

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

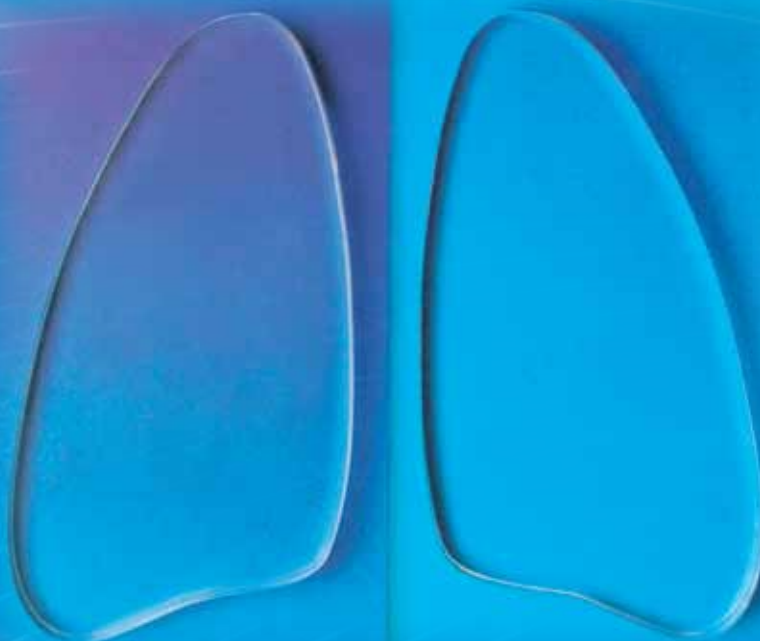
PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

ISSN 1105-848X

e-ISSN 1791-4914



www.pneumon.org

Cited in:

- **SCOPUS**
- EMBASE
- Copernicus Index
- Google Scholar
- DOAJ

ΑΘΗΝΑ

ATHENS



ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Τοχ. Γενεσιό
ΚΕΜΠ Αθηνών
Αριθμός Άδειας
4/2007
ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ Α. Μαργαρίτου 383 - 15341 Αθήνα Τηλέφωνο: 998414531

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr
www.indexcopernicus.com
www.scopus.com
www.embase.com
www.scolar.google.gr
www.doaj.org

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

FREE ONLINE ACCESS

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

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

Εκτύπωση:

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Λ. Μεσογείων 380, 153 41 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210.6000.643, fax: 210.6002295
e-mail: techn@hol.gr

Εκδότης: Μ. Στεφανάκης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθοί σύνταξης: Κώστας Κωστίκας
Στέλιος Λουκίδης
Πέτρος Μπακάκος

Ιωάννης Πνευματικός
Joanna Floros PhD (USA)

Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Peter J. Barnes (UK)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Marisa Bonsignore (Italy)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Patricia Haslam (UK)
Kazuhiro Ito (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Dario Olivieri (Italy)
F. Rodriguez Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

Μέλη Εθνικής Συντακτικής Επιτροπής

Αντώνης Αντωνιάδης (Σέρρες)
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)
Λυκούργος Κολιλέκας (Αθήνα)
Γεώργιος Κολιός (Αλεξανδρούπολη)
Επαμεινώνδας Κοσμάς (Αθήνα)
Νικόλαος Κουλούρης (Αθήνα)
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντινίδης (Αλεξανδρούπολη)
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)
Ευφροσύνη Μάναλη (Αθήνα)
Γεώργιος Νάκος (Αθήνα)
Δέσποινα Παπακώστα (Θεσσαλονίκη)
Σπύρος Παπίρης (Αθήνα)
Κώστας Πρίφτης (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Κωνσταντίνος Σπυρόπουλος (Πάτρα)
Πασχάλης Στειρόπουλος (Αλεξανδρούπολη)
Βασίλειος Τζίλας (Αθήνα)
Αργύρης Τζουβελέκης (Αθήνα)
Μιχάλης Τουμπής (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON
QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY
(HTS)



OFFICIAL JOURNAL



THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)

Owner: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr
www.indexcopernicus.com
www.scopus.com
www.embase.com
www.scolar.google.gr
www.doaj.org

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

FREE ONLINE ACCESS

ANNUAL SUBSCRIPTIONS

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

Publisher:

TECHNOGRAMMA

380 Messogion Ave., 153 41 Athens - Greece
Tel.: +30 210 6000643, Fax: +30 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr

EDITORIAL BOARD

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

Associate Editors: Kostas Kostikas, MD, FCCP
Stelios Loukidis, MD, FCCP
Petros Bakakos, MD

Ioannis Pneumatikos, MD, FCCP
Joanna Floros PhD (USA)

International Board

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Peter J. Barnes (UK)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Marisa Bonsignore (Italy)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Patricia Haslam (UK)
Kazuhiro Ito (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Dario Olivieri (Italy)
F. Rodriguez Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

National Board

Antonis Antoniadis (Serres)
George Dimopoulos (Athens)
Marios Froudarakis (Alexandroupolis)
Mina Gaga (Athens)
Demetrios Georgopoulos (Heraklion)
Kostas Gourgoulis (Larisa)
Likourgos Kolilekas (Athens)
George Kolios (Alexandroupolis)
Stauros Konstantinidis (Alexandroupolis)
Stavros Konstantopoulos (Ioannina)
Epameinondas Kosmas (Athens)
Nikolaos Koulouris (Athens)
Antonia Koutsoukou (Athens)
Katerina Malagari (Athens)
Efrosini Manali (Athens)
George Nakos (Athens)
Despina Papakosta (Thessaloniki)
Spyros Papiris (Athens)
Kostas Priftis (Athens)
Nikolaos Siafakas (Heraklion)
Konstantinos Spiropoulos (Patras)
Paschalis Steiropoulos (Alexandroupolis)
Michael Toubis (Athens)
Vasilios Tzilas (Athens)
Argiris Tzouvelekis (Athens)

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Οικογενής Πνευμονική Ίνωση

Ε.Δ. Μάναλη, Λ. Κολιλέκας, C. Kannengiesser, R. Borie, Π. Γκιουλέκα, Ι. Τόμος, Κ. Καγκουρίδης, Α. Καρακατσάνη, Δ. Μπούρος, Β. Crestani, Σ.Α. Παπίρης..... 109

«Hot Topics» στην παθογένεια της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης Νεότερα δεδομένα από τα πρόσφατα συνέδρια των ERS και ATS

Ε. Τσιτούρα, Ε. Μπιμπάκη, Ε. Βασαρμίδα, Κ. Αντωνίου..... 120

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Νόσος Σχετιζόμενη με IgG4. Μια Πρόκληση για τον Πνευμονολόγο

Δ. Θεόφιλος, Ε. Χονδρού, Χ. Μαρκέτος, Δ. Μπισιρτζόγλου, Ν. Στάικος, Α. Ζέτος, Γ. Πολίτης..... 125

Η χρήση ενδοστοματικών συσκευών στη θεραπεία του Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας του Ύπνου

Σ. Κυριόπουλος, Δ. Λυκούρας, Α. Σπυροπούλου, Π. Δρακάτος, Κ. Καρκούλιας, Κ. Σπυρόπουλος..... 142

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Υπεζωκοτική συλλογή ως η κύρια εκδήλωση ενδοθωρακικών εστιών εξωμυελικής αιμοποίησης σε ασθενή με ελάσσονα β-θαλασσαιμία

Ε. Παπακάλα, Κ. Πορπόδης, Ε. Φούκα, Κ. Λαγούδη, Χ. Ευθυμίου, Δ. Παπακώστα..... 152

ΕΙΚΟΝΕΣ ΣΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ

Ψευδο-κοιλότητα Πνεύμονα

Ε. Χαϊνή, Ε. Μαρκάτης, Α. Αυθίνος, Μ. Αντωνάκης, Δ. Χαϊνή, Θ. Δημητρίου, Η. Παπανικολάου..... 161

Ευρήματα της εποχικής γρίπης στην αξονική τομογραφία θώρακος

Μ. Κηπουρού, Ι. Τσανακτσίδης, Π. Μιχαηλόπουλος, Χ. Μπίκας, Ε. Ντιναπόγιας, Γ. Σπυρόπουλος, Κ. Κατσούλης..... 163

Ατελεκτασία από πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις υποδυσόμενες όγκο

Μ. Αντωνάκης, Κ. Παγκράτης, Ε. Χαϊνή, Α. Αυθίνος, Ε. Μαρκάτης, Δ. Ζαλαχώρης, Χ. Παναουρίδης, Κ.Δ. Χαϊνης..... 165

Πνευμονικές μεταστάσεις από καρκίνο παγκρέατος σε έδαφος κοινής ποικίλλουσας ανοσοανεπάρκειας

Α. Εσκιτζής, Ε. Στεργίου, Α. Ζαχαρίας, Μ. Παπαθανασίου, Α. Αντωνιάδης..... 167

ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

Tractatus για την έκτη φήμη του Ιωάννη Ιωαννίδη

Δ. Μπούρος..... 169

Contents

EDITORIAL

Familial Pulmonary Fibrosis

E.D. Manali, L. Kolilekas, C. Kannengiesser, R. Borie, P. Giouleka, I. Tomos, K. Kagouridis, A. Karakatsani, D. Bouros, B. Crestani, S.A. Papiris 114

Hot topics in IPF Pathogenesis: ERS and ATS highlights

E. Tsitoura, E. Bibaki, E. Vasarmidi, K.M. Antoniou 122

REVIEWS

IgG4 Related Disease. A Challenge for Pneumologist

D. Theofilos, E. Chondrou, C. Marketos, D. Bisirtzoglou, N. Staikos, A. Zetos, G. Politis 133

The use of mandibular advancement devices for the treatment of Obstructive Sleep Apnea

S. Kiriopoulos, D. Lykouras, A. Spiropoulou, P. Drakatos, K. Karkoulas, K. Spiropoulos 147

CASE REPORT

Pleural effusion as the main manifestation of intrathoracic extramedullary hematopoietic masses in a patient with beta thalassemia minor

E. Papakala, K. Porpodis, E. Fouka, K. Lagoudi, C. Efthymiou, D. Papakosta 156

IMAGES IN PNEUMONOLOGY

Lung pseudo-cavity

E. Haini, E. Markatis, A. Afthinos, M. Antonakis, D. Haini, T. Dimitriou, K.D. Hainis 162

Seasonal influenza chest CT findings

M. Kipourou, I. Tsanaksidis, P. Michailopoulos, X. Bikas, E. Ntinapogias, G. Spiropoulos, K. Katsoulis 164

Lung atelectasis due to purulent bronchial secretions mimicking tumour

M. Antonakis, K. Pagratis, E. Haini, A. Afthinos, E. Markatis, D. Zalachoris, C. Panaouridis, K.D. Hainis 166

Pulmonary metastases from pancreatic cancer in a patient with common variable immunodeficiency

A. Eskitzis, E. Stergiou, A. Zacharias, M. Papathanasiou, A. Antoniadis 168

Οικογενής Πνευμονική Ίνωση

**Ευφροσύνη Δ. Μάναλη¹,
Λυκούργος Κολιλέκας²,
Caroline Kannengiesser³,
Raphael Borie⁴,
Πασχαλίνα Γκιουλέκα¹,
Ιωάννης Τόμος¹,
Κωνσταντίνος Καγκουρίδης¹,
Άννα Καρακατσάνη¹,
Δημοσθένης Μπούρος⁵,
Bruno Crestani⁴
Σπύρος Α. Παπίρης¹**

¹Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

²7^η Πνευμονολογική Κλινική και Κέντρο Άσθματος, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

³APHP Service de Génétique, Hôpital Bichat, Paris, France, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

⁴APHP, Hôpital Bichat, Service de Pneumologie A, DHU FIRE Centre de Competence des Maladies Pulmonaires Rares, Paris, France, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

⁵Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αλληλογραφία:

Ευφροσύνη Δ. Μάναλη, Επίκουρη Καθηγήτρια,
Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, ΠΓΝ
«ΑΤΤΙΚΟΝ», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ρίμινι 1 Χαϊδάρη, 12462 Αθήνα,
Τηλ. 210 5831184, e-mail: fmanali@otenet.gr

Οι περισσότερες περιπτώσεις ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης είναι σποραδικές, δηλαδή απαντούν σε άτομα με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό σε ό,τι αφορά τη νόσο. Ως οικογενής χαρακτηρίζεται η πνευμονική ίνωση όταν στην ίδια οικογένεια υπάρχουν τουλάχιστον 2 άτομα με το νόσημα αυτό^{1,2}. Η παρουσία πολλαπλών περιπτώσεων πνευμονικής ίνωσης στο ίδιο οικογενειακό δένδρο μπορεί να αφορά σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, ή συνδυασμού ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης και ίνωσης σε έδαφος αυτοάνοσου ρευματικού νοσήματος ή εξωγενούς αλλεργικής κυψελιδίτιδας ή ακόμα ιδιοπαθών διάμεσων πνευμονιών όπως αποφολιδωτικής διάμεσης πνευμονίας ή πλευροπαρεγχυματικής ινοελάστωσης³⁻⁵.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι 2-20% των ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση έχουν οικογενειακό ιστορικό συμβατό με οικογενή πνευμονική ίνωση¹. Η προσέγγιση αυτών των ασθενών ξεκινά με ένα αναλυτικό ιστορικό με λεπτομερή καταγραφή του οικογενειακού δένδρου. Στις περισσότερες περιπτώσεις η μετάδοση του νοσήματος είναι κάθετη από γενιά σε γενιά και κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα^{6,7}. Τα τελευταία 15 έτη έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος σε ό,τι αφορά τη μελέτη γονιδίων που σχετίζονται με την οικογενή πνευμονική ίνωση. Κάποιοι πολυμορφισμοί αν και ιδιαίτερα σπάνιοι έχουν πολύ ισχυρή επίδραση στην ανάπτυξη της νόσου (μονογονιδιακή κληρονομική μετάδοση) ενώ κάποιοι άλλοι αν και συνήθεις στον γενικό πληθυσμό χαρακτηρίζονται από χαμηλή επίδραση στην ανάπτυξη της νόσου (πολυγονιδιακή κληρονομική μετάδοση)⁸⁻¹⁰. Οι πιο αντιπροσωπευτικοί γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την οικογενή πνευμονική ίνωση αφορούν στα γονίδια του συμπλέγματος της τελομεράσης, των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα και της μουκίνης 5B^{9,11} (Πίνακας 1).

Η ανακάλυψη γονιδίων που σχετίζονται με πνευμονική ίνωση με μονογονιδιακή κληρονομική μετάδοση έφερε στο φως νέα στοιχεία σχετικά με την παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης τόσο οικογενούς όσο και σποραδικής¹².

