

Πρόλογος (και επίλογος)

Πριν από 10 χρόνια, τα Δ.Σ. της Ελληνικής Βρογχολογικής και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας μου ανέθεσαν τη Διεύθυνση Σύνταξης του περιοδικού ΠΝΕΥΜΩΝ. Η ανάθεση του περιοδικού των Ελλήνων Πνευμονολόγων υπήρξε για μένα μεγάλη τιμή και άλλη τόση ευθύνη, μιας και το έντυπο είχε ήδη μια πορεία αρκετών ετών και σίγουρα edικαιούτο συνέχειας και συνέπειας.

Η Συντακτική Επιτροπή οπλίστηκε με ενθουσιασμό και επιμονή και, ήδη από τα πρώτα χρόνια της θητείας μας, οι εργασίες των Πνευμονολόγων πλαισίωσαν την ύλη του περιοδικού. Στη διαδικασία κρίσης των εργασιών, σταθεροί αρωγοί, δούλεψαν, κατά θέματα, δεκάδες κριτών που αφιέρωσαν χρόνο και κόπο σε τεκμηριωμένη και δίκαιη αξιολόγηση των κειμένων.

Αυτό που μας έδινε τη δύναμη να συνεχίσουμε απρόσκοπτα την έκδοση του περιοδικού, ήταν η σταθερή μας πεποίθηση ότι ο ΠΝΕΥΜΩΝ αποτελεί το μοναδικό έντυπο περιοδικό 'βήμα' των Ελλήνων Πνευμονολόγων και με κάθε θυσία, έπρεπε ο βηματισμός του να ακολουθήσει την εξέλιξη της ειδικότητάς μας αλλά και των γιατρών που την υπηρετούν στη χώρα μας.

Σύντομα το περιοδικό μας ξεχώρισε ανάμεσα στα υπόλοιπα ελληνικά βιοϊατρικά περιοδικά και εύκολα επιλέχθηκε για αποδελτίωση στη βάση του ΙΑΤΡΟΤΕΚ, θέση που συνεχίζει να κατέχει εως σήμερα.

Το 2001, οι δύο Επιστημονικές Εταιρείες ανανέωσαν τη θητεία μου για άλλη μια πενταετία και συνέχισα την έκδοση με νέο αίμα στη Συντακτική Επιτροπή, ενώ με τα χρόνια, η ανταπόκριση σε αριθμούς και ποιότητα εργασιών, έδειχνε ότι οι Πνευμονολόγοι θεωρούσαν πλέον το περιοδικό κομμάτι της δραστηριότητάς τους.

Τη δεκαετία που πέρασε, υποβλήθηκαν για δημοσίευση 328 εργασίες και από αυτές, τελικά δημοσιεύθηκαν οι 286. Οι εργασίες προέρχονταν από όλη την Ελλάδα και αντανακλούσαν την ερευνητική και συγγραφική δυναμική των δραστήριων μελών της Πνευμονολογικής κοινότητας. Η διαδικασία απόρριψης εργασιών ήταν μακρά και κατά κανόνα καταβάλαμε προσπάθεια ισχυρής τεκμηρίωσης της όποιας απόφασης. Η συντριπτική πλειοψηφία των εργασιών που τελικά δεν δημοσιεύθηκαν αφορούσε σε κείμενα που, μετά εξαντλητική καταγραφή των απαιτούμενων διορθώσεων εκ μέρους της Συντακτικής Επιτροπής, δεν επεστράφησαν διορθωμένα από τους συγγραφείς.

Από τις σελίδες του περιοδικού ξεπήδησαν αρκετοί δραστήριοι εκπρόσωποι της νέας γενιάς των Πνευμονολόγων οι οποίοι ήδη μεσουραρούν και δείχνουν με το έργο τους, εντός και εκτός Ελλάδας, τον αυριανό δρόμο της ειδικότητας. Κλείνοντας τη θητεία μου στο περιοδικό, θέλω να τους ευχαριστήσω για τη χαρά που μας έδιναν κάθε φορά που καμαρώναμε τις ερευνητικές τους αναζητήσεις και τη συγγραφική τους δεινότητα.

Συνολικά εκδόσαμε τριάντα έξι τρέχοντα τεύχη και πέντε συμπληρώματα με ειδικά θέματα. Από το 1996 εως και το 2005 εκδίδαμε τρία τεύχη το χρόνο, ενώ, από τις αρχές του 2006, ο ετήσιος αριθμός των τευχών αυξήθηκε σε τέσσερα. Οι αποδέκτες του περιοδικού μας ανέρχονται σε περίπου 1600 και με τη συνεχιζόμενη αύξηση του αριθμού των Πνευμονολόγων, ανάλογα θα αυξηθούν και οι παραλήπτες του.

Στη διάρκεια αυτής της προσπάθειας, οι δύο Επιστημονικές Εταιρείες που μας εμπιστεύθηκαν την έκδοση του περιοδικού στάθηκαν μόνιμα αρωγοί της Συντακτικής Επιτροπής, με σταθερή εξα-

σφάλιση γραμματειακής υποστήριξης, χώρου και εξοπλισμού.

Κλείνοντας τη δεκαετή μου πορεία στην έκδοση του περιοδικού, αισθάνομαι ότι κατέβαλα, στο μέτρο του δυνατού, κάθε προσπάθεια συνέχισης της ροής και διατήρησης της ποιότητάς του σε υψηλό επίπεδο. Οι άπειρες, πάντα νυκτερινές, ώρες πάνω στα εκατοντάδες κείμενα έγιναν, με τα χρόνια, κομμάτι της ζωής μου και θα μου λείψει ο 'κίτρινος φάκελλος' που με περίμενε με τα τυπογραφικά στην πόρτα μου, απαιτώντας το ταχύτερο κάποια από τις αλλεπάλληλες διορθώσεις. Μετά τις τελικές διορθώσεις, είχα την τύχη να παίρνω πρώτη, πριν την ταχυδρόμηση, κάθε νέο τεύχος του περιοδικού και πάντα ένιωθα το ίδιο αίσθημα ικανοποίησης γι' αυτό το, ακόμη 'ζεστό' από το τυπογραφείο, γαλάζιο έντυπο με τους διαφανείς πνεύμονες στο εξώφυλλο, που ήδη ταξίδευε προς τους αποδέκτες του.

Σίγουρα υπάρχουν πολλά που πρέπει ακόμη να γίνουν και ήδη έχω συζητήσει με τις δύο Εταιρείες μας, όσες προτάσεις μου επιτρέπει η δεκάχρονη εμπειρία μου να τους υποβάλω σχετικά με τα προβλήματα και τις προοπτικές του περιοδικού. Πέρα από σειρά τεχνικών θεμάτων, από τις προτεραιότητες θεωρώ σημαντική τη διεθνοποίηση του περιοδικού και την αποδελτίωση του σε διεθνείς βάσεις δεδομένων. Η πρόσφατη δική μας ανάλογη προσπάθεια για υπαγωγή του περιοδικού στο Index Medicus δεν καρποφόρησε και είμαι σίγουρη ότι ο αντικαταστάτης μου Καθ. κ. Δ. Μπούρος θα επανέλθει σύντομα δριμύτερος και μακάρι αποτελεσματικότερος. Ελπίζουμε η δική μας μέχρι σήμερα εισφορά σε περιεχόμενη ύλη, τυποποίηση και συνέπεια έκδοσης του περιοδικού να συμβάλει στη δική του νέα διεκδίκηση υπαγωγής του ΠΝΕΥΜΩΝ στις βάσεις αυτές.

Ολοκληρώνοντας τη θητεία μου, θα ήθελα από καρδιάς να ευχαριστήσω:

τα Δ.Σ. της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας για την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλαν,

τα μέλη της Συντακτικής Επιτροπής για τη συμμετοχή τους στη διεκπεραίωση του όγκου των εργασιών, από την παραλαβή ως τη διόρθωση και την έκδοση,

τους κριτές των εργασιών που είδαν το έργο τους ως συμβολή στην ποιότητα του περιοδικού και δεν τσιγγουνεύτηκαν χρόνο και αναζήτηση στοιχείων από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, προκειμένου η κρίση τους να είναι δίκαιη, τεκμηριωμένη και πάντα καλοπροαίρετη για τους συγγραφείς,

τους συγγραφείς, για τις εργασίες που υπέβαλαν στο περιοδικό για δημοσίευση, θεωρώντας το άξιο να στεγάσει το προϊόν της δουλειάς τους

τις γραμματείς του περιοδικού, που ανταποκρίθηκαν αγόγγυστα και με κατανόηση στις συνήθως πιεστικές απαιτήσεις της διεκπεραίωσης κάθε τεύχους ξεχωριστά και τέλος,

τον εκδότη του περιοδικού μας κ. Μανώλη Στεφανάκη και τους συνεργάτες του, που δεν μου είπαν ποτέ 'αυτό δεν γίνεται'! Κάθε φορά που τελειώναμε την επιστημονική προετοιμασία κάθε τεύχους, ο κ. Στεφανάκης ήταν πάντα εκεί, συνεπής, αισιόδοξος και εργατικός, έτοιμος να μεριμνήσει για την οικονομική κάλυψη της έκδοσης και να διεκπεραιώσει αποτελεσματικά την τελική φάση της εκτύπωσης και αποστολής του περιοδικού στους αποδέκτες του.

Τέλος, εύχομαι στον εκλεκτό μας συνάδελφο κ. Μπούρο και τα μέλη της νέας Συντακτικής Επιτροπής κάθε επιτυχία στο έργο που ανέλαβαν. Το περιοδικό μας αξίζει την αμέριστη φροντίδα τους και δικαιούται να είναι πάντα όμορφο και καλοτάξιδο.

Νίνα Μαγκίνα

Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος

Πνευμονική υπέρταση: σύγχρονη φυσιοπαθολογική και θεραπευτική προσέγγιση

Ε.Δ. Μάναλη¹,
Σ.Ε. Ορφανός²

¹Πνευμονολόγος, Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, και Ιατρείο Πνευμονικής Υπέρτασης Π.Γ.Ν «ΑΤΤΙΚΟΝ», ²Παθολόγος-Εντατικολόγος, Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, και Ιατρείο Πνευμονικής Υπέρτασης Π.Γ.Ν «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Λέξεις κλειδιά: Πνευμονική υπέρταση, Παθογενετικοί μηχανισμοί, Προστανοειδή, Ενδοθηλίνη, Μονοξειδίο του αζώτου

Αλληλογραφία:
Σ. Ορφανός,
Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας
Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»
Ρίμινι 1, 12462 Χαϊδάρι (Αθήνα)
Τηλ: 210 5832177
Fax: 210 5326 414
Email: sorfanos@med.uoa.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ) χαρακτηρίζεται από αύξηση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας που προκαλείται από παθολογικά αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις ως αποτέλεσμα πνευμονικής αγγειακής αναδόμησης (remodeling) και αγγειοσύσπασης. Το κύριο παθολογανατομικό εύρημα της ΠΑΥ είναι η υπερτροφία όλων των χιτώνων των πνευμονικών αρτηριών και η «πλεξοειδής βλάβη» (plexiform lesion). Κατά την ανάπτυξη ΠΑΥ, προκύπτουν σημαντικές αλλοιώσεις στο ενδοθήλιο των προτριχοειδικών πνευμονικών αγγείων, όπως η μείωση των επιπέδων της συνθάσης της προστακυκλίνης, με συνοδό μείωση της τελευταίας και η αυξημένη σύνθεση της θρομβοξανθίνης και της ενδοθηλίνης-1 (ET-1). Η πτώση των επιπέδων του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της προστακυκλίνης (PGI₂) και η αύξηση της θρομβοξανθίνης και της ET-1 προάγουν την αγγειοσύσπαση και τον πολλαπλασιασμό υποπληθυσμών λείων μυϊκών κυττάρων και ινοβλαστών από τον μέσο και εξωτερικό χιτώνα των αγγείων αντίστοιχα. Στη λίστα των πιθανών ερεθισμάτων που πυροδοτούν τις αλλοιώσεις αυτές περιλαμβάνονται οι γενετικές μεταλλάξεις, το shear stress (η βλάβη δηλαδή που προκαλείται λόγω αυξημένης ροής παράλληλης με την επιφάνεια του αγγείου), μηχανισμοί αυτοανοσίας, η φλεγμονή, φάρμακα και οι ιοί. Σήμερα διαθέτουμε τρεις κατηγορίες εξειδικευμένων φαρμάκων για την καταπολέμηση της ΠΑΥ: τα προστανοειδή, τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης και τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5. Σημασία έχει και η βασική υποστηρικτική αγωγή με οξυγόνο και αντιπηκτικά, ενώ θα πρέπει να τονισθεί ότι πνευμονική υπέρταση, λόγω αριστερής καρδιακής νόσου, δεν χρήζει αγωγής με ειδικά φάρμακα, εκτός εάν επιμένει για ικανό χρόνο μετά την αντιμετώπιση του καρδιακού αίτιου. Η συνεχιζόμενη έρευνα και κατανόηση της φύσης των βλαβών στην πνευμονική υπέρταση αναμένεται να βοηθήσει σημαντικά στη θεραπευτική αντιμετώπιση της καταστροφικής αυτής διαταραχής. *Πνεύμων* 2006, 19(4):290-302.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πνευμονική Υπέρταση χαρακτηρίζεται από αύξηση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας άνω των 25mmHg σε ηρεμία και των 30mmHg σε άσκηση, με την προϋπόθεση ότι η μέση πίεση ενσφύνωσης των πνευμονικών τριχοειδών και η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας της καρδιάς είναι μικρότερες από 15mmHg.¹ Στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ), η αύξηση της πίεσης προκαλείται από παθολογικά αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, που είναι αποτέλεσμα πνευμονικής αγγειακής αναδόμησης (remodeling) και αγγειοσύσπασης. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (Π.Ο.Υ), σε συνέδριο που διοργανώθηκε στη Βενετία το 2003, υιοθέτησε την τρέχουσα ονοματολογία και κατάταξη της πνευμονικής υπέρτασης, ταξινομώντας την σε 5 μεγάλες κατηγορίες, ανάλογα με τα υπάρχοντα παθοφυσιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά. (Πίνακας 1).^{2,3} Πρέπει να τονισθεί ότι η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι σπάνια νόσος. Σε ανεπτυγμένες χώρες διαγιγνώσκονται περί τα 1-5 περιστατικά ιδιοπαθούς (ΙΠΑΥ) και οικογενούς ΠΑΥ/εκατομμύριο κατοίκων ετησίως. Σε αυτές τις χώρες, η ύπαρξη αριστερής καρδιακής νόσου είναι η κύρια αιτία δημιουργίας πνευμονικής υπέρτασης.

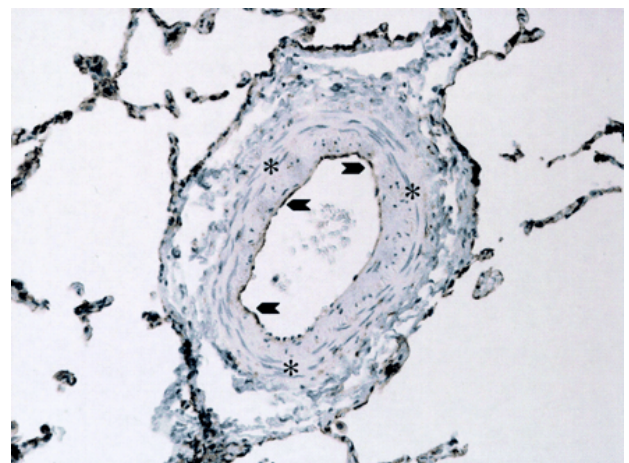
ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το κύριο παθολογοανατομικό εύρημα της ΠΑΥ είναι η σημαντική απόφραξη που παρατηρείται στις πνευμονικές αρτηρίες «αντίστασης», αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού ενδοθηλιακών κυττάρων και λείων μυϊκών ινών και της υπερτροφίας-πάχυνσης όλων των αγγειακών χιτώνων (Εικόνα 1). Ειδικό παθολογοανατομικό εύρημα αποτελεί η «πλεξοειδής βλάβη» (plexiform lesion), που δημιουργείται από εστιακό πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών διαύλων και προσομοιάζει με εντοπισμένο ενδοθηλιακό «όγκο» (Εικόνα 2). Όλες οι ανωτέρω αλλοιώσεις τυπικά απαντώνται στις ομάδες 1.1, 1.2 και 1.3 του Πίνακα 1.

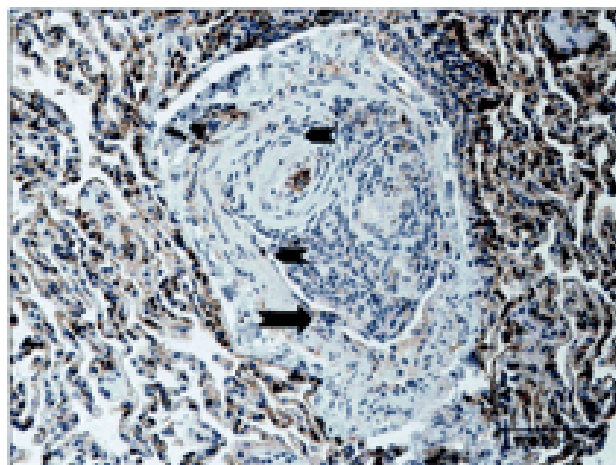
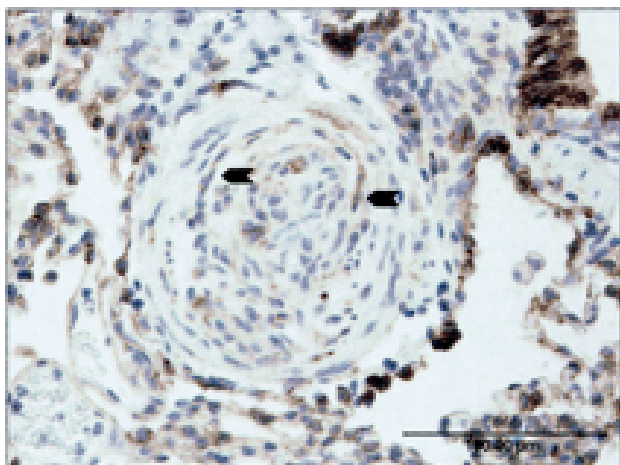
ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Τα βασικά ιστοπαθολογικά ευρήματα της πνευμονικής υπέρτασης περιλαμβάνουν την υπερτροφία του μέσου χιτώνα (λείες μυϊκές ίνες) και του εξωτερικού χιτώνα

(ινοβλάστες) των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας με επέκταση των λείων μυϊκών ινών σε περιφερικότερα αγγεία τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν φέρουν μυϊκό χιτώνα.⁴ Σε αυτά τα μεγάλα και μεσαίου μεγέθους προτριχοειδικά αγγεία έχουν διαπιστωθεί σημαντικές διαταραχές στη λειτουργία του ενδοθηλίου.⁵ Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το πνευμονικό ενδοθήλιο επάγει τη ρευστότητα του αίματος, ενώ υπό συνθήκες ενεργοποίησης ή βλάβης επάγει τη δημιουργία προθρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος. Πιο αναλυτικά, τα ενδοθηλιακά κύτταρα χάνουν την ιδιότητα του φραγμού και κατά συνέπεια εκθέτουν τα υποκείμενα κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων σε μιτογόνες ουσίες της κυκλοφορίας.⁶ Όπως ήδη αναφέρθηκε, στη σοβαρή πνευμονική υπέρταση, η βασική βλάβη που ανιχνεύεται στα περιφερικά αγγεία είναι μία αποφρακτικού και αγγειοϋπερπλαστικού τύπου αλλοίωση (η πλεξοειδής βλάβη). Η αλλοίωση αυτή διαπιστώνεται σε αγγεία διαμέτρου 25μm περίπου, συχνότερα στο διχασμό αυτών, και μπορεί να επεκταθεί σε μεγαλύτερου μεγέθους προτριχοειδικά αρτηριόλια.⁷⁻⁹ Τα κύτταρα στις βλάβες αυτές πιστεύεται ότι είναι ενδοθηλιακής προέλευσης. Παρόλα αυτά έχουν χάσει την ιδιότητα να διαπύσσονται σε ένα μονό στρώμα, διαταράσσοντας με τον τρόπο αυτό



Εικόνα 1. Ιστολογικό παρασκήνιο ενός πνευμονικού αρτηριόλιου μεσαίου μεγέθους από ασθενή με πνευμονική υπέρταση. Καταδεικνύεται η υπερτροφία/υπερπλασία όλων των χιτώνων του αγγειακού τοιχώματος. Τα βέλη αναδεικνύουν το ενδοθήλιο και οι αστερίσκοι τον υπερτροφικό μέσο χιτώνα. (Κατόπιν αδείας από το περιοδικό Chest 2005; 128:558S-564S).



Εικόνα 2. Ιστολογικά παρασκευάσματα πλεξοειδών βλαβών που αποφράσσουν πλήρως τον αυλό αγγείων από ασθενείς με βαριά ΠΑΥ. Οι κεφαλές των βελών καταδεικνύουν τα επιθηλιακά κύτταρα, ενώ το μεγάλο βέλος δεξιά αναδεικνύει ένα σημείο στο τοίχωμα του αγγείου όπου τα επιθηλιακά κύτταρα φαίνεται να έχουν χάσει την επαφή με αυτό και αναπτύσσονται εντός του αυλού. (Κατόπιν αδείας από το περιοδικό *Chest* 2005; 128:558S-564S).

τη βατότητα του αγγείου και έχουν χαρακτηρες κυττάρων ανθεκτικών στην απόπτωση.¹⁰ Όλες οι προσπάθειες να υποστρέψουν οι συγκεκριμένες αλλοιώσεις έχουν μέχρι σήμερα αποτύχει.

Ενδοθηλιακή μεταβολική δυσλειτουργία

Η διαρκώς αυξανόμενη επίγνωση του σημαντικού ρόλου των ενδοθηλιακών κυττάρων στη δημιουργία της πνευμονικής υπέρτασης έχει οδηγήσει στην αναζήτηση των ερεθισμάτων που ελέγχουν τον φαινότυπο και τη λειτουργία τους. Το πνευμονικό ενδοθήλιο παράγει και αποκαθαίρει από την κυκλοφορία αγγειοδραστικές ουσίες, η εξισορροπούμενη δράση των οποίων διατηρεί τη φυσιολογική ομοιοστασία τόσο στην πνευμονική, όσο και στη συστηματική κυκλοφορία. Μεταξύ άλλων παράγει τις αγγειοδιασταλτικές ουσίες προστακυκλίνη (PGI_2) και μονοξείδιο του αζώτου (NO) που έχουν επιπλέον αντιαμιοπεταλιακή και αντιυπερπλαστική δράση. Κύριες αγγειοσυσπαστικές ουσίες είναι η αγγειοτενσίνη II, η θρομβοξάνη και η ενδοθηλίνη-1 (ET-1). Η ET-1 δρα μέσω δύο υποδοχέων, των ET_A και ET_B . Ο πρώτος βρίσκεται κυρίως στις λείες μυϊκές ίνες και επάγει αγγειοσύσπαση. Ο δεύτερος βρίσκεται κυρίως στο ίδιο το ενδοθηλιακό κύτταρο και κατά μείζονα λόγο επάγει παροδική αγγειοδιαστολή, ενώ είναι υπεύθυνος και για την κάθαρση της κυκλοφορούσας ET-1 από την πνευμονική κυκλοφορία. Η ET-1 , πέραν της αγγειοσύσπασης,

προκαλεί υπερτροφία των συστατικών του αγγειακού τοιχώματος, επάγει δε την ίνωση και τη φλεγμονή.

Υπάρχουν ενδείξεις φαινοτυπικής ενδοθηλιακής ετερογένειας στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, συμπεριλαμβανομένων και των αρτηριακών και μικρών προ-τριχοειδικών τμημάτων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της πνευμονικής υπέρτασης.^{11,12} Παραδείγματος χάρι, φαίνεται ότι το ενδοθήλιο των πνευμονικών αρτηριών εκφράζει περισσότερη ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) και κατά συνέπεια περισσότερο NO από το ενδοθήλιο των τριχοειδών, γεγονός που αντανάκλα τη σπουδαιότητα του NO στη διατήρηση χαμηλού αγγειακού τόνου.^{13,14} Έχει αποδειχτεί ότι η μειωμένη παραγωγή eNOS αυξάνει την αντιδραστικότητα του αγγειακού δικτύου και τον κίνδυνο για ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης, ενώ αντίθετα η υπερέκφραση της eNOS προστατεύει από την ανάπτυξη υποξικής πνευμονικής υπέρτασης.^{15,16}

Μία άλλη πολύ σημαντική μεταβολική αλλοίωση του πνευμονικού ενδοθηλίου στην πνευμονική υπέρταση είναι η μείωση των επιπέδων της συνθάσης της προστακυκλίνης με συνοδό μείωση της τελευταίας, και η αυξημένη σύνθεση της θρομβοξάνης και της ET-1 .¹⁷⁻¹⁹ Η πτώση των επιπέδων του NO και της PGI_2 και η αύξηση της θρομβοξάνης και της ET-1 προάγουν την αγγειοσύσπαση και τον πολλαπλασιασμό υποπληθυσμών λείων μυϊκών κυττάρων και ινοβλαστών από τον

Πίνακας 1. Διαγνωστική ταξινόμηση της Πνευμονικής υπέρτασης (World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Venice 2003)

1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

- 1.1 Ιδιοπαθής
- 1.2 Οικογενής
- 1.3 Σχετιζόμενη με:
 - (α) Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα
 - (β) Συγγενή βραχυκυκλώματα (shunts) από τη συστηματική προς την πνευμονική κυκλοφορία
 - (γ) Πυλαία υπέρταση
 - (δ) Λοίμωξη με HIV
 - (ε) Φάρμακα (κυρίως ανορεξιογόνα)/Τοξίνες
 - (στ) Άλλα (θυρεοειδική νόσος, κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία, νόσος Gaucher, κ.α.)
- 1.4 Σχετιζόμενη με σημαντική φλεβική ή τριχοειδική συμμετοχή
 - (α) Φλεβοαποφρακτική νόσος
 - (β) Τριχοειδική αιμαγγειώματωση
- 1.5 Εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού

2. Πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με αριστερή καρδιακή νόσο

- 2.1 Νόσος των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων
- 2.2 Νόσος της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας

3. Πνευμονική υπέρταση που συνδέεται με παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος και/ή υποξαιμία

- 3.1 Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- 3.2 Διάμεση πνευμονοπάθεια
- 3.3 Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο
- 3.4 Παθήσεις με κυψελιδικό υποαερισμό
- 3.5 Χρόνια παραμονή σε μεγάλο υψόμετρο
- 3.6 Διαταραχές της ανάπτυξης

4. Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε χρόνια θρομβωτική ή εμβολική νόσο

- 4.1 Θρομβοεμβολική απόφραξη εγγύς πνευμονικών αρτηριών
- 4.2 Θρομβοεμβολική απόφραξη περιφερικών πνευμονικών αρτηριών
- 4.3 Μη-θρομβωτική πνευμονική εμβολή (όγκος, παράσιτα, ξένο σώμα)

5. Διάφορα αίτια

Σαρκοείδωση, ιστιοκύτωση Χ, λεμφαγγειώματωση, πίεση εκ των έξω πνευμονικών αγγείων (ίνωση του μεσοθωρακίου, λεμφαδενοπάθεια, όγκοι)

μέσο και εξωτερικό χιτώνα των αγγείων αντίστοιχα. Το γεγονός αυτό υποβοηθάται από την κατάργηση του φραγμού των ενδοθηλιακών κυττάρων που επιτρέπει την πρόσβαση των διαφόρων παραγόντων ανάπτυξης από

την κυκλοφορία στο τοίχωμα του αγγείου.⁶

Διαταραχές ενδοθηλιακού φραγμού

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμονικών αρτηριών και των μικρότερων κλάδων της πνευμονικής κυκλοφορίας διαθέτουν διαφορετικές ιδιότητες για τη δημιουργία φραγμού που εξαρτώνται κυρίως από τη μοριακή τους ανατομία και τις πρωτεΐνες σύνδεσης που διαθέτουν.²⁰⁻²² Έτσι, στη φυσιολογική πνευμονική κυκλοφορία, έχει αποδειχτεί ότι η διήθηση υγρού είναι 28 φορές μεγαλύτερη στο αρτηριακό σκέλος και 56 φορές μεγαλύτερη στο φλεβικό σκέλος σε σχέση με τη μικροκυκλοφορία. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών φαίνεται ότι διαθέτουν περισσότερα μόρια καντερίνης (cadherin) και μορίων προσκόλλησης των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων, αντανακλώντας έτσι τον σημαντικό ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν στην κυτταρο-κυτταρική αναγνώριση και τη σταθερότητα των συνδέσεων σε αυτά τα τμήματα της πνευμονικής κυκλοφορίας.^{23,24} Στην πνευμονική υπέρταση παρατηρείται αυξημένη ροή (flux) υγρού κατά μήκος του ενδοθηλίου χωρίς τη συνοδό ανάπτυξη παρεγχυματικού ή κυψελιδικού οιδήματος. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στη διαφορετική συμπεριφορά των ενδοθηλιακών κυττάρων των πνευμονικών αρτηριών και τριχοειδών, τα κυκλοφορούντα μόρια της φλεγμονής και τους αυξητικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμονικών αρτηριών έρχονται σε επαφή με μεικτό φλεβικό αίμα και υπέρκεινται μιας πεπαχυσμένης βασικής μεμβράνης που τα συνδέει με διάφορα κύτταρα του μέσου χιτώνα. Αντίθετα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων έρχονται σε επαφή με τα αέρια του αρτηριακού αίματος και υπέρκεινται ενός πολύ λεπτού πρωτεϊνικού στρώματος που συνδέεται με τα πνευμονοκύτταρα τύπου I.²⁵ Μελέτες δείχνουν ότι, σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, το χημικό μικροπεριβάλλον μπορεί να αυξήσει τη διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων των πνευμονικών αρτηριών χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδικών ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα να μην προκύπτει διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα.^{11,20} Το όριο μεταξύ εξωκυψελιδικών και κυψελιδικών ενδοθηλιακών κυττάρων έχει βρεθεί να εντοπίζεται σε αγγεία διαμέτρου 25μm περίπου. Τυπικά και υπό κανονικές συνθήκες, αγγεία αυτού του μεγέθους διαθέτουν φτωχό μυϊκό χιτώνα αλλά στην

πνευμονική υπέρταση αποκτούν όλο και περισσότερα μυϊκά κύτταρα. Εκτεταμένες μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι πλεξοειδείς αλλοιώσεις αναπτύσσονται σε αυτό το σημείο του αγγειακού δικτύου και ότι άρχονται από κάποιο είδος ενδοθηλιακού κυττάρου.²⁶ Κατά πάσα πιθανότητα πρόκειται για ενδοθηλιακά κύτταρα που προέρχονται από τη μικροκυκλοφορία και αναπτύσσονται πολύ γρηγορότερα από τα αντίστοιχα κύτταρα αρτηριακής προέλευσης.²⁵

Η ΠΑΥ είναι ένα προ-τριχοειδικό φαινόμενο, αν και δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί γιατί συμβαίνει αυτό. Εντούτοις, η κατανόηση της διαφορετικότητας της συμπεριφοράς των ενδοθηλιακών κυττάρων στα επιμέρους τμήματα της πνευμονικής κυκλοφορίας μπορεί να ερμηνεύσει μερικώς γιατί μία νόσος αναπτύσσεται σε ειδικό τμήμα της πνευμονικής κυκλοφορίας.

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Γενετικές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει τον υποδοχέα 2 της μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών (bone morphogenetic protein receptor 2) για την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Φυσιολογική ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτού επάγει σήματα που αναστέλλουν την υπερπλασία, ιδιαίτερα των πνευμονικών λείων μυϊκών ινών. Μέχρι στιγμής έχουν εντοπισθεί περισσότερες από 40 μεταλλάξεις που οδηγούν όλες σε απώλεια της προαναφερθείσας αναστολής της κυτταρικής υπερπλασίας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι υφίστανται μεταλλάξεις και σε άλλα γονίδια που επιπρόσθετα επάγουν την εμφάνιση της νόσου.²⁷

Η δυσλειτουργία του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β (transforming growth factor-β) και της κινάσης I που προσομοιάζει με τον υποδοχέα της ακτιβίνης (activin receptor-like kinase I) θεωρούνται καθοριστικές στην ανάπτυξη της κληρονομικής αιμορραγικής τηλεγγειεκτασίας και της πνευμονικής υπέρτασης.⁵ Ιδιαίτερα η κινάση του υποδοχέα της ακτιβίνης εκφράζεται στο αρτηριακό τμήμα της πνευμονικής κυκλοφορίας κατά την ανάπτυξη, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει κατά ένα μέρος γιατί η κυτταρική προσαρμογή δεν επεκτείνεται στο τριχοειδικό σκέλος της κυκλοφορίας.^{28,29}

Στοιχεία ενισχυτικά υπέρ του γεγονότος ότι η πνευμονική υπέρταση είναι μία αγγειοϋπερπλαστική νόσος αποτελούν οι μεταλλάξεις στον υποδοχέα II του μετατρε-

πτικού αυξητικού παράγοντα και η απώλεια του γονιδίου καταστολής των όγκων (tumor suppressor gene) και του PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ) στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού πνευμονική υπέρταση.³⁰ Το μόριο PPAR-γ έχει γνωστές αντιϋπερπλαστικές, αντιαποπτωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και αναστέλλει την αγγειογένεση.³¹ Άλλοι δείκτες σοβαρής αγγειοϋπερπλαστικής δραστηριότητας στις πλεξοειδείς βλάβες των ασθενών με σοβαρή πνευμονική υπέρταση περιλαμβάνουν την έκφραση της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης σουρβιβίνης (survivin),³² του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF),³³ του υποδοχέα του VEGF,³³ της αγγειοποιητίνης 1,³⁴ της 5-λιποξυγενάσης,³⁵ του παράγοντα ενεργοποίησης της 5-λιποξυγενάσης,³⁵ της ET-1,¹⁹ των γονιδίων HOX,³⁶ και του παράγοντα RANTES (regulated upon expression, normal T-cell expressed and secreted).³⁷

ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Σχετικά με την παθογένεια της ΠΑΥ, ένα βασικό ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι, τί ενεργοποιεί την υπερπλασία και τον πολλαπλασιασμό ενός φαινοτυπικά παθολογικού ενδοθηλιακού κυττάρου. Στη λίστα των πιθανών ερεθισμάτων περιλαμβάνονται οι γενετικές μεταλλάξεις (π.χ. BMPR2), το shear stress (η βλάβη δηλαδή που προκαλείται λόγω αυξημένης ροής παράλληλης με την επιφάνεια του αγγείου), μηχανισμοί αυτοανοσίας (π.χ. στις νόσους του συνδετικού ιστού), η φλεγμονή, φάρμακα και οι ιοί.

Σε ό,τι αφορά στον τελευταίο παράγοντα, τρεις ιοί έχουν ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης: ο ιός HIV, της ηπατίτιδας B και του σαρκώματος Kaposi ή αλλιώς HHV-8 (human herpes virus-8). Αν και υπάρχει σαφής σχέση HIV λοίμωξης και ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης, ο ιός HIV δεν έχει ανιχνευτεί στους πνεύμονες ασθενών με πνευμονική υπέρταση. Το γεγονός αυτό ενισχύει την άποψη ότι η λοίμωξη παίζει έμμεσο ρόλο, μέσω επαγωγής κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων.³⁸ Η πνευμονική υπέρταση αποτελεί ακόμα σοβαρή επιπλοκή της χρόνιας ηπατικής νόσου, χωρίς να έχει διευκρινιστεί ο ρόλος της πυλαίας υπέρτασης ή της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B ή του συνδυασμού και των δύο παραγόντων. Έχει αποδειχτεί ότι ο ιός της ηπατίτιδας

Β προάγει την αγγειογένεση μέσω σταθεροποίησης του παράγοντα 1α της υποξίας (hypoxia-inducible factor 1α).³⁹ Ο παράγοντας αυτός μεσολαβεί στη μεταγραφή του γονιδίου του VEGF. Η υπερέκφρασή του σχετίζεται με αγγειογένεση και ανάπτυξη όγκων.⁴⁰ Σε ό,τι αφορά στον ιό HHV-8, αυτός έχει απομονωθεί πρόσφατα σε πνεύμονες ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση.⁴¹ Πρόκειται για έναν γ-ερπητοϊό που προκαλεί σάρκωμα Kaposi, Β-λεμφώματα σε HIV ασθενείς και ενοχοποιείται για το 50% περίπου των περιπτώσεων της νόσου του Castleman.^{42,43} Στην πνευμονική υπέρταση, η λοίμωξη από HHV-8 θεωρείται ότι πυροδοτεί τη μονοκλωνική ανάπτυξη των κυττάρων στις πλεξοειδείς αλλοιώσεις παράλληλα με άλλους μηχανισμούς που διαδραματίζουν ρόλο στην αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν στη βλάβη αυτή.⁴⁴

ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ

Παθολογική λειτουργία των διαύλων καλίου στις λείες μυϊκές ίνες μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοσύσπαση και αναστολή της απόπτωσης με συνέπεια μη ελεγχόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αγγειακή αναδόμηση.⁴⁵ Παθολογικός μεταβολισμός της σεροτονίνης και γενετικοί πολυμορφισμοί του συστήματος μεταφοράς της φαίνεται ότι αποτελούν τον μηχανισμό δημιουργίας ΠΑΥ μετά λήψη ανορεξιόγόνων φαρμάκων (παραγώγων της αμφεταμίνης).⁴⁶ Συγγενείς καρδιοαγγειακές ανωμαλίες αυξάνουν την πνευμονική ροή αίματος, οδηγώντας σε αύξηση του shear stress, ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, αγγειακή αναδόμηση και πνευμονική υπέρταση.⁴⁷

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Το 1982 οι Rubin και συνεργάτες⁴⁸ δημοσίευσαν το πρώτο άρθρο σχετικά με τη χορήγηση ενδοφλέβιας προστακυκλίνης σε ασθενείς με την τότε καλούμενη πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, αναδεικνύοντας τα ευεργετικά αποτελέσματα του φαρμάκου σε αιμοδυναμικό επίπεδο. Ακολούθησε περιγραφή περιστατικού που κατέδειξε το μακροχρόνιο όφελος λήψης προστακυκλίνης ενδοφλεβίως σε βαρεία πνευμονική υπέρταση.⁴⁹ Η εισαγωγή της ενδοφλέβιας προστακυκλίνης στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης στη δεκαετία του '90

απετέλεσε σημείο καμπής στην πορεία της νόσου που μέχρι τότε εμφάνιζε διάμεση επιβίωση 2,8 χρόνια.⁵⁰ Εκτοτε υπήρξε μια θεαματική προσθήκη φαρμακευτικών ουσιών στο οπλοστάσιο κατά της νόσου, από τις πλέον ταχείες σ' όλο το ιατρικό φάσμα, που ακολούθησε κατά πόδας τις προόδους στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου. Σήμερα διαθέτουμε τρεις κατηγορίες εξειδικευμένων φαρμάκων για την καταπολέμηση της ΠΑΥ, όλων σχετιζομένων με προαναφερθείσες πάσχουσες μεταβολικές οδούς του νοσούντος πνευμονικού ενδοθηλίου: τα προστανοειδή, τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, και τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5. Σημασία έχει και η βασική υποστηρικτική αγωγή, ενώ θα πρέπει να τονισθεί ότι πνευμονική υπέρταση λόγω αριστερής καρδιακής νόσου (Πίνακας 1, κατηγορία 2) δεν χρήζει αγωγής με ειδικά φάρμακα, εκτός εάν επιμένει για ικανό χρόνο μετά την αντιμετώπιση του καρδιακού αιτίου.

ΒΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Συνιστάται διατήρηση ενεργού τρόπου ζωής κατά περίπτωση, αλλά αποφυγή δραστηριοτήτων που αυξάνουν απότομα το καρδιακό έργο.⁵¹ Οι ασθενείς χρήζουν επίσης θεραπείας με άναλο δίαιτα, διουρητικά με προσοχή προς αποφυγήν ανεπαρκούς πλήρωσης δεξιάς καρδιάς, αντιαρρυθμικά κατά περίπτωση και δικουμαρινικά. Τα τελευταία έχειδειχθεί ότι αυξάνουν την επιβίωση σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΠΑΥ. Στόχος είναι η επίτευξη τιμών INR 2 έως 3, ή 1,5 έως 2 εάν συνυπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες αιμορραγίας. Σημαντική επίσης είναι η χορήγηση οξυγόνου σε ασθενείς που αναπτύσσουν υποξυγοναιμία σε ηρεμία, στη διάρκεια άσκησης ή στον ύπνο κατά περίπτωση. Κατ'αυτόν τον τρόπο αντιμετωπίζεται η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση που ευοδώνει την πνευμονική υπέρταση.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Υψηλές δόσεις αναστολέων διαύλων ασβεστίου έχουν ευεργετική δράση στους ασθενείς που ανταποκρίνονται (responders) στην οξεία δοκιμασία αγγειοδιαστολής. Στη δοκιμασία αυτή χορηγείται βραχέως δρώσα αγγειοδιασταλτική ουσία είτε ενδοφλεβίως (προστακυκλίνη ή αδενοσίνη) είτε με εισπνοή (NO ή ιλοπρόστη). Σύμφωνα

με τα τρέχοντα κριτήρια, θετική ανταπόκριση θεωρείται η μείωση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας κατά 10 mmHg τουλάχιστον, σε τελική τιμή μικρότερη ή ίση με 40 mmHg, υπό φυσιολογική καρδιακή παροχή.⁵¹ Ολίγοι ασθενείς έχουν ουσιαστική πιθανότητα ανταπόκρισης στη δοκιμασία και ανήκουν είτε στην ομάδα της ιδιοπαθούς ΠΑΥ ή ανέπτυξαν πνευμονική υπέρταση μετά λήψη ανορεξιογόνων. Από αυτούς μόνον οι μισοί φαίνεται να έχουν μακροχρόνιο όφελος από τη χορήγηση των αναστολέων.⁵²

ΠΡΟΣΤΑΝΟΕΙΔΗ

Εποπροστενόλη (Προστακυκλίνη)

Η εποπροστενόλη θεωρείται ως το πλέον αποτελεσματικό και ισχυρό φάρμακο για τη θεραπεία της ΠΑΥ και αποτελεί πάντα τη θεραπεία αναφοράς (gold standard) της νόσου. Έχει ένδειξη στη θεραπεία ασθενών που βρίσκονται σε λειτουργικό στάδιο III και IV σύμφωνα με την κατάταξη της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization – WHO, που προέκυψε από την κατάταξη της New York Heart Association – NYHA). Αρχικά χρησιμοποιήθηκε και μελετήθηκε σε ασθενείς με ΠΠΑΥ⁵³ και εν συνεχεία στην ΠΑΥ από σκληρόδερμα, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, λοίμωξη με HIV, πνυλαιοπνευμονική υπέρταση και σύνδρομο Eisenmenger.⁵¹

Βασικό μειονέκτημα της εποπροστενόλης είναι η δυσκολία στη χορήγηση. Απαιτεί φορητή συσκευή έγχυσης για συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση μέσω κεντρικού ενδαγγειακού καθετήρα (συνήθως καθετήρα Hickman), εξ αιτίας του πολύ σύντομου χρόνου ημίσειας ζωής (2-3 λεπτά). Διακοπή της χορήγησης της έστω και για λίγα λεπτά επιφέρει σημαντική οξεία επιβάρυνση στη δεξιά καρδιά, ενώ έχουν αναφερθεί και θάνατοι. Επιπλέον, η εποπροστενόλη είναι ασταθής σε θερμοκρασία δωματίου και χρειάζεται συνεχή ψύξη. Η λοίμωξη-σήψη που σχετίζεται με τον καθετήρα καθώς και η θρόμβωση αποτελούν επίσης σημαντικές επιπλοκές στη θεραπεία.

Ανάλογα της προστακυκλίνης

Στην προσπάθεια: 1. Απεξάρτησης από τη συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση - χρήση μόνιμου ενδοφλέβιου καθετήρα και τη σχετιζόμενη νοσηρότητα, 2. Αύξησης του χρόνου ημιζωής και της σταθερότητας των σκευα-

σμάτων, για μεγαλύτερη ασφάλεια και 3. Μείωσης του κόστους, αναπτύχθηκαν ανάλογα της προστακυκλίνης που χορηγούνται δι' άλλης οδού.

Ιλοπρόστη (Iloprost)

Η ιλοπρόστη χορηγείται με μορφή εισπνοών (απαιτείται ειδική συσκευή-νεφελοποιητής υπερήχων), ενώ στην Ευρώπη χορηγείται και ενδοφλέβια, έχει δε χρόνο ημιζωής περί τα 30 λεπτά. Η εισπνοή προκαλεί εκλεκτική αγγειοδιαστολή στην πνευμονική κυκλοφορία και ειδικότερα σε περιοχές του πνεύμονα με ικανοποιητικό αερισμό, ελαχιστοποιώντας με αυτόν τον τρόπο τις διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης. Ο ασθενής λαμβάνει 6-9 εισπνοές ημερησίως. Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη AIR, που έγινε σε ασθενείς λειτουργικού σταδίου III και IV που έπασχαν από ιδιοπαθή και δευτεροπαθή ΠΑΥ (από ανορεξιογόνα, σκληρόδερμα) και από χρόνια θρομβοεμβολική νόσο, η εισπνεόμενη ιλοπρόστη επέφερε σημαντική βελτίωση στη λειτουργική ικανότητα, την ικανότητα για άσκηση, τη δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών (6MWT) καθώς και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους.⁵⁴

Τρεπροστινίλη (Treprostinil)

Πρόκειται για σταθερό παράγωγο της προστακυκλίνης σε θερμοκρασία δωματίου με χρόνο ημίσειας ζωής 55-117 λεπτά. Χορηγείται σε συνεχή υποδόρια έγχυση μέσω αντλίας μικροέγχυσης και μικρών υποδοριών καθετήρων, όπως χορηγείται η ινσουλίνη σε διαβητικούς ασθενείς. Απαιτείται η εναλλαγή στα σημεία έγχυσης για την ελαχιστοποίηση των τοπικών ερεθιστικών δερματικών αντιδράσεων. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα ανέδειξε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με placebo, σε ασθενείς λειτουργικού σταδίου II έως IV, που έπασχαν από ΠΠΑΥ και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νοσήματα του συνδετικού ιστού και με συγγενή ύπαρξη βραχυκυκλώματος της συστηματικής προς την πνευμονική κυκλοφορία.⁵⁵ Παρατηρήθηκε βελτίωση στο 6MWT, στην κλίμακα εκτίμησης δύσπνοιας κατά Borg (Borg scale) και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους (πίεση δεξιού κόλπου, πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία, καρδιακή παροχή, πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και κορεσμό σε οξυγόνο του μεικτού φλεβικού αίματος). Το θεραπευτικό όφελος φαίνεται να συνεχίζεται μετά από 24 μήνες θεραπείας, υπερέχει δε της εποπροστενόλης

κατά το ότι, τυχόν διακοπή της έγχυσης, δεν επιφέρει καταστροφικά αποτελέσματα, ενώ δεν απαιτείται μόνιμος ενδαγγειακός καθετήρας και συνεχής ψύξη. Το φάρμακο έχει δοκιμαστεί και σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, σε δόσεις παρεμφερείς με της υποδόριας χορήγησης, υπάρχουν δε ήδη αρκετά περιστατικά επιτυχούς αλλαγής θεραπείας από εποπρωστενόλη σε υποδόρια τρεπροστινίλη. Μειονέκτημα της τρεπροστινίλης είναι η πιθανότητα εμφάνισης έντονου πόνου στο σημείο έγχυσης, ο οποίος μπορεί να ελεγχθεί με τοπική αναλγητική θεραπεία. Η χορήγηση με τη μορφή εισπνοών ερευνάται, ενώ αναμένεται έναρξη μελετών για από του στόματος χορήγηση.

Βεραπρόστη (Beraprost)

Η βεραπρόστη είναι το μοναδικό επί του παρόντος παράγωγο της προστακυκλίνης που χορηγείται από το στόμα, χρησιμοποιείται δε στην Ιαπωνία από το 1995. Δυο τυχαιοποιημένες μελέτες ελεγχόμενες με placebo, στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, σε ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής τάξεως II και III, ανέδειξαν μόνο βραχυρόνια οφέλη της χορήγησης του φαρμάκου χωρίς να αποδειχθεί διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε 9-12 μήνες.^{56,57} Δεν έχει λάβει έγκριση χορήγησης στις ΗΠΑ και την Ευρώπη και η απουσία μακροχρόνιου οφέλους φαίνεται να σχετίζεται και με φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ-1

Οι ενδοθηλίνες αποτελούν τις πλέον ισχυρές, φυσιολογικά εκλυόμενες αγγειοσυσπαστικές ουσίες. Τρεις ισομορφές έχουν ταυτοποιηθεί: η ET-1, η ET-2 και η ET-3, όλες παραγόμενες από τη «μεγάλη ενδοθηλίνη» (big endothelin), μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης.⁵⁸

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ET-1 δρα μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων A και B. Οι ET_A υποδοχείς εκφράζονται στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων ενώ οι ET_B υποδοχείς εκφράζονται τόσο στις λείες μυϊκές ίνες όσο και στο ενδοθήλιο. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων ET_A οδηγεί σε ισχυρή αγγειοσύσπαση (μέσω αύξησης των επιπέδων του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων ET_B που βρίσκονται στις λείες μυϊκές ίνες οδηγεί σε αγγειοσύσπαση, όμως μέσω

των ET_B του ενδοθηλίου απελευθερώνονται προστακυκλίνη και NO, και αποκαθαίρεται η κυκλοφορούσα ET-1 από την πνευμονική κυκλοφορία.⁵⁸ Αριθμός μελετών συνηγορεί υπέρ του αποκλεισμού και των δυο υποδοχέων επί πνευμονικής υπέρτασης προκειμένου να επιτευχθεί μέγιστο αποτέλεσμα, ενώ αντίθετα άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι πρέπει να διατηρείται ο προστατευτικός ρόλος των ET_B με εκλεκτικό αποκλεισμό του ET_A.⁵¹

Μποσεντάνη (Bosentan)

Η μποσεντάνη είναι το πρώτο από του στόματος χορηγούμενο σκεύασμα για τη θεραπεία της ΠΑΥ είναι δε διπλός ανταγωνιστής των ET_A και ET_B υποδοχέων. Μια αρχική μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ και ΠΑΥ από σκληρόδεσμα, έδειξε σημαντική βελτίωση στη δοκιμασία βάδισης επί 6 λεπτά (6MWT), στην κλίμακα δύσπνοιας Borg, στη λειτουργική ταξινόμηση κατά WHO και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους.⁵⁹ Επακολούθησε η δεύτερη και μεγαλύτερη μελέτη BREATHE-1 που περιέλαβε ασθενείς με ΠΑΥ και ΠΑΥ που σχετίζεται με νοσήματα του συνδετικού ιστού. Εκτός από τη βελτίωση του 6MWT και της δύσπνοιας των ασθενών, η μποσεντάνη καθυστέρησε χρονικά την κλινική επιδείνωση καθώς και την έκπτωση της λειτουργίας των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων.⁶⁰ Η τελευταία μελέτη καθόρισε το δοσολογικό σχήμα που ισχύει σήμερα δηλαδή έναρξη με 62,5 mg δυο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες και, εάν η δόση αυτή είναι ανεκτή χωρίς παρενέργειες, τότε αύξηση στα 125 mg δυο φορές την ημέρα.⁶⁰ Η απομάκρυνση του φαρμάκου γίνεται αποκλειστικά μέσω του ηπατικού μεταβολισμού και από τις οξειδάσες του κυτοχρώματος P450 γι' αυτό μπορεί να μειώσει τα επίπεδα άλλων φαρμάκων όπως αντισυλληπτικών ή κουμαρινικών αντιπηκτικών. Η σπουδαιότερη παρενέργεια αφορά στην ηπατοκυτταρική βλάβη. Συγκεκριμένα, παρατηρείται αύξηση της αμινοτρανσφεράσης τρεις φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια στο 5-10% των ασθενών και γι' αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η μηνιαία παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων. Η συγκεκριμένη παρενέργεια είναι δόσοεξαρτώμενη και αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Μεταγενέστερες μελέτες σε ασθενείς με ΠΑΥ και HIV λοίμωξη, σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger και σε ασθενείς με πυλαιοπνευμονική υπέρταση δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Δοκιμάζεται επίσης σε

ασθενείς με χρόνια θρομβοεμβολική νόσο. Πρόσφατη μελέτη μακροχρόνιας χορήγησης κατέδειξε επιβίωση 96%, 89%, 86% μετά 1, 2 και 3 χρόνια αντίστοιχα.⁶¹ Μετά 2 χρόνια, 70% των ασθενών παρέμειναν σε μονοθεραπεία με μπουσεντάνη, ενώ 39 ασθενείς της μελέτης απαίτησαν μεταγωγή ή επιπρόσθετη θεραπεία με ενδοφλέβια εποπροστενόλη.

Σιταξεντάνη (Sitaxsentan)

Είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα ET_A. Έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, και χορηγείται σε μια ημερήσια δόση. Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με placebo (STRIDE-1), περιέλαβε ασθενείς σταδίων II-IV κατά WHO, που έπασχαν από ΙΠΑΥ και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νοσήματα του συνδετικού ιστού και συγγενείς καρδιοπάθειες. Οι ασθενείς έλαβαν σιταξεντάνη σε δόσεις 100 και 300 mg την ημέρα.⁶² Παρατηρήθηκε βελτίωση σε κλινικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους, μελέτη δε που παρακολούθησε μέρος από αυτούς τους ασθενείς έδειξε ότι η βελτίωση των κλινικών παραμέτρων παραμένει μετά από ένα χρόνο χορήγησης. Το φάρμακο, στη δόση των 100 mg ημερησίως, που αποτελεί και το δοσολογικό σχήμα χορήγησης, αυξάνει τα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης χωρίς να έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης. Αντίθετα με τη μπουσεντάνη, αναστέλλει τη δράση των οξειδωσών του κυτοχρώματος, προκαλώντας αύξηση των επιπέδων των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Η σιταξεντάνη πήρε πρόσφατα έγκριση για μελλοντική κυκλοφορία από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA) και αναμένεται σύντομα η κυκλοφορία της και στη χώρα μας.

