

PNEUMON • VOL. 21 • No 3 • JULY-SEPTEMBER 2008

ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 21 • ΤΕΥΧΟΣ 3 • ΙΟΥΛΙΟΣ-ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2008

# ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

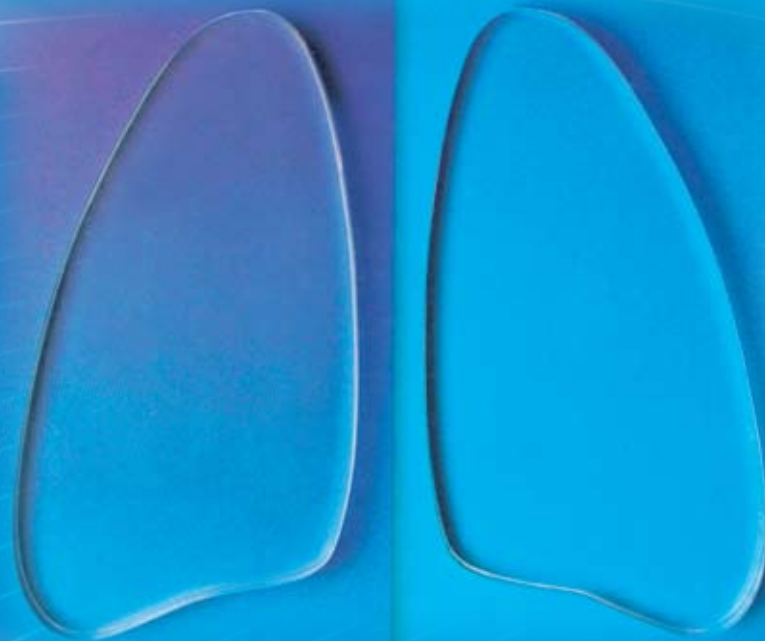
## PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X

e-ISSN 1791-4914



ΑΘΗΝΑ  
ATHENS



ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ  
ΤΕΥΧΟΣ  
Τεύχ. Γράφειο  
ΚΕΜΠ Κηφισού  
Αλεξάνδρ. Αβραμίου  
4/2007

ΤΕΛΕΩΤΡΑΦΙΜΑ Μ. Αυγέρη 12 - 15343 Αγία Παρασκευή Α.Ο.Μ. 998956713

ΠΝΕΥΜΩΝ/PNEUMON • ΤΟΜΟΣ/VOL. 21 • ΤΕΥΧΟΣ/No 3 • ΙΟΥΛΙΟΣ/JULY - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ/SEPTEMBER 2008



## Συnergική Έμπνευση

**Φορμοτερόλη - Φλουτικαζόνη**



**ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
**Formopen**<sup>®</sup>. Κόνις για εισπνοή σε ταινίες μιας δόσης (blister).  
**ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ**  
Κάθε ταινία μιας δόσης (blister) περιέχει **12mcg formoterol fumarate dihydrate** (φουμαρική φορμοτερόλη διυδρική).

**ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
**Fluticapen**<sup>®</sup>.  
**ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ**  
Κάθε δόση (blister) περιέχει **250mcg ή 500mcg fluticasone propionate**.



**NEO**  
**Tusselin**  
erdosteine 300mg

# Ανάσα Ζωής

στις παροξύνσεις της  
Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας



NEO-RESEARCH



**FARAN** LABORATORIES s.a.

Τμήμα Επιστημονικής Ενημέρωσης Φαρμάκων  
Αθήνα: Αχαΐας & Τριφυλίας, Ν. Κηφισιά, Τηλ.: 210 6269 200 - Fax: 210 8071 688  
Θεσσαλονίκη: Β. Όλγας 126, Τηλ.: 2310 818 064 - Fax: 2310 823 695  
e-mail: [faran@faran.gr](mailto:faran@faran.gr)

# ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

## PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X  
e-ISSN 1791-4914

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

cited in  
IATROTEK

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

#### ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

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

Εκτύπωση:

#### ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

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

Εκδότης: Μ. Στεφανάκης

#### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθεί σύνταξης: Μιχάλης Τουμπής  
Επαμεινώνδας Κοσμάς  
Κώστας Κωστίκας  
Στέλιος Λουκίδης

Πέτρος Μπακάκος  
Ιωάννης Πνευματικός  
Γεώργιος Σταθόπουλος

#### Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Philippe Astoul (France)  
Bruno Balbi (Italy)  
Robert Baughman (USA)  
Semra 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 Βασιλακόπουλος (Αθήνα)  
Μίλτος Βασιλείου (Ιωάννινα)  
Νικόλαος Γαλάνης (Θεσ/νίκη)  
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)  
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)  
Δημήτριος Γκιουλέκας (Θεσ/νίκη)  
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)  
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)  
Κώστας Ζαρογουλίδης (Θεσ/νίκη)  
Κωνσταντίνος Κατής (Αθήνα)  
Νικόλαος Κουλούρης (Αθήνα)  
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)  
Κώστας Κωνσταντίνου (Αθήνα)  
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)  
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)  
Αργύρης Μιχαλόπουλος (Αθήνα)  
Γεώργιος Μπαλτόπουλος (Αθήνα)  
Παναγιώτης Μπεχράκης (Αθήνα)  
Γεώργιος Νάκος (Ιωάννινα)  
Δώρα Ορφανίδου (Αθήνα)  
Δημήτριος Πατάκας (Θεσ/νίκη)  
Βλάσης Πολυχρονόπουλος (Αθήνα)  
Αντώνης Ρασιδάκης (Αθήνα)  
Χαράλαμπος Ρούσσοσ (Αθήνα)  
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)  
Λάζαρος Σιχλετίδης (Θεσ/νίκη)  
Κώστας Σπυρόπουλος (Πάτρα)  
Ιωάννης Τσανάκας (Θεσ/νίκη)  
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)  
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)  
Πανδώρα Χριστάκη (Θεσ/νίκη)





# ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

# PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

THE HELLENIC  
THORACIC  
SOCIETY  
(HTS)



OFFICIAL JOURNAL



THE GREEK  
BRONCHOLOGIC  
SOCIETY  
(GBS)

Owner: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

ISSN 1105-848X  
e-ISSN 1791-4914

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

cited in  
IATROTEK

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

## ANNUAL SUBSCRIPTIONS

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

Publisher:

TECHNOGRAMMA

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

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

## International Board

Philippe Astoul (France)  
Bruno Balbi (Italy)  
Robert Baughman (USA)  
Semra Bilaceroglou (Turkey)  
Christopher Bolliger (South Africa)  
Philippe Camus (France)  
John Catravas (USA)  
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)  
Ulrich Costabel (Germany)  
Claudio Donner (Italy)  
Elisabeth Fireman (Israel)  
Joanna Floros (USA)  
Patricia Haslam (UK)  
Talmadge King (USA)  
Richard Light (USA)  
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 Siafakas (Herakleion)  
Lazaros Sichletidis (Thessaloniki)  
Kostas Spyropoulos (Patras)  
Ioannis Tsanakas (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<sup>1,2,3</sup>**

η Ζωή συνεχίζεται...

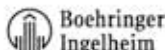


**SPIRIVA®**  
τιοτρόπιο

**Ποιότητα και ποσοτική σύνθεση:** Κάθε κάψαλο περιέχει 22,5 μικρογραμμάρια tiotropium bromide monohydrate που ισοδυναμούν με 18 μικρογραμμάρια tiotropium. Η δόση που χορηγείται (η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής HandiHaler) είναι 10 μικρογραμμάρια tiotropium. Έκδοχα: Μονοδερική Λακτόζη. **Αντενδείξεις:** Η κόνις για εισπνοή tiotropium bromide αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαίσθησία στο tiotropium bromide, στην αραρίνη ή τα παράγωγά της, π.χ. ιπραρόνη ή οξβρόνη ή στο έδαχο μονοδερική 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 βρογχίτιδας, δηλαδή ως θεραπεία διάσωσης. Άμεσες αντιδράσεις υπερευαίσθησης μπορούν να εμφανιστούν μετά τη χορήγηση της κόνισης tiotropium bromide για εισπνοή. Σύμφωνα με την ανακωλυτική του δραστηριότητα, το tiotropium bromide θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερπτάσια του προσώπου ή απόφραξη του αυτιού της ουροδόχου κύστης (βλέπε 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 (κάθαρο κρεατινίνη  $\leq 50$  ml/λεπτό) το tiotropium bromide θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον ενδεχόμενο κίνδυνο. Δεν υπάρχει μακροχρόνια εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. 5.2 ΦαρμακοκINETΙΚΕΣ ΔΙΕΣΤΙΣ). Στους ασθενείς πρέπει να ερπαστεί 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 την εμφάνιση ή επιδείνωση γλαυκώματος κλειστής γωνίας, οφθαλμικό άλγος ή δυσφορία, παροδική θόλωση οράσεως, οπτικές αλλαγές ή έργραμες εκκίνησης σε συνδυασμό με ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω συμπίεσης του επιπεφυκτικού και αγγειοσπασμού του κερατοειδούς. Εάν εμφανιστεί οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών των συμπτωμάτων από τους οφθαλμούς, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν το tiotropium bromide και να συμβουλευτούν άμεσα κάποιον ειδικό. Η Επρωστομία, η οποία είναι παρατηρήσιμη με την ανακωλυτική θεραπεία, μπορεί μακροχρόνια να προκαλέσει τεχνόδια στα δόντια. Το tiotropium bromide δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ακούσια από μια φορά την ημέρα (βλ. 4.9 Υπερδοσολογία). Τα κάψαλο SPIRIVA® περιέχουν 5,5 mg μονοδερικής λακτόζης. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** α) Γενική Περιγραφή: Παλλίτις από τις αναμενόμενες ανεπιθύμητες μπορούν να αποδοθούν στις ανακωλυτικές διστάτες του SPIRIVA®. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η πλέον συχνή παρατηρούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η Επρωστομία η οποία παρατηρήθηκε σε περίπου 3% των ασθενών. β) Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενέργειών: Οι συνιστάτες που αποδοθούν στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται στις οδρές συνιστάτες εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (βλ.π. συμβάνα που αποδόθηκαν στο tiotropium από τους ερευνητές) που παρατηρήθηκαν στην ομάδα του tiotropium (5.437 ασθενείς) από συνιστάτες 19 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με περιόδους αγωγής που κυμαίνονταν από τέσσερις εβδομάδες έως ένα έτος. MedDRA Προσυνόμενος Όρος/Συνιστάτες: Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Ζάλη/Όχι συνιά, Διαταραχές γεύσης/Όχι συνιά, Οφθαλμικές διαταραχές: Θάμβος οράσεως/Όχι συνιά, Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση/Όχι συνιά, Πλάκωμα/Μη γνωστό\*, Καρδιακές διαταραχές: Ταχυκαρδία/Όχι συνιά, Αιθέμια παλμών/Όχι συνιά, Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία/Μη γνωστό\*, Κοιλιακή μαρμαρυγή/Μη γνωστό\*, Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου: Βρογχόσπασμος/Όχι συνιά, Βήχας/Όχι συνιά, Φαρυγγίτιδα και άλλου ερεθισμού της θέσης εφαρμογής/Όχι συνιά, Δυσπνοία/Όχι συνιά, Επιστομία/Όχι συνιά, Ιγμορίτιδα/Μη γνωστό\*, Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Επρωστομία /Όχι συνιά, Καταίωση του στόματος/Όχι συνιά, Ναυτία/Όχι συνιά, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση/Όχι συνιά, Δυσκοιλιότητα/Όχι συνιά, Τερνός/Μη γνωστό\*, Διασπασί/Μη γνωστό\*, Απόφραξη εντέρου, περιλαμβανομένου και του παραπληκτικού ειλεού/Μη γνωστό\*, Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Εξάνθημα/Όχι συνιά, Κνίδωση/Όχι συνιά, Κιτρινισμός/Όχι συνιά, Άλλες αντιδράσεις υπερευαίσθησης (περιλαμβανομένου και των άμεσων αντιδράσεων)/Όχι συνιά, Αγγιόκυμωτικό οίδημα/Μη γνωστό\*, Διαταραχές των νεφρών και της ουροδόχου οδού: Δυσουρία /Όχι συνιά, Επίσταση ούρων/Όχι συνιά, Ισχυρή των ουροδόχων οδών/Όχι συνιά. (\* τοπία συνιά > 1/10, συνιά > 1/100, < 1/10, σε συνιά > 1/1000, < 1/100, συνιά > 1/10000, < 1/1000 σύμφωνα με τη συνθήκη για τις συνιστάτες. \* Τα συμβάνα δεν αποδόθηκαν στο tiotropium από τους ερευνητές σε σύνολο 5.437 ασθενών που έλαβαν tiotropium παράλληλα αυτό, τα συμβάνα αυτά θεωρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδόθηκαν με το tiotropium. γ) Πληροφορίες που Αφορούν Μεμονωμένους Στόχους και/ή Συνιά Ελεγχόμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ανακωλυτικού τύπου που αναφέρθηκε από τους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν η Επρωστομία. Η Επρωστομία ήταν ήπια στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Γενικά, η Επρωστομία είχε έναρξη εμφάνισης μεταξύ των 3 και 5 εβδομάδων. Η Επρωστομία συνιά απέδρα, ενώ οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν tiotropium bromide. Η Επρωστομία οδήγησε σε διακοπή από τις μελέτες διαρκείας ενός έτους σε 3 από τους 906 ασθενείς (0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία). Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με τις ανακωλυτικές δράσεις περιλαμβανόμενες διακοιλιότητα και απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένου και του παραπληκτικού ειλεού καθώς και επίσταση ούρων παράλληλα που κυρία δεν αποδόθηκε στο tiotropium, στην ομάδα του tiotropium σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε σύνολο 5.437 ασθενών. δ) Φαρμακολογική Κατηγορία: Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Διάφορα οργατικά συστήματα και λειτουργίες βρίσκονται υπό τον έλεγχο του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και ως εκ τούτου μπορεί να επηρεαστούν από ανακωλυτικές παράγοντες. Πόσες ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδόθηκαν σε συστηματικές ανακωλυτικές επιδράσεις περιλαμβανόμενες Επρωστομία, αιθέμια ήπιας, ταχυκαρδία, θάμβος οράσεως, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα, δυσουρία, επίσταση ούρων και δυσκοιλιότητα. Η επίσταση ούρων παρατηρήθηκε συνιά σε ηλικιωμένους άνδρες με προδεδειγμένη παράστας (π.χ. υπερπτάσια του προσώπου). Το tiotropium, όπως και όλα τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει πρόβλεπόμενο από την εισπνοή βρογχόσπασμο. Επιπλέον, τοπία φαινόμενα ερεθισμού των αυτιών αναφέρονται οδών έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν tiotropium bromide. Με την αγωγή της ηλικίας μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη συνιά Επρωστομία και δυσκοιλιότητα, **Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου:** Οκτώβριος 2007. ΑΤ: 58, 45 Ε. Χορηγείται με ιατρική συνιστά.

**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 πλήρες συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περιήνηση Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.



Το Spiriva® έχει αναπτυχθεί από την Boehringer Ingelheim. Βάσει της διεθνούς συμφωνίας μεταξύ των εταιρειών Boehringer Ingelheim και Pfizer, οι δύο 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 Ειρήνικό, 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., Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό, 154 51 Αθήνα.

Τηλ. Επιστημονικής Ενμπίρωσης: 210 67 85 800. <http://www.pfizer.com>

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

flyingscalours

SYM000048/0/0907

**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](http://www.astrazeneca.gr)



# SERETIDE™

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Seretide Diskus 50/100 μικρογραμμάρια/δόση κόνις για εισπνοή σε δόσεις • Seretide Diskus 50/250 μικρογραμμάρια/δόση κόνις για εισπνοή σε δόσεις • Seretide Diskus 50/500 μικρογραμμάρια/δόση κόνις 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 & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Seretide Diskus: Κάθε εφάλαξ δόση Seretide παρέχει: 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης (ως σαλμετερόλη υδρόξυνοφθαλκική) και 100, 250 ή 500 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης (απορρόφησιμη από την βελβίδα). Αυτό είναι ισοδύναμο με 21 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης και 44, 110 ή 220 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης (απορρόφησιμη από την συσκευή (απορρόφησιμη δόση)). **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Άσθμα: 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/επιπλέον χρήση εισπνεόμενων β2 διεγερτών βραχείας δράσης ή • Ασθενείς οι οποίοι πλην 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 βροχοδιαστολής) και ιστορικό επανειλημμένων παροξυσμών που έχουν σημαντικά συμπτώματα παρά την τακτική βροχοδιασταλτική 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 οποιοδήποτε 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 από 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:** Μολύση στο στόμα και το φάρυγγα (Συχνές). **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας: με τις ακόλουθες εκδηλώσεις (Όχι συχνές), Δερματικές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (Όχι

συχνές), Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα). **Αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια και/ή βροχοσπασμός):** 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 πτεριγισμού, της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και των έκτακτων συστολών) (Πολύ σπάνιες). **Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:** Ερεθισμός του στοματοφάρυγγα (Συχνές), Βράγχος φωνής/δυσφωνία (Συχνές), Παράδοξος βροχοσπασμός (Πολύ σπάνιες), Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών: Επώδυνη μυϊκές συσπάσεις (Συχνές), Αρθραλγίες (Πολύ σπάνιες). **Άλλα φάρμακα:** \*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 μολύση (άρθρες) στο στόμα και το φάρυγγα. Τόσο ο βράγχος φωνής όσο και η συχνότητα εμφάνισης της μολύσης μπορεί να υποχωρήσουν με ξεπλύμα του στόματος με νερό, μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική μολύση 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 βροχοσπασμός (βλέπε ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** GlaxoSmithKline σ.ε.β.ε., Λεωφ. Κηφισίας 266, Χαλάνδρι 152 32, Αθήνα, Τηλ: 210 68 82 100 **Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στο φυλλάδιο 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 €

Βοηθήστε να γίνει το φάρμακο με ασφαλή.  
Συμπληρώστε το **ΚΙΤΡΩΝΟ ΚΑΡΤΑ**

Αναφέρετε:  
ΟΜΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για το **Νέο φάρμακο (S)**  
Το **ΣΕΒΑΠΕΣ** (αποτελεσματικές ενέργειες για το **Τελευταίο φάρμακο**)

 GlaxoSmithKline

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](http://www.covidien.com/sleepapnea) or call 211-1803600*





# FOSTER<sup>®</sup>

Beclomethasone + Formoterol

ΦΩΣ στη θεραπεία  
του άσθματος



CHIESI HELLAS A.E.B.E  
Λ. Αναπαύσεως 30, 152 35 Βριλήσσια, Αθήνα, Τηλ.: 210.81.04.590, Fax: 210.81.04.594,  
e-mail: [chiesi@chiesi.gr](mailto:chiesi@chiesi.gr), [www.chiesi.gr](http://www.chiesi.gr)

 **Chiesi**  
People and ideas for innovation in healthcare

**ΠΝΕΥΜΩΝ**

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ  
 ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
 GREEK BRONCHOLOGICAL SOCIETY  
 HELLENIC THORACIC SOCIETY  
 QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

**ΠΝΕΥΜΩΝ**

Τόμος 21, Τεύχος 3

Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2008

# Περιεχόμενα

**ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

- Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ERS) για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της λεμφαγγειολειομυωμάτωσης**  
 Δ. Μπούρος .....224
- Σύγχρονα Ενδιαφέροντα της Πνευμονολογίας**  
 Κ.Ι. Γουργουλιάνης .....227
- RNA interference: Διαγνωστικό εργαλείο ή θεραπευτική τεχνική?**  
 Ε. Τζωρτζάκη, Μ. Ψαρρού, Ν.Μ. Σιαφάκας .....231

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ**

- Ενδοβρογχική φυματίωση**  
 Cuneyt Tetikkurt.....239

**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ**

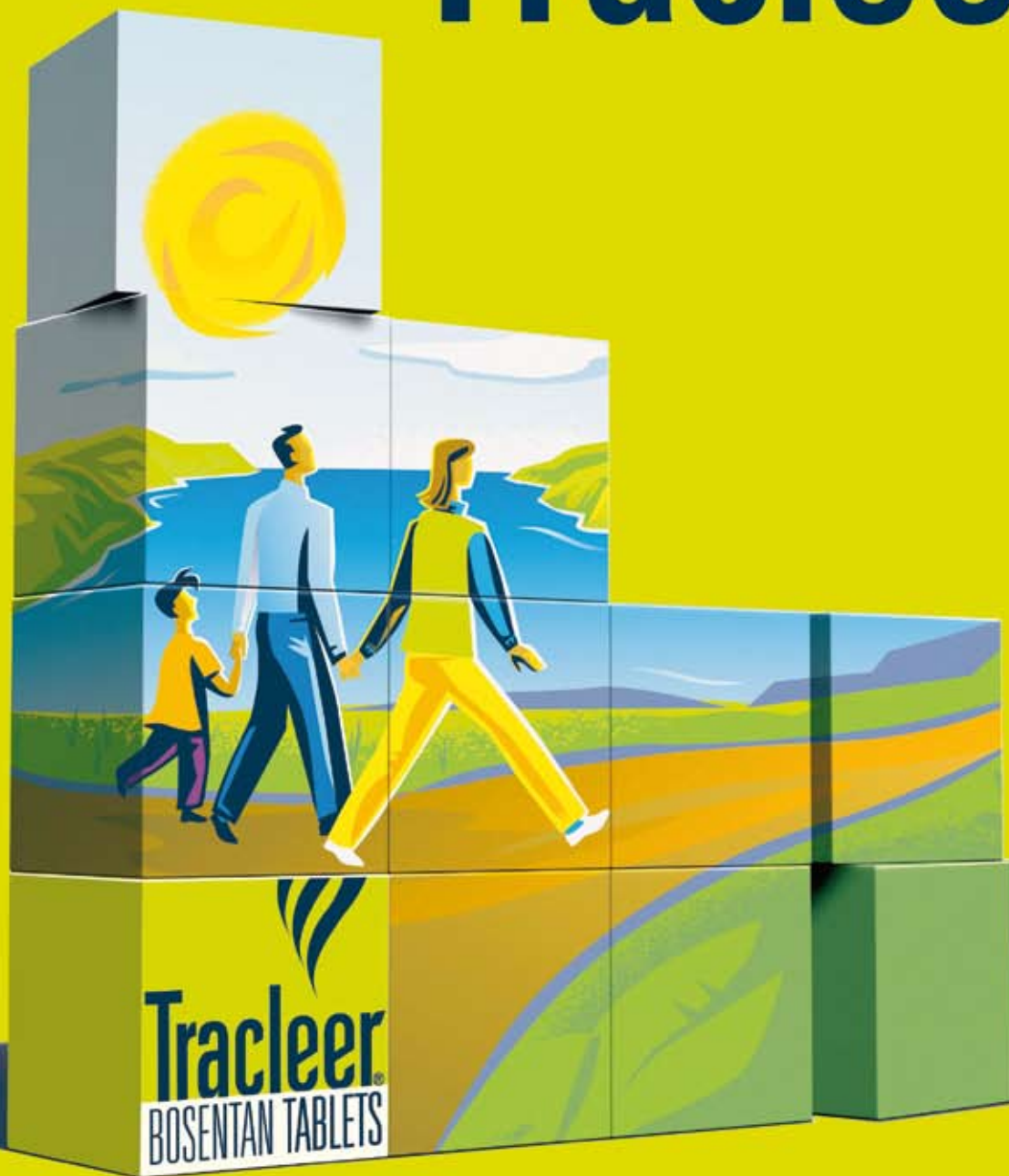
- Συγγενής βρογχο-οισοφαγική επικοινωνία που οδηγεί σε πνευμονικά 'tumorlets' και καρκινοειδή**  
 Η. Λαχανάς, Ε.Δ. Σπάρταλης, Δ. Παυλόπουλος, Α. Καρακατσάνη, Ο.Π. Μιχαήλ, Π. Τόμος.....246
- Λεμφαγγειολειομυομάτωση στα πλαίσια Οζώδους Σκλήρυνσης**  
 Κ. Πηγάκης, Γ. Μελέτης, Μ. Φερδούτσης, Γ. Πατσουράκης, Ν. Μπαχλιτζανάκης, Λ. Τριανταφύλλου .....254

**ΘΕΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ**

- Ανεπαρκής έλεγχος του άσθματος: ένα κλινικό πρόβλημα με δυνατότητες επίλυσης;**  
 Ν. Γιαννιού, Ν. Ροβίνα.....273



# 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 μονοδρόκο).



Actelion Pharmaceuticals Ελλάς Α.Ε.  
Αγρολίου 6-8 "Blue Land Center"  
Αν. Θεσσαλίας 151 23, Μόρανα, Αθήνα  
Τηλ.: 210 6752 500, Fax: 210 6752 532  
[www.actelion.com](http://www.actelion.com)

Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος απευθυνθείτε στην εταιρεία



**ΠΝΕΥΜΟΝ**

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ  
 GREEK BRONCHOLOGICAL SOCIETY  
**PNEUMON**  
 QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

**PNEUMON**

Vol. 21, No 3

July - September 2008

# Contents

## EDITORIALS

- European Respiratory Society Guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis (LAM)**  
 D. Bouros .....224
- Recent Topics of Interest in Pneumology Medicine**  
 K.I. Gourgoulianis.....229
- RNA interference: research tool or therapeutic technique?**  
 E.G. Tzortzaki, M. Psarrou, N.M. Siafakas.....235

## REVIEWS

- Current perspectives on endobronchial tuberculosis**  
 Cuneyt Tetikkurt.....239

## CASE REPORTS

- Tumorlets and carcinoid secondary to congenital broncho-oesophageal fistula**  
 E. Lachanas, E.D. Spartalis, D. Pavlopoulos, A. Karakatsani,  
 O.P. Michail, P. Tomos .....250
- Lymphangioleiomyomatosis in Tuberous Sclerosis**  
 K. Pigakis, G. Meletis, M. Ferdoutsis, G. Patsourakis, N. Bahlitzanakis,  
 L. Triantafillou.....264

## THEMATIC SERIES

- Poor asthma control in clinical practice: quantifying the perspective of improvement**  
 N. Gianniou, N. Rovina.....283





# KLARICID®-500

(clarithromycin)

## Η δύναμή του στα χέρια σας!



Haemophilus  
Chlamydia  
Legionella  
Streptococcus  
Streptococcus  
Mycoplasma  
Moraxella

Pneumoniae  
Pneumoniae  
Pneumoniae  
Pneumoniae  
Pneumoniae



A-00468

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την πλήρη Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Klaricid (κλαριθρομικίνη). **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε δισκίο περιέχει 500mg Clarithromycin. Κόκκινα για διάλυμα προς έγχυση 500 mg/5ml, κλαριθρομικίνη 50 MG/ML. **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Δισκία επικαλυμμένα με μεμβράνη. Κόκκινα για διάλυμα προς έγχυση. **Θεραπευτικές ενδείξεις για τις από του στόματος μορφές:** Η κλαριθρομικίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις είναι: 1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία) 2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ημικρίση) 3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θηλακίτις, κυτταρίτις, ερυσιέλας) 4. Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μικροβιοκτόνα (π.χ. Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum) 5. Εκρίζωση του Helicobacter Pylori για την αντιμετώπιση του δωδεκαδακτύλου και πρόληξη των υποτροπών του, εφ' όσον χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολέα της γαστρικής έκκρισης 6. Οδοντογενείς λοιμώξεις, ως φάρμακο δεύτερης επιλογής. **Θεραπευτικές ενδείξεις για την παρεντερική μορφή:** Το KLARICID I.V. ενδείκνυται όταν απαιτείται παρεντερική θεραπεία στην αντιμετώπιση ευαίσθητων μικροοργανισμών στις ακόλουθες παθήσεις: 1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία) 2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ημικρίση) 3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θηλακίτις, κυτταρίτις, ερυσιέλας) 4. Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μικροβιοκτόνα (π.χ. Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum). **Αντενδείξεις:** Η κλαριθρομικίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολίδια. Αντιδράσεις αλλεργικής ή υπερευαισθησίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με άμεσο υποστηρικτικό μέτρο. Αντενδείκνυται η σύγχρονη χορήγηση της κλαριθρομικίνης με φάρμακα που περιέχουν ασπιρίνη, οξυαζιδή, ημιζοδή και τερφεναδίνη. **Προειδοποιήσεις:** Με όλα σχεδόν τα αντιβιοτικά φάρμακα περιλαμβάνονται και των μακρολιδίων, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, η κλινική μορφή της οποίας μπορεί να είναι από ελαφρά έως και σοβαρότητα ή επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς. **Προαξιολόγηση:** Η κλαριθρομικίνη αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Απαιτείται συνεννόηση προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Προσοχή χρειάζεται επίσης όταν η κλαριθρομικίνη χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μέτριο ή σοβαρό βαθμού και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (επιμείνωση διαστήματος QT). Προσοχή χρειάζεται επίσης ως προς το ενδεχόμενο διαταραχόμενης αντίστασης μεταξύ κλαριθρομικίνης και άλλων μακρολιδίων καθώς και λινκομυκίνης και κλιναμυκίνης. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα σε κλινικές μελέτες σε σχέση με την έγχυση, ήταν φλεγμονή, ευαισθησία, φλεβίτις και πόνος στο σημείο της έγχυσης. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που δε σχετίζεται με την έγχυση ήταν η αλλοίωση της γεύσης. Στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κλαριθρομικίνης από στόματος που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν γαστρεντερικά ενοχλήματα, δηλ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, έμετος και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, αλλοίωση της γεύσης και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Επιπλέον μετά την κλοξασολίνη Όπως και με όλα τα μακρολίδια, με την κλαριθρομικίνη έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας με αύξηση των ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρική ή/και κολοκυτταρική βλάβη, συνοδευόμενη ή όχι με ίκτερο. Αυτή η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να είναι σοβαρή αν και συνήθως αναστρέψιμη. Πολύ σπάνιας περιπτώσεις θανατηφόρου ηπατικής ανεπάρκειας έχουν συσχετιστεί με σοβαρή υποκείμενη νόσο ή και με άλλη σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης της κρεατινίνης στον ορό αλλά δε διαπιστώθηκε ο συσχετισμός με το φάρμακο. Όταν συγχρησιμοποιείται με Ορεκτοζόλη παρατηρείται μερικές φορές αναστρέψιμος σπασμοειδής μυϊκός σπασμός και αλλοίωση της γεύσης. Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις, κνίδωση, ήπια δερματικά εξανθήματα και αναφυλαξία. Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρότητας κατά τη χορήγηση κλαριθρομικίνης από το στόμα. Έχουν αναφερθεί επίσης παροδικές αντιδράσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα π.χ. (όλη, ίλιγγος, σγαστική κατάσταση, αίσθημα, εφιάλτες, εμβόλες, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, παραίσθησεις, φόβος και αποπροσανατολισμός. Δεν έχει όμως βρεθεί η επίδραση οποιασδήποτε σχέσης με τη χορήγηση του φαρμάκου. Έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με κλαριθρομικίνη περιπτώσεις έκπτωσης της ακοής που συνήθως υπαγόρευσε με τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης παρατηρήθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, συνήθως σε συνδυασμό με αλλοίωση της γεύσης. Όπως και με άλλα μακρολίδια, σπάνια έχουν αναφερθεί με την κλαριθρομικίνη επιμείνωση του διαστήματος QT, κολική ταχυκαρδία, και torsades de pointes. Έχουν αναφερθεί σπάνιας περιπτώσεις υπηλικαιμίας, μερικές των οποίων εμφανίσθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν συνηθώς υπηλικαιμικά παράγωγα ή ναούλια. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις λευκοκυττάρωσης και θρομβοκυτταροπενίας. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γλυκοζιδίας, σπασμοειδής ή στοματικής μονιλιάσης και αποπροσανατολισμός της γλώσσας κατά τη θεραπεία με κλαριθρομικίνη. Επίσης περιπτώσεις αποπροσανατολισμού των δοντιών. Ο αποπροσανατολισμός είναι αναστρέψιμος μετά από οδοντιατρικό καθαρισμό. Υπάρχουν σπάνιας αναφορές παγκρεατίτιδας και σπασμών. **Δυσμεγέτες ενέργειες σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς:** Παρά το γεγονός ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία για την εκδηλωθείσα χρήση της κλαριθρομικίνης σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς, υπάρχουν στοιχεία για την από του στόματος χρήση της σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Στους ασθενείς με καταστάση του ανοσοποιητικού από AIDS ή άλλα αίτια, στους οποίους η κλαριθρομικίνη χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα για λοιμώξεις από μικροβιοκτόνα, η διάρκεια μεταξύ ανεπιθύμητων ενεργειών που δε μπορούσαν να αποδοθούν στην κλαριθρομικίνη ή στα υποκείμενα συμπτώματα από την νόσο HIV ή από άλλα παρεμβαλλόμενα νοσήματα, υπήρξε πολλές φορές δύσκολη. Σε ενήλικες, οι δυσμεγέτες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα από ασθενείς που έπαιρναν 1000 mg κλαριθρομικίνης ημερησίως ήταν: ναυτία, έμετος, αλλοίωση της γεύσης, κοιλιακό άλγος, διάρροια, εξάνθημα, μεταμυοσίτις, κεφαλαλγία, δυσκολία στην αναπνοή, διαταραχές της ακοής, αύξηση της SGOT και της SGPT. Αναφέρθηκαν σπανιότερα δοντισμός, αϋντία, και θρομβοπενία. Στους ανοσοκατασταλαμένους αυτούς ασθενείς, η αξιολόγηση των βιολογικών παραμέτρων βασίστηκε στην ανάλυση τιμών που δεν ήταν έντονα διαταραγμένες (αποκλείοντας τις ασιατικές αντισέρρες και καταεργίες τιμές) σε κάθε συγκεκριμένη δοκιμασία. Με αυτά τα κριτήρια, περίπου 2-3% των ασθενών που δεν ήταν έντονα διαταραγμένοι την ημέρα παρουσίασαν σημαντική παθολογική αύξηση των SGOT και SGPT και παθολογική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών στις δύο δοσολογικές ομάδες αυτές, παρουσίασαν επίσης αυξημένες τιμές BUN. **Υπεύθυνος δόσεις κλοξασολίνης Abbott Laboratories Hellas. Αριθμός δόσης κλοξασολίνης:** 6829/2-2-2008. **Ημερομηνία Αναθεώρησης του Κείμενου:** 11-03-2004. **Λιανική τιμή:** Δισκία 34,82 €· Κόκκινα για διάλυμα προς έγχυση: 14,46 €· Τρόπος Διανομής: Δισκία - Με άμεση συνταγή. Η κόκκινα για διάλυμα προς έγχυση - Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:  
Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"  
Ανοφάρτε:

- GME τις ανεπιθύμητες ενέργειες για το Νέο φάρμακο
- Το SIBAPEE ανεπιθύμητες ενέργειες για το Γνωστό φάρμακο

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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:  
**ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.**  
ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Βουλιαγμένης 512, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 998 5222  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: 13ο χλμ. Εθνικής οδού Θεσσαλονίκης -  
Ν. Μουδανιών, Μέγαρο Θερμιάς, Τ.Θ. 60682, 570 01 ΕΡΜΗ, Τηλ. 2310,810470



# POLIMOD

Pidotimod

## ΑΝΟΣΟΔΙΕΓΕΡΤΙΚΟ

Το μοναδικό per os ανοσοδιεγερτικό σύμφωνα με την κατάταξη του Π.Ο.Υ.

# «αφυπνίζει»

## το ανοσοποιητικό



Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στα τηλέφωνα της εταιρείας



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



# European Respiratory Society Guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis (LAM)

**Demosthenes Bouros MD, PhD, FCCP**

Professor of Pneumology, Democritus University of Thrace  
Chairman, Department of Internal Medicine, Medical School Democritus University of Thrace; and director, Department of Pneumology, University Hospital of Alexandroupolis, Greece

**Key words:**

- Lymphangioleiomyomatosis,
- LAM,
- Guidelines
- tuberous sclerosis,
- ERS

Correspondence to:  
Demosthenes Bouros, MD, FCCP  
Department of Pneumology,  
University Hospital of Alexandroupolis,  
Greece.  
Tel: 0030-25510-76106  
Email: bouros@med.duth.gr

The European lymphangioleiomyomatosis (LAM) Taskforce, supported by the European Respiratory Society, is working on the production of guidelines for the diagnosis and management of LAM aiming in the standardisation of diagnostic criteria and patient management. This may further improve clinical care and facilitate research and clinical trials of new treatments.

Therefore, the taskforce has two aims:

1. To produce evidence-based, consensus guidelines for the diagnosis, assessment, and treatment of patients with LAM.
2. To establish the basis for a European LAM network with participants from the European countries in order to establish and consolidate registries and cohorts for clinical studies and therapeutic trials.

The working party was composed of three panels. The *Core panel* had overall responsibility for the guidelines and developing the project. The *Consultant panel* advised on specialist aspects of the guidelines including surgery, lung transplantation, pathology, and tuberous sclerosis. The *Review panel* reviewed the documents and comprised all members of the core and consultant panels plus international experts in LAM, interstitial lung diseases, and representatives of European Thoracic Societies (Table 1).

**TABLE 1.** Taskforce members of the ERS LAM guidelines.

**Chairmen:**

Simon Johnson and Jean-François Cordier

**Core Panel:**

Romain Lazor, Vincent Cottin (Secretary), Sergio Harari, Ulrich Costabel

**Consultant panel:**

Michel Brauner (Imaging), Martine Reynaud-Gaubert (Transplantation), Annette Boehler (Transplantation), Franco Bonetti (Pathology), Helmut Popper (Pathology), Christopher Kingswood (Tuberous sclerosis)

**Review panel:**

Carlo Albera, John Bissler, Demosthenes Bouros, Paul Corris, John Dark, Seamas Donnelly, Roland du Bois, Corine Durand, Jim Egan, Jan Grutters, Ulla Hodgson, Gill Hollis, Maria Korzeniewska, Jan Kus, Jacques Lacronique, Jan-Willem Lammers, Ana Cristina Mendes, Anne Naalsund, Olivier Rouvière, Wolfgang Pohl, Jay Ryu, Julian Sampson, Anne Tattersfield, William Travis, Pentti Tukiainen, Thierry Urban, Dominique Valeyre, Geert Verleden.

**TABLE 2.** The contents of the report:

- 
- 1. SUMMARY**
  - 2. INTRODUCTION**
  - 3. METHODS**
  - 4. LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS (LAM): DESCRIPTION OF DISEASE**
    1. Respiratory manifestations
    2. Lymphatic manifestations
    3. Renal manifestations
    4. Meningioma
    5. LAM in tuberous sclerosis complex (TSC)
    6. Pathology
  - 5. RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND WORKUP OF PATIENTS WITH LAM**
    1. Diagnostic criteria
    2. Pathologic criteria for diagnosis
    3. Radiological criteria for diagnosis
    4. Screening for meningioma
    5. Workup for TSC in patients with LAM
    6. Screening for pulmonary hypertension
    7. Lung function testing
    8. Arterial blood gas measurements
    9. Cardiopulmonary exercise testing and six minute walk test
  - 6. SCREENING FOR LAM IN AT RISK GROUPS**
    1. Women with apparently spontaneous pneumothorax
    2. Women with TSC and no respiratory symptoms
    3. Women with TSC and respiratory symptoms
    4. Men with TSC
    5. Women with angiomyolipoma
  - 7. PROGNOSIS**
  - 8. MANAGEMENT**

**General advices and interventions**

    1. Pneumothorax
    2. Pregnancy
    3. Oestrogen avoidance
    4. Air travel
    5. Follow up of asymptomatic TSC-LAM
    6. Pulmonary rehabilitation
    7. Influenza and pneumococcal vaccination
    8. Osteoporosis

**Drug treatment**

    9. Bronchodilators
    10. Progesterone
    11. Other anti-oestrogen measures
    12. mTOR inhibitors

**Complications and co-morbidities**

    13. Pneumothorax
    14. Chylothorax
    15. Angiomyolipoma: treatment and follow up
    16. Angiomyolipoma: management in asymptomatic patients

**Lung transplantation**

    17. Referral criteria
    18. Choice of procedure
    19. Special considerations in TSC
    20. Angiomyolipoma and transplantation
    21. Investigation of recurrent LAM
    22. Post-transplant immunosuppression regimen
- 

The contents of the report are shown in **Table 2**.

LAM is an orphan lung disease, which occurs sporadically or in association with the genetic disease tuberous sclerosis complex (TSC)<sup>1,2</sup>. LAM is associated with defective function of either TSC1 or more commonly TSC2 genes in affected cells resulting in uncontrolled proliferation and migration<sup>3</sup>. Sporadic LAM affects approximately 1:400,000 adult women. TSC-LAM occurs in 30-40% of adult women<sup>4,5</sup> and exceptionally in men and children<sup>6</sup>.

LAM usually appears with progressive dyspnoea,

**TABLE 3.** Diagnostic criteria

- 
- DEFINITE LAM**
1. Characteristic<sup>a</sup> or compatible<sup>b</sup> HRCT and lung biopsy fitting the pathological criteria for LAM<sup>c</sup> OR
  2. Characteristic<sup>a</sup> HRCT and any of the following:
    - angiomyolipoma (kidney)<sup>d</sup>
    - thoracic or abdominal chyloous effusion<sup>e</sup>
    - lymphangioleiomyoma<sup>f</sup> or lymph-node involved by LAM<sup>f</sup>
    - definite or probable TSC<sup>g</sup>
- PROBABLE LAM**
1. Characteristic HRCT and compatible clinical history<sup>h</sup> OR
  2. Compatible b HRCT and any of the following:
    - angiomyolipoma (kidney)<sup>d</sup>
    - thoracic or abdominal chyloous effusion<sup>e</sup>
- POSSIBLE LAM**
- Characteristic a or compatible b HRCT
- 
- Abbreviations:
- a. characteristic HRCT consists of multiple, bilateral, thin-walled round well-defined air-filled cysts with preserved or increased lung volume with no other significant pulmonary involvement especially interstitial lung disease with the exception of possible features of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in patients with TSC
  - b. compatible HRCT consists of only few multiple (>2 and ≤10) thin-walled round well-defined air-filled cysts (less than 30 mm) with preserved or increased lung volume with no other significant pulmonary involvement especially interstitial lung disease with the exception of possible features of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in patients with TSC
  - c. as described in the text
  - d. diagnosed by characteristic CT features and/or on pathological examination (after complete or partial resection)
  - e. based on visual and/or biochemical characteristics of the chyloous character of effusion
  - f. based on pathological examination
  - g. appendix section xx (with pulmonary features not taken into account for the diagnosis of TSC)
  - h. compatible clinical features includes pneumothorax (especially multiple and/or bilateral and/or relapsing), chyloous effusion, and/or altered lung function tests as in LAM
-

recurrent pneumothorax, chylous collections, and occasionally haemoptysis, and rarely is asymptomatic<sup>1-2</sup>. Extra pulmonary complications of LAM include lymphadenopathy and cystic masses of the axial lymphatics termed lymphangioliomyomas, which result in abdominal and pelvic lymphatic obstruction<sup>1-2</sup>. LAM is associated with angiomyolipoma, a benign tumour generally occurring in the kidneys, and an increased frequency of meningioma. LAM is highly variable in terms of clinical features and rate of progression: this together with an absence of clear prognostic factors results in patients being given conflicting information about their prognosis.

Diagnosis is made by tissue biopsy showing characteristic LAM cell morphology and positive immunoreactivity to smooth muscle actin and HMB-45 antibodies, and/or a combination of history and high resolution computed tomography (HRCT); however, a number of conditions with multiple pulmonary cysts can mimic LAM and the reliability of this approach has not been studied. The proposed diagnostic criteria, still under discussion, are shown in [table 3](#).

There have been no controlled trials of its management which varies from centre to centre. Supportive treatment includes management of airflow obstruction and hypoxemia, treatment of pleural complications, and interventional treatment of symptomatic renal lesions. As LAM is a disease of women and is thought to be accelerated by oestrogen, oophorectomy, tamoxifen, progesterone, and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues have been used although there is no evidence that any

are effective. More recently, the finding of abnormalities in the TSC1/2 genes, has led to trials of mTOR inhibitors including Sirolimus<sup>7,8</sup>.

## REFERENCES

1. Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangioliomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999;54:254-64.
2. Pigakis K, Meletis G, Ferdoutsis M, Patsourakis G, Bahlitzanakis N, Triantafyllou L. Lymphangioliomyomatosis in Tuberous Sclerosis. *PNEUMON* 2008;21:254-272.
3. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(11):6085-90.
4. Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P)*. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):321-37.
5. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioliomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):628-33.
6. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):749-52.
7. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* %R 10.1056/NEJMoa063564 2008;358(2):140-151.
8. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, et al. Sirolimus Therapy in Tuberous Sclerosis or Sporadic Lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* %R 10.1056/NEJMc072500 2008;358(2):200-203.



# Σύγχρονα Ενδιαφέροντα της Πνευμονολογίας

## ΚΙ Γουργουλιάνης

Καθηγητής Πνευμονολογίας και Πρύτανης  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Πρόεδρος της Ελληνικής Πνευμονολογικής  
Εταιρείας

Πριν αρκετά χρόνια δημοσιεύθηκε στο περιοδικό ΙΑΤΡΙΚΗ ένα άρθρο για τα ενδιαφέροντα της Πνευμονολογίας στην Ελλάδα το 1988<sup>1</sup>. Περίπου δύο στις δέκα ανακοινώσεις στα Ευρωπαϊκά Πνευμονολογικά συνέδρια αναφέρονταν στην βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Άλλα συχνά θέματα ήταν η μηχανική του πνεύμονα, οι αναπνευστικοί μύες και η αναπνευστική φαρμακολογία. Στα Ελληνικά συνέδρια της εποχής τα αντίστοιχα αντικείμενα ήταν η φαρμακολογία, η επιδημιολογία, η φυματίωση και τα επαγγελματικά νοσήματα. Τα ίδια περίπου θέματα απασχολούσαν και τα Ελληνικά Πνευμονολογικά περιοδικά.

