

AziroX[®]

azithromycin

Πρωτοπορία & ταχύτητα
στις λοιμώξεις του αναπνευστικού



Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία



ΕΔΡΑ: ΛΕΩΦ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 106, 153 44 ΓΕΡΑΚΑΣ ΑΤΤΙΚΗΣ • ΤΗΛ. 210 6048560, FAX: 210 6613013
ΥΠ/ΜΑ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ: ΑΝΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 14, 55 133 - ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ • ΤΗΛ. 2310 801836, FAX: 2310 425948
E-MAIL: info@pharmanel.gr • WEB ADDRESS: <http://www.pharmanel.gr>

Η ποιότητα ζωής εξαρτάται
από απλά πράγματα,
όπως το εύκολο ανέβασμα
μιας σκάλης

flyingcolours

SYM/00048/0/0907

Symbicort®
budesonide/formoterol

Symbicort® Turbuhaler® 320/9 μg/εισπνοή

Κάθε εισπνεόμενη δόση (δηλαδή η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής) περιέχει βουδεσονίδη 320 μg/εισπνοή και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 9 μg/εισπνοή.

Από το Symbicort Turbuhaler 320/9 μg/εισπνοή απελευθερώνεται η ίδια ποσότητα βουδεσονίδης και φορμοτερόλης, που απελευθερώνεται από

τα αντίστοιχα μη συνδυασμένα προϊόντα σε Turbuhaler δηλαδή βουδεσονίδη 400 μg/εισπνοή (μετρούμενη δόση) και φορμοτερόλη 12 μg/εισπνοή (μετρούμενη δόση) που εναλλακτικά αναγράφεται και ως 9 μg/εισπνοή (εισπνεόμενη δόση).

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες, παρακαλούμε να απευθύνεστε στην εταιρεία AstraZeneca.

AstraZeneca 

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι, Τηλ.: 210 68 71 500, Fax: 210 68 59 195
Τηλ. Παραγγελιών: 210 55 96 970-2, Fax: 210 55 96 973, www.astrazeneca.gr

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

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

cited in
IATROTEK

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

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού.....	€ 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. Στεφανάκης

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 Bilaceroglu (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)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

Μέλη Εθνικής Συντακτικής Επιτροπής

Ουρανία Αναγνωστοπούλου (Αθήνα)
Νέστωρ Αγκομαχαλελής (Θεσ/νίκη)
Παρασκευή Αργυροπούλου (Θεσ/νίκη)
Θεόδωρος 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 Ρούσσο (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Λάζαρος Σιχλιτίδης (Θεσ/νίκη)
Κώστας Σπυρόπουλος (Πάτρα)
Ιωάννης Τσανάκας (Θεσ/νίκη)
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)
Πανδώρα Χριστάκη (Θεσ/νίκη)

Ταχύτητα Υπεροχής

[illegible]

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

PNEUMON

ΤΡΙΜΗΝΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY
(HTS)



OFFICIAL JOURNAL



THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)

Owner: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

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

cited in
IATROTEK

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

ANNUAL SUBSCRIPTIONS

Inland€ 6.00
Members of HTS and GBS.....€ 3.00
Interns-Medical Students€ 3.00
Medical Societies€ 12.00
Medical Libraries€ 12.00
Abroad€ 50

Publisher:

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

EDITORIAL BOARD

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

Associate Editors: Michael Toumbis, MD
Epaminontas Kosmas, MD, FCCP
Stelios Loukidis, MD, FCCP
Ioannis Pneumatikos, MD, FCCP

International Board

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

National Board

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

“

”



**Το SPIRIVA® μπορεί να αλλιάξει
τον τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς σας
ζουν με τη ΧΑΠ^{1,2,3}**



η Ζωή συνεχίζεται...

SPIRIVA®
τιοτρόπιο

Ποστική και ποσοτική σύνθεση: Κάθε καψάκιο περιέχει 22,5 μικρογραμμάρια tiotropium bromide monohydrate που ισοδυναμούν με 18 μικρογραμμάρια tiotropium. Η δόση που χορηγείται (η δόση που απελευθερώνεται από το επίστρωμα της συσκευής HandiHaler) είναι 10 μικρογραμμάρια tiotropium. Έκδοχα: Μονοκρυσταλλική Λακτόζη. **Αντενδείξεις:** Η κόνις για εισπνοή tiotropium bromide αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαίσθησία στο tiotropium bromide, στην ατομική ή τα παράγωγά της, ή/και υπερευαίσθηση ή αλλεργία ή στο έκδοχο μονοκρυσταλλική Λακτόζη, που περιέχει πρωτεΐνη του γάλακτος. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Το tiotropium bromide, ως ένα βρογχοδιασταλτικό για θεραπεία συντήρησης, χορηγούμενο μια φορά την ημέρα, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως αρχική θεραπεία των οξείων επεισοδίων βρογχόσπασμου, δηλαδή ως θεραπεία διάσωσης. Άμεσες αντιδράσεις υπερευαίσθησης μπορούν να εμφανιστούν μετά τη χορήγηση της κόνισης tiotropium bromide για εισπνοή. Σύμφωνα με την αντενδιαγωγική του δραστηριότητα, το tiotropium bromide θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλυκόζη κληρονομική γυναικός, υπερχηλασία του προστάτη ή απόφραξη του αυτιού της ουροδόχου κύστεως (βλ. 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμο επαγόμενο από τη διαδικασία της εισπνοής. Καθώς η συγκέντρωση στο πλάσμα αυξάνει με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κλάσμα κρεατινίνης $\leq 50 \text{ ml/min}$) το tiotropium bromide θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος ανιστάται τον ενδεχόμενο κίνδυνο. Δεν υπάρχει μακροχρόνια εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. 5.2 Φαρμακοκινητικές Διάφορες). Στους ασθενείς πρέπει να εφιστάται η προσοχή ώστε να αποφευχθούν την επαφή της φαρμακευτικής κόνισης με τους οφθαλμούς. Πρέπει να ενημερωθούν για το ότι κάτι τέτοιο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επείγουσα της εμφάνισης ή επιδείνωση γλαυκώματος κλειστής γωνίας, οφθαλμικό άλγος ή δυσφορία, παροδική θόλωση όρασης, οπτικές ή/και άγριες εικόνες σε συνδυασμό με ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω συμφορητικής του επιπεφυκίτιδας και οίδημα του κερατοειδούς. Εάν εμφανιστεί οποιοδήποτε συνδυασμός αυτών των συμπτωμάτων από τους οφθαλμούς, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν το tiotropium bromide και να συμβουλευτούν άμεσα κάποιον ειδικό. Η Εθροστομία, η οποία έχει παρατηρηθεί με την αντιαλλεργική θεραπεία, μπορεί μακροχρόνια να προκαλέσει τετράδα στα δόντια. Το tiotropium bromide δεν πρέπει να χρησιμοποιείται συνδυαστικά από μια φορά την ημέρα (βλ. 4.9 Υπερδοσολογία). Τα καψάκια SPIRIVA® περιέχουν 5,5 mg μονοκρυσταλλική Λακτόζη. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** α) Γενική Περιγραφή: Παλλίτες από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδόθηκαν στις αντιαλλεργικές δράσεις του SPIRIVA®. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η πλέον συχνή παρατηρούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η εθροστομία η οποία παρατηρήθηκε σε περίπου 3% των ασθενών. β) Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενέργειων: Οι συνάδελφοι που αποδόθηκαν στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται στις εθροιστικές εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (βλ. 5.2) σύμφωνα με αποδόθηκαν στο tiotropium από τους ερευνητές που παρατηρήθηκαν στην ομάδα του tiotropium (5.437 ασθενείς) από συνολικά 19 ελεγχόμενες με εθνικά φάρμακα κλινικές μελέτες με περσόδους αγωγής που κυμαίνονταν από τέσσερις εβδομάδες έως ένα έτος. MedDRA Προτεινόμενος Όρος/Συνώνυμα : Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Ζάλη/Όχι συνών. Κεφαλαλγία/Όχι συνών. Διαταραχές γύσης/Όχι συνών. Οφθαλμικές διαταραχές: Θόλωση όρασης/Όχι συνών. Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση/Όχι συνών. Πλάκωμα/Μη γνωστό*, Καρδιακές διαταραχές: Ταχυκαρδία/Όχι συνών. Αιθέριος παλμός/Όχι συνών. Υπερτασική ταχυκαρδία/Μη γνωστό*, Κοιλιακή γαστρομυελία/Μη γνωστό*, Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος: Επιδόση και του μεταδωτικού βρογχοσπασμού/Όχι συνών, Πλάκωμα/Όχι συνών, Φαρυγγίτιδα και άλλα ερεθιστικά της θέσης εφαρμογής/Όχι συνών, Δυσφορία/Όχι συνών, Επιδόση/Όχι συνών, Ιγμορίτιδα/Μη γνωστό*, Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Επιδόση /Όχι συνών, Κατάσπαση του στόματος/Όχι συνών, Ναυτία/Όχι συνών, Γαστροοισοφαγική παλινδρομηση/Όχι συνών, Δυσκοιλιότητα/Όχι συνών, Τετράδα/Μη γνωστό*, Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Δυσφορία/Μη γνωστό*, Απόφραξη εντέρου, περιλαμβανομένου και του παραβελικού ειλεού/Μη γνωστό*, Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Διαταραχές του αγγειακού συστήματος: Εξάνθημα/Όχι συνών, Κνίδωση/Όχι συνών, Κνίδωση/Όχι συνών, Αλλεργική αντίδραση υπερευαίσθησης (περιλαμβανομένου και των άμεσων αντιδράσεων)/Όχι συνών, Αγγειοκυρωτικό σύνδρομο/Μη γνωστό*, Διαταραχές των νεφρών και της ουροφόρου οδού: Δυσουρία /Όχι συνών, Επισκεση ούρων/Όχι συνών, Αιμωμία των ουροφόρων οδών/Όχι συνών. (* τοιούτο συνών > 1/10, συνών > 1/100, <1/10, σε συνών > 1/1000, <1/100, συνών > 1/10000, <1/1000 σύμφωνα με τη σύνθεση για τις συνάδελφες. * Τα συμβάνα δεν αποδόθηκαν στο tiotropium από τους ερευνητές σε συνών 5.437 ασθενών που έλαβαν tiotropium παρά το αυτό, τα συμβάνα αυτά θεωρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδόθηκαν με το tiotropium. γ) Πληροφορίες που Αφορούν Μεμονωμένους Στόχους και/ή Συνάδελφες Ελεγχόμενες Ενέργειες: Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια αντιαλλεργικού τύπου που αναφέρεται από τους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν η εθροστομία. Η Εθροστομία ήταν ήπια στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Γενικά, η Εθροστομία είχε ενόχληση εμφάνισης μεταξύ των 3 και 5 εβδομάδων. Η Εθροστομία συχνά απείχε, ενώ οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν tiotropium bromide. Η Εθροστομία οδήγησε σε διακοπή από τις μελέτες διαρκώς ενός έτους σε 3 από τους 906 ασθενείς (0,3%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία). Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με τις αντιαλλεργικές δράσεις περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα και απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένου και του παραβελικού ειλεού καθώς και επίσκεση ούρων παρά το καμία δεν αποδόθηκε στο tiotropium, στην ομάδα του tiotropium σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε συνών 5.437 ασθενών. δ) Φαρμακολογική Κατηγορία: Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Διάφορα οργάνωτα συστήματα και λειτουργίες βρίσκονται υπό τον έλεγχο του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και ως εκ τούτου μπορεί να επηρεαστούν από αντιαλλεργικούς παράγοντες. Πόσες ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδόθηκαν σε αντιαλλεργικές αντιαλλεργικές επιδράσεις περιλαμβάνουν Εθροστομία, αίσθημα θρόσσης στο φάρμακο, ταχυκαρδία, θόλωση όρασης, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα, δυσουρία, επίσκεση ούρων και δυσκοιλιότητα. Η επίσκεση ούρων παρατηρήθηκε συνήθως σε ηλικιωμένους άνδρες με προδιαθεσιακές παράγοντες, (ή/και υπερχηλασία του προστάτη). Το tiotropium, όπως και όλα τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει πρόξινόμενο από την εισπνοή βρογχοσπασμο. Επιπλέον, τοπικά φαινόμενα ερεθισμού των ανώτερων αεραφόρων οδών έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν tiotropium bromide. Με την αύξηση της ηλικίας μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη συνάδελφος Εθροστομίας και δυσκοιλιότητας. **Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου:** Οκτώβριος 2007. ΑΤ: 58,45 Ε. Χορηγείται με ιατρική συνταγή.

Βιβλιογραφία: 1. Casaburi R.- Chest 2005;127:809-817. 2. Vincken W- Eur Respir J 2002;19:209-216 3. Dusser D- Eur Respir J 2006;27:547-555
Για πλήρεις συλλαβογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.



Το Spiriva® έχει αναπτυχθεί από την Boehringer Ingelheim. Βάσει της διεθνούς συμφωνίας μεταξύ των εταιρειών Boehringer Ingelheim και Pfizer, οι δυο εταιρείες συνεργάζονται για την περαιτέρω επιστημονική υποστήριξη και προώθηση του Spiriva®. Με την ισχύουσα ελληνική νομοθεσία, παρακαλούμε όπως απευθύνεστε στην Boehringer Ingelheim Ελλάς, για θέματα ασφαλείας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε., Ειρήνικου 2, 167 77 Ειρήνικα, Αθήνα. Τηλ.: 210 8906 300.
Γραφείο Μακεδονίας - Θράκης: Αγλαίου 84, Καϊμακίρι, 55132, Θεσσαλονίκη. Τηλ.: 2310 424 618.
E-mail: info@ath.boehringer-ingelheim.com
Pfizer Hellas A.E., Α. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό, 154 51 Αθήνα.
Τηλ. Επιστημονικής Ενπληρώσεως: 210 67 85 800. <http://www.pfizer.com>

Each designed with compliance in mind



The New Sandman™ CPAP Devices Advanced therapy, simple operation

	Sandman Auto™	Sandman Info™	Sandman Intro™
Advanced Auto Therapy Options	x		
Auto Calibration of Entire Patient Circuit	x	x	
Full Respiratory Events Detection	x	x	
Advanced Flow Control	x	x	x
Integrated Humid Control Humidifier Option	x	x	x
Automatic Leak and Altitude Adjustment	x	x	x
Patient Reminders	x	x	x

No two patients are alike, but all share a need for improved compliance in CPAP therapy. This is why our new Sandman CPAP series addresses diverse patient needs while retaining a clear focus on improving compliance.

*To learn more about Covidien Hellas visit our website
www.covidien.com/sleepapnea or call 211-1803600*



SERETIDE™

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

Seretide Diskus 50/100 μικρογραμμάρια/δόση κόκκινη για εισπνοή σε δόσεις • Seretide Diskus 50/250 μικρογραμμάρια/δόση κόκκινη για εισπνοή σε δόσεις • Seretide Diskus 50/500 μικρογραμμάρια/δόση κόκκινη για εισπνοή σε δόσεις • Seretide Inhaler 25/50 μικρογραμμάρια/δόση εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση • Seretide Inhaler 25/125 μικρογραμμάρια/δόση εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση • Seretide Inhaler 25/250 μικρογραμμάρια/δόση εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Seretide Diskus: Κάθε εφάλαξ δόση Seretide παρέχει: 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως σαλμετερόλη υδροξυνοφορική) και 100, 250 ή 500 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης. Seretide Inhaler: Κάθε δόση Seretide παρέχει: 25 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως σαλμετερόλη υδροξυνοφορική) και 50, 125 ή 250 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης (παρεχόμενα από την βαλβίδα). Αυτά είναι ισοδύναμα με 21 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης και 44, 110 ή 220 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης παρεχόμενα από την συσκευή (παρεχόμενη δόση). **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Ασθμα: Το Seretide ενδείκνυται ως τακτική θεραπεία του βρογχικού άσθματος, όπου η χρήση συνδυασμού (β2 διεγέρτη μακράς δράσης και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς) είναι κατάλληλη. • Ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και/ή επίκληση χρήση εισπνεόμενων β2 διεγερτών βραχείας δράσης ή • Ασθενείς οι οποίοι ήδη ελέγχονται με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και β2 διεγέρτες μακράς δράσης. Το Seretide Diskus 50/100 μικρογραμμάρια δεν είναι κατάλληλο για ενήλικες και παιδιά με σοβαρό άσθμα. Χρό-

νια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ): Το Seretide ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ με FEV1 < 60% της αναμενόμενης φυσιολογικής τιμής (προ βρογχοδιαστολής) και ιστορικά επανειλημμένων παροξυσμών που έχουν σημαντικό αντίκτυπο παρά την τακτική βρογχοδιασταλτική θεραπεία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Seretide σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Seretide αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαίσθησία σε οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες του ή τα έκδοχα. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Επειδή το Seretide περιέχει σαλμετερόλη και προπιονική φλουτικαζόνη, αναμένεται, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών να συνδέεται με κάθε ένωση ξεχωριστά. Δεν υπάρχει επιπλέον επίπτωση πρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την από κοινού χορήγηση των δύο ενώσεων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη σαλμετερόλη ή τη προπιονική φλουτικαζόνη δίδονται παρακάτω αναφερόμενες ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (1/100 και <1/10), όχι συχνές (1/1.000 και <1/100) και πολύ σπάνιες (<1/10.000) περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Οι πολύ συχνές, συχνές και οι όχι συχνές ανεπιθύμητες καταστάσεις υπολογίσθηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Η συχνότητα εμφάνισης στο εικονικό φάρμακο (placebo) δεν λήφθηκε υπόψη. Οι πολύ σπάνιες καταστάσεις υπολογίσθηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Μολύνσεις και λοιμώξεις: Μολύνσεις στο στόμα και το φάρυγγα (Συχνές). Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Αντιδράσεις υπερευαίσθησης: με τις ακόλουθες εκδηλώσεις (Όχι συχνές). Δερματικές αντιδράσεις υπερευαίσθησης (Όχι

συχνές). Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα). Αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια και/ή βρογχόσπασμος). Αναφυλακτικές αντιδράσεις (Πολύ σπάνιες). Ενδοκρινικές διαταραχές: Επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα (Πολύ σπάνιες). Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Κεφαλαλγία (Πολύ συχνές), Τρόμος (Συχνές), Καρδιακές διαταραχές: Αίσθημα παλμών (Συχνές), Ταχυκαρδία (Όχι συχνές), Καρδιακές αρρυθμίες (περιλαμβανομένων του κοιλιακού πτερίγιου, της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και των έκτακτων συστολών) (Πολύ σπάνιες). Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές: Ερεθισμός του στοματοφάρυγγα (Συχνές), Βράγχος φωνής/δυσφωνία (Συχνές), Παράδοξος βρογχόσπασμος (Πολύ σπάνιες). Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών: Επώδυνες μυϊκές συσπάσεις (Συχνές), Αρθραλγίες (Πολύ σπάνιες), Μυαλγίες (Πολύ σπάνιες). *Αναφέρθηκαν συχνά με το placebo.

Οι φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες των βήτα-2-αγωνιστών, όπως τρόμος, αίσθημα παλμών και κεφαλαλγία, έχουν αναφερθεί αλλά τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας. Λόγω του συστατικού προπιονική φλουτικαζόνη σε ορισμένους ασθενείς έχει εμφανισθεί βράγχος φωνής και μολύνσεις (όφθαλμοι) στο στόμα και το φάρυγγα. Τόσο ο βράγχος φωνής όσο και η συχνότητα εμφάνισης της μολύνσεως μπορεί να υποχωρήσουν με ξέπλυμα του στόματος με νερό, μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική μολύνση θεραπεύεται με τοπικά αντιμικροβιακά χωρίς να διακόπτεται η θεραπεία με το Seretide. Πιθανές συστηματικές δράσεις που περιλαμβάνουν

καταστολή των επινεφριδίων, αναστολή της ανάπτυξης των παιδιών και εφήβων, μείωση της οστικής μάζας, καταρράκτη και γλαύκωμα (βλέπε ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Όπως με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** GlaxoSmithKline α.ε.β.ε., Λεωφ. Κηφισίας 266, Χαλάνδρι 152 32, Αθήνα, Τηλ: 210 68 82 100 **Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών του προϊόντος.**

ΤΙΜΕΣ:

- SERETIDE DISKUS (50+100)MCG N.T. 24,25 €, Α.Τ. 41,01 €
- SERETIDE DISKUS (50+250)MCG N.T. 33,20 €, Α.Τ. 56,15 €
- SERETIDE DISKUS (50+500)MCG N.T. 44,64 €, Α.Τ. 75,50 €
- SERETIDE INH.SUSP 120DOSESx(25+50)MCG N.T. 25,51 €, Α.Τ. 43,14 €
- SERETIDE INH.SUSP 20DOSESx(25+125)MCG N.T. 36,04 €, Α.Τ. 60,96 €
- SERETIDE INH.SUSP 20DOSESx(25+250)MCG N.T. 46,96 €, Α.Τ. 79,43 €

Βαφτίστε να γίνει το φάρμακο με σελήνη
Συμπληρώστε τη "ΧΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Αναζητήστε
ΟΜΕΕ τις συνδυαστικές ενδείξεις για το νέο φάρμακο (S)
Το ZOBAPET, αναζητήστε ενδείξεις για το Γενικό φάρμακο

GlaxoSmithKline

ΠΝΕΥΜΩΝΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ
GREEK BRONCHOLOGICAL SOCIETY
QUARTERLY MEDICAL JOURNAL**ΠΝΕΥΜΩΝ**

Τόμος 21, Τεύχος 2

Απρίλιος - Ιούνιος 2008

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

The new ATS/ERS/JRS IPF Guidelines

Demosthenes Bouros 117

Παγκόσμιες οδηγίες για το άσθμα... Με κεντρικό στοιχείο τον έλεγχο της νόσου... η ιστορία συνεχίζεται

Σ. Λουκίδης, Κ. Κωστίκας 119

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Προσαρμοστικοί μηχανισμοί στη χρόνια υποξία που προκαλεί η ΧΑΠ

Β. Παπαϊωάννου, Ι. Πνευματικός 123

Ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες

Κ. Πηγάκης, Γ. Μελέτης, Μ. Φερδούτσος, Γ. Πατσουράκης,
Ν. Μπαχλιτζανάκης 145

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το κάδμιο (Cd) ως παράγοντας πρόκλησης καρκίνου του πνεύμονα

Α. Ζάρρος, Ν. Σκανδάλη, Η. Al-Humadi, Χ. Λιάπη 167

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Μακροσφαιριναιμία Waldenström: πλευροπνευμονική εντόπιση ως πρώτη εκδήλωση της νόσου

Ε. Γάκη, Ε. Ισχάκη, Ι. Παπά, Κ. Ζεϊμπέκογλου 178

Στοματικές και δερματικές μεταστάσεις σε ασθενή με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα – Παρουσίαση περιστατικού

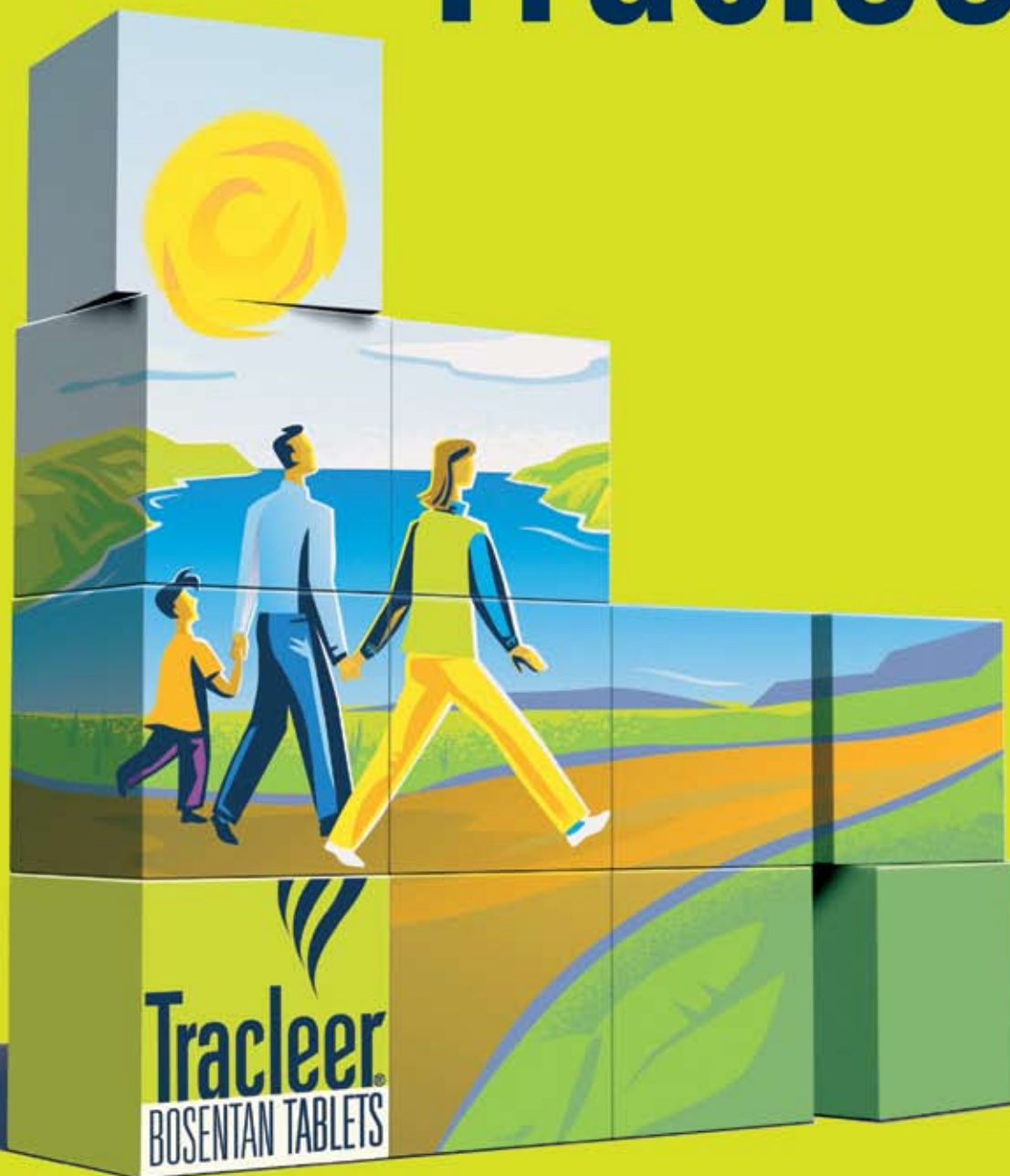
Χ. Δημητρόπουλος, Ι. Κωσταρά, Π. Καλκανδή, Α. Καπουλά,
Ε. Παπαλιώδη, Φ. Βλαστός, Κ. Φραγκιά, Π. Κυθρεώτης 185

ΘΕΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ

Ο ρόλος του Β λεμφοκυττάρου στα νοσήματα του πνεύμονος

Κ. Ζεϊμπέκογλου 193

Tracleer®



ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Tracleer 62,5 mg και Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 62,5 mg ή 125 mg bosentan (ως μονοϋδράτο).



Actelion Pharmaceuticals Ελλάς Α.Ε.
Αγρολίου 6-8 "Blue Land Center"
Πλ. Θεμισός 151 23, Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 210 6752 500, Fax: 210 6752 532
www.actelion.com

Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος απευθυνθείτε στην εταιρεία



Contents

EDITORIALS

- The new ATS/ERS/JRS IPF Guidelines**
 Demosthenes Bouros 117
- Global strategy for asthma: Searching for asthma control**
To be continued
 S. Loukides, K. Kostikas 121

REVIEWS

- Adaptative mechanisms during chronic hypoxia in COPD**
 V. Papaioannou, I. Pneumatikos..... 134
- Idiopathic eosinophilic lung diseases. A new approach
 to pathogenesis and treatment**
 K. Pigakis, G. Meletis, M. Ferdoutsis, G. Patsourakis, N. Bachlitzanakis 156

BRIEF REVIEW

- Cadmium (Cd) as a carcinogenetic factor and its participation in the
 induction of lung cancer**
 A. Zarros, N. Skandali, H. Al-Humadi, C. Liapi..... 172

CASE REPORTS

- Waldenström's macroglobulinaemia: chest involvement as the first
 manifestation of the disease**
 E. Gaki, E. Ischaki, I. Papa, K. Zeimpekoglou 181
- Buccal and Cutaneous Metastases of Lung Adenocarcinoma
 A Case Study**
 C. Dimitropoulos, I. Kostara, P. Kalkandi, A. Kapoula, E. Papalioti,
 F. Vlastos, K. Frangia, P. Kythreotis 189

THEMATIC SERIES

- The role of B-lymphocytes in lung disease**
 K. Zeimpekoglou 196

KLARICID®-500

(clarithromycin)

Η δύναμή του στα χέρια σας!



A-00468

How to overcome the above-mentioned problems is the main problem of the present research.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: **Klaricid** (κλαριθρομυκίνη). **ΠΟΙΟΤΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε δισκίο περιέχει 500mg Clarithromycin. Κάως για δισκία προς έγχυση 500 mg/10ml. **Φαρμακογενετική μορφή:** Δισκία επικαλυμμένα με γέλυο. Κάως για δισκία προς έγχυση. **Θεραπευτικές ενδείξεις για τις από του στόματος μορφές:** Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαισθητό σε αυτή μορφή μικρόβια. Τέτοιες λοιμώξεις είναι: 1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία). 2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ηωρίτις). 3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ισμών (π.χ. βλαχίτις, κυτταρίτις, ερυσίπело). 4. Συστηματική θεραπεία σε γενευαμένους ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άπια μακοβακτηρία (π.χ. Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum). 5. Εκρήξη του Helicobacter Pylori για την αντιμετώπιση του έλκους του δωδεκαδακτύλου και πρόληψη των υποτροπών του, εφ όσον χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης. 6. Οδοντογενείς λοιμώξεις, ως φάρμακο δεύτερης επιλογής. **Θεραπευτικές ενδείξεις για την παρεντερική μορφή:** ΤΟ KLARICID IV ενδείκνυται όταν απαιτείται παρεντερική θεραπεία στην αντιμετώπιση ευαισθητών μακροφάγων στην ακόλουθη λίστα παθήσεων: 1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία). 2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ηωρίτις). 3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ισμών (π.χ. βλαχίτις, κυτταρίτις, ερυσίπело). 4. Συστηματική θεραπεία σε γενευαμένους ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άπια μακοβακτηρία (π.χ. Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum). **Αντενδείξεις:** Η κλαριθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολίδια. Αντιδράσεις αλλεργικής ή υπερευαισθησίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με άμεση υποστηρικτική μέτρα. Αντενδείκνυται η σύγχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν στεροειδή, αλκαλικά, παροξικά και τερεντολικά. **Προειδοποιήσεις:** Με όλα όσα για να αντιμετωπίσει φάρμακα περιλαμβανομένων και των μακρολιδών, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ψευδοβρουνοειδούς κολίτιδας, η κλινική μορφή της οποίας μπορεί να είναι από ελαφρώς έως και σοβαρότερη ή επανέλθει για τη ζωή του ασθενούς. **Προειδοξίες:** Η κλαριθρομυκίνη απόδοξεί κινδύνους από το ήπαρ. Απαιτείται συνεπής προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Προσοχή χρειάζεται επίσης όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μετρίου ή σοβαρού βαθμού και σε ασθενείς με υποκαλιμία (επισημάνει διαταραγμένο QT). Προσοχή χρειάζεται επίσης ως προς το ενδεχόμενο διαταραχόμενης αντίστασης μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδών καθώς και λινκοζαμίδης και κλιταμυκίνης. **Αντενδείξεις ενέχυρης:** Οι αντενδείξεις ενέχυρης που αναφέρονται συνήθως σε κλινικές μελέτες σε σχέση με την έγχυση, ήταν φλεβίτις, ευαισθησία, αλλεργία και πόνος στο σημείο της έγχυσης. Η σύγχρονη αντανάβηξη ενέχυρης που θα σχετίζονται με την έγχυση ήταν η αλλοίωση της γεύσης. Στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες, οι αντενδείξεις ενέχυρης της κλαριθρομυκίνης από στόματος που αναφέρονται συνήθως ήταν γαστρεντερικά ενόχληση, έμετος, ναυτία, διαταραχή, κοιλιακή άλγεια, έμετος και διάρροια. Άλλες αντενδείξεις ενέχυρης ήταν κεφαλαλγία, αλλοίωση της γεύσης και παροξυσμική αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Επιπλέον με την κωκυλλορία Όπας και με όλα τα μακρολίδια, με την κλαριθρομυκίνη έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις ηπατικής διαταραχής που οφείλονται σε υπερευαισθησία ή σε αλληλεπίδραση με το φάρμακο. Όταν χορηγείται με Ομεπραζόλη παρατηρείται μερικές φορές αντιστροφή αποτελεσμάτων της γλυκόζης και αλλοίωση της γεύσης. Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις, κνίδωση, ήπια δερματικά εξανθήματα και αναφυλαξία. Υπάρχουν αναφορές συνδρόμου Stevens-Johnson / τοξικής επιδερμικής νεκρότητας κατά τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης από το στόμα. Έχουν αναφερθεί επίσης παροδικές αντιδράσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα π.χ. (άλγ, άγχος, σπασμική κατάσταση, σίνια, εφελές, έμετος, σύγχυση, απροσανατολισμός, παραισθήσεις, ψέφυση και αποπροσανατολισμός). Δεν έχει όμως βρεθεί η ύπαρξη αιτιατικής σχέσης με τη χορήγηση του φαρμάκου. Έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με κλαριθρομυκίνη περιπτώσεις έκπτωσης της ακοής που συνήθως υποχώρησε με τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης διαταραχή στην αποστήριση διορήσης, συνήθως σε συνδυασμό με αλλοίωση της γεύσης. Όπας και με όλα τα μακρολίδια, σπίνια έχουν αναφερθεί με την κλαριθρομυκίνη επιμύηση του διαταραγμένου QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, καρδιακές διαταραχές de pointes. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υποκαλιμίας, μερικές των οποίων εμφανίσθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχρόνως υποκαλιμικά παράγωγα ή ιωδοκίνη. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις λευκοπενίας και βροχιοκοπτιοπενίας. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γλυκοζώσεως, σπογγιοειδής ή σταφυλικής μύνησις και απορροματώσεως της γλυκόζης κατά τη θεραπεία με κλαριθρομυκίνη. Επίσης περιπτώσεις απορροματώσεως των δοντιών. Ο απορροματώσεως της γλυκόζης αναφέρεται μετέω από οδοντοπρό καθαρισμό. Υπάρχουν σπάνιες αναφορές ηπατετοξικότητας και σποαδίων. **Δυναμικές ενέχυρης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς:** Παρα το γεγονός ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία για την ενδοφλέβια χρήση της κλαριθρομυκίνης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, υπάρχουν στοιχεία για την από του στόματος χρήση της σε ασθενείς με λείπει HIV. Στους ασθενείς με καταστάση που ανοσοποιητική από AIDS ή άλλα αλτα, στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα για λοιμώξεις από μακοβακτηρία, η δράση μεταξύ αντανάβητων ενεργειών που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην κλαριθρομυκίνη ή στα υποκαείμενα συστήματα από την νόσο HIV ή από άλλα παρεπιδόμενα νοσήματα, υπήρξε πολλές φορές δύσκολη. Σε ενήλικες, οι δυναμικές αντιδράσεις που αναφέρονται συνήθως από ασθενείς που έλαβαν 1000 mg κλαριθρομυκίνης ημερησίως ήταν: ναυτία, έμετος, αλλοίωση της γεύσης, κοιλιακή άλγεια, διάρροια, εξανθήματα, μεταταρματισμός, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διαταραχές της ακοής, αλγηση της SGOT και της SGPT. Αναφέρονται σπάνιατερα δοντία, σίνια, και εξορροματώσεως. Στους ανοσοκατασταλμένους αυτούς ασθενείς, η αξιολόγηση των βιολογικών παραμέτρων βολοκίτης στην ανάλυση πλάσματος που δεν ήταν έντονα διαταραγμένες (αποκλείοντας τις ακοές αντισώνας και κατεπείγες τυχόν) σε κάθε συγκεκριμένη δοκιμασία. Με αυτό το κριτήριο, περίπου 2-3% των ασθενών που έλαβαν 1000 mg κλαριθρομυκίνης την ημέρα παρουσίασαν σημαντική παθολογική αλγηση των SGOT και SGPT και παθολογική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και αιματοκρίτη. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών στις δύο δοσολογικές ομάδες ανέφερε παρουσίαση επίσης αυξημένες τιμές BUN. **Υπερβασμός δόσεις κλαριθρομυκίνης Abbott Laboratories Hellas, Αγρίνιου δόσεις κλαριθρομυκίνης:** 6828/2-2-2008. **Υπερβασμός Αντενδείξεων του Κέντρου:** 11-03-2004. **Λίστα τιμής:** Δισκία 34,82 €. Κάως για δισκία προς έγχυση: 14,46 €. **Τρόπος χορήγησης:** Δισκία - Με ατρώση υπέρ. Η κάως για δισκία προς έγχυση - 1000 mg να υποκαταστήσει χορήγηση.

Η διαφήμιση των φαρμακευτικών προϊόντων είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία -Υπουργική Απόφαση Υ84/776/1993 και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

ABBOTT LABORATORIES (ΕΜΜΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.

ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Βουλιαγμένης 512, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 998 5222

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: 13ο χλμ. Εθνικής οδού Θεσσαλονίκης -

N. Μουδανιών, Μέγαρο Θερμαΐς, Τ.Θ. 60682, 570 01 ΘΕΡΜΗ, Τηλ. 2310.810470



Abbott

A Promise for Life

The new ATS/ERS/JRS IPF Guidelines

Demosthenes Bouros MD, FCCP

Professor of Pneumology, and Head,
Department of Pneumology Democritus
University of Thrace,
Chairman, Department of Internal Medicine,
University Hospital of Alexandroupolis, Greece

After the ATS/ERS 2000 joint statement (guidelines) for the idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a committee of international experts on IPF with professor Raghu Ganesh as chair and Jim Egan and Fernando Martinez as co-chairs, have been appointed by the American Thoracic Society (ATS), The European Respiratory Society (ERS) and the Japan Respiratory Society (JRS) to write evidence based guidelines for the management of IPF.

Given the scope of the magnitude that the task has evolved, the committee has expanded to include members from most of the regions of the world actively involved in IPF studies. Therefore, 21 pneumonologists, 4 radiologists, and 4 pathologists are participating in this ongoing project (Table 1). The committee met in Dublin last year, this year in Toronto and last month in Modena (photo) to reach a final document.

Evidence based recommendations include diagnosis, treatment and disease monitoring. Questions addressed regarding the diagnosis include:

1. Can high-resolution CT accurately identify UIP?
2. Can transbronchial lung biopsy accurately identify UIP?
3. Is pulmonary function testing required for the diagnosis of IPF?
4. Are autoimmune serologies required for the diagnosis of IPF?
5. Is bronchoalveolar lavage required for the diagnosis of IPF?
6. Is a multi-disciplinary approach important to the accurate diagnosis of IPF?

Questions addressed regarding treatment include:

1. Should patients with IPF be treated with corticosteroid monotherapy?
2. Should patients with IPF be treated with combination corticosteroid, azathioprine, and acetylcysteine therapy?
3. Should patients with IPF be treated with combination corticosteroid and immunomodulator therapy (e.g. azathioprine, cyclophosphamide) or immunomodulator therapy alone?
4. Should patients with IPF be treated with acetylcysteine monotherapy?
5. Should patients with IPF be treated with anticoagulants?
6. Should patients with IPF be treated with interferon gamma 1-b?
7. Should patients with IPF be treated with pirfenidone?
8. Should patients with IPF be treated with bosentan or other endothelin antagonists?
9. Is "no pharmacological therapy" an appropriate treatment option in IPF?

Correspondence to:

Demosthenes Bouros MD, FCCP
Professor of Pneumology
Department of Pneumology
University Hospital of Alexandroupolis
681 00 Alexandroupolis
Tel. / fax: +30 25510 76106
e-mail: dbouros@yahoo.gr

TABLE 1. Members of the international experts committee.

Chair	Ganesh Raghu (USA)
Co-chairs:	Fernando Martinez (USA), Jim Egan (Ireland)
Pulmonary	Juergen Behr (Germany), Demosthenes Bouros (Greece), Kevin Brown (USA), Carlos Carvalho (Brazil), Harold Collard (USA), Jean-Francois Cordier (France), Ulrich Costabel (Germany), Ron Du Bois (USA), Kevin Flaherty (USA), Dong Soon Kim (South Korea) Talmadge King (USA), Yasuhiro Kondoh (Japan), Joseph Lasky (USA), Luca Richeldi (Italy), Jay Ryu (USA) Moises Selman (Mexico), Jeffrey Swigris (USA), Athol Wells (UK)
Radiology	David Hansell (UK), Takeshi Johkoh (Japan), David Lynch (USA), Nestor Muller (Canada)
Pathology	Tom Colby (USA), Jeffrey Myers (USA), Andrew Nicholson (UK), Masahito Ebina (Japan)
EBM	Gordon Rubinfeld (USA)

Task force members at the Modena 4-6 June, 2008 meeting.

Pharmacologic Treatment of Pulmonary Hypertension (PH-IPF) topics include:

1. Should patients with PH-IPF be treated with sildenafil?
2. Should patients with PH-IPF be treated with prosta-

noid therapy?

3. Should patients with PH-IPF be treated with endothelin receptor antagonist therapy?

No pharmacological treatment options included:

1. Should patients with IPF be treated with oxygen?
2. Should patients with IPF receive pulmonary rehabilitation?
3. Should patients with IPF undergo lung transplantation?

Monitoring addressed the following questions:

1. Should dyspnea and quality of life be measured over time?
2. Should pulmonary function testing be measured over time?
3. Should high-resolution CT be repeated over time?
4. Should exercise testing be repeated over time?
5. Should arterial blood gas measurements be repeated over time?
6. Should biomarkers of disease be measured over time?

The new statement is expected to be published mid next year after review and official approval and will include practical evidence-based guidelines on all relevant topics.



Παγκόσμιες οδηγίες για το άσθμα:

Με κεντρικό στοιχείο τον έλεγχο της νόσου... η ιστορία συνεχίζεται

Στέλιος Λουκίδης¹, MD, FCCP
Κωνσταντίνος Κωστίκας² MD, FCCP

¹Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών,
 Συντακτική ομάδα "Πνεύμων"
²Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λέξεις κλειδιά:

- Άσθμα
- Έλεγχος
- Φλεγμονή

Το βρογχικό άσθμα είναι μία συχνή νόσος που αφορά ένα μεγάλο ηλικιακό εύρος ασθενών και απασχολεί τις υπηρεσίες υγείας σε όλες τις βαθμίδες. Εδώ και 15 περίπου έτη, μέσω κυρίως των οδηγιών GINA¹, έγινε μία προσπάθεια συστηματοποίησης γνώσεων γύρω από το άσθμα. Η προσπάθεια αυτή είχε σαν σκοπό να βοηθήσει του ιατρούς όλων των βαθμίδων υγείας στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών διαταραχών της νόσου, στη διαγνωστική προσέγγιση, στην ταξινόμηση της βαρύτητας καθώς και στην αντιμετώπιση της σταθερής νόσου και των παροξύνσεών της. Το 2002, οι τότε αναθεωρημένες οδηγίες GINA τόνιζαν ότι "στους περισσότερους ασθενείς με άσθμα ο έλεγχος της νόσου μπορεί να επιτευχθεί και να διατηρηθεί". Χρειάστηκαν 4 χρόνια για να απαντηθεί η παραπάνω πρόκληση με τη δημοσίευση αρχικά των αναθεωρημένων οδηγιών GINA το 2006 και με τη πρόσφατη δημοσίευση των οδηγιών από τα National Institutes of Health των ΗΠΑ². Η βαρύτητα της νόσου έδωσε τη θέση της στον έλεγχο. Επιπρόσθετα, οι συνιστώσες της βαρύτητας έγιναν ουσιαστικά συνιστώσες του ελέγχου. Πόσο όμως άλλαξε ο καθορισμός του ελέγχου? Ποιες ήταν οι καινούργιες συνιστώσες? Κατά πόσο αυτές άγγιξαν τον ασθενή και τις προτεινόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις?

Νομίζω ότι διαβάζοντας στις αρχές του νέου έτους την εκτεταμένη περίληψη των οδηγιών GINA³ φαίνεται πλέον καθαρά ότι η επικέντρωση στον έλεγχο αφορά μία ουσιαστική διαφορά. Την αξιολόγηση των παροξύνσεων της νόσου ως μία σημαντική συνιστώσα του ελέγχου. Φαίνεται, επιπλέον, η επιλογή αυτή να δικαιώνεται μεταγενέστερα με τη δημοσίευση των Bai και συν. που καθορίζουν ότι ο φαινότυπος των συχνών παροξύνσεων προβλέπει των απώλεια της αναπνευστικής λειτουργίας στο χρόνο⁴. Οι πιο πρόσφατες οδηγίες των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των ΗΠΑ θεωρούν ότι ο έλεγχος του άσθματος έχει δύο παραμέτρους που τον ορίζουν. Η πρώτη αφορά το παρόν της νόσου και τις πιθανές δυσλειτουργίες. Τι αφορούν αυτές? Δραστηριότητες, νυχτερινές αφυπνίσεις, συχνότητα χρήσης ανακουφιστικής αγωγής, αναπνευστική λειτουργία [FEV₁% αναμενόμενης & PEFR], βαρύτητα συμπτωμάτων. Προσπαθώντας δε να υπάρχει "ένας στοχευμένος αριθμός" στην όλη αξιολόγηση εισάγονται για πρώτη φορά ερωτηματολόγια όπως το ACT & ACQ. Αν και υποκειμενική αξιολόγηση είναι μία σημαντική συνιστώσα στη προσπάθεια να δοθεί ένα βήμα στον ασθενή στη διαδικασία αξιολόγησης του ελέγχου. Η δεύτερη αφορά το μελλοντικό κίνδυνο και περιλαμβάνει τις παροξύνσεις, την προοδευτική απώλεια αναπνευστικής

Αλληλογραφία:

Στέλιος Λουκίδης,
 Σμόλικα 2
 166 73 Βούλα, Αθήνα
 Email: ssat@hol.gr

λειτουργίας και τις πιθανές τους επιπτώσεις στην αλλαγή βαρύτητας της νόσου. Η δεύτερη παράμετρος είναι λίγο ουτοπική και ίσως προβληματική γιατί φαίνεται ότι με συνιστώσες του παρόντος προσπαθεί να αξιολογήσει το μέλλον. Σε μία μελέτη που προσπαθεί να επιλύσει αυτό το ερώτημα φαίνεται ότι τιμή της προ-βρογχοδιαστολής FEV₁% αναμενόμενης είναι ο ισχυρότερος δείκτης πρόβλεψης του μελλοντικού κινδύνου παροξύνσεων⁵. Είναι όμως αυτή η πραγματικότητα? Στη μελέτη αυτή π.χ. δεν υπήρχε διαχωρισμός με βάση τη θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή [ICS]. Θα είχε λοιπόν η προ-βρογχοδιαστολής FEV₁% την ίδια σημαντική προβλεψιμότητα στον ασθενή υπό χρόνια θεραπεία συντήρησης σε σύγκριση με αυτόν της ανακουφιστικής αντιμετώπισης? Σαφώς και όχι, ιδιαίτερα αν θυμηθούμε τη μελέτη START που έδειξε 44% μείωση παροξύνσεων σε χρόνο 3 ετών στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με ICS⁶.

Φαίνεται λοιπόν ότι οι καινούργιες αυτές προσεγγίσεις αναζητούν τον έλεγχο της νόσου μέσω πολυπαραγοντικών παραμέτρων, ενώ αντίστοιχα οι παλιές τον αγνοούσαν. Εντελώς λανθασμένη τοποθέτηση, απλά υποστήριζαν ότι ο έλεγχος της νόσου περνάει αποκλειστικά μέσα από τη βαρύτητα, πράγμα που δεν συμβαίνει στις περισσότερες των περιπτώσεων. Θα είναι όμως μεγάλο λάθος αν αγνοήσουμε την υποκείμενη βαρύτητα, ειδικά στο σοβαρό άσθμα, όπου απλά ο έλεγχος της νόσου πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά πριν χαρακτηριστεί η σοβαρότητα της βαρύτητας. Και ειδικά στο σοβαρό άσθμα ο έλεγχος αυτός δεν πρέπει να είναι τόσο οριοθετημένος μια και πρέπει να περιλαμβάνει συνιστώσες ή καλύτερα συνοσηρότητες που πιθανά θα τον επηρεάζουν σε τέτοιο βαθμό ώστε να μη θεωρείται επαρκής. Ίσως οι 5-6 γνωστές συνιστώσες του ελέγχου να μην έχουν ιδιαίτερη αξία εάν δεν έχει ξεκαθαριστεί το τοπίο ως προς την παρουσία παραγόντων όπως η παρουσία καταστάσεων όπως το σύνδρομο απνοιών κατά τον ύπνο, η ΓΟΠ, η κατάθλιψη, η χρόνια παραρινοκολπίτιδα κ.λπ.⁷.

Νομίζω λοιπόν ότι στο θέμα του ελέγχου οι οδηγίες κατάφεραν να αλλάξουν τα μέχρι τώρα δεδομένα και να αναπροσαρμόσουν τη φιλοσοφία του άσθματος προς

τον έλεγχο της νόσου και όχι στη βαρύτητα αυτής. Βήμα προς τα εμπρός? Σαφέστατα ναι. Σε μία όμως χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία όπως το άσθμα γιατί λείπει η παράμετρος της φλεγμονής από τον έλεγχο της νόσου? Μελέτες υποστηρίζουν ότι η θεραπευτική προσέγγιση της νόσου όταν γίνεται με οδηγό φλεγμονώδεις δείκτες όπως τα ηωσινόφιλα των πτυέλων⁸ και το εκπνεόμενο NO [FeNO]⁹ είναι πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με αυτή των κλινικών και σπироμετρικών δεικτών. Οι δύο αυτοί φλεγμονώδεις δείκτες απουσιάζουν όμως από την αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος. Ίσως αυτό οφείλεται στη χρονοβόρα διαδικασία του ενός και στη έλλειψη ειδικότητας για τη νόσο του άλλου. Εδώ είναι και το μεγάλο κενό των οδηγιών, στην προσπάθεια ίσως να μην δυσαρεστήσουν την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στην οποία κυρίως απευθύνονται. Οι δύο αυτοί δείκτες που ουσιαστικά καθορίζουν μη επεμβατικά το φλεγμονώδες φαινότυπο της νόσου είναι απαραίτητο να περιλαμβάνονται στον έλεγχο της νόσου, ίσως εκεί που οι κλινικοί δείκτες - ειδικά στο σοβαρό άσθμα - δεν μπορούν να ξεκαθαρίσουν πλήρως το φλεγμονώδες υπόβαθρο της νόσου. Είναι αξιοπερίεργο το πώς θα μπορούσε η φτωχή ανταπόκριση στα στεροειδή και η αναγνώριση του μη ηωσινοφιλικού άσθματος να αξιολογηθεί από τον ιατρό με βάση κλινικές συνιστώσες¹⁰. Δυστυχώς η πρωτοβάθμια φροντίδα και ο μη ειδικός δεν μπορεί να χειρισθεί το κάθε μορφής άσθμα και να αξιολογήσει επαρκώς τον έλεγχο. Χωρίς να υπερτονίζουμε την αξία των τριτοβάθμιων κέντρων άσθματος, πρέπει να παραδεχτούμε ότι κάποιες μορφές άσθματος δεν μπορεί να εγκλωβίζονται σε σπироμετρικές και κλινικές ενδείξεις. Άλλωστε οι παγκόσμιες αυτές πρωτοβουλίες κάτω από την ονομασία "Οδηγίες" προσπαθούν κάθε φορά να μας επιφυλάσσουν κάτι καινούργιο. Ίσως λοιπόν η επόμενη αναθεώρησή τους να κρίνει επιβεβλημένη την αξιολόγηση της φλεγμονής σε κάποιες μορφές άσθματος. Η ιστορία απλά συνεχίζεται...

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Global strategy for asthma:

Searching for asthma controlTo be continued

Stelios Loukides¹, MD, FCCP
Konstantinos Kostikas² MD, FCCP

¹University of Athens Medical School, Editorial Board "Pneumon",

²University of Thessaly Medical School

Key words:

- Asthma
- Control
- Inflammation

Asthma is a serious global problem. People of all ages and medical services at many levels are affected by this chronic airway disorder. In 1993, the Global Initiative for Asthma (GINA) was initiated to develop a network of individuals, organizations and public health services for the dissemination of information regarding the pathophysiology, diagnostic procedures, classification of disease severity and treatment related to asthma¹. The 2002 GINA report stated: "It is reasonable to expect that in most patients with asthma, control of the disease can and should be achieved and maintained". Four years later the GINA report of 2006, to meet this challenge, changed the approach to asthma management, replacing severity with control as the focus. The control-driven approach was also the central issue in the guidelines of the National Institutes of Health (NIH), released in 2007 in the USA². The variables used for the classification of severity have now become the variables for assessing the control of the disease. How important have the above changes been? Which are the new control variables? How do they affect the perspective and the treatment rationale of patients?

In the new GINA report and particularly the executive summary published at the beginning of 2008³, the main difference in the evaluation of control can be clearly identified: It is the number of exacerbations. The validity of this variable was further confirmed by the study of Bai et al⁴, published one year after the 2006 GINA report. In this study the phenotype of severe exacerbations was found to predict the excess lung function decline in patients with asthma. In the recently released recommendations of the NIH², asthma control is evaluated in two domains. The first domain refers to current impairment and the possible types of dysfunction expressed as variables, including specific activities, nocturnal waking, use of relief medication, lung function [FEV₁% of predicted (FEV₁% pred) and PEFR] and symptoms. The concept of targeting a "specific number" in the evaluation process was introduced, using the ACT and ACQ questionnaires. The use of such subjective measurements is important, to ensure patient participation in the evaluation of control. The second domain refers to "future risk", which is a function of the risk of exacerbations, progressive loss of pulmonary function or progression to a more severe form of the disease. This second domain at first glance seems unrealistic, since it attempts to evaluate the future with parameters of the present. One study that evaluated the profile of asthma risk identified the pre-bronchodilator FEV₁% pred as the variable most predictive for exacerbations related to asthma⁵, but this finding is

Correspondence to:

Stelios Loukides
 2 Smolika street
 GR-166 73 Voula, Athens
 E-mail: ssat@hol.gr

probably not realistic, as the study did not analyze, for example, the effects of treatment on the predictive power of the various parameters. Considering, also, the results of the START study⁶, where patients under ICS treatment for three years experienced a 44% decrease in exacerbation rate, then the above conclusions might appear to present a significant bias.

Examining these issues, it appears that the new recommendations focus on disease control, which the old ones tended to ignore. Such a conclusion, however, would be completely mistaken. The old guidelines suggested that disease control is affected mainly by the underlying severity, which is not the case in the majority of asthma patients. However, ignoring the underlying severity, particularly in the case of severe refractory asthma, might result in loss of control of the disease. In these specific patients every single variable or co-morbidity has to be considered very carefully [including chronic sinusitis, sleep apnea, gastroesophageal reflux, depression, etc.]. These factors may not be part of the traditional approach to control assessment, but their presence not only affects asthma control, but may also give a false impression of change in the underlying severity⁷.