Αμπρισεντάνη (Ambrisentan)

Είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα A της ενδοθηλίνης και βρίσκεται σε κλινικές μελέτες φάσης III σε ασθενείς με ΠΑΥ με αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα.⁵¹

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ-5

Η κυκλική μονοφωσφορική γουανωσίνη (cGMP), που συντίθεται και μέσω δράσης του NO, ασκεί αγγειοδιασταλτική και αντιϋπερπλαστική δράση στη λεία μυϊκή ίνα. Η cGMP αδρανοποιείται από τη φωσφοδιεστεράση-

ση-5 (PDE-5), ένζυμο που βρίσκεται σε αφθονία στον πνευμονικό ιστό (όπως και στο σπληνικό σώμα του πύου). Αναστολή της PDE-5 παρεμποδίζει την αποδόμηση του cGMP και ευοδώνει τη δράση του.⁶³

Σιλδεναφίλη (Sildenafil)

Πρόκειται για αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης-5. Η δράση του στην ΠΑΥ μελετήθηκε στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, μελέτη SUPER-1, που περιέλαβε ασθενείς λειτουργικού σταδίου II και III που έπασχαν από ΙΠΑΥ και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νοσήματα του συνδετικού ιστού και συγγενείς καρδιοπάθειες. Υπήρξε σημαντική βελτίωση στο 6MWT καθώς και στην καρδιακή παροχή με παράλληλη μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων.⁶⁴ Το φάρμακο έλαβε έγκριση στις ΗΠΑ σε δόση 20 mg τρεις φορές την ημέρα για τη θεραπεία της ΠΑΥ ανεξαρτήτως λειτουργικής τάξης. Η σιλδεναφίλη μπορεί να αποτελεί εναλλακτική επιλογή πρώτης γραμμής για τους ασθενείς λειτουργικής τάξης III και σε συνδυασμό με ανταγωνιστή του υποδοχέα της ενδοθηλίνης ή προστανοειδή. Ο πονοκέφαλος είναι η συχνότερη παρενέργεια του φαρμάκου, ενώ σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νιτρούδη μπορεί να προκαλέσει σοβαρά υποτασικά επεισόδια.

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ

Με τον όρον αυτό υποδηλώνεται χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων που στοχεύουν σε διαφορετικές παθοφυσιολογικές οδούς. Ήδη χορηγούνται θεραπείες που περιλαμβάνουν συνδυασμούς όπως: μπουσεντάνη και εποπροστενόλη, σιλδεναφίλη και εποπροστενόλη, μπουσεντάνη και εισπνεόμενη ιλοπρόστη, σιλδεναφίλη και εισπνεόμενη ιλοπρόστη, και μπουσεντάνη με σιλδεναφίλη.⁵¹ Αντίστοιχες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη. Πρέπει εντούτοις να σημειωθεί ότι, μέχρι στιγμής, χορήγηση πρόσθετου φαρμάκου επισυμβαίνει επί αποτυχίας ή επιδείνωσης ασθενούς που ήδη λαμβάνει θεραπεία. Συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα χορηγούμενα εξ αρχής πιθανώς να μεγιστοποιήσουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέχρι σήμερα, η τρέχουσα ειδική φαρμακευτική

αγωγή βασίζεται κατά κύριο λόγο στην ευόδωση της δράσης της προστακυκλίνης και του NO και στην αναστολή της δράσης της ET-1. Εχουν ήδη δοκιμασθεί σε μικρού μεγέθους μελέτες παράγοντες όπως στατίνες, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο και η αδρενομεδουλίνη. Επαναστατικές μελέτες με χορήγηση κατάλληλα επεξεργασμένων πρώιμων ενδοθηλιακών κυττάρων θα εφαρμοσθούν σύντομα σε ασθενείς. Τέλος, αν οι προαναφερθείσες στο πρώτο μέρος του άρθρου θεωρίες

για την παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης επαληθευθούν, τότε η επέκταση της φαρμακογενετικής στην κλινική πράξη θα έχει ως αποτέλεσμα τη θεραπεία της νόσου με φάρμακα ειδικά για κάθε τμήμα του πνευμονικού αγγειακού δικτύου. Κατά συνέπεια, η συνεχιζόμενη έρευνα και κατανόηση της φύσης των βλαβών στην πνευμονική υπέρταση αναμένεται να βοηθήσει σημαντικά στη θεραπευτική αντιμετώπιση της καταστροφικής αυτής διαταραχής.

SUMMARY

Pulmonary arterial hypertension: Current pathophysiology and treatment

E.D. Manalaki¹, S.E. Orfanos²

*2nd Pulmonology Department, Pulmonary Hypertension Clinic, Medical School, University of Athens,
2nd Intensive Care Clinic, Medical School, University of Athens, Attikon General Hospital*

*Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is characterized by an increase in mean pulmonary arterial pressure due to an increase in pulmonary vascular resistance as a result of extensive vascular remodeling and vasoconstriction. In patients with PAH, the principal lesions involve intermediate and large-sized pulmonary arteries with medial and adventitial hypertrophy/hyperplasia in addition to lumen occluding plexiform lesions. A variety of cellular abnormalities have been described in the pulmonary vasculature that may play an important role in the development and progression of PAH, such as pulmonary endothelial dysfunction with altered synthesis of nitric oxide, thromboxane A₂, prostacyclin and endothelin. Our understanding of the mechanisms of the disease further include the identification of mutations in cases of PAH and of potential stimuli of endothelial dysfunction like shear stress, autoimmunity, inflammation, drugs and viruses. Today three major categories of drugs for PAH are available: prostanoids, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase inhibitors. Therapy also may include anticoagulation, oxygen and calcium channel blockers. Treatment of pulmonary hypertension due to left heart diseases should be focused on the underlying cause. Further research and understanding of the pathophysiologic mechanisms of PAH should lead to further improvements in the treatment of this challenging disease. **Pneumon 2006; 19(4):290-302.***

Key words: *Pulmonary hypertension, Pathogenetic mechanisms, Prostanoids, Endothelin, Nitric oxide*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2004; 351:1655-1665.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:5S-12S.
3. Barst R, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:S40-S47.
4. Stevens T. Molecular and Cellular Determinants of Lung Endothelial Cell Heterogeneity. Chest 2005; 128:558S-564S.
5. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Circulation 2004; 109:159-165.
6. Rabinovitch M. Pulmonary hypertension: pathophysiology as a basis for clinical decision making. J Heart Lung Transplant 1999; 18:1041-1053.
7. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, et al. Three dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform

- pulmonary hypertension using cell-specific markers: evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999; 155:411-419.
8. Tudor RM, Groves B, Badesch DB, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144:275-285.
 9. Tudor RM, Voelkel NF. Plexiform lesion in severe pulmonary hypertension: association with glomeruloid lesion. *Am J Pathol* 2001; 159:382-383.
 10. Tudor RM, Cool CD, Yeager M, et al. The pathophysiology of pulmonary hypertension: endothelium. *Clin Chest Med* 2001; 22:405-418.
 11. Gebb S, Stevens T. On lung endothelial cell heterogeneity. *Microvasc Res* 2004; 68:1-12.
 12. Stevens T, Rosenberg R, Aird W, et al. NHLBI workshop report: endothelial cell phenotypes in heart, lung, and blood diseases. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: C1422-C1433.
 13. Garlanda C, Dejana E. Heterogeneity of endothelial cells: specific markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1193-1202.
 14. Hagan KA, McMurtry I, Rodman DM. Nitric oxide synthase in pulmonary hypertension: lessons from knockout mice. *Physiol Res* 2000; 49:539-548.
 15. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333:214-221.
 16. Xu W, Kaneko FT, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension. *FASEB J* 2004; 18:1746-1748.
 17. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Proctacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1925-1932.
 18. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:70-75.
 19. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328:1732-1739.
 20. Chetham PM, Babal P, Bridges JP, et al. Segmental regulation of pulmonary vascular permeability by store-operated Ca^{2+} entry. *Am J Physiol* 1999; 276:L41-L50.
 21. Kelly JJ, Moore TM, Babal P, et al. Pulmonary microvascular and macrovascular endothelial cells: differential regulation of Ca^{2+} and permeability. *Am J Physiol* 1998; 274:L810-L819.
 22. Parker JC, Yoshikawa S. Vascular segmental permeabilities at high peak inflation pressure in isolated rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L1203-1209.
 23. Quadri SK, Bhattacharjee M, Parthasarathi K, et al. Endothelial barrier strengthening by activation of focal adhesion kinase. *J Biol Chem* 2003; 278:13342-13349.
 24. Safdar Z, Wang P, Ichimura H, et al. Hyperosmolarity enhances the capillary barrier. *J Clin Invest* 2003; 112:1541-1549.
 25. King J, Hamil T, Creighton J, et al. Structural and functional characteristics of lung macro- and microvascular endothelial cell phenotypes. *Microvasc Res* 2004; 67:139-151.
 26. Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J* 2004; 15:427-438.
 27. West J, Tada Y, Fagan K, et al. Suppression of Type II Bone Morphogenic Protein Receptor in Vascular Smooth Muscle Induces pulmonary arterial hypertension in transgenic mice. *Chest* 2005; 128:553S.
 28. Seki T, Yun J, Oh SP. Arterial endothelium-specific activin receptor-like kinase 1 expression suggests its role in arterialization and vascular remodeling. *Circ Res* 2003; 93:682-689.
 29. Seki T, Hong KH, Yun J, et al. Isolation of a regulatory region of activin receptor-like kinase 1 gene sufficient for arterial endothelium-specific expression. *Circ Res* 2004; 94:e72-e77.
 30. Ameshima S, Golpon H, Cool CD, et al. Peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR- γ) expression is decreased in pulmonary hypertension and affects endothelial cell growth. *Circ Res* 2003; 92:1162-1169.
 31. Tsubouchi Y, Sano H, Kawahito Y, et al. Inhibition of human lung cancer cell growth by the peroxisome proliferators-activated receptor-gamma agonists through induction of apoptosis. *Biochem Res Commun* 2000; 270:400-405.
 32. Cool CD, Groshong SD, Oakey J, Voelkel NF. Pulmonary hypertension: cellular and molecular mechanisms. *Chest* 2005; 128:565S-571S.
 33. Tudor RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001; 195:367-374.
 34. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in non familial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:500-509.
 35. Wright L, Tudor RM, Wang J, et al. 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) immunoreactivity in lungs from patients with primary pulmonary

- hypertension. *Am J Crit Care Med* 1998; 157:219-229.
36. Golpon HA, Geraci MW, Moore MD, et al. HOX genes in human lung: altered expression in primary pulmonary hypertension and emphysema. *Am J Pathol* 2001; 158:955-966.
 37. Dorfmueller F, Zarka V, Durand-Gasselin I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:534-539.
 38. Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, et al. Primary Pulmonary Hypertension in association with human immunodeficiency virus: a possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1196-2000.
 39. Mandell SM, Groves BM. Pulmonary hypertension in liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17:17-33.
 40. Stoeltzing O, McCarty MF, Wey JS, et al. Role of hypoxia-inducible factor 1 α in gastric cancer cell growth, angiogenesis, and vessel maturation. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:946-956.
 41. Cool CD, Rai PR, Yeager ME, et al. Human herpes virus-8 expression in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 349:1113-1122.
 42. Boshoff C, Weiss RA. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Adv Cancer Res* 1998; 75:57-86.
 43. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86:1276-1280.
 44. Bais C, Van Geelen A, Eroles P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus G protein-coupled receptor immortalizes human endothelial cells by activation of the VEGF receptor-2/KDR. *Cancer Cell* 2003; 3:131-143.
 45. Wang J, Juhaszova M, Rubin LJ, et al. Hypoxia inhibits gene expression of voltage gated K $^{+}$ channel alpha subunits in pulmonary arterial smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1997; 100:2347-53.
 46. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle cell hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108:1141-1150.
 47. Botney MD. Role of hemodynamics in pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:361-4.
 48. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, et al. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982; 66:334-338.
 49. Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984; 1(8385):1046-1047.
 50. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-349.
 51. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary hypertension. *J Intern Med* 2005; 258:199-215.
 52. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary hypertension. *Circulation* 2005; 111(23):3105-3111.
 53. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:296-30.
 54. Olschewski H, Simonneau G, Gallie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-329.
 55. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6):800-4.
 56. Gallie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Col Cardiol* 2002; 39:1496-1502.
 57. Barst RJ, McGoan M, McLaughlin, et al. Beraprost Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Col Cardiol* 2003; 41(12):2119-25.
 58. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, Roussos C. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically-ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1702-1714.
 59. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-1123.
 60. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.
 61. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:244-249.
 62. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4):441-47.
 63. Hoeper MM. Drug treatment of pulmonary arterial hypertension. Current and future agents. *Drugs* 2005; 65(10):1337-1354.
 64. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-57.

Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης – 4: Επαναστατική θεραπεία ή ακριβή θεοφυλλίνη;

Ε. Ισάκη¹,
Στ. Λουκίδης²

¹Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας, Νοσοκομείο 417
NIMTS, ²Πνευμονολόγος, Λέκτορας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: Αναστολείς PDE4, Άσθμα, ΧΑΠ,
Φλεγμονή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η Φωσφοδιεστεράση 4 (PDE4) είναι ένα από τα κύρια υδρολυτικά ένζυμα που απενεργοποιούν το κυκλικό AMP στα φλεγμονώδη και ανοσορρυθμιστικά κύτταρα. Η ευρύτητα των φλεγμονωδών μηχανισμών, που βρίσκονται υπό τον έλεγχο της PDE4, την καθιστά ελκυστικό στόχο για μια νέα θεραπευτική παρέμβαση που θα βασίζεται στην αναστολή της. Οι αναστολείς της PDE4 παρουσιάζουν σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες ευρεία αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα που περιλαμβάνει καταστολή φλεγμονωδών κυττάρων, μείωση της μικροαγγειακής διαπερατότητας, καταστολή της απελευθέρωσης κυτταροκινών και χημειοκινών από φλεγμονώδη κύτταρα, μείωση της παραγωγής οξειδωτικών μορίων καθώς και της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης. Επιπρόσθετα, μέσω της κατασταλτικής τους δράσης στα CD4+ T-κύτταρα και στα δένδριτικά κύτταρα, θεωρούνται ως ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες. Οι κύριοι αναστολείς PDE4 είναι το cilomilast και το roflumilast με το τελευταίο να θεωρείται πιο εκλεκτικό και με μεγαλύτερο θεραπευτικό εύρος. Παρά όμως τα παραπάνω *in vitro* και *in vivo* θετικά ευρήματα, η πλειοψηφία των κλινικών μελετών τόσο στο άσθμα όσο και στη ΧΑΠ, δεν παρουσιάζει ισχυρή απόδειξη κλινικής αποτελεσματικότητας. Η ασφάλεια και ανεκτικότητα του φαρμάκου είναι ανώτερη προκειμένου περί του roflumilast, με κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες διάρροια, ναυτία και κοιλιακό άλγος. Η αξιολόγηση των μέχρι σήμερα κλινικών μελετών οδηγεί σε έντονο σκεπτικισμό σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Μελλοντικές, καλύτερα τεκμηριωμένες μελέτες, θα καθορίσουν αν οι αναστολείς PDE4 εκπροσωπούν μια ακριβή θεοφυλλίνη ή ένα αποτελεσματικό νέο αντιφλεγμονώδες φάρμακο. *Πνεύμων* 2006, 19(4):303-310.

Αλληλογραφία:
Στ. Λουκίδης
Σμόλικα 2
Βούλα 16673 Αθήνα
Τηλ 2108954603
Fax 2107770423
E-mail ssat@hol.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Άσθμα και η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι φλεγμονώδεις παθήσεις των αεραγωγών με διαφορετικό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα και διαφορετική ανταπόκριση σε θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η αποτελεσματικότητα των εισπνεόμενων κορτικοειδών (ICS), ως πρωταρχική αντιφλεγμονώδης θεραπεία, είναι τεκμηριωμένη στο βρογχικό άσθμα ενώ αντίθετα, η ύπαρξη ανάλογης δραστηριότητας θεραπείας στη ΧΑΠ παραμένει αναπάντητη.^{1,2} Εξακολουθεί ωστόσο να υπάρχει η ανάγκη, και στις δύο παθήσεις, της ύπαρξης θεραπευτικών παραγόντων που θα παρεμβαίνουν στη φλεγμονή αποτελεσματικά με σκοπό, στο μεν άσθμα να δράσουν συμπληρωματικά των ICS, στη δε ΧΑΠ να μπορέσουν να παρέμβουν αποτελεσματικά στην παθοφυσιολογία της νόσου, αναστέλλοντας παράλληλα την εξέλιξή της.

Εδώ και πολλά χρόνια, ένας από αυτούς τους παράγοντες είναι η θεοφυλλίνη, ένας μη εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης. Θεωρείται ότι, πέραν της βρογχοδιασταλτικής της ιδιότητας, μπορεί να παρουσιάζει ήπια αντιφλεγμονώδη δράση σε μικρότερα θεραπευτικά επίπεδα της βρογχοδιασταλτικής της δράσης, τόσο στο άσθμα όσο και στη ΧΑΠ.³ Τελευταία μάλιστα υποστηρίζεται ότι μπορεί να καταστείλει τη μεταγραφή γονιδίων φλεγμονής μέσω της αποακετυλίωσης της ιστόνης, γεγονός που θα ενισχύσει τη δράση των ICS.⁴ Η χορήγησή της όμως εξακολουθεί να προβληματίζει, αφενός μεν λόγω αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα και αφετέρου λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών της.

ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥΣ

Τα κυκλικά νουκλεοτίδια cAMP και cGMP αποτελούν δευτερογενείς ενδοκυττάριους διαβιβαστές και αυξάνουν τη συγκέντρωσή τους στο κυτταρόπλασμα σαν απάντηση σε ποικιλία ερεθισμάτων (ορμόνες, νευροδιαβιβαστές, φάρμακα). Μόλις ενεργοποιηθούν, ενώνονται και ενεργοποιούν τα ένζυμα στόχους όπως την πρωτεϊνική κινάση A και G, τα οποία με τη σειρά τους φωσφορυλιώνουν τα κατάλληλα υποστρώματα, ρυθμίζοντας έτσι σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες.⁵ Και τα δύο συμμετέχουν μέσω της ενεργοποίησής τους στη διαδικασία της χάλασης των λείων μυϊκών ινών, ενώ το cAMP επιπρόσθετα συμμετέχει στη ρύθμιση

της υπερπλασίας/υπερτροφίας αυτών.⁶

Οι φωσφοδιεστεράσες αποτελούν ομάδα ενζύμων που δρουν απενεργοποιώντας τα κυκλικά νουκλεοτίδια cAMP και cGMP. Η απενεργοποίηση των κυκλικών νουκλεοτιδίων από τις φωσφοδιεστεράσες, με υδρόλυση του 3'-φωσφοδιεστερικού δεσμού που περιέχουν, μετατρέποντάς τα στο αντίστοιχο μη ενεργό 5'-μονοφωσφορικό νουκλεοτίδιο, επιφέρει και τη μείωση της δραστηριότητας των πρωτεϊνικών κινασών^{1,3} και κατ' επέκταση την αναστολή των δραστηριοτήτων τους. Αυτό επιδρά στη φλεγμονή των αεραγωγών μέσω παραγωγής κυτταροκινών, πολλαπλασιασμού και χημειοταξίας κυττάρων και απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών.⁶

Μέχρι στιγμής έχουν απομονωθεί 11 οικογένειες της φωσφοδιεστεράσης, οι οποίες χαρακτηρίζονται από τους Αραβικούς αριθμούς 1 έως 11 και διαφέρουν μεταξύ τους στην αλληλουχία, την ειδικότητα του υποστρώματος, τον απαιτούμενο συμπαράγοντα δράσης και την αναστολή από ποικίλους παράγοντες.⁷ Η ομάδα της φωσφοδιεστεράσης-4 έχει βρεθεί ότι έχει τη μεγαλύτερη χημική συγγένεια με το cAMP σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες.⁸ Ο τύπος 4 βρίσκεται στις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών και επικρατεί σε πολλά φλεγμονώδη κύτταρα.⁹ Είναι λοιπόν σημαντικό να εξετάσει κανείς αν η αναστολή της συγκεκριμένης ομάδας έχει και ουσιαστική επίδραση στην παθοφυσιολογία των αποφρακτικών νοσημάτων των αεραγωγών.⁷

Η φωσφοδιεστεράση-4 (PDE4) έχει δύο υποτύπους: τη μορφή PDE4H, η οποία εκφράζεται στο ΚΝΣ και τη μορφή PDE4L, η οποία σχετίζεται με φλεγμονώδη δραστηριότητα. Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-4 αποτελούν μία ομάδα φαρμακολογικά διαφορετικών ενζύμων που κωδικοποιούνται από 4 τουλάχιστον διαφορετικά γονίδια (PPDE4 A, B, C, D). Δρουν αυξάνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του cAMP, γεγονός που επιδρά στη δραστηριότητα ποικίλων φλεγμονωδών και βοηθητικών κυττάρων όπως επιθηλιακά, δένδριτικά, ηωσινόφιλα, μακροφάγα κύτταρα, μαστοκύτταρα, μονοκύτταρα, βασεόφιλα, ουδετερόφιλα, T και B λεμφοκύτταρα.³ Ο ειδικός παλαιός αναστολέας της PDE4 rolipram έχει μεγαλύτερη ειδικότητα για την PDE4H μορφή, ενώ οι νεότεροι αναστολείς roflumilast και cilomilast έχουν μικρότερη για το PDE4H και μεγαλύτερη για το PDE4L γεγονός που τους προσδίδει μεγαλύτερη ειδικότητα και μεγαλύτερο θεραπευτικό εύρος.

Τελευταία η προσοχή έχει εστιαστεί στους υποτύπους των υποδοχέων της φωσφοδιεστεράσης-4. Ο υποτύπος PDE4B είναι ο κύριος υποδοχέας που μεσολαβεί στην αντιφλεγμονώδη διαδικασία, ενώ ο υποτύπος PDE4D μεσολαβεί στην πρόκληση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας και συγκεκριμένα, της ναυτίας. Το cilomilast είναι 10 φορές πιο εκλεκτικό για τον PDE4D ενώ το roflumilast και ο κύριος μεταβολίτης του (N-οξείδιο) δεν παρουσιάζουν διάκριση μεταξύ των υποτύπων των υποδοχέων, γεγονός το οποίο εξηγεί γιατί το πρώτο είναι λιγότερο καλά ανεκτό.⁷

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Το cilomilast απορροφάται ταχέως με την per os χορήγηση με χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης (tmax) περίπου 1 ώρα, 96% βιοδιαθεσιμότητα και χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 7 ώρες, ενώ δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φαγητό. Κατά τον μεταβολισμό του, ποσοστό 1% του φαρμάκου παραμένει αναλλοίωτο. Υπάρχει μικρή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα γιατί το μεταβολικό μονοπάτι του cilomilast δεν περιλαμβάνει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.¹⁰ Έτσι, σε σταθερή κατάσταση, η χορήγηση 15 mg cilomilast δύο φορές ημερησίως δεν έχει σημαντικές επιδράσεις στη δράση της βαρφαρίνης¹¹ ή της δακτυλίδας.¹² Επίσης το κάπνισμα δεν επιδρά στη φαρμακοκινητική του, σε αντίθεση με τη θεοφυλλίνη, στην οποία παρατηρείται αυξημένη κάθαρση στους καπνιστές.³

Το roflumilast και ο μεταβολίτης του N-οξείδιο παρουσιάζουν tmax στις 1 - 5 ώρες και 12 ώρες αντίστοιχα, χρόνους ημίσειας ζωής 10 ώρες και 20 ώρες αντίστοιχα και 80% βιοδιαθεσιμότητα με την per os χορήγηση. Δεν επηρεάζεται από τη λήψη φαγητού ή το κάπνισμα, δεν παρατηρείται αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη ή τη βαρφαρίνη και δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.¹³ Επιπρόσθετα, δεν αλληλεπιδρά με την εισπνεόμενη σαλβουταμόλη¹⁴ και βουδεσονίδη.¹⁵

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία για τη φαρμακοκινητική των cilomilast και roflumilast στη χρόνια πνευμονική καρδιά και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καταστάσεις που μειώνουν την κάθαρση της θεοφυλλίνης και συνυπάρχουν αρκετά συχνά με τη ΧΑΠ.

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ PDE4

Η αντιφλεγμονώδης και ανοσορρυθμιστική δράση των αναστολέων PDE4 έχει ερευνηθεί κυρίως in vitro και σε πειραματόζωα in vivo. Συγκρίνοντας in vitro και in vivo τους μέχρι στιγμής κυκλοφορούντες αναστολείς της PDE4, το roflumilast και ο κύριος ενεργός μεταβολίτης του (N-οξείδιο) φαίνεται να υπερέχει σε σχέση με το cilomilast και το rolipram στην ανοσορρυθμιστική δράση του στα κύτταρα της φλεγμονής (μονοκύτταρα, CD4+ T-λεμφοκύτταρα, δένδριτικά κύτταρα) καθώς και στην αποτελεσματικότητά του στους 2 κύριους κυτταρικούς πληθυσμούς που χαρακτηρίζουν το άσθμα και τη ΧΑΠ (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα).

Οι αναστολείς της PDE4 καταστέλλουν αρκετές από τις δράσεις των ουδετεροφίλων, όπως την αποκοκκίωσή τους, την παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου, την απελευθέρωση ιντερλευκίνης-8, τη φαγοκύτωση, την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, τη χημειοταξία και επιβίωσή τους καθώς και την παραγωγή μεσολαβητών φλεγμονής.⁸

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν ότι η κυτταροτοξική δράση των ηωσινοφίλων μειώνεται με τους αναστολείς της PDE4, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή των ενεργών ριζών οξυγόνου. Επιπρόσθετα, αναστέλλεται η επαγόμενη μέσω της LTB4 έκκριση θρομβοξανθίνης, η έκκριση της μείζονος βασικής πρωτεΐνης (MBP), της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP), του παράγοντα 5 του συμπληρώματος, του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και της επαγόμενης νευροτοξίνης (EDN).^{6,8}

Η δράση των αναστολέων της PDE4 στα μαστοκύτταρα εξαρτάται από τον ιστό από τον οποίο απομονώνονται τα κύτταρα. Έτσι, στα μαστοκύτταρα του μυελού των οστών, το rolipram εμποδίζει την απελευθέρωση των λευκοτριενίων, ενώ η δράση του στην απελευθέρωση της IgE από τα μαστοκύτταρα του πνεύμονα είναι μικρή.⁸ Στα βασεόφιλα του περιφερικού αίματος το rolipram αναστέλλει την έκκριση μεσολαβητών (ισταμίνη, κυστεϊνικά λευκοτριένια).⁸

Σε in vivo μελέτη σε πειραματόζωα, η χορήγηση roflumilast με το μεταβολίτη του N-οξείδιο, συγκρινόμενα με εικονικό φάρμακο, μείωσαν την ηωσινοφιλική διήθηση στο πλαίσιο της πρώιμης και της όψιμης αντίδρασης των αεραγωγών μετά από πρόκληση με

αλλεργιογόνο. Ανάλογη μελέτη έδειξε ότι το roflumilast και ο μεταβολίτης του N- οξειδίο μπορούν να ρυθμίσουν την απελευθέρωση νευροπεπτιδίων από το άκρο των αισθητικών νευρώνων γεγονός που σημαίνει πιθανή παρέμβαση σε επίπεδο νευρογενούς φλεγμονής στο άσθμα.⁸ Επίσης, οι αναστολείς της PDE4 καταστέλλουν την απελευθέρωση από τα T-λεμφοκύτταρα της ιντερλευκίνης-2 που αποτελεί σημαντικό ενεργοποιητή του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι αναστολείς της PDE4 καταστέλλουν τόσο την Th1 όσο και την Th2 αντίδραση με μεγαλύτερη δράση στην Th1 αντίδραση.^{4,16} Λιγότερα είναι γνωστά όσον αφορά στη δράση των αναστολέων της PDE4 στα B-λεμφοκύτταρα, αν και πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αναστολή της IgE πραγματοποιείται μέσω της δράσης τους στα μονοκύτταρα.⁸

Τόσο στο άσθμα όσο και στη ΧΑΠ, σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία παίζουν τα ενδοθηλιακά και τα επιθηλιακά κύτταρα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα δρουν ως φραγμός που εμποδίζει τα φλεγμονώδη κύτταρα και τις πρωτεΐνες του πλάσματος να διεισδύσουν από τη μικροκυκλοφορία στους ιστούς. Με την επίδραση του φλεγμονώδους ερεθίσματος αυξάνει η διαπερατότητα και η προσκόλληση των μορίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα γεγονός που αντιστρέφεται με τη δράση των αναστολέων της PDE4. Τα επιθηλιακά κύτταρα με τη σειρά τους, εκτός του ότι προστατεύουν από το εξωτερικό περιβάλλον, δρουν και ως πηγή προφλεγμονωδών πρωτεϊνών, όπως παραγωγή χημειοτακτικών χημειοκινών, GM-CSF και ιντερλευκίνη-5. Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές θετικές ενδείξεις για τη δράση των αναστολέων της PDE4 στην απελευθέρωση των κυτταροκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα. Αντίθετα φαίνεται ότι ασκούν κυτταροπροστατευτική δράση.⁸

Οι αναστολείς της PDE4 μειώνουν την παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου καθώς και την παραγωγή του παράγοντα TNF-α, με άγνωστο μέχρι στιγμής μηχανισμό. Πιθανώς η αυξημένη απελευθέρωση της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης ιντερλευκίνη-10 από τα μονοκύτταρα, με τη δράση των αναστολέων της PDE4, λειτουργεί ως παράγοντας καταστολής της παραγωγής του TNF-α.⁸

Επίσης, κοινό παθολογικό χαρακτηριστικό που συμβάλλει στην αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, τόσο στο άσθμα όσο και στη ΧΑΠ, είναι η υπερέκκριση βλέννης λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του αντίστοιχου γονιδίου MUC5AC. Οι αναστολείς της PDE4

μειώνουν αποτελεσματικά την έκφραση του γονιδίου στο επιθήλιο των αεραγωγών, άρα και την παραγωγή βλέννης.¹⁷

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ

ΤΗΝ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ PDE4

Οι *in vitro* μελέτες για τη δράση των αναστολέων της PDE4 σε μεμονωμένα κύτταρα υποεκτιμούν τη δράση τους δεδομένου της *in vivo* παρουσίας ενδογενών ενεργοποιητών της αδενυλικής κυκλάσης (π.χ. κατεχολαμίνες, PGE₂) που αλληλεπιδρούν μαζί τους. Από πειράματα σε ζώα διαπιστώθηκε ότι η κυκλοφορούσα επινεφρίνη, ύστερα από πρόκληση με αντιγόνο, δρα συνεργικά με τους αναστολείς της PDE4 στην αποκοκκίωση των ματοκυττάρων.¹⁸ Επίσης, οι ενδογενείς κατεχολαμίνες αυξάνουν τη συγκέντρωση του cAMP στο πλάσμα, ενισχύοντας την ικανότητα των αναστολέων της PDE4 να μειώσουν την επαγόμενη από το αραχιδονικό οξύ φλεγμονή.¹⁹

Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας είναι η πλειοτροπική δράση των αναστολέων της PDE4 στη φλεγμονώδη διαδικασία. Παράδειγμα της πλειοτροπικής αυτής δράσης είναι τα ηωσινόφιλα, στα οποία καταστέλλουν την απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων, αναστέλλουν άμεσα τη χημειοταξία, μειώνουν την προσκόλληση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αναστέλλουν την έκκριση της IL-5 και την εν μέσω ηωσινοφίλων γένεση και απελευθέρωση μεσολαβητών και κυτταροτοξικών παραγόντων.⁶

ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ

Πιστεύουμε ότι τα κλινικά αποτελέσματα δεν αντιστοιχούν στα θετικά ευρήματα των *in vitro* μελετών. Η πλειονότητα των μελετών έχουν παρουσιασθεί σε συνέδρια αλλά δεν έχουν δημοσιευθεί ως πλήρεις εργασίες. Δύο δημοσιευμένες κλινικές μελέτες δείχνουν υπεροχή των αναστολέων PDE4 στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, ποιότητας ζωής και στον αριθμό των παροξύνσεων, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.^{20,21} Το χαρακτηριστικό και των δύο μελετών είναι οι διαφορές στη στατιστική ανάλυση, όπου παρατηρείται μία σαφής υπεροχή στη βελτίωση της

ποιότητας ζωής σε σχέση με τις άλλες παραμέτρους. Στο άρθρο σύνταξης που συνοδεύει τη δεύτερη από αυτές²² τονίζεται ότι αυτό οφείλεται αφ' ενός στο μικρό χρόνο αξιολόγησης (6 μήνες) και αφ' ετέρου στη θεωρία ότι, εξ αιτίας του συστηματικού χαρακτήρα, οι PDE4 αναστολείς προσεγγίζουν καλύτερα τους περιφερικούς αεραγωγούς και επομένως, οι αναμενόμενες αλλαγές στην FEV₁ θα ήταν λιγότερο σημαντικές από αυτές των στατικών όγκων.

Για τη διερεύνηση της αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας του cilomilast πραγματοποιήθηκε συγκριτική μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν είτε το φάρμακο είτε ένα εικονικό φάρμακο. Αξιολογήθηκαν η αναπνευστική λειτουργία, ο κυτταρικός πληθυσμός και οι μεσολαβήτες σε προκλητή απόχρεμψη και βρογχικές βιοψίες. Το cilomilast δεν είχε επίδραση στην FEV₁, στη συγκέντρωση των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων στα πύελα ούτε και στη συγκέντρωση της ουδετεροφιλικής ελαστάσης ή της ιντερλευκίνης-8 στο υπερκείμενο των πτυέλων. Αντίθετα, στις βρογχικές βιοψίες διαπιστώθηκε σημαντική μείωση στα CD8-T λεμφοκύτταρα και στα CD68+ λεμφοκύτταρα καθώς και στην υποεπιθηλιακή έκφραση των ουδετερόφιλων.²³ Το ερώτημα που παραμένει είναι ποιά βελτίωση στην υποκείμενη φλεγμονώδη διεργασία αντιστοιχεί στην αντίστοιχη κλινική βελτίωση της νόσου.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ

Σε γενικές γραμμές, τα κλινικά αποτελέσματα των αναστολέων PDE4 στο βρογχικό άσθμα δεν είναι ενθαρρυντικά, παρά τα επιμέρους θετικά ευρήματα κυρίως στο τομέα της προστασίας μετά από εισπνοή αλλεργιογόνου και του άσθματος μετά από άσκηση.

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε roflumilast και στη συνέχεια έγινε δοκιμασία πρόκλησης με αλλεργιογόνο, παρατηρήθηκε μείωση τόσο της πρώιμης όσο και της όψιμης ασθματικής αντίδρασης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο βαθμός καταστολής της όψιμης ασθματικής αντίδρασης ήταν δοσοεξαρτώμενος.²⁴ Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι το roflumilast και το cilomilast έχουν προστατευτική δράση στο άσθμα το προκαλούμενο από την άσκηση. Έτσι, σε μελέτη ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό

φάρμακο ή roflumilast 500μg ημερησίως για 4 βδομάδες, το ποσοστό ελέγχου της πτώσης της FEV₁ μετά την άσκηση ήταν 14% τη μέρα 1, 24% τη μέρα 14 και 41% τη μέρα 28, με την τελευταία τιμή να παρουσιάζει στατιστική σημαντικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στην ίδια μελέτη, η συγκέντρωση του TNF-α στο ορό ως δείκτης δραστηριότητας των φλεγμονωδών κυττάρων μειώθηκε κατά 21% ύστερα από χορήγηση roflumilast και παρέμεινε σταθερή ύστερα από χορήγηση εικονικού φαρμάκου²⁵.

Η αξιολόγηση βραχυχρόνιων/μακροχρόνιων παρατηρήσεων της επίδρασης του cilomilast στην αναπνευστική λειτουργία υπήρξε μη ικανοποιητική. Στη μέγιστη δόση, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, το cilomilast δεν βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τη FEV₁.²⁶

Τα ευρήματα για το roflumilast στο άσθμα είναι περισσότερο ενθαρρυντικά λόγω της μεγαλύτερης ειδικότητάς του. Η αύξηση της FEV₁ ήταν στατιστικά σημαντική στις διάφορες μελέτες ασθενών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η αύξηση ήταν μεγαλύτερη με την αύξηση της χορηγούμενης δόσης (τα 500μg υπερτερούν των 100μg). Το roflumilast οδήγησε επίσης σε σημαντική δοσοεξαρτώμενη βελτίωση τόσο της πρωινής όσο και της απογευματινής PEF_R με το χαρακτηριστικό της άμεσης κλινικής ανταπόκρισης.²⁷

Σε μελέτη, στην οποία συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του με χαμηλή δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς, παρατηρήθηκαν ανάλογες βελτιώσεις σε κλινικό και λειτουργικό επίπεδο. Το βασικό μειονέκτημα των μέχρι τώρα μελετών αφορά στο σχεδιασμό τους, μιας και δεν έχει χρησιμοποιηθεί μεθοδολογία τυχαιοποιημένης διπλής τυφλής μελέτης.²⁸

Εξακολουθεί να προβληματίζει η συγκριτική αξιολόγηση των εκλεκτικών αναστολέων της PDE4 ή του συνδυασμού των αναστολέων PDE3/4 όσον αφορά στην αποτελεσματικότητά τους στη βρογχοδιαστολή.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-4 εμφανίζουν κάποιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, ειδικά με την από του στόματος χορήγηση, γεγονός που είναι αναμενόμενο δεδομένης της ευρείας κατανομής της φωσφοδιεστεράσης-4 στο σώμα.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντι-

δράσεις είναι η ναυτία και ο εμετός. Οι αναστολείς της PDE4 αυξάνουν την έκκριση οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου γεγονός το οποίο ευθύνεται για τις γαστρεντερικές διαταραχές που αναφέρονται στην κλινική πράξη. Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η αυχεναλγία και το άλγος ράχης.

Παρ' όλο που, από τοξικολογικές μελέτες σε ποντίκια, υπάρχουν αναφορές για ισχαιμική κολίτιδα σε μεγάλες δόσεις συγκεκριμένων αναστολέων PDE4, δεν υπάρχουν έως σήμερα δημοσιευμένα ανάλογα στοιχεία με τη χρήση των roflumilast και cilomilast στις συγκεκριμένες δόσεις και χρειάζεται επαγρύπνηση για τους ασθενείς που εμφανίζουν επίμονο κοιλιακό άλγος και διάρροια.^{7,8}

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων της PDE4 στους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν ήπιες έως μέτριες σε ένταση και αυτοπεριοριζόμενες με ή χωρίς διακοπή της θεραπείας. Οι συχνότερα αναφερόμενες ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, απώλεια βάρους και ζάλη.^{20,21}

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες του roflumilast στους ασθενείς με άσθμα, οι συχνότερες παρατηρήθηκαν στη δόση των 500μg και ήταν κεφαλαλγία, διάρροια, ναυτία και κοιλιακό άλγος. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν πρώιμες και δόσοπεριοριζόμενες γι' αυτό και, στις μακροχρόνιες μελέτες, η συχνότητα εμφάνισής τους ήταν μειωμένη.²⁷

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΧΟΛΙΑ

Στους ασθενείς με ήπιο και μέτριο άσθμα (ταξινομηση κατά GINA) οι μέχρι σήμερα μελέτες δεν είχαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να καθοριστούν οι δράσεις των αναστολέων της PDE4 σε σημαντικές κλινικές παραμέτρους που μπορεί να αντιπροσωπεύουν καλύτερα την υποκείμενη φλεγμονώδη διαδικασία, όπως οι παροξύνσεις και η υποκείμενη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Παρόμοιες μελέτες θα χρειαστούν για να συγκρίνουν τους αναστολείς της PDE4 με τη δράση των εισπνεόμενων στεροειδών

(ICS). Επίσης, στο μέτριο προς σοβαρό άσθμα, πρέπει να διευκρινιστεί ο ρόλος των αναστολέων της PDE4 ως συμπληρωματική θεραπεία με σκοπό τη μείωση υψηλών δόσεων ICS καθώς και η αποτελεσματικότητά τους σε σύγκριση με συμπληρωματικές θεραπείες όπως οι β2-διεγέρτες μακράς δράσης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων.

Στη ΧΑΠ απαιτούνται περαιτέρω έρευνες προς την κατεύθυνση της επίδρασης τους στη απώλεια αναπνευστικής λειτουργίας με το χρόνο καθώς και στη θνητότητα από τη νόσο. Θα πρέπει επίσης να συγκριθούν με άλλες θεραπείες, όπως τα μακράς δράσης αντιχολινεργικά φάρμακα και το συνδυασμό ICS και β2-διεγερτών μακράς δράσης. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα, τόσο στο άσθμα όσο και στη ΧΑΠ, η χρήση των αναστολέων της PDE4 να βελτιώνουν τη δράση των β2 διεγερτών μακράς δράσης μέσω της αύξησης του ενδοκυττάρου cAMP, άρα και της ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης κι έτσι να δρουν συνεργικά ή ακόμα να ενεργοποιούν σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η θεοφυλλίνη την αναστολή της αποακετυλίωσης της ιστόνης, άρα και τη διαδικασία μεταφοράς φλεγμονωδών παραγόντων. Η πρόσφατη *in vivo* μελέτη που δείχνει αποτελεσματικότητα του roflumilast στην αναστολή και εξέλιξη εμφυσήματος, αν και ελπιδοφόρα, θα πρέπει να έχει και κλινική τεκμηρίωση.²⁹

Τα επόμενα χρόνια πρέπει να απαντηθούν σημαντικές ερωτήσεις για το δυνητικό ρόλο αυτών των φαρμάκων ως από του στόματος μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη θεραπεία για το άσθμα και τη ΧΑΠ. Ίσως θα πρέπει να κατευθυνθούμε σε μικρότερα μόρια με ευρύτερη ειδικότητα στο επίπεδο της φωσφοδιεστεράσης. Καταστολή PDE4 και PDE1, PDE3, PDE5 ή PDE7 θα μπορούσε να θεωρηθεί πιο ιδανική στη θεραπευτική αντιφλεγμονώδη προσέγγιση. Ανεξάρτητα όμως από αυτά, οι κλινικοί θα πρέπει να γνωρίζουν αν οι αναστολείς της PDE4 είναι αποτελεσματική παρέμβαση ή απλά μία ακριβή θεοφυλλίνη.

SUMMARY

*Phosphodiesterase-4 inhibitors: Revolutionary treatment or just an expensive theophylline?***H. Ischakis, S. Loukidis**

NIMTS General Hospital, Athens

*Phosphodiesterase-4 (PDE4) is a major cyclic AMP-hydrolyzing enzyme in inflammatory and immunomodulatory cells. The wide range of inflammatory mechanisms under control by PDE4 points to this isoenzyme as an attractive target for new anti-inflammatory drugs. Selective inhibitors of PDE4 have exhibited a broad spectrum of anti-inflammatory activities including the inhibition of cellular trafficking and microvascular leakage, cytokine and chemokine release from inflammatory cells, reactive oxygen species production, and cell adhesion molecule expression in a variety of in vitro and in vivo experimental models. The two main orally given PDE4 inhibitors are cilomilast and roflumilast with the latter to be considered more selective and potent with a greater therapeutic range. An additive suppressive effect on CD4 positive T-cells and dendritic cells suggests a immunomodulatory profile for these drugs. On the other hand, despite the above evidence, most of the clinical trials for both asthma and COPD do not provide strong evidence for clinical improvement with PDE4 inhibitors. Roflumilast has a better tolerability and safety profile with the main adverse events reported being nausea, diarrhea and abdominal pain. Interpretation of the up-to-date clinical results lead to a skepticism regarding the efficacy of the above drugs. This is partly supported by the fact that most of the clinical trials were presented in an abstract form and not as full paper data. Future studies and future evidence could answer whether PDE4 inhibitors represent an expensive designer theophylline or an effective anti-inflammatory drug with a strong place in guidelines. **Pneumon 2006; 19(4):303-310.***

Key words: Phosphodiesterase-4 inhibitors, Asthma, COPD, Inflammation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global strategy for asthma management and prevention: National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 02-3659, 2005 update.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD website (www.goldcopd.com). Date updated: July 2005.
3. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:813-818.
4. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *JEM* 2004; 200(5):689-695.
5. Τρακατέλλης Α. Βιοχημεία, 1994. Τόμος Α': μέρος 2, σελ. 330-333.
6. Torhy TJ. Phosphodiesterase isozymes: molecular targets for novel antiasthma agents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:351-370.
7. Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet* 2005; 365:167-175.
8. Souness JE, Aldous D, Sargent C. Immunosuppressive and antiinflammatory effects of cyclic AMP phosphodiesterase (PDE) type 4 inhibitors. *Immunopharmacology* 2000; 47:127-162.
9. Gibson JG, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B. Πνευμονολογία, 2004. Τόμος 2, σελ. 1367-1377.
10. Zussman BD, Benincosa LJ, Webber DM, et al. An overview of the pharmacokinetics of cilomilast (Ariflo), a new, orally active phosphodiesterase 4 inhibitor, in healthy young and elderly volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:950-958.
11. Kelly J, Murdoch RD, Clark DJ, Webber DM, Fuder H. Warfarin pharmacodynamics unaffected by cilomilast. *Pharmacotherapy* 2001; 35:1535-1539.

12. Zussman BD, Kelly J, Murdoch RD, Clark DJ, Schubert C, Collie H. Cilomilast: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with digoxin. *Clin Ther* 2001; 23:921-931.
13. Manegold A, Hauns B, David M, Zech K, Bethke T, Wurst W. Pharmacokinetic characteristics of roflumilast administered in gradually increasing doses of 500mcg to 1000mcg are dose linear in healthy subjects. *Eur Respir J* 2002; 20(suppl 38):108S.
14. Weimar C, Bethke T, Wetphal K, Zech K, Siegmund W, Wurst W. Roflumilast and its active metabolite, roflumilast N-oxide do not interact with inhaled salbutamol. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A594.
15. Hunnemeyer A, Bethke M, David M, Wetphal K, Siegmund W, Wurst W. No interaction of roflumilast and its active metabolite, roflumilast N-oxide with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A595.
16. Hidi R, Timmermans S, Liu E, Schudt C, Dent G, Holgate ST, Djucanovits R. Phosphodiesterase and cyclic adenosine monophosphate-dependent inhibition of T-lymphocyte chemotaxis. *Eur Respir J* 2000; 15:342-349.
17. Mata M, Sarria B, Buenestado A, Cartijo J, Cerda M, Morcillo EJ. Phosphodiesterase 4 inhibition decreases MUC5AC expression induced by epidermal growth factor in human airway epithelial cells. *Thorax* 2005; 60:144-152.
18. Underwood DC, Matthews JK, Osborn RR, Bochnowicz S, Torphy TJ. The influence of endogenous catecholamines on the inhibitory effects of rolipram against early-phase and late-phase response to antigen in the guinea-pig. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280:210-219.
19. Griswold DE, Webb EF, Breton J, White JR, Marshall PJ, Torphy TJ. Effect of the selective phosphodiesterase type IV inhibitor, rolipram on the fluid and cellular phases of the inflammatory response. *Inflammation* 1993; 17:333-334.
20. Rabe FK, Bateman ED, O' Donnell D, Witte S, Bredenbrocker D, Bethke DT. Roflumilast- an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:563-571.
21. Rennard SI, Schachter N, Streck M, Rickard K, Amit O. Cilomilast for COPD. Results of a 6-month, placebo controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *Chest* 2006; 129:56-66.
22. Celli B. COPD, inflammation and its modulation by phosphodiesterase 4 inhibitors. *Chest* 2006; 129(editorial):5-6.
23. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, Parker D, Martin D, Majumdar S, Vignola AM, Kroegel C, Morell F, Hansel TT, Rennard SI, Compton C, Amit O, Tat T, Edelson J, Pavord ID, Rabe KF, Barnes NC, Jeffery PK. Anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:976-982.
24. Van Schalkwyk EM, van Heerden K, Bredenbrocker D, et al. Dose dependent inhibitory effect of roflumilast, new orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor on allergen induced early and late asthmatic reaction. *Eur Respir J* 2002; 20(suppl 38):110S.
25. Timmer W, Leclerc V, Birraux G, Neuhauser M, Hatzelmann A, Bethke T, Wurst W. The new phosphodiesterase 4 inhibitor Roflumilast is efficacious in exercise- induced Asthma and leads to suppression of LPS-stimulated TNF- α Ex vivo. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:297-303.
26. Compton CH, Duggan M, Cedar E, et al. Ariflo efficacy in a 12-month study of patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A505.
27. Leichtl S, Schmid-Wirlitch C, Brendenbrocker D, Rathgeb F, Wurst W. Roflumilast, a new orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor is effective in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(suppl 38):303S.
28. Albrecht A, Leichtl S, Bredenbrocker D, Bethke T, Wurst W. A new orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor, with beclomethasone propionate in asthma control. *Eur Respir J* 2002; 20(suppl 38):304S.
29. Martorana PA, Beume R, Lucattelli M, Wollin L, Lungarella G. Roflumilast Fully Prevents Emphysema in Mice Chronically Exposed to Cigarette Smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:248-253.

Οξειδωτικό stress και βρογχικό άσθμα

Κ. Κατσούλης

Πνευμονολογική Κλινική, 424 Στρατιωτικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης

Λέξεις κλειδιά: Οξειδωτικό stress, ελεύθερες
ρίζες, αντιοξειδωτικά, μηχανισμοί δράσης, φλεγ-
μονή, θεραπεία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο όρος οξειδωτικό stress αναφέρεται στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ελευθέρων ριζών, κυρίως του οξυγόνου, και αντιοξειδωτικών, ως αμυντικών μηχανισμών έναντι της βλαπτικής δράσης των ελευθέρων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες είναι δραστικά μόρια με πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης πάνω σε βασικά βιο-μόρια, όπως τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, οι πρωτεΐνες και το DNA. Παράγονται από εξωγενείς και ενδογενείς πηγές με κυριότερη απ' αυτές τα κύτταρα που ενέχονται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες. Το οξειδωτικό stress εμπλέκεται σε πολλά νοσήματα του αναπνευστικού μεταξύ των οποίων και το βρογχικό άσθμα. Πληθώρα μελετών σε διάφορα βιολογικά υγρά όπως περιφερικό αίμα, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, κύτταρα βρογχικού βλεννογόνου, εκπνεόμενος αέρας και συμπύκνωμα, ακόμη και ούρα, έχουν δείξει αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών στο άσθμα με συνυπάρχουσα διαταραχή στους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, όπως επίσης και συμμετοχή των ελευθέρων ριζών στην παθογένεια και παθοφυσιολογία της νόσου. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι το οξειδωτικό stress μπορεί να σχετίζεται με την υποκείμενη φλεγμονή ή, σε ορισμένες περιπτώσεις και με τη βαρύτητα της νόσου. Η μειωμένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών με την τροφή έχει αναφερθεί ως ένας από τους παράγοντες που ίσως συμβάλλει στην ήδη αυξημένη επίπτωση του άσθματος. Μελέτες που έχουν γίνει με εξωγενή χορήγηση αντιοξειδωτικών έχουν δώσει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, αν και τα αποτελέσματα της χορήγησης συνθετικών αντιοξειδωτικών σε πειραματόζωα υπήρξαν περισσότερο αισιόδοξα. Με δεδομένο το ενδιαφέρον των ερευνητών, κατά τα επόμενα χρόνια αναμένονται περισσότερες και πλέον τεκμηριωμένες απαντήσεις σχετικά με τη σημασία του οξειδωτικού stress στο άσθμα και κυρίως τη σημασία των αντιοξειδωτικών στη θεραπεία του. *Πνεύμων 2006, 19(4):311-323.*

Αλληλογραφία:
Δρ. Κατσούλης Κωνσταντίνος
Ηροδότη 38, 55133, Καλαμαριά
Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2310-434605
E-mail: kfocus@panafonet.gr

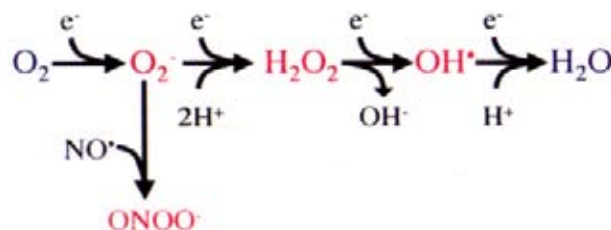
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, τα αντιοξειδωτικά και γενικότερα το οξειδωτικό stress αποκτούν κατά τελευταία χρόνια όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον καθώς αυξάνει διαρκώς ο αριθμός των νοσημάτων στα οποία φαίνεται να ενέχονται. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών είναι αυτή που κατά βάση χαρακτηρίζει το οξειδωτικό stress, μια τέτοια δε διαταραχή μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρική βλάβη και παθοφυσιολογικές διαταραχές. Η παρουσία του οξειδωτικού stress μπορεί να διαπιστωθεί είτε μέσω ανίχνευσης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ΕΡΟ) είτε μέσω προσδιορισμού των αντιοξειδωτικών παραγόντων είτε τέλος μέσω ανίχνευσης προϊόντων βλάβης βασικών βιομορίων, όπως για παράδειγμα προϊόντων λιπιδικής υπεροξειδωσης, ως αποτέλεσμα δράσης των ΕΡΟ στα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης. Αυξημένη παραγωγή ΕΡΟ μπορεί να οδηγήσει σε μείωση ενός ή περισσότερων αντιοξειδωτικών και αυτό να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης οξειδωτικού stress.¹

Ο όρος «ελεύθερες ρίζες» αναφέρεται σε άτομα ή μόρια με αυτοτελή ύπαρξη, τα οποία περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Ο ευρύς αυτός ορισμός περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό μορίων στη Χημεία και στη Βιολογία. Το ελεύθερο αυτό ηλεκτρόνιο μπορεί να δεσμεύσει ένα ηλεκτρόνιο από άλλο μόριο, να ενωθεί με άλλο μόριο ή να απεμπλακεί τελείως και να επανενωθεί με κάποιο άλλο μόριο. Είναι αυτή η τάση των ελευθέρων ριζών να δίνουν ή να παίρνουν ηλεκτρόνια από άλλα μόρια ή να ενώνονται με άλλα μόρια, που τις καθιστά τόσο ασταθείς, αλλά ταυτόχρονα και τόσο δραστικές. Μερικές ελεύθερες ρίζες περιέχουν οξυγόνο και γι' αυτό ονομάζονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Υπάρχουν όμως και ορισμένες ενώσεις του οξυγόνου, όπως για παράδειγμα το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και το μονήρες οξυγόνο (1O_2) που, ενώ δεν είναι ελεύθερες ρίζες, συμπεριλαμβάνονται σε αυτές, διότι είναι χημικά πολύ δραστικές και μπορούν να οδηγήσουν στον σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Οι ενώσεις αυτές είναι γνωστές με τον όρο «Δραστικές Μορφές Οξυγόνου» (ΔΜΟ).²

Οι ΕΡΟ είναι παραπροϊόντα του φυσιολογικού αερόβιου μεταβολισμού. Η σταδιακή πρόσληψη ηλεκτρονίων από το μοριακό οξυγόνο οδηγεί στο σχηματισμό τριών βασικών ειδών ΕΡΟ. Με την πρόσληψη ενός ηλεκτρονίου

σχηματίζεται το ανιόν του υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), με ένα δεύτερο ηλεκτρόνιο σχηματίζεται το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), ενώ ένα τρίτο ηλεκτρόνιο οδηγεί στο σχηματισμό της υδροξυλικής ρίζας ($OH^{\cdot}$). Όταν το οξυγόνο προσλάβει και τέταρτο ηλεκτρόνιο ανάγεται πλήρως σε νερό (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Παραγωγή ΕΡΟ από σταδιακή αναγωγή του μοριακού οξυγόνου.

Οι αρχικές αυτές ΕΡΟ αντιδρούν με άλλα μόρια και σχηματίζουν και άλλες ΕΡΟ όπως λιπιδικά υπεροξείδια ($ROO^{\cdot}$), υποχλωριώδες οξύ ($HOCL$), υπεροξυνιτρώδες ($ONOO^{\cdot}$) κ.α.³ (Πίνακας 1).