Το ίδιο έτος το περιοδικό Chest δημοσίευσε μια ανασκόπηση για το επαγγελματικό βρογχικό άσθμα<sup>2</sup>. Στο τέλος αυτής της ανασκόπησης σημειώνονταν μερικές ερωτήσεις για τις οποίες δεν ήταν γνωστές οι απαντήσεις. Ποια είναι η επίπτωση του επαγγελματικού άσθματος στη βιομηχανία; Σε τι ποσοστό των ασθενών με άσθμα η νόσος οφείλεται σε επαγγελματική έκθεση; Μπορούν οι πάσχοντες εργαζόμενοι να επανέλθουν στην ίδια εργασία όταν τα επίπεδα της έκθεσης μειωθούν; Είναι προφανές πως όλες αυτές οι ερωτήσεις την τελευταία εικοσαετία έχουν απαντηθεί. Τα επαγγελματικά νοσήματα, κύριο ερευνητικό αντικείμενο το 1988, δεν εξακολουθεί το 2008 να είναι συχνό ερευνητικό αντικείμενο στην Πνευμονολογία.

Πολύ αργότερα το 2000 σε ένα άρθρο στο περιοδικό Archives of Medical Research καταγράφονταν τα σημαντικότερα αντικείμενα στην Παθολογία<sup>3</sup>. Ως κυριότερες εξελίξεις στα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος καταγράφονταν η φλεγμονή στο άσθμα, η δημιουργία και η διάδοση κατευθυντήριων οδηγιών για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, η έγκαιρη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής και βέβαια η θεραπεία του ARDS. Δηλαδή καταγράφονταν θέματα με απήχηση σε νοσήματα της κοινότητας και στην εντατική θεραπεία. Έτσι το 2007 τα σημαντικότερα θέματα στην εντατική θεραπεία ήταν ο μηχανικός αερισμός, η πρόληψη των λοιμώξεων και της σήψης<sup>4</sup>. Θέματα πνευμονολογίας το ίδιο διάστημα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον ήταν η θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης με κυκλοφωσφαμίδη και ιντερφερόνη γ, η διάγνωση και θεραπεία της πνευμονικής εμβολής, η γενετική του άσθματος, η διάδοση των κατευθυντήριων οδηγιών για την πνευμονία, οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και η υποστήριξη των ασθενών στα τελικά στάδια της ζωής τους. Η διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής με κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια, η πνευμονική υπέρταση, οι σύγχρονες μέθοδοι στη διάγνωση του καρκίνου πνεύμονα, οι μεταβολικές διαταραχές στο σύνδρομο απνοιών στον ύπνο αποτελούν επίσης σημαντικά αντικείμενα της Πνευμονολογίας τα τελευταία χρόνια<sup>5,6</sup>.

Αυτή η μικρή μελέτη των ενδιαφερόντων της Πνευμονολογίας τα τε-

### Αλληλογραφία:

ΚΙ Γουργουλιάνης  
Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Παπακυριαζή 22, 412 22 Λάρισα  
Τηλ. 2410 682812  
e-mail: kgourg@med.uth.gr

λευταία 20 χρόνια δείχνει ότι η ειδικότητά μας αλλάζει ή μάλλον διευρύνεται σε θέματα εργαστηριακής και μοριακής ιατρικής, φαρμακολογίας, διαταραχών του ύπνου, απεικονιστικών τεχνικών και εντατικής θεραπείας. Εκατό χρόνια πριν η φυματίωση ήταν το κύριο και ίσως το μοναδικό αντικείμενο αυτής της ειδικότητας. Είναι ίσως η μόνη ιατρική ειδικότητα που συνδέθηκε τόσο στενά με μία ασθένεια, την φυματίωση, από την οποία πήρε και το όνομά της. Η ίδια ειδικότητα τώρα μελετά με επιτυχία τις διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος από τον έλεγχο της αναπνοής μέχρι τις μεταβολικές διαταραχές. Παρόλα αυτά η ειδικότητά μας δεν έχασε τον κοινωνικό της προσανατολισμό στα νοσήματα του περιβάλλοντος και τα λοιμώδη νοσήματα.

Μια πρόσφατη μελέτη σε Έλληνες ειδικούς και ειδι-

κευόμενους γιατρούς έδειξε ότι το επιστημονικό ενδιαφέρον κάθε ειδικότητας ήταν καθοριστικό κριτήριο για την επιλογή της από τους νεότερους συναδέλφους μας. Ένα άλλο σημαντικό κριτήριο που καταγράφονταν επίσης ήταν το πρότυπο του Πανεπιστημιακού δασκάλου<sup>7</sup>. Η μελέτη της πορείας της ειδικότητάς μας τα τελευταία 20 χρόνια θα βοηθήσει τους νεότερους συναδέλφους μας που ή άρχισαν την ειδικότητα της Πνευμονολογίας να κάνουν τις καλύτερες επιλογές για την ανάπτυξη της ειδικότητάς μας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

ΔΗΜΟΚΡΕΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΠΝΟΙΩΝ  
ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

3ο Σεμινάριο  
Για την αναπνοή και τον ύπνο

# Ο ΥΠΝΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ

Θεωρία και Πράξη

19-20  
Νοεμβρίου 2008

Αλεξανδρούπολη  
THRAKI PALACE

Θέσεις ομοφωνίας για τη διάγνωση & θεραπεία της αναπνοής σε ενήλικες & παιδιά

Υπό την Αιγίδα της  
Ελληνικής Εταιρείας Έρευνας του Υπνου  
Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας  
Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας  
Εταιρείας Μελέτης Πνευμονοπαθειών & Επαγγελματιών Παθήσεων Θώρακος  
Εταιρείας Μελέτης & Θεραπείας Πνευμονοπαθών & Βαρύων Παθήσεων Αδριανών Α.Μ.Θ.



# Recent Topics of Interest in Respiratory Medicine

## KI Gourgoulianis

Professor of Pneumology and Rector,  
University of Thessaly  
President of the Hellenic Society of Palmonary  
Medicine

Several years ago an article was published in the journal IATRICKI on the interests of Respiratory Medicine in Greece in 1988<sup>1</sup>. About two in ten papers presented at European conferences on Respiratory Medicine were related to bronchial hyperreactivity. Other frequently presented topics were the mechanics of the lung, the respiratory muscles and respiratory pharmacology. At the Greek conferences at that time the corresponding topics were pharmacology, epidemiology, tuberculosis and occupational diseases. Roughly the same issues engaged the Greek journals of Respiratory Medicine.

That year, the journal Chest published a review article on occupational bronchial asthma<sup>2</sup>. At the end of that review various questions were raised to which there were no answers. What is the prevalence of occupational asthma in industry? In what percentage of patients with asthma is their disease due to occupational exposure? Can the employees suffering from occupational asthma return to the same work when the levels of exposure are reduced? It is apparent that all these questions have been answered in the last twenty years. The occupational diseases, the major research objective in 1988, no longer continues to be a common respiratory research topic in 2008.

Much later, in 2000, a paper in the journal Archives of Medical Research listed the most important issues of the time in the field of internal medicine<sup>3</sup>. The main developments concerning the diseases of the respiratory system were identified as inflammation in asthma, the creation and dissemination of guidelines for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the timely diagnosis of pulmonary embolism, and, of course, the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS). In other words, the issues identified were those with an impact on community health care and intensive care. Thus, in 2007 the most important issues in intensive care were mechanical ventilation, the prevention of infections and septicaemia<sup>4</sup>. Topics of special interest in respiratory medicine during that period were the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with cyclophosphamide and interferon  $\gamma$ , the diagnosis and treatment of pulmonary embolism, the genetics of asthma, the dissemination of guidelines on pneumonia, breathing disturbances in sleep, and the support of patients during the final stages of their lives. The diagnosis of pleural fluid with clinical and laboratory criteria, pulmonary hypertension, new diagnostic methods in lung cancer, and the metabolic disturbances in the sleep apnoea syndrome constitute other respiratory

Correspondence to:  
Gourgoulianis KI  
Professor of Respiratory Medicine and Rector, University  
of Thessaly  
22 Papakyriazi str., 412 22 Larisa  
Tel. 2410 682812  
e-mail: kgourg@med.uth.gr

issues of major importance in recent years<sup>5,6</sup>.

This brief study of the topics of interest in Respiratory Medicine over the past twenty years demonstrates that our specialty has been changing, or rather broadening to encompass topics of laboratory medicine, molecular biology, pharmacology, sleep disturbances, imaging techniques and intensive care. One hundred years ago tuberculosis was the main, perhaps even the only, subject dealt with by this specialty. It is possibly the single specialty to be so closely connected with one illness, tuberculosis, from which it derived its name. This same specialty now studies with success disturbances of the respiratory system ranging from the control of respiration to metabolic disorders. In spite of this, our specialty has never lost its social orientation, essential for dealing with the environmental and infectious diseases.

A recent study conducted with Greek specialists and trainee doctors showed that the scientific interests of each specialty is a determining criterion for its selection by our younger colleagues. Another significant factor is the role model set by the University teacher<sup>7</sup>. Study of the progress of our specialty over the past twenty years will

help our younger colleagues who are now selected, or who have already started Respiratory Medicine to make the best choices for the development of our specialty.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γουργουλιάνης Κ, Τσίπρα Σ, Τρακόπουλος Γ. Σύγχρονα ενδιαφέροντα της Πνευμονολογίας. Ιατρική 1991; 60(Συμπλήρωμα): 64:56-58.
2. Chan-Yeung M. Occupational asthma update. Chest 198, 93:407-411.
3. Lopez-Jimenez F, Brito M, Ande YW, Scheinberg P. Update in internal medicine. Arch of med res 2000, 31:329-352.
4. Fowler RA, Adhikari NK, Scales DC, Lee WL, Rubenfeld GD. Update in critical care 2007. Am J Respir Crit Care Med 2008, 177:808-819.
5. Weinberger SE. Update in pulmonary medicine. Ann Intern Med 2006, 144:358-363.
6. Heffner JE. Update in pulmonary medicine. Ann Intern Med 2006, 145:765-773.
7. Πεχλιβανίδου Α, Σουζιώτης Κ, Καλαφάτη Μ, και συν. Διερεύνηση των κριτηρίων που επηρεάζουν την επιλογή ιατρικής ειδικότητας. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2008, 25:167-176.



# RNA interference: Διαγνωστικό εργαλείο ή θεραπευτική τεχνική?

Ελένη Τζωρτζάκη<sup>1,2</sup>,  
Μαρία Ψαρρού<sup>2</sup>  
Νικόλαος Μ. Σιαφάκας<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Κρήτης,  
<sup>2</sup>Ερευνητικό Εργαστήριο Μοριακής και Κυτταρικής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Κρήτης.

### Λέξεις ευρετηρίου:

- siRNA,
- miRNA,
- RNAi,
- Πνεύμονας,
- Γονιδιακή σίγαση

### Αλληλογραφία:

Ελένη Τζωρτζάκη  
Λέκτορας Πνευμονολογίας  
Πνευμονολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου,  
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Κρήτης.  
Τηλ: 2810-392433, Φαξ: 2810-542650  
E-mail: tzortzaki@med.uoc.gr

Με τον όρο “RNA παρέμβαση” (RNA interference-RNAi) αναφερόμαστε σε έναν θεμελιώδη βιολογικό μηχανισμό κυτταρικής ρύθμισης της γονιδιακής σίγασης μετα-μεταγραφικά. Η εκκίνηση του γίνεται από πρόδρομα δίκλωνα μόρια RNA (double-stranded RNA-dsRNA) των οποίων το μέγεθος και η προέλευση ποικίλει. Τα μόρια αυτά αρχικά *εξελίσσονται* ταχύτατα σε μικρά δίκλωνα μόρια RNA με μήκος περίπου από 21 έως 28 νουκλεοτίδια. Στη συνέχεια συμμετέχουν στην αναγνώριση των συμπληρωματικών τους μονόκλωνων μορίων RNA και οδηγούν είτε στη διάσπαση ή τη μεταφραστική καταστολή των τελευταίων. Στους στόχους του μηχανισμού της RNAi συμπεριλαμβάνονται RNAs ιών και μεταθετών στοιχείων (με ιδιαίτερη σημασία για κάποιες μορφές έμφυτης ανοσολογικής αντίδρασης), καθώς και μόρια RNA με ρυθμιστικό ρόλο στην ανάπτυξη, και στην τροποποίηση της δομής της χρωματίνης, συμβάλλοντας έτσι στην ακεραιότητα του γονιδιώματος<sup>1</sup>.

### ΜΙΚΡΑ RNAs

Ρόλο κλειδί στη διαδικασία της RNAi έχουν οι μονόκλωνες αλυσίδες των “μορίων RNAs σύντομης παρέμβασης” (short-interference RNA-siRNA) που έχουν συμπληρωματική νουκλεοτιδική αλληλουχία με τις αλυσίδες των mRNA στόχων τους. Τα siRNAs κατευθύνουν εξειδικευμένες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην οδό της RNAi στο στοχευόμενο αγγελιοφόρο μόριο RNA (messenger RNA-mRNA). Συνέπεια αυτού είναι η διάσπαση του στοχευόμενου mRNA σε μικρότερα κομμάτια τα οποία δεν μπορούν πλέον να μεταφραστούν σε λειτουργικό πολυπεπτίδιο. Ένα άλλο είδος μικρού ρυθμιστικού RNA που προκύπτει από τον ίδιο μηχανισμό της RNAi είναι το μικρομόριο RNA (micro RNA-miRNA) το οποίο, όμως, μεταγράφεται από το γονιδίωμα του κυττάρου και καταστέλλει τη μετάφραση του στοχευόμενου mRNA. Στα θηλαστικά, έχουν χαρακτηριστεί ως τώρα τρεις μεγάλες ομάδες μικρών ρυθμιστικών RNAs: τα μικρομόρια RNAs (miRNAs), τα σύντομης παρέμβασης μόρια RNAs (siRNAs) και τα piwi-συσχετιζόμενα RNAs (piwi-associated RNAs-piRNAs). Τα μόρια-πρόδρομοι των miRNAs και piRNAs είναι ενδογενή κωδικοποιημένα πρώιμα μετάγραφα RNA. Τα siRNAs παράγονται από τη διάσπαση εξωγενών dsRNAs<sup>2</sup>.

## Η ΟΔΟΣ ΤΗΣ RNAi

Ο μηχανισμός της RNAi είναι μια διαδικασία γονιδιακής σίγασης, άμεσα εξαρτώμενη από μόρια RNAs. Σημειώνεται ρυθμιστικό ρόλο στην οδό της RNAi έχει το πρωτεϊνικό σύμπλοκο σίγασης που επάγεται από τα μόρια RNAs, και αναφέρεται με τον όρο RISC (RNA-induced silencing complex-RISC). Το έναυσμα για τη συναρμολόγηση του RISC είναι τα μικρά δίκλωνα μόρια RNAs που έχουν δημιουργηθεί στο κυτταρόπλασμα. Αυτά, αλληλεπιδρούν με ένα από τα καταλυτικά συστατικά του RISC που είναι ειδικές πρωτεΐνες οι οποίες ανήκουν στην οικογένεια Argonaute. Όλα τα μικρά ρυθμιστικά μόρια RNA, ανεξάρτητα από τις διαφορές στο μέγεθος ή στην βιογένεση τους, καταλύονται στην οδό της RNAi, από τα μέλη της πρωτεϊνικής οικογένειας Argonaute (AGO). Οι πρωτεΐνες αυτές συνιστούν μια καλά διατηρημένη οικογένεια, της οποίας τα μέλη φαίνεται να συμμετέχουν στον μηχανισμό της RNAi ή σε άλλα παρόμοια φαινόμενα. Πέρα από τον σημαντικό τους ρόλο σε αυτούς τους μηχανισμούς, οι πρωτεΐνες Argonaute έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην ανάπτυξη, και τουλάχιστον μια υποομάδα της οικογένειας συμμετέχει στον καθορισμό της τελικής έκβασης των βλαστικών κυττάρων<sup>3</sup>.

Στα πρώτα στάδια έναρξης της οδού της RNAi, συμμετέχει το ένζυμο Dicer, το οποίο καταλύει τη διάσπαση μεγάλων δίκλωνων dsRNAs σε μικρά κομμάτια μήκους 20-25 ζευγαριών βάσεων (base pair-bp). Η μία αλυσίδα από τις δύο κάθε δίκλωνου κομματιού RNA συνιστά τον κλώνο-οδηγό (*guide strand*), και είναι αυτή που θα ενσωματωθεί στο RISC και θα συνδυαστεί με τη συμπληρωματική της αλληλουχία. Πιο συγκεκριμένα, στο πρωταρχικό στάδιο, εξωγενές dsRNA (π.χ. ιϊκό) καταλύεται σε siRNAs από το ένζυμο Dicer, μέλος της οικογένειας των RNAσων III που είναι ριβονουκλεάσες εξειδικευμένες στην κατάλυση dsRNAs. Στη συνέχεια, ο αντίστροφος κλώνος (*antisense strand*) του siRNA ενσωματώνεται στο RISC. Στο μετέπειτα στάδιο, το πρωτεϊνικό σύμπλοκο RISC στοχεύει και καταλύει το mRNA που είναι συμπληρωματικό του siRNA που είναι ήδη δεσμευμένο στο RISC. Έτσι επιτυγχάνεται η αναστολή της μετάφρασης του mRNA-στόχου (Εικόνα 1A). Στα θηλαστικά κύτταρα η επαγωγή του μηχανισμού της RNAi πυροδοτείται και από ενδογενή micro-RNA αντίγραφα (pri-miRNA) που καταλύονται από την πολυμεράση II (Pol II) με μήκος 21-23 bp. Τα μόρια αυτά κατευθύνουν την αποδόμηση του συγγενούς τους mRNA, αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή της αντίστοιχης πρωτεΐνης<sup>4</sup>. Πιο συγκεκριμένα, πρόδρομα miRNA προσδένονται στο κυτταρόπλασμα διάμεσου του Dicer

και AGO2-RISC σύμπλοκου, αναγνωρίζοντας τις περιοχές στόχου στο mRNA αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή της αντίστοιχης πρωτεΐνης (Εικόνα 1B).

Τα siRNA μπορούν να συντεθούν και χημικά είτε να εκφραστούν από έναν φορέα DNA. Στη δεύτερη περίπτωση, κατασκευάζεται ένα ένθετο DNA μήκους περίπου 70 bp που κωδικοποιεί ένα μικρό RNA με αλληλουχία φουρκέτας (*short hairpin RNA-shRNA*), τέτοιο ώστε να στοχεύει κατάλληλα το επιθυμητό γονίδιο. Το ένθετο κλωνοποιείται σε έναν φορέα έκφρασης. Όταν ένα κύτταρο διαμολυνθεί με αυτό το σύμπλοκο (*insert-containing vector*), εκφράζει το shRNA, το οποίο διασπάται αμέσως από τον κυτταρικό μηχανισμό σε dsRNAs μήκους 19-22 bp<sup>5</sup>.

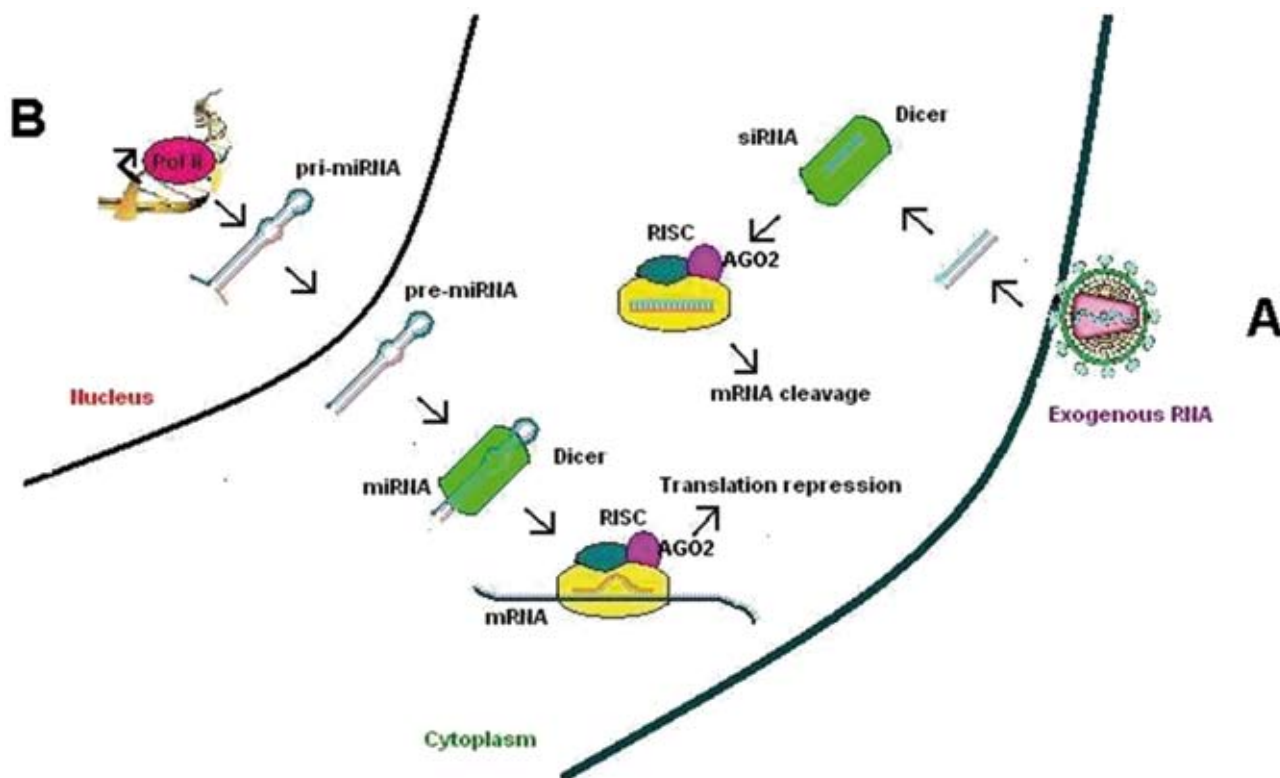
## ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Η ικανότητα της RNAi να επιφέρει εξειδικευμένη παροδική παρέμβαση στην γονιδιακή έκφραση ανάλογη της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας, ανοίγει τους ορίζοντες για μια νέα τάξη μορίων με βάση τα νουκλεϊκά οξέα. Η αξιοποίηση της μεθόδου σε ιατρικές εφαρμογές φαίνεται να κερδίζει συνεχώς έδαφος, αφού η RNAi έχει θεωρηθεί ως η πιο σημαντική πρόσφατη ανακάλυψη στο χώρο της βιολογίας<sup>6</sup>.

Το πρώτο βήμα για τον προσδιορισμό υποψήφιων siRNA στόχων, ξεκινά συνήθως με τον σχεδιασμό και τη σύνθεση siRNA με τη βοήθεια της βιοπληροφορικής. Επόμενη κίνηση είναι ο *in vitro* χαρακτηρισμός των υποψήφιων siRNAs, της δραστηριότητας και της ειδικότητας τους, που μπορεί να οδηγήσει τελικά στην επιλογή των καταλληλότερων siRNA για πιθανούς φαρμακευτικούς στόχους. Στο σημείο αυτό, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη δύο παράμετροι, που σχετίζονται με την εξειδίκευση των siRNAs, και αυτοί είναι: 1) η σίγαση μη επιθυμητών γονιδίων (**off-targeting silencing**) εξαιτίας της μερικής ομολογίας αυτών των γονιδίων με το siRNA, και 2) η ανοσολογική διέγερση (**immune stimulation**), εξαιτίας της εμπλοκής του ανοσοποιητικού συστήματος με το μόριο του siRNA<sup>7</sup>.

Το επόμενο βήμα, μετά τον προσδιορισμό και επιλογή των βέλτιστων για φαρμακευτική χρήση siRNA, είναι η επιτυχής μεταφορά τους στα κύτταρα στόχους. Όμως, υπάρχουν δύο τουλάχιστον προκλήσεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την ανάπτυξη φαρμάκων που βασίζονται στον μηχανισμό της RNAi: Πρώτον, όπως, έχει ήδη αναφερθεί η γονιδιακή σίγαση από την οδό της RNAi λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα, όπου το RISC κατευθύνει το siRNA που έχει δεσμεύσει στο αντίστοιχο mRNA-στόχο. Συνεπώς, κάθε μέθοδος μεταφοράς κάποιου siRNA





**Εικόνα 1.** Το μονοπάτι της RNA interference (RNAi) αφορά είτε στα small interfering RNA (siRNA) είτε στα micro-RNA (miRNA). **A.** Εξωγενές δίκλωνο dsRNA (π.χ. ιικό) καταλύεται σε siRNAs από το ένζυμο Dicer, μέλος της οικογένειας των RNAασων III που είναι ριβονουκλεάσες εξειδικευμένες στην κατάλυση dsRNAs. Στη συνέχεια, ο αντίστροφος κλώνος (antisense strand) του siRNA ενσωματώνεται με τις πρωτεΐνες AGO2 στο RISC. Το ενεργοποιημένο πρωτεϊνικό σύμπλοκο RISC στοχεύει και καταλύει το mRNA που είναι συμπληρωματικό του siRNA και που είναι ήδη δεσμευμένο στο RISC. Έτσι επιτυγχάνεται η αναστολή της μετάφρασης του mRNA-στόχου. **B.** Η επαγωγή του μηχανισμού της RNAi πυροδοτείται και από ενδογενή micro-RNA αντίγραφα (pri-miRNA) που καταλύονται από την πολυμεράση II (Pol II) με μήκος 21-23 bp. Πρόδρομα miRNA προσδένονται στο κυτταρόπλασμα διάμεσου του Dicer και AGO2-RISC σύμπλοκου, αναγνωρίζοντας τις περιοχές στόχου στο mRNA αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή της αντίστοιχης πρωτεΐνης. *Modified from de Fougerolles A & Novobrantseva T, Curr Opin Pharm 2008<sup>16</sup>.*

με θεραπευτικές ιδιότητες πρέπει να είναι εξειδικευμένη να απελευθερώνει το siRNA μόνο στο κυτταρόπλασμα των σχετικών κυττάρων σε ενεργή μορφή. Δεύτερον, ο μηχανισμός που οδηγεί στην κατάλυση και διάσπαση του mRNA δεν συμπεριλαμβάνει και την αποδόμηση του αντίστροφου (antisense) κλώνου του siRNA. Επομένως, το siRNA συνεχίζει να δρα καταλυτικά, και έτσι η σίγαση του γονιδίου στόχου παραμένει για σημαντικό χρονικό διάστημα.

Αρκετοί τρόποι μεταφοράς του siRNA βρίσκονται υπό έρευνα. Ανάμεσα σε αυτούς περιλαμβάνονται η άμεση μεταφορά siRNA μέσα σε φυσιολογικό ορό, η ενθυλάκωση του σε λιποσώματα (liposomes) και λιποπλέγματα (lipoplexes), η σύζευξη του με αντισώματα, πεπτιδία, απταμερή (aptamers) ή άλλα μόρια, και επίσης ο σχηματισμός συμπλόκων με χημικά και βιολογικά πολυμερή.

Κάθε είδος μεταφοράς έχει τα προτερήματα της αλλά και συγκεκριμένες προκλήσεις<sup>8</sup>.

### siRNA ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ

Όπως και σε κάθε άλλο νουκλεϊκό οξύ, έτσι και στην ιδιαίτερη περίπτωση της μεταφοράς του siRNA στον πνεύμονα οι πιθανοί εξωκυτταρικοί περιορισμοί για την μεταφορά εξαρτώνται από τον τρόπο που γίνεται η χορήγηση. Η είσοδος των συμπλόκων siRNA στον πνεύμονα μπορεί να επιτευχθεί, ενδορινικά, ενδοτραχειακά ή δια της συστηματικής οδού<sup>8</sup>. Οι δύο πρώτοι τρόποι μεταφοράς είναι ιδιαίτερα ελκυστικοί καθότι προσφέρουν μια μοναδική ευκαιρία για εξειδικευμένη μεταφορά του siRNA στους αεραγωγούς και στο κυψελιδικό επιθήλιο. Εντούτοις, η κατευθυνόμενη μεταφορά νουκλεϊκών οξέων από

την αναπνευστική οδό δεν είναι απλή γιατί ο πνεύμονας έχει αναπτύξει τόσο φυσικούς όσο και ανοσολογικούς φραγμούς, οι οποίοι μπορούν να παρεμποδίσουν την αποτελεσματική μεταγωγή των επιθηλιακών κυττάρων. Εκτός από τα φυσιολογικά φαινόμενα όπως η κυματοειδής κίνηση των κροσσών και η παγίδευση σωματιδίων από τη βλέννα, είναι δυνατή και η αλληλεπίδραση των συμπλόκων με το υγρό που απαλείφει τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών (Airway Surface Liquid-ASL). Το ASL περιέχει συστατικά αρνητικά φορτισμένα τα οποία μπορούν άμεσα να δεσμεύσουν τα θετικά φορτισμένα σύμπλοκα. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αλλάξει στα σύμπλοκα τόσο το μέγεθος, όσο και το φορτίο τους σε αρνητικό, επιδρώντας έτσι στη διάχυση τους στα κύτταρα που στοχεύουν ή στην πρόσληψη τους από αυτά τα κύτταρα. Επιπλέον, η δέσμευση των συμπλόκων πάνω στα αρνητικά φορτισμένα συστατικά του ASL, ενδέχεται να εκτοπίσει το νουκλεϊκό οξύ από το σύμπλοκο, και συνεπώς να υποβαθμίσει την αποδοτικότητα της μεταφοράς<sup>8,9</sup>.

Δεδομένων των προαναφερθέντων δυσκολιών, έχει επιχειρηθεί η χορήγηση δια της συστηματικής οδού ως εναλλακτική της ενδορινικής ή ενδοτραχειακής οδού. Η μελέτη της μεταφοράς συμπλόκων DNA μέσω αίματος μπορεί να δώσει πληροφορίες και για τη μεταφορά συμπλόκων siRNA ένεκα της ομοιότητας των δύο αυτών μορίων. Η βιοδιασπορά των συμπλόκων DNA είναι αρκετά πολύπλοκη διαδικασία, που εξαρτάται από τις κολλοειδείς ιδιότητες του συμπλόκου, αλλά και από τις αλληλεπιδράσεις του με τα συστατικά του αίματος. Επιπρόσθετα, τα κύτταρα εκκαθαριστές (scavenger cells) απορροφούν συνήθως τα σύμπλοκα που φέρουν ισχυρό ανιονικό φορτίο, συμβάλλοντας έτσι στην αποβολή γενετικού υλικού από το σώμα. Ακόμα, ένα ισχυρό θετικό φορτίο πάνω στα σύμπλοκα μπορεί να είναι επιζήμιο. Στην περίπτωση μελέτης διαγονιδιακής έκφρασης έπειτα από συστηματική χορήγηση πλασμιδιακού DNA πολυκατιονικών συμπλόκων, παρατηρείται έκφραση αρχικά στους πνεύμονες και σε μικρότερη ένταση σε άλλα κύρια όργανα όπως ο σπλήνας, το συκώτι και η καρδιά. Αξιοσημείωτο είναι ότι η διαγονιδιακή έκφραση μεταβάλλεται σημαντικά όταν το πλασμιδιακό DNA ενθηλακώνεται σε πολυκατιόντα ενωμένα με υδροφιλικά πολυμερή, όπως το Pluronic. Τότε, η έκφραση του γονιδίου αναφοράς που φέρει το πλασμιδιακό DNA, είναι όμοια κατανομημένη στα προαναφερθέντα όργανα. Παρεμφερή με αυτή την περίπτωση του DNA είναι και η ενδοφλέβια ένεση συμπλόκου siRNA με λιποσώματα που περιέχουν PEG. Αναφέρεται ότι τα σύμπλοκα αυτά μεταφέρουν siRNA κατά προτίμηση στα κύτταρα του συκωτιού, το οποίο είναι ένδειξη ότι

οι ιδιότητες της επιφάνειας των πολυπλεγμάτων είναι σημαντικός παράγοντας που υπαγορεύει την *in vivo* διασπορά τους<sup>9</sup>.

Ένας από τους φαρμακευτικούς στόχους των συνθετικών siRNAs θα μπορούσαν να είναι ιοί. Η τοπική εφαρμογή της RNAi αναφέρεται να προσφέρει προστασία από αναπνευστικές ιϊκές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων των RSV<sup>10</sup>, PIV<sup>10</sup>, SARS-SCV<sup>11</sup> και τον ιό της γρίπης (influenza)<sup>12,13</sup>.

Επιπλέον, γονιδιακή σίγαση έχει επιτευχθεί σε πολλούς ενδογενείς στόχους σε μοντέλα ασθενειών με το πρότυπο της οξείας πνευμονικής βλάβης (Acute Lung Injury model-ALI)<sup>14,15</sup>. Συμπερασματικά, οι παραπάνω μελέτες προτείνουν ότι, σε αντίθεση με την συστηματική χορήγηση, κάτω από καθορισμένες συνθήκες η τοπική χορήγηση saline-formulated-siRNA δύναται να επάγει σίγαση τόσο σε ιϊκά, όσο και ενδογενή γονίδια που εκφράζονται στα πνευμονικά επιθηλιακά κύτταρα.

Η στοχευόμενη μεταφορά του siRNA στον πνεύμονα έχει το πλεονέκτημα ότι, όπως σε κάθε φάρμακο, η δόση που απαιτείται για τη δραστηριότητα του είναι ουσιαστικά μικρότερη όταν χορηγείται κοντά στα κύτταρα που στοχεύει. Επιπλέον, η τοπική χορήγηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ενδεχόμενων συστηματικών παρενεργειών. Τελευταίο και πιο σημαντικό είναι ότι στα πλαίσια της θεραπείας των αναπνευστικών νοσημάτων, η ενστάλαξη siRNA (για παράδειγμα ενδορινικά ή ενδοτραχειακά) θα μπορούσε να επιτρέψει την άμεση πρόσβαση στα πνευμονικά επιθηλιακά κύτταρα σε μια ποικιλία πνευμονοπαθειών, εκτός από τις ιϊκές λοιμώξεις, όπως είναι η Κυστική Ίνωση, η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, το Άσθμα και η Πνευμονική Ίνωση<sup>16</sup>.

Εντούτοις, η δόμηση των μέσων χορήγησης του siRNA πρέπει να είναι τέτοια ώστε να προσφέρει τη μέγιστη δυνατή κυτταρική πρόσληψη, τον καλύτερο δυνατό κυτταροπλασματικό εντοπισμό του siRNA, να διευρύνει τον αριθμό των πνευμονικών κυτταρικών υποπληθυσμών που θα μπορούσε να μεταφερθεί το siRNA, και επιπλέον να βελτιώσει τη φαρμακοκινητική κατανομή και διασπορά των siRNAs<sup>16</sup>. Η ταχεία πρόοδος σε προκλινικό επίπεδο και τα ενθαρρυντικά αρχικά κλινικά αποτελέσματα προτείνουν ότι η "siRNA θεραπευτική" έχει τη δυνατότητα να καταλάβει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των νοσημάτων του αναπνευστικού.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

# RNA interference: research tool or therapeutic technique?

**Eleni G. Tzortzaki<sup>1,2</sup>,**  
**Maria Psarrou<sup>2</sup>,**  
**Nikolaos M. Sifakas<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Thoracic Medicine, Medical School, University of Crete, Greece

<sup>2</sup>Laboratory of Molecular and Cellular Pneumology, Medical School, University of Crete, Greece

## Key words:

- siRNA,
- miRNA,
- RNAi,
- Lung,
- Gene-silencing

RNA interference (RNAi) represents a fundamental biological process by which cells regulate gene silencing post-transcriptionally. It is triggered by double-stranded RNA (dsRNAs) precursors that vary in length and origin. These dsRNAs are rapidly processed into short RNA duplexes of about 21 to 28 nucleotides in length, which then guide the recognition and ultimately the cleavage or translational repression of complementary single-stranded RNAs. RNAi targets include RNA from viruses and transposons (significant for some forms of innate immune response), and they also play a role in regulating development and genome maintenance (since short RNAs have been implicated in guiding chromatin modification)<sup>1</sup>.

## SMALL RNAs

Small interfering RNA strands (siRNA) are RNA sequences, roughly 23 nucleotides in length, which are crucial regulators of gene expression. They have nucleotide sequences complementary to the targeted messenger RNA strand, mediating mRNA degradation and or/ repressing the translation of the mRNA into protein<sup>2</sup>. Specific RNAi pathway proteins are guided by the siRNA to the targeted messenger RNA (mRNA), where they “cleave” the target, breaking it down into smaller portions that can no longer be translated into protein. A type of RNA transcribed from the genome itself, microRNA (miRNA), works in the same way. In mammals, three major classes of small regulatory RNAs have been identified so far: microRNAs (miRNAs), short-interfering RNAs (shRNAs), and Piwi-associated RNAs (piRNAs). The precursors of the miRNAs and piRNAs are endogenously encoded primary RNA transcripts, while shRNAs are produced by the cleavage of exogenous dsRNAs<sup>2</sup>.

## RNAi PATHWAY

RNAi is an RNA-dependent gene silencing process that is controlled by the RNA-induced silencing complex (RISC) and is initiated by short double-stranded RNA molecules in the cytoplasm of a cell, where they interact with the catalytic RISC component Argonaute<sup>1</sup>. Despite the differences in the size and biogenesis of these small regulatory RNAs, their RNAi interference

## Correspondence:

Eleni Tzortzaki MD, PhD  
Lecturer in Thoracic Medicine  
Department of Thoracic Medicine,  
University Hospital of Heraklion  
Medical School, University of Crete  
71110 Heraklion, Crete, Greece  
Tel: (30) 2810 392433, Fax: (30) 2810542650  
E-mail: tzortzaki@med.uoc.gr

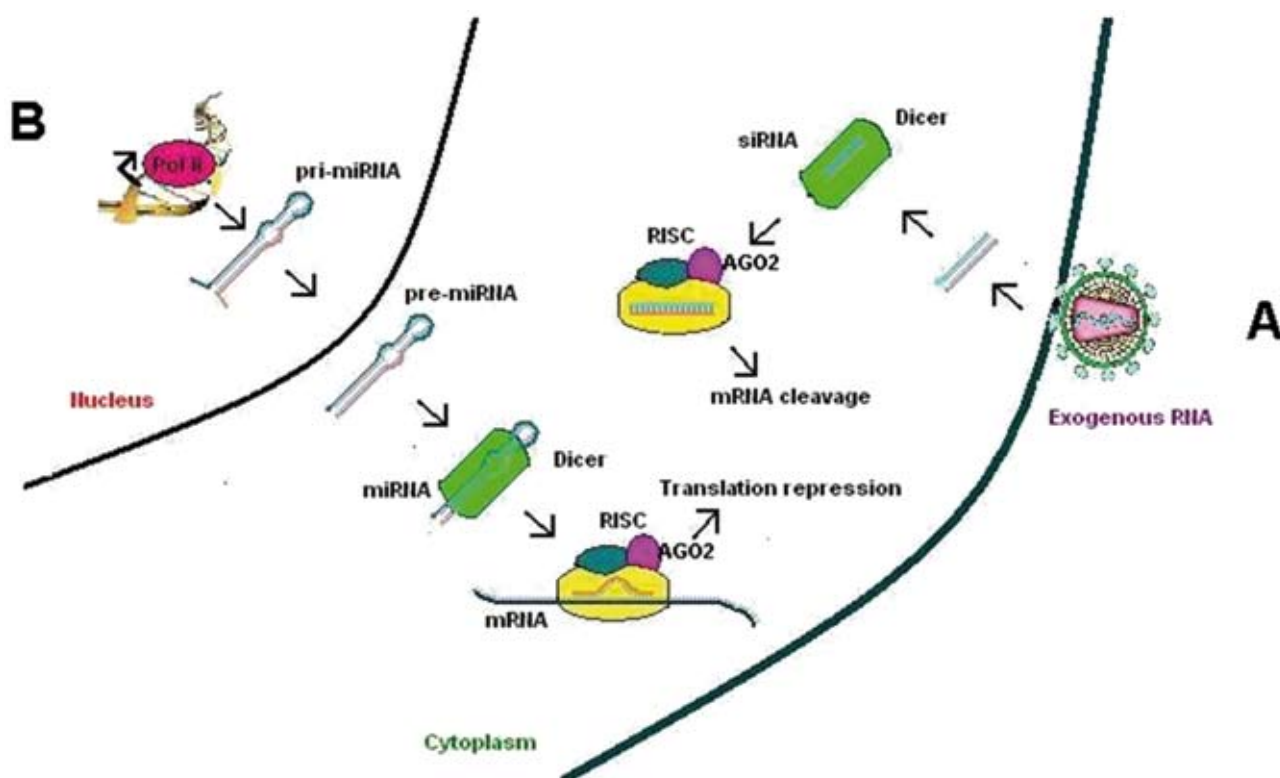


pathways involve proteins that belong to the Argonaute family<sup>3</sup>. These proteins make up a highly conserved family whose members have been implicated in RNAi and related phenomena in several organisms. In addition to roles in RNAi-like mechanisms, Argonaute proteins (AGO) influence development, and at least one subset is involved in stem cell fate determination<sup>3</sup>.

The RNAi pathway is initiated by the enzyme Dicer, which cleaves long, double-stranded dsRNA molecules into short fragments of 20–25 base pairs. One of the two strands of each fragment, known as the guide strand, is then incorporated into the RISC and pairs with complementary sequences<sup>1,4</sup>. More specifically, in an initiation step, exogenous (e.g., viral) ds-RNA is digested by the enzyme Dicer, a member of the RNase III family of ds-RNA-specific ribonucleases, into siRNAs. In the effector

step, the antisense strand of siRNAs is incorporated into the RISC, which then targets the mRNA complementary to the siRNA within the complex, cleaves the target mRNA, thus leading to inhibition of mRNA translation (Figure 1A). In mammalian cells, RNAi can begin with endogenously encoded primary micro-RNA transcripts (pri-miRNA) that are transcribed by polymerase II (Pol II). The precursor miRNA is bound in the cytoplasm by the Dicer complex which processes it further for loading into the AGO2-RISC complex. The AGO2-RISC-bound miRNA then recognizes target sites in the mRNA, leading to translation repression, hence halting production of the corresponding protein (Figure 1B)<sup>4</sup>.

siRNA may be obtained by chemical synthesis or expressed from a DNA-vector. In the latter process, a DNA insert of about 70 bp encoding a short hairpin RNA



**Figure 1.** RNA interference (RNAi) pathways involve either small interfering RNA (siRNA) or micro-RNA (miRNA). **A.** The siRNA pathway involves cleavage of long double-stranded RNA (dsRNA) by the Dicer enzyme complex to yield siRNA. These siRNA are then loaded into Argonaute 2 (AGO2) and the RNAi-induced silencing complex (RISC). The active RISC with guide strand recognizes target sites on mRNA and performs site-specific cleavage of the mRNA. **B.** The miRNA pathway begins with endogenously encoded primary micro-RNA transcripts (pri-miRNA) that are transcribed by polymerase II (Pol II). The precursor miRNA is bound in the cytoplasm by the Dicer complex which processes it further for loading into the AGO2-RISC complex. The AGO2-RISC-bound miRNA then recognizes target sites in the mRNA, leading to translation repression. *Modified from de Fougères A & Novobrantseva T, Curr Opin Pharm 2008 (16).*

(shRNA) targeting the gene of interest is cloned into an expression vector. When the insert-containing vector is transfected into the cell, it expresses the shRNA which is rapidly processed by the cellular machinery into a 19–22 nucleotide ds-RNA<sup>5</sup>.

## BIOLOGICAL APPLICATIONS

RNAi is viewed as one of the most important recent discoveries in biology<sup>6</sup>. Because RNAi confers transient interference of gene expression in a sequence-specific manner, it represents a new class of nucleic acid-based molecules likely to have significant medical utility. Identification of potentially potent lead siRNA candidates usually begins with bioinformatic design and siRNA synthesis, followed by *in vitro* characterization of siRNA for potency and specificity, which ultimately results in the selection of siRNA drug candidates. There are two major considerations with regard to siRNA specificity: **'off-targeting'** due to silencing of genes sharing partial homology with the siRNA, and **'immune stimulation'** due to the engagement of components of the innate immune system by the siRNA duplex<sup>7</sup>.

Having identified potentially optimized siRNA with drug-like properties, the major hurdle remains of effective delivery to the target cell. The RNAi mechanism has two important implications for drug discovery. First, since RNAi-based gene silencing occurs in the cytoplasm, where the RISC brings together the antisense strand of a siRNA duplex and the corresponding mRNA molecule, any method for delivery of siRNA-based therapeutics must be capable of releasing the siRNA into the cytoplasm of the relevant cells. This is the key challenge of siRNA delivery. All other aspects of delivery, such as the targeting of particular cell types, must be compatible with the basic requirement that the cells must be able to take up the siRNA and release it into the cytoplasm in an active form. Second, since the process that leads to cleavage of the mRNA strand does not consume the antisense strand of the siRNA, the siRNA is able to act catalytically, and thus can persist in silencing its gene for a significant period of time without interfering with the genetic information<sup>8</sup>.

Several types of siRNA delivery are under active investigation, including: direct delivery of saline-formulated siRNA; encapsulation into liposomes and lipoplexes; conjugation to antibodies, peptides, aptamers, and other molecules; and formation of complexes with chemical and biological polymers. Each of these approaches has potential advantages, but poses particular challenges<sup>8</sup>.