The authors strongly believe that the control-driven approach reflects progress in the evaluation and pharmacological care of patients. One major question remains, however: In a chronic inflammatory process such as asthma, what role does the evaluation of inflammation have in the assessment of control? Many studies provide evidence to support the concept that treating patients with an inflammatory-driven approach, using either sputum eosinophils⁸ or exhaled nitric oxide [FeNO]⁹ as measures, leads to better disease control compared to the traditional clinical and functional approach. These two valuable parameters are absent from control assessment recommendations, possibly because of the time-consuming procedure for sputum examination and to the low specificity for FeNO. In this sense, the current guidelines have failed to include a valuable approach for inflammation assessment, probably in order to be more easily applicable in the primary care setting. These non-invasive procedures could help to identify the inflammatory phenotype of disease and contribute to the validity of the clinical and functional evaluation process, which it appears would be incapable of assessing the poor response to steroids in, for example, the specific

phenotype of non-eosinophilic asthma¹⁰?

Unfortunately, and for specific reasons, the primary care setting and the non-specialist are not always in a position to administer the asthma evaluation process. While acknowledging their contribution, it must be admitted that some asthma phenotypes cannot be fully evaluated based on the clinical and the functional process alone. Global strategies for asthma management and prevention attempt to govern medical thinking and beliefs under the term "Guidelines". However every new set of guidelines seems to leave room for some new challenge for the clinician or the scientist. We hope that the next new term will refer to inflammatory variables. So... the story of guidelines is to be continued...

REFERENCES

1. Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. GINA reports 2006. The GINA reports are available on www.ginasthma.org.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007.
3. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31:143-78.
4. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007; 30:452-6.
5. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007; 132:1151-61.
6. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361:1071-76.
7. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1337-48.
8. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-21.
9. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163-73.
10. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in airway disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 264-68.

Προσαρμοστικοί μηχανισμοί στη χρόνια υποξία που προκαλεί η ΧΑΠ

Παπαϊωάννου Βασίλειος¹,
Πνευματικός Ιωάννης²

¹Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Π.Γ.Ν Αλεξανδρούπολης, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

²Αναπληρωτής Καθηγητής, Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Λέξεις κλειδιά:

- χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια,
- κυττόχρωμα,
- απόπτωση,
- νέκρωση,
- φλεγμονή
- υποξία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η μειωμένη παροχή οξυγόνου στους ιστούς (υποξία) κινητοποιεί διάφορους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, τόσο κατά την οξεία όσο και κατά τη χρόνια στέρση οξυγόνου από τα κύτταρα. Οι σημαντικότεροι μηχανισμοί προστασίας συντελούνται τα μιτοχόνδρια, όπου οι αλλαγές που παρατηρούνται στη μεταφορά ηλεκτρονίων κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση αποσκοπούν στην ελάττωση της δημιουργίας ελευθέρων ριζών οξυγόνου και στη διατήρηση χαμηλής συγκέντρωσης κυτταροπλασματικού ασβεστίου. Παράλληλα, η χρόνια ένδεια οξυγόνου κινητοποιεί πιο μόνιμες μεταβολές της λειτουργίας των κυττάρων, μέσω γονιδιακών τροποποιήσεων που αφορούν την επαγωγή ενζυμικών αντιδράσεων από μεταγραφικούς παράγοντες, όπως ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας 1 (HIF-1). Οι διάφοροι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που εκδηλώνονται σε συνθήκες χρόνιας υποξίας ευθύνονται σε μεγάλο ποσοστό για τις περισσότερες κλινικές εκδηλώσεις του “συνδρόμου” της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Η τροποποίηση του αγγειακού τόνου της συστηματικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας, οι μεταβολές στην κατακράτηση νατρίου και νερού, η χρόνια μυϊκή καχεξία και η εμφάνιση μίας ήπιας φλεγμονώδους αντίδρασης, φαινόμενα ιδιαίτερα συχνά σε ασθενείς με ΧΑΠ, σχετίζονται με ένα πολύπλοκο δίκτυο ενδοκυτταρικών και συστηματικών αλληλεπιδράσεων, τις οποίες η βασική έρευνα τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να αποκωδικοποιεί. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των προσαρμοστικών μηχανισμών στην υποξία στο κυτταρικό μικρο-επίπεδο και ακολούθως, η σύνδεσή τους με τις κλινικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ στο μακρο-επίπεδο ολόκληρου του οργανισμού. *Πνεύμων 2008, 21(2):123-133.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αλληλογραφία:

Παπαϊωάννου Βασίλειος, MD, MSc, PhD
ΜΕΘ, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης
Δραγάνα 68100, Ελλάδα
E-mail: papabil69@panafonet.gr

Τα αποτελέσματα πολλών πειραματικών και κλινικών ερευνών έχουν δείξει ότι διάφορες βιοχημικές και μεταβολικές διεργασίες ενέχονται στην κυτταρική προστασία έναντι της οξείας και της χρόνιας υποξίας. Το υποξικό περιβάλλον των ανθρώπινων ιστών χαρακτηρίζει τις πλέον συχνές και

επικίνδυνες νόσους της σύγχρονης εποχής, όπως η ΧΑΠ. Προκύπτει λόγω μείωσης της παροχής οξυγόνου στα κύτταρα, με αποτέλεσμα την ελαττωματική κάλυψη των μεταβολικών τους αναγκών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι κυτταρικοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που κινητοποιούνται σε συνθήκες χρόνιας υποξίας διαφοροποιούνται σε σχέση με τους αντίστοιχους μηχανισμούς που προκαλεί η οξεία έλλειψη οξυγόνου. Παρ' όλα αυτά, κρίνεται απαραίτητη η περιγραφή των επιδράσεων τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας υποξίας στα κύτταρα, προκειμένου να γίνει σαφέστερη η κατανόηση των προστατευτικών αλλά και των δυσπροστατευτικών μηχανισμών που κινητοποιούνται συστηματικά στο πλαίσιο συνθηκών χρόνιας στέρησης οξυγόνου και ευθύνονται για τις κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΥΠΟΞΙΑΣ

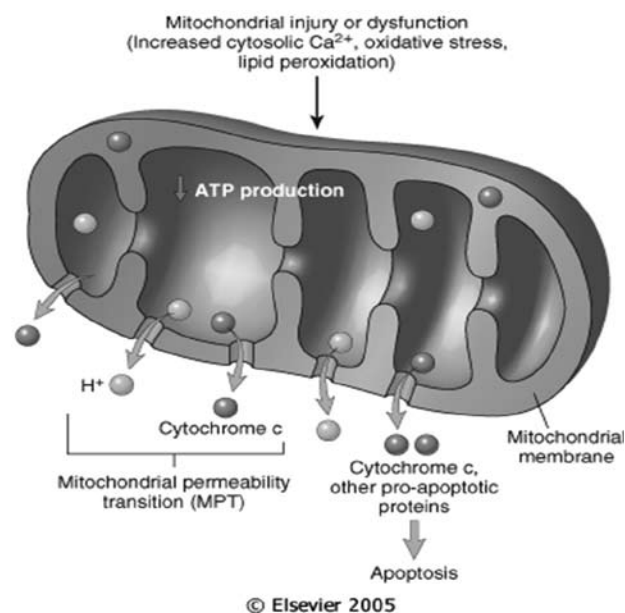
1. Κυτταροπροστατευτικοί μηχανισμοί ενεργοποιούμενοι με την υποξία

Στα μιτοχόνδρια λαμβάνουν χώρα εκείνες οι βιοχημικές διεργασίες που σχετίζονται αποκλειστικά με την επιβίωση ή τον θάνατο των κυττάρων από το οξειδωτικό stress που οφείλεται στην υποξία. Οι κυριότερες βιοχημικές και μεταβολικές τροποποιήσεις κινητοποιούν συγκεκριμένα συστήματα μετάδοσης σημάτων, τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν απαντήσεις από τους πυρήνες των κυττάρων ενάντια στο οξειδωτικό stress. Τα τελευταία χρόνια, έχει προταθεί η ύπαρξη ενός 'αισθητήρα οξυγόνου' ο οποίος διαμεσολαβεί μιτοχονδριακή απάντηση σε συνθήκες χρόνιας και οξείας υποξίας¹. Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι τα μιτοχονδριακά ενζυμικά συμπλέγματα μεταφοράς ηλεκτρονίων (electron transport enzyme complexes-ETC) επηρεάζονται πρωτίστως από τη μεταβαλλόμενη διαθεσιμότητα του μοριακού οξυγόνου².

Η κυττοχρωμική οξειδάση (COX) που μεσολαβεί στη μεταφορά ηλεκτρονίων από το κυτόχρωμα c προς το οξυγόνο υφίσταται μορφολειτουργικές τροποποιήσεις σε συνθήκες υποξίας. Σε πρώτη φάση, η υποξία αναστέλλει την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Ως αποτέλεσμα, σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου καθίσταται αδύνατη η μεταφορά των πρωτονίων και προκαλείται μείωση του μεμβρανικού μιτοχονδριακού δυναμικού. Η τελική κατάληξη του παραπάνω μηχανισμού περιλαμβάνει την ελάττωση της παραγωγής του ATP με παράλληλη αύξηση της διαβατότητας της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, η οποία οδηγεί στην

απελευθέρωση ασβεστίου και του κυτοχρώματος c, με τη μεσολάβηση των πρωτεϊνών Bax ή Bak. Επιπλέον, μπορεί να ενεργοποιηθούν διάφορα ένζυμα που αποκαλούνται κασπάσες και ενέχονται στον προγραμματισμένο θάνατο των κυττάρων (απόπτωση)^{3,4}. Εκτός από την ενεργειακή στέρηση, η οφειλόμενη στην υποξία απόπτωση μπορεί να προκληθεί και από την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS)⁵ (Εικόνα 1). Παρά τις προαποπτωτικές επιδράσεις της υποξίας, τα κύτταρα ενδέχεται να καταστούν ανθεκτικά στην πρόκληση απόπτωσης κατά τη διάρκεια ένδειας οξυγόνου. Πιθανολογείται ως αιτία η αδυναμία μετακίνησης της προαποπτωτικής πρωτεΐνης Bax εντός των μιτοχονδρίων. Παράλληλα, η υποξία μέσω του σχηματισμού ελευθέρων ριζών οξυγόνου ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα "πυρηνικός παράγοντας κΒ' (NF-κΒ), ο οποίος με τη σειρά του επάγει την έκφραση της πρωτεΐνης "πρωτεϊνικός αναστολέας της απόπτωσης 2' (IAP-2)^{6,7}.

Παρά τους παραπάνω μηχανισμούς βλάβης η υποξία κινητοποιεί και αντιρροπιστικές απαντήσεις στα κύτταρα. Το οξειδωτικό stress και η αύξηση των συγκεντρώσεων



ΕΙΚΟΝΑ 1. Μηχανισμοί μιτοχονδριακής βλάβης κατά την διάρκεια του οξειδωτικού stress. Η ελάττωση των επιπέδων του ATP είναι υπεύθυνη για την αυξημένη διαπερατότητα της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης που οδηγεί στην απελευθέρωση ασβεστίου (πόρος μεταβολής της μιτοχονδριακής διαπερατότητας-MPTP) και του κυτοχρώματος c. Ο τελευταίος μηχανισμός μπορεί να οδηγήσει στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση).

Ca^{++} κατά τη διάρκεια της υποξίας και/ή της ισχαιμίας επάγουν την παραγωγή νιτρικού οξειδίου (NO) στο ενδοθήλιο. Καθώς το NO είναι αέριο, διαχέεται μέσα στα μιτοχόνδρια των κυττάρων και συνδέεται με την αναχθείσα μορφή του κυττοχρώματος a_3 . Η σύνδεση αφορά την ίδια περιοχή και την ίδια μορφή του ενζύμου όπου συνδέεται και το οξυγόνο. Ως αποτέλεσμα, αναστέλλεται η δραστηριότητα της COX με τρόπο ανταγωνιστικό ως προς το οξυγόνο, υποδηλώνοντας άρση της παραπάνω αναστολής μόλις αποκατασταθούν οι συνθήκες οξυγόνωσης. Συμπερασματικά, η προκαλούμενη από την υποξία παραγωγή NO και η επακόλουθη μερική κυττοχρωμική αναστολή οδηγούν σε μεταβολική προσαρμογή του ενζύμου σε συνθήκες μειωμένης διαθεσιμότητας του μοριακού οξυγόνου⁸⁻¹⁰. Επιπλέον, πρόσφατες πειραματικές μελέτες συνηγορούν στο ότι το NO έχει διπλό ρόλο στην εν γένει μιτοχονδριακή λειτουργία καθώς αφ' ενός επηρεάζει αρνητικά την κατανάλωση οξυγόνου και αφ' ετέρου, αυξάνει την παραγωγή O_2^- ελαττώνοντας τη ροή ηλεκτρονίων μέσω της κυττοχρωμικής οξειδάσης. Ιδιαίτερα σε συνθήκες υποξίας, το NO προκαλεί παροδική μεταβολή του μιτοχονδριακού μεμβρανικού δυναμικού, η οποία σχετίζεται με την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Η ρίζα του O_2^- με τη δράση της δισμουτάσης του υπεροξειδίου μετατρέπεται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) το οποίο στη συνέχεια επηρεάζει θετικά, με άμεσο ή έμμεσο τρόπο, τη δράση άλλων κυτταροπροστατευτικών ενζύμων. Ένα από τα σημαντικότερα ένζυμα με ανάλογη δράση είναι η κίνηση της μονοφωσφορικής αδενίνης (AMPK) η οποία αυξάνει την κυτταρική πρόσληψη γλυκόζης αλλά και τη γλυκολυτική μεταβολική οδό σε συνθήκες ενδοκυτταρικής ένδειας οξυγόνου, λειτουργώντας έτσι προστατευτικά στο ενεργειακό κυτταρικό ισοζύγιο¹¹.

Εντούτοις, πέρα από τις ευεργετικές δράσεις του NO στον μιτοχονδριακό μεταβολισμό, η επί μακρόν έκθεση σε αυξημένα επίπεδα NO μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου της κυττοχρωμικής οξειδάσης, καθώς η αλληλεπίδρασή του με τις ελεύθερες ρίζες υπεροξειδίου προκαλεί τον σχηματισμό του περοξυνιτρίτη (ONOO^-). Ο τελευταίος επάγει νιτροσλίωση των αμινοξέων τυροσίνης σε διάφορες δομικές πρωτεΐνες του κυτταρικού σκελετού, όπως η ακτίνη, διαταράσσοντας την κυτταρική αρχιτεκτονική. Συμπερασματικά, η δράση του NO μπορεί να θεωρηθεί διττή¹².

Κατά την οξεία φάση της στέρησης οξυγόνου παρατηρείται επιπλέον μία ελάττωση της δραστηριότητας της Na/K ATPάσης, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η ενεργειακή ένδεια. Η παραπάνω σημαντική μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας (10%) δεν επηρεάζει την ηλεκτροχημική

διαμεμβρανική διαβαθμίδωση λόγω της αντίστοιχης ελάττωσης της μεμβρανικής διαπερατότητας (channel arrest)¹³.

Εκτός από την παραγωγή του NO η υποξία επάγει την απελευθέρωση της αδενοσίνης στο κυττοδιάλυμα και την επακόλουθη ενεργοποίηση των υποδοχέων της αδενοσίνης A1. Τόσο η αδενοσίνη όσο και το NO παίζουν σημαντικό ρόλο στην κινητοποίηση και ενεργοποίηση της μεμβρανικής πρωτεϊνοκινάσης C (PKC). Στην ανενεργή κατάσταση η PKC βρίσκεται σε χαλαρή σύνδεση με τα μεμβρανικά λιπίδια. Η ενεργοποίησή της συμβάλλει στη σταθερότερη αλληλεπίδρασή της με την κυτταρική μεμβράνη. Σε υποξικές συνθήκες όλοι οι βλαπτικοί παράγοντες (παραγωγή ελευθέρων ριζών, ελάττωση του ATP, υπερφόρτωση με ασβέστιο) ενεργοποιούν το ισοένζυμο της PKC που φωσφορυλιώνει ομάδες σερίνης και θρεονίνης των πρωτεϊνών των μιτοχονδριακών καναλιών, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ευαίσθητων στο ATP καναλιών καλίου (K^+_{ATP}). Αρκετές μελέτες συνηγορούν στο ότι τα παραπάνω κανάλια ασκούν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική προσαρμογή σε περιβάλλον χρόνιας στέρησης οξυγόνου¹⁴⁻¹⁶. Η ενεργοποίηση των σαρκειλημιακών και μιτοχονδριακών καναλιών K^+_{ATP} προκαλεί βράχυνση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας, με σημαντική ελάττωση της εισροής Ca^{++} και περιορισμό της υπερφόρτωσης των μιτοχονδρίων με ασβέστιο. Πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα ότι αποδεικνύεται ολοένα και περισσότερο η εμφανής συσχέτιση της ενδογενούς παραγωγής NO λόγω υποξίας, με τη διάνοιξη των ανωτέρω καναλιών καλίου. Οι παραπάνω μηχανισμοί θεωρούνται ιδιαίτερα κρίσιμοι στη μυοκαρδιακή προστασία και τον περιορισμό της έκτασης του εμφράγματος κατά τη διάρκεια της χρόνιας υποξίας^{17,18}. Εντούτοις, φαίνεται ότι υπάρχει κάποια διαφοροποίηση μεταξύ διαφόρων ειδών, σχετικά με τους προσαρμοστικούς μηχανισμούς κατά τη χρόνια υποξία. Μία άλλη πιθανή διασύνδεση μεταξύ διάνοιξης των καναλιών καλίου και της χρόνιας στέρησης οξυγόνου, ειδικά στα καρδιακά κύτταρα, φαίνεται να περιλαμβάνει την παραγωγή των ROS¹⁹.

Τα κανάλια καλίου και ασβεστίου διαδραματίζουν ένα πιο περίπλοκο ρόλο στην παθογένεση της πνευμονικής υπέρτασης κατά τη διάρκεια της χρόνιας κυψελιδικής υποξίας. Σε κυτταρικό επίπεδο, η ένδεια οξυγόνου προκαλεί μεμβρανική εκπόλωση των πνευμονικών αρτηριακών λείων μυϊκών κυττάρων (PASMC) λόγω μειωμένης έκφρασης και δραστηριότητας των τασεο-εξαρτώμενων καναλιών καλίου. Η επιφερόμενη αύξηση του ενδοκυτταρικού K^+ φαίνεται, μέσω αναστολής της απόπτωσης, να προάγει την υπερπλασία των PASMC ενώ η παράλ-

ληλη αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} συντελεί στον αυξημένο τόνο και στην αυξημένη αντιδραστικότητα των πνευμονικών αγγείων σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα. Το ενδοκυτταρικό ασβέστιο μεταβάλλεται με δύο τρόπους. 1. η εκπόλωση επάγει την απελευθέρωση Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσω του συστήματος της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP_3) και 2. η υποξία επάγει ένα σύνολο διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που αναφέρονται ως canonical transient receptor potential (TRPC), οι οποίες αυξάνουν την είσοδο ασβεστίου στα PASMC με τελικό αποτέλεσμα την υπερπλασία του μυϊκού χιτώνα των πνευμονικών αγγείων^{20,21}.

2. Μεταβολές της γονιδιακής έκφρασης: HIF-1 και άλλοι παράγοντες

Επιπρόσθετα, η κυτταρική προσαρμογή στην υποξία περιλαμβάνει και άλλους μηχανισμούς που αφορούν περισσότερο μόνιμες μεταβολές των μεταβολικών λειτουργιών, διαμέσου διαφορετικών γονιδιακών ρυθμίσεων. Ο σημαντικότερος ρυθμιστής της ομοιοστασίας του οξυγόνου είναι ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας 1 (HIF-1). Η δραστηριότητά του αυξάνεται σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου σε όλα τα εμπύρρινα κύτταρα, μέσω μεταμεταφραστικών μηχανισμών, ενώ η σημασία του κρίνεται ιδιαίτερα κρίσιμη για την προσαρμογή του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού συστήματος σε υποξικές συνθήκες. Ο HIF-1 είναι μία ετεροδιμερής πρωτεΐνη που αποτελείται από τις υπο-ομάδες HIF-1α και HIF-1β. Ο HIF-1α ρυθμίζει τη μεταγραφή ενός ευρέος φάσματος γονιδίων (γύρω στα 100), περιλαμβάνοντας γονίδια που σχετίζονται με την αγγειογένεση και την αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling), την ερυθροποίηση, τον μεταβολισμό, την απόπτωση, τον έλεγχο της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου, τον τόνο των αγγείων και την αγγειοκινητική ερεθισιμότητα και τη φλεγμονή²². Ο HIF-1α τροποποιεί την έκφραση των παραπάνω γονιδίων μέσω διμερισμού με την πυρηνική τρανσλοκάση ARNT ή HIF-1β και την επακόλουθη σύνδεσή του στις ειδικές περιοχές των σχετιζόμενων με την υποξία γονιδιακών στοιχείων απάντησης (HREs). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μεταγραφική ενεργοποίηση, η οποία ρυθμίζεται και από τον κινητοποιούμενο συνπαράγοντα p300. Ο κυριότερος μηχανισμός που συντονίζει τα επίπεδα διαθεσιμότητας του οξυγόνου και τις επιδράσεις του HIF-1α στη γονιδιακή έκφραση, περιλαμβάνει μία μεταμεταφραστική ρύθμιση των επιπέδων του παράγοντα HIF-1α. Σε συνθήκες φυσιολογικών συγκεντρώσεων οξυγόνου, ο HIF-1α υφίσταται προπυλ-υδροξυλίωση, η οποία δημιουργεί μία θέση σύνδεσης που αναγνωρίζεται από την πρωτεΐνη von

Hippel-Lindau (VHL). Η VHL αποτελεί υποομάδα του συμπλέγματος της E3 λιγκάσης της ουμπικουΐνης, το οποίο με τη σειρά του αλληλεπιδρά με τον HIF-1α και τον καθιστά υποψήφιο για αποδόμηση από τα πρωτεοσώματα. Σε συνθήκες στέρησης οξυγόνου, δεν λαμβάνει χώρα η προπυλ-υδροξυλίωση, με αποτέλεσμα να μην συνδέεται η VHL πρωτεΐνη με τον HIF-1α. Ως αποτέλεσμα, αυτός συνδέεται με την ARNT, αλληλεπιδρά με τα σχετιζόμενα με την υποξία γονιδιακά στοιχεία απάντησης (HREs) και τροποποιεί την έκφρασή τους²³⁻²⁵.

Τα τελευταία χρόνια, πολλές πειραματικές μελέτες έχουν αναδείξει τη σημασία της αλληλεπίδρασης του NO με τον HIF-1, τόσο σε συνθήκες επάρκειας όσο και σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου. Στην πρώτη περίπτωση, το NO αλληλεπιδρώντας με τον Fe^{2+} του ενζύμου της προπυλ-υδροξυλάσης (PHD) την αδρανοποιεί και σταθεροποιεί τον HIF-1α, ενώ στη δεύτερη, το αποτέλεσμα εξαρτάται από τη συγκέντρωση του NO. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις (<400 nM) παρατηρείται μία αποσταθεροποίηση του HIF-1α ενώ σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις λαμβάνει χώρα το αντίθετο φαινόμενο. Φαίνεται ότι η μείωση της μιτοχονδριακής αναπνοής σε συνθήκες υποξίας αυξάνει τη συγκέντρωση του οξυγόνου στο κυττοδιάλυμα, με αποτέλεσμα επανάκτηση της δραστηριότητας της PHD και αποδόμηση του HIF-1α στο πρωτεόσωμα. Επιπλέον, ο ίδιος ο HIF-1α αφενός καταστέλλει τη μιτοχονδριακή λειτουργία μέσω αδρανοποίησης της πυρρικής δεϋδρογενάσης και κατ'επέκταση του κύκλου του Krebs, μειώνοντας έτσι την κατανάλωση οξυγόνου στα μιτοχόνδρια, αφετέρου επάγει τη συνθετάση του νιτρικού οξειδίου, συμπληρώνοντας έτσι έναν κύκλο αρνητικής βιο-ανάδρασης²⁶.

Ο HIF-1α ασκεί ακόμη πιο περίπλοκο ρόλο στη λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων καθώς επηρεάζει την κυτταρική προσαρμοστικότητα στην υποξία μέσω αυξημένης παραγωγής των ενζύμων της κινάσης 1 της πυρρικής δεϋδρογενάσης (PDK 1), της γαλακτικής δεϋδρογενάσης A (LDHA) και της COX4-2 υπο-ομάδας της κυτοχρωμικής οξειδάσης. Η PDK 1 μέσω φωσφορυλίωσης αδρανοποιεί την πυρρική δεϋδρογενάση και αναστέλλει τη μετατροπή του πυρρικού σε ακετυλο-συνένζυμο A. Σε συνδυασμό με τη LDHA, η οποία μετατρέπει το πυρρικό σε γαλακτικό, ελαττώνεται η παραγωγή και η περαιτέρω μεταφορά των NADH και FADH_2 στην αλυσίδα ηλεκτρονίων κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση, λόγω μειωμένης εισόδου του ακετυλο-συνένζυμου A στον κύκλο του Krebs. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ελάττωση παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Επιπρόσθετα, ο HIF-1α επάγει την υπο-ομάδα COX4-2 η οποία βελτιώνει τη δραστηριότητα του ενζύμου της κυτοχρωμικής

οξειδάσης σε συνθήκες υποξίας, ενώ παράλληλα, μέσω μίας μιτοχονδριακής πρωτεάσης, διασπά την υπο-ομάδα COX4-1 που λειτουργεί σε συνθήκες φυσιολογικής συγκέντρωσης οξυγόνου²⁷.

Ο HIF-1α σχετίζεται με επιπλέον προσαρμοστικούς μηχανισμούς κατά την υποξία μέσω αυξημένης έκφρασης του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF) που οδηγεί σε νέο-αγγειογένεση, του μεταφορέα της γλυκόζης 1 (GLUT-1) που αυξάνει την κυτταρική πρόσληψη της γλυκόζης, των γλυκολυτικών ενζύμων που διευκολύνουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης και της ερυθροποιητίνης που αυξάνει την αιμοποίηση και την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς (Πίνακας 1)²⁸.

3. Κυτταρικός θάνατος και χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση

Η χρόνια υποξία επάγει την τοπική παραγωγή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) σε διάφορα όργανα, όπως οι νεφροί, οι πνεύμονες και η καρδιά, διαισθύνοντας της ρύθμισης των γονιδίων που σχετίζονται με την έκφραση του αγγειοτενσινογόνου και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης AT 1 και AT 2. Η έντονη έκφραση του δεύτερου υπό-τύπου υποδοχέα είναι υπεύθυνη για την αύξηση του κυτταρικού αποπτωτικού θανάτου, λόγω της διέγερσης της παραγωγής των ROS, μέσω της αυξημένης δραστηριότητας της NADPH οξειδάσης^{29,30}. Ο HIF-1α μπορεί επίσης να προκαλέσει κυτταρική απόπτωση σταθεροποιώντας το προϊόν του κατασταλτικού γονιδίου των όγκων p53. Αυτή η πρωτεΐνη αυξάνει την απόπτωση, ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα της πρωτεΐνης Bax⁸.

Έχει αποδειχθεί ότι η υποξία λειτουργεί διαμέσου οδών ενεργοποίησης κοινών με αυτών που χρησιμοποιούνται από τον TNF και την IL-1. Και οι δύο κυτταροκίνες μεταδίδουν σήματα μέσω του κύκλου της σφιγγομυελίνης (SM)-κεραμίδης, όπου η δεύτερη προέρχεται από τη μεμβρανική SM και επάγοντας διαδοχικά διαφορετικές κινάσες και φωσφολιπάσες οδηγούν στην ενεργοποίηση του παράγοντα NF-kB. Ο τελευταίος αποτελείται από ένα ετεροδιμερές p50-p65 που παραμένει στο κυττοδιάλυμα συνδεδεμένο με την πρωτεΐνη IκB. Η φωσφορυλίωση της τελευταίας σε συνθήκες υποξίας, αλλά και η αύξηση των ROS οδηγούν στη διάσπασή της από το πρωτεόσωμα και είσοδο του διμερούς p50-p65 στον πυρήνα του κυττάρου. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση πολλών γονιδίων που σχετίζονται με την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και η αυτοκρινής, παρακρινής ή ενδοκρινής δράση τους με τελικό αποτέλεσμα την κινητοποίηση μίας συστηματικής φλεγμονής³¹. Σε κυτταρικό επίπεδο, ο NF-kB θεωρείται ως παράγοντας επιβίωσης καθώς μπορεί να αναστείλει την απόπτωση μέσω της υπερέκφρασης του αντί-αποπτωτικού παράγοντα bcl-2 και των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών IAP-1 και IAP-2 ή να την επάγει μέσω αυξημένης έκφρασης του Fas Ligand (NF-Kb paradox), κάτι που σε σημαντικό βαθμό εξαρτάται από τη φύση του εκλυτικού παράγοντα. Επιπλέον, φαίνεται ότι η αναστολή της δράσης του πριν την εφαρμογή κάποιου φλεγμονώδους ερεθίσματος λειτουργεί κυτταροπροστατευτικά και το παραπάνω αποτέλεσμα αποδίδεται στην ανασταλτική δράση των heat shock proteins (HSPs) επί της ικανότητας σύνδεσής

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Γνωστοί γονιδιακοί στόχοι (προϊόντα γονιδίων) του HIF-1.²⁸

Αδενυλική κινάση 3	Αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης (IGF-2)
α1B –αδρενεργικοί υποδοχείς	IGF δεσμευτική πρωτεΐνη 1
Αδρενομεντουλίνη	IGF δεσμευτική πρωτεΐνη 3
Αλδολάση A	Γαλακτική δεϋδρογενάση A
Αλδολάση C	Συνθάση του νιτρικού οξειδίου 2 (NOS 2)
Καρβονική ανυδράση IX	p 21
Καρβονική ανυδράση XII	p 35srj
Σερουλοπλασμίνη	Φωσφοφρουκτοκινάση L
Ενδοθηλίνη-1 (ET-1)	Κινάση της φωσφωγλυκεραλδεϋδης 1
Ενολάση 1 (ENO1)	Αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1)
Ερυθροποιητίνη (EPO)	Αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF-B)
Μεταφορέας γλυκόζης (GLUT-1)	Πυρρική κινάση M
Δεϋδρογενάση της φωσφορικής γλυκεραλδεϋδης	Υποδοχέας τρανσφερίνης
Οξυγενάση της αίμης 1 (HO-1)	TGF-α
Εξοκινάση 1	VEGF
Εξοκινάση 2	Flt-1

του στο DNA του κυτταρικού πυρήνα (HSP paradox)³².

Ο συγκεκριμένος παράγοντας είναι επίσης υπεύθυνος για τη μεταγραφή της κυκλο-οξυγενάσης-2 (COX-2), η οποία επηρεάζει γονιδιακά την παραγωγή της μεταλλοπρωτεΐνάσης 2 της εξωκυττάριας ουσίας³³. Η κλινική σημασία των παραπάνω μηχανισμών θα μπορούσε να σχετίζεται με την αυξημένη καρδιακή, νεφρική και ακόμη παγκρεατική βλάβη λόγω αποπρωτικού ή νεκρωτικού κυτταρικού θανάτου, σε συνθήκες χρόνιας υποξίας³⁴.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΥΠΟΞΙΑΣ ΣΤΗ ΧΑΠ

1. Αλλαγές στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία

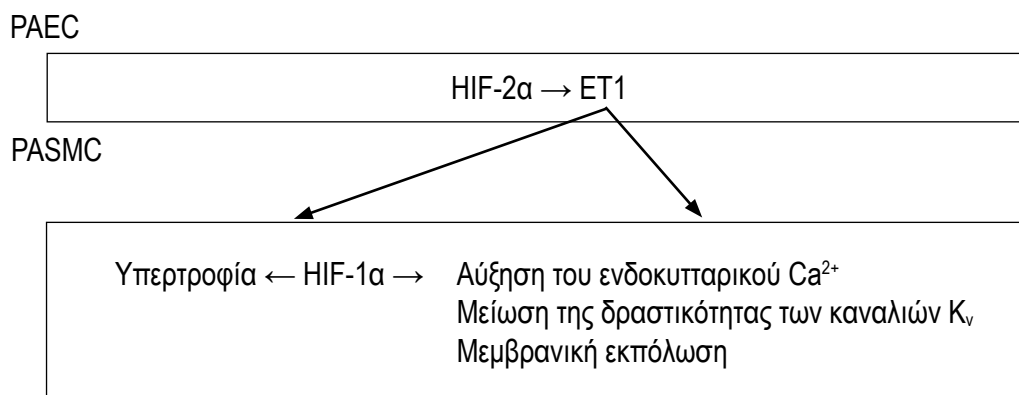
Η πλέον σημαντική κλινική κατάσταση που σχετίζεται με χρόνια κυτταρική ένδεια οξυγόνου είναι η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Στις συνθήκες μειωμένης συγκέντρωσης οξυγόνου και υπερκαπνίας που χαρακτηρίζουν τη νόσο, η συστηματική κυκλοφορία εκδηλώνει μία ελαττωμένη απαντητικότητα μετά από μακροχρόνια έκθεση σε υποξικό ερέθισμα. Σε αυτές τις καταστάσεις, η απάντηση των αγγείων σε χορήγηση φαινυλεφρίνης μειώνεται σημαντικά, τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε μελέτες σε ανθρώπους. Αν και η οξεία υποξία μέσω της υπερπόλωσης των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VCMs) προκαλεί μείωση της εισόδου ασβεστίου μετά τη χορήγηση φαινυλεφρίνης, κατά τη διάρκεια της χρόνιας υποξίας και μετά την αποκατάσταση των αποθηκών του οξυγόνου, η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών παραμένει προβληματική^{35,36}. Φαίνεται ότι το ενδοθηλίο ευθύνεται για την υπερπόλωση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Διάφορες μελέτες υποθέτουν ότι ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας είναι η επαγόμενη από τον HIF-1α πρωτεΐνη οξυγενάση της αίμης 1 (HO-1). Η δράση της περιλαμβάνει τη διάσπαση της αίμης και την παραγωγή της χολοπρασίνης, που διαθέτει αντιοξειδωτικές ικανότητες και του μονοξειδίου του άνθρακα (CO), το οποίο ως αέριο διαχέεται διαμέσου των μεμβρανών και προκαλεί αγγειοχάλαση, ακριβώς όπως και το NO^{36,37}. Παρά την ελαττωματική αγγειοσύσπαση, οι χρόνιες υποξικές καταστάσεις δεν διαφέρουν από τις συνθήκες φυσιολογικών αποθηκών οξυγόνου, σε ότι αφορά τις τιμές της μέσης αρτηριακής πίεσης. Αυτό το μάλλον αναπάντεχο εύρημα ενδεχομένως προκύπτει ως αποτέλεσμα in vivo μηχανισμών που αποσκοπούν στην αντிரρόπηση της μειωμένης ευαισθησίας των αγγείων σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα. Φαίνεται ότι τα χαμηλά

επίπεδα της PaO₂ αυξάνουν την ευαισθησία των περιφερικών χημειούποδοχών στην υποξία και ευθύνονται για τη συμπαθητική υπερδραστηριότητα που παρατηρείται σε συνθήκες χρόνιας ένδειας οξυγόνου. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αυξημένη γλοιότητα του αίματος, λόγω του υψηλού αιματοκρίτη και την αυξημένη δέσμευση του NO, ως αποτέλεσμα των υψηλών συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης^{38,39}.

Εκτός από τις αντικρουόμενες επιπτώσεις της υποξίας σε διαφορετικά αγγειακά δίκτυα, φαίνεται ότι η πνευμονική κυκλοφορία επηρεάζεται με έναν σαφώς πιο περίπλοκο τρόπο. Πολλά πειραματικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι εκτός από τον HIF-1α υπάρχουν επιπλέον οι πρωτεΐνες HIF-2α και HIF-3α, με παρόμοια αλληλουχία με τον HIF-1α. Οι εν λόγω πρωτεΐνες σχηματίζουν διμερή με τον HIF-1β και συνδέονται στις ίδιες αλληλουχίες του DNA, όπως και τα ετεροδιμερή που περιλαμβάνουν τους παράγοντες HIF-1α και HIF-1β. Αν και ο ρόλος τους στη πνευμονική υπέρταση παραμένει ασαφής, φαίνεται ότι η υποξία προκαλεί εκπόλωση των πνευμονικών αρτηριακών λείων μυϊκών κυττάρων (PASMC), είτε μέσω του HIF-1α, οδηγώντας στην αδρανοποίηση των μεμβρανικών καναλιών K_v και στην αυξημένη είσοδο Ca⁺⁺, είτε μέσω του HIF-2α, ο οποίος επάγει την παραγωγή της ενδοθηλίνης 1 (ET-1) στα πνευμονικά ενδοθηλιακά κύτταρα (PAEC). Η ET-1 εκκρινόμενη από τα παραπάνω κύτταρα συνδέεται με τους υποδοχείς της ενδοθηλίνης τύπου A που εντοπίζονται στα PASMC και διεγείρει τη μεμβρανική εκπόλωση και την υπερτροφία τους (Εικόνα 2)^{24,40}.

Εκτός από την εκπόλωση των PASMC η υποξία επηρεάζει τη διαφοροποίηση των πνευμονικών αρτηριακών λείων μυϊκών κυττάρων επάγοντας την κυκλο-οξυγενάση τύπου 2 (COX-2), η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην παραγωγή των αντι-υπερπλαστικών προσταγλανδινών PGE₂ και PGI₂⁴¹. Η υπερ-οικογένεια (superfamily) του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα β (transforming growth factor beta-TGF-βs) περιλαμβάνει διάφορες πρωτεΐνες, οι οποίες εκκρίνονται από τα PASMC σε συνθήκες ένδειας οξυγόνου. Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τον ρόλο τους στην επαγωγή της COX-2 και την προληπτική τους δράση στην αυξημένη υπερτροφία του λείου μυϊκού χιτώνα των πνευμονικών αγγείων που προκαλείται από τη χρόνια υποξία⁴². Επιπλέον, ο συνδυασμός TGF β και υποξίας λειτουργεί συνεργικά στην πρόκληση απόπτωσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα⁴³.

Η χρόνια υποξία δεν προκαλεί μόνο πνευμονική υπέρταση και αγγειακή αναδιάταξη αλλά επηρεάζει επίσης και τα επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP), το οποίο έχει αποδειχθεί ότι συμπεριφέρεται ως εκλεκτι-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Συμμετοχή των παραγόντων HIF-1α και HIF-2α στις φυσιολογικές απαντήσεις των πνευμονικών αγγείων κατά τη χρόνια υποξία).²⁴

κός παράγοντας χάλασης των πνευμονικών αρτηριών, ανταγωνίζοντας έτσι τους παθογενετικούς μηχανισμούς της αγγειοσυσπασσης. Διαφορετικά πειραματικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι η χρόνια υποξία ελαττώνει την έκφραση του υποδοχέα C του νατριουρητικού πεπτιδίου (NPR-C), ο οποίος ευθύνεται για την κυτταρική ενσωμάτωση και την επακόλουθη λυσοσωμική αποδόμηση του ANP, ενώ άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν αυξημένη απελευθέρωσή του από τα κοιλικά μυοκαρδιακά κύτταρα⁴⁴.

Ένα άλλο ευρέως γνωστό βιολογικό παράδοξο της πνευμονικής υπέρτασης αφορά την αυξημένη έκφραση των ισομορφών της συνθετάσης του NO (NOS), παρά την άνοδο της πνευμονικής πίεσης και τη μειωμένη παραγωγή του νιτρικού οξειδίου. Πρόσφατα, παρατηρήθηκε ότι σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει αύξηση της συγκέντρωσης ενός ενδογενούς αναστολέα της NOS που αποκαλείται ασύμμετρη διμεθυλ-αργινίνη (ADMA), είτε λόγω αυξημένης μεθυλίωσης των ομάδων αργινίνης στις πρωτεΐνες, είτε λόγω ελαττωμένου μεταβολισμού της ADMA⁴⁵.

2. Η επίδραση της χρόνιας υποξίας στους χημειούποδοχείς οξυγόνου

Η έκθεση σε χαμηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου επάγει διάφορα αντανάκλαστικά των χημειούποδοχέων με σκοπό την αύξηση του αερισμού. Σε συνθήκες χρόνιας ένδειας οξυγόνου η αύξηση του αερισμού είναι μεγαλύτερη, για τον ίδιο βαθμό υποξίας, συγκριτικά με καταστάσεις που αφορούν μία οξεία (λεπτά) ελάττωση του οξυγόνου στον οργανισμό. Αυτό το φαινόμενο αποκαλείται εγκλιματισμός του αερισμού στην υποξία (ventilatory acclimatization to hypoxia-VAH) και οφείλεται σε διάφορους νευροβιολογικούς μηχανισμούς που επιφέρουν μία αυξημένη πλαστικότητα, τόσο στο επίπεδο των πε-

ριφερικών χημειούποδοχέων στα καρωτιδικά σωματίδια, όσο και στο επίπεδο των αναπνευστικών κέντρων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Η προγενέστερη θεωρία σύμφωνα με την οποία η μεταβολή του pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) επηρεάζει την εκφόρτιση των κεντρικών χημειούποδοχέων δεν επιβεβαιώθηκε πειραματικά. Αντιθέτως, τα περισσότερα πειραματικά δεδομένα συνηγορούν για μία αυξημένη ευαισθησία των καρωτιδικών σωματίων στο οξυγόνο σε συνθήκες χρόνιας υποξίας. Αυτή οφείλεται: 1. σε σημαντικές ιστολογικές μεταβολές, όπως πχ υπερτροφία των κυττάρων τύπου Ι των καρωτιδικών σωματίων και αύξηση του αριθμού των χασματικών διασυνδέσεων (gap junctions) μεταξύ τους, κάτι που έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ευαισθησία τους στο οξυγόνο, 2. σε μεταβολές της πυκνότητας διαφόρων ιοντικών καναλιών, όπως π.χ. ελάττωση των καναλιών καλίου, αύξηση των καναλιών νατρίου και ασβεστίου, με αποτέλεσμα την ευκολότερη εκφόρτιση των κυττάρων τύπου Ι και μετάδοση του δυναμικού ενεργείας μέσω του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου, σε αναπνευστικά κέντρα του ΚΝΣ, 3. στην αυξημένη έκφραση των υποδοχέων ET-1 και ET_A της ενδοθηλίνης στην επιφάνεια των κυττάρων Ι των καρωτιδικών σωματίων, με αποτέλεσμα την αυξημένη είσοδο ασβεστίου στα κύτταρα κατόπιν διέγερσης από την ενδοθηλίνη και τελικά, την ταχύτερη και ισχυρότερη εκπόλωση. Εκτός από την αυξημένη ευαισθησία της περιφέρειας, φαίνεται ότι το ΚΝΣ αντιδρά ευκολότερα σε συνθήκες χρόνιας υποξίας με αύξηση του αερισμού, καθώς η χορήγηση δοξαπράμης αυξάνει πειραματικά τον αερισμό συγκριτικά με καταστάσεις οξείας ανεπάρκειας σε οξυγόνο, χωρίς να μεταβάλλεται η δράση της στα καρωτιδικά σωματίδια^{46,47}.

Τα παραπάνω δεδομένα πρέπει να χρησιμοποιη-

θούν με περίσκιψη για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς προέρχονται από διαφορετικά πειραματικά μοντέλα (διαφορετικά είδη πειραματόζων), η συμπεριφορά των χημικών αντανάκλαστικών τόξων διαφοροποιείται μεταξύ ασθενών, ενώ η ποικιλομορφία των διαταραχών οξυγόνωσης και μηχανικής του πνεύμονα μπορούν να προκαλέσουν μη συγκρίσιμες απαντήσεις από πλευράς περιφερικών χημειούποδοχών⁴⁷.

3. Νευρο-ορμονικές προσαρμογές

Σε ασθενείς με ΧΑΠ ο βαθμός της υποξίας είναι αντίστροφως ανάλογος με τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης του πλάσματος. Το ίδιο ισχύει αναφορικά με τη σχέση αδρεναλίνης στο μικτό φλεβικό αίμα και του αρτηριακού κορεσμού σε οξυγόνο, υποδηλώνοντας μία χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος⁴⁸. Παράλληλα, τα επίπεδα της βαζοπρεσίνης (AVP) μεταβάλλονται αντίστροφα σε σχέση με τις τιμές της PaO_2 . Οι αυξημένες τιμές βαζοπρεσίνης παραπέμπουν σε μία προβληματική ικανότητα απέκκρισης ύδατος και νατρίου από τους νεφρούς⁴⁹. Σύμφωνα με την 'αγγειακή θεωρία' περί ανάπτυξης της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και του περιφερικού οιδήματος σε ασθενείς με ΧΑΠ, η χρόνια υποξία και υπερκαπνία οδηγούν σε μία πτώση των συστηματικών περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων μέσω διαστολής των τριχοειδικών σφικτήρων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μία σχετική υπο-ογκαιμία (ελάττωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου αίματος) με συνέπεια τη μαζική κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς, λόγω ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και της μη-ωσμωτικής παραγωγής βαζο-πρεσίνης. Παράλληλα, αυξάνεται η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, την οποία ανταγωνίζεται η αυξημένη απέκκριση του κολπικού νατριουρητικού πολυπεπτιδίου (ANP). Εντούτοις, αυτό το μόριο επάγει μία σύσπαση των συστηματικών μετατριχοειδικών φλεβιδίων, οδηγώντας σε αυξημένη εξαγγείωση και διατριχοειδική διακίνηση υγρών εν μέσω των διαφορετικών κυτταρικών διαμερισμάτων (ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια επεισοδίων βαριάς υποξίας). Με βάση την παραπάνω θεωρία, εικάζεται ότι η 'χρόνια πνευμονική καρδιά' δεν αποτελεί μία πρωτοπαθή καρδιαγγειακή διαταραχή (η καρδιακή παροχή διατηρείται εντυπωσιακά σταθερή στη ΧΑΠ) αλλά μία κατάσταση υπερογκαιμίας λόγω ενεργοποίησης των αντιρροπιστικών μηχανισμών κατακράτησης νατρίου⁵⁰.

Εκτός από τις ορμόνες που σχετίζονται με την ομοιοστασία του ύδατος και των ηλεκτρολυτών φαίνεται ότι η ΧΑΠ συνδυάζεται και με άλλες ορμονικές μεταβολές που αφορούν κυρίως τη σχέση αναβολικών (αυξητική

ορμόνη, τεστοστερόνη) και καταβολικών ορμονών (πχ θυρεοειδείς ορμόνες). Σε μερικές μελέτες έχει περιγραφεί μία καταστολή του άξονα αυξητικής ορμόνης (Growth hormone-GH)-αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης-1 (insulin-like-growth factor-1-IGF-1), ενώ άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν αύξηση της GH σε υποξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ, η οποία αποδίδεται σε μία μη ειδική απάντηση του οργανισμού στο stress, συνδυαζόμενη με υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας σε παρουσία πνευμονικής υπέρτασης⁵¹. Σχετικά με τα επίπεδα των T_3 και T_4 ορμονών υποστηρίζεται ότι συσχετίζονται θετικά με την PaO_2 , ειδικά σε ασθενείς με βίαιο εκπνευστικό όγκο (FEV1) <50% του προβλεπόμενου⁵². Τέλος, χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης ανευρίσκονται σε συνθήκες χρόνιας υποξίας, αποδιδόμενα σε συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών, σε αυξημένα επίπεδα του TNF-α και σε ελαττωμένα επίπεδα της λεπτίνης, παράγοντες που αυξάνονται στο πλαίσιο μίας συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης και προάγουν τον καταβολισμό⁵¹.

4. Ιστική ίνωση-αγγειακή αναδιάρθρωση

Η χρόνια υποξία αυξάνει τα επίπεδα του mRNA του κολλαγόνου τύπου IV, της φμπρονεκτίνης και της λαμίνινης της εξωκυττάριας ουσίας. Ιδιαίτερα, η σπειραματική σκλήρυνση και η διαμεσο-σωληναριακή ίνωση συνιστούν ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα κατά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Ο HIF-1 ανευρίσκεται σε διάφορα ενδοθηλιακά, σπειραματικά και κύτταρα του διάμεσου ιστού των νεφρών ασκώντας μία διττή δράση. Αφενός επάγει την έκφραση διαφόρων γονιδιακών προϊόντων που αυξάνουν την απόδοση οξυγόνου, πχ ερυθροποιητίνη και αφετέρου, προάγει την ανάπτυξη ινώδους ιστού μέσω αυξημένης έκφρασης του αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού (connective tissue growth factor-CTGF), του ιστικού αναστολέα της μεταλλο-πρωτεϊνάσης τύπου 1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1-TIMP-1) και του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1 (Plasminogen activator inhibitor 1-PAI-1)⁵³. Επιπλέον, η μετάπτωση των επιθηλιακών σε μεσεγχυματικά κύτταρα (epithelial-to-mesenchymal transition-EMT) μέσω του HIF-1 αποτελεί έναν μηχανισμό που έχει αποτελέσει τα τελευταία χρόνια πεδίο εντατικής έρευνας, καθώς έχει συσχετιστεί με την καρκινογένεση και την αυξημένη ίνωση στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ)⁵⁴.

Φαίνεται ότι η υποξία επάγει ένα σύνολο από επιπλέον αυξητικούς παράγοντες, όπως ο TGF-β1 στα μεσαγγειακά κύτταρα, στους δερματικούς ινοβλάστες και στα ηπατοκύτταρα και η οστεοποντίνη (OPN), η οποία δρα χημειοτακτικά έναντι των μονοπύρηνων/μακροφάγων

κυττάρων στους τοπικούς ιστούς. Τόσο ο TGF- β 1 όσο και η OPN αναστέλλουν την παραγωγή του NO και διεγείρουν την κυτταρική ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας⁵⁵. Την ίδια στιγμή, η υποξία αναστέλλει τη διαρκώς εκφραζόμενη ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (eNOS) και προάγει την αγγειοσυσπαστική δράση της ενδοθηλίνης 1 και του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα B (PDGF-B), τους οποίους ανταγωνίζεται το NO, υπό φυσιολογικές συνθήκες. Οι παραπάνω μηχανισμοί προάγουν την αγγειακή αναδιάταξη και την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων⁵⁶.

Ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor-VEGF) είναι ένας ακόμη παράγοντας που επάγεται σε συνθήκες χρόνιας υποξίας. Παράγεται ως επί τω πλείστον από τα λεία μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων και ασκεί αυξητική παρακρινή δράση επί των ενδοθηλιακών κυττάρων. Εντούτοις, φαίνεται ότι σε συνθήκες υποξίας επάγεται η έκφραση του VEGF στα ίδια τα ενδοθηλιακά κύτταρα, συμβάλλοντας έτσι με περισσότερο αποτελεσματικό τρόπο στη νέο-αγγείωση. Πρόσφατες πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν ότι ο μηχανισμός αυξημένης παραγωγής του VEGF είναι παρόμοιος με τον αντίστοιχο μηχανισμό που διέπει την παραγωγή της ερυθροποιητίνης (EPO). Πιθανολογείται ότι η υποξία μετατοπίζει τον δισθενή σίδηρο από τον πορφυρινικό δακτύλιο μίας αιμοπρωτεΐνης, 'κλειδώνοντάς' την έτσι σε μία αναχθείσα μορφή. Η παραπάνω μεταβολή επιφέρει αυξημένη παραγωγή αλλά και έκκριση τόσο της EPO όσο και του VEGF. Παράλληλα, η υποξία αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων του VEGF στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενισχύοντας έτσι, μέσω αυτοκρινούς δράσης, τη λειτουργικότητά του⁵⁷.

5. Γονιδιακές μεταλλάξεις

Οι χρόνιες υποξικές καταστάσεις μπορούν επίσης να προάγουν μία νεοπλασματική εξεργασία μέσω γονιδιακών μεταβολών στα καρκινικά κύτταρα και επιλογής συγκεκριμένων κλώνων²⁸. Η υποξία, με ή χωρίς επανοοξυγόνωση προκαλεί αστάθεια του γονιδιώματος μέσω σημειακών μεταλλάξεων, γονιδιακών ενισχύσεων και χρωματοσωμικών ανακατατάξεων. Η ένδεια οξυγόνου μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μεταβολικές βλάβες των βάσεων του DNA, ανεπαρκή επιδιόρθωσή τους, λάθη κατά την αντιγραφή ή και όλα μαζί, λόγω του οξειδωτικού stress. Η πιο συχνή από αυτές τις μεταλλάξεις είναι η παραγωγή της 8-υδροξυγουανίνης, η οποία έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται λανθασμένα με την αδενίνη και οδηγεί σε αναστροφές τύπου G:C προς T:A. Ρήξεις των νουκλε-

οτιδικών αλύσων μπορεί να συμβούν ως αποτέλεσμα αυξημένης έκφρασης μίας ενδογενούς ενδονουκλεάσης. Η καταληκτική επίδραση των προκαλούμενων από την υποξία μεταλλάξεων είναι μία αύξηση στον αριθμό διαφόρων γονιδιακών παραλλαγών που ασκούν μία ισχυρή εκλεκτική πίεση στα καρκινικά κύτταρα^{58,59}.

6. Μυϊκή αδυναμία και απώλεια βάρους

Η καχεξία διαφοροποιείται από τη νηστεία λόγω της εκλεκτικής απώλειας της μυϊκής μάζας έναντι του λίπους, του πρωτεϊνικού υπερκαταβολισμού και της απουσίας απάντησης του οργανισμού σε θρεπτικές παρεμβάσεις⁶⁰. Μέχρι πρόσφατα η καχεξία σε ασθενείς με ΧΑΠ προσδιοριζόταν με βάση τον σωματικό δείκτη μάζας (BMI <21 Kg/m²). Εντούτοις, η χρήση του δείκτη καθαρής σωματικής μάζας (Lean body mass index-LBMI) φαίνεται περισσότερο αξιόπιστη καθώς δεν επηρεάζεται από την αναλογία λίπους στη συνολική σύσταση του σώματος⁶¹. Το γεγονός ότι μόνο 1 στους 4 ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν απώλεια μυϊκού ιστού παραπέμπει στην ύπαρξη κάποιας πιθανής γενετικής προδιάθεσης για την εκδήλωση του συνδρόμου⁶². Πρόσφατες έρευνες έχουν συσχετίσει την εμφάνιση πολυμορφισμών στο γονίδιο της IL-1 β και του υποδοχέα της βραδυκινίνης με την ανάπτυξη καχεξίας^{63,64}. Στους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται κυρίως η αρτηριακή υποξαιμία, η συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό stress και διάφορες ορμονικές μεταβολές⁶⁵.

Κάθε χρόνια νόσος χαρακτηρίζεται από την παρουσία μίας χαμηλού βαθμού υπερφλεγμονώδους αντίδρασης που συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα στο αίμα του TNF και των ιντερλευκινών IL-6 και IL-8. Αυτές οι κυτταροκίνες μπορούν να ενεργοποιήσουν 1. το σύστημα συμπίκνυσης-πρωτεοσώματος, οδηγώντας σε καταβολισμό των μυϊκών πρωτεϊνών και 2. την παραγωγή του NF-kB ο οποίος αναστέλλει την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα MyoD, που θεωρείται απαραίτητος για τη διαφοροποίηση και επιδιόρθωση των σκελετικών μυών^{66,67}. Οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορούν επίσης να επηρεάσουν αρνητικά τη μυϊκή μάζα, μέσω της παραγωγής των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS). Η τροποποίηση των μυϊκών πρωτεϊνών από τη δράση των ROS αυξάνει τη διάσπασή τους στο πρωτεόσωμα. Παράλληλα, η χρόνια υποξία στο πλαίσιο της ΧΑΠ συνδυάζεται με ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης και του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης-1 (insulin-like-growth factor-1-IGF-1). Αυτοί οι δύο αναβολικοί παράγοντες διεγείρουν τη σύνθεση των μυοϊνιδίων και αναστέλλουν το σύστημα συμπίκνυσης

ϊτίνης-πρωτεοσώματος. Φαίνεται ότι η υποξία διά μέσου της παραγωγής των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών αυξάνει τα επίπεδα της δεσμευτικής πρωτεΐνης του IGF-1, η οποία αποτελεί φυσιολογικό αναστολέα του εν λόγω παράγοντα, υποδηλώνοντας την ύπαρξη μίας διαταραχής στη σχέση αναβολικών και καταβολικών μεταβολικών οδών (Εικόνα 3)^{68,69}.