Η πρώτη μετάλλαξη που ταυτοποιήθηκε αφορούσε στο γονίδιο *SFTPC* που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη C του επιφανειοδραστικού παράγοντα σε οικογένεια όπου η μητέρα έπασχε από αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία από την παιδική ηλικία και τον νεογέννητο κοριτσάκι της από μη ειδική διάμεση πνευμονίτιδα⁴. Οι μελέτες που ακολούθησαν ανακάλυψαν περαιτέρω μεταλλάξεις που αφορούσαν στα γονίδια για τις πρωτεΐνες C, A2, A1 του επιφανειοδραστικού παράγοντα (*SFTPC*, *SFTPA2*, *SFTPA1*) καθώς και του παράγοντα ABCA3 (ATP binding cassette family A, member 3 transporter)¹³⁻¹⁸. Οι εν λόγω πρωτεΐνες του επιφανειοδραστικού παράγοντα εκφράζονται

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Γενετικοί πολυμορφισμοί στην οικογενή πνευμονική ίνωση που έχουν ελεγχθεί και επιβεβαιωθεί τουλάχιστον σε 2 κλινικές μελέτες (πίνακας τροποποιημένος από τη βιβλιογραφική αναφορά 11)

Γονίδιο	Πρωτεΐνη	Λειτουργία	Κληρονομική μετάδοση
<i>SFTPA1</i>	SP-A1	Επιφανειοδραστικός παράγοντας	Μονογονιδιακή
<i>SFTPA2</i>	SP-A2	Επιφανειοδραστικός παράγοντας	Μονογονιδιακή
<i>SFTPC</i>	SP-C	Επιφανειοδραστικός παράγοντας	Μονογονιδιακή
<i>ABCA3</i>	ABCA3	Επιφανειοδραστικός παράγοντας	Μονογονιδιακή
<i>TERT</i>	TERT	Τελομερή	Μονογονιδιακή
<i>TERC</i>	TR	Τελομερή	Μονογονιδιακή
<i>RTEL1</i>	RTEL1	Τελομερή	Μονογονιδιακή
<i>DKC1</i>	DKC1	Τελομερή	Μονογονιδιακή
<i>TINF2</i>	TIN2	Τελομερή	Μονογονιδιακή
<i>MUC5B</i>	MUC5B	Μουκίνη	Πολυγονιδιακή

SFTPA1, *SFTPA2*, *SFTPC*: γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες A1, A2, C του επιφανειοδραστικού παράγοντα, *ABCA3*: ATP binding cassette family A, member 3 transporter, *TERT*: ανάστροφη τρανσκριπτάση της τελομεράσης, *TERC*: τμήμα RNA της τελομεράσης, *RTEL1*: ρυθμιστής της επιμήκυνσης των τελομερών ελικάση 1, *DKC1*: δυσκερίνη, *TINF2*: *TERF-1* interacting nuclear factor 2, *MUC5B*: μουκίνη 5B.

αποκλειστικά στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου II και παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας της δομής και της λειτουργίας των κυψελίδων ενώ ο παράγοντας ABCA3 είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά των πρωτεϊνών B και C (SP-B, SP-C) προς την επιφάνεια του κυττάρου μέσα στα πεταλοειδή σωμάτια^{1,12}. Η επίδραση των μεταλλάξεων αυτών στην παθογένεση της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης φαίνεται να πραγματοποιείται μέσα από την ενεργοποίηση μονοπατιών που σχετίζονται με τον κυτταρικό θάνατο, το stress του ενδοπλασματικού δικτύου, την απόκριση του ενδοπλασματικού δικτύου στην παρουσία μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών, σε μηχανισμούς απόκρισης, σε βλάβη του γενετικού υλικού καθώς και σε απορρύθμιση πολλαπλών ανοσολογικών απαντήσεων^{12,19,20}.

Η ανακάλυψη των μεταλλάξεων των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα ακολουθήθηκε από την ταυτοποίηση των μεταλλάξεων του συμπλέγματος της τελομεράσης^{21,22}. Αυτή τη φορά η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση εξετάστηκε στα πλαίσια μιας σπάνιας πολυσυστηματικής διαταραχής που εκδηλώνεται κυρίως σε παιδική ηλικία και αποκαλείται «συγγενής δυσκεράτωση» (DC), χαρακτηρίζεται δε από δυστροφία ονύχων, εστιακή υπέρχρωση δέρματος και λευκοπλακία στόματος²³. Ένα ποσοστό ασθενών με το σύνδρομο αυτό αναπτύσσουν σοβαρή ανεπάρκεια μυελού των οστών, ηπατική κίρρωση και/ή πνευμονική ίνωση²³. Οι μεταλλάξεις στο σύμπλεγμα της τελομεράσης περιγράφηκαν για πρώτη φορά αιτι-

οπαθογενετικά στην DC και στη συνέχεια στην οικογενή πνευμονική ίνωση²⁴. Η τελομεράση είναι ένα σύνθετο ριβονουκλεϊνικό ένζυμο που καταλύει την προσθήκη επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών DNA στα τελομερή, τις ειδικές δομές στις άκρες των γραμμικών χρωματοσωμάτων με σκοπό την προστασία των χρωματοσωμάτων από την απώλεια γενετικού υλικού σε κάθε μίτωση. Το σύμπλεγμα της τελομεράσης περιλαμβάνει έναν αριθμό ενεργών παραγόντων όπως η δυσκερίνη (*DKC1*), η ανάστροφη τρανσκριπτάση της τελομεράσης (*TERT*) και το τμήμα RNA της τελομεράσης (*TERC*)^{1,25}. Μεταλλάξεις που αφορούν σε αυτά τα γονίδια καθώς και σε άλλα γονίδια που σχετίζονται με τα τελομερή ενέχονται στην ανάπτυξη οικογενούς πνευμονικής ίνωσης^{21,22,26-30} (Πίνακας 1). Πιθανοί μηχανισμοί μέσα από τους οποίους οι μεταλλάξεις αυτές σχετίζονται με την παθογένεση της ίνωσης αφορούν κυρίως σε ελλιπή διατήρηση της ακεραιότητας των τελομερών (μικρό μήκος τελομερών) με συνοδό διαταραχή της ικανότητας απάντησης σε βλαπτικούς παράγοντες και αυξημένους ρυθμούς απόπτωσης κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων καθώς και σε ενεργοποίηση μηχανισμών αποκατάστασης βλάβης και ίνωσης που όμως δεν σχετίζονται με το μήκος των τελομερών^{12,31-36}.

Ο κύκλος των σπάνιων γονιδίων με μεγάλη επίδραση στην ανάπτυξη οικογενούς πνευμονικής ίνωσης που περιγράψαμε μέχρι τώρα εμπλουτίστηκε από την ανακάλυψη το 2011 ενός κοινού στον γενικό πληθυσμό πολυμορφισμού που πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για ανάπτυξη

πνευμονικής ίνωσης κατά 6 έως 8 φορές: πρόκειται για τον γενετικό πολυμορφισμό ενός νουλεοτιδίου (SNP) rs35705950 του επαγωγέα του γονιδίου που κωδικοποιεί τη μουκίνη 5B (*MUC5B*)³⁷. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια σε περισσότερες μελέτες³⁸. Φαίνεται δε ότι ο πολυμορφισμός αφορά στις ιδιοπαθείς μορφές πνευμονικής ίνωσης και όχι σε αυτές που σχετίζονται με σαρκοείδωση ή σκληρόδερμα³⁹. Η μουκίνη 5B μαζί με τη μουκίνη 5A αποτελούν τα βασικά πρωτεϊνικά συστατικά της γέλης των εκκρίσεων στους περιφερικούς αεραγωγούς. Στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση η έκφρασή της είναι αυξημένη τόσο στους περιφερικούς μικρούς αεραγωγούς όσο και στα κύτταρα που απαρτίζουν τα τοιχώματα των κυστικών σχηματισμών στις βλάβες τύπου κηρήθρας (honeycombing cysts)^{37,40}. Ο ρόλος της στην παθογένεση της ίνωσης φαίνεται πως συνδέεται με μηχανισμούς φυσικής ανοσίας, βλάβης και αποκατάστασης βλάβης στο επιθήλιο των περιφερικών αεραγωγών καθώς και με δυσλειτουργία μηχανισμών φλεγμονής και ανοσολογικών απαντήσεων που σχετίζονται με τα μακροφάγα στους πνεύμονες^{12,40,41}.

Οι οικογενείς και οι σποραδικές μορφές της πνευμονικής ίνωσης συχνά δεν διαφέρουν κλινικά ή παθολογοανατομικά. Εντούτοις η προσεκτική μελέτη αναδεικνύει διαφορές σε επίπεδο επιδημιολογίας, παραγόντων κινδύνου, ακτινολογικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών καθώς και σε επίπεδο φυσικής πορείας, εξωπνευμονικών εκδηλώσεων και έκβασης της νόσου¹.

Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα οι οικογένειες ασθενών με οικογενή πνευμονική ίνωση μπορεί να περιλαμβάνουν τουλάχιστον 2 έως και περισσότερα από 7 μέλη που πάσχουν από τη νόσο⁴². Η οικογενής πνευμονική ίνωση αποτελεί το πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης [OR = 6.1 (95% CI 2.3-15.9)] ενώ αυξάνει σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο θανάτου από πνευμονική ίνωση στους συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού (RR=4.7 και RR=1.92 αντίστοιχα)^{43,44}. Στις οικογένειες με οικογενή ίνωση τα άτομα που προσβάλλονται συχνότερα είναι τα άρρενα μέλη που είναι καπνιστές⁶. Τόσο το κάπνισμα όσο και οι περιβαλλοντικές εκθέσεις όπως η έκθεση σε αμιάντο, μέταλλα, σκόνη ξύλου και αμμοβολή σχετίζονται ισχυρά με την ανάπτυξη της νόσου²⁵. Σε μελέτη που συγκρίνει 77 ασθενείς με οικογενή πνευμονική ίνωση και 50 με σποραδική γίνεται σαφές ότι ενώ τα συμπτώματα της νόσου (βήχας, δύσπνοια) δεν διαφέρουν μεταξύ των δύο ομάδων, η ηλικία εμφάνισης αυτών καθώς και διάγνωσης της νόσου διαφέρει σημαντικά και είναι μικρότερη για τους ασθενείς με οικογενή ίνωση (57.97 έτη vs 63.85 και 61.43

vs 66.58 αντίστοιχα)⁴⁵. Και στις δύο κατηγορίες ασθενών η διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακα (DL_{CO}) αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο ανίχνευσης πρώιμων διαταραχών στον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής⁴⁵. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής μπορεί να είναι εντός φυσιολογικών ορίων, οπότε στην περίπτωση αυτή η ακρόαση των πνευμόνων σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας μπορεί να αναδείξουν παθολογικά ευρήματα και να αποκαλύψουν τη νόσο σε πρώιμο στάδιο⁴⁶ (Εικόνα 1). Σε συμπτωματικούς ασθενείς με οικογενή πνευμονική ίνωση τα ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας μπορεί να είναι άτυπα, με πιο συχνό εύρημα το δικτυωτό πρότυπο σε συνδυασμό με βλάβες θαμβής υάλου (82%) ενώ οι βλάβες τύπου κηρήθρας απαντούν σε ποσοστό <35%⁴⁷ (Εικόνα 2). Η κατανομή των βλαβών είναι συχνά διάχυτη με υπεροχή σε ένα βαθμό στους άνω λοβούς, ενώ έχουν περιγραφεί μικροοζιδιακές βλάβες, διόγκωση λεμφαδένων και κυστικές αλλοιώσεις⁴⁷. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς χαρακτηρίζονται ακτινολογικά σαν να ανήκουν σε αδιαφοροποίητη -μη ευκόλως ταξινομούμενη- διάμεση πνευμονοπάθεια. Ο παθολογοανατομικός



ΕΙΚΟΝΑ 1. Αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας γυναίκας 64 ετών μη καπνίστριας. Η γυναίκα έχει οικογενειακό ιστορικό με πατέρα με κίρρωση ήπατος, δύο αδελφές και έναν αδελφό με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και έναν αδελφό και έναν ανιψιό με λευχαιμία. Αν και ασυμπτωματική υπεβλήθη σε κλινική εξέταση που ανέδειξε ήχους velcro στην ακρόαση των πνευμόνων αμφοτερόπλευρα. Ακολούθησε έλεγχος με HRCT που ανέδειξε αρχόμενες αλλοιώσεις διάχυτης διάμεσης πνευμονοπάθειας με υπούπεζωκοτική κατανομή. Τα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου αναμένονται.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας άνδρα ασθενούς 46 ετών μη καπνιστή, που αναδεικνύει βλάβες με δικτυωτό πρότυπο, θαμβή ύαλο και βρογχιεκτασίες εξ'έλλεως στις βάσεις των πνευμόνων αμφοτερόπλευρα. Η βιοψία πνεύμονα σε ηλικία 42 ετών ήταν συμβατή με το πρότυπο της συνήθους διάμεσης πνευμονίας. Ο ασθενής έχει δύο συγγενείς πρώτου βαθμού με διάμεση πνευμονοπάθεια, έναν με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και έναν με πνευμονική ίνωση στα πλαίσια ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ο γενετικός έλεγχος ανέδειξε μετάλλαξη *TERC*.

έλεγχος στην περίπτωση αυτή θέτει διάγνωση συνήθους διάμεσης πνευμονίας (UIP) σε σημαντικό αριθμό ασθενών ενώ κάποιοι από αυτούς παραμένουν χωρίς ακριβή ταξινόμηση ακόμα και μετά τη βιοψία⁴⁷.

Όπως ήδη αναφέραμε, πολλές περιπτώσεις πνευμονικής ίνωσης με κληρονομικό χαρακτήρα αρχικά διαπιστώθηκαν στα πλαίσια του συνδρόμου DC, καθιστώντας έτσι γνωστό ότι κάποιοι ασθενείς με πνευμονική ίνωση μπορεί να έχουν ταυτόχρονα εξωπνευμονικές εκδηλώσεις όπως ηπατική ή/και αιματολογική νόσο που να σχετίζονται με τις μεταλλάξεις που φέρουν. Σε ασθενείς με οικογενή ίνωση που φέρουν μεταλλάξεις του συμπλέγματος της τελομεράσης αλλά δεν πάσχουν από DC υπάρχει πιθανότητα για τους ίδιους ή για άλλα μέλη της οικογένειά τους να αναπτύξουν σύνδρομο ανεπάρκειας μυελού των οστών όπως μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή απλαστική αναιμία ή ηπατική νόσο του τύπου της κίρρωσης ήπατος⁴⁸⁻⁵¹. Ο κίνδυνος ανάπτυξης εξωπνευμονικών εκδηλώσεων σε μια τέτοια περίπτωση δεν μπορεί να υπολογιστεί με

ακρίβεια¹. Άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως ιογενείς λοιμώξεις, κατάχρηση αλκοόλ και τοξικές φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να αυξήσουν αυτόν τον κίνδυνο και καλό είναι να αποφεύγονται. Ο κίνδυνος αιματολογικού κινδύνου αυξάνεται από γενιά σε γενιά και το φαινόμενο αυτό καλείται επίσπευση (anticipation), οφείλεται δε στην κληρονομική μετάδοση από γενιά σε γενιά τελομερών με μικρό μήκος¹.

Μία άλλη παράμετρος που οφείλουμε να λαμβάνουμε υπόψη σε ασθενείς με οικογενή πνευμονική ίνωση και κυρίως σε αυτούς που φέρουν μεταλλάξεις του συμπλέγματος της τελομεράσης είναι ο αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών που διατρέχουν όταν υποβάλλονται σε μεταμόσχευση πνεύμονα. Δύο μελέτες από κέντρα αναφοράς του εξωτερικού, μία από τις ΗΠΑ και μία από τη Γαλλία, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται από μικρότερο χρόνο επιβίωσης μέχρι τη μεταμόσχευση ενώ είναι πολύ ευάλωτοι στα σχήματα ανοσοκατασταλτικής θεραπείας που εφαρμόζονται μετά τη μεταμόσχευση, αναπτύσσοντας συχνά σύνδρομα ανεπάρκειας μυελού των οστών. Καταλήγουν δε στο θάνατο λόγω λοιμωξιολογικών, αιματολογικών και/ή νεφρολογικών επιπλοκών. Οι παρατηρήσεις αυτές καθιστούν αναγκαία πριν από τη μεταμόσχευση πνεύμονα σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση την πραγματοποίηση ειδικού αιματολογικού, γενετικού και ηπατολογικού ελέγχου ενώ παρέχουν στοιχεία σχετικά με την προσαρμογή των σχημάτων της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας που πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για επιπλοκές^{52,53}. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια προμεταμοσχευτικού ελέγχου ασθενών με νόσο που σχετίζεται με μικρό μήκος τελομερών, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί συχνά παρουσιάζουν εκτός από την πνευμονική ίνωση, υποκλινικές μορφές ηπατικής και αιματολογικής νόσου που δεν αναδεικνύονται εύκολα στον εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας⁵⁴.