## siRNA AND THE LUNG

As with any other nucleic acid, in the specific case of delivery of siRNAs to the lung, the specific extracellular barriers depend on the route of administration. Introduction of the complexes into the lung could be achieved, in principle, by the intranasal, the intratracheal or the systemic route<sup>8</sup>. The first two are particularly appealing since they offer a unique opportunity for the delivery of siRNAs to the airway and alveolar epithelium. However, airway-directed gene delivery is not simple because the lung has evolved both physical and immune barriers that can hinder effective transduction of epithelial cells. In addition to such physical phenomena as cilia beating and mucociliary clearance, the possible interaction of the complexes with the airway surface liquid (ASL) covering the airway epithelial cells poses a further major barrier<sup>9</sup>. First, negatively charged ASL constituents could bind directly to positively charged complexes, altering their size and switching their overall charge to negative, and hence affecting their diffusion to the target cells or cellular uptake. Additionally, binding of negatively charged ASL components might displace the nucleic acid from the complexes and consequently lower their delivery efficiency. Considering the foregoing difficulties, systemic administration may be perceived as an alternative to intranasal and intratracheal administration of the complexes<sup>8,9</sup>. Owing to the similarities between siRNA and DNA, considering the case of the complexes of DNA would be instructive, the biodistribution of which is a complex process dependent on their colloidal properties, as well as their interaction with blood components. Furthermore, scavenger cells usually absorb complexes bearing strong anionic charge, which would result in elimination of the genetic material from the body. A strong positive charge on the complexes can also be deleterious. The distribution of transgene expression following administration of DNA–polycation complexes is primarily observed in the lungs and to a much lesser extent in other major organs, such as the spleen, liver and heart. Transgene expression is significantly altered when plasmid DNA is formulated with polycations grafted with hydrophilic polymers, such as pluronic. In this case, the expression of the reporter gene is evenly distributed among the aforementioned major organs. Similarly to the case of DNA, intravenous injection of siRNA with PEG-containing liposomes has also been reported to result in preferential delivery of siRNA to the liver, implying that the surface properties of the polyplexes is an important factor in determining

their *in vivo* distribution<sup>9</sup>.

siRNA could be rapidly designed to combat viral targets. Local RNAi can protect against respiratory viral infections including RSV<sup>10</sup>, PIV<sup>10</sup>, SARS-SCV<sup>11</sup> and influenza<sup>12,13</sup>. Moreover, many endogenous lung targets have been silenced in the context of acute lung injury (ALI) models<sup>14,15</sup>. In summary, these reports suggest that, unlike for systemic delivery, the direct administration of saline-formulated siRNA under certain conditions is able to silence specifically both viral and endogenous gene targets expressed in lung epithelial cells<sup>10-15</sup>.

Delivery of siRNA directly to the lung has the advantage that, as for any drug, the dose of siRNA required for efficacy is substantially lower when administered near the target cell type. In addition, direct delivery might also reduce any theoretical undesired systemic side effects. Lastly, and most important in the context of treating respiratory disease, instillation of siRNA (for instance by intranasal or intratracheal administration) could allow direct access to lung epithelial cells in a variety of pulmonary disorders, apart from viral infections, such as cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and pulmonary fibrosis<sup>16</sup>.

However, research is needed in order to formulate ways of improving cellular uptake and cytoplasmic localization of siRNA, to broaden the lung cell types to which siRNA can be delivered, and to improve the pharmacokinetic and lung distribution profile of siRNA. The rapid preclinical progress and encouraging initial clinical results, suggest that siRNA therapeutics may have a useful role in the treatment of respiratory disease.

## REFERENCES

1. Meister G, Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. *Nature* 2004;431:343-9.
2. Mourelatos Z. Small RNAs: The seeds of silence. *Nature* 2008;455:44-5.
3. Carmell M, Xuan Z, Zhang MQ, Hannon GJ. The Argonaute family: tentacles that reach into RNAi, developmental control, stem cell maintenance, and tumorigenesis. *Genes Dev* 2002;16:2733-42.
4. McManus MT, Sharp PA. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. *Nat Rev Genet* 2002;3:737-47.
5. Wu MT, Wu RH, Hung CF, Cheng TL, Tsai WH, Chang WT. Simple and efficient DNAvector based RNAi systems in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;330:53-9.
6. Novina CD, Sharp PA. The RNAi revolution. *Nature* 2004;430:161-4.
7. Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DW. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. *Nat Chem Biol* 2006;2:711-9.
8. Reidhaar-Olson JF. Delivering RNAi Therapeutics. *Drug Discov Dev* 2008;11:22-5.
9. Thomas M, Lu JJ, Chen J, Klibanov AM. Non-viral siRNA delivery to the lung. *Adv Drug Deliver Rev* 2007;59:124-33.
10. Bitko V, Musiyenko A, Shulyayeva O, Barik S. Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA. *Nat Med* 2005;11:50-5.
11. Li BJ, Tang Q, Cheng D, et al. Using siRNA in prophylactic and therapeutic regimens against SARS coronavirus in Rhesus macaque. *Nat Med* 2005;11:944-51.
12. Ge Q, Filip L, Bai A, Nguyen T, Eisen HN, Chen J. Inhibition of influenza virus production in virus-infected mice by RNA interference. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8676-81.
13. Tompkins SM, Lo CY, Tumpey TM, Epstein SL. Protection against lethal influenza virus challenge by RNA interference *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8682-6.
14. Zhang X, Shan P, Jiang D, et al. Small interfering RNA targeting heme oxygenase-1 enhances ischemia-reperfusion-induced lung apoptosis. *J Biol Chem* 2004;279:10677-84.
15. Lomas-Neira JL, Chung CS, Wesche DE, Perl M, Ayala A. *In vivo* gene silencing (with siRNA) of pulmonary expression of MIP-2 versus KC results in divergent effects on hemorrhage-induced, neutrophil-mediated septic acute lung injury. *J Leukoc Biol* 2005;77:846-53.
16. de Fougères A, Novobrantseva T. siRNA and the lung: research tool or therapeutic drug? *Curr Opin Pharm* 2008;8:280-285.



# Current perspectives on endobronchial tuberculosis

Cuneyt Tetikkurt

Pulmonary Diseases Department, Cerrahpasa  
Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul,  
Turkey

**Key words:**

- endobronchial tuberculosis
- EBTB
- tuberculosis
- treatment of EBTB

**SUMMARY.** Endobronchial tuberculosis (EBTB) is the tuberculous infection of the tracheobronchial tree, with microbial and histopathological evidence. EBTB is present in 10-40% of patients with active tuberculosis. It can easily be confused with other diseases since the clinical findings are non specific. A clear chest X-ray does not exclude the diagnosis because the X-ray appearances may be normal in 20% of patients. A "tree-in-bud" appearance is a characteristic high resolution computed tomography (HRCT) appearance in EBTB. Bronchoscopic examination is the key to diagnosis, and CT and bronchoscopy are the methods used for the assessment of treatment options. Early diagnosis with prompt treatment is important to prevent the serious complications of EBTB, such as bronchostenosis and bronchiectasis. Antituberculous chemotherapy is effective in controlling the infection but may not preclude residual bronchostenosis. Corticosteroid therapy for the prevention of bronchial stenosis remains controversial. This article presents a clinical, radiological and pathological overview of EBTB, with the current treatment options. *Pneumon 2008; 21(3):239-245*

## INTRODUCTION

Endobronchial tuberculosis (EBTB) is defined as a specific inflammation of the tracheobronchial tree caused by the tubercle bacillus. The definitive diagnosis depends on culture of mycobacterium from bronchoscopic material. The disease develops as a common complication of active tuberculosis, but the exact pathogenesis is not yet completely understood. EBTB is present in 10-40 % of patients with active tuberculosis and causes some degree of bronchial stenosis in more than 90 % of the patients<sup>1</sup>. It is a highly infectious disease that poses a diagnostic challenge because the disease presents with non specific clinical findings and the lesion may not be evident on the chest X-ray. Bronchoscopic examination with microbiological and histopathological evidence is needed for diagnosis. Frequently, the diagnosis is delayed since its decreased incidence and the non specific clinical findings diminish the suspicion of tuberculosis. EBTB may also present a therapeutic

**Correspondence:**

Cuneyt Tetikkurt  
Tanzimat sok. Serkan Apt. No 8/11 Caddebostan, 34728  
Istanbul, TURKEY  
Tel.: 216 360 1977, 212 414 3217, 0532 381 0900  
Fax: 212 414 3217  
e-mail: docmct@superonline.com

challenge due to its sequelae of bronchial stenosis. Early diagnosis and prompt treatment may prevent the development of complications. Bronchostenosis may occur as a result of specific inflammation despite effective treatment. Steroid treatment for bronchostenosis remains controversial. Interventional bronchoscopy or surgery should be considered for the management of stenosis that occurs despite medical treatment. In this review, the pathogenesis, morphological changes and radiologic and bronchoscopic findings of EBTB are discussed, along with the current treatment options.

## EPIDEMIOLOGY

EBTB was relatively common before the advent of effective treatment. The incidence of EBTB among post-mortem specimens from people with tuberculosis was as high as 40% prior to the introduction of antituberculosis chemotherapy, but with modern treatment the incidence of EBTB has declined to 10% of cases of pulmonary tuberculosis<sup>2</sup>. Salkin presented data from 125 consecutive autopsies and 622 admissions to the Hopemont Sanatorium in West Virginia. Every patient underwent initial rigid bronchoscopy and serial bronchoscopies were performed every 3 to 6 months. Tuberculous lesions were observed in 50 (40%) of the autopsies and 97 (15.5%) of the patients undergoing bronchoscopy. Patients with positive sputum and cavity formation demonstrated endobronchial lesions more frequently than those without these characteristics<sup>3</sup>.

In a series of 1,000 autopsies, Auerbach demonstrated endobronchial tuberculosis in 42% of the cases. Most of the lesions were located on the posterior wall of the tracheobronchial tree. Cavities were always present in patients with grossly evident ulcers<sup>4</sup>. The incidence of EBTB varies from 10% to 37% in patients investigated by bronchoscopy<sup>5-7</sup>. Most recently, the incidence has been reported to be about 20%<sup>8-10</sup>. EBTB occurs more commonly in young women, but Van den Brade et al. described a significant geriatric population affected<sup>9-11</sup>. Modern treatment may be effective in the decline of EBTB. Currently, its incidence may be underestimated since diagnostic bronchoscopy is not performed on every patient with tuberculosis.

## PATHOGENESIS

The pathogenesis of EBTB is not clearly understood.

Currently, five possible mechanisms are considered in the development of EBTB: a) direct extension from an adjacent parenchymal focus, b) implantation of organisms from infected sputum, c) haematogenous dissemination, d) lymph node erosion into a bronchus, and e) spread of infection via the lymphatics<sup>6</sup>. Meissner demonstrated mucosal and submucosal involvement in all patients with EBTB. He postulated that EBTB developed as a result of direct implantation of tubercle bacilli in the tracheobronchial tree from a distal parenchymal focus<sup>12</sup>. Chang et al. have demonstrated endobronchial involvement in patients with intrathoracic tuberculous lymphadenopathy. They suggested bronchial perforation as a possible mechanism in some patients<sup>13</sup>. More recently, Baran found endobronchial abnormalities in patients with intrathoracic tuberculous lymphadenopathy without parenchymal lesions<sup>14</sup>. Direct perforation of tuberculous lymph nodes into the bronchi is uncommon in adults. Lymphatic and haematogenous spread are less commonly observed mechanisms. Parenchymal infiltrations, cavitory lesions, hilar and mediastinal lymph node enlargement have all been observed in patients in the author's department<sup>15</sup>. Recently, Kim et al. showed that elevated TGF-gamma and TGF-beta levels in bronchial lavage fluids of patients with EBTB may be related to its pathogenesis. Lowered initial serum TGF-beta levels and changes in the levels of TGF-beta observed in the serum after treatment have been implicated in the development of bronchial stenosis during the course of the disease<sup>16</sup>. It is believed that more than one mechanism is usually responsible for the development of EBTB in adults.

## CLINICAL FEATURES

The clinical presentation of EBTB is variable. The clinical features depend on the site and the extent of involvement. The disease may occur in the absence of recognized symptoms. It may have an insidious onset, simulating lung carcinoma, or an acute onset mimicking asthma, foreign body aspiration or pneumonia<sup>10,17,18</sup>. The duration of symptoms at consultation varies from 0 to 26 weeks. Systemic symptoms may not be prominent in EBTB. Fever is observed in 50-87%, night sweats in 55% and weight loss in 71% of patients<sup>9-15</sup>. Fever may be low grade at the onset but may become marked as the disease progresses. It is typically subfebrile and develops in the afternoon<sup>7,8</sup>. The respiratory symptoms in EBTB are usually nonspecific. A barking cough is the most common symptom. The

cough slowly progresses over weeks or months and may become more frequent. Sputum production is rare but bronchorrhoea has been reported. Haemoptysis occurs occasionally but is rarely massive. With lymph node rupture, chest pain may occur in the sternal or parasternal region, which is sharp or dull and is encountered in about 15% per cent of patients. Dyspnoea is often associated with atelectasis. Constitutional symptoms including anorexia, weight loss and night sweats may occur<sup>8-10</sup>.

Physical examination may reveal no abnormalities in one third of the patients. Examination of the respiratory system may detect râles, decreased breath sounds, a localized monophasic wheeze, rhonchi and bronchial breathing. Persistent unilateral wheeze is indicative of EBTB. Stridor may occur with ulceration and cicatrization of the larynx or trachea. Routine laboratory examination is rarely helpful in establishing a diagnosis. Various haematologic manifestations have been reported in EBTB, but laboratory abnormalities associated with EBTB are non specific. Patients may have elevated ESR rates and CRP levels. The most common haematologic abnormalities are an increase the leucocyte count, but mild leukopenia, lymphopenia, absolute or relative monocytosis and decrease in the CD<sub>4</sub> count may occur. Anaemia and low serum iron and total iron binding capacity are observed. The anaemia is probably due to decreased marrow iron stores and suppression of erythropoiesis by inflammatory mechanisms and occurs in 10% of the patients. Macrocytic anaemia is rare<sup>19-21</sup>.

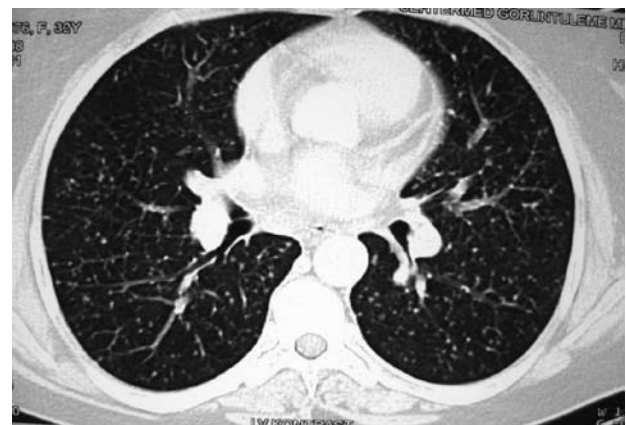
A clear chest radiograph does not exclude the diagnosis of EBTB as the chest X-ray may be normal in 10% of the patients. Endobronchial spread of tuberculosis can be reasonably presumed to have occurred when multiple nodules measuring 2 to 10 mm in diameter are seen at a distance from a cavity or an area of consolidation. The radiological manifestations of bronchogenic spread include multiple nodular opacities and consolidation. Bronchial wall thickening, bronchial stenosis, poststenotic dilatation, lobar hyperinflation, mucoid impaction and atelectasis are other radiologic features of bronchogenic disease. The associated pulmonary parenchymal lesions may be obscured by atelectasis. Classical radiological features of tuberculosis such as cavitation, pleural effusion, hilar and mediastinal lymphadenopathy may also be observed. Bronchial stenosis, bronchiectasis and broncholiths may occur as late complications of endobronchial disease<sup>22-24</sup>.

High resolution computed tomography (HRCT) is more sensitive than conventional chest X-ray in demonstrating

early endobronchial spread. Studies using HRCT have shown a much higher prevalence of the disease. HRCT findings consistent with endobronchial spread were seen in 98% of 41 patients in one study and 97% of 31 patients in another study. Radiographic findings consistent with endobronchial spread of tuberculosis have been reported in 10-20% of patients with active postprimary disease<sup>23</sup>. The most common findings on HRCT are the 2-4 mm centrilobular nodules and branching linear structures known as the "tree-in-bud" appearance, which represents caseation necrosis within and around the bronchioles. Miliary tuberculosis and endobronchial involvement may coexist (Figure 1). Other abnormalities in decreasing order of frequency are 4-8 mm diameter nodules with poorly defined margins, lobular areas of consolidation and thickening of the interlobular septa<sup>25,26</sup>.

A low yield is reported of positive sputum smear examination in the diagnosis of endobronchial tuberculosis<sup>8,9</sup>. Chung and Lee found a 53% yield<sup>27</sup>. This low yield on sputum AFB smears is due to mucus entrapment by proximal bronchial granulation tissue. Therefore, a negative sputum smear does not preclude the diagnosis of EBTB. Bronchoscopy with bronchoscopic sampling has been the key to diagnosis, producing a yield of greater than 90% on both smear and culture.

The experience of the bronchoscopist is of great importance for eliciting the bronchoscopic findings that contribute to diagnosis. A bronchoscopic biopsy is the most reliable method for the diagnosis of EBTB. Needle aspiration may provide only a cytological diagnosis. Bronchial biopsy is positive 30-84 % of patients<sup>27-29</sup>. The cytomorphologic alterations of tuberculosis are suitable



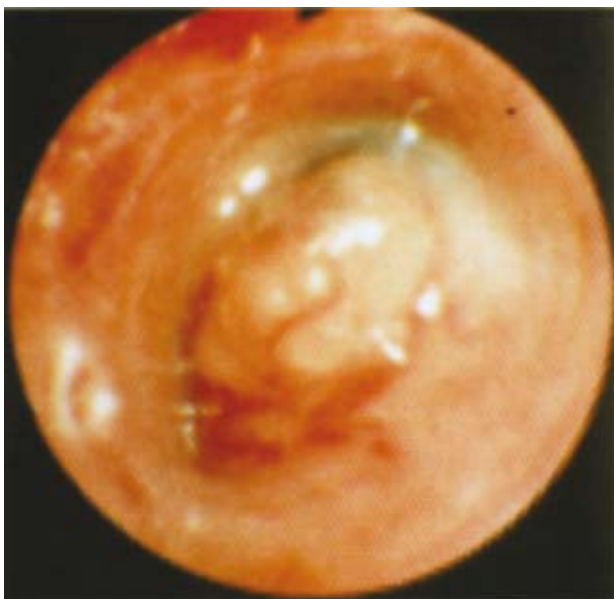
**FIGURE 1.** Miliary tuberculosis with left lower lobe narrowing due to endobronchial involvement.



for diagnosing bronchial tuberculosis on fiberoptic bronchoscopic brushings, the sensitivity of which is no lower than that of bronchial biopsy or bacteriologic examination for defining bronchial tuberculosis<sup>30</sup>.

The clinical course of EBTB is variable because of its several possible different pathogenetic mechanisms, interaction between mycobacteria, host immunity and treatment effects. Chung and Lee have classified EBTB into seven subtypes according to the bronchoscopic findings: actively caseating, oedematous-hyperaemic, fibrostenotic, tumorous, granular, ulcerative and the nonspecific bronchitic type. This new classification is valuable for predicting the outcome because it is closely related to the extent of disease progression and is widely accepted for defining EBTB by bronchoscopy<sup>2,27</sup>.

Early bronchoscopic findings consist of erythema, mucosal granularity including discrete submucosal tubercles and shallow mucosal ulcers. White, gelatinous granulation tissue may also be present. In more advanced cases, deep ulcers, tumour-like granulation tissue, hyperplastic inflammatory polyps and finally bronchostenosis occur. These lesions may simulate lung cancer (Figure 2) on gross appearance<sup>2,10,17,27</sup>. The earliest lesions are lymphocytic infiltrations of the mucosa with or without congestion. Mucosal granularity develops from submucosal tubercles and superficial or deep



**FIGURE 2.** Bronchoscopic view of tumorous endobronchial tuberculosis (With kind permission of Springer Science+Business Media,18).

ulcerations. Ulcers may evolve into granulation tissue or polypoid masses. Eventually fibrostenosis develops. A rapid evolution of EBTB occurs with treatment. The effectiveness of treatment in preventing endobronchial stenosis is debatable as 60-95% of adequately treated patients have developed bronchial stenosis<sup>10,31</sup>. Mild to moderate narrowing or pinhole stenosis of the trachea, and the main or lobar bronchus may develop. The healing process and the natural course of EBTB are shown in Figure 3<sup>27</sup>. Stenosis may occur as late as three years after treatment. Patients with tracheal involvement may have serious sequelae such as respiratory failure, collapse of the lung, and postobstructive pneumonitis. Bronchiectasis is another common complication of EBTB that develops secondary to pulmonary destruction and fibrosis. Bronchial stenosis contributes to the development of bronchiectasis. HRCT may be useful for the diagnosis of bronchiectasis. Bronchocentric granulomatosis consisting of granulomas around small bronchi and bronchioles may also develop. This is a histologic pattern and not a disease. In the late stages of the disease bronchiolitis obliterans may result<sup>8,32-34</sup>.

## TREATMENT

The treatment of EBTB is the same as that for pulmonary tuberculosis. Five standard first line drugs are used for the treatment of EBTB: isoniazid (INH), rifampin (RIF), EMB, pyrazinamide (PZA) and streptomycin (STR). It is necessary to know the dosages and adverse reactions caused by these drugs. Full assessment for drug susceptibility or resistance is essential. Patients should be evaluated at least monthly for adverse reactions to these drugs. It is helpful to have a baseline measurement of hepatic enzymes, bilirubin, complete blood count, serum creatinine and uric acid prior to initiating treatment. If EMB is included in the regimen, visual acuity and red-green colour perception should be evaluated. Hearing tests should be performed prior to initiation of STR<sup>35</sup>. A 6 month treatment consisting of INH, RIF and PZA for the first two months, followed by INH and RIF for the next 4 months is the treatment for patients with fully susceptible organisms. In drug resistant tuberculosis, treatment must be based on susceptibility results<sup>2</sup>.

Since bronchial stenosis is relatively common and may occur despite adequate antituberculous and steroid therapy, interventional bronchoscopic or surgical management may be indicated. The role of corticosteroids in reversing bronchostenosis is controversial<sup>9,10</sup>. Corticosteroids are

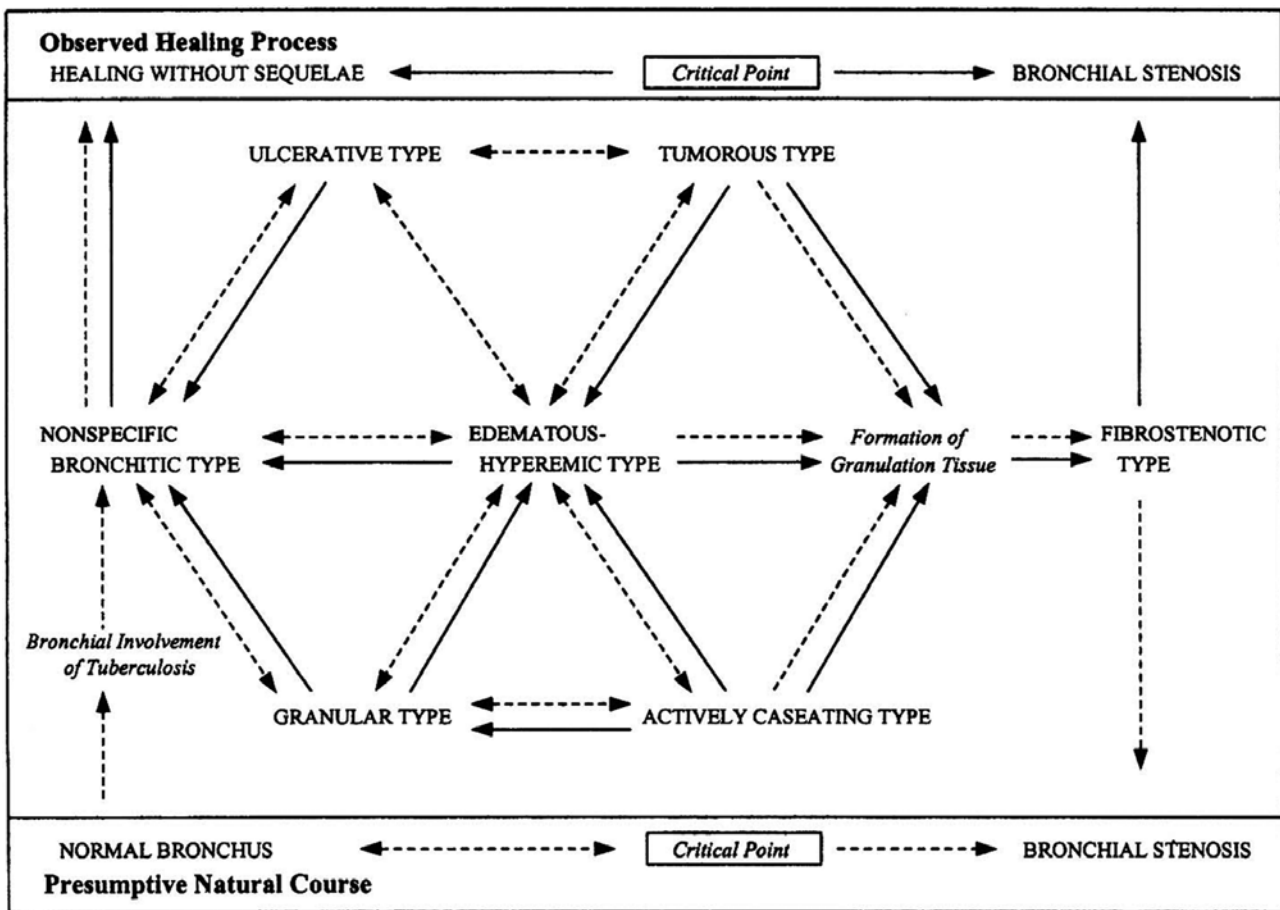


FIGURE 3. The healing process and the natural course of endobronchial tuberculosis (EBTB) lesions<sup>27</sup>.

more likely to be useful in the earlier stages of EBTB when hypersensitivity is the predominant mechanism. They are not likely to be helpful in advanced cases when extensive fibrosis is present. Before corticosteroids are given adequate antituberculosis chemotherapy should have been started. The usual dose of corticosteroids is 40-60 mg daily for 4-6 weeks, tapered gradually over the next few weeks<sup>2-37</sup>. The steroids may acutely reduce bronchial narrowing and reduce the extent of poststenotic lung damage. They may also reduce the long term evolution of high-grade bronchial stenosis<sup>38</sup>. Verhaege et al demonstrated resolution of EBTB with submucosal methylprednisolone injection<sup>39</sup>. Rikimaru showed that healing time of ulcerous lesions was shorter and bronchial stenosis was less severe in patients treated with aerosol streptomycin and dexamethasone<sup>40</sup>.

A major issue in the treatment of EBTB is evaluation of bronchoscopic findings during treatment. The therapeutic outcome of each type of EBTB can be predicted by follow-

up bronchoscopy during the initial three months, with the exception of the tumorous type. The tumorous type may show diverse progress and unexpected changes. The evolution of the lesions is complicated and stenosis may develop at a later time. CT may also be very useful in the evaluation of bronchial stenosis or obstruction<sup>15,33</sup>. In tumorous type bronchial stenosis, the prognosis is grave if the condition is not treated aggressively. Laser resection or electrosurgery may be performed to prevent further stenosis<sup>27,41</sup>. If the fibrostenosis is long an endobronchial stent can be placed after balloon dilatation, which is only a temporary measure. In the caseating, oedematous and tumorous forms of EBTB the therapeutic results of stent placement are poor because of severe inflammation. Dumon stents are appropriate since removal or placement is always possible. Ultraflex stents should not be used because their removal is difficult<sup>42</sup>. Restenosis due to granulation tissue is treated by laser or electrocoagulation. Stents may be removed one year

after placement. In granular, ulcerative or nonspecific EBTB significant bronchostenosis does not develop. Laser resection and surgery are the gold standard for the treatment of bronchial stenosis and long term appropriate antituberculosis treatment should be administered for nine to twelve months to prevent restenosis<sup>2,36</sup>.

## CONCLUSIONS

The diagnosis of EBTB depends on the presence of specific endobronchial inflammatory lesions and culture of mycobacterium from bronchoscopic samples. The treatment strategy should be individualized according to the presumptive natural course of the subtype of EBTB detected on the initial bronchoscopic examination. The desired therapeutic outcome of EBTB is healing without significant sequelae. At the other extreme, the other possible end point is stenosis and bronchial obstruction. All subtypes fall between these two end points and may transform or progress into other subtypes during treatment. The extent of disease progression and formation of granulation tissue determine the critical point between these two end points. Bronchial stenosis occurs if the disease progresses beyond this critical point, and therefore early diagnosis and prompt treatment of EBTB is important to minimize or prevent bronchial stenosis. Bronchial stenosis may occur despite effective antituberculous treatment. The role of steroids in the prevention of bronchostenosis is controversial.

The therapeutic outcome of each subtype can be predicted by bronchoscopy in the initial three months. The evolution of the tumorous subtype is usually complicated and severe bronchostenosis may develop. In such patients, aggressive treatment should be performed before the stenosis becomes irreversible and long term follow-up is advisable. Bronchoscopy is mandatory not only for the initial diagnosis but also for follow-up and to prevent bronchostenosis. Spiral CT may also be very useful in evaluating bronchial lesions such as stenosis or obstruction and detecting bronchiectasis. For the treatment of bronchostenosis that has already developed interventional therapeutic modalities such as electrocautery, laser therapy or stent insertion should be considered. Drug treatment should be given for active inflammation before interventional procedures and should be continued for a minimum of three months to prevent recurrence. Laser photoresection and electrosurgery are other effective treatment modalities for tuberculous

bronchial stenosis. Surgical resection may be indicated in subjects unresponsive to interventional bronchoscopic treatment. Bronchoplastic surgery is performed for tracheal or major bronchial strictures in order to preserve lung function. Appropriate antituberculous treatment should be given for at least nine months to prevent recurrence or restenosis in such patients.

## REFERENCES

1. Han JK, Im JG, Park JH, et al. Bronchial stenosis due to endobronchial tuberculosis: Successful treatment with self-expanding metallic stent. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 971-972.
2. Chung HS. Endobronchial tuberculosis. In: Madkour MM.(editor). *Tuberculosis*. Springer-Verlag, Berlin, 2004, pp. 329-348.
3. Salkin D, Cadden AV, Edson RC. The natural history of tuberculous tracheobronchitis. *Am Rev Tuberc* 1943; 47: 351-359.
4. Auerbach O. Tuberculosis of the trachea and major bronchi. *Am Rev Tuberc* 1949; 60: 604-620.
5. Mac Rae DM, Hiltz JE, Quinlan JJ. Bronchoscopy in a sanatorium. *Am Rev Tuberc* 1950; 66: 355-368.
6. Smart J. Endobronchial tuberculosis. *Br J Dis Chest* 1951; 45: 61-68.
7. So SY, Lam WK, Yu DY. Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. *Tubercle* 1982; 63: 195-200.
8. Ip MSM, So SY, Lam WK, Mok CK. Endobronchial tuberculosis revisited. *Chest* 1986; 89: 727-730.
9. Hoheisel G, Chan BKM, Chan CHS, Teschler H, Costabel U. Endobronchial tuberculosis: diagnostic features and therapeutic outcome. *Respir Med* 1994; 88: 593-597.
10. Lee JH, Park SS, Lee DH, Shin DH, Yang SC, Yoo BM. Endobronchial tuberculosis. Clinical and bronchoscopic features in 121 cases. *Chest* 1992; 102: 990-992.
11. Van der Brande PM, Van der Mierop T, Verben K, Demedts M. Clinical spectrum of endobronchial tuberculosis in elderly patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2105-2108.
12. Meissner W. Surgical pathology of endobronchial tuberculosis. *Dis Chest* 1945; 11: 18-25.
13. Chang SC, Lee PY, Pernig RP. Clinical role of bronchoscopy in adults with intrathoracic tuberculous lymphadenopathy. *Chest* 1988; 93: 314-317.
14. Baran R, Tor M, Tahaoglu K, et al. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy: clinical and bronchoscopic features in 17 patients without parenchymal lesions. *Thorax* 1996; 51: 87-89.
15. Yanardag H, Tetikkurt C, Tetikkurt S, Demirci S, Karayel T. Computed tomography and bronchoscopy in endobronchial tuberculosis. *Can Respir J* 2003; 10(8): 445-448.
16. Kim Y, Kim K, Joe J, et al. Changes in the levels of interferon-gamma and transforming growth factor-beta influence bronchial stenosis during treatment of endobronchial stenosis. *Respiration* 2007; 74(2): 202-207.
17. Matthews JI, Matarese SL, Carpenter JL. Endobronchial tuber-



- culosis simulating lung carcinoma. *Chest* 1984; 86: 642-644.
18. Williams DJ, York EL, Norbert EJ, Sproule BJ. Endobronchial tuberculosis presenting as asthma. *Chest* 1988; 93: 836-838.
  19. Garay SM. Pulmonary tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, editors. *Tuberculosis*. Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2004, pp. 345-394.
  20. Morris CD, Bird AR, Nell H. The hematological and biochemical changes in severe tuberculosis. *Q J Med* 1989; 73: 1151-1159.
  21. Bhatnagar R, Nalaviya AN, Narayanan S, Rajgopalan P, Kumar R, Bharadwaj OP. Spectrum of immune response abnormalities in different clinical forms of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 207-212.
  22. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: The radiographic features of pulmonary tuberculosis. *Am J Roentgenol* 1986; 146: 497-507.
  23. Lee KS, Song KS, Lim TH, Kim PN, Kim IY, Lee BH. Adult-onset pulmonary tuberculosis: Findings on chest radiographs and CT scans. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 753-758.
  24. RS Fraser, Nestor ML, Colman N, Pare PD. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. W.B. Philadelphia, Saunders Company; 1999, pp. 798-873.
  25. Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC, Noma S. Pulmonary tuberculosis: CT findings—early active disease and sequential change with antituberculosis therapy. *Radiology* 1993; 186: 653-660.
  26. Hatipoglu ON, Osmar E, Manisali M, et al. High-resolution computed tomography findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996; 51: 397-402.
  27. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assesment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest* 2000; 117: 385-389.
  28. Kashyap S, Mohapatra PR, Saini V. Endobronchial tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2003; 45: 247-256.
  29. Altin S, Cikrikcioglu S, Morgul M, Kosar F, Ozyurt H. 50 endobronchial tuberculosis cases based on bronchoscopic diagnosis. *Respiration* 1997; 64: 162-164.
  30. Fang X, Ma B, Yang X. Bronchial tuberculosis. Cytologic diagnosis of fiberoptic bronchoscopic brushings. *Acta Cytol* 1997; 41(5): 1463-1467.
  31. Smith LS, Schillaci RF, Sarlin RF. Endobronchial tuberculosis. Serial fiberoptic bronchoscopy and natural history. *Chest* 1987; 91: 644-647.
  32. Tse CY, Natkuman R. Serious sequelae of delayed diagnosis of endobronchial tuberculosis. *Tubercle* 1988; 69: 213-216.
  33. Lee JH, Chung HS. Bronchoscopic, radiologic and pulmonary function evaluation of endobronchial tuberculosis. *Respirology* 2000; 5(4): 411-417
  34. Um SW, Yoon YS, Lee SM, et al. Predictors of persistent airway stenosis with endobronchial stenosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(1): 57-62.
  35. Patterson PE, Kimerling ME, Bailey WC, Dunlap NE. Chemotherapy of tuberculosis. In: Schlossberg D, editor. *Tuberculosis*. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 2006, pp. 71-82.
  36. Iwamoto Y, Miyazawa T, Kurimoto N, et al. Interventional bronchoscopy in the management of airway stenosis due to tracheobronchial stenosis. *Chest* 2004; 126(4): 1344-1352.
  37. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 872-887.
  38. Iseman MD. *A clinician's guide to tuberculosis*. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000.
  39. Verhaeghe W, Noppen M, Meysman M, Monsieur I, Vincken W. Rapid healing of endobronchial tuberculosis by local endoscopic injection of corticosteroids. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 5: 391-393.
  40. Rikimaru T. Therapeutic management of endobronchial tuberculosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(4): 1463-1470.
  41. Coulter TD, Mehta AC. The heat is on: impact of endobronchial electrosurgery on the need ND-YAG laser photoresection. *Chest* 2000; 118: 516-521.
  42. Dineen KM, Jantz MA, Silvestri GA. Tracheobronchial stents. *J Bronchol* 2002; 9: 127-137.

# Συγγενής βρογχο-οισοφαγική επικοινωνία που οδηγεί σε πνευμονικά 'tumorlets' και καρκινοειδή

Ηλίας Λαχανάς<sup>1</sup>,  
Ελευθέριος Δ. Σπάρταλης<sup>1</sup>,  
Διονύσιος Παυλόπουλος<sup>2</sup>,  
Άννα Καρακατσάνη<sup>3</sup>,  
Όθων Π. Μιχαήλ<sup>4</sup>,  
Περικλής Τόμος<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Β' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών 'Λαϊκό'

<sup>2</sup>Θωρακοχειρουργική Κλινική, Σισμανόγλειο

<sup>3</sup>Β' Πνευμονολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο 'Αττικό'

<sup>4</sup>Α' Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών 'Λαϊκό'

### Λέξεις ευρετηρίου:

- Συγγενής βρογχοοισοφαγική επικοινωνία,
- Καρκινοειδές,
- 'Tumorlets'

### Αλληλογραφία:

Ελευθέριος Δ. Σπάρταλης  
Φωκίδος 42, Τ.Κ. 11527 Αθήνα  
Τηλ.: 2107488979, Κινητό: 6974714078,  
E-mail: espartal@med.uoa.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η συγγενής βρογχοοισοφαγική επικοινωνία ανευρίσκεται σπάνια σε ενήλικους, και δύναται να οδηγήσει σε υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις, οι οποίες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση βρογχεκτασιών. Τα 'tumorlets' εντοπίζονται συνήθως δίπλα σε ουλώδη ιστό που δημιουργήθηκε λόγω λοιμώξεων. Παρουσιάζουμε μία περίπτωση καρκινοειδούς που περιβάλλεται από 'tumorlets' και ανακαλύφθηκε τυχαία κατά τη διάρκεια επέμβασης για την αντιμετώπιση βρογχοοισοφαγικής επικοινωνίας σε μία γυναίκα ηλικίας 65 ετών. *Πνεύμων 2008, 21(3):246-249.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συγγενής βρογχοοισοφαγική επικοινωνία αποτελεί σπάνιο εύρημα σε ενήλικους. Η συμπτωματολογία είναι συνήθως ύπουλη και ενδέχεται να εκδηλωθεί στους ενήλικους υπό τη μορφή υποτροπών αναπνευστικών λοιμώξεων.<sup>1</sup>

Τα 'tumorlets' αντιστοιχούν σε νευροενδοκρινικές υπερπλασίες και θεωρούνται το αρχικό στάδιο ανάπτυξης καρκινοειδούς<sup>2</sup>.

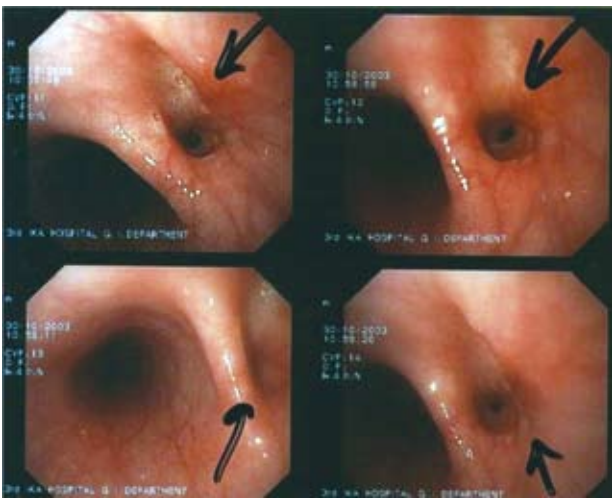
Παρουσιάζουμε την περίπτωση μίας γυναίκας ηλικίας 65 ετών με συγγενή βρογχοοισοφαγική επικοινωνία και έναν τυπικό καρκινοειδή όγκο που περιβάλλεται από 'tumorlets' και ανακαλύφθηκε κατά τη διάρκεια επιδιόρθωσης του συριγγίου.

### ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

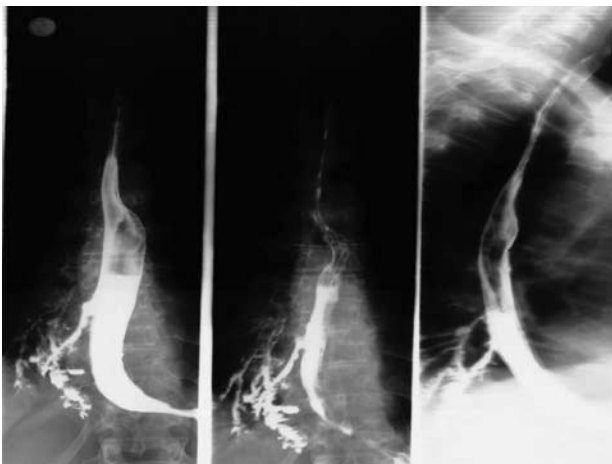
Γυναίκα ηλικίας 65 ετών προσήλθε στο τμήμα μας το 2003 με συμπτωματολογία δύσπνοιας, που συνοδευόταν από έντονο βήχα μετά την κατάποση τροφής και ιδιαίτερως υγρών. Το ατομικό αναμνηστικό της περιλάμβανε 4 επεισόδια πνευμονίας, το πρώτο σε ηλικία 2½ ετών, και το τελευταίο στην ηλικία των 53, με συνοδό αιμόπτυση, το οποίο θεωρήθηκε αποτέλεσμα βρογχεκτασιών του δεξιού κάτω λοβού (RLL). Η οισοφαγοσκόπηση που πραγματοποιήθηκε στην ηλικία των 37 δεν αποκάλυψε κάποια υπεύθυ-

νη παθολογική οντότητα. Τα ασφυκτικά συμπτώματα εντάθηκαν μετά την ηλικία των 53 και 2 μήνες πριν από την προσέλευση στο τμήμα μας είχαν γίνει ιδιαίτερος ενοχλητικά.

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, η αξονική τομογραφία θώρακος ανέδειξε βρογχεκτασίες στον δεξιό κάτω λοβό. Η οισοφαγο-γαστροσκόπηση αποκάλυψε μία σπή σε απόσταση 30 cm από τα δόντια (**Εικόνα 1**), ενώ το οισοφαγογράφημα ανέδειξε επικοινωνία μεταξύ του οισοφάγου και του βρόγχου (**Εικόνα 2**).



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Οισοφαγοσκόπηση. Τα μαύρα βέλη δείχνουν το οισοφαγικό στόμιο του συρίγγιου. (Θωρακοχειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών)



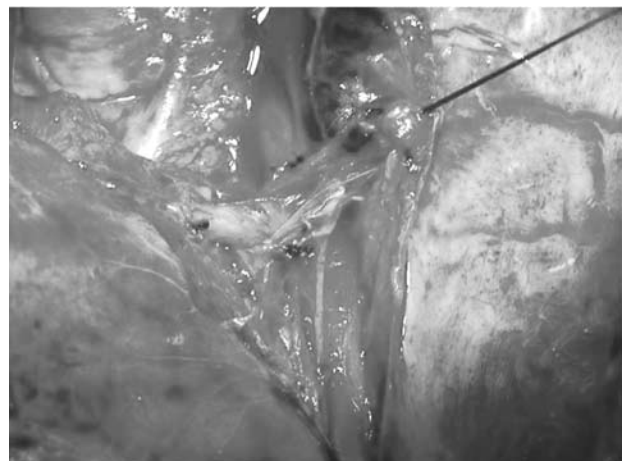
**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Οισοφαγογραφία. Το βαριούχο σκιαγραφικό διεισδύει στο βρογχικό δέντρο. (Θωρακοχειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών).

Κατά την επέμβαση που ακολούθησε (δεξιά πλάγια θωρακοτομή), παρασκευάστηκε συρίγγιο 3 x 0.5 cm (**Εικόνα 3**), το οποίο ξεκινούσε από τον οισοφάγο και κατέληγε στο μέσο του δεξιού κάτω λοβού. Το οισοφαγικό άκρο απολινώθηκε με τη χρησιμοποίηση συρραπτικού ενώ το άλλο άκρο αφαιρέθηκε *en bloc* με πνευμονικό παρέγχυμα λόγω βρογχεκτασιών.

Η παθολογοανατομική μελέτη του παρασκευάσματος έδειξε πως η επικοινωνία ήταν συγγενής (βλεννογόνος και η μυϊκή στοιβάδα προσομοίαζαν σε αυτές του οισοφάγου), ενώ το πνευμονικό παρέγχυμα περιλάμβανε βρογχεκτασίες και μικρο-αποστήματα καθώς και μία νευροενδοκρινική νεοπλασία διαμέτρου 1 cm με χαρακτηριστικά καρκινοειδούς που περιβαλλόταν από 'tumoriets' και έφτανε έως τα χειρουργικά όρια. Στη συνέχεια ακολούθησε λοβεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό. Δεν εντοπίστηκαν λεμφαδενικές μεταστάσεις, παρά μόνον 'tumoriets' στο πνευμονικό παρέγχυμα που εξαιρέθηκε. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση ανέδειξε τη νευροενδοκρινική φύση του νεοπλάσματος (θετικό στη χρωμογκρανίνη και συναπτοφυσίνη) και την πολύ αργή ανάπτυξη του (σπάνια θετικό στο Ki-67) (**Εικόνα 4α και 4β**).