Η βασική άμυνα του οργανισμού έναντι των ΕΡΟ συνίσταται σε ενδογενείς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν δύο κατηγορίες: ενζυμικούς και μη ενζυμικούς. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν ένζυμα όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η τρανσφεράση-S της γλουταθειόνης κ.α. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν χαμηλού μοριακού βάρους ουσίες όπως η γλουταθειόνη, το ασκορβικό οξύ, το ουρικό οξύ, η α-τοκοφερόλη και υψηλού μοριακού βάρους όπως η αλβουμίνη, η τρανσφερρίνη, η σερουλοπλασμίνη, η λακτοφερρίνη κ.α.⁴

Πίνακας 1. Δραστικές μορφές οξυγόνου

Τύπος	Όνομα
$O_2^{\cdot-}$	Ανιόν του υπεροξειδίου
$OH^{\cdot}$	Υδροξυλική ρίζα
$RO_2^{\cdot}$	Υπεροξειδική ρίζα
$RO^{\cdot}$	Αλκοξειδική ρίζα
HO_2	Υδροϋπεροξειδική ρίζα
H_2O_2	Υπεροξείδιο του υδρογόνου
$HOCL$	Υποχλωριώδες οξύ
O_3	Όζον
1O_2	Μονήρες οξυγόνο
$ONOO^{\cdot}$	Υπεροξυνιτρώδες

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας κατά την τελευταία δεκαετία, προκύπτει πληθώρα μελετών που αποδεικνύουν ότι οι δείκτες οξειδωτικού stress στους αεραγωγούς, αλλά και συστηματικά, σε ασθενείς με άσθμα είναι αυξημένοι.⁵⁻⁹ Η χημική αστάθεια και ο μικρός χρόνος ζωής των ελευθέρων ριζών καθιστά πρακτικά δύσκολο τον άμεσο εντοπισμό τους. Έτσι, η προσέγγιση του οξειδωτικού stress γίνεται από τους περισσότερους ερευνητές με έμμεσους τρόπους, είτε με προσδιορισμό προϊόντων βλάβης από τη δράση των EPO σε βασικά βιομόρια (λιπίδια, πρωτεΐνες, DNA), είτε με προσδιορισμό αντιοξειδωτικών ουσιών, σε μια προσπάθεια να διαπιστωθεί οποιαδήποτε διαταραχή στην ισορροπία οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών που χαρακτηρίζει το οξειδωτικό stress. Για τον σκοπό αυτό έχουν μελετηθεί διάφορα βιολογικά υγρά και ιστοί, χρησιμοποιώντας επεμβατικές και μη επεμβατικές μεθόδους.

α) Περιφερικό αίμα (έμμορφα συστατικά, ορός ή πλάσμα)

Αυξημένη παραγωγή EPO και κυρίως ανιόντος του υπεροξειδίου έχει βρεθεί στα ηωσινόφιλα του αίματος μετά από διέγερσή τους με μεσολαβητές όπως για παράδειγμα ο ενεργοποιητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PAF).^{10,11} Ανάλογα ευρήματα αναφέρονται και για τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα αλλά και τα μονοπύρρηνα, τόσο σε σταθερό όσο, κυρίως, σε ασταθές άσθμα.^{12,13} Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη των Majori και συν.,¹⁴ οι οποίοι βρήκαν ότι η παραγωγή ανιόντος του υπεροξειδίου από τα μονοκύτταρα μειώνεται σε σταθεροποιημένους ασθενείς μετά από βραχεία χρήση κορτικοειδών από το στόμα ή μακρά χρήση εισπνεομένων κορτικοειδών. Αυξημένη παραγωγή ανιόντος του υπεροξειδίου, καθώς και υδροξυλικής ρίζας, έχει βρεθεί σε ερυθρά αιμοσφαίρια ασθματικών παιδιών κατά τη διάρκεια παροξυσμού της νόσου.¹⁵ Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη, αυξημένο οξειδωτικό stress διαπιστώθηκε στο περιφερικό αίμα μέσα από την αυξημένη συγκέντρωση ανιόντος του υπεροξειδίου, νιτρικών/νιτρώδων ($\text{NO}_2/\text{NO}_3^-$), (ως τελικών προϊόντων μεταβολισμού του μονοξειδίου του αζώτου) και πρωτεϊνικών καρβονυλίων (προϊόντα οξειδωτικής βλάβης των πρωτεϊνών).¹⁶ Αυξημένο οξειδωτικό stress στο

πλάσμα έχει βρεθεί, μέσω αυξημένων συγκεντρώσεων ισοπροστανίων (προϊόντων λιπιδικής υπεροξειδωσης), ακόμη και σε ήπιο άσθμα.¹⁷

Έχουν επίσης μελετηθεί ιχνοστοιχεία και μεταλλικά μεταβατικά ιόντα, που δρούν καταλυτικά σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις και έχουν βρεθεί αυξημένες συγκεντρώσεις χαλκού, αλλά μειωμένες συγκεντρώσεις ψευδαργύρου (βασικού συστατικού του αντιοξειδωτικού ενζύμου υπεροξειδική δισμουτάση) στον ορό.¹⁸ Μειωμένες επίσης συγκεντρώσεις σεληνίου (βασικού συστατικού του αντιοξειδωτικού ενζύμου υπεροξειδάση της γλουταθειόνης) έχουν βρεθεί τόσο στον ορό όσο και στα ερυθρά αιμοσφαίρια.¹⁹⁻²¹ Σε ότι αφορά σε βιταμίνες με αντιοξειδωτική δράση, μειωμένα επίπεδα βιταμίνης C έχουν βρεθεί στον ορό^{22,23} ενώ δεν παρατηρήθηκαν αξιολογες μεταβολές για τις βιταμίνες E και A.

Έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στην ενεργότητα διαφόρων αντιοξειδωτικών ενζύμων και τα αποτελέσματα, ορισμένες φορές, είναι αντικρουόμενα. Έτσι, ενώ σε ορισμένες μελέτες η ενεργότητα της υπεροξειδικής δισμουτάσης βρίσκεται αυξημένη στα ερυθρά αιμοσφαίρια,^{16,21} σε άλλες αναφέρεται μειωμένη ή χωρίς μεταβολή, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.^{20,24} Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρονται για την καταλάση και την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Η τελευταία έχει επισταμένα μελετηθεί καθώς συνιστά μείζονος σημασίας ένζυμο στον οξειδοαναγωγικό κύκλο της γλουταθειόνης, οι περισσότερες δε μελέτες αναφέρουν μειωμένη ενεργότητα του συγκεκριμένου ενζύμου,^{16,19,20} ενώ υπάρχουν και μελέτες που δεν διαπίστωσαν διαφορές σε σχέση με υγιείς.^{21,26} Φαίνεται ότι οι μεταβολές των ενζυμικών αντιοξειδωτικών στο άσθμα εξαρτώνται από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες, όπως είναι το στάδιο της νόσου, η ανίχνευση σε κύτταρα ή σε ορό/πλάσμα, η ηλικία (ενήλικες-παιδιά), η κατηγορία του άσθματος (εξωγενές-ενδογενές, εκλυόμενο από ασπρίνη) κ.α.

Τα τελευταία χρόνια έχουν επινοηθεί μέθοδοι που προσδιορίζουν την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα σε διάφορα βιολογικά υγρά, αποφεύγοντας έτσι τον προσδιορισμό καθενός ξεχωριστά από την πληθώρα των αντιοξειδωτικών και δίνοντας μία συνολική εικόνα για την αντιοξειδωτική άμυνα. Και σε αυτή την περίπτωση φαίνεται ότι ισχύουν ανάλογοι περιορισμοί, όπως αναφέρθηκαν προηγουμένως. Έτσι, σε ήπιο άσθμα δεν διαπιστώθηκε μεταβολή στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα στο πλάσμα,¹⁶ ενώ σε παρόξυνση, αυτή

βρέθηκε μειωμένη.²⁷

Επίσης, σε πρόσφατη μελέτη που αφορούσε σε παρόξυνση άσθματος, η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στον ορό βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στην αρχή και βελτιωμένη στη συνέχεια, σε διάστημα μιας εβδομάδας, μετά απο κατάλληλη θεραπεία.²⁸

β) Προκλητή απόχρεμψη – βρογχικές βιοψίες – βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

Στην προσπάθεια να μελετηθεί το οξειδωτικό stress στο άσθμα σε βιολογικά υλικά που προέρχονται άμεσα από το όργανο στόχος, που είναι οι αεραγωγοί, η προκλητή απόχρεμψη έχει φανεί πολύ χρήσιμη ως μία μη επεμβατική μέθοδος. Μειωμένα επίπεδα βιταμίνης C έχουν βρεθεί σε προκλητά πτύελα ασθενών με ήπιο άσθμα, χωρίς όμως να παρατηρηθούν μεταβολές στη γλουταθειόνη (αναχθείσα μορφή) ή στη βιταμίνη E.²⁹ Αντιθέτα, η ολική γλουταθειόνη (αναχθείσα και οξειδωμένη) ήταν αυξημένη τόσο σε ήπιο όσο και σε μέτριο αλλεργικό άσθμα.³⁰

Σε βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα ασθματικών ασθενών, η ενεργότητα της υπεροξειδικής διασποράσης βρέθηκε μειωμένη και μάλιστα περισσότερο στους ασθενείς εκείνους που δεν ήταν σε θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοειδή.³¹ Επίσης, απενεργοποίηση του ιδίου ενζύμου βρέθηκε ότι αυξάνει την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών και συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα,³² ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην ενεργότητα άλλων ενζύμων, όπως η καταλάση και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Ανάλογα ευρήματα αναφέρονται και σε άλλη μελέτη, όπου επίσης η ενεργότητα της υπεροξειδικής διασποράσης βρέθηκε μειωμένη, χωρίς να συνοδεύεται από μεταβολές στη γλουταθειόνη ή στα ένζυμα που τη μεταβολίζουν.³³ Σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα σε παιδιά, τα προϊόντα οξείδωσης των πρωτεϊνών βρέθηκαν αυξημένα.³⁴ Από την άλλη μεριά, σε ενήλικες, οι συγκεντρώσεις των βιταμινών C και E βρέθηκαν μειωμένες χωρίς ανάλογα ευρήματα στο περιφερικό αίμα³⁵ ενώ δεν ισχύει το ίδιο και για τη γλουταθειόνη, της οποίας οι συγκεντρώσεις είναι αυξημένες.³⁶

γ) Εκπνεόμενος αέρας και συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα

Η ανίχνευση διαφόρων πτητικών και μη ουσιών

στον εκπνεόμενο αέρα έχει ήδη χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό δεικτών φλεγμονής όπως είναι το μονοξειδίο του αζώτου. Η ίδια μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί και για την ανίχνευση δεικτών του οξειδωτικού stress. Αυξημένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου και μονοξειδίου του άνθρακα έχουν αναφερθεί σε παιδιά με παρόξυνση άσθματος.³⁷ Σε ενήλικες, το μονοξείδιο του άνθρακα ήταν επίσης αυξημένο και βρέθηκε συσχέτιση με αυξημένη έκφραση της οξυγονάσης της αίμης, ως αντιοξειδωτικού, στα μακροφάγα των αεραγωγών.³⁸ Αυξημένα ήταν και τα επίπεδα του εθανίου (προϊόντος υπεροξείδωσης των λιπιδίων) και μάλιστα σε συσχέτιση με αυτά του μονοξειδίου του αζώτου.³⁹

Τα τελευταία χρόνια, μια νέα μη επεμβατική μέθοδος και συγκεκριμένα το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα, κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος. Πληθώρα μελετών αναφέρεται σε δείκτες οξειδωτικού stress στο άσθμα χρησιμοποιώντας τη συγκεκριμένη μέθοδο. Έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ισοπροστανίων (προϊόντων λιπιδικής υπεροξείδωσης) σε παιδιά με ήπιο, μέτριο ή ασταθές άσθμα^{40,41} αλλά και σε παρόξυνση.⁴² Στην τελευταία περίπτωση, αυξημένα ήταν επίσης τα επίπεδα της μαλονδιαλδεΐδης (τελικού προϊόντος υπεροξείδωσης των λιπιδίων) σε συνδυασμό με μείωση της γλουταθειόνης.⁴³ Ανάλογα ευρήματα αναφέρονται και σε ενήλικες με άσθμα από ασπιρίνη, με αύξηση των επιπέδων των ισοπροστανίων, σε συνδυασμό με λευκοτριένια και μείωσή τους μετά από χρήση στεροειδών.⁴⁴ Αυξημένα επίσης είναι τα νιτρικά και νιτρώδη (τελικά προϊόντα μεταβολισμού του μονοξειδίου του αζώτου) με μείωσή τους μετά από χρήση κορτικοειδών,⁴⁵ όπως επίσης και τα επίπεδα νιτροτυροσίνης (προϊόντος δράσης του υπεροξυνιτρώδους στο αμινοξύ τυροσίνη).⁴⁶ Τέλος, τα επίπεδα υπεροξειδίου του υδρογόνου είναι αυξημένα στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα στο άσθμα, με κύρια πηγή τα ηωσινόφιλα.⁴⁷

δ) Άλλα βιολογικά υγρά

Τελευταία, η ανίχνευση προϊόντων λιπιδικής υπεροξείδωσης μέσω ανίχνευσης ισοπροστανίων, έχει επεκταθεί και σε άλλα βιολογικά υγρά, όπως για παράδειγμα στα ούρα. Έχει βρεθεί αυξημένη απέκκριση ισοπροστανίων στα ούρα μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο και επί διάστημα έως και 8 ώρες μετά την εξέταση, ενώ δεν παρατηρήθηκε ανάλογο φαινόμενο

μετά από πρόκληση με μεταχολίνη.⁴⁸

ΠΗΓΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ

Η κυριότερη πηγή ελευθέρων ριζών στο άσθμα είναι τα φλεγμονώδη κύτταρα που μεταναστεύουν στους αεραγωγούς υπό την επίδραση των διαφόρων μεσολαβητών που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της ασθματικής φλεγμονής. Ενεργοποιημένα ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα μπορούν να παράγουν ανιόν του υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$) και μέσω αυτού να παραχθεί και υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Η αντίδραση του τελευταίου, με χλώριο ή βρώμιο, οδηγεί στο σχηματισμό υποχλωριώδους (HOCL) ή υποβρωμιώδους οξέος (HOBr), με την καταλυτική δράση δύο σημαντικών ενζύμων και συγκεκριμένα, της μυελοϋπεροξειδάσης (των ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων) και της ηωσινοφιλικής υπεροξειδάσης. Το HOCL, αντιδρώντας στη συνέχεια με οξυγόνο, οδηγεί στο σχηματισμό της ιδιαιτέρως τοξικής υδροξυλικής ρίζας ($OH^{\cdot}$).^{6,49} Επιπλέον, τα δύο αυτά ένζυμα μπορούν να χρησιμοποιήσουν τελικά προϊόντα μεταβολισμού του μονοξειδίου του αζώτου (NO), όπως για παράδειγμα τα νιτρώδη ($NO_2^{\cdot-}$), και H_2O_2 , προκειμένου να σχηματίσουν άλλες δραστικές μορφές αζώτου (ΔΜΑ). Επίσης, η αντίδραση $O_2^{\cdot-}$ με το NO οδηγεί στο σχηματισμό μιας ακόμη τοξικής ρίζας που είναι το υπεροξυνιτρώδες ($ONOO^{\cdot-}$).⁵⁰ Ο ρόλος των ηωσινοφίλων στην παραγωγή EPO ενισχύεται και από το γεγονός ότι παράγουν πολύ μεγαλύτερες ποσότητες $O_2^{\cdot-}$ και H_2O_2 από τα ουδετερόφιλα και περιέχουν 2-4 φορές μεγαλύτερη ποσότητα ηωσινοφιλικής υπεροξειδάσης σε σχέση με την υπεροξειδάση των ουδετεροφίλων. Η συμμετοχή του NO στην παραγωγή $ONOO^{\cdot-}$ αλλά και άλλων ΔΜΑ, καθιστά το μόριο αυτό πολύ σημαντικό καθώς είναι πλέον γνωστό ότι η συγκέντρωσή του είναι αυξημένη στους αεραγωγούς ασθενών με άσθμα.⁵¹ Εκτός όμως από τα φλεγμονώδη κύτταρα, υπάρχουν ενδείξεις ότι και δομικά κύτταρα των αεραγωγών, όπως για παράδειγμα τα επιθηλιακά, είναι δυνητικά πηγές ΔΜΟ.⁵²

Όπως και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, έτσι και στο άσθμα, το οξειδωτικό stress είναι μία προοδευτική διαδικασία που πυροδοτείται από τη συνδυασμένη δράση πολλών διαφορετικών παραγόντων όπως προφλεγμονώδεις και φλεγμονώδεις μεταβιβαστές, μόρια

προσκόλλησης, ένζυμα κ.α. Επιπλέον των ενδογενών πηγών ΔΜΟ και ΔΜΑ, περιβαλλοντολογικοί παράγοντες συνιστούν εξωγενείς πηγές, όπως για παράδειγμα το όζον, το διοξείδιο του θείου, ο καπνός του τσιγάρου κ.α.⁵³ Ειδικά για το κάπνισμα έχει βρεθεί, τόσο in vitro όσο και σε πειραματόζωα, ότι εκτός των άλλων αυξάνει το οξειδωτικό stress και μέσω αυτού ενισχύει ακόμη περισσότερο την ασθματική φλεγμονή στους αεραγωγούς.⁵⁵ Είναι επίσης χαρακτηριστικό ότι, ενώ το κάπνισμα μειώνει τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO, φαίνεται ότι αυτά αυξάνονται σε ασθματικούς καπνιστές.⁵⁶ Τέλος, όλο και περισσότερο έδαφος κερδίζει η θεωρία σύμφωνα με την οποία οι ασθματικοί που καπνίζουν και οι ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια εμφανίζουν μικρή ανταπόκριση στα κορτικοειδή λόγω συμμετοχής του οξειδωτικού stress στο μηχανισμό αποακετυλίωσης των ιστονών του πυρήνα.⁵⁷

ΔΡΑΣΗ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ

Η έκθεση πειραματόζωων in vivo και η έκθεση ανθρώπινου ιστού αεραγωγών in vitro έχει δείξει ότι διάφορα οξειδωτικά μπορούν να προκαλέσουν βρογχοσύσπαση και υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών.⁵⁴⁻⁵⁶ Έχει βρεθεί επίσης ότι οι EPO συμμετέχουν στη βλάβη του επιθηλίου, η οποία χαρακτηρίζει την ασθματική φλεγμονή και μπορούν να ενεργοποιήσουν στον αναπνευστικό βλεννογόνο κύτταρα, όπως για παράδειγμα τα μαστοκύτταρα.⁵ Επιπλέον, αυξάνουν την έκκριση βλέννας και προκαλούν μικροαγγειακή διαρροή οδηγώντας στο σχηματισμό οιδήματος. Μπορούν ακόμη να προκαλέσουν διαταραχή στην ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταξύ της βρογχοσυσπαστης της εξαρτώμενης από τη χολινεργική οδό και της βρογχοδιαστολής της εξαρτώμενης από το αδρενεργικό σύστημα.⁵⁷

Οι EPO ενέχονται ακόμη και στην παρόξυνση του άσθματος με μηχανισμούς που μετέχουν τόσο στη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών όσο και στην έκκριση βλέννας.⁵⁸ Τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών εκκράζουν ισχυρά το NEP (ουδέτερη ενδοπεπτιδάση) που αποτελεί σημαντικό ένζυμο στην αποδόμηση πεπτιδίων με βρογχοσυσπαστική δράση, όπως οι ταχυκινίνες (ουσία P και ταχυκινίνη A), η βραδυκινίνη και η ενδοθηλίνη-1. Πολλοί παράγοντες που οδηγούν

σε εξάρσεις άσθματος, μεταξύ των οποίων και τα οξειδωτικά, φαίνεται να ρυθμίζουν αρνητικά τη λειτουργία του επιθηλιακού NEP.⁵⁹

Ένας άλλος στόχος των EPO ίσως είναι και το NO που είναι γνωστό ότι σε ασθματικούς μπορεί να είναι αυξημένο. Αν και ο ακριβής ρόλος του NO στο άσθμα δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, η βρογχοδιαστολή που σχετίζεται με το NO είναι μειωμένη στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων και αυτή η διαταραχή ίσως σχετίζεται με την αντίδραση του NO με διάφορες EPO.⁶⁰ Φλεγμονώδη κύτταρα όπως ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα και μακροφάγα, παράγουν EPO αλλά και NO μέσω αυξημένης έκφρασης ενζύμων που συνθέτουν NO (iNOS). Το NO αντιδρά γρήγορα με ανιόν του υπεροξειδίου για να σχηματίσει το υπεροξυνιτρώδες, το οποίο μπορεί να προκαλέσει βρογχική υπεραντιδραστικότητα.⁵⁶ Πιθανώς ο σχηματισμός του υπεροξυνιτρώδους να οδηγεί σε μείωση της διαθέσιμης ποσότητας NO για βρογχοδιαστολή στους λείους μυς. Δύο περιοχές όπου η παραγωγή NO είναι βασική είναι οι λείες μυϊκές ίνες και τα αγγεία. Για την «προστασία» του NO υπάρχουν δύο μηχανισμοί: 1) η μετατροπή του NO σε ένα πιο σταθερό μόριο όπως είναι η S-νιτροζογλουταθειόνη, η οποία προκύπτει από την αντίδραση του NO με το αντιοξειδωτικό γλουταθειόνη ή 2) η μείωση των τοπικών συγκεντρώσεων των EPO με τη δράση υψηλής συγκέντρωσης αντιοξειδωτικών στον εξωκυττάριο χώρο. Για παράδειγμα, η εξωκυττάρια μορφή της υπεροξειδικής δισμουτάσης (EC-SOD) βρίσκεται σε αφθονία στις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών και των πνευμονικών αγγείων και ίσως αποτελεί μηχανισμό με τον οποίο διατηρείται η εκ του NO εξαρτώμενη βρογχοδιασταλτική και αγγειοδιασταλτική δράση, ενώ θεωρείται πιθανό ότι διατηρεί τη ευεργετική δράση του NO κατά τη διάρκεια του οξειδωτικού stress.^{61,62}

Πολλοί ερευνητές έχουν δείξει ότι η αύξηση των EPO που παρατηρείται στο άσθμα σχετίζεται με βλάβη πολλών βασικών βιομορίων στον πνεύμονα. Αύξηση των ισοπροστανίων και του εθανίου στους αεραγωγούς,^{39,40} αλλά και των ισοπροστανίων στα ούρα,⁴⁸ αποτελεί ένδειξη ότι το οξειδωτικό stress προκαλεί βλάβη των λιπιδίων της μεμβράνης τόσο των επιθηλιακών όσο και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυξημένα επίπεδα νιτροτυροσίνης⁴⁶ είναι ενδεικτικά βλάβης των πρωτεϊνών. Αν και οι συνέπειες της οξειδωτικής τροποποίησης των πρωτεϊνών δεν έχουν πλήρως μελετηθεί, αρκετοί ερευνητές έχουν δείξει μειωμένη δραστηριότητα πρωτεϊνών,

όπως ο αναστολέας της α1-πρωτεάσης.⁶³

Η επίπτωση του οξειδωτικού stress μπορεί να ποικίλλει σε φυσιολογικούς πνεύμονες και σε πνεύμονες με προϋπάρχουσα αλλεργική φλεγμονή που προκλήθηκε από διαφορετικό βιοχημικό και κυτταρικό υπόστρωμα. Σε κάθε περίπτωση, κάποιες από τις δράσεις των EPO με δυνητικό ρόλο στην ασθματική φλεγμονή και την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων όπως ο STAT και ο NF-kB,⁶⁴⁻⁶⁶ τροποποίηση του εξαρτώμενου από κορτικοειδή σήματος μεταγραφής,⁶⁷ διέγερση της σύνθεσης φωσφολιπασών και εικοσανοειδών,^{68,69} επαγωγή αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών^{70,71} και τροποποίηση των μηχανισμών κυτταρικής μεταφοράς μεταβατικών ιόντων⁷² (Πίνακας 2).

ΣΧΕΣΗ EPO ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Από τις δράσεις των EPO που ήδη αναφέρθηκαν προκύπτει ότι, μεταξύ των άλλων, διαθέτουν και προφλεγμονώδη δράση. Έχει μάλιστα προταθεί η παρουσία θετικής ανάδρομης τροφοδότησης μεταξύ φλεγμονής και EPO, η οποία διαιωνίζει τη βλάβη των αεραγωγών. Διάφορες κυτταροκίνες όπως ο TNF-α, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών κ.α., οι οποίες ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια της ασθματικής φλεγμονής, ενεργοποιούν διάφορες οξειδάσες οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή EPO.⁷³ Οι EPO με τη σειρά τους μπορούν, είτε απ' ευθείας είτε μέσω σχηματισμού προϊόντων λιπιδικής υπεροξειδωσης όπως η ακρολεΐνη, η 4-υδροξυ-2-νονενάλη και τα ισοπροστανία, να προάγουν τη φλεγμονώδη διαδικασία ενεργοποιώντας διάφορες κινάσες (π.χ. JNK, MAPK, p38) και μεταγραφικούς παράγοντες ευαίσθητους στο οξειδωτικό stress (π.χ. NF-kappaB και AP-1).

Πίνακας 2. Κυριότερες δράσεις ελευθέρων ριζών στο άσθμα

- Βρογχοσύσπαση & υπεραντιδραστικότητα
- Παραγωγή βλέννας
- Βλάβη επιθηλίου
- Ενεργοποίηση κυττάρων
- Μικροαγγειακή διαρροή
- Ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων
- Σύνθεση φωσφολιπασών και εικοσανοειδών

Πρόσφατα επίσης δεδομένα δείχνουν ότι ΕΡΟ και προφλεγμονώδεις παράγοντες μπορούν να τροποποιήσουν τη διαδικασία ακετυλίωσης/αποακετυλίωσης των ιστονών του πυρήνα, διευκολύνοντας τη σύνδεση μεταγραφικών παραγόντων με το DNA και προάγοντας με αυτό τον τρόπο τη προφλεγμονώδη έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων σε διάφορα κύτταρα των πνευμόνων.⁷⁴ Επιπλέον, το οξειδωτικό stress μπορεί να μεταβάλει την ισορροπία μεταξύ γονιδίων που εκφράζουν προφλεγμονώδεις μεσολαβητές και γονιδίων που εκφράζουν αντιοξειδωτικά ένζυμα σε βάρος των δεύτερων και υπέρ των πρώτων.⁷⁵ Με τη χρήση αναστολέων των ΕΡΟ, όπως για παράδειγμα της θειορεντοξίνης, διαγονιδιακών πειραματοζών και μετρήσεων των ΕΡΟ που απελευθερώνονται στους αεραγωγούς, διαπιστώθηκε ότι το οξειδωτικό stress συμβάλλει τόσο στη έναρξη όσο και στην επιδείνωση της ασθματικής φλεγμονής.⁷⁶ Τέλος, μία ακόμη έμμεση ένδειξη ότι το οξειδωτικό stress σχετίζεται με τη φλεγμονή είναι και η διαπίστωση ότι τα κορτικοειδή περιορίζουν τον σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου, νιτροτυροσίνης και εθανίου.⁶⁰ Φαίνεται ότι μόνον τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοειδή επηρεάζουν το οξειδωτικό stress, ενώ η δράση των εισπνεομένων δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινισθεί.^{9,21}

Ιδιαίτερης σημασίας είναι το γεγονός ότι το οξειδωτικό stress, σε ορισμένες περιπτώσεις, σχετίζεται με τη βαρύτητα του άσθματος. Η αυξημένη παραγωγή $O_2^{\cdot-}$ και $OH^{\cdot}$ από κύτταρα του περιφερικού αίματος σε παιδιά με άσθμα βρέθηκε να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή υπολογίστηκε με βάση τη μέγιστη εκπνευστική ροή (PEFR).¹⁵ Αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της ενεργότητας της υπεροξειδικής δισμουτάσης και της βαρύτητας της νόσου,^{17,77} αλλά και μεταξύ της αυξημένης παραγωγής $O_2^{\cdot-}$ από τα ουδετερόφιλα και της FEV₁.^{12,76} Τέλος, κατά τη διάρκεια παρόξυνσης, η προοδευτική βελτίωση της FEV₁ σχετίζεται θετικά με τη βελτίωση της ολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης στον ορό.²⁸

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ

Είναι γνωστό ότι κατά τα τελευταία χρόνια η επίπτωση του άσθματος διεθνώς σημειώνει αύξηση και μάλιστα σε χώρες που έχουν υιοθετήσει τον δυτικό τρόπο ζωής, ενώ ανάλογη αύξηση παρατηρείται και

στην επίπτωση της ατοπίας. Εκτός από γενετικούς και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, υπάρχει αυξημένος αριθμός ενδείξεων ότι και η μειωμένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών με τις τροφές συμβάλλει στην αύξηση αυτή. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η μειωμένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών μειώνει την αντιοξειδωτική ικανότητα των κυττάρων και τα καθιστά περισσότερο ευάλωτα στο οξειδωτικό stress.⁷⁸ Η κατανάλωση μήλων και κόκκινου κρασιού, γνωστού για την υψηλή περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή με αντιοξειδωτική δράση, βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με τη συχνότητα του άσθματος σε πληθυσμό του Νότιου Λονδίνου.⁷⁹ Ανάλογα ευρήματα αναφέρονται και για το σελήνιο που είναι βασικό συστατικό της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης.^{20,21,80}

Σε μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ σε 7.505 παιδιά ηλικίας 4-16 ετών, η αυξημένη συγκέντρωση σεληνίου στον ορό σχετιζόταν με μείωση κατά 10-20% της συχνότητας του άσθματος.⁸¹ Στην ίδια μελέτη ανάλογα ήταν τα ευρήματα και για το β-καροτένιο και τη βιταμίνη C, σε αντίθεση με τη βιταμίνη E που είχε μικρή συσχέτιση. Η αυξημένη όμως πρόσληψη βιταμίνης E σχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις IgE στον ορό και με μειωμένη συχνότητα αλλεργικής ευαισθητοποίησης, ευρήματα που πιθανώς να έχουν ευνοϊκή επίδραση στην εμφάνιση τουλάχιστον του αλλεργικού άσθματος.⁸² Ανάλογα ευρήματα με τη βιταμίνη C αναφέρονται και για το μαγνήσιο, ειδικά σε σοβαρό άσθμα.⁸³ Τόσο η μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης C όσο και μαγνησίου (συστατικού της MnSOD, μιας ιδιαίτερης μορφής υπεροξειδικής δισμουτάσης), συνδυάστηκε με πέντε φορές αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση βρογχικής υπεραντιδραστικότητας σε Βρετανικό πληθυσμό, οδηγώντας στην υπόθεση ότι η μειωμένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών με τη τροφή που έχει παρατηρηθεί τα τελευταία 25 χρόνια στην Αγγλία ίσως είναι μία αιτία για την αύξηση της συχνότητας του άσθματος στη χώρα αυτή.⁸⁴ Παρ' όλα αυτά, ο ρόλος της βιταμίνης C στο άσθμα και την αλλεργία δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.⁸⁵

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Εφ' όσον οι ΕΡΟ και το οξειδωτικό stress συνυπάρχουν στο άσθμα, έχουν προταθεί δύο θεραπευτικές στρατηγικές για τη μείωση των επιπτώσεών τους και συγκεκριμένα η μείωση της έκθεσης σε ΕΡΟ και η ενίσχυση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Σε ότι αφορά

στο πρώτο, απαιτείται είτε μείωση στη μετανάστευση και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων είτε μείωση/αποφυγή έκθεσης σε ΕΡΟ που παράγονται και υπάρχουν στο περιβάλλον. Έχει βρεθεί ότι μειώνοντας την έκθεση σε οξειδωτικούς παράγοντες του περιβάλλοντος, όπως νιτρώδη και όζον, μειώνονται και οι ασθματικοί παροξυσμοί, μέσω εξασθένησης της δραστηριότητας των φλεγμονωδών κυττάρων των αεραγωγών.⁸⁶ Από την άλλη μεριά, η ενίσχυση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών με πρόσληψη αντιοξειδωτικών μέσω της τροφής ίσως είναι ευεργετική.

Η βιταμίνη C φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ότι αφορά στην έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση,⁸⁷ αλλά περιορισμένα αποτελέσματα στο άσθμα από άσκηση,⁸⁸ σε αντίθεση με ένα άλλο φυσικό μη ενζυμικό αντιοξειδωτικό, το λυκοπένιο, το οποίο, όταν χορηγήθηκε από το στόμα σε δόση 30mg ημερησίως για μία εβδομάδα, είχε προστατευτικά αποτελέσματα ως προς την εμφάνιση άσθματος μετά από άσκηση.⁸⁹ Η βιταμίνη Ε εμποδίζει το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος μέσω της οδού της 5-λιποξυγενάσης και ίσως, με αυτό τον τρόπο, επηρεάζει την παραγωγή των λευκοτριενίων.⁹⁰

Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη, ανάλογο της γλουταθειόνης, δεν φάνηκε να βελτιώνει τη σπироμέτρηση σε χορήγηση από το στόμα διαρκείας εννιά εβδομάδων.⁹¹ Νεότερη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση της επι μία εβδομάδα σε πειραματόζωα μείωσε το οξειδωτικό stress μειώνοντας ταυτόχρονα την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων και την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών.⁹² Ανάλογα ευρήματα τόσο για τη φλεγμονή όσο και για τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα έχουν αναφερθεί σε πρόσφατες μελέτες με τη χορήγηση παραγόντων της γλουταθειόνης σε μορφή αερολύματος.^{93,94} Μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά όπως η οξυγονάση της αίμης και το α-λιποϊκό οξύ έχουν την ικανότητα, χορηγούμενα σε ινδικά χοιρίδια και ποντίκια, να μειώνουν την παραγωγή ΕΡΟ, τη φλεγμονή και την υπεραντιδραστικότητα.^{95,96}

Σε πειραματικό επίπεδο έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί συνθετικά αντιοξειδωτικά. Το MOL 294, με ανασταλτική δράση στους μεταγραφικούς παράγοντες NF-kappaB και AP-1, χορηγούμενο ενδορρινικά σε ποντίκια μείωσε τη φλεγμονή, μειώνοντας τον αριθμό των ηωσινοφίλων, ουδετεροφίλων και λεμφοκυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ενώ επιπλέον μείωσε

την υπεραντιδραστικότητα στη μεταχολίνη.⁹⁷ Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και για το AEOL 10113, χαμηλού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικό με δράση ανάλογη της υπεροξειδικής δισμουτάσης, χορηγούμενο ενδοτραχειακά,⁹⁸ όπως και για ένα παρόμοιο μόριο με ανάλογη δράση.⁹⁹ Συνθετική μορφή υπεροξειδικής δισμουτάσης έχει χορηγηθεί και σε κουνέλια με άσθμα στα οποία επιτεύχθηκε βελτίωση στην υπεραντιδραστικότητα, χωρίς όμως ιδιαίτερη επίπτωση στη φλεγμονή.¹⁰⁰ Αντίθετα, παρατηρήθηκε βελτίωση στη φλεγμονή όταν χορηγήθηκε σε ευαίσθητοποιημένα ινδικά χοιρίδια μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνο.¹⁰¹ Παρά τα όποια θετικά αποτελέσματα, μία βασική αδυναμία των μελετών μέχρι σήμερα είναι η έλλειψη επαρκών αποδείξεων ότι η χρονική διάρκεια, οι δόσεις και ο συνδυασμός των χορηγηθέντων αντιοξειδωτικών υπήρξε αποτελεσματικός *in vivo*.¹⁰²⁻¹⁰⁴

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μεγάλος αριθμός μελετών που δείχνουν αυξημένη παραγωγή ΕΡΟ από τα φλεγμονώδη κύτταρα, σε συνδυασμό με διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών, είναι ενδεικτικός της παρουσίας οξειδωτικού stress στο άσθμα, στοιχείο συμβατό με τη φλεγμονώδη φύση του συγκεκριμένου νοσήματος. Το γεγονός αυτό μαζί με τη συσχέτιση με τη φλεγμονή και σε ορισμένες περιπτώσεις και με τη βαρύτητα του άσθματος, δείχνει ότι το οξειδωτικό stress δεν είναι απλώς ένα επιφανόμενο αλλά αποτελεί τμήμα της παθογένειας και του παθοφυσιολογικού μηχανισμού στο άσθμα.

Αν ο ρόλος των ΕΡΟ είναι σημαντικός στο άσθμα, η ενίσχυση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών αναμένεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα, εφ' όσον φαίνεται ότι οι θεραπείες που είναι σήμερα διαθέσιμες δεν επηρεάζουν σημαντικά αυτό το κομμάτι του παθογενετικού μηχανισμού.

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται σε πειραματόζωα και, τα όποια αποτελέσματα σε ανθρώπους, είναι μέχρι στιγμής αμφιλεγόμενα. Προβλήματα που έχουν σχέση με τη βιοδιαθεσιμότητα των χορηγούμενων αντιοξειδωτικών, όπως για παράδειγμα η οδός χορήγησης (από το στόμα ή σε εισπνοές), η δόση και η διάρκεια χορήγησης είναι υπό διερεύνηση. Δεδομένου ότι ο αντι-

οξειδωτικοί μηχανισμοί είναι πολύπλοκοι, η χορήγηση ενός μόνου αντιοξειδωτικού ίσως δεν είναι επαρκής για να αποκαταστήσει την ισορροπία. Δεδομένου επίσης ότι το άσθμα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης και πολυ-παράγοντική νόσος, η αντιμετώπισή του ίσως απαιτεί

συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή στην οποία τα αντι-οξειδωτικά, ενδεχομένως, διαδραματίζουν επικουρικό ρόλο. Το συνεχιζόμενο ενδιαφέρον των ερευνητών είναι αυτό το οποίο, στο απώτερο μέλλον, θα επιβεβαιώσει ή όχι τη συγκεκριμένη θεωρία.

SUMMARY

Oxidative stress and bronchial asthma

K. Katsoulis

Pulmonology Department, 424 Military Hospital, Thessaloniki

*The imbalance between oxygen free radicals and antioxidants, as defense mechanisms against free radicals, is called oxidative stress. Free radicals are reactive molecules with multiple effects on basic biomolecules such as cell membrane lipids, proteins and DNA. They are produced from extrinsic and intrinsic sources, mainly from cells involved in inflammatory procedures. Oxidative stress is involved in several respiratory diseases including bronchial asthma. Several studies regarding peripheral blood, bronchoalveolar lavage, bronchial mucosa cells, exhaled air and condensate, even urine, have shown increased free radicals production in asthma with coexistent disturbance in antioxidant mechanisms, as well as participation of free radicals in the pathogenesis and pathophysiology of asthma. There is also evidence that in some cases oxidative stress might be related to inflammation and severity of the disease. Decreased dietary antioxidant intake has been proposed as one of the factors that contribute to the increased incidence of asthma. However, research on extrinsic antioxidants administration has shown conflicting data, although administration of synthetic antioxidants in experimental animals showed more promising results. As the researchers are still interested in oxidative stress, more answers about the significance of oxidative stress and the significance of antioxidants administration in the therapy of asthma are expected. **Pneumon 2006; 19(4):311-323.***

Key words: *Oxidative stress, free radicals, antioxidants, action mechanisms, inflammation, therapy*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Haliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity and reactive oxygen species. In: Haliwell B, Gutteridge JMC Free radicals in Biology and Medicine, Oxford: Oxford University Press, 1999:24-27.
2. Kerr ME, Bender CM, Monti EJ. An introduction to oxygen free radicals. *Heart Lung* 1996; 25:200-9.
3. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical chemistry. In: Cheeseman KH, Slater TF eds. *Free Radicals in Medicine*, British Medical Bulletin, Vol. 49, Longman Singapore Publishers, 1993:481-93. von Sontag C. *The Chemical Basis of Radiation Biology*. Taylor & Francis, London.
4. Bast A, Haenen GR, Delman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991; 91(3C):3C-13S.
5. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med* 1990; 9(5):195-207.
6. Dworski R. Oxidant stress in asthma. *Thorax* 2000; 55: S51-S53.
7. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:195-207.
8. Andreadis AA, Hazen SL, Comhair SA, Erzurum SC. Oxidative and nitrosative events in asthma. *Free Radic Biol Med* 2003; 35(3):213-25.
9. Caramori G, Papi A. Oxidants and asthma. *Thorax* 2004; 59:170-3.
10. Chanez P, Dent G, Yukawa T, Barnes PJ, Chung KF. Generation of oxygen free radicals from blood eosinophils from asthma patients after stimulation with PAF or phorbol ester. *Eur Respir J* 1990; 3:1002-1007.
11. Sedwick JB, Geiger KM, Busse WW. Superoxide generation by hypodense eosinophils from patients with asthma.

- Am Rev Respir Dis 1990; 142:120-125.
12. Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Takeda T. The role of free radicals in airway obstruction in asthmatic patients. *Chest* 1991; 100:1319-22.
 13. Vachier I, Chanez P, Le Doucen C, Damon M, Descomps B, Godard P. Enhancement of reactive oxygen species formation in stable and unstable asthmatic patients. *Eur Respir J* 1994; 7:1585-1592.
 14. Majori M, Vachier I, Godard P, Farce M, Bousquet J, Chanez P. Superoxide anion production by monocytes of corticosteroid-treated asthmatic patients. *Eur Respir J* 1998; 11:133-8.
 15. Shanmugasundaram KR, Kumar SS, Rajajee S. Excessive free radical generation in the blood of children suffering from asthma. *Clin Chim Acta* 2001; 305:107-14.
 16. Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:72-8.
 17. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Garg ML. Lipid peroxidation as determined by plasma isoprostanes is related to disease severity in mild asthma. *Lipids* 2000; 35(9):967-74.
 18. Vural H, Uzun K, Uz E, Cigli A, Akyol O. Concentrations of copper, zinc and various elements in serum of patients with bronchial asthma. *J Trace Elem Med Biol* 2000; 14:88-91.
 19. Qujeq D, Hidari B, Bijani K, Shiredl H. Glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in intrinsic asthmatic patients. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:200-2.
 20. Misso NL, Powers KA, Gillon RL, Stewart GA, Thompson PJ. Reduced platelet glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in atopic asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:838-47.
 21. Fenech AG, Ellul-Micallef R. Selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase in maltese asthmatic patients: effect of glucocorticoid administration. *Pulm Pharmacol Ther* 1998; 11:301-8.
 22. Nural H, Uzun K. Serum and red blood cell antioxidant status in patients with bronchial asthma. *Can Respir J* 2000; 7(6):476-80.
 23. Ford ES, Mannino DM, Redd SC. Serum antioxidant concentrations among U.S. adults with self reported asthma. *J Asthma* 2004; 41(2):179-87.
 24. Mak JC, Leung HC, Ho SP, Law WK, Tsang KW, Ip MS, Chan-Yeung M. Systemic oxidative and antioxidative status in Chinese patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2):260-4.
 25. Powell C, Nash A, Powers H, Primhak R. Antioxidants status in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18:34-38.
 26. Plaza V, Prat J, Roselló J, Ballester E, Ramis I, Mullol J, Gelpi E, Vives-Corrons J, Picado C. In vitro release of arachidonic acid metabolites, glutathione peroxidase, and oxygen-free radicals from platelets of asthmatic patients with and without aspirin intolerance. *Thorax* 1995; 50:490-496.
 27. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:055-060.
 28. Katsoulis K, Kontakiotis T, Leonardopoulos A, Kotsoyili I, Legakis N, Patakas D. Serum total antioxidant status in severe exacerbation of asthma: correlation with the severity of the disease. *J Asthma* 2003; 40:847-854.
 29. Konquerud J, Crissman K, Hatch G, Alexis N. Ascorbic acid is decreased in induced sputum in mild asthmatics. *Inhal Toxicol* 2003; 15(2):101-9.
 30. Beier J, Beech KM, Semmier D, Beike N, Buhl R. Increased concentrations of glutathione in induced sputum of patients with mild or moderate allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(4):459-63.
 31. De-Raeve HR, Thunissen FB, Kaneko FT, Guo FH, Lewis M, Kavuru MS, Secic M, Thomassen MJ, Erzurum SC. Decreased Cu, Zn-SOD activity in asthmatic airway epithelium: correction by inhaled corticosteroids in vivo. *Am J Physiol* 1997; 227:148-54.
 32. Comhair SA, Xu W, Chosh S, Thunissen F, Almasan A, Calhoun W, et al. Superoxide dismutase inactivation in pathophysiology of asthmatic airway remodeling and reactivity. *Am J Pathol* 2005; 166:663-674.
 33. Smith LJ, Shamsuddin M, Sporn PH, Denenberg M, Anderson J. Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma. *Free Radic Biol Med* 1997; 22(7):1301-7.
 34. Schock BC, Young IS, Brown V, Fitch PS, Shields MD, Ennis M. Antioxidants and oxidative stress in BAL fluid of atopic asthmatic children. *Pediatric Res* 2000; 53(3):375-81.
 35. Kelly FJ, Mudway I, Blomberg A, Frew A, Sandstram T. Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. *Lancet* 1999; 354(9177):482-3.
 36. Smith LJ, Houston M, Anderson J. Increased levels of glutathione in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1461-1464.
 37. Zanonato S, Scollo M, Zaramella C, Landi L, Zacchello F, Baraldi E. Exhaled carbon monoxide levels after a course of oral prednisone in children with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3):440-5.
 38. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Paredi P, Kharitonov DA, Barnes PJ. Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998; 53(8):668-72.
 39. Paredi P, Kharitonov S, Barnes PJ. Elevation of exhaled ethane concentration in asthma. *Am J Respir Crit Care*

- Med 2000; 162:1450-4.
40. Baraldi E, Ghiro L, Piovan V, Carraro S, Ciabattini G, Barnes PJ, Montuschi P. Increased exhaled 8-isoprostane in childhood asthma. *Chest* 2003; 124(1):25-31.
 41. Zanconato S, Carraro S, Corradi M, Alivoni R, Pasquale MF, Pacentini G, Zacchelo F, Baraldi E. Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2):257-63.
 42. Baraldi E, Carraro S, Allivoni R, Pesci A, Ghiro L, Badini A, Piacentini G, Zacchello I, Zanconato S. Cysteinyl leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbations. *Thorax* 2003; 58(6):505-9.
 43. Corradi M, Folesani G, Andreoli R, Manini P, Bodini A, Piacentini G, Carraro S, Zanconato S, Baraldi E. Aldehydes and glutathione in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(3):395-9.
 44. Antczak A, Montuschi P, Kharitonov S, Gorski P, Barnes PJ. Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3):301-6.
 45. Ganas K, Loukides S, Papatheodorou G, Panagou P, kalogeropoulos N. Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir Med* 2001; 95(8):649-54.
 46. Hanazawa T, Kharitonov S, Barnes PJ. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1273-8.
 47. Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, Panagou P, Sifakas N. The relationships among hydrogen peroxide in expired breath condensate, airway inflammation, and asthma severity. *Chest* 2002; 121:338-346.
 48. Dworski R, Roberts LJ, Murray JJ, Morrow JD, Hartert TV, Sheller JR. Assessment of oxidant stress in allergic asthma by measurement of the major urinary metabolite of F2-isoprostane, 15-F2t-IsoP (8-iso-PGF2alpha). *Clin Exp Allergy* 2001; 31(3):387-90.
 49. McCormick ML, Roder TL, Railsback MA. Eosinophil peroxidase-dependent hydroxyl radical generation by human eosinophils. *J Biol Chem* 1994; 269:27914-9.
 50. Pryor WA, Squadrito G. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol* 1995; 268:669-722.
 51. Kharitonov S, Yates D, Robbins RA. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133-5.
 52. Rochelle LG, Fischer BM, Adler KB. Concurrent production of reactive oxygen and nitrogen species by airway epithelial cells in vitro. *Free Radic Biol Med* 1998; 24:863-8.
 53. Bascom R, Bromberg PA, Costa DA. Health effects of outdoor air pollution. Part I. State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:3-50.
 54. Cotrijo J, Matri-Cabrera M, De La Asuncion JG. Contraction of human airways by oxidative stress protection by N-acetylcysteine. *Free Radic Biol Med* 1999; 27:392-400.
 55. Hulsmann AR, Raatgeep HR, Den Hollander JC. Oxidative epithelial damage produces hyperresponsiveness of human peripheral airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:519-25.
 56. Sadeghi-Hashjin G, Folkerts G, Henricks PAJ. Peroxynitrite induces airway hyperresponsiveness in guinea pigs in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1697-701.
 57. Doelman CJ, Bast A. Oxygen radicals in lung pathology. *Free Rad Biol Med* 1990; 9(5):381-400.
 58. Bowler RP. Oxidative stress in pathogenesis of asthma. *Cur Allergy Asthma Report* 2004; 4:116-122.
 59. Nodel JA. Neural endopeptidase modulates neurogenic inflammation. *Eur Respir J* 1991; 4:745-754.
 60. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:349-56.
 61. SuWY, Folz R, Chen JS, Crapo JD, Chang LY. Extracellular superoxide dismutase mRNA expressions in the human lung by in situ hybridization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16:162-70.
 62. Oury TD, Day BJ, Crapo JD. Extracellular superoxide dismutase in vessels and airways of humans and baboons. *Free Radic Biol Med* 1996; 20:957-65.
 63. Gaillard NC, Kilroe-Smith TA, Nogueira C. Alpha-1-protease inhibitor in bronchial asthma: phenotypes and biochemical characteristics. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1311-5.
 64. Simon R, Rai U, Fanburg BL. Activation of the JAK-STAT pathway by reactive oxygen species. *Am J Physiol* 1998; 275:1640-52.
 65. Rahman I, Marwick J, Kirkham P. Redox modulation of chromatin remodelling: impact on histone acetylation and deacetylation, NF-kappaB and pro-inflammatory gene expression. *Biochem Pharmacol* 2004; 68(6):1255-67.
 66. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur Respir J* 2001; 429:195-207.
 67. Okamoto K, Tanaka H, Ogawa H. Redox-dependent regulation of nuclear import of the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1999; 274:2234-42.
 68. Rashba-Step J, Tatoyan A, Duncan R. Phospholipid peroxidation induces cytosolic phospholipase A₂ activity: membrane effects versus enzyme phosphorylation. *Arch Biochem Biophys* 1997; 343:44-54.
 69. Landino LM, Crews BC, Timmons MD. Peroxynitrite,

- the coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:15060-74.
70. Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F. The lipid peroxidation end product 4-hydroxy-2,3-nonenal up-regulates transforming growth factor b1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 1997; 11:851-7.
 71. DeForge LE, Preston AM, Takeuchi. Regulation of interleukin 8 gene by oxidant stress. *J Biol Chem* 1993; 268:25568-76.
 72. Kourie JJ. Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms. *Am J Physiol* 1998; 275:C1-24.
 73. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signalling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279:L1005-L1028.
 74. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2005; 25:552-63.
 75. Rahman J. Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1(3):291-315.
 76. Henricks PA, Nijkamp FP. Reactive oxygen species as mediators in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14(6):409-20.
 77. Comhair SA, Ricci KS, Arrogila M, Lara AR, et al. Correlation of systemic superoxide dismutase deficiency to airflow obstruction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:306-13.
 78. Jarjour NN, Calhoun WJ. Enhanced production of oxygen radicals in asthma. *J Lab Clin Med* 1994; 123:131-6.
 79. Greene LS. Asthma and oxidant stress: nutritional, environmental, and genetic risk factors. *J Am Coll Nutr* 1995; 14:317-24.
 80. Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PG. Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1823-8.
 81. Rubin RN, Navon L, Cassano PA. Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in youth. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 169:393-8.
 82. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* 2000; 356:1573-4.
 83. Misso LA, Brooks-Wildhale J, Ray S, Vally H, Thompson PJ. Plasma concentrations of dietary and non dietary antioxidants are low in severe asthma. *Eur Respir J* 2005; 26:257-264.
 84. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997; 52:166-70.
 85. Bielory I, Gandhi R. Asthma and vitamin C. *Ann Allergy* 1994; 73:89-96.
 86. Jorres R, Nowak D, Magnussen H. The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:56-64.
 87. Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M. Antioxidant supplementation and lung functions among children with asthma exposed to high levels of air pollutants. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:703-709.
 88. Cohen HA, Neuman I, Nahum H. Blocking effect of vitamin C in exercise-induced asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:367-370.
 89. Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy* 2000; 55:1184-9.
 90. Centanni S, Santus P, Di Marco F, Fumagalli F, Zarini S, Zala A. The potential role of tocopherol in asthma and allergies: modification of the leukotriene pathway. *Bio Drugs* 2001; 15:81-6.
 91. Bylin G, Hedenstierna G, Lagerstrand I, Wagner PD. No influence of acetylcysteine on gas exchange and spirometry in chronic asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 71:102-107.
 92. Blesa S, Cortijo J, Mata M, Serrano A, Closa D, Santagelo F, Estrela JM, Suchankova J, Morcillo EJ. Oral N-acetylcysteine attenuates the rat pulmonary inflammatory response to antigen. *Eur Respir J* 2003; 21:394-400.
 93. Klock J, Van Ark I, De Clerk F, Bloksma N, Nijkamp FP, Folkerts G. Modulation of airway hyperresponsiveness by thiols in a murine in vivo model of allergic asthma. *Inflamm Res* 2003; 52:126-31.
 94. Lee YC, Lee KS, Park SJ, Park HS, Lim JS, Park KH, Im MJ, Lee HK, Kim UH. Blockade of airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma by a prodrug of cysteine, L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid. *FASEB J* 2004; 18:1917-9.
 95. Almolki A, Tail C, Martin GF, Jose PJ, Zedda C, Conti M, Megret J, Henin D, Aubier M, Boczkowski J. Heme oxygenase attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperreactivity in guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287:L26-34.
 96. Cho YS, Lee J, Lee TH, Lee EY, Lee KU, Park JY, Moon HB. Alpha-lipoic acid inhibits airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:429-35.
 97. Henderson WR, Chi EY, Teo JL, Nguyen C, Kahn M. A small molecule inhibitor of redox-regulated NF-kappaB and activator protein-1 transcription blocks allergic inflammation in a mouse asthma model. *J Immunol* 2002; 169:5294-9.
 98. Chang LY, Crapo JD. Inhibition of airway inflammation and hyperreactivity by an antioxidant mimetic. *Free Radic Biol Med* 2002; 33:379-86.

99. Salvemini D, Wang ZQ, Zwier JL, Samouilov A, Mavathur H, Misko TP, Currie MG, Cuzzocrea S, Sikorski JA, Riley DP. A nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase with therapeutic activity in rats. *Science* 1999; 286:304-306.
100. Assa'ad AH, Ballard ET, Sebastian KD, Loven DP, Boivin GP, Liehl MB. Effect of superoxide dismutase on a rabbit model of chronic allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:215-224.
101. Massini E, Bani D, Vannacci A, Pierpaoli S, Mannaioni S, Comhair SA, et al. Reduction of antigen-induced respiratory abnormalities and airway inflammation in sensitized guinea pigs by a superoxide dismutase mimetic. *Free Radic Biol Med* 2005; 39:520-31.
102. Hubbard R, Fogarty A. The developing story of antioxidants. *Thorax* 2004; 59:3-4.
103. Troisi RJ, Willett WC, Weiss ST. A prospective study of diet and adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1401-8.
104. Grievink L, Smit HA, Ocke MC. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGEN study. *Thorax* 1998; 53:166-71.