Το προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με οικογενή πνευμονική ίνωση σε έδαφος μεταλλάξεων του συμπλέγματος της τελομεράσης φαίνεται ότι είναι μικρότερο σε σχέση με τις σποραδικές μορφές της νόσου²⁵. Αντίθετα οι φορείς του πολυμορφισμού στο γονίδιο *MUC5B* έχουν καλύτερη επιβίωση τόσο στις σποραδικές όσο και στις οικογενείς μορφές της νόσου^{55,56}. Σε ό,τι αφορά τις μεταλλάξεις των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα και του παράγοντα *ABCA3*, αυτές εκδηλώνονται με μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων που περιλαμβάνουν σύνδρομα σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας σε βρεφική και παιδική ηλικία μέχρι πνευμονική ίνωση, συνδυασμό ίνωσης με εμφύσημα και πνευμονική ίνωση με καρκίνο του

πνεύμονα στους ενήλικες. Η νόσος σε κάθε περίπτωση μπορεί να είναι από ασυμπτωματική έως πολύ βαριά και να οδηγήσει στον θάνατο^{16,57-59}.

Η μελέτη των ασθενών με οικογενή πνευμονική ίνωση γεννά πολλά ερωτήματα μεταξύ των οποίων πώς είναι εφικτή η διάγνωση της νόσου σε αρχικά στάδια, πώς η πρώιμη διάγνωση μπορεί να αλλάξει τη φυσική πορεία της νόσου και πώς το γενετικό προφίλ ενός ασθενούς μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση στις θεραπείες.

Αυτό που γνωρίζουμε μέχρι σήμερα είναι ότι ο έλεγχος σε οικογένειες ασθενών με οικογενή πνευμονική ίνωση αναδεικνύει παθολογικά ευρήματα συμβατά με διάμεση πνευμονοπάθεια στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας σε ποσοστό 14-25%^{46,60}. Η κλινική σημασία της παρατήρησης αυτής δεν είναι γνωστή. Πολύ πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα πρωτότυπης επιστημονικής μελέτης όπου εξετάστηκαν ενδελεχώς με απάντηση σε ερωτηματολόγια, καθώς και με αιματολογικές εξετάσεις, αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας, βρογχοσκόπηση με βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και διαβρογχική βιοψία 75 ασυμπτωματικά μέλη οικογενειών με οικογενή πνευμονική ίνωση. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη προκύπτει ότι πολλά από τα άτομα αυτά εκδηλώνουν στοιχεία συμβατά με αναδιαμόρφωση του πνευμονικού παρεγχύματος και δυσλειτουργία του κυψελιδικού επιθηλίου. Η σημασία αυτών των ευρημάτων και ο ρόλος τους στην ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης σε άτομα υψηλού κινδύνου θα διατυπωθεί στο μέλλον μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση των εν λόγω ατόμων⁶⁰. Ακόμα πιο πρόσφατα δημοσιεύτηκε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ με αντικείμενο τη θεραπεία με νταναζόλη (ένα συνθετικό ανδρογόνο) ασθενών με νόσο σχετιζόμενη με μικρό μήκος τελομερών, κατεξοχήν δηλαδή με σύνδρομα ανεπάρκειας μυελού των οστών ή/και πνευμονική ίνωση. Τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά καθώς η εν λόγω θεραπεία αυξάνει το μήκος των τελομερών και σταθεροποιεί την αιματολογική κατ'εξοχήν νόσο σε ένα ποσοστό ασθενών⁶¹. Ίσως στο μέλλον να έχουμε τη δυνατότητα να ενσωματώνουμε τη γενετική ταυτότητα του κάθε ασθενούς στις θεραπευτικές μας αποφάσεις, κυρίως αν αυτή μας βοηθάει να κατανοήσουμε καλύτερα την παθογένεια, τη βαρύτητα, τον κίνδυνο προόδου της νόσου και την απάντηση στη θεραπεία^{2,62,63}.

Στην παρούσα φάση επιβάλλεται να χρησιμοποιούμε με σοφία και σύνεση τα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου σε ασθενείς με οικογενή πνευμονική ίνωση⁶⁴. Ο γενετικός έλεγχος οφείλει να πραγματοποιείται μόνο μετά από ενημέρωση του ασθενούς και έγγραφη συγκατάθεση στα πλαίσια ομάδας ειδικών που να περιλαμβάνει γενετιστή. Οι ασθενείς που δικαιούνται γενετικό έλεγχο είναι αυτοί με συμβατό οικογενειακό ιστορικό, με σημεία συνδρόμου που σχετίζεται με μικρό μήκος τελομερών, άτομα που αναπτύσσουν πνευμονική ίνωση σε νεαρή ηλικία καθώς και όσοι ασθενείς θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση πνεύμονα. Ο έλεγχος συγγενών των ασθενών που φέρουν γονιδιακές μεταλλάξεις ίσως θεωρηθεί σκόπιμος στο άμεσο μέλλον κάτω από ειδικές προϋποθέσεις ενώ μεγάλη αξία έχει η σύσταση για αποφυγή τοξικών παραγόντων και περιβαλλοντικών/επαγγελματικών εκθέσεων, συμπεριλαμβανομένου του καπνού του τσιγάρου, στις οικογένειες αυτές και ειδικότερα στα νεότερα μέλη τους¹.

Η πρόοδος που έχει προκύψει στο θέμα του γενετικού ελέγχου στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση τα τελευταία έτη, έχει αποκαλύψει έναν νέο ορίζοντα στην προσέγγιση των ασθενών τόσο με σποραδική όσο και με οικογενή πνευμονική ίνωση.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες για τον γενετικό έλεγχο στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Ελπίζουμε οι επόμενες διεθνείς οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία της νόσου να αξιολογήσουν και να οργανώσουν τη συσσωρευμένη σύγχρονη γνώση και να αφιερώσουν ένα κεφάλαιο τόσο στο γενετικό έλεγχο όσο και την αντιμετώπιση ασθενών με οικογενή πνευμονική ίνωση.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να ευχαριστήσουν θερμά τους κάτωθι συναδέλφους για την πολύτιμη συνεργασία τους σε ό,τι αφορά ασθενείς με οικογενή πνευμονική ίνωση στην Ελλάδα: Β. Τζίλας, Ε. Μπούρος, Α. Ξυφτέρη, Μ. Γαγγάδη, Α. Χαρίτου, Αικ. Μαρκοπούλου, Ε. Φούκα, Η. Παπανικολάου, Χρ. Μπαζάκα, Ι. Κορμπίλα, Γ. Παπαδάκη, Π. Λυμπερόπουλος, Σ. Λαπαρίδου, Ζ. Σαρδελής, Ε. Μαρκοζάννες, Μ. Κασιόλα, Θ. Τσιλιγιάννης, Π. Στειρόπουλος, Π. Μπακάκος, Σ. Λουκίδης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο

Familial Pulmonary Fibrosis

**Effrosyni D. Manali¹,
Likurgos Kolilekas²,
Caroline Kannengiesser³,
Raphael Borie⁴,
Paschalina Giouleka¹,
Ioannis Tomos¹,
Konstantinos Kagouridis¹,
Anna Karakatsani¹,
Demosthenes Bouros⁵,
Bruno Crestani⁴,
Spyros A. Papiris¹**

¹2nd Pneumology Medicine Department, "Attikon" University Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

²7th Department of Pneumology and Asthma Center, "Sotiria" Chest Diseases Hospital, Greece

³APHP Service de Génétique, Hôpital Bichat, Paris, France, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

⁴APHP, Hôpital Bichat, Service de Pneumologie A, DHU FIRE Centre de Competence des Maladies Pulmonaires Rares, Paris, France, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

⁵1st Department of Pneumology, "Sotiria" Chest Diseases Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Correspondence:

Effrosyni D. Manali, Assistant Professor of Medicine, 2nd Pneumology Medicine Department, "Attikon" University Hospital, 1 Rimini Street, 12462, Haidari, Greece, Tel.: +302105831184, E-mail: fmanali@otenet.gr

Most cases of idiopathic pulmonary fibrosis are sporadic, that is they occur in individuals with no family history with the disorder. Familial pulmonary fibrosis is defined by the presence of at least two cases of pulmonary fibrosis in the same family^{1,2}. In that case the presence of multiple pulmonary fibrosis cases in a family may regard idiopathic pulmonary fibrosis alone, or idiopathic pulmonary fibrosis in association with pulmonary fibrosis of known etiology such as pulmonary fibrosis related to autoimmune rheumatic disease and chronic hypersensitivity pneumonitis or idiopathic pulmonary fibrosis and other idiopathic interstitial pneumonias such as desquamative interstitial pneumonia or pleuroparenchymal fibroelastosis³⁻⁵.

We now know that 2-20% of the idiopathic pulmonary fibrosis patients have a family history consistent with familial pulmonary fibrosis¹ and a detailed family history for each patient with idiopathic pulmonary fibrosis is deemed necessary in quest of such traits in a family pedigree. The type of inheritance for the majority of patients is autosomal dominant with vertical transmission from generation to generation^{6,7}. The last 15 years there has been great progress in the discovery of genes related to the development of familial pulmonary fibrosis. Some of these gene variants are very common and strongly related to the disease however they have a very modest size effect separately (polygenic inheritance), whereas other variants are quite rare but have a very high size effect for the development of the disease (monogenic inheritance)⁸⁻¹⁰. The most representative gene variants related to familial pulmonary fibrosis are those related to the telomerase complex, to the surfactant proteins and finally to the mucin 5B^{9,11} (Table 1).

The discovery of genes related to monogenic pulmonary fibrosis provided new clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis both sporadic and familial¹².

The first identified mutation was in *SFTPC* gene, the gene encoding surfactant protein C in a family with a mother with desquamative interstitial pneumonia since childhood and her baby girl with non-specific interstitial pneumonitis⁴. The studies that followed discovered further mutations in genes encoding surfactant proteins C, A2 and A1 (*SFTPC*, *SFTPA2*, *SFTPA1*) as well as ATP binding cassette family A, member 3 transporter (*ABCA3*)¹³⁻¹⁸. The above mentioned surfactant proteins are exclusively expressed in alveolar epithelial cells (AEC) type II and have a cardinal role in lung alveolar structure maintenance and function whereas *ABCA3* transporter is responsible for transporting SP-B and SP-C towards the cell membrane in lamellar bodies^{1,12}. The effect of these genetic mutations in the pathogenesis

TABLE 1. Genetic variants in familial pulmonary fibrosis validated through at least one independent cohort (table modified from reference 11)

Gene	Protein	Function	Inheritance
<i>SFTPA1</i>	SP-A1	Surfactant	monogenic
<i>SFTPA2</i>	SP-A2	Surfactant	monogenic
<i>SFTPC</i>	SP-C	Surfactant	monogenic
<i>ABCA3</i>	ABCA3	Surfactant	monogenic
<i>TERT</i>	TERT	Telomere	monogenic
<i>TERC</i>	TR	Telomere	monogenic
<i>RTEL1</i>	RTEL1	Telomere	monogenic
<i>DKC1</i>	DKC1	Telomere	monogenic
<i>TINF2</i>	TIN2	Telomere	monogenic
<i>MUC5B</i>	MUC5B	Mucin	polygenic

SFTPA1, *SFTPA2*, *SFTPC*: genes encoding proteins A1, A2 and C of surfactant, *ABCA3*: ATP binding cassette family A, member 3 transporter, *TERT*: reverse transcriptase of telomerase, *TERC*: RNA component of telomerase, *RTEL1*: human regulator of telomere elongation helicase 1, *DKC1*: dyskerin, *TINF2*: *TERF-1* interacting nuclear factor 2, *MUC5B*: mucin 5B.

of pulmonary fibrosis are shown to be related so far to pathways implicating cellular senescence, endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and the DNA-damage response as well dysregulation of numerous immune responses^{12,19,20}.

The discovery of surfactant protein mutations was followed by the identification of the telomerase complex mutations^{21,22}. This time pulmonary fibrosis was examined as part of a rare multisystem disorder affecting mostly children called "dyskeratosis congenita" (DC) characterized by dystrophic nails, patchy skin hyperpigmentation and oral leukoplakia²³. A subset of these patients develops severe bone marrow failure syndromes, liver disease and/or pulmonary fibrosis²³. Mutations in the genes encoding the telomerase complex were first described in DC and then in FPF patients²⁴. Telomerase is a multimeric ribonucleoprotein enzyme that catalyzes the addition of repetitive DNA sequence to telomeres, specialized structures at the end of linear chromosomes and thus protecting chromosomes from genetic material loss during mitoses. Telomerase complex includes a variety of active parts such as dyskerin (*DKC1*), telomerase reverse transcriptase (*TERT*) and the telomerase RNA component (*TERC*)^{1,25}. Mutations in these genes as well as in a number of other telomere-associated genes are implicated in FPF^{21,22,26-30}

(Table 1). Possible mechanisms through which telomerase mutations increase the risk for the development of pulmonary fibrosis include mainly functional deficits in telomere maintenance (short telomere length) linked to epithelial cell senescence and impaired response to epithelial injury as well as non-telomeric effects related to lung injury response and fibrotic remodeling^{12,31-36}.

The group of rare genetic variants with a high size effect for FPF described so far was enriched by the discovery in 2011 of a common genetic variant that increases the risk for IPF six to eight times: a common single nucleotide polymorphism (SNP) (rs35705950) in the promoter of the gene encoding for mucin 5B (*MUC5B*)³⁷. This finding was validated in further studies³⁸. Interestingly this polymorphism seems to be related only to idiopathic forms of pulmonary fibrosis and not to those related to sarcoidosis or scleroderma disease³⁹. Mucin 5B is among the two major gel forming proteins in human airway secretions. In IPF patients it is found increasingly expressed in the distal small airways and in the cells covering the honeycomb cysts^{37,40}. Its role in the pathogenesis of IPF seems to be related to injury, barrier function, innate immunity and impaired repair in the distal airway epithelium as well as to dysregulated inflammation and macrophage mediated responses in the lungs^{12,40,41}.