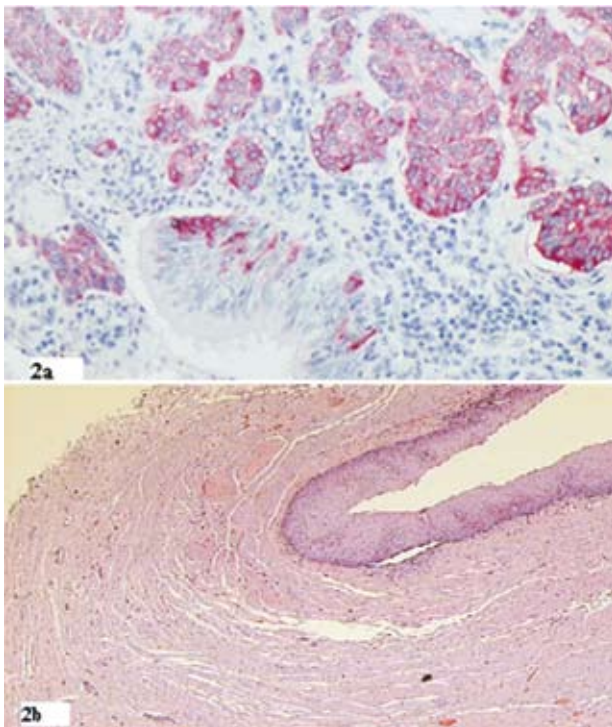
## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

**Βρογχοοισοφαγική επικοινωνία:** Η βρογχοοισοφαγική επικοινωνία μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη και να διαγνωστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Στους ενήλικους ο επίκτητος τύπος οφείλεται συνήθως σε κακοήθεια, λοίμωξη ή τραύμα<sup>3-4</sup>. Η συγγενής βρογχοοισοφαγική



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Το συρίγγιο της βρογχο-οισοφαγικής επικοινωνίας σε διεγχειρητική φωτογραφία. (Θωρακοχειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών).





**ΕΙΚΟΝΑ 4. α.** Tumorlets και υπερπλαστικά νευροενδοκρινικά κύτταρα επί της βασικής επιθηλιακής στοιβάδας ενός αναπνευστικού βρογχιολίου. Ανοσοϊστοχημική μελέτη με χρωμογκρανίνη. **β.** Ιστολογική τομή του συριγγίου που αποκαλύπτει βλεννογόνο, έσω μυϊκή στοιβάδα όπως στον οισοφάγο με πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, έξω μυϊκή στοιβάδα και ορογόνο χιτώνα. Χρώση αιματοξυλίνης ηωσίνης. (Θωρακοχειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών).

επικοινωνία στους ενήλικους είναι ιδιαίτερα σπάνια, ενώ λίγες είναι οι σχετικές αναφορές στην διεθνή βιβλιογραφία. Παθολογοανατομικά θεωρείται συγγενής όταν το οισοφαγικό τμήμα της επενδύεται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, υποστηρίζεται από χαλαρό συνδετικό ιστό και το εξωτερικό τοίχωμα αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες<sup>1</sup>. Το 1966 οι Braimbridge και Keith<sup>5</sup> πρότειναν την ακόλουθη ταξινόμηση για τα βρογχοοισοφαγικά συρίγγια: (1) τύπος I, οισοφαγική προσεκβολή με συρίγγιο στην απόληξή της, (2) τύπος II, βραχύ συρίγγιο που συνδέει άμεσα τον οισοφάγο με την τραχεία, (3) τύπος III, συρίγγιο που συνδέει τον οισοφάγο με κύστη σε λοβό του πνεύμονα, η οποία στη συνέχεια επικοινωνεί με βρόγχο, (4) τύπος IV, συρίγγιο το οποίο καταλήγει σε απόλυμα.

Κυρίαρχα συμπτώματα είναι ο βήχας μετά από κατάποση υγρών, ή παρουσία τροφών στα πτύελα<sup>1</sup>. Συχνά εκδηλώνονται υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις, αιμόπτυση και ασαφή, μη-ειδικά συμπτώματα από

το γαστρεντερικό. Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων ποικίλει και η διάγνωση τίθεται συνήθως όταν οι επιπλοκές που εμφανίζονται απαιτούν ιατρική παρακολούθηση. Η διάρκεια των συμπτωμάτων σχετίζεται με την ηλικία του ασθενούς κατά την εμφάνιση των πρώτων εκδηλώσεων<sup>1</sup>. Υπάρχουν αρκετές θεωρίες για το μηχανισμό με τον οποίο επηρεάζεται η διάρκεια των συμπτωμάτων. Μεταξύ αυτών ανήκουν: η 'βαλβίδα' (flap valve) του βλεννογόνου του οισοφάγου, ο σπασμός του μυϊκού τοιχώματος του συριγγίου και η γωνίωση του συριγγίου<sup>3,6</sup>.

Η διάγνωση τίθεται με το οισοφαγογράφημα με χρήση Βαριούχου σκιαγραφικού<sup>5</sup> το οποίο και εισέρχεται στο βρογχικό δέντρο μέσω του οισοφαγικού στομίου<sup>1</sup>. Η βρογχοσκόπηση και η βρογχογραφία ίσως οδηγήσουν σε διάγνωση αλλά δεν αποτελούν μέθοδο εκλογής<sup>1,6</sup>. Η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη για την προεγχειρητική διάγνωση συνυπαρχουσών παθήσεων<sup>6</sup>. Στην περίπτωση μας το συρίγγιο διαγνώστηκε με την βοήθεια οισοφαγοσκόπησης, ενώ το οισοφαγογράφημα ανέδειξε την επικοινωνία με το βρογχικό δέντρο, και η αξονική τομογραφία έδειξε μόνο βρογχεκτασίες.

Όλοι οι συγγραφείς συνιστούν την χειρουργική επιδιόρθωση του συριγγίου<sup>1,6</sup> με την απολίνωση και των δύο στομίων, ή τη διατομή του συριγγίου<sup>6</sup>, αφαιρώντας ταυτόχρονα κάθε τμήμα προσβεβλημένου ιστού<sup>1</sup>.

**Tumorlets:** Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του πνεύμονα περιλαμβάνουν το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC), το μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (LCNEC), τα καρκινοειδή (τυπικό και άτυπο), τα 'tumorlets', και τη νευροενδοκρινική υπερπλασία. Οι προαναφερθέντες όγκοι θεωρείται πως ανήκουν στην ίδια κατηγορία εφόσον εμφανίζουν κοινά νευροενδοκρινικά χαρακτηριστικά. Η θετική ανοσοϊστοχημική χρώση για τον θυρεοειδικό παράγοντα-1 σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC), και μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (LCNEC), αλλά όχι σε άλλους νευροενδοκρινικούς όγκους, υποδηλώνει το διαφορετικό αρχέγονο κύτταρό τους (stem cell). Επιπρόσθετα, η παρουσία νευροενδοκρινικής υπερπλασίας φαίνεται πως αποτελεί προνεοπλασματική κατάσταση που σχετίζεται με καρκινοειδή ή 'tumorlets'<sup>2</sup>.

Τα 'tumorlets' πιστεύεται πως προέρχονται από τα κύτταρα Kultschitzky<sup>7</sup> και περιγράφονται ως λεπτές πολλαπλές διακριτές εστίες νεοπλασματικών κυττάρων<sup>8</sup>. Στο πνευμονικό παρέγχυμα μπορεί να εμφανιστούν επί ουλών οι οποίες προέκυψαν από βρογχεκτασίες ή άλλες φλεγμονώδεις εξεργασίες. Μπορούν επίσης να εντοπιστούν περιβρογχικά, διηθώντας βρόγχους και βρογχιόλια<sup>8</sup>, μεταξύ λεμφαδένων<sup>9</sup> και περιφερικότερα

στον πνεύμονα<sup>8</sup>. Στη δική μας περίπτωση τα 'tumorlets' ήταν πολλαπλά και περιέβαλαν ένα καρκινοειδές, ενώ ήταν εντοπισμένα στο βρογχεκτατικό πνευμονικό παρέγχυμα, το οποίο αποτέλεσε στο παρελθόν περιοχή λοιμώξεων λόγω της παρουσίας του συριγγίου. Ωστόσο 'tumorlets' εντοπίστηκαν και στο εναπομείναν τμήμα του λοβού που εξαιρέθηκε χειρουργικά.

Η χειρουργική προσπέλαση των καρκινοειδών βρίσκεται ακόμα υπό συζήτηση. Η επέμβαση μπορεί να είναι αμιγώς συντηρητική<sup>9</sup>, και να ακολουθείται από ενδελεχή ιατρική παρακολούθηση, ή να πραγματοποιείται ως επί

κακοήθειας και να περιλαμβάνει επιπρόσθετη λεμφαδενεκτομή λόγω πιθανών μεταστάσεων<sup>10,11</sup>. Η συνύπαρξη των 'tumorlets' και των καρκινοειδών έχει ιδιαίτερη σημασία ως προς την επιβίωση<sup>11</sup>. Στη δική μας περίπτωση πραγματοποιήθηκε επανεπέμβαση (λοβεκτομή) και ευρύς λεμφαδενικός καθαρισμός. Σήμερα, 18 μήνες μετά η ασθενής δεν νοσεί και είναι ελεύθερη συμπτωμάτων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

# Tumorlets and carcinoid secondary to congenital broncho-oesophageal fistula

Elias Lachanas<sup>1</sup>,  
Eleftherios D. Spartalis<sup>1</sup>,  
Dionysios Pavlopoulos<sup>2</sup>,  
Anna Karakatsani<sup>3</sup>,  
Othon P. Michail<sup>4</sup>,  
Periklis Tomos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2nd Propedeutic Dept. of Surgery, University of Athens, Medical School, "Laikon" Hospital, Athens, Greece

<sup>2</sup>Dept. of Thoracic Surgery, "Sismanogleio" Hospital, Athens, Greece

<sup>3</sup>2nd Dept of Respiratory Medicine, University of Athens, Medical School, "Attikon" Hospital, Athens, Greece

<sup>4</sup>1st Dept. of Surgery, University of Athens, Medical School, "Laikon" Hospital, Athens, Greece

### Keywords:

- Congenital broncho-oesophageal fistula;
- Carcinoid;
- Tumorlets

### Correspondence:

E.D. Spartalis  
42 Fokidos street, GR-11527 Athens  
Tel.: 2107488979, Mobile: 6974714078,  
E-mail: espartal@med.uoa.gr

**SUMMARY.** Congenital broncho-oesophageal fistula, found rarely in adults, can lead to recurrent pulmonary infections, which in turn result in bronchiectasis. Tumorlets are usually found close to pulmonary scars due to infections. The case is presented of a carcinoid surrounded by tumorlets found by chance during repair of a broncho-oesophageal fistula in a 65 year-old woman. *Pneumon 2008; 21(3):250–253*

## INTRODUCTION

Congenital broncho-oesophageal fistula in adults is rare. The symptoms are usually insidious in onset and the fistula may present with recurrent pulmonary infections<sup>1</sup>.

Tumorlets probably represent neuroendocrine proliferation and are considered to be the initial stage of carcinoid development<sup>2</sup>.

The case is presented of a 65 year-old woman with a congenital broncho-oesophageal fistula and a typical carcinoid surrounded by tumorlets discovered during repair of the fistulous tract.

## CASE PRESENTATION

A 65 year-old woman was admitted in 2003 with sensations of suffocation accompanied by intense cough upon swallowing food, which was worse with liquids. Her symptoms began at the age of 2½ years and her medical history included four episodes of pneumonia, the first at age 2½ years and the most recent at 53 years, with haemoptysis diagnosed as being due to bronchiectasis of the right lower lobe (RLL). Oesophagoscopy at the age of 37 years indicated "no disease". The symptoms of suffocation intensified after the age of 53 years, and 2 months prior to admission had become excruciating.

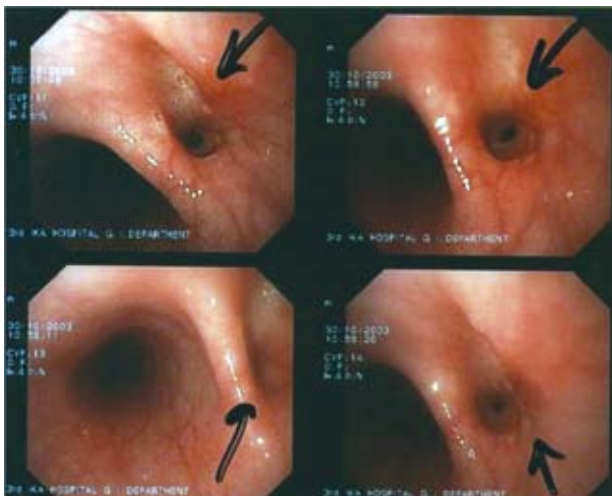
During hospitalisation chest computerized tomography (CT) showed bronchiectasis of the RLL. Oesophagogastrosopy revealed a foramen 30 cm from the teeth (**Figure 1**) and subsequent oesophagography clearly showed communication between the oesophagus and the bronchus



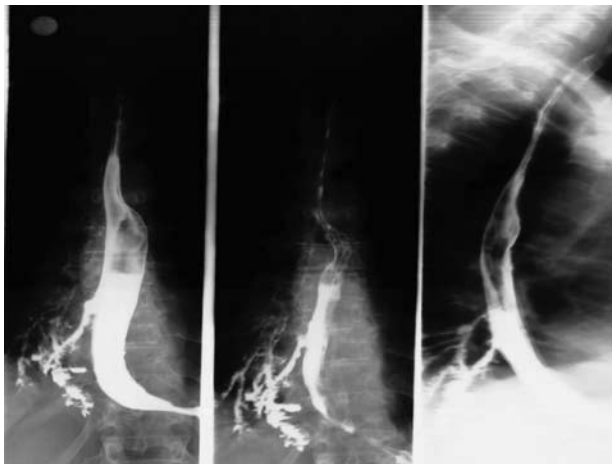
**(Figure 2).**

Surgical treatment was decided. Following right thoracotomy the 3 x 0.5 cm fistula was isolated (**Figure 3**), starting from the oesophagus and ending at the medial basal segment of the RLL. It was divided from the oesophageal end using a stapler while the other end was removed en bloc with lung parenchyma affected by bronchiectasis.

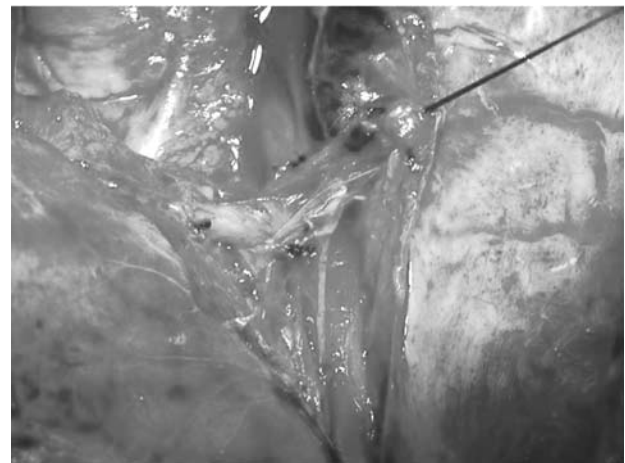
Histopathological examination demonstrated that the fistula was congenital (with mucous and muscular



**Figure 1.** Oesophagoscopy: Black arrows show the oesophageal orifice of the fistulous tract. (University of Athens Medical School Thoracic Surgery Division).



**Figure 2.** Oesophagography. Barium from the oesophagus penetrates into the bronchial tree. (University of Athens Medical School Thoracic Surgery Division).

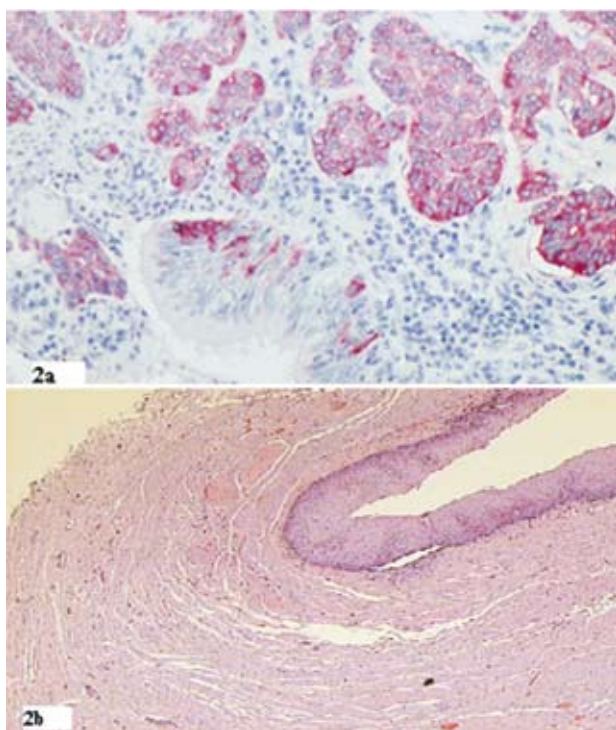


**Figure 3.** The fistulous tract has already been isolated. (University of Athens Medical School Thoracic Surgery Division).

strata as in the oesophagus), and that the surrounding lung parenchyma contained bronchiectasis and micro-abscesses plus a neoplasmic neuroendocrine tumour 1 cm in diameter with the characteristics of a carcinoid, surrounded by tumorlets, reaching the excised margins. This finding warranted lobectomy with lymph node resection. None of the excised lymph nodes showed metastasis, but many tumorlets were found in the excised lung parenchyma. Immunohistochemical analysis demonstrated the neuroendocrine nature of the neoplasm (positivity to chromogranine and synaptophysine) and a pattern of very slow growth (rare positivity to Ki-67 in many sections) (**Figure 4a and 4b**).

**DISCUSSION**

**Broncho-oesophageal fistula:** Broncho-oesophageal fistula can be congenital or acquired and may be diagnosed at any age. In adults the acquired type is usually due to malignancy, infection or trauma<sup>3,4</sup>. Congenital broncho-oesophageal fistula is very rarely diagnosed in adults and infrequently reported in the international literature. A fistula is considered to be congenital when the oesophageal segment is lined with stratified squamous epithelium supported by loose connective tissue and when its outer wall is made up of bundles of smooth muscle fibres<sup>1</sup>. In 1966 Braimbridge and Keith<sup>5</sup> suggested the following classification for broncho-oesophageal fistulas: (i) type I, oesophageal diverticulum with a large osteum and a fistula at the tip; (ii) type II, a short tract running directly from the oesophagus to the bronchus



**Figure 4. a.** The rim of the neuroendocrine tumour, tumorlets and hyperplastic neuroendocrine cells next to the basal epithelial layer of a respiratory bronchiole. Immunohistochemical expression of chromogranine. **b.** A histological section of fistula revealing mucous and muscular strata like in the oesophagus with stratified squamous epithelium lining the mucous membrane and outer muscularis and adventitia. Haematoxylin and eosin staining (University of Athens Medical School Thoracic Surgery Division).

or the trachea; (iii) type III, a fistulous tract connecting the oesophagus to a cyst in the lobe of the lung, which in turn communicates with the bronchus; (iv) type IV, a fistula that runs into a sequestered segment or lobe.

The predominant symptoms of a fistula are cough upon swallowing liquids or the presence of food in the sputum<sup>1</sup>. Recurrent respiratory infections, haemoptysis and vague non-specific gastrointestinal symptoms may also present. The age of onset of symptoms varies, and the fistula is usually diagnosed when complications arise that require medical attention. The duration of symptoms and the type of bronchus affected are correlated with the patient's age at first presentation of symptoms<sup>1</sup>. There are various theories as to the mechanisms influencing the duration of symptoms, including a *flap valve* of the oesophageal mucosa, *spasm* of the muscular layer of the fistulous tract, and the degree of *obliquity* of the

fistulous tract<sup>3,6</sup>.

Diagnosis is confirmed by oesophagography using diluted barium<sup>6</sup> which penetrates the bronchial tree through the oesophageal orifice<sup>1</sup>. Bronchoscopy and bronchography may provide diagnosis but are not the preferred option<sup>1,6</sup>. CT is useful for preoperative diagnosis of other coexisting diseases<sup>6</sup>. In the case described the fistula was diagnosed by oesophagoscopy, while oesophagography demonstrated the abnormal communication with the bronchial tree and CT scan showed only the bronchiectasis.

All authors believe that the best treatment is surgical correction of the fistulous tract<sup>1,6</sup> suturing both ends, or dividing the fistula<sup>6</sup>, with removal of every damaged part of the lung<sup>1</sup>.

**Tumorlets:** Neuroendocrine lung tumours include the small cell lung carcinoma (SCLC), large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), carcinoids (typical and atypical), tumorlets, and neuroendocrine hyperplasia. These tumours are considered together since they share certain characteristics reflecting their neuroendocrine nature. Positive immunostaining for thyroid transcription factor-1 in SCLC and LCNEC, but not in the other neuroendocrine tumours, suggests their origin in a different stem cell. Some types of neuroendocrine cell hyperplasia appear to represent a preneoplastic condition associated with carcinoid or tumorlets<sup>2</sup>.

Tumorlets are believed to derive from Kultschitzky cells<sup>7</sup> and appear as minute multiple discrete uniform nests of tumour cells<sup>8</sup>. In the lung parenchyma they can be found close to scars resulting from bronchiectasis or other inflammatory processes. They may also be located in peribronchial sites, obliterating small bronchi and bronchioles<sup>8</sup>, in hilar lymph nodes<sup>9</sup> and even in the peripheral lung<sup>8</sup>. In the case presented the tumorlets were multiple, surrounding a carcinoid and located in the bronchiectatic lung parenchyma, which had previously been a site of inflammation due to the presence of the fistula. However, tumorlets were also found in the remaining part of the excised lobe.

The surgical approach for carcinoids is still under debate. The operation can be fairly conservative<sup>9</sup>, followed by close medical supervision, or performed as for malignancy, which involves the additional resection of lymph nodes due to possible metastases<sup>10,11</sup>. The coexistence of tumorlets and carcinoids has a significant bearing on disease free survival<sup>11</sup>. In view of this the patient underwent lobectomy with extensive lymphadenectomy. She remained well and free of disease 18 months after surgery.

## REFERENCES

1. Osinowo O, Harley HR, Janigan D. Congenital broncho-oesophageal fistula in the adult. *Thorax*, Feb 1983; 38: 138-142.
2. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Papotti M, Frachon S, Claraz C, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Human pathology* 2002 Feb 33(2) 175-182.
3. Lang SJ, Muler DG. Congenital esophageal fistula in an adults. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987; 94:788-91.
4. Gerzic Z, Rakic S, Randjelovic T. Acquired benign esophagorespiratory fistula: report of 16 consecutive cases. *Ann Thorac Surg*, Jul 1990; 50: 724 -727.
5. Braimbridge MV, Keith HI. Oesophago-Bronchial Fistula in the adult. *Thorax* 1965 May; 20:226-33.
6. Lazopoulos G, Kotoulas, C, Lioulias A. Congenital bronchoesophageal fistula in the adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Dec;16(6); 667-9.
7. Ranchold M. The histogenesis and development of pulmonary tumorlets. *Cancer.* 1977 Mar; 39(3): 1135-45.
8. Churg A, Warnock ML. Pulmonary tumorlet. A form of peripheral carcinoid. *Cancer.* 1976 Mar; 37(3): 1469-77.
9. Terzi A, Lonardoni A, Fiel B, Spilimbergo I, Fralezza G, Calabro F. Bronchoplastic procedures for central carcinoid tumors: clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1196-1199
10. Daddi N, Ferolla P, Urbani M et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 26 (2004) 813-817.
11. Chutai TS, Morin JE, Sheiner NM, Wilson JA, Mulder DS. Bronchial carcinoid-twenty years experience defines a selective surgical approach. *Surgery* 1977 Oct; 122(4): 801-8.

# Λεμφαγγειολειομομάτωση στα πλαίσια Οζώδους Σκλήρυνσης

## Παρουσίαση περίπτωσης και ανασκόπηση διεθνούς βιβλιογραφίας

Κώστας Πηγάκης<sup>1</sup>,  
Γιώργος Μελέτης<sup>1</sup>,  
Μανώλης Φερδούτσος<sup>1</sup>,  
Γιώργος Πατσουράκης<sup>1</sup>,  
Νίκος Μπαχλιτζανάκης<sup>1</sup>,  
Λάμπρος Τριανταφύλλου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολογικό Τμήμα,  
<sup>2</sup>Τμήμα Αξονικού Τομογράφου Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου "Βενιζέλειο – Πανάκειο",  
Ηράκλειο, Κρήτη

### Λέξεις ευρετηρίου:

- Λεμφαγγειολειομομάτωση,
- LAM,
- Μονήρης LAM,
- Οζώδης Σκλήρυνση,
- TSC – LAM

### Αλληλογραφία:

Κώστας Μιχ. Πηγάκης  
Πνευμονολογικό Τμήμα, Βενιζέλειο – Πανάκειο Γενικό  
Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης  
Λεωφ. Κνωσσού, Τ.Θ. 44, Ηράκλειο Κρήτης, ΤΚ: 71300  
Τηλ: 2810368382 – 6977335648  
e-mail: k\_pigakis@yahoo.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Περιγράφεται περίπτωση γυναίκας, 39 ετών, μη καπνίστριας, η οποία προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών για θωρακικό άλγος αιφνίδιας έναρξης και δύσπνοια στην κόπωση (III/IV). Από την κλινική εξέταση του αναπνευστικού συστήματος προέκυψε μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος στο δεξιό ημιθωράκιο. Η ακτινογραφία θώρακα έδειξε πνευμοθώρακα δεξιά, ενώ η αξονική τομογραφία (CT) θώρακος έδειξε: α) εκτεταμένο πνευμοθώρακα δεξιού πνεύμονα, β) ατελεκτασία του δεξιού κάτω πνευμονικού λοβού, γ) πολλαπλές πνευμονικές κύστες σε όλη την έκταση των πνευμονικών πεδίων, δ) πάχυνση του διάμεσου πνευμονικού ιστού στον αριστερό κάτω λοβό και στη γλωσσίδα, ε) περιφερικά οζίδια στα οπίσθια βασικά πνευμονικά πεδία, στ) μετατόπιση μεσοθωρακίου αριστερά. Η εικόνα που παρατηρείται είναι συμβατή με την ύπαρξη λεμφαγγειολειομομάτωσης (LAM). Δεδομένων των απεικονιστικών ευρημάτων και της κλινικής υποψίας για LAM η ασθενής υπεβλήθη σε ανοικτή βιοψία πνεύμονα, η οποία τεκμηρίωσε τη διάγνωση. Η LAM είναι μια σπάνια νόσος του αναπνευστικού συστήματος, η οποία ανήκει στις διάμεσες πνευμονοπάθειες και μπορεί να εμφανιστεί είτε σαν μονήρης νόσος (S-LAM) είτε μέσα στα πλαίσια της οζώδους σκλήρυνσης (TSC). Ακολουθεί η παρουσίαση της σπάνιας αυτής περίπτωσης και παράλληλα γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη νόσο. *Πνεύμων 2008, 21(3):254-263.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η LAM είναι σπάνια νόσος η οποία προσβάλλει σχεδόν αποκλειστικά τις γυναίκες, κατά τη διάρκεια συνήθως της αναπαραγωγικής τους ηλικίας (στο 90% των περιπτώσεων) και μπορεί να εμφανιστεί είτε σαν S-LAM είτε μέσα στα πλαίσια της TSC<sup>1,2</sup>. Η νόσος κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα στο 30% περίπου των περιπτώσεων. Προσβάλλει



κατά προσέγγιση 5 έως 7 άτομα ανά 100.000 μεταξύ βρεφικής και πρώιμης εφηβικής ηλικίας, ανεξάρτητα από την φυλή και το φύλο<sup>2,3,4</sup>. Οι γενετικές διαταραχές της TSC είναι γνωστές και έχουν ανοίξει τον δρόμο στην έρευνα της παθογένεσης της LAM<sup>4-6</sup>.

Παθολογοανατομικά χαρακτηρίζεται από μη νεοπλασματική αύξηση (υπερπλασία) άτυπων λείων μυϊκών κυττάρων στον πνεύμονα γύρω από τους αεραγωγούς, τα αιμοφόρα αγγεία και τα λεμφαγγεία, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό διάχυτων κυστικών βλαβών με συνοδό απόφραξη αεραγωγών, ενώ συχνά παρατηρούνται υποτροπιάζοντα επεισόδια πνευμοθώρακα και χυλοθώρακα<sup>1,7</sup>. Αν και η νόσος εμφανίζεται πιο συχνά στη θωρακική κοιλότητα, οι λεμφαδένες της κοιλίας και της πυέλου μπορεί επίσης να συμμετέχουν ενώ τα νεφρικά αγγειομυολιπώματα (AML) παρατηρούνται στο 50% των ασθενών<sup>1,7,8</sup>. Το τελευταίο εύρημα έχει οδηγήσει την έρευνα για την LAM στη μελέτη του συμπλέγματος της TSC της οποίας θεωρείται ότι αποτελεί συνυπάρχουσα νοσολογική οντότητα<sup>1,2,7</sup>. Η TS είναι μια πολυσυστηματική κληρονομική νόσος που οφείλεται σε γενετική ανωμαλία και προκαλεί όγκους (αμαρτώματα) σε διάφορα όργανα του σώματος. Η νόσος χαρακτηρίζεται, στην πλήρη μορφή της, από βλάβες του δέρματος (αγγειοινώματα), του κεντρικού νευρικού συστήματος και των οφθαλμών (γλοιώματα), της καρδιάς (ραβδομύωματα), των πνευμόνων (ινολειομύωματα), των νεφρών (AML) και των οστών (ψευδοκύστες). Παρουσιάζεται μια ενδιαφέρουσα και σπάνια περίπτωση TSC – LAM και παράλληλα γίνεται μια σύντομη ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

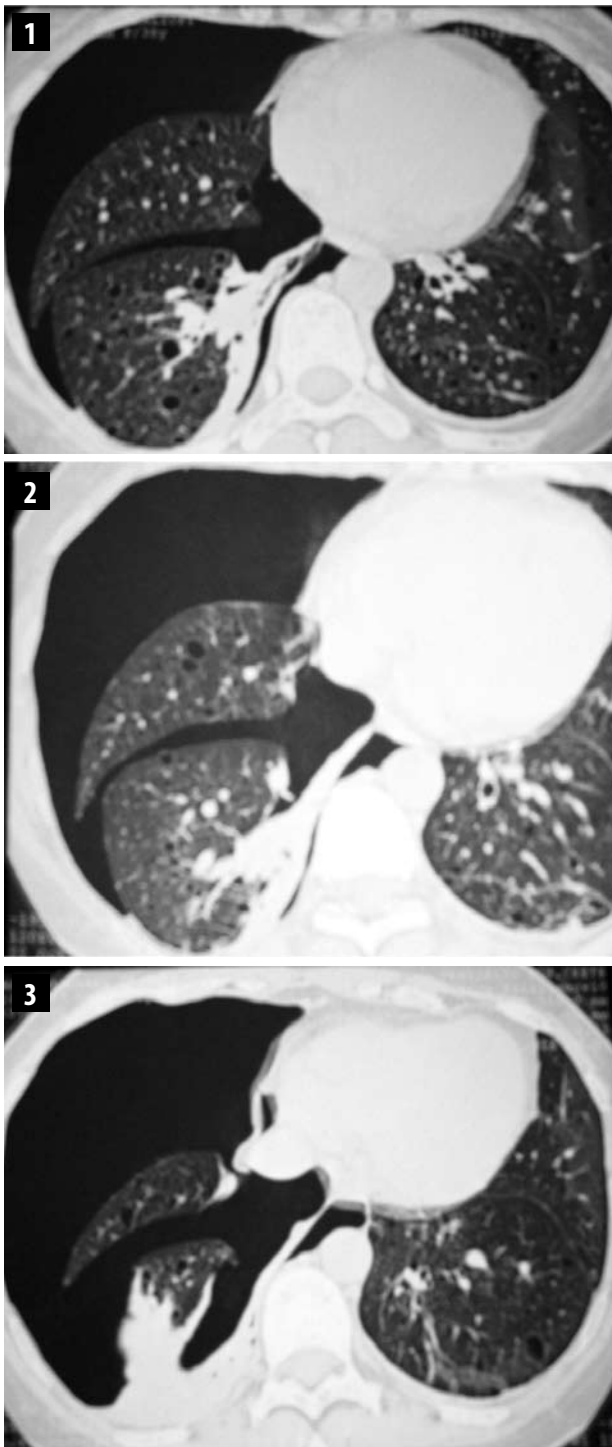
Πρόκειται για γυναίκα, 39 ετών, μη καπνίστρια, η οποία προσήλθε στο πνευμονολογικό ιατρείο του τμήματος επειγόντων αιτιώμενη θωρακικό άλγος αιφνίδιας έναρξης και δύσπνοια στην κόπωση (III/IV), συμπτώματα τα οποία άρχισαν από 3ώρου. Από το ατομικό αναμνηστικό προέκυψε AML δεξιού νεφρού, το οποίο αφαιρέθηκε χειρουργικά πριν από 12 χρόνια και αλλεργική ρινίτιδα. Από το γυναικολογικό ιατρικό ιστορικό πρόεκυψαν 3 κυήσεις και 3 τοκετοί (1987, 1988, 2004). Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν: Αρτηριακή Πίεση: 125/85 mm Hg, Θ: 36,4° C, SaO<sub>2</sub>: 97%, Σφύξεις: 112/min. Το ΗΚΓ έδειξε φλεβοκομβική ταχυκαρδία. Από την κλινική εξέταση του αναπνευστικού συστήματος προέκυψε μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στο δεξιό ημιθώρακιο. Η κλινική εξέταση από τα υπόλοιπα συστήματα χαρακτηρίστηκε αρχικά σαν φυσιολογική. Η φυματινοαντίδραση

Mantoux ήταν 0,0 mm. Ο έλεγχος των αερίων αίματος ήταν φυσιολογικός (FiO<sub>2</sub> = 21%, pH = 7,39, PO<sub>2</sub> = 88 mmHg, PCO<sub>2</sub> = 42 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 24 mEq/L, SaO<sub>2</sub> = 97%). Ο εργαστηριακός έλεγχος, αιματολογικός και βιοχημικός, ήταν φυσιολογικός. Από τον απεικονιστικό έλεγχο, η ακτινογραφία θώρακα έδειξε εικόνα πνευμοθώρακα στον δεξιό πνεύμονα. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακα απεικόνισε: α) εκτεταμένο πνευμοθώρακα δεξιού πνεύμονα, β) ατελεκτασία στην περιοχή του έσω τμήματος του δεξιού κάτω πνευμονικού λοβού, γ) διάσπαρτες πολλαπλές πνευμονικές κύστες με λεπτό τοίχωμα που κατανομούνται σε όλη την έκταση των πνευμονικών πεδίων αμφοτερόπλευρα, δ) τοπική πάχυνση του διάμεσου πνευμονικού ιστού στον αριστερό κάτω λοβό και στην γλωσσίδα, ε) μικρά περιφερικά οζίδια στα οπίσθια βασικά πνευμονικά πεδία, στ) μετατόπιση μεσοθωρακίου αριστερά. Η εικόνα που παρατηρείται είναι συμβατή με την ύπαρξη LAM (Εικόνες 1, 2, 3). Στην ασθενή τοποθετήθηκε θωρακικός σωλήνας με σκοπό την έκπτυξη του πνευμονικού παρεγχύματος και την αποκατάσταση του πνευμοθώρακα. Μετά τη θεραπεία του πνευμοθώρακα και λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό των νεφρικών AML, αλλά και τα απεικονιστικά ευρήματα από την HRCT θώρακα, η ασθενής υπεβλήθη σε ανοικτή βιοψία πνεύμονα. Στην ιστολογική εξέταση των ιστοτεμαχίων παρουσιάζονται μικροί κυστικοί χώροι περιοχικά, οι οποίοι εμφανίζουν εστίες υπερπλασίας ατρακτοειδών κυττάρων με ανοσοφαινότυπο HMB(+). Η παραπάνω ιστολογική εικόνα είναι συμβατή με LAM (Εικόνα 4).

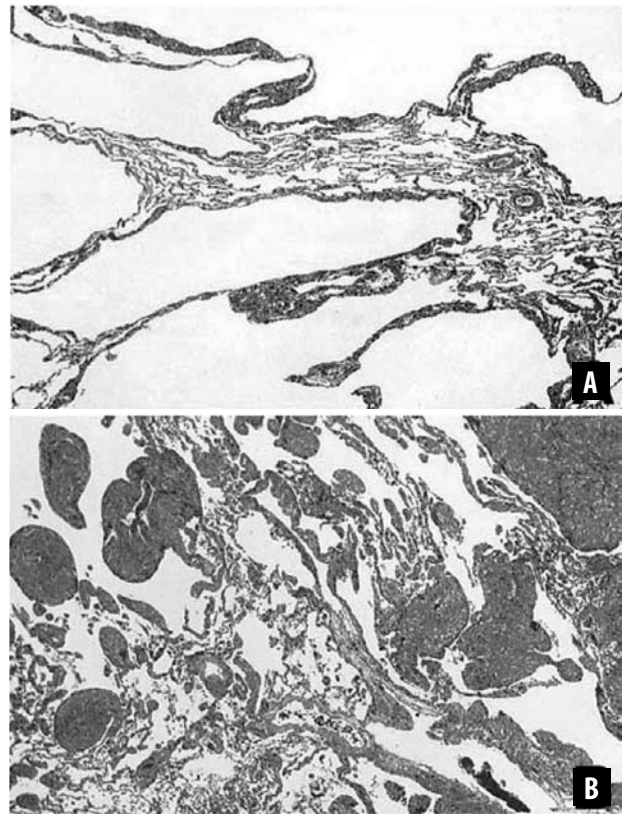
Μετά την ιστολογική τεκμηρίωση της νόσου ακολούθησε πλήρης εκτίμηση με μια σειρά εξετάσεων (CT άνω και κάτω κοιλίας, MRI εγκεφάλου, ακτινογραφία κρανίου) και ζητήθηκε εξέταση και από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων (οφθαλμολογική, δερματολογική και οδοντιατρική εξέταση).

Από τον λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Το υπερηχογράφημα καρδιάς ήταν φυσιολογικό.

Η CT άνω και κάτω κοιλίας απεικόνισε: α) Ανομοιογενή σύσταση του νεφρικού παρεγχύματος και στους δύο νεφρούς, που οφείλεται σε πολλαπλές εστίες διαφόρου μεγέθους και πυκνοτήτων στις οποίες κυριαρχεί εκείνη του λιπώδους ιστού. Η συμπεριφορά των εστιών στην πρόσληψη του σκιαγραφικού δημιουργεί επίσης εικόνα ανομοιογένειας. Η παραπάνω εικόνα είναι συμβατή με την ύπαρξη AML. β) Παρατηρούνται πολλαπλές υπέρπυκνες οστικές εστίες εντοπιζόμενες στους σπονδύλους (κυρίως στα σπονδυλικά τόξα), στο ιερό οστόν και στα λαγόνια οστά (Εικόνες 5, 6). Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με



**ΕΙΚΟΝΕΣ 1, 2, 3.** HRCT θώρακα, όπου αναδεικνύεται εκτεταμένος πνευμοθώρακας δεξιά, ενώ συνυπάρχουν αμφοτερόπλευρα διάσπαρτες πολλαπλές πνευμονικές κύστες με λεπτό τοίχωμα και διαφορετικό μέγεθος και κατά τόπους πάχυνση του διάμεσου πνευμονικού ιστού. Εντοπίζονται επίσης μικρά περιφερικά οζίδια στα οπίσθια βασικά τμήματα.

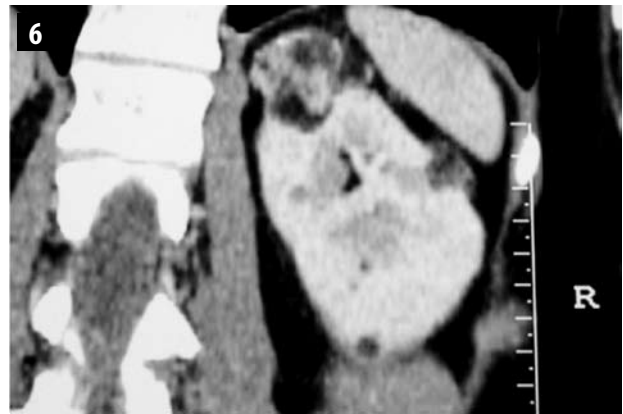
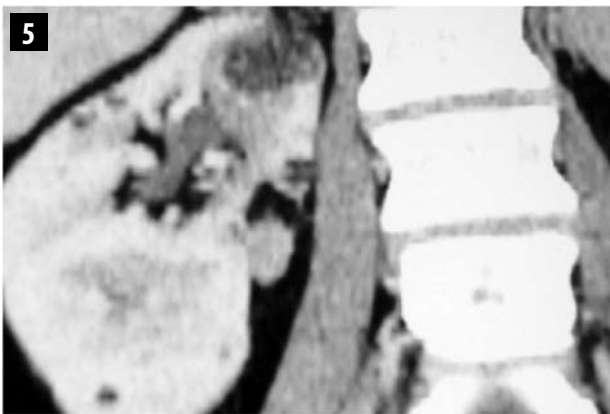


**Εικόνα 4.** Λεπτοτοιχωματικές κύστες (A) και οζίδια διαφόρων διαστάσεων (B) είναι τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου (X 50).

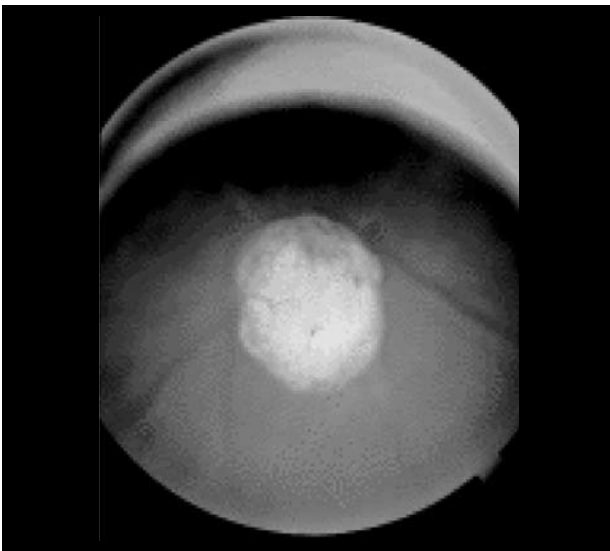
την ύπαρξη TSC. δ) Από τα όργανα της άνω κοιλίας δεν παρατηρούνται παθολογικά ευρήματα.

Στην MRI εγκεφάλου αναγνωρίζεται διάχυτα αυξημένη ένταση σήματος σε μικρή έκταση στην υποφλοιώδη λευκή ουσία βρεγματικά αριστερά η οποία εκτείνεται κατά μήκος της πυραμδικής οδού, δεν συνοδεύεται από παθολογικό εμπλουτισμό ή παθολογική διάχυση, εικόνα συμβατή με υποφλοιώδες αμάρτωμα TSC.

Η οφθαλμολογική εξέταση έδειξε την ύπαρξη μορφώματος που περιβάλλεται από άλω χοριοαμφιβληστροειδικής ατροφίας, το οποίο εντοπίζεται στην άνω κροταφική περιφέρεια του δεξιού οφθαλμού. Η εικόνα του μορφώματος είναι αυτή του αστροκυττώματος (Εικόνα 7). Η οδοντιατρική εξέταση έδειξε την ύπαρξη δυσπλασίας της αδαμαντίνης σε διάφορες περιοχές, καθώς και αυχενικές μικρές οπές χωρίς τερηδόνα σε ένα μεγάλο αριθμό οδόντων. Η δερματολογική εξέταση έδειξε ομάδες με πολλαπλές υπερμεγέθεις βλάβες (αγγειοίνωματα) στο πρόσωπο και ειδικά στις παρειές και γύρω από τις ρινοχειλικές αύλακες αμφοτερόπλευρα (Εικόνα 8), καθώς



**Εικόνες 5,6.** CT κοιλίας με ανασύνθεση εικόνων (MPR), όπου αναγνωρίζονται στον αριστερό νεφρό πολλαπλές εστίες διαφόρου μεγέθους και πυκνότητας στις οποίες κυριαρχεί εκείνη του λιπώδους ιστού. Επίσης, παρατηρείται εκσεσημασμένη ύβωση άνω πόλου αριστερού νεφρού, εικόνα συμβατή με την ύπαρξη AML. Από τα οστά παρατηρούνται υπέρπυκνες οστικές εστίες εντοπιζόμενες στους σπονδύλους, στο ιερόν οστόν, στα λαγόνια οστά, εικόνα συμβατή με την ύπαρξη αλλοιώσεων TSC.



**Εικόνα 7.** Μόρφωμα που περιβάλλεται από άλω χοριοαμφιβληστροειδικής ατροφίας, το οποίο εντοπίζεται στην άνω κροταφική περιφέρεια του δεξιού οφθαλμού.

και μη τραυματικό ονυχικό αγγειοίωμα στο δείκτη του δεξιού χεριού (**Εικόνα 9**). Παρατηρήθηκε επίσης μια πλάκα σαγρέ στη δεξιά οσφυϊκή χώρα (**Εικόνα 10**).

Η ασθενής μετά τη διάγνωση τέθηκε σε αγωγή μόνο με β2-διεγέρτες μακράς δράσης, με σαφή υποκειμενική βελτίωση της δύσπνοιας, ενώ η τακτική παρακολούθηση της ανά δυο μήνες για δύο έτη έδειξε σταθερότητα των λειτουργικών δοκιμασιών και των απεικονιστικών ευρημάτων (**Εικόνες 11, 12, 13, 14**), καθώς επίσης και των εκδηλώσεων από άλλα συστήματα.



