυξημένη παραγωγή υπεροξειδικών ριζών νιτρωδών (peroxynitrite, ONOO-) στους ασθενείς με Χ.Α.Π.³⁹. Τόσο η περίσσεια των υπεροξειδικών ριζών νιτρωδών, όσο και ο βαθμός της ουδετεροφιλικής φλεγμονής αυξάνονται με τη βαρύτητα της Χ.Α.Π. Αντίθετα, έχει βρεθεί, ότι η αναστολή της δραστηριότητας των υπεροξειδικών ριζών νιτρωδών ελαττώνεται με τη βαρύτητα της Χ.Α.Π. και αυτό μπορεί να αντανάκλα τη βλάβη ή το θάνατο των επιθηλιακών κυττάρων, που πιστεύεται πως ασκούν σημαντική αντιοξειδωτική δράση^{40,41}. Συνεπώς, η ανεπαρκής αναστολή των υπεροξειδικών ριζών νιτρωδών θα καθιστούσε τα επιθηλιακά κύτταρα ευάλωτα στην κυτταρική βλάβη που διενεργείται μέσω αυτών. Είναι λοιπόν πιθανό, η αύξηση των υπεροξειδικών ριζών νιτρωδών, αρχικά, να σχετίζεται με αυξημένη απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων ακόμη και σε ασθενείς με ήπια Χ.Α.Π. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η τροποποιημένη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, που αποτελούν την κύρια θέση παραγωγής του VEGF, μπορεί να ευθύνεται για την ελαττωμένη έκφραση του VEGF και την αυξημένη απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων που παρατηρείται στη Χ.Α.Π. Είναι λογικό λοιπόν, η ελάττωση του αριθμού των ενδοθηλιακών κυττάρων στη Χ.Α.Π. να είναι δευτερογενής της απώλειας των επιθηλιακών κυττάρων, λόγω των αυξημένων επιπέδων υπεροξειδικών ριζών νιτρωδών. Η ελάττωση των επιπέδων του VEGF οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της αναστολής των υπεροξειδικών ριζών νιτρωδών, υποδεικνύοντας ότι η απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να επιταχύνει τη βλάβη ή το θάνατο των επιθηλιακών κυττάρων. Αυτά τα ευρήματα θέτουν νέα στοιχεία γύρω από τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της διαταραχής στην ισορροπία των οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών ουσιών και της ομοιόστασης των κυψελιδικών τοιχωμάτων στους πνεύμονες των ασθενών με Χ.Α.Π. που εξαρτάται από τον VEGF. Έχει παρατηρηθεί μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ VEGF και οξειδωτικού στρες στη Χ.Α.Π., καθώς όταν τα επίπεδα VEGF ελαττώνονται το οξειδωτικό στρες αυξάνεται αντιστρόφως με

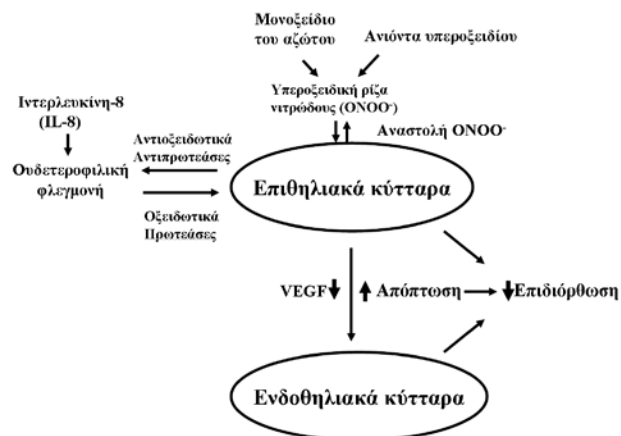
τη βαρύτητα της νόσου¹¹. Πιθανολογείται, πως η βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων που διαμεσολαβείται από το οξειδωτικό στρες ίσως να επάγει την ελάττωση των επιπέδων του VEGF στον πνεύμονα, οδηγώντας στην εγκατάσταση της Χ.Α.Π. (Σχήμα 4).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ VEGF ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΤΗΣ Χ.Α.Π.

Η Χ.Α.Π. προκαλείται κυρίως από το κάπνισμα, που επάγει στον πνεύμονα χρόνια φλεγμονή. Με το χρόνο, η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών οδηγεί σε χρόνια βρογχίτιδα, η οποία συνοδεύεται από δομικές αλλαγές στους αεραγωγούς, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του αριθμού των λείων μυϊκών ινών και του συνδετικού ιστού στο τοίχωμα των αεραγωγών⁴². Επιπλέον, προηγούμενες παρατηρήσεις υποδεικνύουν, ότι οι πνευμονικές αρτηρίες σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα έχουν αυξημένη διάσπαρτη διήθηση από ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα⁴³. Έτσι, η ενεργός φλεγμονή των αεραγωγών μπορεί να επηρεάζει την αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αγγείων στη χρόνια βρογχίτιδα. Μέχρι σήμερα, έχει φανεί, πως η φλεγμονή των αεραγωγών συμμετέχει στην παθογένεση κάποιων τύπων πνευμονικής υπέρτασης⁴⁴. Διάφορες μελέτες στους πνεύμονες ασθενών με ήπια Χ.Α.Π. έχουν δείξει προφανείς διαταραχές στη δομή των πνευμονικών αρτηριών, στις περισσότερες περιπτώσεις με πάχυνση της εσωτερικής στιβάδας⁴⁵. Έχει ενδιαφέρον, ότι το μέγεθος της πάχυνσης της εσωτερικής στιβάδας συσχετίζεται με

το μέγεθος της φλεγμονώδους διήθησης στους μικρούς αεραγωγούς, υποδεικνύοντας ότι για την αναδιαμόρφωση των αγγείων των πνευμονικών αγγείων μπορεί να ευθύνεται και η φλεγμονώδης διαδικασία⁴⁶.

Πρόσφατα, βρέθηκε ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της πνευμονικής υπέρτασης και των επιπέδων του VEGF στα προκλητά πτύελα ασθενών με χρόνια βρογχίτιδα, πριν και μετά την άσκηση¹⁷. Όλες οι προηγούμενες μελέτες που διερευνούσαν την αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αγγείων είχαν βασιστεί στην εξέταση της ιστολογικής διήθησης χρησιμοποιώντας βιοψίες πνεύμονα. Όμως, βρέθηκε ότι η δοκιμασία κόπωσης με ταυτόχρονη χορήγηση οξυγόνου είναι μια αξιόπιστη μέθοδος αξιολόγησης του βαθμού της αναδιαμόρφωσης των πνευμονικών αγγείων. Ο Kubo και συν.⁴⁷ έδειξαν ότι η αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αγγείων σχετίζεται στενά με την πνευμονική υπέρταση που επάγεται από την άσκηση, χρησιμοποιώντας την αιμοδυναμική μελέτη των πνευμονικών αγγείων και ιστολογικές εξετάσεις της μορφολογίας των αγγείων. Με βάση αυτά τα ευρήματα, καθορίστηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του VEGF και του βαθμού της αναδιαμόρφωσης των πνευμονικών αγγείων σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα. Υψηλά επίπεδα έκφρασης των υποδοχέων VEGF στα πνευμονικά αγγεία έχουν παρατηρηθεί στα αγγεία των λείων μυών και των ενδοθηλιακών κυττάρων των αρτηριών με διάμετρο περίπου 200 μm, που είναι γνωστό πως παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της πίεσης της πνευμονικής κυκλοφορίας και των αγγειακών αντιστάσεων. Έτσι, η αυξημένη έκφραση του VEGF στους αεραγωγούς ασθενών με χρόνια βρογχίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο ή ακόμη και παθολογικό πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων των πνευμονικών αγγείων. Αυτά τα ευρήματα σηματοδοτούν το ενδεχόμενο, τα επίπεδα του VEGF στα προκλητά πτύελα να αποτελούν ένα μη επεμβατικό δείκτη της αναδιαμόρφωσης των πνευμονικών αγγείων σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα. Επιπλέον, ο VEGF έχει βρεθεί πως συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση των αγγείων στη δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση, που χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων. Αντίστοιχα, έχει υποθεθεί ότι ο VEGF θα μπορούσε να παίζει ρόλο στην παθογένεση του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων που παρατηρείται στις πνευμονικές αρτηρίες. Τα αποτελέσματα αυτά δίνουν έναυσμα για τη διερεύνηση των μηχανισμών και της θεραπείας της αναδιαμόρφωσης των πνευμονικών αγγείων σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα.



ΣΧΗΜΑ 4. Σχέσεις μεταξύ ισοζυγίου οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών ουσιών και καθοριζόμενης από τον VEGF ομοίωσης στα κυψελιδικά τοιχώματα στη Χ.Α.Π.

ΠΙΘΑΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ VEGF ΣΤΗ Χ.Α.Π. – ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ;

Όπως είναι γνωστό, η Χ.Α.Π. είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από προοδευτική απόφραξη των αεραγωγών. Σε αντίθεση όμως με το άσθμα, στη Χ.Α.Π. οι αντιφλεγμονώδεις θεραπείες μάλλον δεν είναι αποτελεσματικές στο να βελτιώσουν τα χρόνια συμπτώματα και να μειώσουν τη φλεγμονή, την έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας και την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Υπάρχει αναγκαιότητα λοιπόν, παρασκευής φαρμάκων που να στοχεύουν ειδικά στην αναδιαμόρφωση και στη χρόνια φλεγμονή, προλαμβάνοντας την καταστροφή του πνευμονικού ιστού και την προοδευτική έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας.

Μέχρι σήμερα έχουν παρασκευαστεί διάφορες φαρμακευτικές ουσίες που ελαττώνουν την αύξηση των όγκων και τις μεταστάσεις ελαττώνοντας τη νεοαγγειογένεση. Μεταξύ αυτών, σε φάση ακόμη κλινικών μελετών, περιλαμβάνονται ο VEGF-Trap, το bevacizumab (Avastin), ο SU6668, ο CEP-7055 και ο PTK87⁴⁸ Πίνακας 2.

Το Avastin είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα έναντι του VEGF (παρεμποδίζει τη σύνδεση του VEGF στους VEGFR1 και VEGFR2). Έχει πάρει έγκριση για ενδοφλέβια χορήγηση στους μεταστατικούς καρκίνους του κόλου και του ορθού. Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει, ότι ως μονοθεραπεία το Avastin έχει μικρή κλινική δραστηριότητα, σε συνδυασμό όμως με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ελαττώνει την αγγειογένεση και την αύξηση του όγκου σε αρκετούς τύπους καρκίνου⁴⁹.

Ο CEP-7055 είναι ένα μικρό υδατοδιαλυτό μόριο, που αναστέλλει τη δράση του πνευμονικού VEGFR2 στα

ποντίκια, αναστέλλει το σχηματισμό τριχοειδών από ενδοθηλιακά κύτταρα στον άνθρωπο και σε αρουραίους *in vitro* και *in vivo*, αναστέλλει το σχηματισμό κοκκιωμάτων και την αγγειογένεση σε πειραματικά μοντέλα ποντικών χρόνιας φλεγμονής και αναστέλλει την ογκογένεση^{49,50}. Αξιολογείται η δράση του σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους σε μελέτες φάσης Ι.

Ο VEGF-Trap είναι ένας διαλυτός υποδοχέας VEGF που έχει κατασκευαστεί από μέρη των VEGFR-1 και VEGFR-2, τα οποία συνδέονται σε μια σταθερή περιοχή μιας πρωτεΐνης IgG1. Διάφορες μελέτες σε μοντέλα ποντικών έχουν δείξει ότι ο VEGF-Trap ελαττώνει την αιμαγγειογένεση, την λεμφαγγειογένεση και την αύξηση του όγκου⁵⁰. Προς το παρόν, εξετάζεται σε κλινικές μελέτες φάσης Ι για τη θεραπεία συμπαγών όγκων. Ωστόσο, δεν γνωρίζουμε αρκετά για τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή την αποτελεσματικότητά του στις φλεγμονώδεις νόσους.

Ο SU6668 είναι μια πρωτεΐνη IgG2a που αναστέλλει τη δραστηριότητα της τυροσινικής κινάσης των FGFR1, VEGFR2 και του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα b. Ο SU6668 έχει φανεί πως αναστέλλει την αύξηση του όγκου, τη μετάσταση του καρκίνου του πνεύμονα και την αγγειογένεση του όγκου⁵¹. Το ευρύτερο φάσμα των ανασταλτικών του δράσεων ίσως το καταστήσει πιο αποτελεσματικό στην θεραπεία της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών στη Χ.Α.Π.

Διάφοροι άλλοι μικρομοριακοί αναστολείς των VEGFR δοκιμάζονται σήμερα με στόχο την κλινική θεραπεία⁵¹. Τίποτα όμως δεν έχει δημοσιευτεί ακόμη ως προς αυτές τις θεραπείες για το άσθμα και τη Χ.Α.Π. Επιπλέον, η ευρεία κατανομή του συστήματος VEGF-VEGFR μπορεί να περιορίζει τη δυνατότητα εφαρμογής, αλλά και την

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αναστολείς VEGF με πιθανή εφαρμογή στη θεραπεία της Χ.Α.Π.

Όνομα	Είδος ουσίας	Δράση
VEGF-Trap	Διαλυτός VEGFR που συνδέεται με μια σταθερή περιοχή IgG1	Ελαττώνει την αιμαγγειογένεση, την λεμφαγγειογένεση και την αύξηση του όγκου
Bevacizumab (Avastatin)	Μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 έναντι VEGF	Παρεμποδίζει τη σύνδεση του VEGF στους υποδοχείς VEGFR1 και VEGFR2. Επιβραδύνει την αύξηση των όγκων και την αγγειογένεση.
SU6668	Πρωτεΐνη IgG2a που αναστέλλει τη δράση της τυροσινικής κινάσης των FGFR1, VEGFR2 και PGFR-b.	Αναστέλλει την αύξηση του όγκου, τη μετάσταση του καρκίνου του πνεύμονα και την αγγειογένεση του όγκου
CEP-7055	Υδατοδιαλυτό παράγωγο ινδενο-πυρολο-καρβαζόλης που αναστέλλει τη δράση της τυροσινικής κινάσης όλων των VEGFR	Αναστέλλει το σχηματισμό τριχοειδών, το σχηματισμό κοκκιωμάτων, την ογκογένεση και την αγγειογένεση σε πειραματικά μοντέλα ποντικών χρόνιας φλεγμονής

VEGF: Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, VEGFR: Υποδοχέας αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, FGFR1: υποδοχέας ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 1, PGFR-b: υποδοχέας αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα-b.

αποτελεσματικότητα των αναστολέων VEGF-VEGFR⁵². Ένα ακόμη εμπόδιο αποτελεί το γεγονός, πως στο εμφύσημα για παράδειγμα, απαιτούνται αναστολείς της απόπτωσης, ενώ αντίθετα στη χρόνια βρογχίτιδα πρέπει να διεγερθεί η έκφραση του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα (HIF), του VEGF και του VEGFR2, ώστε να αντιμετωπιστεί ο ενδοθηλιακός και ο επιθηλιακός θάνατος και να βελτιωθεί η αγγειακή αποκατάσταση⁵³. Έτσι, η θεραπεία με αναστολείς των VEGF-VEGFR πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω, ενώ μπορεί τελικά να έχει εφαρμογή σε συγκεκριμένους υπο-τύπους χρόνιων αναπνευστικών νοσημάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ανασκόπηση αυτή δείχνει, ότι ο VEGF εμπλέκεται σε πολλούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην παθογένεια της Χ.Α.Π. Ο VEGF και οι υποδοχείς του μπορεί να συμμετέχουν σε πολλές διαδικασίες στη Χ.Α.Π., συμπεριλαμβανομένης της αναδιαμόρφωσης του τοιχώματος των αεραγωγών, της απόπτωσης των επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων και της αναδιαμόρφωσης των πνευμονικών αγγείων. Η πολυπλοκότητα αυτών των ρόλων υποδεικνύει ότι οι στρατηγικές που στοχεύουν ειδικά

στον VEGF στη Χ.Α.Π. θα είχαν μάλλον απρόβλεπτες και πιθανά αντίθετες δράσεις σε κάποιες από τις ποικίλες διαδικασίες στις οποίες συμμετέχει.

Συμπερασματικά, η απάντηση στην ερώτηση σχετικά με «τον προστατευτικό ή το βλαβερό ρόλο» του VEGF στη Χ.Α.Π. δεν είναι προφανής. Ο VEGF μπορεί να έχει προστατευτική δράση σε συγκεκριμένες περιοχές του πνεύμονα και βλαβερή επίδραση σε άλλες, αποτελώντας μέρος της διαδικασίας που οδηγεί σε καταστροφή. Έτσι, η έλλειψη VEGF στο εμφύσημα μπορεί να παρέχει μια ένδειξη για υποκατάστασή του, ενώ η υπερέκφρασή του στη χρόνια βρογχίτιδα έχει οδηγήσει σε προσπάθειες αναστολής των δράσεών του. Η μόνη πιθανή απάντηση που θα μπορούσε να δοθεί προς το παρόν, είναι ότι ο VEGF στον πνεύμονα θα μπορούσε να είναι σημαντικός παράγοντας όταν υπάρχει στα σωστά επίπεδα, στη σωστή θέση και τη σωστή στιγμή. Σίγουρα όμως, απαιτείται η πλήρης κατανόηση του ακριβούς του ρόλου στη Χ.Α.Π., ώστε να εκμεταλλευτούμε τα πλεονεκτήματά του και να αποφύγουμε τις ανεπιθύμητες ενέργειές του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Salvage therapy in invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host

Saeid Fallah Tafti¹,
Bahareh Mokri²,
Nahal Mansoori³,
Shirin Karimi⁴,
Payam Tabarsi⁵,
Davood Mansoori⁶

¹MD, Associated Professor of Medicine,
Department of Internal Medicine,

²MD, General Practitioner, Department of
Internal Medicine,

³MD, General Practitioner, Department of
Internal Medicine,

⁴MD, Assistant Professor of Medicine,
Department of Pathology,

⁵MD, Assistant Professor of Medicine,
Department of Infectious Disease,

⁶MD, Professor of Medicine, Department of
Infectious Disease,
National Research Institute of Tuberculosis
and Lung Disease (NRITLD), Shaheed Beheshti
University of Medical Sciences and Health
Services

Key words:

- Aspergillosis
- immunocompetence
- treatment outcome

Correspondence:

Dr Saeid Fallah Tafti, Department of Internal Medicine,
National Research Institute of Tuberculosis & Lung Disease,
(Masih Daneshvari Hospital), Shahid Beheshti University of
Medical Sciences and Health Services, Shaheed Bahonar
Ave, Darabad, Tehran 19569, p.o.: 19575/154, Iran, Tel:
+98-21-20109502; fax: +98-21-20109502;
E-mail Address: saeid_ftahti@yahoo.com

SUMMARY. The majority of cases of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) are seen in immunocompromised patients but IPA has been rarely reported in immunocompetent patients. The case is described of invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent 17 year-old male, who was successfully treated with salvage therapy, including Itraconazole and Amphotericin B. *Pneumon 2008; 21(1):77-80*

INTRODUCTION

Invasive aspergillosis remains the most invasive fungal infection world wide, in spite of improvements in medical therapy.^{1,2}

The majority of cases of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) are seen in immunocompromised patients.³⁻⁵

IPA has rarely been reported in immunocompetent patients^{1,6,7}, but from a review of a large case series of patients with IPA, it appears that no underlying risk factors (prolonged neutropenia, transplantation, corticosteroid therapy, AIDS, malignancy, cytotoxic therapy) were identified in 2% of patients.⁸

Salvage therapy in invasive fungal infection refers to the treatment cases resistant or intolerant to initial therapy administered for at least 7 days. A number of agents have been used in treatment of invasive aspergillosis in a salvage setting, including amphotericin B, caspofungin, itraconazole, voriconazole, posaconazole and micafungin. However, the unavailability or high cost of these drugs may create a problem.⁹

A case is reported of invasive aspergillosis caused by *Aspergillus fumigatus* in an apparently immunocompetent host, which was successfully treated with Itraconazole.