Οστικές μεταστάσεις στον καρκίνο του πνεύμονα: Ο ρόλος των διφωσφωνικών

Χ.Δ. Μαρκέτος

Πνευμονολόγος, Ογκολογικό Νοσοκομείο ΙΚΑ “Γ. Γεννηματάς”.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος πνεύμονα, οστικές μεταστάσεις, διφωσφωνικά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι οστικές μεταστάσεις και οι σχετιζόμενες με αυτές επιπλοκές είναι αρκετά συχνές στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 30-40% των ασθενών αυτών εμφανίζει οστικές μεταστάσεις, κυρίως οστεολυτικού τύπου, με σημαντική νοσηρότητα που περιλαμβάνει οστικά άλγη, παθολογικά κατάγματα, συμπίεση νευρικών ριζών, συμπίεση του νωτιαίου μυελού, νεοπλασματική διήθηση του μυελού των οστών και υπερασβεστιαιμία της κακοήθειας. Οι επιπλοκές αυτές είναι αποτέλεσμα αυξημένου οστικού μεταβολισμού, ειδικότερα αυξημένης οστικής απορρόφησης, με συνέπεια τη διαταραχή της οστικής δομής. Η κλασική αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων και των επιπλοκών τους περιλαμβάνει κυρίως την ακτινοθεραπεία, τη χορήγηση ειδικών ραδιοϊσοτόπων, τις χειρουργικές επεμβάσεις, σε επιλεγμένες περιπτώσεις και την αναλγητική αγωγή. Τα τελευταία χρόνια η χορήγηση των νεότερων αμινοδιφωσφωνικών αποδείχθηκε αποτελεσματική και καλά ανεκτή θεραπεία για την αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων σε διάφορους τύπους κακοήθων νόσων, μεταξύ των οποίων και ο καρκίνος του πνεύμονα. Τα διφωσφωνικά αναστέλλουν την οστική απορρόφηση κυρίως προκαλώντας την αυξημένη απόπτωση των οστεοκλαστών, παρεμβαίνοντας στη δραστηριότητα βιολογικών μορίων απαραίτητων για την κυτταρική λειτουργία και επιβίωση, ενώ παράλληλα φαίνεται ότι διαθέτουν και άμεση αντινεοπλασματική δράση. Χορηγούνται συνήθως ενδοφλέβια κάθε 3-4 εβδομάδες, με διάρκεια έγχυσης που διαφέρει μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων, ενώ τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφωνικά φαίνεται ότι έχουν μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα και συνδέονται με μεγαλύτερη επίπτωση γαστρεντερικών παρενεργειών. Οι συχνότερες παρενέργειες των διφωσφωνικών περιλαμβάνουν οστικά άλγη, ναυτία και έμετο, κεφαλαλγία, πυρετό, “σύνδρομο γρίπης”, αναιμία και νεφροτοξικότητα. Παρά το γεγονός ότι το συνολικό όφελος της θεραπείας με διφωσφωνικά δεν είναι εύκολο να εκτιμηθεί στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, οι οποίοι συνήθως έχουν προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο των 6 μηνών από

Αλληλογραφία:
Μαρκέτος Χαράλαμπος.
Ιθώμης 41, 15231 Χαλάνδρι.
Τηλ. (210) 6495114.
Κιν. 6936 483431

τη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων, σειρά μελετών έδειξαν σημαντική μείωση των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων (SREs), με εξαίρεση τη συμπίεση του νωτιαίου μυελού, καθυστέρηση της εμφάνισης του πρώτου σκελετικού συμβάματος και ουσιαστική βελτίωση του οστικού πόνου, καμμία όμως επίδραση στην επιβίωση. Συμπερασματικά, τα νεότερα διφωσφωνικά φαίνεται ότι έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της οστικής μεταστατικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, ενώ βρίσκονται υπό διερεύνηση άλλες θεραπευτικές εφαρμογές τους, όπως η άμεση αντικαρκινική δράση και η πρόληψη των οστικών μεταστάσεων. *Πνεύμων 2006; 19(4):324-338.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, ιδιαίτερα αυτοί με προχωρημένου σταδίου νόσο, εμφανίζουν οστικές μεταστάσεις σε ποσοστά που κυμαίνονται από 30% έως και 65%, με μέση συχνότητα μεταξύ 30 - 40%. Συνήθως πρόκειται για βλάβες οστεολυτικού τύπου, ενώ το αδενοκαρκίνωμα και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα ενοχοποιούνται σπάνια για οστεοβλαστικού τύπου μεταστάσεις.

Οι συχνότερες θέσεις των οστικών μεταστάσεων είναι η σπονδυλική στήλη, τα οστά της πυέλου, οι πλευρές και τα μηριαία, ενώ προσβάλλονται λιγότερο συχνά άλλα οστά όπως αυτά του κρανίου, η ωμοπλάτη κ.λπ.¹⁻⁵

Ο παθογενετικός μηχανισμός των οστεολυτικού τύπου μεταστάσεων περιλαμβάνει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και του μικροπεριβάλλοντος των οστών. Αν και ο μηχανισμός αυτός δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί, φαίνεται ότι ουσίες που εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα, όπως η προσταγλανδίνη E, η IL-6 και κυρίως το σχετιζόμενο με την παραθορμόνη πεπτιδίο (PTHrP), δρουν διεγείροντας τους οστεοβλάστες για την παραγωγή του συνδετικού μορίου RANK-L (receptor activator of nuclear factor-κB ligand) και προάγοντας την απενεργοποίηση της οστεοπροωτογερίνης (OPG), παραγόντων με ανταγωνιστική δράση που ρυθμίζουν την ωρίμανση και τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών.^{1,4-6}

Οι οστεοκλάστες, μέσω ειδικών ενζύμων, αποδομούν τη μεσοκυττάρια οστική ουσία με απελευθέρωση ασβεστίου, φωσφόρου και προϊόντων διάσπασης του κολλαγόνου (υδροξυπυριδινολίνη, τελοπεπτιδία κ.α.). Η απορρόφηση από τους οστεοκλάστες και στη συνέχεια η επαναδόμηση του οστού από τους οστεοβλάστες, διαδικασίες αυστηρά αλληλεξαρτώμενες, βρίσκονται υπό τον έλεγχο σύνθετων μηχανισμών.⁵⁻⁷

Φυσιολογικά, η οστεοκλαστογένεση ενεργοποιείται από τη σύνδεση του RANK-L στον υποδοχέα RANK (receptor activator of nuclear factor-κB) στην επιφάνεια των προγονικών οστεοκλαστικών κυττάρων. Η οστεοπροωτογερίνη δεσμεύει το RANK-L και παρεμποδίζει τη σύνδεσή του με το RANK, αναστέλλοντας έτσι τη διαδικασία ωρίμανσης των πρώιμων οστεοκλαστών. Φαίνεται μάλιστα ότι η αυξημένη σχέση RANK-L/OPG αποτελεί σημαντικό δείκτη βαρύτητας των οστεολυτικών βλαβών. Τελικό αποτέλεσμα των διεργασιών αυτών είναι η απορρόφηση των μηχανισμών της οστεοκλαστογένεσης, με αυξημένη παραγωγή και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και αυξημένη οστική απορρόφηση.^{5,6,8,9}

Εξάλλου, η αυξημένη οστική απορρόφηση οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση, από τα κύτταρα και τη μεσοκυττάρια ουσία του οστού, αυξητικών παραγόντων όπως ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β), ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF), ο ινσουλινικός αυξητικός παράγοντας 1 (IGF1) κ.α, οι οποίοι διεγείρουν το πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία των νεοπλασματικών μεταστατικών κυττάρων, γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή και έκκριση PTHrP και άλλων παραγόντων με συνέπεια την περαιτέρω αύξηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, εγκαθιστώντας έτσι έναν ανατροφοδοτούμενο φαύλο κύκλο.³⁻⁷ Στην όλη διαδικασία σημαντικός είναι ο ρόλος και άλλων παραγόντων, όπως η IL-3 με άμεση δράση στα προ-οστεοκλαστικά κύτταρα με τη μη αναστρέψιμη δέσμευση του RANK-L και την αναστολή της δράσης του TNF-α στη διαφοροποίηση των ώριμων οστεοκλαστών. Ακόμη, οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-6, IL-11, IL-18, μόρια προσκόλλησης, οι παράγοντες νέκρωσης των όγκων TNF-α και TNF-β, ο αυξητικός παράγοντας των μακροφάγων (M-CSF), τα σχετιζόμενα με τον όγκο μακροφάγα και τέλος μεταλλοπρωτεΐνάσες της μεσοκυττάριας οστικής ουσίας.^{4,7,10,11}

Οι σημαντικότερες επιπλοκές των οστικών μεταστάσεων (Σκελετικά επεισόδια ή Σχετιζόμενα με το Σκελετό Συμβάματα - SREs: Skeletal Related Events), είναι ο οστικός πόνος, τα παθολογικά κατάγματα, η συμπίεση νευρικών ριζών, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού και η υπερασβεσταιμία της κακοήθειας (HCM). Ο οστικός πόνος αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή των οστικών μεταστάσεων, ενώ η συχνότητα των παθολογικών καταγμάτων ανέρχεται στο 35%, της ανάγκης ακτινοθεραπείας στο 68% και της υπερασβεσταιμίας κυμαίνεται μεταξύ 5-10%, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις πλακωδών καρκινωμάτων, γεγονός που συνδέεται με την αυξημένη παραγωγή του σχετιζόμενου με την παραθορμόνη πεπτιδίου (PTHrP).^{3-6,12}

Πρόκειται για επιπλοκές με ιδιαίτερα σοβαρές επιπτώσεις στη δραστηριότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών και σημαντική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας.

Επιπλέον, η μέση διάρκεια επιβίωσης μετά την εμφάνιση του πρώτου σχετιζόμενου με το σκελετό συμβάματος (SRE), για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, φθάνει μόλις τους 4,1 μήνες.^{1,5,7,12}

Η κλασική αντιμετώπιση των επιπλοκών της οστικής μεταστατικής νόσου στηρίζεται κυρίως στην εξωτερική ακτινοθεραπεία, τη χορήγηση ειδικών ραδιοφαρμάκων, τη χειρουργική αντιμετώπιση και την περιοχική ή συστηματική αναλγητική αγωγή.

Η θέση της χημειοθεραπείας στις περιπτώσεις οστικής μεταστατικής νόσου δεν είναι σαφής. Γενικότερα, οι αντικειμενικές υφέσεις είναι μικρότερες από τις αναφερόμενες συστηματικές ανταποκρίσεις και εμφανίζουν μεγάλη διακύμανση.^{3-5,7}

Ο οστικός πόνος, που αποτελεί ιδιαίτερα βασανιστικό σύμπτωμα, είναι συνήθως εντοπισμένος και καλά περιγεγραμμένος, οφείλεται δε κυρίως στη φλεγμονή που αναπτύσσεται στην περιοχή της λυτικής βλάβης με απελευθέρωση προσταγλανδινών, βραδυκινίνης, ουσίας P και ισταμίνης, στη διάταση του περιοστέου και λιγότερο συχνά σε παθολογικά κατάγματα.^{2,5,13}

Η ακτινοθεραπεία είναι η μέθοδος εκλογής στις περιπτώσεις μονήρων μεταστάσεων. Για την αντιμετώπιση του πόνου φαίνεται ότι μια μονήρης δόση 8 Gy είναι συνήθως αποτελεσματική για τη βραχυπρόθεσμη ανακούφιση των ασθενών. Περίπου το 90% παρουσιάζει βελτίωση του πόνου και οι μισοί από τους ασθενείς

αυτούς εμφανίζουν πλήρη ανταπόκριση. Τα ποσοστά ανταπόκρισης φαίνεται ότι συνδέονται, μεταξύ άλλων, με τον ιστολογικό τύπο του όγκου. Για το καρκίνο του πνεύμονα, τα αναφερόμενα ποσοστά είναι για το αδενοκαρκίνωμα, 72%, ενώ για το πλακώδες καρκίνωμα μόνο 40%. Γενικότερα, τα ποσοστά ανταπόκρισης κυμαίνονται από 75% έως και σχεδόν 100%, για πλήρεις και μερικές ανταποκρίσεις αντίστοιχα.

Βελτίωση του πόνου παρατηρείται συνήθως εντός 48-72 ωρών, παρότι σε αρκετούς ασθενείς ουσιαστική ανακούφιση απαιτεί διάστημα 4 περίπου εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.¹⁴⁻¹⁷

Η διάρκεια διατήρησης του αποτελέσματος φαίνεται να είναι μικρότερη από ό,τι με τις υψηλότερες κλασματοποιημένες δόσεις ακτινοθεραπείας, αν και πολλές μελέτες αναφέρουν συγκρίσιμα αποτελέσματα των δύο μεθόδων. Μονήρεις υψηλές δόσεις συνιστώνται συνήθως για την ακτινοβολήση περιοχών, όπου δεν περιλαμβάνονται ζωτικά όργανα, για την αποφυγή της πιθανότητας ακτινικής βλάβης και σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, συνήθως μικρότερο των 3 μηνών. Ο συνδυασμός τέλος, ακτινοθεραπείας και κορτικοστεροειδών εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης και μακρότερη διάρκεια διατήρησης του αποτελέσματος.^{14,15,18-22}

Στις περιπτώσεις πολλαπλών οστικών μεταστάσεων, η ημισωματική ακτινοβολία είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση του πόνου, συνοδεύεται όμως από σημαντικές αιματολογικές και γαστρεντερικές επιπλοκές. Η χορήγηση μονήρους δόσης 6-10 Gy επιφέρει, μέσα σε 48 ώρες από τη θεραπεία, πλήρεις υφέσεις του πόνου σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% των ασθενών και μερική ύφεση στους υπόλοιπους. Η κλασματοποιημένη ημισωματική ακτινοβολία με δόσεις μεγαλύτερες των 17,5 Gy εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά και διάρκεια ανταπόκρισης, με πλήρεις υφέσεις στο 80% περίπου των περιπτώσεων, έχει όμως βραδύτερη εμφάνιση του αποτελέσματος, συνήθως μία με δύο εβδομάδες, καθώς και σοβαρότερες παρενέργειες.^{21,23}

Η ακτινοθεραπεία τέλος έχει καλά αποτελέσματα στις περιπτώσεις επαπειλούμενων καταγμάτων, ιδιαίτερα σπονδύλων και μακρών οστών, όπως και συμπληρωματικά μετά τη χειρουργική αποκατάσταση παθολογικών καταγμάτων.^{14,15,17}

Η χορήγηση εφάπαξ ή σε επαναλαμβανόμενες δόσεις

ειδικών ραδιοφαρμάκων σε ασθενείς με πολλαπλές οστικές μεταστάσεις, έχει ποσοστά βελτίωσης του οστικού πόνου περίπου 77-80%. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα ραδιοφάρμακα είναι το Στρόντιο-89 (Sr-89), το Ρήνιο-186 (Re-186) και το Σαμάριο-153 (Sm-153).^{24,25}

Σε ελληνική μελέτη, η χορήγηση (186)-Re-HEDP σε 24 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του πνεύμονα, επέφερε σημαντική ανακούφιση του πόνου στους 23 ασθενείς, με βελτίωση της ποιότητας ζωής και μείωση της χρονίας χρήσης οπιοειδών αναλγητικών σε ποσοστό 77% των περιπτώσεων.²⁶

Για την ανακούφιση του οστικού πόνου έχει επίσης χρησιμοποιηθεί η καλσιτονίνη με αναφερόμενα ποσοστά ανταπόκρισης, για την ενέσιμη μορφή, περίπου 65%.

Η συνεχής υποδόρια έγχυση υψηλών δόσεων καλσιτονίνης σολωμού, είχε ως αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση του πόνου, ενώ συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση των επιπέδων των β-ενδορφινών. Η χορήγηση καλσιτονίνης με ρινικούς ψεκασμούς είχε ποσοστά ανταπόκρισης 53,8%, με μείωση της χρήσης άλλων αναλγητικών και μείωση της μέσης διάρκειας του πόνου.^{14,27,28}

Η τοπική έγχυση αιθανόλης ή φαινόλης, υπό ακτινολογική καθοδήγηση, σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε ψηλές δόσεις οπιοειδών ή σε περιπτώσεις που απαιτείται άμεση ανακούφιση του πόνου, είχε επίσης υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης.²⁹

Η διαδερμική εκτομή αλγογόνων οστικών εστιών με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων (RFA- radiofrequency ablation), σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτικό πόνο, έχει επίσης καλά αποτελέσματα με βελτίωση των συμπτωμάτων και μείωση της χρήσης οπιοειδών αναλγητικών.³⁰

Στους ασθενείς με επαπειλούμενα ή με παθολογικά κατάγματα, συχνότερα των μηριαίων, αλλά και κνήμης, ισχίου και σπονδύλων, η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να κριθεί αναγκαία. Τα ποσοστά ικανοποιητικού λειτουργικού αποτελέσματος, όσον αφορά στα κατάγματα των μακρών οστών, φθάνουν το ποσοστό των 80-85%, ενώ μακρόχρονη ανακούφιση από το πόνο επιτυγχάνεται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, με καλύτερα αποτελέσματα σε αυτούς με καλή λειτουργική κατάσταση πριν το κάταγμα και σε όσους η χειρουργική αντιμετώπιση συνδυάζεται με ακτινοθεραπεία.

Αντενδείξεις για τη χειρουργική αποκατάσταση των παθολογικών καταγμάτων των μακρών οστών, που

στο 80% αφορούν τα μηριαία, είναι το μικρότερο του ενός μηνός προσδόκιμο επιβίωσης και η κακή γενική κατάσταση του ασθενούς.^{14,31,32}

Στις περιπτώσεις συμπίεσης του νωτιαίου μυελού, που παρατηρείται περίπου στο 5% των ασθενών, θεραπεία εκλογής είναι ο συνδυασμός υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης και ακτινοθεραπείας. Η χειρουργική αντιμετώπιση ενδείκνυται στις περιπτώσεις αστάθειας της σπονδυλικής στήλης, επιδείνωσης της νευρολογικής εικόνας, μη βελτιούμενου πόνου και σε αποτυχία των μη επεμβατικών μεθόδων. Τα αναφερόμενα ποσοστά επιτυχούς αντιμετώπισης φθάνουν το 88%, με ανακούφιση του πόνου και αποκατάσταση της ικανότητας βάδισης.^{12,14,32}

Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη νεότερων και ισχυρότερων αμινοδιφωσφωνικών και η εισαγωγή τους στην αντιμετώπιση της οστικής μεταστατικής νόσου, πέρα από τη θεραπεία καλοήθων νόσων όπως η νόσος Paget και η ουτεοπόρωση, είχε πολύ καλά αποτελέσματα, ιδιαίτερα για ορισμένες κακοήθεις νόσους όπως ο καρκίνος του μαστού, του προστάτη και το πολλαπλούν μυέλωμα. Επιπλέον, σχετικά πρόσφατες μελέτες, ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των διφωσφωνικών στην αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και άλλους συμπαγείς όγκους.^{3-5,7,12,14}

ΔΙΦΩΣΦΩΝΙΚΑ

Τα διφωσφωνικά αποτελούν συνθετικά παράγωγα του πυροφωσφορικού οξέος, στη βασική χημική δομή του οποίου το οξυγόνο του δεσμού P-O-P έχει αντικατασταθεί από ένα άτομο άνθρακα (P-C-P). Η μοριακή αυτή μεταβολή, με την προσθήκη δύο πλάγιων αλυσίδων στο άτομο του άνθρακα, προσδίδει στο μόριο των διφωσφωνικών ανθεκτικότητα στη χημική και ενζυμική διάσπαση, βραδύτερο μεταβολισμό και μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής, ενώ η χημική συγγένεια για το ασβέστιο αυξάνεται ακόμη περισσότερο όταν μια από τις πλευρικές αυτές αλυσίδες είναι υδροξύλιο (-OH) ή αμίνη (-NH₂). Στη βασική λοιπόν μοριακή δομή των διφωσφωνικών, όπου δύο φωσφορικές ομάδες συνδέονται με φωσφαίθεριους δεσμούς με ένα κεντρικό άτομο άνθρακα (P-C-P), ενώνονται συνολικά οκτώ πλευρικές αλυσίδες. Οι έξι από αυτές καταλαμβάνονται από υδροξύλια και

οξυγόνο, ενώ οι δύο (R^1 και R^2) ενώνονται με το άτομο του άνθρακα. Η πλευρική αλυσίδα R^1 είναι υπεύθυνη για τη χημική συγγένεια με το ασβέστιο, ενώ η R^2 που διαφέρει στα διάφορα διφωσφονικά καθορίζει την ανταπορροφητική τους ισχύ^{4,7,33-35} (Σχήμα 1).

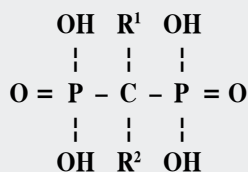
Ανάλογα με τη δομή της πλευρικής αλυσίδας R^2 , τα διφωσφονικά διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- **Μη-αζωτούχα διφωσφονικά (πρώτης γενιάς)** όπως ετιδρονάτη, κλοδρονάτη, τιλουνδρονάτη και άλλα, των οποίων οι πλευρικές αλυσίδες δεν περιέχουν άζωτο.
- **Αζωτούχα διφωσφονικά (δεύτερης και τρίτης γενιάς)** όπως η αλενδρονάτη, η παμιδρονάτη και τα νεότερα ιβανδρονικό οξύ και ζολενδρονικό οξύ, που φέρουν στην πλευρική αλυσίδα αμινικές ομάδες (αμινοδιφωσφονικά).^{3,4,34,35}

Τα διφωσφονικά απορροφώνται από το λεπτό έντερο σε ιδιαίτερα μικρό ποσοστό, της τάξεως του 5-10%, ενώ η λήψη τροφής που περιέχει ασβέστιο και άλλα διαθενή ιόντα (γαλακτοκομικά, καφές κ.α.) μειώνουν σημαντικά την απορρόφησή τους.

Απεκρίνονται σχεδόν αμετάβλητα, αποκλειστικά στα ούρα και η νεφρική κάθαρσή τους είναι περίπου 50%. Λόγω της σημαντικής πρωτεϊνικής δέσμευσης, δυνατόν η νεφρική κάθαρση των διφωσφονικών να υπερβαίνει τη σπειραματική διήθηση λόγω σωληναριακής απέκκρισης. Η ποσότητα των αποβαλλόμενων διφωσφονικών στα ούρα κυμαίνεται μεταξύ 40 και 80%, ενώ το υπόλοιπο δεσμεύεται στο επίπεδο των οστών, η δε κατακράτηση στα οστά αυξάνεται σημαντικά στις περιπτώσεις εστιακών οστικών βλαβών, όπως στη μεταστατική οστική νόσο.^{4,7,33-37}

Οι σημαντικότερες βιολογικές δράσεις των διφωσφω-



Σχήμα 1. Η βασική χημική δομή των διφωσφονικών. Με αντικατάσταση των πλευρικών αλυσίδων R^1 και R^2 λαμβάνονται παράγωγα που έχουν διαφορετικές χημικές και φαρμακολογικές ιδιότητες.

νικών είναι η αναστολή της σκελετικής και εξωσκελετικής ασβεστοποίησης και η παρεμπόδιση της οστικής απορρόφησης που προκαλείται από τους οστεοκλάστες. Ο οστεοτροπισμός των διφωσφονικών οφείλεται στην υψηλή ικανότητά τους να συνδέονται με το ασβέστιο.

Στα οστά, τα διφωσφονικά ενώνονται ισχυρά με τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, όπου μπορούν να παραμείνουν για μεγάλο διάστημα λόγω της ανθεκτικότητάς τους στην ενζυμική διάσπαση από τις πυροφωσφατάσες. Κατά τη διεργασία της οστικής απορρόφησης, τα διφωσφονικά απελευθερώνονται και στη συνέχεια με ενδοκύττωση προσλαμβάνονται από τους οστεοκλάστες. Να σημειωθεί ότι, προκειμένου να επιτευχθεί σταθερή μείωση της οστικής απορρόφησης στο επίπεδο των οστεολυτικών βλαβών, είναι απαραίτητη η συνεχής χορήγηση των διφωσφονικών.^{3,4,7,33-36}

Σε κυτταρικό επίπεδο, ο μηχανισμός δράσης των μη-αζωτούχων διφωσφονικών στηρίζεται στο μετασχηματισμό τους σε κυτταροτοξικά μη-υδατοδιαλυτά ανάλογα του ATP, προάγοντας την απόπτωση των οστεοκλαστών μέσω της παρεμβολής τους στους μηχανισμούς του ενδοκυττάρου ATP.³³⁻³⁵

Τα αμινοδιφωσφονικά παρεμβαίνουν στη μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος, που οδηγεί στη βιοσύνθεση χοληστερόλης και άλλων στερολών και ισοπρενοειδών λιπιδίων, μέσω της αναστολής της πρενυλίωσης ενδοκυττάρων πρωτεϊνών.

Κατά τη βιοχημική μετατροπή του μεβαλονικού οξέος σχηματίζονται δύο σημαντικά ενδιάμεσα προϊόντα που είναι το πυροφωσφορικό γερανύλιο και το πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο, που προέρχεται από το πρώτο. Μέρος του παραγόμενου φαρνεσυλίου μετατρέπεται στη συνέχεια σε πυροφωσφορικό γερανυλγερανύλιο και η μεταβολική οδός συνεχίζεται με το σχηματισμό σκουαλενίου και τελικά χοληστερόλης. Τα λιποειδή πρενύλια φαρνεσύλιο και γερανυλγερανύλιο είναι απαραίτητα για τη χημική τροποποίηση διάφορων πρωτεϊνών μέσω της διαδικασίας της πρενυλίωσης, δηλαδή της προσθήκης ενός μορίου ισοπρενοειδούς φαρνεσυλίου ή γερανυλγερανυλίου στο μόριο των πρωτεϊνών, αναγκαία για τη συνέχιση της λειτουργία τους και την ενσωμάτωσή τους στις κυτταρικές μεμβράνες. Τα αμινοδιφωσφονικά αναστέλλουν ακριβώς την πρενυλίωση ορισμένων πρωτεϊνών G των οστεοκλαστών (GTPases, οι οποίες είναι μικρές πρωτεΐνες που ενώνονται με το GTP και

συμμετέχουν στην ενδοκυττάρια μετάδοση σημάτων), κυρίως των G πρωτεϊνών των οικογενειών Ras, Rho, Rac και Rab, που είναι απαραίτητες για τη μορφολογική και λειτουργική ωρίμανση και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών.³³⁻³⁸

Συνοψίζοντας, σε κυτταρικό επίπεδο τα αμινοδιφωσφονικά προκαλούν αναστολή των GTPases, ιδιαίτερα της φαρνεσυλίωσης των Ras με αποτέλεσμα διαταραχές δομικών κυτταρικών πρωτεϊνών όπως η ακτίνη και αναστολή της συνθετάσης της διφωσφορικής φαρνεσύλης (Farnesyl diphosphate) καθώς και της διφωσφορικής ισοπενθενύλης (Isopentenyl diphosphate). Αναστέλλουν έτσι τη δράση παραγόντων απαραίτητων στη μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος, για μια σειρά κυτταρικών λειτουργιών οι οποίες αφορούν είτε τη δομική σταθερότητα του κυτταροσκελετού και σημαντικές ιδιότητες των κυτταρικών μεμβρανών, είτε τους μηχανισμούς της απόπτωσης. Επιπρόσθετα, τα αμινοδιφωσφονικά συμμετέχουν στην ενεργοποίηση της κασπάσης-3 και άλλων κινασών που εμπλέκονται στη διαδικασία της κυτταρικής απόπτωσης, ενώ φαίνεται ότι αναστέλλουν την παραγωγή IL-6.^{6,7,33-40}

Σε εξωκυτταρικό επίπεδο, τα διφωσφονικά φαίνεται ότι προάγουν την παραγωγή οστεοπρωτογερίνης από τους οστεοβλάστες της με ανασταλτική δράση στους οστεοκλάστες. Ακόμη, ελέγχουν το πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, αναστέλλουν την απόπτωσή τους και ρυθμίζουν την παραγωγή πρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας από τους οστεοβλάστες όπως επίσης την παραγωγή και την έκκριση αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών.⁴⁰⁻⁴²

Πιθανότατα, τέλος, τα αμινοδιφωσφονικά διαθέτουν και άμεση αντινεοπλασματική δράση, παρεμποδίζοντας την κυτταρική προσκόλληση, τη διήθηση της μεσοκυττάριας ουσίας, την έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών, καθώς και τον πολλαπλασιασμό και τη βιωσιμότητα των καρκινικών κυττάρων μέσω ενεργοποίησης της απόπτωσης.

Πράγματι τα αμινοδιφωσφονικά, πέρα από τη μείωση του μεγέθους και του αριθμού των οστεολυτικών βλαβών, φαίνεται ότι μειώνουν το ογκικό φορτίο και τα επίπεδα των καρκινικών δεικτών, ως αποτέλεσμα αυξημένης απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων, ενώ παράλληλα, διαθέτουν αντι-μεταστατικές και αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες. Αντικείμενο έρευνας, επιπλέον, είναι η συνεργιστική τους δράση με πολλούς κυτταρο-

τοξικούς παράγοντες όπως οι ταξάνες, η επιρουβικίνη κ.α.^{3,5,7,35,43-45}

Συνοπτικά, οι βασικές δράσεις των αμινοδιφωσφονικών περιλαμβάνουν: αναστολή της ωρίμανσης των προ-οστεοκλαστών, καταστολή της λειτουργίας και μείωση της επιβίωσης των ώριμων οστεοκλαστών, μείωση της παραγωγής κυτταροκινών από τα μυελωματικά κύτταρα και τέλος αναστολή της προσκόλλησης και διήθησης των νεοπλασματικών κυττάρων στη μεσοκυττάρια οστική ουσία.^{3-5,33-35,43-45}

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με διφωσφονικά στηρίζεται κυρίως στην εκτίμηση των επιδράσεών της στην επίπτωση των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων (SREs) ή σκελετικών επεισοδίων (παθολογικών καταγμάτων, ανάγκης ακτινοθεραπευτικής ή/και χειρουργικής αντιμετώπισης των επιπλοκών των οστικών μεταστάσεων, της συμπίεσης του νωτιαίου μυελού και τέλος της υπερασβεσταιμίας της κακοήθειας). Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι η ποσοστιαία αναλογία των ασθενών με τουλάχιστον ένα σκελετικό επεισόδιο, ο χρόνος εμφάνισης πρώτου σκελετικού επεισοδίου, ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας (SMR-Skeletal Morbidity Rate: αριθμός SREs/ασθενή/έτος) και τέλος ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας εντός μιας περιόδου (SMPR-Skeletal Morbidity Period Rate: αριθμός SREs στη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου).^{3,43-47}

Υπό διερεύνηση βρίσκεται η διαγνωστική και προγνωστική αξία των δεικτών οστικού μεταβολισμού και η θέση τους στην αξιολόγηση της θεραπείας με διφωσφονικά. Φαίνεται πάντως ότι δείκτες όπως η πυριδινολίνη, η δεοξυπυριδινολίνη, το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης, το τελικό C- πεπτίδιο και το τελικό N- πεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I, σχετίζονται σημαντικά με την έκταση και την εξέλιξη των οστικών μεταστάσεων.^{45,47-51}

Το τελικό C- πεπτίδιο και η δεοξυπυριδινολίνη ούρων, έχει δείχθει ότι συνδέονται με τη βαρύτητα του οστικού πόνου και τον αριθμό των οστεολυτικών εστιών.^{47,48}

Το τελικό N- πεπτίδιο (Ntx) φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη παρουσίας οστικής μεταστατικής νόσου. Αυξημένα επίπεδα ούρων ανευρέθηκαν σε ασθενείς με αρνητικό σπινθηρογράφημα οστών, οι οποίοι εμφάνισαν στη συνέχεια οστικές μεταστάσεις, γεγονός που αποδίδεται στην παρουσία μόλις αρχόμενων

οστικών βλαβών ή μικρομεταστάσεων. Βρέθηκε ακόμη ότι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα Ntx εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο οστικών επιπλοκών, προόδου της νόσου και θανάτου, με θετική προβλεψιμότητα εξέλιξης της οστικής νόσου ανερχόμενη σε 71%. Ακόμη, η χορήγηση διφωσφωνικών, ιδιαίτερα του ζολενδρονικού οξέος, φαίνεται να μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του Ntx και άλλων δεικτών οστικής απορρόφησης.⁴⁸⁻⁵²

Οι τρέχουσες ενδείξεις των διφωσφωνικών, όσον αφορά στην αντιμετώπιση της οστικής μεταστατικής νόσου, περιλαμβάνουν:

- θεραπεία του μεταστατικού οστικού άλγους
- μείωση της επίπτωσης των σκελετικών επιπλοκών των οστικών μεταστάσεων και
- θεραπεία της υπερασβεστιαϊκής της κακοήθειας.^{3,4,35,43-47}

Σημαντικός αριθμός μελετών, πολλές από τις οποίες περιλαμβάνουν ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του πνεύμονα, έχει αναδείξει σαφή μείωση της επίπτωσης SREs με τη χρήση των νεότερων αμινοδιφωσφωνικών, όπως μείωση των παθολογικών καταγμάτων και της ανάγκης ακτινοθεραπείας, μείωση της επίπτωσης υπερασβεστιαϊκής (HCM) και ουσιαστική βελτίωση του οστικού πόνου, καμμία όμως επίπτωση στη χειρουργική αντιμετώπιση παθολογικών καταγμάτων και στη συμπίεση του νωτιαίου μυελού, όπως και καμμία επίπτωση στην επιβίωση.^{3-5,43-47}

ΤΑ ΔΙΦΩΣΦΩΝΙΚΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των αμινοδιφωσφωνικών στην αντιμετώπιση της οστικής μεταστατικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα παρουσιάζει αρκετές δυσχέρειες, κυρίως λόγω του μικρού προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών αυτών, που συνήθως, μετά τη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων, δεν υπερβαίνει τους 6-9 μήνες. Παρά το γεγονός αυτό, τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση αμινοδιφωσφωνικών επιφέρει, και σε αυτούς τους ασθενείς, σημαντικό όφελος με ανακούφιση του οστικού πόνου, μείωση της επίπτωσης SREs και παράταση του χρονικού διαστήματος μέχρι την εμφάνιση πρώτου SRE, με ουσιαστική βελτίωση της δραστηριότητας και της ποιότητας ζωής.^{3,12,14,43,44,52-54}

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αμινοδιφωσφωνικά

στην αντιμετώπιση της οστικής μεταστατικής νόσου στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι:

- **Δινatriούχος παμιδρονάτη:** συνήθης δόση 90 mg σε ενδοφλέβια έγχυση 2 ωρών κάθε 3 - 4 εβδομάδες.
- **Ζολενδρονικό οξύ:** συνήθης δόση 4 mg σε ενδοφλέβια έγχυση 15 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες.
- **Ιβανδρονικό οξύ:** συνήθης δόση 6 mg ενδοφλεβίως σε έγχυση 1 - 2 ωρών κάθε 3 - 4 εβδομάδες και από του στόματος σε δόση 50 mg καθημερινά.

Η **παμιδρονάτη**, σε σειρά μελετών, έδειξε καλά αποτελέσματα στην ανακούφιση του οστικού πόνου, ιδιαίτερα συνδυαζόμενη με ακτινοθεραπεία. Όπως αναφέρουν οι PA Kvale et al,¹⁴ τα ποσοστά ανταπόκρισης φθάνουν το ποσοστό του 92% με το συνδυασμό παμιδρονάτης και ακτινοθεραπείας, έναντι 83% της ακτινοθεραπείας μόνο, 85% της παμιδρονάτης μόνο και 87% του συνδυασμού παμιδρονάτης και χημειοθεραπείας.

Εξίσου καλά αποτελέσματα έδειξε και στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊκής της κακοήθειας, με ποσοστά ανταπόκρισης 80-94% των ασθενών προκειμένου περί δόσης 1,5 mg/Kg. Γενικότερα, οι συνιστώμενες δόσεις για την παμιδρονάτη κυμαίνονται μεταξύ 60 mg και 90 mg, ανάλογα με τα αρχικά επίπεδα του ασβεστίου αίματος.^{14,43,45,54-57}

Το **ιβανδρονικό οξύ**, που προέρχεται από την προσθήκη στο μόριο της παμιδρονάτης μιας μεθυλπενθυλικής ομάδας με αποτέλεσμα την αύξηση της αντιαπορροφητικής του ισχύος, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα για την ανακούφιση του οστικού πόνου και σε περιπτώσεις υπερασβεστιαϊκής της κακοήθειας. Η χορήγηση 4 mg, σε δόση έγχυσης, επί 4 μέρες (συνολική δόση 16 mg) είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση του πόνου μέσα σε 7 μέρες από την έναρξη της θεραπείας, καθώς και τη βελτίωση των τιμών πυριδινολίνης και δεοξυπυριδινολίνης ούρων.^{4,35,55,58}

Ικανοποιητικά ήταν και τα αποτελέσματα της από του στόματος χορήγησης του ιβανδρονικού οξέος, που συνοδεύονταν από αξιολογή μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού, αλλά και σημαντικές παρενέργειες από το γαστρεντερικό, ιδιαίτερα όταν συνδυαζόταν με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη.⁵⁹

Η χορήγηση ιβανδρονικού οξέος ήταν επίσης αποτελεσματική στη θεραπεία της υπερασβεστιαϊκής της κακοήθειας. Συγκριτική μελέτη παμιδρονάτης και ιβαν-

δρονικού οξέος έδειξε παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης (75,8% και 76,5% αντίστοιχα), όμως η μέση διάρκεια διατήρησης φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου αίματος μετά την αρχική ανταπόκριση, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του ιβανδρονικού οξέος (14 μέρες έναντι 4 ημερών με την παμιδρονάτη). Σε άλλη μελέτη, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 77% μέσα σε πέντε μέρες από τη θεραπεία, με διατήρηση του αποτελέσματος επιδιάστημα μεγαλύτερο των 36 ημερών και χαμηλό ποσοστό παρενεργειών, κυρίως πυρετό, ναυτία και θρομβοκυτταροπενία.^{60,61}

Εξίσου καλά αποτελέσματα έδειξε ελληνική μελέτη, με τη χορήγηση του φαρμάκου σε δόση 4 mg σε τριαντάλεπτη ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 ή 4 εβδομάδες σε 29 ασθενείς (18 με NSCLC και 11 με SCLC), με μείωση των επιπέδων ασβεστίου αίματος και αλκαλικής φωσφατάσης και χωρίς αξιόλογες παρενέργειες.⁶²

Το **ζολενδρονικό οξύ** είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του οστικού πόνου και της υπερασβεστιαμίας της κακοήθειας, ενώ φαίνεται ότι είναι το μόνο νεότερης γενιάς διφωσφωνικό με καλά αποτελέσματα στη μείωση της επίπτωσης SREs και την παράταση του χρόνου εμφάνισης πρώτου SRE σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.^{3,43-46,51-54,63-67}

Το ζολενδρονικό οξύ φέρει στην πλευρική αλυσίδα έναν ιμιδαζολικό δακτύλιο με δύο άτομα αζώτου, γεγονός που προσδίδει στο μόριο αυξημένη αντιπροπορητική ισχύ.

Πράγματι, το ζολενδρονικό οξύ είναι 850 φορές ισχυρότερο από την παμιδρονάτη και 20 φορές ισχυρότερο από το ιβανδρονικό οξύ. Επιπρόσθετα, εμφανίζει ταχύτερη έναρξη δράσης και μεγαλύτερη διάρκεια της ανταπόκρισης, ενώ έχει πολύ μικρότερη διάρκεια χορήγησης σε σχέση με τα άλλα διφωσφωνικά.^{4,7,34,35,44,63}

Στη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας της κακοήθειας τα ποσοστά ανταπόκρισης, με δόση 4 mg, ήταν περίπου 80% μετά από 2-3 μέρες, με διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος για περισσότερο από 21 μέρες και συχνότερες παρενέργειες πυρετό και υποφωσφαταιμία. Επιπλέον, η χορήγηση του ζολενδρονικού οξέος είχε ως αποτέλεσμα τη ταχύτερη μείωση των επιπέδων ασβεστίου αίματος σε σύγκριση με την παμιδρονάτη, ενώ ο χρόνος διατήρησης του αποτελέσματος ήταν σχεδόν διπλάσιος στην ομάδα του ζολενδρονικού οξέος.^{58,63-66}

Σε μεγάλη μελέτη που περιελάμβανε 773 ασθενείς

με οστική μεταστατική νόσο από καρκίνο του πνεύμονα και άλλους συμπαγείς όγκους (στο 49% των ασθενών η βασική νόσος ήταν μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα), η χορήγηση ζολενδρονικού οξέος 4 mg εντός 15 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για 9 μήνες συγκαρίθηκε με ομάδα ελέγχου. Η μελέτη ανέδειξε μείωση της επίπτωσης SREs στην ομάδα του ζολενδρονικού οξέος (38% έναντι 44% στην ομάδα ελέγχου), αύξηση του χρόνου διαστήματος μέχρι την εμφάνιση πρώτου SRE (230 μέρες έναντι 163), σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης SREs, σαφή παράταση του χρόνου εμφάνισης επιδείνωσης των οστικών βλαβών (145 και 109 μέρες αντίστοιχα) και βελτίωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού. Η μελέτη δεν ανέδειξε ουσιαστική επίδραση στη συνολική επιβίωση των ασθενών (μέσος χρόνος 203 και 183 μέρες αντίστοιχα).⁶⁸

Μελέτη επαναξιολόγησης, μετά 21 μήνες, της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του ζολενδρονικού οξέος αναφορικά με τη σκελετική νοσηρότητα, περιλαμβανομένης και της υπερασβεστιαμίας της κακοήθειας, έδειξε μείωση της επίπτωσης SREs (39% έναντι 46% της ομάδας ελέγχου), αύξηση του χρόνου εμφάνισης πρώτου σκελετικού επεισοδίου (236 έναντι 155 ημερών), μείωση του δείκτη σκελετικής νοσηρότητας ανά έτος (SMPR 1,74 έναντι 2,71 SREs/έτος) και τέλος μείωση του κινδύνου εμφάνισης SREs κατά 31%.

Οι παρενέργειες ήταν συχνότερες στην ομάδα του ζολενδρονικού οξέος και κυρίως περιελάμβαναν οστικό πόνο, ναυτία, έμετο, αναιμία και πυρετό, ενώ ο κίνδυνος αύξησης της κρεατινίνης ορού ήταν μεγαλύτερος σε αυτήν την ομάδα.⁶⁹

Άλλη μελέτη έδειξε ότι, σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου SRE, οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νέου SRE, το ζολενδρονικό οξύ μειώνει την επίπτωση νέων SREs. Έτσι, ασθενείς με ιστορικό SREs πριν τη θεραπεία, είχαν μείωση του κινδύνου εμφάνισης νέου σκελετικού επεισοδίου κατά 31%, παράταση του χρόνου εμφάνισης νέου SRE κατά 4 σχεδόν μήνες (215 μέρες έναντι 106 της ομάδας ελέγχου) και σαφή μείωση του δείκτη σκελετικής νοσηρότητας ανά έτος (SMPR: 1,96 και 2,81 αντίστοιχα). Σε ασθενείς χωρίς ιστορικό προηγούμενου SRE, παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου εμφάνισης SREs κατά 23%, παράταση του χρόνου εμφάνισης πρώτου SRE κατά 2,5 μήνες, καθώς και σημαντική μείωση του SMPR (1,34 έναντι 2,53 SREs/έτος).⁷⁰ Συγκρίσιμα αποτελέσματα αναφέρονται

και σε άλλες σχετικές μελέτες.^{52-54,63,67}

Αντικαρκινική Δράση των Αμινοδιφωσφωνικών

Σε πολλές μελέτες, *in vitro* και *in vivo*, υποστηρίζεται ότι τα αμινοδιφωσφωνικά έχουν άμεση αντικαρκινική δράση. Η δράση αυτή φαίνεται να συνδέεται με τη μείωση του πολλαπλασιασμού και της βιωσιμότητας των καρκινικών κυττάρων και την αυξημένη απόπτωσή τους, καθώς και με τη μειωμένη ικανότητα προσκόλλησης και διήθησης των νεοπλασματικών κυττάρων και τη μείωση της έκκρισης μεταλλοπρωτεϊνών, ιδιοτήτων που συνδέονται με τη μεταστατική ικανότητα των όγκων.⁷¹⁻⁷⁴

Σε κυτταρικές σειρές διάφορων τύπων καρκίνου, ανάμεσα στους οποίους και ο καρκίνος του πνεύμονα, το ζολενδρονικό οξύ είχε ανασταλτική δράση, ενώ παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και με το ιβανδρονικό οξύ.^{75,76}

Επιπλέον, φαίνεται ότι τα αμινοδιφωσφωνικά διαθέτουν αντι-αγγειογενετική δράση, παρεμποδίζοντας παράγοντες που προάγουν τη νεοαγγειογένεση, όπως ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών κ.α.^{3,71-74}

Παρόμοια αποτελέσματα, σε πειραματόζωα, αναφέρονται επίσης με το νεότερο διφωσφωνικό μινδρονάτη (YM 529), με ανασταλτική δράση σε οστεολυτικές μεταστατικές βλάβες από μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Η μινδρονάτη, σε συνδυασμό με ετοποσίδη, είχαν αυξημένο θεραπευτικό αποτέλεσμα με δράση τόσο σε οστικές όσο και σε σπλαχνικές μεταστάσεις από μικροκυτταρικό καρκίνωμα, με σημαντική παράταση της επιβίωσης.^{77,78}

Συνεργική δράση των αμινοδιφωσφωνικών αναφέρεται επίσης και με αρκετούς άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες όπως οι ταξάνες (πακλιταξέλη και ταξοτέρη), η επιρουβικίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, το imatinib (Glivec) κ.α.^{3,43,44,79,80}

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με διφωσφωνικά εμφανίζονται στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών. Περιλαμβάνουν κυρίως οστικό πόνο, ναυτία και έμετο, ανορεξία, κόπωση και αναίμια. Μπορεί ακόμη να παρατηρηθούν “σύνδρομο γρίπης” (στο 9% των ασθενών), πυρετός, κεφαλαλγία, ζάλη, επιγαστραλγία, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, οίδημα κάτω άκρων, επιπεφυκίτιδα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κνησμός κ.α. Ο βήχας

και η δύσπνοια είναι γενικότερα ασυνήθεις, αν και σε μια μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, η δύσπνοια αναφέρεται ανάμεσα στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.^{3,4,7,44,63,68,81,82}

Οι σημαντικότερες εργαστηριακές διαταραχές είναι η υποφωσφαταιμία, η αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης και η υπασβεστιαίμια.^{3,14,43,68,83}

Μια ιδιαίτερα σημαντική παρενέργεια των διφωσφωνικών είναι η νεφρική προσβολή, κυρίως με τη μορφή της οξείας σωληναριακής νέκρωσης και της εστιακής σπειραματοσκλήρυνσης που, σπάνια, μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, που ορίζεται ως αύξηση της κρεατινίνης κατά περισσότερο από 0,5 mg/dl για ασθενείς με φυσιολογικές βασικές τιμές και περισσότερο από 1,0 mg/dl για ασθενείς με βασικές τιμές κρεατινίνης ανώτερες των φυσιολογικών, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 8,8 - 15,2 % των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι οι τιμές της κρεατινίνης αίματος δεν είναι πάντα αξιόπιστος δείκτης της σπειραματικής διήθησης σε αρχικά στάδια νεφρικής βλάβης, συνιστάται η παρακολούθησή τους σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με διφωσφωνικά, όπως άλλωστε και των τιμών ασβεστίου, φωσφορικών και μαγνησίου ορού.⁸³⁻⁸⁸

Τιμές κρεατινίνης μεγαλύτερες των 3 mg/dl απαιτούν αναπροσαρμογή των δόσεων ή/και της διάρκειας χορήγησης ή και τη διακοπή της θεραπείας. Για το ιβανδρονικό οξύ συνιστάται μείωση της δόσης στα 2 mg, αν και, στις δόσεις αυτές, δεν έχει αποσαφηνισθεί η αποτελεσματικότητά του. Σε ότι αφορά στο ζολενδρονικό οξύ και την παμιδρονάτη, η χορήγησή τους δεν συνιστάται όταν οι τιμές κρεατινίνης είναι μεγαλύτερες των 3,0 mg/dl. Ειδικότερα για το ζολενδρονικό οξύ, οι πρόσφατες οδηγίες συνιστούν, πριν την έναρξη της θεραπείας, τον υπολογισμό της καθαρης κρεατινίνης (CLcr).