Familial and sporadic pulmonary fibrosis may be clinically and histopathologically indistinguishable. However meticulous studying of familial pulmonary fibrosis patients reveals many differentiating and original aspects concerning epidemiology, risk factors, radiographic and histopathologic presentation, natural history, extrapulmonary manifestations and outcome that warrant special consideration¹. Based on the literature, the number of family members with FPF affected in a family ranges from a minimum of 2 and overpasses sometimes 6 to 7⁴². Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis [OR=6.1 (95% CI 2.3-15.9)] whereas it increases significantly the risk of death from pulmonary fibrosis in first and second degree relatives (RR=4.7 and 1.92 respectively)^{43,44}. In these family cohorts, male smoker patients seem to be more frequently affected⁶. Both smoking and environmental exposures such as asbestos, welding, carpentry and sandblasting are significantly related to the development of the disease in FPF patients²⁵. From another study comparing 77 FPF patients with 50 sporadic ones it becomes obvious that although symptoms of disease at diagnosis such as dyspnea and cough are indistinguishable, the age both at symptom onset and at diagnosis is younger for the

FPF patients (57.97 years vs 63.85 and 61.43 vs 66.58 respectively)⁴⁵. In both FPF and sporadic cases diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DL_{CO}) is found to be the most sensitive parameter to disclose impairment⁴⁵. In asymptomatic patients pulmonary function tests including DL_{CO} may be normal and lung auscultation in combination with high resolution computerized tomography of the chest (HRCT) may reveal abnormal findings⁴⁶ (Figure 1). In symptomatic FPF patients, HRCT of the chest findings are often atypical with reticulation either alone or in combination with ground glass opacities representing the most common findings (82%) whereas honeycombing lesions are encountered in less than 35% of cases⁴⁷ (Figure 2). The distribution of the lesions may be more diffuse compared to the subpleural predominance of typical sporadic cases or even predominate in the upper lobes. Cystic lesions, micronodules and lymph node enlargement are also described⁴⁷. More than half of patients are considered to have unclassifiable disease necessitating histopathological documentation. Among radiographically unclassifiable cases, many patients are histopathologically diagnosed as usual interstitial pneumonia disease whereas a significant number will still remain unclassifiable⁴⁷.



FIGURE 1. High resolution tomography of the chest of a 64 year old non-smoker female. The patient had a family history positive for a father with liver cirrhosis, two sisters and one brother with idiopathic pulmonary fibrosis and a brother and nephew with leukemia. Although asymptomatic, clinical examination revealed velcro sounds at lung bases; the screening test with HRCT of the chest demonstrated minimal changes of interstitial lung disease with subpleural distribution. Results of genetic testing are pending



FIGURE 2. High resolution tomography of the chest of a 46 year old male non-smoker patient demonstrating reticulation, ground glass opacities and traction bronchiectasis at the bases of the lungs. Open lung biopsy was performed at the age of 42 and the histopathologic findings were compatible with usual interstitial pneumonia pattern. The patient had two first degree relatives with interstitial lung disease, one with idiopathic pulmonary fibrosis and one with pulmonary fibrosis related to rheumatoid arthritis. Genetic testing revealed *TERC* mutation.

As we already described, many pulmonary fibrosis cases with a heritable component were initially reported in the background of dyskeratosis congenita syndrome, highlighting the fact that patients with telomerase complex mutations may also have extrapulmonary manifestations such as liver and/or bone marrow disease. There is evidence showing that patients with FPF but without any DC findings may also develop themselves or their family members bone marrow failure syndromes such as myelodysplasia and aplastic anemia or/and liver disease such as liver cirrhosis⁴⁸⁻⁵¹. The risk of associated extrapulmonary manifestations is difficult to estimate¹. Risk factors such as viral infections, toxic medication and alcohol may enhance presentation and should be avoided. Hematologic disease's risk increase from generation to generation, a phenomenon called anticipation, due to short telomere inheritance¹.

Another fact that we should take into consideration in FPF patients especially those with mutations of the telomerase complex is their fragility when they are re-

ferred for lung transplantation. Two studies from centers of excellence one in the USA and the other in France have clearly shown that these patients have a shorter transplant free survival time and that they are very vulnerable when exposed to post transplantation immunosuppressive regimens, often developing bone marrow failure syndromes and succumbing prematurely due to hematologic, infective and renal failure complications. These observations justify specific genetic, hematologic and hepatology consultation before lung transplantation in pulmonary fibrosis patients as well as selected adjustment of the post-transplantation regimens for those patients at increased risk^{52,53}. Indeed a study performed in a context of pre-transplant evaluation for lung transplantation for patients with short telomere disease demonstrated that subclinical bone marrow and liver abnormalities are found in patients with pulmonary fibrosis and short telomeres even without clinically significant signs in peripheral blood counts and liver function tests⁵⁴.

In general, patients with telomerase complex mutations have poorer survival compared to sporadic disease patients irrespective of lung transplantation²⁵. On the contrary, the MUC5B promoter polymorphism is associated with increased survival in both sporadic and familial pulmonary fibrosis patients^{55,56}. Concerning FPF patients with surfactant protein and *ABCA3* mutations, outcome ranges from asymptomatic disease to death. Phenotypic manifestations vary from severe respiratory failure at a very young age to only lung fibrosis, combined pulmonary fibrosis and emphysema or lung fibrosis and cancer in adults^{16,57-59}.

Investigating familial pulmonary fibrosis patients makes also scientists wonder whether early identification of the disease through screening of FPF families could positively influence its natural history which remains dismal besides new treatments and whether the genetic profile of each patient could bring in the future some kind of useful information regarding treatments and the response to them. For the time being what we know is that early screening of asymptomatic patients from FPF families may reveal interstitial lung disease changes in almost 14-25% of them^{46,60}. Very recently, an exhaustive work-up with questionnaires, blood examination, chest HRCT, and bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy was undertaken in 75 asymptomatic subjects at risk for familial interstitial pneumonia. The authors found that there was evidence of lung parenchymal remodeling and epithelial dysfunction in

these subjects and that only longitudinal follow-up will explain its significance in the pathogenesis of pulmonary fibrosis⁶⁰.

Even more recently, National Institute of Health scientists published their observations concerning the treatment of patients with telomere disease, mostly bone marrow failure and/or pulmonary fibrosis with a synthetic androgen, danazol. Initial results were encouraging since telomere elongation was achieved with stabilization mainly of hematologic disease in certain patients⁶¹.

In the future we may have the opportunity to incorporate genetic signatures into therapeutic decisions for our patients by more accurately comprehending pathogenesis, severity, risk of progression and response to treatment^{2,62,63}.

At present, what we mostly need is the wise utilization of all this new genetic information concerning FPF patients⁶⁴. Genetic diagnostic and counselling should be performed after written informed consent in a framework of a multidisciplinary expert team that includes a geneticist and should apply in patients with a history of FPF, in patients with signs of short telomere syndrome, in young patients as well as to those referred for lung transplantation. Screening family members of affected individuals could prove meaningful in the future as well as counseling of avoidance of any exposure including smoking that could harm sensitive organs such as the lung, bone marrow and liver in the next generations¹.

The progress that has supervened in genetics in IPF the last few years, has allowed new insights for sporadic and familial pulmonary fibrosis patients. Hopefully, next guidelines for diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis will appreciate and organize the accumulated new knowledge and will dedicate some lines to genetic diagnostic, counselling and management of familial pulmonary fibrosis patients as well.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to greatly thank the following colleagues for their precious collaboration concerning familial pulmonary fibrosis patients in Greece: V. Tzilas, E. Bouros, A. Xifteri, M. Gaggadi, A. Charitou, Aik. Markopoulou, E. Fouka, H. Papanikolaou, Chr. Bazaka, I. Korbila, G. Papadaki, P. Lyberopoulos, S. Laparidou, Z. Sardelis, E. Markozannes, M. Kasiola, T. Tsiligiannis, P. Steiropoulos, P. Bakakos, S. Loukides.

REFERENCES

- Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, et al. Familial pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir* 2015; 32:413-34
- Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Lancet Respir Med* 2014; 2:416-28
- Okamoto T, Miyazaki Y, Tomita M, et al. A familial history of pulmonary fibrosis in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration* 2013; 85:384-90
- Nogee LM, Dunbar AE III, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344:573-9
- Watanabe K. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013; 9:229-37
- Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1146-52
- Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57:338-42
- Mathai SK, Schwartz DA, Wang LA. Genetic susceptibility and pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:429-35
- Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45:1717-27
- Antonarakis SE, Chakravarti A, Cohen JC, et al. Mendelian disorders and multifactorial traits: the bog divide or one for all? *Nat Rev Genet* 2010; 11:380-4
- Chu SG, El-Chemaly S, Rosas IO. Genetics and Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37:321-30
- Kropski JA, Lawson WE, Young LR, et al. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Mod Mech* 2013; 6:9-17
- Thomas AQ, Lane K, Philipps J III, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1322-8
- Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009; 84:52-9
- Van Moersel CHM, van Oosterhout FM, Barlo NP, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1419-25
- Nathan N, Giraud V, Picard C, et al. Germline *SFTPA1* mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet* 2016; 25:1457-67
- Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al. *ABCA3* mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1026-31
- Bullard JE, Nogee LM. Heterozygosity for *ABCA3* mutations modifies the severity of lung disease associated with a surfactant protein C gene (*SFTPC*) mutation. *Pediatr Res* 2007; 62:176-9
- Garmany TH, Moxley MA, White FV, et al. Surfactant composition and function in patients with *ABCA3* mutations. *Pediatr Res* 2006; 59:801-5
- Mulugeta S, Nureki SI, Beers MF. Lost after translation: insights from pulmonary surfactant for understanding the role of alveolar epithelial dysfunction and cellular quality control in fibrotic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 309:L507-25
- Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1317-26
- Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl AcadSci USA* 2007; 104:7552-7
- Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med* 2009; 361:2353-65
- Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenital. *Nature* 2001; 413:432-5
- Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein ALA, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase mutations. *PLoS one* 2010; 5:e10680
- Alder JK, Parry EM, Yegnasubramanian S, et al. Telomere phenotypes in females with heterozygous mutations in the *dyskeratosis congenital 1* gene. *Hum Mutat* 2013; 34:1481-5
- Fukuhara A, Tanino Y, Ishii T et al. Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenital with *TINF2* gene mutation. *Eur Respir J* 2013; 42:1757-9
- Stuart BD, Choi J, Zaidi S, et al. Exome sequencing links mutations in *PARN* and *RTEL1* with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet* 2015; 47:512-7
- Kannengiesser C, Borie R, Ménard C, et al. Heterozygous *RTEL1* mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 46:474-85
- Cogan JD, Kropski JA, Zhao M, et al. Rare variants in *RTEL1* are associated with familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:646-55
- Armanios MY, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet* 2012; 13:693-704
- Armanios MY. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest* 2013; 123:996-1002
- Batista LF, Pech MF, Zhong FL, et al. Telomere shortening and loss of self-renewal in dyskeratosis congenital induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011; 474:399-402
- Hoffmeyer K, Raggioli A, Rudloff S, et al. Wnt/beta-catenin signaling regulates telomerase in stem cells and cancer cells. *Science* 2012; 336:1549-54
- Cronkhite JK, Xing C, Raghu G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:729-37
- Alder JK, Barkauskas CE, Limjunyawong N, et al. Telomere dysfunction causes alveolar stem cell failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112:5099-104
- Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common *MUC5B* promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364:1503-12

38. Peljto AL, Selman M, Kim DS, et al. The MUC5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican Cohort but is rare among Asian ancestries. *Chest* 2015; 147:460-4
39. Borie R, Crestani B, Dieudé P, et al. The MUC5B variant is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with systemic sclerosis interstitial lung disease in the European Caucasian population. *PloS one* 2013; 8:e70621
40. Yang IV, Fingerlin TE, Evans CM, et al. MUC5B and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:S193-9
41. Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA, et al. MUC5B is required for airway defense. *Nature* 2014; 505:412-6
42. Lee HL, Ruy J, Wittmer MH, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical features and outcome. *Chest* 2005; 127:2034-41
43. Garcia-Sancho C, Buendia-Roldán I, Fernández-Plata MR, et al. Familial Pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Res Med* 2011; 105:1902-7
44. Scholand MB, Coon H, Wollf R, et al. Use of genealogical database demonstrates heritability of pulmonary fibrosis. *Lung* 2013; 191:475-81
45. Fernandez BA, Fox G, Bhatia R, et al. A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. *Res Res* 2012;13:64
46. Rosas IO, Pen P, Avila NA, et al. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 698-705
47. Lee HY, Seo JB, Steele M, et al. High resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2012; 142:1577-83
48. Calado RT, Brucho J, Mehta P, et al. Constitutional telomerase mutations are genetic risk factors for cirrhosis. *Hepatology* 2011; 53:1600-7
49. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *Plos ONE* 2009; 4:E7926
50. Townsley DM, Dimitriu B, Young NS. Bone marrow failure and telomeropathies. *Blood* 2014; 124:2775-83
51. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2005; 352:1413-24
52. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 44:178-87
53. Borie R, Kannengiesser C, Hirchi S, et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transpl* 2015; 34:538-46
54. George G, Rosas IO, Cui Y, et al. Short telomeres, telomeropathy and subclinical extrapulmonary organ damage in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2015; 147:1549-57
55. Peljto A, Zhang Y, Fingerlin TE, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013; 309:2232-9
56. Van der Vis JJ, Snetselaar R, Kazemier KM, et al. Effect of MUC5B promoter polymorphism on disease predisposition and survival in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* 2016; 21:712-7
57. Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, et al. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1538-43
58. Epaul R, Delestrain C, Louha M, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations. *Eur Respir J* 2014; 43:635-8
59. Cottin V, Reix P, Khouatra C, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation. *Thorax* 2011; 66:918-9
60. Kropski JA, Pritchett JM, Zoz DF, et al. Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:417-26
61. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med* 2016; 374:1922-31
62. Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:770-8
63. Mathai SK, Yang IV, Schwartz MI, et al. Incorporating genetics into the identification and treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Med* 2015; 24:13:191
64. Marian AJ. Challenges in medical applications of whole exome/genome sequencing discoveries. *Trends Cardiovasc Med* 2012; 22:219-23

«Hot Topics» στην παθογένεια της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης

Νεότερα δεδομένα από τα πρόσφατα συνέδρια των ERS και ATS

Ελίζα Τσιτούρα¹,
Ελένη Μπιμπάκη^{1,2},
Ειρήνη Βασαρμίδα^{1,2},
Κατερίνα Αντωνίου^{1,2}

¹Εργαστήριο Μοριακής και Κυτταρικής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη
²Πνευμονολογική Κλινική, Μονάδα Διάμεσων Πνευμονοπαθειών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

Αλληλογραφία:

Κατερίνα Αντωνίου,
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας,
Πνευμονολογική Κλινική, Μονάδα Διάμεσων
Πνευμονοπαθειών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Ηρακλείου, Κρήτη
E-mail: kantoniou@med.uoc.gr

Η πρόσφατη αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών ATS/ERS/JRS/ALAT επιβεβαίωσε τις νεότερες εξελίξεις στο πεδίο της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης (ΙΠΙ). Η ολοκλήρωση τριών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών είχε ως αποτέλεσμα την έγκριση δύο νέων φαρμακευτικών ουσιών, της Πιρφενιδόνης και του Nintedanib, σε Ευρώπη, ΗΠΑ και Ιαπωνία¹⁻⁴. Επιπρόσθετα, νεότερα ερευνητικά δεδομένα ανέδειξαν καινοτόμους παθογενετικούς μηχανισμούς που φαίνεται να εμπλέκονται στην ΙΠΙ, παρόλο που τα ακριβή μονοπάτια της νόσου δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί.

Η ΙΠΙ πλέον θεωρείται ως μία νόσος πρόωρης γήρανσης¹. Κυτταρικές διαδικασίες που σχετίζονται με τη γήρανση, όπως το οξειδωτικό στρες, η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, καθώς επίσης και οι μεταβολές στην εξωκυττάρια ουσία, πιθανόν να συμβάλουν σημαντικά στον ινωτικό φαινότυπο της νόσου. Η πρωτεΐνη PINK1 αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της διαδικασίας της μιτοφαγίας και πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν μειωμένη έκφραση του PINK1 στα τύπου II κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα σε ιστούς ΙΠΙ και σε μοντέλα γηρασμένων ποντικών². Αξίζει να σημειωθεί ότι απώλεια του γονιδίου PINK1 σε μοντέλα ζώων είχε ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση δύσμορφων και δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα λόγω προβληματικής μιτοφαγίας, κι έτσι συνέβαλε στη γήρανση των κυττάρων και τελικά στην ίνωση στους πνεύμονες των ζώων αυτών².