CASE REPORT

A 17 year-old Afghani male worker presented with a 1-month history of fever, dyspnoea, cough with purulent and bloody sputum, and constitutional symptoms compatible with community acquired pneumonia (CAP). He had

been previously healthy, with no history of tuberculosis or other medical illnesses. He had no risk factors for human immunodeficiency virus (HIV) and neither drank alcohol nor used opium, but had started to smoke cigarettes (5 cigarettes/day) one month earlier.

On examination, the patient was febrile and his body temperature was 39°C with a pulse rate of 108/min, blood pressure 110/70 mmHg and respiration rate of 36 breaths per minute. Supraclavicular retraction was noted. Crackles were audible over the whole lung field.

His laboratory investigations were: Hb 10.6 g/dl, WBC 22,300/mm³, ESR 104 mm/hr, CRP was elevated, serum Na 128mmol/l, liver function tests were abnormal (albumin 2.5gr/dl, alkaline phosphate 631 IU/L, ALT 240 IU/L, AST 257 IU/L), serum ferritin was increased (683 µg/dl), and blood culture after 48 hours was negative. Chest X-ray revealed bilateral infiltrations and cavities.

On the basis of the clinical and radiological findings, a diagnosis of tuberculosis was made and antituberculosis therapy was started, plus ceftazidim, clindamycin and ciprofloxacin.

On the eighth hospital day, despite antituberculosis therapy, the patient was still febrile and ill. A thorax computed tomography (CT) showed bilateral multiple and severe pulmonary patchy consolidations and multiple cavities with fluid levels within some spaces, compatible with abscess formation (Figure 1). Sputum smears were negative for Bacterium - Koch (BK) on three occasions.

Echocardiography revealed a little pericardial effusion and no vegetation on the heart valves.

These findings raised the suspicion of vasculitis, Wegener's Granulomatosis (WG), so, methylprednisolone pulse therapy (500mg/IV) and cyclophosphamide (500mg orally twice daily) were started and antituberculosis therapy was stopped.

On the fourteenth hospital day, rigid bronchoscopy and video-assisted thoracoscopic lung biopsy were performed. A specimen from the lung biopsy showed extensive bronchiolar destruction, obstruction and cavity formation, and granulomatous inflammation surrounded by fungal hyphae, compatible with fungal lung infection. Both bronchial washings and sputum grew *Aspergillus fumigatus* on Sabouraud dextrose agar. Treatment with prednisolone and cyclophosphamide was ceased and antifungal therapy with itraconazole (300mg/twice/daily) was started.

The patient showed clinical improvement after a few days, and further investigations were performed. Flow cytometry of peripheral blood immunoelectrophoresis

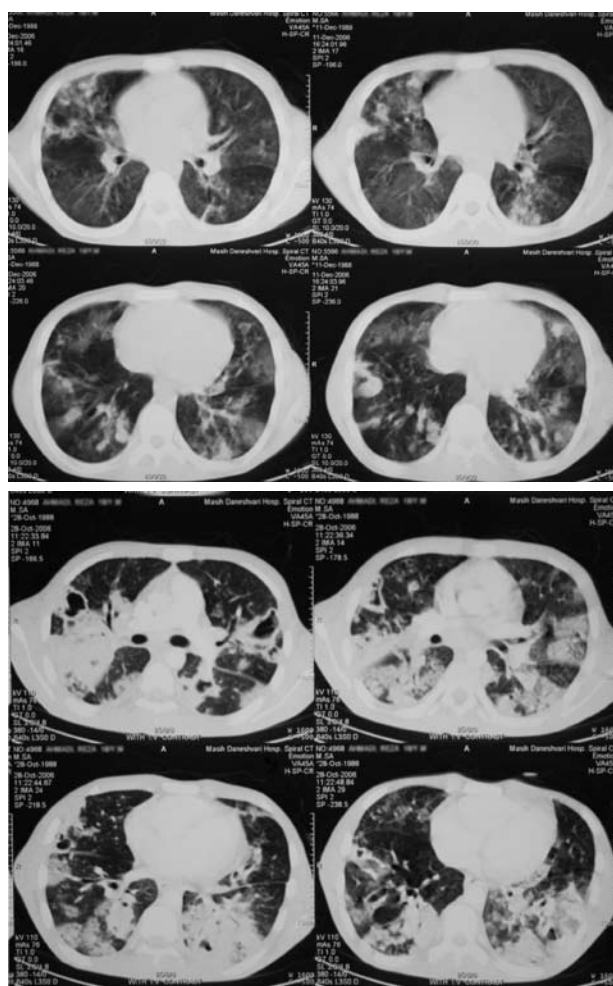


FIGURE 1. A 17-year-old man with pulmonary aspergillosis. Thorax computed tomography (CT) image demonstrates bilateral multiple and severe pulmonary patchy consolidation, multiple cavities, and fluid levels in some spaces, compatible with abscess formation.

were within normal limits (Table I). Human immunodeficiency virus (HIV) antibody, antinuclear antibody (ANA), P.A.N.C.A. and C.A.N.C.A. were negative, and NBT test was 100%. The patient was ultimately discharged after 40 days in good condition and he received oral itraconazole (200mg twice daily) maintenance therapy.

During the first 8 months after discharge, he was hospitalized twice because of haemoptysis and after one month of treatment with itraconazole alone, treatment with amphotericin B was administered in addition; response to this treatment was excellent, and he was discharged on oral itraconazole (200mg twice daily) for two months.

TABLE 1. Flowcytometry data.

<i>Description</i>	<i>Marker</i>	<i>Patient %</i>	<i>Normal %</i>
T cell, Nk cell	CD2	84.7	78-85
Pan T cell	CD3	83.2	68-82
Helper-inducer T cell	CD4	19.5	35-55
Cytotoxic-suppressor T cell	CD8	63.4	19-37
Leukocyte function antigen-1	CD11a	90.3	25-35
Complement receptor-3	CD11b	25	25-35
Complement receptor-4	CD11c	16.8	25-35
B2-integrin	CD18	89.4	100
Monocyte	CD14		2-8
Branulocyte, activated T cell	CD15		<2
Fc gamma receptor Iii	CD16	14.8	8-22
Pan B cell	CD19	5.1	5-15
B cell	CD20	2.4	5-15
Il-2 receptor	CD25		<2
Leukocyte common antigen	CD45		100
Activated & memory T cell	Cd45Ro		62-92
CD4/CD8			0,98-3,2

At the present time, 4 months after the last discharge, he has no problems, without any further treatment.

DISCUSSION

IPA usually occurs in an immunocompromised host, such as patients with marked neutropenia, acute leukaemia and other malignancies, immunodeficiency either congenital or acquired, diabetes, CGD, CMV infection or alcoholism, and in patients on parenteral antibiotic therapy.⁹

The number of reported cases of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompetent hosts is small.

Clancy *et al*,¹¹ discussed about nine patients with IPA with a previous healthy history whose most important manifestations were fever, productive cough, dyspnoea, chest pain, and haemoptysis.

In that study, the diagnosis was delayed in all patients because no patients was in an immunocompromised state or had underlying pulmonary disease, so all the patients had advanced infection at the time of diagnosis and died a short time after hospitalization.

The patient presented here revealed no evidence of immunosuppression or neutropenia, and had no under-

lying pulmonary disease. The common clinical features of fever, cough, malaise, weight-loss, and dyspnoea are nonspecific and consistent with bronchopneumonia.

In this case, cavernous infiltration in the lung field was at first suggestive of lung tuberculosis, so antituberculosis therapy was started, and as there was neither evidence of underlying pulmonary disease nor the predisposing factors of immunosuppression, IPA was not considered.

Despite antituberculosis therapy, he remained febrile and ill. For further evaluation, he underwent rigid bronchoscopy and video-assisted thorascopic lung biopsy. His lung biopsy revealed extensive bronchiolar destruction, obstruction and cavity formation granulomatous inflammation surrounded by fungal hyphae. Both bronchial washing and sputum grew *Aspergillus fumigatus* on Sabouraud dextrose agar. These findings were suggestive of lung fungal infection with *A. fumigatus*, so antifungal therapy with itraconazole (300mg twice daily) was started and after a few days, the patient showed clinical improvement.

The diagnosis of invasive aspergillosis remains difficult even today and there is no single test available to establish definitive diagnosis of aspergillosis regardless histopathologic evidence of disease.

Detection of aspergillose antigen in serum and positive aspergillose culture are the most important diagnostic tools.^{12,13}

Bronchoalveolar lavage (BAL) for fungal smear and culture is usually helpful in invasive aspergillosis diagnosis in patients with diffuse lung involvement.^{14,15}

The pathologic findings of granulomatous inflammation and necrosis is mostly seen in a mildly immunocompromised patient with rare vascular invasion by fungal hyphae,¹⁶⁻¹⁸ but these pictures are also seen in immunocompetent hosts.^{6,17}

Primary invasive aspergillosis manifests as bilateral diffuse infiltration or localized infiltration that progresses to diffuse infiltration, but infiltration with cavitary lesion and nodules are rather characteristic findings in secondary invasive aspergillosis¹⁹. Here a patient is described with radiologic findings of patchy consolidation and cavitary lesions that mimic TB or WG, which are rare in the immunocompetent host. Infiltration and cavitary lesions of the lung can be easily attributed to tuberculosis. As a rule, the above radiologic findings can be demonstrated in diseases such as malignancies as well as fungal infections, septic emboli, lymphoma and WG. As illustrated by this case, pulmonary aspergillosis can be concealed in unexpected ways, especially in immunocompetent patients.

In summary, IPA may occur in apparently immunocompetent patients but is rare, so the absence of an immunocompromised state results in late diagnosis and its side effects.

The differential diagnosis of aspergillosis should be considered in patients not responding to antimicrobial therapy or antituberculous therapy; early diagnosis aggressive antifungal therapy and increases the chance of a favourable outcome.

The outcome in invasive aspergillosis is directly linked to early diagnosis and treatment.²⁰

REFERENCES

1. Raja NS, Singh NN. Disseminated invasive aspergillosis in an apparently immunocompetent host. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39:73-77
2. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32.
3. Polat G, árpek G, Yilmaz U, et al. Successful treatment of invasive pulmonay aspergillosis in an immunocompetent host. *Respirology* 2005; 10: 393-395.
4. Minamoto GY, Barlam TF, Vander Els NJ. Invasive aspergillosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 66-74.
5. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988-99.
6. Chong S, Kim TS, Koh WJ, Cho EY, Kim K. Invasive pulmonary aspergillosis complicated by pulmonary artery occlusion in an immunocompetent patient. *Clinical Radiology* 2006; 61:287-290
7. Kang EY, Kim DH, Woo OH, Choi JA, Oh YW, Kim CH. Pulmonary aspergillosis in immunocompetent hosts without underlying lesions of the lung: radiologic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 1395-9.
8. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 250-60.
9. Garcia RJ, Troya P, Edwards C. Invasive Aspergillosis with Central Nervous System Dissemination in a Presumably Immunocompetent, Non-neutropenic Patient. *Southern Medical Journal* 2006 Jun; 99(6): 607-10
10. Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2008 61 Suppl 1:141-4
11. Clancy CJ, Nguyen MH. Actue community-acquired pneumonia due to Aspergillous in presumably immunocompetent hosts: clues for recognition of a rare but fatal disease. *Chest* 1998; 114: 629-34.
12. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 161-72.
12. Denning DW. Early diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet* 2000; 355:423-4
13. Treger TR, Visscher DW, Bartlett MS, Smith JW. Diagnosis of pulmonary infection caused by Aspergillosis: usefulness of respiratory cultures. *J Infect Dis* 1985; 152:572-6.
14. Kahn FW, Jones JM, England DM. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol* 1986; 86:518-23.
15. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100:171-8.
16. Hayashi H, Takagi R, Onda M, Kumazaki T. Invasive pulmonary aspergillosis occluding the descending aorta and left pulmonary artery: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:492-4
17. Katz JF, Yassa NA, Bhan I, Bankoff MS. Invasive aspergillosis involving the thoracic aorta: CT appearance. *Am J Roentgenol* 1994; 163:817-9.
18. Hashino S, Imamura M, Tanaka J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicated by subclavian artery occlusion following allogeneic stem cell transplantation. *Acta Haematol* 1997; 98: 167-9.
19. Choi YW, Kang E-Y, Choi J-A. Is it a new pattern of pulmonary aspergillosis. *Am J Roentgenol* February 1 2003;180(2):539-540
20. Horger M, Einsele H, Schumacher U, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the "hypodense sign" on unenhanced CT. *Br J Radiol*, 2005; 78(932):697-703.

Άρθρα άσθματος

Στέλιος Λουκίδης MD, FCCP

Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Συντακτική Ομάδα «Πνεύμων»

1. Bai TR, Vonk JM. Postma DS and Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007; 30:452–456.

Η παραπάνω cohort μελέτη εξετάζει την επίδραση των σοβαρών παροξύνσεων στην απώλεια της αναπνευστικής λειτουργίας στο χρόνο. Τα αποτελέσματά της δείχνουν ότι η παρουσία αυξημένης συχνότητας σοβαρών παροξύνσεων οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια αναπνευστικής λειτουργίας και σε σοβαρότερη απόφραξη αεραγωγών. Η μελέτη αυτή αν και εξετάζει ένα συγκεκριμένο πληθυσμό ασθματικών με μέτριο προς σοβαρό άσθμα αξιολογώντας μόνο τις σοβαρές παροξύνσεις θέτει μία καινούργια παράμετρο για το βρογχικό άσθμα ανάλογη με αυτή που ισχύει στη ΧΑΠ: Την απώλεια της FEV₁ στο χρόνο. Είναι μια πραγματική παράμετρος με κλινική σημασία? Ασφαλώς και ναι. Η σοβαρότητα των παροξύνσεων σημαίνει και ενεργοποίηση των παθοφυσιολογικών και μοριακών εκείνων δρόμων που επιτείνουν την υποκείμενη φλεγμονή. Αυτή η επίταση της φλεγμονής σε ένα και όχι τόσο ευνοϊκό υπόστρωμα έστω και σε μία νόσο με αναστρεψιμότητα οδηγεί σε αλλοιώσεις αναδιαμόρφωσης (remodeling) που φαίνεται να είναι ο καθοδηγητής της απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας στο χρόνο.

2. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144:904-12.

Η μελέτη αυτή είναι μία μετά-ανάλυση που αφορούσε τυχαιοποιημένες μελέτες >3 μηνών που συγκρίνανε εικονικό φάρμακο με μακράς δράσης β_2 διεγέρτες (LABA). Ως πρωταρχικό στόχο είχε να απαντήσει στο ερώτημα αν η

χρησιμοποίηση των LABA σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών (θανατηφόρων ή/και απειλητικών για τη ζωή) παροξύνσεων άσθματος. Η μετά-ανάλυση επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα της SMART (μελέτη που έδειξε μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση των θανάτων που σχετιζόντουσαν με άσθμα ή/και αναπνευστικές επιπλοκές σε ασθενείς που ελάμβαναν σαλμετερόλη) και κατέδειξε επιπρόσθετα μία σημαντική αύξηση στις παροξύνσεις του άσθματος που απαιτούσαν νοσηλεία. Τα ευρήματά της αφορούσαν και τη σαλμετερόλη αλλά και τη φορμοτερόλη. Πρέπει κανείς να παραδεχτεί και να παρατηρήσει ότι το βασικό πλεονέκτημά της μετά-ανάλυσης αυτής ήταν η προσεκτική συγκέντρωση αποτελεσμάτων, η σωστή αξιολόγηση υλικών με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των συμμετεχόντων ασθενών. Αντίθετα τα βασικά μειονεκτήματα της μελέτης αυτής ήταν η αγνόηση σημαντικών στοιχείων που αφορούσαν τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου, τη συμμόρφωση στη θεραπεία, τις συνχορηγούμενες θεραπευτικές επιλογές, καθώς και την εμμονή στην καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα παραπάνω καταθέτουν την πραγματικότητα των μετά-αναλύσεων που ουσιαστικά αφορούν ένα ειδικό πεδίο αγνοώντας άλλες σημαντικές συνιστώσες. Η αξιολόγηση της ασφάλειας των LABA απαιτεί σωστή μεθοδολογία και μη αναδρομική αξιολόγηση.

3. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, Bradding P, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(7):697-708.

Η μελέτη αυτή ξεκίνησε με την υπόθεση ότι οι ασθενείς με δύσκολο στη θεραπεία άσθμα παρουσιάζουν μία ιδιαίτερη δραστηριότητα του TNF- α που φαίνεται να αφορά

την έκφραση του συνδεδεμένου TNF-α στη μεμβράνη, του διαλυτού υποδοχέα του TNF-α και του μετατρεπτικού ενζύμου του από τα περιφερικά μονοκύτταρα. Χρησιμοποιώντας 3 ομάδες των 10ατόμων (φυσιολογικούς-ήπιους προς μέτριους ασθματικούς-σοβαρούς ανθιστάμενους στη θεραπεία ασθματικούς) μελέτησαν τη βιολογική συμπεριφορά του TNF-α καθώς και την επίδραση που είχε η χορήγηση ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα, στην μετά βρογχοδιαστολή FEV₁ και στην ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν την αρχική υπόθεση που υποστήριζε την αυξημένη έκφραση του TNF-α στους ασθενείς με δύσκολο στη θεραπεία άσθμα σε επίπεδο διαλυτών υποδοχέων, προσκόλλησης στη μεμβράνη και μετατρεπτικού ενζύμου του από τα περιφερικά μονοκύτταρα. Παράλληλα έδειξε μία θετική επίδραση του χορηγούμενου ανταγωνιστή των διαλυτών υποδοχέων όσο αναφορά και τις 3 παραμέτρους αξιολόγησης.

Ενδιαφέρουσα μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών και παραμέτρους αξιολόγησης που δεν περιλάμβαναν 2 σημαντικές συνιστώσες. Τον αριθμό παροξύνσεων και τη δυνατότητα αποκλιμάκωσης της θεραπείας που λαμβάνουν συνήθως οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα ανθιστάμενο στην κοινή αγωγή (per os στεροειδή). Άλλωστε το συνοδευτικό άρθρο σύνταξης στη συγκεκριμένη μελέτη είναι αρκετά επιφυλακτικό ως προς την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών αυτών παρεμβάσεων υποστηρίζοντας ουσιαστικά την πολύπλευρη εικόνα της φλεγμονής και όχι την μονοδιάστατη παρέμβαση σε μία συνιστώσα της.

4. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, Crimi N, Vignola AM, Morelli P, Nicolini G, Fabbri LM; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. N Engl J Med 2007; 356(20):2040-52.