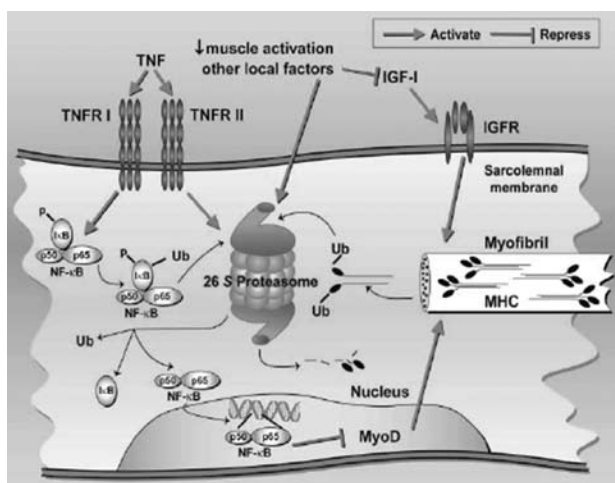
Επιπλέον, η χρόνια ένδεια οξυγόνου, όπως παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΑΠ ενδέχεται να οδηγήσει σε ελάττωση των κυτταρικών αποθεμάτων σε αντιοξειδωτικές ουσίες (πχ γλουταθειόνη, βιταμίνη Ε, δισμουτάση του υπεροξειδίου, καταλάση). Ο παραπάνω μηχανισμός, σε συνδυασμό με την περιστασιακά αυξημένη φυσική άσκηση μπορεί να προκαλέσει μία παροδική έξαρση στην παραγωγή των ROS, τοπικά ή από τα περιφερικά μονοκύτταρα του αίματος και να οδηγήσει σε μυϊκή πρωτεόλυση και μεταβολή στην ιστολογία των μυϊκών ινών⁶⁸⁻⁷⁰.

Ειδικά σε αυτή την κατηγορία ασθενών, παρατηρείται μία μεταβολή των μυϊκών ινών βαριάς αλύσου (MyHC) τύπου Ι σε ίνες τύπου ΙΙb στους περιφερικούς μύες, υποδηλώνοντας μία αύξηση της γλυκολυτικής ικανότητας και ελάττωση του οξειδωτικού μεταβολισμού, με παράλληλη απώλεια της ικανότητας για αντοχή στην κόπωση. Εντούτοις, στο διάφραγμα εμφανίζονται οι αντίστροφες διεργασίες με μεταβολή των ινών τύπου ΙΙb σε ίνες τύπου

Ι, οδηγώντας σε αυξημένη ικανότητα οξειδωτικού μεταβολισμού με μία περισσότερο ανθεκτική στην κόπωση αλλά λιγότερο προσαρμοστική στην εφαρμοζόμενη τάση, λειτουργική μυϊκή μορφολογία⁷⁰. Εκτός από τις μεταβολές στους διάφορους υποτύπους των μυϊκών ινών, πρόσφατα πειραματικά δεδομένα φαίνεται να συνηγορούν υπέρ μίας αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ του BMI καχεκτικών ασθενών με ΧΑΠ και διάφορων δεικτών απόπτωσης των σκελετικών μυών, προσθέτοντας έτσι έναν ακόμη πιθανό μηχανισμό ανάπτυξης του συνδρόμου της καχεξίας σε συνθήκες χρόνιας υποξίας⁷¹.

Οι παραπάνω μεταβολές στην οξειδωτική ικανότητα και τη μυϊκή σύσταση των σκελετικών μυών έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι ελέγχονται ή επηρεάζονται σημαντικά από την έκφραση και δραστηριότητα της οικογένειας των peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). Αυτοί περιλαμβάνουν τρεις ισομορφές, τους α, β/δ και γ, με διαφοροποιούμενη έκφραση ανά ιστό και εκλυτικό παράγοντα. Ο ρόλος τους συνίσταται στη μεταγραφή διαφόρων γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των λιπιδίων, τη φλεγμονώδη απάντηση και την κυτταρική διαφοροποίηση⁷². Πιο συγκεκριμένα, οι PPARs και ιδιαίτερα ο PPAR-δ εμφανίζουν αυξημένη έκφραση στους περιφερικούς μύες, επάγοντας τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, την οξειδωτική φωσφορυλίωση (π.χ. κίτρική συνθετάση) και τη μιτοχondριακή βιογένεση. Παράλληλα, η περιεκτικότητα σε PPAR-α αυξάνεται με την άσκηση, συμβάλλοντας έτσι στην αυξημένη οξειδωτική ικανότητα των μυϊκών ινών, μετατρέποντας τις γλυκολυτικές ίνες σε οξειδωτικές. Έχουν επίσης περιγραφεί αντιφλεγμονώδεις δράσεις των συγκεκριμένων υποδοχέων, μέσω μείωσης της δραστηριότητας του NF-κΒ και της επακόλουθης παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών αλλά και μέσω μείωσης παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του PPAR-α από πολυ-ακόρεστα λιπαρά οξέα αυξάνει την παραγωγή διαφόρων αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η καταλάση και η δισμουτάση του υπεροξειδίου⁷³⁻⁷⁶.

Πολλοί συγγραφείς έχουν διαπιστώσει μία σημαντική μείωση της περιεκτικότητας των PPAR-α και PPAR-δ στους περιφερικούς μύες ασθενών με ΧΑΠ και ιδιαίτερα σε ασθενείς με καχεξία, σε σχέση με φυσιολογικούς ενήλικες⁷⁷. Φαίνεται ότι η υποξία και η χρόνια φλεγμονή μέσω του HIF-1 και του TNF-α αντίστοιχα, αλλά και ο τρόπος ζωής των συγκεκριμένων ασθενών επηρεάζουν αρνητικά τη συγκέντρωσή τους, μειώνοντας έτσι σημαντικά τη μυϊκή οξειδωτική ικανότητα και οδηγώντας σε μιτοχondριακή δυσλειτουργία^{76,78,79}.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Πιθανοί μηχανισμοί καχεξίας σε ασθενείς με ΧΑΠ. Συστηματικοί (TNF, αυξητικοί παράγοντες) και τοπικοί παράγοντες (ακίνησια, οξέωση) αλληλεπιδρούν προκαλώντας πρωτεϊνικό καταβολισμό (δες το κείμενο για επεξήγηση). Ub=ουμπικουΐνη, MHC=βαριά άλυσος μυοσίνης, TNFR I & II= Υποδοχείς I & II του Tumor Necrosis Factor, IGFR=υποδοχέας του insulin-like growth factor).⁶⁸

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρόνια υποξία συχνά ευθύνεται για τις περισσότερες συστηματικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ, και φαίνεται ότι σχετίζεται αιτιολογικά με μία ήπια φλεγμονώδη αντίδραση, με διαταραχή του ισοζυγίου ύδατος/ηλεκτρολυτών και της σχέσης αναβολικών/καταβολικών ορμονών και με μυϊκή αδυναμία που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καχεξίας. Εντατική έρευνα τα τελευταία χρόνια έχει αναδείξει τη συμμετοχή πολλαπλών μορίων που ενέχονται σε διάφορους κυτταρο-προστατευτικούς μηχανισμούς εξαιρετικής πολυπλοκότητας σε συνθήκες υποξίας, αλλά και ενδεχομένως επηρεάζουν την ομοιοστασία του οργανισμού μέσω της εκδήλωσης του 'συνδρόμου' της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Ειδικότερα, η χρόνια υποξία μπορεί να προκαλέσει μεταβολές της γονιδιακής

έκφρασης. Σε διαφορετικούς ιστούς κινητοποιούνται διαφορετικά γονίδια, εντούτοις ο HIF-1α, ως ο κύριος συνολικός ρυθμιστής της ομοιοστασίας του οξυγόνου, εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα και κινητοποιεί προσαρμοστικούς και δυσπροσαρμοστικούς μηχανισμούς. Τα δεδομένα των πειραματικών μελετών που παρουσιάστηκαν σε αυτή την ανασκόπηση αναδεικνύουν το πώς η βασική έρευνα μπορεί να διαλευκάνει πολύπλοκους ομοιοστατικούς μηχανισμούς, ανοίγοντας νέους δρόμους στη θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών διαταραχών που εκδηλώνονται κατά την εξέλιξη χρόνιων νοσημάτων όπως η ΧΑΠ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Adaptative mechanisms during chronic hypoxia in COPD

Papaioannou Vasilios¹,
Pneumatikos Ioannis²

¹Lecturer in Intensive Care Medicine,
Democritus University of Thrace,
Alexandroupolis University Hospital, Intensive
Care Unit

²Associate Professor, Chief of Intensive Care
Unit, Democritus University of Thrace

Key words:

- chronic obstructive pulmonary disease,
- cytochrome,
- apoptosis,
- necrosis,
- inflammation
- hypoxia

SUMMARY. Reduced oxygen delivery to the tissues (hypoxia) induces a variety of different rescue mechanisms during acute and chronic states of oxygen cell deprivation. Mitochondria are the site where major protective biochemical processes are orchestrated. The reduction in reactive oxygen species (ROS) formation and in the intracellular uptake of calcium is achieved through changes in the electron transport during oxidative phosphorylation. Chronic oxygen lack results in more permanent alterations of cellular metabolic functions through the regulation of different genetic elements affecting the activity of many enzymes via post-translational factors, such as hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). Different rescue mechanisms involved during chronic hypoxia are responsible to a greater or lesser degree for the majority of systemic manifestations of the 'syndrome' of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The modulation of vascular tone in both systemic and pulmonary circulation, the increased retention of sodium and water from the kidneys, the chronic muscular fatigue and cachexia, and the chronic subtle inflammatory reaction in patients suffering from COPD are related to a complex network of intracellular and systemic interactions, which has recently been the topic of intensive basic research. The aim of this review is to describe the different adaptative mechanisms engaged at the cellular micro-level during hypoxia and their interconnection with the major clinical manifestations of COPD at the macroorganism level. *Pneumon 2008; 21(2):134–144*

INTRODUCTION

Experimental and clinical studies have shown that specific biochemical and molecular pathways are involved in cell tolerance to acute and chronic oxygen lack. Hypoxic states of the human tissue are among the most common and dangerous diseases of modern times, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD). These states result from disturbed oxygen supply to cells, which becomes insufficient to meet their metabolic demands.

Correspondence:

Papaioannou Vasilios MD, MSc, PhD
ICU, Alexandroupolis University Hospital
Dragana 68100, Greece
E-mail: papabil69@panafonet.gr

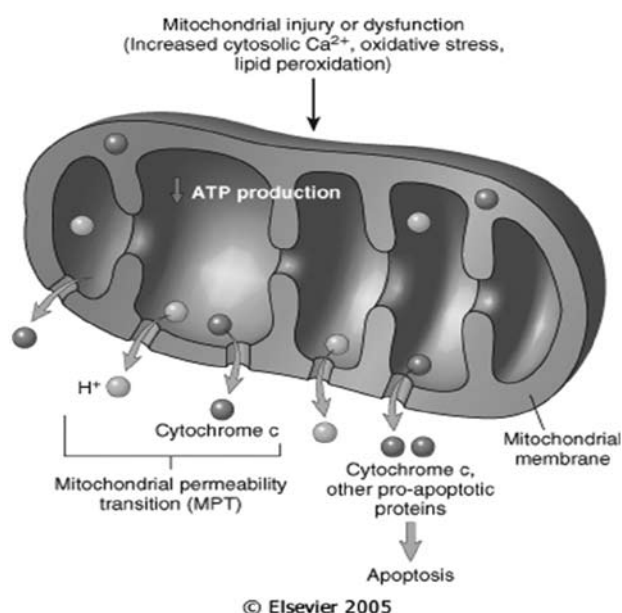
It is of note that tissue protection mediated by chronic hypoxia is quite different from that of acute oxygen deprivation. A description of cell injury effects due to acute and chronic hypoxia is necessary in order to understand the adaptative and maladaptative mechanisms that are activated during chronic states of oxygen lack and which appear to be responsible for the majority of the systemic manifestations of COPD.

CELLULAR EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC HYPOXIA

1. Hypoxia-induced cell protective mechanisms

Mitochondria are the site of the biochemical processes involved exclusively in cellular survival or death under conditions of hypoxia-mediated oxidative stress. All the major biochemical and metabolic alterations activate specific signal transduction pathways which stimulate the nuclear response to oxidative injury. In recent years it has been assumed that a so-called 'oxygen sensor' would be involved in the mitochondrial response to chronic and acute hypoxia¹. There is substantial evidence implicating mitochondrial electron transport enzyme complexes (ETC) as the specific target of molecular oxygen altered availability².

Cytochrome oxidase (COX), that gives electrons from cytochrome c to oxygen, is prone to morpho-functional adaptation to altered oxygen concentrations. In the first place, hypoxia inhibits the electron transport chain at the inner membrane of the mitochondria. As a result, the lack of oxygen inhibits the transport of protons and thereby causes a decrease in the membrane potential. The final result is a reduction in ATP synthesis, with parallel hyperpermeability of the inner mitochondrial membrane, which leads to the release of Ca^{++} (membrane permeability transition pore-MPTP) and cytochrome c, through activation of the proteins Bax or Bak. The above mechanism can activate enzymes called caspases, which are involved in programmed cell death (apoptosis)^{3,4}. In addition to energy deprivation, reactive oxygen species (ROS) generation contributes to hypoxia induced apoptosis⁵ (Figure 1). In contrast to the pro-apoptotic effects of hypoxia, cells can become resistant to apoptosis during hypoxia. It is assumed that the translocation of the pro-apoptotic protein Bax to the mitochondria is inhibited. At the same time, oxygen lack through ROS generation activates the transcription factor 'nuclear factor kB ' (NF- kB) which induces an augmented production of the protein



© Elsevier 2005

FIGURE 1. Mitochondrial injury mechanisms during oxidative stress. ATP depletion is responsible for the hyperpermeability of the inner mitochondrial membrane, which leads to the release of Ca^{++} (membrane permeability transition pore-MPTP) and cytochrome c. The latter mechanism can induce programmed cell death (apoptosis).

'inhibitor of apoptosis protein 2' (IAP-2)^{6,7}.

Despite the above mechanisms of cell injury, oxygen lack stimulates adaptative responses to hypoxic cells. Oxidative stress and increase in Ca^{++} concentrations during hypoxia and/or ischaemia stimulate endothelial nitric oxide (NO) production. Because of its gaseous nature, NO diffuses into the cell mitochondria and binds to the reduced form of cytochrome a_3 . This is the same site and the same form of the enzyme to which oxygen binds. As a result, COX activity is inhibited, and this inhibition is competitive with oxygen but reversible when oxygen concentrations are restored. In conclusion, therefore, the hypoxia induced NO generation and the subsequent partial inhibition of cytochrome leads to a metabolic adaptation of the enzyme to the lower molecular oxygen availability. This mechanism can be considered as a limiting factor in the hypoxia-induced ROS mitochondrial generation⁸⁻¹⁰. Furthermore, recent experimental studies describe a dual role for NO concerning mitochondrial function, as it reduces oxygen consumption and at the same time, negatively affects the electron flow through COX by increasing production of O_2^- . In states of oxygen lack, NO induces an instantaneous change of mitochondrial membrane

potential due to increased production of ROS. O_2^- through superoxide dismutase (SOD) is converted to H_2O_2 which positively affects the activity of other cell-protective enzymes, in a direct or indirect way. One such enzyme is the kinase of monophosphate adenine (AMPK) which increases cellular uptake of glucose and the glycolytic metabolic pathway during hypoxic states, leading to a positive effect on cellular energy balance¹¹.

However, despite protective effects on mitochondrial metabolism, prolonged NO action can induce non-reversible inhibition of COX, through formation of peroxynitrite ($ONOO^-$), which is the product of a reaction between NO and H_2O_2 and is considered responsible for the nitrosylation of tyrosine residues in different structural proteins of the cellular skeleton, such as actin, leading to alterations in cellular architecture. In conclusion, NO action can be considered as both adaptative and maladaptative¹².

During states of acute oxygen deprivation, there is also a down regulation of Na/K ATPase activity in order to sustain a reduced energy turnover state. This large scale drop in Na/K ATPase activity (10%) does not alter electrochemical gradients, due to a similar decrease in cell membrane permeability (channel arrest)¹³.

Apart from NO generation, hypoxia induces the release of adenosine nucleotide in cytosol with consequent stimulation of adenosine A1 receptors. Adenosine and NO play a crucial role in the translocation and activation of membrane protein-kinase C (PKC). In the inactive state, PKC is only loosely associated with membrane lipids. Activation results in PKC membrane association. During hypoxia all damaging factors (generation of oxidants, ATP depletion, Ca^{++} overload) activate the PKC isoform which phosphorylates serine and threonine groups in mitochondrial membrane channel proteins, leading to activation of ATP sensitive potassium (K^+_{ATP}) channels. A number of reports suggest that these channels play an essential role in cell adaptation to chronic hypoxic states¹⁴⁻¹⁶. The activation of sarcolemmal and mitochondrial K^+_{ATP} channels results in a shortening of the action potential duration (APD) with significant reduction of Ca^{++} influx and attenuation of mitochondrial Ca^{++} overload. It seems relevant to underline that it is becoming increasingly evident that hypoxia induced endogenous NO generation is implicated in the opening of K^+_{ATP} channels. The above mechanisms appear to be very important for cardio-protection and limiting infarct size during chronic hypoxia^{17,18}. However, it appears that cardioprotective mechanisms are species-dependent. Another possible link between chronic hypoxia and opening of K^+_{ATP} chan-

nels, especially in cardiac cells, appears to incorporate ROS generation¹⁹.

During alveolar chronic hypoxia, potassium and calcium channels are recognized to have a much more complex role related to the pathogenesis of pulmonary hypertension. At the cellular level, oxygen lack produces membrane depolarization of pulmonary arterial smooth muscle cells (PASMC), due to reduced density and activity of voltage-gated potassium channels. The resulting increase in intracellular K^+ appears to promote proliferation of PASMC, due to an inhibition of their apoptosis, whereas a parallel augmentation in intracellular Ca^{2+} induces an upward shift in pulmonary vascular tone and a trend towards increased response in vasoconstrictive inputs. Intracellular calcium change depends on two mechanisms: 1) depolarization causes calcium release from sarcoplasmic reticulum through the inositol phosphate 3 (IP3) pathway, and 2) hypoxia itself up-regulates canonical transient receptor potential (TRPC) proteins which may facilitate Ca^{2+} uptake from PASMC, leading to proliferation of the muscle cells in the pulmonary vessels^{20,21}.

2. Changes in gene expression: HIF-1 and other factors

Other key mechanisms of cell adaptation to hypoxia include more permanent alterations of metabolic functions through regulation of various gene elements. The most significant regulator of oxygen homeostasis is the hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). Its activity is induced by oxygen lack in all nucleated cell types via a novel posttranslational mechanism and it plays critical roles in the response of the cardiovascular and respiratory systems to hypoxia. HIF-1 is a heterodimeric protein composed of HIF-1 α and HIF-1 β subunits. HIF-1 α regulates the transcription of an extensive repertoire of genes, including many involved in angiogenesis and vascular remodelling, erythropoiesis, metabolism, apoptosis, control of ROS, vasomotor reactivity and vascular tone and inflammation²³. HIF-1 α alters the transcription of these genes by dimerizing with the aryl hydrocarbon nuclear translocase (ARNT or HIF-1 β) and then binding to specific hypoxia response elements (HREs) in their regulatory regions. The final response is transcriptional activation, coordinated by recruitment of the p300 co-activator. The major mechanism coordinating the effects of HIF-1 α on gene expression with oxygen availability involves the posttranslational regulation of HIF-1 α abundance. Under normoxic conditions, HIF-1 α undergoes propyl-hydroxylation, which produces a binding site recognized by the von Hippel-Lindau protein (VHL). VHL is a subunit in an E3 ubiquitin ligase complex that

polyubiquitilates HIF-1 α , thus targeting it for rapid destruction by the proteasome. When oxygen is less abundant, propyl-hydroxylation does not occur and consequently VHL does not bind to HIF-1 α . As a result, HIF-1 α associates with ARNT, binds the HRE in hypoxia-responsive genes and alters their transcription²³⁻²⁵.

Recently, many experimental studies have uncovered the significance of NO and HIF-1 interactions, in states both of normoxia and oxygen lack. In the first case, it appears that NO through a reaction with Fe²⁺ of propyl-hydroxylase (PHD), stabilizes HIF-1 α , whereas in the second case, the final outcome depends on NO concentration. In states of low NO levels (<400 nM) there is a destabilization of HIF-1 α , contrary to what happens in cases with increased NO concentration. It appears that mitochondrial respiration inhibition during low oxygen levels increases its availability within the cell, resulting in PHD activity regain and HIF-1 α degradation within the proteasome. Furthermore, HIF-1 α itself depresses mitochondrial function via inhibition of pyruvate dehydrogenase and Krebs cycle reactions, with a subsequent reduction in oxygen use, whereas at the same time, it induces NO synthase (NOS), integrating in this way with a negative feedback loop²⁶.

The role of HIF-1 α in mitochondria has proved to be even more complex, as it can affect cellular adaptation in hypoxic states through an up-regulation of pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK 1), lactate dehydrogenase A (LDHA), and the COX4-2 subunit of cytochromic oxidase. PDK 1 inhibits pyruvate dehydrogenase through phosphorylation and blocks pyruvate conversion to acetyl

CoA. Combined with LDHA activity, which facilitates pyruvate-lactate interconversion, both enzymes induce less production and transfer of NADH and FADH₂ in the electron reaction chain during oxidative phosphorylation, due to a reduced availability of acetyl CoA in the Krebs cycle. The final outcome is lower ROS production. In addition, HIF-1 α up-regulates the COX4-2 subunit and ameliorates COX activity during hypoxia, while at the same time it degrades the COX4-1 subunit that preserves a pivotal role in normoxic states, via induction of a mitochondrial protease²⁷.

The HIF-1 α can mediate adaptations to hypoxia through increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) to promote angiogenesis, glucose transporter 1 (GLUT-1) to enhance glucose uptake, glycolysis-associated enzymes to facilitate glucose metabolism and erythropoietin to enhance haematopoiesis and to increase oxygen carrying capacity (Table 1)²⁸.

3. Cell death and chronic inflammatory response

Chronic hypoxia appears to induce the local rennin-angiotensin system (RAS) in various organs such as the kidney, the lung and the heart, through stimulation of gene elements responsible for angiotensinogen and angiotensin receptor subtypes AT 1 and AT 2. The up-regulation of the latter subtype is associated with increased apoptotic cell death due to augmented ROS production, via the increased activity of NADPH oxidase^{29,30}. HIF-1 α can also result in apoptosis by stabilizing the product of the tumour suppressor gene p53. This protein induces

TABLE 1. Known HIF-1 target genes (gene products).²⁸

Adenylate kinase 3	IGF-2
α 1B –adrenergic receptor	IGF binding protein 1
Adrenomedullin	IGF binding protein 3
Aldolase A	Lactate dehydrogenase A
Aldolase C	Nitric oxide synthase 2 (NOS 2)
Carbonic anhydrase IX	p 21
Carbonic anhydrase XII	p 35srj
Coeruloplasmin	Phosphofructokinase L
Endothelin-1 (ET-1)	Phosphoglycerate kinase 1
Enolase 1 (ENO1)	Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)
Erythropoietin (EPO)	PDGF-B
GLUT-1	Pyruvate kinase M
Glyceraldehyde phosphate dehydrogenase	Transferrin receptor
Heme oxygenase 1 (HO-1)	TGF- α
Hexokinase 1	VEGF
Hexokinase 2	Flt-1

apoptosis by regulating Bax protein activity⁸.

It has been demonstrated that hypoxia acts via a signalling pathway common to that used by TNF and IL-1. Both these cytokines transmit signals through the sphingomyelin (SM)-ceramide cycle, in which ceramide is generated from membrane SM with eventual activation of different kinases and phospholipases, and with final activation of NF-κB production. This factor consists of a p50-p65 protein complex that remains outside the cellular nucleus and is connected with the inhibitory protein IκB. The phosphorylation of this protein in hypoxic states, along with increased ROS production facilitate its degradation within the proteasome and permits p50-p65 protein complex dimmer to enter the nucleus. The net result of these reactions is the induction of many different gene products associated with immune function, the production of pro-inflammatory cytokines and the generation of a systemic inflammatory response through their autocrine, paracrine and endocrine actions³¹. At the cellular level, NF-κB is considered to be survival factor because it can inhibit cell apoptosis through an up-regulation of the bcl-2 protein and the inhibitor of apoptosis proteins 1 and 2 (IAP-1, IAP-2). However, it can induce apoptosis as well, via increased Fas ligand expression (NF-κB paradox), depending on the nature of the triggering factor. Furthermore, inhibition of its action before priming with an inflammatory stimulus can be considered as a rescue adaptative mechanism and is attributed to the competitive action of heat shock proteins (HSPs) on connection to the nuclear DNA (HSP paradox)³².

This factor is also responsible for the transcription of a target gene that encodes cyclooxygenase-2 (COX-2), which subsequently activates the genes for matrix metalloproteinase 2³³. The clinical significance of the above mechanisms could be relevant to increased cardiac, renal and even pancreatic injury from apoptotic or necrotic cell death during chronic hypoxia states³⁴.

SYSTEMIC EFFECTS OF CHRONIC HYPOXIA IN COPD

1. Systemic and pulmonary circulation alterations

The most significant clinical condition that is associated with chronic cell oxygen deprivation is COPD. In the state of oxygen lack and hypercapnia the systemic circulation exhibits attenuated vasoreactivity after prolonged hypoxic exposure. The response to phenylephrine is significantly reduced in animal models and in humans

during chronic hypoxic states. Although acute hypoxia through hyperpolarization of vascular smooth muscle cells (VCMs) induces a reduction in Ca^{++} influx after phenylephrine administration during chronic hypoxia and on restoration of normal oxygen stores, myogenic vasoconstriction remains blunted^{35,36}. It appears that an endothelium-dependent influence is responsible for VCMs hyperpolarization. Various studies suggest that the most significant factor is HIF-1α induced heme oxygenase-1 protein (HO-1), the actions of which include degradation of heme and production of biliverdin, which has antioxidant properties, and carbon monoxide (CO), which diffuses through membranes due to its gaseous nature and induces vasorelaxation, in the same way as NO^{36,37}. Despite reduced vessel constriction, chronic hypoxic states do not differ from controls in terms of mean blood pressure. This somewhat surprising finding may result from in-vivo mechanisms that compensate for decreased vasoconstrictor sensitivity. It appears that low PaO_2 increases the sensitivity of peripheral chemoreceptors to hypoxia and accounts for a sympathetic overactivity during chronic hypoxia in COPD. Other possible mechanisms include an increased blood viscosity due to a high haematocrit and increased NO scavenging due to enhanced blood haemoglobin levels^{38,39}.

Apart from the contradictory effects of hypoxia in different vascular beds, it appears that the pulmonary circulation is altered in a more sophisticated way during COPD. The results of many animal laboratory experiments indicate that apart from HIF-1α there are other proteins, named HIF-2α and HIF-3α, with sequence similarity to that of HIF-1α. These proteins were shown to dimerize with HIF-1β and bind to the same DNA sequence as heterodimers containing HIF-1α and HIF-1β. Their role in pulmonary hypertension remain elusive but it appears that hypoxia induces depolarization of pulmonary arteriolar smooth muscle cells (PASMC) either through HIF-1α, resulting in membrane K_v channel de-activation and increased Ca^{++} influx, or through HIF-2α, which induces production of endothelin 1 (ET-1) within the pulmonary arteriolar endothelial cells (PAEC). ET-1 is secreted by the above cell type, binds to endotheline type A receptors located on the PASMC and stimulates membrane depolarization and hypertrophy (Figure 2)^{24,40}.

Apart from depolarization of PASMC, hypoxia appears to influence their proliferation through induction of cyclochrome oxidase-2 (COX-2), which may subsequently lead to the production of anti-proliferative prostaglandins PGE_2 and PGI_2 ⁴¹. The superfamily of transforming growth factor

beta-TGF- β s includes different proteins that are secreted by PASMC during hypoxic states. Recent experimental results have confirmed their impact on COX-2 induction and their preventive action on pulmonary vascular smooth muscle cell proliferation, which is favoured by low oxygen levels⁴². In addition, the combination of TGF- β and hypoxia facilitates endothelial cell apoptosis in an additive way⁴³.

Chronic hypoxia not only results in pulmonary hypertension and remodelling but also affects the levels of atrial natriuretic peptide (ANP) which has been demonstrated to behave as a selective relaxant of the pulmonary arteries, counteracting the pathogenic mechanisms of vasoconstriction. Various experimental results have demonstrated that chronic hypoxia during COPD decreases the expression of natriuretic peptide receptor C (NPR-C), which is responsible for cellular internalization and subsequent lysosomal degradation of ANP, and increased ANP release from atrial myocytes⁴⁴.

Another well-known biological paradox in pulmonary hypertension is the increased expression of NO synthase (NOS) isoforms despite increased pulmonary blood pressure and reduction in NO synthesis. It was recently reported that in these cases there is an elevated circulating concentration of the endogenous NOS inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA), due either to increased methylation of arginine residues in proteins or decreased metabolism of ADMA⁴⁵.

2. The influence of chronic hypoxia on chemoreception

Exposure to environmental hypoxia elicits different chemoreflexes aimed at increasing ventilation. In states of chronic oxygen lack the increase in ventilation is higher compared with that in states with acute (minutes) oxygen

deprivation, at the same level of hypoxia. This phenomenon is called ventilatory acclimatization to hypoxia-VAH and results from neurobiological mechanisms that involve increased plasticity in the peripheral chemoreceptors in the carotid bodies and within the central nervous system (CNS) that control ventilation. The earlier theory of changes in the pH of the cerebrospinal fluid (CSF) being a stimulus to central chemoreceptors was never proved to be true by experimental research. On the contrary, most studies support the theory of increased sensitivity of carotid bodies to oxygen during states of chronic hypoxia, which can be attributed to: 1) significant cellular adaptative changes, such as cell type I hypertrophy in the carotid bodies, along with an increase of the potential area available for gap junction connections between them, which have been shown to enhance their sensitivity to oxygen, 2) alterations in density of different ion currents, such as decreased potassium channel density, increased expression of the calcium and sodium channels, leading to easier and enhanced depolarization of type I cells, and followed by a more rapid propagation of action potential through the glossopharyngeal nerve to the CNS, 3) increased expression of ET-1 and ET_A endothelin receptors in type I cells, involving an upstroke of calcium currents on stimulation with endothelin and finally leading to more effective impulse production and propagation. Apart from the enhanced oxygen sensitivity of peripheral chemoreceptors, the CNS appears to respond more easily during chronic hypoxia with an increase in ventilation, as doxapram infusion has been shown experimentally to elicit a more profound ventilatory response related than that seen to occur during states of acute oxygen lack, assuming its action on the carotid bodies remains unchanged^{46,47}.

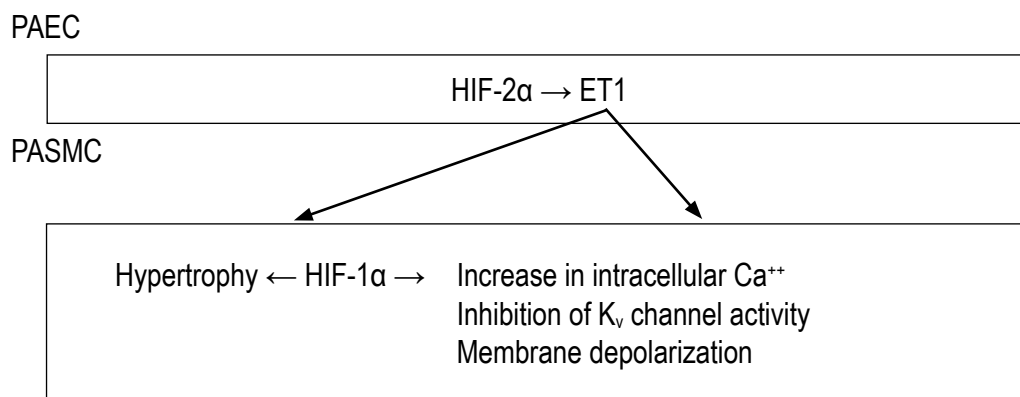


FIGURE 2. Involvement of HIF-1 α and HIF-2 α in physiological responses of pulmonary arterioles to chronic hypoxia).²⁴

These findings must be interpreted with caution when applied in the clinical setting to patients with COPD, because most scientific results originate from experimental settings, with different experimental species. Furthermore, individual patients have different patterns of chemoreflex behaviour, while variability in gas exchange and lung mechanics does not allow differentiation of peripheral chemoreception responses⁴⁷.

3. Neurohumoural adaptations

It has been demonstrated that the degree of hypoxaemia in COPD patients is inversely related to plasma levels of noradrenaline, while mixed venous levels of adrenaline are inversely related to oxygen saturation, implying a chronic activation of the sympathetic system⁴⁸. At the same time the levels of arginine-vasopressin (AVP) vary inversely with PaO₂. Increased AVP concentrations correlate with an impaired ability to excrete a water and sodium load⁴⁹. According to the 'vascular theory' of right-sided heart failure and oedema formation in COPD patients, chronic hypoxia and hypercapnia lead to a fall in total peripheral vascular resistance through dilatation of capillary sphincters. The final result is an underfilling of the arterial system, with a reduced effective circulatory volume, and consequently massive sodium retention by the kidney due to activation of the sympathetic nervous system and the rennin-angiotensin system and of a non-osmotic production of AVP. At the same time, there is an increase in pulmonary systolic arterial pressure that can be counterbalanced by the increased release of atrial natriuretic peptide (ANP). However, ANP can constrict systemic post-capillary vessels, thereby enhancing filtration and aggravating transcapillary fluid movements into the tissues, especially during episodes of profound hypoxia. According to this theory, it is suggested that 'cor pulmonale' is not primarily a cardiac disorder (cardiac output remains remarkably normal in COPD) but rather a condition of volume overload due to the activation of sodium-retaining mechanisms⁵⁰.

Apart from alterations in the hormones regulating water and electrolyte balance in COPD, there are also changes affecting the anabolic (i.e., growth hormone [GH], testosterone) and catabolic (thyroid hormones) ratios. In some studies, researchers have described an inhibition of the axis GH-insulin like growth factor-1 (IGF-1), whereas others have provided evidence for an increase in GH in hypoxaemic patients with COPD, and consider this change to be a non-specific reaction to various levels of stress, combined with right heart hypertrophy dur-

ing pulmonary hypertension⁵¹. Concerning total T₃ and T₄ levels, it has been supported that they are positively correlated with PaO₂, especially in patients with forced expiratory volume (FEV1) of lower than 50 % of predicted values⁵². Finally, low testosterone levels have been found during chronic hypoxia, a finding which is attributed to systemic administration of corticosteroids, increased levels of TNF- α and reduced levels of leptin, factors enhanced during a systemic inflammatory response and promoting catabolism⁵¹.

4. Tissue fibrosis - vascular remodelling

Chronic hypoxia is associated with up-regulation of the mRNA levels of type IV collagen, fibronectin and laminin of the intracellular matrix. Glomerular sclerosis and tubulo-interstitial fibrosis in particular represent a significant clinical problem in the development of end-stage renal disease. HIF-1 is located in different endothelial, glomerular and interstitial cells within the kidneys and manifests various actions. In the first place, it induces gene products that augment oxygen delivery, erythropoietin, for example, and secondly, it promotes development of fibrous tissue through an up-regulation of the connective tissue growth factor (CTGF), of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP-1) and of the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)⁵³. The epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) via HIF-1 has been a major field of intensive research during recent years, as this has been associated with tumour progression and increased fibrosis in chronic renal failure⁵⁴.

It appears that hypoxia induces a number of growth factors, such as TGF- β 1 in mesangial cells, dermal fibroblasts and hepatic cells and osteopontin (OPN) which stimulates the influx of monocytes/macrophages into local tissues. Both TGF- β 1 and OPN inhibit NO production and favour cell proliferation and matrix production⁵⁵. At the same time, hypoxia *per se* inhibits the constitutively expressed endothelial NO synthase (eNOS) and promotes endothelin-1 and PDGF-B vasoconstrictor actions, which under normoxic states are counterbalanced by NO. The above mechanisms favour tissue vascular remodelling and smooth muscle hypertrophy⁵⁶.

The vascular endothelial growth factor (VEGF) is also up-regulated during states of chronic oxygen lack. It is produced to a greater or lesser degree by vascular smooth muscle cells and elicits a proliferative paracrine action on endothelial cells. However, states of oxygen deprivation can increase VEGF expression within the endothelial cells themselves, promoting neovasculation in a more efficient

way. On the basis of recent experimental studies, it has been proposed that the mechanism of up-regulation of VEGF resembles the pathway of enhanced erythropoietin (EPO) expression. It is assumed that hypoxia displaces Fe^{2+} from the porphyrin ring of a haemoprotein, 'locking' it in a deoxy-conformation. This stereochemical alteration augments EPO and VEGF production and secretion as well. At the same time, hypoxia induces expression of VEGF receptors on the endothelial cells, resulting in more powerful activity through an autocrine action⁵⁷.

5. Gene mutations

Chronic hypoxic states can also favour malignant progression by means of genomic changes in tumour cells and clonal selection²⁸. Hypoxia, with or without re-oxygenation promotes genomic instability through point mutations, gene amplification and chromosomal rearrangement. Hypoxia can result in metabolic damage to DNA bases, insufficient DNA repair, errors in DNA replication, or both, via oxidative stress. The most abundant of these mutations is the generation of 8-hydroxyguanine, which has been shown to mispair with adenine and lead to G:C to T:A transversions. Strand breaks may also occur as a result of increased expression of endogenous endonuclease. The overall effect of hypoxia-induced mutations is an increase in the number of gene variants, exerting a strong selection pressure on malignant cells^{58,59}.

6. Muscle wasting and weight loss

Cachexia differs from simple nutritional imbalance and starvation by the presence of preferential loss of muscle tissue over fat, enhanced protein degradation and unresponsiveness to nutritional interventions⁶⁰. Cachexia in COPD patients was, until recently, measured using body mass index (BMI), and defined as $\text{BMI} < 21 \text{ Kg/m}^2$. However, the use of lean body mass index (LBMI) is more accurate because it is not affected by the fat versus non-fat contributions to total weight⁶¹. The finding that only about one in four patients with COPD develops cachexia implies that there may be a genetic susceptibility to the development of this syndrome⁶². Results from recent experimental research support the association between different polymorphisms in the IL-1 β and the bradykinin receptor genes and the development of cachexia^{63,64}. Potential pathogenetic mechanisms include arterial hypoxaemia, systemic inflammation, oxidative stress and hormonal deficiency⁶⁵.

Every chronic disease is characterized by low-grade

inflammation that is often accompanied by elevated blood levels of TNF, IL-6 and IL-8. These cytokines can activate: 1) the ubiquitin-proteasome pathway, leading to muscle protein degradation, and 2) NF- κ B production, which inhibits the expression of MyoD, a transcription factor that is necessary for skeletal muscle differentiation and repair^{66,67}. Proinflammatory cytokines can exert part of their negative effects on muscle mass by increasing the production of ROS. The modification of skeletal muscle proteins by ROS can induce their degradation in the proteasome. At the same time, chronic hypoxia in COPD is associated with a reduction in testosterone and IGF-1. These two anabolic factors stimulate myofibril synthesis and inhibit ubiquitin-proteasome pathway. It appears that hypoxia, through the induction of proinflammatory cytokines, leads to an up-regulation of IGF binding protein-1, which is a circulatory inhibitor of IGF-1, indicating that there is an altered relationship between the catabolic and anabolic pathways (figure 3)^{68,69}.

In addition, chronic tissue oxygen deprivation, such as that in COPD and CHF patients, may result in reduced anti-oxidant status, with low glutathione, vitamin E, superoxide dismutase and catalase, a condition in which occasional bouts of exercise may cause a burst of free radicals, either locally or from peripheral monocytes, leading to muscle proteolysis and histological changes in the muscle fibres⁶⁸⁻⁷⁰. In these kinds of patients in particular,

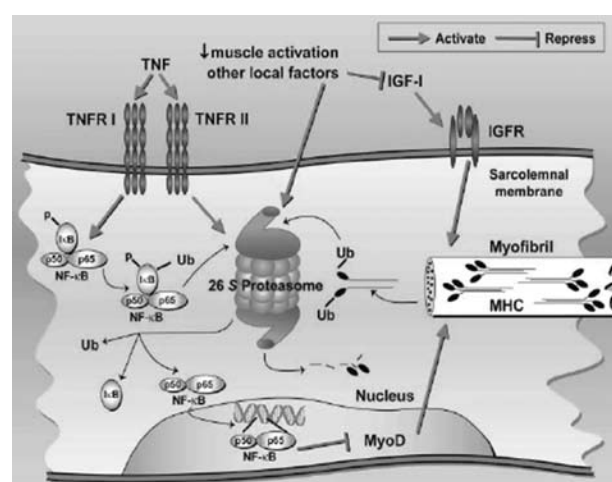


FIGURE 3. Possible mechanisms of cachexia in COPD. Systemic factors (TNF, growth factors) and local factors (inactivity, acidosis) interact in the development of protein degradation. (See text for explanation). Ub=ubiquitin, MHC=myosin heavy chain, TNFR I & II= Tumor Necrosis Factor receptors I & II, IGFR= insulin-like growth factor receptor.⁶⁸

there is a shift from type I myosin heavy chain iso-forms (MyHC) to type IIb in the peripheral muscles, indicating increased glycolytic and decreased oxidative capacity, with a parallel loss of fatigue resistance. However, in the diaphragm there is an inverse shift of muscle fibres, from type IIb towards type I, resulting in increased oxidative metabolism with muscle functional morphology which is more fatigue-resistant but less strength-adapted⁷⁰. Apart from the changes in the composition of the different fibre-types, some researchers support that there is an inverse correlation between the BMI of cachectic patients with COPD and various apoptotic indexes, which increases the number of possible pathogenetic mechanisms for muscle wasting⁷¹.

The muscular impairment of oxidative capacity and the composition of fibre-types in peripheral skeletal muscles has been recently proved to be governed or affected by signalling through the nuclear receptor family of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). Three PPAR isoforms, α , β/δ and γ can be distinguished, which exhibit tissue and ligand-specific expression. They have been implicated in the transcription of different genes responsible for lipid metabolism, inflammatory response and cell differentiation and proliferation⁷². In particular, PPARs and especially PPAR- δ are mainly expressed in muscle cells regulating fatty acid β -oxidation, oxidative phosphorylation (through up-regulation of citrate synthase) and mitochondrial biogenesis. In addition, exercise increases PPAR- α expression and activity, resulting in enhanced muscle fibre oxidative capacity through oxidative-glycolytic interconversion. Potent anti-inflammatory properties have been described for different PPARs that include a reduction in NF- κ B activation and subsequent pro-inflammatory cytokine production and attenuation of oxidative stress, by preventing ROS generation. Furthermore, PPAR- α activation by polyunsaturated fatty acids (PUFAs) causes up-regulation in a number of antioxidant enzymes, including catalase and superoxide dismutase (SOD)⁷³⁻⁷⁶.

Many authors have showed that PPAR- α and PPAR- δ protein content is reduced in the skeletal muscle of COPD patients, especially in those with marked cachexia, compared with healthy control subjects⁷⁷. It appears that chronic hypoxia and low-grade inflammation, via HIF-1 and TNF- α respectively, along with the life style adopted by this group of patients, negatively affect the abundance of PPARs and may lead to significant reduction in the muscle oxidative capacity and mitochondrial function^{76,78,79}.

CONCLUSIONS

Chronic hypoxia is responsible for the majority of the systemic manifestations of COPD and it appears to cause low-grade inflammation, changes in the water and electrolyte balance and in the anabolic/catabolic protein ratio, and finally, muscle wasting that can result in the development of cachexia. Intensive research recent years has elucidated the participation of a large number of substances and molecules in multiple and highly complex rescue mechanisms during hypoxia and also, their involvement in the development of the 'syndrome' of COPD through changes induced in the internal balance of the whole organism. In particular, chronic hypoxia can produce changes in gene expression. The responses of the various gene elements are up-regulated in different tissues. HIF-1, as a global regulator of oxygen homeostasis, is expressed in all cell types and results in adaptive or maladaptive rescue mechanisms. The results of the different studies described in this review illustrate how basic research is capable of elucidating fundamental homeostatic mechanisms, that can then be exploited therapeutically in the context of chronic oxygen deprivation states, such as COPD.

REFERENCES

1. Meerson FZ, Maya G. Adaptive defense of the organism. *Ann NY Acad Sci* 1996; 733: 371-85.
2. Corbucci GG, Typputi M, Marchi A, et al. Cardiac preconditioning and reperfusion stunning in human left ventricle. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69: 657-72.
3. Saikumar P, Dong Z, Patel Y, et al. Role of hypoxia-induced Bax translocation and cytochrome c release in reoxygenation injury. *Oncogene* 1998; 17: 3401-15.
4. Santore MT, McClintock DS, Lee VY, et al. Anoxia-induced apoptosis occurs through a mitochondria-dependent pathway in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: 1727-34.
5. Kim JY, Park JH. ROS-dependent caspase-9 activation in hypoxic cell death. *FEBS Lett* 2003; 549: 94-98.
6. Dong Z, Wang JZ, Yu F et al. Apoptosis-resistance of hypoxic cells: multiple factors involved and a role for IAP-2. *Am J Pathol* 2003; 163: 663-71.
7. Greijer AE, van dew Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1009-1014.
8. Cleeter MWJ, Cooper JM, Moncada J. Reversible inhibition of cyt c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. *FEBS Lett* 1994; 345: 50-54.
9. Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1411: 351-69.

10. Corbucci GG, Marchi A, Lettieri B, et al. Mechanisms of cell protection by adaptation to chronic and acute hypoxia: molecular biology and clinical practice. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 727-40.
11. Erusalimsky JD, Moncada S. Nitric oxide and Mitochondrial Signaling: From Physiology to Pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2524-31.
12. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad and ugly. *Am J Physiol Cell Physiol* 1996; 271:1424-37.
13. Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ, et al. Unifying theory of hypoxia tolerance: Molecular/metabolic defence and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9493-98.
14. Grover GJ, Sleph PG, Dzwonczyk S. Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interaction with adenosine A1 receptors. *Circulation* 1992; 86: 1310-6.
15. Gopalakrishna R, Jaken S. Protein kinase c signalling and oxidative stress. *Forum: Signal transduction* 2003; 2: 1349-58.
16. O' Rourke B. Myocardial KATP channels in preconditioning. *Circ Res* 2000; 87: 844-55.
17. Suzuki M, Sasaki N, Miki T, Sakamoto N, et al. Role of sarcolemmal KATP channels in cardioprotection against ischemia /reperfusion injury in mice. *J Clin Invest* 2002; 109: 509-16.
18. Sasaki N, Sato T, Ohler A, et al. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. *Circulation* 2000; 101: 439-43.
19. Kolar F, Ostadal B. Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia. *Physiol Res (Suppl.1)* 2004; 53:S3-S13.
20. Remillard CV, Yuan JX. High altitude pulmonary hypertension: a role of K⁺ and Ca²⁺ channels. *High alt Med Biol* 2005; 6: 133-46.
21. Aaronson PI. TRPC channel upregulation in chronically hypoxic pulmonary arteries: the HIF-1 bandwagon gathers steam. *Circ Res* 2006; 98: 1465-67.
22. Carmeliet P et al. Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumor angiogenesis. *Nature* 1998; 394: 485-90.
23. Semenza GL. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 993-98.
24. Semenza GL. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1173-77.
25. Giordano FG. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115: 500-08.
26. Brune B, Shou J. Nitric oxide and superoxide: interference with hypoxic signaling. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 275-82.
27. Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochem J* 2007; 405: 1-9.
28. Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *The Oncologist* 2004; 9: 10-17.
29. Chan WP, Fung ML, Nobiling R, et al. Activation of local renin-angiotensin system by chronic hypoxia. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 160: 107-14.
30. Leri A, Liu Y, Li BS, et al. Upregulation of AT₁ and AT₂ receptors in post-infarcted hyper-trophied myocytes and stretch-mediated apoptotic cell death. *Am J Pathol* 2000; 156: 1663-72.
31. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF- κ B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 141-79.
32. deMeester SL, Buchman TG, Cobb JB. The heat shock paradox: does NF- κ B determine cell fate? *FASEB J* 2001; 15: 270-74.
33. Koong AC, Chen EY, Giaccia AJ. Hypoxia causes the activation of nuclear factor kappa B through the phosphorylation of I kappa B alpha on tyrosine residues. *Cancer Res.* 1994; 54: 1425-30.
34. Leung PS. Local rennin-angiotensin system in the pancreas: the significances of changes by chronic hypoxia and acute pancreatitis. *JOP. J Pancreas* 2001; 2: 3-8.
35. Earley S, Naik JS, Walker BR. 48-h Hypoxic exposure results in endothelium-dependent vascular smooth muscle hyperpolarization. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2002; 283: 79-88.
36. Earley S, Walker BR. Endothelium-dependent blunting of myogenic responsiveness after chronic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: 2202-09.
37. Lee PJ et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates transcriptional activation of the heme oxygenase-1 gene in response to hypoxia. *J Biol Chem* 1997; 272: 5375-81.
38. Calbet JAL. Chronic hypoxia increases blood pressure and noradrenalin spillover in healthy humans. *J Physiol* 2003; 551: 379-86.
39. Pawloski JR, Hess DT, Stamler JS. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. *Nature* 2001; 409: 622-26.
40. Li QF, Dai AG. Differential expression of three hypoxia-inducible factor- α subunits in pulmonary arteries of rat with hypoxia-induced hypertension. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2005; 37: 665-72.
41. Wharton J, Davie N, Upton PD et al. Prostacyclin analogues differentially inhibit growth of distal and proximal human pulmonary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2000; 102: 3130-36.
42. Bradbury DA, Newton R, Zhu YM et al. Effect of bradykinin, TGF- β 1, IL-1 β , and hypoxia on COX-2 expression in pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: 717-25.
43. Hogg N, Browning J, Howard T et al. Apoptosis in vascular endothelial cells caused by serum deprivation, oxidative stress and transforming growth factor beta. *Endothelium* 1999; 7: 35-49.
44. Chen YF. Atrial natriuretic peptide in hypoxia. *Peptides* 2005; 26: 1068-77.
45. Millatt LJ, Whitley GS, Li D, Leiper JM, et al. Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 1493-98.
46. Bisgard GE. Carotid body mechanisms in acclimatization to hypoxia. *Respir Physiol* 2000; 121: 237-46.

47. Powell FL. The influence of chronic hypoxia upon chemoreception. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 157: 154-61.
48. Henriksen JH, Christensen NJ, Kok-Jensen A, et al. Increased plasma noradrenaline concentration in patients with chronic obstructive lung disease: relation to haemodynamics and blood gases. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40:419-427.
49. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during oedema and after recovery. *Circulation* 1992; 86: 12-21.
50. de Leeuw PW, Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 33-40.
51. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22 (Suppl 46): 76-80.
52. Dimopoulou I, Ilias I, Mastorakos G. Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. *Metabolism* 2001; 50: 1397-1401.
53. Iwano M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 279-84.
54. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007; 117: 3810-20.
55. Sahai A, Mei C, Schrier RW, et al. Mechanisms of chronic hypoxia-induced renal cell growth. *Kidney International* 1999; 56: 1277-81.
56. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1999; 26: 74-84.
57. Minchenko A, Bauer T, Salceda S et al. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *Lab Invest* 1994; 71: 374-79.
58. Reynolds TY, Rockwell S, Glazer PM. Genetic instability induced by the tumor micro-environment. *Cancer Res* 1996; 56: 5754-57.
59. Yuan J, Narayanan L, Rockwell S, et al. Diminished DNA repair end elevated mutagenesis in mammalian cells exposed to hypoxia and low pH. *Cancer Res* 2000; 60: 4372-76.
60. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1763-73.
61. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 53-59.
62. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC et al. Systemic inflammation in COPD: is genetic susceptibility a key factor? *COPD* 2006; 3: 51-61.
63. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile and the interleukin 1 β -511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1059-64.
64. Hopkinson NS, Eleftheriou KI, Payne J et al. +9/+9 Homozygosity of the bradykinin receptor gene polymorphism is associated with reduced fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 912-17.
65. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 492-501.
66. Baldwin AS. The transcription factor NF- κ B and human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 3-6.
67. Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV et al. NF- κ B-induced loss of MyoD messenger RNA; possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 2000; 289: 2363-66.
68. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1712-17.
69. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, et al. Tumor necrosis factor alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-55.
70. Gosker HR, Wouters EFM, van der Vusse GJ, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1033-47.
71. Agusti AGN, Saucedo J, Miralles C et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 485-89.
72. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000; 405: 421-24.
73. Becker J, Delayre-Orthez C, Frossard N et al. Regulation of inflammation by PPARs: a future approach to treat lung inflammatory disease? *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 429-47.
74. Poynter ME, Daynes RA. Peroxisome proliferator-activated receptor α activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor κ B signaling and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem* 1998; 273: 32833-41.
75. Tomaya T, Nakamura H, Harano Y et al. PPAR- α ligands activate antioxidant enzymes and suppress hepatic fibrosis in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324: 697-704.
76. Remels AH, Gosker HR, Schrauwen P et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: a therapeutic target in COPD? *Eur Respir J* 2008; 31: 502-8.
77. Remels AH, Schrauwen P, Broekhuizen R et al. Expression and content of PPARs is reduced in skeletal muscles of COPD patients. *Eur Respir J* 2007; 30: 245-52.
78. Narravula S, Colgan SP. Hypoxia-inducible factor 1-mediated inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor α expression during hypoxia. *J Immunol* 2001; 166: 7543-48.
79. Sung CK, She H, Xiong S et al. Tumor necrosis factor- α inhibits peroxisome proliferator-activated receptor γ activity at a posttranslational level in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: 722-29.

Ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες

**Κώστας Πηγάκης,
Γεώργιος Μελέτης,
Μανώλης Φερδούτσος,
Γεώργιος Πατσουράκης,
Νικόλαος Μπαχλιτζανάκης**

Πνευμονολογικό Τμήμα, Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη

Λέξεις κλειδιά:

- Ηωσινοφιλία
- Ηωσινοφιλικά νοσήματα πνεύμονα
- Ηωσινοφιλικό σύνδρομο
- Ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες
- Οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία
- Χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία
- Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο
- Θεραπεία ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών

Αλληλογραφία:

Πηγάκης Κώστας
Ειδικ/νος Πνευμονολογίας
Πνευμονολογικό Τμήμα
Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου "Βενιζέλειο – Πανάειο"
Λεωφ. Κνωσσού, Τ.Θ. 44, Ηράκλειο Κρήτης, ΤΚ: 71300
Τηλ: 2810 368382 – 6977336548
e-mail: k_pigakis@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο όρος ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες περιλαμβάνει μια ομάδα ετερογενών παθήσεων που σαν κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα έχουν την παρουσία ηωσινοφιλικών διηθημάτων στο πνευμονικό παρέγχυμα, τον αυξημένο αριθμό των ηωσινοφίλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και μπορούν να συνοδεύονται ή όχι από περιφερική ηωσινοφιλία (ΠΗ). Η κλινική συμπτωματολογία των νοσημάτων αυτών μπορεί να είναι από ήπια μέχρι και θανατηφόρα. Η προσεκτική αξιολόγηση των συμπτωμάτων και η σωστή διάγνωση είναι πολύ βασικά, αφού αποτελεσματική θεραπεία υπάρχει στις περισσότερες περιπτώσεις. Η παρούσα ανασκόπηση ασχολείται με τις ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες διαγνωστικά και θεραπευτικά. *Πνεύμων 2008, 21(2):145-155.*

Πρώτος ο Löffler το 1932 περιέγραψε το σύνδρομο που φέρει το όνομα του. Το 1952 ο Crofton σε μια ομάδα περιέλαβε νοσήματα όπως το σύνδρομο Löffler, την οξεία και χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία, την τροπική πνευμονική ηωσινοφιλία, και την οζώδη πολυαρτηρίτιδα¹. Σήμερα, η ομάδα αυτή των νοσημάτων έχει διευρυνθεί και περιλαμβάνει νοσολογικές οντότητες γνωστής αλλά και άγνωστης αιτιολογίας. Ο όρος ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες περιλαμβάνει μια ομάδα παθήσεων που σαν κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα έχουν την παρουσία ηωσινοφιλικών διηθημάτων στο πνευμονικό παρέγχυμα, τον αυξημένο αριθμό των ηωσινοφίλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) με ή χωρίς την παρουσία Π.Η.¹. Πρόκειται για ετερογενείς παθήσεις, που περιλαμβάνουν διάμεσες πνευμονοπάθειες, αγγειίτιδες, νοσήματα λοιμώδους αιτιολογίας, νεοπλασματικές επεξεργασίες κ.λπ., και που η κλινική ταξινόμηση τους είναι εξαιρετικά δύσκολη¹. Οι ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες έχουν παγκόσμια κατανομή με διαφοροποίηση του αιτιολογικού παράγοντα που τις προκαλεί ανάλογα με τις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Η συχνότερη αιτία στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι τα παράσιτα. Στις αναπτυγμένες χώρες οι ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες είναι από ασυνήθεις έως πολύ σπάνιες και συνήθως είναι ιδιοπαθείς¹⁻⁹.

ΤΟ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

Το ηωσινόφιλο αποτελεί μαζί με το ουδετερόφιλο, το βασεόφιλο πολυμορφοπύρρηνο και το μακροφάγο, τους τελικούς εκπροσώπους της

κοκκιοκυτταρικής σειράς. Το ηωσινόφιλο κύτταρο αν και παρατηρήθηκε για πρώτη φορά από τον Wharton Jones το 1846, έγινε γνωστό και πήρε το όνομα από τον Paul Ehrlich το 1879, λόγω της ιδιομορφίας των κοκκίων του να βάφονται με τη χρωστική ηωσίνη^{9,10}.

Το ώριμο ηωσινόφιλο είναι λίγο μεγαλύτερο από το ουδετερόφιλο και στο πρωτόπλασμα του περιέχει 3 τύπους εκκριτικών κοκκίων που περιέχουν ένζυμα και κυτταροτοξικές πρωτεΐνες. Οι κυριότερες από τις πρωτεΐνες των ηωσινοφίλων είναι: α) η κύρια βασική ή μείζονα πρωτεΐνη (MBP) που αδρανοποιεί την ηπαρίνη και προάγει την έκλυση ισταμίνης από τα βασεόφιλα και τα σιτευτικά κύτταρα, β) η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP), που προκαλεί καταστροφή του επιθηλίου της τραχείας και αύξηση της έκκρισης βλέννας γ) η ηωσινοφιλική νευροτοξίνη (EDN) και δ) η ηωσινοφιλική υπεροξειδάση (EPO), που ενεργοποιεί τα σιτευτικά κύτταρα, προκαλεί καταστροφή του ρινικού επιθηλίου και παροδικό βρογχόσπασμο. Στην μεμβράνη των ηωσινοφίλων βρίσκονται υποδοχείς για διάφορα χημειοτακτικά ερεθίσματα, κλάσματα του συμπληρώματος και ανοσοσφαιρίνες. Έχουν ακόμα ικανότητα σύνθεσης ορισμένων προσταγλανδινών (π.χ. PGD₂) και λευκοτριενίων (π.χ. LTC₄) και παράλληλα αποτελούν σημαντική πηγή του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)⁹⁻¹².

Τα ηωσινόφιλα, σε κανονικές συνθήκες, παράγονται στο μυελό των οστών. Από την έναρξη της διαφοροποίησης, το κύτταρο παρουσιάζει σταδιακά μορφολογικές αλλαγές μέχρι να γίνει λειτουργικά ώριμο. Αυτή η διαδικασία διαρκεί 3 με 6 ημέρες^{9,11,12}. Η παραγωγή των ηωσινοφίλων από το μυελό ρυθμίζεται κυρίως από τα Th2 λεμφοκύτταρα μέσω της παραγωγής IL5.

Οι πιο σημαντικές αιμοποιητικές ουσίες για την παραγωγή και διαφοροποίηση των ηωσινοφίλων είναι οι κυτταροκίνες IL-3, IL-5 και ο αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων – μακροφάγων (GM-CSF). Η IL-5 αποτελεί την πιο ειδική κυτταροκίνη για τα ηωσινόφιλα και προάγει τόσο τη διαφοροποίηση όσο και την απελευθέρωση των ηωσινοφίλων από το μυελό των οστών. Υπερπαραγωγή της IL-5 έχει σαν αποτέλεσμα έντονη ηωσινοφιλία. Στους ενήλικες, σε νοσήματα που συνοδεύονται από ηωσινοφιλία, συνήθως υπάρχει υπερπαραγωγή της IL-5^{9,12,13}.

Αν και αποτελεί συστατικό του περιφερικού αίματος, το ηωσινόφιλο στην ουσία θεωρείται κύτταρο των ιστών, όπου και εναποτίθεται τελικά, διερχόμενο μόνο παροδικά από την κυκλοφορία, μετά την έξοδο του από το μυελό. Τα ηωσινόφιλα, αφού εισέλθουν στην κυκλοφορία, εγκαθίστανται σε ιστούς που είναι εκτεθειμένοι στο εξωτερικό περιβάλλον, όπως είναι το τραχειοβρογχικό δένδρο, ο γαστρεντερικός σωλήνας, ο κόλπος και το ουροποιητικό

σύστημα. Η μετανάστευση των ηωσινοφίλων προάγεται από χημειοτακτικούς παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τη μετακίνησή τους στους ιστούς και για τη συσσώρευση τους στις περιοχές φλεγμονής. Διάφορες χημειοτακτικές ουσίες δρουν στο ηωσινόφιλο. Τελευταία έχουν περιγραφεί δυο ειδικοί για τα ηωσινόφιλα χημειοτακτικοί παράγοντες, η ηωταξίνη-1 και -2. Η χημειοτακτική δράση της ηωταξίνης επιτείνεται από την IL-5. Η μετανάστευση των ηωσινοφίλων από την κυκλοφορία και η διήθηση τους στους ιστούς είναι το αποτέλεσμα συνεργικής δράσης πολύπλοκων μηχανισμών, που περιλαμβάνουν αντιδράσεις μεταξύ των μορίων προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αντίστοιχων μορίων σύνδεσης των ηωσινοφίλων. Τα μόρια προσκόλλησης και σύνδεσης δραστηριοποιούνται από διάφορους μεσολαβητές της φλεγμονής όπως η IL-1, IL-4, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF-α), ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) και η ισταμίνη, οι οποίοι αυξάνουν την έκφραση της "P σελεκτίνης"^{9,14,15}.

Οι μηχανισμοί αυτοί προκαλούν αρχικά "κύλιση" (rolling) των ηωσινοφίλων κατά μήκος του ενδοθηλίου, στη συνέχεια μεγαλύτερη μείωση της ταχύτητάς τους και διαπίδυση μέσω του ενδοθηλίου. Το αρχικό rolling των ηωσινοφίλων οφείλεται στην επιβράδυνση της κίνησής τους, που είναι αποτέλεσμα της ανάπτυξης ασθενών δεσμών μεταξύ των μορίων προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων (P σελεκτίνη) και των αντίστοιχων υποδοχέων στη μεμβράνη τους (PSGL-1), καθώς και του VLA-4 με το VCAM^{9,16-18}.

Η προσκόλληση των ηωσινοφίλων στο επιθήλιο συνοδεύεται από την αποκοκκίωσή τους, που συνίσταται στην αργή και σταδιακή έκκριση πρωτεϊνών και είναι αποτέλεσμα της συνεργικής δράσης διαφόρων παραγόντων. Οι ουσίες που αποκοκκιώνουν τα ηωσινόφιλα είναι οι IL-5, IL-3, GM-CSF, IL-1β, PAF, κ.λπ. Οι κυτταροτοξικές ουσίες που απελευθερώνονται (ECP, MBP, EPO) προκαλούν ιστική βλάβη και κυτταρική απόπτωση^{9,18}.

Η διάρκεια ζωής των ηωσινοφίλων δεν είναι ακριβώς γνωστή. Τα ηωσινόφιλα κυκλοφορούν στο αίμα για 1 – 2 μέρες πριν μεταναστεύσουν στους ιστούς. Εκεί, η διάρκεια ζωής τους εξαρτάται από τις κυτταροκίνες του μικροπεριβάλλοντος. Κάτω από κανονικές συνθήκες, από τη στιγμή που τα ηωσινόφιλα διέλθουν στους ιστούς, δεν επανακυκλοφορούν, αλλά επιβιώνουν εκεί για 2-5 ημέρες και μετά καταστρέφονται με το μηχανισμό της απόπτωσης (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) και της ακόλουθης φαγοκυττάρωσης τους από τα μακροφάγα, ή αποκοκκιώνονται και εκφυλίζονται. Η IL-3, η IL-5 και ο GM-CSF εμποδίζουν την απόπτωση των ηωσινοφίλων για τουλάχιστον 10 – 15 ημέρες^{9,18}.

Ο ρόλος των ηωσινοφίλων δεν είναι γνωστό αν είναι ευεργετικός με σκοπό τη λύση της φλεγμονής ή επιβλαβής με σκοπό τη διαιώνιση της φλεγμονής. Η ταχύτητα με την οποία τα ηωσινόφιλα εξαφανίζονται από το περιφερικό αίμα μετά τη χορήγηση κορτικοειδών είναι εντυπωσιακή και συμβαίνει μέσα σε λίγες ώρες^{9,18}.

Σε κανονικές συνθήκες, ο αριθμός των ηωσινοφίλων που παράγεται και απελευθερώνεται, βρίσκεται σε ισορροπία με τον αριθμό των ηωσινοφίλων που κυκλοφορεί και με αυτόν που εισέρχεται στους ιστούς. Στις ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες, τα αυξημένα ηωσινόφιλα στο αίμα είναι αποτέλεσμα της διέγερσης της παραγωγής τους και του αυξημένου ρυθμού εξόδου τους από το μυελό¹⁸.

Η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών με ενεργοποιημένα και αποκοκκιωμένα κύτταρα και η ΠΗ αποτελούν χαρακτηριστικά των ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών. Τα τελευταία χρόνια έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος των ηωσινοφίλων στην παθογένεια των ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών, σαν αιτιολογικός παράγοντας και όχι σαν στοιχείο για την επιδιόρθωση της φλεγμονώδους βλάβης, όπως νόμιζαν παλιότερα^{9,18}.

Σύμφωνα με μελέτες, η ΠΗ είναι ανάλογη με τη βαρύτητα της ιστικής βλάβης που παρατηρείται στις ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες (με εξαίρεση την οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία) και αντιστρόφως ανάλογη με την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής. Επισημαίνεται ακόμα, ότι η θεραπευτική αγωγή και η ακόλουθη βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς με ηωσινοφιλική πνευμονοπάθεια, συνοδεύεται από μείωση του αριθμού των ηωσινοφίλων στο πνευμονικό παρέγχυμα και των επιπέδων της ECP και της EPO, καθώς και των ουσιών που ρυθμίζουν την παραγωγή και ωρίμανση των ηωσινοφίλων^{9,18}.

Κατά την εξέλιξη της φλεγμονώδους αντίδρασης, στο πνευμονικό παρέγχυμα, ποικίλες μεσολαβητικές ουσίες εκλύονται τοπικά, από τα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονή. Οι ουσίες αυτές (ιντερλευκίνες, παράγωγα του μεταβολισμού των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης, χημειοτακτικοί παράγοντες κ.τ.λ.), εκτός της ειδικής τους δράσης στο πνευμονικό παρέγχυμα και στους βρόγχους επιδρούν και στα κύτταρα φλεγμονής, διευκολύνοντας την προσέγγιση τους στην περιοχή της βλάβης και την περαιτέρω απελευθέρωση μεσολαβητών^{9,16,18}.

Ειδικότερα για τα ηωσινόφιλα, μεσολαβητές οι οποίοι εκλύονται τοπικά (ιντερλευκίνες, PAF), αυξάνουν τη λειτουργική τους ετοιμότητα και λειτουργούν σαν χημειοκινητικοί παράγοντες, οι οποίοι αυξάνουν την τυχαία κίνηση των κυττάρων, ενισχύοντας έτσι την απάντησή τους στα χημειοτακτικά ερεθίσματα. Κάτω από την δράση των παραγόντων αυτών αυξάνεται επίσης και η έκφραση ειδικών

υποδοχέων στη μεμβράνη των ηωσινοφίλων (υποδοχείς για χημειοτακτικούς παράγοντες, μόρια προσκόλλησης, κ.λπ.), γεγονός απαραίτητο για την έναρξη της διαδικασίας της μετανάστευσης τους^{9,18,19}.

Συμπερασματικά, η αύξηση των ηωσινοφίλων στο αίμα και στο πνευμονικό παρέγχυμα και η συμβολή τους στην παθοφυσιολογία των ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών εξαρτάται: 1) από την αύξηση της παραγωγής τους και του ρυθμού εξόδου τους από το μυελό, 2) την βιωσιμότητά τους, 3) την προσκόλλησή τους στο αγγειακό ενδοθήλιο και 4) την κατευθυνόμενη μετακίνησή τους στη περιοχή της φλεγμονής^{18,20,21,22}.

Οι κυτταροκίνες IL-3, IL-5 και GM-CSF που ρυθμίζουν την παραγωγή των ηωσινοφίλων παράγονται στο μυελό των οστών και τοπικά, στο μικροπεριβάλλον της φλεγμονής του πνευμονικού παρεγχύματος, από τα κύτταρα των ιστών (επιθηλιακά, ενδοθηλιακά, ινοβλάστες, σιτευτικά κύτταρα) και από τα ενεργοποιημένα κύτταρα που προσελκύνονται στη περιοχή (Τ-λεμφοκύτταρα, κ.λπ.)^{9,18,22}.

Οι IL-3, IL-5 και ο GM-CSF, καθώς και η TNF-α και η IFN-γ, αυξάνουν την επιβίωση των ηωσινοφίλων, αναστέλλοντας ενεργά το μηχανισμό της απόπτωσης. Ο παράγοντας TGF-β μειώνει την επιβίωση των ηωσινοφίλων^{9,18,20,22}.

Συνοψίζοντας, η ενεργοποίηση και δράση των ηωσινοφίλων στις ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες προκαλεί διήθηση του πνευμονικού παρεγχύματος από ηωσινόφιλα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα και απελευθέρωση ποικίλων ανοσορρυθμιστικών, τοξικών και προφλεγμονωδών παραγόντων από τα ηωσινόφιλα και τα άλλα κύτταρα φλεγμονής. Οι παράγοντες αυτοί δρουν στα ίδια τα κύτταρα, ρυθμίζοντας τις λειτουργίες τους^{9,18,22}.

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Με τον όρο ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες εννοούμε μια ομάδα νοσημάτων η οποία χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από την παρουσία ηωσινοφίλων στους κυψελιδικούς αεροχώρους και στο διάμεσο ιστό με ή χωρίς Π.Η. Η παρουσία των ηωσινοφίλων στον πνευμονικό ιστό και στους αεραγωγούς είναι ένα φαινόμενο που δηλώνει μια κυτταρική απάντηση του ξενιστή σε ένα εξωγενή ή ενδογενή διεγερτικό παράγοντα. Στους φυσιολογικούς αεραγωγούς δεν υπάρχουν συνήθως ηωσινόφιλα^{9,18,22}.

Η αιτιολογία και ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός των ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών είναι ελάχιστα κατανοητά. Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για την ταξινόμησή τους. Οι ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες μπορούν να διακριθούν σε δυο μεγάλες ομάδες. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν αυτές που είναι άγνωστης αιτιολογίας

(ιδιοπαθείς ή ενδογενείς). Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν εκείνες οι οποίες αιτιολογικά μπορεί να συνδεθούν με διάφορους γνωστούς παράγοντες και καταστάσεις (δευτεροπαθείς ή εξωγενείς) (Πίνακας 1)^{3,6,9,10}. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να γίνει μια σύντομη αναφορά στην φυσιολογία του ηωσινόφιλου κυττάρου, να αναπτυχθούν οι ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες και κυρίως η νεότερη θεραπευτική τους προσέγγιση.

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Αν και η παθογένεια των ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών δεν είναι εντελώς κατανοητή, πολλά δεδομένα κάνουν φανερό ότι το ηωσινόφιλο μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα κύριο κύτταρο στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των νοσημάτων αυτών^{9,18,22}. Αυτό το συμπέρασμα είναι βασισμένο σε ιστολογικές μελέτες του πνευμονικού ιστού και του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) από ασθενείς με ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες. Οι μελέτες δείχνουν αυξημένη συγκέντρωση της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP) στο BAL, εντόπιση της ηωσινοφιλικής κύριας βασικής πρωτεΐνης (MBP) στα ιστολογικά δείγματα, πολλά διαλυμένα ηωσινόφιλα, καθώς και ελεύθερα κοκκία μέσα στο πνευμονικό μικροαγγειακό δίκτυο. Η πλειονότητα των βρογχοκυψελιδικών ηωσινοφίλων που λαμβάνονται από ασθενείς με ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες είναι αποκοκκιωμένα. Οι πρωτεΐνες, που προέρχονται από τα ηωσινόφιλα μπορούν να βλάψουν άμεσα τα πνευμονικά ενδοθηλιακά κύτταρα, να αυξήσουν τη διαπερατότητα των αγγείων. Συνεπώς, τα ηωσινόφιλα μπορεί να είναι άμεσα υπεύθυνα για την ιστική βλάβη στις ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες^{9,18,22}.

Στην ομάδα των ιδιοπαθών ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών ανήκουν τα παρακάτω νοσήματα^{9,22}:

- Σύνδρομο Löffler (Απλή πνευμονική ηωσινοφιλία),
- Οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία (ΟΗΠ)
- Χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία (ΧΗΠ)
- Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (ΥΗΣ)

Απλή πνευμονική ηωσινοφιλία (σύνδρομο Löffler)

Το 1932 ο Löffler ανακοίνωσε περιπτώσεις ασθενών με ελαφρά κλινικά συμπτώματα, ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα και αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακα. Πρόκειται για σπάνια ιδιοπαθή νόσο, καλοήγη και αυτοπεριοριζόμενη, που χαρακτηρίζεται από πνευμονικά μεταναστευτικά διηθήματα και από Π.Η. Η κλινική εικόνα του συνδρόμου χαρακτηρίζεται: 1) από ήπια συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως ο βήχας,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ταξινόμηση των ηωσινοφιλικών πνευμονικών νοσημάτων.

Α) Ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες

Σύνδρομο Löffler (Απλή Πνευμονική Ηωσινοφιλία)
Οξεία Ηωσινοφιλική Πνευμονία (ΟΗΠ)
Χρόνια Ηωσινοφιλική Πνευμονία (ΧΗΠ)
Υπερηωσινοφιλικό Σύνδρομο (ΥΗΣ)

Β) Δευτεροπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες

1. Φαρμακευτικής αιτιολογίας

Αμινοσαλικυλικό οξύ	Bicalutamide
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	Ιμιπραμίνη
Μπλεομυκίνη	Ιντερλευκίνη-2 και -3
Καπτοπρίλη	Mecylamine
Κοκαΐνη	Methylphenidate
Χρωμογλυκονικό νάτριο	Μινουκυκλίνη
Εθαμβουτόλη	Phenytoin
Άλατα χρυσού	Trazodone
Ηρωίνη	Trimipramine

2. Παρασιτικής αιτιολογίας

Ασκαριδίαση
Παραγονιμίαση
Στρογγυλοειδωση
Τροπική ηωσινοφιλία
Αγγυλοστομίαση
Σχιστοσωμίαση

3. Μυκητιασικής αιτιολογίας

Αλλεργική Βρογχοπνευμονική Ασπεργίλλωση
Κοκκιοειδιομύκωση
Τριχοσπορίαση
Διηθητική Ασπεργίλλωση
Άλλοι μύκητες

4. Βακτηριακής αιτιολογίας

5. Ιογενούς αιτιολογίας

6. Νοσήματα συνδετικού ιστού και αγγειίτιδες

Κοκκιωμάτωση Wegener
Κοκκιωμάτωση Churg - Strauss
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
Οζώδης Πολυαρθρίτιδα

7. Εισπνοή τοξικών αερίων

8. Άλλες (αταξινομήτες) ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες

Ηωσινοφιλική Γαστρεντερίτιδα	Αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια
Δήγμα ερπετών	Ιστοκύτωση - Χ
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	Κακοήγη νοσήματα
Μεταμόσχευση μυελού	Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση
Άσθμα	Ηωσινοφιλική Βρογχίτιδα

που όταν είναι παραγωγικός στα πτύελα ανευρίσκονται ηωσινόφιλα και ηπίου βαθμού δύσπνοια που δεν συνοδεύεται από βρογχική απόφραξη, 2) από δεκατική πυρετική κίνηση, η οποία διαρκεί λίγες μέρες. Επειδή ανάλογη εικόνα προκαλούν ορισμένα φάρμακα ή και παράσιτα, θα πρέπει, προκειμένου μια κατάσταση να χαρακτηριστεί σαν σύνδρομο Löffler, να αποκλειστούν όλες οι πιθανές αιτίες που μπορεί να την προκαλέσουν^{9,22}.

Η νόσος είναι συνήθως ήπια και δεν διαρκεί περισσότερο από ένα μήνα. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις παρατηρείται αυτόματη υποχώρηση και πλήρης ύφεση της νόσου^{9,22}.

Οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία (ΟΗΠ)

Η ΟΗΠ είναι μια ταχύτατα εξελισσόμενη νόσος η οποία γενικά εμφανίζεται σε κατά τα αλλά, υγιείς ενήλικες. Η παθογένεση της ΟΗΠ παραμένει άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι η νόσος οφείλεται σε αντίδραση υπερευαισθησίας σε άγνωστα μέχρι στιγμής εισπνεόμενα αντιγόνα^{3,7,8,9,22}.

Τα αρχικά συμπτώματα της μοιάζουν με εκείνα της ΧΗΠ, αλλά είναι διάρκειας λίγων μόνο ημερών. Η ΟΗΠ χαρακτηρίζεται από: α) πρόσφατη έναρξη με συμπτωματολογία διάρκειας λίγων ημερών, β) σημαντικό βαθμό δύσπνοιας με μεγάλη υποξυγοναιμία, γ) πυρετό, δ) αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα (Εικόνα 1, 2), ε) ηωσινοφιλία στο BAL (>25-35%) και στ) απουσία Π.Η. Στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος πολύ γρήγορα εξελίσσεται σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Στην

ακτινογραφία θώρακα παρατηρούνται αμφοτερόπλευρα διηθήματα, που όμως δεν έχουν την περιφερική κατανομή των διηθημάτων της ΧΗΠ (Εικόνα 1, 2)^{3,7-9,22}.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη διάγνωση της νόσου. Η απουσία Π.Η., σε συνδυασμό με τη λευκοκυττάρωση και την ακτινολογική εικόνα, είναι εύκολο να στρέψουν τη διάγνωση σε πνευμονία βακτηριδιακής αιτιολογίας. Αν υπάρχει κλινική υποψία της νόσου, ιδιαίτερα σε άτομα με γρήγορα εξελισσόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια, θα πρέπει άμεσα να διενεργείται BAL, παρά την υποξυγοναιμία, όπου τα ηωσινόφιλα συχνά ξεπερνούν το 25-35%. Η κλινικοακτινολογική εξέλιξη της νόσου θυμίζει ARDS. Παρόλα αυτά, δεν παρατηρούνται, εκτός από οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ούτε καταπληξία, ούτε MODS (πολυοργανική ανεπάρκεια)^{3,7-9,22}.

Χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία (ΧΗΠ)

Το 1969 ο Carrihgton και συνεργάτες του περιέγραψαν ένα χρόνια πνευμονικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις και εκδηλώνεται με παρατεταμένα γενικά συμπτώματα, όπως είναι τα υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού και κακουχίας, ο βήχας, οι νυχτερινοί ιδρώτες, η απώλεια βάρους και η προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια, που με τον χρόνο μπορεί να εξελιχθεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια^{9-12,22}. Η αιτιολογία και η παθογένεια της νόσου είναι άγνωστη. Τα συμπτώματα αυτά συνοδεύονται από πνευμονικά διηθήματα, τα οποία προσβάλλουν την περιφέρεια του πνεύμονα και μπορεί να



ΕΙΚΟΝΑ 1. Οξεία ιδιοπαθής ηωσινοφιλική πνευμονία. Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα, όπου παρατηρούνται αμφοτερόπλευρα συρρέουσες κυψελιδικού τύπου σκιάσεις σε όλα τα πνευμονικά πεδία.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Οξεία ιδιοπαθής ηωσινοφιλική πνευμονία. Αξονική τομογραφία θώρακα, όπου παρατηρούνται αμφοτερόπλευρα συρρέουσες κυψελιδικού τύπου σκιάσεις σε όλα τα πνευμονικά πεδία και υπεζωκοτικές συλλογές.

μεταβάλλουν θέση (αρνητική φωτογραφία ακτινογραφίας πνευμονικού οιδήματος) (Εικόνα 3) και από αύξηση των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα στο 90% των περιπτώσεων και στο BAL (>20%)^{10-12,22}. Στο 5% των ασθενών ο αριθμός των ηωσινοφίλων είναι φυσιολογικός στα αρχικά στάδια της νόσου^{10-12,22}. Η μέση ηλικία προσβολής είναι τα 40 – 50 έτη περίπου. Σε ποσοστό 50% των ασθενών υπάρχει ιστορικό ατοπίας (άσθματος ή αλλεργικής ρινίτιδας) ενώ μικρότερο ποσοστό ασθενών (5 – 15%) εμφανίζει αλλεργία σε φάρμακα, ρινικούς πολύποδες και έκζεμα. Η έναρξη και η εξέλιξη της ΧΗΠ είναι προοδευτική. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι ο βήχας (στο 90% των ασθενών), η δύσπνοια (55 – 95%), η απόχρεμψη (30 – 40%) και σπανιότερα ο θωρακικός πόνος και η αιμόπτυση (10 – 15%). Η δύσπνοια που αρχικά δεν είναι έντονη, με την εξέλιξη της νόσου μπορεί να γίνει σοβαρή. Συμπτωματολογία από το ανώτερο αναπνευστικό (ρινίτιδα, παραρινοκολπίτιδα) παρουσιάζει το 20% των ασθενών¹⁰⁻¹². Σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών παρατηρούνται συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετός (στο 60 – 70% των ασθενών), απώλεια βάρους (65%), όπως επίσης κακουχία, ανορεξία, αδυναμία και νυχτερινοί ιδρώτες.

Η ακτινολογική εικόνα της ΧΗΠ χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση περιφερικών διηθημάτων με ασαφή όρια. Η απεικονιστική τους πυκνότητα ποικίλλει από εκείνη της θολής υάλου μέχρι της τυπικής πύκνωσης (Εικόνα 4). Τα

διηθήματα αυτά έχουν μεταναστευτικό χαρακτήρα στο 25% των περιπτώσεων και συχνά παρουσιάζουν δυο ή περισσότερες εντόπισης στον ένα ή και στους δυο πνεύμονες. Η εικόνα του φωτογραφικού αντίθετου του πνευμονικού οιδήματος, δηλαδή πυκνώσεις στο ύψος των πυλών όπως του πνευμονικού οιδήματος αλλά κυρίως με περιφερική αντί για κεντρική κατανομή, θεωρείται εύρημα υψηλής ειδικότητας για την νόσο, αλλά παρατηρείται μόνο στο 25% των περιπτώσεων ΧΗΠ. Η αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας (HRCT) αυξάνει το ποσοστό και την ακρίβεια των περιγραφόμενων ευρημάτων. Σπανιότερα, οι σκιάσεις αυτές τήκονται και δίνουν την εντύπωση κοιλότητας. Σε ποσοστό μικρότερο του 5% παρατηρείται μικρή υπεζωκοτική αντίδραση, ενώ διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου παρατηρείται σε ποσοστό 20 – 30%. Τα πνευμονικά διηθήματα υποχωρούν σε 2-3 ημέρες μετά τη χορήγηση κορτικοειδών¹⁰⁻¹². Αν υπάρξει υποτροπή της νόσου, η ακτινολογική εικόνα επαναλαμβάνεται πιστά¹².

Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρείται σε ποσοστό 90% των περιπτώσεων περιφερική ηωσινοφιλία. Η IgE είναι αυξημένη κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της νόσου. Η ΤΚΕ συχνά υπερβαίνει τα 100 mm την πρώτη ώρα. Το πιο χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου είναι η ηωσινοφιλία στο BAL με ποσοστό ηωσινοφίλων περίπου 60%. Η ευαισθησία του παραπάνω δείκτη αγγίζει το



ΕΙΚΟΝΑ 3. Χρόνια ιδιοπαθής ηωσινοφιλική πνευμονία. Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα, όπου παρατηρούνται αμφοτερόπλευρα διηθήματα με περιπυλαία και περιφερική εντόπιση.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Χρόνια ιδιοπαθής ηωσινοφιλική πνευμονία. Αξονική τομογραφία θώρακα, όπου παρατηρείται πυκνωτική εστία με περιφερική κατανομή (μεγάλα βέλη) και εικόνα θολής υάλου (μικρά βέλη).

100% και το BAL έχει υποκαταστήσει σχεδόν πλήρως την διαβρογχική βιοψία.

Η διάγνωση της ΧΗΠ δεν τίθεται αμέσως. Οι περισσότεροι ασθενείς αντιμετωπίζονται σαν να πάσχουν από πνευμονία, με πολλαπλές εναλλαγές των αντιβιοτικών σχημάτων. Η μέση χρονική διάρκεια από την αρχή της συμπτωματολογίας μέχρι να τεθεί η διάγνωση είναι από 1 εβδομάδα έως 4 μήνες.

Η ΧΗΠ δεν είναι συστηματική νόσος και προσβάλλει αποκλειστικά και μόνο το αναπνευστικό σύστημα. Η ανεύρεση πολυσυστηματικής προσβολής επιβάλλει την αναζήτηση άλλου νοσήματος. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει πάντα να αποκλείεται το σύνδρομο Churg – Strauss¹⁰⁻¹².

Υπερηωσινοφιλικό Σύνδρομο (ΥΗΣ)

Ο όρος αυτός παλιότερα περιελάμβανε ένα ευρύ φάσμα νοσολογικών καταστάσεων από το αυτοπεριοριζόμενο σύνδρομο Löffler μέχρι σοβαρά χρόνια σύνδρομα με θανατηφόρα έκβαση, όπως είναι η ηωσινοφιλική λευχαιμία^{13,14,16,17,20,21,23}. Το ΥΗΣ είναι νόσος άγνωστης αιτιολογίας και, όπως πιστεύεται σήμερα, αποτελεί κλωνική διαταραχή των ηωσινοφίλων. Το ΥΗΣ χαρακτηρίζεται από ΠΗ (>1500/μl) που διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες (ή έχει θανατηφόρο κατάληξη μέσα σε 6 μήνες), έλλειψη παρασιτικής νόσου ή άλλης γνωστής αιτίας ηωσινοφιλίας και συμπτωματολογία προσβολής διαφόρων οργάνων είτε άμεσα (ηωσινοφιλική διήθηση) είτε έμμεσα χωρίς κάποια εμφανή εξήγηση.

Η νόσος προσβάλλει το καρδιαγγειακό σύστημα στο 60% των περιπτώσεων^{13,14,16,20,22}. Παρατηρείται ίνωση του ενδοκαρδίου από ανάπτυξη συνδετικού ιστού και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος αποτελεί την κύρια αιτία θνητότητας από τη νόσο. Άλλα όργανα που προσβάλλονται είναι οι πνεύμονες (στο 40% των περιπτώσεων), το δέρμα (55%), το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα (55%), οι νεφροί, το γαστρεντερικό και το μυοσκελετικό σύστημα^{13,14,16,19,20}. Η πολυοργανική συμμετοχή οφείλεται στη διήθηση των οργάνων από ηωσινόφιλα. Το ΥΗΣ είναι συχνότερο σε άνδρες ηλικίας 20–50 ετών και έχει θνητότητα 50% μέσα σε 1 χρόνο, αν δεν αντιμετωπιστεί^{13,14,19,20}.

Οι πνεύμονες προσβάλλονται στο 40% των περιπτώσεων. Τα συμπτώματα με τα οποία προσέρχονται οι ασθενείς είναι αδυναμία, καταβολή (25%), νυχτερινός βήχας (25%) και δύσπνοια (15%). Τα καρδιολογικά συμπτώματα του ΥΗΣ είναι δύσπνοια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας και καρδιομεγαλία. Η συμπτωματολογία από το

νευρικό σύστημα περιλαμβάνει δυσλειτουργία του ΚΝΣ και περιφερική νευροπάθεια. Οι δερματικές εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνουν ερυθματώδεις κηλίδες και οζίδια καθώς και αγγειονευρωτικό οίδημα^{20,22}.

Στην ακτινογραφία θώρακα παρατηρούνται παρεγχυματικά διηθήματα στο 25% των ασθενών. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί εικόνα οξέος πνευμονικού οιδήματος καθώς και υπεζωκοτική συλλογή^{13,16,19,20,22}. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η ηωσινοφιλία στο BAL είναι ήπια σε αντίθεση με την εκσεσημασμένη ΠΗ.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

Η υποψία μιας ηωσινοφιλικής πνευμονοπάθειας μπορεί να τεθεί όταν ο ασθενής έχει κλινική συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα και παράλληλα παρουσιάζει ΠΗ, ηωσινοφιλία στο BAL ή στους ιστούς. Η διαγνωστική προσέγγιση απαιτεί τη λήψη καλού ιστορικού και την πραγματοποίηση διαφόρων εργαστηριακών εξετάσεων που θα επιβεβαιώσουν ή θα αποκλείσουν συγκεκριμένα νοσήματα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παρουσία των ηωσινοφίλων στο αίμα και στο BAL δικαιολογεί τον όρο ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες^{9,14,20,22}. Αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων μπορεί να βρεθεί, επίσης, στα πτύελα και στα δείγματα της πνευμονικής βιοψίας^{9,22}.

Οι αυξημένοι αριθμοί των ηωσινοφίλων του αίματος είναι ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά μιας ηωσινοφιλικής πνευμονοπάθειας (με εξαίρεση την ΟΗΠ)^{3,6,9,12,20}. Η εκτίμηση των τιμών του περιφερικού αίματος θα πρέπει να βασιστεί στους απόλυτους αριθμούς παρά στο εκατοστιαίο ποσοστό των ηωσινοφίλων. Το φυσιολογικό αίμα γενικά περιέχει μεταξύ 50 και 500 ηωσινόφιλα/μl και τιμές πάνω από αυτό τον αριθμό θεωρούνται παθολογικές. Η ΠΗ ταξινομείται αυθαίρετα σαν ήπια (500 – 1500/μl), μέτρια (1500 – 5000/μl), βαριά (>5000/μl)^{9,22}. Ενώ οι αυξημένοι αριθμοί του αίματος μπορεί να είναι το πρώτο στοιχείο μιας ηωσινοφιλικής νόσου, η ηωσινοφιλική συμμετοχή δεν συνοδεύεται πάντα από ΠΗ. Επίσης, η ηωσινοφιλία στο αίμα δεν σημαίνει ηωσινοφιλική πνευμονική συμμετοχή και δημιουργεί την ανάγκη για πρόσθετες διαγνωστικές διαδικασίες^{9,18,22}.

Η ανίχνευση των ηωσινοφίλων στα πτύελα αντανάκλαζε άμεσα την παρουσία των κυττάρων μέσα στο βρογχοκυψελιδικό χώρο^{9,18,22}.

Ο αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων στο BAL είναι ένα στοιχείο που σχετίζεται άμεσα με την παρουσία ηωσινοφίλων στον πνευμονικό ιστό. Η τεχνική του BAL είναι ασφαλής, ελάχιστα επεμβατική και μπορεί να επαναληφθεί

για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Φυσιολογικά, το BAL περιέχει λιγότερο από 1% ηωσινόφιλα. Αριθμοί των ηωσινοφίλων μεγαλύτεροι από 5% μέχρι και 20% του συνολικού αριθμού των λευκοκυττάρων θεωρούνται παθολογικοί και μπορεί να παρατηρηθούν σε διάφορες διάμεσες πνευμονοπάθειες. Πολύ μεγάλος αριθμός ηωσινοφίλων στο BAL (>20%) μπορεί να βρεθεί στο σύνδρομο Löffler, στην ΟΗΠ, στη ΧΗΠ, στο ΥΗΣ καθώς και σε ορισμένες δευτεροπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες, όπως στο σύνδρομο Churg – Strauss, στην τροπική πνευμονική ηωσινοφιλία και στην ηωσινοφιλική πνευμονοπάθεια από φάρμακα^{1,2,5,6,9,11,14}. Είναι σημαντικό να έχουμε υπόψη μας ότι στα κύτταρα που λαμβάνονται από το BAL, τα πτύελα ή τους ιστούς, οι πολλαπλοί πυρηνικοί λοβοί τείνουν να αποκοκκιωθούν, δείχνουν μειωμένες ιδιότητες χρώσης ή μπορεί να διαλυθούν, αφήνοντας σαν υπόλειμμα τις ειδικές βασικές πρωτεΐνες ή κοκκία τους. Στην παραγματικότητα, τα περιστασιακά κύτταρα μπορεί να μην ανιχνευτούν καθόλου, ενώ τα υψηλά επίπεδα των βασικών πρωτεϊνών στους ιστούς και στα υγρά του σώματος είναι η μόνη ένδειξη για μια ηωσινοφιλική συμμετοχή. Το BAL μπορεί να σταλεί για καλλιέργεια, καθώς και για κυτταρολογική εξέταση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία πνεύμονα^{9,18,22}.

Τονίζεται πάλι, ότι τα ενεργοποιημένα κύτταρα μπορεί να δείξουν ελαττωμένες ιδιότητες χρώσης ή να έχουν διαλυθεί εντελώς. Στην περίπτωση αυτή, η μέτρηση των ηωσινοφίλων ίσως να είναι παραπλανητική. Όμως, όπως ειπώθηκε παραπάνω, σημαντικά ποσά βασικών πρωτεϊνών έχουν καταμετρηθεί στους ιστούς και στα υγρά του σώματος. Έτσι, σε ορισμένες καταστάσεις έχει μεγάλη σημασία να εκτιμηθεί η παρουσία των ηωσινοφιλικών πρωτεϊνών, όπως είναι η MBP ή η ECP στο αίμα, στα πτύελα ή στο BAL με τη χρήση διαφόρων ανοσολογικών μεθόδων. Η ECP μπορεί να μετρηθεί με ραδιοανοσοδοκιμασία (RIA) και την ενζυμική ανοσοπροσοφνητική δοκιμασία (ELISA) στον ορό, στα πτύελα, στο BAL και στα ούρα των ασθενών με ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες. Η ανοσοϊστολογική μελέτη ενός τεμαχίου από πνευμονικό ιστό μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση μιας ηωσινοφιλικής πνευμονοπάθειας. Στη ΧΗΠ, για παράδειγμα, έχει βρεθεί εναπόθεση της MBP σε περιοχές παρεγχυματικών βλαβών^{9,11,12,22}.

Με δεδομένο ότι κάποια από τα ηωσινοφιλικά νοσήματα έχουν συγκεκριμένα αίτια, όπως είναι οι παρασιτικές λοιμώξεις ή οι φαρμακευτικές αντιδράσεις, η απόφαση για τη θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να ληφθεί αφού γίνει πρώτα ενδελεχής έλεγχος για την αναζήτηση του αιτιολογικού παράγοντα. Ένα σφάλμα στη διαγνωστική προσέγγιση των ηωσινοφιλικών πνευμονικών νοσημάτων είναι η ελλιπής διερεύνηση για την ύπαρξη υποκείμενου

αιτίου. Αρκετά συχνά στην κλινική πράξη, ένας ικανός αριθμός περιπτώσεων πνευμονικής ηωσινοφιλίας παρά τον λεπτομερή έλεγχο, δεν μπορεί να διευκρινιστεί αιτιολογικά και ο πνευμονολόγος θα χρειαστεί οπωσδήποτε τη βοήθεια διαφόρων ειδικών και ιδιαίτερα του αιματολόγου, του ανοσολόγου και του παρασιτολόγου για την αναζήτηση του αιτίου^{9,22}. Έτσι, μπορεί ένας ασθενής που θεωρείται ότι νοσεί από οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία ή βρογχοκεντρική κοκκιωμάτωση, να αντιμετωπιστεί λανθασμένα με τη χορήγηση κορτικοειδών, τη στιγμή που για την κλινική του εικόνα μπορεί να ευθύνεται μια μυκητιασική λοίμωξη. Θα πρέπει, να τονιστεί ότι η ιδιοπαθής ηωσινοφιλικής πνευμονοπάθεια είναι διάγνωση που τίθεται με αποκλεισμό και επιβεβαιώνεται μόνο ιστολογικά^{9,20,22}.

ΚΛΑΣΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

Στις ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες, τα ευρήματα από τη βιοψία του πνευμονικού ιστού συμβαδίζουν με το σκεπτικό, ότι στη θέση της παρεγχυματικής βλάβης εκδηλώθηκε αντίδραση υπερευαισθησίας, στην οποία βασικό βιογενετικό ρόλο έχουν τα ηωσινόφιλα^{9,16,17,20}.

Ο σκοπός της θεραπευτικής αγωγής των ιδιοπαθών ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών είναι: α) να υποχωρήσει η ΠΗ, β) να αποτραπεί η βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος και γ) η πλήρης ίαση της νόσου ή η επιβράδυνση της εξέλιξης και της προόδου της. Παρακάτω γίνεται μια σύντομη αναφορά τόσο στην κλασική αντιμετώπιση των ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών όσο και σε νεότερα δεδομένα στη θεραπεία αυτών των παθήσεων.

Κορτικοειδή:

Τα κορτικοειδή απαιτούνται συχνά για τη θεραπεία των ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών και είναι φάρμακα πρώτης εκλογής για αυτά τα νοσήματα.

Στην περίπτωση της απλής πνευμονικής ηωσινοφιλίας δεν απαιτείται καμία ειδική θεραπεία και η συμπτωματική ανακούφιση του ασθενή μπορεί να περιλαμβάνει αντιπυρετικά, αντιβηχικά και ανάπαυση. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις παρατηρείται αυτόματη υποχώρηση και πλήρης ύφεση της νόσου. Μόνο μια έντονη κλινική εικόνα μπορεί να δικαιολογήσει πρόσθετες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η θεραπεία με κορτικοειδή από το στόμα έχει αποδειχθεί ότι έχει μεγάλη αποτελεσματικότητα. Αν υπάρξει υποτροπή της κλινικής εικόνας μετά από θεραπεία με κορτικοειδή, τότε πρέπει η διάγνωση να στραφεί σε μια

από τις χρόνιες μορφές ηωσινοφιλικής πνευμονοπάθειας, όπως είναι η ΧΗΠ^{3,9,12,20,22}.

Στην περίπτωση της ΟΗΠ χορηγείται μεθυλπρεδνιζολόνη Ι.Β. σε δοσολογία 1 mg/kg ΒΣ κάθε 6 ώρες για 4 ημέρες ή για όσο χρειαστεί, αν υπάρχει αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν βελτιώνεται. Οι ασθενείς με ΟΗΠ συνήθως ανταποκρίνονται εντελώς στη θεραπεία μέσα σε μια περίοδο 2 ημερών. Μετά η θεραπεία συνεχίζεται από το στόμα με δόση 40-60 mg την ημέρα για 2-4 εβδομάδες και στη συνέχεια η δόση μειώνεται προοδευτικά. Η ύφεση της νόσου μετά τη χορήγηση κορτικοειδών είναι θεαματική. Τονίζεται ότι η νόσος, σε αντίθεση με τη ΧΗΠ, δεν υποτροπιάζει και έχει καλύτερη πρόγνωση.

Στην περίπτωση της ΧΗΠ τα κορτικοειδή βελτιώνουν εντυπωσιακά τα συμπτώματα της νόσου σε χρονικό διάστημα λιγότερο από δύο 24ωρα. Επειδή μερικές φορές τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης της νόσου από την κοινή πνευμονία, ενδεχομένως να καθυστερήσει η χορήγηση των κορτικοειδών^{9,22}. Η δοσολογία των κορτικοειδών είναι 0,75 mg/kg ΒΣ το 24ωρο πρεδνιζολόνης. Μετά από 20 μέρες θεραπείας, η δοσολογία μειώνεται στο 0,50 mg/kg ΒΣ το 24ωρο και στην συνέχεια προσαρμόζεται στα 10-20 mg το 24ωρο^{9,22}. Έχουν αναφερθεί συχνά υποτροπές με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή των κορτικοειδών. Η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται ποτέ πριν από 6 μήνες στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών. Τονίζεται ότι οι περισσότεροι μελετητές θεωρούν πως η χρήση των κορτικοειδών σε χαμηλή συνήθως δοσολογία (10 mg το 24ωρο ή 48ωρο), με αύξηση της δόσης στις υποτροπές, πρέπει να συνεχίζεται για 7-10 χρόνια. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειαστεί να λαμβάνουν κορτικοειδή για όλη τους τη ζωή. Τα εισπνεόμενα κορτικοειδή, φαίνεται να είναι αρκετά αποτελεσματικά στη μακροχρόνια αγωγή της νόσου, ελαττώνοντας σημαντικά τη δόση από το στόμα σε 5 mg το 24ωρο. Σε ασθενείς με συμπτωματολογία αποφρακτικής νόσου, η θεραπεία με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα μπορεί να μειώσει την απόφραξη των αεραγωγών. Η βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας καθώς και η πλήρης εξάλειψη των ακτινολογικών ευρημάτων και η επάνοδος της ακτινογραφίας θώρακα στο φυσιολογικό είναι ο κανόνας. Η ακτινολογική εικόνα αρχίζει να βελτιώνεται μέσα σε 2-3 ημέρες και γίνεται εντελώς φυσιολογική μέσα σε 2 εβδομάδες. Με τα κορτικοειδή η πορεία της νόσου είναι σχετικά καλή, παρά τις υποτροπές που μπορεί να παρατηρούνται και οι οποίες ανταποκρίνονται επίσης πολύ καλά στα κορτικοειδή. Η ΧΗΠ είναι μια σοβαρή ασθένεια και απαιτεί μακροχρόνια ανοσοκαταστολή. Καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική ινωση^{9,20,22}.

Στην περίπτωση του ΥΗΣ μόνο το 50% των ασθενών

ανταποκρίνεται στην αγωγή με κορτικοειδή, τα οποία χορηγούνται σε υψηλές δόσεις. Συνιστάται η χορήγηση 60 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα για 1 εβδομάδα. Στη συνέχεια χορηγούνται 60 mg κάθε δεύτερη μέρα, για μια περίοδο 3 μηνών. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά, ανάλογα με την πτωτική πορεία των ηωσινοφίλων και την βελτίωση της λειτουργίας των προσβεβλημένων οργάνων. Το υπόλοιπο ποσοστό το οποίο δεν ανταποκρίνεται σχεδόν καθόλου στη θεραπεία με κορτικοειδή, πρέπει να τεθεί σε αγωγή με χημειοθεραπευτικά σκευάσματα όπως η κυκλοσπορίνη. Πρόσφατα έχουν δημοσιευτεί αναφορές για την επιτυχή χρήση IFN-γ σε ΥΗΣ που δεν είχε καμία ανταπόκριση στα κορτικοειδή. Το ΥΗΣ είναι μια βαριά νόσος με κακή πρόγνωση²⁰. Η τριετής επιβίωση φτάνει στο 40-80%^{9,14,16,19,20,22}.

Οι ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες συχνά υποτροπιάζουν μόλις σταματήσει η θεραπεία με τα κορτικοειδή. Η μακροπρόθεσμη χρήση τους (ειδικά όταν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις), δυστυχώς, έχει συνδεθεί με πολλές παρενέργειες^{9,11,12,16,20,22}.

Ιντερφερόνη-α (IFN-α):

Η IFN-α έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό φάρμακο στη θεραπεία των ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών. Η τοξικότητα, εντούτοις, είναι ένα σημαντικό εμπόδιο στη χρήση αυτής της θεραπείας. Η IFN-α εγχέεται συνήθως υποδόρια με δοσολογία 3 MU, 3-5 φορές την εβδομάδα για 12 μήνες. Με την έναρξη της θεραπείας οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν γριποειδή συμπτώματα, όπως πυρετό με ρίγος, μυαλγίες, πονοκέφαλο, κ.λπ. Άλλες παρενέργειες της θεραπείας με IFN-α είναι οι χαμηλές τιμές όλων των κυτταρικών σειρών του αίματος και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων και για αυτό, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, απαιτούνται συχνοί και προσεκτικοί έλεγχοι. Αυτές οι παρενέργειες συνήθως υποχωρούν με το χρόνο. Δεν υπάρχουν ακόμα πληροφορίες για το ποιες μπορεί να είναι οι παρενέργειες της IFN-α μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Η γενική εμπειρία με IFN-α είναι ότι περίπου 25-30% των ασθενών απαιτούν την αναστολή της θεραπείας λόγω παρενεργειών. Οι νέες μακράς δράσης (long-acting) μορφές της IFN-α έχουν αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών. Χορηγούνται μόνο 1 φορά την εβδομάδα και μπορούν, επομένως, να είναι καλύτερα ανεκτές. Η γενική εμπειρία από την χρήση της IFN-α, μόνη της ή σε συνδυασμό με κορτικοειδή, είναι πολύ μικρή. Το φάρμακο φαίνεται να είναι ελπιδοφόρο αλλά χρειάζονται ακόμα αρκετές μελέτες. Σε ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες, που εμφανίζονται με πολύ βαριά κλινική εικόνα, βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια και

δεν δείχνουν να ανταποκρίνονται άμεσα στη θεραπεία με κορτικοειδή, ίσως η συνδυαστική χρήση INF-α, μαζί με τα κορτικοειδή, θα μπορούσε να προσφέρει κάποιο θεραπευτικό αποτέλεσμα^{17,20-22}. Συμπερασματικά τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα από τη χρήση της IFN-α δεν είναι διαφωτιστικά και χρειάζονται νέες μελέτες, μεγαλύτερες σε μέγεθος ασθενών αλλά και σε διάρκεια θεραπείας για να καταλήξουμε σε ποιούς ασθενείς, με ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες, η IFN-α έχει θέση.

Ανοσοκατασταλτικά/κυτταροτοξικά φάρμακα:

Αποτελούν μια εναλλακτική προσέγγιση στη θεραπεία των ασθενών με ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες. Χρησιμοποιούνται για την θεραπεία ογκολογικών και ανοσολογικών νοσημάτων και δεν αποτελούν φάρμακα ειδικά για τις ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες. Είναι ισχυρά φάρμακα και έχουν σοβαρές παρενέργειες. Χορηγούνται για την θεραπεία σοβαρών περιπτώσεων, με βαριά κλινική εικόνα, όταν τα άλλα φάρμακα δεν ωφελούν. Στη θεραπεία των ιδιοπαθών ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών έχουν χρησιμοποιηθεί η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη^{9,20,22}. Προστίθενται στη θεραπεία της ηωσινοφιλικής πνευμονοπάθειας, στην περίπτωση που τα κορτικοειδή σαν μονοθεραπεία αποτύχουν. Επίσης, τα ανοσοκατασταλτικά/κυτταροτοξικά φάρμακα χρησιμοποιούνται σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν κορτικοειδή ή σε ασθενείς που ανέπτυξαν παρενέργειες από αυτά (π.χ. μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, σοβαρή οστεοπόρωση, πεπτικό έλκος ή γλαύκωμα). Μελέτες έχουν δείξει ότι μόνο το 15–20% των ασθενών με χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονοπάθεια ανταποκρίνεται καλά στη μονοθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά²². Η κυκλοσπορίνη είναι ένα ισχυρό ανοσοκατασταλτικό φάρμακο και χρησιμοποιείται για να αποτρέψει την απόρριψη οργάνων σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Σε μερικούς ασθενείς με ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία με τα κορτικοειδή, υπάρχουν στοιχεία ότι η χρήση της κυκλοσπορίνης μπορεί να έχει κάποιο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Διάφορες κλινικές μελέτες ασθενών με ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες ανθεκτικές στα κορτικοστεροειδή και προοδευτικά επιδεινούμενη αναπνευστική λειτουργία χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη σε χαμηλό δοσολογικό σχήμα (100-130 mg την ημέρα) σε συνδυασμό με κορτιζόνη. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ενθαρρυντικά, καθώς η βαριά κλινική εικόνα των ασθενών βελτιώθηκε στο 20% των περιπτώσεων^{16,20,22}. Η κυκλοσπορίνη είναι ένα πολύ ισχυρό φάρμακο και η χρήση της στη θεραπεία των ηωσινοφιλικών πνευμονοπαθειών,

σε χρόνια βάση, δεν συνίσταται, λόγω των σοβαρών παρενεργειών της. Σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ηωσινοφιλική πνευμονοπάθεια που εμφανίζονται με βαριά κλινική εικόνα και βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς με γνωστή χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονοπάθεια και οξεία επιδείνωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν ικανοποιητική βελτίωση στην μονοθεραπεία με κορτικοειδή, μπορεί να έχουν κάποιο θεραπευτικό όφελος από την προσθήκη κυκλοσπορίνης στη θεραπεία.

Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες ανταποκρίνεται πολύ καλά στην κλασική θεραπευτική αγωγή με κορτικοειδή. Η απλή πνευμονική ηωσινοφιλία, καθώς και η ΟΗΠ δεν αποτελούν σοβαρό θεραπευτικό πρόβλημα και συνήθως απαντούν με πλήρη ύφεση της κλινικής εικόνας και οριστική ίαση. Όσον αφορά στη ΧΗΠ και στο ΥΗΣ, υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (20% και 50% αντίστοιχα) που η μονοθεραπεία με κορτικοειδή δεν έχει κανένα όφελος και συνοδεύεται από πολλές παρενέργειες. Ήδη έχουν δοκιμαστεί ορισμένα φάρμακα σε πιλοτικές μελέτες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η δράση τους όμως θα πρέπει να τεκμηριωθεί από μεγάλες καλά σχεδιασμένες μελέτες, μερικές από τις οποίες είναι ήδη σε εξέλιξη^{3,4,9,13,15,17,20-22}.

Έχει αναπτυχθεί μια ομάδα θεραπευτικών παραγόντων γνωστή σαν αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (tyrosine kinase inhibitors). Η νέα θεραπευτική προσέγγιση στις ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες είναι “να στοχευθούν” ειδικοί υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των ηωσινοφίλων προκειμένου να διακοπεί η αύξηση των κυττάρων αυτών στους ιστούς. Ο PDGFR (υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων) είναι μια πρωτεΐνη που ανήκει στις τυροσινικές κινάσες. Ένζυμα τα οποία βρίσκονται σε ορισμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων συμμετέχουν στον μηχανισμό πολλαπλασιασμού τους. Επομένως, τα φάρμακα αυτά (tyrosine kinase inhibitors) αναπτύχθηκαν για να παρεμποδίσουν αυτήν τη διαδικασία (Imatinib mesylate, dasatinib, nilotinab)^{4,13,20,22}.