Για τιμές CLcr >60 ml/min, χορηγείται η πλήρης δόση των 4 mg και συνιστάται η κλιμακωτή μείωση των δόσεων για τιμές CLcr <60 ml/min, μέχρι τη δόση των 3 mg για τιμές CLcr <30-39 ml/min. Στη συνέχεια, η παρακολούθηση γίνεται με τη μέτρηση της κρεατινίνης αίματος πριν από κάθε θεραπεία.^{44,83,84,89,90}

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, στις περιπτώσεις χορήγησης αμινογλυκοσιδών, με αθροιστική δράση και σοβαρό κίνδυνο πρόκλησης παρατεταμένης υπασβεστιαίμιας,

όπως και πλατινούχων κυτταροτοξικών συνδυασμών, με γνωστή νεφροτοξικότητα, που χρησιμοποιούνται πολύ συχνά στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα. Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι ακόμη ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η αφυδάτωση, το προχωρημένο στάδιο της νόσου και η προηγηθείσα θεραπεία με διφωσφονικά. Οι διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας εμφανίζονται συνήθως 4-5 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και σπάνια δυνατόν να εμφανισθούν μετά την πρώτη χορήγηση.^{43-45,83,84,89}

Μια σπανιότερη αλλά σοβαρή επιπλοκή της χρόνιας θεραπείας με διφωσφονικά είναι η οστεονέκρωση της γνάθου, με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά χρόνιας οστεομυελίτιδας, η οποία συνήθως δεν ανταποκρίνεται στη συντηρητική αγωγή και απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση.⁹¹⁻⁹³

Τα από του στόματος χορηγούμενα νεότερα αμινοδιφωσφονικά συνοδεύονται από αυξημένη επίπτωση γαστρεντερικών επιπλοκών όπως είναι δυσπεπτικά ενοχλήματα, ναυτία, έμετος, κοιλιακά άλγη, οισοφαγίτιδα και παρόξυνση έλκους, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 11% μέχρι και 47% των ασθενών. Ένα ακόμη πρόβλημα αποτελεί η συμμόρφωση των ασθενών εξαιτίας της διαδικασίας λήψης του φαρμάκου, για την οποία απαιτείται η κατάποση του δισκίου με ένα γεμάτο ποτήρι νερό βρύσης (πολλά μεταλλικά νερά περιέχουν ιόντα που παρεμποδίζουν την απορρόφηση του φαρμάκου) πριν από την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής ή υγρών μετά από νηστεία τουλάχιστον 6 ωρών, που θα πρέπει να συνεχίζεται για ακόμη 30 λεπτά ύστερα από τη λήψη του δισκίου. Επιπλέον ο ασθενής δεν πρέπει να

ξαπλώσει επί τουλάχιστο μια ώρα μετά. Η αποτελεσματικότητα, τέλος, των από του στόματος χορηγούμενων αμινοδιφωσφονικών δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Πολλές μελέτες αναφέρουν μειωμένη θεραπευτική δράση, η οποία πιθανότατα σχετίζεται με τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητά τους.^{3,7,35,44,81,94}

Συμπερασματικά, τα νεότερα αμινοδιφωσφονικά τα οποία κατέχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, του προστάτη και με πολλαπλούν μυέλωμα, φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά και στη θεραπεία της οστικής μεταστατικής νόσου ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Παρά τις δυσκολίες στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, κυρίως λόγω της πτωχής επιβίωσης των ασθενών αυτών, τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών δείχνουν ότι τα νεότερα αμινοδιφωσφονικά και ιδιαίτερα το ζολενδρονικό οξύ, επιφέρουν σημαντική μείωση των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων και σε αυτούς τους ασθενείς με σαφή βελτίωση της ποιότητας ζωής.^{3,12,44,52-54,63,67-70}

Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν την έναρξη της θεραπείας με τη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων και τη συνέχισή της, εφόσον γίνεται καλά ανεκτή, μέχρι τη σοβαρή επιδείνωση της γενικής κατάστασης του ασθενούς.^{3,4,43-47,52-54}

Άλλες, επίσης σημαντικές ιδιότητες των αμινοδιφωσφονικών, όπως η αντικαρκινική τους δράση, η πρόληψη των οστικών μεταστάσεων και η συνεργική τους δράση με κυτταροτοξικούς παράγοντες, αποτελούν πεδίο ευρείας μελέτης.⁹⁵⁻⁹⁷

SUMMARY

Bone Metastases in Lung Cancer: The role of bisphosphonates

Ch. Marketos

IKA "G. Gennimatas" Oncology Hospital

Bone metastases and associated skeletal complications are common in patients with lung cancer. It is estimated that approximately 30- 40% of those patients will develop bone metastases, principally osteolytic lesions, with considerable skeletal morbidity including bone pain, pathologic fracture, spinal cord compression, nerve root compression, bone marrow infiltration, and hypercalcemia of malignancy. These complications result from excessive bone metabolism, particularly excessive bone resorption, and consequent derangement of bone structure. Treatment of bone metastases and their complications classically include radiotherapy and/or radionuclides administration, surgery to bone

*and analgesic therapy. In recent years newer nitrogen-containing bisphosphonates have proven to be an efficient and well-tolerated treatment for preventing skeletal complications associated with bone metastases in several malignant diseases including lung cancer. Bisphosphonates inhibit bone resorption by increasing apoptosis of osteoclasts by the inhibition of signaling- proteins essential for cell function and survival. In addition, they may have a direct antitumor action. Newer bisphosphonates are administered intravenously every 3-4 weeks with varying infusion duration. Oral medications have low bioavailability and are also associated with increased incidence of gastrointestinal side effects. Common side effects of bisphosphonate treatment include bone pain, fatigue, nausea and vomiting, headache, fever, influenza-like syndrome, anemia and renal toxicity. Although clinical benefit of bisphosphonates is less clear in lung cancer patients with bone metastases who have poorer prognosis, often less than 6 months, several studies have shown a reduction of risk for developing a Skeletal Related Event (SRE) (with the exception of spinal cord compression), longer median time to first SRE and sustained palliation of bone pain, but no effect on survival. In summary, bisphosphonates may have an important role in the current treatment of metastatic bone disease in lung cancer patients. Further therapeutic implications, such as antitumor effect and prevention of bone metastases, are also under study. **Pneumon 2006; 19(4):324-338.***

Key words: Lung cancer, bone metastases, bisphosphonates

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80:1588-94.
2. Πολυχρονόπουλος Β. Κλινικές εκδηλώσεις και διάγνωση του πνευμονικού καρκίνου. Στο "Πρωτοπαθής Καρκίνος Πνεύμονα". 3^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας. Αθήνα 2002, 4:27-52.
3. Conte P-F. Optimizing bisphosphonate therapy in oncology. 7th Workshop on bisphosphonates: From the laboratory to the patient. Davos, Switzerland March 24-26 2004.
4. Αγγελάκη Σ. Σύγχρονη αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων. Πρακτικά 9^{ου} Μετεκπαιδευτικού Συνεδρίου Κλινικής Ογκολογίας. Ηράκλειο 2002, 1:3-11.
5. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:165-176.
6. Choong P. The molecular basis of skeletal metastasis. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2003; (415 suppl):S19-S31.
7. Χριστοδούλου Χ. Τα διφωσφονικά στην ογκολογία. Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2002, 1(2):120-125.
8. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the Osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292:490-495.
9. Grimaud E, Soubigou L, Couillaud S, Coireau P, Moreau A, Passuti N, Gouin F, Redin FI, Heymann D. Receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL)/Osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis. *Am J Pathol* 2003; 163:2021-2031.
10. Cappellen D, Luong-Nguyen NH, Bongiovanni S, Grenet O, Wanke C, Susa M. Transcriptional program of mouse osteoclast differentiation governed by the macrophage colony-stimulating factor and the ligand for the receptor activator of NF-κappa B. *J Biol Chem* 2002; 277(24):21971-21982.
11. Khapli SM, Mangashetti LS, Yogesha SD, Wani MR. IL-3 acts directly on osteoclast precursors and irreversibly inhibits receptor activator of NF-κB ligand-induced osteoclast differentiation by diverting the cells to macrophage lineage. *J Immunol* 2003; 171:142-151.
12. Delea T, Langer C, McKiernan J, Liss M, Edelsberg JG, Brandman J, Sung J, Raut M, Oster G. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 2004; 67:390-396.
13. Sabino MA, Mantyh PW. Pathophysiology of bone cancer pain. *J Support Oncol* 2005; 3(1):41-46.
14. Kvale AP, Simoff M, Prakash BSU. Palliative care. *Chest* 2003; 123:284S-311S.
15. Frassica AD. General principles of external beam radiation therapy for skeletal metastases. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2003; (415 suppl):S158-S164.
16. Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, D'Angelo L, Giannarelli D, Micheli A. Radiation therapy in the

- management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(5):1119-1126.
17. Tordiglione M, Luraghi R, Antognoni P. Role of palliative and symptomatic radiotherapy in bone metastasis. *Radiol Med* 1999; 97(5):372-377.
 18. Jeremic B. Single fraction external beam radiation therapy in the treatment of localized metastatic bone pain. A review. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22(6):1048-1058.
 19. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47(3):233-240.
 20. Van den Hout WB, Van der Linden YM, Steenland E, Wiggendaad RG, Kievit J, De Haes H, Leer JW. Single - versus multiple - fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(3):222-29.
 21. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahi E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42(5-6):620-633.
 22. Teshima T, Inoue T, Inoue T, Ikeda H, Murayama S, Yamazaki H, Ohtani M, Kishi K, Miyata Y. Symptomatic relief for patient with osseous metastasis treated with radiation and methylprednisolone: a prospective randomized study. *Radiat Med* 1996; 14(4):185-188.
 23. Hayashi S, Hoshi H, Iida T, Kajiuura Y. Multi-fractionated wide-field radiation therapy for palliation of multiple symptomatic bone metastases from solid tumors. *Radiat Med* 1999; 17(6):411-416.
 24. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi RC. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004; 45(8):1358-1365.
 25. Liepe K, Runge R, Kotzerke J. The benefit of bone-seeking radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone pain. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131(1):60-66.
 26. Leondi AH, Souvatzoglou MA, Rapti AS, Leontopoulou SA, Papadaki EK, Datseris EI, Anagnostopoulou US, Zerva CJ. Palliative treatment of painful disseminated bone metastases with ¹⁸⁶Rhenium-HEDP in patients with lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48(3):211-219.
 27. Mystakidou K, Befon S, Hondros K, Kouskouni E, Vlahos L. Continuous subcutaneous administration of high-dose salmon calcitonin in bone metastasis: pain control and beta-endorphin levels. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18(5):323-30.
 28. Szanto J, Ady N, Jozsef S. Pain killing with calcitonin nasal spray in patients with malignant tumors. *Oncology* 1992; 49(3):180-182.
 29. A Gangi, JL Dietemann, A Schultz, R Mortazavi, MY Jeung and C Roy. Interventional radiologic procedures with CT guidance in cancer pain management. *Radiographics* 1996; 16:1289-1304.
 30. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, Farrell MA, Maus TP, Welch TJ, Wong GY, Sloan JA, Novotny PJ, Petersen IA, Beres RA, Regge D, Capanna R, Saker MB, Gronemeyer DH, Gevarguez A, Ahar K, Choti MA, de Baere TJ, Rubin J. Percutaneous image-guided radio-frequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):300-306.
 31. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases: surgical management. *Cancer* 2000; 88(12 suppl):2940-2951.
 32. Harrington KD. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(8 suppl):1614-1627.
 33. Fleish H. Bisphosphonates: mechanism of action. *Endocr Rev* 1998; 9:80-100.
 34. Green RJ. Bisphosphonates: Preclinical review. *Oncologist* 2004; 9(suppl 4):3-13.
 35. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005; 39(4):668-677.
 36. Παπαπέτρου ΔΠ. Στατίνες και διφωσφονικά, αρτηριοσκληρόυνση και οστεοπόρωση. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2000, 17(6):560-564.
 37. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russel G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13(4):581-589.
 38. Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, Sebt S, Ralston SH, Hamilton A, Rogers MJ. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res* 2000; 15(8):1467-1476.
 39. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Ropers MJ. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 2001; 28(5):465-473.
 40. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J and Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88(12 suppl):2961-2978.
 41. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosh K-H, Blaschke S,

- Grundker C, Hofbauer CL. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291:680-686.
42. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramanian M, Ingle JN, Spelsberg TC. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000; 60:6001-6007.
 43. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SRD. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *B M J* 2003; 327:1-7.
 44. Colema ER. Bisphosphonates: Clinical Experience. *Oncologist* 2004; 9(4 suppl):14-27.
 45. Green JR. Bisphosphonates in cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002; 14(6):609-615.
 46. Major PP, Cook R. Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(1 suppl):S10-S18.
 47. Coleman ER. Management of bone metastases. *Oncologist* 2000; 5(6):463-470.
 48. Demers ML. Biochemical markers in the management of patients with metastatic bone disease. *Clin Chem* 1999; 45:1131-1132.
 49. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, Lee K-A, Zheng M, Hei Y-J, Coleman ER. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(1):59-69.
 50. Costa L, Demers LM, Gouveia-Olineira A, Schaller J, Costa EB, de Moura MC, Lipton A. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):850-856.
 51. Izumi M, Nakanishi Y, Takayama K, Kimotsuki K, Inoue K, Wataya H, Minami T, Hara N. Diagnostic value of bone-turnover metabolites in the diagnosis of bone metastases in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001; 91(8):1487-1493.
 52. Saba N, Khuri F. The role of bisphosphonates in the management of advanced cancer with a focus on non-small-cell lung cancer. Part 1: Mechanisms of action, role of biomarkers and preclinical application. *Oncology* 2005; 68(1):10-17.
 53. Saba N, Khuri F. The role of bisphosphonates in the management of advanced cancer with a focus on non-small-cell lung cancer. Part 2: Clinical studies and economic analyses. *Oncology* 2005; 68(1):18-22.
 54. Perry CM, Figgitt DP. Zoledronic acid: A review of its use in patients with advanced cancer. *Drugs* 2004; 64(11):1197-1211.
 55. Diener KM. Bisphosphonates for controlling pain from metastatic bone disease. *Am J Health-System Pharm* 1996; 53(16):1017-1027.
 56. Groff L, Zecca E, De Conno F, Brunelli C, Boffi R, Panzeri C, Cazzaniga M, Ripamonti C. The role of disodium pamidronate in the management of bone pain due to malignancy. *Palliat Med* 2001; 15(4):297-307.
 57. Maior P. The use of zoledronic acid, a novel, highly potent bisphosphonate, for the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Oncologist* 2002; 7(6):481-491.
 58. Mancini I, Dumon JC, Body JJ. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol* 2004; 22(17):3587-3592.
 59. Coleman RE, Purohit OP, Black C, Vinholes JJ, Schlosser K, Huss H, Quinn KJ, Kanis J. Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study of oral ibandronate in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 1999; 10(3):311-316.
 60. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergstrom B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003; 11(8):539-547.
 61. Pecherstorfer M. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of neoplastic bone disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(11):2341-2350.
 62. Charpidou AG, Danos I, Dionellis G, Philippou N, Georgatou N, Lambrakis H, Syrigos KN. Ibandronate: efficient in managing lung cancer associated hypercalcaemia. *Eur Respir J* 2003; 22(45 suppl):433s.
 63. Rosen LS. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of bone metastases associated with lung cancer and other solid tumors. *Semin Oncol* 2002; 29(6 suppl 21):28-32.
 64. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J. Zoledronic acid is superior to Pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):558-67.
 65. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol* 2002; 29(6 suppl 21):12-18.
 66. Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid: review of its use

- in the management of bone metastases and hypercalcemia of malignancy. *Drugs* 2003; 63(4):417-37.
67. Langer CJ. Role of zoledronic acid in the setting of bone metastases from non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2005; 6(5):314-316.
 68. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman JJ. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial. The zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3150-3157.
 69. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small-cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo controlled trial. *Cancer* 2004; 100(12):2613-2621.
 70. Hirsh V, Tchekmedyian NS, Rosen LS, Zheng M, Hei YJ. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer* 2004; 6(3):170-174.
 71. Smith RM. Antitumor activity of bisphosphonates. *Clin Cancer Res* 2003; 9:5433-5434.
 72. Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003; 97:840-847.
 73. Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:398-400.
 74. Santini D, Vespasiani-Gentilucci U, Vincenzi B, Picardi A, Vasaturo F, La Cesa A, Onori N, Scarpa S, Tonini G. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol* 2003; 14:1468-76.
 75. MacDonald CD, Pickering LM, Mansi JL, Colston KW. Anti-cancer effects of bisphosphonates in lung cancer cell lines. *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings 22 (14S) abstract 7289.
 76. Bauss F, Body J-J. Ibandronate in metastatic bone disease: a review of preclinical data. *Anti-Cancer Drugs* 2005; 16(2):107-118.
 77. Zhang H, Yano S, Miki T, Goto H, Kanematsu T, Muruguma H, Uehara H, Sone S. A novel bisphosphonate minodronate (YM529) specifically inhibits osteolytic bone metastasis produced by human small-cell lung cancer cells in NK-cell depleted SCID mice. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20(2):153-159.
 78. Yano S, Zhang H, Hanibuchi M, Miki T, Goto H, Uehara H, Sone S. Combined therapy with a new bisphosphonate, minodronate (YM529), and chemotherapy for multiple organ metastases of small-cell lung cancer cells in severe combined immunodeficient mice. *Clin Cancer Res* 2003; 9(14):5380-5385.
 79. Vogt U, Bielawski KP, Bosse U, Schlotter CM. Breast tumour growth inhibition in vitro through the combination of cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil, epirubicin/cyclophosphamide, epirubicin/paclitaxel, and epirubicin/docetaxel with the bisphosphonates ibandronate and zoledronic acid. *Oncol Rep* 2004; 12(5):1109-1114.
 80. Matsumoto S, Kimura S, Segawa H, Kuroda J, Kono Y, Tanaka F, Maekawa T, Wada H. Efficacy of combining the third generation bisphosphonate zoledronate with imatinib mesylate in suppressing small-cell lung cancer line proliferation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:684 abstract 2750.
 81. Conte P-F, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 2004; 9(suppl 4):28-37.
 82. Berenson JR, Vescio RA, Rosen LS, Von Teichert JM, Woo M, Swift R, Savage A, Givant E, Hupkes M, Harvey H, Lipton A. A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastases. *Clin Cancer Res* 2001; 7:478-485.
 83. Balla J. The issue of renal safety of zoledronic acid from a nephrologist's point of view. *Oncologist* 2005; 10(5):306-308.
 84. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349:1676-1679.
 85. Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS, D'Agati VD. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64:281-289.
 86. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Jagannath S, Kuhn JA, Dratch AD, D'Agati VD. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1164-72.
 87. Berenson J, Hirschberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of zoledronic acid. *Oncologist* 2004; 9:319-329.
 88. Mazi S, Lichtman SM. Renal dysfunction associated with bisphosphonate use: Retrospective analysis of 293 patients with respect to age and other clinical characteristics. *J*

- Clin Oncol 2004 ASCO Annual Meeting Proc 22(14S) abst.8039.
89. Novartis: Zometa (zoledronic acid) injection prescribing information. East Hanover N.J. November 2004.
90. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005; 10(1):52-62.
91. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5):527-534.
92. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc* 2005; 71(2):111-113.
93. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(2):120-123.
94. Bondronat oral (ibandronate): Μονογραφία. Roche (Hellas) 17.06.2004.
95. Coleman RE. Bisphosphonates for the prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2002; 29(6 suppl 21):43-49.
96. Ramaswamy B, Shapiro CL. Bisphosphonates in the prevention and treatment of bone metastases. *Oncology* 2003; 17(9):1261-1270.
97. Lipton A. Toward New Horizons: The future of bisphosphonate therapy. *Oncologist* 2004; 9(4 suppl):38-47.

Ο ρόλος της επιθηλιακής μεσεγχυματικής μονάδας στην παθογένεια του βρογχικού άσθματος

Τζίλας Βασίλειος

4^η Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Νοσημάτων
Θώρακος (Σωτηρία), Αθήνα

Λέξεις κλειδιά: άσθμα, επιθηλιακή-μεσεγχυματική τροφική μονάδα (EMTU), επαναδιαμόρφωση (remodelling), μυοϊνοβλάστες, transforming growth factor- β (TGF- β).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το άσθμα χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου, χωρίς να έχουν απαντηθεί όλα τα ερωτήματα. Σχετικά πρόσφατη είναι η θεωρία του Holgate σχετικά με την επανενεργοποίηση της επιθηλιακής μεσεγχυματικής τροφικής μονάδας. Τα επιθηλιακά κύτταρα, με την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων, εκκρίνουν μεσολαβητές που δρουν στους υποβλεννογόνιους αδένες και στους μυοϊνοβλάστες της υποκείμενης μεσεγχυματικής μονάδας. Τελικά προκαλούνται μόνιμες δομικές αλλαγές του τοιχώματος των αεραγωγών που συνιστούν το φαινόμενο της επαναδιαμόρφωσης. Η θεωρία αυτή ανοίγει καινούργιους στόχους στη θεραπεία του άσθματος. *Πνεύμων 2006; 19(4):339-348.*

Η φυσική ιστορία της νόσου δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Παρ' ότι το άσθμα δεν χαρακτηρίζεται από τον αυξημένο ρυθμό μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, όπως στην περίπτωση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), οι Weiss et al μελέτησαν πληθυσμό παιδιών επί περίοδο 13 ετών και η ανάλυσή τους προβλέπει ότι ένα θήλυ άτομο που εμφανίζει άσθμα σε ηλικία 7 ετών θα παρουσιάζει μειωμένη τιμή της FEV₁ κατά 5% στην ηλικία των 10 ετών και κατά 7% στην ηλικία των 15 ετών, σε σύγκριση με μη ασθματικά άτομα της ίδιας ηλικίας¹. Οι Ulrik και Backer² περαιτέρω έδειξαν ότι, σε μη καπνίζοντες ασθματικούς, υπάρχει μία κατηγορία ασθενών με ιδιαίτερα αυξημένο ρυθμό μείωσης της FEV₁. Στα άτομα αυτά μπορεί να παρατηρηθεί στην πορεία της νόσου μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών (δυσνητικά θανατηφόρος), χωρίς την παρουσία εμφυσήματος. Η πιθανότητα εξέλιξης της νόσου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που αρχικά παρουσίαζαν μεγάλη διακύμανση της αναπνευστικής ροής. Το γεγονός αυτό πιθανότατα αντανάκλα τις μακροχρόνιες επιπτώσεις πτωχά ελεγχόμενης φλεγμονής των αεραγωγών. Σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκε ότι ο βαθμός μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας σχετίζεται με τη διάρκεια του άσθματος^{3,4}.

και ότι ασθματικοί με μειωμένη ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή παρουσίαζαν μεγαλύτερη καθυστέρηση παραπομπής στον ειδικό ιατρό.⁵ Οι Grol et al⁶ μελέτησαν πληθυσμό ασθματικών παιδιών έως την ηλικία των 32-42 ετών και έδειξαν ότι άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα και συνέχισαν να χρησιμοποιούν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είχαν μικρότερο ρυθμό μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας από την ηλικία των 22-32 ετών έως την ηλικία των 32-42 ετών σε σχέση με άτομα που συνέχισαν να καπνίζουν και διέκοψαν τη θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή.

Όσον αφορά σε καπνίζοντες ασθματικούς, έχει παρατηρηθεί ότι δεν παρουσίασαν τον ίδιο βαθμό βελτίωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας ύστερα από αγωγή με φλουτικαζόνη (1000 μg ημερησίως).⁷ Το εύρημα αυτό συμφωνεί με άλλες μελέτες που σχετίζουν το κάπνισμα με μειωμένη δραστηριότητα των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στο άσθμα.^{8,9} Πιθανώς, με αυτόν τον τρόπο εξηγείται ο αυξημένος ρυθμός μείωσης της FEV₁ που παρατηρείται στους καπνίζοντες ασθματικούς ως προς τους μη καπνίζοντες.¹⁰

Τέλος, φαίνεται ότι η καθυστέρηση έναρξης αγωγής με εισπνεόμενα στεροειδή σχετίζεται με μικρότερη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας.¹¹ Επομένως είναι ιδιαίτερα ελκυστική η υπόθεση ότι ο αυξημένος ρυθμός απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας είναι αποτέλεσμα της μη ελεγχόμενης ασθματικής φλεγμονής και της εξελισσόμενης επαναδιαμόρφωσης (remodeling) των αεραγωγών.

ΕΠΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ (REMODELING) ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Η επαναδιαμόρφωση των αεραγωγών αναφέρεται σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής τους και περιλαμβάνει τα εξής στοιχεία:

1. Πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης (lamina reticularis ή reticular basement membrane-RBM)

Η πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης αποτελεί το πλέον χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα στο άσθμα και συμβαίνει νωρίς στην πορεία της νόσου. Οφείλεται σε πολύπλοκη εναπόθεση ανοσοσφαιρινών, κολλαγόνου τύπου I και III, τεναςκίνης (tenascin) και

φιμπρονεκτίνης (fibronectin), αλλά όχι λαμινίνης (laminin).¹² Οι πρωτεΐνες αυτές φαίνεται ότι παράγονται από ενεργοποιημένους μυοϊνοβλάστες,¹³ με αποτέλεσμα την πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης (παλαιότερα γνωστή ως υποεπιθηλιακής εναπόθεσης κολλαγόνου). Ο βαθμός της εναπόθεσης κολλαγόνου σχετίζεται με τον αριθμό των μυοϊνοβλαστών.¹⁴ Σε κάποιες μελέτες δεν αποδείχθηκε συσχέτιση του βαθμού παχύνσεως με τη βαρύτητα, τη διάρκεια ή την αιτιολογία του άσθματος,¹⁵ ενώ σε άλλες βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της παχύνσεως της βασικής μεμβράνης (lamina reticularis) και της βαρύτητας του άσθματος.¹⁶ Πάχυνση της βασικής μεμβράνης παρατηρήθηκε επίσης και σε ασθενείς με βήχα ισοδύναμο άσθματος (cough variant asthma).¹⁷

2. Υπερτροφία και υπερπλασία λείων μυϊκών ινών

Η υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών έχει αναφερθεί σε δείγματα βρογχικού βλεννογόνου που ελήφθησαν σε ασθματικούς ασθενείς μετά θάνατον.¹⁸ In vivo μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι παρατεταμένη έκθεση σε αλλεργιογόνα δυνατόν να οδηγήσει σε υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών στο τοίχωμα των βρόγχων.

3. Υπερπλασία υποβλεννογονίων αδένων και καλυκοειδών κυττάρων

Οι Dunnill et al¹⁹ έδειξαν ότι ο όγκος των υποβλεννογονίων αδένων ήταν δύο φορές μεγαλύτερος σε ασθματικούς ασθενείς σε σχέση με εκείνους υγιών ατόμων, ενώ στο βλεννογόνο ασθματικών ασθενών έχει διαπιστωθεί υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων.²⁰⁻²³ In vivo μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι παρατεταμένη έκθεση σε αλλεργιογόνα οδηγεί σε υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων. Είναι χαρακτηριστική άλλωστε η ανεύρεση βρόγχων πλήρως απεφραγμένων από βύσματα βλέννης (mucous plugs) σε νεκροτομικό υλικό ασθματικών ασθενών.

4. Νεοαγγειογένεση

Όσον αφορά στα αγγεία, παρατηρείται σχηματισμός νέων αγγείων (νεοαγγειογένεση) και τα αγγεία αυτά χαρακτηρίζονται από αυξημένη διάμετρο καθώς και διαπερατότητα. Φαίνεται ότι υπάρχει μετρίου βαθμού αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των αγγείων των αεραγωγών κατά τη σύγκριση ασθματικών με υγιή άτομα.^{24,25}

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗΣ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗΣ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ

Η επιθηλιακή μεσεγγυματική τροφική μονάδα (epithelial mesenchymal trophic unit-EMTU) αποτελείται από μία στιβάδα επιθηλιακών και μία στιβάδα μεσεγγυματικών κυττάρων, οι οποίες βρίσκονται η μία απέναντι στην άλλη. Η περιοχή μεταξύ τους αντιστοιχεί στην αληθή βασική μεμβράνη (true basement membrane) η οποία αποτελείται από την εξωκυττάριο δομική ουσία και δίκτυο νευρικών ινών. Όσον αφορά στη στιβάδα των μεσεγγυματικών κυττάρων, κύριο ρόλο παίζει η στιβάδα των αποπεπλατυσμένων ινοβλαστών (attenuated fibroblast sheath-AFS). Η αναγνώριση της AFS ως διακριτής στιβάδας με συγκεκριμένη ανατομική θέση αποτελεί στοιχείο-κλειδί στην κατανόηση της EMTU. Ο τρόπος με τον οποίο οι ινοβλάστες διατηρούν τη συγκεκριμένη ανατομική θέση δεν είναι ακριβώς γνωστός. Φαίνεται ότι κάποιο ρόλο παίζουν τα επιθηλιακά κύτταρα, νευροπεπτίδια καθώς και πρωτεΐνες της θεμελίου βασικής ουσίας του πνεύμονος.²⁶⁻²⁸ Η συγκεκριμένη τοποθέτηση των ινοβλαστών, υπό το επιθήλιο, τους καθιστά ικανούς να ανταποκρίνονται σε τοπικό επίπεδο έναντι μεσολαβητών που εκκρίνονται από τα επιθηλιακά κύτταρα, ύστερα από διέγερση των τελευταίων από διάφορους παράγοντες (βλάβη του επιθηλίου, κυτταροκίνες, αλλεργιογόνα).²⁹⁻³¹ Οι ινοβλάστες της AFS αποτελούν κύτταρα διαμέτρου περίπου 40μm και το πάχος τους (αντίστοιχα προς τις αποπεπλατυσμένες περιοχές τους) είναι περίπου 0,55μm. Παρουσιάζουν αυξημένο πάχος (αντίστοιχα προς τον πυρήνα) και αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο ενώ δεν παρουσιάζουν εμφανή δεμάτια μικροινιδίων, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των μυοϊνοβλαστών. Το σχήμα τους είναι αστεροειδές και η μονήρης στιβάδα που σχηματίζουν (attenuated fibroblast sheath) αντιστοιχεί περίπου στο 70% της επιφάνειας της βασικής μεμβράνης (lamina reticularis).

Η AFS επεκτείνεται και στο επίπεδο των μικρών αεραγωγών,³⁰⁻³² ενώ συνεχίζει και στην περιοχή ανταλλαγής αερίων με τη μορφή ινοβλαστών του διάμεσου χώρου στο τοίχωμα των κυψελίδων³³ (βλέπε Εικόνα 1,³⁴).

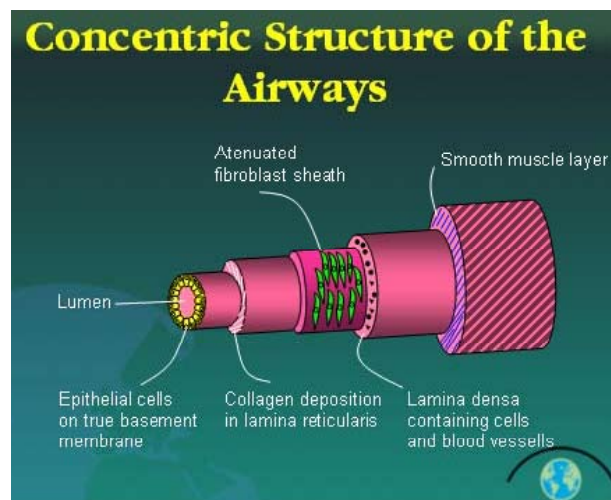
Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, η EMTU διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο στην ανάπτυξη των πνευμόνων. Συγκεκριμένα αναπτύσσεται μία αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων και

των υποκείμενων ινοβλαστών. Η επικοινωνία αυτή βασίζεται στην απελευθέρωση διαλυτών μεσολαβητών (transforming growth factor-β ή TGF-β, αγωνιστές του epidermal growth factor receptor-EGFR) και κατευθύνει το σχηματισμό και τη διαίρεση των αεραγωγών.³⁵⁻³⁷

Από τους Holgate et al διατυπώνεται ότι στο άσθμα συμβαίνει επανενεργοποίηση της επιθηλιακής μεσεγγυματικής τροφικής μονάδας. Και ενώ η τελευταία διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην εμβρυογένεση των πνευμόνων, στην περίπτωση του άσθματος κατευθύνει με παθολογικό τρόπο την επαναδιαμόρφωση (remodeling) των αεραγωγών.^{38,39}

Βασικό χαρακτηριστικό της επανενεργοποίησης της EMTU είναι η «μεταμόρφωση» των ινοβλαστών της AFS σε μυοϊνοβλάστες. Οι μυοϊνοβλάστες αποτελούν κύτταρα με χαρακτηριστικά ενδιάμεσα μεταξύ ινοβλαστών και μυοϊνοβλαστών. Έχουν επίμηκες σχήμα και αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, χαρακτηρίζονται δε από την ύπαρξη ινιδίων α-SMA (α-smooth muscle actin) στο κυτταρόπλασμά τους. Επιπρόσθετα, είναι δυνατόν να εκφράσουν και άλλες πρωτεΐνες που χαρακτηρίζουν τις λείες μυϊκές ίνες, όπως είναι η μυοσίνη και η κολπονίνη.⁴⁰

Η προέλευση των μυοϊνοβλαστών in vivo δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Στον κοκκιώδη ιστό φαίνεται ότι προέρχονται από τοπικά ευρισκόμενους ινοβλάστες, καθώς οι μυοϊνοβλάστες φαίνεται ότι επανακτούν φαινοτυπικά χαρακτηριστικά ινοβλαστών μετά την επού-



Εικόνα 1. Ιστολογία επιθηλιακής μεσεγγυματικής τροφικής μονάδας (βλέπε κείμενο).³⁴

λωση της βλάβης.⁴¹ Από την άλλη πλευρά αναφέρεται ότι οι λείες μυϊκές ίνες είναι δυνατόν να αποκτήσουν μορφολογικά, αλλά και λειτουργικά χαρακτηριστικά μυοϊνοβλαστών (συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής και έκκρισης κολλαγόνου).⁴² Τα παραδείγματα αυτά δείχνουν ότι οι μυοϊνοβλάστες παρουσιάζουν φαινοτυπική πλαστικότητα ανάλογα με το μικροπεριβάλλον στο οποίο βρίσκονται. Δεν είναι ακόμη γνωστό αν υπάρχει μία γραμμική οδός εξέλιξης κατά την οποία οι ινοβλάστες «μεταμορφώνονται» αρχικά σε μυοϊνοβλάστες και ακολούθως σε λείες μυϊκές ίνες ή, εάν υπάρχει κάποιο κοινό προγονικό κύτταρο που απευθείας εξελίσσεται, σε λεία μυϊκή ίνα η μυοϊνοβλάστη.

Οι κύριοι παράγοντες που ευνοούν τη μεταμόρφωση των ινοβλαστών προς μυοϊνοβλάστες είναι:

1. *Transforming growth factor-β ή TGF-β*

Ο TGF-β αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μεσολαβητές που ευνοούν τη μετατροπή των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες. Εκτός της αυξημένης έκφρασης α-SMA που προκαλεί,⁴³ παρατείνει τη βιωσιμότητα των μυοϊνοβλαστών, αναστέλλοντας την απόπτωση αυτών που μεσολαβείται από την IL-1β.⁴⁴

2. *Η ιντερλευκίνη-4* (σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σχέση με τον TGF-β)

3. *Το μηχανικό stress*⁴⁵⁻⁴⁷

Η συνεχής μεταβολή της διαμέτρου των αεραγωγών (βρογχόσπασμος, βρογχοδιαστολή) που χαρακτηρίζει το άσθμα πιστεύεται ότι δημιουργεί συνθήκες μηχανικού stress και ευνοεί την αλλαγή του φαινοτύπου των ινοβλαστών προς μυοϊνοβλάστες. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία όσον αφορά στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.^{48,49}

4. *Παράγοντες της θεμελίου ουσίας του πνεύμονος*

Το κολλαγόνο τύπου I και III, η φμπρονεκτίνη, η βιτρονεκτίνη και ιδιαίτερα η λαμινίνη φαίνεται ότι ευνοούν *in vitro* τη διατήρηση του μυοϊνοβλαστικού φαινοτύπου.⁵⁰⁻⁵³

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ EMTU ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Τα επιθηλιακά κύτταρα δεν αποτελούν απλώς δομικά συστατικά του τοιχώματος των αεραγωγών. Στην ουσία αποτελούν μία εκτεταμένη λειτουργική μονάδα η οποία

απαντά με διάφορους τρόπους σε ποικίλα ερεθίσματα παίζοντας σημαντικό ρόλο στην παθογένεια διαφόρων νόσων. Ειδικά στο άσθμα παράγοντες που μπορούν να επιδράσουν στα επιθηλιακά κύτταρα είναι:

1. *Κυτταροκίνες Th-2*

Η ιντερλευκίνη 4 και 13 προκαλούν την παραγωγή από τα επιθηλιακά κύτταρα TGF-β1, TGF-β2,^{43,54,55} TGF-α,^{56,57} καθώς και IL-8 και GM-CSF.⁵⁷ Ιδιαίτερα σημαντική είναι η παρατήρηση ότι η παραγωγή TGF-β2 από τα επιθηλιακά κύτταρα, ύστερα από τη διέγερσή τους με IL-4 και IL-13, δεν αναστέλλεται παρουσία κορτικοειδών (δεξαμεθαζόνης),⁴³ ενώ σε άλλη έρευνα επιτεύχθηκε αναστολή μέσω της ιντερφερόνης-γ.⁵⁵

2. *Αλλεργιογόνα*

Έκθεση των επιθηλιακών κυττάρων σε παράγωγα του ακάρεος *dermatophagoides pteronysinus*, προκαλεί την παραγωγή TGF-α, IL-8 και GM-CSF.⁵⁷

3. *Μηχανικό stress*

Προκαλεί την παραγωγή TGF-β, fibroblast growth factor-2, insulin-like growth factor-1, platelet derived growth factor-PDGF και endothelin-1.^{38,58}

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ TH-2 ΚΑΙ TGF-B

Ο TGF-β2 που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα, δρώντας στους υποκείμενους ινοβλάστες της AFS, αποτελεί τον κύριο παράγοντα διαφοροποιήσεώς τους προς ενεργοποιημένους μυοϊνοβλάστες.⁴³ Επιπλέον, ο TGF-β2 προκαλεί την παραγωγή και έκκριση συστατικών της θεμελίου ουσίας του πνεύμονος (π.χ. κολλαγόνου τύπου I) καθώς και μιτογόνων ουσιών των λείων μυϊκών ινών και των αγγείων (ενδοθηλίνη-1, vascular endothelial growth factor-VEGF) από τους μυοϊνοβλάστες. Φαίνεται ότι η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) δρα συνεργικά με τον TGF-β2, προάγοντας την παραγωγή κολλαγόνου ουσίας από τους ινοβλάστες.⁵⁹ Τέλος, παρατείνει τη βιωσιμότητα των μυοϊνοβλαστών αναστέλλοντας την απόπτωση αυτών εκ της IL-1β⁶⁰ και συμμετέχει στην υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων (μέσω διέγερσης του EGFR) (Πίνακας 1).

Οι μυοϊνοβλάστες επομένως, αποτελούν πρωταγωνιστικά κύτταρα στα πλαίσια της EMTU κατευθύνοντας το remodeling των αεραγωγών μέσω:

1) της ικανότητάς τους να εκκρίνουν πρωτεΐνες της

Πίνακας 1. Δράσεις TGF-β.

Δράσεις TGF-β
1. Αποτελεί τον κύριο παράγοντα διαφοροποίησης των ινοβλαστών προς μυοϊνοβλάστες
2. Διεγείρει τους ινοβλάστες προς παραγωγή συστατικών της θεμελίου ουσίας
3. Διεγείρει τους ινοβλάστες προς παραγωγή μιτογόνων ουσιών των λείων μυικών ινών και των αγγείων (ET-1, VEGF)
4. Παρατείνει την επιβίωση των μυοϊνοβλαστών αναστέλλοντας την απόπτωση αυτών από την IL-1β
5. Συμμετέχει στην υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων (μέσω διέγερσης του EGFR)

θεμελίου ουσίας του πνεύμονος

- 2) της ικανότητάς τους να παράγουν αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι δρώντας κατά αυτοκρινικό και παρακρινικό τρόπο προκαλούν υπερπλασία των λείων μυικών ινών και των αγγείων.

Έτσι, η IL-4 και η IL-13 παίζουν μείζονα ρόλο στην πρόκληση επαναδιαμόρφωσης (remodeling) των αεραγωγών, διεγείροντας την παραγωγή TGF-β2 από τα επιθηλιακά κύτταρα και μάλιστα κατά κορτικοανθεκτικό τρόπο⁴³. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να εξηγήσει τη συνεχιζόμενη επανόρθωση των αεραγωγών παρά τη θεραπεία με κορτικοειδή και ανοίγει νέους οριζόντες στη θεραπευτική προσέγγιση του άσθματος, βάζοντας ως στόχο την αναστολή της δράσης της IL-4 και της IL-13.

Η άμεση δράση της IL-4 και IL-13 επί των ινοβλαστών έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή εοταξίνης (eotaxin), γνωστού χημειοτακτικού παράγοντα των ηωσινοφίλων. Τα ηωσινόφιλα αποτελούν επίσης δυνητική πηγή TGF-β και η οδός αυτή παριστά έναν άλλο τρόπο μέσω του οποίου οι IL-4 και IL-13 εμπλέκονται στη διαδικασία remodeling των αεραγωγών. Τελευταία διαπιστώθηκε η ικανότητα της IL-4 να προκαλεί με άμεσο τρόπο την παραγωγή κολλαγόνου τύπου III εκ των ινοβλαστών.⁶¹

Επιπλέον, η IL-4 και η IL-13 καθώς και αλλεργιογόνα προκαλούν την παραγωγή IL-8 και GM-CSF από τα επιθηλιακά κύτταρα τόσο ασθματικών, όσο και υγιών απόμων.⁵⁷ Η IL-8 αποτελεί γνωστό χημειοτακτικό παράγοντα των ουδετερόφιλων και έχει βρεθεί σε αυξημένα

επίπεδα σε βιοψίες βρογχικού βλεννογόνου και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθματικών ασθενών.^{62,63} Η έντονη συμμετοχή των ουδετερόφιλων στη φλεγμονή των αεραγωγών επί άσθματος, χαρακτηρίζει τις βαρύτερες μορφές αυτού. Ο GM-CSF προάγει την ωρίμανση των δένδριτικών κυττάρων (κύρια αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος) και ευνοεί την επιβίωση των ηωσινοφίλων.^{64,65}

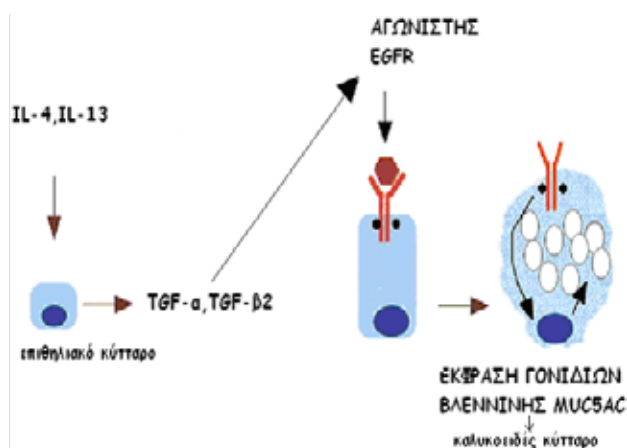
Τελευταία διαπιστώθηκε ότι οι λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών παρουσία TGF-β1 προβαίνουν σε έκκριση connective tissue growth factor-CTGF, vascular endothelial growth factor-VEGF, insulin growth factor-IGF, καθώς και συστατικών της εξωκυτταρίου δομικής ουσίας του πνεύμονος.⁶⁶

TGF-Α

Ο παράγων TGF-α παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα παρουσία Th-2 κυτταροκινών (IL-4 και IL-13),^{56,57} αλλά και παραγόντων ακάρεων (dermatophagoides pteronyssinus)⁵⁷ και εμπλέκεται στην υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων. Ο TGF-α αποτελεί αγωνιστή του EGFR (epidermal growth factor receptor). Η διέγερση του τελευταίου έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη ενός ενδοκυτταρίου καταρράκτη αντιδράσεων που καταλήγει στην ενεργοποίηση γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν την παραγωγή βλεννίνης. Η IL-4, η IL-13 και τα αλλεργιογόνα φαίνεται ότι δρουν συνεργικά (αλλά όχι αθροιστικά) στην παραγωγή TGF-α από τα επιθηλιακά κύτταρα. Ενδιαφέρον είναι και το γεγονός ότι τα τελευταία προβαίνουν σε έκκριση TGF-α παρουσία μόνον αλλεργιογόνων.⁵⁷

Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι η EMTU εμπλέκεται στην επιστράτευση (recruitment) ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς, ύστερα από έκκριση eotaxin από τους ινοβλάστες, μετά από διέγερση των τελευταίων παρουσία IL-4 και IL-13. Τα ηωσινόφιλα επίσης αποτελούν πηγή TGF-α και ενοχοποιούνται για την πρόκληση υπερπλασίας των καλυκοειδών κυττάρων μέσω ενεργοποίησης του EGFR (Εικόνα 2).

Φαίνεται ότι στην υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων εμπλέκεται και ο TGF-β, καθώς βρέθηκε ότι αυξάνει την έκφραση του γονιδίου βλεννίνης MU-C5AC. Αντισώματα κατά του TGF-β2 αναστέλλουν εν μέρει την ικανότητα της IL-13 να προκαλεί αυξημένη



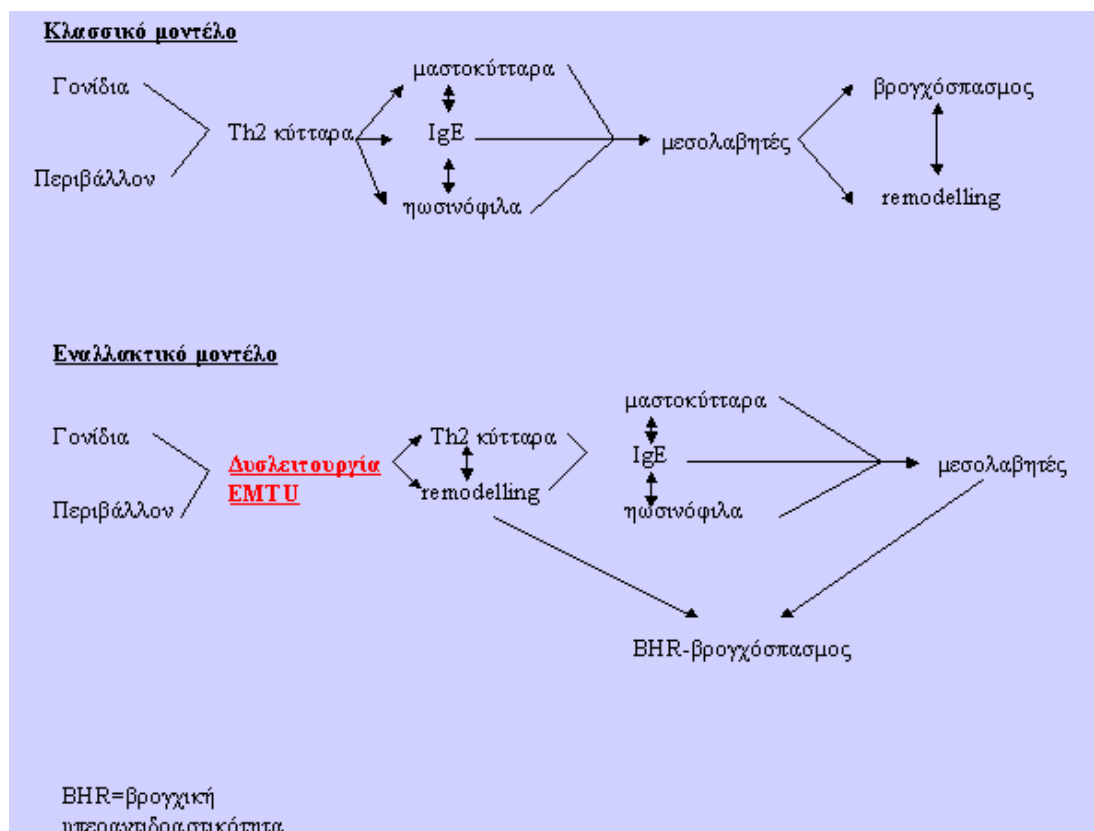
Εικόνα 2. Υπερπλασία καλυκοειδών κυττάρων στο άσθμα και κυτταροκίνες Th-2.

παραγωγή βλέννης.⁵⁴

Η παραγωγή MMP-2 (μεταλλοπρωτεϊνάσης-2) από τα επιθηλιακά κύτταρα προκαλεί υπερπλασία των ινοβλαστών της AFS.³⁷

Η θεωρία της επανενεργοποίησης της επιθηλιακής μεσεγχυματικής τροφικής μονάδας στο άσθμα εισάγει ένα διαφορετικό μοντέλο στην παθογένεια της νόσου. Το μοντέλο αυτό θέτει την επαναδιαμόρφωση (remodeling) και τη φλεγμονή των αεραγωγών σε παράλληλη εξέλιξη, χωρίς να είναι απαραίτητο η τελευταία να προηγείται της πρώτης. Και στην περίπτωση αυτή επιβεβαιώνεται η θεμελιώδης σημασία που έχει η επικράτηση της λεμφοκυτταρικής Th-2 σειράς στο άσθμα. Όπως αναφέρθηκε, οι κυτταροκίνες Th-2 παίζουν σημαντικό ρόλο στην επανενεργοποίηση της EMTU δρώντας κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα, αλλά και στα υποκείμενα μεσεγχυματικά. Σε κάθε επίπεδο εξέλιξης του άσθματος και ανεξάρτητα από την Th-2 καθοδηγούμενη φλεγμονή των αεραγωγών, οι Th-2 κυτταροκίνες μπορούν να αλληλεπιδράσουν με την EMTU με τελικό αποτέλεσμα το remodeling των αεραγωγών (Εικόνα 3).

Με βάση το μοντέλο της EMTU μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει ο αυξημένος ρυθμός απώλειας της FEV₁ σε ασθματικούς ασθενείς παρά την αγωγή με κορτικοειδή,



Εικόνα 3. Κλασσικό και εναλλακτικό μοντέλο παθογένειας άσθματος.

η παρουσία remodeling των αεραγωγών ενωρίς στην πορεία της νόσου⁶⁷ καθώς και το γεγονός ότι η έγκαιρη εισαγωγή εισπνεόμενων κορτικοειδών καταστέλλει τη φλεγμονή των αεραγωγών, έχει όμως μικρό αποτέλεσμα στον αυξημένο ρυθμό μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας (που βασίζεται στη μέτρηση της FEV₁ μετά βρογχοδιαστολή).⁶⁸⁻⁷⁰

Φαίνεται ότι εκτός από την αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων για τη δημιουργία πόλωσης των Th λεμφοκυττάρων υπέρ της Th-2 σειράς, πιθανότατα σημαντικό ρόλο παίζει και η διαταραχή της επικοινωνίας στα πλαίσια της επιθηλιακής μεσεγγυμα-

τικής τροφικής μονάδας. Δημιουργείται το ερώτημα κατά πόσον οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί διαφέρουν στο ήπιο και στο σοβαρό άσθμα. Κατά πόσο δηλαδή στο πρώτο σημαντικότερη είναι η υπό των Th-2 καθοδηγούμενη φλεγμονή των αεραγωγών και στο τελευταίο η επανενεργοποίηση της EMTU. Έτσι, ανοίγονται καινούργιοι δρόμοι στην κλινική έρευνα που θέτουν στο επίκεντρο την IL-4 και την IL-13 με την ελπίδα ότι η αναστολή της δράσης τους θα έχει θεραπευτικά οφέλη στο άσθμα κυρίως στο επίπεδο της επαναδιαμόρφωσης των αεραγωγών, όπου τα κορτικοειδή δεν προσφέρουν πλήρη κάλυψη.

SUMMARY

The role of the epithelial - mesenchymal unit in the pathogenesis of asthma

V. Tzilas

4th Pulmonology Department, Athens Chest Hospital (Sotiria)

*Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways and a lot of progress has been made in the understanding of its pathogenesis. Yet, there are many points that need further clarification and among them Holgate's theory regarding the reactivation of the epithelial-mesenchymal trophic unit is of great interest. Epithelial cells under the influence of various stimuli secrete mediators, which affect mucous glands and myofibroblasts of the mesenchymal layer. The final result is permanent structural alterations of the airways, otherwise known as remodelling. This theory offers new target research areas in the therapy of asthma. **Pneumon 2006; 19(4):339-348.***

Key words: Asthma, epithelial-mesenchymal trophic unit (EMTU), remodeling, myofibroblast, transforming growth factor- β (TGF- β).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weiss ST, Tosteson TD, Segal MR, et al. Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:58-64.
2. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long non-smokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J* 1999; 14:892-896.
3. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984; 39:131-136.
4. Hudon C, Turcotte H, Laviolette M, et al. Characteristics of bronchial asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:195-202.
5. Panhuysen CIM, Schouten JP, Koëter GH, et al. Risk factors for the development of irreversible airway obstruction in asthma patients: a 25 year follow-up study. In *Genetics and Natural History of Asthma*. Thesis Groningen 1996; 133-147.
6. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1830-1837.
7. Chalmers GW, MacLeod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57:226-230.
8. Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, et al. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1519-1529.
9. Kerstjens HA, Brand PL, Postma DS. Risk factors for

- accelerated decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(6 Pt 2):S266-S272.
10. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194-1200.
 11. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331:700-705.
 12. Roche WR, Beasley R, Williams JH, et al. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; 1:520-524.
 13. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, et al. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:507-511.
 14. Holgate ST, Lackie P, Wilson S, et al. Bronchial epithelium as a key regulator of airway allergen sensitization and remodelling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:S113-S117.
 15. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, et al. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1745-1753.
 16. Chetta A, Foresi A, Del-Donno M, et al. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997; 111:852-857.
 17. Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, et al. Airway remodeling in cough-variant asthma [letter]. *Lancet* 2000; 356:564-565.
 18. Carroll N, Elliot J, Morton A, et al. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:405-410.
 19. Dunnill M, Massarella G, Anderson J. Comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema. *Thorax* 1969; 24:176-179.
 20. Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13:27-33.
 21. Shimura S, Andoh Y, Haraguchi M, et al. Continuity of airway goblet cells and intraluminal mucus in the airways of patients with bronchial asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:1395-1401.
 22. Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, et al. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest* 1992; 101:916-921.
 23. Ordóñez CL, Khashayar R, Wong HH, et al. Mild and moderate asthma is associated with goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:517-523.
 24. Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:1041-105.
 25. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma: From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:1720-1745.
 26. Chetty A, Davis P, Infeld M. Effect of elastase on the directional migration of lung fibroblasts within a three-dimensional collagen matrix. *Exp Lung Res* 1995; 21:889-899.
 27. Harrison NK, Dawes KE, Kwon OJ, Barnes PJ, Laurent GJ, Chung KF. Effects of neuropeptides on human lung fibroblast proliferation and chemotaxis. *Am J Physiol* 1995; 268:L278-L283.
 28. Mio T, Liu XD, Adachi Y, Striz I, Skold CM, Romberger DJ, Spurzem JR, Illig MG, Ertl R, Rennard SI. Human bronchial epithelial cells modulate collagen gel contraction by fibroblasts. *Am J Physiol* 1998; 274: L119-L126.
 29. Evans MJ, Van Winkle LS, Fanucchi MV, Plopper CG. The attenuated fibroblast sheath of the respiratory tract. Epithelial-Mesenchymal trophic unit. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21:655-657.
 30. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:507-511.
 31. Evans MJ, Guha SC, Cox RA, Moller PC. Attenuated fibroblast sheath around the basement membrane zone in the trachea. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8:188-192.
 32. Roche WR. Inflammatory and structural changes in the small airways in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:S191-S194.
 33. Weibel E, Crystal R. Structural organization of the pulmonary interstitium. In *The Lung*. RG Crystal, JB West, PJ Barnes, ER Weibel, editors. Lippincott Raven, Philadelphia. 1997; 685-695.
 34. http://www.worldallergy.org/educational_programs/world_allergy_forum/denver_2003/howarth/slide27.shtml
 35. Minoo P, King RJ. Epithelial-mesenchymal interactions in lung development. *Annu Rev Physiol* 1994; 56:13-453.
 36. Warburton D, Schwarz M, Tefft D, Flores-Delgado G, Anderson KD, Cardoso WV. The molecular basis of lung morphogenesis. *Mech Dev* 2000; 92:55-81.
 37. Xu J, Benyon RC, Leir SH, et al. Matrix metalloproteinase-2 from bronchial epithelial cells induces the

- proliferation of subepithelial fibroblasts. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:881-888.
38. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:193-204.
 39. Holgate ST, Davies DE. Airway inflammation and remodelling in asthma – cause and effect? *Immunologist* 2001; 8:131-5.
 40. Gizycki MJ, Adelroth E, Rogers AV, O'Byrne PM, Jeffery PK. Myofibroblast involvement in the allergen-induced late response in mild atopic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16:664-73.
 41. Darby I, Skalli O, Gabbiani G. Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest* 1990; 63:21-9.
 42. Chamley JH, Campbell GR, McConnell JD, Groschel-Stewart U. Comparison of vascular smooth muscle cells from adult human, monkey and rabbit in primary culture and in subculture. *Cell Tissue Res* 1977; 177:503-22.
 43. Richter A, Puddicombe SM, Lordan JL, Bucchieri F, Wilson SJ, Djukanovic R, Dent G, Holgate ST, Davies DE. The contribution of Interleukin (IL)-4 and IL-13 to the Epithelial-Mesenchymal trophic unit in Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25:385-391.
 44. Zhang HY, Phan SH. Inhibition of myofibroblast apoptosis by transforming growth factor beta(1). *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21:658-65.
 45. Hinz B, Mastrangelo D, Iselin CE, Chaponnier C, Gabbiani G. Mechanical tension controls granulation tissue contractile activity and myofibroblast differentiation. *Am J Pathol* 2001; 159:1009-20.
 46. Mochitate K, Pawelek P, Grinnell F. Stress relaxation of contracted collagen gels: disruption of actin filament bundles, release of cell surface fibronectin, and down-regulation of DNA and protein synthesis. *Exp Cell Res* 1991; 193:198-207.
 47. Yang Y, Beqaj S, Kemp P, Ariel I, Schuger L. Stretch-induced alternative splicing of serum response factor promotes bronchial myogenesis and is defective in lung hypoplasia. *J Clin Invest* 2000; 106:1321-30.
 48. Swartz MA, Tschumperlin DJ, Kamm RD, Drazen JM. Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:6180-5.
 49. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Mechanical stimuli to airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(suppl):S90-4.
 50. Hayward IP, Bridle KR, Campbell GR, Underwood PA, Campbell JH. Effect of extracellular matrix proteins on vascular smooth muscle cell phenotype. *Cell Biol Int* 1995; 19:839-46.
 51. Zhang J, O'Shea S, Liu J, Schuger L. Bronchial smooth muscle hypoplasia in mouse embryonic lungs exposed to a laminin beta1 chain antisense oligonucleotide. *Mech Dev* 1999; 89:15-23.
 52. Beqaj S, Jakkaraju S, Mattingly RR, Pan D, Schuger L. High RhoA activity maintains the undifferentiated mesenchymal cell phenotype, whereas RhoA down-regulation by laminin-2 induces smooth muscle myogenesis. *J Cell Biol* 2002; 156:893-903.
 53. Scaffidi AK, Moodley YP, Weichselbaum M, Thompson PJ, Knight DA. Regulation of human lung fibroblast phenotype and function by vitronectin and vitronectin integrins. *J Cell Sci* 2001; 114:3507-16.
 54. Chu HW, Balzar S, Seedorf GJ, Westcott JY, Trudeau JB, Silkoff P, Wenzel SE. Transforming Growth Factor- β 2 induces bronchial epithelial mucin expression in asthma. *American Journal of Pathology* 2004; 165:1097-1106.
 55. Wen F-Q, Kohyama T, Liu X, Zhu YK, Wang H, Kim HJ, Kobayashi T, Abe S, Spurzem JR, Rennard SI. Interleukin-4 and interleukin-13 enhanced transforming growth factor- β 2 production in cultured human bronchial epithelial cells is attenuated by interferon- γ . *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:484-490.
 56. Booth BW, Adler KB, Bonner JC, Tournier F, Martin LD. Interleukin-13 induces proliferation of human airway epithelial cells in vitro via a mechanism mediated by Transforming Growth Factor- α . *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25:739-743.
 57. Lordan JL, Bucchieri F, Richter A, Konstantinidis A, Holloway JW, Thornber M, Puddicombe SM, Buchanan D, Wilson SJ, Djukanovic R, Holgate ST, Davies DE. Cooperative effects of Th2 cytokines and allergen on normal and asthmatic bronchial epithelial cells. *J Immunol* 2002; 169:407-414.
 58. Swartz MA, Tschumperlin DJ, Kamm RD, Drazen JM. Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:6180-6185.
 59. Dube J, Chakir J, Dube C, Grimard Y, Laviolette M, Boulet L-P. Synergistic action of endothelin-1 on the activation of bronchial fibroblast isolated from normal and asthmatic subjects. *International Journal of Experimental Pathology* 2000; 81:429.
 60. Zhang H-Y, Phan HS. Inhibition of Myofibroblast Apoptosis by Transforming Growth Factor- β 1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21:658-66561.