Στη μελέτη αυτή ουσιαστικά αμφισβητείται η χορήγηση σταθερής θεραπείας με εισπνεόμενα στεροειδή (ICS) στο ήπιο επιμέσον άσθμα. Με βασικό κριτήριο την πρωινή PEFR ασθενείς με ήπιο επιμέσον άσθμα μελετήθηκαν για 6 μήνες λαμβάνοντας 4 θεραπευτικά σχήματα σε παράλληλη χορήγηση: Τα σχήματα αυτά ουσιαστικά συνέκριναν την σταθερή θεραπεία με ICS με αυτή της κατ'επίκληση χορήγησης σε συσκευή που περιείχε ICS και βραχείας δράσης β₂ διεγέρτη (σαλβουταμόλη). Παρατηρήθηκε ότι η κατ'επίκληση χορήγηση του πρωτοποριακού αυτού συνδυασμού δεν υστερούσε της κλασσικής θεραπείας και μάλιστα παρουσίαζε λιγότερο αριθμό παροξύνσεων και καλύτερη τιμή πρωινής PEFR. Όλα αυτά με χαμηλότερη

συνολική δόση ICS. Η μελέτη αυτή είναι ίσως ένα επακόλουθο η μία ανάλογη προσέγγιση της θεραπευτικής προσέγγισης SMART με μια όμως σημαντική διαφορά: Τη διαφωνία της στο σκέλος που λέγεται τακτική θεραπεία μια και ουσιαστικά την αμφισβητεί έντονα. Η δημοσίευσή της προκάλεσε ένα ανοικτό διάλογο μεταξύ των αναγνωστών του περιοδικού που φαίνεται ότι στην πλειοψηφία τους την είδαν θετικά και απόλυτα προσαρμοσμένη στις ανάγκες των ασθενών. Το μεγάλο όμως ερώτημα που αναδεικνύεται από αυτή είναι ένα. Πόσο η τακτική αυτή ελέγχει την υποκείμενη φλεγμονή; Αν θεωρήσουμε ότι συζητάμε για μία χρόνια φλεγμονώδη νόσο πόσο οι νέες θεραπευτικές τακτικές πρέπει να βασίζονται σε λειτουργικά μόνο κριτήρια; Το θέμα είναι ιδιαίτερα ελκυστικό και παραμένει ανοικτό για συζήτηση.

5. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(3):231-7. Epub 2007 May 11.

Στην παραπάνω μελέτη τίθεται το ερώτημα αν ένας δείκτης φλεγμονής όπως το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (FeNO) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός δείκτης της θεραπευτικής προσέγγισης με εισπνεόμενα στεροειδή (ICS) από ότι η κλασσική κλινική αξιολόγηση. Οι 12 μήνες παρακολούθησης των ασθενών αυτών έδειξαν ότι η χρησιμοποίηση του FeNO ως οδηγός δείκτης θεραπείας του άσθματος δεν οδήγησε σε λιγότερες παροξύνσεις παρά την μεγαλύτερη δόση ICS που χρησιμοποιήθηκε. Σε αντίθεση λοιπόν με ανάλογη μελέτη που δημοσιεύτηκε από τον Smith A και συν το 2005 στο NEJM. Το FeNO θεωρείται σήμερα ότι εκφράζει κατά μεγάλο ποσοστό την ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών. Είναι όμως η ηωσινοφιλική φλεγμονή ο κυρίαρχος κυτταρικός παράγοντας στο άσθμα; Ασφαλώς όχι μια και υπάρχουν και άλλοι κυτταρικοί φαινότυποι. Εκεί ίσως κρύβεται η αρνητική εξέλιξη της μελέτης. Παραμένει όμως ένας προβληματισμός. Γιατί η ανάλογη μελέτη που χρησιμοποίησε στη θέση του FeNO τα ηωσινόφιλα των πτυέλων έδειξε εντελώς αντίθετα αποτελέσματα; Ίσως τελικά γιατί στο μηχανισμό του FeNO εμπλέκονται και άλλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που το κάνουν λιγότερο ευαίσθητο δείκτη κυτταρικής ασθματικής φλεγμονής.

6. Kanazawa H, Nomura S, Asai K. Roles of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 on airway microvascular permeability in asthmatic patients. Chest 2007; 131(4):1035-41.

Στη μελέτη αυτή διερευνάται ο ρόλος των αγγειοποιητικών στην αγγειακή διαπερατότητα σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Φάνηκε ότι η αύξηση της αγγειοποιητικής-1 σχετίζεται με μειωμένη αγγειακή διαπερατότητα ενώ η αύξηση της αγγειοποιητικής-2 με αυξημένη. Η παρέμβαση με εισπνεόμενα στεροειδή μείωσε τα επίπεδα της αγγειοποιητικής-1 ενώ αντίθετα η παρέμβαση με αντιλευκοτριένια ήταν πιο δραστική στα επίπεδα της αγγειοποιητικής-2. Φαίνεται λοιπόν ότι η ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας να είναι πολύπλευρη και μάλλον να είναι πιο εξαρτώμενη από τη λευκοτριενική φλεγμονή. Αν λάβει δε κανείς υπ' όψη του το γεγονός ότι η απελευθέρωση λευκοτριενίων επάγει την αγγειακή διαπερατότητα τότε έχει και σε *in vivo* απόδειξη μία οδό καταστολής της. Είναι όμως περίεργο γιατί τα εισπνεόμενα στεροειδή ουσιαστικά απέχουν από αυτή τη διαδικασία σε αυτή τη μελέτη. Προφανώς διότι η αποτελεσματικότητα τους είναι πολύπλευρη και όχι αποσπασματική.

7. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(7):661-6. Epub 2007 Jan 18.

Η μετά-ανάλυση αυτή προσπαθεί να καθορίσει την σχέση παχυσαρκίας και παρουσίας άσθματος. Παράλληλα να δει αν το υποκείμενο φύλο είναι παράγοντας που μπορεί να διέπει αυτή τη σχέση. Αναλύοντας 7 μελέτες με 330000 περίπου συμμετέχοντες κατέδειξε ότι η παρουσία παχυσαρκίας σε ποσοτική μάλιστα εξάρτηση σχετίζεται με αύξηση της παρουσίας άσθματος ανεξάρτητα του υποκείμενου φύλου. Η σχέση άσθματος και παχυσαρκίας είναι μία καυτή λοιπόν σχέση που δεν γνωρίζουμε ακόμα από ποιους παράγοντες διέπεται. Υπάρχει μία πληθώρα μελετών που προσπαθούν να συνδέσουν αυτές τις 2 καταστάσεις είτε σε επίπεδο φλεγμονής είτε σε επίπεδο αναπνευστικής λειτουργίας είτε ακόμα και στην ανταπόκριση σε διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές. Το βασικό όμως σημείο που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης είναι αν η παχυσαρκία σαν ανεξάρτητος παράγοντας προκαλεί διεργασίες που δεν σχετίζονται άμεσα με το υποκείμενο άσθμα.

8. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, DiMango E, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kiley J, Kraft M, Lemanske RF Jr, Leone FT, Martin RJ, Pesola GR, Peters SP, Sorkness CA, Szeffler SJ, Wechsler ME, Fahy JV; Smoking affects response

to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(8):783-90. Epub 2007 Jan 4.

Ένα σημαντικό θέμα διαπραγματεύεται αυτή η μελέτη. Αν το κάπνισμα επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία στο βρογχικό άσθμα. Με πρωταρχική παράμετρο αξιολόγησης την μετά βρογχοδιαστολή FEV₁ και με δευτερεύουσες δείκτες φλεγμονής, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, συμπτώματα και ποιότητα ζωής, φάνηκε ότι οι καπνιστές ασθματικοί δεν παρουσιάζουν την εντυπωσιακή ανταπόκριση στα εισπνεόμενα στεροειδή ενώ παράλληλα δείχνουν μία καλύτερη ανταπόκριση στα αντιλευκοτριενικά φάρμακα. Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα επηρεάζει πολλές παραμέτρους βαρύτητας του άσθματος ενώ για τον έλεγχο της νόσου χρειάζονται υψηλότερες δόσεις εισπνεόμενων στεροειδών. Που όμως μπλέκονται τα λευκοτριένια? Πιθανά μέσω κοινών κυτταρικών σχηματισμών όπως τα μαστοκύτταρα ή/και τα κυψελιδικά μακροφάγα που ενεργοποιούνται και από μεσολαβητές όπως τα κυστεινικά λευκοτριένια αλλά και το κάπνισμα. Το βασικό όμως συμπέρασμα-προβληματισμός παραμένει αν οι καπνιστές ασθματικοί παριστάνουν μία διαφορετική νόσο.

9. Xanthou G, Alissafi T, Semitekolou M, Simoes DC, Economidou E, Gaga M, Lambrecht BN, Lloyd CM, Panoutsakopoulou V. Osteopontin has a crucial role in allergic airway disease through regulation of dendritic cell subsets. Nat Med 2007;13(5):570-8. Epub 2007 Apr 15.

Η οστεοποντίνη θεωρείται ως μία κυτταροκίνη με προινωτικές ιδιότητες. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε μοντέλο πειραματόζων μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο υπάρχει μία αύξηση της δραστηριότητας της οστεοποντίνης που αποδόθηκε στην πιθανή εμπλοκή της στη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης. Η μελέτη που σχολιάζουμε αλλάζει τα δεδομένα και προβληματίζεται αν η οστεοποντίνη που ουσιαστικά είναι σημαντική για Th1 απαντήσεις έχει φλεγμονώδη ή προστατευτικό ρόλο στο άσθμα. Φαίνεται λοιπόν ότι η οστεοποντίνη μειώνει την απάντηση Th2 μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο και προστατεύει από την αλλεργική νόσο. Η δράση της αυτή μοιάζει να διέπεται από την ρύθμιση των κατασταλτικών Th2 δένδριτικών κυττάρων. Αν και η μελέτη αφορά *in vitro* διεργασίες τυπικά εγείρει την πιθανότητα η οστεοποντίνη να αποτελεί ένα θεραπευτικό μελλοντικό στόχο.

10. Boot JD, de Haas S, Tarasevych S, Roy C, Wang L, Amin D, Cohen J, Sterk PJ, Miller B, Paccaly A, Burggraaf J, Cohen AF, Diamant Z. Effect of an NK1/NK2 receptor antagonist on airway responses and inflammation to allergen in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(5):450-7. Epub 2006 Dec 14.

Η μελέτη αυτή διαπραγματεύεται την αποτελεσματικότητα ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα της ταχυκινίνης –ουσιαστικά μία παρέμβαση στη νευρογενή φλεγμονή– σε ασθενείς με άσθμα. Πρωταρχικές παράμετροι αξιολόγησης στη διπλή τυφλή με εικονικό φάρμακο διασταυρούμενη

αυτή μελέτη είναι η φλεγμονή αεραγωγών (FeNO, κύτταρα στην προκλητή απόχρεμψη), η βρογχική υπεραντιδραστικότητα και ο λειτουργικός έλεγχος. Παρά τη γνωστή φαρμακευτικά αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά τους οι παραπάνω ανταγωνιστές δεν κατάφεραν να επιδράσουν θετικά σε καμιά από τις παραμέτρους αξιολόγησης. Τι σημαίνει αυτό όμως για τον κλινικό γιατρό; Δύο πράγματα, ένα ότι ο ρόλος της νευρογενούς φλεγμονής είναι μάλλον δευτερεύουσας σημασίας και το δεύτερο ότι η στόχευση σε μία παράμετρο της φλεγμονής δεν μπορεί να θεωρείται αποτελεσματική σε μία τόσο πολυπαραγοντική νόσο με ιδιαίτερους φαινότυπους.

Άρθρα Λοιμώξεων αναπνευστικού

Γεώργιος Δημόπουλος¹ MD, PhD, FCCP, Ιωάννης Κιουμή² MD

¹Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ²Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας-Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ

1. Sopena N, Force L, Pedro-Bodet ML, Barrufet P, Sauca G, Garcia-Nuñez M, Tolchinsky G, Capdevila JA, Sabrià M. Sporadic and epidemic community legionellosis: two faces of the same illness. *Eur Respir J* 2007; 29:138-142.

Στην παρούσα μελέτη συγκρίνονται οι χαρακτηριστικές εμφάνισης, οι προδιαθεσικοί παράγοντες και η έκβαση της πνευμονίας από *Legionella pneumophila* από την κοινότητα σε 138 σποραδικές περιπτώσεις (1994–2004) και 113 περιπτώσεις από επιδημία (2002) που νοσηλεύθηκαν σε δύο Νοσοκομεία της Ισπανίας. Από την παραγοντική ανάλυση (Univariate analysis) φάνηκε ότι το άρρεν φύλο, οι χρόνιες παθήσεις του αναπνευστικού, η HIV λοίμωξη και η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας επικρατούσαν στις σποραδικές περιπτώσεις. Η εμφάνιση με συμπτώματα από το αναπνευστικό, σύγχυση, διαταραχές από τον εργαστηριακό έλεγχο (υπονατριαιμία, αύξηση τρανσαμινασών και ουρίας) και μεταβολές της $P_{O_2} < 7,98$ KPa (60 mmHg) ήταν πιο συχνές στις σποραδικές περιπτώσεις που αντιμετωπίστηκαν με καθυστέρηση και παρουσίασαν χειρότερη έκβαση απότι οι περιπτώσεις της επιδημίας. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση (Multivariate analysis) το φύλο, οι χρόνιες παθήσεις του αναπνευστικού, η HIV λοίμωξη ήταν οι πιο συχνοί προδιαθεσικοί παράγοντες και η κεφαλαλγία η πιο συχνή κλινική εκδήλωση.

2. Fukuda Y, Yanagihara K, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mukae H, Tomono K, Mizuta Y, Tsukamoto K, Kohno S. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur Respir J* 2006; 27:1020-1025.

Σκοπός της μελέτης ήταν να ελέγξει τη δράση των υποθεραπευτικών ανασταλτικών συγκεντρώσεων των μακρολιδών στην πνευμολυσίνη. Η μελέτη προσπαθεί να απαντήσει στο κλινικό παράδοξο: αυξανόμενη αντοχή μακρολιδών στον *Streptococcus pneumoniae* αλλά καλή κλινική ανταπόκριση των ασθενών. *In vitro*, κάθε συγκέντρωση των μακρολιδών [CLR (2 and 4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), AZM (4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)] ανέστειλε την παραγωγή και δράση της pneumolysin περισσότερο απότι στην ομάδα ελέγχου. *In vivo*, η χορήγηση CLR (40 and 200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) και AZM (200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) βελτίωσε στην έκβαση στην ομάδα μελέτης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

3. Li J, Nation PL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(9):589-60.

Στην παρούσα ανασκόπηση αναφέρονται όλα τα ερευνητικά δεδομένα που αφορούν τη δράση των πο-

λυμυξινών και ιδιαίτερα της colistin σε παθογόνα με αυξανόμενη αντοχή όπως η *Pseudomonas aeruginosa*, το *Acinetobacter baumannii*, και η *Klebsiella pneumoniae*. Η colistin αποτελεί ένα παλιό αντιβιοτικό (>50 έτη) που χαρακτηρίζεται από σύνθετες χημικές ιδιότητες, ιδιαίτερη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική, νευρο- και νεφροτοξικότητα. Οι πρόσφατες κλινικές έρευνες αναφέρουν ότι η χρήση της τόσο σε συνδυασμό όσο και μόνη της αποτελεί αξιολογη λύση για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από τα προαναφερθέντα μικρόβια.

4. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect Dis 2006; 6(10):629-640.

Η μελέτη αναφέρεται στην ανακάλυψη δύο νέων γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση αντοχής των Gram (-) στις φθοριοκινολόνες. Στα γονίδια αυτά υπάρχουν οι πρωτείνες Qnr που «προστατεύουν» τη DNA gyrase από τις κινολόνες και η AAC (6')-Ib-cr acetyltransferase των αμινογλυκοσιδών που τροποποιεί το μόριο της ciprofloxacin μειώνοντας κατ'επέκταση τη δραστηριότητα της. Ο μηχανισμός αντοχής αναπτύσσεται μέσω οριζόντιας μετάδοσης πλασμιδίων και προάγει αρχικά αντοχή χαμηλού επιπέδου που εξελίσσεται σε υψηλού επιπέδου κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

5. Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH, Johnston AR, Johnston SL, Ling C, Patel S, Sanderson G, Wallace PG, McHugh TD. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care. Thorax 2006; 61:75-79

Η αιτία των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού (ΛΚΑ) που οδηγούν τον ασθενή στον ιατρό είναι συχνά άγνωστη και οδηγεί στη συνταγογράφηση αντιβιοτικών που πολλές φορές δεν είναι απαραίτητα. Στη μελέτη, σε διάρκεια 12 μηνών περιελήφθησαν 80 ασθενείς με ΛΚΑ και 49 ασθενείς που ήταν η ομάδα ελέγχου. Σε 55 (69%) ασθενείς με ΛΚΑ και 7 (14%) control ($p < 0.0001$) ανευρέθη το αίτιο που ήταν ιοί στο 63% και βακτήρια στο 26% στην ομάδα ΛΚΑ και 12% ($p < 0.0001$) και 6% ($p = 0.013$) αντίστοιχα για τα controls. Τα πιο κοινά αίτια ήταν οι rhinoviruses (33%), influenza viruses (24%) και *Streptococcus pneumoniae* (19%) συγκρινόμενα με 2% ($p < 0.001$), 6% ($p = 0.013$) και 4% ($p = 0.034$) αντίστοιχα στα controls. Πολλαπλά αίτια αποκαλύφθηκαν σε 18 από τους 80 ΛΚΑ ασθενείς (22,5%) και σε δύο από τους 49 controls (4%; $p = 0,011$).

6. Spaude KA, Abrutyn E, Kirchner C, Kim A, Daley J, Fishman DN. Influenza vaccination and risk of mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2007; 167 (1): 53-59.

Έχει αποδειχθεί ότι ο αντιγριπικός εμβολιασμός μειώνει τον κίνδυνο ασθένειας και τη θνητότητα εξ όλων των αιτιών στον ευπαθή πληθυσμό μέσω της πρόληψης της γρίπης. Έχει ακόμη παρατηρηθεί μείωση της βαρύτητας των αναπνευστικών λοιμώξεων που οφείλονται σε μικροβιακά παθογόνα με φυσική συνέπεια την επιπρόσθετη ωφέλεια από τον εμβολιασμό. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε την επίδραση του προηγμένου αντιγριπικού εμβολιασμού στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα των ασθενών με πνευμονία της κοινότητας. Η διάρκειά της κάλυψε τα έτη 1999-2003 και περιέλαβε 17,393 ασθενείς από τους οποίους οι 1590 (19%) είχαν καταγεγραμμένο το ιστορικό του αντιγριπικού τους εμβολιασμού. Όσοι υποβλήθηκαν σε αντιγριπικό εμβολιασμό είχαν μικρότερη πιθανότητα θανάτου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους (OR 0.30, 95% C.I. 0.22-0.41). Μετά την προσαρμογή για τις συνυπάρχουσες νόσους και τον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό η διαφορά παρέμεινε στατιστικά σημαντική δείχνοντας ότι ο ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός προσφέρει πρόσθετο πλεονέκτημα επιβίωσης και η εφαρμογή του θα πρέπει να διευρυνθεί.