**Εικόνα 8.** Πολλαπλές υπερμεγέθεις βλάβες (αγγειοίωματα) στο πρόσωπο και ειδικά στις παρειές και γύρω από τις ρινοχειλικές αύλακες.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η LAM είναι μια σπάνια νόσος η οποία προσβάλλει τις γυναίκες σχεδόν αποκλειστικά, κατά την διάρκεια συνήθως



**Εικόνα 9.** Μη τραυματικό ονυχικό αγγειοίωμα στον δείκτη του δεξιού χεριού.



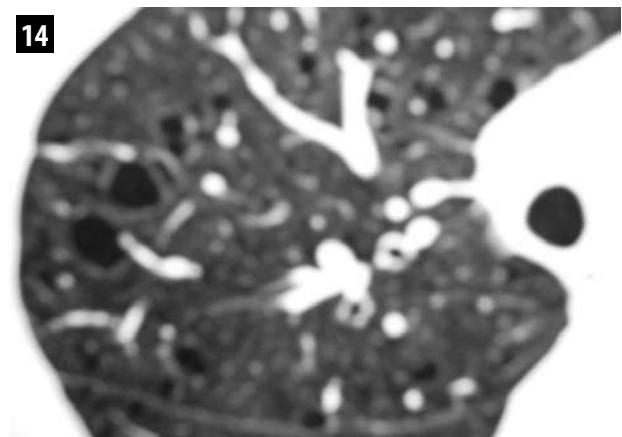
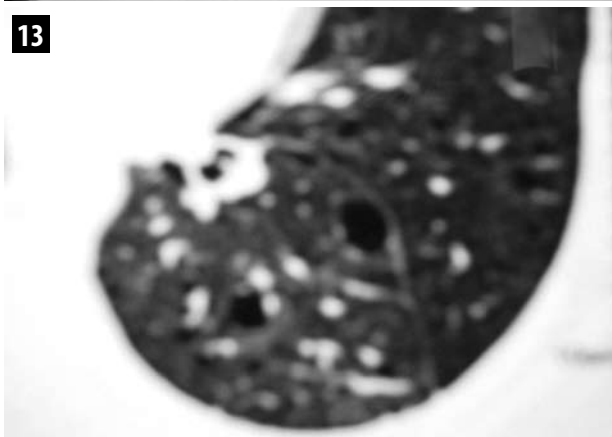
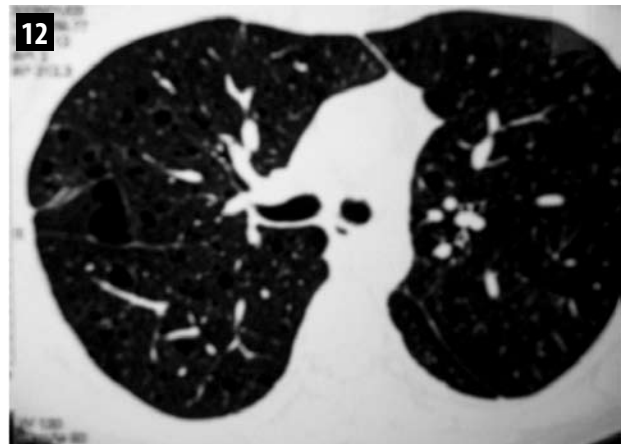
**Εικόνα 10.** Πλάκα σαγρέ στη δεξιά οσφυϊκή χώρα.

της αναπαραγωγικής τους ηλικίας<sup>1,3,7</sup>. Ο μέσος όρος ηλικίας έναρξης της νόσου είναι τα 30 - 45 χρόνια<sup>5,6</sup>. Η εμφάνιση της LAM μετά την εμμηνόπαυση είναι σπάνια και όταν συμβαίνει έχει συσχετιστεί με τη λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι η LAM επηρεάζεται ή προκαλείται από τη δράση ορμονών και ότι τα οιστρογόνα και η ανώμαλη απάντηση των ιστών σε αυτά ίσως παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της<sup>2,6</sup>. Ωστόσο, μερικές περιπτώσεις LAM έχουν αναφερθεί σε άνδρες, καθώς επίσης και σε παιδιά, υποδηλώνοντας ότι η ορμονική επίδραση δεν είναι ο μόνος παθογενετικός παράγοντας. Για το λόγο αυτό, διερευνούνται και άλλοι μηχανισμοί για την παθογένεια αυτής της νόσου. Η LAM είναι εξαιρετικά σπάνιο νόσημα και η συχνότητα της είναι 1 - 2 άτομα 1.000.000 πληθυσμό.

Αν και η νόσος εμφανίζεται πιο συχνά στην θωρακική κοιλότητα, οι λεμφαδένες της κοιλίας και της πυέλου μπορεί επίσης να συμμετέχουν και τα νεφρικά AML παρατηρούνται στο 50% των ασθενών<sup>6,9,10</sup>.

Σε μερικές περιπτώσεις η LAM συνυπάρχει με TSC και διερευνάται μια πιθανή σχέση της LAM και της TSC<sup>1,7,11</sup>. Η TSC είναι μια μορφή συγγενούς αμαρτώματος που οφείλεται σε γενετική ανωμαλία και κληρονομείται με τον αυτοσωματικό κυριαρχούντα χαρακτήρα στο 30% των περιπτώσεων περίπου, με ίση εμφάνιση και στα δυο φύλα<sup>11-14</sup>. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις TSC (60 - 70%) φαίνεται να είναι σποραδικές, χωρίς οικογενειακό ιστορικό και να οφείλονται σε γονιδιακή μετάλλαξη, όπως πιθανόν συμβαίνει και στην ασθενή της περιγραφόμενης περίπτωσης, της οποίας οι γονείς δεν έπασχαν από την νόσο. Η πάθηση, ωστόσο, είναι δυνατό να εκδηλώνεται με λίγα και αβέβαια συμπτώματα, ώστε, μερικές φορές, η διάγνωση να είναι πολύ δύσκολη<sup>12-15</sup>. Δεν αποκλείεται, επομένως, ένας από τους γονείς της ασθενούς να έπασχε από μια ήπια μορφή της νόσου, η οποία παρέμεινε αδιάγνωστη. Η πρόωμη διάγνωση της TSC είναι σημαντική για την παρακολούθηση της νόσου, διότι, με τον τρόπο αυτό, εντοπίζονται έγκαιρα συστηματικές εκδηλώσεις που επηρεάζουν την πρόγνωση της, και είναι δυνατό να δοθούν κατάλληλες συμβουλές στους νεαρούς γονείς για την κληρονομικότητα της<sup>16</sup>. Τα πρωιμότερα συμπτώματα, τα οποία εμφανίζονται, συνήθως, στη βρεφική και πρώτη παιδική ηλικία είναι οι αχρωμικές κηλίδες και πλάκες, οι επιληπτικές κρίσεις και η νοητική καθυστέρηση. Οι αχρωμικές κηλίδες απαντούν στο 40 - 90% των περιπτώσεων<sup>16</sup> και ήταν το κλινικό σημείο που εμφανίστηκε πρώτα και στην ασθενή της περίπτωσης που περιγράφεται αλλά, όμως, σε ηλικία 18 ετών και χωρίς να συνδεθεί διαγνωστικά με TSC. Η TSC χαρακτηρίζεται από την παρουσία αμαρτωμάτων σε πολλά όργανα<sup>12,15-18</sup>. Στην πλήρη μορφή της νόσου παρατηρούνται βλάβες στο δέρμα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στην καρδιά, στους νεφρούς και σε άλλα όργανα, οι οποίες οφείλονται σε περιορισμένη υπερπλασία των κυττάρων του έξω και του μέσου βλαστικού δέρματος<sup>16,17</sup>. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στους ασθενείς με πνευμονική TSC είναι ίδιες με αυτές που παρατηρούνται στους ασθενείς με S-LAM<sup>11,12,15,16,19</sup>. Η LAM θεωρείται ότι αποτελεί την πνευμονική έκφραση της TSC<sup>12,13,20</sup>. Στην πραγματικότητα, η LAM θεωρείται επαρκής για μια πιθανή διάγνωση της TSC, όταν εμφανίζεται μόνη της και η διάγνωση επιβεβαιώνεται όταν υπάρχει σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα ακόμα δευτερεύον διαγνωστικό κριτήριο (όπως είναι το νεφρικό AML). Το γεγονός αυτό στηρίζει την διάγνωση της TSC - LAM στην





**Εικόνες 11, 12, 13, 14.** Διάσπαρτες, πολλαπλές, ποικίλου μεγέθους λεπτοτοιχωματικές κύστεις σε αμφοτέρα τα πνευμονικά πεδία, χωρίς αύξηση των κυστικών βλαβών.

περίπτωση που περιγράφεται.

Έχουν θεσπιστεί διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση του συμπλέγματος της TSC και διακρίνονται σε μείζονα και ελάσσονα<sup>11-13,21</sup>.

1) Μείζονα κριτήρια: α) Αγγειοϊνώματα στο πρόσωπο ή πλάκα στο μέτωπο, β) Μη τραυματικό ονυχικό ή περιονυχικό ίνωμα, γ) Υπομελανώδεις δερματικές κηλίδες [παραπάνω από τρεις], δ) Πλάκα σαγρέ, ε) Πολλαπλά αμφιβληστροειδικά οζιδιακά αμαρτώματα, στ) Φλοιώδης σκλήρυνση, ζ) Υπο-επενδυματική σκλήρυνση, η) Καρδιακό ραβδομύωμα, μεμονωμένο ή πολλαπλό, θ) LAM, ι) Νεφρικό AML.

2) Ελάσσονα κριτήρια: α) Πολλαπλές τυχαία κατανεμημένες σπές στην οδοντική αδαμαντίνη, β) Αμαρτωματοειδείς ορθικοί πολύποδες, γ) Οστικές κύστεις, δ) Μεταναστευτικές γραμμές της εγκεφαλικής λευκής ουσίας, ε) Ινώματα των ούλων, στ) Μη νεφρικό αμάρτωμα, η) Αμφιβληστροειδική αχρωμική κηλίδα, θ) Δερματικές βλάβες τύπου κονφετί, ι) Πολλαπλές νεφρικές κύστεις.

Η διάγνωση TSC θεωρείται βέβαια όταν παρατηρούνται 2 κύρια κριτήρια ή 1 κύριο με 2 ελάσσονα, πιθανή όταν παρατηρούνται 1 κύριο κριτήριο με 1 έλασσον και ενδεχόμενη όταν παρατηρούνται 1 κύριο κριτήριο ή 2 ή περισσότερα ελάσσονα<sup>16,20,22,23</sup>.

Η συχνότητα πνευμονικής συμμετοχής της TSC είναι 1 - 4% και οι ασθενείς με πνευμονική προσβολή είναι σχεδόν αποκλειστικά γυναίκες<sup>10-12,24</sup>. Στην TSC έχουν βρεθεί μεταλλάξεις σε ένα από τα δυο γονίδια, στο TSC-1 ή στο TSC-2 των γεννητικών κύτταρων<sup>11,15,16,25</sup>. Στην ασθενή της περιγραφόμενης περίπτωσης δεν έγινε γονιδιακός έλεγχος. Τα γονίδια TSC-1 και -2 φαίνεται ότι λειτουργούν σαν ογκοκατασταλτικά γονίδια και η απώλεια τους έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη αμαρτωμάτων, που είναι και το χαρακτηριστικό αυτής της νόσου. Οι ερευνητές πιστεύουν ότι η LAM είναι μια άτυπη μορφή της TSC<sup>10,12,26</sup>. Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για να καθοριστεί η σχέση μεταξύ των δυο αυτών διαταραχών.

## Κλινική εικόνα

**Συμπτώματα και σημεία:** Όπως προαναφέρθηκε η συχνότητα πνευμονικής συμμετοχής της TSC είναι <0,1 – 2,3% και οι ασθενείς με πνευμονική συμμετοχή της νόσου είναι σχεδόν αποκλειστικά γυναίκες. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτές δεν εμφανίζονται κατά την εξέταση με κάποιο χαρακτηριστικό γνώρισμα. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται πριν τις ακτινολογικές ή λειτουργικές διαταραχές, και υπάρχει πάντα μια καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της σωστής διάγνωσης, όπως και στην περίπτωση που περιγράφεται<sup>9,10,12,27</sup>. Σε αρκετές περιπτώσεις, η διάγνωση της S-LAM επαληθεύεται μέχρι και 3 χρόνια μετά από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Στην περίπτωση της TSC – LAM, η σωστή διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει μέχρι και πάνω από 10 χρόνια, όπως συνέβη και στην ασθενή της περιγραφόμενης περίπτωσης<sup>9,10,12,28</sup>, όπου η πρώτη εκδήλωση ήταν 16 χρόνια πριν με την εμφάνιση AML.

Το συχνότερο σύμπτωμα της LAM είναι η δύσπνοια, η οποία εμφανίζεται την τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής. Ορισμένες φορές η νόσος εκδηλώνεται για πρώτη φορά με πνευμοθώρακα<sup>1,3,6,12,29</sup>, όπως και στην περίπτωση που περιγράφεται. Το καθένα παρατηρείται περίπου στο 50% των ασθενών<sup>9,10,12,16</sup>. Οι επαναλαμβανόμενοι πνευμοθώρακες δεν είναι ασυνήθιστοι<sup>9,10,12,16,30</sup>. Ο βήχας και το θωρακικό άλγος είναι επίσης συχνά συμπτώματα (51% και 34% αντίστοιχα) αλλά μη ενδεικτικά της νόσου<sup>6,9,10,12,16,31</sup>. Ο χυλοθώρακας (28%), ο χυλώδης ασκίτης (10%), η χυλόπτυση, η χυλουρία, η χυλώδης περικαρδική συλλογή και το λεμφοίδημα των κάτω άκρων, οφείλονται στην παρεμπόδιση της λεμφικής ροής<sup>1,5,7,9,12,16,32</sup>. Έχει αναφερθεί ότι τα συμπτώματα εμφανίζονται ή επιδεινώνονται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>9,12</sup>. Τα νεφρικά AML είναι συνήθως ασυμπτωματικά, αλλά μπορεί να προκαλέσουν πόνο στο λαγόνιο οστόν, αιματοουρία ή ψηλαφητή μάζα<sup>6,9,12</sup>.

Η φυσική εξέταση είναι συχνά, χωρίς ειδικά ευρήματα<sup>9,12</sup>. Η παρουσία πλευριτικής συλλογής, ασκίτη ή λεμφοιδήματος μπορεί να είναι χρήσιμα ευρήματα. Η πληκτροδακτυλία είναι ασυνήθιστη. Η LAM (σε όλες τις μορφές της) θα πρέπει να θεωρείται πιθανή: 1) σε γυναίκες που εμφανίζουν δύσπνοια ή άσθμα σε συνδυασμό με πνευμοθώρακα, αιμόπτυση ή μια παθολογική ακτινογραφία θώρακα, 2) σε γυναίκες με διάγνωση ΧΑΠ χωρίς όμως να αναφέρουν σημαντική έκθεση σε καπνό ή έλλειψη α1-αντιθρυπίνης και 3) σε γυναίκες με Διάχυτη Διάμεση Πνευμονοπάθεια στην ακτινογραφία ή στην HRCT θώρακα και με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο<sup>4,6,9,12</sup>.

**Δερματικές εκδηλώσεις:** Τα **δερματικά αδενώματα** εμφανίζονται σε ηλικία 5 – 10 ετών ή και αργότερα στο 90% των περιπτώσεων, και αυξάνονται συνήθως σε μέγεθος και αριθμό μέχρι το τέλος της εφηβείας, οπότε και παραμένουν στάσιμα. Τις περισσότερες φορές έχουν συμμετρική κατανομή, ενώ άλλοτε σχηματίζουν ομάδες με υπερμεγέθεις βλάβες<sup>1</sup>, όπως συμβαίνει και στην ασθενή της περιγραφόμενης περίπτωσης. Τα **υπούχια αγγειονώματα** εμφανίζονται όψιμα στο 50% των περιπτώσεων περίπου<sup>3</sup>, όπως στην περιγραφόμενη περίπτωση. Οι **διηθημένες πλάκες (σαγγέ)** παρατηρούνται πρώιμα κατά την πρώτη παιδική ηλικία στο 70% των ασθενών και εντοπίζονται, συνήθως, στην οσφυοϊερή χώρα<sup>2</sup>, όπως στην περίπτωση που περιγράφεται.

**ΚΝΣ: Υπερπυκνωτικές εστίες** στον εγκεφαλικό φλοιό και τα βασικά γάγγλια με επασβέστωση και, πολλές φορές διάταση του κοιλιακού συστήματος παρατηρούνται, συνήθως, στη δεύτερη παιδική ηλικία. Αυτές οι εστίες ανιχνεύονται εύκολα με την αξονική ή με την μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, και είναι δυνατό να παρατηρηθούν κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής ή και νωρίτερα, πριν να εμφανιστεί οποιαδήποτε κλινική εκδήλωση της νόσου. Αποτελούν, επομένως, σημαντικό διαγνωστικό κριτήριο, το οποίο μπορεί να εφαρμοσθεί για την έρευνα οικογενειών, μέλος της οποίας πάσχει από τη νόσο<sup>6,17</sup>.

**Ευροποιητικό σύστημα: Αμαρτώματα των νεφρών (AML)** παρατηρούνται στο 50% των περιπτώσεων περίπου. Λειτουργικές νεφρικές διαταραχές είναι δυνατό να παρατηρηθούν και εξαρτώνται από την εντόπιση και το μέγεθος των αλλοιώσεων<sup>5</sup>. AML μεγαλύτερα από 4 cm είναι επικίνδυνα να αιμορραγήσουν, είτε αυτόματα είτε με ελάχιστο τραύμα. AML παρατηρούνται και σε άτομα χωρίς TSC σε αναλογία 1:300. Ωστόσο, αυτά είναι συνήθως μονήρη, ενώ στην TSC είναι πολλαπλά<sup>5</sup>.

**Οφθαλμικές εκδηλώσεις: Γκριζά ή κιτρινωπά ογκίδια** (αμαρτώματα) του αμφιβληστροειδούς κοντά ή πάνω στη θηλή που είναι δυνατό να προκαλέσουν διαταραχές της όρασης, όπως και **λευκωπές γραμμώσεις** κατά μήκος των αγγείων παρατηρούνται στο 50% των περιπτώσεων<sup>11,12</sup>. Παρόμοιες βλάβες υπήρχαν και στην περίπτωση που περιγράφεται, χωρίς όμως να προκαλούν διαταραχές της όρασης.

**Καρδιαγγειακό σύστημα: Καρδιακό ραβδομύωμα** μπορεί να παρατηρηθεί σε ποσοστό περίπου 50% των ατόμων με TSC. Αυτός ο σπάνιος όγκος είναι μια ισχυρή ένδειξη για την ύπαρξη TSC. Στην περιγραφόμενη περίπτωση, στο υπερηχογράφημα καρδιάς, δεν παρατηρήθηκαν τέτοια ευρήματα.

Τέλος, αν και η **διανοητική καθυστέρηση** είναι ένα

από τα συχνότερα συμπτώματα, μερικές φορές η νόσος εξελίσσεται για πολλά χρόνια χωρίς να επηρεάζεται η νοημοσύνη του ασθενούς. Η ασθενής της περίπτωσης που περιγράφεται, ηλικίας σήμερα 39 ετών, έχει σπουδάσει σε ανώτατο εκπαιδευτικό ίδρυμα και ασκεί το επάγγελμα της μέχρι τώρα.

**Εργαστηριακά ευρήματα:** Δεν υπάρχουν ειδικά εργαστηριακά ευρήματα που να συνδέονται με τη LAM<sup>1,3,9</sup>.

**Πνευμονικός λειτουργικός έλεγχος:** Τα ευρήματα από τις λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα των ασθενών με LAM είναι ποικίλα και περιλαμβάνουν περιορισμό, απόφραξη ή και τα δύο<sup>9</sup>. Οι πιο συχνά αναφερόμενες διαταραχές είναι το αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και η διαταραχή διάχυσης των αερίων<sup>9</sup>. Ο περιορισμός της ροής του αέρα στη LAM οφείλεται σε απόφραξη των αεραγωγών και όχι σε απώλεια της ελαστικής επαναφοράς. Μέχρι και 10% από τους συμπτωματικούς ασθενείς έχουν φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες<sup>9</sup>, όπως συμβαίνει και στην περιγραφόμενη περίπτωση.

**Ακτινολογικά ευρήματα:** Α) Ακτινογραφία θώρακα. Αρχικά, η α/α θώρακα μπορεί να είναι φυσιολογική. Στην πορεία της νόσου, αναπτύσσονται λεπτά δικτυωτά ή δικτυοζιδιακά διηθήματα. Μπορεί να εμφανιστούν γραμμές Kerley B οι οποίες πιστεύεται ότι δημιουργούνται από την διάταση των λεμφαγγείων στα μεσολοβιδιακά διαφράγματα εξαιτίας της απόφραξης των λεμφαγγείων<sup>6,9</sup>. Οι πνευμονικοί όγκοι είναι φυσιολογικοί ή αυξημένοι<sup>6,9</sup>. Το ακτινολογικό πρότυπο μπορεί να είναι ίδιο με αυτό της ιστοκυττάρωσης Χ. Ωστόσο, οι διαταραχές στην LAM κατανέμονται ισόποσα σε ολόκληρο τον πνεύμονα και επεκτείνονται και στις πλευροδιαφραγματικές γωνίες, ενώ αυτό δεν συμβαίνει στην ιστοκυττάρωση Χ<sup>6,9</sup>. Τελικά, η LAM εξελίσσεται σε εικόνα μελικηρήθρας η οποία περιγράφεται ως λεπτή, σε αντίθεση με την εικόνα που παρατηρείται στην ΙΠΙ<sup>10,12</sup>. Εκτός από τις παρεγχυματικές βλάβες που παρατηρούνται, οι υπεζωκοτικές ανωμαλίες είναι συχνές<sup>6,9</sup>. Η πλευριτική συλλογή είναι συχνή και το αφαιρούμενο υγρό είναι συνήθως χυλώδες στο 28% των περιπτώσεων<sup>6,9</sup>. Ο πνευμοθώρακας παρατηρείται σε ποσοστό σχεδόν 50% στους ασθενείς κατά την πρώτη εμφάνιση και παρατηρείται σε ποσοστό μέχρι και 81% κάποια στιγμή κατά την διάρκεια της νόσου<sup>5,6,9,12</sup>. Η πλευριτική συλλογή και ο πνευμοθώρακας μπορεί να συμβούν σε ασθενείς με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα<sup>5,6</sup>. Β) Υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία. Η HRCT είναι σχεδόν πάντα παθολογική το χρόνο που γίνεται η διάγνωση<sup>9</sup>. Συχνά η νόσος εμφανίζεται πιο εκτεταμένη στην HRCT θώρακα από ότι στην απλή ακτινογραφία. Το πιο κοινό εύρημα είναι οι πολυάριθμες λεπτοτοιχωματικές

κύστες ποικίλου μεγέθους (2 – 20 mm). Τα τοιχώματα των κύστεων μπορεί να είναι ομαλά και να συνοδεύονται από δικτύωση (λεπτές γραμμώσεις) στα όρια τους, που επεκτείνονται στην υπεζωκοτική επιφάνεια. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, οι κύστες αυξάνουν σε μέγεθος και γίνονται πολυάριθμες, παρόλο που το μεταξύ αυτών πνευμονικό παρέγχυμα είναι φυσιολογικό. Όπως και στην απλή ακτινογραφία, οι πνευμονικοί όγκοι είναι φυσιολογικοί ή αυξημένοι<sup>9</sup>. Εκτός από τα ευρήματα στο διάμεσο ιστό, μπορεί να παρατηρηθεί πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια στο 50% των περιπτώσεων<sup>9</sup>.

Επιπλέον, έχει αναφερθεί κοιλιακή και ενδοπεριτοναϊκή λεμφαδενική διόγκωση<sup>3,4,5</sup>. Επίσης, επειδή τα νεφρικά AML ανευρίσκονται στο 53% των ασθενών με LAM, η παρουσία τους ενισχύει την διάγνωση<sup>6,9,12</sup>. Συμβατό ιστορικό και χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα καθιστούν αναγκαία την πνευμονική βιοψία<sup>1,5,8,9,12</sup>.

**Βρογχοκυψελιδική έκπλυση και πνευμονική βιοψία:** Η βιοψία πνεύμονα θεωρείται το χρυσό πρότυπο για την διάγνωση της νόσου. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις οι διαβρογχικές βιοψίες, η κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού ή η παθολογοανατομική εξέταση των λεμφαδένων, μπορεί να είναι επαρκείς<sup>2</sup>. Αυτές οι λιγότερο παρεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι είναι περισσότερο πιθανό να δώσουν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η ανοσοϊστοχημική χρώση με HMB-45, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που προκύπτει από το υβρίδωμα μελανώματος το οποίο βάφει τα LAM κύτταρα, όπως επίσης και τις μελανοκυτταρικές βλάβες, έχει μειώσει την ανάγκη της χρήσης της χειρουργικής βιοψίας στη διάγνωση της LAM<sup>12</sup>.

Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, φαίνεται ότι υπάρχει μια άγνωστη σχέση μεταξύ της LAM και της TSC. Η διάγνωση της TSC γενικά στηρίζεται σε κλινικά δεδομένα και συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια, τα οποία περιγράφηκαν παραπάνω. Τα AML και η LAM είναι και τα δυο δευτερεύοντα χαρακτηριστικά και έτσι, με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια, οι ασθενείς θα θεωρηθεί ότι πάσχουν από TSC<sup>12</sup>. Ωστόσο, επειδή καμία από τις γυναίκες με S-LAM με ή χωρίς νεφρικά AML (αλλά χωρίς άλλα χαρακτηριστικά της TSC) δεν είχε παιδί που έπασχε από TSC, υποτίθεται ότι δεν έχει επισυμβεί μετάλλαξη των γεννητικών κυττάρων ούτε για το TSC-1 ούτε για το TSC-2 και κατά συνέπεια τα τέκνα τους δεν πάσχουν από TSC. Σε όλες τις γυναίκες με LAM, θα πρέπει ωστόσο να λαμβάνεται λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό και να γίνεται προσεκτική φυσική εξέταση για ύποπτα σημεία (με αμβληχρή όμως εμφάνιση) της TSC και σε περίπτωση αμφιβολίας, να γίνεται γονιδιακός έλεγχος.

**Θεραπεία:** Η θεραπεία της TSC είναι συμπτωματική

και η πρόγνωση εξαρτάται από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων<sup>16</sup>. Σπουδαίο ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου, εκτός από την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση, αποτελεί και η έρευνα της γενετικής της νόσου, στην οποία εναποτίθενται και οι ελπίδες για το μέλλον όσον αφορά στη θεραπεία της TSC<sup>17,18</sup>. Όσον αφορά στην S-LAM δεν υπάρχει ομοφωνία για την κατάλληλη θεραπεία λόγω της σπανιότητας της νόσου αλλά και της έλλειψης καλά σχεδιασμένων μελετών. Υπάρχει η πεποίθηση ότι ορμονικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Με βάση την παρατήρηση αυτή, η ορμονική αντιμετώπιση της νόσου ήταν στο παρελθόν η πιο συχνή αρχική θεραπεία. Το φάρμακο που συχνότερα χρησιμοποιήθηκε, ήταν η προγεστερόνη, η οποία έδωσε αντιφατικά αποτελέσματα. Σε 3 μεγάλες μελέτες, από το σύνολο των 32 ασθενών που έλαβαν μια μέση ημερήσια δόση 10 mg προγεστερόνης, οι 15 ασθενείς (47%) θεωρήθηκαν ότι είχαν βελτιωθεί ή σταθεροποιηθεί. Σε μια άλλη αναφορά, η πτώση στον FEV1 φάνηκε να είναι μικρότερη σε ασθενείς που ελάμβαναν προγεστερόνη σε αντίθεση με αυτούς που δεν έλαβαν θεραπεία<sup>7,8,12</sup>. Η δόση ήταν 400 – 800 mg μεδροξυπρογεστερόνης τον μήνα i.m, ή από το στόμα 10 – 20 mg προγεστερόνης ημερησίως. Η αποτελεσματικότητα της προγεστερόνης στη θεραπεία της LAM έχει από πολλούς αμφισβητηθεί. Σήμερα, δεν θεωρείται ότι η χορήγηση προγεστερόνης βελτιώνει τη νόσο ή καθυστερεί την εξέλιξη της και την έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με LAM, σε σχέση με ασθενείς που δεν χορηγήθηκε το σκευασμα<sup>14,15</sup>. Η χειρουργική ωθηκετομή εφαρμόζεται από κάποιους, χωρίς όμως και αυτό να δώσει πειστικά αποτελέσματα<sup>6,9,10,12,16,19,20</sup>.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι η εγκυμοσύνη έχει συνδεθεί με την επιδείνωση της νόσου<sup>5,12</sup>. Περιστασιακά, ατομικές μελέτες αναφέρουν όφελος από τη θεραπεία με IFN-α ή με σωματοστατίνη. Τα κορτικοειδή και οι κυτταροτοξικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, δεν έχουν θέση στη θεραπεία<sup>6,12,16,17</sup>. Η ταμοξιφαίνη είναι μια ουσία που καταλαμβάνει τους υποδοχείς των οιστρογόνων και λειτουργεί επομένως σαν αντιοιστρογόνο<sup>7,8,9,16</sup>. Τα αποτελέσματα είναι όμοια με αυτά της ωθηκετομής. Το φάρμακο χορηγείται σε δοσολογία 10 mg δυο φορές την ημέρα. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 20 mg δυο φορές την ημέρα. Η αποτελεσματικότητα της ταμοξιφαίνης στη θεραπεία της LAM πρέπει να μελετηθεί περισσότερο<sup>16,17,18</sup>. Η ασθενής δεν έλαβε ταμοξιφαίνη διότι η εντόπιση αμαρτωμάτων στο ΚΝΣ αποτελεί αντένδειξη λόγω του ότι η ταμοξιφαίνη αυξάνει το μέγεθος των ήδη υπάρχοντων και ευνοεί την εμφάνιση νέων βλαβών

με επιδείνωση της συμπτωματολογίας. Τα ταξίδια με αεροπλάνο πρέπει να αποφεύγονται καθώς οι αλλαγές της πίεσης στην καμπίνα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πνευμοθώρακα<sup>1,4,19,20</sup>. Οι συλλογές χυλού μπορεί να παροχετεύονται για την ανακούφιση από τα συμπτώματα, αλλά αυτό μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια σημαντικών ποσοτήτων πρωτεΐνης και λεμφοκυττάρων. Οι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος μπορεί να είναι μια λύση στο πρόβλημα<sup>8,9,16</sup>.

Στην πλειοψηφία τους, τα νεφρικά AML στη LAM είναι μικρά και ασυμπτωματικά. Αυτά που είναι πιθανό να αυξηθούν και να αιμορραγήσουν είναι αυτά με μέγεθος άνω των 4 εκατοστών. Η εμφάνισή τους στην αξονική τομογραφία είναι χαρακτηριστική και η βιοψία επιβεβαιώνει την διάγνωση. Αν τα AML αιμορραγούν και προκαλούν σημαντική δυσφορία, αυξάνουν γρήγορα σε μέγεθος ή είναι μεγάλων διαστάσεων κατά τη διάρκεια της διερεύνησης, θα πρέπει να τίθεται το πρόβλημα της αντιμετώπισης. Εξαιτίας της προόδου της παρεμβατικής ακτινολογίας, ο επιλεκτικός διαδερμικός εμβολισμός στην περιοχή της αιμορραγίας είναι η θεραπεία εκλογής. Σε ένα ποσοστό των ασθενών απαιτείται μερική νεφρεκτομή<sup>3</sup>.

Οι περισσότεροι ασθενείς με S-LAM, αλλά και αυτοί με TSC-LAM αντιμετωπίζουν μια προοδευτική μείωση στην αναπνευστική λειτουργία και σταδιακά μετατρέπονται σε ασθενείς υποψηφίους για μεταμόσχευση πνεύμονα<sup>5,7,16</sup>. Σήμερα, η γενική σύσταση στους ασθενείς με LAM είναι να τεθούν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης από ειδική ομάδα ιατρών σε κέντρα με εμπειρία στην αντιμετώπιση της νόσου, ενώ παράλληλα να τεθούν σε κατάλογο υποψηφίων για μεταμόσχευση. Οι οδηγίες για μεταμόσχευση περιλαμβάνουν: FEV<sub>1</sub>/FVC <50%, ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) >130%, FEV<sub>1</sub> <30%, και σοβαρή κυστική νόσος στην HRCT<sup>6,9,12</sup>. Οι περισσότεροι ασθενείς δέχονται μόνο ένα πνεύμονα και η επιβίωση τους εμφανίζεται να είναι ίδια με αυτούς που δέχονται ένα πνεύμονα, για άλλες ενδείξεις<sup>6,9,12,13</sup>. Η S-LAM έχει επανεμφανιστεί σε 3 περιπτώσεις στο αλλομόσχευμα<sup>13</sup>. Η χρώση HMB-45 μπορεί να είναι χρήσιμη ώστε να διαφοροδιαγνωστεί η επανεμφάνιση της νόσου, από τη χρόνια αποβολή του αλλομοσχεύματος.

**Πρόγνωση:** Η πρόγνωση για τα άτομα με TSC εξαρτάται από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων, η οποία κυμαίνεται από ήπιες δερματικές ανωμαλίες μέχρι κρίσεις επιληψίας, σοβαρή νοητική καθυστέρηση και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Τα άτομα με ήπια συμπτώματα ζουν μια φυσιολογική και παραγωγική ζωή, ενώ τα άτομα με την πιο σοβαρή μορφή μπορεί να έχουν σοβαρές αναπηρίες. Ωστόσο, με την κατάλληλη ιατρική περίθαλψη,



τα περισσότερα άτομα με TSC μπορούν να έχουν ένα καλό προσδόκιμο ζωής. Όσον αφορά στην πνευμονική συμμετοχή της TSC, η φυσική ιστορία της νόσου είναι αυτή της εξελισσόμενης μείωσης της ροής του αέρα, η οποία οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση και χρόνια πνευμονική καρδιά<sup>12,16,20</sup>. Επειδή υπάρχει σημαντική ατομική ποικιλομορφία συχνά είναι δύσκολο να προκαθοριστεί η πορεία του κάθε ασθενή. Σε μερικές μελέτες, η μείωση του κλάσματος FEV<sub>1</sub>/FVC, η αύξηση της TLC, η επιδεινούμενη βλάβη των παθολογικών περιοχών στην HRCT και οι κυστικές βλάβες στην βιοψία του πνεύμονα, σχετίζονται με κακή πρόγνωση<sup>9,12</sup>. Μια λογική προσέγγιση για την παρακολούθηση της νόσου είναι μια υποκειμενική αξιολόγηση των συμπτωμάτων, ο πνευμονικός λειτουργικός έλεγχος και η ακτινογραφία θώρακος κάθε 6 μήνες, μαζί με δοκιμασίες κόπωσης και/ή HRCT κάθε χρόνο<sup>5,6,9,10,12</sup>. Οι ασθενείς με ταχύτατη εξέλιξη της πάθησης ή εκείνοι που πλησιάζουν το τελικό στάδιο της νόσου στα προσεχή 2 χρόνια, θα πρέπει να αξιολογηθούν για μεταμόσχευση.

Με δεδομένες τις ομοιότητες που υπάρχουν στις εκδηλώσεις της LAM μεταξύ των ασθενών που έχουν TSC και εκείνων που πάσχουν από S-LAM, έχει τεθεί το ερώτημα αν η LAM είναι μια τυπική ή μια εκτρωτική μορφή της

TSC. Νεφρικά AML έχουν παρατηρηθεί τόσο σε ασθενείς με TSC όσο και σε ασθενείς με LAM χωρίς σημεία TSC<sup>12</sup>. Για την απάντηση σε αυτό το ερώτημα έχουν ξεκινήσει μοριακές και γενετικές μελέτες. Αν και η αρχική άποψη για το κύτταρο της LAM ήταν ότι προερχόταν από το λείο μυϊκό κύτταρο, σήμερα πιστεύεται ότι αποτελεί ένα ξεχωριστό τύπο κυττάρου που ονομάζεται περιαγγειακό επιθηλιοειδές κύτταρο<sup>6,9</sup>.

Είναι προφανές ότι υπάρχει ανάγκη για μια οργανωμένη προσέγγιση στην μελέτη των ασθενών αυτών. Υπάρχει η ελπίδα ότι με την συλλογή κλινικών πληροφοριών για τους ασθενείς αυτούς, υπό την εποπτεία έμπειρων κλινικών ιατρών, πολλά θα γίνουν για αυτή τη σπάνια νόσο. Γενετική συμβουλευτική συνιστάται για τους μελλοντικούς γονείς με οικογενειακό ιστορικό TS. Η προγεννητική διάγνωση μπορεί να είναι διαθέσιμη για τις οικογένειες με ένα γνωστό παθολογικό γονίδιο. Ωστόσο, οι περιπτώσεις που η TSC εμφανίζεται σαν μια νέα μετάλλαξη δεν μπορεί να είναι προβλέψιμες και να αποτραπούν<sup>16</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

# Lymphangiomyomatosis in Tuberous Sclerosis

## Case report and literature review

**Kostas Pigakis<sup>1</sup>,  
George Meletis<sup>1</sup>,  
Manolis Ferdoutsis<sup>1</sup>,  
George Patsourakis<sup>1</sup>,  
Nikos Bahlitzanakis<sup>1</sup>,  
Lambros Triantafillou<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Pneumology,

<sup>2</sup>Computed Tomography Department, General Hospital of Heraklion "Venizelion-Pananion", Heraklion, Crete

### Key words:

- Lymphangiomyomatosis,
- LAM,
- sporadic LAM,
- tuberous sclerosis,
- TSC– LAM.

### Correspondence:

Kostas Pigakis  
Resident Pulmonologist, PhD Candidate at the University of Crete  
Department of Pneumology  
General Hospital of Heraklion "Venizelion-Pananion"  
Knossos Str., P.O. Box 44, Heraklion Crete, 71300  
Tel: +30 2810368382 – +30 6977335648  
E-mail: k\_pigakis@yahoo.gr

**SUMMARY.** The case is described of a 39 year-old woman with lymphangiomyomatosis (LAM). She was a non-smoker who was hospitalized as an emergency following sudden onset of chest pain and shortness of breath upon exertion (III/IV). Clinical examination of the respiratory tract showed reduction of respiratory sounds in the right hemithorax. Right pneumothorax was identified on the chest X-ray and chest CT scan showed: a) diffuse unilateral pneumothorax of the right lung, b) atelectasia of the right lower lobe, c) multiple lung cysts across all lung segments, d) thickening of the interstitial lung tissue of the left lower lobe and the lingual segment, e) peripheral nodules in the posterior basal lung segments, and f) left transposition of the mediastinum. This picture was consistent with the presence of LAM, based on which an open lung biopsy was performed, which confirmed the diagnosis. LAM is a rare disorder of the respiratory system which belongs to the interstitial lung diseases and can occur either in a sporadic form (S-LAM) or in association with tuberous sclerosis complex (TSC). *Pneumon 2008; 21(3):264–272*

## INTRODUCTION

Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare disease which affects almost exclusively women during their reproductive period (90% of cases) and it may appear either in a sporadic form (S-LAM) or in association with tuberous sclerosis complex (TSC)<sup>1,2</sup>. The disease is inherited in an autosomal dominant manner in approximately 30% of cases. It affects approximately 5-7 per 100,000 people from babyhood to early adolescence, regardless of race and gender<sup>2-4</sup>. The genetic nature of TSC has been recognized, which has opened new opportunities in the research on the pathogenesis of LAM<sup>4-6</sup>.

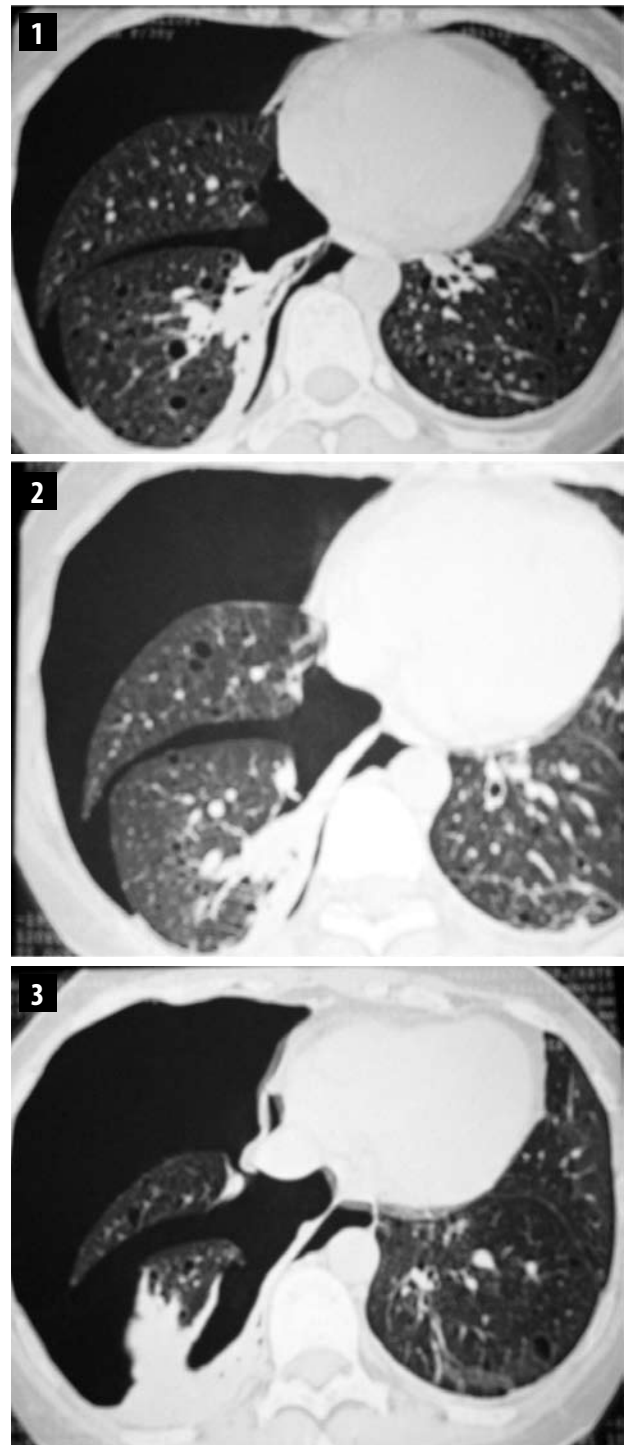
LAM is characterized by non-malignant proliferation (hyperplasia) of atypical smooth muscle cells in the lung around the airways and the blood and lymph vessels, which leads to diffuse cystic lesions accompanied by

airway obstruction, while frequent recurrent episodes of pneumothorax and chylothorax are observed<sup>1,7</sup>. Although the disease appears more often in the thoracic cavity, the lymph nodes of the abdomen and the pelvis can also be involved, and renal angiomyolipoma (AML) may be observed in 50% of affected patients<sup>1,7,8</sup>. Research on LAM has been focussed on the study of TSC, which is considered as a coexisting disease entity<sup>1,2,7</sup>. TSC is a hereditary polysystemic disease which is a result of a genetic abnormality and is characterized by tumour formation (hamartoma) in various organs and systems. In its fully expressed form, the disease is characterized by lesions in the skin (vascular fibroma), the CNS and the eyes (glioma), the heart (rhabdomyoma), the lungs (fibroleiomyoma), the kidneys (AML) and the bones (pseudocysts). A rare case of TSC–LAM is presented here with a brief review of international literature.

## CASE REPORT

A 39 year-old female non-smoker, was admitted to the emergency pulmonology department due to chest pain of sudden onset and shortness of breath on exertion (III/IV), starting approximately three hours prior to admission.

The patient's medical history included AML of the right kidney which had been surgically removed 12 years earlier, as well as allergic rhinitis. From her gynaecological history, three pregnancies with uneventful deliveries of healthy babies were recorded in 1987, 1988, and 2004. Clinical examination revealed: Temperature: 36.4° C; Blood Pressure: 125/85 mm Hg; SaO<sub>2</sub>: 97%; Pulse rate: 112/min. The ECG showed sinoatrial tachycardia. Clinical examination of the respiratory system showed a decrease of the respiratory sounds over the right hemithorax. Clinical examination of all other systems was initially characterized as normal and Mantoux test was negative (0.0 mm). Blood gas tests were normal (FiO<sub>2</sub> = 21%; pH = 7.39; PO<sub>2</sub> = 88 mmHg; PCO<sub>2</sub> = 42 mmHg; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 24 mEq/L; SaO<sub>2</sub> = 97%). The complete laboratory evaluation, both haematological and biochemical, was normal. On imaging evaluation, pneumothorax of the right lung was observed on the chest X-ray. High resolution computerised tomography (HRCT) of the chest (Figures 1, 2, 3) revealed: a) an extensive pneumothorax of the right lung; b) atelectasis on the inner side of the lower lobe of the right lung; c) diffuse multiple thin-walled lung cysts distributed throughout both lungs; d) local thickening



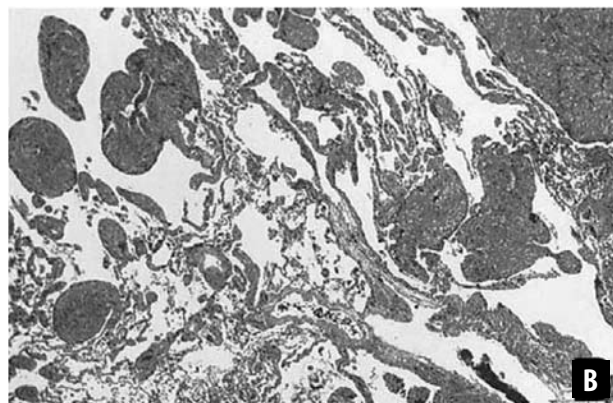
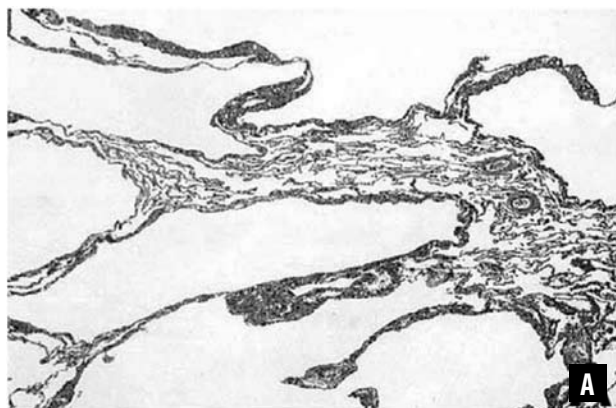
**Figures 1, 2, 3.** Chest HRCT, showing extensive right pneumothorax, with bilateral diffuse multiple thin-walled lung cysts of varying sizes and local thickening of the interstitial lung tissue. Small peripheral nodules in the posterior basal lung segments are also detected.

of the interstitial lung tissue of the left lower lobe and lingula; e) small peripheral nodules in the posterior basal lung segments; f) transposition of mediastinum to the left. This picture corresponds to a diagnosis of LAM. A right thoracic drain was put in place in order to promote expansion of lung parenchyma and achieve resolution of the pneumothorax. Following pneumothorax therapy and taking into consideration the history of renal AML and the HRCT findings, an open lung biopsy was performed. Immunohistological examination showed small cystic spaces in the lung tissue with patches of hyperplasia of spindle-shaped cells with the immune phenotype HMB (+) (Figure 4). This histological picture is typical for LAM.