Η Imatinib Mesylate είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης και είναι γνωστό ότι παρεμποδίζει την έκφραση του PDGFR. Η imatinib αρχικά αναπτύχθηκε και εγκρίθηκε για χρήση στη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (CML). Η Imatinib χορηγείται σε μια αρχική δόση 100 mg από το στόμα καθημερινά, με μια κλιμακωτή αύξηση των δόσεων μέχρι και 400 mg μετά

από έναν μήνα^{4,13,20}. Άλλοι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης που βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο για τη θεραπεία ασθενών με ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες είναι η *dasatinib* και η *nilotinib*. Αυτή η θεραπεία βρίσκεται ακόμα στο στάδιο της κλινικής αξιολόγησης και αναμένονται τα αποτελέσματα.

Η *Mepolizumab* είναι φάρμακο το οποίο δεσμεύει την IL-5 που είναι η πλέον αρμόδια κυτταροκίνη για την αύξηση των ηωσινοφίλων κυττάρων. Αυτή η θεραπεία αξιολογείται στις κλινικές δοκιμές για τους ασθενείς με ιδιοπαθείς και άλλες ηωσινοφιλικές ασθένειες και τα αρχικά αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά^{15,17,20,21}.

Η *Alemtuzumab* είναι ένα μονοκλωνικό αντιλευκοκυτταρικό αντίσωμα που στρέφεται εναντίον της γλυκοπρωτεΐνης CD52 της επιφάνειας των ηωσινοφίλων και γενικότερα των λευκοκυττάρων. Πρόσφατες μελέτες έχουν παρουσιάσει τη χρησιμότητα της *alemtuzumab* (anti-CD52) στη θεραπεία ασθενών με ηωσινοφιλικά νοσήματα. Αν και το φάρμακο βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο μπορεί να αποκτήσει μια θέση στη θεραπεία ορισμένων ασθενών με ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες που είναι ανθεκτικές σε άλλη θεραπεία^{20,22}.

Ένα ισχυρό ανθρώπινο αντίσωμα, η *αντι-ηωταξίνη 1*, έχει απομονωθεί με καλή *in vitro* και *in vivo* αποτελεσματικότητα. Η ηωταξίνη (CCL11) ανήκει στις χημειοκυτταροκίνες και αποτελεί ένα σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα της λειτουργίας των ηωσινοφίλων. Οι χημειοκυτταροκίνες είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που παίζουν σημαντικό ρόλο στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις (αποτελούν χημειοτακτικό παράγοντα για τα λευκοκύτταρα, αναφέρονται και σαν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες - proinflammatory cytokines), στις λοιμώξεις από ιούς, στην αγγειογένεση, στην παραγωγή κολλαγόνου, καθώς και στον πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων. Η συσσώρευση ηωσινοφίλων που σημειώνεται στους ιστούς έχει συσχετισθεί με την αύξηση της ηωταξίνης¹ σε πολλές ηωσινοφιλικές ασθένειες. Η δυνητική θεραπευτική αξία της αντι-ηωταξίνης να εξουδετερώνει τα αποτελέσματα της ηωταξίνης σε φλεγμονώδεις καταστάσεις είναι υπό διερεύνηση και μπορεί να έχει θεραπευτική αξία στην αναστολή των ασθενειών στις οποίες τα ηωσινοφιλα παίζουν ένα σημαντικό ρόλο^{20,23}.

Αναστολείς της L-σελεκτίνης. Η L-σελεκτίνη είναι πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης των λευκοκυττάρων. Ο κύριος ρόλος της είναι η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Η δράση της L-σελεκτίνης προάγεται από την δράση του TNF-α και της IL-1β και έχει ως αποτέλεσμα τη μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή της ιστικής βλάβης και την πρόοδο της φλεγ-

μονώδους διαδικασίας. Έτσι, χορήγηση ανταγωνιστών των IL-1β και TNF-α είχε ως αποτέλεσμα την κυτταρική προστασία σε πειραματικά μοντέλα. Βρίσκεται σε εξέλιξη μελέτη αυτών των φαρμάκων στις ιδιοπαθείς ηωσινοφιλικές πνευμονοπάθειες.

Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 4. Η Φωσφοδιεστεράση 4 είναι ένα από τα κύρια ένζυμα που απενεργοποιούν το κυκλικό AMP στα φλεγμονώδη και ανοσορρυθμιστικά κύτταρα. Η ευρύτητα των φλεγμονωδών μηχανισμών, που βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο της φωσφοδιεστεράσης 4, την καθιστά ελκυστικό στόχο για μια νέα θεραπευτική παρέμβαση που θα βασίζεται στην αναστολή της. Οι αναστολείς της παρουσιάζουν σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες ευρεία αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα που περιλαμβάνει καταστολή φλεγμονωδών κυττάρων, μείωση της μικροαγγειακής διαπερατότητας, καταστολή της απελευθέρωσης κυτταροκινών και χημειοκυτταροκινών από τα φλεγμονώδη κύτταρα, μείωση της παραγωγής οξειδωτικών μορίων καθώς και της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης. Οι κύριοι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 4 είναι το *cilomilast* και το *roflumilast* με το τελευταίο να θεωρείται πιο εκλεκτικό και με μεγαλύτερο θεραπευτικό εύρος. Παρά όμως τα παραπάνω *in vitro* και *in vivo* θετικά ευρήματα, η πλειοψηφία των κλινικών μελετών δεν παρουσιάζει ισχυρή απόδειξη κλινικής αποτελεσματικότητας. Μελλοντικές, καλύτερα τεκμηριωμένες μελέτες, θα καθορίσουν αν οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 4 θα είναι ένα αποτελεσματικό νέο αντιφλεγμονώδες φάρμακο που θα ελαττώνει την ηωσινοφιλική διήθηση στους ιστούς.

Αναστολείς MAP κινάσης. Αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα οποία αναστέλλουν τη σύνθεση των Th2 κυρίως κυτταροκινών και επίσης ενεργοποιούν οδούς απόπτωσης των ηωσινοφίλων. Ερωτηματικά υπάρχουν για την ασφάλεια.

Συμπερασματικά, μέχρι να έχουμε τα αποτελέσματα από τις τρέχουσες μελέτες, ο ιατρός όταν αποφασίσει να δώσει θεραπεία για μια ηωσινοφιλική πνευμονοπάθεια, χορηγεί κορτικοειδή, σαν μονοθεραπεία ή μαζί με ανοσοκατασταλτικά/κυτταροτοξικά φάρμακα. Διαφορετικές προσεγγίσεις της θεραπείας της ηωσινοφιλικής νόσου ενδέχεται να είναι πιθανές και νέα φάρμακα βρίσκονται σε κλινική δοκιμή. Πρόοδος στη θεραπεία θα ήταν η ανάπτυξη εξειδικευμένων φαρμάκων χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά)

Idiopathic eosinophilic lung diseases. A new approach to pathogenesis and treatment

Kostas Pigakis,
Georgios Meletis,
Manolis Ferdoutsis,
Georgios Patsourakis,
Nikolaos Bachlitzanakis

Department of Pneumology, Venizelio General Hospital, Heraklion, Crete

Key words:

- Eosinophilia,
- Eosinophilic lung diseases,
- Eosinophilic syndromes,
- Idiopathic eosinophilic lung disease,
- Acute eosinophilic pneumonia,
- Chronic eosinophilic pneumonia,
- Hypereosinophilic syndrome (HES),
- Treatment of eosinophilic lung disease

Correspondence:

Pigakis Kostas,
Department of Pneumology, General Hospital "Venizelio – Pananio"
Knossou Blv., M.B. 44, Heraklion Crete, Z.C.: 71300
Tel.: 2810 368382 – 6977336548
e-mail: k_pigakis@yahoo.gr

SUMMARY. This review deals with the diagnosis and treatment of idiopathic eosinophilic lung diseases. The term 'eosinophilic lung diseases' refers to a number of heterogeneous diseases which share the presence of eosinophilic infiltrates in the pulmonary parenchyma and increased numbers of eosinophils in the broncho-alveolar lavage (BAL), and which may or may not be accompanied by peripheral eosinophilia (PE). The clinical symptomatology of these diseases can vary from mild to severe and potentially fatal. As most patients with eosinophilic lung disease can be treated effectively, detailed symptom assessment and correct diagnosis are of crucial importance. *Pneumon 2008; 21(2):156–166*

INTRODUCTION

Löffler was the first to describe, in 1932, the syndrome that bears his name. In 1952, Crofton classified in a single group several diseases including Löffler's syndrome, acute and chronic eosinophilic pneumonia, tropical pulmonary eosinophilia and polyarteritis nodosa¹. This group of diseases has since been extended to include other nosologic entities of both known and unknown aetiology. The term 'eosinophilic lung diseases' refers to a group of diseases that share the presence of eosinophilic infiltrates in the pulmonary parenchyma and increased numbers of eosinophils in the broncho-alveolar lavage (BAL) fluid, with or without the presence of peripheral eosinophilia (PE)¹. The Idiopathic and secondary pulmonary eosinophilic syndromes are not the only diseases to cause alveolar tissue eosinophilia; less marked alveolar eosinophilia can be found in the BAL of patients with neoplastic lung disease, idiopathic interstitial pneumonia (idiopathic interstitial fibrosis, organizing pneumonia), histiocytosis and asthma, but in all of these conditions the eosinophils constitute less than 20% of the BAL cells. Eosinophilic lung diseases have a global distribution with varying aetiological factors according to the geographic region. The most frequent cause in the developing countries is infestation with parasites, while in the developed countries eosinophilic lung diseases are uncommon or very rare and are usually idiopathic¹⁻⁹.

The aim of this review is to present briefly the physiology of the eosinophil and to provide a more detailed overview of idiopathic eosinophilic lung diseases, with treatment options.

THE EOSINOPHIL

The eosinophil, along with the neutrophil, the basophilic polymorphonuclear leucocyte and the macrophage, is a final product of the granulocyte line of cells. The eosinophil, although observed for the first time by Wharton Jones in 1846, became known and was named by Paul Ehrlich in 1879 for the specificity of its granules to be stained with eosin^{9,10}.

The mature eosinophil is somewhat larger than the neutrophil and carries in its cytoplasm three types of secretory granules that contain enzymes and cytotoxic proteins. The most important eosinophilic proteins are: a) basic or major basic protein (MBP), which inactivates heparin and promotes histamine release from basophils and mastocytes, b) eosinophilic cationic protein (ECP), which causes destruction of the tracheal epithelium and increase in mucus secretion, c) eosinophilic neurotoxin (EDN), and d) eosinophilic peroxidase (EPO), which activates the mastocytes, triggers destruction of the nasal epithelium and causes transient bronchospasm. In addition, receptors for various chemotactic stimuli, complement fragments and immunoglobulins are found in the eosinophilic membrane. They can synthesize certain prostaglandins (e.g., PGD₂) and leukotrienes (e.g., LTC₄) and are an important source of platelet activating factor (PAF)⁹⁻¹².

Eosinophils, under normal conditions, are produced in the bone marrow. During differentiation the eosinophilic cell shows progressive morphological changes until it becomes functionally mature, a process which takes 3 to 6 days^{9,11,12}. The most important haematopoietic substances for the production and differentiation of eosinophils are the cytokines (interleukins) IL-3, IL-5 and the granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). IL-5 is the key eosinophil specific cytokine and it promotes both differentiation of eosinophils and their release from the bone marrow. IL-5 overproduction leads to severe eosinophilia. In adults with diseases accompanied by eosinophilia, overproduction of IL-5 is usually observed^{9,12,13}.

Despite being a component of the peripheral blood, the eosinophil cell is considered to be a tissue cell, since following its release from the bone marrow it is eventually

deposited in the tissues, passing only transiently (1 day) through the blood circulatory system. From the blood the eosinophils accumulate in tissues that are exposed to the external environment, such as the tracheobronchial tree, the gastro-intestinal tract, the vagina and the urinary system. Eosinophil migration is promoted by chemotactic factors, a number of which act on eosinophils and which are responsible for their infiltration of tissues and accumulation in areas of inflammation. Recently two specific chemotactic factors in the eosinophils have been studied, eotaxin-1 and eotaxin-2, the chemotactic action of which is enhanced by IL-5. The migration of eosinophils from the circulation and infiltration into the tissues are the result of the synergistic effect of various complex mechanisms, including reactions between the endothelial cell adhesion molecules and the eosinophil adhesion molecules. The adhesion and binding molecules are activated by various mediators of inflammation including IL-1, IL-4, tumour necrosis factor α (TNF- α), platelet activating factor (PAF) and histamine, all of which increase P-selectin expression^{9,14,15}.

Initially, these mechanisms trigger the "rolling" of the eosinophils along the endothelium and then they provoke further slowing and eosinophil diapedesis through the endothelium. The initial rolling of the eosinophils is due to a decrease in their speed, which, in turn, is a result of the weakening of the bonds between the endothelial cell adhesion molecules of P-selectin and the respective membrane receptors (PSGL-1) and between VLA-4 and VCAM^{9,16-18}.

Eosinophil adhesion to the epithelium is accompanied by degranulation, which takes place through a slow, progressive secretion of proteins, as a result of a synergistic effect of a variety of factors, including IL-5, IL-3, GM-CSF, IL-1 β , PAF, etc. The cytotoxic substances (ECP, MBP, EPO) that are released during degranulation cause tissue damage and cell apoptosis^{9,18}.

The life span of eosinophils is not precisely known. They circulate in the blood for 1–2 days before migrating to the tissues where their life span depends on the cytokines in the microenvironment. Under normal conditions, when eosinophils infiltrate the tissues they do not return to the blood circulation, but survive for 2–5 days and then either they are destroyed through the apoptosis mechanism (scheduled cell death) and are subsequently phagocytosed by the macrophages, or they undergo degranulation and degeneration. IL-3, IL-5 and GM-CSF prevent the apoptosis of eosinophils for 10–15 days at least^{9,18}.

It was not fully understood whether the role of the

eosinophils is favourable, leading to the resolution of inflammation, or harmful, leading to the perpetuation of inflammation. The speed with which eosinophils are eliminated from the peripheral blood after the administration of corticosteroids is impressive, taking only a few hours^{9,18}.

Under normal conditions, there is a balance between the number of eosinophils produced and released, the number in the blood flow and the number infiltrating the tissues. In patients with eosinophilic lung disease, the increased number of eosinophils found in the blood is a result of stimulation of their production and an increased rate of release from the bone marrow¹⁸.

Eosinophilic inflammation of the airways, due to activated and degranulated cells, and PE are common features of eosinophilic lung disease. Over the past years the role of eosinophils in the pathogenesis of eosinophilic lung disease has been clarified and they are now considered to be a cause and not a factor repairing the inflammatory lesion, as was traditionally believed^{9,18}.

Studies suggest that the PE is proportional to the severity of the tissue damage observed in eosinophilic lung disease (with the exception of acute eosinophilic pneumonia), and reversely proportional to the effectiveness of the therapeutic intervention. It has also been observed that treatment and subsequent improvement of the clinical picture of a patient with eosinophilic lung disease are accompanied by a reduction in the numbers of eosinophils in the pulmonary parenchyma, in the ECP and EPO levels and in the levels of the eosinopoietic substances^{9,18}.

During the course of the inflammatory reaction in the pulmonary parenchyma, numerous mediatory substances are released in the area by the cells participating in the inflammation. These substances (interleukins, derivatives of the membrane phospholipid metabolism, chemotactic factors, etc.), apart from their specific effects on the pulmonary parenchyma and the bronchi, also affect the inflammatory cells, facilitating their approach to the damaged area and promoting the further release of mediators^{9,16,18}.

For eosinophils in particular, locally released mediators, specifically interleukins and PAF, increase their functional readiness and act as chemokinetic factors, increasing random cell locomotion, thus strengthening the eosinophil response to chemotactic stimuli. Under the influence of these factors the expression of specific receptors (for chemotactic factors, adhesion molecules, etc) in the eosinophilic membrane is also increased, which is necessary

for initiation of their migration process^{9,18,19}.

In conclusion, the increase in the number of eosinophils in the blood and the pulmonary parenchyma and their contribution to the pathogenesis of eosinophilic lung disease, depend on: 1) increase in their production and rate of release from the bone marrow, 2) their viability, 3) their adhesion to the vascular endothelium, and 4) their directed migration to the area of inflammation^{18,20-22}.

Cytokines IL-3, IL-5 and GM-CSF, which regulate the production of eosinophils, are produced both in the bone marrow and locally, in the microenvironment of inflammation in the pulmonary parenchyma, by tissue cells (epithelial, endothelial, fibroblasts, mastocytes) and by the activated cells that are attracted to the area (T-lymphocytes, etc)^{9,18,22}.

IL-3, IL-5 and GM-CSF, as well as TNF- α and IFN- γ , increase the life span of eosinophils, by actively inhibiting the apoptosis mechanism. The TGF- β factor decreases the eosinophil life span^{9,18,20,22}.

To summarize, the activation and activity of eosinophils in eosinophilic lung diseases triggers the infiltration of the pulmonary parenchyma by eosinophils and other inflammatory cells and the release of immunoregulatory, toxic and proinflammatory factors from the eosinophils and other inflammatory cells. These factors act on the tissue cells, regulating their functions^{9,18,22}.

EOSINOPHILIC LUNG DISEASES

The term eosinophilic lung diseases covers a group of diseases characterized histologically by the presence of eosinophils in the alveolar spaces and the interstitial tissue, with or without PE. The presence of eosinophils in the lung tissue and the airways is a phenomenon suggesting a cellular response of the host to an exogenous or endogenous stimulating factor. Eosinophils are usually absent from normal airways^{9,18,22}.

The aetiology and the exact pathogenetic mechanism of eosinophilic lung diseases are not well understood. Several efforts have been made to classify them, and they can be categorised into two large groups (table 1): Diseases of unknown aetiology belong to the first group (idiopathic or endogenous); diseases that aetiologically may be associated with various known factors and conditions (secondary or exogenous) belong to the second group^{3,6,9,10}. Whether idiopathic or secondary, many of the eosinophilic lung diseases may present:

(a) With few or almost no symptoms, but only radiological findings and alveolar eosinophilia: This is simple

TABLE 1. Classification of eosinophilic lung diseases.**A) Idiopathic eosinophilic lung diseases**

Löffler's Syndrome (Simple pulmonary eosinophilia),

Acute eosinophilic pneumonia (AEP)

Chronic eosinophilic pneumonia (CEP)

Hypereosinophilic syndrome (HES)

B) Secondary eosinophilic lung diseases**1. Drug - induced**

Aminosalicylic acid	Bicalutamide
Non steroidal anti-inflammatory drugs	Imipramin
Bleomycin	Interleukin-2 and -3
Captopril	Mecylamine
Cocaine	Methylphenidate
Sodium cromoglyconate	Minocyclin
Ethambutol	Phenytoin
Gold salts	Trazodone
Heroin	Trimipramine

2. Of parasitic aetiology

Ascariasis

Paragonimiasis

Strongyloidosis

Tropical eosinophilia

Ankylostomiasis

Schistosomiasis

3. Of fungal aetiology

Allergic bronchopulmonary aspergillosis

Coccidioidomycosis

Trichosporosis

Invasive aspergillosis

Other fungi

4. Of bacterial aetiology**5. Of viral etiology****6. Connective tissue diseases and angiitis**

Wegener's Granulomatosis

Churg-Strauss Granulomatosis

Rheumatoid Arthritis

Polyarteritis Nodosa

7. Inhalation of toxic gases**8. Other (unclassified) eosinophilic lung diseases**

Eosinophilic Gastroenteritis	Vasoimmunoblastic lymphadenopathy
Reptile bites	Histiocytosis X
Inflammatory bowel disease	Malignant diseases
Bone marrow transplantation	Idiopathic pulmonary fibrosis
Asthma	Eosinophilic bronchitis

pulmonary eosinophilia.

(b) With dyspnoea, malaise, weight loss, high fever; symptoms similar to those of infectious pneumonia: This is chronic eosinophilic pneumonia (idiopathic or secondary). This form has the same radiological and pathological picture as Löffler's disease.

(c) Acutely – the patient is severely dehydrated and usually needs to be intubated. This is acute eosinophilic pneumonia. Until recently this manifestation was considered to be strictly idiopathic, but in recent years this kind of "eosinophilic acute respiratory distress syndrome (ARDS)" has also been observed as a secondary phenomenon.

In other words, all causes of secondary pulmonary eosinophilia (drugs, parasites, external factors, etc) may present clinically as eosinophilic ARDS, (acute eosinophilic pneumonia), or more chronically as eosinophilic pneumonia, or with very few symptoms as simple pulmonary eosinophilia.

IDIOPATHIC EOSINOPHILIC LUNG DISEASES

Although the pathogenicity of eosinophilic lung diseases is not completely understood, a large amount of evidence indicates that the eosinophil may be a key factor in the pathogenetic mechanisms of these diseases^{9,18,22}. This conclusion is based on histological studies of lung tissue and BAL samples from patients with eosinophilic lung disease. Studies show an increased concentration of ECP in the BAL and the presence of MBP in histological samples, with degenerated eosinophils and free granules in the pulmonary microvascular network. Most bronchoalveolar eosinophils taken from patients with eosinophilic lung diseases are degranulated. Eosinophil-derived proteins may damage the endothelial cells of the lungs directly and increase vascular permeability. Thus it appears that in patients with eosinophilic lung diseases, the eosinophils may be directly responsible for tissue damage^{9,18,22}.

The following diseases belong to the group of idiopathic eosinophilic lung diseases^{9,22}:

- Löffler's Syndrome (simple pulmonary eosinophilia),
- Acute eosinophilic pneumonia (AEP)
- Chronic eosinophilic pneumonia (CEP)
- Hypereosinophilic syndrome (HES)

Simple pulmonary eosinophilia (Löffler's syndrome)

In 1932 Löffler presented a lecture about patients with very few clinical symptoms, peripheral blood eosinophilia

and bilateral pulmonary infiltrates on the chest X-ray. This is a rare idiopathic, benign and self-limiting disease, characterized by migrating pulmonary infiltrates and PE. The typical features of the clinical picture of the disease are: 1) mild respiratory symptoms, including cough, which, when productive, reveals the presence of eosinophils in the saliva, and mild dyspnoea not accompanied by bronchial occlusion, and 2) low grade fever lasting for a few days. Considering that this clinical picture may be produced by certain medicinal products or even parasites, all possible causes that may provoke this condition must be excluded for a condition to be identified as Löffler's syndrome^{9,22}.

The disease is usually mild and does not last for more than a month. In almost all cases spontaneous resolution and complete cure of the disease are observed^{9,22}.

Acute eosinophilic pneumonia (AEP)

AEP is a very rapidly progressing disease, normally occurring in otherwise healthy adults. The pathogenesis of AEP remains unknown, but the disease is thought to be a manifestation of a hypersensitivity reaction to antigens that are yet unknown^{3,7-9,22}.

Its initial symptoms are similar to those of CEP but last only for a few days. The typical features of AEP are: a) recent onset with a symptomatology of a few days' duration, b) severe dyspnoea with severe hypoxia, c) fever, d) bilateral pulmonary infiltrates (Figures 1, 2), e) BAL eosinophilia (>25-35%), and f) absence of PE. In most cases the disease

progresses very rapidly to a significant degree of respiratory failure. Bilateral infiltrates are observed on the chest X-ray but their distribution at the periphery of the lungs is unlike that of the CEP infiltrates (Figure 1, 2)^{3,7-9,22}.

Particular caution is required when the diagnosis of the disease is made. The absence of PE combined with leukocytosis and the radiological picture, may easily lead to a diagnosis of pneumonia of bacterial aetiology. If the disease is suspected clinically, particularly in individuals with rapidly progressive respiratory failure and with an eosinophil count exceeding 25-35%, BAL must immediately be performed, despite the presence of hypoxia. The clinical – radiological course of the disease is similar to that of ARDS, but apart from the complication of acute respiratory failure, neither shock nor multiorgan dysfunction syndrome (MODS) is observed^{3,7-9,22}.

Chronic eosinophilic pneumonia (CEP)

In 1969 Carrington and associates described a chronic pulmonary syndrome characterized by exacerbations and remissions and manifesting prolonged generalised symptoms, e.g., recurrent fever and cachexia, cough, night sweats, weight loss and progressively increasing dyspnoea, which, in time, may progress to respiratory failure^{9-12,22}. The aetiology and pathogenesis of the disease are unknown. The symptoms are accompanied by pulmonary infiltrates affecting the periphery of the lungs (Figure 3) (i.e., the opposite of the chest X-ray of pulmonary oedema) and increase in eosinophils in the peripheral blood in 90% of



FIGURE 1. Posteroanterior chest X-ray of acute idiopathic eosinophilic pneumonia with bilateral alveolar opacities and a conglomeration of lesions in the dependent areas.



FIGURE 2. High resolution computed tomography of acute idiopathic eosinophilic pneumonia in which bilateral alveolar opacities and bilateral pleural fluid accumulation are observed.

the cases and in the BAL ($>20\%$)^{10-12,22}, although in 5% of the patients, the eosinophil count is normal during the initial stages of the disease^{10-12,22}. The mean age at onset is 40-50 years and 50% of patients have a history of bronchial asthma or allergic rhinitis and only 5-15% have allergy to drugs, or nasal polyps or eczema. Frequent symptoms are cough (90%), dyspnoea (55-95%), expectoration (30-40%) and, rarely, chest pain or haemoptysis (10-15%). Upper respiratory problems (rhinitis, sinusitis) are present in about 20%.¹⁰⁻¹² Fever, weight loss, anorexia, fatigue and sweats are also common symptoms. Chest X-ray shows a variety of patterns, but high resolution computed tomography (CT) is essential for the diagnosis. Peripheral infiltrates (the "photographic negative" to that of pulmonary oedema) is the most common radiologic finding. Infiltrates may be migratory and sometimes present a "ground-glass" pattern, but always with a peripheral distribution. More rare X-ray findings are opacities with cavitation (5%) and pleural disease (5%). Mediastinal lymph node enlargement may be present in 20-30% of patients. The pulmonary infiltrates resolve within 2-3 days of administration of corticosteroids¹⁰⁻¹². If the disease recurs, a faithful repetition of the radiological examination is made. PE is a common finding (90% of patients). The presence of eosinophils in BAL fluid in a percentage of about 60% is characteristic. The sensitivity of this finding is 100%, so transbronchial biopsy is not necessary. IgE is increased during the disease

exacerbation, and the ESR frequently exceeds 100 mm in the first hour.

The diagnosis of CEP is not established immediately. Most patients are treated initially as if they have pneumonia, with multiple changes of antibiotic regimes. The average period of time between the onset of symptoms and the diagnosis is 1 week to 4 months.

CEP is not a systemic disease and affects only the respiratory tract. If multiple systems are affected, another disease must be considered and in these patients, the Churg-Strauss syndrome must always be excluded¹⁰⁻¹².

Hypereosinophilic syndrome (HES)

In the past, this term referred to a broad range of nosological conditions, from the self-limiting Löffler syndrome to serious chronic syndromes with a fatal outcome, such as eosinophilic leukaemia^{13,14,16,17,20,21,23}. HES is a disease of unknown aetiology, but it is currently believed to be a clonal eosinophilic disorder. It is characterized by PE, with a blood count of greater than 1,500 eosinophils/ μ l (eos/ μ l) lasting for longer than 6 months (or with a fatal outcome within 6 months), in the absence of infestation or other known causes of eosinophilia, and with indications of the involvement of other organs.

HES is most common in men aged 20-50 years and if left untreated its mortality rate is 50% within 1 year^{13,14,19,20}.



FIGURE 3. Posteroanterior X-ray of chronic idiopathic eosinophilic pneumonia in which bilateral, perihilar and especially peripheral alveolar infiltrations are observed.



FIGURE 4. High resolution computed tomography of chronic eosinophilic pneumonia in which alveolar consolidation (large arrows) and ground glass appearance (small arrows) are observed.

The disease affects the cardiovascular system in 60% of cases^{13,14,16,20,22}, and damage to the cardiovascular system is the primary cause of mortality in patients with this disease. Endocardial fibrosis, due to overgrowth of connective tissue, and thromboembolic events are observed. Other organs affected are the lungs (40%), the skin (55%), the central and peripheral nervous systems (55%), the kidneys, the gastrointestinal tract and the musculoskeletal system^{13,14,16,19,20}. Multi-organ involvement is due to the eosinophilic infiltration of the organs. Patients present with symptoms such as weakness, cachexia (25%) nocturnal cough (25%) and dyspnoea (15%). The cardiac symptoms which may be observed are those from congestive heart failure, mitral valve insufficiency and cardiomegaly. Central nervous symptom involvement and peripheral neuropathy are accompanied by skin lesions such as erythematous maculae, nodules and angioneurotic oedema.^{20,22}

The differential diagnosis of HES, which should exclude eosinophilic leukaemia, is not easy and frequently bone marrow biopsy is required. In eosinophilic leukaemia the percentage of blast cells in the bone marrow exceeds 10%^{19,20}. The chest X-ray shows parenchymal infiltrates in 25% of patients with HES^{20,22}. A pattern of acute pulmonary oedema or pleural disease must be also present^{13,16,19,20,22}. Paradoxically, the BAL eosinophilia is mild while PE is severe.

THE DIAGNOSTIC APPROACH TO IDIOPATHIC EOSINOPHILIC LUNG DISEASES

Eosinophilic lung disease is diagnosed when the patient has clinical symptomatology related to the respiratory tract accompanied by tissue eosinophilia, as expressed by the presence of eosinophils in BAL fluid or lung biopsy; PE may or may not be present. The diagnostic approach requires the recording of a detailed patient history and the performance of laboratory tests that will confirm or exclude specific diseases. In most cases, the presence of eosinophils in the blood and the BAL fluid justifies the term eosinophilic lung diseases^{9,14,20,22}. An increase of eosinophils may also be detected in sputum and lung biopsy samples^{9,22}.

A high eosinophil count in the blood is one of the key characteristics of eosinophilic lung disease (with the exception of AEP)^{3,6,9,12,20}. The evaluation of the peripheral blood count must be based on absolute numbers rather than on the percentage of eosinophils. Normal blood generally contains between 50 and 500 eos/μl and values exceeding this number are considered to be pathologi-

cal. PE is arbitrarily classified as mild (500 – 1,500 eos/μl), moderate (1,500 – 5,000 eos/μl) or severe (>5000 eos/μl)^{9,22}. While the increased blood eosinophil count may be the initial evidence of eosinophilic disease, eosinophilic involvement is not always accompanied by PE. Also, there may be blood eosinophilia with no involvement of the lungs and in this case further diagnostic investigation is required^{9,18,22}.

The detection of eosinophils in the sputum directly suggests the presence of eosinophils in the bronchoalveolar space^{9,18,22}. A high eosinophil count in the BAL fluid is directly associated with the presence of eosinophils in the lung tissue. The BAL technique is safe and minimally invasive. Normally, BAL contains less than 1% eosinophils, and an eosinophil count exceeding 5% and up to 20% of the total number of BAL leukocytes is considered an abnormal finding and may be observed in various interstitial lung diseases. A very high BAL eosinophil count (>20%) may be observed in patients with Löffler syndrome, AEP, CEP and HES, as well as in some secondary eosinophilic lung diseases, e.g., the Churg-Strauss syndrome, a tropical eosinophilia of the lungs, and drug-induced eosinophilic lung disease^{1-3,5,9,11,14}. Occasionally cells may not be detected at all, with the only sign of eosinophil involvement being high levels of basic proteins in the tissues and the body fluids. BAL fluid may be sent for both culture and for cytological examination. The diagnosis is confirmed by biopsy of the lungs^{9,18,22}.

It is re-emphasised that activated cells may demonstrate decreased staining properties or be completely degenerated, and in the latter case, the eosinophil count may be misleading. However, significant amounts of basic proteins will have been distributed in the tissues and the body fluids, so in these cases it is important to assess the presence of eosinophilic proteins, e.g. MBP or ECP, in the blood, the sputum or the BAL using various immunological methods. The ECP level may be measured by radioimmunoassay (RIA) and the enzyme-linked immunoassay (ELISA) in the serum, the sputum, the BAL fluid and the urine of patients with suspected eosinophilic lung diseases. The immunohistological examination of lung tissue may also be helpful in the diagnosis of eosinophilic lung disease. In CEP, for example, MBP deposition has been found in the area of the parenchymal lesions^{9,11,12,22}.

Given that certain eosinophilic diseases have specific causes, e.g. infestations or adverse reactions to drugs, the treatment must be based on the results of comprehensive examinations made to try to identify, if possible, the causal factors. Usually, intense investigation for identification of

causal factors is missing from the diagnostic investigation in such patients. In clinical practice, it is often impossible to identify the aetiology in a significant number of patients with pulmonary eosinophilia, despite comprehensive examination, and the pneumonologist will require the assistance of other specialists, particularly the haematologist, the immunologist and the parasitologist in the effort to establish the cause^{9,22}. In the absence of comprehensive investigation, a patient may be wrongly diagnosed as having AEP or bronchocentric granulomatosis and receive a wrong treatment. It must be emphasized that the definitive diagnosis of idiopathic eosinophilic lung disease is made only after excluding other causes and being confirmed histologically^{9,20,22}.

CLASSICAL TREATMENT AND EVIDENCE ON THE MORE RECENT TREATMENTS FOR IDIOPATHIC EOSINOPHILIC LUNG DISEASES

In eosinophilic lung diseases, the lung tissue biopsy findings are consistent with the rationale that a hypersensitivity reaction has occurred at the site of parenchymal damage, with the eosinophils playing a key biogenetic role¹⁵⁻¹⁷.

The objective of treatment of idiopathic eosinophilic lung disease is: a) to achieve remission of PE, b) to prevent damage to the pulmonary parenchyma, and c) to cure the disease or slow down its course and progress. A short presentation of both the traditional treatment of eosinophilic lung diseases and newer evidence regarding the treatment of these diseases follows.

Corticosteroids: Corticosteroids are frequently used in eosinophilic lung diseases and are the first choice of treatment for these diseases.

In patients with simple pulmonary eosinophilia, no specific treatment is required and the symptomatic relief of the patient may include use of antipyretics, antitussives and rest. In almost all patients spontaneous remission and complete cure of the disease is observed. Only if the clinical picture is severe are additional forms of treatment justified, and in such cases, treatment with oral corticosteroids has proved to be highly effective. If clinical relapse is observed when corticosteroids are tapered off or stopped, a chronic eosinophilic disease rather than the simple form, must be considered^{3,9,12,20,22}.

In patients with AEP, i.v. methylprednisolone is given at a dosage of 1 mg/kg of body weight 6 hourly for 4 days, or for as long as required, in patients with refractory respira-

tory failure. Patients with AEP normally show a complete response to treatment within 2 days. The treatment is continued with oral administration of prednisone 40-60 mg/24 h for 2-4 weeks, after which the dose is progressively tapered off. Remission of the disease on administration of corticosteroids is spectacular. AEP, unlike CEP, does not recur and has a better prognosis.

In patients with CEP corticosteroids improve the symptoms of the disease impressively within a period of less than two days. Occasionally, when differential diagnosis of the disease must be made to exclude common pneumonia, the administration of corticosteroids may have to be delayed^{9,22}. The dosage of corticosteroids (prednisolone) is 0.75 mg/kg of body weight every 24 hours. After 20 days of treatment, dosage is reduced to 0.50 mg/kg of body weight every 24 hours and then adjusted to 10-20 mg every 24 hours^{9,22}. Frequently, relapses occur when the corticosteroids are tapered or discontinued, and treatment must be continued for at least 6 months in most patients. Some investigators report that in chronic relapsing forms, corticosteroids must be administered for 7 – 10 years, usually at a low dosage (i.e., 10 mg per 24 hours or 48 hours), and some patients may need to receive corticosteroids for as long as they live. Inhaled corticosteroids appear to be effective in the long-term treatment of the disease, and the inhaled dose is significantly lower than that taken by mouth (i.e. 5 mg every 24 hours). Patients with airway obstruction require full treatment with both β_2 inhalers and inhaled corticosteroids. As a rule, improvement of the radiological picture with complete resolution of the chest X-ray findings is observed. The radiological picture starts to improve within 2-3 days of initiation of treatment and returns completely to normal in 2 weeks. With corticosteroid treatment, the course of the disease is relatively good, despite relapses, which also respond very well to corticosteroids. If treatment is delayed, pulmonary fibrosis may occur^{9,20,22}.

As far as HES is concerned, only 50% of the patients respond to treatment with corticosteroids, administered at high doses. The administration of 60 mg prednisolone per day for 1 week is recommended, followed by 60 mg every second day for 3 months. The dose must then be tapered off gradually, as the number of eosinophils decreases and as the function of affected organs improves. Patients who do not respond to treatment with corticosteroids need treatment with chemotherapeutic agents, e.g. cyclosporine. Recently, there have been reports of the successful use of IFN- γ for the treatment of corticosteroid-refractory HES. HES remains a severe disease with an

unfavourable prognosis¹²⁻¹⁴. The three year survival rate reaches 40-80%^{9,14,16,19,20,22}.

Eosinophilic lung diseases frequently relapse on discontinuation of corticosteroid treatment. Unfortunately, the long-term use of corticosteroids (particularly when used at high doses), has been associated with a high number of side effects^{9,11,12,16,20,22}.

Interferon-α (IFN-α): IFN-α has proved to be a highly effective drug in the treatment of eosinophilic lung diseases, but its toxicity is a significant problem in its use. IFN-α is normally infused subcutaneously at a dosage of 3 MU, 3-5 times weekly for 12 months. On starting treatment with IFN-α most patients manifest flu-like symptoms, i.e., fever, tremor, myalgia, headache, etc. Other side effects of IFN-α treatment are lowered blood cell line counts and increase in blood levels of liver enzymes, and therefore frequent and careful monitoring is required during treatment. These side effects subside over time, but the general experience with IFN-α is that approximately 25-30% of patients require treatment suspension due to side effects. There are still no data on the side-effects of long-term treatment with IFN-α. New long-acting forms of IFN-α have been developed during the last few years, which are administered only once a week and may, therefore, be better tolerated. Overall experience of the use of IFN-α, either given alone or combined with corticosteroids is very limited. The drug appears to be promising, but more studies need to be performed on its safety and effectiveness. In patients with idiopathic eosinophilic lung diseases with a very severe clinical picture, particularly severe respiratory failure which is refractory to treatment with corticosteroids, treatment with IFN-α, combined with corticosteroids could be effective^{17,20-22}. In conclusion, the current data regarding the use of IFN-α are not illuminating and more studies are required that include higher numbers of patients and longer treatment duration in order to determine the groups of patients and the types of eosinophilic lung diseases for which IFN-α is indicated.

Immunosuppressants/cytotoxic drugs: Immunosuppressant and cytotoxic drugs constitute an alternative treatment for patients with idiopathic eosinophilic lung diseases. They are potent drugs with serious side effects and are used primarily for the treatment of oncological and immunological diseases. For the treatment of eosinophilic lung diseases they are given for the treatment of seriously ill patients with a severe clinical picture, in which situations cyclosporine, azathioprin and cyclophosphamide have been used^{9,20,22}. These drugs are added to

the treatment of eosinophilic lung diseases in patients where corticosteroid monotherapy has failed. They are also used in patients who have contraindications to receiving corticosteroids or who have experienced serious side effects from corticosteroids (e.g., uncontrolled diabetes mellitus, arterial hypertension, severe osteoporosis, peptic ulcer, glaucoma). Studies have shown that only 15-20% of patients with chronic eosinophilic lung diseases respond well to monotherapy with immunosuppressants²². Cyclosporine is a potent immunosuppressant drug used for the prevention of organ rejection in transplant patients. In some patients with idiopathic eosinophilic lung diseases not satisfactorily responding to corticosteroids, there is evidence that cyclosporine may be an effective treatment. In clinical studies on patients with corticosteroid-refractory eosinophilic lung diseases and progressively deteriorating respiratory function, cyclosporine was given at a low dosage regime (100-130 mg/day) in combination with prednisone. The study results were encouraging, since the severe clinical picture of the patients improved in 20% of cases^{16,20,22}. Cyclosporine is a very potent drug and its use for the long-term treatment of eosinophilic lung disease is not recommended because of its serious side effects. Patients with new-onset eosinophilic lung disease, with a severe clinical picture and severe respiratory failure, and patients with established chronic eosinophilic lung disease and acute deterioration of their respiratory function, who do not experience satisfactory improvement after receiving monotherapy with corticosteroids, may benefit from the addition of cyclosporine to their treatment regime¹⁵⁻²¹.

Novel drugs

Most patients with idiopathic eosinophilic lung diseases respond very well to traditional treatment with corticosteroids. Simple pulmonary eosinophilia and AEP are not of serious medical concern and usually respond with complete remission of the clinical symptomatology and permanent cure. As far as CEP and HES are concerned, corticosteroid monotherapy is ineffective, or is associated with many side effects in a high rate of patients (20% and 50% respectively). Pilot clinical trials of novel drugs have been performed with encouraging results. However, the activity of the study drugs has not yet been established with large, well designed studies, although some are presently in progress^{3,4,9,13,15,17,20-22}.

A group of therapeutic agents known as tyrosine kinase inhibitors has been developed. The latest therapeutic approach to idiopathic eosinophilic lung diseases is to

"target" specific receptors on the surface of eosinophils, in order to disrupt the growth of these cells in the tissues. Platelet derived growth factor receptor (PDGFR) is a protein belonging to the family of tyrosine kinases. The tyrosine kinase enzymes found on certain receptors on the cell surface participate in their proliferation mechanism. Therefore, these drugs, tyrosine kinase inhibitors, (imatinib mesylate, dasatinib, nilotinab) were developed to prevent this process^{4,13,20,22}.

Imatinib mesylate is a tyrosine kinase inhibitor known to inhibit the expression of PDGFR. Imatinib was initially developed and approved for use in the treatment of chronic myelogenous leukaemia (CML). Imatinib is given by mouth at an initial dose of 100 mg, with a gradual increase to up to 400 mg after one month^{4,13,20}. Other tyrosine kinase inhibitors currently under investigation for the treatment of patients with eosinophilic lung diseases are *dasatinib* and *nilotinib*. This treatment is still under clinical evaluation.

Mepolizumab is a drug which binds to IL-5 the most appropriate cytokine for the increase of eosinophil cells. This treatment is under evaluation in clinical trials in patients with idiopathic and other eosinophilic diseases and initial results are encouraging^{15,17,20,21}.

Alemtuzumab is a monoclonal antileukocytic antibody acting against the CD52 glycoprotein of the eosinophil and in general the leukocyte surface. Recent studies have shown the utility of alemtuzumab (anti-CD52) in the treatment of patients with eosinophilic diseases. Although the drug is still under research, it may acquire a position in the treatment of some patients with refractory idiopathic eosinophilic lung diseases^{20,22}.

A potent humanized antibody, *anti-eotaxin I* has been isolated, which has demonstrated satisfactory *in vitro* and *in vivo* effectiveness. Eotaxine (CCL11) belongs to the family of chemocytokines and is a significant regulator of eosinophil function. Chemocytokines are a group of proteins playing an important role in inflammatory reactions (they are leukocyte chemotactic agents, and are also reported to be pro-inflammatory cytokines), viral infections, angiogenesis, collagen production and the proliferation of haemopoietic stem cells. In many eosinophilic diseases, the accumulation of eosinophils observed in the tissues has been associated with the increase of eotaxin I. The potential therapeutic value of anti-eotaxin in neutralizing the effect of eotaxin in inflammatory conditions is being investigated and may prove to be of therapeutic value for the inhibition of diseases where eosinophils play an

important role^{20,23}.

L-selectin inhibitors. L-selectin is a leukocyte membrane protein. Its primary role is in leukocyte adhesion to the endothelium. L-selectin activity is promoted by the activity of TNF- α and IL-1 β and results in the migration of inflammatory cells the site of tissue damage and in progress of the inflammatory process. In experimental models the administration of IL-1 β and TNF- α antagonists resulted in cell protection. These drugs are currently being studied for use in the treatment of idiopathic eosinophilic lung diseases.

Phosphodiesterase 4 inhibitors. Phosphodiesterase 4 is one of the primary enzymes deactivating the cyclic AMP in inflammatory and immunoregulatory cells. The variety of inflammatory mechanisms under the control of phosphodiesterase 4 makes it an attractive target for development of a new therapeutic intervention based on its inhibition. The phosphodiesterase 4 inhibitors, both *in vitro* and *in vivo*, demonstrate a broad anti-inflammatory activity including suppression of inflammatory cells, decrease of microvascular permeability, suppression of cytokine and chemocytokine release by inflammatory cells, and decrease in the production of oxidative molecules and the expression of adhesion molecules. The primary phosphodiesterase 4 inhibitors are *cilomilast* and *roflumilast*, with the latter being considered more selective and with a broader therapeutic range. Despite the positive experimental results, the majority of clinical trials have produced no robust evidence of clinical effectiveness. In the future, better substantiated trials will determine whether phosphodiesterase 4 inhibitors will be effective as a new form of anti-inflammatory drug to reduce penetration of eosinophils into tissues.

MAP kinase inhibitors are anti-inflammatory drugs that inhibit the synthesis of Th2 cytokines and also activate the eosinophil apoptosis pathways, but there are safety concerns related to their possible use as therapeutic agents.

In conclusion, pending the results of ongoing studies on novel possible therapeutic agents, physicians deciding to prescribe treatment for eosinophilic lung disease should use corticosteroids as monotherapy or in combination with immunosuppressants/cytotoxic drugs. Various potential approaches to the treatment of eosinophilic disease with new drugs are being investigated. The goal for treatment is the development of specifically acting drugs with no side effects.

REFERENCES

1. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg – Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1649 – 1654.
2. Matthew C, Huw B. Churg – Strauss syndrome. *Thorax* 2000; 55:870 – 877.
3. Shorr AF, Scoville SL, Cercovsky SB, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA* 2004;292:2297 – 3005.
4. Pardanani A, Reeder T, Porrata LF, Li CY, et al. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders. *Blood* 2003;101:3391 – 3397.
5. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med.* 2000; 342:756 – 62.
6. Allen JN. Drug induced eosinophilic lung diseases. *Clinics in Chest Med* 2004;25:77 – 88.
7. Badesch DB, King TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:249 – 252.
8. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med.* 1989; 321:569 – 574.
9. Allen JN, Davis WB. State of the Art: The Eosinophilic Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150:1423 – 1438.
10. Christoforidis AJ, Molnar W. Eosinophilic pneumonia: report of two cases with pulmonary biopsy. *JAMA* 1960; 173:157 – 161.
11. Carrington CB, Addington WW, Golf AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl* 1969; 280:787 – 798.
12. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia: a clinical and follow up study of 62 cases. *Medicine* 1998; 77:299 – 312.
13. Coutre S, Coteib J. Targeted treatment of hypereosinophilic syndromes and chronic eosinophilic leukemias with Imatinib Mesylate. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 307 – 315.
14. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome : clinical, pathophysiologic, and therapeutic consideration. *Ann Int Med* 1982; 97:78 – 92.
15. Simon HU, Plotz SG, Dummer R, et al. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999; 341:1112 – 1120.
16. Spry CJF. The hypereosinophilic syndrome: Clinical features, laboratory findings and treatment. *Allergy* 1982; 37:539 – 551.
17. Rothenberg M. Treatment of patients with anti-IL5 therapy. *N Engl J Med* 2008; 350: 1293 – 1294.
18. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324: 1110
19. Parrilo JE, Fauci AS, Wolff SM. Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89:167 – 172.
20. Fletcher S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 37 – 42.
21. Sutton SA, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-IL-5 and hypereosinophilic syndromes. *Clin Immunol* 2005; 115: 51 – 60.
22. Lombardi C, Passalacqua G. Eosinophilia and diseases: clinical revision of 1862 cases. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1371.
23. Scheerens J, van Gessee SB, Nijkamp FP, et al. Eotaxin protein levels and airways pathology in a mouse model for allergic asthma. *Eur J Pharmacol* 2002; 453: 111 – 117.

Το κάδμιο (Cd) ως παράγοντας πρόκλησης καρκίνου του πνεύμονα

Απόστολος Ζάρρος,
Νικολίνα Σκανδάλη,
Hussam Al-Humadi,
Χάρις Λιάπη

Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Γουδή, Αθήνα

Λέξεις κλειδιά:

- Καρκίνος του πνεύμονα
- Κάδμιο
- Καρκινογένεση
- Τοξικότητα
- Βαρέα μέταλλα

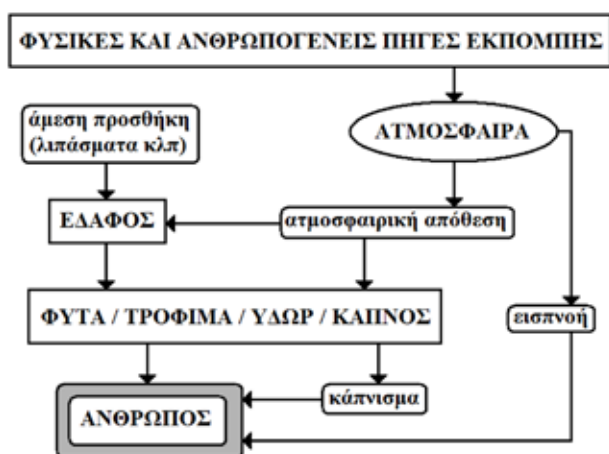
ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το κάδμιο (Cd) αποτελεί ένα διαδεδομένο περιβαλλοντικό ρύπο με ποικίλου βαθμού τοξικότητα στα διάφορα συστήματα και βεβαιωμένη καρκινογόνο ικανότητα. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής του εντός του ανθρωπίνου σώματος (ξεπερνά τα 10 χρόνια), η χρόνια έκθεση και η άθροιση Cd μπορεί να προκαλέσει πληθώρα τοξικών φαινομένων στους νεφρούς, στα οστά, στο ουροποιητικό σύστημα, αλλά και στους πνεύμονες. Το κάπνισμα και η εργασιακή έκθεση στις ενώσεις του Cd αποτελούν τις σημαντικότερες πηγές εισπνοής Cd. Η παρούσα βραχεία ανασκόπηση αποτυπώνει τα δεδομένα που τεκμηριώνουν την καρκινογόνο δράση του Cd και συσχετίζουν την εισπνοή αυτού με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα. Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, ωστόσο, σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν τόσο οι οξειδωτικές, όσο και οι άμεσα απορρυθμιστικές δράσεις του Cd επί διαφόρων πρωτεϊνών και ενζύμων των εκτιθέμενων σε αυτό κυττάρων του πνεύμονα. *Πνεύμων 2008, 21(2):167-171.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κάδμιο (Cd) ανήκει στα στοιχεία της ομάδας IIB του περιοδικού πίνακα και ανιχνεύεται στους ιστούς όλων των οργανισμών, χωρίς να αποτελεί απαραίτητο για αυτούς ιχνοστοιχείο^{1,2}. Οι κύριοι τρόποι έκθεσης των ανθρώπων στο Cd και στις ενώσεις του παρουσιάζονται συνοπτικά στο Σχήμα 1. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του Cd (Πίνακας 1) προσομοιάζουν με αυτές άλλων απαραίτητων για τη ζωή ιχνοστοιχείων, όπως ο ψευδάργυρος (Zn) και το ασβέστιο (Ca)²⁻⁴. Σε κυτταρικό επίπεδο, το δισθενές Cd (Cd²⁺) χαρακτηρίζεται από υψηλή ικανότητα σύνδεσης με διάφορα μακρομόρια, επιφέροντας μεταξύ άλλων: α) μεταβολές στη δομή και στη λειτουργία τους, β) επαγωγή οξειδωτικών φαινομένων, καθώς και γ) διέγερση μεταλλο-συζευκτικών αντιδράσεων^{3,5,6}. Με τον τρόπο αυτό, το Cd πλήττει τα κύτταρα διαφόρων συστημάτων και ιστών του οργανισμού, όπως του αναπνευστικού⁷, του ουροποιητικού⁸, του καρδιαγγειακού⁹, του γαστρεντερικού¹⁰, του νευρικού¹¹ και των οστών¹², διαταράσσοντας έμμεσα και άμεσα τη λειτουργικότητά τους. Οι τοξικές αυτές δράσεις μπορεί να οδηγήσουν τα κύτταρα αυτά σε

Αλληλογραφία:

Χάρις Λιάπη
Επίκ. Καθηγήτρια
Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό &
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Μικράς Ασίας 75, ΤΚ-11527, Γουδή, Αθήνα
Τηλ.: +30-210-7462531, Fax: +30-210-7462554
E-mail: cliapi@med.uoa.gr



ΣΧΗΜΑ 1. Κύριοι τρόποι έκθεσης των ανθρώπων στο κάδμιο (Cd) και στις ενώσεις του.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Σύνοψη των κυριότερων φυσικοχημικών ιδιοτήτων του καδμίου (Cd).

Χαρακτηριστικά:	μέταλλο μαλακό, ελατό και όλκιμο
Χρώμα:	αργυρόλευκο-κυανόλευκο
Κρυσταλλική δομή:	διαταραγμένο εξαγωνο
Ατομικό βάρος:	112,411
Ατομικός αριθμός:	48
Ατομική ακτίνα:	1,48 Å
Ιοντική ακτίνα:	0,97 Å (για το Cd ²⁺)
Αριθμός οξειδωσης:	+2, +1
Πυκνότητα:	8,65 g/cm ³
Σημείο τήξεως:	321 °C
Σημείο ζέσεως:	778 °C
Κυριότερες ενώσεις:	οξείδιο του καδμίου (CdO), θειούχο κάδμιο (CdS), χλωριούχο κάδμιο (CdCl ₂), βρωμιούχο κάδμιο (CdBr ₂), θειικό κάδμιο (CdSO ₄)

εκφύλιση ή ακόμη και σε εξαλλαγή^{2,13,14}.

Στη βιβλιογραφία τεκμηριώνεται σαφώς η ικανότητα του Cd να επάγει έμμεσες οξειδωτικές βλάβες επί του γενετικού υλικού (DNA), με αποτέλεσμα: α) την επαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, β) την αναστολή των αποπτωτικών διεργασιών, καθώς και γ) την παρεμπόδιση των επιδιορθωτικών μηχανισμών του DNA (DNA-repair inhibition)^{8,15,16}. Οι ακριβείς μηχανισμοί, ωστόσο, αυτών των έμμεσων καρκινογόνων δράσεων του Cd, παραμένουν ασαφείς. Το Cd φαίνεται να προκαλεί την ενεργοποίηση

ορισμένων πρωτο-ογκογονιδίων (c-myc, c-jun)¹⁷, χωρίς όμως και στην περίπτωση αυτή να αποσαφηνίζονται οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί. Σημαντικό, πάντως, ανασταλτικό ρόλο στην καρκινογόνο (αλλά και στην εν γένει τοξική) δράση του Cd φαίνεται να παίζει η μεταλλοθειονίνη (MT) (μία μεταλλοσυζευκτική πρωτεΐνη που δεσμεύει το Cd και συμβάλλει στην απομάκρυνσή του)^{6,17}.