61. Batra V, Musani AI, Hastie AT, Khurana S, Carpenter KA, Zangrilli JG, Peters SP. Bronchoalveolar lavage fluid concentrations of transforming growth factor TGF- β 1, TGF- β 2, interleukin IL-4 and IL-13 after segmental allergen challenge and their effects on α -smooth muscle actin and collagen III synthesis by primary human lung fibroblasts. *Clinical & Experimental Allergy* 2004; 437.
62. Teran LM, Carroll MP, Frew AJ, Redington AE, Davies DE, Lindley I, Howarth PH, Church MK, Holgate ST. Leukocyte recruitment after local endobronchial allergen challenge in asthma: relationship to procedure and to airway interleukin-8 release. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:469.
63. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, KF Chung, PJ Barnes. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1532.
64. Xing Z, Braciak T, Ohkawara Y, Sallenne JM, Foley R, Sime PJ, Jordana M, Graham FL, Gauldie J. Gene transfer for cytokine functional studies in the lung: the multifunctional role of GM-CSF in pulmonary inflammation. *J Leukocyte Biol* 1996; 59:481.
65. Wang J, Snider DP, Hewlett BR, Lukacs NW, Gauldie J, Liang H, Xing Z. Transgenic expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces the differentiation and activation of a novel dendritic cell population in the lung. *Blood* 2000; 95:2337.
66. Jarai G, Sukkar M, Garrett S, Duroudier N, Westwick J, Adcock I, Chung KF. Effects of interleukin-1 β , interleukin-13 and transforming growth factor- β on gene expression in human airway smooth muscle using gene microarrays. *Eur J Pharmacol* 2004; 497(3):255-265.
67. Fedorov IA, Davies DE, Wilson SJ, Holgate ST. Persistent activation of the epithelial mesenchymal trophic unit (EMTU) in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A452.
68. Szeffler S, Weiss S, Tonascia J. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma: the Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1054-1063.
69. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM, START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361:1071-1076.
70. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, Sears MR. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low post-bronchodilator FEV₁/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1480-1488.

Η φυματίωση σε ελληνικά περιοδικά της περιόδου 1854-1901

Κ.ΑΘ. Μπουζιά¹
Ε. Χριστοπούλου-Αλετρά²

¹Ιατρός, ²Επικούρη Καθηγήτρια, Ιστορία Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Λέξεις Κλειδιά: Φυματίωση, Ελληνικός Ιατρικός Τύπος, Κωχ, μυκοβακτηρίδιο, μολυσματική νόσος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Αντικείμενο της παρούσης μελέτης αποτελεί η ιστορία της φυματίωσης κατά την περίοδο 1854 έως 1901, δηλ. στο δεύτερο μισό του 19ου αιώνα. Η πραγμάτευση του θέματος στηρίχθηκε κυρίως στη σχετική επιστημονική αρθρογραφία του ιατρικού Τύπου της εποχής. Μέσα από τον τελευταίο αναδύεται η εξέλιξη της εικόνας που είχε η τότε επιστημονική κοινότητα για τη φυματίωση. Η μεγάλη θνησιμότητα της νόσου ώθησε τους επιστήμονες να ασχοληθούν εντατικά με την έρευνά της. Κατά την περίοδο 1854 έως 1901 λαμβάνουν χώρα σπουδαίες ανακαλύψεις, που ανατρέπουν πολλές θεωρίες που ίσχυαν μέχρι τα μέσα του 19ου αιώνα. Συγκεκριμένα, δίνεται ένα τέλος στις διαφωνίες των ιατρών ως προς τους τρόπους μετάδοσης της φυματίωσης, αφού αποδεικνύεται η μολυσματική της φύση, ενώ η ανακάλυψη του αιτίου της νόσου θέτει σε νέα βάση τις έρευνες για την ανεύρεση αποτελεσματικής θεραπείας. Οι Έλληνες ιατροί παρακολουθούν τις έρευνες των ξένων συναδέλφων τους, όπως φαίνεται μέσα από τα άρθρα τους, όπου αναδημοσιεύουν και σχολιάζουν ξένες μελέτες ενώ παράλληλα δημοσιεύουν και τα αποτελέσματα δικών τους πειραματισμών. *Πνεύμων 2006, 19(4):349-356.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδιαφέρον που παρακινεί στη διερεύνηση του θέματος της φυματίωσης κατά τη συγκεκριμένη ιστορική περίοδο απορρέει από τους ιδιαίτερα υψηλούς επιδημιολογικούς δείκτες νόσησης και θανάτων. Η βιομηχανική επανάσταση του τέλους του 18^{ου} και των αρχών 19^{ου} αιώνα απέτελεσε μία περίοδο μεγάλης έξαρσης της φυματίωσης σε βάρος των πληθυσμών¹. Στην Ελλάδα, η βιομηχανική επανάσταση συντελείται με έναν περίπου αιώνα καθυστέρηση και δημιουργεί αντίστοιχα φαινόμενα αστυφιλίας με τα συνεπακόλουθα προβλήματα, που αφορούσαν στην υγεία. Ο Ιατρικός Τύπος της εποχής ασχολείται ιδιαίτερα με τη φυματίωση και αναδεικνύει την εξέλιξη της εικόνας που είχε η επιστημονική κοινότητα για αυτή την ασθένεια.

Αλληλογραφία:
Κατερίνα ΑΘ. Μπουζιά
31^{ης} Αυγούστου 54,
41221, Λάρισα
Τηλ./Φαξ: 2410 235689
Κινητό: 6937443309
e-mail: kbouzia@med.auth.gr

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η φυματίωση απετέλεσε αντικείμενο έρευνας και μελέτης ήδη από την αρχαιότητα. Λεπτομερής περιγραφή της νόσου αναφέρεται στα Ιπποκρατικά κείμενα,² στα οποία οφείλεται η ονομασία της ως «φθίσις»³. Ο όρος «tuberculosis», λατινικής προέλευσης, δεν εμφανίζεται πριν το 1834 και προέρχεται από τη λέξη «tubercula» που στη νέα ελληνική γλώσσα αποδίδεται ως «φυμάτια».⁴ Από τους εκπροσώπους της ελληνορωμαϊκής Ιατρικής, ο Γαληνός πρώτος χαρακτηρίζει τη «φθίση» ή «φθόη»⁵ όπως αλλιώς αναφέρεται στα κείμενά του, ως νόσο μολυσματική, που οφείλεται σε ειδικό «παράσιτο».⁶

Με τη φυματίωση επίσης ασχολήθηκε και ο εφευρέτης του στηθοσκοπίου Ρενέ Λαεννέκ (René Laennec, 1781-1826) και συγκεκριμένα, με την εκδήλωση της νόσου στους πνεύμονες. Το 1868 αποδεικνύεται η μολυσματικότητα της φυματίωσης χάρη στα πειράματα του Γάλλου ερευνητή Ζαν Αντουάν Βιλμέν (Jean Antoine Villemin, 1827-1892) με τον εμβολιασμό φυματιώδους υλικού σε ζώα.⁷ Ιδιαίτερη θέση ανάμεσα στους ερευνητές της φυματίωσης κατέχει ασφαλώς ο μικροβιολόγος Ρόμπερτ Κωχ (Robert Koch, 1843-1910) ο οποίος το 1882 ανακάλυψε το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ή «βάκιλο του Κωχ», που αποτελεί το μικροβιακό αίτιο της φυματίωσης.

Από τους ερευνητές του 20ού αιώνα που ασχολήθηκαν με τη φυματίωση ξεχωρίζει ο Αυστριακός παιδίατρος Κλέμενς φον Πίρκετ (Clemens von Pirquet, 1874-1929) για τη συμβολή του στη διάγνωση της φυματίωσης με την καθιέρωση της ομώνυμης δερμοαντίδρασης το 1907 («αντίδραση Πίρκετ»), καθώς επίσης και ο Γάλλος Τσάρλς Μαντού (Charles Mantoux, 1877-1947) για την εισαγωγή της φυματινοαντίδρασης Mantoux⁸ το 1908, η οποία χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα ως διαγνωστικό μέσο. Καθοριστική για την πρόληψη της φυματίωσης ήταν η παρασκευή του εμβολίου B.C.G. (Bacille de Calmette-Guerin) από τον Γάλλο βακτηριολόγο Calmette-Leon-Charles Albert (1863-1932),⁹ τον κτηνίατρο Guérin Camille¹⁰ (1872-1961) και τον Benjamin Weill-Halle¹¹ (1875-1958) το 1906 και η χρησιμοποίησή του για τον εμβολιασμό των παιδιών το 1921 μετά από ανακαλλιέργειες 13 ετών.

Όσον αφορά στη θεραπεία της, καθοριστική ήταν η ανακάλυψη της στρεπτομυκίνης το 1944 από τον Αμερικανορόσο Σέλμαν Ουόκμαν (Selman Waksman,

1888-1973), η οποία αποτέλεσε το πρώτο αποτελεσματικό αντιφυματικό αντιβιοτικό. Το 1945 η στρεπτομυκίνη χρησιμοποιείται για πρώτη φορά σε ασθενείς και τα αποτελέσματά της δημοσιεύονται από δύο Αμερικανούς ερευνητές της κλινικής Mayo τον βακτηριολόγο Horton Corwin Hinshaw (1902-1994) και τον παθολόγο William Hugh Feldman¹² (1892-1974) οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για το Νόμπελ Ιατρικής το 1952, που απονεμήθηκε τελικά στον Ουόκμαν. Εντυπωσιακή είναι η άμεση χρήση της στρεπτομυκίνης στην Ελλάδα από τον Κωνσταντίνο Χωρέμη, καθηγητή της Παιδιατρικής. Τα αποτελέσματά της δημοσιεύονται το 1948 στη μονογραφία του *Η εφαρμογή της στρεπτομυκίνης εις την θεραπείαν της παιδικής φυματίωσης*, η οποία και βραβεύτηκε από την Ακαδημία Αθηνών.¹³ Τέλος, ανάμεσα σε άλλες ιστορικές πληροφορίες ιδιαίτερη μνεία γίνεται στη Μαρία Καλαποθάκη, την πρώτη Ελληνίδα ιατρό που πρωτοστάτησε στην οργάνωση του αντιφυματικού αγώνα στην Ελλάδα το 1897.¹⁴

ΑΙΤΙΑ

Σχετικά με τα αίτια της φυματίωσης, υπήρχε μεγάλη διάσταση απόψεων μεταξύ των ιατρών που ασχολήθηκαν με την παθογένεια της νόσου. Μία από τις επικρατέστερες απόψεις, στα μέσα του 19^{ου} αιώνα, ήταν η ιπποκρατική, ότι δηλαδή η φυματίωση είναι «νόσος μολυσματική» οφειλόμενη σε «παράσιτο» το οποίο, εισερχόμενο στον ανθρώπινο οργανισμό, προκαλεί την ανάπτυξη της νόσου. Διαμετρικά αντίθετη ήταν «η θεωρία της αυτόματης γέννησης» της νόσου, θεωρία που είχε διατυπώσει ο Αριστοτέλης, οι υποστηρικτές της οποίας απέρριπταν τη μόλυνση ως αιτία εκδήλωσης της φθίσης. Άλλοι επιστήμονες δέχονταν αφενός τη μόλυνση ως έναν πιθανό αιτιολογικό παράγοντα, δεν απέκλειαν ωστόσο και την πιθανότητα της αυτόματης ανάπτυξής της.¹⁵

Το 1854, δηλαδή 28 χρόνια πριν από τις ανακαλύψεις του Κωχ, η πλειοψηφία των ιατρών απέρριπτε τις θεωρίες περί της μολυσματικής προέλευσης της νόσου και θεωρούσε, απουσία κληρονομικής προδιάθεσης, αδύνατη την ανάπτυξή της. Ακόμα και το 1885, τρία χρόνια μετά την ανακάλυψη του βακίλου του Κωχ, ως μικροβιακού αίτιου της φυματίωσης, εξακολουθούν να υπάρχουν αμφιβολίες, εμφανώς όμως λιγότερες. Μόνο

προς το τέλος του 19ου αιώνα και τις αρχές του 20ού, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι πλέον αποδεκτό από ολόκληρη την επιστημονική κοινότητα ως το μόνο αίτιο πρόκλησης της νόσου.¹⁶ Για την εδραίωση της παραπάνω άποψης συνέβαλαν καθοριστικά τα πειράματα του Κωχ και του Βιλμέν, τα οποία μελετήθηκαν από πολυάριθμους Ευρωπαίους ερευνητές της εποχής και δημοσιεύτηκαν στον ελληνικό ιατρικό Τύπο.

ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Μεγάλη διάσταση επίσης απόψεων επικρατούσε σχετικά με τους τρόπους μετάδοσης της νόσου. Στα μέσα του 19ου αιώνα η άποψη ότι η νόσος ήταν δυνατό να μεταδοθεί από πάσχον σε υγιές άτομο δια του συγχρωτισμού, ακόμα και για μεγάλο χρονικό διάστημα, απορριπτόταν από την πλειοψηφία των επιστημόνων, οι οποίοι ισχυρίζονταν, ότι η φυματίωση δεν θα μπορούσε να αναπτυχθεί σε κάποιον οργανισμό, χωρίς να υπάρχει κληρονομική προδιάθεση.¹⁷

Η θεωρία αυτή δέχτηκε μεγάλο πλήγμα το 1868, όταν ο Βιλμέν επέτυχε τη μετάδοση της νόσου εμβολιάζοντας φυματιώδες υλικό σε ζώα, αποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο τη μολυσματική φύση της νόσου. Στα χρόνια που ακολούθησαν πραγματοποιούνται ανάλογα πειράματα από πολυάριθμους ερευνητές, με σκοπό την επιβεβαίωση της θεωρίας.¹⁸ Στα πολυσέλιδα δημοσιεύματα του ιατρικού περιοδικού *Γαληνός*, κατά την περίοδο 1885-1892, περιγράφονται λεπτομερώς οι μέθοδοι εμβολιασμού του μολυσματικού υλικού, οι συνθήκες διεξαγωγής των πειραμάτων, η εκδήλωση ή όχι της νόσου και το χρονικό διάστημα που απαιτούνταν μέχρι την εκδήλωσή της. Ωστόσο, όλα τα παραπάνω δεν κατόρθωσαν να πείσουν το σύνολο των ιατρών.

Τρία χρόνια μετά την ανακάλυψη του Κωχ, το 1885, οι επιστήμονες ακόμη διαφωνούσαν ως προς τη μεταδοτικότητα της νόσου και αμφισβητούσαν τους τρόπους μετάδοσής της.¹⁹ Οι επικρατέστερες μελέτες Γάλλων αλλά και Ελλήνων ιατρών, σε μεγάλο αριθμό ασθενών, που είτε παρουσιάστηκαν σε ευρωπαϊκά συνέδρια είτε δημοσιεύτηκαν στον επιστημονικό Τύπο, αναφέρονται στην κληρονομική μετάδοση της νόσου, στη μετάδοσή της μεταξύ συζύγων, λόγω συγκατοίκησης, τη δια του συγχρωτισμού μετάδοσης, καθώς και τη δια μέσου των αντικειμένων, όπως τα ρούχα και τα έπιπλα, που ανήκαν

σε φυματικούς. Ο Λαενέκ συνιστά, συγκεκριμένα, να αποφεύγεται η χρησιμοποίηση από άλλα άτομα κάθε αντικειμένου και ενδύματος που ανήκε σε φυματικούς.²⁰ Τις ίδιες προφυλάξεις συστήνει και ο ιατρός Σπ. Κανέλλης στα άρθρα του στον *Γαληνό*, το 1887.²¹

Δεν λείπουν εντούτοις οι πολέμοι της ιδέας της μεταδοτικότητας της φθίσης, οι οποίοι παρουσιάζουν πολυάριθμα παραδείγματα φυματικών οι οποίοι δε μετέδωσαν τη νόσο στο συγγενικό ή οικείο περιβάλλον τους. Ως κύριο επιχείρημα αναφέρεται η κατάσταση υγείας των ιδίων των ιατρών, οι οποίοι, αν και περνούν μεγάλα χρονικά διαστήματα σε φθισιατρεία και έρχονται καθημερινά σε επαφή με φυματικούς, δεν ασθενούν. Το ίδιο, άλλωστε, φαίνεται να συμβαίνει και με τους περισσότερους νοσηλευτές.²²

Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψη, οι υποστηρικτές της ιδέας της «μεταδοτικότητας» της φυματίωσης συμφωνούν ότι στη μετάδοση της νόσου υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες.²³ Άλλοι παράγοντες που διατείνονται ότι ευνοούν τη μόλυνση είναι, μαζί με την κληρονομική προδιάθεση, η αδύναμη κράση, οι άσχημες συνθήκες διατροφής και διαβίωσης, η ανθυγιεινή εργασία και γενικά η καταπόνηση του σώματος. Τα πράγματα φαίνονται πιο ξεκάθαρα στις αρχές του εικοστού αιώνα, οπότε και η ιατρική κοινότητα συμφωνεί ότι η φυματίωση είναι μεταδοτική νόσος.²⁴ Ως κυριότερη πηγή της φυματίωσης του ανθρώπου αναφέρονται τα πύελα των φυματικών, τα οποία είναι δυνατόν να εισέλθουν στον οργανισμό δια της εισπνοής για να εγκατασταθούν στον πνεύμονα.²⁵

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Όσον αφορά στην κλινική εικόνα της φυματίωσης, δεν φαίνεται να υπάρχει ουσιαστική διαφωνία μεταξύ των επιστημόνων της εποχής.²⁶

Ειδικότερα, γύρω στο 1854, οι περισσότεροι από τους ιατρούς περιγράφουν στα άρθρα τους τα συμπτώματα των φθισικών διακρίνοντας τα σε τρία στάδια.²⁷ Στο πρώτο στάδιο της φθίσης η θρέψη του φθισικού είναι ισχνή. Παρουσιάζεται επίσης δύσπνοια, αιμόπτυση, βήχας, καθώς και έντονος πόνος στο θώρακα. Στο δεύτερο στάδιο τα συμπτώματα επιδεινώνονται ενώ εμφανίζεται επίσης πυρετός, συχνά διαλείπουσας μορφής. Το τρίτο στάδιο, εισβάλλει ύπουλα και χαρακτηρίζεται από

την απότομη και μεγάλη έκπτωση των δυνάμεων του ασθενούς. Σε άτομα με προδιάθεση στη νόσο, συχνά περιγράφεται η «φθισική όψη», η οποία εκδηλώνεται με απίσχνανση, εσπερινούς πυρετούς, απώλεια όρεξης και νυχτερινούς ιδρώτες.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει ένα σύμπτωμα που είναι κοινό σε όλους τους φθισικούς και το οποίο είναι σταθερό καθ' όλη την πορεία της νόσου: Η αδυναμία να πιστέψουν ή να παραδεχθούν ότι πάσχουν από μία σοβαρή και δυσίατη ασθένεια, όπως η φυματίωση. Αποδίδουν μάλιστα τα συμπτώματά τους σε ασήμαντα αίτια, όπως σε ένα ελαφρύ κρυολόγημα ή ακόμη και σε δυσπεψία. Ακόμη μεγαλύτερη έκπληξη προκαλεί το γεγονός ότι αυτού του είδους η αντίδραση δεν παρατηρείται μόνο σε ασθενείς χωρίς καμιά ιατρική γνώση, αλλά και σε έμπειρους ιατρούς και σε διακεκριμένους καθηγητές της Ιατρικής Σχολής. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση του πρώτου καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών του Καθηγητή της Ανατομίας και Φυσιολογίας Δημητρίου Α. Μαυροκορδάτου (1811-1835),²⁸ ο οποίος, ακόμη και λίγες μέρες πριν αποβιώσει, προγραμματίζε τα μαθήματα του χειμερινού εξαμήνου και, επειδή δεν μπορούσε να πάει στο Πανεπιστήμιο, αποφάσισε να καλέσει τους φοιτητές στο σπίτι του και να συνεχίσει εκεί τα μαθήματα.²⁹

Στις δεκαετίες που ακολουθούν μετά την ανακάλυψη του βακίλου (1882) τα συμπτώματα, που αναφέρονται στα άρθρα του Γαληνού από τους ιατρούς της εποχής ως χαρακτηριστικά της φυματίωσης, δεν διαφέρουν, σε γενικές γραμμές, από αυτά που ήδη αναφέρθηκαν ενώ περιγράφονται ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.³⁰

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Από τους περισσότερους ιατρούς, είναι κοινά αποδεκτό ότι η διάγνωση της φυματίωσης παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Στα μέσα του 19^{ου} αιώνα, οι ιατροί στηρίζονταν στα ευρήματα της κλινικής εξέτασης, τα οποία και σε αυτήν την περίπτωση διαιρούσαν σε τρία στάδια, όπως αυτά περιγράφονται σε άρθρα του περιοδικού *Ιατρική Μέλισσα* το 1854.³¹ Στο πρώτο στάδιο τα ευρήματα από την ακρόαση και την επίκρουση του πνεύμονα είναι ελάχιστα, ενώ στα επόμενα στάδια γίνονται εντονότερα και εύκολα αντιληπτά από τον

ιατρό.

Μετά την ανακάλυψη από τον Κωχ του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, η διάγνωση δεν στηρίζεται πλέον μόνο στην κλινική εξέταση. Οι ιατροί αναζητούν το βακτηρίδιο στα πτύελα και τους ιστούς των ασθενών που κρίθηκαν ως φυματικοί.³² Σε μεγάλο αριθμό ασθενών βρέθηκαν πολυάριθμα μυκοβακτηρίδια στα πτύελά τους, γεγονός που επιβεβαίωσε την αρχική διάγνωση. Οι περισσότεροι επιστήμονες της εποχής είναι πεπεισμένοι για τη διαγνωστική αξία του βακτηριδίου και υποστηρίζουν ότι η ανεύρεσή του υπερτερεί των άλλων ευρημάτων από την κλινική εξέταση.

Ωστόσο, δεν λείπουν εκείνοι που αμφισβητούν τη σπουδαιότητα της μεθόδου, καθώς σε πολλές περιπτώσεις φυματικών η εξέταση πτυέλων ήταν αρνητική. Αυτές οι απόψεις όμως αντικρούονται από συναδέλφους τους με τα εξής επιχειρήματα: Η εξέταση των πτυέλων δεν είναι κάτι απλό, αλλά απαιτείται εξάσκηση και μεγάλη προσοχή κατά την εφαρμογή της σχετικής τεχνικής επομένως, τα τυχόν αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε λάθη κατά την εφαρμογή της, στο στάδιο της νόσου ή στον πολύ μικρό αριθμό των βακτηριδίων, που δεν επιτρέπει την απομόνωσή τους από το υπό εξέταση υλικό.³³

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η εύρεση μίας αποτελεσματικής θεραπείας κατά της φυματίωσης, η οποία θα περιορίζε τη μεγάλη θνησιμότητά της, αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας για ένα μεγάλο αριθμό διακεκριμένων επιστημόνων.³⁴ Πριν την ανακάλυψη του βακίλου του Κωχ οι εφαρμοζόμενες θεραπείες είχαν τρεις στόχους: Να αποφεύγει ο ασθενής κάθε αιτία που χειροτερεύει τα συμπτώματα, να γίνεται όσο το δυνατόν μεγαλύτερη εξοικονόμηση δυνάμεων και τέλος, ανακούφιση των συμπτωμάτων.³⁵ Για την επίτευξη των στόχων αυτών οι ιατροί πρότειναν διαμονή σε ευνοϊκά κλίματα, όπως τα παράλια της Ελλάδας, της Ιταλίας, της Αλεξάνδρειας, ειδική διαίτα πλούσια σε γαλακτοκομικά προϊόντα, ζωμούς κρεάτων αλλά και εισπνοές ατμών καθαρού ιωδίου.

Μετά το 1882, οπότε το αίτιο της φυματίωσης είναι πλέον γνωστό, οι προσπάθειες των επιστημόνων στρέφονται στην ανεύρεση ενός θεραπευτικού μέσου, που δεν θα ανακούφιζε μόνο τα συμπτώματα του ασθενούς,

αλλά θα δρούσε και επί των μυκοβακτηριδίων. Ορισμένοι ιατροί συνιστούν στους ασθενείς εισπνοές αερίων όπως θειώδες οξύ, υδροφθορικό οξύ και σωσίκερας,³⁶ αγωγή η οποία επέφερε στην πλειοψηφία των ασθενών σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και τα βακτηρίδια δεν ανιχνεύονταν πλέον στα πτύελα.³⁷

Από τον Κωχ προτάθηκε η χρήση της *φυματίνης* στη θεραπεία της φυματίωσης. Η φυματίνη λαμβανόταν από την επεξεργασία των φυματικών βακτηριδίων και χορηγούνταν στους ασθενείς με τη μορφή υποδορίων ενέσεων. Πολλοί ασθενείς όμως έσπευδαν να διακόψουν τη θεραπεία, όταν κυκλοφόρησαν φήμες περί βλαβερών πανερενεργειών της φυματίνης. Η μέθοδος, τελικά, δεν υιοθετήθηκε από τους περισσότερους επιστήμονες, επειδή δεν είχε επιφέρει τα πολυπόθητα θεαματικά αποτελέσματα.³⁸

Άλλη θεραπεία που εφαρμόστηκε από τους Έλληνες ιατρούς στα τέλη του 19^{ου} αιώνα για την αντιμετώπιση της φυματίωσης είναι η *υδροθεραπεία*. Αυτή αποσκοπούσε στην ενίσχυση της καρδιακής λειτουργίας, τη βελτίωση της κυκλοφορίας του αίματος και τη διευκόλυνση της αναπνοής. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής υποβαλλόταν σε καθημερινούς καταιονισμούς με ψυχρό νερό. Παρά τα θετικά αποτελέσματα χρειαζόταν ιδιαίτερη προσοχή κατά την εφαρμογή της, ενώ αποτελούσε αντένδειξη για εξασθενημένους και αναιμικούς ασθενείς.³⁹

Αντί αυτής επρότειναν δύο θεραπείες που έμοιαζαν κατάλληλες για όλους τους ασθενείς και θα μπορούσαν να εφαρμοστούν σε όλες τις μορφές της φυματίωσης, συγκεκριμένα, η «ηρεμοθεραπεία» και η «αεροθεραπεία».⁴⁰ Η ηρεμοθεραπεία είναι ουσιαστικά η πλήρης σωματική και νοητική ανάπαυση του ασθενούς, με την οποία αποφεύγεται η κατανάλωση δυνάμεων και η εξασθένηση του οργανισμού. Κατά την αεροθεραπεία ο ασθενής παραμένει καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας σε ανοιχτό χώρο, κατά προτίμηση στο ύπαιθρο και τη νύχτα σε δωμάτιο με ανοιχτό παράθυρο.

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, προτείνεται και η σύσταση «φθισιατρείων»⁴¹ στην Ελλάδα για την καλύτερη περίθαλψη των φυματικών. Συγκεκριμένα, τα φθισιατρεία θα έπρεπε να βρίσκονται στην εξοχή,⁴² μακριά από τα μεγάλα αστικά κέντρα, όπου το κλίμα είναι ευνοϊκότερο και κατάλληλο για την εφαρμογή της αεροθεραπείας και της ηρεμοθεραπείας.

Συνήθως τα διάφορα θεραπευτικά μέσα που αναφέρονται οι αρθρογράφοι είναι αποτέλεσμα μακροχρόνιας έρευνας και μελέτης. Δεν λείπουν όμως και περιπτώσεις εσφαλμένης διάγνωσης όπως αυτή κατά την οποία το 1863 ο ιατρός Σπένσερ Ουέλς (Spencer Wells) διενήργησε λαπαροτομία σε γυναίκα που πίστευε ότι είχε κύστη στις ωοθήκες.⁴³ Κατά τη χειρουργική επέμβαση διαπίστωσε την ύπαρξη φυματιωδών εστιών, τις οποίες και αφαίρεσε. Προς έκπληξή του η ασθενής παρουσίασε πλήρη ίαση! Έκτοτε η λαπαροτομία επαναλήφθηκε πολλές φορές για τη θεραπεία της φυματιώδους περιτονίτιδας από τον ίδιο, αλλά και άλλους ιατρούς, μεταξύ των οποίων και ο Καθηγητής της Ιατρικής Ι. Γαλβάνης, και εξακολούθησε να χρησιμοποιείται με μεγάλη επιτυχία ακόμα και στις αρχές του 20^{ου} αιώνα.⁴⁴

Θα πρέπει, τέλος, να σημειωθεί ότι στις αρχές του 20^{ου} αιώνα η φυματίωση δεν αποτελεί πλέον ανίατη ασθένεια. Όταν μάλιστα γίνει έγκαιρη διάγνωση⁴⁵ και εφαρμοστεί συστηματική θεραπεία, είναι δυνατό - όπως αναφέρουν οι αρθρογράφοι - να επιτευχθεί στις περισσότερες των περιπτώσεων, πλήρης ίαση.

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι επιπτώσεις της φυματίωσης στην εγκυμοσύνη ανέκαθεν προβληματίζουν τους επιστήμονες. Το 1901 και μετά από εκτεταμένες και μακροχρόνιες έρευνες οι επιστήμονες καταλήγουν στα εξής συμπεράσματα: Σε φυματικές γυναίκες συνήθως παρατηρείται ταχεία εξέλιξη της νόσου, που μπορεί να οδηγήσει ως το θάνατο ενδεχομένως μέσα σε λίγες εβδομάδες και αυτό προφανώς οφείλεται στην έντονη καταπόνηση και κόπωση που προκαλεί η κύηση στον οργανισμό και ιδιαίτερα ο τοκετός, με την έντονη προσπάθεια, την εξάντληση, την αιμορραγία και τη συγκίνηση που συνεπάγεται. Επισημαίνεται εντούτοις από τους ιατρούς ότι μία μόνον εγκυμοσύνη δεν είναι ικανή να επιφέρει τόσο ολέθριες συνέπειες, αν η γενικότερη κατάσταση της υγείας της εγκύου είναι καλή. Απόδειξη αυτού αποτελούν πολλές περιπτώσεις φυματικών γυναικών που απέκτησαν υγιή παιδιά χωρίς επιπλοκές.⁴⁶

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η φυματίωση στο παρελθόν ήταν ασθένεια με ολέθριες

συνέπειες στον άνθρωπο και για μεγάλο χρονικό διάστημα αποτελούσε «νόσο ανίατη». Η μεγάλη θνησιμότητα της νόσου ώθησε τους επιστήμονες να ασχοληθούν εντατικά με την έρευνά της, προκειμένου να βρεθούν αποτελεσματικοί τρόποι αντιμετώπισης και θεραπείας της.

Κατά την περίοδο 1854 έως 1901 λαμβάνουν χώρα σπουδαίες ανακαλύψεις, που ανατρέπουν πολλές θεωρίες που ίσχυαν μέχρι τα μέσα του 19^{ου} αιώνα. Συγκεκριμένα, δίνεται ένα τέλος στις διαφωνίες των ιατρών ως προς τους τρόπους μετάδοσης της φυματίωσης, αφού αποδεικνύεται η «μολυσματική» της φύση, ενώ η ανακάλυψη του αιτίου της νόσου θέτει σε νέα βάση τις έρευνες για την ανεύρεση αποτελεσματικής θεραπείας. Οι Έλληνες ιατροί παρακολουθούν τις έρευνες των ξένων συναδέλφων τους, όπως φαίνεται μέσα από τα άρθρα τους, όπου αναδημοσιεύουν και σχολιάζουν ξένες μελέτες ενώ παράλληλα δημοσιεύουν και τα αποτελέσματα δικών τους πειραματισμών. Ενώ μέχρι τότε η διάγνωση στηριζόταν κυρίως στην κλινική εικόνα

του ασθενούς, με την ανεύρεση του «βακίλλου του Κωχ» στα πτύελα και τους ιστούς του ασθενούς, είναι πλέον δυνατή και η επιβεβαίωση της νόσου. Η θεραπεία παύει να είναι μόνο συμπτωματική και ανακουφιστική, αλλά στοχεύει στην ίαση του ασθενούς με την καταπολέμηση του βακτηριδίου.

Ήδη από το 1854 στην Ιατρική Μέλισσα δημοσιεύονται εκτενή άρθρα για τη φυματίωση. Αλλά και αργότερα, μετά την ανακάλυψη του Κωχ (1882), εντύπωση προκαλεί η δημοσίευση άρθρων από «επιφανείς Έλληνες ιατρούς». Σε αυτά τα άρθρα υποστηρίζουν τη «μολυσματική φύση» της φυματίωσης, που διατυπώνεται από τους Ευρωπαίους συναδέλφους τους, επιβεβαιώνοντάς τη μάλιστα με την παράθεση πολυάριθμων περιστατικών και μελετών. Βέβαια δε λείπει η διατύπωση απόψεων για τους τρόπους μετάδοσης, διάγνωσης και θεραπείας της φυματίωσης, που η σύγχρονη ιατρική επιστήμη καταρρίπτει, με ρίζες είτε στην αρχαία Ιατρική είτε σε λαϊκές παραδόσεις.

SUMMARY

Tuberculosis in greek journals: 1845-1901

K.Ath. Mpouzia¹, E. Christopoulou-Aletra²

History of Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki

*Object of the present study constitutes the history of tuberculosis during the period from 1854 till 1901, namely the second half of the 19th century. Mainly relative scientific articles existing in the medical press of the time supported the study of this subject. Through them emerges the picture that the scientific community of the time had for the disease and how it evolved through time. The big mortality of tuberculosis prompted the scientists to deal intensively with its research. From 1854 till 1901, great discoveries take place, which will reverse many theories that were in effect up to the end of the 19th century. Specifically, after its contagious nature is proven, an end to the disagreements of doctors as for the ways of infection/contamination of tuberculosis is given while the discovery of the pathogenesis of the disease places the research for the discovery of an effective treatment on a new base. As it appears through their articles, the Greek doctors watch the researches of their foreign colleagues, where they republish and comment on foreign studies while at the same time they also publish the results of their own experimentations. **Pneumon 2006; 19(4):347-354.***

Key words: Tuberculosis, greek medical press, Koch, mycobacterium, infectious disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πατάκας ΔΑ. Επίτομη Πνευμονολογία, εκδ. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2001, σελ. 93.
2. Ιπποκράτης Άπαντα, *Περί Νούσων το δεύτερον* 49, τόμ.

15, εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα 1992, σελ. 178-179.

3. Οι δύο όροι, «φθίση» και «φυματίωση», χρησιμοποιούνται στη βιβλιογραφία της εξεταζόμενης περιόδου (1854-1901) εναλλακτικά, προκειμένου να δηλώσουν

- την ίδια ασθένεια. Με τον ίδιο τρόπο χρησιμοποιούνται αυτοί οι όροι και στην παρούσα εργασία.
4. Τζημάκας Χ, Καπαλιτζόγλου Α. «Φυματίωση», στο συλλογικό έργο: Εσωτερική Παθολογία, τ. 1, εκδ. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2001 (Α.Π.Θ., Τμήμα Ιατρικής-Τομέας Παθολογίας, Διευθυντής: Μ. Παπαδημητρίου), σελ. 449 κ.ε.
 5. Γαληνός Άπαντα. Υγιεινών ζ', τόμ. 27, εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα 2000, σελ. 256-259.
 6. Κανέλλης ΣΙ. Μελέτη περί της μόλυνσεως δια του φυματιώδους ιού και των διαφόρων αυτής τρόπων, Γαληνός, έτος Ζ' (1885), αρ. 8, σελ. 113-117.
 7. Λήμμα «φυματίωσης», Σύγχρονος Εγκυκλοπαίδεια Ελευθερουδάκη, τ. 24, Αθήναι, χ. χρ., σελ. 732-733. Πρβλ. επίσης λήμμα «Villemin», Nouveau Petit Larousse, Paris 1972, σελ. 1771.
 8. Καβαγιός Α. Λήμμα «Mantoux», Γαλλο-Ελληνικό Λεξικό Ιατρικών Όρων, έκδοση Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur, Αθήνα 1991, σελ. 542.
 9. Καβαγιός Α. Λήμμα «Calmette», Γαλλο-Ελληνικό Λεξικό Ιατρικών Όρων, έκδοση Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur, Αθήνα 1991, σελ. 109.
 10. Λήμμα «Guerin», Nouveau Petit Larousse, Librairie Larousse, Paris 1972, σελ. 1386.
 11. Weil J. «Homage to Benjamin Weill-Halle on 40th anniversary of BCG vaccination», Press med, 1964 Oct 3; 72:2420-1.
 12. Karlson AG. «William Hugh Feldman, DVM, 1892-1974», Am J Pathol 1975; 78:3-5.
 13. Λήμμα «Χωρέμης», Σύγχρονος Εγκυκλοπαίδεια Ελευθερουδάκη, τομ. 24, Αθήναι, χ. χρ., σελ. 1258.
 14. Μαρκέτος Σπ. Εικονογραφημένη Ιστορία της Ιατρικής, εκδ. Ζήτα, Αθήνα 2000, σελ. 11, 23, 97 (Ασκληπιάδης), 99 (Ρούφος Εφέσιος), 239 (Μοργγκάνι), 291 (Λαεννέκ), 303-305 (Κοχ), 333 (Πίρκετ), 335 (στρεπτομυκίνη), 343 (Ουόκμαν), 385, 391 και 393 (Καλαποθάκη).
 15. Κανέλλης ΣΙ. Μελέτη περί της μόλυνσεως δια του φυματιώδους ιού και των διαφόρων αυτής τρόπων, Γαληνός, έτος Ζ' (1885), αρ. 8, σελ. 113-117.
 16. Φουστάνος ΙΑ. Η φυματίωσις των ζώων και του ανθρώπου, Ιατρική Πρόοδος ΣΤ' (1901), σελ. 249-251.
 17. Ανώνυμο άρθρο, Περί φυματιώδους φθίσεως, και ιδίως περί της θεραπείας αυτής δια της εισπνοής των ατμών του καθαρού ιωδίου, Η εν Αθήναις Ιατρική Μέλισσα, φυλλάδιον ΙΑ', Απρίλιος 1854, σελ. 481-497.
 18. Κανέλλης ΣΙ. Μελέτη επί του ενοφθαλμισμού διαφόρων φυματιωδών προϊόντων, Γαληνός, έτος Ζ' (1885), αρ. 20, σελ. 305-311.
 19. Θεοφανίδης Ι. Ιατρικαί αναμνήσεις επί της μολυσματικότητας ή μη της φυματιώσεως εν γένει και ιδίως της πνευμονικής, Γαληνός, έτος Ζ', αρ. 24, σελ. 373-378.
 20. Κανέλλης ΣΙ. Μελέτη περί της μόλυνσεως δια του φυματιώδους ιού και των διαφόρων αυτής τρόπων, Γαληνός, έτος Ζ' (1885), αρ. 11, σελ. 161-167.
 21. Κανέλλης Σπ.Ιω. Κλινική συμβολή εις τα περί μολυσματικότητας της φθίσεως των πνευμόνων, Γαληνός, έτος Θ' (1887), αρ. 48, σελ. 753-755.
 22. Κανέλλης ΣΙ. Μελέτη περί της μόλυνσεως δια του φυματιώδους ιού και των διαφόρων αυτής τρόπων, Γαληνός, έτος Ζ' (1885), αρ. 11, σελ. 161.
 23. Κανέλλης ΣΙ. Μελέτη περί της μόλυνσεως δια του φυματιώδους ιού και των διαφόρων αυτής τρόπων, Γαληνός, έτος Ζ' (1885), αρ. 11, σελ. 161.
 24. Φουστάνος ΙΑ. Η φυματίωσις των ζώων και του ανθρώπου, Ιατρική Πρόοδος, έτος ΣΤ', σελ. 249 κ.ε.
 25. Κανέλλης ΣΙ. Πνευμονική φθίσις αναπνευστικής καταγωγής, Γαληνός έτος Ζ', αρ. 26, σελ. 404-409.
 26. Θαλής Μ. Περί κλινικών μορφών της φυματιώσεως των πνευμόνων – Διατριβή αναγνωσθείσα εν τω 4ω Συνεδρίω των Ιταλών ιατρών υπό του εκ Γενεύης καθ. Maragliano, Γαληνός, έτος ΙΑ' (1892), αρ. 15-16, σελ. 225-227.
 27. Ανώνυμο άρθρο. Περί φυματιώδους φθίσεως, και ιδίως περί της θεραπείας αυτής δια της εισπνοής των ατμών του καθαρού ιωδίου, Η εν Αθήναις Ιατρική Μέλισσα, φυλλάδιον ΙΑ', Απρίλιος 1854, σελ. 481-497. Ορισμένοι ιατροί διαιρούν τα συμπτώματα σε δύο στάδια, το πρώτο πριν την ωρίμανση των φυματίων και το δεύτερο μετά την ωρίμανσή τους.
 28. Ο Δ.Α. Μαυροκορδάτος ήταν ο πρώτος νεότερος (27 ετών) καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Πέθανε από φυματίωση σε ηλικία μόλις 29 ετών. Βλ. Σπ. Μαρκέτου, ό.π., σελ. 385.
 29. Ανώνυμο άρθρο. Περί φυματιώδους φθίσεως, και ιδίως περί της θεραπείας αυτής δια της εισπνοής των ατμών του καθαρού ιωδίου, Η εν Αθήναις Ιατρική Μέλισσα, φυλλάδιον ΙΑ', Απρίλιος 1854, σελ. 481-497.
 30. Jaccoud, Φυματίωσις των νεφρών, Ιατρική Πρόοδος, έτος Ε', τεύχ. 4 (Απρίλιος 1900), σελ. 116-119.
 31. Ανώνυμο άρθρο. Περί φυματιώδους φθίσεως, και ιδίως περί της θεραπείας αυτής δια της εισπνοής των ατμών του καθαρού ιωδίου, Η εν Αθήναις Ιατρική Μέλισσα, φυλλάδιον ΙΑ', Απρίλιος 1854, σελ. 481-497.
 32. Κανέλλης ΣΙ. Μελέτη περί της ανευρέσεως του φθισιόγόνου μικροζώου εν τοις ιστοίς, τοις εκκρίμασι και τοις ποικίλοις προϊούσι των φθισιόντων, Γαληνός, έτος Θ' (1887), αρ. 4, σελ. 53 κ.ε.
 33. Κανέλλης ΣΙ. Μελέτη περί της ανευρέσεως του φθισιο-

- γόνου μικροζώου εν τοις ιστοίς, τοις εκκρίμασι και τοις ποικίλοις προϊούσι των φθισιόντων, Γαληνός, έτος Θ' (1887), αρ. 6, σελ. 81-85.
- 34 Φωκάς Γ. Θεραπευτικά κατά της φθίσεως μέσα, Γαληνός, έτος Θ', αρ. 17, σελ. 263-267.
- 35 Βλ. το άρθρο Περί φυματώδους φθίσεως..., ό.π., σελ. 481-493.
- 36 Αντισηπτικό βαρύοσμο φάρμακο που προκύπτει με απόσταξη από την πίσσα οξιός ή λιθάνθρακα. Βλ. λήμμα «σωσίκρεας», Σύγχρονος Εγκυκλοπαίδεια Ελευθερουδάκη, τ. 22, Αθήναι, χ. χρ., σελ. 995.
- 37 Παπαβασιλείου Β. Αι νεότεραι θεραπείαι της φθίσεως, Γαληνός, έτος Γ' (1888), αρ. 30, σελ. 470 επ.
- 38 Θαλής Μ. Περί της θεραπείας της φυματώσεως και της χρήσεως της φυματίνης, Γαληνός, έτος ΙΔ' (1892), σελ. 129-132.
- 39 Φλώρης Ι. Η υδροθεραπεία εν τη φυματώσει, Γαληνός, έτος ΙΔ' (1892), αρ. 19, σελ. 306-307.
- 40 Κανέλλης ΣΙ. Η αεροθεραπεία εν τη πνευμονική φθίσει, Ιατρική Πρόοδος, έτος ΣΤ' (1901), σελ. 260 κ.ε.
- 41 Μαγκάς Ν. Περί φθίσεως και φθισιατρείων εν Ελλάδι, Εργασίαι του Συνεδρίου, Ιατρική Πρόοδος, έτος ΣΤ' (1901), σελ. 130 κ.ε.
- 42 Ρούφος ΔΚ. Θεραπεία φθίσεως δια του υπαίθριου βίου, Ιατρική Πρόοδος, Φεβρουάριος, τευχ. 2, σελ. 32-35.
- 43 Ανώνυμο άρθρο. Η λαπαροτομία εν τη φυματώδει περιτονίτιδι, Γαληνός, έτος ΙΔ' (1892), αρ. 26, σελ. 393 κ.ε.
- 44 Γαλβάνης Ι. Περί της θεραπείας της φυματώσεως δια της χειρουργικής, Ιατρική Πρόοδος, έτος ΣΤ' (1901), σελ. 149-150.
- 45 Φουστάνος ΙΑ. Πρώιμος διάγνωση της χρόνιας φυματώσεως των πνευμόνων, Ιατρική Πρόοδος έτος Δ', Ιανουάριος, τευχ. 1, σελ. 20-22.
- 46 Για τη σχέση εγχυμοσύνης και φυματίωσης βλ. τη διεξοδική μελέτη του S. Bernheim, «Εγχυμοσύνη και φυματίωσης», μτφρ. Φουστάνου ΙΑ, Ιατρική Πρόοδος, έτος Ε' (1900), σελ. 289 κ.ε.

Συσχέτιση της μεταλλοπρωτεΐνωσης MMP9 και του ιστικού αναστολέα της MMP1 (TIMMP1) με λειτουργικούς και υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες στη σαρκοείδωση και την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση

Ε. Σέρασλη¹,
Β. Τσάρα¹,
Χ. Φυτίλη³,
Χ. Ιασωνίδου²,
Δ. Σιώπη¹,
Ε. Πρόγια³,
Ν. Καπραβέλος²,
Π. Χριστάκη¹

¹Β' Πνευμονολογική Κλινική, ²Β' ΜΕΘ, ³Βιοχημικό Εργαστήριο, Γ.Ν. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ, Θεσ/νίκη

Λέξεις-κλειδιά: Μεταλλοπρωτεΐνάσες, ιστική αναδιαμόρφωση, σαρκοείδωση, ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, διαστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας, πνευμονική υπέρταση.

Αλληλογραφίας:
Εύα Σέρασλη
Καποδιστρίου 21
Ν.Κρήνη, 55132
e-mail : serasli@patsialas.gr
Τηλ: 2310 452551, 2310 350233
Fax: 2310256656

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι μεταλλοπρωτεΐνάσες και οι ιστικοί αναστολείς τους, δρουν στο μεταβολισμό του κολλαγόνου του διάμεσου δικτύου και σχετίζονται με την παθογένεια της ιστικής αναδιαμόρφωσης και της ίνωσης. Στόχος της έρευνας είναι η αξιολόγηση της MMP9 και TIMMP1 σε ασθενείς με σαρκοείδωση και ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF) και η συσχέτισή τους με λειτουργικούς και υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες. Οι MMP9 και TIMMP1 μετρήθηκαν στον ορό (ELISA, Human Biotrak, Amersam) 22 ασθενών με σαρκοείδωση, 10 ασθενών με IPF και 12 μαρτύρων. Στους ασθενείς με σαρκοείδωση εκτιμήθηκε η φάση της νόσου (σπινθηρογράφημα Ga¹⁶⁷) και η διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (παλμικό και Tissue Doppler). Στους ασθενείς με IPF μετρήθηκε η συστολική πνευμονική πίεση (SPAP), ενώ όλοι υποβλήθηκαν σε πλήρη έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας. Τα επίπεδα MMP9 και TIMMP1 δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών αλλά ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με σαρκοείδωση ($p<0,001$, $p<0,01$) και IPF ($p<0,01$, $p<0,05$) συγκριτικά με τους μάρτυρες. Στους ασθενείς με σαρκοείδωση, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της MMP9 με την FEF25-75 ($p<0,05$) και την ενεργό φάση της νόσου ($p<0,01$), ενώ στους ασθενείς με IPF με την τιμή DLCO ($p<0,05$). Το 41% ασθενών με σαρκοείδωση είχε διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας του τύπου της χάλασης και το 40% ασθενών με IPF, SPAP >35mmHg. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων με τις MMP9, TIMMP1 και MMP9/TIMMP1. Τα επίπεδα της MMP9 αντανακλούν τον επηρεασμό της αναπνευστικής λειτουργίας στους ασθενείς με σαρκοείδωση και IPF. Δεν φαίνεται να εκφράζουν αξιόπιστα τη συμμετοχή του καρδιαγγειακού συστήματος, αλλά στη σαρκοείδωση είναι δείκτες του ενεργού της νόσου. *Πνεύμων 2006, 19(4):357-366.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (matrix metalloproteinases, MMPs) αποτελούν μια ομάδα ενδοπεπτιδασών που αποδομούν πρωτεΐνες του εξωκυττάριου διάμεσου δικτύου, όπως το κολλαγόνο, τη ζελατίνη, την ελασίνη και τη φιβρονεκτίνη. Η δυναμική ισορροπία τους με ιστικούς αναστολείς της δράσης τους ρυθμίζει το μεταβολισμό του διάμεσου δικτύου των ιστών στη γήρανση και τη φυσιολογική διαδικασία ανάπτυξης των ιστών.¹ Πρόσφατες μελέτες αποδίδουν ιδιαίτερη σημασία στη διαταραχή αυτής της ισορροπίας στην ιστική αναδιαμόρφωση και στην αγγειογένεση σε νοσήματα όπως το βρογχικό άσθμα, η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, ο καρκίνος, η πνευμονική υπέρταση και πρόσφατα η σαρκοείδωση και η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση.² Ομοιότητες στην παθογένεια της ιστικής αναδιαμόρφωσης και της ίνωσης στα δύο τελευταία νοσήματα έχουν διαπιστωθεί παθολογοανατομικά³ και υπάρχουν ενδείξεις από το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και από ανοσοϊστοχημικές μελέτες, ότι οι MMPs και κυρίως η MMP9 (ζελατινάση) και οι αναστολείς τους συμμετέχουν στην εξέλιξή της.⁴

Στην παρούσα έρευνα, στο πλαίσιο της αναζήτησης αξιοπίστων κλινικών δεικτών παρακολούθησης της φλεγμονής και της ίνωσης, μετρήθηκαν τα επίπεδα της MMP9 και του ιστικού αναστολέα της MMP1 (tissue inhibitor TIMP1) στον ορό ασθενών με σαρκοείδωση και ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, με την κλασική ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA. Η μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση της υπόθεσης ότι η ισορροπία της MMP9 και του TIMP1 στο περιφερικό αίμα, συσχετίζεται με την ενεργό φάση της σαρκοείδωσης, την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας και τη συμμετοχή του καρδιαγγειακού συστήματος στα δύο νοσήματα.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 22 ασθενείς, με σαρκοείδωση ιστολογικά επιβεβαιωμένη, μη καπνιστές, οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε τρία στάδια με βάση τα ευρήματα από την απλή ακτινογραφία θώρακα⁵ ως εξής: στάδιο I: Οχτώ ασθενείς με μεσαλική/πυλαία λεμφαδενοπάθεια, χωρίς παρεγχυματικές διηθήσεις στάδιο II: Οχτώ ασθενείς με λεμφαδενοπάθεια και παρεγχυματικές διηθήσεις, αλλά χωρίς ενδείξεις πνευμονικής ίνωσης, στάδιο III:

Εξι ασθενείς με πνευμονικές διηθήσεις ή ίνωση, χωρίς λεμφαδενοπάθεια. Με βάση το ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με ⁶⁷Ga-citrate καθορίστηκε η ενεργός φάση της νόσου (Lamda/Panda sign).⁶ Σε 14 ασθενείς η νόσος ήταν ενεργός και σε 8 ανενεργός.

Μελετήθηκαν, επίσης, 10 ασθενείς, μη καπνιστές, με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Η διάγνωση στηρίχθηκε στα διαγνωστικά κριτήρια της ATS/ERS με ιστολογική επιβεβαίωση σε δύο ασθενείς και τυπικά ακτινολογικά ευρήματα σε HRCT σε όλους τους ασθενείς.⁷

Οι ροές, οι πνευμονικοί όγκοι και χωρητικότητες μετρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με σπιρομέτρηση, η διάχυση με μέθοδο απλής επανεισπνοής CO (Ganshorn, GMBH) και οι μερικές πιέσεις αερίων αίματος σε δείγμα αρτηριακού αίματος από τη βραχιόνιο αρτηρία σε ατμοσφαιρικό αέρα (Radiometer Copenhagen, ABL). Στους ασθενείς με σαρκοείδωση έγινε μέτρηση των επιπέδων του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενοσίνης στον ορό (serum angioconverting enzyme, SACE) με ενζυμική μέθοδο.

Στους ασθενείς με σαρκοείδωση η διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας εκτιμήθηκε με παλμικό και ιστικό Doppler (υπερηχογράφος General Electric Vivid 3). Με την ταυτόχρονη καθοδήγηση της δισδιάστατης απεικόνισης της καρδιάς και την τοποθέτηση του μετατροπέα στην κορυφαία θέση για τη λήψη της προβολής 4 κοιλοτήτων, το δείγμα του όγκου παλμού του παλμικού Doppler τοποθετήθηκε στο χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας και συγκεκριμένα στην κορυφή του ανοίγματος των γλωχίνων. Οι διαστολικοί δείκτες που εκτιμήθηκαν ήταν: η ταχεία διαστολική πλήρωση (κύμα E, cm/sec), η βραδεία διαστολική πλήρωση (κύμα A, cm/sec), ο λόγος E/A, ο χρόνος επιβράδυνσης ροής (DT, msec), η διαστολική ταχύτητα στο επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου (Em, cm/sec), ενώ συνεκτιμήθηκαν το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVSd, mm) και η συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (LVEF%). Η διαστολική λειτουργία θεωρήθηκε παθολογική, όταν τρεις από τους πέντε δείκτες ήταν παθολογικοί, με βασική προϋπόθεση E/A <1 ή/και Em <8cm/sec.

Στους ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση εκτιμήθηκε η συστολική πνευμονική πίεση (SPAP, mmHg) με συνεχές Doppler και εφαρμογή της τροποποιημένης εξίσωσης Bernoulli στο κύμα ανεπάρκειας της τριγλώχινας.⁸ Πνευμονική υπέρταση διαγνώστηκε όταν η

SPAP >35mmHg.

Τα επίπεδα MMP9 και TIMMP1 μετρήθηκαν στον ορό όλων των ασθενών και 12 υγιών μαρτύρων (ηλικία $50,2 \pm 7$ έτη) μη καπνιστών, με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία, με ποσοτική ανοσοενζυμική μεθοδο ELISA (Human Biotrak, Amersam Biosciences).⁹ Η μέθοδος ανιχνεύει τα επίπεδα της πρόδρομης (92kDa) MMP9 (proMMP9) και υπολογίζει την ελεύθερη μορφή της και τη συνδεδεμένη με τον αναστολέα της TIMMP1. Ανιχνεύει, επίσης, τα συνολικά επίπεδα TIMMP1, που περιλαμβάνουν την ελεύθερη μορφή της και τη συνδεδεμένη με MMPs.

Η ανίχνευση των επιπέδων MMP9 και TIMMP1 στον ορό, έγινε με βάση το εξής πρωτόκολλο:⁹ Στο πρώτο βήμα επώασης, οι MMP9 και TIMMP1 δεσμεύθηκαν σε microplates, επενδυμένα με προεπωασμένα μονοκλωνικά αντισώματα. Στο δεύτερο βήμα επώασης, προστέθηκαν πολυκλωνικά αντισώματα ανίχνευσης συνδεδεμένα με Horseradish Peroxidase και σχηματίστηκαν σταθερά σύμπλοκα. Η ποσότητα της υπεροξειδάσης καθορίστηκε με την προσθήκη Tetramethylbenzidine (TMB). Η αντίδραση διακόπηκε με την προσθήκη διαλύματος οξέος και το χρώμα που προέκυψε μετρήθηκε με φασματοφωτόμετρο στα 450nm. Οι συγκεντρώσεις των MMP9 και TIMMP1 καθορίστηκαν με βάση δεδομένη λογιστική καμπύλη τεσσάρων παραμέτρων (4PL). Οι τιμές των ενζύμων μετρώνται σε ng/ml και η ευαισθησία της μεθόδου καθορίζεται σε 0,6ng/ml για την MMP9 και

1,25ng/ml για την TIMMP1.