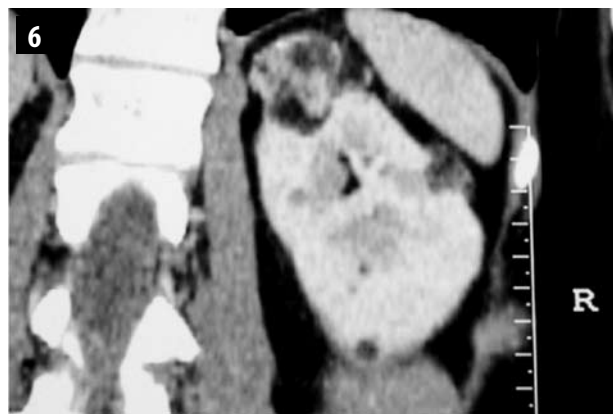
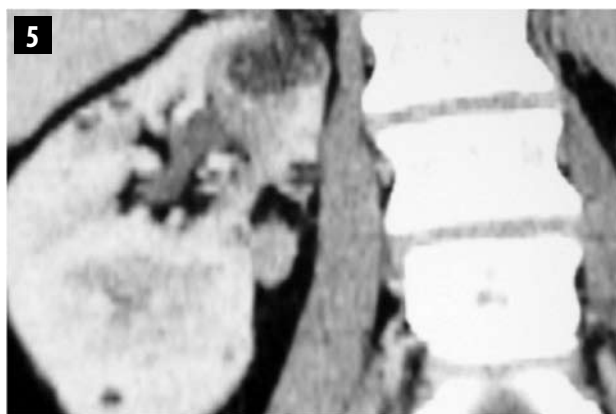
Full assessment through a series of imaging techniques (CT of upper and lower abdomen, brain MRI, skull X-ray)

was performed following the histological documentation of the disease, and the patient was evaluated by other specialists (ophthalmological, dermatological and dental examinations).

The pulmonary function tests were normal. Heart ultrasound was normal. CT scan of the upper and lower abdomen (Figures 5, 6) depicted: a) Non-homogenous composition of renal parenchyma of both kidneys due to multiple loci of varying size and density among which lipoid tissue was predominant. A picture of non-homogeneity was also seen on contrast medium uptake. These findings are consistent with AML. b) Multiple hyperdense osseous loci located in the vertebrae (mainly in the vertebral arches), the sacrum and iliac bones. These findings correspond to TSC. c) No abnormal findings were detected



**Figure 4:** Lung biopsy (X 50): Thin-walled cysts (A) and nodules of various sizes (B) are the histological characteristics of the disease.



**Figures 5, 6.** CT of the abdomen with multi-planar reformatting (MPR), reveals multiple foci in the left kidney, of varying sizes and density, among which fatty tissue is predominant. An extensive dromedary hump of the upper pole of the left kidney is also detected, a picture consistent with the presence of AML. Hyperdense osseous foci are observed in the vertebrae, the sacrum and the iliac bones, a picture compatible with TSC lesions.

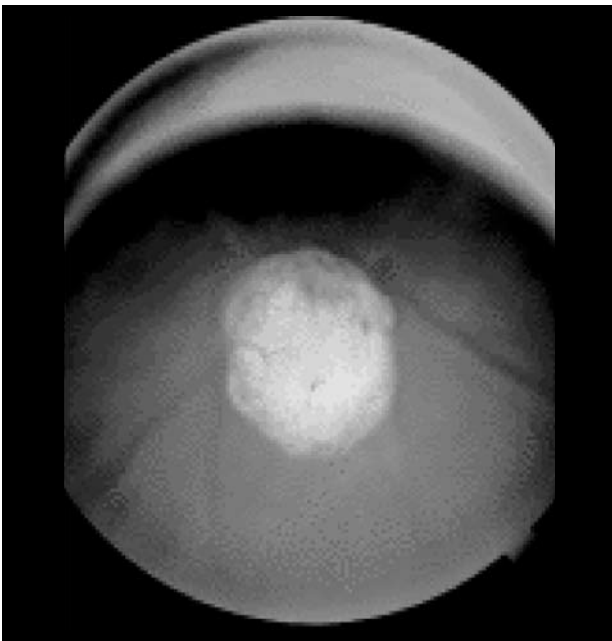


in the other upper abdominal organs.

The MRI of the brain showed diffuse increased signal intensity in limit area of the subcortical white matter to the left of the bregma, extending across the pyramidal pathway, not accompanied by abnormal enhancement or diffusion; this picture is consistent with a subcortical hamartoma of TSC.

Ophthalmological examination showed the presence of a mass surrounded by areolar chorioretinal atrophy, located in the upper temporal periphery of the right eye. This finding corresponds to that of an astrocytoma (Figure 7). Dental examination showed enamel dysplasia within various zones, as well as small collar holes without caries in a large number of teeth. Dermatological examination revealed groups of multiple oversized lesions (angiofibromas) on the face and especially on the cheeks and around the nasolabial folds bilaterally (Figure 8). Non-traumatic unguinal angiofibroma of the right hand forefinger was noted (Figure 9). A shagreen patch was detected in the right lumbar zone (Figure 10).

On diagnosis, the patient was treated immediately with long acting  $\beta_2$ -agonists. Subjective improvement of her dyspnoea was reported, and regular bimonthly follow-up showed stabilization of the lung function tests and image findings (Figures 11, 12, 13, 14).



**Figure 7.** Retinoscopy of the right eye: Mass surrounded by areolar chorioretinal atrophy, located in the upper temporal periphery.

## DISCUSSION

LAM is an extremely rare disease and its incidence is 1-2 cases per 1,000,000 persons. It affects almost exclusively women, usually during their reproductive age<sup>1,3,7</sup> with a mean age of presentation of 30 – 45 years<sup>5,6</sup>. LAM



**Figure 8.** Multiple oversized lesions (angiofibromas) on the face, and especially on the cheeks and around the nasolabial folds.



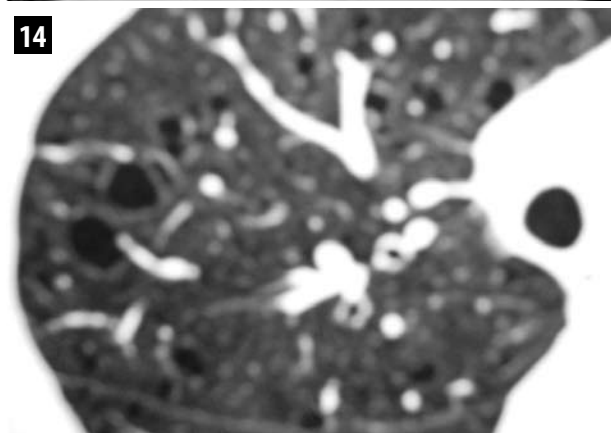
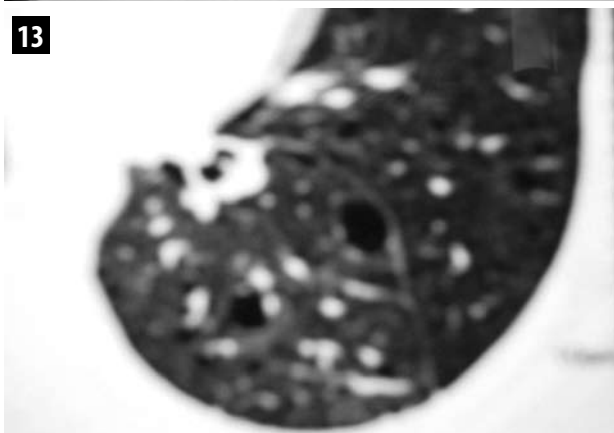
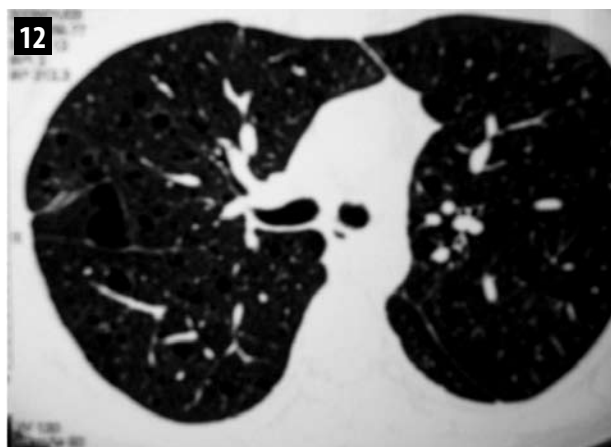
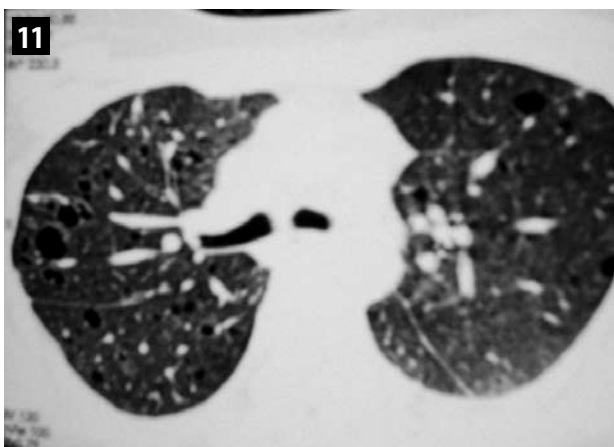
**Figure 9.** Non-traumatic unguinal angiofibroma on the forefinger of the right hand.



**Figure 10.** Shagreen patch in the right lumbar zone.

appears rarely after menopause and when occurring at this stage it has been associated with the administration of hormone replacement therapy. This led to the assumption that LAM is influenced or caused by hormonal function and that oestrogens together with an abnormal tissue reaction to oestrogens possibly play a critical role in the pathogenesis of the disease<sup>2,6</sup>. Nevertheless, a few cases of LAM have been reported in men as well as in children. For this reason, research is in progress on the pathogenetic mechanisms of the disease. Although the disease affects the thoracic cavity in the majority of cases, abdominal and pelvic lymph nodes can be also involved and renal AML is observed in 50% of affected patients<sup>6,9,10</sup>.

In some cases LAM co-exists with TSC and a possible relationship between LAM and TSC is being investigated<sup>1,7,11</sup>. TSC is a form of congenital hamartoma which is a result



**Figures 11, 12, 13, 14.** Chest HRCT reassessment: Diffuse multiple thin-walled cysts distributed bilaterally throughout the lung, with no increase in cystic lesions.

of a genetic abnormality and is inherited autosomally in approximately 30% of cases, with equal occurrence in both genders<sup>11-13</sup>. The remaining cases of TSC (60 – 70%) are sporadic, without a positive family history and appear to be the result of genetic mutation, as in the case reported here, in which the patient's parents did not carry the disease. The disease however may be manifested by vague and uncertain symptoms, which in some cases make the disease diagnosis extremely difficult<sup>12</sup>. Therefore, the possibility cannot be ruled out that one of the patient's parents may have suffered from a mild form of the disease which remained undiagnosed. Early diagnosis of TSC is essential for the disease follow-up, since systemic manifestations influencing its prognosis can be promptly identified and treated, and appropriate genetic counselling can be provided to young parents regarding the inheritance of the disease. The earliest symptoms, which usually appear in babyhood and early adolescence, are achromatic macules (ash-leaf spots) and patches, epileptic seizures and mental retardation. Achromatic macules, which are a consequence of limited hyperplasia of the cells of the outer and mid vegetative skin, are observed in 40 – 90% of cases and these were the first clinical sign that appeared in the patient described here, at the age of 18 years, without, however, being linked diagnostically with TSC. TSC is characterized by the presence of hamartomas in multiple organs, as in the case presented. In the complete form of the disease, lesions of the skin, CNS, heart, kidneys and other organs are observed. The histological changes observed in patients with pulmonary TSC are the same as those observed in patients with S-LAM<sup>1,11,12</sup>. LAM is considered to constitute a pulmonary expression of TSC<sup>12,13</sup>, and is sufficient for a potential diagnosis of TSC when appearing alone, while the diagnosis of TSC is confirmed when LAM is detected in combination with at least one other secondary diagnostic criterion (as in the case of renal AML). These guidelines support the diagnosis of TSC-LAM in the case report described.

Specific criteria have been established for the diagnosis of TSC complex, classified as major and minor<sup>11-13</sup>. The major criteria are: a) facial angiofibromas or forehead plaque; b) non traumatic ungular or periungular fibroma; c) hypomelanotic skin macules [more than three]; d) shagreen patch; e) multiple retinal nodular hamartomas; f) cortical sclerosis; g) subependymal nodules; h) solitary or multiple cardiac rhabdomyoma; i) LAM; j) renal AML. The minor criteria are: a) irregularly distributed multiple pits on the dental enamel; b) hamartomatous rectal polyps; c) bone cysts; d) Migration lines of the white matter of

the brain; e) gingival fibromas; f) non-renal hamartoma; g) retinal achromic macula; h) 'confetti' like skin lesions; i) multiple renal cysts.

The diagnosis of TSC is definite when two major, or one major with two minor, criteria are present. A possible diagnosis of TSC is considered when one major and one minor criterion are observed. TSC is considered as feasible when one major or two or more minor criteria are met.

The frequency of pulmonary involvement in TSC is 1-4%, and patients with pulmonary involvement are almost exclusively female<sup>10-12</sup>. In TSC, mutations in one of two genes, regulating either the TSC-1 or TSC-2 germline, have been identified<sup>11</sup>. In the present case no genetic screening was performed. TSC-1 and TSC-2 genes appear to function as oncosuppressive factors and their loss leads to the development of hamartomas, which characterize this disease. Researchers believe that LAM is an atypical form of TSC<sup>10,12</sup>. Further research is required to define the relationship between these two disorders.

## The clinical picture of TSC-LAM

**Signs and symptoms:** As mentioned above the patients with pulmonary involvement of the disease are almost exclusively women. On initial examination these patients do not usually exhibit any characteristic finding. The symptoms may appear before the development of imaging abnormalities or functional impairment and there is always a delay between the onset of symptoms and the definitive diagnosis<sup>9,10,12</sup>. In many cases, diagnosis of S-LAM is delayed for up to three years following the appearance of the initial symptoms, and in the case of TSC-LAM, the correct diagnosis may be delayed by 10 years or more, as in the case reported here<sup>9,10,12</sup>, where the first manifestation occurred 16 years prior to the diagnosis of AML.

The most frequent symptoms of LAM are dyspnoea, which appears in the 3<sup>rd</sup> or 4<sup>th</sup> decade of life, and pneumothorax<sup>1,3,6,12</sup>, as in the case described. Each is observed in approximately 50% of the patients<sup>9,10,12</sup>. Recurrent pneumothorax is not unusual<sup>9,10,12</sup>. Cough and chest pain are also frequent symptoms (51% and 34% respectively) but are not specific for the disease<sup>6,9,10,12</sup>. Chylous pleural effusion (28%), chylous ascites (10%), chyloptysis, chylouria, chylous pericardial effusion and lymphoedema of the lower extremities, occur as a result of disruption of the lymphatic circulation<sup>1,5,7,9,12</sup>. It has been reported that the symptoms may appear for the first time or deteriorate during pregnancy<sup>9,12</sup>. Renal AML is usually asymptomatic but may cause pain in the ilium, haematuria or a palpable

mass<sup>6,9,12</sup>.

Physical examination is often without any specific findings<sup>9,12</sup>. The presence of pleural effusion, ascites, or lymphoedema may be valuable findings. Clubbing is unusual. LAM (in all of its presentations) should be considered possible in women who: 1) present with dyspnoea or asthma combined with pneumothorax, haemoptysis or an abnormal chest X-ray, 2) are diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without a history of exposure to cigarette smoke or deficiency of  $\alpha$ 1-antitrypsin, and 3) show diffuse infiltrative lung disease on the chest X-ray or HRCT, along with a functional obstructive syndrome of unknown aetiology<sup>4,6,9,12</sup>.

**Skin manifestations:** Skin adenomas appear at the age of 5-10 years or later and they usually increase in size and number up until the end of adolescence, remaining stable thereafter. In most cases they have a symmetric distribution, or they form groups of oversized lesions<sup>1</sup>, as in the patient described here. Subungual angiofibromas become apparent at a later stage in approximately 50% of cases<sup>3</sup>, as in this case. Infiltrated plaques (shagreen patches) are observed during early childhood in 70% of patients and are usually located in the lumbosacral region<sup>2</sup>, as in the case described.

**CNS:** Hyperdense foci in the brain cortex and the basal ganglia with calcification, often accompanied by dilatation of the ventricular system, are usually observed during later childhood. These loci are easily detected on brain CT or MRI scan, and may appear during the first year of life or earlier, before any clinical manifestation of the disease. Thus, they constitute a valuable diagnostic criterion which can be used in the investigation of families of which a member suffers from the disease<sup>6</sup>.

**Urinary system:** Angiomyolipomas of the kidneys (AML) are observed in approximately 50% of cases. Functional renal dysfunction is possible, depending on the location and size of the lesions<sup>5</sup>. AML larger than 4 cm are more likely to bleed either spontaneously or following minor injury. AML are also found in patients without TSC at a rate of 1:300, in which case they are usually solitary, whereas in TSC they are multiple<sup>5</sup>.

**Ocular manifestations:** Gray or yellowish glandules (hamartomas) of the retina close to or above the papilla, observed as whitish lines lengthwise through the blood vessels, possibly causing vision disturbances occur in 50% of cases<sup>11,12</sup>. Such lesions were found in the case described, but in the absence of disturbances of vision.

**Cardiovascular system:** Cardiac rhabdomyoma is a rare tumour found in about 50% of TSC patients, in which

case it constitutes sound proof of TSC.

Finally, although mental retardation is one of the most frequent symptoms, sometimes the disease progresses for many years without any effect on the patient's mental status. The patient described here, at the age of 39 years, had attended a higher educational institution and still practices her profession.

**Laboratory findings:** There are no specific laboratory findings associated with LAM<sup>1,3,9</sup>.

**Lung function tests:** The findings on the lung function tests in patients with LAM vary and include restriction, obstruction or both<sup>9</sup>. The most commonly reported pattern is that of obstruction, with disturbance of the diffusion of gases<sup>9</sup>. The airflow restriction in LAM is due to airway obstruction and not to the loss of elastic recoil. Up to 10% of symptomatic patients have normal function tests<sup>9</sup>, as in the presented case.

**Imaging studies: A) Chest X-ray.** Initially, chest X-ray may be normal. During the disease course, fine reticular or reticulonodular infiltrates usually appear. Kerley B lines may appear also, which are considered to be caused by the distension of the lymphatic vessels in the interlobular walls as a consequence of lymphatic vessel obstruction<sup>6,9</sup>. Lung volume is either normal or increased<sup>6,9</sup>. Chest X-ray findings may resemble those of histiocytosis X, but with a different distribution. The distortions in LAM are spread equally throughout the whole lung and extend to the pleurodiaphragmatic angles, whereas this is not the case in histiocytosis X<sup>6,9</sup>. Ultimately, LAM progresses to 'honeycombing', but the honeycomb appearance is described as more 'delicate' than that seen in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)<sup>10,12</sup>. In addition to the parenchymal lesions, pleural abnormalities are common<sup>6,9</sup>. Chylous pleural effusion is common, being present in 28% of cases<sup>6,9</sup>. Pneumothorax is observed in almost 50% of patients at initial presentation and it appears in up to 81% at some time point during the disease course<sup>5,6,9,12</sup>. Pleural effusion and pneumothorax can occur even though all other radiographic findings are normal<sup>5,6</sup>. **B) High-resolution computed tomography.** HRCT findings are almost always abnormal at the time of establishing the diagnosis<sup>9</sup>. Frequently the disease appears more widespread on the chest HRCT than on the plain chest X-ray. The most common finding is the presence of multiple thin-walled cysts varying in size (2-20mm in diameter). The cyst walls can be smooth and may be accompanied by a network of thin lines at their borders which expand through the pleural surface. As the disease progresses the cysts increase in size and become more numerous even though the lung



parenchyma surrounding appears normal. As on the plain X-ray, the lung volume is normal or increased<sup>9</sup>.

Portal or mediastinal lymphadenopathy may be observed in 50% of cases<sup>9</sup>, and abdominal and endoperitoneal lymph nodes have also been reported<sup>3-5</sup>. Since renal AML is found in 53% of patients with LAM, their presence supports the diagnosis<sup>6,9,12</sup>. A compatible history and characteristic imaging findings indicate the necessity for lung biopsy<sup>1,5,8,9,12</sup>.

**Bronchoalveolar lavage and lung biopsy:** Lung biopsy is considered the gold standard for the diagnosis of the disease. However, transbronchial biopsy, cytological examination of the pleural liquid, or histological evaluation of the lymph nodes are less invasive and may be sufficient to establish the diagnosis in some cases<sup>2</sup>. Immunohistochemical staining with HMB-45, a monoclonal antibody derived from melanoma hybridoma that stains LAM cells as well as melanocytic lesions, has decreased the need for surgical biopsy in the diagnosis of LAM<sup>12</sup>.

As previously described, it appears that there is a definite but as yet unknown relationship between LAM and TSC. The diagnosis of TSC is generally based on the clinical findings and specific diagnostic criteria described above. Both AML and LAM are recognised as secondary characteristics, and therefore patients should be considered to suffer from TSC based exclusively on the diagnostic criteria<sup>12</sup>. Nevertheless, since no female with S-LAM, with or without renal AML, (but without other characteristics of TSC) has been documented to have given birth to a child with TSC, it is assumed that they have neither a TSC-1 nor a TSC-2 germline mutation, and as a consequence they do not suffer from TSC. In all female patients with LAM a detailed family history must be obtained and careful physical examination must be performed for concealed signs of TSC, and in the case of doubt, genetic testing should be carried out.

**Treatment:** Treatment of TSC is symptomatic and the prognosis depends on the severity of the symptoms<sup>16</sup>. A pivotal role in the management of the disease, besides prevention and timely diagnosis, is played by genetic disease research, the results of which may lead to the future treatment of TSC<sup>17,18</sup>. Regarding S-LAM, hormonal factors are believed to play an important role in its pathogenesis. Based on this observation, hormonal treatment was the most common initial therapeutic approach. Progesterone is the most frequently administered medication, yielding varying results. In three large clinical trials, of a total number of 32 patients who were treated with an average daily dose of 10 mg of progesterone, 15 patients (47%)

were considered to be improved or stabilized. In another study, the decrease in FEV1 seemed to be less in patients treated with progesterone than in those who were on no treatment. Other studies however, did not support treatment with progesterone<sup>14,15</sup>. The recommended dose is 400-800 mg medroxyprogesterone i.m./month or 10-20 mg progesterone per os daily. Surgical oophorectomy is practiced by some physicians<sup>6,9,10,12,16,19,20</sup>.

The patients should be cautioned that pregnancy has been linked with disease exacerbation<sup>5,12</sup>. Sporadic individual studies report benefit from IFN-alpha or somatostatin therapy. Corticosteroids and cytotoxic immunosuppressants have no place in treatment<sup>6,12,16,17</sup>. Tamoxifen binds to the oestrogen receptors and thus acts as an antioestrogen, and its results are the same as those of oophorectomy. The indicated dose of the drug is 10 mg twice daily, and the dosage can be increased to 20 mg twice daily. The efficacy of tamoxifen in the treatment of LAM needs further evaluation. The patient in this case report did not take tamoxifen because of the finding of hamartomas of the CNS, which represents a contraindication because tamoxifen may increase the size of the existing lesions and predispose to the formation of new lesions with deterioration of symptoms<sup>16-18</sup>. Air trips must be avoided, as variations in the cabin pressure may increase the risk of pneumothorax<sup>1,4,19,20</sup>. Paracentesis of chylous fluid may be performed in order to palliate the symptoms, but this can lead to a significant loss of proteins and lymphocytes. A low-fat diet may be a solution in this problem<sup>8,9,16</sup>.

The majority of renal AML in LAM are small and asymptomatic. Those with size of larger than 4 cm are at greater risk of increasing in size and bleeding. Their appearance on CT is characteristic and the biopsy confirms the diagnosis. Treatment should be considered for a bleeding AML, which may cause significant discomfort, or an AML which has large dimensions at investigation or rapidly increases in size. With the new techniques of interventional radiology, selective transdermal embolization at the site of haemorrhage is the treatment of choice, but for some patients, partial nephrectomy is required<sup>3</sup>.

In many patients with S-LAM, as well as those with TSC-LAM, the disease causes a rapidly progressive decrease in respiratory function, and they eventually become candidates for lung transplantation<sup>5,7,16</sup>. Guidelines for transplantation include: FEV<sub>1</sub>/FVC <50%, total lung capacity (TLC) >130%, FEV<sub>1</sub> < 30%, and severe cystic disease on HRCT<sup>6,9,12</sup>. Most patients require only a single-lung transplant and the survival rate is the same as for those

who undergo single-lung transplantation because of other indications<sup>6,9,12,13</sup>. Recurrence of S-LAM has been observed in 3 cases in the allotransplant<sup>13</sup>. HMB-45 staining can be useful in setting a differential diagnosis between disease recurrence and chronic allotransplant rejection.

**Prognosis:** The prognosis for patients with TSC depends on the severity of the symptoms, which range from mild skin disorders to epileptic seizures, severe mental retardation and chronic renal failure. Patients with mild symptoms lead a normal and productive life, and may reproduce, whereas the most severe forms may present serious disabilities. However, with appropriate medical care, most patients with TSC can have a satisfactory life expectancy. Concerning the pulmonary involvement in TSC, the natural course of the disease leads to progressive airflow limitation and consequent respiratory insufficiency and cor pulmonale<sup>12,16,20</sup>. There is significant individual diversity and it is usually difficult to predict the course of the disease for each patient separately. In some trials, the decrease of FEV<sub>1</sub>/FVC fraction, the increase of TLC, the deteriorating appearance of the lesion on HRCT and the finding of cystic lesions on lung biopsy, have been associated with a poor prognosis<sup>9,12</sup>. A reasonable approach for disease monitoring is to perform a subjective evaluation of the symptoms, lung function tests and a chest X-ray every 6 months, along with exercise testing and/or HRCT evaluation on a yearly basis<sup>5,6,9,10,12</sup>. Patients with rapidly progressive disease and those who appear to be approaching the terminal stage of the disease within the following two years need to be considered for lung transplantation.

Given the similarities in LAM manifestations between patients suffering from TSC and those suffering from S-LAM, it is questioned whether LAM is a typical form or a 'forme fruste' of TSC. Renal AML has been observed in patients both with TSC and LAM without signs of TSC<sup>12</sup>. Molecular and genetic research is currently in progress to provide answers this question. Even though the LAM cell was initially considered to be derived from the smooth muscle cell, it is currently believed that it is a specific type of cell, called the perivascular epitheloid cell<sup>6,9</sup>.

It is evident that a systematic approach to the evaluation of these patients is required. The collection of all available information about these patients, under the supervision of experienced clinicians, will yield promising results concerning most aspects of this rare disease. Genetic counselling is recommended for future parents

who have a positive family history of TS. Prenatal diagnosis may be available for families with a verified abnormal gene. However, cases where TSC appears as a new mutation can be neither predicted nor prevented<sup>16</sup>.

## REFERENCE

1. Johnson S. Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management, and basic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 254.
2. Kalassian KG et al. Lymphangioleiomyomatosis: new insights. *Am J Respir Crit Med* 1997; 155: 1183.
3. NHLBI workshop summary: report of workshop on Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 679.
4. Shen A, Iseman MD, Waldrom JA, et al. Exacerbation of pulmonary Lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91: 782-785.
5. Johnson SF, Davey DD, Cibull ML, et al. Lymphangioleiomyomatosis. *Am Surg* 1993;59:395-399.
6. Sherrier R, Chiles C, Roggli V. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. *CT Findings. AJR* 1989; 153: 937-940.
7. Kelly J et al. Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Med Sci* 2001; 321:17.
8. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Chest* 1998; 114: 1689.
9. Kirchner J, Stein A, Viel K, et al. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis: high - resolution CT findings. *Eur Radiol* 1999; 9: 49-54.
10. Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis: A study of 69 patients. *Medicine* 1999; 78: 321-337.
11. Carsillo T, Astrinidis A, Henke EP. Mutation in the TSC gene TSC-1 are a cause of sporadic pulmonary LAM. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6085-6090.
12. Crino PB, Nathanson KL, Henke EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345-1356.
13. Moss J, Avila NA, Barnes PM, et al. Prevalence and clinical characteristics of LAM in patient with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 669-671.
14. Tareiva - DaSilva AM, Stilianou MP, Hedin CJ, et al. Decline in lung function in patient with LAM treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126: 1867-1874
15. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of LAM in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052-1057
16. Chorianopoulos D, Stratakos G. Lymphangioleiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex. *Lung* 2008; 2: 22 - 25.
17. Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, et al. Meningiomas in LAM. *JAMA* 2002; 287: 1397-1398.
18. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary LAM: a review. *Am J Pathol* 1975; 79: 348-382
19. Peccatori I, Pitingolo F, Batini G, et al. Pulmonary LAM and tuberous sclerosis complex. *Contrib Nephrol* 1997; 122: 98-101
20. Boehler A, Speich R, Rusii EW, et al. Lung transplantation for LAM. *N Engl J Med* 1996; 335: 1275-1280

# Ανεπαρκής έλεγχος του άσθματος: ένα κλινικό πρόβλημα με δυνατότητες επίλυσης;

Νίκη Γιαννιού<sup>1</sup>,  
Νικολέττα Ροβίνα<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ειδικευόμενη πνευμονολόγος,  
<sup>2</sup>Επικ. Λέκτορας Π.Δ. 407,  
Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου  
Αθηνών, Πνευμονολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο  
«Ο Ευαγγελισμός»

#### Λέξεις ευρετηρίου:

- άσθμα,
- εκπαίδευση,
- έλεγχος του άσθματος,
- παρακολούθηση,
- προσδοκίες,
- συμμόρφωση

#### Αλληλογραφία:

Νικολέττα Ροβίνα  
Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών, Πνευ-  
μονολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»  
Υψηλάντου 45-47, 10675 Αθήνα  
Τηλ. 210 7235521  
e-mail: rovinanikoletta@hotmail.com

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Αν και οι διεθνείς οδηγίες για το άσθμα χρησιμοποιούνται ολοένα και συχνότερα τα τελευταία χρόνια, τα στοιχεία μαρτυρούν ότι το άσθμα δεν ελέγχεται καλά σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του άσθματος, ο στόχος της θεραπείας του άσθματος είναι ο έλεγχος, αλλά και η διατήρηση του ελέγχου της νόσου για όσο μεγαλύτερο χρόνο γίνεται, χωρίς να υπάρχουν παρενέργειες από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται. Ωστόσο, «έλεγχος του άσθματος» σημαίνει διαφορετικά πράγματα για τους περισσότερους ανθρώπους. Για πολλά χρόνια, οι θεραπείες για το άσθμα αξιολογούνταν σύμφωνα με την αποτελεσματικότητά τους σε επιμέρους παραμέτρους ελέγχου, όπως τα συμπτώματα, την αναπνευστική λειτουργία, τους παροξυσμούς, τους δείκτες φλεγμονής ή την ανάγκη χρήσης ανακουφιστικής θεραπείας. Στην κλινική πράξη, οι θεράποντες γιατροί, παρακολουθούσαν τον ασθενή και εκτιμούσαν τη βαρύτητα της νόσου, θεραπεύοντας τα συμπτώματα. Τελευταία, μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες, δείχνουν ωστόσο, ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με άσθμα διατηρούν επίπεδα ελέγχου κατώτερα των ιδανικών, γεγονός που αντανάκλα το χειρισμό του άσθματος τόσο από τους γιατρούς όσο και από τους ασθενείς. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να αναζητηθούν τα κυριότερα αίτια που ευθύνονται για το φτωχό έλεγχο του άσθματος και να υποδείξει τρόπους που μπορεί να αυξήσουν τις προσδοκίες μας για καλύτερο έλεγχο της νόσου. *Πνεύμων 2008, 21(3):273-282.*

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το άσθμα είναι μια χρόνια νόσος, που εκτιμάται πως αφορά 300 περίπου εκατομμύρια ασθενών παγκοσμίως, ενώ ο επιπολασμός του αναμένεται να αυξηθεί στα 400 εκατομμύρια μέχρι το 2025<sup>1,2</sup>. Ευθύνεται δε, για 250.000 χιλιάδες θανάτους ετησίως σε παγκόσμια κλίμακα, καθώς και για σημαντική επιβάρυνση σε κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο<sup>1,2</sup>. Επιπλέον, παρά

την ανάπτυξη και την εξάπλωση τα τελευταία χρόνια, διεθνών οδηγιών για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση του άσθματος τα στοιχεία δείχνουν, πως το άσθμα δεν ελέγχεται καλά σε μεγάλο ποσοστό ασθενών<sup>3-5</sup>. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του άσθματος<sup>6</sup> ο στόχος της θεραπείας της νόσου είναι ο έλεγχος, αλλά και η διατήρηση του ελέγχου της νόσου για όσο περισσότερο χρόνο γίνεται, χωρίς να υπάρχουν παρενέργειες από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται. Ωστόσο, «έλεγχος του άσθματος» σημαίνει διαφορετικά πράγματα για τους περισσότερους ανθρώπους. Επί σειρά ετών, οι θεραπείες για το άσθμα αξιολογούνταν σύμφωνα με την αποτελεσματικότητά τους σε μεμονωμένες παραμέτρους ελέγχου, όπως τα συμπτώματα, την αναπνευστική λειτουργία, τους παροξυσμούς, τους δείκτες φλεγμονής ή την ανάγκη χρήσης ανακουφιστικής θεραπείας. Στην κλινική πράξη, οι θεράποντες γιατροί, παρακολουθούσαν τον ασθενή και εκτιμούσαν τη βαρύτητα της νόσου, θεραπεύοντας τα συμπτώματα. Υπάρχουν, ωστόσο ενδείξεις, ότι καμία από τις μεμονωμένες παραμέτρους δεν αποτελεί σαφή ένδειξη πλήρους ελέγχου, ενώ ταυτόχρονα δεν αντανάκλα τι είναι σημαντικό για τον ασθενή, η ποιότητα ζωής του οποίου εξαρτάται από τη συνολική επίπτωση της νόσου και όχι από μεμονωμένα σημεία βελτίωσης<sup>7,8</sup>. Επιπλέον, κοιτάζοντας σε μεμονωμένες παραμέτρους της νόσου μπορεί να υπερεκτιμάται το επίπεδο ελέγχου της νόσου<sup>9</sup>.

Διεθνείς, πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει πως το 33 – 50% των ασθενών με επίμονα συμπτώματα άσθματος θεωρούσαν πως η νόσος τους ήταν καλά ελεγχόμενη<sup>4</sup>. Είναι προφανές, ότι πολλοί ασθενείς με άσθμα έχουν λανθασμένη εκτίμηση για τον έλεγχο της πάθησής τους. Στη διάρκεια των τελευταίων ετών έχουν διεξαχθεί παγκοσμίως πολλές μελέτες με στόχο την εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος<sup>4,5,9,10</sup>. Στα αποτελέσματα αυτών των μελετών, που συμμετείχαν 16 χώρες και 8.500 ασθενείς με άσθμα παρουσιάστηκε ότι οι ασθενείς είχαν την ίδια εικόνα, δηλαδή: μη ελεγχόμενα συμπτώματα, περιορισμό στις καθημερινές δραστηριότητες και υψηλά ποσοστά έκτακτων επισκέψεων στα τμήματα επείγοντων περιστατικών των νοσοκομείων, δηλαδή κακή ποιότητα ζωής. Ο φτωχός έλεγχος συνοδευόταν παράλληλα από ανεπαρκή χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στους ασθενείς με χρόνιο άσθμα: 35% στις ΗΠΑ, 41% στην Ευρώπη και λιγότερο από 15% στην Ασία.

Συνολικά, στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, μόνο το 5% των ασθματικών ασθενών είχαν πετύχει τον έλεγχο, όπως αυτός ορίζεται από τις οδηγίες GINA 2006<sup>6</sup>. Το γεγονός ότι το επίπεδο του ελέγχου του άσθματος συχνά

υπερεκτιμάται τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους γιατρούς, υποδεικνύει ωστόσο, ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες από μόνες τους δεν επαρκούν για τη διασφάλιση της επαρκούς αξιολόγησης του επιπέδου ελέγχου της νόσου. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να αναζητηθούν τα κυριότερα αίτια που ευθύνονται για το φτωχό έλεγχο του άσθματος και να υποδείξει τρόπους που μπορεί να αυξήσουν τις προσδοκίες μας για καλύτερο έλεγχο της νόσου.

### Τι σημαίνει όμως έλεγχος του άσθματος;

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ιδρύματος για την Καρδιά, τους Πνεύμονες και το Αίμα (NHLBI)<sup>8</sup>, η αποτελεσματική αντιμετώπιση του άσθματος απαιτεί το σχεδιασμό ενός εξατομικευμένου πλάνου θεραπείας για κάθε ασθενή, με στόχο την ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων και της ανακουφιστικής χρήσης β<sub>2</sub>-διεγερτών, την πρόληψη του περιορισμού της δραστηριότητας στη δουλειά ή στην καθημερινή ζωή, την πρόληψη των παροξύνσεων και της αναγκαιότητας για πιο εντατική θεραπεία ή για εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Σύμφωνα με τις τελευταίες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για το άσθμα (GINA) «ο στόχος της αντιμετώπισης του άσθματος θα πρέπει να είναι ο έλεγχος της νόσου»<sup>6</sup>. Το ελεγχόμενο άσθμα χαρακτηρίζεται από ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, από την απουσία ασθματικών κρίσεων ή επειγουσών επισκέψεων σε γιατρούς ή νοσοκομεία, από ελάχιστη ανάγκη για ανακουφιστική θεραπεία με β<sub>2</sub>-διεγέρτες, κανέναν περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας και της άσκησης, σχεδόν φυσιολογική πνευμονική λειτουργία και ελάχιστες ή καθόλου παρενέργειες από την θεραπεία.

Τα κριτήρια GINA βάσει των οποίων ορίζονται ο “Καλός Έλεγχος” και ο “Πλήρης Έλεγχος” του άσθματος συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Οι οδηγίες GINA παρείχαν στους ιατρούς ανά τον κόσμο έναν «οδηγό» για την αντιμετώπιση του άσθματος, με βάση τη βαρύτητα της νόσου, προτείνοντας μία σταδιακή κλιμάκωση της θεραπείας. Σύμφωνα με τις συστάσεις, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από τέτοιο επίπεδο, ώστε να εξασφαλίζεται ο έλεγχος και στη συνέχεια, όταν αυτός επιτευχθεί, προτείνεται συνέχιση της θεραπείας με σταδιακή μείωση της δόσης (step-down).

### Ποιοί παράγοντες ευθύνονται για το φτωχό έλεγχο του άσθματος;

Υπάρχουν πολλά αίτια που μπορεί να ευθύνονται για το φτωχό έλεγχο του άσθματος (Πίνακας 2). Ωστόσο, ανεξάρτητα από τα υποκείμενα αίτια, ο βαθμός του ελέγχου



**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Ορισμός ελέγχου του άσθματος βάσει των οδηγιών GINA

	<i>Πλήρης έλεγχος (όλα τα παρακάτω)</i>	<i>Μερικός έλεγχος (Παρουσία κάποιου κριτηρίου σε οποιαδήποτε εβδομάδα θεραπείας)</i>	<i>Χωρίς έλεγχο</i>
Ημερήσια συμπτώματα	Καθόλου (2 φορές/ εβδομάδα ή λιγότερο)	Συχνότερα από 2 φορές/εβδομάδα	3 ή περισσότερα κριτήρια του μερικού ελέγχου, οποιαδήποτε εβδομάδα
Περιορισμός δραστηριοτήτων	Καθόλου	Κάποιου βαθμού	»
Νυκτερινά συμπτώματα/ αφύπνιση	Καθόλου	Κάποιες φορές	»
Ανάγκη για φάρμακο ανακούφισης	Καθόλου (2 φορές/ εβδομάδα ή λιγότερο)	Συχνότερα από 2 φορές/εβδομάδα	»
Πνευμονική λειτουργία (PEF ή FEV1)	Φυσιολογική	<80% του καλύτερου ατομικού ή του προβλ/νου	»
Παροξύνσεις	Καθόλου	Ένας ή περισσότερες/έτος	Μια σε οποιαδήποτε εβδομάδα

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Αίτια ανεπαρκούς ελέγχου

- Συννοσηρότητα (π.χ. αλλεργική ρινίτιδα, παραρρινικολπίτιδα, ΓΟΠ)
- Σοβαρό άσθμα, ανθεκτικό στη θεραπεία άσθμα
- Συνεχής έκθεση σε παράγοντες που πυροδοτούν τη νόσο (π.χ. επαγγελματικό άσθμα, κατοικίδια ζώα, οικιακή σκόνη κλπ)
- Ανεπαρκής εκτίμηση του άσθματος από τον ιατρό
- Ανεπαρκής θεραπεία
- Αναποτελεσματική λήψη της θεραπείας (π.χ. λανθασμένη τεχνική εισπνοής)
- Ελαττωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας (π.χ. κάπνισμα)
- Μη συμμόρφωση στο θεραπευτικό πλάνο
- Χαμηλές προσδοκίες ασθενούς και ιατρού
- Ψυχολογικά προβλήματα που επηρεάζουν την επιθυμία για τη λήψη της θεραπευτικής αγωγής
- Εναλλακτικές θεραπείες για το άσθμα (π.χ. ομοιοπαθητική αγωγή)
- Ανεπαρκής παρακολούθηση από το θεράποντα ιατρό
- Οι ασθενείς να μην αντιλαμβάνονται τα συμπτώματα ως ένδειξη κακού ελέγχου του άσθματός τους

που επιτυγχάνεται αντανακλά το χειρισμό του άσθματος τόσο από τους γιατρούς όσο και από τους ασθενείς<sup>11</sup>. Οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν σωστά το άσθμα και να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα όταν βλέπουν ότι ο έλεγχος είναι ανεπαρκής. Επιπλέον, μπορούν να βελτιώσουν τον έλεγχο του άσθματος επιδεικνύοντας μεγαλύτερη κατανόηση για την άποψη του ασθενή. Οι ασθενείς από

την πλευρά τους, πρέπει να δεσμεύονται σε συγκεκριμένους τρόπους αυτοδιαχείρισης του άσθματός τους και να επιδεικνύουν τη μεγαλύτερη δυνατή συμμόρφωση στη συνιστώμενη θεραπεία. Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες ωστόσο, δείχνουν ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με άσθμα διατηρεί επίπεδα ελέγχου κατώτερα των ιδανικών, γεγονός που αντακλά το χειρισμό του άσθματος τόσο από τους γιατρούς, όσο και από τους ασθενείς.

### **ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΥΠΟ ΤΗΝ «ΟΠΤΙΚΗ ΓΩΝΙΑ» ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

Από την πλευρά του ασθενούς, για τη βελτίωση του επιπέδου ελέγχου του άσθματος θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν 3 βασικά σημεία:

1. Τι επίπεδο ελέγχου του άσθματος επιτυγχάνουν οι ασθενείς;
2. Ποια είναι τα συνήθη αίτια ανεπαρκούς ελέγχου του άσθματος από την πλευρά του ασθενούς;
3. Ποιοι είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες σε σχέση με τον ασθενή, για τον έλεγχο του άσθματος;

#### **1. Τι επίπεδο ελέγχου του άσθματος επιτυγχάνουν οι ασθενείς;**

Με τις θεραπευτικές αγωγές που διαθέτουμε σήμερα, ο έλεγχος του άσθματος είναι εφικτός στην πλειονότητα των ασθενών, τουλάχιστον στο τεχνητό περιβάλλον μιας κλινικής δοκιμής. Εντούτοις, στη ζωή, όπου οι επιλογές των ασθενών μπορεί να εκφράζουν διαφορετικές

προτεραιότητες, το άσθμα εξακολουθεί να αποτελεί μια σημαντική επιβάρυνση για τα συστήματα υγείας, κυρίως εξαιτίας του φτωχού ελέγχου της νόσου.

Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες, δείχνουν ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με άσθμα διατηρούν επίπεδα ελέγχου κατώτερα των ιδανικών. Σύμφωνα με τη μελέτη AIRE (Asthma Insights and Reality in Europe), σε περισσότερους από 2.800 ασθενείς με άσθμα στη Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Νορβηγία, Ισπανία, Σουηδία και Ηνωμένο Βασίλειο, τα συμπτώματα του άσθματος αποτελούν μέρος της καθημερινότητας τους<sup>4</sup>. Περισσότεροι από τους μισούς ερωτηθέντες (56%) (μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης σε τυχαίο δείγμα νοικοκυριών) ανέφεραν συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας τις τελευταίες 4 εβδομάδες και περίπου ένας στους τρεις ασθενείς παρουσίαζε διαταραχές ύπνου εξαιτίας του άσθματος, τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα. Από τα 753 παιδιά (<16 ετών) της έρευνας, 28% είχαν νυχτερινά συμπτώματα τον προηγούμενο μήνα, ενώ 61% είχαν ανάγκη από τα ανακουφιστικά τους φάρμακα.