Επίσης, η έκφραση του PINK1 βρέθηκε να είναι μειωμένη και στα κυψελιδικά μακροφάγα ασθενών με ΙΠΙ σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) στα μιτοχόνδρια τους σε μία μελέτη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος³. Η χρόνια παρουσία ενεργοποιημένων μακροφάγων και λευοκυττάρων αποτελεί χαρακτηριστικό της ΙΠΙ. Η πιθανή συμμετοχή αυτών των κυττάρων στην προέξηση μικροσκοπικών βλαβών του κυψελιδικού επιθηλίου ώθησε στη μελέτη του mRNA μεταγραφώματος κυττάρων του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος από ασθενείς με ΙΠΙ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες⁴. Η συγκριτική αυτή ανάλυση έδειξε ότι η εξουδετέρωση των δραστικών μορφών οξυγόνου αποτελεί μια από τις πλέον αρνητικά ρυθμισμένες διαδικασίες των κυττάρων του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος στην ΙΠΙ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες⁴. Μελέτες σε απομονωμένα μιτο-

χόνδρια από κύτταρα του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ασθενών με ΙΠΙ έδειξαν την αύξηση της συνδεόμενης με τις μιτοχονδριακές μεμβράνες πρωτεΐνης PINK1, γεγονός το οποίο συνδέεται με την επαγωγή της μιτοφαγίας και την προστασία των κυψελιδικών μακροφάγων από την απόπτωση⁵.

Η βράχυνση των τελομερών είναι ακρογωνιαίος λίθος τόσο στην ίνωση όσο και στη γήρανση. Τα τελομερή είναι επαναλήψεις νουκλεοτιδίων στα άκρα των χρωμοσωμάτων και τα οποία παρέχουν την απαραίτητη χρωμοσωμική σταθερότητα. Βραχύνονται κατά των κυτταρικών πολλαπλασιασμό και όταν φτάσουν ένα κρίσιμο μήκος το κύτταρο υφίσταται παύση του κυτταρικού κύκλου και απόπτωση. Μία σημαντική μελέτη σχετικά με το μήκος των τελομερών ανάμεσα σε οκτώ διαφορετικές διάμεσες πνευμονοπάθειες και 532 ασθενείς απέδειξε ότι το μήκος των τελομερών σε ασθενείς με διάμεσες πνευμονοπάθειες (ΔΔΠ) είναι σημαντικά μικρότερο σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες⁶. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΙΠΙ και οικογενή διάμεση πνευμονοπάθεια, είχαν σημαντικά βραχύτερα τελομερή συγκριτικά με άλλες ΔΔΠ, όπως η ιδιοπαθής μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP) και η σχετιζόμενη με το κάπνισμα διάμεση πνευμονοπάθεια (SR-ILD), εξαιρώντας τις οικογενείς μορφές της ΙΠΙ με SFTP μεταλλάξεις. Οι ασθενείς με σαρκοείδωση είχαν τη μικρότερη βράχυνση τελομερών σε σχέση με τις υπόλοιπες ΔΔΠ. Στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος ασθενών με ΔΔΠ (εξαιρούνται οι οικογενείς μορφές) η συσσώρευση των παθολογικών τελομερών φαίνεται να μην καθορίζεται από γενετική προδιάθεση, αλλά να δημιουργείται επίκτητα σε ένα υπόβαθρο οξειδωτικού στρες ή/και αυξημένου πολλαπλασιασμού των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος ως επακόλουθο διέγερσής του. Επιπλέον, η αυξημένη βράχυνση των τελομερών στην οικογενή ΙΠΙ με μη χαρακτηρισμένες μεταλλάξεις και στην σποραδική μορφή αναδεικνύει ένα διαχωρισμό ανάμεσα στην ενδογενή βράχυνση των τελομερών στην ΙΠΙ συγκριτικά με άλλες ΔΔΠ οι οποίες εμφανίζουν μια πιο ήπια μορφή επίκτητης βράχυνσης τελομερών, εξαρτώμενη από στρες. Αυτή η παρατήρηση υποστηρίζεται και από ανακαλύψεις μεταλλάξεων σε άλλα γονίδια σε οικογενείς περιπτώσεις ΙΠΙ, τα οποία συμμετέχουν στη διατήρηση των τελομερών όπως τα παρακάτω: shelterin gene TINF2⁷, Dyskerin Dyskeratosis Congenita 1 (DKC1)⁸, regulator of telomere elongation helicase 1 (RTEL1)^{9,10} και Poly(A)-specific Ribonuclease Deadenylation Nuclease (PARN)¹⁰.

Όσον αφορά την αντιοξειδωτική αγωγή με NAC

(N-acetylcysteine), επανήλθε στο προσκήνιο έπειτα από τελευταία δεδομένα μίας μετα-ανάλυσης στα πλαίσια των μελετών PANTHER-IPF και INSPIRE σχετικά με τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς στα γονίδια *TOLLIP* και *MUC5B*¹¹. Οι συγγραφείς επεσήμαναν διαφορές στο χρονικό διάστημα ελεύθερο δυσμενών συμβαμάτων ανάμεσα στις ομάδες ασθενών που έλαβαν NAC και ειδικό φάρμακο μετά από διαστρωμάτωση με βάση το γονότυπο rs3750920 (*TOLLIP*). Τα αλληλόμορφα TT του πολυμορφισμού αυτού αντιστοιχούν σε περίπου 25% των ασθενών με ΙΠΙ, συσχετίστηκαν με αυξημένη επιβίωση στην ομάδα που έλαβε NAC. Αντίστροφα, ασθενείς με CC αλληλόμορφα είχαν χειρότερη πρόγνωση έπειτα από θεραπεία με NAC. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το *TOLLIP* αποτελεί αναστολέα του TLR μονοπατιού και εμπλέκεται στην επαγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 και στην καταστολή της IL-6 και του TNF-α μετά από διέγερση των υποδοχέων TLR2 and TLR4. Είναι ήδη γνωστό πως τα μονοκύτταρα ασθενών με τα αλληλόμορφα TT εκφράζουν υψηλότερα επίπεδα του mRNA του *TOLLIP* σε σύγκριση με εκείνους που διαθέτουν τα CC αλληλόμορφα¹², γεγονός το οποίο προτείνει ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν μία πιο στενή ρύθμιση του μονοπατιού TLR2/4. Σχετικά με το γονίδιο *MUC5b*, υπάρχουν στοιχεία που προτείνουν ότι οι ασθενείς με τον πολυμορφισμό rs35705950 στο γονίδιο *MUC5b* ανταποκρίνονται στη θεραπεία με NAC¹¹. Σε μία μελέτη από τον Van der Vis και συνεργάτες εξετάστηκαν οι γονότυποι του *MUC5B* και τα χαρακτηριστικά του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και βρέθηκε ότι το υπολειπόμενο αλληλόμορφο του γονιδίου αυτού είχε σημαντική συσχέτιση με χαμηλότερο αριθμό ουδετερόφιλων και ηωσινοφίλων¹³. Παρόλα αυτά ο πιθανός μηχανισμός πίσω από αυτή την παρατήρηση παραμένει άγνωστος.

Τέλος, έχει γίνει προσπάθεια για την ανακάλυψη παραγόντων κινδύνου για οξεία παρόξυνση ΙΠΙ. Υπάρχουν ενδείξεις σύνδεσης των πολυμορφισμών στα γονίδια *TERT* και *MUC1* με παροξύνσεις ΙΠΙ, ανάμεσα σε πληθώρα γονιδίων με γνωστή συσχέτιση με την παθογένεια της ΙΠΙ, όπως τα παρακάτω: *MUC1*, *MUC5B*, *ELMOD2*, *HER2*, *IL8*, *TERT*, *Caveolin*, *EGF*, *HMOX1*, *ICAM1*, *VEGFA*, *DPP9*, *ATP11A*, *OBFC1*, *DSP*, *FAM13A1*, *TOLLIP*¹⁴. Ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου αναδείχθηκε το αυξημένο βακτηριακό φορτίο στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα των ασθενών¹⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο

Hot topics in IPF Pathogenesis: ERS and ATS highlights

**Eliza Tsitoura¹,
Eleni Bibaki^{1,2},
Eirini Vasarmidi^{1,2},
Katerina M. Antoniou^{1,2}**

¹Laboratory of Molecular and Cellular
Pneumonology, Medical School, University of
Crete, Heraklion, Crete, Greece

²Department of Respiratory Medicine,
University Hospital of Heraklion, Crete, Greece

HOT TOPICS IN IPF

The recent official ATS/ERS/JRS/ALAT statement validated the progress in the field of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The completion of three successful randomized controlled trials has led to the licensing of two novel drugs, namely pirfenidone and nintedanib in Europe, USA and Japan¹⁻⁴. Moreover, recent studies focused on IPF pathogenetic mechanisms shed light to novel pathways, although the exact fibrotic mechanisms still remain unclear.

IPF is now considered a disease of premature aging¹. Changes related with aging, such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction, modifications of extracellular matrix, may be responsible for the fibrotic phenotype. PINK1 is considered as the major regulator of the mitophagy process and Bueno et al, in a series of in vitro studies and examinations of lung biopsies, demonstrated that PINK1 expression is reduced in type II alveolar epithelial cells in IPF lung biopsies and in aging mice². Interestingly, PINK1 deletion in mice lead to defective mitophagy and accumulation of dysmorphic and dysfunctional mitochondria in alveolar epithelial cells, thus contributing to increased epithelial cell senescence and fibrosis in the aging lung². PINK1 was also found downregulated in alveolar macrophages from IPF patients combined with an increase in mitochondria ROS levels in a BALF study³. Based on the idea that chronic accumulation of activated macrophages and leucocytes is a characteristic of IPF that could contribute to the microscopic injuries of the alveolar epithelium, mRNA from IPF and control BAL cells was analysed by NGS by Swaisgood C.M. et al⁴. This analysis revealed that among the top downregulated pathways in the IPF BAL cells was detoxification of ROS⁴. Direct analyses of mitochondria isolated from IPF BAL derived macrophages show increased levels of mitochondria membrane bound PINK1 which is driving the mitophagy process thereby protecting IPF alveolar macrophages from apoptosis⁵.

Shortening of the telomeres is also a hallmark of IPF and aging. Telomeres are nucleotide repeats at the ends of chromosomes that provide chromosomal stability and shorten progressively during replication. Upon telomeres' shortening at a critical length, the cell undergoes cell cycle arrest,

Correspondence:

Katerina M. Antoniou, Assistant Professor of
Pneumonology, Department of Respiratory Medicine,
University Hospital of Heraklion, Crete, Greece,
E-mail: kantoniou@med.uoc.gr

senescence and apoptosis. A large study on telomere length (TL) among eight different ILD diagnoses and 532 subjects showed that TL in ILD patients is significantly shorter compared to healthy controls⁶. In addition, IPF and familial interstitial pneumonia (FIP) patients excluding familial forms of IPF with SFTP mutations showed significantly lower TL than other ILDs such as iNSIP and SR-ILD. Notably, Sarcoidosis patients had the smallest loss of TL than all other ILDs. Accumulation of shortened telomeres in PBMCs in the various ILDs excluding familial forms, although not driven by genetic predisposition of telomeropathy, demonstrate an acquired shortening of telomeres which is associated with pulmonary fibrosis and may be due to oxidative stress and/or increased proliferation of immune cells following immune system stimulation. Furthermore, the increased shortening of TL in familial IPF with uncharacterized mutations and sporadic IPF suggest a distinction between IPF and other ILDs suggesting an innate telomere defect in IPF as compared to a less severe stress-induced, acquired shortening of the telomeres. This notion is further supported by the discoveries of mutations in other genes involved in telomere maintenance in familial IPF cases that are associated with telomere capping such as the sheltering gene *TINF2*⁷, Dyskerin Dyskeratosis Congenita 1 (*DKC1*)⁸, the regulator of telomere elongation helicase 1 (*RTEL1*)^{9,10} and Poly(A)-specific Ribonuclease Deadenylation Nuclease (*PARN*)¹⁰.

NAC antioxidant therapy is currently brought back in the spotlight following the recent findings of a post-hoc study in individuals of the PANTHER-IPF and the INSPIRE trials relative to IPF associated single nucleotide polymorphisms (SNPs) in *TOLLIP* and *MUC5B* genes¹¹. The authors demonstrated differences in the composite endpoint-free survival between NAC and placebo groups after stratification by the rs3750920 (*TOLLIP*) genotype. The TT alleles of the rs3750920 polymorphism of *TOLLIP*, which correspond to approximately 25% of the IPF patients, were associated with increased survival in the NAC versus placebo arms of the trials. Conversely, individuals with CC alleles showed worse survival upon NAC treatment. *TOLLIP* is among the negative regulators of the TLR pathway and is involved in the induction of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and the suppression of IL-6 and TNF- α following TLR2 and TLR4 stimulation. Monocytes from individuals with the minor TT alleles have previously been shown to express higher levels of the *TOLLIP* mRNA than those with the CC alleles¹² which may suggest that these individuals have a more tight regulation of TLR2/4 signaling. The rs35705950 polymorphism in *MUC5b* which is also linked

with increased *MUC5b* mRNA levels and enhanced host responses showed evidence for potential interaction with NAC therapy¹¹. Possible correlations between *MUC5B* genotype and BALF characteristics were analysed in a study by Van der Vis et al where the *MUC5B* minor allele was associated with significantly lower count of neutrophils and eosinophils¹³. However the possible mechanism for the observed association with NAC therapy is unknown. Acute exacerbations in IPF have been linked to *TERT* and *MUC1* gene polymorphisms which appear to be risk factors for AE-IPF among polymorphisms in various genes associated with IPF pathogenesis such as *MUC1*, *MUC5B*, *ELMOD2*, *HER2*, *IL8*, *TERT*, *Caveolin*, *EGF*, *HMOX1*, *ICAM1*, *VEGFA*, *DPP9*, *ATP11A*, *OBFC1*, *DSP*, *FAM13A1*, *TOLLIP*¹⁴. Additionally AE-IPF is associated with an increased BAL bacterial burden compared to stable disease¹⁵.

REFERENCES

1. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 189:1161-72.
2. Bueno M, Lai YC, Romero Y, et al. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation* 2015; 125:521-38.
3. Vasarmidi E, Tsitoura E, Margaritopoulos G, et al. IPF BALF Cells Show Reduced Expression of PINK1 Coupled To Elevated Oxidized Mitochondria Levels. *American Thoracic Society International Conference Abstracts*. 2016; Poster Session B57.
4. Carmen MS, Ivan A, Francesca M, et al. Alveolar Macrophage Activation Pattern in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): Bronchoalveolar Lavage (BAL) Transcriptome Analysis. D27 MACROPHAGES: RESOLVERS, RESPONDERS OR BOTH?: *American Thoracic Society*; 2016, pp. A6600-A6600.
5. Larson-Casey JL, Deshane JS, Ryan AJ, Thannickal VJ, Carter AB. Macrophage Akt1 Kinase-Mediated Mitophagy Modulates Apoptosis Resistance and Pulmonary Fibrosis. *Immunity* 2016; 44:582-96.
6. Snetselaar R, van Moersel CH, Kazemier KM, et al. Telomere Length in Interstitial Lung Diseases. *Chest* 2015; 148:1011-8.
7. Alder JK, Stanley SE, Wagner CL, Hamilton M, Hanumanthu VS, Armanios M. Exome sequencing identifies mutant *TINF2* in a family with pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 147:1361-8.
8. Kropski JA, Mitchell DB, Markin C, et al. A novel dyskerin (*DKC1*) mutation is associated with familial interstitial pneumonia. *Chest* 2014; 146:e1-7.
9. Kannengiesser C, Borie R, Menard C, et al. Heterozygous *RTEL1* mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 46:474-85.
10. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, et al. Exome sequencing links mutations in *PARN* and *RTEL1* with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet* 2015; 47:512-7.

11. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al and Investigators IP. TOLLIP, MUC5B and the Response to N-acetylcysteine Among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015.
12. Shah JA, Vary JC, Chau TT, et al. Human TOLLIP regulates TLR2 and TLR4 signaling and its polymorphisms are associated with susceptibility to tuberculosis. *Journal of Immunology* 2012; 189:1737-46.
13. Van der Vis J, Snetselaar R, Kazemier K, Grutters J, Van Moorsel C. The effect of MUC5B promoter polymorphism on susceptibility to idiopathic interstitial pneumonias and cell profiles in bronchoalveolar Lavage fluid. *ERJ* 2015; 46(suppl 59).
14. Ohshimo S, Yamaoka C, Horimasu Y, et al. Comparative analysis of multiple gene polymorphisms for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ* 2015; 46(suppl 59).
15. Molyneaux P, Cookson W, Moffatt M, Kim DS, Maher T. LSC Abstract – Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *ERJ* 2015; 46(suppl 59).

Νόσος Σχετιζόμενη με IgG4

Μια Πρόκληση για τον Πνευμονολόγο

Δημήτριος Θεόφιλος,
Ευαγγελία Χονδρού,
Χαράλαμπος Μαρκέτος,
Δανάη Μπισιρτζόγλου,
Νικόλαος Στάικος,
Αθανάσιος Ζέτος,
Γεώργιος Πολίτης

Πνευμονολογική κλινική, ΓΑΟΝΑ
«Ο Άγιος Σάββας»

Λέξεις κλειδιά:

- IgG4- RD
- Πνεύμονας
- Μεσοθωράκιο
- Στροβιλώδης ίνωση

Αλληλογραφία:

Θεόφιλος Δημήτριος MD, MSc, Πνευμονολόγος. Πνευμονολογική κλινική ΓΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας». Λεωφ. Αλεξάνδρας 171 TK 11522 Αθήνα.
E-mail: pneymoagsavvas@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η IgG₄-RD (related disease) περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ινωτικών και φλεγμονωδών διεργασιών που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα στο αίμα IgG₄ ανοσοσφαιρίνης με προσβολή διαφόρων οργάνων. Εξαιτίας του γεγονότος ότι η νόσος μπορεί να επηρεάσει σχεδόν οποιοδήποτε όργανο, η κλινική εικόνα είναι εξαιρετικά ετερογενής και χρειάζονται κλινικά, εργαστηριακά και παθολογοανατομικά κριτήρια για την διάγνωση της. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κακοήγη (κακοήθειες συμπαγών οργάνων και λεμφώματα) αλλά και καλοήγη νοσήματα. Οι ενδοθωρακικές εκδηλώσεις της IgG₄-RD ποικίλουν και παρατηρείται συμμετοχή τόσο του πνευμονικού παρεγχύματος, με τη μορφή πνευμονικών οζιδίων, πνευμονικών μαζών, σκιάσεων δίκην θαμβής υάλου, διηθημάτων και πυκνώσεων, πάχυνσης των βρογχοαγγειακών δομών, όσο και των κεντρικών αεραγωγών, με στένωση, απόφραξη, βρογχιεκτασίες καθώς και του υπεζωκότα, με πλευριτική συλλογή ή οζώδεις βλάβες και του μεσοθωρακίου. Η πυλαία και η μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια είναι η πιο κοινή ενδοθωρακική εκδήλωση της νόσου ενώ αντίθετα, η ινώδης μεσοθωρακίτιδα είναι σαφώς σπανιότερη. Η χορήγηση κορτικοειδών είναι η πρώτη γραμμή θεραπείας και οι περισσότερες περιπτώσεις IgG₄-RD εμφανίζουν μερική ή πλήρη ύφεση παρόλο που τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά μετά τη διακοπή τους. Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν IgG₄- RD εξωθωρακική νόσο κατά τους επόμενους μήνες ή και χρόνια μετά τη διάγνωση.

Πνεύμων 2016, 29(2):125-132.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος IgG₄-RD (related disease) περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ινωτικών και φλεγμονωδών διεργασιών που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα στο αίμα IgG₄ ανοσοσφαιρίνης και μπορούν να προσβάλλουν διάφορα όργανα. Οι πρώτες αναφορές, το 2001, αφορούσαν περιπτώσεις αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας. Έκτοτε οι γνώσεις έχουν εμπλουτιστεί αναφορικά με την παθογένεση, τα κλινικά χαρακτηριστικά, την ιστοπαθολογία και τη θεραπεία

των λεμφοϋπερπλαστικών αυτών διαταραχών, έχοντας οδηγήσει σε αυξημένη διάγνωση της νόσου. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν τον χαρακτηρισμό της ως συστηματικής νόσου, λόγω της σύγχρονης ή μετάχρονης παρουσίας βλαβών σε πολλά όργανα, με ανάδειξη αυξημένων τιμών στο πλάσμα ανοσοσφαιρίνης IgG4, διήθηση των προσβεβλημένων οργάνων από θετικά IgG4 πλασματοκύτταρα και διαφόρου βαθμού ίνωση¹⁻⁵.

Εξαιτίας του γεγονότος ότι η νόσος μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε όργανο, η κλινική εικόνα είναι εξαιρετικά ετερογενής. Η νόσος μπορεί να είναι μονοεστιακή ή πολυεστιακή και να λαμβάνει την εικόνα ογκόμορφης ή διάχυτης διηθητικής βλάβης. Οι περισσότεροι πάντως ασθενείς έχουν πολυοργανική συμμετοχή, ενώ περίπου 10-20% των ασθενών εμφανίζουν συμμετοχή ενός μόνο οργάνου⁵⁻⁶.

1. ΓΕΝΙΚΑ

Λίγες μελέτες, κυρίως από την Ασία, αναφέρονται στην επιδημιολογία της IgG4-RD. Σε μελέτη του 2009 εκτιμήθηκε ότι περίπου 8000 άτομα είχαν προσβληθεί στην Ιαπωνία, αντιπροσωπεύοντας επιπολασμό 60 ασθενών/1.000.000 ατόμων⁷. Συχνότερη εμφάνιση περιγράφεται στον αντρικό πληθυσμό με μέση ηλικία τα 58 έτη. Σε άλλες μελέτες αναφέρεται ως μέση ηλικία τα 60-65 έτη με συχνότερη εμφάνιση επίσης στους άνδρες (70-80%). Εξαίρεση φαίνεται να αποτελούν οι ασθενείς με προσβολή των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων όπου η αναλογία ανδρών/γυναικών είναι σχεδόν ίση. Συγκεκριμένα στοιχεία για τον επιπολασμό της νόσου στην Ευρώπη δεν υπάρχουν αλλά θεωρείται γενικότερα ότι είναι σπανιότερη σε περιοχές εκτός της Ασίας.⁸⁻¹⁰

Τα όργανα που είναι γνωστό ότι προσβάλλονται περιλαμβάνουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, τους δακρυϊκούς και σιελογόνους αδένες, τον θυρεοειδή, τους πνεύμονες, το πάγκρεας, το ήπαρ, την γαστρεντερική οδό, τα νεφρά, τον προστάτη, το δέρμα και τέλος αρτηρίες και λεμφαδένες. Παρά το γεγονός ότι τα κλινικά συμπτώματα συνήθως είναι ήπια, ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν σοβαρές επιπλοκές όπως αποφρακτικό ίκτερο λόγω ηπατικών, χολικών ή και παγκρεατικών βλαβών, υδρονέφρωση λόγω οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης και αναπνευστικά συμπτώματα οφειλόμενα σε συμμετοχή των πνευμόνων².

Ασθενείς με IgG4-RD μπορεί να εμφανίζουν ποικιλία συμπτωμάτων ανάλογα με τα προσβεβλημένα όργανα ή αντιθέτως να εμφανίζουν μόνο απεικονιστικά ή εργαστηριακά ευρήματα της νόσου με απουσία κλινικής συμπτω-

ματολογίας. Συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός και απώλεια βάρους είναι ασυνήθη^{8,9,11}. Οι περισσότεροι ασθενείς (70-90%) με IgG4-RD έχουν αυξημένα επίπεδα IgG4 στο αίμα κάτι που παρατηρείται όμως και στο 5% του υγιούς πληθυσμού. Ανοσολογικοί μηχανισμοί του τύπου αυτοάνοσης νόσου φαίνεται πιθανό να εμπλέκονται στην παθογένεση της IgG4-RD αλλά ποιον ακριβώς ρόλο παίζει η IgG4 σε αυτή τη διαταραχή παραμένει ασαφές. Είναι επίσης ασαφές αν η IgG4 αντιπροσωπεύει προστατευτική απάντηση του οργανισμού έναντι κάποιου παράγοντα ή αν απλά επιτείνει την φλεγμονώδη διαδικασία^{9,12-14}.

Χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά ευρήματα της IgG4-RD είναι η λεμφοπλασματοκυτταρική φλεγμονή, η ίνωση, η φλεβίτιδα και η αυξημένη εναπόθεση IgG4. Παρά το γεγονός ότι ο συνδυασμός αυτών των ευρημάτων χαρακτηρίζει την IgG4-RD κανένα ιστολογικό εύρημα δεν είναι απόλυτα ειδικό της νόσου¹⁵⁻¹⁶.

Τα τελευταία χρόνια έχει τεκμηριωθεί η σύνδεση υψηλών τιμών IgG4 στο πλάσμα με τη χαρακτηριστική λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση από IgG4 θετικά πλασματοκύτταρα σε διάφορα όργανα. Τέτοιες περιπτώσεις αφορούν στον χοληδόχο πόρο (σκληρυντική χολαγγειίτιδα), στους σιελογόνους και δακρυϊκούς αδένες (σκληρυντική σιαλαδενίτιδα και δακρυοαδενίτιδα), στο ήπαρ (IgG4 ηπατοπάθεια), στα νεφρά (φλεγμονώδης ψευδοόγκος), στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο (οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση), την αορτή (φλεγμονώδες ανεύρυσμα), τους λεμφαδένες και στον πνεύμονα^{9,15,17-25}.

Οι Umehara και συν²⁶ προτείνουν τρία μείζονα διαγνωστικά κριτήρια (κλινικά, εργαστηριακά, παθολογοανατομικά) για την διάγνωση της IgG4-RD. Η κλινική εξέταση και η απεικόνιση με υπέρηχους και Υπολογιστική Τομογραφία/Μαγνητική Τομογραφία μπορούν να αποκαλύψουν την παρουσία εντοπισμένου ή διάχυτου οιδήματος, ή μάζας σε ένα ή περισσότερα όργανα. Εργαστηριακά παρατηρούνται συνήθως αυξημένα επίπεδα IgG στο πλάσμα. Η ανάλυση των υποτάξεων IgG αποκαλύπτει υψηλές τιμές IgG4 σε πολλούς, αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η τιμή των IgG4 μπορεί να είναι παραπλανητική όταν αυτή χρησιμοποιείται ως μοναδικό κριτήριο για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό της νόσου. Αφενός, γιατί μια σειρά άλλων ασθενειών, όπως ο καρκίνος, οι λοιμώξεις και αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων των αγγειίτιδων, σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα IgG4 αφετέρου, μια μερίδα ασθενών μπορεί να έχει φυσιολογική τιμή IgG4. Ως συνέπεια των ανωτέρω, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η θετική διαγνωστική αξία της υψηλής τιμής IgG4 έχει υπολογισθεί σε 90%, 60% και 10% αντίστοιχα, σε σχετικές μελέτες²⁷⁻²⁹.

Τα τρία σημαντικότερα παθολογοανατομικά κριτήρια της νόσου είναι:

- 1) πυκνή λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση
- 2) ίνωση (στροβιλώδης πρότυπο)
- 3) αποφρακτική φλεβίτιδα.

Άλλα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που απαντώνται είναι φλεβίτιδα χωρίς απόφραξη του αυλού του αγγείου και αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων. Σε όργανα όπως οι λεμφαδένες, οι πνεύμονες και οι δακρυϊκοί αδένες η στροβιλώδης ίνωση και η αποφρακτική φλεβίτιδα μπορεί να απουσιάζουν.

Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα οι Umehara και συν προτείνουν για την διάγνωση της IgG4-RD να λαμβάνεται υπόψη η αναλογία IgG4/IgG >40% και ο βαθμός διήθησης με >10 IgG4 θετικά πλασματοκύτταρα/HPF²⁶.

Αντίθετα η παρουσία ουδετερόφιλων, κοκκιωμάτων, ουδετεροφιλικών μικροαποστημάτων και νεκρωτικής αγγειίτιδας απομακρύνουν από τη διάγνωση της IgG4-RD³⁰.

Μη ειδικές εξετάσεις για την διάγνωση της IgG4-RD αποτελούν φλεγμονώδεις δείκτες όπως η ΤΚΕ και η CRP που μπορεί να βρεθούν υψηλές, μπορεί όμως να είναι φυσιολογικές παρά την ενεργότητα της νόσου. Τα ANA, τα αντί-SS-A και αντί-SS-B αντισώματα είναι αρνητικά στην πλειονότητα των ασθενών, ενώ χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος (C3 και C4) δεν είναι σπάνια^{31,32}.

Συχνό εύρημα είναι η πολυκλωνική υπεργασματοφαιριναιμία, η υψηλή τιμή της IgE και η συνύπαρξη αλλεργικής φύσεως νοσημάτων στο 1/3 περίπου των ασθενών³³.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κακοήθειες (καρκίνος συμπαγών οργάνων και λεμφώματα) αλλά και καλοήγη νοσήματα όπως το σύνδρομο Sjogren, η πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, η νόσος Castelman, η ιδιοπαθής οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener), η σαρκοείδωση και η ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (σύνδρομο Churg Strauss)³⁴.

2. ΕΝΔΟΘΩΡΑΚΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ IGG4

Οι ενδοθωρακικές εκδηλώσεις της IgG4-RD ποικίλουν και πράγματι μπορεί να παρατηρηθεί συμμετοχή όχι μόνο του πνευμονικού παρεγχύματος, αλλά επίσης των ενδοθωρακικών λεμφαδένων, του μεσοθωρακίου, του υπεζωκότος, καθώς και των αεραγωγών. Φαίνεται λοιπόν εύλογο ότι η IgG4-RD μπορεί να αντιπροσωπεύει σημαντικό ποσοστό αρκετών φλεγμονωδών και ινωτικών διαταραχών άγνωστης αιτιολογίας, όπως φλεγμονώδεις

ψευδοόγκοι των πνευμόνων, ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες όπως η κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία, και τέλος η ινώδης μεσοθωρακίτιδα.