7. Renaud B, Coma E, Labarere H, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, Moritz F, Cibien JF, Guerin T, Carre E, Lafontaine A, Bertrand MP, Santin A, Brun-Buisson C, Fine MJ, Roupie E; Pneumocom Study Investigators. Routine use of the Pneumonia Severity Index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. Clin Infect Dis 2007; 44(1): 41-49.

Παρά το γεγονός ότι ο Δείκτης Βαρύτητας της Πνευμονίας (PSI) έχει αξιολογηθεί επαρκώς, δεν είναι ελάχιστα γνωστή η επίδραση της χρήσης του στις θεραπευτικές αποφάσεις που λαμβάνονται στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ). Στην πολυκεντρική προοπτική και ελεγχόμενη μελέτη παρατήρησης χρησιμοποιήθηκαν 8 ΤΕΠ που χρησιμοποιούσαν τον PSI και 8 που αντίστοιχα δεν τον χρησιμοποιούσαν. Αξιολογήθηκε η έκβαση των ασθενών χαμηλού κινδύνου (PSI classes I-III) που αντιμετωπίστηκαν εξωνοσοκομειακά, ή αδρή θνητότητα στις 28 ημέρες, η εισαγωγή στη ΜΕΘ, και οι επανεισαγωγές. Στη μελέτη περιελήφθησαν 925 ασθενείς που μοιράσθηκαν

περίπου ισόποσα στις δύο ομάδες ΤΕΠ και από αυτούς οι 453 (49%) θεωρήθηκαν χαμηλού κινδύνου. Στα ΤΕΠ με χρήση του PSI το 42,8% των ασθενών αντιμετωπίστηκε εξωνοσοκομειακά σε αντίθεση με το 23,9% των ασθενών που προσήλθαν στα ΤΕΠ χωρίς χρήσης του PSI. Μετά από τη στατιστική προσαρμογή των δύο ομάδων των ασθενών η θνητότητα ήταν μικρότερη στους ασθενείς που αξιολογήθηκαν βάσει του PSI και δεν υπήρξε διαφορά στην ασφάλεια των ασθενών. Η μελέτη συμπεραίνει ότι αν χρησιμοποιηθεί συστηματικά ο PSI τότε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών μπορεί να θεραπευθεί με ασφάλεια αλλά και σημαντικά μικρότερο κόστος εκτός του νοσοκομείου.

8. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator associated pneumonia. N Engl J Med 2006; 355(25): 2619-2630.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας που σχετίζεται με τη χρήση του αναπνευστήρα (VAP). Ένα από τα γνωστά προβλήματα στη διάγνωση της VAP είναι η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής για τη λήψη υλικού για μικροβιολογική μελέτη. Σ' αυτή την πολυκεντρική μελέτη περιελήφθησαν ανοσολογικά επαρκείς ασθενείς που ήταν ύποπτοι για ανάπτυξη VAP 4 ημέρες μετά την έναρξη μηχανικού αερισμού στη ΜΕΘ. Στους ασθενείς έγινε είτε βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL) και ποσοτική καλλιέργεια του εκπλύματος, είτε ελήφθησαν τραχειοβρογχικές εκκρίσεις για ποιοτική μόνο καλλιέργεια. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που ήταν γνωστό ότι ήταν αποικισμένοι με *P. aeruginosa* ή με MRSA. Όλοι έλαβαν εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή μέχρι τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών. Συνολικά μελετήθηκαν 740 ασθενείς από 28 ΜΕΘ του Καναδά και των ΗΠΑ και δεν βρέθηκε καμιά διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των ασθενών των δύο διαφορετικών διαγνωστικών τεχνικών (18,9% και 18,4%). Ακόμη περισσότερο, δεν υπήρξε διαφορά στις ημέρες νοσηλείας χωρίς τη χρήση αντιβιοτικών καθώς και στο βαθμό της μέγιστης δυσλειτουργίας οργάνων συστημάτων ή της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο και τη ΜΕΘ. Η μελέτη συμπεραίνει πως η έκβαση των ασθενών είναι παρόμοια όποια τεχνική και αν ακολουθηθεί καθώς όμοιος είναι και ο βαθμός της χρήσης αντιβιοτικών.

9. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM, Kramer MH, Prins JM, Snee PH, Kaasjager K, Hoepelman AI. Effectiveness of early switch

from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomized trial. BMJ 2006; 333(7580): 1193.

Η μελέτη αποπειράται να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της πρώιμης μετάβασης σε από του στόματος αγωγή της θεραπείας της βαριάς πνευμονίας της κοινότητας με την «κλασσική» αντιμετώπιση με 7ήμερη ενδοφλέβια αγωγή. Πήραν μέρος 5 νοσοκομεία και 2 πανεπιστημιακά κέντρα στην Ολλανδία. Περιελήφθησαν 302 ασθενείς με βαριά πνευμονία αλλά εκτός της ΜΕΘ και 265 απ' αυτούς ικανοποιούσαν τα κριτήρια της μελέτης. Οι ασθενείς έλαβαν είτε 3ήμερη IV αγωγή και στη συνέχεια, εφ' όσον ήταν σε σταθερή κατάσταση από του στόματος θεραπεία, είτε σταθερά 7ήμερη IV αντιμικροβιακή αγωγή. Η θνητότητα και η θεραπευτική επιτυχία υπήρξε ισοδύναμη στις 2 ομάδες αλλά η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ήταν κατά 2 ημέρες μικρότερη στην ομάδα της πρώιμης στροφής στην από του στόματος αγωγή. Το συμπέρασμα ήταν ότι η μείωση της διάρκειας της IV αγωγής στη βαριά πνευμονία ήταν ασφαλής και παράλληλα μείωνε τις ανάγκες παραμονής στο νοσοκομείο.

10. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Sole-Violan J, Rello J; CAPUCI Study Group. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. Crit Care Med 2007; 35(6): 1493-1498.

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει κατά πόσον ο συνδυασμός των αντιβιοτικών βελτιώνει την έκβαση ασθενών με βαριά πνευμονία της κοινότητας που εμφανίζουν shock. Η μελέτη ήταν προοπτική και βασίζονταν στην παρατήρηση, με συμμετοχή 33 ΜΕΘ στην Ισπανία. Περιέλαβε 529 ασθενείς που χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ, από τους οποίους οι 270 είχαν ανάγκη χορήγησης αγγειοδραστικών φαρμάκων. Η θνητότητα στις 28 ημέρες στη ΜΕΘ ήταν η ίδια στις 2 ομάδες όταν δεν υπήρχε κατάσταση shock. Εν τούτοις, στην ομάδα των ασθενών που εμφάνισε shock, η επιβίωση υπήρξε στατιστικά σημαντικά καλύτερη όταν χορηγήθηκε συνδυασμός αντιβιοτικών ακόμη και όταν το αντιβιοτικό της μονοθεραπείας αποδεικνύονταν να είναι κατάλληλο για την περίπτωση της συγκεκριμένης πνευμονίας. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως αν και ο συνδυασμός των αντιβιοτικών δεν βελτιώνει την πρόγνωση όλων των ασθενών με βαριά πνευμονία που χρήζουν νοσηλείας στη ΜΕΘ, ωφελεί το υποσύνολο αυτών που βρίσκονται σε κατάσταση shock.

Άρθρα Υπεζωκότος

Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης

Καθηγητής Πνευμονολογίας, Αντιπρύτανης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

1. Chakrabarti B, Ryland I, Sheard J, Warburton CJ, Earis JE. The role of abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. *Chest* 2006; 129:1549-1555.

Η εργασία αυτή μελετά το ρόλο της βιοψίας υπεζωκότα με βελόνη Abrams στη διάγνωση εξιδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών. Όπως είναι γνωστό οι κυτταρολογικές εξετάσεις του υπεζωκοτικού υγρού είναι διαγνωστικές περίπου στο 60% των ασθενών με νεοπλασματική υπεζωκοτική συλλογή. Τα τελευταία χρόνια θωρακοσκοπικές τεχνικές με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων συμβάλουν αποφασιστικά στη διάγνωση με αποτέλεσμα η χρήση της βιοψίας με βελόνη Abrams να αμφισβητείται. Στη μελέτη που παρουσιάζεται εκτιμήθηκαν τα αποτελέσματα 75 ασθενών που υποβλήθηκαν σε τυφλή βιοψία με Abrams. Ιστός από τον υπεζωκότα ελήφθη στο 79% των ασθενών. Για όλες τις πιθανές διαγνώσεις η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 38% και η ειδικότητα 100%. Στο 11% των εξετασθέντων αναφέρθηκε πνευμονοθώρακας. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι τα αποτελέσματα της μελέτης ενισχύουν τη συνέχεια της χρήσης βιοψίας με βελόνη Abrams. Στο κέντρο που έγινε η μελέτη, όπου η χρήση της βελόνης Abrams είναι ευρεία, φάνηκε ότι από τους 46 ασθενείς με διάγνωση νεοπλασματική υπεζωκοτική συλλογή στους 21 τέθηκε με Abrams, στους 12 με VATS και στους 2 με καθοδηγούμενη από αξονικό τομογράφο βιοψία. Ενώ στους υπόλοιπους 11 με κλινικά ή άλλα εργαστηριακά δεδομένα. Οι αναγνώστες όμως του άρθρου πρέπει να γνωρίζουν ότι η ιατρική θωρακοσκόπηση είναι διαγνωστική στο 95% των ασθενών με νεοπλασματική συλλογή. Ίσως επομένως η βιοψία δια βελόνης Abrams να είναι μια επιλογή όταν δεν είναι διαθέσιμη η θωρακοσκόπηση.

2. Kyropoulos Th, Kostikas K, Oikonomidi S, Tsilioni I, Nikoulis D, Germenis A, Gourgoulisanis KI. Acute markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions. *Respiratory Medicine* 2007; 101:910-918.

Στην εργασία αυτή μελετώνται τρεις δείκτες φλεγμονής

οξείας φάσης CRP, IL-6 και TNF-α στη διαφορική διαγνωστική φλεγμονοδών από νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές. Μελετήθηκαν 124 υπεζωκοτικές συλλογές από τις οποίες οι 97 ήταν εξιδρωματικές. Η CRP ήταν υψηλότερη στις παραπνευμονικές συλλογές, η IL-6 ήταν η υψηλότερη στις παραπνευμονικές και φυματιώδεις συλλογές και η TNF-α ήταν υψηλότερη στις φυματιώδεις σε σχέση με τις νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές (ευαισθησία 96% και ειδικότητα 93%). Επομένως στις λεμφοκυτταρικές εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές όπου υπάρχει διαφοροδιάγνωση μεταξύ φυματίωσης και νεοπλάσματος, οι δείκτες φλεγμονής οξείας φάσης όπως η IL-6 και κυρίως ο TNF-α μπορούν να βοηθήσουν ουσιαστικά στη διάγνωση. Στην Ελλάδα όπου η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή είναι συχνή, οι δείκτες αυτοί σε συνδυασμό με άλλους όπως η Αδενοδιαμινάση και η Ιντερφερόνη ίσως είναι χρήσιμοι στη διάγνωση φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής.

3. Creaney J, Yeoman D, Naumoff KL, Hof M, Segal S, Musk AW, De Klerk N, Horick N, Skates SJ, Robinson BWS. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007; 62:569-576

Η διάγνωση του μεσοθηλιώματος είναι συχνά δύσκολη και απαιτεί επεμβατικές τεχνικές. Πολλοί καρκινικοί δείκτες όπως το CEA, CA 15,3, CA 72,4, CA 19,9, CA549 στον ορό του αίματος και κυρίως στο υπεζωκοτικό υγρό χρησιμοποιήθηκαν στη διάγνωση του μεσοθηλιώματος. Υπάρχουν όμως λίγα δεδομένα που δεν επιβεβαιώνουν την αξία αυτών των δεικτών στη διαφορική διάγνωση του μεσοθηλιώματος από άλλες κακοήθειες. Πρόσφατα βρέθηκε ένας νέος δείκτης η μεσοθελίνη που είναι αυξημένη στον ορό του αίματος στο 84% των ασθενών με διαγνωσμένο μεσοθηλίωμα και μόνο στο 2% σε ασθενείς με άλλο καρκίνο ή νόσο του υπεζωκότα. Στη μελέτη που παρουσιάζεται οι συγγραφείς μέτρησαν την μεσοθελίνη σε 52 ασθενείς με μεσοθηλίωμα, σε 56 με άλλη κακοήθεια του υπεζωκότα και σε 84 με υπεζωκοτική συλλογή καλοήθους αιτιολογίας. Αντίστοιχες μετρήσεις έγιναν και

σε περιτοναϊκό υγρό. Η ειδικότητα της μεθόδου στη διάγνωση του μεσοθηλιώματος ήταν 98% και η ευαισθησία 67%. Σε μερικούς ασθενείς οι τιμές της μεσοθηλίνης στο υπεζωκοτικό υγρό ήταν αυξημένες ακόμα και μήνες πριν τεθεί η διάγνωση μεσοθηλιώματος ενώ ήταν αυξημένη στο υπεζωκοτικό υγρό και όχι στον ορό του αίματος. Φαίνεται ότι η μέτρηση της μεσοθηλίνης στον ορό και στο υπεζωκοτικό υγρό μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση μεσοθηλιώματος.

4. Copi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. Chest 2007; 131:880-889.

Πρόκειται για μια ανασκόπηση στο θέμα της διάγνωσης και της θεραπείας της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής. Κύρια σημεία αυτής της ανασκόπησης είναι ότι από φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή πάσχει το 5% των ασθενών με φυματίωση. Το ποσοστό αυτό έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς που πάσχουν από AIDS. Επισημαίνεται η διαγνωστική αξία της αδενοδιαμινάσης, της ιντερφερόνης-γ και της PCR στο υπεζωκοτικό υγρό. Στη θεραπεία φαίνεται ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χρήση των στεροειδών. Η ανασκόπηση αυτή επιλέχθηκε για να τονίσει ότι αρκετές από τις καθιερωμένες βιβλιογραφικά διαγνωστικές μεθόδους της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής δεν εφαρμόζονται σε αρκετά κέντρα στην Ελλάδα.

5. Qui-Li Liang, Huan-Zhong Shi, Xue-Jun Qin, Xiang-Dong Liang, Jing Jiang, Hai-Bo Yang. Diagnostic precision of tumor markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. Thorax published online, June 2007.

Η μεταανάλυση αυτή προσπαθεί να απαντήσει στο ερώτημα εάν είναι χρήσιμοι ένας ή περισσότεροι δείκτες στη διάγνωση νεοπλασματικής συλλογής. Είναι μια επίκαιρη εργασία με βάση τον πολύ μεγάλο αριθμό των εργασιών που μετρούν διάφορους δείκτες στο υπεζωκοτικό υγρό και εκτιμούν την συμβολή τους στη διαφορική διαγνωστική της υπεζωκοτικής συλλογής. Μελετήθηκαν 29 πρωτότυπες εργασίες και βρέθηκε ότι ένας δείκτης μόνο δεν συμβάλει στη διάγνωση νεοπλασματικής υπεζωκοτικής συλλογής. Ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων δεικτών υπερέρχει στην ευαισθησία. Φαίνεται ότι σε αυτές τις περιπτώσεις ένας από τους δείκτες πρέπει να είναι το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA). Είναι απαραίτητη όμως η ερμηνεία αυτών των μετρήσεων παράλληλα με κλινικά και άλλα εργαστηριακά δεδομένα.

6. Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Hoffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. European Respiratory Journal 2007; 1; 109:933-8

Τα καρδιακά νατριουρητικά πεπτίδια προέρχονται από πρόδρομες μορφές ορμονών. Τα νατριουρητικά πεπτίδια Β τύπου (BNP) συντίθενται από τα καρδιακά μυϊκά κύτταρα από την πρόδρομη ουσία (pre-pro BNP). Το BNP είναι η βιολογικά ενεργή ορμόνη ενώ υπάρχει και ένα αδρανές πεπτίδιο το (NT-pro BNP). Το BNP και το NT-pro BNP εκκρίνονται σε ισομοριακή βάση αλλά το NT-pro BNP έχει μεγαλύτερη ημίσεια ζωή στο πλάσμα από το BNP. Στην εργασία που παρουσιάζεται οι συγγραφείς μέτρησαν το NT-pro BNP στον ορό και στο υπεζωκοτικό υγρό σε 93 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακέντηση υπεζωκότα. Οι τιμές ήταν αυξημένες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 90% και η ειδικότητα 93%. Αν και η διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής που οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια γίνεται τις περισσότερες φορές με κλινικά κριτήρια η μέτρηση του NT-pro BNP αποτελεί έναν σημαντικό και αξιόπιστο δείκτη.

7. Pintelon I, Brouns I, De Proost I, Van Meir F, Timmermans JP, Adriaensen D. Sensory receptors in the visceral pleura: neurochemical coding and live staining in whole mounts. Am J Respir Cell Mol Biol 2007;36:541-51

Πρόκειται για μια ανοσοιστοχημική μελέτη που έγινε στον πνευμονικό υπεζωκότα με σκοπό να ανακαλύψει υποδοχείς «ευαισθησίας» πόνου. Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας είναι αμφιλεγόμενα. Τομές σε υπεζωκότα ποντικού έδειξαν τέτοιους υποδοχείς κυρίως στην επιφάνεια του πνεύμονα στις μεσολόβιες σχισμές και στο μεσοθωράκιο. Η μελέτη αυτή εξηγεί κλινικές παρατηρήσεις που έχουν σχέση με τον θωρακικό πόνο και δημιουργεί ένα ενδιαφέρον μοντέλο για μελλοντικές μελέτες στην παθοφυσιολογία του υπεζωκότα.

8. Porcel JM, Light RW. Diagnostic Approach to Pleural Effusion in Adults. Am Fam Physician 2006; 73:1211-20

Η ανασκόπηση αυτή είναι γραμμένη από τον RW Light το 2006 και παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για κάθε γιατρό όπως φαίνεται και από το περιοδικό οικογενειακής ιατρικής που δημοσιεύθηκε. Μερικά σημεία από την ανασκόπηση είναι ότι η πνευμονική εμβολή είναι από τις συχνές αιτίες εξιδρωματικής και διδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής, περίπου τρεις φορές συχνότερη από

την κίρρωση του ήπατος. Ηωσινόφιλα περισσότερα από 10% στο υπεζωκοτικό υγρό δεν συμβάλουν ουσιαστικά σε καμμία διάγνωση. Τονίζει επίσης την αξία της αδενοδιαμινάσης σε συνδυασμό με τον λεμφοκυτταρικό τύπο στη διάγνωση της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής και την έναρξη αντιφυματικής αγωγής.

9. Santill N, Doherty P, Argote-Greene LM, Guzman-Sanchez M. Thoracoscopic management of primary spontaneous pneumothorax. Am Surg 2006; 72:145-9

Πρόκειται για μια μελέτη δημοσιευμένη σε χειρουργικό περιοδικό που ασχολείται με τη θωρακοσκοπική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς αυτόματου πνευμοθώρακα. Μελετήθηκαν 55 ασθενείς. Από αυτούς οι 53 είχαν προηγούμενο ιστορικό τουλάχιστον ενός πνευμοθώρακα. Η αξονική τομογραφία ήταν παθολογική σε 19 ασθενείς. Ο χρόνος της επέμβασης ήταν περίπου 1 ώρα. Δεν υπήρχαν διεγχειρητικές επιπλοκές. Συμπερασματικά ο πρωτοπαθής αυτόματος πνευμοθώρακας μπορεί να αντιμετωπισθεί θωρακοσκοπικά με τμηματική αφαίρεση του πάσχοντος πνεύμονα και χειρισμούς στον τοιχωματικό και διαφραγματικό υπεζωκότα.