Το Cd και οι ενώσεις του Cd εξετάστηκαν και από ομάδες εργασίας της International Agency for Research on Cancer (IARC), με αποτέλεσμα τον χαρακτηρισμό του Cd ως "καρκινογόνου κατηγορίας Ι" στην κλίμακα της IARC¹⁸. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με άλλα συρρέοντα επιστημονικά ευρήματα, είχε ως αποτέλεσμα την ανάδειξη του Cd ως μείζονος για την ανθρώπινη υγεία περιβαλλοντικού ρύπου και εργασιακού κινδύνου^{14,19}.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των μέχρι σήμερα βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την καρκινογόνο δράση του Cd (ως περιβαλλοντικού παράγοντα και βιομηχανικού ρύπου) στον πνεύμονα.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η συσχέτιση του Cd με τον καρκίνο του πνεύμονα υπήρξε το αντικείμενο πολλών επιδημιολογικών μελετών²⁰⁻³⁰. Παρά το γεγονός ότι η πιο συχνή αιτία ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα είναι το κάπνισμα^{31,32}, κατέστη αναγκαία η διερεύνηση και άλλων πιθανών παραγόντων κινδύνου, όπως το εργασιακό περιβάλλον, οι διαιτητικές συνήθειες, το οικογενειακό περιβάλλον, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο κ.λπ. Στα πλαίσια αυτής της διερεύνησης, η έκθεση σε Cd στο εργασιακό περιβάλλον (Πίνακας 2) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του πνεύμονα (που αγγίζει και την τιμή σχετικού κινδύνου 3,7), στην πλειονότητα των διεξαχθεισών επιδημιολογικών μελετών^{24-26,28-30}, μολονότι υπάρχουν λίγες (παλαιότερες) μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν αυτή τη συσχέτιση^{20,21}. Οι περισσότερες από τις μελέτες αφορούσαν εργαζόμενους σε βιομηχανίες παραγωγής μπαταριών ή επεξεργασίας Cd σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό³³, λαμβάνοντας ως κριτήριο το ιστορικό εργασιακής έκθεσης σε Cd. Από ορισμένες μελέτες πιθανολογείται και το ενδεχόμενο συμμετοχής και άλλων βαρέων μετάλλων που συνήθως συνυπάρχουν με το Cd στο εκάστοτε υπό εξέταση περιβάλλον εργασίας, όπως το αρσενικό (As), το νικέλιο (Ni), το βηρύλλιο (Be) και το χρώμιο (Cr)^{22,23,27}. Οι Stayner και συν. αποσαφηνισαν κάπως τα πράγματα, καταδεικνύοντας μια όσο-εξαρτώμενη αύξηση της καρκινογόνου ικανότητας

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κυριότερες βιομηχανικές εφαρμογές του καδμίου (Cd).

1. στην κατασκευή συσσωρευτών νικελίου-Cd (Ni-Cd, κυρίως για μπαταρίες κινητών τηλεφώνων)
2. ως συστατικό χρωστικής πλαστικών και υαλικών
3. στη σταθεροποίηση του πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) και άλλων πλαστικών υλών (σε συνδυασμό με σάπωνες βαρίου)
4. στην προστατευτική επικαδμίσωση του χάλυβα (πολεμική βιομηχανία, αεροναυπηγική)
5. ως συστατικό διαφόρων κραμάτων βιομηχανικών ή δομικών εφαρμογών
6. στη χρυσοχοΐα (κατασκευή και συγκόλληση κοσμημάτων)
7. στην παραγωγή ηλεκτρικών καλωδίων
8. στην παρασκευή οδοντιατρικών αμαλγαμάτων
9. στην κατασκευή συλλεκτών νετρονίων για τους πυρηνικούς αντιδραστήρες
10. στην κατασκευή ημιαγωγών
11. στην κατασκευή φωτοηλεκτρικών κυττάρων
12. στη διεκπεραίωση αντιδράσεων οργανικής σύνθεσης σε βιομηχανική ή εργαστηριακή κλίμακα
13. και αλλού

του Cd στον πνεύμονα²⁹, ενώ επαληθεύουν τα ευρήματά τους και σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε χαμηλά επίπεδα As, παράλληλα προς την έκθεση τους στο Cd³⁴.

Η τοξικολογική διερεύνηση ουσιών όπως το Cd δεν αποτελεί εύκολο αντικείμενο επιδημιολογικής έρευνας, δεδομένου ότι: α) ανεύρεση πληθυσμού προς μελέτη (με προϋπόθεση την επαρκή και κατ' αποκλειστικότητα έκθεση στο Cd) είναι δύσκολη και συνήθως, όταν επιτυγχάνεται, αφορά μικρό δείγμα εργαζομένων³³, β) ο προσδιορισμός του τύπου της ένωσης με την οποία αλληλεπιδρά το Cd στους διάφορους υπό μελέτη εργασιακούς χώρους είναι δυσχερής και όχι πάντα σταθερός³⁵, ενώ, γ) στην εργασιακή έκθεση στο Cd (όπως και στο γενικό πληθυσμό) εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες, όπως η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση με την εξ αυτής καθοριζόμενη καπνιστική συμπεριφορά³² (ο καπνός περιέχει υψηλές ποσότητες Cd και εναποθέτει το Cd πιο εύκολα συγκριτικά με οποιαδήποτε άλλη περιβαλλοντική πηγή, με αποτέλεσμα οι καπνιστές να αθροίζουν στο αίμα τους 4-5 φορές περισσότερο Cd από τους μη-καπνιστές: κάθε τσιγάρο περιέχει 1-2μg Cd και το 40-60% του εισπνεόμενου Cd εναποτίθεται στους πνεύμονες)^{36,37}. Τις δυσκολίες αυτές

φαίνεται να υπερβαίνει ο ορθός πειραματικός (in vivo και in vitro) σχεδιασμός, καθιστώντας και το Cd βέβαιο καρκινογόνο για τους πνεύμονες και προσεγγίζοντας τους εμπλεκόμενους καρκινογενετικούς μηχανισμούς.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Πειραματικές μελέτες επί πειραματοζώων έχουν καταδείξει μία συσχέτιση της συγκέντρωσης του Cd στον εισπνεόμενο αέρα, με αυτή που τελικά θα ανευρεθεί στον οργανισμό¹³. Το Cd απορροφάται εύκολα μέσω της αναπνευστικής οδού, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 7% έως και 40%³⁸⁻⁴⁰ και εξαρτώνται τόσο από τη συγκέντρωση του Cd στον αέρα, όσο και από τη χημική δομή με την οποία αυτό διατίθεται κάθε φορά¹³. Η έκθεση πειραματοζώων σε ατμούς χλωριούχου Cd, είχε ως αποτέλεσμα την πρόκληση εμφυσήματος και ίνωσης⁴¹, ενώ η χρόνια έκθεση πειραματοζώων στους ατμούς αυτούς επιφέρει μια δόσο-εξαρτώμενη συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (που αγγίζει ακόμα και το 70%)⁴².

Πρόσφορο έδαφος για την ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα φαίνεται να αποτελεί και μια σειρά παθοφυσιολογικών φαινομένων που συμβαίνουν κατά τη χρόνια έκθεση στο Cd. Η χρόνια έκθεση πειραματοζώων σε ατμούς Cd προκαλεί αρχικά τη συσσώρευση και ενεργοποίηση λευκοκυττάρων, καθώς και την απελευθέρωση διαφόρων μεσολαβητών της φλεγμονής, που με τη σειρά τους κινητοποιούν διεργασίες ικανές να εγκαταστήσουν ινωτικό ή φλεγμονώδη ιστότυπο στους προσβεβλημένους πνεύμονες⁴³⁻⁴⁵. Επιπλέον, το Cd φαίνεται να προσβάλλει το αγγειακό επιθήλιο (του πνεύμονα, αλλά και άλλων οργάνων), αυξάνοντας τη μικροαγγειακή διαπερατότητα και προκαλώντας τη διάχυση ύδατος, πρωτεϊνών και κυττάρων του αίματος στο διάμεσο ιστό⁴⁶. Η αύξηση της μικροαγγειακής διαπερατότητας, ανεξάρτητα από τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς, λαμβάνει χώρα μέσω επίδρασης του Cd στη λειτουργία της καντχερίνης (cadherin)⁴⁷. Η καντχερίνη αποτελεί ένα εξαρτώμενο από το Ca μόριο κυτταρικής προσκόλλησης που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη συγκράτηση των επιθηλιακών κυττάρων σε λειτουργική (στεγανή) γειτνίαση⁴⁷. Η διαταραχή της λειτουργίας του μορίου αυτού από το Cd, αποτελεί το εφελτήριο βιοχημικό γεγονός για έναν καταρράκτη φαινομένων που περιπλέκουν την τοξική δράση του Cd και δημιουργούν κατάλληλες συνθήκες για την εκδήλωση της καρκινογένου του δράσης⁴⁶.

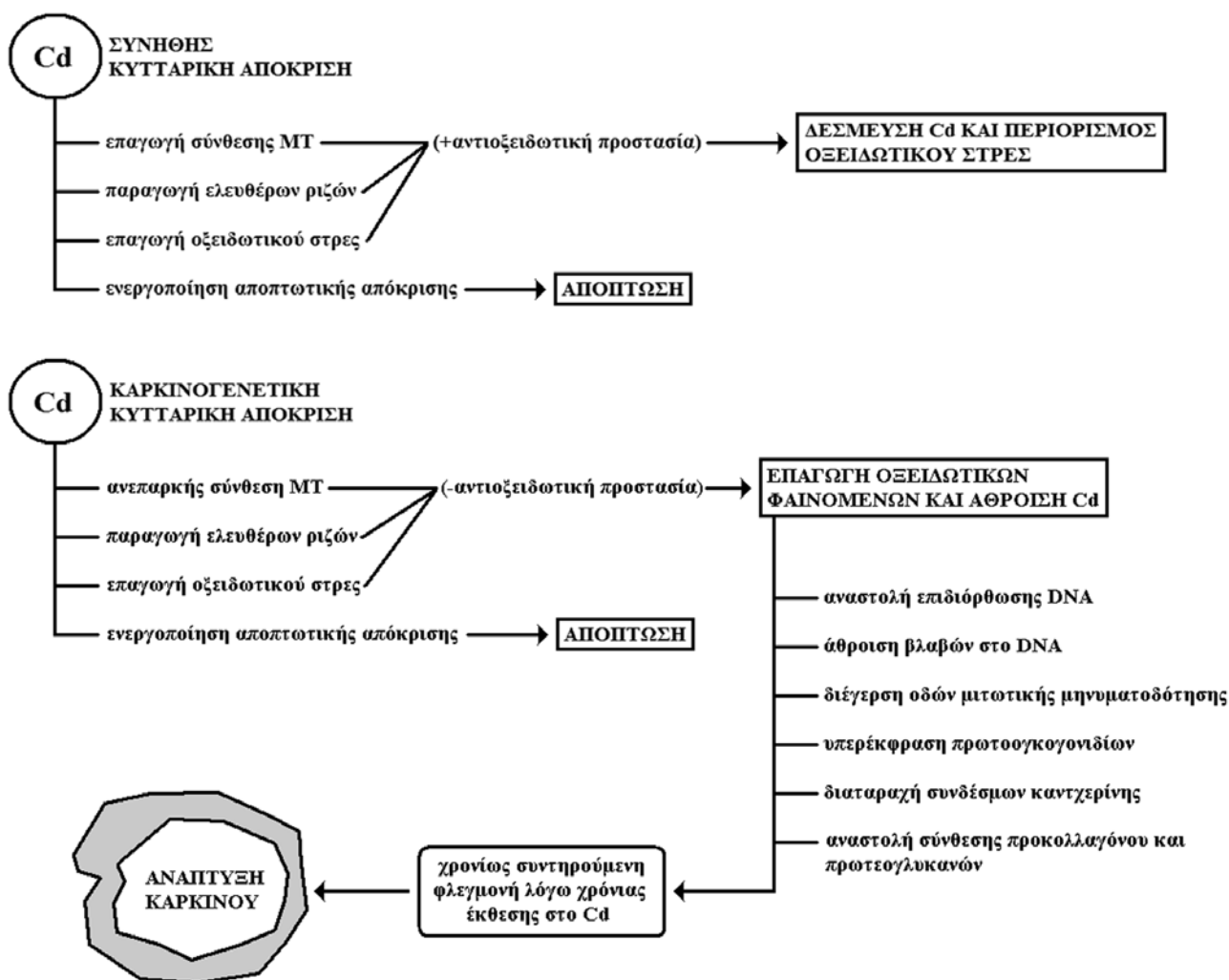
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΔΜΙΟΥ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Το Cd επάγει τη σύνθεση της MT⁶, προκαλεί έμμεσα οξειδωτικά φαινόμενα επί του DNA¹⁴ και παράγει ελεύθερες ρίζες¹¹. Η ανεπαρκής σύνθεση MT σε συνδυασμό με κάποιου βαθμού ελλιπή αντι-οξειδωτική προστασία, θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη διαμόρφωση κατάλληλου περιβάλλοντος για την πρόκληση μεταλλάξεων και την καρκινογόνο εκτροπή των εκτιθέμενων (στο Cd) κυττάρων⁴⁸ (Σχήμα 2).

Στα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα επιμύων, το Cd ενεργοποιεί τα σχετικά με το οξειδωτικό στρες γονίδια (γλουταθειόνης-S-τρανσφεράσης-α, συνθετάσης της γ-γλουταμυλοκυστεΐνης και MT-1), ταυτόχρονα με την

αποπτωτική απόκριση⁴⁹. Ωστόσο, συγκεντρώσεις Cd ικανές για την ενεργοποίηση των γονιδίων αυτών, επιφέρουν απόπτωση στο 50% περίπου των εκτιθέμενων κυττάρων⁴⁹. Στα κύτταρα που δεν οδηγούνται σε απόπτωση, το Cd επάγει οξειδωτικά φαινόμενα που αναστέλλουν την επιδιόρθωση του DNA¹⁵, διεγείρουν τις οδούς μιτωτικής μηνυματοδότησης⁵⁰ και επιφέρουν έμμεση βλάβη στο γονιδίωμα. Το Cd, αυτό καθαυτό, δεν έχει συσχετιστεί με κάποιο μηχανισμό άμεσης τοξικότητας επί του DNA¹⁴ (Σχήμα 2).

Η φλεγμονή που αναπτύσσεται κατά την εισπνοή του Cd⁷ και η άθροιση βλαβών στο DNA συμβάλλουν καθοριστικά στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα, καθώς: α) η έκθεση στο Cd είναι συνήθως χρόνια (επαγγελματική έκθεση, κάπνισμα), β) λόγω της φλεγμονής και των απο-



ΣΧΗΜΑ 2. Σχηματοποίηση της συνήθους και της καρκινογόνου απόκρισης ενός κυττάρου του πνεύμονα στο κάδμιο (Cd) ή στις ενώσεις του (ως MT εννοείται η μεταλλοθειονίνη, μία μεταλλοσυζευκτική πρωτεΐνη που δεσμεύει το Cd και συμβάλλει στην απομάκρυνση του).

πτωτικών φαινομένων, ανθεκτικά κύτταρα με βλάβες στο DNA πολλαπλασιάζονται και διαμορφώνουν ένα επιρρεπές σε εξαλλαγή υπόστρωμα κυττάρων, και γ) το Cd προκαλεί υπερέκφραση πρωτοογκογονιδίων (c-myc, και c-jun)¹⁷ και απορύθμιση των αποτρεπτικών προς εξαλλαγή κυτταρικών λειτουργιών¹⁴. Στα ανωτέρω θα πρέπει να προστεθεί και η ικανότητα του Cd να αναστέλλει τη σύνθεση προκολλαγόνου και πρωτεογλυκανών από τους ινοβλάστες^{51,52}, γεγονός που δυσχεραίνει την παραγωγή συνδετικού ιστού για τον περιορισμό της φλεγμονής. Η υπολειπόμενη αυτή ικανότητα αναπλήρωσης των ιστικών βλαβών με νέο συνδετικό ιστό, συμβάλλει στη διαμόρφωση υποστρώματος δεκτικού για τη δημιουργία μεταστάσεων^{14,46}. Τα μεταστατικά κύτταρα διασπούν το φραγμό του ενδοθηλίου και εισέρχονται στη συστηματική αγγειακή κυκλοφορία, χάρη σε δύο ιδιότητες: α) αυτή της διατάραξης των κυτταρικών συνδέσμων E-καντχερίνης (που επάγει την ανάπτυξη του όγκου και επιτρέπει στα κύτταρα να αποδεσμεύονται από το συσσωμάτωμα των καρκινικών κυττάρων και να μεθίστανται)⁵³, καθώς και β) αυτή της διατάραξης των ενδοθηλιακών κυττάρων VE-καντχερίνης των αγγείων (επιτρέποντας την αιματογενή διασπορά κυττάρων και τη διατήρηση φαινομένων

της φλεγμονής στις περιοχές όπου το Cd αφθονεί)^{54,55} (Σχήμα 2).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το Cd αποτελεί έναν επικίνδυνο και διαδεδομένο περιβαλλοντικό ρύπο με τεκμηριωμένη καρκινογόνο ικανότητα. Η εισπνοή Cd (είτε λόγω εργασιακής έκθεσης, είτε μέσω καπνίσματος) μπορεί υπό συνθήκες χρονιότητας να οδηγήσει στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα. Μολονότι η επιδημιολογική συσχέτιση του Cd με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα περιπλέκεται από τρίτους παράγοντες, τα πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν μία δυνητική έως σαφή καρκινογόνο επίδραση του Cd επί του αναπνευστικού συστήματος. Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, ωστόσο, σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν τόσο οι οξειδωτικές, όσο και οι άμεσα απορυθμιστικές δράσεις του Cd επί διαφόρων πρωτεϊνών και ενζύμων των εκτιθέμενων σε αυτό κυττάρων του πνεύμονα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά)

Cadmium (Cd) as a carcinogenetic factor and its participation in the induction of lung cancer

Apostolos Zarros,
Nikolina Skandali,
Hussam Al-Humadi,
Charis Liapi

Department of Pharmacology, Medical School,
National & Kapodistrian University of Athens,
Goudi, Athens

Key words:

- Lung cancer
- Cadmium
- Carcinogenesis
- Toxicity
- Heavy metals

Correspondence:

Charis Liapi
Assistant Professor
Department of Pharmacology, Medical School, National
& Kapodistrian University of Athens,
75 Mikras Asias str., GR-11527, Goudi, Athens, Greece
Tel.: +30-210-7462531
Fax: +30-210-7462554
E-mail: cliapi@med.uoa.gr

SUMMARY. Cadmium (Cd) is a widely spread environmental contaminant that exerts varied toxicity, including established carcinogenetic activity. Due to its long biological half-life (more than 10 years), chronic exposure and accumulation of Cd can give rise to a variety of toxic phenomena in the bones, the urogenital system and in the lungs. This short review focuses on the data that document the carcinogenic properties of Cd correlated with the induction of lung cancer. Smoking and exposure to Cd compounds at work are the main sources of Cd inhalation. The mechanisms involved have not been completely elucidated, but the oxidative and deregulating actions of Cd on certain proteins and enzymes of the exposed lung cells are thought to play a major role. *Pneumon 2008; 21(2):172–177*

INTRODUCTION

Cadmium (Cd) is a group IIB element of the periodic table that can be detected in all tissues of any organism, without being essential for life^{1,2}. The main pathways of human exposure to Cd and its compounds are summarized in Figure 1. The physicochemical properties of Cd (Table 1) are similar to those of elements essential for life, such as zinc (Zn) and calcium (Ca)²⁻⁴. On the cellular level, divalent Cd (Cd²⁺) is characterized by a high affinity for various molecules, inducing: a) structural and functional changes, b) oxidative phenomena, and c) stimulation of metal-binding reactions^{3,5,6}. In these ways, Cd exerts toxicity on the cells of various systems and tissues, such as the respiratory tract⁷, the urinary⁸, cardiovascular⁹, gastrointestinal¹⁰ and nervous¹¹ systems and the bones¹², by affecting their function either directly or indirectly. These toxic effects induce degeneration or even transmutation of the cells^{2,13,14}.

The literature provides clear evidence of the ability of Cd to provoke indirect oxidative damage on the DNA, leading to: a) induction of cellular proliferation, b) inhibition of the apoptotic mechanisms, and c) blocking of the DNA repair mechanisms (i.e., DNA-repair inhibition)^{8,15,16}. However, the precise mechanisms of these indirect effects of Cd remain unclear. Cd appears to provoke the activation of certain proto-oncogenes (c-myc, c-jun)¹⁷, but

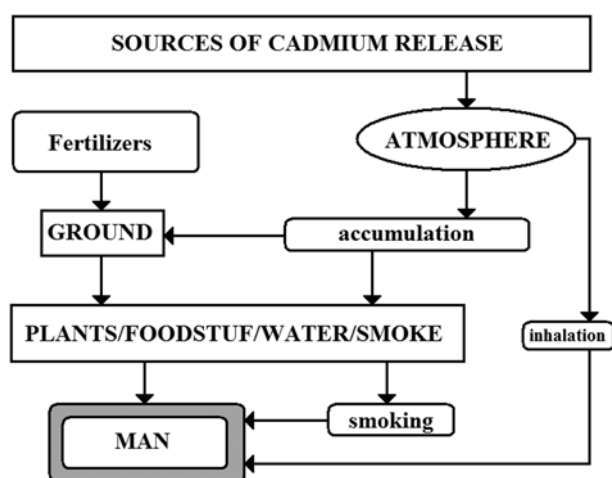


FIGURE 1. The main pathways of human exposure to cadmium (Cd) and its compounds.

TABLE 1. Synopsis of the main physicochemical properties of cadmium (Cd).

Characteristics:	metal, malleable and ductile
Colour:	grey-white, blue-white
Crystal structure:	modified hexagon
Atomic weight:	112.411
Atomic number:	48
Atomic radius:	1.48 Å
Ionic radius:	0.97 Å (for Cd ²⁺)
Oxidation numbers:	+2, +1
Density:	8.65 g/cm ³
Melting point:	321 °C
Boiling point:	778 °C
Main compounds:	cadmium oxide (CdO), cadmium sulphide (CdS), cadmium chloride (CdCl ₂), cadmium bromide (CdBr ₂), cadmium sulphate (CdSO ₄)

the mechanisms involved are not well understood. Metallothionein (MT), a metal-binding protein, appears to play an important role in limiting the toxic and carcinogenetic effects of Cd, by assisting in its excretion^{6,17}.

Cd and its compounds have been extensively studied by the International Agency for Research on Cancer (IARC) Study Groups, and Cd has been characterized as a "class I carcinogenic" on the IARC scale¹⁸, which, along with other scientific findings, has led to the identification of Cd as a

major environmental contaminant and an occupational health hazard^{14,19}.

This review aims to provide a synopsis of the data concerning the carcinogenetic effects of Cd in the lung following environmental and occupational exposure.

THE EPIDEMIOLOGICAL ASSOCIATION OF CD WITH LUNG CANCER

The association of Cd with lung cancer has been the subject of numerous epidemiological studies²⁰⁻³⁰. Although the most frequent causal factor in lung cancer is known to be smoking^{31,32}, it was also necessary to investigate other risk factors, such as the working environment, dietary habits, familial environment, socioeconomic background, etc. It was within investigation of these factors that occupational exposure to Cd (Table 2) was found to be correlated with lung cancer development, with a relative risk of approximately 3.7, in the majority of epidemiological studies^{24-26,28-30}, although the data from some older studies were in disagreement^{20,21}. Most studies concerned workers in battery-production facilities, examined in comparison with the general population³³. Some studies have proposed the possibility of combined Cd toxicity with toxicity from other heavy metals that are found along with Cd in the working environments examined, including arsenic (As), nickel (Ni), beryllium (Be) and chromium (Cr)^{22,23,27}. Stayner *et al.* have suggested a dose-dependent increase in the carcinogenetic effect of Cd on the lung²⁹, and their

TABLE 2. The main industrial uses of cadmium (Cd).

1. Production of nickel-cd batteries
2. Part of plastic materials
3. PVC stabilizing
4. The war and aerospace industry
5. Part of industrial alloys
6. Jewel-manufacturing
7. Cable production
8. Dental materials
9. Nuclear energy production
10. Production of semiconductors
11. Production of photochemical apparatus
12. Production of organic materials for industrial purposes
13. Other applications

findings were confirmed in patients who had also been exposed to low levels of As³⁴.

The toxicological investigation of substances such as Cd is not an easy task through epidemiological research, for a variety of reasons: a) groups suitable for investigation are not easy to find, since to be eligible for study these people should be sufficiently and mainly exposed to Cd, and when identified, such a group is usually small in number³³, b) the determination of the Cd compound that interacts with the organism of the workers is difficult to identify and not always stable³⁵, and c) in occupational exposure to Cd, as with exposure of the general population, certain other factors are involved, such as the socio-economic background and smoking behaviour³² (smoke contains high levels of Cd, and tobacco-derived Cd is deposited in the airways more easily than that from other sources, thus, smokers accumulate blood Cd in levels 4-5 times higher than non-smokers; each cigarette contains 1-2 µg Cd and 40-60% of the inhaled Cd is deposited in the lungs)^{36,37}. These difficulties were addressed by the researchers by careful experimental design (in-vivo and in-vitro), resulting in studies that led to the definite establishment of Cd as a carcinogen for the lungs, and shed some light on the mechanisms involved.

EXPERIMENTAL CORRELATION TO LUNG CANCER

Experimental studies on animals have indicated a correlation between Cd levels in the inhaled air and those found within the organism¹³. Cadmium is easily absorbed through the respiratory tract, in percentages varying between 7% and 40%³⁸⁻⁴⁰ depending on the air concentration of Cd and the specific compound of Cd available¹³. Exposure of experimental animals to Cd-chloride vapour led to the development of emphysema and fibrosis⁴¹, while chronic exposure to this vapour can cause dose-dependent development of lung cancer, at a frequency that may reach 70%⁴².

The development of lung cancer appears to be assisted by a cascade of pathophysiological phenomena that take place after long-term exposure to Cd. Chronic exposure to Cd-containing vapour causes accumulation and activation of leukocytes in experimental animals, with release of various inflammation mediators, which in turn activate mechanisms leading to the development of inflammation and fibrosis in the exposed lung tissues⁴³⁻⁴⁵. Moreover, Cd appears to affect the vascular epithelium in the lung and other organs by increasing small vessel permeability and causing accumulation of water, protein

and blood cells in the intermediate space⁴⁶. This increase in small vessel permeability, regardless of the mechanisms involved, takes place through the effect of Cd on cadherin function⁴⁷. Cadherin is a Ca-dependent molecule of cellular attachment that plays a significant role in keeping epithelial cells together⁴⁷. By deregulation of the function of this molecule, Cd sets off a cascade of biochemical phenomena that complicate the toxic effects of Cd and develop conditions favourable for the development of malignancies⁴⁶.

MECHANISMS OF CADMIUM-INDUCED CARCINOGENESIS IN THE LUNG

Cd induces MT synthesis⁶, causes indirect oxidative damage to DNA¹⁴ and free radical production¹¹. Inadequate MT synthesis, combined with insufficient antioxidant capacity, could lead to the development of an environment suitable for the induction of mutations and the development of cancer⁴⁸ (Figure 2).

In rat lung epithelial cells, Cd activates the oxidative-stress related genes (glutathione-S-transferase-α, γ-glutamylcysteine synthetase and MT-1), along with the apoptotic response⁴⁹. However, Cd concentrations that are high enough to activate these genes can also lead 50% of the exposed cell population to apoptosis⁴⁹. The cells that are not driven to apoptosis may be subject to Cd-induced oxidative effects that inhibit DNA repair¹⁵, stimulate mitotic signalling⁵⁰ and cause indirect damage to genes, although Cd has not been correlated with any direct toxic effect on the DNA molecule¹⁴ (Figure 2).

The inflammation that develops due to Cd inhalation⁷ and the cumulative damage to DNA play a significant role in the development of lung cancer, since: a) exposure to Cd is usually chronic (i.e., occupational exposure, smoking), b) due to inflammation and apoptotic phenomena, resistant cells carrying DNA damage multiply selectively and develop an environment favourable to mutation and cellular proliferation, and c) Cd causes overexpression of the proto-oncogenes c-myc and c-jun¹⁷ and deregulation of the mechanisms inhibitory to proliferation¹⁴. In addition, the ability of Cd to inhibit proteoglycan and procollagen production by fibroblasts^{51,52} causes difficulties in the limitation of inflammation, thus developing an environment of deregulated connective tissue that is more vulnerable to the occurrence of metastases^{14,46}. Metastatic cells pass through the endothelial barrier and enter the systemic circulation, aided by damage to bonds at two sites: a) the cell-to-cell E-cadherin bonds⁵³, and b) the vascular

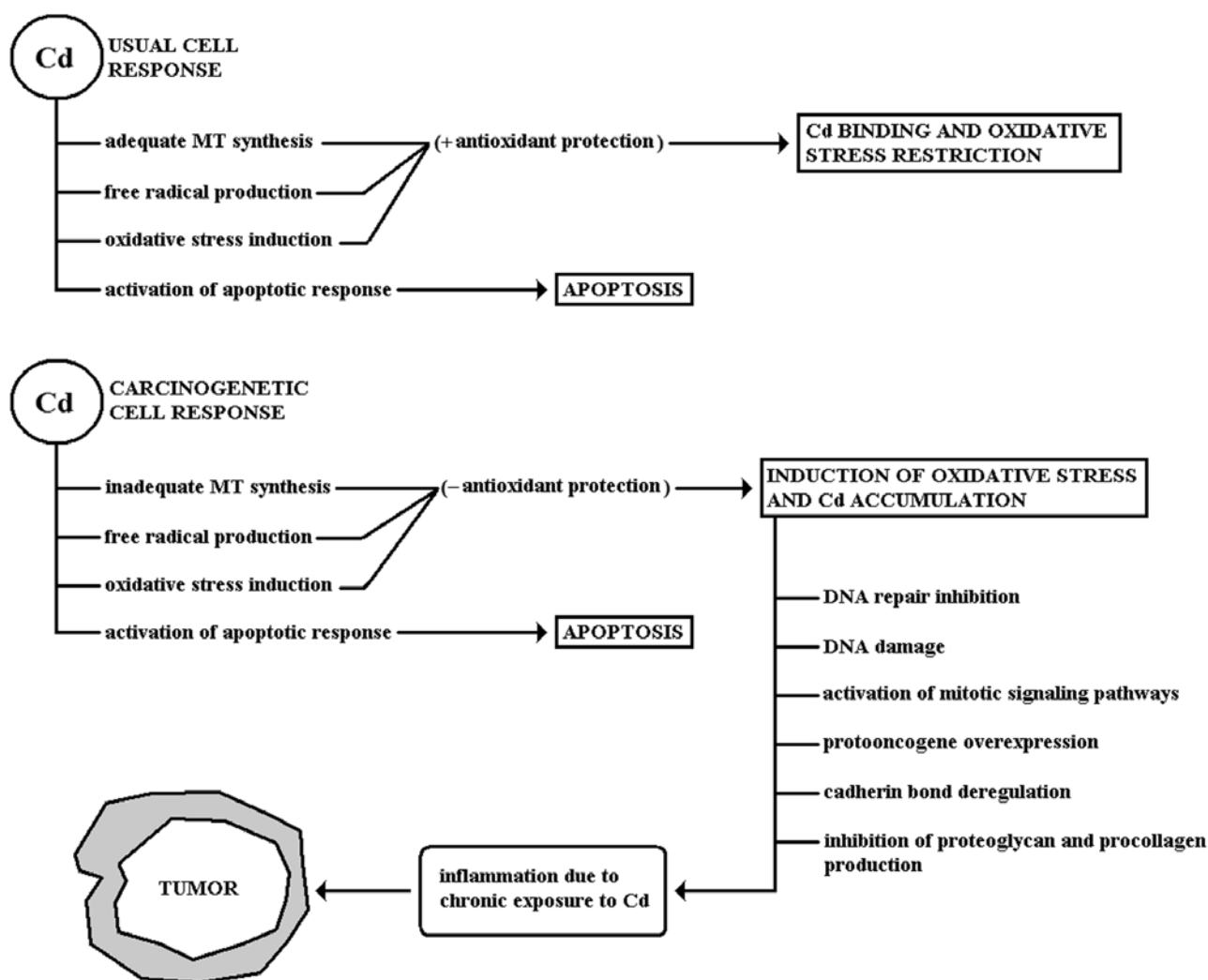


FIGURE 2. The usual and carcinogenic response of a lung cell exposed to cadmium (Cd). MT: metallothionein.

VE-cadherin bonds, enhancing the Cd-induced inflammatory processes^{54,55} (Figure 2).

CONCLUSIONS

Cd is a widely spread environmental contaminant that exerts varied toxicity and its carcinogenic properties have been established. Smoking and exposure to Cd compounds at work are the main sources of Cd inhalation,

which can lead to the development of lung cancer. Although the epidemiological correlation between exposure to Cd and lung cancer development is complicated by other factors, experimental data indicate carcinogenic activity of Cd in the lung, with a high degree of certainty. The mechanisms involved have not been completely elucidated, but the oxidative and deregulating actions of Cd on certain proteins and enzymes in the exposed lung cells are thought to play a major role.

REFERENCES

1. Carageorgiou H, Liapi C, Messari I, Tyiligada K, Papadopoulos G, Sitaras N. Environmental Pharmacology. National & Kapodistrian University of Athens 2004; 195-206.
2. Commission of the European Communities, Industrial Health and Safety. The Toxicology of Chemicals: Carcinogenicity. Volume I. National Research Institute, Athens 1993; 45-55.

3. Jacobson KB, Turner JE. The interaction of cadmium and certain other metal ions with proteins and nucleic acids. *Toxicology* 1980; 16:1-37.
4. Sutoo D, Akiyama K, Imamiya S. A mechanism of cadmium poisoning: the cross effect of calcium and cadmium in the calmodulin-dependent system. *Arch Toxicol* 1990; 64:161-164.
5. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med* 1995; 18:321-336.
6. Klaassen CD, Liu J, Chondhuri S. Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39:267-294.
7. Hart BA, Potts RJ, Watkin RD. Cadmium adaptation in the lung - a double-edged sword? *Toxicology* 2001; 160:65-70.
8. Zarros A, Stravodimos K. Cadmium (Cd) as a cause of transformations of the urogenital system. *Medical Annals [in greek]* 2006; 29:553-555.
9. Nomiya K, Nomiya H. Cadmium-induced elevation of blood pressure. *J Trace Elem Exp Med* 2000; 13:155-163.
10. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Cadmium. *Environmental Health Criteria (EHC)*, WHO, Geneva 1992; 134.
11. Carageorgiou H, Tzotzes V, Pantos C, Mourouzis C, Zarros A, Tsakiris S. In vivo and in vitro effects of cadmium on adult rat brain total antioxidant status, acetylcholinesterase, (Na⁺, K⁺)-ATPase and Mg²⁺-ATPase activities: protection by L-cysteine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 94:112-118.
12. Zarros A, Karympalis V, Kalopita K, Tsakiris T, Tsakiris S. Cadmium-induced osteoporosis and osteomalacia. *Medical Annals [in greek]* 2004; 27:349-353.
13. Swiergosz-Kowalewska R. Cadmium distribution and toxicity in tissues of small rodents. *Microsc Res Tech* 2001; 55:208-222.
14. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res* 2003; 533:107-120.
15. Hartwig A. Carcinogenicity of metal compounds: possible role of DNA repair inhibition. *Toxicol Lett* 1998; 102-103:235-239.
16. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem* 2000; 79:241-244.
17. Abshire MK, Buzard GS, Shiraishi N, Waalkes MP. Induction of c-myc and c-jun proto-oncogene expression in rat L6 myoblasts by cadmium is inhibited by zinc preincubation of the metallothionein gene. *J Toxicol Environ Health* 1996; 48:359-377.
18. International Agency for Research on Cancer. Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. IARC, Lyon 1993; 119-238.
19. Satarug S, Baker JR, Urbenjapol S, et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol Lett* 2003; 137:65-83.
20. Bonnell JA, Kazantzis G, King E. A follow-up study of men exposed to cadmium oxide fume. *Br J Ind Med* 1959; 16:135-147.
21. Elinder CG, Kjellstrom T, Hogstedt C, Andersson K, Spang G. Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med* 1985; 42:651-655.
22. Kazantzis G, Blanks RG. A mortality study of cadmium exposed workers. Στο: Cook ME, Kiscock SA, Morrow H, Volpe RA (eds). *Edited Proceedings of the Fourth International Cadmium Conference*. Cadmium Association/Cadmium Council, New Orleans, LA 1993; 150.
23. Kazantzis G, Blanks RG, Sullivan KR. Is cadmium a human carcinogen? In: Nordberg GF, Herber RFM, Alesio L (eds). *Cadmium in the Human Environment: Toxicity and Carcinogenicity*. IARC, Lyon 1992; 118:435.
24. Kazantzis G, Lam TH, Sullivan KR. Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14:220-223.
25. Lemen RA, Lee JS, Wagoner JK, Blejer HP. Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271:273-279.
26. Sorahan T. Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. *Br J Ind Med* 1987; 44:803-809.
27. Sorahan T, Lister A, Gilthorpe MS, Harrington JM. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup Environ Med* 1995; 52:804-812.
28. Sorahan T, Watherhouse JAH. Mortality study of nickel-cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br J Ind Med* 1983; 40:293-300.
29. Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, Lemen R. A dose-response analysis and quantitative assesment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann Epidemiol* 1992; 2:177-194.
30. Thun MJ, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers - an update. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74:325-333.
31. Dragnev KH, Stover D, Dmitrovsky E, American College of Chest Physicians. Lung cancer prevention, the guidelines. *Chest* 2003; 123:60s-71s.
32. Rahiotis G, Behrakis PK. Working and smoking. *Pneumon* 2005; 18:46-52.
33. Silvera SAN, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 2007; 18:7-27.
34. Stayner L, Smith R, Schnorr T, Lemen R, Thun M. Lung cancer. *Ann Epidemiol* 1993; 3:114-116.
35. Hayes RB. The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control* 1997; 8:371-385.
36. Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of Cd exposure - a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24:s1-s51.
37. Kazi TG, Memon AR, Afridi HI, et al. Determination of cadmium in whole blood and scalp hair samples of Pakistani male lung cancer patients by electrothermal atomic absorption spectrometer. *Sci Total Environ* 2008; 389:270-276.
38. Friberg L, Nordberg GF, Vouk V. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 2nd edition. Elsevier North Holland Biomedical Press, New York 1986.
39. Friberg L, Piscator M, Nordberg GF, Kjellström T. *Cadmium in the Environment*. 2nd edition. CRC Press Inc, Cleveland 1974.

40. Goyer RA. Toxic effects of metals. In: Amdur MO, Doull J, Klaassen CD (eds). *Cassarett and Doull's Toxicology*. Pergamon Press, Toronto 1991; 623-680.
41. Snider GL, Lucey EC, Faris B, Jung-Legg Y, Stone PJ, Franzblau C. Cadmium-chloride-induced air-space enlargement with interstitial pulmonary fibrosis is not associated with destruction of lung elastin. Implications for the pathogenesis of human emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:918-923.
42. Takenaka S, Oldiges H, Konig H, Hochrainer D, Oberdorster G. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70:367-373.
43. Bell RR, Nonavinkere VK, Soliman MR. Intratracheal exposure of the guinea pig lung to cadmium and/or selenium: a histological evaluation. *Toxicol Lett* 2000; 114:101-109.
44. Driscoll KE, Maurer JK, Poynter J, Higgins J, Asquith T, Miller NS. Stimulation of rat alveolar macrophage fibronectin release in a cadmium chloride model of lung injury and fibrosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 116: 30- 37.
45. Hirano S, Tsukamoto N, Higo S, Suzuki KT. Toxicity of cadmium oxide instilled into the rat lung. II. Inflammatory responses in broncho-alveolar lavage fluid. *Toxicology* 1989; 55:25-35.
46. Prozialeck WC, Edwards JR, Woods JM. The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity. *Life Sci* 2006; 79:1493-1506.
47. Prozialeck WC. Evidence that E-cadherin epithelium may be a target of cadmium toxicity in epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 164:231-249.
48. Kasprzak KS. Oxidative DNA and protein damage in metal-induced toxicity and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 2002; 32:958-967.
49. Hart BA, Lee CH, Shukla GS, et al. Characterization of cadmium-induced apoptosis in rat lung epithelial cells: evidence for the participation of oxidant stress. *Toxicology* 1999; 133:43-58.
50. Beyersmann D, Hechtenberg S. Cadmium, gene regulation, and cellular signaling in mammalian cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 144:247-261.
51. Chambers RC, McAnulty RJ, Shock A, Campa JS, Newman-Taylor AJ, Laurent GJ. Cadmium selectively inhibits fibroblast procollagen production and proliferation. *Am J Physiol* 1994; 267:L300-L308.
52. Chambers RC, Laurent GJ, Westergren-Thorsson G. Cadmium inhibits proteoglycan and procollagen production by cultured human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19:498-506.
53. Pearson CA, Prozialeck WC. E-cadherin, beta-catenin and cadmium carcinogenesis. *Med Hypotheses* 2001; 56:572-581.
54. Bazzoni G, Dejana E. Endothelium cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev* 2004; 84:869-901.
55. Pearson CA, Lamar PC, Prozialeck WC. Effects of cadmium on E-cadherin and VE-cadherin in mouse lung. *Life Sci* 2003; 72:1303-1320.

Μακροσφαιριναιμία Waldenström: πλευροπνευμονική εντόπιση ως πρώτη εκδήλωση της νόσου

Ελένη Γάκη,
Ελένη Ισάακη,
Ιόλη Παπά,
Κυριακή Ζεϊμπέκογλου

Πνευμονολογική κλινική, 417 ΝΙΜΤΣ, Αθήνα,
Ελλάδα

Λέξεις κλειδιά:

- Πνευμονικά οζίδια
- Πλευριτική συλλογή
- Μακροσφαιριναιμία Waldenström

Αλληλογραφία:

Γάκη Ελένη
Σαρκουδίνου 39-41, Νέος Κόσμος, ΤΚ: 11744, Αθήνα.
Τηλ 6944691095
E-mail elenigaki@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η μακροσφαιριναιμία Waldenström (WM) είναι μία νεοπλασματική νόσος, που οφείλεται στην κλωνική υπερπλασία των λεμφο-πλασματοκυττάρων και χαρακτηρίζεται από παραγωγή μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης Μ (IgM). Παρουσιάζεται περίπτωση προσβολής των πνευμόνων ως πρώτη εκδήλωση της νόσου Waldenström σε γυναίκα ηλικίας 77 ετών, η οποία προσήλθε με δύσπνοια προσπάθειας και ξηρό βήχα. Η κλινική εξέταση ανέδειξε απουσία του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη βάση του δεξιού ημιθωρακίου. Στην ακτινογραφία θώρακος βρέθηκε δεξιά πλευριτική συλλογή, ενώ στην αξονική τομογραφία θώρακος διαπιστώθηκαν επί πλέον αμφοτερόπλευρα διάσπαρτα οζίδια στους πνεύμονες διαμέτρου <1 cm και διογκωμένοι λεμφαδένες μεσοθωρακίου. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε αναιμία, αυξημένη ΤΚΕ και αύξηση της IgM (1128mg/dL) με παρουσία μονοκλωνικής ζώνης. Το πλευριτικό υγρό ήταν εξίδρωμα με παρουσία άφθονων ώριμων λεμφοκυττάρων και πλασματοκυτταροειδών κυττάρων και αρνητική κυτταρολογική εξέταση για μεταστατικό νεόπλασμα. Η βρογχοσκόπηση ήταν φυσιολογική και ο περαιτέρω έλεγχος της ασθενούς για φυματίωση, μη αιματολογική κακοήθεια, νόσο κολλαγόνου και παθήσεις του θυρεοειδούς απέβη αρνητικός. Από την οστεομυελική βιοψία διαπιστώθηκε διάχυτη διήθηση του μυελού από μικρά Β λεμφοκύτταρα με πλασματοκυτταροειδή διαφοροποίηση (45%-50%), και ώριμα πλασματοκύτταρα συμβατά με λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα/Μακροσφαιριναιμία Waldenström. Η ασθενής υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία και παρουσίασε κλινική ύφεση. Ένα χρόνο αργότερα δεν είχε σημεία υποτροπής. Οι πνεύμονες προσβάλλονται στο 3%-5% των περιπτώσεων με WM. Η πλευροπνευμονική όμως εντόπιση ως πρώτη εκδήλωση της νόσου είναι σπάνια και στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί πολύ λίγα περιστατικά. *Πνεύμων 2008, 21(2):178-180.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μακροσφαιριναιμία Waldenström's (WD) ανήκει στα Β-κυτταρικής προέλευσης λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας. Οφείλεται σε υπερπλασία των Β-λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν CD19, CD20, και IgM. Υψηλά επίπεδα IgM μπορεί να οδηγήσουν σε σύνδρομο υπεργλοιοτήτας. Συνήθως υπάρχει διήθηση του μυελού των οστών και κυκλοφορία στο περιφερικό αίμα των παθολογικών λεμφοκυττάρων. Η πρώτη αναφορά της νόσου έγινε το 1944 από τον Waldenström¹⁻⁴.

Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη. Χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός, λοιμώξεις, διοξίνες, διαλύτες και τοξικές ουσίες, ακτινοβολία και γενετικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί αιτιοπαθογενετική σχέση. Η παραπρωτεΐνη δεν έχει συνήθως ειδική αντισωματική ιδιότητα. Όμως πολλές φορές επικάθεται στα κύτταρα με μη ειδικό τρόπο και αλλάζει την ηλεκτρарνητική τους στοιβάδα εμποδίζοντας τη λειτουργικότητά τους η δημιουργώντας δευτερογενώς ανοσολογικά φαινόμενα³⁻⁴.

Οι κλινικές εκδηλώσεις και τα εργαστηριακά ευρήματα της νόσου σχετίζονται τόσο με την απευθείας διήθηση των οργάνων από το νεόπλασμα, όσο και με τη συγκέντρωση αλλά και τα ειδικά χαρακτηριστικά της μονοκλωνικής IgM. Ο μυελός των οστών προσβάλλεται πάντα στη νόσο του Waldenström ενώ στο λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα, που εκκρίνει IgM μπορεί να περιορίζεται μόνο στη διήθηση λεμφαδένων⁵⁻⁶. Η κυκλοφορούσα IgM λόγω του μεγάλου μεγέθους του μορίου της προκαλεί αύξηση της ωσμωτικής πίεσης και της γλοιοτήτος με διαταραχές στη μικροκυκλοφορία. Η IgM μπορεί επίσης να εναποτεθεί σε διάφορους ιστούς. Τέλος η IgM μπορεί να ευθύνεται και για την εναπόθεση αμυλοειδούς⁷⁻⁸, καθώς και για συμπτώματα που οφείλονται στην ιδιότητά της να καθιζάνει με την ψύξη και να συμπεριφέρεται ως εκ τούτου ως κρυσταλλίνη⁸⁻¹³.

Η αντιμετώπιση των ασθενών ποικίλει από παρακολούθηση (watch and wait) έως ποικίλης βαρύτητας χημειοθεραπεία, χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων, ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων και μεταμόσχευσης μυελού οστών. Όταν υπάρχουν συμπτώματα αυξημένης γλοιοτήτος του αίματος, τότε η πλασμαφαίρεση είναι απαραίτητη για την ταχεία μείωση της κυκλοφορούσας IgM¹¹. Οι αλκυλιούντες παράγοντες (χλωραμβουκίλη), αποτελούσαν τη μοναδική θεραπεία για πολλά χρόνια με ποσοστά ανταπόκρισης 60%. Τα ανάλογα των πουρινών σε πρώτη γραμμή και σε ανθεκτική νόσο/υποτροπή προσφέρουν ανταπόκριση 38-85%. Το μονοκλωνικό αντίσωμα rituximab

(αντι-CD20) και το ραδιενεργό αντι-CD20 (Zevalin) έχουν θέση στην αντιμετώπιση της νόσου, διότι τα κύτταρα εκφράζουν έντονα το CD20¹²⁻¹⁵. Για την υποτροπή της νόσου ή ακόμη και στη περίπτωση ανθεκτικής μορφής έχει χρησιμοποιηθεί και η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων^{16,17}. Τα κορτικοειδή χρησιμοποιούνται συχνά σε συνδυασμό με τα άλλα φάρμακα. Νέα φάρμακα όπως η θαλιδομίδη και η λεναλιδομίδη, το Bortezomib οι αναστολείς δεακετυλασών έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία¹²⁻¹⁷.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα, 77 ετών, μη καπνίστρια προσήλθε στο νοσοκομείο αναφέροντας από μηνός δύσπνοια στην κόπωση προοδευτικά επιδεινούμενη και ξηρό βήχα καθώς άλγος και οίδημα του δεξιού καρπού από μία εβδομάδα. Από το ατομικό αναμνηστικό της αναφέρεται ελονοσία σε ηλικία 20 ετών και κατάγματα δύο σπονδύλων της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης τραυματικής αιτιολογίας.

Από την κλινική εξέταση στην προσέλευσή της προέκυψαν: Καλή όψη, Θερμοκρασία: 36,7°C, Αναπνοές: 16/λεπτό, Σφύξεις: 68/min, ΑΠ: 120/80mmHg. Από την ακρόαση του θώρακος διαπιστώθηκε απουσία αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη βάση του δεξιού ημιθωρακίου. Ο δεξιός καρπός ήταν ήπια διογκωμένος. Οι λεμφαδένες, το ήπαρ και ο σπλήνας ήταν αψηλάφητοι. Η εξέταση της καρδιάς, των μαστών και των υπολοίπων συστημάτων δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Στον αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο διαπιστώθηκε ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (αιμοσφαιρίνη=9,4g/dl MCV=90,3fl, MCH=30,4pg), TKE:105mm και CRP: 6,97mg/dl. Από τα αρτηριακά αέρια αίματος βρέθηκε υποξυγοναιμία (PaO₂= 64mmHg) χωρίς διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας.

Στην ακτινογραφία θώρακος διαπιστώθηκε πλευριτική συλλογή, η οποία επιβεβαιώθηκε με την CT-θώρακος. Το πλευριτικό υγρό ήταν εξιδρώμα με παρουσία μικρών ώριμων λεμφοκυττάρων και πλασματοκυτταροειδών κυττάρων σε ποσοστό 80% με φυσιολογικές τιμές γλυκόζης (109mg/dl) και pH 7,4. Η κυτταρολογική εξέταση του υγρού δεν έδειξε συμπαγές μεταστατικό νεόπλασμα ενώ ο μικροβιολογικός έλεγχος για κοινά μικρόβια, μύκητες και για B. Koch με καλλιέργειες και PCR ήταν αρνητικές. Η ενζυμική δραστηριότητα της ADA ήταν φυσιολογική (20IU/L). Η διάμετρος της δερμοαντίδρασης φυματίνης (mantoux) ήταν 13 χιλιοστά.

Στην αξονική τομογραφία θώρακος βρέθηκαν επίσης, πολλαπλά οζίδια (<1cm) σε αμφοτέρους τους πνεύμονες και διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου και

της δεξιάς μασχαλιαίας χώρας. Η βρογχοσκόπηση ήταν φυσιολογική. Οι βρογχικές εκκρίσεις το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και η διαβρογχική βιοψία ήταν αρνητικά για λοίμωξη και κακοήθεια. Το υπερηχογράφημα και η αξονική τομογραφία κοιλίας δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Ο υπόλοιπος έλεγχος της ασθενούς για νόσο του κολλαγόνου και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα ήταν αρνητικός. Επίσης αρνητική ήταν η ακτινογραφία του δεξιού καρπού. Κατά την παραμονή της στην κλινική μας τα συμπτώματα από το δεξιό καρπό παρουσίασαν αυτόματη υποχώρηση.

Η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών ανέδειξε παρουσία μονοκλωνικού κλάσματος στην θέση των γ-σφαιρινών και στην ανοσοκαθίλωση διαπιστώθηκε IgMk χωρίς παρουσία ελεύθερων ελαφρών αλυσών στον ορό ή στα ούρα.

Στον ακτινολογικό οστικό έλεγχο δεν διαπιστώθηκαν οστεολύσεις. Στην οστεομελική βιοψία διαπιστώθηκε διάχυτη διήθηση του μυελού κατά 45%-50% από μικρά Β λεμφοκύτταρα με πλασματοειδή διαφοροποίηση συμβατή με λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα/Waldenström's macroglobulinemia.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία με 6 σχήματα συνδυασμού κυκλοφωσφamide, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη (COP) και Mabthera (anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα). Παράλληλα έλαβε χημειοπροφύλαξη για 6 μήνες με ισονιαζίδη λόγω της θετικής mantoux. Η κλινική και ακτινολογική ανταπόκριση ήταν εντυπωσιακή και η ασθενής παραμένει ελεύθερη νόσου ένα χρόνο μετά τη διάγνωση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρουσιάσαμε μία περίπτωση μακροσφαιριναιμίας Waldenström's (WD) με πλευροπνευμονική εντόπιση ως

πρώτη εκδήλωση της νόσου. Μικρός αριθμός τέτοιων περιστατικών έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία (Πίνακας 1).

Η προσβολή των πνευμόνων στη WM συμβαίνει στο 3%-5% των περιπτώσεων^{18,19-25}, με συχνότερα συμπτώματα τη δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και θωρακικό άλγος αν και 15% των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί. Τα ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν μάζες, διάχυτα ή δικτυοζώδη διηθήματα, πνευμονικά οζίδια, διόγκωση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων και πλευριτικές συλλογές^{18,26-28}.

Στην περίπτωση μας, η ασθενής προσήλθε με μη ειδικά συμπτώματα. Η συνηθέστερη διαφορική διάγνωση του ακτινολογικού προτύπου, που διαπιστώθηκε περιελάμβανε λοιμώδη νοσήματα, μεταστατικό συμπαγές νεόπλασμα, λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, οργανούμενη πνευμονία. Η διάγνωση τέθηκε από τον αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο. Συμπτώματα υπεργλοιοτήτος δεν υπήρχαν προφανώς λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης της μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης (5gr/dL είναι το όριο, πάνω από το οποίο εμφανίζονται συμπτώματα)¹.