Ανάλογα αποτελέσματα με αυτά της μελέτης AIRE αναφέρονται και στη μελέτη INSPIRE<sup>12</sup>. Η μελέτη αυτή διενεργήθηκε σε 11 χώρες (Αυστραλία, Βέλγιο, Καναδά, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ολλανδία, Ισπανία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο, ΗΠΑ) και συμπεριέλαβε 3.415 ενήλικες με άσθμα υπό αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοειδή, οι οποίοι είχαν επιλεγεί από τους θεράποντες ιατρούς και είχαν λάβει μέρος με τηλεφωνική συνέντευξη. Σχεδόν ¾ των ασθενών (74%), χρησιμοποιούσαν καθημερινά κάποιο βρογχοδιασταλτικό φάρμακο άμεσης δράσης, ενώ οι μισοί σχεδόν από τους ασθενείς (51%) είχαν τουλάχιστον μία παρόξυνση άσθματος με αναγκαιότητα ιατρικής παρέμβασης τον προηγούμενο χρόνο. Ο μέσος αριθμός ασθενών με επιδείνωση του άσθματος ήταν 16 στους ασθενείς με κακό έλεγχο του άσθματος και 6 στους ασθενείς με καλά ελεγχόμενο άσθμα. Επίσης, υπάρχουν στοιχεία από μια 10ετή Φινλανδική μελέτη που δείχνουν, ότι βελτιώνοντας τις παροχές των υπηρεσιών υγείας μπορεί να βελτιωθεί και ο έλεγχος του άσθματος<sup>13</sup>, στις περισσότερες όμως χώρες ο φτωχός έλεγχος παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα τόσο για τους ασθενείς όσο και για το σύστημα υγείας. Ως απόδειξη αυτού, έρχεται μια μετα-ανάλυση 9 μελετών που διενεργήθηκαν σε Αυστρία, Καναδά, Γαλλία, Σουηδία, Μεγάλη Βρετανία και ΗΠΑ που έδειξε, ότι περίπου το 1/3 του άμεσου κόστους για το άσθμα και τα 3/4 του συνολικού κόστους για το άσθμα ήταν απόρροια του φτωχού ελέγχου της νόσου<sup>14</sup>.

## 2. Ποια είναι τα συνήθη αίτια του ανεπαρκούς ελέγχου του άσθματος από την πλευρά του ασθενούς;

Το άσθμα μπορεί να μην ελέγχεται καλά για πολλούς λόγους, που μπορεί να σχετίζονται τόσο με κλινικές παραμέτρους όσο και με παραμέτρους συμπεριφοράς. Στους σημαντικούς κλινικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται τα γενετικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, ο τύπος του άσθματος (π.χ. ευαισθησία στην ασπιρίνη, ουδετεροφιλική δραστηριότητα) και η συννοσηρότητα (π.χ. γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ), οπισθορινική έκκριση)<sup>13,14</sup>. Σημαντική είναι και η συμπεριφορά των ασθενών, καθώς το επίπεδο του ελέγχου του άσθματος επηρεάζεται από την συμμόρφωση στην θεραπεία, από άλλες συμπεριφορές αυτοδιαχείρισης, καθώς και από το κάπνισμα.

Τέλος, οι ασθενείς μπορεί να μη συμβουλευονται το γιατρό τους για την αντιμετώπιση του άσθματός τους. Μια έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι το 10% των ασθματικών ασθενών δεν είχαν επισκεφθεί γιατρό για το άσθμα τους τα τελευταία 3 χρόνια<sup>21</sup>. Οι Osterberg και Blaschke<sup>18</sup> συνόψισαν τους κυριότερους λόγους για τους οποίους οι ασθενείς δε συμμορφώνονται με τη θεραπεία (Πίνακας 3)

## 3. Ποιοι είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες σε σχέση με τον ασθενή, για τον έλεγχο του άσθματος;

### Οι προσδοκίες, οι βλέψεις και οι στόχοι των ασθενών.

- A) Οι ασθενείς μπορεί να αποδέχονται τα συμπτώματα, υποθέτοντας ότι η συχνή εμφάνισή τους, οι παροξύνσεις και οι περιορισμοί στον τρόπο ζωής τους είναι αναπόφευκτη συνέπεια του άσθματος<sup>19</sup>. Στη μελέτη AIRE, η πλειονότητα των ασθενών θεωρούσαν πως είχαν καλό έλεγχο του άσθματος, εντούτοις τα επίπεδα των συμπτωμάτων τους έδειξαν απουσία ελέγχου και αδυναμία κατάκτησης των αναμενόμενων επιπέδων με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες<sup>4</sup>.
- B) Οι ασθενείς μπορεί να μη συνειδητοποιούν ότι υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες. Αυτό φάνηκε και σε μια μελέτη 517 ασθενών στην Μεγάλη Βρετανία<sup>19</sup>. Ενώ οι ασθενείς σ' ένα ποσοστό 58% ανέφεραν ότι ήταν πολύ ικανοποιημένοι από το επίπεδο διαχείρισης του άσθματός τους, αυτό μειώθηκε στο 33% όταν τους επιδείχθηκε το επίπεδο το οποίο πρέπει να προσδοκούν σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Η εργασία αυτή υποδεικνύει την αναγκαιότητα της αύξησης των προσδοκιών των ασθενών μέσω της

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Συνήθη αίτια κακής συμμόρφωσης στους ασθενείς με άσθμα

- Ψυχολογικά προβλήματα (ιδιαίτερα κατάθλιψη)
- Γνωσιακά προβλήματα
- Θεραπεία σε ασυμπτωματική νόσο
- Ανεπαρκής παρακολούθηση ή έλλειψη ενημέρωσης/εκπαίδευσης των ασθενών σε σχέση με τη νόσο και/ή τη θεραπεία τους
- Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή
- Χαμηλές προσδοκίες ασθενούς ως προς το όφελος από τη θεραπεία
- Αδιαφορία του ασθενούς για το νόσημά του
- Κακή σχέση επικοινωνίας μεταξύ ιατρού-ασθενούς
- Φυσικά εμπόδια για παροχή ιατρο-φαρμακευτικών υπηρεσιών (π.χ. οικονομικά, κοινωνικά)
- Σύνθετα και πολύπλοκα φαρμακευτικά σχήματα
- Κόστος θεραπείας

ενημέρωσής τους για την ποιότητα ζωής που μπορούν να πετύχουν.

**Τι επίπεδο ελέγχου επιθυμούν να επιτύχουν οι ασθενείς;**

Όταν οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με το τι τους ενοχλεί περισσότερο στο άσθμα, οι περισσότεροι ανέφεραν συμπτώματα όπως βήχας, δύσπνοια και περιορισμοί στον τρόπο ζωής τους<sup>20</sup>. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με άσθμα, το 55% των ερωτηθέντων ανέφεραν ότι θα τους βοηθούσε ένα γραπτό σχέδιο δράσης<sup>19</sup>, ενώ σε μια άλλη μελέτη το 45% των ασθενών ούτε είχαν, ούτε επιθυμούσαν κάποιο τακτικό έλεγχο του άσθματος<sup>21</sup>. Μερικοί από τους στόχους των ασθενών είναι εμφανώς αντιφατικοί (π.χ. μπορεί να επιθυμούν να έχουν λίγα συμπτώματα αρκεί να μην επηρεάζονται οι δραστηριότητές τους, αλλά δεν επιθυμούν να παίρνουν φάρμακα ώστε να το επιτύχουν). Στην πραγματικότητα οι ασθενείς επιλέγουν μεταξύ διαφορετικών γνωρισμάτων της νόσου και της θεραπείας της, ανταλλάσσοντας μια πτυχή για μια άλλη, όπως ακριβώς θα επέλεγαν μεταξύ καταναλωτικών αγαθών που προσφέρουν διαφορετικά χαρακτηριστικά, σε διαφορετικές τιμές. Για παράδειγμα, ένα ερώτημα που είχε ως στόχο να εξετάσει αυτή την ιδιαιτερότητα έδειξε, ότι οι ασθενείς ήταν πρόθυμοι να έχουν μεγαλύτερου βαθμού συριγμό και διαταραχές ύπνου προκειμένου να αποφύγουν το βήχα και τη δύσπνοια<sup>22</sup>. Επιπλέον, οι ασθενείς επιθυμούν να έχουν τη δυνατότητα επιλογής

μεταξύ των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων<sup>23</sup>, και να έχουν αυτονομία στη λήψη αποφάσεων ως προς τη διαχείριση του άσθματός τους<sup>24</sup>.

**Στόχοι των ασθενών και έλεγχος του άσθματος**

Ο έλεγχος του άσθματος αξιολογείται από τους ιατρούς (π.χ. από την ανάγκη λήψης ανακουφιστικής θεραπείας, από την πνευμονική λειτουργία, την ανάγκη για έκτακτη περίθαλψη). Εντούτοις, αυτός ο τρόπος αξιολόγησης βασίζεται σε δείκτες που δεν σχετίζονται απαραίτητα με τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Αντίθετα, οι ψυχολογικές θεραπείες, κατά κανόνα, χρησιμοποιούν στόχους που καθορίζονται από τον ίδιο τον ασθενή, η επίτευξη των οποίων αποτελεί δείκτη βελτίωσης τόσο για τον ασθενή όσο και για τον ιατρό. Παραδείγματος χάρη, ένας αγοραφοβικός ασθενής μπορεί να θέσει ως στόχο να βγαίνει κάθε μέρα για να αγοράσει εφημερίδα. Με απλά λόγια, ο προσδιορισμός και η χρησιμοποίηση των στόχων που έχουν καθορίσει οι ασθενείς έχει φανεί ότι ενθαρρύνει τη συμμετοχή τους, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία<sup>25</sup>. Είναι επίσης σύμφωνο με την άποψη, ότι αποτελεσματική θεραπεία είναι εκείνη που ικανοποιεί τους στόχους και τις προσδοκίες των ασθενών<sup>26</sup>.

**Η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία και άλλες πτυχές της αυτοδιαχείρισης του άσθματος**

Οι ασθενείς μπορεί να μη λαμβάνουν τη θεραπεία που τους έχει συστηθεί, συμβάλλοντας έτσι στον ατελή έλεγχο της νόσου. Ανεξαρτήτως ηλικίας, γένους, κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου των ασθενών και τύπου και σοβαρότητας της νόσου, ποσοστό άνω του 30% των ασθενών με χρόνια νόσο δε συμμορφώνεται στη θεραπεία<sup>27</sup> και το ποσοστό είναι ακόμα μεγαλύτερο όταν στη θεραπεία συμπεριλαμβάνονται εισπνεόμενα κορτικοειδή<sup>28</sup>. Η φτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία αυξάνεται όταν τα θεραπευτικά σχήματα είναι πολύπλοκα, εξακολουθεί να παραμένει όμως φτωχή ακόμα και όταν η συχνότητα των δόσεων μειώνεται (29, 30). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι αν και η σαφής ενημέρωση των ασθενών ως προς τη θεραπεία είναι πολύ σημαντική, δεν είναι αρκετή για να εγγραφεί τη συμμόρφωση στη θεραπεία<sup>31</sup>.

**Η «κοινή λογική» των ασθενών σχετικά με τη θεραπεία και την αντίληψη του άσθματος**

Η αυτοδιαχείριση του άσθματος από τους ασθενείς επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τις πεποιθήσεις της «κοινής λογικής» τους σχετικά με την ασθένεια και τη

θεραπεία<sup>32</sup>. Οι ασθενείς δεν ακολουθούν στα τυφλά τις θεραπευτικές οδηγίες ακόμα και αν προέρχονται από άτομα που εμπιστεύονται, αλλά αξιολογούν αν η οδηγία ταιριάζει στη δική τους αντίληψη και στις πεποιθήσεις τους, σχετικά με την ασθένεια και τη θεραπεία<sup>33</sup>. Η συμμόρφωσή τους στην αγωγή επηρεάζεται κυρίως από τον τρόπο με τον οποίο αξιολογούν οι ίδιοι την ανάγκη τους για θεραπεία, σε αναλογία με τις πιθανές παρενέργειές της.

Μια έρευνα που έγινε στη Μεγάλη Βρετανία για τη συμμόρφωση στη χορήγηση εισπνεόμενων στεροειδών ασθενών της κοινότητας με άσθμα έδειξε, ότι για πολλούς ασθενείς η αντίληψη για το άσθμα ως χρόνιας κατάστασης που απαιτεί καθημερινή προφυλακτική θεραπεία, έρχεται σε σύγκρουση με την περιοδική συμπτωματολογία του άσθματος που οι ίδιοι βιώνουν (δηλαδή, υπάρχει η πεποίθηση, ότι το άσθμα δεν υπάρχει όταν δεν υπάρχουν συμπτώματα). Αυτοί οι ασθενείς ήταν πιθανότερο να αμφισβητήσουν την ανάγκη καθημερινής λήψης εισπνεόμενων στεροειδών και έδειχναν σημαντικά χειρότερη συμμόρφωση<sup>34</sup>. Επιπλέον, οι ανησυχίες των ασθενών σχετικά με τις παρενέργειες της θεραπείας ήταν εντονότερες όταν είχαν αμφιβολίες για την αναγκαιότητα της ίδιας της θεραπείας<sup>35</sup>. Οι ανησυχίες αυτές σχετικά με τις συνταγογραφούμενες αγωγές επεκτείνονταν και πέρα από το φόβο των παρενεργειών τους, περιλαμβάνοντας πιο άοριστους προβληματισμούς, όπως για παράδειγμα, το φόβο της πιθανότητας εξάρτησης και των μακροχρόνιων παρενεργειών<sup>35</sup>. Αυτό εν μέρει, μπορεί να εξηγήσει τους λόγους για τους οποίους κάποιοι ασθενείς καταφεύγουν σε συμπληρωματικές ή εναλλακτικές μη αποδεκτές θεραπείες για το άσθμα. Οι έρευνες έχουν δείξει ότι μεγάλο ποσοστό ασθματικών χρησιμοποιούν τέτοιες θεραπείες, παρά τις λιγοστές ενδείξεις αποτελεσματικότητας τους<sup>36</sup>.

Η έλλειψη πληροφόρησης οδηγεί τους ασθενείς να υποτιμούν μια θεραπευτική επιλογή ή να παρεμβαίνουν στην αγωγή με βάση τις δικές τους περιορισμένες πληροφορίες. Παρόλο που οι πεποιθήσεις των ασθενών είναι αυτές που κυρίως καθορίζουν τη στάση τους απέναντι στη θεραπεία, αυτές οι πεποιθήσεις δεν είναι σταθερές και μπορούν να αλλάξουν μέσα από την εκπαίδευση και τη συζήτηση<sup>37</sup>. Τέλος, διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες (όπως το άγχος και η κατάθλιψη)<sup>38</sup>, αλλά και η κοινωνικο-οικονομική θέση<sup>39</sup> όσο και η εθνικότητα των ασθενών<sup>40</sup> μπορεί να επηρεάζουν τη συμπεριφορά τους και κατ'επέκταση, τον έλεγχο του άσθματος.

## ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΥΠΟ ΤΗΝ «ΟΠΤΙΚΗ ΓΩΝΙΑ» ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ

Σε σχέση με τους ιατρούς το επίπεδο ελέγχου του άσθματος μπορεί να βελτιωθεί:

- α) Με τη χρήση απλών εργαλείων για την εκτίμηση και την παρακολούθηση του ελέγχου του άσθματος,
- β) με τη σωστή αξιολόγηση των αιτιών ανεπαρκούς ελέγχου που σχετίζονται με τον ασθενή και
- γ) με την τακτική παρακολούθηση των ασθενών με άσθμα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη.

### 1. Εκτίμηση και παρακολούθηση του ελέγχου του άσθματος

#### *Βαρύτητα έναντι Ελέγχου*

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του άσθματος περιλαμβάνουν, όπως και για άλλες νόσους, αλγόριθμους θεραπείας που βασίζονται στη βαρύτητα της νόσου όπως αυτή καθορίζεται από τα κλινικά στοιχεία πριν και μετά τη θεραπεία<sup>6,7</sup>. Η βαρύτητα της νόσου συνήθως αντανακλά το βαθμό της υποκείμενης παθολογίας. Δεν είναι όμως πάντα εύκολο να αποφασίσουμε για τη βαρύτητα του άσθματος<sup>41</sup>. Σε μια μελέτη, όταν ζητήθηκε από πνευμονολόγους να εκτιμήσουν τη βαρύτητα του άσθματος σε μια σειρά περιπτώσεων, υπήρξε σημαντική διαφωνία μεταξύ τους<sup>42</sup>. Επίσης, η ίδια η φύση του άσθματος με τις διακυμάνσεις που έχει προσθέτει προβλήματα στην ταξινόμηση με βάση τη βαρύτητα<sup>43</sup>. Το σοβαρό άσθμα που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη επίμονων συμπτωμάτων παρά τις υψηλές δόσεις θεραπείας, μπορεί να οφείλεται σε διάφορα άλλα συνυπάρχοντα προβλήματα (π.χ. σε συννοσηρότητα, όπως γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, αλλεργική ρινίτιδα, ιγμορίτιδα), συμπεριλαμβανομένων και παραγόντων που έχουν σχέση με την ψυχολογία και τη συμμόρφωση των ασθενών<sup>44</sup>.

Αν και οι παράγοντες που καθορίζουν τον έλεγχο της νόσου μπορεί να είναι ίδιοι με εκείνους που καθορίζουν τη βαρύτητα (π.χ. επίμονα συμπτώματα, διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας, συχνή χρήση βρογχοδιασταλτικών, λήψη στεροειδών, επισκέψεις στα επείγοντα με παρόξυνση, νοσηλείες, σοβαρές παροξύνσεις), υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις δύο έννοιες. Ασθενείς με σοβαρό άσθμα μπορεί να έχουν καλό έλεγχο της νόσου τους και ασθενείς με ήπιο άσθμα μπορεί να έχουν ανεπαρκή έλεγχο της νόσου. Διάφορες μελέτες δείχνουν, ότι χρησιμοποιώντας θεραπευτικούς αλγόριθμους που βασί-



ζονται σε παραμέτρους που σχετίζονται με τον έλεγχο της νόσου έχουν καλύτερα αποτελέσματα, σε σχέση με τα συνήθη πρωτόκολλα αντιμετώπισης που βασίζονται στη συμπτωματολογία. Έχει παρατηρηθεί, ότι παρά την υψηλότερη δόση εισπνεόμενων κορτικοειδών, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία που στοχεύει στη μείωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, έχουν μικρότερο ρυθμό παροξύνσεων σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με βάση τη συμπτωματολογία<sup>45</sup>. Όμοια, σε σχέση με τα τυποποιημένα πρωτόκολλα αντιμετώπισης του άσθματος έχει φανεί, ότι η θεραπευτική στρατηγική που στοχεύει στην ελάττωση των επιπέδων των ηωσινόφιλων στα πτύελα οδηγεί σε μείωση των παροξύνσεων, χωρίς να απαιτηθεί αύξηση στη χρήση των στεροειδών<sup>46</sup>. Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, δοκιμάστηκε μια στρατηγική αντιμετώπισης του άσθματος με βάση τις μετρήσεις του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (NO) και επιτεύχθηκε έλεγχος, ο οποίος ήταν τουλάχιστον το ίδιο καλός με αυτόν που εκτιμήθηκε με την προσέγγιση βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών<sup>47</sup>. Η μελέτη GOAL χρησιμοποίησε μια στρατηγική που βασίστηκε στους συνδυασμένους στόχους θεραπείας, όπως αυτοί δίνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες GINA<sup>6</sup> και έδειξε ότι η πλειοψηφία των ασθενών υπό αγωγή με εξατομικευμένες τιτλοποιημένες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοειδών, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με μακράς δράσης β<sub>2</sub> – διεγέρτες, μπορούσαν να πετύχουν και να διατηρήσουν καλό έλεγχο.

### **Η αναγκαιότητα για απλά στη χρήση, έγκυρα και αξιόπιστα εργαλεία εκτίμησης του ελέγχου του άσθματος**

Σε πολλές χρόνιες νόσους η φιλοσοφία των γιατρών σε σχέση με τη θεραπεία είναι να επιτύχουν συγκεκριμένους προκαθορισμένους στόχους σε μια παράμετρο που αποτελεί δείκτη καλού ελέγχου. Εντούτοις, στο άσθμα δεν υπάρχει ένας απλός, ξεκάθαρος και αποδεκτός στόχος στον οποίο να εστιάζουν οι γιατροί και τον οποίο οι ασθενείς να μπορούν να χρησιμοποιούν ως αξιόπιστο δείκτη αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Αντίθετα, επί του παρόντος, ο έλεγχος του άσθματος καταγράφεται με διάφορους τρόπους (Πίνακας 4).

Η εκτίμηση του άσθματος στηρίζεται στις παραμέτρους που αναφέρονται στις κατευθυντήριες οδηγίες, όπως είναι η λειτουργικότητα των πνευμόνων και η συμπτωματολογία. Παρόλα αυτά, υπάρχει μικρή συσχέτιση μεταξύ των συνηθισμένων αντικειμενικών μετρήσεων της λειτουργικότητας των πνευμόνων (μέγιστη εκπνευστική

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του επιπέδου ελέγχου του άσθματος

- Ημερήσια/νυκτερινά συμπτώματα
- Συμπτώματα που πυροδοτούνται με τη σωματική άσκηση
- Πνευμονική λειτουργία (% προβλ/νης), διακύμανση (%)
- Χρήση ανακουφιστικού φαρμάκου, στεροειδή από το στόμα, επισκέψεις στα επείγοντα, νοσηλείες
- Βρογχική υπεραντιδραστικότητα
- Μη επεμβατικοί δείκτες (ηωσινόφιλα πτυέλων, NO)
- Ερωτηματολόγια εκτίμησης της κατάστασης υγείας

ροή ή σπυρομετρικές τιμές) και των συμπτωμάτων ή της επιδείνωσης της ποιότητας ζωής όπως την αντιλαμβάνονται οι ασθενείς<sup>48</sup>, ενώ παράγοντες που υπολογίζονται ευκολότερα, όπως η υπερ-διάταση των πνευμόνων, μπορεί να έχουν καλύτερη συσχέτιση με συμπτώματα όπως η δύσπνοια<sup>49</sup>. Αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει, σε άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την αντίληψη των συμπτωμάτων, όπως το ταυτόχρονο άγχος, η κατάθλιψη και το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο<sup>39</sup>.

Η διακύμανση της αποφρακτικής διαταραχής και η αναστρεψιμότητα της απόφραξης των αεραγωγών επιβεβαιώνουν το άσθμα, αλλά η απουσία αυτών των στοιχείων σε μια δεδομένη στιγμή δεν αποκλείει τη διάγνωση. Είναι απαραίτητο να υπάρχει ένα απλό εργαλείο για την ακριβή εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος. Αυτό πρέπει να είναι εύχρηστο στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, όπου η πλειονότητα των ασθενών αντιμετωπίζεται από διάφορες άλλες ειδικότητες ιατρών πλην των πνευμονολόγων (π.χ. παθολόγοι, γενικοί ιατροί), σε σύντομη διάρκεια επισκέψεις. Τα ιδανικά στοιχεία ενός τέτοιου εργαλείου για τον έλεγχο του άσθματος συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Προτείνονται λοιπόν, δύο είδη προσεγγίσεων:

- α) η παρακολούθηση ειδικών για τη νόσο δεικτών ελέγχου και
- β) η ανάπτυξη ερωτηματολογίων για την καταγραφή των αποτελεσμάτων που αναφέρουν οι ασθενείς.

Οι ειδικοί για τη νόσο δείκτες εκτιμούν τους παράγοντες που σχετίζονται με την παθογένεση του άσθματος. Ο ορισμός του άσθματος περιλαμβάνει την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και τη φλεγμονή. Αυτές οι δυο παράμετροι μπορεί να αντανakλούν καλύτερα τον έλεγχο του άσθματος, απ' ό,τι οι παραδοσιακές μετρήσεις των συμπτωμάτων και της λειτουργικότητας των πνευμόνων. Η μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας έχει υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Ιδανικά χαρακτηριστικά των εργαλείων εκτίμησης του ελέγχου του άσθματος

- Ευκολία στη χρήση
- Αντικειμενικότητα στην εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος
- Βαθμολογία με ένα απλό νούμερο
- Να δίνουν έναν σαφή στόχο για την καθοδήγηση της θεραπείας
- Αξιοπιστία, εγκυρότητα και ευαισθησία στις αλλαγές του επιπέδου ελέγχου στο χρόνο
- Ικανότητα πρόβλεψης της έκβασης
- Συμπληρωματικά των εξετάσεων της πνευμονικής λειτουργικότητας

του άσθματος σε σχέση με τις μετρήσεις της ημερήσιας διακύμανσης της μέγιστης εκπνευστικής ροής<sup>50,51</sup>. Οι ασθενείς με αυξημένη υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων έχουν παροξύνσεις συχνότερα, σε σχέση με εκείνους που έχουν χαμηλότερη υπεραντιδραστικότητα, αν και υπάρχει μικρή συσχέτιση μεταξύ της υπεραντιδραστικότητας των βρόγχων και των δεικτών φλεγμονής. Η υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων μπορεί να υπολογισθεί με δοκιμασίες άμεσης (π.χ. εισπνοή ισταμίνης ή μεταχολίνης) ή έμμεσης πρόκλησης (π.χ. με εισπνοή αδενοσίνης, μαννιτόλης, υπέρτονου διαλύματος ή κατόπιν άσκησης). Παρόλα αυτά, οι μετρήσεις της υπεραντιδραστικότητας των βρόγχων είναι χρονοβόρες, απαιτούν κατάλληλο εξοπλισμό και εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό, καθώς και τη συνεργασία του ασθενή, περιορίζοντας έτσι την αξία της μεθόδου αυτής ως πρακτικού τρόπου μέτρησης του ελέγχου της νόσου.

Η φλεγμονή παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση του άσθματος και τα αντιφλεγμονώδη αποτελούν τη βάση του χειρισμού του άσθματος. Σήμερα, υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης της φλεγμονής με μη επεμβατικούς τρόπους. Ο υπολογισμός των ηωσινοφίλων στα πτύελα, προκλητά ή μη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ελέγχου, αν και η μέθοδος αυτή απαιτεί εξειδικευμένη εργαστηριακή υποστήριξη και άρα δεν ενδείκνυται για χρήση ρουτίνας στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Ένας άλλος δείκτης φλεγμονής είναι η μέτρηση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (NO). Το NO παράγεται σε μικρές ποσότητες από τα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά τα κύτταρα της φλεγμονής συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων του, εξηγώντας έτσι την παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων NO και ηωσινοφιλικής φλεγμονής<sup>52</sup>. Μέχρι πρόσφατα, η μέτρηση του εκπνεόμενου

μενου NO απαιτούσε τη χρήση ακριβού εξοπλισμού, ο οποίος περιοριζόταν στη δευτεροβάθμια περίθαλψη και στη μέτρησή του για ερευνητικούς σκοπούς. Εντούτοις, με την ανάπτυξη φθηνών φορητών μετρητών για την καταγραφή του εκπνεόμενου NO, αυξάνονται οι προσδοκίες για τη σωστότερη εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος στην πρωτοβάθμια περίθαλψη.

**Εργαλεία αξιολόγησης του ελέγχου της νόσου με βάση την εκτίμηση των ασθενών**

Τα εργαλεία αξιολόγησης του ελέγχου που βασίζονται στη γνώμη των ασθενών<sup>53</sup> μπορεί να είναι χρήσιμα στην εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος. Έχουν δημιουργηθεί αρκετά τέτοια εργαλεία, που περιλαμβάνουν την άποψη των ασθενών για τα αποτελέσματα που έχουν επιτευχθεί με τη θεραπεία. Τέτοια εργαλεία μπορεί να είναι γενικά ή ειδικά για τη νόσο. Τα γενικά εργαλεία, όπως το ερωτηματολόγιο EQ-5D<sup>54</sup>, είναι συνήθως εύκολα στη χρήση, σύντομα και αποδεκτά τόσο από τον ασθενή όσο και από γιατρούς. Επίσης, καταγράφουν τη συννοσηρότητα (που είναι συχνή σε ασθενείς με άσθμα) και επιτρέπουν τη σύγκριση μεταξύ ομάδων ασθενών και θεραπειών. Εντούτοις, τα ειδικά για την έκβαση του άσθματος εργαλεία είναι πιο ευαίσθητα σε σχέση με τα γενικά, σε ότι αφορά τις διάφορες πτυχές της νόσου ως προς την ποιότητα ζωής και τα αποτελέσματα της θεραπείας του άσθματος. Αυτά τα ειδικά εργαλεία εκτίμησης του άσθματος ποικίλουν ως προς τα χαρακτηριστικά, την εγκυρότητα και την ευκολία στη χρήση τους. Το ερωτηματολόγιο των 30 δευτερολέπτων χρησιμοποιείται ευρέως στον Καναδά, όπως συστήνουν οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες<sup>55</sup>. Οι «τρεις ερωτήσεις» του «The Royal College of Physicians» έχουν εγκριθεί για χρήση ρουτίνας, έναντι άλλων μεθόδων που χρησιμοποιούνται ευρέως στη Μεγάλη Βρετανία και συστήνονται και από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες<sup>56</sup>. Με τις ερωτήσεις να απαιτούν ένα απλό ναι/όχι, η μέθοδος αυτή της αξιολόγησης είναι γρήγορη και εύχρηστη στην κλινική πράξη. Εργαλεία όπως το Asthma Control Test (ACT)<sup>57</sup> και το Asthma Control Questionnaire (ACQ)<sup>58</sup> είναι επίσης χρήσιμα, ενώ έχουν καλή συσχέτιση μεταξύ τους<sup>59</sup>. Το ACT είναι πιο σύντομο, δεν απαιτεί υπολογισμούς και περιλαμβάνει και ερώτηση σχετικά με την άποψη του ασθενή για τον έλεγχο, προσφέροντας έτσι μια χρήσιμη ματιά στην οπτική γωνία του ασθενή (Σχήμα 1, πίνακας 6). Τόσο το ACT όσο και το ACQ είναι εγκεκριμένα και αξιόπιστα εργαλεία και ανταποκρίνονται στις αλλαγές του ελέγχου του άσθματος στο χρόνο, ενώ παρέχουν μια και μόνο αριθμητική ένδειξη του ελέγχου που μπορεί να αποτελέσει το στόχο της αποτελεσματικής θεραπείας,

↓  
**ΒΑΘΜΟΙ**

**Ερώτηση 1** Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο συχνά το άσθμα σε εμπόδισε να ανταποκριθείς στα καθήκοντά σου στη δουλειά, το σχολείο, τις σπουδές ή το σπίτι:

Συνεχώς	1	Πολύ συχνά	2	Συχνά	3	Σπάνια	4	Ποτέ	5	
---------	---	------------	---	-------	---	--------	---	------	---	--

**Ερώτηση 2** Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο συχνά ένιωσες δύσπνοια:

Συχνότερα από μία φορά την ημέρα	1	Μία φορά την ημέρα	2	3 με 6 φορές την εβδομάδα	3	Μία ή δύο φορές την εβδομάδα	4	Ποτέ	5	
----------------------------------	---	--------------------	---	---------------------------	---	------------------------------	---	------	---	--

**Ερώτηση 3** Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο συχνά τα συμπτώματα του άσθματος (αναπνευστικός συριγμός, βήχας, δύσπνοια, σφίξιμο ή πόνος στο στήθος) σε ξύπνησαν κατά τη διάρκεια της νύχτας ή νωρίτερα από το κανονικό το πρωί:

4 ή περισσότερες νύχτες την εβδομάδα	1	2 έως 3 νύχτες την εβδομάδα	2	Μία φορά την εβδομάδα	3	Μία ή δύο φορές	4	Ποτέ	5	
--------------------------------------	---	-----------------------------	---	-----------------------	---	-----------------	---	------	---	--

**Ερώτηση 4** Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο συχνά χρησιμοποίησες το ανακουφιστικό σου φάρμακο ή τον νεφελοποιητή σου (π.χ. Aerolin®, Dracanyl®, Salbutonava®):

3 ή περισσότερες φορές την ημέρα	1	1 ή 2 φορές την ημέρα	2	2 ή 3 φορές την εβδομάδα	3	Μία φορά την εβδομάδα ή λιγότερο	4	Ποτέ	5	
----------------------------------	---	-----------------------	---	--------------------------	---	----------------------------------	---	------	---	--

**Ερώτηση 5** Θεωρείς ότι τις τελευταίες 4 εβδομάδες το άσθμα σου ήταν:

Καθόλου υπό έλεγχο	1	Ελάχιστο υπό έλεγχο	2	Κάπως υπό έλεγχο	3	Ικανοποιητικά υπό έλεγχο	4	Απόλυτα υπό έλεγχο	5	
--------------------	---	---------------------	---	------------------	---	--------------------------	---	--------------------	---	--

**Βήμα 2:** Πρόσθεσε τους βαθμούς από κάθε ερώτηση για να βρεις τη συνολική βαθμολογία σου. **ΣΥΝΟΛΟ**

**Βήμα 3:** Γύρισε σελίδα για να μάθεις τι σημαίνει η βαθμολογία σου.

ΣΧΗΜΑ 1. Ερωτηματολόγιο Asthma Control Test (ACT).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.** Η βαθμολογία του Asthma Control Test (ACT)

- Η βαθμολογία 25 αντιπροσωπεύει τον πλήρη έλεγχο
- Βαθμολογία  $\geq 20$  αντιπροσωπεύει τον ικανοποιητικό έλεγχο
- Βαθμολογία  $< 20$  αντιπροσωπεύει το μη ελεγχόμενο άσθμα. Στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να γίνει τροποποίηση της θεραπείας, έτσι ώστε να βελτιωθεί ο έλεγχος του άσθματος.

κάτι δηλαδή ανάλογο με τη μέτρηση της πίεσης ή των λιπιδίων για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας. Και τα δύο αυτά εργαλεία εκτίμησης έχουν τη δυνατότητα να επηρεάζουν τη μακροπρόθεσμη έκβαση του άσθματος, αυξάνοντας τις προσδοκίες για την αντιμετώπισή του και διευκολύνοντας την επίτευξη του ελέγχου.

**2. Εκτίμηση των αιτιών ανεπαρκούς ελέγχου που σχετίζονται με τον ασθενή**

Ο εντοπισμός του ανεπαρκούς ελέγχου είναι το πρώτο βήμα για τη βελτίωσή του. Το επόμενο βήμα είναι ο προσδιορισμός των αιτιών του ατελούς ελέγχου στον

κάθε ασθενή. Αυτό θα έπρεπε να περιλαμβάνει μια εκτίμηση του κατά πόσο η συμπεριφορά (ή η συνήθεια) του ασθενή, όπως το κάπνισμα ή η έλλειψη συμμόρφωσής του στην θεραπεία, μπορεί να είναι επιβαρυντικός παράγοντας. Οι ασθενείς μπορεί να είναι επιφυλακτικοί στο να παραδεχτούν ότι καπνίζουν ή ότι δεν ακολουθούν τη θεραπεία αν πιστεύουν ότι κάτι τέτοιο θα δυσαρεστούσε τον θεράποντα ιατρό.

Ένας από τους λόγους που οι προηγούμενες παρεμβάσεις με στόχο την βελτίωση της συμμόρφωσης είχαν περιορισμένη επιτυχία<sup>60</sup>, είναι ότι είχαν μια γενικευμένη προσέγγιση έναντι μιας εξατομικευμένης που θα ανταποκρίνεται στις ανάγκες του κάθε ασθενή ξεχωριστά<sup>30</sup>. Οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη διευκόλυνση της μέγιστης συμμόρφωσης στη θεραπεία του άσθματος, είναι πιθανά πιο αποτελεσματικές όταν εξατομικεύονται και όταν απευθύνονται τόσο σε συναισθηματικά εμπόδια (π.χ. αντιλήψεις και προσδοκίες των ασθενών) όσο και σε πρακτικά προβλήματα (π.χ. ευκολία της αγωγής, ικανότητα χρήσης συσκευών εισπνοών)<sup>34</sup>.

Επιπλέον, δεδομένου ότι οι πεποιθήσεις των ασθενών σχετικά με το άσθμα μπορούν να επηρεάσουν τη δια-

χείρισή του, η εξειδικευμένη εκπαίδευση των ασθενών είναι το πρώτο βήμα που απαιτείται για να υπερπηδηθεί αυτό το εμπόδιο. Οι εσφαλμένες αντιλήψεις των ασθενών (π.χ. το άσθμα είναι νόσος που εμφανίζεται με τη μορφή επεισοδίων, άρα απαιτεί θεραπεία μόνο στις παροξύνσεις) μπορούν να αντιμετωπισθούν με την κατάλληλη εκπαίδευσή τους.

Επιπλέον, κεντρικής σημασίας είναι και η εκπαίδευση των ιατρών με στόχο τη βελτίωση της επικοινωνίας τους με τους ασθενείς, ώστε να είναι πιο αποτελεσματικοί στο να αντιμετωπίζουν τους φόβους των ασθενών σε σχέση με τη θεραπεία του άσθματος και τη βελτίωση του ελέγχου του.

### 3. Τακτική παρακολούθηση των ασθενών με άσθμα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη

Η αναγνώριση της μη συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία ως αιτίας ατελούς ελέγχου του άσθματος, έχει τονίσει την αναγκαιότητα για καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών με άσθμα. Μέχρι σήμερα, δεν έχει παγιωθεί ένας ενιαίος τρόπος επανεκτίμησης του άσθματος, με αποτέλεσμα να υποεκτιμώνται οι ανάγκες και οι προσδοκίες των ασθενών και να μη βελτιώνονται η νοσηρότητα και η θνητότητα που σχετίζονται με τη νόσο.

Το «Minimal Asthma Assessment Tool» (MAAT)<sup>61</sup> αναπτύσσεται ως μια μέθοδος που αντιμετωπίζει μερικά από αυτά τα θέματα και βοηθάει στην κατάταξη των ασθενών για παρακολούθηση στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, αναγνωρίζοντας τον ατελή έλεγχο του άσθματος και τις αιτίες του σε κάθε ασθενή. Το MAAT αποτελείται από ένα σύντομο δισέλιδο ερωτηματολόγιο που καλύπτει τις απόψεις του ασθενή σχετικά με τα εισπνεόμενα φάρμακα που χορηγούνται για πρόληψη και θεραπεία, καθώς και για τις παρενέργειες, πώς το άσθμα επηρεάζει τον ασθενή και άλλα θέματα που μπορεί να επηρεάζουν τον έλεγχο του άσθματος (όπως το κάπνισμα και η συννοσηρότητα). Έχει σχεδιαστεί μια διεθνής μελέτη για την αξιολόγηση της χρήσης του MAAT. Η ανάπτυξη αποτελεσματικών εργαλείων για τη διευκόλυνση της παρακολούθησης του άσθματος, με επίκεντρο τον ασθενή στην πρωτοβάθμια

περίθαλψη, είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση του ελέγχου του άσθματος, καθώς και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθματικού ασθενή.

### ΣΥΝΟΨΗ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του άσθματος συχνά δεν εφαρμόζονται στην κλινική πράξη, είτε γιατί οι ιατροί δεν είναι ενήμεροι (παθολόγοι, γενικοί γιατροί), είτε γιατί δεν είναι πεπεισμένοι ότι μπορούν να εφαρμοστούν στην κλινική ρουτίνα της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Οι κατευθυντήριες γραμμές είναι πιθανότερο να ακολουθούνται αν είναι απλές και έχουν ευελιξία. Επιπλέον, απαιτούνται πρακτικά εργαλεία που να διευκολύνουν τη διάγνωση και την αξιολόγηση του άσθματος, καθώς και των παραγόντων που ευθύνονται για τον ανεπαρκή έλεγχο της νόσου.

Συνοψίζοντας λοιπόν, σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, η βελτίωση του επιπέδου ελέγχου του άσθματος είναι εφικτή αν εφαρμόζονται 4 βασικές συνθήκες:

- 1) Να χρησιμοποιούνται κατάλληλα εργαλεία με επίκεντρο τον ασθενή, για την εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος
- 2) Να αναγνωρίζονται τα αίτια ανεπαρκούς ελέγχου στον κάθε ασθενή ξεχωριστά
- 3) Οι ιατροί να συνεργάζονται με τους ασθενείς στο σχεδιασμό ενός εξατομικευμένου πλάνου θεραπείας, που να βελτιώνει τον ατελή έλεγχο και τις αιτίες του, λαμβάνοντας υπόψη τους στόχους και τις προσδοκίες του ασθενή, και τέλος,
- 4) Οι ιατροί να παρακολουθούν τα αποτελέσματα της θεραπείας που έχουν θέσει σε κάθε ασθενή και να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα βελτίωσής της μέσω τακτικής παρακολούθησης, όπως άλλωστε υπαγορεύεται και από τις κατευθυντήριες οδηγίες.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)



# Poor asthma control in clinical practice: quantifying the perspective of improvement

Niki Gianniou<sup>1</sup>  
Nikoletta Rovina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Respiratory and Critical Care Department,  
Evangelismos General Hospital

**Key words:**

- asthma control
- expectations
- compliance
- education
- follow-up

**SUMMARY.** In spite of the development and circulation of international guidelines for the diagnosis and treatment of asthma during recent years, there is evidence of uncontrolled asthma and poor control of asthma among children and adults. According to the most recent guidelines for the treatment of asthma, the aim of asthma management is to achieve and maintain control, for as long as possible, without having side-effects from medication. However, “asthma control” has a different significance for different people. For many years, the effectiveness of the treatment for asthma was measured by isolated parameters, such as symptoms, lung function, exacerbations, surrogate markers of inflammation or the need for reliever medication. In clinical practice, healthcare professionals have monitored patients, evaluating the severity of the disease and treating the symptoms. However, there is no evidence that any of these parameters that have been used indicates the achievement of control. Moreover, they do not reflect what is important for the patient, whose quality of life depends on the pervasiveness of the disease and not on isolated signs of improvement. The fact that the level of asthma control is often overestimated by patients and doctors alike suggests that the guidelines alone are not sufficient to ensure an adequate measurement of the level of asthma control. This review aims to highlight the commonest reasons for poor asthma control and to propose solutions for raising the perspectives of improvement. *Pneumon 2008; 21(3):283–292*

## INTRODUCTION

Asthma is a chronic disease that affects almost 300 million patients worldwide, with an expected increase of prevalence to 400 million by 2025<sup>1,2</sup>. It is the cause of 250 thousand deaths annually worldwide and gives rise to a significant socio-economic burden. In addition, in spite of the development and dissemination of international guidelines for the diagnosis and the treatment of asthma, during recent years, there is

**Correspondence:**

Nikoletta Rovina  
Respiratory and Critical Care Department  
Evangelismos General Hospital, 45-47 Ipsilandou Str.,  
Athens 106 75, Tel: 210 7235521  
E-mail: rovinanikoletta@hotmail.com

continuing evidence of poor control of asthma among children and adults<sup>3-5</sup>. According to the most recent guidelines for the treatment of asthma<sup>6</sup>, the aim of asthma management is to achieve and maintain control, for as long as possible, without having side-effects from medication. However, the concept of "asthma control" has a different significance for different people. For many years, the effectiveness of treatment for asthma was measured by isolated parameters, such as symptoms, lung function, exacerbations, surrogate markers of inflammation or the need for reliever medication. In clinical practice, healthcare professionals have been occupied with monitoring the patient, evaluating the severity of the disease and treating the symptoms. However, there is no evidence that any of these parameters indicates achievement of control. Moreover, they do not reflect what is important for the patient, whose quality of life depends on the pervasiveness of the disease and not on isolated signs of improvement<sup>7,8</sup>. In addition, by focusing on isolated parameters of the disease, the level of control achieved may be overestimated<sup>9</sup>.

Recent international multi-centre studies have shown that 33-50% of patients with persistent symptoms believed themselves to have good control of their asthma<sup>4</sup>. Obviously, many patients have low expectations for their asthma control. During the last few years, many trials have been conducted worldwide about the level of asthma control achieved so far (4, 5,9,10). For the study purposes, asthma was diagnosed in more than 8,500 people in 16 countries. These studies revealed a common pattern for all patients involved, namely, poor asthma control, limitations in their day-time activities and a large number

of emergency visits to hospitals, and hence poor quality of life. Poor asthma control was combined with inadequate use of inhaled corticosteroids (ICS) in patients with chronic asthma, 35% in the USA, 41% in Europe and 15% in Asia. Only 5% of patients with asthma in the US and Europe had achieved control, as this is defined by the international guidelines for asthma (GINA)<sup>6</sup>. However, the fact that the level of asthma control is often overestimated by both patients and by doctors, suggests that the guidelines alone do not suffice to ensure adequate measurement of the level of asthma control.

### WHAT DOES ASTHMA CONTROL MEAN?

According to the guidelines of the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)<sup>8</sup>, the effective treatment of asthma requires a personal treatment plan for each patient, aiming at minimizing the symptoms and relief treatment with  $\beta$ 2 stimulators, preventing the limitation of activity at work or in everyday life, and reducing exacerbations and the need for intensive medical treatment or hospitalization. According to GINA, the aim of asthma management is to achieve the control of the disease<sup>6</sup>. Controlled asthma is characterized by minimal or no symptoms during the day, no asthma attacks or emergency visits to physicians or hospitals, minimal need for reliever medication, no limitations on physical activities and exercise, nearly normal lung function and minimal or no side-effects from medication. The criteria cited by GINA for good control and achieved control of asthma are shown in [Table 1](#).

The GINA guidelines for asthma provided a "guide" for the management of asthma worldwide, based on the

**TABLE 1.** Levels of asthma control according to the international guidelines for asthma (GINA)

	<b>Controlled</b> <b>(All of the following)</b>	<b>Partly Controlled</b> <b>(Any measure present</b> <b>in any week)</b>	<b>Uncontrolled</b>
Daytime symptoms	None (twice or less/week)	More than twice/week	Three or more features of partly controlled asthma present in any week
Limitation of activities	None	Any	»
Nocturnal symptoms/awakening	None	Any	»
Need for reliever/rescue treatment	None (twice or less/week)	More than twice/week	»
Lung function (PEF or FEV <sub>1</sub> )	Normal	< 80% predicted or personal best (if known)	»
Exacerbations	None	One or more/year	One in any week

severity of the disease, suggesting a gradual decrease in treatment. According to these suggestions the treatment should be started at the level needed to achieve control and then, when control is achieved, it should be continued, reducing the dose (step-down).