10. Kouritas VK, Hatzoglou C, Foroulis CN, Xevas A, Gourgoulisanis KI, Molyvdas PA. Low glucose level and low pH after the electrochemical function of human parietal pleura. Eur Respir J 2007; 30:354-357.

Η χαμηλή γλυκόζη και το χαμηλό pH μεταβάλλει την ηλεκτροφυσιολογική λειτουργία του φυσιολογικού ανθρώπινου τοιχωματικού υπεζωκότα. Η χαμηλή γλυκόζη και το χαμηλό pH αποτελεί εύρημα στις εργαστηριακές μετρήσεις των παραπνευμονικών συλλογών, ορισμένων νεοπλασματικών (όπως καρκίνος πνεύμονα) ή αυτοανόσων (όπως ρευματοειδούς αρθρίτιδας) πλευριτικών συλλογών. Μελετήθηκε η επίδραση διαλυμάτων χαμηλής γλυκόζης και χαμηλού pH στην ηλεκτροφυσιολογία του φυσιολογικού τοιχωματικού υπεζωκότα. Τμήματα τοιχωματικού υπεζωκότα ελήφθησαν από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις. Η χαμηλή γλυκόζη και το χαμηλό pH που μετράται στις υπεζωκοτικές συλλογές προκαλούν μεταβολή στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του φυσιολογικού τοιχωματικού υπεζωκότα και θα μπορούσαν να αποτελέσουν επιπρόσθετους παράγοντες στην πορεία ανάπτυξης των πλευριτικών συλλογών.

Άρθρα ΧΑΠ

Επαμεινώνδας Κοσμάς

Πνευμονολόγος, Διευθυντής 3ης Πνευμονολογικής Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

1. Alexeeff SA, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 742-747.

Η δημοσίευση αυτή αναφέρει τα αποτελέσματα διαδοχικών σπироμετρήσεων σε ένα πληθυσμό 803 υπερηλίκων στη διάρκεια της δεκαετίας 1995-2005 και την πιθανή επίδραση της λήψης στατινών στην απώλεια αναπνευστικής λειτουργίας. Η χρήση στατινών συνδυάστηκε με μειωμένη απώλεια αναπνευστικής λειτουργίας (ελάττωση FEV1 κατά 10.9 ml ετησίως) συγκριτικά με αυτούς που δεν ελάμβαναν στατίνες (ελάττωση FEV1 κατά 23.9 ml ετησίως) ενώ το μέγεθος αυτού του οφέλους τροποποιήθηκε ανάλογα με την καπνιστική συνήθεια. Πιθανά οι στατίνες που έχουν αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες πρέπει να μελετηθούν ως προς τη θέση τους

στη θεραπεία της ΧΑΠ.

2. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, Wood DE. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. Chest 2007; 131: 823-832.

Αυτή είναι μία οικονομική μελέτη που βασίστηκε στα αποτελέσματα της National Emphysema Treatment Trial (NETT) στην οποία συμπεριλήφθηκαν 1218 ασθενείς με εμφύσημα οι οποίοι μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης τυχαιοποιήθηκαν είτε για εγχείρηση μείωσης πνευμονικού όγκου (LVRS) με φαρμακευτική αγωγή είτε μόνο για φαρμακευτική αγωγή. Φαίνεται ότι η LVRS είναι μία δαπανηρή μέθοδος θεραπείας με κόστος 140.000 δολάρια για κάθε κερδισμένο χρόνο ποιοτικής ζωής (QALY), ενώ στην ιδιαίτερη υποομάδα των ασθενών που

επωφελούνται περισσότερο από τη LVRS (ασθενείς με εμφύσημα άνω λοβών και χαμηλή ικανότητα άσκησης) το ίδιο κόστος ανέρχεται σε 77.000 δολάρια/QALY. Αυτά τα κόστη αντιπροσωπεύουν ένα χρονικό ορίζοντα 5ετίας και υπογραμμίζουν την ανάγκη για πολύ προσεκτική επιλογή των ασθενών.

3. Soriano JB, Sin DD, Zhang X et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007; 131: 682-689.

Η μεταανάλυση ISEEC (Inhaled Steroids Effect Evaluation in COPD) έδειξε από 7 τυχαιοποιημένες μελέτες ότι υπάρχει όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα στεροειδή. Όσον αφορά την απώλεια αναπνευστικής λειτουργίας όμως, δεδομένα από 3911 ασθενείς αυτών των μελετών, έδειξαν ότι στο πρώτο 6μηνο η λήψη εισπνεόμενων στεροειδών βελτίωσε τον FEV1, κυρίως σε γυναίκες και πρώην καπνιστές, όμως μετά από το 6μηνο ο ρυθμός ετήσιας απώλειας FEV1 δεν μεταβάλλεται από τα εισπνεόμενα στεροειδή.

4. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and Fluticasone propionate and survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789.

Η μελέτη TORCH είναι η πρώτη που μελετά την επίδραση συνδυασμού LABA/ICS συγκριτικά με placebo, LABA και ICS στην επιβίωση σε 6112 ασθενείς με FEV₁ <50% προβλ σε διάρκεια 3 ετών. Παρατηρήθηκε ελάττωση του σχετικού κινδύνου για θάνατο κατά 17,5% σε αυτούς που λάμβαναν το συνδυασμό S/FP συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν placebo, εύρημα που άγγιξε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.052$). Επιπλέον όμως καταγράφηκε μία στατιστικά σημαντική ελάττωση των παροξύνσεων καθώς και μία βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας αλλά και της ποιότητας ζωής στους ασθενείς που λάμβαναν τον συνδυασμό.

5. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-555.

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη 449 ασθενών με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ που έλαβαν για 1 έτος είτε tiotropium+placebo, είτε tiotropium+salmeterol είτε tiotropium+salmeterol/fluticasone. Ο συνδυασμός tiotropium+salmeterol/fluticasone υπερέιχε στατιστικά

σημαντικά των άλλων στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής, καθώς και στην ελάττωση των νοσηλείων.

6. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 926-934.

Λόγω της αποδεδειγμένης υπερέκφρασης του TNFα στη ΧΑΠ σχεδιάστηκε αυτή η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη 234 ασθενών με μέτρια-σοβαρή ΧΑΠ που έλαβαν είτε placebo, είτε infliximab 3 mg/kg, είτε infliximab 5 mg/kg στις εβδομάδες 0, 2, 6, 12, 18, 24. Δεν διαπιστώθηκε κάποιο όφελος από την anti-TNFα θεραπεία στην ποιότητα ζωής, στην αναπνευστική λειτουργία, στην ικανότητα άσκησης, στη δύσπνοια και στις παροξύνσεις. Αντίθετα, έγινε εμφανής μία αυξημένη επίπτωση πνευμονίας και κακοήθειας στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab.

7. Calverley PMA, Sanchez-Toril F, Mclvor A et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 154-161.

Έχει δειχθεί ότι η ροφλουμιλάστη, ένας από του στόματος αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης-4 βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία στη μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ. Αυτή η τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη είχε σαν στόχο τη διερεύνηση πιθανού οφέλους στην αναπνευστική λειτουργία και στις παροξύνσεις σε 1513 ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ (στάδια III-IV). Στη ΧΑΠ σταδίου III παρατηρήθηκε ένα μικρό αλλά σημαντικό όφελος στην αναπνευστική λειτουργία χωρίς κάποια επίδραση στις παροξύνσεις και στην ποιότητα ζωής. Όμως οι ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου IV ωφελήθηκαν από τη ροφλουμιλάστη και στον αριθμό των παροξύνσεων.

8. Dahl M, Vestbo J, Lange P et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 250-255.

Οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν μία προϊούσα συστηματική φλεγμονή δείκτης της οποίας είναι η CRP. Σε 8ετή προοπτική μελέτη 1302 ασθενών με ΧΑΠ στα πλαίσια της Copenhagen City Heart Study, φαίνεται ότι επίπεδα CRP >3 mg/L συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο για νοσηλείες (HR=1.40) και θάνατο (HR=2.20). Άρα τα επίπεδα CRP αποτελούν ένα ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα έκβασης σε ασθενείς με ΧΑΠ.

9. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? Thorax 2007; 62: 121-125.

Σε 123 ασθενείς με παρόξυνση μέτριας και σοβαρής ΧΑΠ που εισήχθησαν στο νοσοκομείο, έγινε έλεγχος για πνευμονική εμβολή με d-dimers, υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων και spiral CT scan. Ο επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής ήταν 6.2% στους ασθενείς όπου υπήρχε κλινική υποψία και μόλις 1.3% σε αυτούς χωρίς κλινική υποψία. Αυτά τα αποτελέσματα δεν δικαιολογούν τη συστηματική εξέταση ρουτίνας για πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ.

10. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/ fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 144-149.

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη σε 994 ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή παρόξυνση σοβαρού βαθμού ΧΑΠ και με ιστορικό συχνών παροξύνσεων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε salmeterol/fluticasone είτε μόνο salmeterol για 44 εβδομάδες. Καταγράφηκε μία ελάττωση 35% των παροξύνσεων και μία μεγάλη επιβράδυνση του χρόνου για την πρώτη παρόξυνση (128 έναντι 93 ημερών) στην υποομάδα που έλαβε συνδυασμό S/FP συγκριτικά με την υποομάδα της μονοθεραπείας με σαλμετερόλη.

Άρθρα Εντατικής Θεραπείας

Βασίλης Παπαιωάννου¹, Ιωάννης Πνευματικός²

¹Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, ²Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

1. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: A randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 164-170.

Προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε 162 ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό που στη διαδικασία αποδέσμευσης διατηρούσαν αυτόματη αναπνοή για 30-120 min σε T-piece αλλά είχαν αυξημένο κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια μετά την αποσωλήνωση. Οι ασθενείς αμέσως μετά την αποσωλήνωση θα ελάμβαναν είτε μη επεμβατικό αερισμό (NIV) είτε απλά O₂. Η μελέτη απέδειξε ότι η ομάδα που έλαβε NIV είχε στατιστικά μικρότερο ποσοστό αναπνευστικής ανεπάρκειας (και επαναδιασωλήνωσης) αλλά και μικρότερη θνητότητα στη ΜΕΘ. Στους ασθενείς μάλιστα με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια μετά την αποσωλήνωση που εφαρμόστηκε ο NIV βελτιώθηκε σημαντικά και η επιβίωση στις 90 ημέρες.

Η μελέτη αυτή προσθέτει μια ακόμη πιθανή ένδειξη του NIV σε περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας μετά από ανεπιτυχές weaning.

2. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The β -agonist Lung Injury Trial (BALTI): A randomized placebo-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 281-287.

Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που εξετάζει την επίδραση συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης σαλβουταμόλης (15/γ/κgr/min) ή placebo για 7 ημέρες στο εξωαγγειακό υγρό των πνευμόνων σε ασθενείς με ALI/ARDS. Στην έβδομη ημέρα νοσηλείας η ομάδα της σαλβουταμόλης είχε στατιστικά: λιγότερο εξωαγγειακό υγρό, μικρότερη Pplateau και μικρότερο σκορ βαρύτητας κατά Murray.

Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που αποδεικνύει ότι οι β_2 διεγέρτες μέσω ελάττωσης του εξωαγγειακού πνευμονικού υγρού μπορεί να βελτιώσουν ορισμένους δείκτες βαρύτητας στο ALI/ARDS. Ανοίγει έτσι ο δρόμος για πολυκεντρικές μελέτες που θα εξετάσουν το ενδεχόμενο βελτίωσης της πρόγνωσης του συνδρόμου με τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Η χορήγησή τους μάλιστα μέσω της αναπνευστικής οδού με εισπνοή είναι μια ελκυστική

ιδέα που πρέπει να ελεγχθεί.

3. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, Slutsky AS, Gattinoni L and Ranieri VM. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 160-166.

Η μελέτη αυτή εξετάζει με υπολογιστική τομογραφία το πιθανό VILI 30 ασθενών με ARDS που αερίζονται μηχανικά σύμφωνα με το ARDSnet (6ml/kg PBW και $P_{\text{plateau}} \sim 30$ cm H₂O). Σε 20 από αυτούς τους ασθενείς (πρώτη ομάδα) ο αναπνεόμενος όγκος κατευθύνεται κυρίως προς τις «φυσιολογικά αεριζόμενες περιοχές» (πιθανά μικρότερο VILI) ενώ στους 10 (δεύτερη ομάδα) κυρίως προς τις περιοχές με υπερδιάταση (πιθανά μεγαλύτερο VILI). Οι μη αεριζόμενες περιοχές ήταν λιγότερες και οι φυσιολογικά αεριζόμενες περισσότερες στην πρώτη ομάδα. Το ίδιο συνέβαινε με τις κυταροκίνες του πνεύμονα, την πίεση P_{plateau} αλλά και με τις ημέρες εκτός αναπνευστήρα (λιγότερες στην πρώτη ομάδα ασθενών).

Το συμπέρασμα της μελέτης είναι σαφές: Ο μηχανικός αερισμός σύμφωνα με το ARDSnet εκθέτει σε μεγάλο κίνδυνο για VILI ασθενείς με ARDS που χαρακτηρίζονται από μεγάλο ποσοστό μη αεριζόμενων πνευμονικών περιοχών. Ίσως, αυτοί οι ασθενείς να πρέπει να αερίζονται με ακόμη μικρότερη P_{plateau} .

4. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury N Engl J Med 2006; 354:2213-2224.

Η μεγάλη αυτή πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη εκτίμησε, βάσει λεπτομερούς πρωτοκόλλου, συγκριτικά, τα οφέλη και τις επιπλοκές από τη χρήση πνευμονικού αγγειακού καθετήρα (καθετήρα Swan Ganz) με αντίστοιχο κεντρικό φλεβικό καθετήρα (καθετήρα στο δεξιό κόλπο) σε 1000 ασθενείς με ARDS. Τα αποτελέσματα της μελέτης: Η χρήση του καθετήρα Swan Ganz για την καθοδήγηση της αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών με ARDS δεν βελτίωσε ούτε την επιβίωση αλλά ούτε και την επί μέρους λειτουργία των οργάνων. Αντίθετα συνοδεύθηκε από περισσότερες επιπλοκές σε σύγκριση με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Τα ευρήματα αυτά σε συνδυασμό και με άλλα παλαιότερων μελετών συνηγορούν στο ότι η χρήση του καθετήρα Swan Ganz δεν είναι πάντοτε επιβεβλημένη για τη αντιμετώπιση

ασθενών με ARDS. Τα ίδια οφέλη αλλά με λιγότερες επιπλοκές μπορεί να προκύψουν από τη χρήση απλού φλεβικού καθετήρα.

Τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή και να μην γενικευθούν αυθαίρετα σε όλες τις κατηγορίες βαρέως πασχόντων ασθενών που πιθανώς απαιτούν χρήση καθετήρα Swan Ganz. Πάντως, μετά από 40 χρόνια η χρήση του καθετήρα που έχει ταυτισθεί με την ιστορία της Εντατικής Θεραπείας τίθεται επισήμως υπό αμφισβήτηση. Αυτό φαίνεται λογικό σε μια εποχή όπου το monitoring της Εντατικής Θεραπείας προσανατολίζεται προς λιγότερο επεμβατικές μεθόδους.

5. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. Critical Care Medicine 2006; 34(7): 1865-1873.

Σημαντική αναδρομική μελέτη που αφορά 109 κωματώδεις ασθενείς με καρδιακή ανακοπή (από κοιλιακή μαρμαρυγή ή ασυστολία) εκτός νοσοκομείου. Συγκρίθηκαν 55 ασθενείς που εντός 5 ωρών υπεβλήθησαν σε υποθερμία (33 °C) με ομάδα ελέγχου 54 ασθενών που υπεβλήθησαν στη συνήθη αγωγή αναζωογόνησης. Εκτιμήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεθόδου καθώς και η πρόγνωση των ασθενών. Η θεραπευτική υποθερμία βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών που είχαν υποστεί ανακοπή λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής καθώς και εκείνων με shock. Δεν είχε όμως καμιά επίδραση σε εκείνους με ασυστολία. Η υποθερμία ήταν ιδιαίτερα ωφέλιμη σε αυτούς που η διάρκεια της ανακοπής ήταν μικρότερη από 30 min. Η μέθοδος απεδείχθη εύκολη στην εφαρμογή της και χωρίς επιπλοκές.

Η μελέτη αυτή, παρότι αναδρομική, μας δείχνει ότι σε καρδιακή ανακοπή από κοιλιακή μαρμαρυγή και μετά την αρχική αναζωογόνηση υπάρχει ένα σημαντικό «ψυχρό» θεραπευτικό παράθυρο στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας που μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση αυτών των ασθενών.

6. Rhodes A, Wort SJ, Thomas H, Collinson P, Bennet DE. Plasma DNA concentration as a predictor of mortality and sepsis in critically ill patients. Critical Care 2006; 10(2): R60

Σκοπός αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν ο προσδιορισμός των επιπέδων του DNA του πλάσματος 52 ασθενών, κατά την εισαγωγή τους σε γενική ΜΕΘ και η συσχέτισή του με την τελική έκβαση. Χρησιμοποιήθηκε

PCR με primers για το ανθρώπινο γονίδιο της β-αιμοσφαιρίνης. Στη στατιστική ανάλυση αποδείχθηκε ότι η αυξημένη τιμή του DNA του πλάσματος κατά την εισαγωγή των ασθενών σχετιζόταν θετικά με την ανάπτυξη σήψης και πολύ-οργανικής ανεπάρκειας, ενώ ήταν ικανή να προβλέψει τη θνητότητα, τόσο στη ΜΕΘ, όσο και κατά το σύνολο της νοσοκομειακής νοσηλείας, με ευαισθησία 92% και ειδικότητα 80%, όταν ξεπερνούσε την τιμή των 127 ng/ml. Παράλληλα, η τιμή του DNA ήταν στατιστικά σημαντικότερος δείκτης πρόβλεψης της θνητότητας στη ΜΕΘ σε σχέση με το SOFA score. Η προέλευση του DNA παραμένει πλημμελώς καθορισμένη, εντούτοις πιθανολογείται ως κύρια πηγή παραγωγής του η νέκρωση, η απόπτωση ή ακόμη και το stress των κυττάρων ως συνέπεια της υποξίας, της επαναιμάτωσης και της ισχαιμίας. Ωστόσο, δεν μπορούν ακόμη να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την ικανότητα πρόβλεψης της θνητότητας, καθώς παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση στις διάφορες σχετικές μελέτες, αναφορικά με την μεθοδολογία προσδιορισμού του DNA στο πλάσμα, την ηλικία και την διάγνωση εισαγωγής των ασθενών στις ΜΕΘ.