Δεν είναι γνωστό πόσο συχνή είναι η πνευμονική συμμετοχή σε ασθενείς με IgG4-RD. Σε μια μελέτη 114 ασθενών 16 (14%) βρέθηκαν να έχουν παρεγχυματικές ή υπεζωκοτικές αλλοιώσεις. Σε μια αναδρομική μελέτη 90 ασθενών με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, το 54% βρέθηκε να έχουν συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος. Η ενδοθωρακική λεμφαδενοπάθεια φαίνεται να είναι συχνότερη και μπορεί να ανευρεθεί σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με IgG4-RD^{9,19,20,24}. Ενδοθωρακικές εντοπίσεις της νόσου μπορεί να συνδυάζονται με μία ή περισσότερες έξω-πνευμονικές αλλοιώσεις^{15,23,25,35}.

2α. Πνευμονική συμμετοχή

Οι πρώτες αναφορές για πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με IgG4 αφορούσε ασθενείς με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια ή παρουσία οζιδίων. Από τότε ένα μεγάλο και ετερογενές φάσμα ενδοθωρακικών διαταραχών έχει αναφερθεί, με πιο κοινές εκδηλώσεις αυτές της μεσοθωρακικής και πυλαίας λεμφαδενοπάθειας.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, τα ευρήματα από τον πνεύμονα που μπορούν να παρατηρηθούν σε αξονική τομογραφία θώρακος, κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις τύπους:

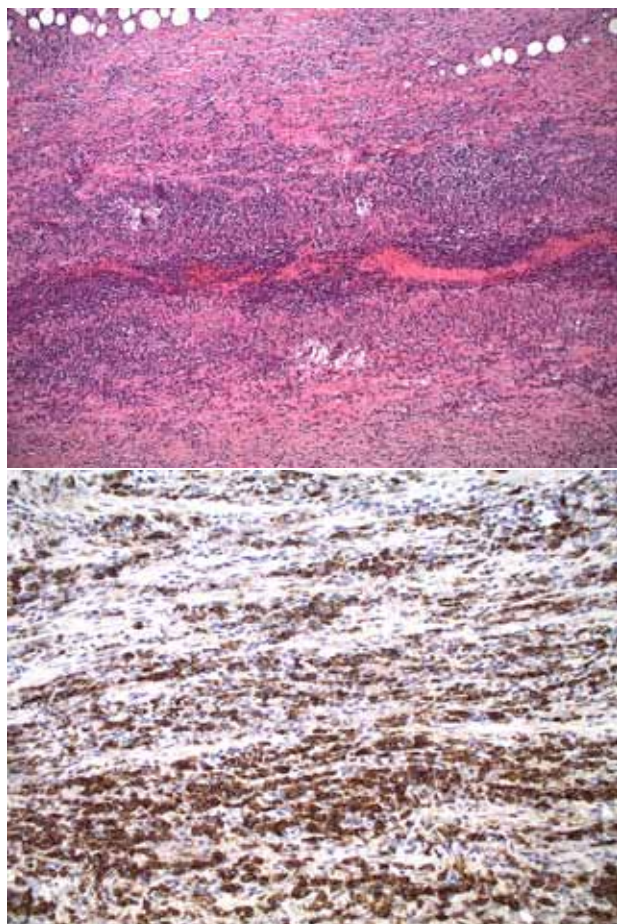
- μονήρης συμπαγής τύπος (με μονήρη οζώδη αλλοίωση ή μαζα)
- βρογχοαγγειακός τύπος (με πάχυνση των βρογχοαγγειακών ελύτρων και των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων)
- διάμεσος-κυψελιδικός τύπος (με βρογχιεκτασίες, αλλοιώσεις τύπου μελικυρήθρας και διάχυτες σκιάσεις δίκην θαμβής υάλου) και
- τύπος στρογγύλων, θαμβής υάλου σκιάσεων (με πολλαπλές στρογγύλες σκιάσεις τύπου θαμβής υάλου)

Η παρεγχυματική συμμετοχή των πνευμόνων συνίσταται κυρίως στην παρουσία όζων (έως 3 cm σε διάμετρο) ή μαζών (>3 cm σε διάμετρο) και σε διάμεση νόσο. Οι οζόμορφες σκιάσεις ενδέχεται να εμφανίζονται ως συμπαγείς ή δίκην θαμβής υάλου. Μονήρεις ή πολλαπλές στρογγύλες σκιάσεις μπορούν να αποκαλυφθούν στην ακτινογραφία ή στην Υπολογιστική Τομογραφία θώρακα και συνήθως εγείρουν υποψίες κακοήθειας, ιδιαίτερα όταν εμφανίζουν ακτινωτές προεκβολές ενώ οζίδια δίκην θαμβής υάλου μπορεί να μοιάζουν με βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα³⁶⁻⁴².

Επειδή η μορφή εμφάνισης της νόσου ποικίλει, απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας. Στη διαγνωστική διερεύ-

νηση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και η IgG4-RD σε ασθενείς με βλάβη σε κάποιο άλλο όργανο όπως αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, χολλαγγειίτιδα, σιαλαδενίτιδα ή οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση.

Ποσοστό 12 έως 50% των ασθενών με IgG4-RD πα-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Βιοψία από μάζα μεσοθωρακίου. Α) Λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση, στροβιλώδης ίνωση και αποφρακτική φλεβίτιδα (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, μεγέθυνση $\times 100$). Β) Διάχυτη διήθηση από IgG4 θετικά πλασματοκύτταρα σε βαθμό >50 /οπτικό πεδίο μέγιστης μεγέθυνσης (ανοσοϊστοχημική χρώση, μεγέθυνση $\times 200$).

ρουσιάζει πνευμονική συμμετοχή. Η σημαντική αυτή διακύμανση των ποσοστών σχετίζεται με τη μέθοδο ανίχνευσης της πνευμονικής συμμετοχής και τον σχετικά μικρό αριθμό αξιολογούμενων ασθενών^{19,40}.

Όπως προαναφέρθηκε, η ενδοθωρακική εντόπιση περιλαμβάνει προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος, των αεραγωγών και του υπεζωκότα καθώς και των λεμφαδένων με την πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια να αποτελεί την πιο κοινή μορφή^{19,21,22}.

Οι οζώδεις βλάβες και η πάχυνση των βρογχοαγγειακών δομών είναι συχνές, όμως ποικίλοι συνδυασμοί των πνευμονικών βλαβών βρίσκονται συχνά στον ίδιο ασθενή^{26,30}. Διάμεση πνευμονική νόσος στην IgG4-RD έχει περιγραφεί, αλλά είναι ασαφές εάν η IgG4 RD είναι η υποκείμενη αιτία του διάμεσου νοσήματος ή αν οι περιπτώσεις αυτές αντιπροσωπεύουν ασθενείς με διάμεσο νόσημα των πνευμόνων που δεν συνδέεται με την IgG4 πνευμονική νόσο⁴³.

Κλινικά οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν βήχα, δύσπνοια, θωρακικό άλγος ή να είναι εντελώς ασυμπτωματικοί, κάτι που συμβαίνει περίπου στο 50% των περιπτώσεων⁴⁴.

Η διάγνωση βασίζεται στα συμπτώματα, στα εργαστηριακά ευρήματα (τιμή IgG4 >135 ή IgG4/IgG $>40\%$) και στα χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά ευρήματα και θεωρείται οριστική (συμβατή συμπτωματολογία, εργαστηριακά και ιστολογικά ευρήματα), πιθανή (συμβατή συμπτωματολογία και ιστολογικά ευρήματα) ή λιγότερο πιθανή (συμβατή συμπτωματολογία και βιοχημικοί δείκτες)^{26,45} (Πίνακας 1).

Μια σειρά ασθενειών μπορεί να μιμηθεί την IgG4 πνευμονοπάθεια, όπως είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, η ιδιοπαθής διάμεση πνευμονία και η σαρκοείδωση²⁶.

2β. Υπεζωκοτική συμμετοχή

Η υπεζωκοτική συμμετοχή είναι ασυνήθης σε ασθενείς με IgG4 και συνίσταται κυρίως σε οζώδεις βλάβες στον τοιχωματικό και σπλαχνικό υπεζωκότα. Έχουν επίσης περιγραφεί περιστατικά με εξιδρωματική λεμφοκυτταρική συλλογή καθώς και χυλοθώρακα^{46,47}.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Διαγνωστικά Κριτήρια για IgG4-RD.

Διάγνωση	Συμβατά κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα (διάχυτο ή εντοπισμένο οίδημα, μάζα)	IgG4 ορού $>135\text{mg/dl}$	Συμβατά ιστοπαθολογικά ευρήματα (IgG4+ λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση, ίνωση, αποφρακτική φλεβίτιδα.)
Οριστική	+	+	+
Πιθανή	+	-	+
Λιγότερο πιθανή	+	+	-

2γ. Μεσοθωρακική νόσος

Είναι γνωστό ότι η εντοπισμένη ή συστηματική λεμφαδενοπάθεια είναι συχνή εκδήλωση της IgG4-RD θέτοντας διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα από τα λεμφώματα, τη μεταστατική διήθηση λεμφαδένων, τη νόσο Castleman και άλλα νοσήματα ανοσολογικής ή αιματολογικής αρχής²².

Συμπτώματα όπως πυρετός, απώλεια βάρους και νυχτερινές επιδρώσεις είναι σπάνια σε IgG4-RD, ενώ τα ιστοπαθολογικά ευρήματα παρουσιάζουν ορισμένες διαφορές αφού η στροβιλοειδής ίνωση και η αποφρακτική φλεβίτιδα συνήθως δεν παρατηρούνται στους προσβεβλημένους λεμφαδένες^{48,49}. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η ιστοπαθολογική εξέταση των λεμφαδένων επί υποψίας για IgG4-RD συνήθως δεν αρκεί για να επιβεβαιώσει την διάγνωση όταν χρησιμοποιείται ως μοναδικό κριτήριο. Έτσι, μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί σαφώς η σχετιζόμενη με IgG4 λεμφαδενοπάθεια από άλλα νοσήματα.

- Μεσοθωρακική και Πυλαία λεμφαδενοπάθεια

Η πιο κοινή ενδοθωρακική εκδήλωση της IgG4-RD είναι η μεσοθωρακική και πυλαία λεμφαδενοπάθεια, που έχει περιγραφεί στο 40% έως 90% των ασθενών^{18-20,22-24}. Σε μια μελέτη 65 ασθενών με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα οι Hamano και συν²⁰ αναφέρουν ότι η πυλαία λεμφαδενοπάθεια που αναδείχθηκε σε αξονική τομογραφία θώρακος και σε σπινθηρογράφημα με γάλλιο-67 είναι η πιο συχνή έξω παγκρεατική αλλοίωση (80%). Σε άλλες μελέτες έχει αναγνωρισθεί ενδοθωρακική λεμφαδενοπάθεια στην πλειοψηφία των ασθενών με IgG4-RD που υποβάλλονται σε 18F-fluoro-2-deoxy-D-γλυκόζη Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (18-FDG-PET)^{50,51}.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Αξονική τομογραφία θώρακος που δείχνει μάζα μαλακών μορίων παρά το αορτικό τόξο από ινώδη μεσοθωρακίτιδα οφειλόμενη σε IgG4-RD.

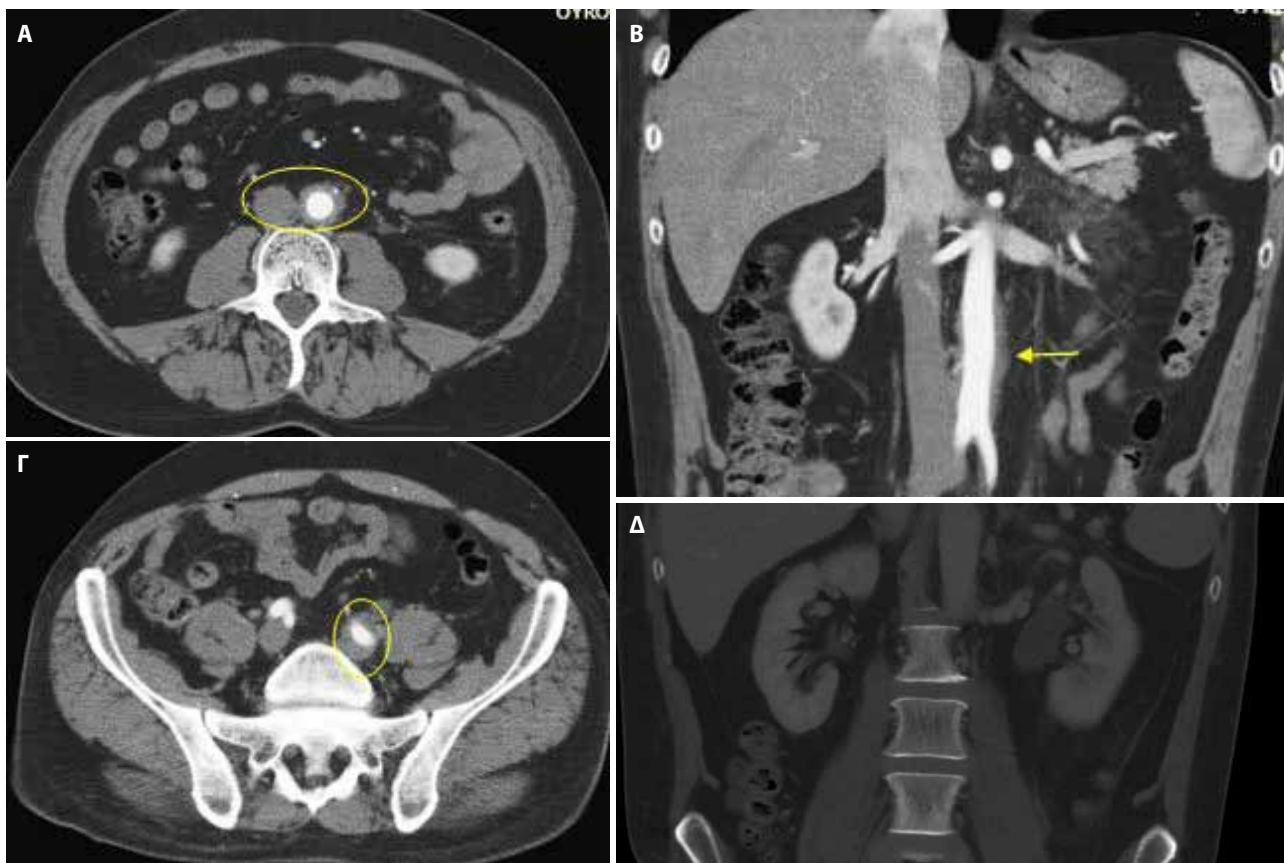
- Ινώδης μεσοθωρακίτιδα

Ο συνδυασμός ινώδους, ή αλλιώς σκληρυντικής μεσοθωρακίτιδας (IM) και IgG4-RD είναι αρκετά σπάνιος, σε αντίθεση με τον πολύ συχνότερο συνδυασμό της με την οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση. Πρόκειται για μια επιθετική φλεγμονώδη και ινωτική διεργασία στο μεσοθωράκιο^{52,53} με προοδευτική ίνωση που προκαλείται από τον πολλαπλασιασμό ινώδους ιστού και συχνά οδηγεί σε πιεστικά φαινόμενα και δυσλειτουργία ζωτικών μεσοθωρακικών δομών⁵⁴. Κατά συνέπεια, η IM μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και ενδεχομένως σε αυξημένη θνησιμότητα.