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών και η αναπνευστική λειτουργία φαίνονται στον πίνακα 1.

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές $\pm$ SD. Η δοκιμασία Mann-Whitney U test εφαρμόστηκε στη σύγκριση τιμών της ίδιας ποσοτικής παραμέτρου σε δύο ανεξάρτητες ομάδες. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman εφαρμόστηκε για τον καθορισμό του βαθμού συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών. Η σύγκριση των μέσων όρων περισσότερων των δύο ομάδων δεδομένων στηρίχθηκε σε ανάλυση διακύμανσης (analysis of variance, ANOVA). Στατιστική σημασία αποδόθηκε σε τιμές του $p < 0,05$. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με SPSS.

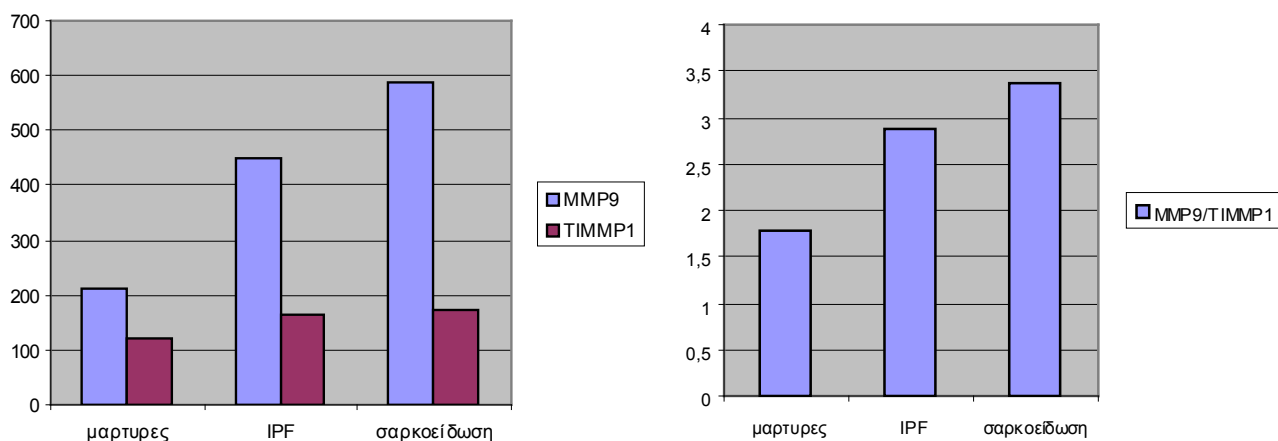
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς ήταν μέσης ηλικίας, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών των δύο νοσημάτων και με τους μάρτυρες. Τα επίπεδα της μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP9, του ιστικού αναστολέα TIMMP1 και ο λόγος MMP9/TIMMP1 ήταν στατιστικά υψηλότερα στον ορό των ασθενών με σαρκοείδωση ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) και πνευμονική ίνωση ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$) συγκριτικά με τους μάρτυρες (Σχήμα 1). Αν και τα επίπεδα MMP9 σε ασθενείς

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, αναπνευστική λειτουργία και επίπεδα SACE ασθενών

	Σαρκοείδωση			IPF
	Ενεργός	Ανενεργός	Σύνολο	
Αριθμός	14	8	22	10
Φύλο (Α:Γ)	6:8	3:5	9:13	4:6
Ηλικία(έτη)	65 ± 10	55 ± 9	$61,7 \pm 10$	$65,8 \pm 5$
Στάδιο (I:II:III)	5:5:4	3:3:2	8:8:6	
FEV ₁ (%πρβ)	$73,5 \pm 10$	75 ± 13	74 ± 12	65 ± 11
FVC (%πρβ)	$75,8 \pm 12$	$83,5 \pm 8$	$80,5 \pm 10$	63 ± 8
FEF ₂₅₋₇₅ (%πρβ)	$50,5 \pm 33$	59 ± 28	$55,6 \pm 30$	$60,2 \pm 11$
DLCO (%πρβ)	$65,2 \pm 21$	75 ± 18	$71,4 \pm 20$	$42 \pm 15^*$
PO ₂ mmHg	73 ± 19	$77,7 \pm 20$	$75,2 \pm 18$	67 ± 12
PCO ₂ mmHg	$37,9 \pm 4$	37 ± 3	$37,3 \pm 3$	37 ± 2
SACE (U/lt)	41 ± 16	34 ± 13	$38,8 \pm 15$	

(* $p < 0,001$)



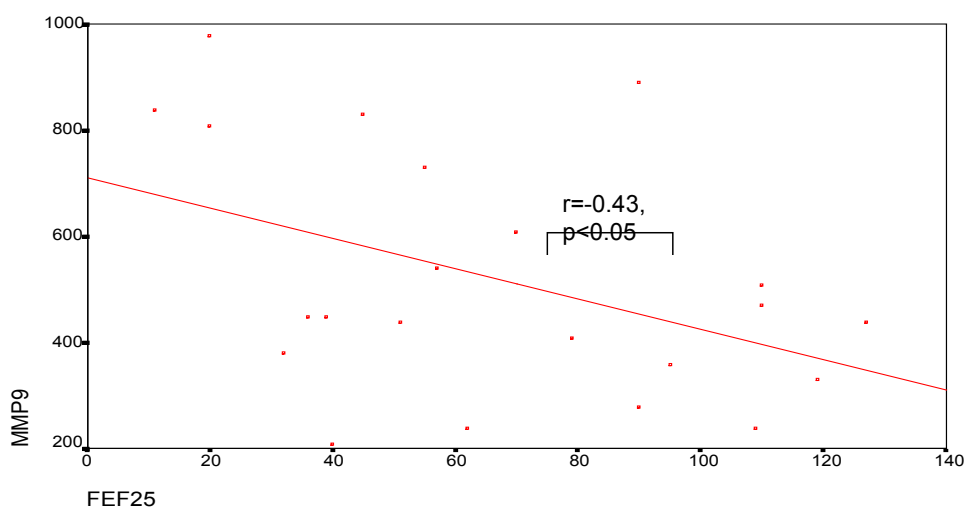
Σχήμα 1. Επίπεδα της μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP9, του ιστικού αναστολέα TIMMP1 και ο λόγος τους MMP9/TIMMP1 σε ασθενείς με σαρκοείδωση και πνευμονική ίνωση, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.

με σαρκοείδωση ήταν υψηλότερα συγκριτικά με τους ασθενείς με πνευμονική ίνωση, δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ των ασθενών των δύο νοσημάτων. Τα επίπεδα MMP9 και TIMMP1 σχετίστηκαν στατιστικά μεταξύ τους και στα δύο νοσήματα (σαρκοείδωση: $r=0,49$, $p<0,05$, ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση: $r=0,60$, $p<0,05$)

Ως προς την αναπνευστική λειτουργία και τα επίπεδα SACE, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με ενεργό και ανενεργό σαρκοείδωση (Πίνακας 1). Ο δείκτης διάχυσης ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς με πνευμονική ίνωση, συγκριτικά με τους ασθενείς με

σαρκοείδωση ($p<0,001$).

Τα επίπεδα MMP9 των ασθενών με σαρκοείδωση συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την FEF25-75 ($r=-0,43$, $p<0,05$) (Σχήμα 2) τόσο στο σύνολο των ασθενών, όσο και στις δύο ομάδες ανάλογα με τη φάση (ενεργό/ανενεργό). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στα επίπεδα MMP9 και την ενεργό φάση της σαρκοείδωσης, με βάση το σπινθηρογράφημα με ^{67}Ga -citrate ($r=0,50$, $p<0,05$) και με στατιστικά σημαντικά υψηλότερη τιμή στους 14 ασθενείς με ενεργό σαρκοείδωση, συγκριτικά με τους 8 ασθενείς με ανενεργό νόσο ($p<0,05$) (Σχήμα 3). Ωστόσο τα επίπεδα MMP9



Σχήμα 2. Συσχέτιση επιπέδων MMP9 με τη μεσοεκπνευστική ροή (FEF25-75) στους ασθενείς με σαρκοείδωση.

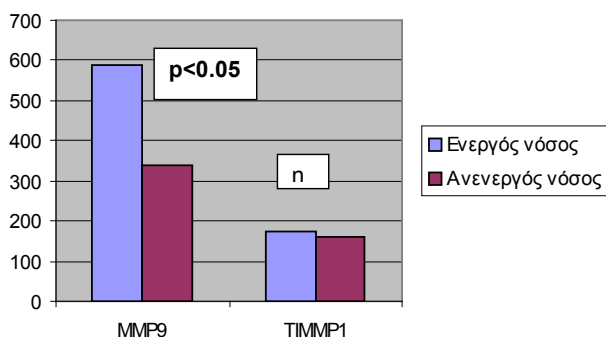
δεν συσχετίστηκαν με τα επίπεδα του SACE και το στάδιο της νόσου. Ως προς το SACE, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων του στα τρία στάδια της σαρκοείδωσης ή συσχέτιση με την ενεργό φάση της νόσου και την FEF25-75.

Τα επίπεδα TIMMP1 και ο λόγος MMP9/TIMMP1 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με άλλους παραμέτρους της νόσου στους ασθενείς με σαρκοείδωση. Από την άλλη μεριά, η ανάλυση διακύμανσης δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των MMP9, TIMMP1 και το λόγο MMP9/TIMMP1 στα τρία στάδια της νόσου.

Στους ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, τα επίπεδα MMP9 συσχετίστηκαν στατιστικά με τον DLCO ($r=-0,60$, $p<0,05$). Δεν διαπιστώθηκαν, όμως, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με άλλους δείκτες αναπνευστικής λειτουργίας, ενώ τα επίπεδα TIMMP1 και ο λόγος MMP9/TIMMP1 δεν συσχετίστηκαν με καμία παράμετρο.

Πνευμονική υπέρταση (SPAP >35 mmHg) διαπιστώθηκε σε 4/10 ασθενείς (40%) με πνευμονική ίνωση, αλλά η μέση τιμή της συστολικής πνευμονικής πίεσης (29 ± 7 mmHg) δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα MMP9, TIMMP1 και το λόγο MMP9/TIMMP1.

Σε 9/22 ασθενείς (41%) με σαρκοείδωση διαπιστώθηκε διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, του τύπου της χάλασης. Διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς είχαν 8/14 ασθενείς με ενεργό (57%) και ένας ασθενής με ανενεργό νόσο (12,5%) ($p<0,001$). Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (EF $>45\%$) και φυσιολογικό πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος



Σχήμα 3. Επίπεδα MMP9 και TIMMP1 στους ασθενείς με ενεργό και ανενεργό σαρκοείδωση.

(IVSD), χωρίς διηθητικά στοιχεία ενδεικτικά μυοκαρδιοπάθειας, ενώ δεν διαπιστώθηκε περικαρδίτιδα σε κανέναν ασθενή.

Οι διαστολικοί δείκτες που εκτιμήθηκαν δεν συσχετίστηκαν στατιστικά με τα επίπεδα MMP9, TIMMP1 και το λόγο MMP9/TIMMP1. Επίσης δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων MMP9, TIMMP1 και του λόγου MMP9/TIMMP1 μεταξύ των ασθενών με διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας και στους ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία ($540,4\pm 174$ ng/ml, $180,5\pm 50$ ng/ml, $2,9\pm 1,4$ και $485,3\pm 130$ ng/ml, $156,6\pm 65$ ng/ml, $3,32\pm 1,5$, αντίστοιχα, ns).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα ευρήματα της μελέτης προκύπτει οτιν στον ορό ασθενών με σαρκοείδωση τα επίπεδα της MMP9, του ιστικού αναστολέα TIMMP1 και ο λόγος MMP9/TIMMP1 είναι αυξημένα. Επιπλέον, τα επίπεδα MMP9 σχετίζονται με την ενεργό φάση της νόσου, όπως αυτή εκτιμάται με το σπινθηρογράφημα ^{67}Ga -citrate, και με το βαθμό της απόφραξης των μικρών αεραγωγών (FEF25-75). Στους ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, τα επίπεδα της MMP9, TIMMP1 και ο λόγος MMP9/TIMMP1 στον ορό είναι αυξημένα, και τα επίπεδα MMP9 σχετίζονται με το δείκτη διάχυσης, εκφράζοντας την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Είναι σημαντικό οτι στα δύο νοσήματα, τα επίπεδα της proMMP9 και της ελεύθερης και συνδεδεμένης μορφής της, τα οποία ανιχνεύει η μέθοδος ELISA, σχετίστηκαν με τα επίπεδα TIMMP1 σε ελεύθερη και συνδεδεμένη μορφή με MMPs, γεγονός που ισχυροποιεί την αξιοπιστία της μεθόδου. Ενδιαφέρον είναι, εξάλλου, οτι η αύξηση της MMP9 συνοδεύεται από αντισταθμιστική αύξηση του ιστικού αναστολέα της, που εκφράζει τη διαδικασία ομοιοστάσης στο μεταβολισμό του διάμεσου ιστού και επανόρθωσης της ιστικής βλάβης. Πρέπει όμως να σημειωθεί, οτι η αύξηση του TIMMP1 ακολουθούσε με επίπεδο στατιστικής σημασίας χαμηλότερο την αύξηση της MMP9 στα δύο νοσήματα.

Με ζυμογραφική μέθοδο ζελατίνης (gelatin zymography) και ELISA έχει διαπιστωθεί οτι στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) ασθενών με σαρκοείδωση και ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση τα επίπεδα της MMP9 είναι αυξημένα.⁴ Όμως από αυτά τα δεδομένα, όπως και από

τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, δεν παρατηρήθηκε ανάλογη αύξηση του TIMMP1, που αποτελεί ένδειξη διαταραχής της ισορροπίας του μεταβολισμού του κολλαγόνου στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης στα δύο νοσήματα.

Με τη μέθοδο ELISA μελετώνται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία τα επίπεδα των MMP9, TIMMP1 στον ορό των ασθενών με σαρκοείδωση και ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Η μέθοδος εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στο περιφερικό αίμα από τον Bosse et al, σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα και διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση του λόγου MMP9/TIMMP1 με την ανταπόκριση στα στεροειδή.¹⁰ Η μέθοδος έχει ήδη εφαρμοστεί με αξιόπιστα αποτελέσματα σε BAL και πτύελα ασθενών με ΧΑΠ και βρογχικό άσθμα, όπου διαπιστώθηκε αύξηση της MMP9 και συσχέτιση με το βαθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας.¹¹⁻¹⁴ Σε ασθενείς με κρυπτογενή οργανούμενη πνευμονία, με τη μέθοδο ELISA διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα MMP9 και διαταραχές του λόγου MMP9/TIMMP1 στο BAL, ευρήματα που συσχετίστηκαν με τις συγκεντρώσεις μακροφάγων, ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων.¹⁵

Στους ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, η ανίχνευση μεταλλοπρωτεϊνών στο περιφερικό αίμα, βρίσκεται σε συμφωνία με αντίστοιχα ευρήματα ανοσοϊστοχημικών μελετών βιοψιών πνεύμονα και με αυτά του BAL με τη μέθοδο ζυμογραφίας. Ειδικότερα, αυξημένα επίπεδα MMP9 έχουν διαπιστωθεί στο BAL ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση από τον Fukada et al και έχει εξεταστεί η σχέση των επιπέδων της με την επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στην πορεία της νόσου.^{16,17} Η αύξηση της MMP9 στο BAL των ασθενών αυτών, φαίνεται ότι αποτελεί δείκτη φλεγμονής και ένδειξη ότι παράγεται από ουδετερόφιλα, επιθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες.¹⁶ Ο Suga et al απέδειξαν μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της MMP9 σε ασθενείς με ταχύτερη εξέλιξη της νόσου, και αυτό συσχετίστηκε με αυξημένη συγκέντρωση ουδετερόφιλων στο BAL των ασθενών.¹⁸ Εξάλλου, με ανοσοϊστοχημικές χρώσεις έχει επισημανθεί ο ρόλος των μεταπλαστικών επιθηλιακών κυττάρων και της απόπτωσης τους στη διαταραχή της ισορροπίας των μεταλλοπρωτεϊνών και των αναστολέων τους.¹⁹ Αξίζει να σημειωθεί, ότι πρόσφατα εφαρμόζονται γονιδιακές μέθοδοι για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών.^{20,21}

Η συσχέτιση των επιπέδων MMP9 με το δείκτη διάχυσης, όπως βρέθηκε στα αποτελέσματά μας, αντανάκλα την αυξημένη συσσώρευση εξωκυττάρου διάμεσου ιστού στο επίπεδο των κυψελίδων και τη διήθηση τους από ινοβλάστες με αυξημένη παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών, όπως είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία.²² Η κλινική συσχέτιση γίνεται για πρώτη φορά και επισημαίνεται ουσιαστικά ο σημαντικός ρόλος της MMP9 στην ιστική αναδιαμόρφωση και την παθογένεια της ίνωσης, αν και δεν ήταν δυνατό να επιβεβαιωθεί στην παρούσα φάση αυτή η σχέση με ευρήματα από BAL στους ασθενείς μας.

Στους ασθενείς με σαρκοείδωση, τα επίπεδα MMP9 ήταν αυξημένα σε ασθενείς με ενεργό νόσο, συγκριτικά με τους ασθενείς με ανενεργό νόσο και είχαν θετική συσχέτιση με τα αποτελέσματα του σπινθηρογράφηματος με ⁶⁷Ga-citrate. Ενδείξεις της συσχέτισης αυτής έχουν διατυπωθεί με ευρήματα από το BAL ασθενών με ενεργό σαρκοείδωση, στους οποίους διαπιστώθηκε αυξημένη παραγωγή MMP2 από κυψελιδικά μακροφάγα.²³ Η συσχέτιση των μεταλλοπρωτεϊνών του περιφερικού αίματος με την ενεργό φάση της νόσου σε ασθενείς με σαρκοείδωση, αναφέρεται για πρώτη φορά στη γνωστή βιβλιογραφία. Αξίζει να σημειωθεί ότι, πρόσφατα, με βάση τον πολυμορφισμό της μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP1, διαπιστώθηκε γονιδιακή προδιάθεση στα κλινικά χαρακτηριστικά της ενεργού νόσου και τη συμμετοχή περισσότερων των τριών οργάνων.²⁴

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα γνωστά, η ενεργός φάση της σαρκοείδωσης καθορίζεται με κλινικά κριτήρια, βιοχημικούς δείκτες, όπως το SACE και απεικονιστικές τεχνικές.²⁵ Την υψηλότερη ευαισθησία (94%) έχει το ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με ⁶⁷Ga-citrate 26 και είναι ενδιαφέρον ότι η μέθοδος ELISA συσχετίστηκε στατιστικά με τη μέθοδο αναφοράς, ενώ τα επίπεδα του SACE δεν συσχετίστηκαν με την ενεργό φάση της νόσου. Από τα αποτελέσματά μας φάνηκε ότι τα επίπεδα MMP9 δεν σχετίζονται με τα επίπεδα του SACE και το στάδιο της νόσου. Ωστόσο, για να διερευνηθεί η ευαισθησία, η ειδικότητα και η θετική και αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου, σε σχέση με το σπινθηρογράφημα με ⁶⁷Ga-citrate και το SACE, απαιτείται μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

Είναι σημαντικό εξάλλου και αυτό επισημαίνεται για πρώτη φορά, ότι τα επίπεδα MMP9 στους ασθενείς

με σαρκοείδωση συσχετίστηκαν στατιστικά με τη μεσο-εκπνευστική ροή, τόσο στο σύνολο των ασθενών, όσο και στις δύο ομάδες ανάλογα με τη φάση της νόσου. Η προσβολή των μικρών αεραγωγών είναι συχνό εύρημα στη σαρκοείδωση και αντανακλά παθολογοανατομικές βλάβες, όπως παρουσία ενδοβρογχικών κοκκιωμάτων, περιβρογχική ίνωση, εναπόθεση διάμεσου συνδετικού ιστού ή βρογχική υπεραντιδραστικότητα.²⁵ Η συσχέτιση που διαπιστώσαμε, μπορεί να αντανακλά την εξέλιξη της ιστικής αναδιαμόρφωσης των μικρών αεραγωγών και την αυξημένη παραγωγή της από τα σαρκοειδικά κοκκιώματα. Εξάλλου, αυξημένα επίπεδα MMP9 και MMP1 και χαμηλά επίπεδα TIMMP1 εντός των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων έχουν ανιχνευθεί σε κοκκιωματώδη ιστό από βιοψία πνεύμονα και καρδιάς με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους στους ασθενείς με σαρκοείδωση.²⁷

Η προσβολή των κυττάρων του καρδιακού μυός ενοχοποιείται για τη συμμετοχή του μυοκαρδίου στη σαρκοείδωση και η διηθητική μυοκαρδιοπάθεια αποδεικνύεται παθολογοανατομικά σε ποσοστό 27% σε νεκροτομικά ευρήματα.²⁸ Ένδειξη προσβολής του μυοκαρδίου αποτελούν υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα διαταραχής της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας που έχει βρεθεί σε ποσοστό 50% ασθενών με φυσιολογική συστολική λειτουργία.²⁹

Στους ασθενείς μας, διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας του τύπου της χάλασης διαπιστώθηκε σε ποσοστό 41%, χωρίς υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα περικαρδίτιδας ή διηθητικής μυοκαρδιοπάθειας. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα επίπεδα MMP9, TIMMP1 και ο λόγος MMP9/TIMMP1 δεν συσχετίστηκαν με το εύρημα αυτό, έτσι ώστε δεν φαίνεται να αντανακλούν τη συμμετοχή του μυοκαρδίου στη νόσο. Όμως, κανείς ασθενής δεν είχε κλινικά κριτήρια προσβολής του μυοκαρδίου, έτσι ώστε μπορούμε να υποθέσουμε ότι η ιστική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, ίσως, στα πρώιμα στάδια της νόσου, δεν εκφράζεται στο περιφερικό αίμα.³⁰

Παρόμοια, η διάγνωση πνευμονικής υπέρτασης σε ποσοστό 40% ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα MMP9, TIMMP1 και το λόγο MMP9/TIMMP1, αν και είναι γνωστός ο ρόλος των μεταλλοπρωτεϊνών στην παθογένεια της πνευμονικής υπέρτασης.³¹ Εξάλλου, τα επίπεδα της MMP9 πρόσφατα εκτιμήθηκαν ως δείκτης παρακολούθησης

της θεραπευτικής δράσης ενός αναστολέα υποδοχέων ενδοθηλίνης (bosentan) σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και σκληρόδεμα.³² Ο αριθμός, όμως, των ασθενών με πνευμονική ίνωση στη μελέτη μας είναι μικρός και μεγαλύτερο δείγμα απαιτείται για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η επιλογή του δείκτη ⁶⁷Ga, ως δείκτη μέτρησης της ενεργότητας της σαρκοείδωσης, αν και έχει υψηλή ευαισθησία, δεν είναι ομόφωνα αποδεκτή μέθοδος και παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς.³³ Τα αποτελέσματα της εφαρμογής της στην παρούσα μελέτη, παρέχουν ενδεικτικά στοιχεία για την ενεργό φάση της νόσου και δεν θεωρούνται παθολογικά, ενώ απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σχετικά με το ρόλο της μεθόδου στην παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου. Επίσης, η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της συμμετοχής του μυοκαρδίου παρουσιάζει διαγνωστικούς περιορισμούς. Πρόσφατη βιβλιογραφία αναδεικνύει το ρόλο της μαγνητικής τομογραφίας στην πρώιμη διάγνωση της προσβολής του μυοκαρδίου με χαρακτηριστικά αυξημένης έντασης σήμανση στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα.³⁴

Λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών, στους περιορισμούς της μελέτης θα πρέπει να προστεθεί η αδυναμία συσχέτισης των αποτελεσμάτων με τη επίδραση της θεραπευτικής αγωγής. Αν και όλοι οι ασθενείς ήταν σε σταθερή κλινική κατάσταση, τρεις ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια λάμβαναν σταθερή δόση κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτική αγωγή. Σε θεραπεία με κορτικοειδή ήταν οι 8 ασθενείς με ενεργό σαρκοείδωση, ενώ στους υπόλοιπους έξι, η μελέτη διενεργήθηκε πριν την έναρξη της αγωγής, στη φάση διάγνωσης της νόσου. Όμως ενισχυτικό των συμπερασμάτων είναι ότι στη μελέτη δεν περιλήφθησαν ασθενείς ή μάρτυρες καπνιστές, καθώς έχει αποδειχτεί ότι το κάπνισμα αυξάνει τα επίπεδα της MMP9 και επηρεάζει την ισορροπία MMP9/TIMMP1.³⁵

Συμπερασματικά, παρά τους περιορισμούς της μελέτης που αναφέρθηκαν παραπάνω, τα αποτελέσματά μας, προσφέρουν ισχυρές ενδείξεις για το σημαντικό ρόλο της μεταλλοπρωτεϊνολύσης MMP9 και της ισορροπίας της με τον ιστικό αναστολέα της TIMMP1 στο περιφερικό αίμα στους ασθενείς με σαρκοείδωση και με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Ιδιαίτερα στους ασθενείς με σαρκοείδωση, οι κλινικές συσχετίσεις με τη διαταραχή της

αναπνευστικής λειτουργίας και την ενεργό φάση της νόσου, μπορούν να ερμηνευτούν ως έκφραση της ιστικής αναδιαμόρφωσης και της φλεγμονής των πνευμόνων.

Η ανίχνευση των επιπέδων των μεταλλοπρωτεϊνών στο περιφερικό αίμα, μπορεί να αποτελέσει τα επόμενα χρόνια ένα νέο αξιόπιστο δείκτη παρακολούθησης την εξέλιξης της νόσου και ίσως της ανταπόκρισης

στη θεραπευτική αγωγή, με την αξιοποίηση απλών και προσβάσιμων διαγνωστικών μεθόδων. Από την άλλη μεριά, θα συμβάλουν στη διερεύνηση της δράσης των φαρμακευτικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών, που ήδη μελετώνται κλινικά, για την ανάπτυξη νέων προπτικών θεραπευτικής αντιμετώπισης.

SUMMARY

Correlation of matrix metalloprotease MMP9 and tissue inhibitor of MMP1 (TIMMP1) with functional and echocardiographic indices in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis

*E. Serasli¹, V. Tsara¹, C. Fitili³, C. Iasonidou², D. Siopi¹,
E. Progia³, N. Kapravelos², P. Christaki¹*

*¹2nd Pulmonology Clinic, ²2nd Intensive Care Unit, ³Biochemistry Laboratory, General Hospital
"G. Papanikolaou", Thessaloniki*

*Metalloproteinases and their tissue inhibitors act on the metabolism of collagen in the interstitial tissue matrix and are involved in the pathogenesis of tissue remodeling and fibrosis. The study objective is to investigate the MMP9 and TIMMP1 status in patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and their relationship to functional and ultrasonographic markers. **Patient and methods:** Serum levels of MMP9 and TIMMP1 in 22 sarcoidosis patients, in 10 IPF patients and 12 control subjects were determined (ELISA, Human Biotrak, Amersam). In sarcoidosis patients, disease stage (Ga^{167} scintigraphy) and left ventricular diastolic function (pulse and tissue Doppler) were further assessed. In IPF patients, systolic pulmonary artery pressure (SPAP) was measured; all patients underwent comprehensive lung function testing. **Results:** Serum MMP9 and TIMMP1 levels were similar among patients with either pathology; however, they were significantly higher in patients with sarcoidosis ($p < 0.001$, $p < 0.01$), as well as in patients with IPF ($p < 0.01$, $p < 0.05$) compared to controls. Among sarcoidosis patients, there was a significant relationship between MMP9 levels and both FEF25-75 ($p < 0.05$) and disease activity ($p < 0.01$), whereas among IPF patients MMP9 levels were associated with values for DLCO ($p < 0.05$). 41% of sarcoidosis patients showed left ventricular diastolic dysfunction in terms of impaired relaxation and 40% of IPF patients had SPAP > 35 mm Hg. No significant relationship between ultrasonographic findings and MMP9 and TIMMP1 levels, and the molar ratio MMP9/TIMMP1 was found. **Conclusion:** MMP9 levels reflect lung function impairment in sarcoidosis and IPF patients. Nevertheless, they cannot reliably indicate cardiovascular involvement. However, in sarcoidosis they may represent a useful marker of disease activity. *Pneumon 2006; 19(4):357-366.**

Key words: Metalloproteinases, tissue remodeling, sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, left ventricular diastolic dysfunction, pulmonary hypertension.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Woessner JF. MMPs and TIMMP1s: an historical perspective. *Methods Mol Biol* 2001; 151:1-23
2. O'Connor CM, Fitz Gerald MX. Matrix metalloproteases and lung disease. *Thorax* 1994; 49:602-609.
3. Peters CA, Freeman MR, Fernadez CH, Stephan J, Wiederschain DG, Moses MH. Dysregulated proteolytic balance as the basis of excess extracellular matrix in

- fibrotic disease. *Am J Physiol* 1997; 272:1960-1965.
4. Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ, Prikk K, Sorsa T, Maisi P, Sepper R, Fitz Gerald MX, O'Connor C. M Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Respir J* 2002; 20:1220-1227.
 5. du Bois R, Baughman P. Diffuse lung disease, Arnold 2004, pp113.
 6. Alberts Chr, van der Schoot JB, Groen AS. ⁶⁷Ga scintigraphy as an index of disease activity in pulmonary sarcoidosis. *Eur J Nucl Med* 1981; 6:205-12.
 7. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Car Med* 2002; 15:165(2):277-304.
 8. Laaban JP, Diebold B, Zelinski R, Laffay M, Raffoul H. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with COPD. *Chest* 1989; 96:1258-62.
 9. Bergmann U, Michaelis J, Oberhoff R, Knauper V, Beckmann R, Tschesche H. Enzyme linked immunosorbent assays (ELISA) for the quantitative determination of human leucocytes collagenase and gelatinase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27(6):351-9.
 10. Bosse M, Chakir J, Rouabhia M, Boulet LP, Audette M, Laviolette A. Serum matrix metalloproteinase-1: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with steroid responsiveness in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:596-602.
 11. Cataldo D, Munaut C, Noel A, et al. MMP-2 and MMP-9 linked gelatinolytic activity in the sputum from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123:259-267.
 12. Mautino G, Henriguet C, Gougat C, et al. Increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of correlation with matrix metalloproteinase-9 by macrophages in asthma. *Lab Invest* 1999; 79:39-47.
 13. Cataldo D, Munaut C, Noel A, Franken F, Bartsch P, Louis R. Matrix metalloproteinases and TIMP1 production by peripheral blood granulocytes from COPD patients and asthmatics. *Allergy* 2001; 56(2):145-51.
 14. Vignola AM, Ricobono L, Mirabella A, et al. Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1945-1950.
 15. Choi KH, Lee HB, Jeong MY, et al. The role of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in cryptogenic organising pneumonia. *Chest* 2002; 121:1478-1485.
 16. Fukada Y, Ishizaki M, Kudoh S, Kitaichi M, Yamanaka N. Localization of matrix metalloproteinases 1,2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung disease. *Lab Invest* 1998; 78:687-698.
 17. Lemjabbar H, Gosset P, Lechapt-Zalcman E, et al. Overexpression of alveolar macrophage gelatinase B (MMP-9) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Effects of steroid and immunosuppressive treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:903-913.
 18. Suga M, Iyonaga K, Okamoto T, et al. Characteristic elevation of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1949-1956.
 19. Ruiz V, Ordonez RM, Berumen J, Ramirez R, Uhal B, Becceiril C, Pardo AM, Selman A. Unbalanced collagenases/TIMP-1 expression and epithelial apoptosis in experimental lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285(5):1026-1036.
 20. Zuo F, Kaminski F, Eugui E, et al. Gene expression analysis reveals matrilysin as a key regulator of pulmonary fibrosis in humans. *Proc Nat Acad Sci* 2002; 99:6292-7.
 21. Edwards ST, Anthony CC, Donnelly S, Dazin PF, Schulman ES, Jones KD, Wolters PJ, et al. c-Kit immunophenotyping and metalloproteinase expression profiles of mast cells in interstitial lung diseases. *J Pathol* 2005; 206: 279-290.
 22. Jeffrey J, Atkinson A, Robert M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28:12-24.
 23. John M, Oltmanns U, Fietze I, Witt C, Jung K. Increased production of matrix metalloproteinase-2 in alveolar macrophages and regulation by interleukin-10 in patients with acute pulmonary sarcoidosis. *Exp Lung Res* 2002; 28(1):55-68.
 24. Ninomiya S, Niimi T, Shimizu S, Sato S, Achiwa H, Akita K, Maeda H, Ueda R. Matrix metalloproteinase-1 polymorphism of promoter region in sarcoidosis and tuberculosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21(1):19-24.
 25. Lynch JP, White ES. Pulmonary sarcoidosis in: *Sarcoidosis ERS Monograph* 2002; 32(10):8:105-128.
 26. Klech H, Kohn H, Kummer F, Mostbeck A. Assessment of activity in sarcoidosis and specificity of ⁶⁷ Gallium scintigraphy, serum ACE levels, chest roentgenography and blood lymphocyte subpopulations. *Chest* 1982; 82:732-738.
 27. Gonzalez AA, Segura AM, Horiba K, Qian S, Yu ZX, Stetler-Stevenson W, Willerson JT, McAllister HA Jr,

- Ferrans VJ. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lesions of cardiac and pulmonary sarcoidosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 2002; 33(12):1158-64.
28. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkey BH. Cardiac sarcoidosis. A clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978; 58:1204-11.
29. Angomachalelis N, Hourzamanis A, Vamvalis C, Gavrielidis A. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with systemic sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1992; 68(1):52-56.
30. Shimada T, Shimada K, Sakane T. Diagnosis of cardiac sarcoidosis and the evaluation of the effect of steroid therapy. *Am J Med* 2001; 110:520-527.
31. Lepetit H, Addahibi S, Fadel E, Frisdal E, Munaut C, et al. Smooth muscle cell matrix metalloproteinases in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25(5):834-42.
32. Gianelli G, Iannone F, Marinosci F, Lapadula G, Antonaci S. The effect of bosentan on MMP9 levels in patients with systemic sclerosis-induced pulmonary hypertension. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(3):327-32
33. King T, Schwarz K. Interstitial lung disease, Decker 2003, pp358.
34. Vignaux O, Dhote R, Duboc D, et al. Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis: 1 year follow up study. *Chest* 2002; 122:1895-1901.
35. Lim S, Roche N, Oliver BG. Balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1355-1360.

Ανώδυνη διόγκωση αριστερού πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος

Ι. Κοκκονούζης¹,
Γ. Λαουτίδης²,
Χ. Μερμίγκης¹,
Π. Οψιμούλης¹,
Κ. Ψαθάκης¹,
Κ. Τσιντήρης¹

¹Πνευμονολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ, ²Θωρακοχειρουργική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

Λέξεις κλειδιά: απόστημα, θωρακικό τοίχωμα, φυματίωση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η προσβολή του θωρακικού τοιχώματος αποτελεί σπάνια εκδήλωση της φυματίωσης, ειδικά μάλιστα οι περιπτώσεις που συνοδεύονται από τοπική καταστροφή υποκείμενου οστού. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός άνδρα 66 ετών, γεωργού στο επάγγελμα, ο οποίος προσήλθε για διερεύνηση ανώδυνης μάζας στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα διαμέτρου περίπου 5 cm. Η βλάβη παρουσίασε τριπλασιασμό των διαστάσεών της όταν ο ασθενής εξετάστηκε εκ νέου μετά πάροδο μηνός για προγραμματισμένη χειρουργική εξαίρεση. Διενεργήθηκε διαδερμική παρακέντηση και το αναρροφηθέν υλικό, το οποίο είχε μακροσκοπική εμφάνιση πύου εστάλη για έλεγχο κοινών μικροβίων και β-Koch. Η άμεση χρώση κατά Ziehl-Nielsen για β-Koch ήταν θετική, οπότε ο ασθενής ετέθη άμεσα σε αντιφυματική αγωγή. Η πιθανότητα φυματίωσης πρέπει να περιλαμβάνεται πάντοτε στη διαφορική διάγνωση ογκόμορφων αλλοιώσεων του θωρακικού τοιχώματος. Η αξονική τομογραφία, όπως και η μαγνητική τομογραφία θώρακος, αποτελούν τις απεικονιστικές μεθόδους εκλογής, παρέχοντας πληροφορίες για την φύση και της έκταση της υποκείμενης βλάβης. *Πνεύμων 2006; 19(4):376-380.*

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Άνδρας 65 ετών, αγρότης, καπνιστής (40 p/y) με ιστορικό Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) προσήλθε στο Εξωτερικό Ιατρείο της Θωρακοχειρουργικής (ΘΡΧ) Κλινικής λόγω ανώδυνης διόγκωσης στο αριστερό πλευρικό τόξο από μηνός, διαμέτρου περίπου 5 εκατοστών. Ο ασθενής δεν ανέφερε συμπτωματολογία εκ του αναπνευστικού ή των λοιπών συστημάτων. Το οικογενειακό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο.

Αλληλογραφία:
Κοκκονούζης Ιωάννης
Παγασσών 14, Περιστέρι, 12136
Τηλ.: 6974 442105
E-mail: Pneumo72@yahoo.gr

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Από την κλινική εξέταση δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα, πλην

της προαναφερθείσας ψηλαφητής διόγκωσης. Η ακρόαση του αναπνευστικού ανέδειξε φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα και απουσία πρόσθετων ήχων. Οι καρδιακοί τόνοι ήταν ευκρινείς και διακριτοί χωρίς επιπρόσθετους ήχους και ο ρυθμός φλεβοκομβικός.

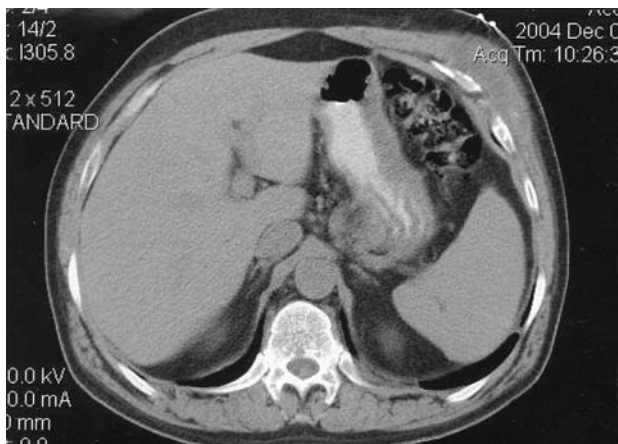
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Εκ του αιματολογικού και βιοχημικού ελέγχου δεν προέκυψαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα, ο έλεγχος για HIV και ηπατοτρόπους ιούς ήταν αρνητικός και οι αντιδράσεις Widal και Wright ήταν επίσης αρνητικές. Η ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογική. Διενεργήθηκε δερμοαντίδραση Mantoux, η οποία ήταν εντόνως θετική (διήθηση 35 mm).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Η αξονική τομογραφία θώρακα έδειξε μάζα μαλακών μοριών με ανομοιογενή πυκνότητα στο αριστερό πλευρικό τόξο, η οποία διέβρωνε το πρόσθιο τόξο της 7^{ης} πλευράς και εκτεινόταν με το μικρότερο τμήμα της εντός του θωρακικού κλωβού και με το μεγαλύτερο της εκτός προς την περιοχή των οδοντωτών μυών (Εικόνα 1).

Ο έλεγχος με μαγνητική τομογραφία θώρακα έδειξε την παρουσία ημωοειδούς μάζας μεγέθους 0,5 x 4,0 x 2,5 εκ. στους υποδόριους ιστούς του αριστερού πλευρικού τόξου, η οποία βρισκόταν σε επαφή με τις πλευρές και συνεχιζόταν με παρόμοια μάζα μεγέθους 3,5 x 2,5 εκ. που προέβαλε στον πρόσθιο πλευροδιαφραγματικό



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία θώρακος.

χώρο και υπέγειρε τον υπεζωκότα. Μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, η μάζα παρουσίαζε ανομοιογενή ενίσχυση στην περιφέρεια της (Εικόνα 2).

Λόγω της ισχυρής υποψίας για παρουσία νεοπλασματικής εξεργασίας, ο ασθενής προγραμματίστηκε για χειρουργική εξαίρεση της βλάβης εντός μηνός, στο δε προαναφερθέν χρονικό διάστημα το μέγεθος της διόγκωσης τριπλασιάστηκε. Έγινε παρακέντηση, διάνοιξη και παροχέτευση και το αναρροφηθέν υλικό παρουσίαζε μακροσκοπική εικόνα πύου. Η εξέταση του προαναφερθέντος υλικού ήταν θετική για B-Koch στη χρώση κατά Ziehl-Nielsen καθώς και στη διενεργηθείσα PCR για μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης.

ΠΙΘΑΝΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ

A) Νεοπλασματική εξεργασία είτε εκ των οστών και των μαλακών μορίων είτε μεταστατική

Τα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ αυτής της διάγνωσης είναι η ηλικία και η ανώδυνη φύση της βλάβης. Τα



Εικόνα 2. Μαγνητική τομογραφία θώρακος-στεφανιαία τομή.

δεδομένα που απομακρύνουν τη σκέψη μας από αυτή είναι η ταχύτατη αύξηση των διαστάσεων της εξεργασίας (τριπλασιασμός μεγέθους εντός μηνός) και η απουσία κλινικών ευρημάτων από άλλα συστήματα.

Β) Πυογόνο απόστημα από κοινά βακτήρια

Η θέση της βλάβης και η εξέλιξή της είναι συμβατές με αυτή τη διάγνωση. Δεν υπάρχει όμως συμβατή κλινική σημειολογία όπως οίδημα, ερυθρότητα, άλγος, πυρετός ενώ απουσιάζουν επίσης τα ανάλογα εργαστηριακά ευρήματα όπως η λευκοκυττάρωση και η αυξημένη ΤΚΕ.

Γ) Νοκαρδίαση-Ακτινομύκωση

Η θέση και η εξέλιξη του μεγέθους της βλάβης θα μπορούσε να μας προσανατολίσει προς αυτές τις νόσους. Απουσιάζει όμως η συμβατή με αυτές συμπτωματολογία όπως απουσία πυρετού, ανορεξία, παραγωγικού βήχα, απώλεια βάρους. Επίσης, δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου, ούτε συμβατή ακτινολογική εικόνα, ενώ δεν υπάρχει συμμετοχή του παρεγχύματος ή του υπεζωκότα και από το ατομικό αναμνηστικό δεν υπάρχει πρόσφατη οδοντιατρική επέμβαση.

Δ) Πλασματοκύττωμα

Το πλασματοκύττωμα μπορεί να έχει εντόπιση αντίστοιχη με αυτή του περιστατικού μας, προκαλεί οστεόλυση του υποκείμενου οστού και δεν είναι επώδυνο, στοιχεία που εμφανίζονται στο περιστατικό που περιγράφουμε. Η νοσολογική αυτή οντότητα ωστόσο, εμφανίζει χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα, όπως απλαστική αναιμία, υψηλή ΤΚΕ, ύπαρξη παραπρωτεΐνης στον ορό και πρωτεΐνης Bence-Jones στα ούρα. Επίσης, δεν παρατηρείται η ταχύτατη αύξηση των διαστάσεων της εξεργασίας που διαπιστώθηκε στην περίπτωση μας (τριπλασιασμός του μεγέθους της βλάβης εντός μηνός).

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Ο ασθενής ετέθη σε 9μηνη αντιφυματική αγωγή με 4 αντιφυματικά (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη) για το πρώτο δίμηνο και συνέχισε με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για το υπόλοιπο χρονικό διάστημα της θεραπείας. Μετά πάροδο ενός μηνός,

επανελήθε, οπότε διαπιστώθηκε η ομαλή πορεία συγκλείσεως της αποστηματικής κοιλότητας. Επίσης είχε ήδη ολοκληρωθεί η καλλιέργεια του υλικού για β-Koch που επιβεβαίωσε την αρχική διάγνωση. Τέλος, αποφασίστηκε ο ασθενής να τεθεί σε παρακολούθηση ανά μήνα για το πρώτο τρίμηνο, σε τρίμηνη για τους 24 επόμενους μήνες και κατόπιν σε εξάμηνη μέχρι την πενταετία όπως συστήνεται σε αυτές τις περιπτώσεις.¹⁷

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φυματίωση των οστών αποτελεί το 1-5% όλων των περιπτώσεων φυματίωσης και τα μισά περίπου περιστατικά αφορούν στη σπονδυλική στήλη. Σε ποσοστό λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων μπορεί να βρεθεί τοπική καταστροφή των πλευρών.

Η παρουσία φυματιώδους αποστήματος του θωρακικού τοιχώματος με τοπική καταστροφή κάποιας πλευράς, όπως ισχύει στο περιστατικό που περιγράφουμε, είναι μια σπάνια εκδήλωση της νόσου. Η αρχική εμφάνιση της διόγκωσης του ασθενούς (ανάδυση και σκληρή) έτεινε τη διάγνωση προς την κακοήθεια. Αυτό είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό, δηλαδή η παρουσία μάζας μαλακών μορίων στο θωρακικό τοίχωμα, η οποία αυξάνει ταχέως σε μέγεθος και μπορεί να μιμείται νεοπλασματική εξεργασία ή πυογόνο απόστημα.¹⁻³ Η μετάδοση γίνεται είτε αιματογενώς είτε κατά συνέχεια ιστού από υποκείμενη φυματίωση του υπεζωκότα ή του πνευμονικού παρεγχύματος. Η νόσος σ' αυτήν την μορφή προσβάλλει κυρίως νέους ενήλικες (μέσος όρος ηλικίας τα 25 έτη), γεγονός που δεν ίσχυε στην περίπτωση που αναφέρουμε, και η σχέση γυναικών προς άνδρες είναι 5:2.⁴⁻⁶

Οι δύο κυριότερες μέθοδοι απεικόνισης είναι η αξονική και η μαγνητική τομογραφία θώρακα. Στην αξονική τομογραφία θώρακος συνήθως αναδεικνύεται μάζα μαλακών μορίων, ενίοτε αποστιτανωμένη. Σε μερικές περιπτώσεις συνυπάρχει καταστροφή των υποκείμενων οστών και χόνδρων καθώς και ευρήματα συμμετοχής του παρεγχύματος συνεπεία της νόσου.⁷⁻¹⁰

Η μαγνητική τομογραφία, εκτός από τη φύση και την έκταση της βλάβης, μπορεί να την απεικονίσει σε πολλαπλά επίπεδα χωρίς ακτινοβολία του ασθενούς και να χρησιμοποιηθεί για μελλοντικό επανέλεγχο.¹¹⁻¹³

Συμπερασματικά, η φυματίωση του θωρακικού τοιχώματος θα πρέπει να τίθεται στη διαφορική διάγνωση

ογκόμορφων θωρακικών αλλοιώσεων. Σημείο που συνηγορεί για τη φυματιώδη φύση της αλλοιώσεως είναι η ταχεία αύξηση του μεγέθους της. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία θώρακος αποτελούν τις απεικονιστικές μεθόδους εκλογής και αναδεικνύουν την φύση και την έκταση των υποκείμενων αλλοιώσεων. Σχετικά με τον τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης, στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις. Κατά άλλους το ψυχρό φυματιώδες απόστημα χρήζει χειρουργικής αντιμετώπισης^{15,16} είτε με χειρουργικό καθαρισμό της βλάβης είτε με ριζική εκτομή, σε συνδυασμό με αντιφυματική αγωγή. Υπάρχουν ωστόσο απόψεις, βασιζόμενες σε μεγάλες μελέτες που αφορούσαν μεγάλο αριθμό ασθενών, οι οποίες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μόνο, η αντιφυματική αγωγή με συνδυασμό ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης και πυραζιναμίδης επί 6-9 μήνες

έχει τα ίδια ή και καλύτερα αποτελέσματα (τόσο στο θέμα του αποτελέσματος αλλά και της συμμόρφωσης των ασθενών στην αγωγή) από πιο μακροχρόνια (18-μηνα) θεραπευτικά σχήματα ή και από χειρουργικούς χειρισμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω και οι οποίοι φαίνεται ότι δεν προσφέρουν περισσότερο ευνοϊκό αποτέλεσμα.^{17,18} Επίσης, από την ίδια μελέτη διαπιστώνεται ότι τα 6-μηνα ή 9-μηνα σχήματα πρέπει να περιλαμβάνουν τη ριφαμπικίνη ως ένα από τα φάρμακα της αγωγής. Φαίνεται ότι αυτή πρέπει να είναι η αντιμετώπιση της φυματίωσης της σπονδυλικής στήλης και των οστών γενικότερα. Στην περίπτωση που περιγράφουμε, η αγωγή που εδόθη, αν και δεν είναι αυτή που συνιστούν οι παραπάνω μελέτες, βασιίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές της ATS για την εξωπνευμονική φυματίωση και ειδικά για τη φυματίωση των οστών.¹⁴

SUMMARY

Painless soft tissue mass of the left lower chest wall

I. Kokkonouzis, G. Laoutidis, Ch. Merminkis, P. Opsimoulis, K. Psathakis, K. Tsintiris

Pulmonary Clinic, 401 Military Hospital, Athens, Thoracic Surgery Clinic, 401 Military Hospital, Athens

*Chest wall involvement is a rare manifestation of tuberculosis. We present a case of a 66 year old male, farmer, who was admitted to our hospital due to the appearance of a 5 cm in diameter soft tissue mass on his left lower chest wall. After one month, when the patient was admitted again for surgical resection, a three-fold increase of the diameter of the mass was observed. A percutaneous biopsy and drainage were performed and the pus was microscopically examined. The results revealed the presence of mycobacterium tuberculosis (Ziehl-Nielsen stain). The patient was started on chemotherapy for tuberculosis. This unusual manifestation of tuberculosis should be a part of the differential diagnosis in patients presenting with a chest wall mass. CT and MRI examinations are the best imaging procedures to provide useful information about the extent and the nature of the disease. **Pneumon 2006; 19(4):376-380.***

Key words: Chest wall abscess, tuberculosis, chest CT, chest MRI

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ip M, Chen NK, So SY, Chiu SW, Lam WK. Unusual rib destruction in pleuropulmonary tuberculosis. *Chest* 1989; 95:242-244.
2. Ojha S, Narula IM. A clinico-pathological study of chest wall tuberculosis. *Indian J Surg* 2000; 62:393-396.
3. Kumar B, Muralidhar S. Cutaneous tuberculosis: A twenty-year prospective study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:494-500.
4. Chen CH, Shih JF, Wang LS, Perng RP. Tuberculous subcutaneous abscess: An analysis of seven cases. *Tuber Lung Dis* 1996; 77:184-187.
5. Winer-Muram HT, Rubin SA. Thoracic complications of tuberculosis. *J Thorac Imaging* 1990; 5:46-63.
6. Ueno T, Yoshioka T, Satoh H, Yamashita YT, Ohtsuka M, Sekizawa K. Chest wall tuberculosis. *Respiration* 2001; 68:87.
7. Khalil A, Le Breton C, Tassart M, Korzee J, Bigot JM,

- Carette MF. Utility of CT scan for the diagnosis of chest wall tuberculosis. *Eur Radiol* 1999; 9:1638-1642.
8. Morris BS, Maheshwari M, Chalwa A. Chest wall tuberculosis: a review of CT appearances. *Br J Radiol* 2004; 77:449-457.
 9. Lee G, Im JG, Kim JS, Kang HS, Han MC. Tuberculosis of the ribs: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:363-366.
 10. Andler DB, Padley SP, Muller NL. Tuberculosis of the chest wall: CT findings. *J of Comput Assist Tomogr* 1993; 17:271-273.
 11. Sharif HS, Clark DS, Aabed MY, Aideyan OA, Haddad MC, Mattsson TA. MR imaging of thoracic and abdominal wall infections: comparison with other imaging procedures. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:989-995.
 12. Arslan A, Ciftci E, Yildiz F, Certin A, Demirci A. Multifocal bone tuberculosis presenting as a breast mass: CT and MRI findings. *Eur Radiol* 1999; 9:1117-9.
 13. Jeung MY, Gangi A, Gasser B, Vasilescu C, Massard G, Wihlm JM, Roy C. Imaging of chest wall disorders. *Radiographics* 1999; 19:617-37.
 14. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 603-662.
 15. Sakuraba M, Sagara Y, Komatsu H. Surgical treatment of tuberculous abscess in the chest wall. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:964-967.
 16. Faure E, Souilamas R, Riquet M, Chehab A, Pimpec-Barthes FL, Manach D, Debesse B. Cold Abscess of the chest wall: a surgical entity? *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1174-1178.
 17. British Medical Research Council: 5-year assessment of controlled trials of short course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. *Int Orthop* 1999; 23:73-81.
 18. (ATS) A 15-year assessment of controlled trials of the management of tuberculosis of the spine in Korea and Hong Kong. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80-B:456-62.

Χυλοθώρακας μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Παρουσίαση περίπτωσης και ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας

Ν. Μπαρμπετάκης,
Α. Ευσταθίου,
Ν. Ευσταθίου,
Π. Παπαγιαννοπούλου,
Β. Σουλούντση,
Ι. Φεσατίδης

Καρδιοθωρακοχειρουργικό Τμήμα, Γενική Κλινική
Euromedica, Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά: Χυλοθώρακας, αορτοστεφανιαία
παράκαμψη

Αλληλογραφία:
Ν. Μπαρμπετάκης,
Παύλου Μελά 7,
ΤΚ 55337, Τριανδρία, Θεσσαλονίκη,
e-mail: nibarb@otenet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς ο οποίος εμφάνισε χυλοθώρακα την 27η μετεγχειρητική ημέρα μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Η αντιμετώπιση βασίστηκε στην τοποθέτηση σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης, τη διακοπή της από του στόματος σίτισης, τη χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής καθώς και, οκτρεοτίδης υποδορίως. Η ανωτέρω αγωγή ήταν αποτελεσματική και ο ασθενής 6 μήνες αργότερα παραμένει σε αρίστη κατάσταση, χωρίς υποτροπή του χυλοθώρακα. *Πνεύμων 2006, 19(4):381-384.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο χυλοθώρακας αποτελεί μία σπάνια αλλά δυνητικά σοβαρή επιπλοκή μετά από θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις. Η συχνότητα εμφάνισής του ανέρχεται σε ποσοστό 0,25-0,50% του συνόλου των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, ενώ εμφανίζεται σαφώς σπανιότερα όταν χρησιμοποιείται ως τομή προσπέλασης η μέση στερνοτομή.¹ Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς ο οποίος παρουσίασε χυλοθώρακα την 27η μετεγχειρητική ημέρα μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ασθενής ηλικίας 78 ετών προσήλθε στην κλινική μας για χειρουργική αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου. Το ιστορικό του περιλάμβανε αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II καθώς και στηθαγχικά ενοχλήματα από έτους για τα οποία λάμβανε την κατάλληλη αγωγή. Προ μηνός περίπου ο ασθενής υπέστη οξύ προσθιοπλάγιο έμφραγμα μυοκαρδίου για το οποίο νοσηλεύτηκε στο επαρχιακό νοσοκομείο της περιοχής του και του συστήθηκε, μετά το εξιτήριο, στεφανιογραφικός έλεγχος. Η στεφανιογραφία έδειξε νόσο 3 αγγείων (στένωση αριστερού πρόσθιου κατιόντα

80%, στένωση περισπώμενου κλάδου 90% και σχεδόν ολική απόφραξη της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας), το δε κλάσμα εξώθησης ήταν 50%. Το λοιπό ατομικό και κληρονομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε τριπλή αορτοστεφανιαία παράκαμψη, χωρίς χρήση μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ειδικότερα, η αριστερή έσω μαστική αρτηρία, ως μίσχος, αναστομώθηκε στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, ενώ δύο ανεστραμμένα φλεβικά μοσχεύματα χρησιμοποιήθηκαν για την αναστόμωση του πρώτου αμβλέος επιχειλίου κλάδου καθώς και του οπισθίου κατιόντα κλάδου. Ο ασθενής επτά ημέρες αργότερα, μετά από ανεπίπλεκη μετεγχειρητική πορεία, έλαβε εξιτήριο με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος.