7. Corwin LH, Gettinger A, Fabian CT, May A, Pearl GR, Heard S, An R, Bowers JP, Burton P, AM Klausner, Corwin JM, for the EPO Critical Care Trials Group. Efficacy and Safety of Epoetin Alfa in Critically Ill Patients. N Engl J Med 2007; 357: 965-76

Πρόκειται για μία προοπτική τυχαιοποιημένη placebo-controlled μελέτη που διενεργήθηκε σε 115 Νοσοκομεία των ΗΠΑ, από τον Δεκέμβριο του 2003 έως τον Ιούνιο του 2006. Μελετήθηκαν 1460 ασθενείς (παθολογικοί, χειρουργικοί, πολυτραυματίες) για 140 ημέρες. Στην μία ομάδα χορηγήθηκε ερυθροποιητίνη 40.000 IU την 1η, 8η και 15η ημέρα νοσηλείας (733 ασθενείς) και στην άλλη placebo (727 ασθενείς). Κύριος σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή του ποσοστού των ασθενών που μεταγγίστηκαν, ο αριθμός των μεταγγισμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών, η θνητότητα 29 και 140 ημερών και οι μεταβολές της τιμής της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με τις αρχικές τιμές αναφοράς. Από την μελέτη προέκυψε ότι δεν διέφεραν οι 2 ομάδες στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους, σχετικά με το ποσοστό των μεταγγισμένων ασθενών (46% έναντι 48,3%) αλλά και των μονάδων μετάγγισης. Οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα της ερυθροποιητίνης ενώ μειώθηκε σημαντικά η θνητότητα των 29 ημερών, τόσο στο σύνολο των ασθενών (8,5% έναντι 11,4%) όσο και

ειδικότερα στους πολυτραυματίες ασθενείς (3,5% έναντι 6,6%). Σε αντίθεση με τις δύο προηγούμενες μελέτες των συγγραφέων φάνηκε ότι η περιοριστική πολιτική μετάγγισης αίματος (μετάγγιση με τιμές αιμοσφαιρίνης < 8 mg/dl) ευθύνεται για την ανυπαρξία σημαντικής διαφοράς μεταξύ των 2 ομάδων, σχετικά με το ποσοστό των μεταγγίσεων. Αντιθέτως, για πρώτη φορά αναδείχθηκε η μείωση της θνητότητας στην ομάδα ελέγχου, η οποία και αποδόθηκε σε πιθανή αντι-αποπτωτική δράση της ερυθρο-ποιητίνης. Ιδιαίτερη προσοχή συστήνεται στην αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών επι-πλοκών που καταγράφηκαν σε όσους έλαβαν ερυθροποιητίνη (8,7% έναντι 5,8%).

8. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Diaz G, Meduri GU. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. Critical Care Medicine 2007; 35(1):18-25.

Προοπτική παρατηρησιακή μελέτη σε τρεις Ευρωπαϊκές ΜΕΘ με εμπειρία στην εφαρμογή του με επεμβατικού μηχανικού αερισμού (NPPV). Σκοπός της η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της έγκαιρης εφαρμογής του NPPV σε ασθενείς με ARDS. Πήραν μέρος 147 (από σύνολο 479) ασθενείς με που μεταφέρθηκαν στις ΜΕΘ χωρίς να είναι διασωληνωμένοι. Εβδομήντα εννέα (54%) ασθενείς με NPPV βελτίωσαν την ανταλλαγή αερίων και απέφυγαν τη διασωλήνωση. Αυτό οδήγησε σε λιγότερες πνευμονίες και μικρότερη θνητότητα στη ΜΕΘ. Διασωλήνωση χρειάστηκαν οι πιο ηλικιωμένοι και αυτοί με μεγαλύτερο SAPS II σκορ. SAPS II >34 και $PO_2/FiO_2 < 175$ μετά από μια ώρα σε NPPV ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για διασωλήνωση.

Άλλη ίσως μια ένδειξη του NPPV σε επιλεγμένους ασθενείς με ARDS? Σε ΜΕΘ με εμπειρία στην εφαρμογή του αξίζει τον κόπο να δοκιμάζεται έγκαιρα ως πρώτη μέθοδος αντιμετώπισης των ασθενών με ARDS.

9. Embriaco N, Azoulay E, Barrau K, Kentish N, Pochard F, Loundou A, Papazian L. High level of burnout in intensivists: Prevalence and associated factors. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 686-692.

Γαλλική μελέτη σε εθνικό επίπεδο που με σκοπό να καταγράψει το επίπεδο του συνδρόμου burnout μεταξύ των γιατρών που εργάζονται στις ΜΕΘ. Για την εκτίμηση του συνδρόμου διενεμήθη ειδικό ερωτηματολόγιο βασισμένο στη διεθνώς καταξιωμένη κλίμακα Maslach

(Muslach Burnout Inventory- MBI) σε 978 εντατικολόγους σε 189 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Υψηλό επίπεδο burn out παρατηρήθηκε στο 46.5% των συμμετεχόντων στη μελέτη. Οι γυναίκες εντατικολόγοι είχαν υψηλότερο MBI. Το ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι το MBI σκορ δεν σχετιζόνταν με τη βαρύτητα των νοσηλευομένων ασθενών αλλά με παράγοντες όπως οι εφημερίες, οι χρηματικές απολαβές και οι κακές σχέσεις μεταξύ του προσωπικού. Τα θέματα αυτά επιβάλλεται να επιλύονται το ταχύτερο γιατί το σύνδρομο burnout επηρεάζει σημαντικά την απόδοση του προσωπικού καθώς και την ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών στις ΜΕΘ.

10. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, Thompson BT, Parsons PE, Wheeler AP, Korpak A, Matthay MA; Acute Respiratory Distress Syndrome Network, National Heart, Lung, and Blood Institute. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. Critical Care Medicine 2007; 35(10):2243-2250.

Μελέτη που εξέτασε τα κλινικά και βιολογικά δεδομένα 1451 ασθενών με ALI/ARDS που συμμετείχαν σε δυο

μεγάλες ελεγχόμενες τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες για τη στρατηγική μηχανικού αερισμού στο ALI/ARDS. Κλινικά, και σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με ALI/ARDS, οι ασθενείς με τραύμα ήταν νεώτεροι και με μικρότερη βαρύτητα τόσο της παρούσης νόσου όσο και της χρόνιας κατάστασης της υγείας τους. Επίσης, οι ασθενείς με τραύμα είχαν σημαντικά μικρότερα επίπεδα δεικτών επιθηλιακής και ενδοθηλιακής πνευμονικής βλάβης όπως ICAM-1, von Willebrand αντιγόνο, πρωτεΐνη D του surfactant, και διαλυτούς υποδοχείς TNFα. Ακόμη, οι δείκτες συστηματικής φλεγμονής όπως π.χ. η IL-6 και οι δείκτες διαταραχής της πήξης ήταν συγκρίσιμοι στις δυο ομάδες. Τέλος, η θνητότητα (μετά από διόρθωση για χρόνια νόσο, ηλικία, φύλο, νοσηρότητα και σοβαρότητα της παρούσης νόσου) ήταν σαφώς μικρότερη στην ομάδα ALI/ARDS από τραύμα.

Η μελέτη έχει αυτονόητη σημασία. Δεν είναι όλα τα ALI/ARDS ίδια ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Η εξακρίβωση των μηχανισμών ανάλογα με την αιτιολογία θα διευκολύνει περισσότερο την παθογένεια και ίσως τελικά βελτιώσει την πρόγνυσή τους. Επίσης, οι μελλοντικές μελέτες μάλλον θα πρέπει να στρατολογούν τους ασθενείς με ALI από τραύμα ως ξεχωριστή ομάδα μελέτης.

Άρθρα Διαμέσων Πνευμονοπαθειών

Δέσποινα Παπακώστα

Λέκτορας Πνευμονολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

1. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Thorax 2006; 61(11):980-985.

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF) και η σαρκοείδωση είναι οι συχνότερες διάμεσες πνευμονοπάθειες και η παρακολούθηση των ασθενών απαιτεί σημαντικό χρόνο από τη δουλειά ενός πνευμονολόγου. Παρόλα αυτά υπάρχουν περιορισμένα επιδημιολογικά στοιχεία για αυτές. Η μελέτη αυτή εξετάζει την επίπτωση και θνητότητα των παθήσεων αυτών στο Η. Βασίλειο, από το 1991 έως και το 2003. Τα περιστατικά προέρχονται από τη βάση δεδομένων του Δικτύου Υγείας (Health Improvement Network) όπως αναφέρθηκαν από τους γενικούς

γιατρούς στους οποίους οι ασθενείς παραπέμφθηκαν από νοσοκομεία. Καταγράφηκαν 920 περιπτώσεις IPF και 1019 σαρκοείδωσης. Η συνολική επίπτωση της IPF ήταν 4,6/100.000 πληθυσμού, παρουσίασε σταδιακή αύξηση και υπερδιπλασιάστηκε από το 1991 ως το 2003 και ήταν μεγαλύτερη στη Βόρεια Αγγλία και τη Σκωτία. Η επιβίωση από τη νόσο παρέμεινε σταθερή. Η επίπτωση της σαρκοείδωσης ήταν 5/100.000, ήταν υψηλότερη στο Λονδίνο και στη Β. Ιρλανδία και δεν μεταβλήθηκε κατά την περίοδο της μελέτης.

2. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, Lawson WE, Xie M, Vulto I, Phillips JA 3rd, Lansdorp PM, Greider CW, Loyd JE. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J

Med 2007; 356(13):1317-1326.

Έχει παρατηρηθεί ότι σε ποσοστό 2-20% ασθενών με IPF υπάρχει οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Φαίνεται ότι η μεταβίβαση γίνεται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και ποικίλη διείσδυση αλλά η γενετική βάση των οικογενών μορφών δεν έχει διευκρινιστεί. Η τελομεράση είναι μια ειδική πολυμεράση που προσθέτει τελομερή στα άκρα των χρωμοσωμάτων. Έχει δύο συστατικά την ανάστροφη μεταγραφάση hTERT και το συστατικό του mRNA (hTR). Τα τελομερή βραχύνονται σε κάθε κυτταρική διαίρεση και τελικώς ενεργοποιούν μια καταστροφική απάντηση από το DNA που οδηγεί σε απόπτωση ή διακοπή του κυτταρικού κύκλου. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια hTERT και hTR ευθύνονται για τη συγγενή δυσκεράτωση, μια κληρονομική νόσο που καταλήγει σε πρώιμο θάνατο από απλαστική αναιμία και πνευμονική ίνωση. Οι συγγραφείς της μελέτης αυτής υπέθεσαν ότι η οικογενής IPF πιθανό να σχετίζεται με βραχεία τελομερή. Για το λόγο αυτό εξετάστηκαν 73 περιστατικά οικογενειών από αρχεία του Vanderbilt Familial Pulmonary Fibrosis Registry for mutations στην hTERT το hTR. Σε 6 περιστατικά (8%) παρατηρήθηκαν ετερόζυγες μεταλλάξεις στην hTERT και hTR. Η μεταλλαγμένη τελομεράση κατέληγε σε βραχεία τελομερή. Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής είναι ότι οι μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν την τελομεράση και η ακόλουθη βράχυνση των τελομερών συμμετέχουν στην παθογένεια της οικογενούς IPF.

3. Konigshoff M, Wilhelm A, Jahn A, Sedding D, Amarie OV, Eul B, Seeger W, Fink L, Gunther A, Eickelberg O, Rose F. The Angiotensin II receptor 2 is expressed and mediates angiotensin II signalling in lung fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2007. [Epub ahead of print]

Σύγχρονες απόψεις στην παθογένεια της IPF αναφέρουν ότι η αρχική βλάβη του επιθηλίου των κυψελίδων οδηγεί σε ενεργοποίηση των ινοβλαστών και των μυοϊνοβλαστών και εναπόθεση αυξημένου ποσοστού κολλαγόνου πλούσιου σε εξωκυττάρια ουσία. Η ενεργοποίηση της αγγειοτενσίνης II (ANGII) μέσω των υποδοχέων τύπου 1 (AGTR1) ή του τύπου 2 (AGTR2) ρυθμίζει την αναδιαμόρφωση των ιστών στην ίνωση. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε αυξημένη έκφραση των υποδοχέων AGTR1 και AGTR2 σε πνευμονικό ιστών ασθενών με IPF και πειραματοζώων με πνευμονική ίνωση από μπλεομυκίνη. Και τα δύο είδη υποδοχέων εντοπίζονται στους ινοβλάστες του διάμεσου ιστού. Το σήμα της ANGII προέρχεται κυρίως μέσω των AGTR1 στους φυσιολογικούς ινοβλάστες ενώ η ενεργοποίηση μέσω των AGTR2 κυριαρχεί στους

ενεργοποιημένους μυοϊνοβλάστες της ίνωσης. Η εκτροπή αυτή του υποδοχέα πιθανώς διαταράσσει την επικοινωνία επιθηλίου – μεσεγχύματος διαιωνίζοντας τη διαδικασία της ίνωσης.

4. Antoniou KM, Tzouvelekis A, Alexandrakis MG, Sfiridaki K, Tsiligianni I, Rachiotis G, Tzanakis N, Bouros D, Milic-Emili J, Siafakas NM. Different angiogenic activity in pulmonary sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2006; 130(4):982-988.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι διάφορες χημειοκίνες που συμμετέχουν στην αγγειογένεση ενοχοποιούνται στην παθογένεια της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης και της σαρκοείδωσης. Οι συγγραφείς μελέτησαν τρεις αγγειογενετικές χημειοκίνες την GRO-α (growth related gene), την ENA-78 (epithelial neutrophil activating protein) και την IL-8 καθώς και τρεις αγγειοστατικές χημειοκίνες την MIG (monokine induced by INF-γ), την IP-10 (INF- γ inducible protein 10) και την TAC (INF- γ inducible T- cell alpha chemoattractant) στον ορό και το BAL ασθενών με σαρκοείδωση και IPF. Στην IPF βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα GRO-α του ορού και του BAL, τα επίπεδα των ENA-78 και IL-8 στο BAL καθώς και τα επίπεδα του MIG στο ορό σε σχέση με την σαρκοείδωση. Στη σαρκοείδωση βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα της MIG και της IP-10 στο BAL σε σχέση με την IPF.

Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά υπάρχει διαφορετική αγγειογενετική δραστηριότητα τοπικά στο επίπεδο της ανοσολογικής δραστηριότητας μεταξύ IPF και σαρκοείδωσης.

5. Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, Ohtsuka M. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. J Intern Med 2006; 26(5):429-434.

Η KL-6 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται στα πνευμονοκύτταρα τύπου II και στα κύτταρα του επιθηλίου των βρογχολίων. Στις διάμεσες πνευμονοπάθειες (ΔΠ) τα πνευμονοκύτταρα τύπου II αναγεννώνται από την βασική μεμβράνη μετά το θάνατο των κυττάρων τύπου I. Η KL-6 του ορού προέρχεται από τα κύτταρα τύπου II και σχετίζεται με αυξημένη διαπερατότητα της κυψελιδοαρτηριακής μεμβράνης. Έχει παρατηρηθεί αύξηση της KL-6 στο BAL και στον ορό ασθενών με ΔΠ. Οι συγγραφείς μελέτησαν τα επίπεδα της KL-6 του ορού σε σχέση με την πρόγνωση της εξέλιξης και της θνητότητας σε 219 ασθενείς με διάφορες ΔΠ, 152 με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF) και 67 με ΔΠ από νοσήματα του συνδετικού ιστού (CVD) που

ήταν σε σταθερή κατάσταση. Παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με επίπεδα KL-6 >1000 είχαν κακή πρόγνωση. Συνεπώς τα επίπεδα της KL-6 μπορούν να δώσουν σημαντική πληροφορία και να χρησιμοποιηθούν σαν προγνωστικοί δείκτες σε ασθενείς με ΔΠ.

6. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, Lama V, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174(7):803-809.

Στην εργασία αυτή οι συγγραφείς εξέτασαν κατά πόσο η απόσταση βάδισης και ο αποκορεσμός στη δοκιμασία βάδισης 6mm (6MWT) μπορούν να παρέχουν πρόσθετη προγνωστική αξία στις μεταβολές της FVC ή της DLCO σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Μελετήθηκαν 197 ασθενείς με IPF. Παρατηρήθηκε ότι στους ασθενείς με κορεσμό $\leq 88\%$ κατά το 6MWT ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης της θνητότητας ήταν οι διαδοχικές μεταβολές της DLCO. Σε ασθενείς με κορεσμό $> 88\%$ η διαδοχική πτώση της FVC και η αύξηση του περιοχικού αποκορεσμού ήταν σημαντικός δείκτης ακόλουθης θνητότητας ενώ η μείωση της απόστασης βάδισης και της DLCO ήταν λιγότερο καλοί δείκτες. Συμπερασματικά από τα παραπάνω φαίνεται ότι είναι σημαντικό να ταξινομούνται οι ασθενείς σύμφωνα με το βαθμό αποκορεσμού κατά το 6MWT πριν ανατρέξει κανείς στη διαδοχική μεταβολή άλλων λειτουργικών παραμέτρων.

7. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2007;131(3):657-663.

Η πνευμονική υπέρταση (ΠΑΥ) είναι συχνή επιπλοκή της IPF. Στη μελέτη αυτή οι συγγραφείς αναζήτησαν τη σχέση των λειτουργικών δοκιμασιών της αναπνευστικής λειτουργίας PFTs (της FVC%, DLCO% και του σύνθετου δείκτη -composite index, CPI) και της πίεσης στην πνευμονική. Μελετήθηκαν 118 ασθενείς με IPF από τους οποίους οι 48 (40,7%) είχαν ΠΑΥ. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των PFTs και της ΠΑΥ. Παρατηρήθηκε ασθενής σχέση μεταξύ DLCO% και ΠΑΥ. Όταν η DLCO $< 30\%$ διπλασιάζονταν η συχνότητα της ΠΑΥ.

Συμπέρασμα των ευρημάτων αυτών ήταν ότι στην παθογένεια της ΠΑΥ παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες εκτός από την ίνωση. Ο υψηλός επιπολασμός και η βαρύτητα της ΠΑΥ σε ασθενείς που διατηρούν καλή αναπνευστική λειτουργία συνηγορούν για αυτό.

8. Tzouvelekis A, Harokopos V, Paparountas T, Oikonomou N, Chatziioanou A, Vilaras G, Tsiambas E, Karameris A, Bouros D, Aidinis V. Comparative expression profiling in pulmonary fibrosis suggests a role for hypoxia-inducible factor-1alpha in disease pathogenesis. Am J Respir Crit Care Med 2007;176(11):1018-19

Η ερευνητική αυτή μελέτη είχε ως στόχο την ανακάλυψη νέων γονιδίων και κυτταρικών οδών που συμμετέχουν στην παθογένεια της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Η εκτίμηση του επιπέδου έκφρασης των γονιδίων έγινε με την τεχνική των μικροσυστοιχιών του DNA σε πειραματικά μοντέλα εμφάνισης και εξέλιξης της πνευμονικής ίνωσης μετά από χορήγηση μπλεομυκίνης, πρότυπο που είναι το πλησιέστερο ισοδύναμο της IPF στον άνθρωπο. Ειδικότερα ερευνήθηκε ο κύριος μεταγραφικός παράγοντας που προκαλεί κυτταρική απάντηση στην υποξία, ο hypoxia-inducible factor HIF-1α, σε σειρά από ανοσοϊστοχημικές τεχνικές στα πειραματόζωα αλλά και σε ιστικά δείγματα 45 ασθενών με IPF και COP. Η σύγκριση της έκφρασης των γονιδίων έγινε βάσει ήδη υπάρχουσας λίστας 296 γονιδίων υψηλής σημαντικότητας για την παθογένεια της IPF. Παρατηρήθηκε υπερέκφραση του HIF-1α στα υπερπλαστικά επιθηλιακά πνευμονοκύτταρα τύπου II και ιδιαίτερα σε περιοχές με έντονο πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και αντίστοιχη ίνωση, τόσο στα πειραματόζωα όσο και στους ασθενείς και επί πλέον στην ίδια περιοχή με τα γονίδια στόχους τους, p53 και Vegf. Τα αποτελέσματα αυτά αποκαλύπτουν τον πρωταρχικό ρόλο του HIF-1α στην παθογένεια της IPF.