## WHAT FACTORS ARE RESPONSIBLE FOR POOR ASTHMA CONTROL?

There are several possible reasons for poor asthma control (Table 2). However, regardless of the underlying causes, the level of achieved control reflects the way patients and doctors manage it<sup>11</sup>. Healthcare professionals need to conduct asthma reviews and take appropriate action when asthma control is poor. In addition they may improve asthma control by showing a greater understanding of the patient's perspective. On the other hand, patients need to engage in specific forms of self-management behaviour and show optimal adherence to the appropriate treatment. Differences between the perspectives of patients and healthcare professionals concerning asthma control could affect the management of asthma and consequently the achievement of asthma control. From the patients' point of view, in order to improve the level of asthma control, three key points

**TABLE 2.** Reasons for poor control

- 
- Co-morbidity (e.g. rhinitis, COPD)
  - Severe therapy-resistant asthma
  - Ongoing exposure to triggers (e.g. occupational asthma, pets, mite etc)
  - Inadequate assessment
  - Misdiagnosis
  - Inadequate treatment
  - Ineffective delivery of treatment (e.g. poor inhaler technique)
  - Limited treatment effectiveness (e.g. smoking interfering with steroid actions)
  - Low patient and physician expectations
  - Low adherence with agreed asthma therapy
  - Functional and psychological problems affecting willingness to use therapy
  - Complementary/alternative treatment
  - Not attending medical consultations
  - Patients do not perceive symptoms as indicative of poor control
- 

should be considered:

1. What levels of asthma control are patients currently achieving?
2. What are the common causes of poor control?
3. What are the main patient-related determinants of asthma control?

### 1. What levels of asthma control are patients currently achieving?

With the medical treatments currently available it is possible to achieve control in the majority of patients with asthma at least in the artificial setting of a clinical trial. However, in the real world, where patients make choices that may reflect different priorities, asthma still imposes a considerable burden on health care systems, largely as a result of poor control. Large population-based studies suggest that a substantial proportion of patients with asthma experience sub-optimal levels of asthma control. According to the AIRE study involving over 2,800 patients with asthma (identified by telephone interviews of randomly selected households) in France, Germany, Italy, the Netherlands, Spain, Sweden and the UK, asthma symptoms are part of their everyday life<sup>4</sup>. More than half (56%) of the respondents had suffered daytime symptoms in the previous 4 weeks and around 1 in 3 respondents experienced sleep disruption due to asthma at least once a week. Among the 753 children (aged <16 years) surveyed, 28% had suffered night-time symptoms in the previous month, with 61% needing to use their rescue medication. Findings similar to those of the AIRE study were reported by the international asthma patient insight research (INSPIRE) study<sup>12</sup>. This study, conducted in 11 countries (Australia, Belgium, Canada, France, Germany, Italy, the Netherlands, Spain, Sweden, the UK and the USA) included 3,415 adults with asthma treated with ICS, recruited via their physicians and interviewed by telephone. Nearly 70% of the patients (74%) used a short-acting bronchodilator every day and half of (51%) had had at least 1 exacerbation requiring medical intervention in the past year. The mean number of instances of asthma worsening was 16 in those patients with uncontrolled asthma compared with 6 among patients with well controlled asthma. There is also evidence from a 10-year Finnish study that enhancing the delivery of health care services can improve asthma control<sup>13</sup> but in most countries, poor control remains a significant burden for patients and the health care system. A meta-analysis of 9 studies conducted in Australia, Canada, France, Sweden, the UK and the USA showed that around 1/3 of the direct costs of asthma and

Y of the total cost of asthma were a consequence of poor control of the disease<sup>14</sup>.

## 2. What are the common causes of poor control from the patients' point of view?

There are many reasons, both clinical and behavioural, why asthma may be poorly controlled. Important clinical factors include the genetic characteristics of the individual, the type of asthma (e.g. aspirin-sensitivity, neutrophilic activity) and co-morbidity (e.g. gastro-oesophageal reflux, allergic rhinitis)<sup>15,16</sup>. In addition, the behaviour of both clinicians and patients is an important determinant of the level of achievement of asthma control.

Patient behaviour is important, as the level of asthma control is influenced by adherence to treatment and other self-management behaviour, and is affected by smoking. Finally, patients may also fail to consult their doctor about the treatment of their asthma. A UK survey found that 10% of asthmatic patients had seen no health professionals about asthma in the previous three years<sup>17</sup>. Osterberg and Blaschke<sup>18</sup> listed the most frequent reasons patients give for non-compliance (Table 3).

## 3. What are the main patient-related determinants of asthma control?

### *Patients' expectations, aspirations and goals*

Patients may accept their symptoms, assuming that frequent symptoms, exacerbations and life-style limitations are an inevitable consequence of having asthma<sup>10</sup>. In the AIRE study, the majority of patients considered themselves to have controlled asthma, yet

their symptom levels showed lack of control and failure to reach the levels expected by management guidelines<sup>4</sup>. In another study, while 58% of patients reported that they were very satisfied with the standard of their asthma management, this proportion fell to 33% after they were shown the standards that patients can expect according to the international guidelines<sup>19</sup>. Such findings indicate that there is a need to raise patient expectations by increasing their awareness of the quality of life that could be attained.

### *What level of control do patients want to achieve?*

When asked about the things they most dislike about asthma, most patients report symptoms such as cough, breathlessness and life-style restrictions<sup>20</sup>. In a study of patients with asthma, 55% of respondents reported that they would find a written action plan helpful<sup>19</sup>, though another study reported that 45% of patients neither underwent nor wanted regular asthma review<sup>21</sup>. Some patients' goals are apparently contradictory (e.g. they may want few symptoms and no impact on activities, but do not want to take medication that could help to achieve this). In real life, patients make choices between different attributes of the disease and its treatment, trading off one aspect for another just as they may choose between consumer goods that offer different features at different costs; for instance, one experiment showed that patients were willing to experience higher levels of wheeze and sleep disturbance to avoid cough and breathlessness<sup>22</sup>. Moreover, patients wish to have the option of choosing among different treatment regimens<sup>23</sup> and to have autonomy in decision-making in asthma management<sup>24</sup>.

### *Patient goals and asthma control*

Asthma control is evaluated in ways defined by health care professionals (e.g. use of reliever medication, lung function, need for unscheduled health care). However, this standard method is based on surrogate markers that are not necessarily of relevance to the individual patient. In contrast, psychological treatments routinely use patient-defined goals that when achieved can be seen by both the patient and the healthcare professional as a marker of improvement. For example, an agoraphobic may set a goal of walking to the shop to buy a newspaper each day. Identifying and using patient goals has been shown to encourage patient involvement, which may lead to better adherence to treatment<sup>25</sup>. It is also consistent with the view that effective therapy is what satisfies the

**TABLE 3.** Reasons patients give for non compliance

- 
- Psychological problems (e.g. depression)
  - Cognitive impairment
  - Treatment of asymptomatic disease
  - Inadequate follow-up or discharge planning
  - Side effects of medication
  - Patient's lack of belief in benefit of treatment
  - Patient's lack of insight into the illness
  - Poor doctor-patient relationship
  - Presence of barriers to care or medications
  - Missed appointments
  - Complexity of treatment
  - Cost of medication
-



patients' goals and expectations<sup>26</sup>.

### ***Patient adherence to treatment and other aspects of self-management***

Patients may not take the medications they have been prescribed, thus contributing to poor disease control. Regardless of the age, gender and socio-economic status of patients and the type and severity of the disease, non-adherence rates of over 30% have consistently been noted across chronic illnesses<sup>27</sup>, and with even higher rates of non-adherence to inhaled corticosteroids<sup>28</sup>. Non-adherence is lower for more complex regimens, but significant non-adherence remains even when the frequency of dosage is reduced<sup>29,30</sup>. Furthermore, provision of clear information about the treatment, although essential, is not sufficient to guarantee adherence<sup>31</sup>.

### ***Patients' "common sense" beliefs about treatment and their perceptions of asthma***

Patients' self-management of their asthma is strongly influenced by their "common sense" beliefs about illness and treatment<sup>32</sup>. Patients do not follow treatment advice blindly even when it comes from trusted practitioners, but rather evaluate whether the advice makes sense to them in the light of their own understanding and beliefs about illness and treatment<sup>33</sup>. Patients' adherence to medication is particularly influenced by the way in which they evaluate their personal need for medication in relation to its potential side-effects.

A study of adherence to ICS in community-managed asthma patients in the UK showed that for many patients, the medical model of asthma as a chronic condition requiring daily preventer treatment was perceived to be at odds with their symptomatic experience of asthma as an episodic condition (i.e. their belief that the asthma is not there when there are no symptoms). These patients were more likely to doubt their personal need for daily ICS and were significantly less adherent<sup>34</sup>. Moreover, patients' concerns about potential adverse effects of medication become more salient when they doubt the necessity for treatment<sup>33</sup>. Patients' concerns about prescribed treatment extend beyond their experience of side effects to include more abstract worries arising from negative beliefs about pharmaceuticals, such as the potential for dependence and long-term effects<sup>35</sup>. This may be one reason why many patients resort to untested complementary or alternative treatments for asthma. Surveys have shown high levels of use of such treatments by asthmatics in spite of a poor

evidence base for their efficacy<sup>36</sup>.

Lack of information may lead patients to devalue a treatment option or make inferences based on the limited information that they have. Patients' beliefs may govern their attitudes towards therapy, but these beliefs are not fixed and can be changed through education and negotiation<sup>37</sup>. Finally psychological factors<sup>38</sup>, such as anxiety and depression, as well as the socio-economic background<sup>39</sup> and ethnicity<sup>40</sup> may influence patients' behaviour and therefore their asthma control.

As far as doctors are concerned, asthma control level can be improved by:

- a) the use of simple tools to assess and monitor asthma control
- b) the correct identification of patient-related reasons for poor control
- c) routine review of asthma in primary care.

### **A) Assessing and monitoring asthma control**

#### ***Severity vs. Control***

Management guidelines for asthma, as those for many other diseases, include treatment algorithms based on the severity of the disease, as defined by the clinical features before treatment and by the treatment given<sup>6,7</sup>. Severity usually refers to the degree of the underlying pathology. Deciding the severity of asthma is not always easy<sup>41</sup>. When respiratory specialists were shown a number of case studies and were asked to assign the severity of the asthma in each case, there was considerable disagreement<sup>42</sup>. The inherent variability of asthma also presents problems for the classification of severity<sup>43</sup>. Severe asthma, defined as persisting symptoms despite high levels of treatment, is likely to have a number of underlying reasons (e.g. comorbidity such as gastro-oesophageal reflux, rhinitis), including psychological and adherence factors<sup>44</sup>.

Although the factors indicating control may be the same as those indicating severity (e.g. persisting symptoms, impaired lung function, high bronchodilator use, steroid use, unscheduled consultations due to exacerbations, hospitalization, life-threatening attacks), there is a difference between the two concepts. Patients with severe asthma can be well controlled, while those with mild underlying disease can show signs of poorly controlled disease. A management plan based on control and on the goals of patients may show better outcome than a plan based on severity.

Several studies suggest that the outcome may be better with treatment algorithms based on parameters

that are more closely linked to control than the usual symptom-based management protocols. There is evidence of reduction in the exacerbation rate, but a higher ICS load, in patients given treatments that optimize reduction in bronchial hyperreactivity, rather than treatment based on the symptoms<sup>45</sup>. Similarly, a treatment strategy based on normalization of sputum eosinophil levels resulted in reduced exacerbations compared to standard management protocols, without increasing steroid exposure<sup>46</sup>. A randomized controlled trial with placebo, using a management strategy incorporating exhaled nitric oxide<sup>NO</sup> readings, achieved control that was at least as good as that obtained with a guideline-based approach<sup>47</sup>. The GOAL study used a strategy based on the combined aims of treatment given in the GINA guidelines<sup>6</sup> and showed that the majority of patients treated with individually titrated doses of ICS, either alone or in combination with long acting  $\beta_2$  agonists, could achieve and maintain control.

### ***The need for simple, valid and reliable measures of asthma control***

In many chronic diseases, the philosophy of the healthcare professionals is to achieve a predefined target level in a surrogate marker that indicates good control. However, in asthma there is currently no simple, clear, accepted target measure that healthcare professionals can aim to achieve and patients can use as a reliable indicator of treatment effectiveness. Instead, asthma control is currently implied in a number of ways (Table 4).

Assessment of asthma has traditionally been based on parameters noted in management guidelines, such as lung function and symptoms. However, there is little correlation between commonly measured objective measurements of lung disease (peak flow meters or spirometry) and the level of symptoms or impairment of quality of life perceived by patients<sup>48</sup>, while more easily measured parameters,

**TABLE 4.** Current methods used to assess level of asthma control.

- 
- Day/night, exercise induced symptoms
  - Lung function (% predicted, variability)
  - Rescue medication, oral steroids, emergency consultations, hospitalization
  - Bronchial hyperreactivity
  - Biomarkers (exhaled NO, sputum eosinophils)
  - Health status
- 

such as lung hyperinflation, may show better correlation with symptoms such as breathlessness<sup>49</sup>. This may be due in part to other factors that influence the perception of symptoms, such as concomitant anxiety, depression and socio-economic background<sup>39</sup>. The demonstration of variability and reversibility of airflow limitation confirms asthma, but the absence of these features at a given moment in time does not preclude the diagnosis. A simple tool is required to assess asthma control accurately. Such a tool needs to be quick and easy to use in primary care where the majority of patients with asthma are managed by a range of healthcare professionals other than respiratory specialists (e.g. general physicians, general practitioners), in brief consultations. The ideal features of such an asthma control tool are summarized in Table 5. Two approaches can be considered: the monitoring of specific biometric markers of asthma control and the development of questionnaires to record patient-reported outcomes.

These asthma specific biometric markers assess factors associated with the pathogenesis of asthma. The definition of asthma encompasses airway hyperresponsiveness and inflammation. These two parameters may both be more closely linked to asthma control than traditional measures of symptoms and lung function. Measurements of bronchial hyperreactivity have higher sensitivity and specificity for the diagnosis of asthma than measurements of diurnal variation in peak flow<sup>50,51</sup>. Exacerbations occur more frequently in patients with high bronchial activity than in those with reduced bronchial reactivity, although there is poor correlation between bronchial hyperreactivity and markers of inflammation. Bronchial hyperreactivity can be assessed by direct challenge (e.g. inhalation of histamine or methacholine) or indirectly (e.g. inhalation of adenosine, mannitol, hypertonic saline, or using exercise). However, measurements of bronchial hyperreactivity are time consuming, and require appropriate equipment

**TABLE 5.** Ideal features of a tool for assessing asthma control

- 
- Convenient to perform
  - Objective measure of asthma control
  - Simple numeric value
  - Gives a clear target to guide treatment
  - Reliable, valid and responsive to changes in asthma control over time
  - Able to predict outcomes
  - Complementary to lung function tests
-

and healthcare professional expertise as well as patient cooperation, limiting the value of the approach as a practical measure of control.

Inflammation is central to the pathogenesis of asthma and anti-inflammatory treatment constitutes the basis of asthma management. New technological development enables non-invasive measurement of inflammation. The eosinophil count in spontaneously produced or induced sputum can be measured as a marker of control, although the method requires appropriate expertise and laboratory support, so it is not currently suitable for use in routine primary care. Another surrogate marker of inflammation is exhaled NO. NO is produced in low levels by the airways epithelial and endothelial cells, but inflammatory cells contribute to greatly increased levels, explaining the observed correlation between NO levels and eosinophilic inflammation<sup>52</sup>. Until recently, exhaled NO estimations necessitated the use of expensive monitoring equipment restricted to secondary care and research settings.

### **Patient-based outcome measures**

Patient-based outcome measures<sup>53</sup> may be useful for assessing asthma control. A number of such tools have been developed and these involve questioning the patient about outcomes achieved. Such tools may be generic or disease specific. Generic measures, such as the questionnaire EQ-5D<sup>54</sup>, are often easy to use, brief and acceptable to both patients and practitioners. They also capture the impact of co-morbid conditions (which are common in patients with asthma) and allow comparison across patient groups and therapies. However, asthma specific outcome measures are more sensitive than generic measures to the various disease-specific aspects of health-related quality of life and the effects of asthma treatments. The asthma-specific patient based measures that are available vary in characteristics, technical validity and ease of use. The 30-second test is widely used in Canada, where it is recommended in management guidelines<sup>55</sup>. The Royal College of Physicians' three questions are validated against other tools, widely used in the UK and recommended in management guidelines<sup>56</sup>. With the questions requiring simple yes/no answers, the method is quick and easy to use in clinical practice. Tools such as the Asthma Control Test (ACT)<sup>57</sup> and the Asthma Control Questionnaire (ACQ)<sup>58</sup> are also useful, and show good correlation with each other<sup>59</sup>. The ACT is shorter, requires no calculations and includes a question on the patient's view of control, thus giving a useful insight into the patient perspective (Figure 1, Table 6). Both the ACT and the ACQ are validated tools

that are reliable and responsive to changes in asthma control over time, and they provide a single numerical indication of control that has the potential to provide a target for driving management, analogous to that of a blood pressure measurement or a lipid measurement for the management of hypertension or dyslipidaemia. Both measures have the potential to influence long-term asthma outcomes, raising expectations for asthma management and facilitating the achievement of asthma control.

### **B) Identification and assessment of patient-related reasons for poor control**

Identifying poor asthma control is the first step in improving it. The next step is to establish the reasons for poor control in individual patients. This should include an assessment of whether the patient's behaviour or habits, such as smoking or treatment non-adherence, might be contributory factors. Patients may be reluctant to admit to smoking or non-adherence if they believe that this will offend the clinician.

One of the reasons why previous interventions to improve adherence have met limited success<sup>60</sup> is that they have taken a 'one-size fits all' approach, rather than individualizing the approach to meet the specific needs of each patient<sup>30</sup>. Interventions intended to facilitate optimum adherence with asthma therapy are likely to be more effective if they are individualized and address emotional barriers (e.g. patients' beliefs and expectations) as well as practical barriers (e.g. regimen convenience, ability to use inhaler devices)<sup>34</sup>.

Given that patients' beliefs about their asthma may affect how they cope with it, tailored education is the first stage towards overcoming this obstacle. Identifying misplaced health beliefs (e.g. asthma is an episodic disease; treatment is necessary only during exacerbations) may be helped by tailoring education to each patient's own needs and goals. In addition, education of healthcare professionals is of vital importance for improving communication with patients, in order for them to become more effective in dealing with patients' fears about asthma medication and improvement in asthma control.

### **C) Routine review of patients with asthma in primary care**

The identification of non-adherence as a cause of poor control has increased recognition of the need for better review of patients with asthma. Currently, asthma reviews are often not standardized in structure and data

↓  
**ΒΑΘΜΟΙ**

**Ερώτηση 1**  
Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο συχνά το άσθμα σε εμπόδιζε να ανταποκριθείς στα καθήκοντά σου στη δουλειά, το σχολείο, τις σπουδές ή το σπίτι:

Συνεχώς	1	Πολύ συχνά	2	Συχνά	3	Σπάνια	4	Ποτέ	5	
---------	---	------------	---	-------	---	--------	---	------	---	--

**Ερώτηση 2**  
Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο συχνά ένιωσες δύσπνοια:

Συχνότερα από μία φορά την ημέρα	1	Μία φορά την ημέρα	2	3 με 6 φορές την εβδομάδα	3	Μία ή δύο φορές την εβδομάδα	4	Ποτέ	5	
----------------------------------	---	--------------------	---	---------------------------	---	------------------------------	---	------	---	--

**Ερώτηση 3**  
Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο συχνά τα συμπτώματα του άσθματος (αναπνευστικός συριγμός, βήχας, δύσπνοια, σφίξιμο ή πόνος στο στήθος) σε ξύπνησαν κατά τη διάρκεια της νύχτας ή νωρίτερα από το κανονικό το πρωί:

4 ή περισσότερες νύχτες την εβδομάδα	1	2 έως 3 νύχτες την εβδομάδα	2	Μία φορά την εβδομάδα	3	Μία ή δύο φορές	4	Ποτέ	5	
--------------------------------------	---	-----------------------------	---	-----------------------	---	-----------------	---	------	---	--

**Ερώτηση 4**  
Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο συχνά χρησιμοποίησες το ανακουφιστικό σου φάρμακο ή τον νεφελοποιητή σου (π.χ. Aerolin®, Dracanyl®, Salbunova®):

3 ή περισσότερες φορές την ημέρα	1	1 ή 2 φορές την ημέρα	2	2 ή 3 φορές την εβδομάδα	3	Μία φορά την εβδομάδα ή λιγότερο	4	Ποτέ	5	
----------------------------------	---	-----------------------	---	--------------------------	---	----------------------------------	---	------	---	--

**Ερώτηση 5**  
Θεωρείς ότι τις τελευταίες 4 εβδομάδες το άσθμα σου ήταν:

Καθόλου υπό έλεγχο	1	Ελάχιστο υπό έλεγχο	2	Κάπως υπό έλεγχο	3	Ικανοποιητικά υπό έλεγχο	4	Απόλυτα υπό έλεγχο	5	
--------------------	---	---------------------	---	------------------	---	--------------------------	---	--------------------	---	--

**Βήμα 2:** Πρόσθεσε τους βαθμούς από κάθε ερώτηση για να βρεις τη συνολική βαθμολογία σου. **ΣΥΝΟΛΟ**

**Βήμα 3:** Γύρισε σελίδα για να μάθεις τι σημαίνει η βαθμολογία σου.

**FIGURE 1.** Asthma Control Test (ACT) Questionnaire

**TABLE 6.** ACT score

- Score 25: controlled
- Score  $\geq 20$ : partly controlled asthma
- Score  $< 20$ : uncontrolled asthma. Modification of treatment in order to achieve control of asthma.

collection, and as a result they underestimate the needs and expectations of the patients and are ineffective in reducing the morbidity and mortality of the disease. The Minimal Asthma Assessment Tool (MAAT) is under development as a method of addressing some of these issues and helping to prioritize patients for primary care review by identifying poor asthma control and the causes of poor control in the individual patient<sup>61</sup>. The MAAT consists of a brief 2 page questionnaire covering patient views about preventer inhalers, actual use and perceived side-effects, how asthma affects the individual, and issues likely to affect asthma control such as smoking and co-morbid rhinitis. An international study is planned to evaluate use of the MAAT. The development of effective tools for facilitating more efficient patient-centred review

of asthma in primary care is of vital importance for the improvement of asthma control and the quality of life of patients.

## SUMMARY

Guidelines for the treatment of asthma are not often applied in clinical practice, either because the healthcare professionals (general physicians, general practitioners) are not informed or because they are not convinced that such guidelines can be used as a routine in primary care. Guidelines are more likely to be applied if they are simple and flexible. In addition, there is a need for practical tools that can facilitate the diagnosis and assessment of asthma and identify the factors responsible for poor asthma control.

To summarize, improvement of the asthma control level is possible when four basic conditions are met:

1. The use of appropriate patient-centred tools for the assessment of asthma control
2. The identification of causes of poor control in each patient individually



3. The cooperation of doctors and patients in developing a personalized therapy plan that improves poor asthma control and its causes, taking into consideration the goals and expectations of each patient
4. The monitoring of the outcome of each patient's treatment and appropriate action for improvement, through regular review according to the guidelines.

## REFERENCE

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59:469-478. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
2. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Org* 2005; 83:548-554.
3. Price D, Ryan D, Pearce L, et al. The burden of paediatric asthma is higher than health professionals think: results from the Asthma In Real Life (AIR) study. *Prim Care Respir J* 2002; 11:30-33.
4. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16:802-807.
5. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:40-47.
6. Global Initiative for Asthma (GINA): GINA. [<http://www.ginasasthma.com>].
7. British Thoracic Society (BTS) and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58:i1-i94.
8. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert pane; report 2. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 1997. Publication No 97-4051.
9. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, et al. Inadequate use for asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:58-64.
10. Lai CKW, de Guia TS, Kim Y-Y, et al. Asthma control in the Asia Pacific region: The asthma Insights and Reality in Asia Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 263-268
11. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline - defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844
12. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006; 6: **Λείπουν οι σελίδες.**
13. Haahtela T, Klaukka T, Koskela K, Erhola M, Laitinen LA. Asthma programme in Finland: a community problem needs community solutions. *Thorax* 2001; 56:806-814.
14. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *European Respiratory Journal* 1996; 9:636-642.
15. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Prodder P, Price D. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58:110-115.
16. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005; 115:129-134.
17. National Asthma Campaign. Out in the open: A true picture of asthma in the United Kingdom today. National Asthma Campaign Audit 2001. *Asthma Journal* 2001; 6(suppl):1-14.
18. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497.
19. Haughney J, Barnes G, Partridge M, Cleland J. The Living & Breathing Study: a study of patients' views of asthma and its treatment. *Primary Care Respiratory Journal* 2004; 13:28-35.
20. Price D, Wolfe S. Patients' use and views on the service provided. *Asthma Journal* 2000; 5:141-144.
21. Price D, Ryan D, Pearce L, Bride F. The AIR study: asthma in real life. *Asthma Journal* 1999; 4:74-78.
22. Osman LM, McKenzie L, Cairns J, et al. Patient weighting of importance of asthma symptoms. *Thorax* 2001; 56:138-142.
23. Johansson G, Stallberg B, Tornling G, et al. Asthma treatment preference study: a conjoint analysis of preferred drug treatments. *Chest* 2004; 125:916-923.
24. Adams RJ, Smith BJ, Ruffin RE. Patient preferences for autonomy in decision making in asthma management. *Thorax* 2001; 56:126-132.
25. Beck AT. *Cognitive therapy and emotional disorders*. New York, International Universities Press; 1976.
26. Laing RD. *The voice of experience*. New York, Pantheon; 1982.
27. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical Care* 2004; 42:200-209.
28. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000; 117:542-550.
29. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23:1296-1310.
30. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott RA, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking: a conceptual map and research priorities. London, National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation NCCSDO; 2005.
31. Weinman J. Providing written information for patients: psychological considerations. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1990; 83:303-305.
32. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006; 130(1 Suppl):655-725.
33. Horne R. Treatment perceptions and self regulation. In *The self-regulation of health and illness behaviour* Edited by: Cameron LD, Leventhal H. London, Routledge; 2003;138-153.

34. Horne R, Weinman J. Self regulation and self management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychology and Health* 2002; 17:17-32.
35. Horne R, Weinman J, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and Health* 1999; 14:1-24.
36. Ernst E. Complementary therapies for asthma: what patients use. *Journal of Asthma* 1998; 35:667-671.
37. Petrie KJ, Cameron L, Ellis CJ, Buick D, Weinman J. Changing illness perceptions after myocardial infarction: an early intervention randomized controlled trial. *Psychosomatic Medicine* 2002; 64:580-586.
38. Kullowatz A, Kannies F, Dahme B, Magnussen H, Ritz T. Association of depression and anxiety with health care use and quality of life in asthma patients. *Respiratory Medicine in press*.
39. Rimington LD, Davies DH, Lowe D, Pearson MG. Relationship between anxiety, depression, and morbidity in adult asthma patients. *Thorax* 2001; 56:266-271.
40. Netuveli G, Hurwitz B, Levy M, et al. Ethnic variations in UK asthma frequency, morbidity, and health-service use: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2005; 365:312-317.
41. Schatz M, Kosinski M, Sorkness C, et al. Comparison of two patient-based measures of asthma control: ACT and ACQ. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2005; 2(Abs): A255.
42. Baker KM, Brand DA, Hen J Jr. Classifying asthma: disagreement among specialists. *Chest* 2003; 124:2156-2163.
43. Calhoun WJ, Sutton LB, Emmett A, Dorinsky PM. Asthma variability in patients previously treated with beta2-agonists alone. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 112:1088-1094.
44. Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterising patients. *Lancet* 2005; 65:974-976.
45. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159(4 Pt 1):1043-1051.
46. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-1721.
47. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352:2163-2173.
48. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998; 113:272-277.
49. Filippelli M, Duranti R, Gigliotti F, et al. Overall contribution of chest wall hyperinflation to breathlessness in asthma. *Chest* 2003; 124:2164-2170.
50. Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001; 119:1001-1010.
51. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002; 121:1051-1057.
52. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 2005; 35:1175-1179.
53. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess Rep* 1998; 2:1-74.
54. The EuroQol Group: EuroQol: A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16:199-208.
55. 30-second test: Asthma in Canada. [<http://www.asthmaincanada.ca/index.php>].
56. Royal College of Physicians' three questions: RCP London. 101 (3638-644 [[http://www.rcplondon.ac.uk/news/news.asp?PR\\_id=70](http://www.rcplondon.ac.uk/news/news.asp?PR_id=70)]).
57. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:59-65.
58. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14:902-907.
59. Marcus P, Schatz M, Kosinski M, et al. Effectiveness of ACT and Rules of Two in screening and monitoring for asthma control. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2005; 2(Abs): A255.
60. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, 2000:CD000011.
61. Horne R, Musgrave S, Lee A, Price D. The Minimal Asthma Assessment Tool (MAAT): a new method for prioritising patients for primary care review by identifying poor asthma control and the causes of poor control. In *General Practice Airways Group Annual Scientific Conference* Crewe, UK; 2005.

4<sup>o</sup>

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<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

20 - 23 Νοεμβρίου 2008

Αλεξανδρούπολη

Ξενοδοχείο "THRAKI PALACE"



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC SOCIETY  
website: [www.hts.org.gr](http://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](mailto:pneumo2008@goldair.gr) - website: [www.congress.goldair.gr](http://www.congress.goldair.gr)



2<sup>ο</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΟ

# Ογκολογίας

## στην πρωτοβάθμια περίθαλψη

Ογκολογική Μονάδα Γ' Πανεπιστημιακής  
Παθολογικής Κλινικής



Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών



Γενικό Νοσοκομείο "η Σωτηρία"



### 5-6 Δεκεμβρίου

### 2008

### ΑΘΗΝΑ

Ξενοδοχείο Divani Caravel

Γραμματεία:



Triana Tours & Congress A.E.

Λεωφ. Συγγρού 206, 116 72 Αθήνα

tel.: 210 7488304, 210 7488308 • fax: 210 7713295, 210 7705752

email: [ponagh@trianatours.gr](mailto:ponagh@trianatours.gr), [congress@trianatours.gr](mailto:congress@trianatours.gr)

[www.trianatours.gr](http://www.trianatours.gr)

[www.oncologyedu.gr](http://www.oncologyedu.gr)



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ALVESCO 160 μικρογραμμάρια, δόλμα για εισπνοή υπό πίεση 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Alvesco 160 μικρογραμμάρια, δόλμα για εισπνοή υπό πίεση 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένας ψεκασμός (δόση) που αποδίδεται από το ακρόφριο) περιέχει 160 μικρογραμμάρια ciclesonide. Για τα εκδόχα, βλέπε λήμμα 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Δόλμα για εισπνοή υπό πίεση, Διαλύας και άχρωμο. 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Εφαρμογές 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 για χρήση είναι εισπνοή. Συνιστάμενη δόσολογία για ενήλικες και εφήβους Η συνιστώμενη δόση του Alvesso είναι 160 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως, η οποία οδηγεί σε έλεγχο του βρογχικού άσθματος στην πλειονότητα των ασθενών. Η μείωση της δόσης σε 80 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως μπορεί να είναι η αποτελεσματική δόση συντήρησης για ορισμένους ασθενείς. Το Alvesso πρέπει κατά προτίμηση να χορηγείται το βράδυ, αν και η πρωινή χορήγηση της δόσης του Alvesso έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική. Η τελική απόφαση ως προς τη βραδινή ή πρωινή χορήγηση της δόσης αφήνεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Με τη χορήγηση του Alvesso τα συμπτώματα αρχίζουν να βελτιώνονται εντός 24 ωρών. Αφού επιτευχθεί ο έλεγχος, η δόση του Alvesso πρέπει να εξατομικεύεται 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 αντιβλεπρωτική θεραπευτική αγωγή (π.χ. μια υψηλότερη δόση Alvesso 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 πύση της δοσιμετρικής συσκευής με την εισπνοή, το Alvesso μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη βοήθεια Αεολοφόρου Πλύσης Ειδικής αμετάβλητης (ΑεΠΕΑ). 4.3 Χρήση σε ασθενείς με ιστορικό επιδείνωσης της δόσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή ασθενείς με διαταραχές ή νεφρική λειτουργία Πρωτεύουσα δόσολογία Δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη θεραπεία παιδιών 12 ετών και κάτω με το Alvesso. 4.4 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού Πρέπει να χορηγούνται στον ασθενή οδηγίες ορθής χρήσης της δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών. 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 αερολυμάτων. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής ο ασθενής πρέπει να είναι κατά προτίμηση καθιστός ή όρθιος και η δοσιμετρική συσκευή πρέπει να κρατείται κρέμεται με τον αντίχειρα τοποθετημένο στη βάση της, κάτω από το ακρόφριο. Συμβουλευτείτε τον ασθενή να αφαιρέσει το κάλυμμα του ακρόφριου, να τοποθετήσει τη δοσιμετρική συσκευή στο στόμα του, να κλείσει τα χείλη γύρω από το ακρόφριο και να εισπνεύσει αργά και βαθιά. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής από το στόμα, πρέπει να πνέει 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 όσο αισθάνεται άνετα. Ο ασθενής δεν πρέπει να εκπνεύσει μέσα στη δοσιμετρική συσκευή. Τέλος, ο ασθενής πρέπει να εκπνεύσει αργά και να αναπνοοποιηθεί το κάλυμμα του ακρόφριου στη θέση του. Το ακρόφριο πρέπει να καθαρίζεται με ένα στεγνό χαρτομάνη 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. 4.5 Αντενδείξεις Υπερευαίσθηση στα ciclesonide ή σε κάποιο από τα εκδόχα. 4.6 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση Όπως με όλα τα εισπνεύσιμα κορτικοστεροειδή, το Alvesso πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα ψευδομυκητιασική μύση, μπιρρομυκητίαση, γυναικεία ή ανδρική καντινιδίωση, μπιρρομυκητίαση ή ασθένειες του στομάχου ή του πεπτικού συστήματος. Όπως και με άλλα εισπνεύσιμα κορτικοστεροειδή, ο ασθενής πρέπει να ακολουθεί αυστηρά τις οδηγίες για τη χρήση του Alvesso. Το Alvesso πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή. Η χρήση του Alvesso μπορεί να οδηγήσει σε υποκλινικές ασθένειες, όπως η μπιρρομυκητίαση, η καντινιδίωση ή η οφθαλμική μπιρρομυκητίαση. Σε ασθενείς με ιστορικό υποκλινικών ασθένειών, η χρήση του Alvesso πρέπει να γίνεται με προσοχή και να παρακολουθείται η κατάσταση τους. 4.7 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση Όπως με όλα τα εισπνεύσιμα κορτικοστεροειδή, το Alvesso πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή. Η χρήση του Alvesso μπορεί να οδηγήσει σε υποκλινικές ασθένειες, όπως η μπιρρομυκητίαση, η καντινιδίωση ή η οφθαλμική μπιρρομυκητίαση. Σε ασθενείς με ιστορικό υποκλινικών ασθένειών, η χρήση του Alvesso πρέπει να γίνεται με προσοχή και να παρακολουθείται η κατάσταση τους. 4.8 Αντενδείξεις ενέργειας Περίπου 4% των ασθενών εκδήλωναν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με το Alvesso, το οποίο χορηγούνταν σε ημερησίως δόσεις με εύρος από 40 έως 1280 μικρογραμμάρια. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές ήταν ήπιες και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας με το Alvesso.

Οργανικό σύστημα	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ		Πολύ σπάνιες (<1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών)
	>1/1000, <1/100	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 ερυθρότητα. Ξηρότητα της θέσης εφαρμογής	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βράγχος φωνής, βήχας μετά από εισπνοή. Παράδοξος βρογχόσπασμος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού		Εξάνθημα και έκζεμα	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Άμεσες ή όψιμες αντιδράσεις υπερευαίσθησης, όπως αγγειοοίδημα με οίδημα των χείλη, της γλώσσας και του φάρυγγα

Ο παράδοξος βρογχόσπασμος μπορεί να εμφανιστεί κάποια μετρά τη χορήγηση της δόσης και είναι μια μη-συμβατική οξεία αντίδραση σε όλα τα εισπνεύσιμα φαρμακευτικά προϊόντα, η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη δραστική ουσία, το εκδόχο ή την ψύξη κατά την εξάτμιση στην περίπτωση δοσιμετρικών συσκευών εισπνοών. Σε σοβαρές περιπτώσεις θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του Alvesso. Μπορεί να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεύσιμων 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, καταρράκτη, γλαύκωμα (βλ. επίσης λήμμα 4.4). 4.9 Υπερδοσολογία Οξεία Η εισπνοή από υγρές εξθέσεις των βίας εφάπαξ δόσης 2880 μικρογραμμάρια ciclesonide ήταν καλά ανεκτή. Η πιθανότητα εμφάνισης οξείας τοξικής επιδράσεως που ακολουθούν την υπερβολική χρήση με εισπνεύσιμα ciclesonide είναι χαμηλή. Κατόπιν εξέλιξης υπερδοσολογίας δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Χρόνια Κατόπιν παρατεταμένης χορήγησης 1280 μικρογραμμάρια ciclesonide, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία υπερευαίσθησης καταστολής. Ωστόσο, αν συνεχιστεί η χορήγηση δόσης υψηλότερης της συνιστώμενης για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια βαθμιαία υπερευαίσθηση καταστολής. Μπορεί να απαιτηθεί παρακολούθηση της υπερευαίσθησης εφειδράς. 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τη σποραδική πάθηση των αερόφωντων οδών, εισπνεύσιμα, 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-δεδ-μεθυλοπροπιουλό-ciclesonide) ο οποίος έχει σημαντική αντιβλεπρωτική δράση και για το λόγο αυτό θεωρείται ως ο ενεργός μεταβολίτης. Σε τέσσερις κλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η ciclesonide μειώνει την υπερβολική απόκριση των αεραγώνων στη μονοφασμοφωρή αδενοσύνθεση σε υπεραισθησιασμένους ασθενείς. Μια από αυτές τις μελέτες, κατέδειξε σημαντική μείωση εντός 2,5 ωρών μετά από εισπνοή 160 μικρογραμμάρια ciclesonide έναντι εισπνοής 80 μικρογραμμάρια ciclesonide για περίοδο 52 ημερών μετριάσει σημαντικά τις αντιδράσεις πριμής και όψιμης φάσης που προκλήθηκαν με εισπνεύσιμο αλβεργιόλιο. Η θεραπεία με εισπνεύσιμο ciclesonide αποδείχθηκε επίσης ότι μετριάσει την αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων (σύνολο πρωινοφίλων) και των φλεγμονωδών διαμεσοφίλων σε επαγωγόμενα 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 (AUC<sub>0-24</sub>/24 ώρες) ούτε παρουσίασε κάποια όμοια εξαρτώμενη επίδραση. Σε μια κλινική διάκριση στην οποία συμμετείχαν 164 ενήλικες άντρες και γυναίκες ασθενείς με άσθμα, χορηγήθηκαν ciclesonide σε δόσεις των 320 μικρογραμμάρια/ημέρα ή 640 μικρογραμμάρια/ημέρα για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Κατόπιν πρόκλησης με 1 και 250 μικρογραμμάρια cysotripin, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτά τα ευρήματα, ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο, μετέπειτα διάκρισης 12 εβδομάδων σε ενήλικες και εφήβους έδειξαν ότι η θεραπευτική αγωγή με ciclesonide, οδηγεί σε βελτίωση της πνευματικής λειτουργίας, όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση τον ταχέως εκπνεόμενο όγκο αέρα σε ένα δευτερόλεπτο (FEV<sub>1</sub>) και τη μέγιστη εκκυστική ροή, τη βελτίωση του ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος και τη μείωση της ανάγκης για εισπνεύσιμους βήτα-2 αγωνιστές. Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων 680 σοβαρά ασθματικών ασθενών, οι οποίοι προηγούμενως είχαν λάβει θεραπεία με 500 - 1000 μικρογραμμάρια προπιονική φλουτικαζόνη ανά ημέρα ή ισοδύναμο, 87,3% και 93,3% των ασθενών δεν παρουσίασαν παροξυσμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide, αντίστοιχα. Και οι δύο δόσεις ciclesonide οδήγησαν σε συγκρίσιμες τιμές FEV<sub>1</sub> σε 12 εβδομάδες. Ανεπιθύμητα συμπτώματα 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 αερολυμάτων, που αποτελείται από πρωτότυπο υγρό HFA-134a και αιθανόλη, το οποίο επεκτείνεται γραμμικά σχεδόν άμεσα στα πτυέλα στους εδάφινες, που περιεχόμενα σε ενήλικες και σε παιδιά, κατά τη διάρκεια της εισπνοής από του στόματος και ενδοβραγχιαλά χορηγούμενης ραδιοσημασμένης 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 ενάποψη 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 εισπνεύσιμης ciclesonide που καταπνίεται, δε συμβάλλει στη συστηματική απορρόφηση. ΚΑΤΑΝΟΜΗ: Μετά από ενδοβραχιαία 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 κάθαρση ορού της ciclesonide είναι υψηλή (κατά μέσο όρο 2,0 l/ώρα/kg) υποδεικνύοντας υψηλή ηπατική απέκκριση. Το πλάσμα ciclesonide το οποίο συνδέεται με τις πρωτεΐνες 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 υδρολιείται κυρίως στο βιολογικό ενεργό τη μεταβολίτη μέσω των ενζύμων της εστεράσης στον πνεύμονα. Μια διερευνητική του περαιτέρω ενζυμικού μεταβολισμού από τα μικροσώματα του ανθρώπινου ήπατος ανέδειξε ότι αυτή η ένωση μεταβολίζεται, με κατάλυση από το CYP3A4, κατά κύριο λόγο σε υδρόλυσιμους ανενεργούς μεταβολίτες. Επιπλέον, οι αναστρέψιμες, εστερικές, λιπόφιλες, συζυγείς ενώσεις του ενεργού μεταβολίτη με λιπαρά όξια αναμειχθηκαν στους πνεύμονες, ΔΠΕΚΚΡΙΣΗ: Η ciclesonide, μετά από του στόματος και από ενδοβραχιαία 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: ΑΣΘΕΝΕΙΑ ΜΕ ΑΞΩΜΑ: Η ciclesonide δεν παρουσιάζει φαρμακοκινητικές αλλαγές σε ασθενείς με ήπιο άσθμα συγκριτικά με υγιή άτομα. ΑΣΘΕΝΕΙΑ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ Η ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΗΛΙΚΙΑΚΟΙ ΑΞΩΜΕΝΟΙ: Η ηλικία των ασθενών δεν επηρεάζει τη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, σύμφωνα με φαρμακοκινητικές μελέτες. Η μειωμένη ηπατική λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την απομάκρυνση των κορτικοστεροειδών. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία που έπαθαν 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 τη ασφαλέα Τα προκλινικά δεδομένα με τη ciclesonide δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλέας, τοξικότητας επαυαλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδοχρωμικής καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, αποδείχθηκε ότι η γλυκοκορτικοειδή επάγουν συγγενείς ελαττώσεις (λυκόστομα, σκελετικές δυσμορφίες). Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα των μελετών σε πειραματόζωα δε φαίνεται να ισχύουν στον άνθρωπο όταν χορηγούνται οι συνιστώμενες δόσεις. Σε δύο μελέτες (2 μινών σε σκύλους, παρατηρήθηκε στη μέγιστη δόση, μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία δράση στην υσθήνη (ειδικότερα πρόφρα). Αυτή η δράση παρατηρήθηκε σε συνολικές εκδόσεις 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 ενδομητρίου ανάπτυξης, για καρδιαγγειακή και/ή μεταβολική νόσο των ενήλικων και/ή για μόνιμες αλλαγές στην πυκνότητα του υποδόχου των γλυκοκορτικοειδών, για ανακίνωση των νεομεταβλαστών και συμφορησία. Η συσχέτιση αυτών των στοιχείων σε ανθρώπους που λαμβάνουν ciclesonide δια εισπνοής είναι άγνωστη. 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων Νορφολοϋρίνη (HFA-134a), Αιθανόλη, άνυδρο. 6.2 Ασυμβατότητες 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 περικός περιέχει υγρό υπό πίεση. Μην το εκθέσετε σε θερμοκρασίες από -10°C έως 40°C. Ο περιέκτης δεν πρέπει να τριμνθεί, να σπάσει ή να κλεισθεί και όταν είναι εμφανώς άδειος, 6,5 Φύση και συστατικά του περιεχτι Η δοσιμετρική συσκευή αποτελείται από ένα υπό πίεση περιέκτη αλουμινίου και σφραγισμένη με δοσιμετρικό βαλβίδα, ακρόφριο 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 εισπνεύσιμα προϊόντα σε περιέκτη υπό πίεση, η θεραπευτική επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να μειωθεί όταν ο περιέκτης είναι ψυχρός. Παρόλα αυτά, το Alvesso παρέχει μια σταθερή δόση σε θερμοκρασίες από -10°C έως 40°C. 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΟΣΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Nycomed Hellas S.A., Αρφα, Κρήσιος 586, 152 21 Χαλκίδα, Αθήνα, Τηλ.: 210 6729270 Φ. Τηλεfax: 210 6729270 8. ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΡΤΗΣΕΩΝ 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΟΣΙΑΣ 17-8-2005 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 20-11-2007 Alvesso® MDI 160 μg x 60 εισπνοές: Κ.Τ.Ε. 34,05 € / Ν.Τ. 20, 13 €

Βοηθείστε να γίνου τα φάρμακα πιο ασφαλή:

Συμψηλώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Αναφέρατε:

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