Την 27η μετεγχειρητική ημέρα προσήλθε με δύσπνοια, εύκολη κόπωση και ανορεξία. Η ακτινογραφία θώρακος αποκάλυψε την ύπαρξη αριστερής πλευριτικής συλλογής που καταλάμβανε περισσότερο από τα 2/3 του αριστερού ημιθώρακιού. Η τοποθέτηση σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης απέδωσε 2900 ml γαλακτοχρόου υγρού που δημιούργησε υπόνοια ύπαρξης χυλοθώρακα. Μετά την πλήρη έκπτυξη του αριστερού πνεύμονα, τα αναπνευστικά ενοχλήματα υποχώρησαν πλήρως. Τα αποτελέσματα από τη βιοχημική εξέταση του πλευριτικού υγρού επιβεβαίωσαν την ύπαρξη χυλοθώρακα (Πίνακας 1).

Ο ασθενής παρέμεινε νηστικός και τέθηκε σε ολική παρεντερική διατροφή (ημερήσιες προσλαμβανόμενες θερμίδες 1800 kcal) και χορήγηση οκτρεοτίδης (0,5 μg τρεις φορές την ημέρα). Η παραγωγή χυλώδους πλευριτικού υγρού ήταν 500 και 400 ml τις 2 πρώτες ημέρες από την έναρξη της αγωγής, ενώ από την τρίτη έως και την έβδομη ημέρα η ποσότητα του παροχτευόμενου

υγρού μειώθηκε δραστικά κάτω των 100 ml/24 h, ενώ το πλευριτικό υγρό είχε ορώδη χροιά. Παρενέργειες από τη συστηματική χρήση της οκτρεοτίδης δεν παρατηρήθηκαν. Την 8η ημέρα, η ολική παρεντερική διατροφή καθώς και η χορήγηση οκτρεοτίδης διακόπηκαν ενώ ο σωλήνας θωρακικής παροχέτευσης διατηρήθηκε επί 5 ακόμη ημέρες. Σταδιακά ο ασθενής έλαβε τακτικό διαιτολόγιο, χωρίς να επανεμφανισθεί η παραγωγή χυλού, ενώ η ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού ήταν κάτω των 100 ml. Ο ασθενής έλαβε εξιτήριο, ενώ 3 και 6 μήνες αργότερα στην ακτινογραφία θώρακος δεν ανεδείχθη παρουσία υγρού.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο Αριστοτέλης και οι ανατόμοι Ηρόφιλος και Ερασίστρατος, ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν το λεμφικό σύστημα περίπου το 300 π.Χ. Το 16ο αιώνα ο Vesalius ονόμασε το θωρακικό πόρο θωρακική λευκή φλέβα (vena alba thoracis), λόγω του γαλακτώδους υγρού που περιείχε. Αναφορές σε χυλοθώρακα είναι σπάνιες πριν το 19ο αιώνα. Ο Bargebuhl το 1691 δημοσίευσε μία ανασκόπηση 40 περιπτώσεων χυλοθώρακα, μη τραυματικής αιτιολογίας, σε ασθενείς με νεοπλάσματα της κοιλιάς και του θώρακα. Ο Blalock ήταν ο πρώτος που περιέγραψε χυλοθώρακα ως επιπλοκή μετά από χειρουργική επέμβαση².

Ο χυλοθώρακας είναι σχετικά σπάνιος μετά από θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις. Η εμφάνιση χυλοθώρακα μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι αρκετά σπάνια αν και τελευταία πολλαπλασιάζονται δημοσιεύσεις που συσχετίζουν την επιπλοκή αυτή με την παρασκευή της αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας ως μόσχευμα³.

Ως πιθανότερη αιτία πρόκλησης χυλοθώρακα, μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη, θεωρείται ο τραυματισμός του θωρακικού πόρου στο σημείο εισόδου στη συστηματική κυκλοφορία (συμβολή υποκλειδίου-έσω σφαγίτιδας). Πιθανολογείται ότι αυτό συμβαίνει κατά την παρασκευή της έσω μαστικής αρτηρίας κοντά στην έκφυσή της, ώστε να αξιοποιηθεί το μέγιστο του μήκους της. Άλλος πιθανός μηχανισμός θεωρείται η διατομή λεμφαγγείων πολύ κοντά στην περιοχή της φλεβώδους γωνίας, όπως επίσης και η χρήση της διαθερμίας κατά την παρασκευή της έσω μαστικής αρτηρίας. Η λέμφος

Πίνακας 1. Αποτελέσματα βιοχημικής εξέτασης πλευριτικού υγρού και αίματος του ασθενούς.

Παράμετρος	Πλευριτικό Υγρό	Ορός
Λευκοκύτταρα	3400/mm ³	6800/mm ³
Ουδετερόφιλα	0%	58%
Λεμφοκύτταρα	94%	33%
Μονοκύτταρα	5%	4%
Σάκχαρο	142 mg/dl	94 mg/dl
Ολικά Λευκώματα	3,1 g/dl	5,2 g/dl
Χοληστερόλη	58 mg/dl	194 mg/dl
Τριγλυκερίδια	495 mg/dl	82 mg/dl

περιέχει σαφώς λιγότερο κυτταρικό υλικό και πρωτεΐνες και έτσι δυσκολότερα μπορεί να επιτευχθεί λεμφόσταση σε σύγκριση με την αιμόσταση όπου η διαθεσιμότητα είναι αποτελεσματική.

Έως τώρα, στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί είκοσι τρεις περιπτώσεις χυλοθώρακα μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη.⁴ Σε 17 από αυτές έγινε παρασκευή και χρήση της αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας. Σε δυο περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε και η δεξιά έσω μαστική αρτηρία, ενώ σε τρεις περιπτώσεις συνυπήρχε και χυλοπερικάρδιο. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το χρονικό διάστημα μεταξύ της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και της εμφάνισης χυλοθώρακα κυμαίνεται από 2 έως 90 ημέρες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι ασθενείς επανήλθαν στο νοσοκομείο εντός δυο εβδομάδων από την επέμβαση, γεγονός που επιβεβαιώνει τη στενή σχέση του χυλοθώρακα με χειρουργικούς χειρισμούς. Η συλλογή χυλού στο ημιθώρακιο ξεκινά την πρώτη εβδομάδα από το χειρουργείο αλλά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν εβδομάδες ή και μήνες μετά. Ουσιαστικά, η έναρξη λήψης λιπών με τη δίαιτα επιταχύνει τη συλλογή χυλού και την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Στη δική μας περίπτωση ο ασθενής προσήλθε την 27η μετεγχειρητική ημέρα. Η καθυστέρηση επανεισαγωγής του αποδίδεται στο γεγονός ότι, λόγω της δύσπνοιας και της εξάντλησης δεν σιτιζόταν επαρκώς, οπότε και η συσσώρευση χυλού σχετικά επιβραδύνθηκε.

Σε ότι αφορά στη θεραπεία του χυλοθώρακα, χρήσιμη είναι μία ιστορική ανασκόπηση. Κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ της πρώτης βιβλιογραφικής αναφοράς χυλοθώρακα από τον Quinke το 1875 και της πρώτης επιτυχούς χειρουργικής αντιμετώπισης, με απολίνωση του θωρακικού πόρου από τον Lampson το 1948, οι προσπάθειες ήταν συντηρητικές και περιλάμβαναν επανειλημμένες παρακεντήσεις ή παροχέτευση του θώρακα και έγχυση ουσιών ή και ακτινοβολία.² Η θνητότητα κατά την περίοδο αυτή παρέμεινε υψηλή.

Τα τελευταία σχετικά χρόνια, διάφοροι ερευνητές συνέστησαν άλιπη δίαιτα για την αντιμετώπιση του χυλοθώρακα ή δίαιτα με μοναδική πηγή λίπους τα μέσης αλύσου τριγλυκερίδια, επειδή τα τελευταία εισέρχονται στην κυκλοφορία διαμέσου της πυλαίας φλέβας παρακάμπτοντας το λεμφικό σύστημα, ενώ απαραίτητη είναι η χρήση της ολικής παρεντερικής διατροφής. Η

χειρουργική αντιμετώπιση του χυλοθώρακα επιφυλάσσεται σε περιπτώσεις αποτυχίας της συντηρητικής αγωγής, με ημερήσια παραγωγή χυλώδους πλευριτικού υγρού μεγαλύτερη των 500 ml ή σε περιπτώσεις με μη επανέκπτυξη του πνεύμονα. Σε αυτές τις περιπτώσεις επιχειρείται ανοικτή ή θωρακοσκοπική απολίνωση του θωρακικού πόρου στο ύψος του διαφράγματος με επιτυχή αποτελέσματα σε ποσοστό 80% των περιπτώσεων.

Η χορήγηση σωματοστατίνης, στο πλαίσιο της συντηρητικής αντιμετώπισης του χυλοθώρακα, είναι σχετικώς νέα μέθοδος. Ειδικότερα προτιμάται η χορήγηση οκτρεοτίδης (συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης) με σαφώς λιγότερες παρενέργειες, καλύτερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και δυνατότητα υποδόριας χορήγησης. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της οκτρεοτίδης στο χυλοθώρακα δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Έχουν περιγραφεί υποδοχείς σωματοστατίνης στον ανθρώπινο λεμφικό ιστό οπότε μπορεί να υποτεθεί πως η οκτρεοτίδη μειώνει σημαντικά την έκκριση λέμφου στα λεμφαγγεία. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η οκτρεοτίδη μειώνει τις γαστρικές, εντερικές και παγκρεατικές εκκρίσεις, τη σπλαγχνική αιματική ροή καθώς και την πίεση στο σύστημα των ηπατικών φλεβών. Όλα τα ανωτέρω δυνατόν να σχετίζονται με τη μείωση παραγωγής χυλού.⁵

Υπάρχει ικανοποιητικός αριθμός δημοσιεύσεων με εμφάνιση χυλοθώρακα μετά από παιδοκαρδιοχειρουργικές επεμβάσεις που αντιμετωπίστηκαν με τη χορήγηση οκτρεοτίδης. Στη διεθνή βιβλιογραφία βρέθηκαν δυο περιπτώσεις χυλοθώρακα μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη όπου χρησιμοποιήθηκε οκτρεοτίδη.⁶ Και στις δύο, η χορήγηση οκτρεοτίδης ξεκίνησε μία εβδομάδα αργότερα, όταν η ολική παρεντερική διατροφή και η «τίποτε από το στόμα» δίαιτα απέτυχαν να λύσουν το πρόβλημα, η δε έκβαση και των δύο περιστατικών ήταν άριστη.

Στη δική μας περίπτωση, η χορήγηση οκτρεοτίδης εφαρμόστηκε εξ αρχής, σε συνδυασμό με την τοποθέτηση σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης, ολικής παρεντερικής διατροφής και δίαιτας «τίποτε από το στόμα». Αυτό το θεραπευτικό σχήμα συνδυάζει τη μείωση παραγωγής χυλού, προλαμβάνει την υποθρεψία και την έκπτωση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ επιτρέπει παροχέτευση του υγρού και φυσιολογική έκπτυξη του πνεύμονα. Ωστόσο, εάν η παραγωγή χυλώδους πλευριτικού υγρού συνεχίζει να κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα, η χειρουργ-

γική έχει τον πρώτο λόγο.

Συμπερασματικά, η εμφάνιση χυλοθώρακα μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι επιπλοκή που χρήζει έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης. Στην κατεύθυνση της πρόληψης, είναι απαραίτητη η αποφυγή παρασκευής κρημνού έσω μαστικής αρτηρίας πολύ υψηλά, η αποφυγή χρήσης διαθερμίας για το διαχωρισμό του λεμφικού ιστού από την κοίτη της μαστικής,

ενώ επιβάλλεται η απολίνωση παρακείμενων ιστών με προσεκτική επισκόπηση για εκροή λέμφου.

Στην κατεύθυνση της θεραπείας η εφαρμογή της συντηρητικής αγωγής με την προσθήκη οκτρεοτίδης εξ αρχής αποτελεί την καλύτερη επιλογή. Επί αποτυχίας, επιβάλλεται η χειρουργική απολίνωση του θωρακικού πόρου.

SUMMARY

Chylothorax following coronary artery bypass grafting surgery

N. Barbetakis, A. Efstathiou, N. Efstathiou, P. Papagiannopoulou, V. Soulountsi, I. Fessatidis

Cardiothoracic Surgery Department, Euromedica, General Clinic, Thessaloniki, Greece

*Chylothorax occurs in 0.25 to 0.50% of the cases following open heart surgery. A case of a post-coronary artery by pass grafting surgery chylothorax is presented. Combined treatment with pleural drainage, "nothing per os" diet, total parenteral nutrition and subcutaneous administration of octreotide was effective and led to rapid cessation of chyle production. **Pneumon 2006; 19(4):381-384.***

Key words: Chylothorax, coronary artery bypass grafting surgery

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cevese PG, Vecchioni R, D'Amico DF. Postoperative chylothorax. Six cases in 2500 operations with a survey of the world literature. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 69:966-971.
2. Malthaner R, Inculet R. The thoracic duct and chylothorax in Pearson's G: Thoracic Surgery, pp 1228-1240, 2nd Edition, Churchill-Livingstone, Philadelphia, 2002.
3. Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C. Postoperative chylothorax. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112:1361-1365.
4. Gabbieri D, Barutti L, Zaca F, Turinetto B, Ghidoni L. Conservative treatment of postoperative chylothorax with octreotide. Ital Heart J 2004; 5(6):479-482.
5. Lamberts SW, Van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. N Engl J Med 1996; 334:246-254.
6. Hamdan M, Gaeta ML. Octreotide and low-fat breast milk in postoperative chylothorax. Ann Thorac Surg 2004; 77:2215-2217.

Σύνδρομο Swyer-James πρωτοδιαγνωσθέν σε ηλικιωμένο ασθενή

Χ. Μπεληγιάννης
Β. Καλιώρας
Α. Καραμπέκιου
Μ. Γάκης
Α. Κατέρη
Ε. Σύρου
Π. Χρονόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Περιγράφεται εικόνα ασθενούς με σύνδρομο Swyer-James το οποίο λόγω των ήπιων κλινικών εκδηλώσεων παρέμεινε αδιάγνωστο μέχρι την ηλικία των 78 ετών οπότε και απεικονίστηκε σε έλεγχο με αξονική τομογραφία θώρακος. *Πνεύμων 2006, 19(4):385-388.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Swyer-James (Mac-Leod) είναι μια σχετικά σπάνια και σύνθετη νοσολογική οντότητα χαρακτηριζόμενη από ακτινογραφική υπερδιαύγαση του ενός πνεύμονα, ενός λοβού αυτού ή ένα μέρος μόνο του λοβού, λόγω αγγειακής ερήμωσης και υπερδιάτασης των υποκειμένων κυψελίδων. Συχνά συνδυάζεται με παρουσία βρογχιεκτασιών και ως κύριος αιτιολογικός παράγοντάς του αναφέρονται επανειλημμένα επεισόδια βρογχολίτιδας και ιογενούς πνευμονίας τα οποία έλαβαν χώρα κατά την παιδική ηλικία του ασθενούς. Συνήθως είναι ασυμπτωματικό και ανακαλύπτεται τυχαία σε ακτινογραφία θώρακος κατά την παιδική ηλικία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 78 ετών, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας λόγω απορρύθμισης γνωστού σακχαρώδους διαβήτη. Η ασθενής υποβλήθηκε σε ακτινογραφία θώρακος ρουτίνας η οποία ανέδειξε ελαττωμένων διαστάσεων αριστερό πνεύμονα, με παρουσία εμφυσηματικών κοιλιοτήτων στα άνω πνευμονικά πεδία, συνοδευόμενων από μικρή ανύψωση του σύστοιχου ημιδιαφράγματος (Εικόνα 1).

Στο πλαίσιο της διερεύνησης ανεδείχθησαν οι παρακάτω τιμές εργαστηριακών παραμέτρων: PO₂: 74,6 mm Hg, PCO₂: 47 mm Hg, pH: 7,44, HCO₃A: 30,7 mmol/Lt, HCO₃S: 28,87mmol/Lt, BE: 6,6 mmol/Lt, SBE: 6,9 mmol/Lt, TCO₂: 31,9 mmol/Lt, O₂ saturation: 95,3%.

Η ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο (Παθολογική Κλινική), για να

Ακτινολογικό εργαστήριο 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ., Τμήμα Αξονικού Τομογράφου

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο Swyer-James, εμφύσημα, βρογχεκτασίες, φλεγμονές

Αλληλογραφία:
Καλιώρας Βασίλειος, 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ. Ακτινολογικό
Εργαστήριο, Τμήμα Αξονικού Τομογράφου.
e-mail: vkalioras@yahoo.gr
τηλ: 210-7288463



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος. Αριστερός πνεύμονας ελαττωμένων διαστάσεων, με παρουσία εμφυσηματικών κοιλιοτήτων στα άνω πνευμονικά πεδία. Μικρή ανύψωση του σύστοιχου ημιδιαφράγματος.

ρυθμιστεί ο σακχαρώδης διαβήτης. Την επομένη ημέρα και λόγω των ευρημάτων της απλής ακτινογραφίας θώρακος, υποβλήθηκε σε έλεγχο της περιοχής με spiral αξονικό τομογράφο. Η εξέταση έγινε μετά την ενδοφλέβια χορήγηση με μηχανικό εγχυτή 100 ml ιωδιούχου σκιαγραφικής ουσίας (ρυθμός έγχυσης: 2,5ml/sec). Ελήφθησαν τομές πάχους 7mm με scan delay 25sec.

Η μελέτη των εικόνων που ελήφθησαν, ανέδειξε εμφυσηματική απεικόνιση του αριστερού πνεύμονα, ο οποίος παρουσίασε μικρότερο μέγεθος και ελαττωμένη αγγείωση σε σχέση με τον δεξιό, με ταυτόχρονη ύπαρξη βρογχιεκτασιών στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία αυτού. Σημειώθηκε επίσης μικρή μετατόπιση των στοιχείων του μεσοθωρακίου προς τα αριστερά (Εικόνα 2).

Τα ανωτέρω ευρήματα, σε συνδυασμό με το ατομικό ιατρικό ιστορικό της ασθενούς, η οποία ανέφερε επεισόδια επαναλαμβανόμενων πνευμονικών λοιμώξεων κατά την παιδική ηλικία, (χαρακτηριστικά ανέφερε ότι η μητέρα της την πληροφορήσε για έντονα επεισόδια «βρογχικών» κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής της), είναι συμβατά με παρουσία συνδρόμου Swyer-James, καταλαμβάνοντος τον αριστερό πνεύμονα στο σύνολό του.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο Swyer-James¹ ή σύνδρομο MacLeod² αποτελεί μια μεταφλεγμονώδη επιπλοκή αποφρακτικής

βρογχιολίτιδας που λαμβάνει χώρα κατά την παιδική ηλικία. Ο προσβεβλημένος πνεύμονας ή τμήμα του πνεύμονα, δεν αναπτύσσεται ομαλά και η προοδευτική κυψελίδωση του επιβραδύνεται με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός υποπλαστικού και υποαγγειούμενου πνεύμονα.

Σε παθολογοανατομικό επίπεδο, το σύνδρομο Swyer-James χαρακτηρίζεται από παρουσία βρογχιεκτασιών των μεγάλων αεραγωγών με ταυτόχρονη απόφραξη περιφερικών βρογχολίων, λόγω παρουσίας κοκκιωματώδους ιστού και ίνωσης.^{3,4}

Οι πιο γνωστοί αιτιολογικοί παράγοντες που οδηγούν στη δημιουργία αποφρακτικής βρογχιολίτιδας είναι οι λοιμώξεις από *adenovirus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *respiratory syncytial virus*, *influenza virus*, ενώ αναφορά υπάρχει για *Bordetella pertussis* ως σπάνιο αιτιολογικό παράγοντα.⁵⁻⁷

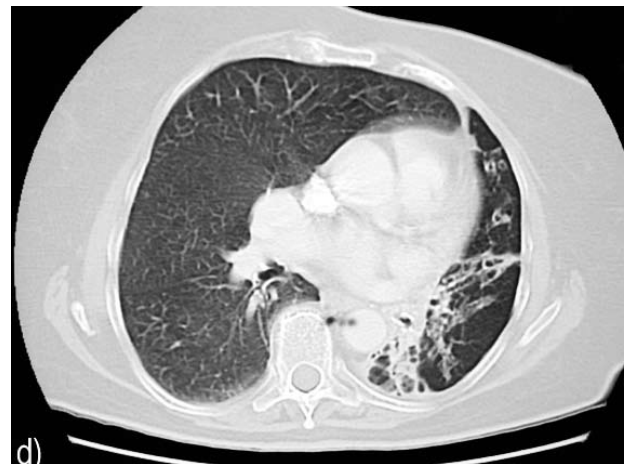
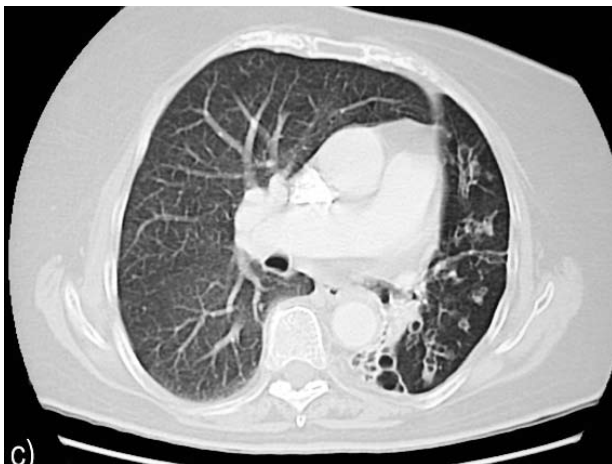
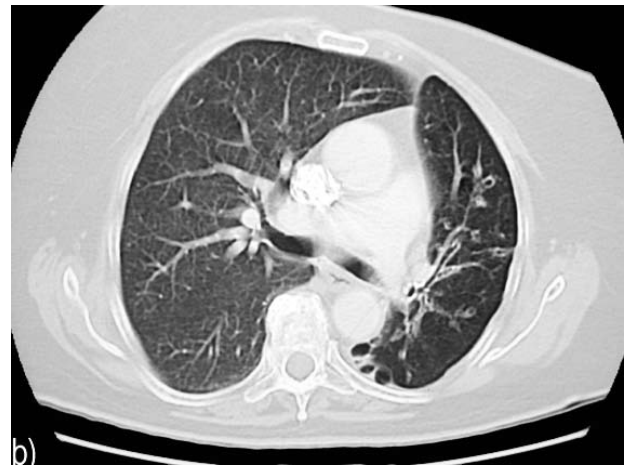
Το σύνδρομο Swyer-James είναι ασυνήθιστο. Οι Gossink et al⁸ αναφέρουν μόνο 2 περιπτώσεις υπερδιαναγαστικού πνεύμονα σε 52 ασθενείς με αποφρακτική βρογχιολίτιδα, ενώ σε μια άλλη μελέτη αναπτύχθηκε σε 3 μόνο από 69 παιδιά που παρουσίασαν πνευμονική λοίμωξη από *adenovirus*.⁹

Η κλινική εξέταση και το ιστορικό αναδεικνύουν σοβαρές λοιμώξεις του αναπνευστικού κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Συνήθως οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί μετά την ενηλικίωση αλλά μπορεί να παρουσιάσουν χρόνιες και επαναλαμβανόμενες πνευμονικές λοιμώξεις, βήχα, μειωμένη αντοχή στην άσκηση και αιμόπτυση.^{10,11}

Όσον αφορά στα απεικονιστικά ευρήματα, στην απλή ακτινογραφία θώρακος, η τυπική εικόνα είναι αυτή ενός μονόπλευρα υπερδιαναγαστικού αλλά μικρού πνεύμονα με μειωμένη αγγείωση, βρογχιεκτασίες και ταυτόχρονη αύξηση των διαστάσεων του αντίπλευρα φυσιολογικού. Αν η λήψη της ακτινογραφίας γίνει σε φάση εκπνοής, αναδεικνύεται εικόνα παγίδευσης αέρα (αποφρακτικό εμφύσημα).^{12,13}

Σε έλεγχο με ακτινοσκόπηση, σημειούται ελάχιστη αλλαγή στο μέγεθος του προσβεβλημένου πνεύμονα (μειωμένη δυναμική συμπεριφορά).

Στην αξονική τομογραφία, τα τυπικά ευρήματα είναι αυτά ενός μικρού υπερδιαναγαστικού πνεύμονα με σημαντική ελάττωση της αγγείωσης του και ανάδειξη βρόγχων «δίκην κλαδεμένου δέντρου» (ιδίως κατά τον έλεγχο με αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας σε



Εικόνα 2. (a-d). Αξονική τομογραφία θώρακος με λήψεις υψηλής ευκρίνειας. Μείωση του όγκου του αριστερού πνεύμονα, μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τα αριστερά και υπερδιαύγεια του παρεγχύματος στο πλαίσιο εμφυσήματος. Παρουσία πολλαπλών βρογχιεκτασιών.

εκπνευστική φάση).

Ο έλεγχος με μαγνητική τομογραφία μπορεί, στον προσβεβλημένο πνεύμονα, να αναδείξει μικρότερα του φυσιολογικού πνευμονικά αγγεία. Οι περιφερικοί μικροί αγγειακοί κλάδοι απουσιάζουν και η συνολική αγγείωση του πνεύμονα παραμένει στο στάδιο που βρισκόταν πριν από την επίδραση των φλεγμονών.

Ο σπινθηρογραφικός έλεγχος δυνατόν να εμφανίσει σημαντικά μειωμένη δραστηριότητα του προσβεβλημένου πνεύμονα καθώς και ελάττωση του όγκου των ανταλλακτικών αερίων κατά τη φάση του αερισμού.¹⁴

Σε πιθανή ενδαρτηριακή αγγειογραφική διερεύνηση, τα ευρήματα αντιστοιχούν σε ύπαρξη μικρής-υποπλαστικής πνευμονικής αρτηρίας και κλάδων αυτής, ενώ

είναι δυνατόν να αναδειχθούν και κάποια αναπτυσσόμενα παράπλευρα αγγεία.

Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου περιλαμβάνει την απλασία ή σημαντική υποπλασία της πνευμονικής αρτηρίας, την αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανώμενη πνευμονία (BOOP), τη χρόνια πνευμονική εμβολή, το λοβιακό εμφύσημα, την κεντρική βρογχική απόφραξη από παρουσία ξένου σώματος ή χωροκατακτητικής εξεργασίας και την εισπνοή τοξικών αερίων.¹⁵

Η παρουσία και ο τύπος των βρογχιεκτατικών αλλοιώσεων επηρεάζει την κλινική εικόνα και την πρόγνωση. Σύμφωνα με μελέτη των Lucaya et al, ασθενείς χωρίς βρογχιεκτασίες ή με ύπαρξη κυλινδρικών βρογχιεκτασιών έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με αυτούς

με σακκοειδείς βρογχιεκτασίες.¹⁶

Η διάγνωση του συνδρόμου Swyer-James γίνεται συνήθως κατά την παιδική ηλικία στο πλαίσιο διερεύνησης επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού.

Υπάρχουν ελάχιστες αναφορές σχετικές με διάγνωση του συνδρόμου σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.¹⁷ Στη δική μας περίπτωση η παρουσία ήπιων συμπτωμάτων οδήγησε στην καθυστερημένη διάγνωση σε ασθενή ηλικίας 78 ετών.

SUMMARY

Swyer-James syndrome diagnosed on an aged patient

Ch. Beligiannis, V. Kalioras, A. Karabekiou, M. Gakis, A. Kateri, E. Sirou, P. Chronopoulos

A case of Swyer-James syndrome on a 78 years old female patient, diagnosed by a CT scan, is described. The syndrome remained undiagnosed due to the mild clinical manifestations. Pneumon 2006; 19(4):385-388.

Key words: Swyer-James syndrome, emphysema, bronchiectasis, infections

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Swyer PR, James GCW. A case of unilateral pulmonary emphysema. Thorax 1953; 8(2):133-136.
2. MacLeod WM. Abnormal transradiancy of one lung. Thorax 1954; 9(2):147-153.
3. Becroft DM. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. J Clin Pathol 1971; 24(1):72-82.
4. McLoud TC, Epler GR, Colby TV, Gaensler EA, Carrington CB. Bronchiolitis obliterans. Radiology 1986; 159(1):1-8.
5. Epler GR, Colby TV. The spectrum of bronchiolitis obliterans (editorial). Chest 1983; 83(2):161-162.
6. Trimis G, Theodoridou M, Mostrou G, Kakavakis K. Swyer James (MacLeod's) syndrome following pertussis infection in an infant. Scand J Infect Dis 2003; 35(3):197-9.
7. Kercsmar MC. The respiratory system. In Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman (eds), Nelson Essentials of Pediatrics, 3rd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1998; 484.
8. Gosink BB, Friedman PJ, Liebow AA. Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic correlation. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1973; 117(4):816-32.
9. Gold A, Wilt JC, Adhikari PK, MacPherson AL. Adenoviral pneumonia and its complications in infancy and childhood. J Can Assoc Radiol 1969; 20(4):218-24.
10. Abba AA, Al-Mobeireek AF. Clinical spectrum of Swyer-James-MacLeod syndrome in adults. Saudi Med J 2003; 24(2):195-8.
11. Tortajada M, Gracia M, Garcia E, Hernandez R. Diagnostic considerations in unilateral hyperlucency of the lung (Swyer-James-MacLeod Syndrome). Allergol Immunopathol (Madr) 2004; 32(5):265-70.
12. Grainger RG, Pierce JW. The chest: some differential diagnoses-unilateral hypertransradiancy of the chest. In: Sutton D, ed. A textbook of radiology and imaging. New York: Churchill Livingstone. 1983; 435-437
13. Daniel TL, Woodring JH, Vandiviere HM, Wilson HD. Swyer-James syndrome-unilateral hyperlucent lung syndrome. A case report and review. Clin Pediatr (Phila) 1984; 23(7):393-7
14. Arslan N, Ilgan S, Ozkan M, Yuksekol I, Bulakbasi N, Pabuscus Y, Ozguven, Bayhan H. Utility of ventilation and perfusion scan in the diagnosis of young military recruits with an incidental finding of hyperlucent lung. Nucl Med Commun 2001; 22(5):525-30.
15. Schaefer-Prokop C, Prokop M. Lungs and Tracheobronchial System. In M. Prokop, M. Galanski (eds), Spiral and multislice Computed Tomography of the Body, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003; 362.
16. Lucaya J, Gartner S, Garcia P, et al. Spectrum of manifestations of Swyer-James-MacLeod syndrome. J Comput Assist Tomogr 1998; 22(4):592-7.
17. Sakai M, Kiguchi T, Suzuki S, Hitomi H, Sugiyama K, Takeda J, Kudih K, Matsuoka T, Takatani O. A case of Swyer-James syndrome diagnosed at age 70. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1990; 28(7):994-8

Σκληρυντικό αιμαγγείωμα του πνεύμονα

Ε. Δημοπούλου¹,
Ο. Χιόνη¹,
Ε. Στεφανάκη¹,
Α. Αγγελίδου¹,
Π. Δεμερτζής¹,
Μ. Δημάδη¹,
Q.A. Nicolson²,
Φρ. Βλαστός¹

¹Α' Πνευμονολογική κλινική ΝΝΘΑ, ²Royal Brompton Hospital, London

Λέξεις κλειδιά: Ογκοί πνεύμονος, πνευμονικοί όζοι, αιμαγγείωμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζουμε περίπτωση σκληρυντικού αιμαγγειώματος του πνεύμονα σε γυναίκα 35 ετών. Η ασθενής προσήλθε αιτιωμένη δύσπνοια ηρεμίας και κατά τον ακτινολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε μονήρης όζος στο ΔΕ πνεύμονα. Ακολούθησε χειρουργική αφαίρεση της μάζας και παθολογοανατομική εξέταση αυτής, η οποία ανέδειξε χαρακτηριστικά ευρήματα σκληρυντικού αιμαγγειώματος. *Πνεύμων 2006; 19(4):389-392.*

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η περίπτωση μας αφορά σε γυναίκα ηλικίας 35 ετών, καπνίστρια (20 ΡΥ), με ελεύθερο ατομικό ιστορικό. Η ασθενής 20 ημέρες προ της εισαγωγής της παρουσίασε μη παραγωγικό βήχα και δύσπνοια ηρεμίας για τα οποία έλαβε κλαριθρομυκίνη (500mg x 2) και βρογχοδιαστολή: σαλβουταμόλη/ιπρατρόπιο (2 εισπνοές x 3).

Η ασθενής προσήλθε αιτιωμένη παραμένονσα δύσπνοια ηρεμίας.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ:

Εκπνευστικοί συρίττοντες διάχυτοι άμφω. S1, S2 ευκρινείς, ρυθμικοί, χωρίς πρόσθετους ήχους. ΑΠ=105/80mmHg, σφ. 105/min, κοιλιά: μαλακή-ευπίεστη-ανώδυνη.

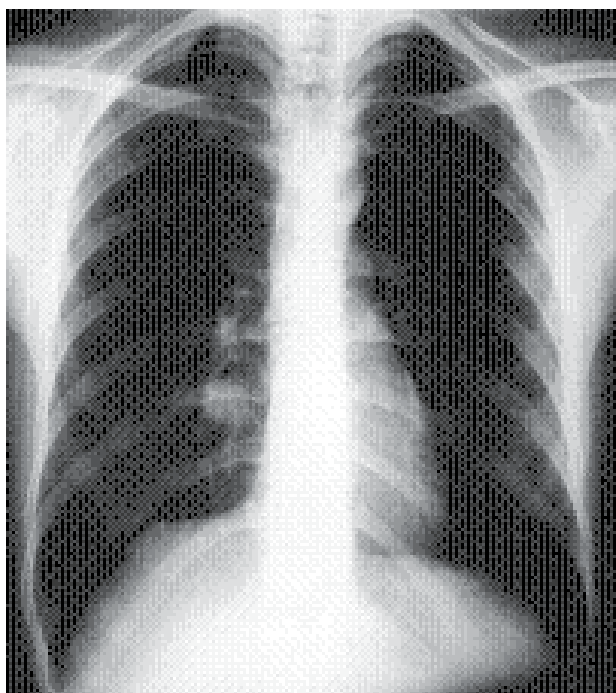
Οιδήματα κάτω άκρων (-).

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

WBC=10400 (60,3% PMN, 24,2% L), Hct=41,6, TKE=11, ουρία=25, Creat=0,9, χολερ.=0,8, SGOT=19, SGPT=22, ALP=166, LDH=170, PO=96, PCO₂=26, PH=7,52, HCO₃=24,6.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Δερμοαντίδραση φυματίνης: αρνητική.
Προκλητά πτύελα για B. Koch= αρνητικά.



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακα: Μονήρης όζος στο δεξιό πνεύμονα.

ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ

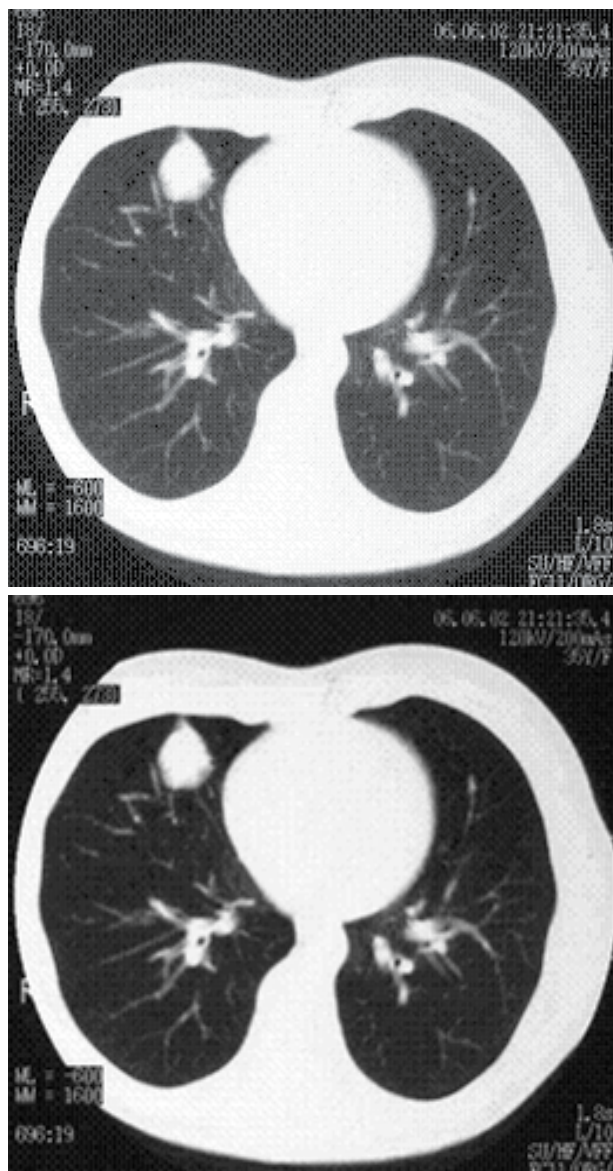
Λάρυγγ-τραχεία-τρόπιδα: χωρίς παθολογικά ευρήματα.

ΔΒΔ-ΑΒΔ: χωρίς ενδοβρογχικά ευρήματα. Στόμα ελεύθερα μέχρις υποτιμηματικών. Έγινε τυφλό Brushing από το έσω στομίον του μέσου δεξιά. Εστάλησαν βρογχιτικές εκκρίσεις για κυτταρολογική εξέταση και για B. Koch. Όλες οι εξετάσεις ήταν αρνητικές. Εν συνεχεία, ακολούθησε χειρουργική αφαίρεση της μάζας (δεξιά ανω λοβεκτομή).

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΗΣ ΜΑΖΑΣ

Ανεδείχθη ένας σαφώς περιγεγραμμένος όγκος μεγίστης διαμέτρου 1,8 εκ. με σκλήρυνση, θηλόμορφους σχηματισμούς και συμπαγείς ομάδες κυττάρων. Υπήρχαν επίσης διάσπαρτοι κυστικοί χώροι με αιμορραγικό περιεχόμενο.

Το υπόστρωμα ήταν πλούσιο σε δικτυωτές ίνες και εμφάνιζε ασβετώσεις εστιακά και έναν πληθυσμό με ελαφρώς ανισομεγέθη στρογγυλά κύτταρα τα οποία είχαν έντονη μιτωτική δραστηριότητα. Τα κύτταρα που επάλειφαν τους θηλώδεις σχηματισμούς ήταν θετικά



Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας (HRCT): Μονήρης όζος διαμέτρου 1,8 εκατοστά, πολυλοβωτός με σαφή όρια και ανάδειξη αποτιτανώσεων κεντρικά.

στις κυτταροκερατίνες. Επίσης, όπως και στα κύτταρα του υποστρώματος υπήρχε θετικότητα σε EMA και TTF-1. Τα ευρήματα αυτά είναι χαρακτηριστικά του σκληρυντικού αιμαγγειώματος.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Η ασθενής 1 χρόνο μετά την επέμβαση είναι σε άριστη γενική κατάσταση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

Το σκληρυντικό αιμαγγείωμα περιγράφηκε αρχικά από τους Liebow και Hubell το 1956.⁴ Είναι σπάνιος καλοήθης όγκος και συναντάται συχνότερα σε μη καπνιστές ηλικίας 30-35 ετών, κυρίως γυναίκες (>80%).⁴ Η διαφορά στην κατανομή του φύλου, πιθανώς σχετίζεται με την παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων σε μερικούς όγκους.^{1,2,4} Στην πλειονότητα των περιπτώσεων απουσιάζουν τα συμπτώματα, ενώ λίγοι ασθενείς παρουσιάζουν ξηρό βήχα, θωρακικό άλγος ή αιμόπτυση.

Η δική μας περίπτωση ήταν γυναίκα 35 ετών, καπνίστρια και προσήλθε στο νοσοκομείο μας για μη παραγωγικό βήχα και επιμένουσα δύσπνοια ηρεμίας.

Ως προς την ιστογένεση του όγκου πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την επιθηλιακή νεοπλασματική θεωρία από βραδεία ανάπτυξη των πνευμονοκυττάρων τύπου II.^{2,4}

Η ταξινόμηση εξάλλου του 1999 του ΠΟΥ/Διεθνούς Ένωσης για τη μελέτη του Καρκίνου του Πνεύμονα, εξαίρεσε το σκληρυντικό αιμαγγείωμα από την κατηγορία των ογκόμορφων βλαβών του πνεύμονα (tumor like lesions), και το κατέταξε στην κατηγορία των διαφόρων (miscellaneous).^{1,4}

Αν και έχουν προσδιοριστεί τέσσερις κύριοι ιστολογικοί τύποι σκληρυντικού αιμαγγειώματος, ο συμπαγής, ο θηλώδης, ο αγγειώδης και ο σκληρυντικός, είναι συνήθης η συνυπαρξή τους, όπως και στη δική μας περίπτωση.⁵

Η κυτταρολογική ατυπία εξάλλου, έχει ως αποτέλε-

σμα τη συνήθως λανθασμένη διάγνωση του όγκου ως αδеноκαρκίνωμα ή βρογχιολοκυψελικό καρκίνωμα. Στην ανοσοϊστοχημική μελέτη, το σκληρυντικό αιμαγγείωμα παρουσιάζει έντονη θετικότητα σε EMA, κερατίνες κ.λπ., όπως συμβαίνει και στη δική μας περίπτωση.¹ Η βλάβη παρουσιάζεται συνήθως ως περιφερικό ομοιογενές οζίδιο, μεγέθους από μερικά mm έως 8cm (στο 74% των περιπτώσεων δεν υπερβαίνει τα 3 cm), διαπιστώνονται δε επασβεστώσεις μέχρις και σε ποσοστό 41% των περιπτώσεων. Λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι σπάνιες και κυρίως σε βλάβες >3,5 cm.^{2,5}

Η δική μας περίπτωση εμφανίστηκε ως μονήρης όζος διαμέτρου 1,8 cm, πολυλοβωτός με σαφή όρια και αποτιτανώσεις κεντρικά, χωρίς μεταστάσεις.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει καλοήθεις και κακοήθεις οντότητες, όπως τον φλεγμονώδη ψευδοόγκο, το αδеноκαρκίνωμα, το επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθελίωμα, τον καλοήγη διαυγοκυτταρικό όγκο, το ιστιοκύττωμα, το πλασματοκυτταρικό κοκκίωμα, αγγειακές ανωμαλίες, μεταστατικά καρκινώματα (θυρεοειδή, νεφρού), το παρααγγλίομα και το καρκινοειδές.

Η διάγνωση είναι σχετικά εύκολη με την προϋπόθεση ότι ο παθολογοανατόμος γνωρίζει την οντότητα, ώστε να συνδυάσει όλα τα δεδομένα.^{1,5}

Η πρόγνωση είναι άριστη και η απλή εκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Στη δική μας περίπτωση έγινε χειρουργική αφαίρεση της μάζας και η ασθενής, ένα χρόνο μετά την επέμβαση, ευρίσκεται σε άριστη γενική κατάσταση.

SUMMARY

Sclerosing lung hemangioma

E. Dimopoulou, O. Chionis, E. Stefanaki, A. Aggelidou, P. Demertzis, M. Dimadi, Q.A. Nicolson, Fr. Vlastos

1st Pulmonology Department, Athens Chest Hospital (Sotiria), Royal Brompton Hospital, London

A case of sclerosing lung hemangioma in a 35 years-old woman smoker complaining of non productive cough and dyspnoea is presented. On chest x-ray, a solitary mass was found with histological findings typical of sclerosing hemangioma. Surgical excision of the mass was performed and the patient one year after excision, was in excellent condition. Sclerosing hemangioma of the lung is a benign neoplasm with excellent prognosis. Pneumon 2006; 19(4):389-392.

Key words: Lung cancer, pulmonary nodules, hemangioma

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Spencer H, Nambu S. Sclerosing hemangioma of lung. *Histopathology* 1986; 10:477-487.
2. Leong AS-Y, Chan K-WA. Morphological and immunohistochemical study of 25 cases of so called sclerosing hemangioma of the lung. *Histopathology* 1995; 27:121-128.
3. Xu H-M, Li W-H, Hou N et al. Neuroendocrine differentiation in 32 cases of so called sclerosing hemangioma differentiation of the lung identified by immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(9):1013-1022.
4. Rodrigues-Soto J, Colby TV, Rouse RV. A critical examination of the immunophenotype of pulmonary sclerosing hemangioma. *Am J Surg Path* 2000; 24(3):442-450.
5. Κωτούλας Χ, Τσίπας Π, Σαμπαζιώτης Δ και συν. Σκληροσυντικό αιμαγγείωμα. Ένας σπάνιος καλοήθης όγκος του πνεύμονα. *Αρχεία Ελλην Ιατρικής* 2004, 21(1):45-50.

Περίπτωση νεαρού ενήλικα με ενδοθωρακική πλευρά ως τυχαίο απεικονιστικό εύρημα

Ι. Κοκκονούζης¹
Π. Οψιμούλης¹
Κ. Ψαθάκης²
Π. Αργυρίου³
Χ. Μερμίγκης²
Κ. Τσιντιρή²

¹Ειδικευόμενος Πνευμονολόγος, ²Πνευμονολόγος, Πνευμονολογική κλινική, ³Ακτινολόγος, Τμήμα Αξονικού Τομογράφου, 401 Γ.Σ.Ν.Α.

Λέξεις κλειδιά: Συγγενείς ανωμαλίες θώρακα, ενδοθωρακική πλευρά, αξονική τομογραφία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς 22 ετών ο οποίος εισήχθη για διερεύνηση παθολογικής ακτινογραφίας θώρακα, που έγινε σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο. Ο ασθενής ήταν ασυμπτωματικός, χωρίς ευρήματα από την κλινική εξέταση και με αρνητικό ατομικό αναμνηστικό. Η αξονική τομογραφία θώρακος ανέδειξε την ύπαρξη ενδοθωρακικής πλευράς συνοστεούμενης με το σπόνδυλο Θ3. Η ενδοθωρακική πλευρά αποτελεί μια σπανιότατη συγγενή ανωμαλία, έως τώρα έχουν αναφερθεί περίπου 40 περιπτώσεις, ενώ σε λίγες από αυτές έχει διενεργηθεί αξονική τομογραφία θώρακος. Η ανάγκη διάγνωσης αυτής της συγγενούς ανωμαλίας έγκειται στην αναγνώριση της καλοήθους φύσης της και τον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων. *Πνεύμων 2006; 19(4):393-395.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδοθωρακική πλευρά αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια συγγενή ανωμαλία του θωρακικού κλωβού και ελάχιστα περιστατικά έχουν μελετηθεί με αξονική τομογραφία θώρακος.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ασθενής 22 ετών, εισήχθη στην Πνευμονολογική κλινική για διερεύνηση παθολογικής ακτινογραφίας θώρακος που διενεργήθηκε κατά την κατάταξή του στις ένοπλες δυνάμεις.

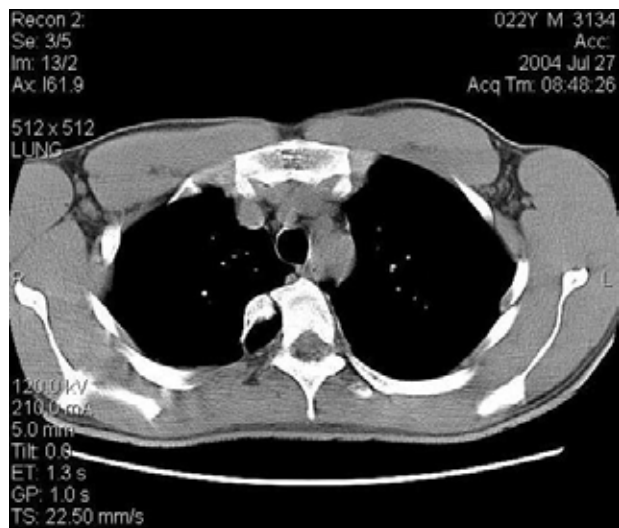
Ο ασθενής ήταν ασυμπτωματικός και χωρίς ευρήματα από τη φυσική εξέταση. Το ατομικό αναμνηστικό και το οικογενειακό του ιστορικό ήταν ελεύθερα. Η α/α θώρακος ανέδειξε την παρουσία ταινιοειδούς σκιάσεως στο δεξιό ημιθωράκιο που εκτεινόταν από την κορυφή έως το σύστοιχο ημιδιάφραγμα με συνοδό άνωσή του (Εικόνα 1). Ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικοί. Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας του (σπироμέτρηση, καμπύλη ροής όγκου, μέτρηση στατικών όγκων και διαχυτικής ικανότητας) και τα αέρια αίματος ήταν



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακα όπου φαίνεται η ενδοθωρακική πλευρά να εκτείνεται από το άνω πνευμονικό πεδίο μέχρι το σύστοιχο ημιδιάφραγμα.

εντός των φυσιολογικών ορίων.

Η αξονική τομογραφία θώρακος ανέδειξε υπεράριθμη ενδοθωρακική πλευρά αρθρούμενη με το σώμα του τρίτου θωρακικού σπονδύλου δεξιά (Εικόνα 2). Η πλευρά εκτεινόταν μέχρι το σύστοιχο ημιδιάφραγμα με το οποίο συνδεόταν με ινώδη ταινία. Χαρακτηριστική ήταν η αναδίπλωση και των δύο πετάλων του υπεζωκότα (τοιχωματικό και περισπλάχνιο) πάνω στην υπεράριθμη πλευρά (Εικόνα 3).



Εικόνα 2. CT θώρακα όπου φαίνεται η υπεράριθμη πλευρά και η άρθρωση της με το σώμα του 3^{ου} θωρακικού σπονδύλου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ενδοθωρακική πλευρά είναι μια σπάνια συγγενής ανωμαλία. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1947 και έκτοτε έχουν ανακοινωθεί 40 περίπου περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία. Το 1/3 από αυτές έχουν περιγραφεί σε παιδιά.^{1,2}

Η εμβρυολογική προέλευση της ανωμαλίας δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς. Φαίνεται ότι το κυρίαρχο γεγονός είναι η ατελής σύζευξη των κεφαλικών και ουραίων στοιχείων ενός σκληροτομίου, την 4^η - 6^η εμβρυϊκή εβδομάδα, με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό δύο αντί μιας πλευράς.^{2,3}

Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχουν συμπτώματα και η ανωμαλία αποκαλύπτεται μετά από τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο ενώ σπανιότερα έχει αναφερθεί θωρακικό άλγος ή και αιμόπτυση.² Η ενδοθωρακική πλευρά είναι μονήρης και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων βρίσκεται στο δεξιό ημιθώρακιο. Το κεφαλικό άκρο της αρθρώνεται είτε με το σώμα ενός σπονδύλου είτε με το οπισθοπλάγιο τμήμα μιας πλευράς.¹ Σε μια μόνο περίπτωση η ανώμαλη πλευρά δεν φαινόταν να έχει εμφανή σύνδεση με πλευρά ή σώμα σπονδύλου.⁴ Η ενδοθωρακική πλευρά ξεκινά μεταξύ τρίτης και όγδοης πλευράς και φέρεται πλάγια ή προσθιοπλάγια καταλήγοντας κοντά στο διάφραγμα. Λιγότερο συχνά συνδέεται μαζί του, με ινώδη σύνδεσμο και καλύπτεται από τοιχωματικό και σπλαχνικό υπεζωκότα.



Εικόνα 3. CT θώρακα όπου διακρίνεται η υπεράριθμη πλευρά και η αναδίπλωση των πετάλων του υπεζωκότα πάνω της.

Η εμφάνισή της στην ακτινογραφία θώρακα μπορεί να μιμείται ανώμαλη πνευμονική φλέβα (scimitar syndrome), αποτιτάνωση του υπεζωκότα, ξένο σώμα, ενδοθωρακική κύστη, διπλασιασμό οισοφάγου, εξόστωση, όγκους οστών ή παροχέτευση θώρακος.^{5,6} Η διάγνωση τίθεται με αξονική τομογραφία θώρακος, όπου εκτός από την οστική φύση της βλάβης, αναδεικνύεται η αναδίπλωση και των δυο πετάλων του υπεζωκότα πάνω στην

πλευρά, το ενδοθωρακικό λίπος και το ινώδες τμήμα που συνδέει το άκρο της πλευράς με το διάφραγμα.²

Η ενδοθωρακική πλευρά είναι μια σπάνια συγγενής ανωμαλία που δίνει σημειολογία σε πολύ λίγες περιπτώσεις. Η ακτινογραφία θώρακος είναι ενδεικτική της βλάβης, ενώ η CT θώρακος θα λύσει όποιο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα προκύψει, απαλλάσσοντας τον ασθενή από περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις.

SUMMARY

A case of intrathoracic rib as an incidental finding on chest radiograph

I. Kokkonouzis, P. Opsimoulis, K. Psathakis, P. Argyriou, Ch. Mermigkis, K. Tsintiris

*We present a case of a 22-year old male, who was admitted to the Pneumology Department due to an abnormal chest X-Ray, as an incidental finding on routine examination. The patient was asymptomatic, without any abnormal findings on physical examination. The CT of the chest revealed the presence of an intrathoracic rib in the right hemithorax. The intrathoracic rib is a very rare congenital anomaly. About 40 cases have been reported in the literature and only in a few of them a CT of the chest has been performed. The need for diagnosis of this congenital anomaly lies on the recognition of its benign nature and the exclusion of other pathologic disorders. **Pneumon 2006; 19(4):393-395.***

Key words: Congenital anomalies of the chest, intrathoracic rib, computed tomography

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kelleher J, O'Connell DJ, MacMachon H. Intrathoracic rib: radiographic features of two cases. Br J Radiol 1979; 52:181-183.
2. Kamarudin K, Wright NB, Pilling DW. Intrathoracic rib. Pediatr Radiol 1995; 25:60-61.
3. Trigaux JP, Sibille Y, Van Beers B. Intrathoracic rib: CT features. J Comput Assist Tomogr 1990; 14:133-135.
4. Peterson MS. CT demonstration of an intrathoracic rib. AJR 1993; 160:895.
5. MacEnaney P, Visweswaran A, Fennessy J, Masterson J. Supernumerary intrathoracic ribs: Imaging features of two cases. J Thoracic Imaging 2001; 16:123-6.
6. Laufer L, Schulman H, Hertzanu Y. Intrathoracic rib demonstrated by helical CT with three-dimensional reconstruction. Eur Radiol 1999; 9:60-61.