Ένδειξη ότι τα ευρήματα οφείλονταν στην νόσο αποτελεί το γεγονός ότι εξαφανίστηκαν μετά την αγωγή. Αν και τα ευρήματα από τους πνεύμονες στη WM είναι πολύ σπάνια, μελέτες μετά από νεκροψίες έχουν δείξει, ότι τόσο ο πνεύμονας όσο και ο υπεζωκότας προσβάλλονται συχνότερα από όσο θεωρούμε ακόμα και σε απουσία κλινικών εκδηλώσεων²⁹. Η διάγνωση όμως της μακροσφαιριναιμίας Waldenström είναι σχετικά εύκολη με την ανίχνευση της IgM παραπρωτεΐνης και η προσβολή των πνευμόνων δεν συνοδεύεται συνήθως από βαριά κλινική εικόνα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δημοσιευμένα περιστατικά με πνευμονική προσβολή ως πρώτη εκδήλωση της WM

Ηλικία, Φύλο	Συμπτώματα	Ακτινολογικό Πρότυπο	Διάγνωση
62, Α ¹⁹	Δύσπνοια, βήχας,	Διηθήματα	OMB, ΔBB
58, Α ²⁰	Δύσπνοια	Μάζα	ΔBB, ABΠ
70, Θ ²¹	Δύσπνοια	Διηθήματα, Μάζα	OMB, νεκροψία
78, Θ ²¹	Χωρίς συμπτώματα	Διηθήματα	Γνωστή WM
79, Θ ²²	Δύσπνοια, βήχας	Διηθήματα	ABΠ
78, Α ²³	Δύσπνοια, αιμόπτυση	Διηθήματα, Μάζα, ΥΣ	Νεκροψία
47, Θ ²⁴	Δύσπνοια, βήχας	Διηθήματα, Μάζα, ΥΣ	ΔBB, OMB
40, Α ²⁵	Χωρίς συμπτώματα	Διηθήματα, ΥΣ	ΔΔBBΠ

Συντμήσεις: Α: Άρρεν, Θ: Θήλυ, ΥΣ: υπεζωκοτική συλλογή, OMB: οστεομελική βιοψία, ΔBB: διαβρογχική βιοψία, ABΠ: ανοικτή βιοψία πνεύμονα, WM: Waldenström's μακροσφαιριναιμία, ΔΔBB: διαδερμική βιοψία πνεύμονα

Waldenström's macroglobulinaemia: chest involvement as the first manifestation of the disease

Eleni Gaki,
Eleni Ischaki,
Ioli Papa,
Kyriaki Zeimpecoglou

Pneumonology Department, 417 NIMTS Veterans Affairs Hospital, Athens, Greece

Key words:

- Lung nodules
- Pleural effusion
- Waldenström's macroglobulinaemia

SUMMARY. Waldenström's macroglobulinemia (WM) is a neoplastic lymphoproliferative disease, characterized by clonal expansion of B-lymphocytes, which produce monoclonal immunoglobulin of the IgM type. A 77 year-old female presented with shortness of breath and a dry cough. Physical examination revealed absence of breath sounds over the base of the right lung. Blood tests showed anaemia, raised ESR and a monoclonal IgM protein. On chest X-ray right pleural effusion was found, and chest CT scan revealed multiple nodules of about 1cm in diameter in the lung parenchyma, mediastinal lymph node enlargement, and right-sided pleural effusion. Examination of the pleural fluid showed lymphoplasmacytic infiltration. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage were normal. Investigation for autoimmune disease and specific bacterial and viral diseases was negative. The bone marrow aspirate (BMA) showed diffuse infiltration by lymphoplasmacytoid cells (45%-50%) expressing CD20, CD19 and IgM, consistent with a diagnosis of WM. The patient underwent chemotherapy, which produced complete haematological remission and normalization of the chest CT scan. There was no evidence of disease one year later. The lungs are affected only 3%-5% of cases of WM. Pleuropulmonary involvement as the first manifestation of WM is extremely rare and only few cases have been reported in the literature. *Pneumon 2008; 21(2):181-184*

INTRODUCTION

Waldenström's macroglobulinaemia (WM) is categorized as a low-grade non-Hodgkin's lymphoma. It was first reported by Waldenström in 1944 and is characterized by a monoclonal proliferation of B-lymphocytes expressing CD19, CD20 and IgM.¹⁻⁴

The etiology of WM is unknown, but chronic antigenic stimuli, infections, dioxins, solvents and other toxic agents, ionizing radiation and genetic fac-

Correspondence:

Gaki Eleni
Address: 39-41 Sarkoudinou, Neos Kosmos, Athens, Greece. ZC:11744.
Tel +30 6944691095
Fax: +30 2107787359
E-mail: elenigaki@yahoo.gr

tors have been implicated. The paraprotein macroglobulin usually has no specific antibody activity, although it may coat the cells, producing functional alterations and secondary immunological phenomena.^{3,4}

The clinical manifestations and laboratory findings of the disease are related either to direct infiltration of various organs by the tumour, or to the high concentration and specific properties of the IgM. The bone marrow is always infiltrated in WM, while the lymphoplasmacytic lymphoma secreting IgM may be limited to the lymphoid tissue^{5,6}. The large size of the molecule of the circulating IgM results in an increase in the osmotic pressure, which leads to increased blood flow resistance and microcirculation impairment. In addition, the IgM can cause symptoms due to amyloid deposition, or from its tendency to precipitate upon cooling, behaving as a cryoglobulin.⁷⁻¹³ The diagnostic criteria for WM were defined at the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinaemia.¹⁰

The treatment of patients varies from "watch and wait" to chemotherapy of varying intensity, administration of monoclonal antibodies or immunomodulatory drugs, and bone marrow transplantation. In hyperviscosity syndrome plasmapheresis is effective for rapid reduction of circulating IgM.¹¹ Alkylating agents (chlorambucil), nucleoside analogues (fludarabine) and the monoclonal antibody rituximab (anti-CD20) or the radioactive zevalin are reasonable choices for first line therapy¹²⁻¹⁵. For relapses or refractory disease autologous stem cell transplantation has been used^{16,17}. Corticosteroids have been given in combination with other drugs. New agents, such as thalidomide and its more potent analogue lenalidomide, bortezomib and deacetylase inhibitors are used with success in various combinations with the older drugs¹²⁻¹⁷.

CASE REPORT

A 77 year-old woman, who was a non-smoker, presented with dyspnoea on exercise which was gradually worsening, and a dry cough of one month's duration. She had also developed oedema and pain in the right wrist during the previous week. Her past medical history included malaria at the age of twenty and traumatic fracture of two lumbar vertebrae five years earlier.

On admission her general status was good; she was afebrile, with breathing rate 16 /min, pulse rate 68/min and BP 120/80mmHg. Auscultation of the thorax revealed absence of breath sounds at the base of the right hemithorax. Her right wrist was slightly swollen. No lymph node, liver

or spleen enlargement was detected, and examination of the other organs and systems was negative.

Full blood count and biochemical tests were normal except for: Hct: 29.3%, Hb: 9.4g/dl, MCV 90.3fl, MCH:30.4pg, ESR: 105/1h and CRP: 6.97mg/dl. Arterial blood gas analysis revealed hypoxaemia (PaO₂= 64mmHg at room air) without evidence of acid-base disorder. Chest X-ray demonstrated pleural effusion, which proved to be exudate with normal glucose level (109mg/dl) and pH (7.4), but cytological examination revealed the presence of small lymphocytes (80/ml) with plasmacytic differentiation. Fluid and sputum cultures for bacteria, fungus and β -Koch, and PCR analysis were negative and ADA 20IU/L. The purified protein derivative (PPD) test with 0.2 TU tuberculin (mantoux) was 13 mm in diameter.

Chest CT scan revealed a bilateral nodular (<1cm) pattern, a large right-sided pleural effusion and enlargement of the mediastinal and right auxiliary lymph nodes. Bronchoscopy revealed no abnormal findings and trans-bronchial biopsy, brushing, bronchial secretions and bronchoalveolar lavage (BAL) were negative for infection and malignancy. Abdominal US and CT scan, and X-ray of the right wrist were normal. Bone X-ray survey did not show osteolytic lesions. During hospitalization, the symptoms from the right wrist subsided.

Further screening for tuberculosis, autoimmune disease and neoplasia was negative. Protein electrophoresis revealed a monoclonal increase in γ -globulins and immunofixation showed a marked increase in monoclonal IgMk. No free light chains were identified in serum or urine.

The bone marrow aspiration demonstrated a diffuse infiltration (45-50%) with small B-lymphocytes with plasmacytoid differentiation and mature plasmacytes. These findings confirmed the diagnosis of lymphoplasmacytic lymphoma/WM. The patient underwent chemotherapy with 6 cycles of the COP-R regimen (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone and Rituximab, anti-CD20 antibody). She was also given a 6-months' prophylactic course of isoniazide because of the positive PPD reaction. She responded to therapy, and achieved complete remission. One year later she was disease free.

DISCUSSION

In this paper a case is presented of WM with pleuropulmonary involvement as the first manifestation of the disease. The involvement of the lung as the initial manifestation of WM is very rare and only few cases have

been reported so far (table 1).

Pulmonary involvement in WM occurs in 3%-5% of cases.¹⁶⁻¹⁸ Symptoms at the onset include dyspnoea, non-productive cough and chest pain, although 15% of the patients are asymptomatic. X-ray findings may include masses, diffuse or reticulonodular infiltrates, pulmonary nodules, mediastinal lymph node enlargement, and pleural effusions.^{18,26-28} The histological confirmation of the disease is very important.

This patient presented with the non-specific symptoms of dyspnoea and cough. The differential diagnosis based on patient's CT pattern (nodules, pleural effusion and mediastinal lymph node enlargement) included infec-

tions (tuberculosis, bacteria and fungus), malignancies (brochoalveolar carcinoma, metastatic disease), lymphoproliferative diseases, pneumonia and amyloidosis. Symptoms suggestive of WM were not observed, possibly due to the low concentration of the monoclonal IgM, and low degree of bone marrow infiltration.¹

Chest symptoms in WM are very rare, but autopsy series have shown that the lung and pleurae are affected more often than previously thought, even in the absence of clinical findings²⁹. For this reason, in the context of confirmation of a low grade lymphoma, the clinician should consider the possibility of MW, since the correct diagnosis may lead to effective therapy.

TABLE 1. Previously reported cases of WM with lung involvement as the first manifestation of the disease

Age, Sex	Symptoms	Chest X-ray pattern	Diagnosis
62, M ¹⁹	Dyspnoea, cough	Infiltrates	BMB, TBB
58, M ²⁰	Dyspnoea	Mass	TBB, OLB
70, F ²¹	Dyspnoea	Infiltrates, Mass	BMB, autopsy
78, F ²¹	No symptoms	Infiltrates	Known WM
79, F ²²	Dyspnoea, cough	Infiltrates	OLB
78, M ²³	Dyspnoea, haemoptysis	Infiltrates, Mass, Effusion	Autopsy
47, F ²⁴	Dyspnoea, cough	Infiltrates, Mass, Effusion	TBB, BMB
40, M ²⁵	No symptoms	Infiltrates, Effusion	TLB

Abbreviations: M: Male, F: Female, BMB: bone marrow biopsy, TBB: transbronchial biopsy, OLB: open lung biopsy, WM: Waldenström's macroglobulinaemia, TLB: transdermal lung biopsy

REFERENCES

- Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Mouloupoulos MA, Sfrikakis P, Dalakas M. Waldenström's macroglobulinemia. Clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol* 2000; 18:214-226.
- Waldenström J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrome? *Acta Med Scand* 1944; 177:216-247.
- Avivi I, Goldstone A. Aetiology and management of non-Hodgkin's lymphomas. In *Postgraduate Haematology* by Hoffbrand V, Catovsky D, Tuddenham E, 5th ed. Blackwell Publishing Ltd 350 Main Str, Malden, MA, 02148-5020, USA.
- Kuehl WM, Bergsdel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:175-87.
- Kyle RA, Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:719-7317. Gertz MA, Merlini G, Treon SP. Amyloidosis and Waldenström's macroglobulinemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004:257-282.
- Lin P, Buesco-Ramos C, Wilson CS, Mansoor A, Medeiros LJ. Waldenström's macroglobulinemia involving extramedullary sites: morphologic and immunophenotypic findings in 44 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:1104-1113.
- Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. *Semin Oncol* 2003; 30:325-328.
- Gardyn J, Schwartz A. Waldenström's macroglobulinemia associated with AA amyloidosis. *Int J Hemato* 2001; 74:76-78.
- Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and Management of Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:1564-1577.
- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:110-115.
- Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 535-542
- Coleman M, Leonard J, Lyons L, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with clarithromycin, low dose thalidomide, and dexamethasone. *Semin Oncol* 2003; 30: 270-4.
- Desican R, Dhodapkar M, Siegel D, et al. High-dose therapy with autologous haemopoietic stem cell support for Waldenström's

- macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 1999; 105:003-6.
14. Dimopoulos MA, Zomas A, Viniou NA, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with thalidomide. *J Clin Oncol* 2001; 19:3596-601.
 15. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 1: 2115-22.
 16. Tournilhac O, Leblond V, Tabrizi R, et al. Transplantation in Waldenström's macroglobulinemia: the French experience. *Semin Oncol* 2003; 30:291-6.
 17. Gertz MA, Anagnostopoulos A, Anderson K, et al. Treatment recommendations in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:121-126.
 18. Rausch PG, Herion JC. Pulmonary manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 1980; 9:201-209.
 19. Hull RG, Barton EJ. Pulmonary paraprotein production in Waldenström's macroglobulinaemia. *Postgrad Med J* 1982; 58:57-58.
 20. Bruno MS, Ober WB. Pleural effusion and abnormal protein electrophoresis. *NY State J Med* 1968; 68:939-949.
 21. Winterbauer RH, Riggins RCK, Griesman FA, Bauermeister DE. Pleuropulmonary manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. *Chest* 1974; 66:368-375.
 22. Moeschlin SM. Macroglobulinemia. Waldenström with military lung infiltrations and terminal plasma cell leukemia. *Acta Med Scand* 1966; 179: 154S-162S.
 23. Strunge P. Waldenström's macroglobulinaemia: an unusual case having only pleuropulmonary manifestations. *Acta Med Scand* 1969; 185:83-87.
 24. Fadil A, Taylor DE. The Lung and Waldenström's Macroglobulinemia. *South Med J* 1998; 91: 681-5.
 25. Otrapamuk H, Alp A. Lung up take on a bone scans: a case of pulmonary Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 487-9.
 26. Tsuji M, Yoshii Y, Taka T, Min K, Mori H. Waldenström's macroglobulinemia. Report of an autopsy case presenting with a pulmonary manifestation. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989; 415:169-173.
 27. Nomura S, Kanoh T. Localized form of Waldenström's macroglobulinemia: long term follow-up study. *Tohoku J Exp Med* 1987; 153: 37-42.
 28. Garcia-Sanz R, Montoto S, Torquebrada A, et al. Waldenström's macroglobulinaemia presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematology* 2001; 115:575-582.
 29. Yamaguchi K. Pathology of macroglobulinemia, a review of Japanese cases. *Acta Path Jap J* 1973; 23:919-952.

Στοματικές και δερματικές μεταστάσεις σε ασθενή με αδеноκαρκίνωμα πνεύμονα – Παρουσίαση περιστατικού

Χαράλαμπος Δημητρόπουλος¹,
Ιωάννα Κωσταρά²,
Πάτρα Καλκανδή³,
Αντωνία Καπουλά⁴,
Ευγενία Παπαλιώδη⁵,
Φώτης Βλαστός⁶,
Κωνσταντίνα Φραγκιά⁷,
Προκόπης Κυθρεώτης⁸

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται περίπτωση 68χρονου άνδρα με αδеноκαρκίνωμα πνεύμονα, δερματικές και στοματικές μεταστάσεις, οι οποίες υποχώρησαν μετά από χημειοθεραπεία με συνδυασμό σισπλατίνης και πακλιταξέλης. Εννέα μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και αφού έχει ολοκληρώσει έξι χημειοθεραπευτικούς κύκλους, ο ασθενής βρίσκεται σε καλή κλινική κατάσταση χωρίς υποτροπή ή εμφάνιση νέων μεταστάσεων. *Πνεύμων 2008, 21(2):185-187.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

¹Ειδικευόμενος, ²Πνευμονολόγος Συνεργάτης, Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, ΓΝΝΘΑ “Η Σωτηρία”, ³Αν. Διευθυντής, ⁴Ειδικευόμενη, Παθολογοανατομικό Τμήμα, ΓΝΝΘΑ “Η Σωτηρία”, ⁵Αν. Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό Τμήμα ΓΝΑ “Γ. Γεννηματάς”, ⁶Επιμελητής Α΄, Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, ΓΝΝΘΑ “Η Σωτηρία”, ⁷Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό Τμήμα, ΓΝΝΘΑ “Η Σωτηρία”, ⁸Αν. Διευθυντής, Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, ΓΝΝΘΑ “Η Σωτηρία”

Τα νεοπλάσματα των εσωτερικών οργάνων μεθίστανται στο δέρμα με συχνότητα που ανέρχεται στο 0.7 - 10%¹ και μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση, σημείο υποτροπής ή εύρημα τελικού σταδίου της νόσου¹⁻³. Οι δερματικές μεταστάσεις είναι συχνότερες στους άνδρες⁴, προκαλούνται μέσω λεμφογενούς ή αιματογενούς διασποράς και προέρχονται από όγκους του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του μαστού και σπανιότερα των νεφρών, του θυρεοειδούς, των ωοθηκών, του προστάτη, του στομάχου, της μήτρας και της χοληδόχου κύστης¹⁻⁶. Τελευταία, παρατηρείται αύξηση της εμφάνισης των δερματικών μεταστάσεων από βρογχοπνευμονικό καρκίνο (ΒΠΚ), η οποία είναι συνέπεια της αύξησης της επίπτωσης της νόσου⁷.

Λέξεις κλειδιά:

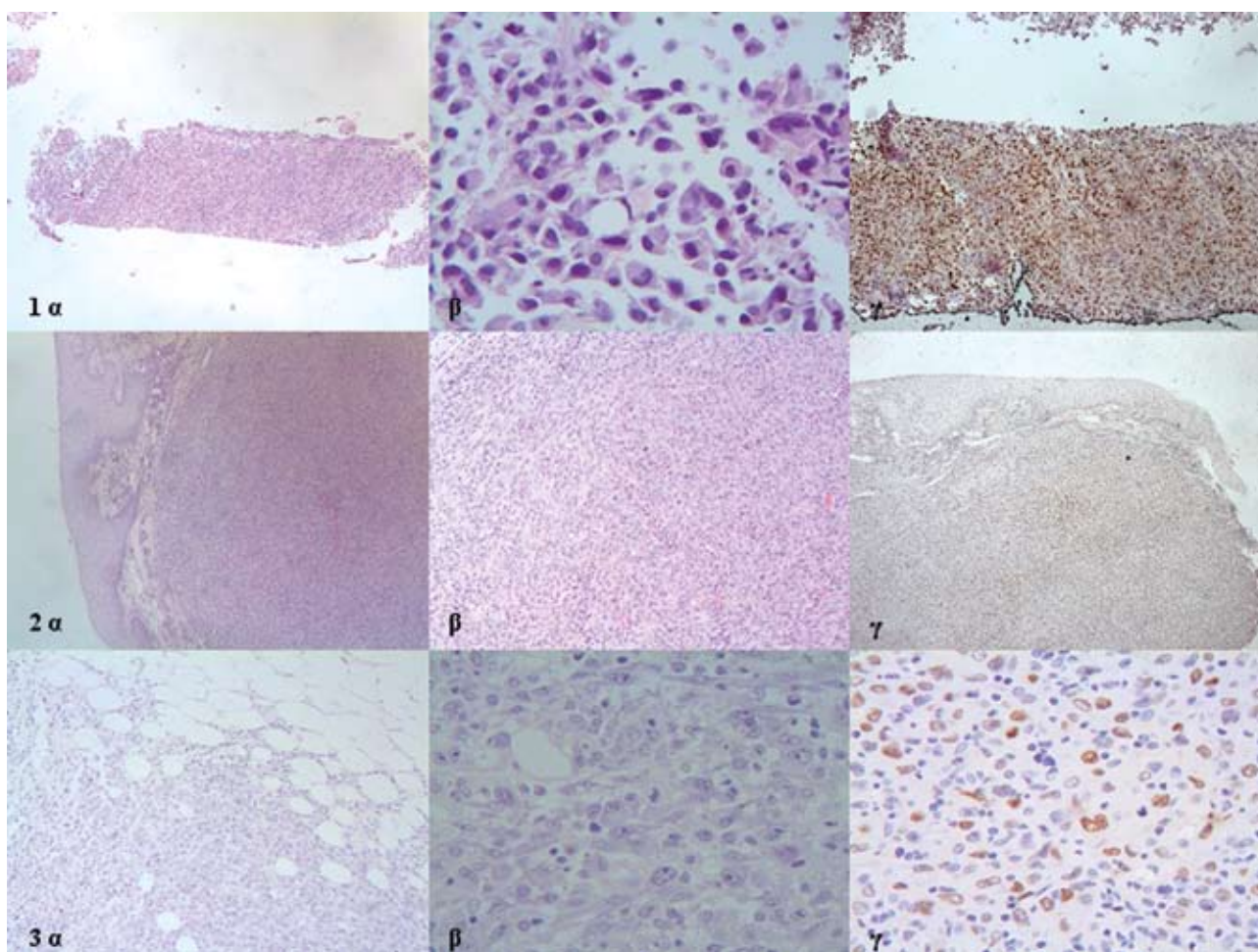
- Χημειοθεραπεία
- Δερματικές μεταστάσεις
- Στοματικές μεταστάσεις
- Καρκίνος πνεύμονα

Αλληλογραφία:

Χ. Δημητρόπουλος
Κ.Α.Α, Γ.Ν.Ν.Θ.Α “Η Σωτηρία”, Μεσογείων 152,
11572 Αθήνα.
Τηλ.: 210-7473969, e-mail: xdimitr@yahoo.com

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας 68 ετών, καπνιστής (60 ργ), με ιστορικό παλαιάς φυματίωσης πνευμόνων, αρτηριακής υπέρτασης και ήπιας (κατά GOLD) χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, προσήλθε αιτιώμενος αδυναμία, καταβολή δυνάμεων, ανορεξία και άλγος αριστερού ώμου. Στην ακτινογραφία θώρακος, διαπιστώθηκε σκίαση αριστερού άνω λοβού του πνεύμονα. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία θώρακος, βρογχοσκόπηση και σε βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNB). Διαγνώσθηκε αδеноκαρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης (Εικόνα 1). Κατά τη διάρκεια της σταδιοποίησης του, ο ασθενής εμφάνισε πολλαπλά, ανώδυνα, υποδόρια οζίδια στην αριστερή



ΕΙΚΟΝΑ 1. 1: FNB πνεύμονα: χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα με (+) TTF1 (α: x40 HE, β: x400 HE, γ: x100 TTF1). 2: Μετάσταση στο στοματικό βλεννογόνο, αναλόγου μορφολογίας, με (+) TTF1 (α: x40 HE, β: x100 HE, γ: x40 TTF1). 3: Μετάσταση στον υποδόριο ιστό κοιλιακής χώρας, αναλόγου μορφολογίας, με (+) TTF1 (α: x100 HE, β: x400 HE, γ: x400 TTF1).

κοιλιακή χώρα, στη περιοχή του στέρνου, στον αριστερό βραχίονα και στον αριστερό μηρό, διαμέτρου 0.5 - 2 cm (Εικόνες 2, 3). Επιπλέον, παρατηρήθηκε και ένα οζίδιο στα ούλα, προστομιακά, στο ύψος του πρώτου αριστερού κάτω γομφίου, διαμέτρου 1,5 cm (Εικόνα 2). Τα δερματικά οζίδια έγιναν φλεγμονώδη και επίπονα με την πάροδο του χρόνου, ενώ το στοματικό οζίδιο προκάλεσε έντονα μασητικά προβλήματα και επιδείνωσε την ανορεξία. Ο λοιπός έλεγχος ανέδειξε δευτεροπαθείς εντοπίσεις στο πάγκρεας και στα επινεφρίδια. Η ιστολογική εξέταση (από δύο παθολογοανατομικά τμήματα) ενός κοιλιακού και του στοματικού οζιδίου ανέδειξε μεταστατικό εκ των πνευμόνων αδενοκαρκίνωμα (Εικόνα 1). Ο ασθενής τέθηκε σε πρωτόκολλο χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής, με συνδυασμό σισπλατίνης και πακλιταξέλης. Μετά την χορήγηση του δεύτερου χημειοθεραπευτικού κύκλου,

οι οζιδιακές βλάβες υποστράφηκαν, αλλά ο πνευμονικός όγκος παρουσίασε μερική μόνο ανταπόκριση. Τα γενικά συμπτώματα του ασθενή (ανορεξία, καταβολή, μυοσκελετικά άλγη), παρουσίασαν ύφεση αργότερα, μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. Εννέα μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και αφού έχει ολοκληρώσει έξη χημειοθεραπευτικούς κύκλους, ο ασθενής βρίσκεται σε καλή κλινική κατάσταση χωρίς υποτροπή ή εμφάνιση νέων μεταστάσεων. Η επανασταδιοποίηση που έγινε πέντε μήνες μετά τη λήξη της χημειοθεραπείας επιβεβαίωσε τη μερική ανταπόκριση του πνευμονικού όγκου, χωρίς άλλα ευρήματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ΒΠΚ αποτελεί τη συχνότερη αιτία δερματικών με-

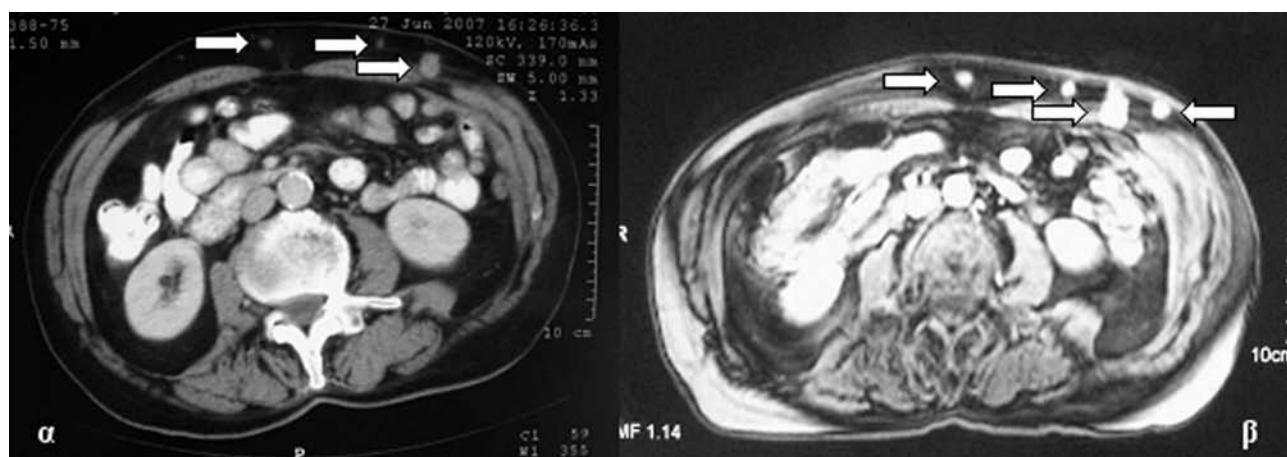


ΕΙΚΟΝΑ 2. α: Υπερπλαστικό οζίδιο στα ούλα, προστομιακά, στο ύψος του πρώτου αριστερού κάτω γομφίου, διαμέτρου 1,5 cm. β: Εξέρυθρα οζίδια κοιλιακού τοιχώματος αριστερά.

ταστάσεων από συμπαγείς όγκους στους άνδρες και τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία στις γυναίκες, όπου προηγείται ο καρκίνος του μαστού¹⁻⁴. Μεταξύ των ασθενών με ΒΠΚ, το 1-12% αναμένεται να αναπτύξει δερματικά μεταστατικά οζίδια στην πορεία της νόσου^{2,3,7}. Στον ΒΠΚ, οι δερματικές μεταστάσεις παρατηρούνται συχνότερα στους άνδρες.

Οι δερματικές μεταστάσεις μπορεί να εντοπισθούν οπουδήποτε στο σώμα, συχνότερα όμως απαντώνται στον θώρακα, στη ράχη, στην κοιλιακή χώρα, στο τριχωτό της κεφαλής και στο τράχηλο^{2,3,7}. Σπανιότερα εμφανίζονται στα ούλα και στα άκρα^{2,3,7}. Περισσότερες από δύο δερματικές μεταστάσεις εμφανίζονται σε ποσοστό 75%⁷. Το μέγεθός τους ποικίλει από 2-6 cm^{2,3}. Ωστόσο, η συνένωση περισσότερων μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση μεγαλύτερων οζίων⁷.

Οι δερματικές μεταστάσεις ταξινομούνται σε οζώδεις, φλεγμονώδεις και σκληροδερμοειδείς⁷. Οι οζώδεις δερματικές μεταστάσεις περιγράφονται συνήθως ως στρογγύλες, λευκόχρες, επιφανειακές, σκληρές, ακίνητες και ανώδυνες^{2,3,5}. Ενίοτε χαρακτηρίζονται επίσης και ως ελαστικές, κινητές, ελκώδεις, αποχρωματισμένες, ζωστηροειδείς, εν τω βάθει ή επώδυνες^{2,3,5}. Απεικονίζονται καλά στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας. Στο υπερηχογράφημα Doppler, διαγράφονται ως υποηχογενείς ακανόνιστοι όζοι με αυξημένη αγγειοβρίθεια¹. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να εξετάζονται ιστολογικά και ιστοχημικά για την εξακρίβωση της πρωτοπαθούς εστίας. Η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης αποτελεί το λιγότερο επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο, αλλά η πλήρης εκτομή



ΕΙΚΟΝΑ 3. Αξονική (α) και μαγνητική (β) τομογραφία του ασθενή. Διακρίνονται πολλαπλά οζίδια στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα (βέλη).

είναι η μέθοδος επιλογής, καθώς διασφαλίζει την καλύτερη ποιότητα της ιστολογικής εξέτασης¹.

Μεταξύ των όγκων του πνεύμονα με δερματικές μεταστάσεις, οι σχετικές μελέτες αναδεικνύουν στην πρώτη θέση το μεγαλοκυτταρικό ΒΠΚ και το αδενοκαρκίνωμα^{2,3,7}. Δεν έχουν συσχετισθεί στατιστικά ο ιστολογικός τύπος, ο αριθμός και το μέγεθος των δερματικών βλαβών, η παρουσία άλλων μεταστάσεων του ΒΠΚ, καθώς και ο χρόνος μέσης επιβίωσης των ασθενών⁷. Φαίνεται πάντως ότι οι όγκοι των άνω λοβών μεθίστανται συχνότερα στο δέρμα και ότι οι μεταστάσεις εμφανίζονται συχνότερα στην ίδια σωματική πλευρά με τον πρωτοπαθή όγκο^{2,3,7,8}. Αν δεν αποτελούν το πρώτο σύμπτωμα, οι δερματικές μεταστάσεις συνήθως συνυπάρχουν με μεταστάσεις σε άλλα όργανα και συνδυάζονται με περαιτέρω επιβαρημένο προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενή: 1-19 μήνες (διάμεση τιμή 3,5)^{2,3,7,8}. Το προσδόκιμο αυτό, είναι αρκετά μικρότερο συγκριτικά με άλλες κακοήθειες, που συνοδεύονται από δερματικές μεταστάσεις (διάμεση τιμή για τις άλλες κακοήθειες: 7,5 μήνες)^{4,6}.

Οι δερματικές μεταστάσεις στον καρκίνο του πνεύμονα, φαίνεται ότι δεν ανταποκρίνονται ιδιαίτερα στη χημειοθεραπεία. Αν και αναφέρονται περιπτώσεις ύφεσης, οι περισσότεροι όζοι δεν επηρεάζονται, σε αντίθεση με το πρωτοπαθή όγκο, ο οποίος μπορεί να μειώνεται^{3,7}. Υπάρχει μάλιστα περίπτωση υποτροπής τους μετά από χειρουργική εκτομή, διαρκούς της χημειοθεραπείας^{3,7}.

Παρηγορητική θεραπεία επιτυγχάνεται και μέσω κρυοθεραπείας, φωτοδυναμικής θεραπείας, θεραπείας με laser ακόμη και τοπικής έγχυσης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και κυτταροκινών⁹.

Στη δική μας περίπτωση, ο ασθενής παρουσίασε πρώτα το στοματικό και αιφνίδια όλα τα υπόλοιπα οζίδια, τα περισσότερα στην ίδια σωματική πλευρά με τον πρωτοπαθή όγκο. Οι μεταστάσεις παρουσίαζαν τη συνήθη μορφολογία, αλλά αντίθετα με τα διεθνή δεδομένα, ανταποκρίθηκαν πλήρως στη χημειοθεραπεία, σε σύντομο χρονικό διάστημα. Δεν μπορούν όμως να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, καθότι στη βιβλιογραφία δεν αναφέρονται τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χορηγήθηκαν στους περισσότερους ασθενείς (υπάρχουν αναφορές ασθενών προ της εισαγωγής πλατινούχων συνδυασμών στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα).

Τα δερματικά και στοματικά μεταστατικά οζίδια εμφανίζονται και σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο πνεύμονα, αλλά χωρίς άλλες κλινικές εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα. Αποτελούν ένα πιεστικό πρόβλημα στα πλαίσια της θεραπευτικής προσέγγισης των πνευμονικών όγκων, εφόσον δημιουργούν έντονα τοπικά συμπτώματα και αισθητικά προβλήματα, που επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά)

Buccal and Cutaneous Metastases of Lung Adenocarcinoma – A Case Study

Charalambos Dimitropoulos¹,
Ioanna Kostara²,
Patra Kalkandi³,
Antonia Kapoula⁴,
Evgenia Papaliodi⁵,
Fotis Vlastos⁶,
Konstantina Frangia⁷,
Prokopis Kythreotis⁸

SUMMARY. We present a case of a 68 year-old man with a lung adenocarcinoma associated with cutaneous and buccal metastases, which regressed after a chemotherapy regime combining cisplatin and paclitaxel. At 5-month follow-up, after 6 cycles of chemotherapy, the patient's clinical condition was satisfactory, with no new cutaneous metastases. *Pneumon 2008; 21(2):189–191*

¹Resident, ²Associate Pulmonologist, K.A.A.,
³Associate Director, ⁴Resident, Pathology
Department, "Sotiria" General Hospital of
Chest Diseases, ⁵Associate Director, Pathology
Department, General Hospital of Athens "G.
Gennimatas", ⁶Consultant, K.A.A., ⁷Director,
Pathology Department, "Sotiria" General Hospital
of Chest Diseases, ⁸Associate Director, K.A.A.

Key words:

- Chemotherapy
- Cutaneous metastases
- Buccal metastases
- Lung cancer

INTRODUCTION

The incidence of cutaneous metastases (CM) from internal malignancies is reported to be between 0.7% and 10%¹. CM may appear as either the first sign of an undiagnosed tumour, reactivation of a known malignancy, or a preterminal event¹⁻³. CM are observed more frequently in men⁴. They occur as a result of either lymphatic or haematogenic spread, usually from primary lung, colon or breast tumours; a low percentage of renal, thyroid, ovarian, prostate, uterus and bladder cancers may be associated with cutaneous filiea¹⁻⁶. Recently an increase in the incidence of CM from lung cancer (LC) has been noticed, in parallel with the increasing incidence of LC⁷.

CASE REPORT

A 68 year-old man, who was a long-term smoker (60 py), with a history of lung tuberculosis, arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, stage I (GOLD), was hospitalized because of weakness, debility, anorexia and left shoulder pain. Chest X-ray revealed a peripheral mass in the upper left pulmonary lobe. The patient underwent computerized tomography (CT) of the chest, bronchoscopy and fine needle biopsy (FNB) of the lesion, and a diagnosis was made of lung adenocarcinoma of low differentiation (Figure 1). During staging, the patient developed multiple, painless, firm and immobile, white subcutaneous nodules in the left abdominal region, on the chest wall and the left arm and over the left femur, sized 0.5 – 2 cm in diameter (Figures 2, 3). In addition, he presented with a nodule on the buccal gum at the lower left first molar, 1.5 cm in diameter (Figure 2). The CM gradually became inflamed and painful, while the buc-

Correspondence:

C. Dimitropoulos, K.A.A., Athens Hospital of Chest Diseases
"Sotiria", 152 Mesogeion Av, 11527 Athens, Greece,
Tel: +302107473969, e-mail: xdimitr@yahoo.com

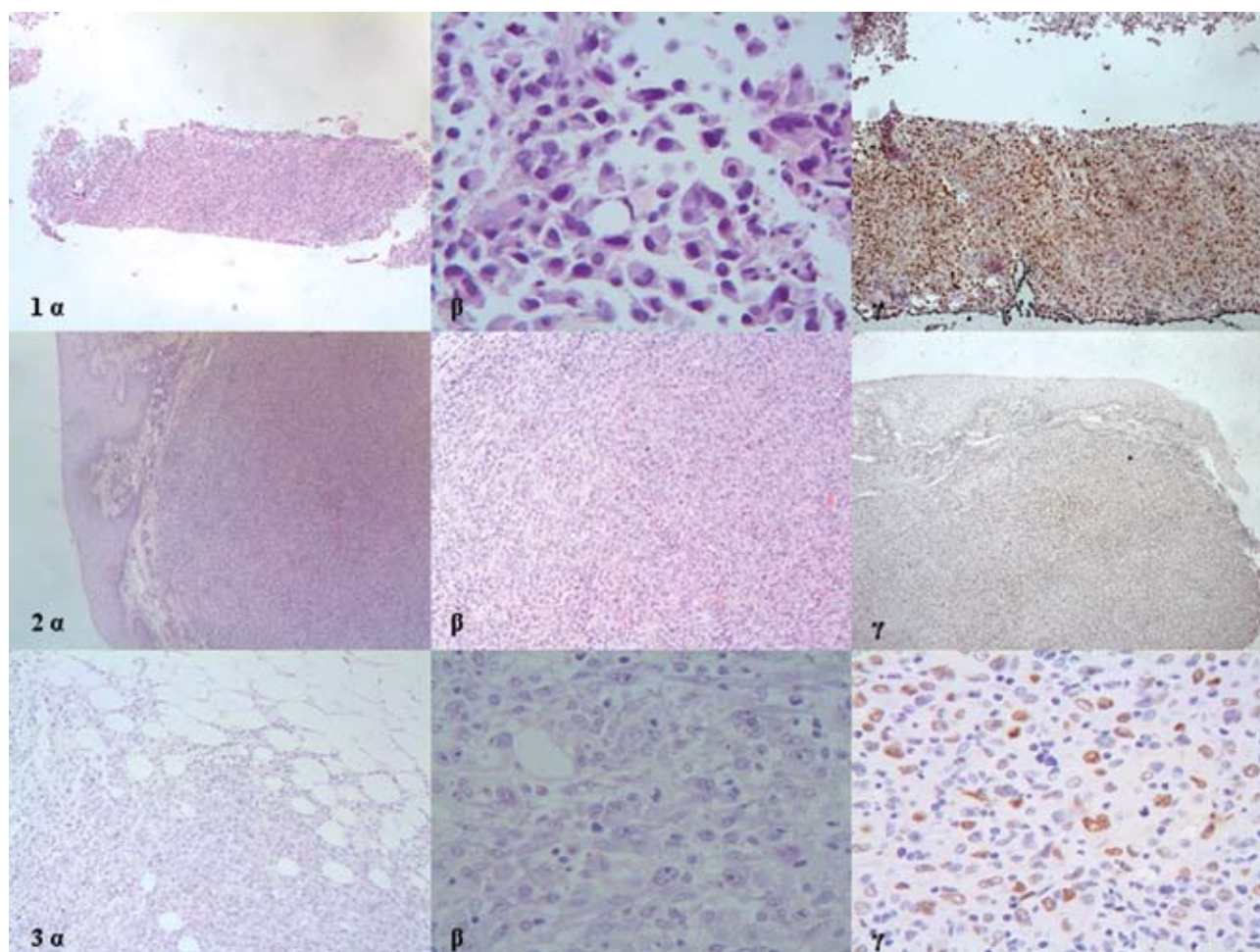


FIGURE 1. 1: Fine needle biopsy (FNB) of the lesion in the lung: low differentiation lung adenocarcinoma with (+) TTF1 (α: x40 HE, β: x400 HE, γ: x100 TTF1). 2: Metastasis on buccal mucous membrane with similar morphology and (+) TTF1 (α: x40 HE, β: x100 HE, γ: x40 TTF1). 3: Metastasis on subcutaneous tissue with similar morphology and (+) TTF1 (α: x100 HE, β: x400 HE, γ: x400 TTF1).

cal node caused mastication problems and aggravated his anorexia. Staging revealed adrenal and pancreatic metastases. Histopathological examination (in two pathology departments) of one abdominal nodule and the gum nodule confirmed metastatic adenocarcinoma of lung origin. The patient started chemotherapy with a combination of cisplatin and paclitaxel. After the second cycle, he showed complete nodular regression, with partial response of the primary lung tumour. The general symptoms (anorexia, debility, shoulder pain) subsided only after the completion of 6 cycles of chemotherapy. At follow-up 5 months later, stability of his clinical condition was recorded, while no new cutaneous metastases had appeared. Re-staging, 9 months from the beginning of chemotherapy, confirmed partial response of the lung tumour, with no other pathological findings.

DISCUSSION

LC is responsible for the majority of CM in men and is second only to breast cancer as the origin of CM in women¹⁻⁴. About 1-12% of patients with LC can be expected to develop CM during the course of the disease^{2,3,7}. In LC, skin metastases occur more often in men.

While any area of the skin can be involved, metastases occur primarily on the chest, back, abdomen, scalp and neck^{2,3,7}. Their occurrence on gums and on the extremities is rare^{2,3,7}. More than two CM occur in 75% of the cases⁷. Most nodules measure from 2 to 6 cm in diameter^{2,3}. The unification of multiple nodules can result in the formation of more extensive lesions⁷.

CM were clinically classified into nodular, inflammatory and sclerodermoid metastatic lesions⁷. Most nodular



FIGURE 2. α: Nodule on the buccal gum, at the level of lower left first molar, 1.5 cm in diameter. β: reddish abdominal nodes.

lesions are round, white, superficial, firm, raised, immobile and painless^{2,3,5}, although sometimes they are elastic, soft, mobile, ulcerated, decolourized, zosteriform, deep and

painful^{2,3,5}. They are displayed well on high-resolution CT. On colour Doppler sonography, they are presented as hypoechoic, irregular nodules with high vascularity¹. They warrant histopathological examination, which should be accompanied by immunostaining in the case of discrepancies with the presumed primary cancer. Fine needle aspiration cytology may be used as a minimally invasive diagnostic tool, but complete excision is the method of choice, in order to ensure histopathological accuracy¹.

Among the LC with CM, large cell carcinoma and adenocarcinoma show the greatest potential for invading the skin^{2,3,7}. No significant relationship has been reported concerning the histological subtype and the incidence of CM, the number and size of the skin lesions, the presence of other metastases, or the median survival time⁷. However, it appears that tumours of the upper lobes develop CM more frequently and that the nodules usually develop on the same side of the body as the primary tumour^{2,3,7,8}. When they do not represent the first sign of lung malignancy, CM often coexist with metastases in other organs and they are associated with shorter survival (1-29 months, median 3.5 months)^{2,3,7,8}. This outcome is less favourable than that of other malignancies accompanied by CM (median survival for other malignancies: 7.5 months)^{4,6}.

Chemotherapy is usually less effective for CM than for the primary lesions^{3,7}. Even though some studies report a regression in CM during chemotherapy, in the case of CM resection there is a chance of recurrence despite chemotherapy^{3,7}. Palliative care is also provided by cryotherapy, photodynamic and laser therapy and intranodal administration of chemotherapeutic agents and cytokines⁹.

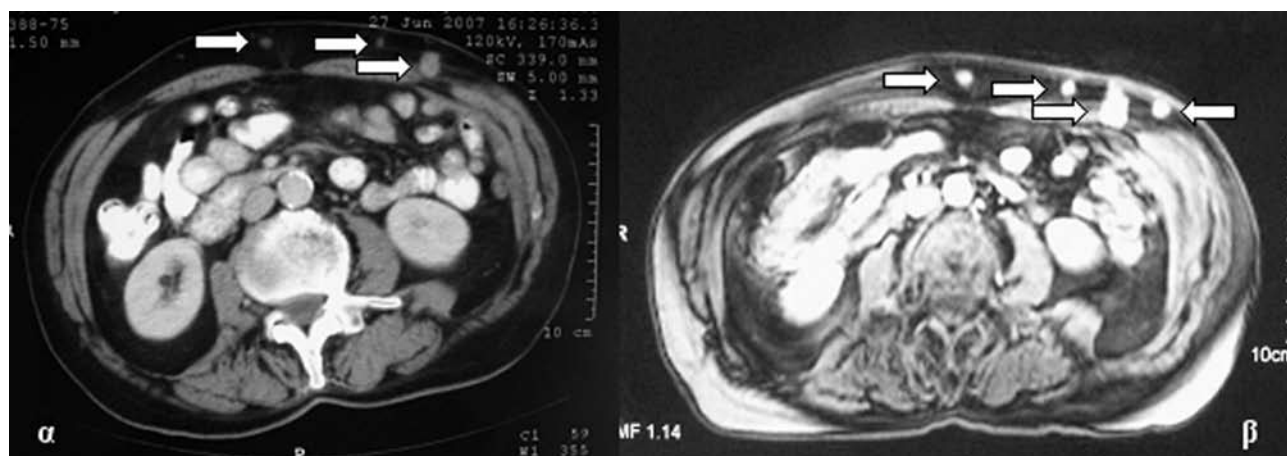


FIGURE 3. CT (α) and MRI (β) of the patient. Multiple nodes can be observed on the abdominal wall (arrows).

This patient first developed the buccal nodule and later all the rest, most of them on the same side as the primary lung tumour. The CM presented typical morphology, but in contrast with reports in the international literature, they all exhibited complete response to chemotherapy within a short time interval. However, no safe conclusions can be derived, because in the reports no details about the therapeutic agents were given (there are patient reports from before the induction of platinum combinations in

lung cancer treatment).

Cutaneous and buccal metastatic lesions have also presented in patients with metastatic forms of lung cancer when no other clinical, respiratory manifestations were detectable. They represent an urgent problem in the therapeutic management of the tumour, because of the local and aesthetic problems they cause, compromising the quality of life of the patients.

REFERENCES

1. Wollina U, Graefe T, Konrad H, et al. Cutaneous Metastases of Internal Cancers. *Acta Dermatoven APA* 2004, 13:79-84.
2. Coslett L, Katlic M. Lung Cancer with Skin Metastasis. *Chest* 1990, 97:757-759.
3. Terashima T, Kanazawa M. Lung Camcer with Skin Metastasis. *Chest* 1994,106:1448-1450.
4. Saeed S, Keehn C, Morgan M. Cutaneous Metastasis: a Clinical, Pathological and Immunohistochemical Appraisal. *J Cutan Pathol* 2004, 31:419-430.
5. Kikuchi Y, Matsuyama A, Nomura K. Zosteriform Metastatic Skin Cancer: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Dermatology* 2001, 202:336-338.
6. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans e, Heid E, Cribier B. Survival after the occurrence of cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venerol* 2001, 128:1310-1315.
7. Hidaka T, Ishii Y, Katamura S. Clinical Features of Skin Metastasis from Lung Cancer. *Int Med* 1996, 35:459-462.
8. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical Model to Predict Survival in Chemonaive Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Third-Generation Chemotherapy Regimens Based on Eastern Cooperative Oncology Group Data. *J Clin Oncol* 2005, 23:175-183.
9. Helm TN. Metastatic Carcinoma of the Skin. [Available at: www.emedicine.com, last checked at: 13/05/2008].

Ο ρόλος του Β λεμφοκυττάρου στα νοσήματα του πνεύμονος

Κυριακή Ζεϊμπέκογλου, MD, Ph.D.

Πνευμονολόγος, Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΝΙΜΙΤΣ

Λέξεις κλειδιά:

- Λεμφοκύτταρο
- Άσθμα
- ΧΑΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το Β λεμφοκύτταρο είναι ο ρυθμιστής της χυμικής ανοσίας. Μετά την αναγνώριση του αντιγόνου, και σε στενή συνεργασία με τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα Β-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται και εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες. Οι πνεύμονες φιλοξενούν μικρό αριθμό Β-κυττάρων, αλλά ο ρόλος τους στα διάφορα νοσήματα των πνευμόνων δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστός. Όσον αφορά τη ΧΑΠ και το βρογχικό άσθμα, φαίνεται πως υπάρχει ενεργοποίηση του Β-λεμφοκυττάρου σε επίπεδο βρογχικού βλεννογόνου. Το γεγονός αυτό μπορεί να υποδηλώνει την αυξημένη επαγρύπνηση του ανοσοποιητικού συστήματος, πιθανώς εξαιτίας του αποικισμού του βρογχικού δένδρου από μικρόβια, ή και να ενισχύει τη θεωρία ύπαρξης αυτοάνοσου μηχανισμού στη ΧΑΠ. *Πνεύμων 2008, 21(1):193-195.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Β-λεμφοκύτταρο είναι ο συντονιστής της χυμικής ανοσίας, εντεταγμένο να εξολοθρεύει εξωκυττάρια παθογόνα. Κάθε Β κύτταρο αναγνωρίζει ειδικά ένα αντιγόνο χάρη στην ύπαρξη υποδοχέων στην επιφάνειά του. Μετά την αναγνώριση του συγκεκριμένου αντιγόνου τα Β κύτταρα ενεργοποιούνται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα, εκκρίνουν διαλυτές ανοσοσφαιρίνες και μετατρέπονται σε κύτταρα μνήμης. Υπάρχει σημαντική συνεργασία μεταξύ Τ και Β λεμφοκυττάρων, κυρίως λόγω των κυτταροκινών που εκκρίνονται από τα Τ λεμφοκύτταρα και επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό και την εξέλιξή τους.

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟΥ

Καθημερινά παράγονται δέκα εκατομμύρια Β λεμφοκύτταρα στο μυελό των οστών, ενώ στην κυκλοφορία ανέρχονται σε δέκα δισεκατομμύρια περίπου. Αποτελούν το 2% του συνόλου των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος και το 5-15% του συνόλου των λεμφοκυττάρων. Ο πνεύμονας φιλοξενεί μικρό αριθμό λεμφοκυττάρων που εντοπίζονται υποεπιθηλιακά στους βρόγχους, (BALT, bronchial associated lymphoid tissue). Σε φυσιολογικά

Αλληλογραφία:

Κυριακή Ζεϊμπέκογλου, Πνευμονολογική Κλινική
Νοσοκομείο ΝΙΜΙΤΣ, Μονής Πετράκη 10-12,
e-mail: k_zeibecoglou@yahoo.co.uk

άτομα μη καπνιστές ανέρχονται σε 1-1.5% του συνόλου των κυττάρων που βρίσκονται στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, αλλά η πιθανή μεταβολή του αριθμού τους στα νοσήματα των πνευμόνων δεν έχει μελετηθεί ακόμη.

Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)

Οι λίγες μελέτες που υπάρχουν για το Β λεμφοκύτταρο και την ΧΑΠ είναι αντιφατικές:

- Αυξημένος αριθμός Β κυττάρων σε βιοψίες πνεύμονος αποφρακτικών ασθενών, κυρίως στους μικρούς αεραγωγούς, υποεπιθηλιακά¹.
- Αυξημένος αριθμός πλασματοκυττάρων, CD3+, CD4+ και μείωση των CD8+ λεμφοκυττάρων στο βρογχικό βλεννογόνο, ο οποίος είναι ανάλογος του χρόνου διακοπής του καπνίσματος^{2,3}.
- Καμία σημαντική διαφορά στον αριθμό των Β λεμφοκυττάρων που ανιχνεύτηκαν στο βρογχικό βλεννογόνο καπνιστών με ΧΑΠ σε σχέση με φυσιολογικούς μη καπνιστές⁴.
- Η παραπάνω μελέτη συμφωνεί με τους Willemse και συν. που δεν εντόπισαν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των Β λεμφοκυττάρων του βρογχικού βλεννογόνου ατόμων με ή χωρίς ΧΑΠ⁵.
- Αυξημένος αριθμός Β κυττάρων στους μικρούς αεραγωγούς ασθενών με ΧΑΠ, ο οποίος αυξάνεται με την επιδείνωση της νόσου⁶.
- Η σημαντικότερη και πιό πρόσφατη μελέτη των Gosman και συν. αναφέρει αυξημένο αριθμό Β κυττάρων στο βρογχικό βλεννογόνο ασθενών με ΧΑΠ, ο οποίος αυξάνεται με την πρόοδο της νόσου και συσχετίζεται αντίστροφα με το δείκτη Tiffeneau μετά βρογχοδιαστολή⁷.

Από τις περισσότερες μελέτες διαφαίνεται η αυξημένη επαγρύπνηση του ανοσοποιητικού συστήματος στο βρογχικό βλεννογόνο στη ΧΑΠ, όπου η συνεργασία με το επιθήλιο (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και λεμφοκύτταρα) βοηθά την αντιγονοπαρουσίαση και ενισχύει τη συμμετοχή της επίκτητης ανοσίας, πιθανώς εξαιτίας του μικροβιακού αποικισμού που συμβαίνει στα τελικά στάδια της ΧΑΠ.

Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΙΚΟΑΣΘΜΑ

Τα δεδομένα που υπάρχουν για το ρόλο του Β λεμφοκυττάρου στην παθογένεια του άσθματος, αν και λίγα,

με εξαίρεση ενός, υποδηλώνουν την ενεργοποίηση του σκέλους του ανοσοποιητικού που ορίζεται από το Β λεμφοκύτταρο:

- Αυξημένος αριθμός Β λεμφοκυττάρων και IgG₄ στο αίμα ασθματικών μετά ανοσοθεραπεία για το άκαρι της οικιακής σκόνης⁸.
 - Αυξημένος αριθμός Β κυττάρων όλων των σταδίων διαφοροποίησης και ενεργοποίησης στο αίμα ασθματικών κατά τις παροξύνσεις της νόσου⁹.
 - Αυξημένος αριθμός Β κυττάρων στο βρογχικό βλεννογόνο ασθματικών που πέθαναν από κρίση άσθματος¹⁰.
 - Αυξημένος αριθμός Β κυττάρων και πλασματοκυττάρων στο βρογχικό βλεννογόνο που αυξάνονται με τις παροξύνσεις, και επιπλέον εκφράζουν τον υποδοχέα λευκοτριενίων (CySLT₁)¹¹.
 - Ίδιος αριθμός Β κυττάρων στους ασθματικούς (αλλεργικοί και μη) και φυσιολογικούς, αλλά αυξημένος αριθμός κυττάρων που εξέφραζαν τις πρόδρομες μορφές mRNA για τον υποδοχέα υψηλής συγγένειας και τη βαριά αλυσίδα της IgE, βρέθηκε στο βρογχικό βλεννογόνο αλλεργικών και μη αλλεργικών ασθματικών, σε σχέση με μη αλλεργικούς μάρτυρες, στοιχείο που ίσως υποδηλώνει τοπική παραγωγή IgE στο άσθμα ανεξάρτητα από την ύπαρξη αλλεργίας¹².
- Β λεμφοκύτταρο και καρκίνος πνεύμονος
- Μειωμένη η λειτουργικότητα του Β κυττάρου του περιφερικού αίματος στο εκτεταμένο Ca πνεύμονος¹³.
 - Μειωμένος αριθμός Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα στο εκτεταμένο μη-μικροκυτταρικό Ca πνεύμονος¹⁴.
 - Μεταβολή αναλογίας υποομάδων στο αίμα μετά τη χειρουργική εξαίρεση κακοήθους όγκου πνεύμονος¹⁵.
 - Αυξημένος αριθμός Β κυττάρων στον καρκινικό ιστό συνοδεύεται με τάση για αιματογενείς μεταστάσεις και μειωμένη επιβίωση στο μη-μικροκυτταρικό Ca πνεύμονος¹⁶.

Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Αυξημένος αριθμός Β κυττάρων στον πνευμονικό ιστό στη διάμεση πνευμονία από ρευματοειδή αρθρίτιδα, και όχι στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, στοιχείο που ίσως υποδηλώνει την ύπαρξη διαφορετικών μηχανισμών της εμπλοκής του Β λεμφοκυττάρου στα δύο νοσήματα, παρόλα τα κοινά χαρακτηριστικά¹⁷.
- Αυξημένη IgG έναντι του GM-CSF και μειωμένη έκφραση της activin A στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα στην κυψελιδική πρωτεΐνωση¹⁸.

- Υπαρξη IgG εναντίον του κολλαγόνου τύπου IV της βασικής μεμβράνης μόνο των τριχοειδών της πνευμονικής και νεφρικής κυκλοφορίας στη νόσο Goodpasture.

B ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

- Μειωμένος αριθμός B κυττάρων στο πλευριτικό υγρό στην TBC πλευρίτιδα, συγκριτικά με το αίμα¹⁹.
- Μειωμένος αριθμός B και CD4+ λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα στην ενεργό φυματίωση. Ύπαρξη διαφορετικών αντιγόνων επιφανείας των B λεμφοκυττάρων στην πνευμονική TBC από την απλή μόλυνση²⁰.

B ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ ΓΕΝΙΚΑ

- Αυξημένος αριθμός B κυττάρων περιφερικού αίματος στο χρόνιο πυοθώρακα²¹.
- Αυξημένος αριθμός B κυττάρων στο βρογχικό βλεννογόνο ασθενών με κυστική ίνωση²².
- Ανάπτυξη B λεμφώματος πνευμόνων μετά θεραπεία με μεθοτρεξάτη²³.
- Μεγαλύτερη πτώση των B κυττάρων του αίματος μετά θωρακοτομή για Ca πνεύμονος, παρά με VATS²⁴.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά)

The role of B-lymphocytes in lung disease

Kyriaki Zeimpekoglou, MD, Ph.D.