9. Alakhra M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 131(5):1448-1453.

Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν ότι ο υψηλός δείκτης σωματικής μάζας BMI είναι καλός προγνωστικός δείκτης στη ΧΑΠ και τη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια.

Στην παρούσα μελέτη οι συγγραφείς αναζήτησαν τη σχέση του BMI σε ασθενείς με IPF. Μελετήθηκαν 197 ασθενείς με IPF, το 70% ήταν άνδρες και η μέση τιμή του BMI ήταν $28,2 \pm 4,6$. Οι ασθενείς αυτοί ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες. 46 ασθενείς με BMI < 25 είχαν διάμεση επιβίωση 3,6 έτη, 85 ασθενείς με BMI μεταξύ 25 και 30 είχαν επιβίωση 3,8 έτη και 66 ασθενείς με BMI ≥ 30 παρουσίασαν επιβίωση 5,8 έτη.

Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής ήταν ότι ο αυξημένος BMI σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με IPF.

10. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, Albera C, Brutsche M, Davis G, Donohue JF, Muller-Quernheim J, Schlenker-Herceg R, Flavin S, Lo KH, Oemar B, Barnathan ES; Sarcoidosis Investigators. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7):795-802.

Υπάρχουν δεδομένα ότι ο TNF-α παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της σαρκοείδωσης. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας του αντι-TNF παράγοντα infliximab σε ασθενείς

με σαρκοείδωση. Πρόκειται για πολυκεντρική μελέτη φάσης II τυχαιοποιημένης διπλής τυφλής ελεγχόμενης με placebo. Συμμετείχαν 138 ασθενείς με χρόνια πνευμονική σαρκοείδωση που έλαβαν 3 ή 5 mg/kg infliximab ΕΦ ή placebo κατά της εβδομάδες 0, 2, 6, 12, 18 και 24 και παρακολουθήθηκαν έως τη 62^η εβδομάδα. Κύρια παράμετρος της αποτελεσματικότητας ήταν οι μεταβολές της FVC% προβλεπόμενης. Δευτερευόντως εκτιμήθηκαν: το ερωτηματολόγιο Saint George QoL, το 6MWT και η κλίμακα του Borg για την εκτίμηση της δύσπνοιας. Οι ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο παρουσίασαν σημαντική βελτίωση της FVC από την 1^η ως την 24^η εβδομάδα.

Άρθρα Συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο

Γεωργία Τρακαδά

Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

1. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007; 30(1): 29-34.

Στη μελέτη αυτή αποδεικνύεται ότι οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, σε ασθενείς χωρίς άλλα συνοδά νοσήματα, συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ανεξάρτητα από την ηλικία και την ύπαρξη ή όχι παχυσαρκίας. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα συσχετίζονται με τη νυχτερινή υποξαιμία και όχι με τον κατακερματισμό του ύπνου.

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο συμβάλλουν στην εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, για τις επιπλοκές αυτές φαίνεται ότι ευθύνεται η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, είτε λόγω νυχτερινής υποξαιμίας είτε/και λόγω κατακερματισμού του ύπνου.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αποτελεί δείκτη μη ειδικής, συστηματικής φλεγμονής και αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την εκδήλωση υπέρτασης ή καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως η ισχαιμία του μυοκαρδίου κ.λπ. Επίσης, η φλεγμονή συσχετίζεται με τη δημιουργία και τη ρήξη αγγειακών πλακών καθώς και με τη θρόμβωση των αγγείων καθιστώντας έτσι το μυοκάρδιο πιο ευαίσθητο στην εκδήλωση ισχαιμίας και εμφράγματος. Τα δεδομένα

της παρούσας μελέτης προτείνουν τη φλεγμονή ως ένα πιθανό παθογενετικό μηχανισμό που συνδέει τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο με την υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ αποδίδει τη δημιουργία της φλεγμονής στη νυχτερινή υποξαιμία.

2. Patel SR, Larkin EK, Mignot E, Lin L, Redline S. The association of angiotensin converting enzyme (ACE) polymorphisms with sleep apnea and hypertension. *Sleep* 2007; 30(4): 531-533.

Στη μελέτη αυτή αποδεικνύεται ότι ο πολυμορφισμός του γονιδίου του αγγειομετατρεπτικού ενζύμου δε συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης σε ασθενείς με Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΥ), αφού και στους τρεις γονότυπους του ενζύμου (II, ID, DD) η συχνότητα του συνδρόμου ήταν παρόμοια. Επιπλέον, οι ασθενείς με γονότυπο DD έμοιαζαν μάλλον πιο προστατευμένοι ως προς την εμφάνιση υπέρτασης, αν και έπασχαν από βαρύτερης μορφής ΣΑΥ. Το γενετικό υπόβαθρο τόσο του ΣΑΥ, όσο και των επιπλοκών του (υπέρταση, καρδιαγγειακά νοσήματα κ.λπ.) αποτελεί πεδίο έρευνας με αντικρουόμενα, ως τώρα, αποτελέσματα. Έτσι, προηγούμενη μελέτη (Wisconsin Sleep Cohort study) υποστηρίζει ότι ο πολυμορφισμός ID του αγγειομετατρεπτικού ενζύμου ευνοεί την εμφάνιση υπέρτασης σε ασθενείς με ήπιας/μέτριας

βαρύτητας ΣΑΥ (δείκτης απνοιών/υποπνοιών ανά ώρα ύπνου: 5 – 30).

Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, καθώς και η προϋπάρχουσα διεθνής βιβλιογραφία, πιθανολογούν ότι το ίδιο αλλήλιο δρα διαφορετικά, υπό διαφορετικές συνθήκες. Δηλαδή, η αυξημένη ενεργοποίηση του αγγειομετατρεπτικού ενζύμου στο πλάσμα των ασθενών με ήπιο/μέτριο ΣΑΥ προάγει την εκδήλωση υπέρτασης, ενώ η μειωμένη απάντηση του συμπαθητικού συστήματος στη νυχτερινή υποξαιμία σε βαρύ ΣΑΥ δρα προστατευτικά.

3. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: Is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006; 29(9): 1203-1209.

Στη μελέτη αυτή διαπιστώνεται ότι 15% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ), ένα μήνα μετά τη θεραπευτική εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (ΣΘΠΑ), μεταπίπτουν σε «σύνθετο» ΣΑΑΥ με την εμφάνιση είτε κεντρικών απνοιών, είτε περιοδικής αναπνοής Cheyne-Stokes. Δεν υπάρχουν ιδιαίτερα κλινικά συμπτώματα ή/και αντικειμενικά ευρήματα που να διαφοροποιούν την υποομάδα αυτή των ασθενών με «σύνθετο» ΣΑΑΥ από τους υπόλοιπους ασθενείς με ΣΑΑΥ, πριν τη θεραπεία. Μετά την εφαρμογή ΣΘΠΑ, οι ασθενείς αυτοί δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία, αφού συνεχίζουν να εμφανίζουν άπνοιες κεντρικού τύπου ή/και περιοδική αναπνοή, νυχτερινή υποξαιμία και κατακερματισμό του ύπνου. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι άγνωστος, πιθανολογείται όμως κάποια δυσλειτουργία των χημειοϋποδοχέων.

Οι αυτόματες συσκευές αντενδεικνύονται εντελώς στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Έχει επίσης δοκιμαστεί η συμπληρωματική χορήγηση οξυγονοθεραπείας και βενζοδιαζεπινών καθώς και η συμπληρωματική χορήγηση CO₂. Γενικά η ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση είναι άγνωστη.

4. Valipour A, Lothaller H, Rauscher H, Zwick H, Burghuber OC, Lavie P. Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: A clinical population study using the Sleep Disorders Questionnaire. *Sleep* 2007; 30(3): 312-319.

Στη μελέτη αυτή αποδεικνύεται ότι τα συμπτώματα των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο περιγράφονται διαφορετικά από τους άνδρες και διαφορετικά από τις γυναίκες. Το Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΥ) είναι συχνότερο στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Σε

μελέτες στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται αντίστοιχα σε 2-4:1, ενώ σε κλινικές μελέτες ανευρίσκεται αντίστοιχα 6:1. Αιτία αυτής της διαφοροποίησης αποτελεί μάλλον η διαφορετική περιγραφή των συμπτωμάτων από τα δύο φύλα, με αποτέλεσμα το ΣΑΥ να υποδιαγιγνώσκεται στις γυναίκες.

Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του ΣΑΥ είναι η εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία, η χρόνια κόπωση, το ροχαλητό και οι αναφερόμενες άπνοιες στον ύπνο. Οι άνδρες και οι γυναίκες παραπονιούνται εξίσου για ροχαλητό και άπνοιες στον ύπνο, αν και οι άνδρες αναφέρουν συχνότερα επιδείνωση των συμπτωμάτων μετά από χρήση αλκοόλ ή/και καπνού. Αντίθετα, οι γυναίκες αναφέρουν συχνότερα, σε σχέση με τους άνδρες, συμπτώματα συμβατά με κατάθλιψη, αϋπνία, νυχτερινούς εφιάλτες, νυχτερινή παραλυσία, αίσθημα παλμών και κινήσεις ποδιών. Η διαφορετική περιγραφή των συμπτωμάτων από τις γυναίκες μπορεί να οφείλεται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας των δύο φύλων. Ο κλινικός ιατρός εμπιστεύεται κυρίως τα «παραδοσιακά» συμπτώματα του ΣΑΥ προκειμένου να παραπέμψει έναν ασθενή στο εργαστήριο ύπνου για πολυσωματοκαταγραφική μελέτη. Τα «άτυπα» συμπτώματα του ΣΑΥ, που συνήθως αναφέρουν οι γυναίκες, διαφεύγουν της ανάλογης προσοχής και οδηγούν σπανιότερα στη σωστή διάγνωση.

5. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin H-M, Bentley CM, Bixler EO, Sarrigiannidis A, Basta M, Chrousos GP. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis activity in obese men with and without sleep apnea: Effects of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrin Metab*. First published ahead of print September 4, 2007 as doi:10.1210/jc.2007-0774.

Στη μελέτη αυτή αποδεικνύεται ότι τα επίπεδα της κορτιζόλης του πλάσματος είναι χαμηλά σε υγιείς παχύσαρκους, ενδιάμεσα σε παχύσαρκους ασθενείς με Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΥ) και υψηλά σε υγιείς φυσιολογικού βάρους. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΥ, με χορήγηση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς για τρεις μήνες, μειώνει τα επίπεδα της κορτιζόλης του πλάσματος. Η μειωμένη έκκριση κορτιζόλης και κορτικοτρόπου ορμόνης προτείνεται ως πιθανός παθογενετικός μηχανισμός για την εκδήλωση ΣΑΥ σε παχύσαρκους.

Το ΣΑΥ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια διακοπής της αναπνοής, νυχτερινή υποξαιμία, αφυπνίσεις και κατακερματισμό του ύπνου. Λόγω των παθοφυσιολογικών αυτών διαταραχών μπορεί να επηρεάζει τον άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφρι-

δίων, αν και τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών είναι αντικρουόμενα. Σύμφωνα με τη μελέτη, ο άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων φαίνεται να υπολειτουργεί σε υγιείς παχύσαρκους, γεγονός που είναι συμβατό με τη μειωμένη ενεργητικότητα, την ημερήσια υπνηλία και τη χρόνια κόπωση που αυτοί παρουσιάζουν. Το ΣΑΥ κινητοποιεί μερικά τον άξονα, δεν τον επαναφέρει όμως στην κανονική λειτουργία των υγιών, με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Τέλος, η θεραπεία του ΣΑΥ επαναφέρει τον άξονα στο επίπεδο λειτουργίας των υγιών παχύσαρκων. Τα δεδομένα αυτά ίσως εξηγούν γιατί, παρά την ικανοποιητική θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΥ, δεν αίρονται εντελώς οι πιθανές επιπλοκές του. Προτείνονται επίσης δύο διαφορετικοί φαινότυποι της παχυσαρκίας: ο ένας φαίνεται να συσχετίζεται με κατάθλιψη/άγχος, υπερδραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων και μειωμένο ύπνο, ενώ ο άλλος φαίνεται να συσχετίζεται με φυσιολογική ή μειωμένη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων, νορμοθυμία και αυξημένο ύπνο. Ο παραπάνω διαχωρισμός ίσως επιτρέψει στο μέλλον την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση της παχυσαρκίας.

6. Pack AI, Maislin G, Staley B, Pack FM, Rogers WC, George CFP, Dinges DF. Impaired performance in commercial drivers: Role of sleep apnea and short sleep duration. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 446–454.

Στη μελέτη αυτή εξετάζεται ο ρόλος του ανεπαρκούς ύπνου και του Συνδρόμου Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΥ) στην εμφάνιση υπνηλίας στους επαγγελματίες οδηγούς.

Ο αιφνίδιος ύπνος κατά τη διάρκεια της οδήγησης ευθύνεται για μεγάλο αριθμό θανατηφόρων τροχαίων ατυχημάτων. Συγκεκριμένα, στις ΗΠΑ, σκοτώνονται ~5600 οδηγοί φορτηγών ετησίως.

Η χρόνια στέρηση ύπνου (<5ώρες/24ωρο για μία εβδομάδα) προκαλεί τόσο υποκειμενική υπνηλία – όπως αυτή μετρήθηκε με Epworth Sleepiness Scale – όσο και αντικειμενική υπνηλία – όπως αυτή μετρήθηκε με Multiple Sleep Latency Test. Αντίθετα το ΣΑΥ προκαλεί κυρίως αντικειμενική υπνηλία, αν και λόγω μικρού αριθμού ασθενών στο γενικό σύνολο τα αποτελέσματα έχουν μικρό στατιστικό βάρος. Τέλος, ως προς την εγρήγορση και τη δυνατότητα εκτέλεσης πράξεων, ορισμένοι οδηγοί ήταν ανθεκτικοί στις συνέπειες της στέρησης του ύπνου και του ΣΑΥ, ενώ άλλοι ήταν πιο ευάλωτοι, αν και γενικά δεν υπήρχε συγκεκριμένο μέτρο σύγκρισης. Επομένως, κατά την εξέταση επαγγελματιών οδηγών θα πρέπει να

διερευνάται εκτός από την πιθανότητα του ΣΑΥ και το ενδεχόμενο της χρόνιας στέρησης του ύπνου και να δίδονται οι ανάλογες συμβουλές.

7. Ramadan W, Dewasmes G, Petitjean M, Wiernsperger N, Delanaud S, Geloën A, Libert JP. Sleep apnea is induced by a high-fat diet and reversed and prevented by Metformin in non-obese rats. Obesity 2007; 15:1409-1418.

Στη μελέτη αυτή αποδεικνύεται ότι δίαιτα υψηλή σε λιπαρά προάγει την εμφάνιση άπνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου σε μη παχύσαρκα ινδικά χοιρίδια. Η χορήγηση μετφορμίνης δρα προφυλακτικά και θεραπευτικά.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη ενοχοποιείται ως ένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς του Συνδρόμου της Άπνοιας (ΣΑΥ). Η συχνότητα του ΣΑΥ είναι αυξημένη σε νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη. Έτσι, είναι 30 φορές πιο συχνό στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε μεταεμμηνοπαυσιακές υπό θεραπεία υποκατάστασης σχετίζεται αποκλειστικά με την παχυσαρκία, ενώ σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς θεραπεία υποκατάστασης εμφανίζεται με παρόμοια με των ανδρών συχνότητα. Επίσης το ΣΑΑΥ είναι συχνό σε σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου II. Τόσο η παχυσαρκία κεντρικού τύπου όσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο, ενώ ταυτόχρονα επιτείνουν την παθογένειά του. Κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στο ΣΑΥ, στην παχυσαρκία και στην υπέρταση, όπως η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, οι διαταραχές στη νεφρική λειτουργία και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγιοτενσίνης, η υπερλεπτιναιμία και η αντίσταση στη λεπτίνη, το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, οδήγησαν κάποιους ερευνητές στο να προτείνουν ένα νέο σύνδρομο, το σύνδρομο Z, που ορίζεται πλέον ως μεταβολικό σύνδρομο (κεντρικού τύπου παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, φλεγμονή, καρδιαγγειακές επιπλοκές) σε συνδυασμό με ΣΑΥ.

Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία του ΣΔ τύπου II, αλλά και γενικά σε νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Στην παρούσα μελέτη φαίνεται να τροποποιεί το μοντέλο της αναπνοής στον ύπνο διορθώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από δίαιτα πλούσια σε λιπαρά, σε μη παχύσαρκα ινδικά χοιρίδια.

8. Vgontzas AN, Trakada G, Bixler EO, Linb H-M, Pejovica S, Zoumakis E, Chrousos GP, Legro RS. Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea. Metabolism Clinical and Experimental 2006; 55: 1076-1082.

Στη μελέτη αυτή αποδεικνύεται ότι η φλεγμονώδης κυτταροκίνη IL-6 είναι αυξημένη σε παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αναξάρτητα από την παχυσαρκία ή την ύπαρξη Συνδρόμου Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΥ). Επιπλέον, IL-6 και TNF-α συσχετίζονται κυρίως με τους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη και λιγότερο με τους δείκτες παχυσαρκίας.

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών χαρακτηρίζεται συνήθως από αντίσταση στην ινσουλίνη και χρησιμοποιείται ως ανθρώπινο μοντέλο μελέτης της εν λόγω κατάστασης. Οι ασθενείς αναφέρουν συχνά ημερήσια υπνηλία ή/και κόπωση. Επίσης, πάσχουν συχνά από διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο. Η αύξηση των κυτταροκινών στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε συνδυασμό με τη συσχέτισή τους με τους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη φαίνεται να επιβεβαιώνει έναν παθογενετικό μηχανισμό που συνδέει την υπνηλία ή/και την κόπωση, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παχυσαρκία.

9. Buchner1 NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. CPAP treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. Am J Respir Crit Care Med 2007; doi:10.1164/rccm.200611-15880C

Στη μελέτη αυτή αποδεικνύεται ότι η θεραπεία με χορήγηση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς σε ασθενείς με ήπιο/μέτριο Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΥ) μειώνει κατά 64% τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΥ, ήπιας/μέτριας βαρύτητας, με εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς δεν έχει τύχει ικανοποιητικής βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης, με αποτέλεσμα ο θεράπων ιατρός να προβληματίζεται για την καταλληλότερη θεραπεία. Επίσης, λόγω της ήπιας συμπτωματολογίας ο ασθενής συνήθως δεν αναζητά ιατρική βοήθεια ή/και δεν αντιλαμβάνεται την αναγκαιότητα της θεραπείας.