Pneumonologist, Department of Pneumology,
Hospital NIMITS

Key words:

- B-lymphocyte,
- Asthma,
- COPD

SUMMARY. The B-lymphocyte is the tuner of humoral immunity. Following recognition of the antigen, and with significant collaboration with T-cells, B-cells become activated and secrete immunoglobulins. The lung hosts a small number of B-lymphocytes, but their role in various lung diseases is not yet fully understood. In chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma, there appears to be activation of B-cells, at least at the level of the bronchial mucosa. This may indicate an increased alarm mechanism in the immune system, possibly due to microbial colonization of the bronchial tree, or support the theory of development of an autoimmune mechanism in COPD. *Pneumon 2008; 21(1):196–199*

INTRODUCTION

B-Lymphocytes are the tuners of humoral immunity and each recognizes specifically one particular antigen. When the antigen is recognized by the B-cells, these cells are activated, multiply, and develop into plasma cells that secrete immunoglobulins, and finally they convert into memory cells. There is a significant synergy between T- and B-lymphocytes, mainly due to the secretion of cytokine by T-cells that influences B-cell multiplication and further development.

THE PHYSICAL HISTORY OF B-LYMPHOCYTES

The daily production of B-lymphocytes amounts to 10 million, while there are approximately 10 billion in circulation. The lung hosts a small number of B-cells, displaced subepithelially in the bronchial mucosa, the bronchial associated lymphoid tissue (BALT). In healthy non-smokers B-cells account for 1-1,5% of all cells detected in the bronchoalveolar lavage (BAL); however the possible alteration of their numbers in lung diseases has not yet been adequately studied.

Correspondence:

Kyriaki Zeimpekoglou, MD, PhD, Pneumonologist,
Department of Pneumology, Hospital NIMITS, Monis
Petraki 10-12
e-mail: k_zeibecoglou@yahoo.co.uk

B-LYMPHOCYTES AND COPD

The few studies reported on B-cells and chronic obstructive pulmonary

disease (COPD) provide conflicting data:

- Increased numbers of B-cells have been detected sub-epithelially in the small airways of COPD patients¹.
- Increased numbers of plasma cells, CD3+, CD4+ cells, and decreased numbers of CD8+ cells have been found in the bronchial mucosa of COPD patients, in proportion to the time of smoking cessation^{2,3}.
- No significant difference in the number of B-cells was found in the bronchial mucosa between smokers with COPD and nonsmokers⁴.
- No differences were detected in B-cell numbers in the bronchial mucosa of patients with and without COPD⁵.
- Increased numbers of B-cells have been detected in the small airways of patients with COPD, increasing with disease deterioration⁶.
- Increased numbers of B-cells were observed in the bronchial mucosa of patients with COPD, increasing with the progress of the disease, and in inverse relation to the Tiffeneau index after bronchial dilatation⁷.

In summary, most of the data from these studies indicate the existence of an alarm mechanism of the immune system at the level of bronchial mucosa in patients with COPD, where synergy with the epithelium (antigen presenting cells and lymphocytes) strengthens the involvement of acquired immunity, possibly due to the microbial colonization that takes place in the final stages of COPD.

The relationship between B-cell activity and COPD deterioration indicates, but does not prove, that B-cells may be playing a pathogenetic role in the process. It is necessary to ascertain the specificity of the particular antigens that activate the B-lymphocytes. The involvement of the B-cells partly supports the theory of an autoimmune mechanism in COPD. It appears that B- and T-lymphocytes respond to current smoking, which suggests the presence of either an ongoing microbial stimulus, or the development of an autoimmune disease that drives the lymphocyte response. These observations deserve further attention.

B-LYMPHOCYTES AND BRONCHIAL ASTHMA

Although few in number, all but one of the studies published on B-cell involvement in the pathogenesis of asthma indicate the activation of B-cells:

- Increased B-cell numbers and IgG4 were found in the peripheral blood of asthma patients after immuno-

therapy for the housedust mite⁸.

- Increased numbers of B-cells at all stages of differentiation and activation were detected in the blood of asthmatic patients during exacerbation of the disease⁹.
- Increased numbers of B-cells were found in the bronchial mucosa of asthmatic patients who died from a severe asthma attack¹⁰.
- Increased numbers of B-cells and plasma cells were detected in the bronchial mucosa of asthmatics, increasing with the deterioration of the disease. Moreover, these cells expressed the leukotriene receptor (CySLT1)¹¹.
- No difference in the number of B-cells was detected in the bronchial mucosa of asthmatic (allergic or not) and non-asthmatic people. However, increased numbers of cells expressing the precursor forms of mRNA for the high affinity IgE receptor (Cε) and the heavy chain of IgE (Iε), were found in the bronchial mucosa of both allergic and non allergic asthmatics, compared to non allergic controls, data that may indicate a local IgE production in asthma, independent of the allergic status¹².

B-LYMPHOCYTES AND LUNG CANCER

- Decreased B-cell activity was found in the peripheral blood of patients with extensive lung cancer¹³.
- Decreased numbers of B-cells were found in the peripheral blood of patients with non-limited small cell lung cancer¹⁴.
- Alteration in the proportion of immunoglobulin subunits was detected in the blood of patients after the surgical resection of a malignant lung tumour¹⁵.
- Increased numbers of B-cells detected in malignant tissue was associated with a tendency for haematogenic metastasis and decreased survival in patients with non-small cell lung cancer¹⁶.

B-LYMPHOCYTES AND SYSTEMIC DISEASE

- Increased numbers of B-cells were found in the lung tissue of patients with interstitial pneumonia due to rheumatoid arthritis, but not in those suffering from idiopathic pulmonary fibrosis. These data may indicate the existence of different mechanisms of B-cell involvement in the two entities¹⁷.
- Increased levels of IgG against GM-CSF, and decreased

expression of activin A was observed in the bronchoalveolar lavage of patients with proteinosis of the lung¹⁸.

- In Goodpasture disease increased production was detected of IgG against type IV collagen of the basic membrane of the capillaries of the lung and the kidney.

B-LYMPHOCYTES AND TUBERCULOSIS

- Decreased numbers of B-cells were evident in the pleural fluid, but not in the peripheral blood of patients with tuberculous (TBC) pleurisy¹⁹.
- Decreased numbers of B-cells and CD4+ cells were observed in the peripheral blood of patients with active tuberculosis. Moreover, different surface antigens

were found on B-cells in pulmonary tuberculosis from those in the case of simple lung infection²⁰.

B-LYMPHOCYTES AND LUNG DISEASE IN GENERAL

- Increased numbers of B-cells were detected in the peripheral blood of patients with chronic pyothorax²¹.
- Increased numbers of B-cells were detected in the bronchial mucosa of patients with cystic fibrosis²².
- Development of B-cell lymphoma of the lung has been observed in patients following therapy with methotrexate²³.
- A greater drop in B-cell numbers was observed in the blood of patients following thoracotomy for the surgical treatment of lung cancer, compared to those having video-assisted thoracic surgery (VATS)²⁴.

REFERENCES

1. Bosken CH, Hards J, Gatter K, Hogg JC. Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunocytochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145:911-7.
2. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, et al. Dissociation of lung function and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170:499-504. Epub 2004 Jun 1.
3. Lapperre TS, Postma DS, Gosman MM, et al. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. *Thorax* 2006, 61:115-21. Epub 2005 Jul 29.
4. Cosio MG, Guerassimov A. Chronic obstructive pulmonary disease inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:S21-25. Review.
5. Willemse BW, ten Hacken H, Rutgers B, Lesman-Leegte IG, Postma S, Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 2005, 26:835-45.
6. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004, 350:2645-53.
7. Gosman MM, Willemse BW, Jansen DF, et al. Increased number of B-cells in bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2006, 27:60-4.
8. Kljaic-Turkalj M, Cvoricsec B, Tudoric N, et al. Decrease in CD23+ B lymphocytes and clinical outcome in asthmatic patients receiving specific rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1996, 111:188-94.
9. Poryadin GV, Zhurarleva NE, Kazamirson AN. Immunological mechanisms of recovery from an acute stage in patients with allergic bronchial asthma. *Russ J Immunol* 2002, 7:259-64.
10. Lee SV, Kim SI, Moon HS, Song GS, Park SH. Distribution and cytokine production of lymphocyte subsets in patients with acute asthma attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 86: 659-64.
11. Zhu J, Qiu YS, Figueroa DJ, et al. Localization and upregulation of cysteinyl leukotriene-1 receptor in asthmatic bronchial mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005, 33:531-40. Epub 2005.
12. Ying S, Humbert M, Meng Q, et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107:686-92.
13. Venkataraman M, Rao DS, Levin RD, Westerman MP. Suppression of B-lymphocyte function by T-lymphocytes in patients with advanced lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985, 74:37-41.
14. Wesselius LJ, Wheaton DL, Manahan-Wahl LJ, Sherard SL, Taylor SA, Abdou NA. Lymphocyte subsets in lung cancer. *Chest* 1987, 91:725-9.
15. Klotz M, Blaes F, Funke D, Kalweit G, Schimrigk K, Huwer H. Shift in the IgG subclass distribution in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 1999, 24:25-30.
16. Kristiansen G, Winzer KJ, Mayordomo E, et al. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003, 9:4906-13.
17. Atkins SR, Turesson C, Myers JL, et al. Morphologic and quantitative assessment of CD20+ B cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* 2006, 54:635-41.
18. Bonfield TL, Barna BP, John N, et al. Suppression of activin A in autoimmune lung disease associated with anti-GM-CSF. *J Autoimmun* 2006, 26:37-41. Epub 2005 Dec 5.
19. Pettersson T, Klockars M, Hellstrom PE, Riska H, Wangel A. T and B lymphocytes in pleural effusions. *Chest* 1978, 73:49-51.
20. Corominas M, Cardona V, Gonzalez L, et al. B-lymphocytes and co-stimulatory molecules in Mycobacterium tuberculosis

- infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, 8:98-105.
21. Aozasa K, Takamura T, Nakatsuka S. Pyothorax associated lymphoma developing in chronic inflammation. *Adv Anat Pathol* 2005, 12:324-31.
22. Hubeau C, Lorenzato M, Couetil J, et al. Quantitative analysis of inflammatory cells infiltrating the cystic fibrosis airway mucosa. *Clin Exp Immunol* 2001, 124:69-76.
23. Ebeo CT, Girish MR, Byrd RP, Roy TM, Mehta JB. Methotrexate-induced pulmonary lymphoma. *Chest* 2003, 123:2150-3.
24. Ng CS, Lee TW, Wan S, et al. Thoracotomy is associated with significantly more profound suppression in lymphocytes and natural killer cells than video-assisted thoracic surgery following major lung resections for cancer. *J Invest Surg* 2005, 18:81-8.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Ο **ΠΝΕΥΜΩΝ** είναι δίγλωσσο, τριμηνιαίο περιοδικό με κριτική επιτροπή (peer-reviewed journal) που εκδίδεται από το 1977 από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία και την Ελληνική Βρογχολογική Εταιρεία.

Το περιοδικό δέχεται εργασίες για κρίση υπό την προϋπόθεση ότι δεν έχουν δημοσιευτεί ολικά ή μερικά ή δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση αλλού. Εργασίες με παρόμοια δεδομένα πρέπει να υποβάλλονται ταυτόχρονα με το χειρόγραφο για εκτίμηση από την συντακτική επιτροπή. Το περιοδικό δεν ενθαρρύνει την υποβολή περισσότερων από του ενός άρθρου για υλικό της ίδιας μελέτης.

Τα άρθρα τα οποία δημοσιεύονται περιλαμβάνουν: 1) άρθρα σύνταξης (συνήθως κατόπιν προσκλήσεως, 2-4 σελίδες), 2) ανασκοπήσεις (20-30 σελίδες), 3) πρωτότυπα άρθρα βασικής και κλινικής έρευνας (20-25 σελίδες), 4) ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (5-8 σελίδες), 5) ειδικά άρθρα (8-10 σελίδες) και 6) γράμματα στον εκδότη (μέχρι 500 λέξεις και 5 αναφορές). Κάθε άρθρο πρέπει να συνοδεύεται, εκτός από την Ελληνική και από την απόδοση στα Αγγλικά. Πρέπει να είναι δακτυλογραφημένο σε διπλό διάστημα και με περιθώριο 3 εκ. προς όλες τις πλευρές. Τα κείμενα πρέπει να είναι γραμμένα στην καθομιλούμενη γλώσσα, με ιδιαίτερη προσοχή στην ορθογραφία και τη σύνταξη. Οι συγγραφείς πρέπει να ακολουθούν τις σχετικές υποδείξεις των "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" που δημοσιεύτηκαν από την International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>) και τη διακήρυξη του Helsinki (Declaration of Helsinki).

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά μέσω email στη διεύθυνση: **pneumon@hts.org.gr** μαζί με τη σχετική επιστολή (cover letter) όπου θα αναφέρονται: ο τίτλος και το είδος της εργασίας, ότι δεν έχει υποβληθεί για δημοσίευση αλλού, ότι όλοι οι συγγραφείς έχουν διαβάσει και αποδεχτεί το κείμενο της εργασίας, και σε περίπτωση αποδοχής για δημοσίευση, ότι μεταφέρουν το copyright στο περιοδικό.

Σε κάθε εργασία περιλαμβάνονται και υποβάλλονται σε ιδιαίτερη σελίδα σε μορφή Word doc ή PDF τα παρακάτω:

1. **Πρώτη σελίδα.** Σε αυτή περιλαμβάνονται κατά σειρά:

- Ο *τίτλος* (συνοπτικός και πληροφοριακός) με πεζά γράμματα και με έκταση όχι μεγαλύτερη από 10 λέξεις. Σε περιπτώσεις που είναι ανάγκη ο τίτλος να περιλαμβάνει περισσότερα στοιχεία μπορεί να υπάρχει και υπότιτλος, β) Τα *ονόματα* (μέχρι 10) και η ειδικότητα των συγγραφέων στην ονομαστική και τη θέση τους, γ) Το *ίδρυμα* από το οποίο προέρχεται η δημοσίευση

εφόσον πρόκειται για πειραματική εργασία ή παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού, δ) Το *όνομα*, η ταχυδρομική και ηλεκτρονική διεύθυνση καθώς και το τηλέφωνο του υπεύθυνου για την αλληλογραφία με το περιοδικό συγγραφέα, στο κάτω μέρος της σελίδας, ε) Πιθανές *πηγές χρηματοδότησης*, στ) τρέχοντα τίτλο μέχρι 40 χαρακτήρων (συμπεριλαμβανομένων γραμμάτων και διαστημάτων) και ζ) τον *συνολικό αριθμό λέξεων* του κειμένου.

2. Η **περίληψη** πρέπει να έχει έκταση μέχρι 250 λέξεις και να περιέχει το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης πρέπει να αναγράφονται τουλάχιστον 5 *λέξεις-κλειδιά* και σύμφωνα με εκείνες που προτείνει η US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

3. Το **κύριο σώμα** της εργασίας, εφόσον πρόκειται για ερευνητική εργασία, πρέπει να περιλαμβάνει:

Εισαγωγή

Περιλαμβάνει συνοπτικά την αιτιολογία της μελέτης και τη σχετική υπάρχουσα ζήτηση. Δε πρέπει να περιλαμβάνει ευρήματα και αποτελέσματα.

Μέθοδο

Η μεθοδολογία πρέπει να περιγράφεται με σαφήνεια ώστε ο αναγνώστης να είναι βέβαιος για τον τρόπο εξαγωγής των αποτελεσμάτων. Η θέση (πόλη, περιοχή, χώρα) του παρασκευαστού πρέπει να αναφέρεται. Οι μονάδες μέτρησης πρέπει να είναι εκείνες του SI. Προκειμένου για φάρμακα, πρέπει να αναφέρονται οι χημικές ουσίες και όχι το εμπορικό όνομα. Οι στατιστικές αναλύσεις πρέπει να αναφέρονται λεπτομερώς.

Αποτελέσματα

Πρέπει να παρουσιαστούν με λογική σειρά στο κείμενο, τους πίνακες και τις εικόνες. Οι συγγραφείς πρέπει να αποφεύγουν την επανάληψη των ιδίων αποτελεσμάτων, ιδίως μεταξύ του κειμένου, των πινάκων και των εικόνων. Δεν πρέπει να περιλαμβάνεται μέρος της συζήτησης.

Συζήτηση

Ξεκινήστε παρουσιάζοντας τα νέα και πιο σημαντικά ευρήματα της συζήτησης. Συζητήστε τα αποτελέσματα σε σχέση με την υπόθεση της εισαγωγής. Εξηγήστε και υποστηρίξτε ευρήματα τα οποία δεν αναμένονταν ή είναι αντίθετα με την υπόθεση. Η πιθανολογία πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λιγότερη. Δε πρέπει να επαναλαμβάνονται τα αποτελέσματα. Ομοίως, δεν πρέπει να αναγράφονται στη συζήτηση ευρήματα που δεν παρατηρήθηκαν στα αποτελέσματα. Μη κάνετε παραπομπές σε πίνακες και εικόνες.

Ευχαριστίες

Ευχαριστίες πρέπει να απευθύνονται στα άτομα τα οποία είχαν αληθή συμβολή στην εργασία και τα οποία συμφώνησαν με τα ευρήματα και τα συμπεράσματα. Στις ευχαριστίες πρέπει να αναφέρονται και πηγές χρηματοδότησης.

4. Ο **βιβλιογραφικός κατάλογος** περιλαμβάνει τις παραπομπές κατά τη σειρά της αρίθμησης τους στο κείμενο. Η βιβλιογραφία από περιοδικά περιλαμβάνει κατά σειρά, όλα τα ονόματα των συγγραφέων, τον πλήρη τίτλο του άρθρου (με πεζά στοιχεία), την επίσημη σύντμηση του τίτλου του περιοδικού, το έτος, τον τόμο και την πρώτη και τελευταία σελίδα της δημοσίευσης. Αν οι συγγραφείς είναι μέχρι έξι παρατίθενται όλα τα ονόματα, εάν είναι επτά ή περισσότεροι παρατίθενται μόνο τα τρία πρώτα ονόματα και ακολουθεί, "et al.", π.χ. Bouros D, Antoniou KM, Light RW. Intrapleural streptokinase for pleural infection. BMJ. 2006;332:133-4. Όταν η παραπομπή αναφέρεται σε βιβλίο ή κεφάλαιο συγγράμματος, αναφέρονται στη σειρά τα ονόματα των συγγραφέων, ο τίτλος του άρθρου, οι εκδότες, ο τίτλος του συγγράμματος, ο αριθμός της έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, το έτος της έκδοσης και οι σελίδες αναφοράς του κειμένου, π.χ. για βιβλίο: Siafakas NM, Anthonisen N, Georgopoulos D. Acute exacerbations of COPD. Marcel Dekker, New York, 2004 και για κεφάλαιο σε βιβλίο: Kyriakou D, Alexandrakis M, Bouros D. Pleural effusions in blood diseases. In: Bouros D. (editor). Pleural Disease. Marcel Dekker, New York, 2004, pp. 621-638.

5. Οι **συντμήσεις** των ονομάτων των περιοδικών ακολουθούν τον κατάλογο του Index Medicus (βλ: <http://www.nlm.nih.gov>).

6. Οι **πίνακες και οι εικόνες**, τυπωμένα σε ξεχωριστή σελίδα, πρέπει να φέρουν στο επάνω μέρος τον αριθμό τους και στη συνέχεια τον τίτλο, π.χ. Πίνακας 1. Οι πίνακες περιέχουν τίτλο και μόνο οριζόντιες διακριτικές γραμμές, κάθετες γραμμές μόνο όταν αυτό είναι απολύτως απαραίτητο. Οι υπότιτλοι (λεζάντες) των εικόνων και των σχημάτων αριθμούνται, π.χ. Εικόνα 1, Σχήμα 1 κ.ο.κ. Οι φωτογραφίες ασθενών δεν πρέπει να είναι αναγνωρίσιμες, εκτός αν αυτό έχει δηλωθεί εγγράφως από τους ασθενείς. Οι εικόνες που γίνονται δεκτές πρέπει να είναι σε μορφή JPEG, TIFF ή EPS.

7. Κάθε **συγγραφέας** πρέπει να έχει συμμετάσχει αρκετά στην εκπόνηση της εργασίας ώστε να έχει και τη δημόσια ευθύνη. Τέτοια συμμετοχή θεωρείται: 1) η σύλληψη της ιδέας και ο σχεδιασμός της μελέτης, 2) η συγγραφή ή η κριτική αναθεώρηση του περιεχομένου και 3) η τελική αποδοχή της υπό δημοσίευση εργασίας. Και οι τρεις ανωτέρω προϋποθέσεις πρέπει να συντρέχουν. Η συμμετοχή μόνο στην εξεύρεση χρηματοδότησης, ή στη συλλογή μόνο των στοιχείων ή η γενική επίβλεψη, δε δικαιολογεί την ιδιότητα του συγγραφέα.

8. **Άδεια δημοσίευσης.** Το χειρόγραφο πρέπει να συνοδεύεται από αντίγραφο χορήγησης άδειας για αναπαραγωγή προηγουμένως δημοσιευμένου υλικού (εικόνες, πίνακες) ή για δημοσίευση ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων, όπως είναι η αναγνώριση ασθενών, καθώς και η αναφορά στις ευχαριστίες.

9. Ερευνητικές εργασίες οι οποίες έχουν επιχορηγηθεί ολικά ή μερικά από την **καπνοβιομηχανία** και σχετιζόμενους οργανισμούς ή Ινστιτούτα δε γίνονται δεκτές για δημοσίευση.

Ταχυδρομική διεύθυνση:

Περιοδικό «ΠΝΕΥΜΩΝ»

Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών,

Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα

Τηλέφωνο & fax: +30-210-74.87.723

www.pneumon.org

www.hts.org.gr

e-mail: pneumon@hts.org.gr

(υπόψη καθηγητού κ. Δ. Μπούρου,

Διευθυντή Σύνταξης)

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

PNEUMON is a peer reviewed, bilingual (Greek and English) journal published quarterly as the official scientific journal of the Hellenic Thoracic Society and the Hellenic Bronchologic Society. The Journal publishes original papers of international interest on laboratory and clinical research that are pertinent to lung biology and disease. Clinical and experimental work dealing with the whole field of pneumonology, including allied health, cell and molecular biology, epidemiology, immunology, pathology, pharmacology, physiology, intensive and critical care, paediatric respiratory medicine and thoracic surgery will be published. All manuscripts and correspondence are submitted **by e-mail** to the address: pneumon@hts.org.gr with a cover letter including the title of the paper, a statement that neither the article nor any part of its essential substance has been or will be published or submitted elsewhere that all authors have read and approved the text of the article and that, if considered for publication, they transfer the copyright to Journal.

Articles published in PNEUMON address topics related to pneumonology and critical care medicine in the following categories: 1) Editorials (usually after invitation, 2-4 pages), 2) Reviews (20-30 pages), 3) Basic and clinical research studies (20-25 pages), 4) Case reports (5-8 pages), 5) Special articles (8-10 pages), 6) Correspondence (no more than 500 words and 5 references).

Editorials, reviews and special articles are published following invitation by the Editorial Board. The Editorial Board reserves the right of publishing other types of papers as well. Papers submitted for publication will not be returned, irrespective of whether they are published or not. Published papers are a literary property of both the authors and the journal and their publication, in part or in whole, without written permission of the Editorial Board is prohibited.

Cover letter

Corresponding authors must provide a cover letter which includes statements concerning: (a) that the work has been seen and approved by all co-authors, (b) how the work is clinically relevant, and how it adds to existing research, (c) whether papers closely related to the submitted manuscript have been published or submitted for publication elsewhere and if so, the authors should provide details. Failure to provide a cover letter addressing each of the points above will result in the paper being returned to the author. The cover letter must be presented as a separate submission item.

Manuscripts containing original material are accepted for consideration if neither the article nor any part of its essential substance has been or will be published or submitted elsewhere. Copies of any closely re-

lated manuscripts must be submitted along with the manuscript. PNEUMON discourages the submission of more than one article dealing with related aspects of the same study. Authors should follow the "*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*," published by the International Committee of Medical Journal Editors at <http://www.icmje.org>, and the Helsinki declaration (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>).

Credit for **authorship** requires substantial contribution to (a) the concept and design or analysis and interpretation of the data, and (b) the drafting of the article or critical revision for important intellectual content.

Any change in authorship after submission must be approved in writing by all authors. All text, references, figure legends, and tables should be in one double-spaced electronic document (WORD doc or PDF).

Title page. The title page must contain the following information: a) the title (more than 10 words). If it is necessary the title can include a sub-title b) the full name, institutions, city and country for all co-authors c) up to 5 keywords or phrases suitable to use in an index d) the name, postal address, e-mail, telephone, and fax numbers of the corresponding author e) possible financial resources f) the current title g) the total number of words.

Abstract. An structured abstract should be provided of not more than 250 words. It should consist of four paragraphs, labelled Background, Methods, Results, and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the problem being addressed in the study, how the study was performed, the most important results, and what the authors conclude from the results. Up to 5 key words should be added taken, from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Text. The paper should include the following sections:

Introduction

The rationale for the study should be summarised and relevant background material outlined. The Introduction should not contain either findings or conclusions.

Methods

Methods should be described in adequate detail to assure the reader as to how the results were obtained. The location (city, state, country) of a manufacturer listed in the text should be provided. Units should conform to SI conventions. Generic names of drugs should be used instead of trade names. Statistical methods should be meticulously described and referenced.

Results

Results should be presented in a logical order in the text, tables and figures. The authors should avoid repetitive presentation of the same data in different forms, especially between the text and tables and figures. The Results should not include material appropriate to the Discussion.

Discussion

The discussion should start by presenting the new and most interesting data of the work in relation to any hypotheses made in the Introduction. Any unexpected or contradictory results should be explained or defended, for example, evaluation of methodology and the relationship of new information to the existing knowledge in the topic. Speculation should be kept to a minimum. The results must not be simply reiterated. New research data should not appear in the Discussion. No specific refer once to figures and tables is made in the Discussion.

Acknowledgements

Acknowledge the persons who made a true contribution and who endorse the data and conclusions. Acknowledge any funding sources.

References

Only published works may be cited as references; manuscripts accepted but not yet published may be cited designating the accepting journal, followed by (in press), and providing copies of the in-press articles for reviewer inspection. References should be cited in the text with superscript numerals in the order that references are first cited. On the reference page, cited works in numerical order should be made of, in the Journal's style for references, abbreviating journal names as in *Index Medicus* (see: <http://www.nlm.nih.gov>) and listing all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, followed by "et al." The following are sample references:

● *Standard journal article*: Bouros D, Antoniou KM, Light RW. Intrapleural streptokinase for pleural infection. *BMJ* 2006; 332:133-4.

● *Books and other monographs*: Siafakas NM, Anthonisen N, Georgopoulos D. Acute exacerbations of COPD. Marcel Dekker, New York, 2004

● *Chapter in a book*: Kyriakou D, Alexandrakis M, Bouros D. Pleural effusions in blood diseases. In: Bouros D. (editor). *Pleural Disease*. Marcel Dekker, New York, 2004, pp. 621-638.

Numbered references to personal communications, unpublished data, or manuscripts either "in preparation" or "submitted for publication" are unacceptable. If essential, such material can be incorporated at the appropriate place in the text.

Tables. Double-space tables (including any footnotes) should be presented on separate pages providing a title for each.

Figures. Figures may be inserted in the text file or in a separate file (JPEG, TIFF, EPS). Legends for all figures should be included in the file with the text and should not appear on the figures. If photographs of patients are used, either they should not be identifiable or the photographs should be accompanied by written permission to use them.

Permission. The manuscript must be accompanied by copies of permission to reproduce previously published material (figures or tables); to use illustrations of, or report sensitive personal information about, identifiable persons; and to name persons in the Acknowledgments section.

Manuscripts concerning research supported in whole or in part by tobacco companies and associated institutes and organisations will not be considered for publication.

SUBMISSION:

Editor-in-Chief:

Professor Demosthenes Bouros MD, FCCP

PNEUMON Journal, Hospital for Diseases of the
Chest "SOTIRIA",

152 Messogeion Ave, 11527, Athens, GREECE

Tel/Fax: +30-210-74.87.723

www.pneumon.org

www.hts.org.gr

e-mail: pneumon@hts.org.gr

Ο ΠΝΕΥΜΩΝ

**βραβεύει το καλύτερο πρωτότυπο άρθρο του έτους
μετά από ειδική αξιολόγηση από τη Συντακτική Επιτροπή**

PNEUMON

**awards the best original article of the year
after evaluation by the Editorial Board members**

4th

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΗΣΗΣ



Αλεξανδρούπολη 3-5 Νοεμβρίου 2008

Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική

Θράκης

Διευθυντής Καθηγητής Δ. Μπούρος

Πληροφορίες

•European Respiratory Society site:

<http://dev.ersnet.org/431-courses-2008.htm>

•Μάριος Φρουδαράκης

mfroud@med.duth.gr

17^ο

Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

20 - 23 Νοεμβρίου 2008

Αλεξανδρούπολη

Ξενοδοχείο "THRAKI PALACE"



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY
website: www.hts.org.gr

Οργάνωση Συνεδρίου: **Goldair** 

Πανεπιστημίου 15, Αθήνα 105 64, Τηλ.: 210 3216014 - 210 3216611, Fax: 210 3311021
e-mail: pneumo2008@goldair.gr - website: www.congress.goldair.gr



Δημοκρίτεια Πανεπιστήμιο Θράκης
Πνευμονολογική Κλινική



Ελληνική Εταιρεία Απνοιών
& Άλλων Διαταραχών του Ύπνου



3ο Πρακτικό Σεμινάριο

Ο ΥΠΝΟΣ & ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ Θεωρία & Πράξη

18-20 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2008

Αθήνα

Πρόεδρος: Καθηγητής Δημοσθένης Μπουρσός

Επίτιμος Προσκεκλημένος: Meir Kryger

Professor at the University of Connecticut
Director of Sleep Medicine, Research & Education, Gaylord Hospital
Chairman of the National Sleep Foundation

ΘΕΩΡΗΤΙΚΕΣ ΘΕΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ

1. Σύνδρομο απνοιών - υποπνοιών κατά τον ύπνο (ΣΑΥΥ)
2. Διαταραχές ύπνου σε ειδικές καταστάσεις
3. Νοσήματα κατά τον ύπνο πέραν του ΣΑΥΥ
4. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου: Ο ακραγωνισμός τίθεται της ιατρικής του ύπνου
5. Θέσεις Ομορφινίας

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ (ομάδες εργασίας)

- A. Συσκευές εφαρμογής θετικής πίεσης στους αεραγωγούς - Πρακτική εφαρμογή
- B. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου - Συνδέσεις, σταδιοποίηση και κλινικά παραδείγματα

Υπο την Αιγίδα της

Ελληνικής Εταιρείας Έρευνας του Ύπνου
Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας
Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας
Εταιρείας Μελέτης Πνευμονοπαθειών & Επαγγελματιών Παθήσεων Θώρακος
Εταιρείας Μελέτης & Θεραπείας Πνευμονοπαθών & Βαρύως Ποσώντων Ασθενών Α.Μ.Θ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ALVESCO 160 μικρογραμμάρια, δόλματα για εισπνοή υπό πίεση

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΣ Alvesco 160 μικρογραμμάρια, δόλματα για εισπνοή υπό πίεση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένας φεκαρισμός (δόση) που αποδίδεται από το ακρόφυσιο) περιέχει 160 μικρογραμμάρια ciclesonide. Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Δόλματα για εισπνοή υπό πίεση, διαλυτές και άχρωμοι. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Θεραπεία για τον έλεγχο του επίμονου άσθματος σε ενήλικες και εφήβους (12 ετών και άνω). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μία με εισπνοή. Συνιστώμενη δόσολογία για ενήλικες και εφήβους: Η συνιστώμενη δόση του Alvesco είναι 160 μικρογραμμάρια από 1-2 φορές ημερησίως, η οποία οδηγεί σε έλεγχο του βρογχικού άσθματος στην πλειονότητα των ασθενών. Η μείωση της δόσης στα 80 μικρογραμμάρια από 1-2 φορές ημερησίως μπορεί να είναι η αποτελεσματική δόση συντήρησης για ορισμένους ασθενείς. Το Alvesco πρέπει κατά προτίμηση να χορηγείται το βράδυ, αν και η πρωινή χορήγηση της δόσης του Alvesco έχει επίσης αποδεχθεί αποτελεσματική. Η τελική απόφαση ως προς τη βραδινή ή πρωινή χορήγηση της δόσης αφήνεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Με τη χορήγηση του Alvesco τα συμπτώματα αρχίζουν να βελτιώνονται εντός 24 ωρών. Αφού επιτευχθεί ο έλεγχος, η δόση του Alvesco πρέπει να εξεταστεί και να ρυθμίζεται στην ελάχιστη δόση που χρειάζεται για τη διατήρηση του αποτελεσματικού ελέγχου του άσθματος. Οι ασθενείς με σοβαρά άσθμα κινδυνεύουν από εξάρσεις και πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εκτιμήσεις του ελέγχου του άσθματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών της αναπνευστικής λειτουργίας. Η αυξημένη χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος δείχνει επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος. Εάν οι ασθενείς παρατηρήσουν ότι η ανακούφιση από τη χρήση βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικών είναι λιγότερο αποτελεσματική ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ό,τι συνήθως, πρέπει να ζητήσουν ιατρική εξέταση. Σε αυτή την περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να επανεκτιμηθούν και πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη για αυξημένη αντιεπιχειρησιακή θεραπευτική αγωγή (π.χ. μια υψηλότερη δόση Alvesco για βραχεία περίοδο [βλ. παράγραφο 5.1]) ή ένας κύκλος χορήγησης από του στόματος κορτικοστεροειδών. Οι σοβαρές εξάρσεις του άσθματος πρέπει να αντιμετωπίζονται με το συνήθη τρόπο. Για να αντιμετωπιστούν οι ειδικές ανάγκες των ασθενών, όπως η δυσκολία στην ταυτόχρονη πίεση της δοσιμετρικής συσκευής με την εισπνοή, το Alvesco μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη βοήθεια αερίων εισπνοής, οι οποίες είναι διαθέσιμες ως εξωτερικά αξεσουάρ. Η εισπνοή του Alvesco σε δοσολογίες σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη θεραπεία παιδιών 12 ετών και κάτω με το Alvesco. **Οδηγίες χρήσης και χειρισμού:** Πρέπει να χορηγούνται στον ασθενή οδηγίες ορθής χρήσης της δοσιμετρικής συσκευής εισπνοής. Εάν η δοσιμετρική συσκευή είναι καινούργια ή αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από μία εβδομάδα, πρέπει να απελευθερωθούν τρεις ψεκασμοί στον αέρα. Δεν απαιτείται ανακίνηση της συσκευής αφού προκύψει για διάλυμα αερολύματος. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής ο ασθενής πρέπει να είναι κατά προτίμηση καθιστός ή όρθιος και η δοσιμετρική συσκευή πρέπει να κρατείται κάθετα με τον αντίχειρα τοποθετημένο στη βάση της, κάτω από το ακρόφυσιο. Συμβουλευτέ τον ασθενή να αφαιρέσει το κάλυμμα του ακροφυσίου, να τοποθετήσει τη δοσιμετρική συσκευή στο στόμα του, να κλείσει τα χείλη γύρω από το ακρόφυσιο και να εισπνεύσει αργά και βαθιά. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής από το στόμα, πρέπει να πιέσει το πάνω μέρος της δοσιμετρικής συσκευής προς τα κάτω. Στη συνέχεια, ο ασθενής πρέπει να αφαιρέσει τη δοσιμετρική συσκευή από το στόμα και να κρατήσει την αναπνοή του για περίπου 10 δευτερόλεπτα ή αν δεν έχει χρησιμοποιήσει ένα. Ο ασθενής δεν πρέπει να εκπνεύσει μέσα στη δοσιμετρική συσκευή. Τέλος, ο ασθενής πρέπει να εκπνεύσει αργά και να επανατοθετήσει το κάλυμμα του ακροφυσίου στη θέση του. Το ακρόφυσιο πρέπει να καθαρίζεται με ένα στεγνό χαρτομάντηλο ή ύφασμα μια φορά την εβδομάδα. Η δοσιμετρική συσκευή δεν πρέπει να πλένεται ή να τοποθετείται στο νερό. Για λεπτομερείς οδηγίες, βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στα ciclesonide ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση** Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πυελική φυματίωση, μυκητιασική, ιογενή ή βακτηριακή λοίμωξη και μόση στην περίπτωση που οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται επιρρεπείς. Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, Alvesco δεν συνιστάται σε θεραπευτική αγωγή του status asthmaticus ή άλλων οξέων επεισοδίων άσθματος όπου απαιτείται η χρήση εντατικών μέτρων. Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco δεν προορίζεται για την ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων άσθματος για τα οποία απαιτείται η χορήγηση εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν τέτοιου είδους φαρμακευτική αγωγή διάσωσης διαθέσιμη. Πιθανό να παρουσιάζονται συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν συνταγογραφούνται υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν σε σύγκριση με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και στους εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταράκτη και γλαύκωμα. Συνεπώς, είναι σημαντικό να ρυθμίζεται η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του ύψους των παιδιών και των εφήβων που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Σε περίπτωση καθυστέρησης της ανάπτυξης, η θεραπεία πρέπει να επανεξετάζεται με σκοπό την μείωση της δόσολογίας του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση που εξασφαλίζει αποτελεσματικό έλεγχο του άσθματος. Επίσης, πρέπει να αξιολογηθεί εάν ο ασθενής πρέπει να απευθυνθεί σε παιδίατρο εξειδικευμένο με νόσους του αναπνευστικού. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Ανεμνηστέα αυξημένη έκθεση των ασθενών με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές συστηματικές επιδράσεις. Τα οφέλη της εισπνεόμενης ciclesonide πρέπει να εξαχιστοποιούν την ανάγκη για χρήση από του στόματος χορηγούμενων στεροειδών. Ωστόσο, οι ασθενείς οι οποίοι λαλούν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από το στόμα, εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής εφεδρείας για σημαντική χρονική διάστημα μετά από την αλλαγή της θεραπείας τους σε εισπνεόμενη ciclesonide. Η πιθανότητα εμφάνισης αντίστοιχων συμπτωμάτων μπορεί να επιμείνει για αρκετό χρόνο. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να χρειαστούν εξειδικευμένες συμβουλές ή σε υψηλές δόσεις, πιθανών να παρουσιάσουν φλοιοεπινεφρική καταστολή. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά η φλοιοεπινεφρική λειτουργία και να μειώνεται σταδιακά η δόση των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών. Μετά από περίπου μία εβδομάδα, ξεκινά η σταδιακή διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών με μείωση της δόσης της προεξοικονομής 10 mg ημερησίως ποσότητας κατά 1 mg ανά εβδομάδα. Για δόσεις συντήρησης προεξοικονομής που υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως μπορεί να κριθεί κατάλληλο να γίνουν με προσοχή μεγαλύτερες δόσολογικές μειώσεις ανά εβδομάδια χρονικά διαστήματα. Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται άγχη κατά μη συγκεκριμένο τρόπο κατά τη διάρκεια της φάσης διακοπής της θεραπείας, παρά τη διατήρηση ή ακόμα και τη βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Θα πρέπει να ενθαρρυνθούν να επιμείνουν στη θεραπεία με την εισπνεόμενη ciclesonide και να συνεχίσουν τη διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών, εκτός εάν υπάρχουν αντικειμενικά σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Ασθενείς οι οποίοι λαλούν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από του στόματος και των οποίων η φλοιοεπινεφρική λειτουργία εξακολουθεί να είναι μειωμένη, πρέπει να φέρουν προειδοποιητική κάρτα που να υποδεικνύει ότι χρειάζονται επιπρόσθετη θεραπεία με συστηματική χορήγηση στεροειδών κατά τη διάρκεια περιόδων stress, π.χ. επιδείνωση των άσθματικών κρίσεων, λοιμώξεις, θωρακικά, μειώσεις παρεμβαλλόμενης νόσου, χειρουργικές επεμβάσεις, τραύματος κ.λπ. Η αντικατάσταση της θεραπευτικής αγωγής συστηματικών χορηγούμενων στεροειδών από θεραπεία με εισπνοές μερικές φορές αποκάλυψε αλλεργίες, όπως είναι η αλλεργική ρινίτιδα ή το έκζεμα, που ελέγχονταν προηγουμένως με τη συστηματική χορήγηση φαρμάκου. Ο παράδοξος βρογχοσπασμός με άμεση αύξηση του σπινθηρίσ ή άλλα συμπτώματα βρογχοσπασμού κατόπιν χορήγησης της δόσης πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση εισπνεόμενου βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικού, που συνήθως οδηγεί σε ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων. Ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί και η θεραπεία με το Alvesco θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο εάν κατόπιν προσεκτικής μελέτης τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν του πιθανού κινδύνου. Ο σχετιζόμενος ανδισμός στη βαρύτητα του άσθματος και στη γενική ευαισθησία όσον αφορά τις οξείες βρογχικές αντιδράσεις θα πρέπει να ληφθεί υπόψη (βλ. λήμμα 4.8). Η τεχνική που εφαρμόζουν οι ασθενείς με τη δοσιμετρική συσκευή θα πρέπει να ελεγχεται τακτικά, με σκοπό να διασφαλιστεί ότι η ενεργοποίηση της δοσιμετρικής συσκευής συγχρονίζεται με την εισπνοή, εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο τη βέλτιστη απόδοση του φαρμάκου στους πνεύμονες. Η ταυτόχρονη θεραπεία με κετοκοναζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 πρέπει να αποφευχθεί εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Από in vitro δεδομένα προκύπτει ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που εμπλεκόταν στο μεταβολισμό του ενεργού μεταβολίτη M1 της ciclesonide στον άνθρωπο. Σε μια μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου σε σταθεροποιημένη κατάσταση με ciclesonide και κετοκοναζόλη ως ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη M1 αυξήθηκε κατά περίπου 3,5 φορές, ενώ η έκθεση στη ciclesonide δεν επηρεάστηκε. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, πρακοναζόλη και ριτοναβίρη ή νελοφινάβη) πρέπει να αποφευχθεί εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών. **4.6 Κύηση και γαλουχία** Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες. Σε μελέτες σε ζώα τα γλυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι επάγουν τις διαμετρικές διατάξεις (βλέπε λήμμα 5.3). Αυτό δεν είναι πιθανό να σχετίζεται με ανθρώπους που λαμβάνουν τις συνιστώμενες εισπνεόμενες δόσεις. Όπως με άλλα γλυκοκορτικοειδή, η ciclesonide πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ciclesonide που απαιτείται για τη διατήρηση του ελέγχου του άσθματος. Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έλαβαν κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υποκαλιαιμία του φαιού του νεογνού. Είναι άγνωστο εάν η ciclesonide εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ciclesonide σε γυναίκες που θηλάζουν μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το παιδί. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Η εισπνεόμενη ciclesonide δεν έχει καμία ή ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίπου 4% των ασθενών εκδήλωσαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με το Alvesco, το οποίο χορηγούνταν σε ημερήσιες δόσεις με εύρος από 40 έως 1280 μικρογραμμάρια. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές ήταν ήπιες και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας με το Alvesco.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ		Πολύ σπάνιες (<1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών)
Οργανικό σύστημα	Οχι συχνές (>1/1000, <1/100)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Άσχημη γεύση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής όπως αίσθημα καύσου, φλεγμονή και ερεθισμός. Ξηρότητα της θέσης εφαρμογής.	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βράγχος φωνής, βήχας μετά από εισπνοή. Παράδοξος βρογχοσπασμός.	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Εξάνθημα και έκζεμα	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Άμεσες ή όψιμες αντιδράσεις υπερευαίσθησης όπως αγγειοοίδημα με οίδημα των χελέων, της γλώσσας και του φάρυγγα	

Ο παράδοξος βρογχοσπασμός μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης και είναι μια μη-συγκεκριμένη οξεία αντίδραση σε όλα τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη δραστική ουσία, το έκδοχο ή την ψύξη κατά την εξάτμιση στην περίπτωση δοσιμετρικών συσκευών εισπνοών. Σε σοβαρές περιπτώσεις θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του Alvesco. Μπορεί να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, σύνδρομο ομοιάζον με Cushing, καταστολή επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση οστικής πυκνότητας, καταράκτη, γλαύκωμα (βλ. επίσης λήμμα 4.4). **4.9 Υπερδοσολογία** Οξεία: Η εισπνοή από υγιείς εθελοντές μιας εφάπαξ δόσης 2880 μικρογραμμίων ciclesonide ήταν καλά ανεκτή. Η πιθανότητα εμφάνισης οξέων τοξικών επιδράσεων που ακολουθούν την υπερβολική χρήση με εισπνεόμενα ciclesonide είναι χαμηλή. Κατόπιν οξείας υπερδοσολογίας δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Χρόνια: Κατόπιν παρατεταμένης χορήγησης 1280 μικρογραμμίων ciclesonide, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία επινεφριδιακής καταστολής. Ωστόσο, αν συνεχιστεί η χορήγηση δόσης υψηλότερης της συνιστώμενης για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια βαθμιά επινεφριδιακή καταστολή. Μπορεί να απαιτηθεί παρακολούθηση της επινεφριδιακής εφεδρείας. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών οδών, εισπνεόμενα, γλυκοκορτικοειδή. Κωδικός ATC: R03B A08. Η ciclesonide παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια δέσμευσης με τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών. Μετά από του στόματος εισπνοή, η ciclesonide μετατρέπεται, μέσω ενζύμων στους πνεύμονες, στον κύριο μεταβολίτη της (C21-des-μεθυλοπροπιονυλ-ciclesonide) ο οποίος έχει σημαντική αντιεπιχειρησιακή δράση και για το λόγο αυτό θεωρείται ως ο ενεργός μεταβολίτης. Σε τέσσερις κλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η ciclesonide μειώνει την υπερβολική απόκριση των αεραγωγών στη μονοφασμοφική άδενωση των επινεφριδίων, ενώ ακολουθείται από αυτόν τον μεταβολίτη, καταδείχθηκε σημαντική μείωση εντός 2,5 ωρών μετά την εισπνοή της πρώτης δόσης ciclesonide. Σε μια άλλη μελέτη, η προ-θεραπεία με ciclesonide για περίοδο επτά ημερών μετράσε σημαντική τις αντιδράσεις πρώιμης και όψιμης φάσης που προκλήθηκαν με εισπνεόμενο αλβεργονόνο. Η θεραπεία με εισπνεόμενο ciclesonide αποδείχθηκε επίσης ότι μετράσε την αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων (σύνολο πρωινοφίλων) και των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών σε επαγόμενα πτυέλα. Μια ελεγχόμενη μελέτη συνέκρινε την AUC 24 ωρών της κορτιζόλης στο πλάσμα σε 26 ενήλικους ασθενείς με άσθμα μετά από θεραπεία 7 ημερών. Η θεραπεία με 320, 640 και 1280 μικρογραμμάρια ανά ημέρα ciclesonide, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, δεν μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τη μέση τιμή της κορτιζόλης στο πλάσμα για 24 ώρες (AUC₀₋₂₄/24 ώρες) ούτε παρουσίαζε κάποια δύο-εξαρτημένη επίδραση. Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 164 ενήλικες άντρες και γυναίκες ασθενείς με άσθμα, χορηγήθηκε ciclesonide σε δόσεις των 320 μικρογραμμίων ή 640 μικρογραμμίων/ημέρα για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Κατόπιν πρόκλησης με 1 και 250 μικρογραμμάρια corysypiron, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα κορτιζόλης. Πλάσματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Απλά τυφλά, ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο, έδειξε διακρίσεις 12 εβδομάδων σε ενήλικες και εφήβους έδειξαν ότι η θεραπευτική αγωγή με ciclesonide, οδηγούσε σε βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση τον ταχέως εκπνεόμενο όγκο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο (FEV₁) και τη μέγιστη εκπνευστική ροή, τη βελτίωση του ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος και τη μείωση της ανάγκης για εισπνεόμενα βήτα-2 αγωνιστές. Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων 680 σοβαρά άσθματικών ασθενών, οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με 500 - 1000 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης ανά ημέρα ή ισοδύναμο, 87,3% και 93,3% των ασθενών δεν παρουσίασαν παρόεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide, αντίστοιχα. Και οι δύο δόσεις ciclesonide οδήγησαν σε συγκρίσιμες τιμές FEV₁ σε 12 εβδομάδες. Ανεπιθύμητα συμβατά σχετιζόμενα με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στο 3,8% και 5% των ασθενών υπό θεραπεία με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide ανά ημέρα, αντίστοιχα. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Η ciclesonide παρουσιάζεται ως διάλυμα αερολύματος, που εισπνέεται από πρωιμώδη ηλικία HFA-134a και αιθανόλη, το οποίο επιδεικνύει γραμμική σχέση ανάμεσα στα επίπεδα έκδοχου και της δόσης εισπνοής. Η ciclesonide απορροφάται γρήγορα και συσσωρεύεται στο στομάχι και ενδοεμφύλιες χορηγούμενες ραδιοσηματομετρικές ciclesonide έχουν δείξει σταθερή έκταση της από του στόματος απορρόφησης (24,5%). Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και της ciclesonide και του ενεργού μεταβολίτη της είναι αμελητέα (< 0,5% για την ciclesonide, < 1% για το μεταβολίτη). Με βάση ένα πείραμα γ-σπινθηρογραφίας, η εναντοθέση στους πνεύμονες σε υγιή άτομα είναι 52%. Σε άμεση σχέση με αυτή την τιμή, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι > 50% χρησιμοποιώντας τη δοσιμετρική συσκευή εισπνοών της ciclesonide. Καθώς, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι < 1%, η ποσότητα της εισπνεόμενης ciclesonide που καταπνέεται, δε συμβάλλει στη συστηματική απορρόφηση. **ΚΑΤΑΝΟΜΗ:** Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, η αρχική φάση κατανομής της ciclesonide ήταν ταχεία και σε συμφωνία με την υψηλή λιποφιλία που παρουσιάζει. Ο όγκος κατανομής ήταν κατά μέσο όρο 2,9 l/kg. Η συνολική κλινική οδού της ciclesonide είναι υψηλή (κατά μέσο όρο 2,0 l/ώρα/kg) υποδεικνύοντας υψηλή ηπατική απέκκριση. Η σύνθεση πλάσματος το οποίο συνδέεται με τις ανδρικές πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν κατά μέσο όρο 99%, και εκείνο του ενεργού μεταβολίτη της ήταν 98-99%, υποδεικνύοντας μια σχεδόν πλήρη σύνδεση της κυκλοφορούσας ciclesonide/ του ενεργού μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. **ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ:** Η ciclesonide υδρολύεται κυρίως στο βιολογικός ενεργό της μεταβολίτη μέσω των ενζύμων της εστεράσης στον πνεύμονα. Μια διερεύνηση του περαιτέρω ενζυμικού μεταβολισμού από τα μικροσώματα του ανθρώπινου ήπατος έδειξε ότι αυτή η ένωση μεταβολίζεται, με κατάλυση από το CYP3A4, κατά κύριο λόγο σε υδροξυλιωμένους ανενεργούς μεταβολίτες. Επιπλέον, οι αναστρέψιμες, εστερικές, λιποφίλες, συζυγείς ενώσεις του ενεργού μεταβολίτη με λιπαρά οξέα ανιχνεύθηκαν στους πνεύμονες. **ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ:** Η ciclesonide, μετά από του στόματος και από ενδοφλέβια χορήγηση, απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων (67%), γεγονός που υποδεικνύει ότι η απέκκριση μέσω της χολής είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης της. **Φαρμακοκινητική χαρακτηριστικά σε ασθενείς:** **ΑΞΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΞΩΜΑ:** Η ciclesonide δεν παρουσιάζει φαρμακοκινητικές αλλαγές σε ασθενείς με ήπιο άσθμα συγκριτικά με υγιή άτομα. **ΑΞΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΗΛΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:** ΗΛΑΚΙΜΕΝΟΙ ΑΞΕΝΕΙΣ: Η ηλικία δεν επηρεάζει τη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, σύμφωνα με πειραματικές φαρμακοκινητικές μελέτες. Η μειωμένη ηπατική λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την απομάκρυνση των κορτικοστεροειδών. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία που έπασαν από ηπατική κίρρωση, παρατηρήθηκε υψηλότερη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη. Λόγω της έλλειψης νεφρικής απέκκρισης του ενεργού μεταβολίτη, μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν έχουν πραγματοποιηθεί. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Τα προκλινικά δεδομένα με τη ciclesonide δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδοχρηστικής καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, αποδείχθηκε ότι τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν συγγενείς διαταραχές (λυκωτόμο, σκελετικές δυσμορφίες). Ωστόσο, από τα αποτελέσματα των μελετών σε πειραματόζωα δε φαίνεται να ισχύουν στον άνθρωπο όταν χορηγούνται οι συνιστώμενες δόσεις. Σε δύο μελέτες 12 μηνών σε σκύλους, παρατηρήθηκε στη μέγιστη δόση, μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία δράση στη οστική (ειδικότερα αρσενικά). Αυτή η δράση παρατηρήθηκε σε συστάσεις εκδόσεως 5,27 - 8,34 φορές αυτών που σημειώθηκαν στην ημερήσια δόση των 160 μg. Η σημασία αυτού του ευρήματος στον άνθρωπο είναι άγνωστη. Μελέτες σε ζώα με άλλα γλυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων γλυκοκορτικοειδών κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καθυστέρηση της ενδομυρίου ανάπτυξης, για καρδιαγγειακή και/ή μεταβολική νόσο των ενήλικων και/ή για μόνιμες αλλαγές στην πυκνότητα του υποδόχου των γλυκοκορτικοειδών, για ανακάλυψη των νευρομεταβιβάσεων και συμπεριφορά. Η συσχέτιση αυτών των στοιχείων σε ανθρώπους που λαμβάνουν ciclesonide δια εισπνοής είναι άγνωστη. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Νορφολουρίνη (HFA-134a), Αιθανόλη, άνυδρη. **6.2 Συμπατητές** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί - 1 χρόνος, 60 και 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί - 3 χρόνια **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. Ο περικήτης περιέχει υγρό υπό πίεση. Μην το εκθέτετε σε θερμοκρασίες πάνω των 50° C. Ο περικήτης δεν πρέπει να τριμπθεί, να σπάσει ή να κλεισθεί ακόμα και όταν είναι εμφορμένη άδεια. **6.5 Φύλαξη και συσκευασία του περικήτη** Η δοσιμετρική συσκευή αποτελείται από ένα υπό πίεση περικήτη αλουμινίου και σφραγίζεται με δοσιμετρική βαλβίδα ακρόφυσιο και κάλυμμα. 30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 60 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί. Νοσοκομειακές συσκευασίες: 10 x 30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 10 x 60 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 10 x 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί. [Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες]. **6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού** Θα πρέπει να δοθούν στους ασθενείς προσεκτικές οδηγίες για την ορθή χρήση της δοσιμετρικής συσκευής (βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης). Όπως με τα περισσότερα εισπνεόμενα προϊόντα σε περικήτες υπό πίεση, η θεραπευτική επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να μειωθεί όταν η περικήτη είναι ψυχρός. Παρόλα αυτά, το Alvesco παρέχει μια σταθερή δόση σε θερμοκρασίες από -10°C έως 40°C. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Nycomed Hellas S.A., Λεωφ. Κηφισίας 56, 152-21 Χαλάνδρι, Αθήνα, Τηλ.: +210 6729270 & ΑΡΧΟΤΗΣ ΤΗΣ ΔΕΛΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ 75503/20-11-9, ΗΜΕ-ΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΛΙΑΣ 17-6-2005 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 20-11-2007 Alv esco® MDI 160 μg x 60 εισπνοές: L.E.T.M. 33, 17 € / N.T.: 19,61 €

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:

Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Αναστέρας:

- Όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα Φάρμακα [N]
- Τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά Φάρμακα