Επειδή όμως 1) υπάρχει φυσική εξέλιξη της νόσου που οδηγεί σε επιδείνωση και αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα στους ασθενείς που δε θεραπεύονται, 2) υπνηλία μπορεί να υπάρχει και με χαμηλό δείκτη απνοιών – υποπνοιών που βελτιώνεται με τη θεραπεία του συνδρόμου 3) καρδιαγγειακός κίνδυνος και ανάπτυξη

υπέρτασης μακροχρόνια υπάρχει και με χαμηλό δείκτη απνοιών – υποπνοιών και 4) η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι σημαντική ακόμη και σε ήπιες μορφές του συνδρόμου και το ήπιο ΣΑΥ πρέπει να θεραπεύεται. Το άρθρο αυτό έρχεται να τεκμηριώσει την αναγκαιότητα της θεραπείας σε ήπιο/μέτριο ΣΑΥ.

10. Hirshkowitz M, Black J. Effect of adjunctive modafinil on wakefulness and quality of life in patients with excessive sleepiness-associated obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a 12-month, open-label extension study. CNS Drugs. 2007; 21(5): 407-16.

Στη μελέτη αυτή τεκμηριώνεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης modafinil στην υπολειμματική υπνηλία ασθενών με Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΥ), που παραμένει παρά τη θεραπεία με εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς.

Η θεραπευτική προσέγγιση στο ΣΑΥ αντιμετωπίζει τις άπνοιες και τις υπόπνοιες, αποτρέπει τον αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης και βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Επίσης βελτιώνει την υποκειμενική και αντικειμενική υπνηλία όμως το μέσο επίπεδο υπνηλίας των ασθενών δεν επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα ή αλλιώς, η υπνηλία παραμένει σε μεμονωμένους ασθενείς (~5%). Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπολειμματικής υπνηλίας είναι άγνωστοι. Ενδεχομένως η μακροχρόνια διαδρομή του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας πριν τη διάγνωση και την ικανοποιητική θεραπεία προκαλεί μόνιμη διαταραχή του συστήματος που προάγει τον ύπνο με αποτέλεσμα συντομότερη διάρκεια ύπνου ή/και ημερήσια υπνηλία. Ίσως επίσης να παραμένουν υπολειμματικές διαταραχές στον ανώτερο αεραγωγό, παρά την ικανοποιητική θεραπεία, που δεν καταγράφονται στο δείκτη απνοιών/υποπνοιών. Η υπνηλία ευθύνεται για την εμπλοκή των ασθενών με ΣΑΥ σε τροχαία, εργατικά και στο χώρο του σπιτιού ατυχήματα που ενίοτε είναι θανατηφόρα. Επίσης ευθύνεται για την απομόνωση των ασθενών από το κοινωνικό και εργασιακό περιβάλλον, το χαρακτηρισμό τους ως «αδιάφορων», «τεμπέληδων», «ανεύθυνων» κ.λπ. και γενικά για τη μειωμένη ποιότητα ζωής τους.

Η βελτίωση της υπνηλίας αποτελεί βασικό στόχο της θεραπείας του ΣΑΥ και συμβάλλει στην ικανοποιητική συμμόρφωση του ασθενή. Επομένως, η ύπαρξη ενός φαρμάκου που βελτιώνει την υπνηλία προκαλώντας ελάχιστες ανεπιθύμητες παρενέργειες αποτελεί σημαντική βοήθεια για το θεράποντα ιατρό.

Άρθρα για τη Φυματίωση

Μ. Τουμπής¹, Ν. Γιατρομανωλάκης²

¹Πνευμονολόγος, Διευθυντής 3ης Πνευμονολογικής Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», ²Κεντρική Κλινική Αθηνών, Πρότυπο Διαγνωστικό-Θεραπευτικό-Ερευνητικό Κέντρο, Αθήνα

1. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, Zeller K, Andrews J, Friedland G. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet, 2006; 4(9547):1575-80.

Η επιδημία του HIV-1 και της φυματίωσης στη Νότια Αφρική συνδέονται στενά. Η συγκεκριμένη μελέτη αφορά στην εκτίμηση της επίπτωσης και των συνεπειών της πολυανθεκτικής (MDR) και κυρίως της υπερανθεκτικής φυματίωσης (XDR), σε αγροτική περιοχή της Νότιας Αφρικής. Ελέγχθηκαν 1539 άτομα και επιβεβαιώθηκε με καλλιέργειες φυματίωση σε 542. Εξ αυτών οι 164 είχαν MDR και οι 53 XDR φυματίωση. Το 15% των ασθενών με XDR αντιπροσώπευε θεραπευτική αποτυχία, το 30% συμπλήρωσε επιτυχώς αντιφυματική αγωγή, ενώ το 55% ουδέποτε έλαβε αντιφυματικά φάρμακα. Το 67% είχε ιστορικό νοσηλείας σε νοσοκομείο για οποιαδήποτε αιτία. Οι 44 ασθενείς με XDR που ελέγχθηκαν για HIV ήταν όλοι θετικοί και 52 από τους 53 πέθαναν παρουσιάζοντας μέσο χρόνο επιβίωσης 16 ημερών. Η γονοτυπική μελέτη 46 ατόμων με XDR έδειξε παρόμοια στελέχη της οικογένειας KZN.

Τα ευρήματα της μελέτης υποδηλώνουν νοσοκομειακή επιδημία XDR φυματίωσης με συνδυασμό με HIV λοίμωξη. Οι σοβαρές συνέπειες αυτού του συνδυασμού επιβάλλουν την άμεση λήψη προληπτικών και θεραπευτικών μέτρων σε παγκόσμιο επίπεδο.

2. Balcells ME, Sara L, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis 2006; 12(5):744-751.

Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση των μελετών από το 1951, που εξετάζουν τον πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικής στην ισονιαζίδη φυματίωσης, μετά από προληπτική θεραπεία με το εν λόγω φάρμακο. Τελικά αξιολογήθηκαν 13 σχετικές μελέτες με συνολικό αριθμό 18,095 ατόμων με ισονιαζίδη και 17,985 μαρτύρων. Ο υπολογισθείς συνολικός κίνδυνος αντοχής ήταν 1,45 (95%

όρια αξιοπιστίας 0.85–2.47). Το αποτέλεσμα δεν διαφοροποιήθηκε κατά την αξιολόγηση θετικών και αρνητικών HIV ατόμων. Προβλήματα της σχετικής αξιολόγησης αποτέλεσαν ο μικρός αριθμός περιστατικών και ο ελλιπής έλεγχος αυτών. Παρά ταύτα ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής στην ισονιαζίδη είναι υπαρκτός.

Ως εκ τούτου η επιτήρηση της αντοχής στην ισονιαζίδη θεωρείται ουσιώδης. Πριν την προληπτική χορήγηση της ισονιαζίδης ασφαλώς θα πρέπει να αποκλείεται η ενεργός φυματίωση.

3. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, Gourgiotis D, Tsolia MN. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. Clin Infect Dis. 2007; 45(6):715-722

Σκοπός αυτής της Ελληνικής μελέτης ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας του 3μηνου και 4μηνου σχήματος συνδυασμού ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης, με αυτήν του 9μηνου σχήματος ισονιαζίδης στη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης σε παιδιά. Η μελέτη ήταν προοπτική και τυχαιοποιημένη και έγινε μεταξύ των ετών 1995-2005. Μετείχαν συνολικά 926 παιδιά χωρισμένα σε θεραπευτικές ομάδες, Κατά τη τριετή και πλέον παρακολούθηση κανένα από τα παιδιά δεν ανέπτυξε κλινικά ενεργό νόσο, ενώ σοβαρές παρενέργειες δεν διαπιστώθηκαν. Νέα ακτινογραφικά ευρήματα συμβατά με πιθανή νόσο ήταν σαφώς συχνότερα επί μονοθεραπείας με ισονιαζίδη, παρά επί θεραπείας με βραχυχρόνιο σχήμα συνδυασμού ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης. Η συμμόρφωση των ασθενών ήταν σαφώς καλύτερη στις ομάδες με βραχυχρόνιο σχήμα. Συμπερασματικά η θεραπεία με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για 3-4 μήνες είναι ασφαλής και φαίνεται μάλλον ποιο αποτελεσματική από την μονοθεραπεία με ισονιαζίδη για 9 μήνες.

4. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas

of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007; 146:340-354.

Πρόκειται για μετα-ανάλυση των μελετών αξιολόγησης των δοκιμασιών γ-ιντερφερόνης (IGRA) με χρήση ειδικών αντιγόνων του μυκοβακτηριδίου (RD1) και με χρόνο επώασης που κυμαίνεται μεταξύ 16 και 24 ωρών. Συγκεκριμένα αξιολογούνται η δοκιμασία *Elispot* και *QuantiFERON* (QFT). Επί ενεργού φυματίωσης η ευαισθησία των δοκιμασιών δεν ήταν η ιδανική. Καμμία δοκιμασία δεν είναι σε θέση να διαχωρίσει τη ενεργό από την λανθάνουσα φυματίωση. Επί κατηγοροποίησης ανάλογα με το βαθμό έκθεσης, η ευαισθησία των δοκιμασιών IGRA και TST για την διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης ήταν η ίδια. Η συγκεντρωτική ειδικότητα ήταν 97.7% για την *Elispot* και 92.5% για την QFT. Επί εμβολιασμού με BCG οι δοκιμασίες IGRA ήταν σαφέστερα ποιο ειδικές από ότι η TST. Η ασυμφωνία των IGRA και TST ήταν συχνή και εν πολλοίς μη ερμηνεύσιμη. Συμπερασματικά, οι IGRA παρουσιάζουν λίαν υψηλή ειδικότητα. Για την απόδοση αυτών των δοκιμασιών σε παιδιά, ηλικιωμένους και ανοσοκατασταλμένους χρειάζονται περαιτέρω μελέτες. Επίσης χρειάζονται μακροχρόνιες μελέτες για το καθορισμό της προγνωστικής τους αξίας.

5. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jeffries DJ, Lugos MD, Donkor SA, Adetifa IM, de Jong BC, Aiken AM, Adegbola RA, McAdam KP. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for mycobacterium tuberculosis infection. PLoS Med, 2007; 4(6):e192. doi: 10.1371/journal.pmed.0040192

Στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν άτομα που ήρθαν σε επαφή με μολυσματικές περιπτώσεις φυματίωσης. Πραγματοποιήθηκε TST και *Elispot* κατά την είσοδο στη μελέτη. Επανάληψη έγινε στο τρίμηνο για την *Elispot* και στο δεκαοκτάμηνο και για τις δύο δοκιμασίες. Στο τρίμηνο παρατηρήθηκαν θετικοποίηση της αρχικά αρνητικής *Elispot* στο 25% και αρνητικοποίηση της αρχικά θετικής δοκιμασίας στο 50%. Ο βαθμός συμφωνίας των δύο δοκιμασιών ήταν για το τρίμηνο και το δεκαοκτάμηνο 73% και 60% αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι τόσο η θετικοποίηση όσο και η αρνητικοποίηση της *Elispot* και TST μπορεί να παρατηρηθούν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και έτσι να παρουσιάζουν διαφορετική ικανότητα πιστοποίησης της φυματικής μόλυνσης μετά από έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Για τη διευκρίνιση των μηχανισμών θετικοποίησης και αρνητικοποίησης της *Elispot* απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Πάντως το υψηλό ποσοστό αρνητικοποίησης της *Elispot*

υποδηλώνει ότι μια τέτοια αρνητική εξέταση δεν αποκλείει την φυματική μόλυνση.

6. Ewer K, Kerry A, Millington KA, Deeks DJ, Alvarez A, Bryant G, Lalvani A. Dynamic Antigen-specific T-Cell Responses after Point-Source Exposure to Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:831-839.

Η συγκεκριμένη μελέτη διερευνά τη κινητική της ειδικής Th1 αντίδρασης των λεμφοκυττάρων μετά από μόλυνση με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Προς τούτο μελετήθηκαν με *Elispot* άτομα στενής επαφής με μολυσματική πηγή σε σχολείο. Αξιολογήθηκαν ομάδες ατόμων ανάλογα με την θετική ή αρνητική TST και τη λήψη ή μη προληπτικής θεραπείας. Σε άτομα που είχαν θετική TST και έλαβαν προληπτική αγωγή παρατηρήθηκε μέση μείωση κατά 68% των RD1 εκκρινόντων γ-ιντερφερόνη T-λεμφοκυττάρων ανά έτος και στο 18μηνο, πλήρης εξαφάνιση αυτών στο 15% των περιπτώσεων. Σε άτομα που δεν έλαβαν αγωγή η *Elispot* παρέμεινε θετική στο 50% και αρνητικοποιήθηκε στο άλλο 50% κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν τη δυναμική της φυματικής φλεγμονής που επισυμβαίνει *in vivo* και ότι σε ένα υψηλό ποσοστό ο ανθρώπινος οργανισμός κατωρθώνει να εξαλείψει πλήρως αυτήν.

7. Vincenti D, Carrara S, Butera O, Bizzoni F, Casetti R, Girardi E, Goletti D. Response to region of difference 1 (RD1) epitopes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals enrolled with suspected active tuberculosis: a pilot study. Clin Exp Immunol. 2007; 150(1):91-8.

Η φυματίωση είναι η πιο συχνή συν-λοίμωξη στους μολυνθέντες από HIV και η οποία παρουσιάζει διαγνωστικές δυσκολίες. Μελετήθηκαν προοπτικά 111 HIV- μολυνθέντες με συμπτώματα και σημεία συμβατά με ενεργό φυματίωση. Εκτιμήθηκε η απάντηση της γ-ιντερφερόνης στα RD1 επιλεγμένα πεπτίδια και στα αναμνηστικά αντιγόνα. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τον αριθμό των CD4(+) T-κυττάρων, τα ατομικά χαρακτηριστικά, τη φυματινοαντίδραση και τις δοκιμασίες *QuantiFERON-TB Gold* και *T-SPOT.TB*. Σε 21 (19%) άτομα, διαπιστώθηκε *in vitro* κυτταρική ανεργία. Μεταξύ των ατόμων χωρίς ανεργία, η ευαισθησία για ενεργό φυματίωση ήταν 67% (24 από 36) και η ειδικότητα 94% (3 από 54). Η δοκιμασία επίσης ήταν θετική στις περιπτώσεις εξωπνευμονικής φυματίωσης και στους ασθενείς με ενεργό φυματίωση και αρνητικά πτύελα. Η απάντηση σχετιζόταν με τα CD4(+)

Τ κύτταρα, αλλά όχι με το φορτίο HIV-RNA. Επιπλέον, ο προσδιορισμός της απάντησης, στα RDI επιλεγμένα πεπτίδια, ήταν περισσότερο διαγνωστική σε σύγκριση με τη φυματινοαντίδραση και τις δοκιμασίες QuantiFERON-TB Gold και T-SPOT.TB. Εν τούτοις, η Τ-κυτταρική ανεργία των HIV θετικών παραμένει ένα σημαντικό εμπόδιο, που πρέπει να υπερνικηθεί, πριν ο ανωτέρω προσδιορισμός προταθεί ως διαγνωστική δοκιμασία.

8. Dormandy J, Somoskovi A, Barry N. Kreiswirth BN, Jeffrey R, Driscoll JR, Ashkin D, Salfinger M. Discrepant results between pyrazinamide susceptibility testing by the reference BACTEC 460TB method and pncA DNA sequencing in patients infected with multidrug-resistant W-Beijing mycobacterium tuberculosis strains. Chest 2007; 131:497-501

Στη μελέτη εξετάζεται ένας μεγάλος αριθμός πολυανθετικών WB μυκοβακτηριδίων με μέθοδο αναφοράς την Bactec 460TB και με DNA αλληλουχία του pncA γονιδίου. Παρά την παρουσία WB στελεχών με Thr47Ala στο pncA γονίδιο (δηλαδή ανθεκτικών) με τη μέθοδο Bactec 460TB όλα τα στελέχη παρουσιάζονταν ευαίσθητα στην πυραζιναμίδα. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι τρέχουσες ραδιομετρικές μέθοδοι δεν αναγνωρίζουν επαρκώς την ανθεκτικότητα στην πυραζιναμίδα. Αν ταυτών θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ανάλυση του pncA γονιδίου.

9. Higuchi N, Tahara N, Yanagihara K, Fukushima K, Suyama N, Inoue Y, Miyazaki Y, Kobayashi T, Yoshiura K, Niikawa N, Wen CY, Isomoto H, Shikuwa S, Omagari K, Mizuta Y, Kohno S, Tsukamoto K. NAT2*6A, a haplotype of the N-acetyltransferase 2 gene, is an important biomarker for risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Japanese patients with tuberculosis. World J Gastroenterol. 2007; 13(45):6003-8.

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση της N-acetyltransferase 2 (NAT2)-haplotypes/diplotypes, με τις φαρμακευτικές παρενέργειες. Μελετήθηκαν 100 ασθενείς από την Ιαπωνία, με πνευμονική φυματίωση,

που ελάμβαναν αντιφυματική αγωγή, περιλαμβανομένης της ισονιαζίδης. Βρέθηκε ότι η συχνότητα του απλότυπου NAT2*6A, ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ηπατοτοξικότητα, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ηπατοτοξικότητα. Αντιθέτως, η συχνότητα απλότυπου, NAT2*4, ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με ηπατοτοξικότητα, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ηπατοτοξικότητα. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ NAT2 και δερματικού εξανθήματος ή ηωσινοφιλίας. Συμπεραίνεται ότι, ο NAT2, είναι ένας από τους προσδιοριστικούς παράγοντες της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας. Επιπλέον, οι απλότυποι NAT2*4 και NAT2*6A, είναι χρήσιμοι δείκτες για την πρόβλεψη της ηπατοτοξικότητας των αντιφυματικών φαρμάκων.

10. Boris V. Nikonenko, Marina Protopopova, Rowena Samala, Leo Einck, and Carol A. Nacy. Drug Therapy of Experimental Tuberculosis (TB): Improved Outcome by Combining SQ109, a New Diamine Antibiotic, with Existing TB Drugs. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51(4): 1563–1565.

Νέα φαρμακευτικά σχήματα, σαφώς απαιτούνται, προκειμένου να μειωθεί ο χρόνος θεραπείας, αλλά και να αντιμετωπισθεί το διογκούμενο πρόβλημα της ανθεκτικής και της πολυανθεκτικής φυματίωσης. Για μερικά χρόνια, οι ανωτέρω ερευνητές, δοκιμάζουν ένα νέο αντιφυματικό φάρμακο, παράγωγο της διαμίνης, το SQ109. Το φάρμακο αυτό, δρα στο τοίχωμα του κυττάρου και παρουσιάζει εξαιρετική δραστηριότητα in vitro και σε πειραματόζωα, έναντι των ευαίσθητων, των ανθεκτικών και των πολυανθεκτικών μυκοβακτηριδίων. Στην παρούσα σειρά πειραμάτων σε ποντίκια, φάνηκε ότι, ο συνδυασμός SQ109, INH, RIF, και PZA, αποτελεί ένα νέο, πολύ δραστικό σχήμα κατά της φυματίωσης, με καλύτερο και ταχύτερο ρυθμό θανάτωσης των μυκοβακτηριδίων, σε σύγκριση με το σχήμα INH, RIF, EMB, PZA. Επιπλέον, ο μεγάλος χρόνος ημισείας ζωής του SQ109 (26 ώρες σε σκύλους), σε συνδυασμό με τις μακράς δράσης ριφαμυκίνες, θα μπορούσε να επιτρέψει την ανά εβδομάδα χορήγησή τους. Ο συνδυασμός αυτός βρίσκεται στο στάδιο κλινικής μελέτης φάσης 1 σε ανθρώπους.