Παρότι η παθογένεση της IM παραμένει άγνωστη, αρκετές φορές μπορεί να τεκμηριωθεί προηγηθείσα λοίμωξη από *Histoplasma capsulatum* βάσει ακτινολογικών, εργαστηριακών και ιστολογικών ευρημάτων. Σε ενδημικές περιοχές της Βόρειας Αμερικής, η πλειοψηφία των IM θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν αντίδραση υπερευαισθησίας σε αυτή τη μόλυνση^{54,55}. Άλλα λοιμώδη νοσήματα που εμπλέκονται στην παθογένεση της IM περιλαμβάνουν μύκητες και μυκοβακτηρίδια που σχετίζονται με κοκκιωματώδη μεσοθωρακίτιδα. Τέλος, υπάρχουν σπάνιες ανοσολογικής (ιδιοπαθείς) και φαρμακευτικής αρχής (π.χ methysergide) περιπτώσεις IM^{54,55}. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι ασθενείς με ιδιοπαθή IM ανοσολογικής αρχής συχνά έχουν και άλλες εκδηλώσεις από τη νόσο όπως οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση ή θυρεοειδίτιδα Riedel, που περιλαμβάνονται στο φάσμα της IgG4-RD⁵⁴⁻⁵⁶.

Αν και μέχρι σήμερα ελάχιστες περιπτώσεις IM που αποδόθηκαν σε IgG4-RD έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία^{57,58}, μπορεί να υποτεθεί ότι ένα υποσύνολο των IM ίσως να ανήκουν στο φάσμα της IgG4-RD και να έχουν τα συμβατά με αυτήν ιστολογικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά. Σε αναδρομική μελέτη των Peikert και συν⁵⁹ που αφορούσε 15 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη IM, τρεις ασθενείς βρέθηκαν να πληρούν τα κριτήρια της σχετιζόμενης με IgG4 IM, μετά από επανεξέταση του βιοπτικού υλικού, γεγονός που πιθανώς αντανάκλα υποεκτίμηση της νόσου. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία γιατί ενώ η πλειοψηφία των περιπτώσεων IM δεν ανταποκρίνονται στις χορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές^{53,54}, η σχετιζόμενη με IgG4-RD φαίνεται να ανταποκρίνεται καλά στην αγωγή με κορτικοειδή^{9,11,56,57}.

Ως εκ τούτου, προτείνεται η αναγνώριση ομάδας ασθενών με IM να βασίζεται στην παρουσία αυξημένης IgG4 στο πλάσμα με τιμή >140 mg/dL και την χαρακτηριστική ιστοπαθολογική εικόνα με συσώρευση IgG4-θετικών



ΕΙΚΟΝΑ 3. Αξονική τομογραφία κοιλίας που δείχνει μάζα μαλακού ιστού περίξ Α, Β) της αορτής, Γ) της κοινής λαγονίου αρτηρίας και Δ) εγκλωβισμό και στένωση του αριστερού ουρητήρος με διάταση του υπερκείμενου τμήματος αυτού σε ασθενή με IgG4-RD.

πλασματοκυττάρων στις βλάβες του μεσοθωρακίου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα διαγνωστικά κριτήρια για τις περισσότερες εντοπίσεις της IgG4-RD, συμπεριλαμβανομένου του μεσοθωρακίου, είναι βασισμένα αποκλειστικά σε απόψεις ειδικών και παρατηρήσεις στο πάγκρεας, στους σιελογόνους και δακρυϊκούς αδένες^{60,61}.

2δ. Νόσος αεραγωγών

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές νόσου των αεραγωγών που συνδέεται με IgG4RD. Ο Ito και συν⁶² περιγράφουν μια 63-χρονη γυναίκα με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα που παρουσιάστηκε με βήχα και στην οποία διαπιστώθηκε βρογχοσκοπικά τραχειοβρογχική στένωση. Ο βρογχικός βλεννογόνος ήταν οίδηματώδης και με αυξημένη αγγείωση, θυμίζοντας εικόνα σαρκοείδωσης. Στον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής διαπιστώθηκε αποφρακτικό πρότυπο. Στην αξονική τομογραφία θώρακος αναδείχτηκε ενδοθωρακική λεμφαδενοπάθεια και πάχυνση των βρογχοαγγειακών δομών, που έμοιαζαν με σαρκοείδωση.

Άλλη εκδήλωση που περιγράφεται στους αεραγωγούς είναι η εξωτερική πίεση των κεντρικών αεραγωγών εξαιτίας ινώδους μεσοθωρακίτιδας και η παρουσία βρογχιεκτασιών^{23,25,58}. Οι βρογχιεκτασίες στο πλαίσιο αυτό φαίνεται να σχετίζονται με ίνωση υποπεζωκοτικά (βρογχιεκτασίες εξ έλξεως) ενώ σπανιότερα συμμετέχει το εγγύς τμήμα των μεγάλων αεραγωγών^{23,25}.

Στα κοινά χαρακτηριστικά ευρήματα με τις εξωπνευμονικές IgG4-RD περιλαμβάνονται η λεμφοπλασματοκυτταρική φλεγμονή, η ίνωση, η φλεβίτιδα και ο αυξημένος αριθμός IgG4-θετικών πλασματοκυττάρων. Τα πλασματοκύτταρα αποτελούν το βασικό κυτταρικό πληθυσμό ενώ σε μικρότερο βαθμό συμμετέχουν λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα. Η ηωσινοφιλική διήθηση μπορεί να είναι εμφανής, αλλά τα κοκκιώματα είναι σπάνια και συνήθως είναι μικρά και ασαφή^{9,15}. Οι αλλοιώσεις αυτές είναι σαφέστερα εμφανείς στις χειρουργικές βιοψίες πνεύμονα αλλά μπορούν επίσης να ανευρεθούν στις βρογχοσκοπικές και μέσω λεπτής βελόνας βιοψίες. Στις χειρουργικές βιοψίες

πνεύμονα παρατηρείται λεμφαγγειακή κατανομή κυρίως στα λοβιδιακά διαφράγματα και στο σπλαχνικό υπεζωκότα.

Η χαρακτηριστική στροβιλώδης ίνωση δεν είναι συχνή στον πνεύμονα όπου ίνωση με παρουσία κολλαγόνου και ενεργός πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών είναι περισσότερο εμφανείς. Επιπλέον, τόσο οι πνευμονικές αρτηρίες όσο και οι φλέβες συμμετέχουν με τοιχωματική φλεγμονή, σε αντίθεση με τα ευρήματα που συναντώνται στο πάγκρεας, όπου παρατηρείται αποφρακτική φλεβίτιδα χωρίς συμμετοχή των αρτηριών¹⁵. Νεκρωτική αγγειίτιδα δεν παρατηρείται, ενώ έχουν περιγραφεί στο πνευμονικό παρέγχυμα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά οργάνου-μενης πνευμονίας και μη ειδικής διάμεσης πνευμονίας.

3. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Συμπτώματα από το αναπνευστικό όπως βήχας, δύσπνοια προσπάθειας και άλγος στο στήθος, έχουν περιγραφεί περίπου στους μισούς ασθενείς με πνευμονική IgG4-RD, ενώ οι υπόλοιποι δεν έχουν αναπνευστικά συμπτώματα. Ασυνήθη είναι τα συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός και απώλεια βάρους^{23,26}.

Δεν υπάρχουν μελέτες για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου για την πνευμονική συμμετοχή στις IgG4RD. Για παράδειγμα, δεν είναι γνωστό αν και κατά πόσο το κάπνισμα ή η έκθεση σε άλλες εισπνεόμενες ουσίες μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο πνευμονικής συμμετοχής^{15,36,39}.

4. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Η τιμή της IgG4 είναι αυξημένη στο πλάσμα (>135mg/dL) στην πλειοψηφία των ασθενών με ενδοθωρακική νόσο^{15,23,25}.

Η εξέταση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) εμφανίζει αυξημένα επίπεδα της IgG4 όταν συγκρίνεται με δείγματα που λαμβάνονται από ασθενείς με σαρκοείδωση²⁴. Η τιμή στο BAL της IgG4 φαίνεται ότι συσχετίζεται με εκείνη στο πλάσμα. Η κυτταρική ανάλυση του BAL συνήθως αποκαλύπτει λεμφοκυττάρωση, όπως αναμενόταν βάσει των ιστοπαθολογικών ευρημάτων. Συνολικά, τα δεδομένα για το BAL σχετικά με την IgG4-RD δεν είναι αρκετά και ο ρόλος του BAL στην αξιολόγηση των ασθενών, απομένει να διευκρινιστεί⁶².

Παρόλο που η παρουσία της IgG4-θετικών λεμφοπλασματοκυτταρικών διηθήσεων είναι χαρακτηριστική της νόσου, δεν είναι αρκετή για τη διάγνωση¹⁵. Επιπλέον, δεν υπάρχει μία και μόνη ιστοπαθολογική παράμετρος που

να διακρίνει την IgG4-σχετιζόμενη πνευμονική νόσο από άλλες παθολογικές διεργασίες με παρόμοια εμφάνιση.

Με βάση τα δημοσιευμένα στοιχεία, η ιστοπαθολογική βλάβη της ενδοθωρακικής IgG4RD χαρακτηρίζεται από μια φλεγμονώδη και ινωτική διαδικασία, απουσία στοιχείων λοίμωξης, με ή χωρίς σχηματισμό όζου, με πλασματοκύτταρα >50% στα φλεγμονώδη διηθήματα και με ενδοθηλιακή συμμετοχή των πνευμονικών αρτηριών ή/και φλέβων¹⁵. Τα IgG4-θετικά κύτταρα είναι αυξημένα και ανέρχονται στο 30% των IgG θετικών κύτταρων στην ανοσοϊστοχημική χρώση^{15,23,25}. Συνήθως παρατηρείται συμμετοχή των ενδοθωρακικών διαφραγμάτων και του υπεζωκότος. Όμως τα ευρήματα της ιστοπαθολογικής εξέτασης, δεν είναι ειδικά για τη διάγνωση και είναι σημαντικό να συσχετίζονται με την κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα. Συμπερασματικά η παρουσία τυπικών ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων και συμβατών κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων και ο αποκλεισμός άλλων διαταραχών, είναι καθοριστική για να εδραιωθεί η διάγνωση της νόσου. Πρέπει να τονισθεί ότι μολονότι η τιμή IgG4 στο πλάσμα είναι υψηλή στην πλειοψηφία των ασθενών με IgG4-RD, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενδοθωρακική νόσο, η απουσία αυξημένων τιμών δεν αποκλείει τη διάγνωση.

5.ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η Ενδοθωρακική εντόπιση IgG4-RD γενικά ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή είτε η νόσος αφορά τον πνεύμονα, ή τους αεραγωγούς, είτε τον υπεζωκότα και το μεσοθωράκιο^{15,20,22,23,25,36,39,40,42,62}. Το ακριβές δοσολογικό σχήμα των κορτικοστεροειδών δεν είναι καθορισμένο. Στις περισσότερες μελέτες συνιστάται η από του στόματος χορήγηση πρεδνιζόνης με αρχική δόση μεταξύ 30mg/ημέρα και 1mg/kg την ημέρα. Ανταπόκριση συνήθως παρατηρείται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας. Μετά από 1-2 εβδομάδες, η δόση της πρεδνιζόνης μειώνεται σταδιακά στη διάρκεια αρκετών μηνών υπό συνεχή παρακολούθηση για πλήρη λύση ή πιθανή υποτροπή.

Η χρήση bortezomib, ενός αναστολέα του πρωτεοσώματος, και η προσθήκη κυκλοσπορίνης στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή έχουν αναφερθεί σε δύο περιπτώσεις ασθενών με υποτροπή πνευμονικής νόσου σχετιζόμενης με IgG4 και αυτή η θεραπεία φάνηκε να παρέχει όφελος^{39,63}. Σε εξωθωρακική IgG4-RD, έχουν ενίοτε χρησιμοποιηθεί αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολικό οξύ, μεθοτρεξάτη και κυκλωφωσφαμίδη με στόχο τη μακροπρόθεσμη πρόληψη υποτροπής^{17,64}. Σε πρόσφατη μελέτη το rituximab φάνηκε

να οδηγεί σε ταχεία μείωση της τιμής IgG4 στο πλάσμα και σε ταχεία κλινική βελτίωση σε τέσσερις ασθενείς με IgG4 συστηματική νόσο⁶⁵. Στη μελέτη αυτή, το rituximab χρησιμοποιήθηκε ως παράγοντας διάσωσης των κορτικοστεροειδών.

Συμπερασματικά, η χορήγηση κορτικοειδών είναι η πρώτης γραμμής θεραπεία. Μολονότι δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τη δόση ή τη διάρκεια, ειδικοί προτείνουν 0,5 mg/kg/ημέρα έως 1 mg/kg/ημέρα για δύο έως τέσσερις εβδομάδες, και στη συνέχεια αποκλιμακούμενες δόσεις για περισσότερο από 3 μήνες. Όπως φαίνεται οι περισσότερες περιπτώσεις IgG4RD εμφανίζουν μερική ή πλήρη ύφεση με τα κορτικοστεροειδή, παρόλο που τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά μετά τη διακοπή τους.

Ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας είναι αβέβαιος. Στις περιπτώσεις μεμονωμένων πνευμονικών βλαβών που δεν βελτιώνονται με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, η χειρουργική επιλογή μπορεί να ληφθεί υπόψη, αν οι ασθενείς έχουν σημαντικά συμπτώματα ή έχουν σοβαρή έκπτωση λειτουργίας οργάνων.

6. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Μολονότι η ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι ευνοϊκή για τους περισσότερους ασθενείς με ενδοθωρακική IgG4- RD, δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης δεν είναι διαθέσιμα. Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν εξωθωρακική νόσο σχετιζόμενη με IgG4 κατά τους επόμενους μήνες ή και χρόνια μετά τη διάγνωση⁹. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς με ενδοθωρακική εντόπιση μπορεί να μην παρουσιάσουν πλήρη ύφεση της νόσου ενώ και τα ακτινολογικά ευρήματα μπορεί να επιμένουν για άλλοτε άλλο διάστημα. Ο Zen και συν²³ περιγράφουν εμμένουσες απεικονιστικές αλλοιώσεις σε τρεις από τους 21 ασθενείς με IgG4-σχετιζόμενη πνευμονική και υπεζωκοτική νόσο μετά τη θεραπεία.

Σχέση με κακοήθεια έχει περιγραφεί σε ασθε-

νείς με IgG4, κυρίως με λεμφώματα, καρκίνο του παγκρέατος και καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, απομένει να διευκρινιστεί περαιτέρω εάν υπάρχει πραγματικά αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας σε ασθενείς με IgG4-RD^{9,22,23,66,67}.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα νοσήματα που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgG4 (IgG4-RD) αποτελούν μια κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από αύξηση της IgG4 στο αίμα και από διήθηση των ιστών από λεμφοκύτταρα και πλάσματοκύτταρα που παράγουν IgG4.

Συχνά παρατηρείται προσβολή περισσότερων του ενός οργάνων και η συνεπακόλουθη συμπτωματολογία σχετίζεται με την εντόπιση. Η διάγνωση στηρίζεται σε συμβατά κλινικά, απεικονιστικά, εργαστηριακά και ιστοπαθολογικά ευρήματα και τον αποκλεισμό κακοήθων και καλοήθων νοσημάτων που εκδηλώνονται με παρόμοιες διαταραχές.

Από το αναπνευστικό σύστημα, έχει περιγραφεί συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος, του υπεζωκότα και του βρογχικού δένδρου. Η πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια αποτελούν συχνές ενδοθωρακικές εκδηλώσεις της νόσου ενώ η ινώδης μεσοθωρακίτιδα είναι σπανιότερη. Θωρακική αορτίτιδα και συμπίεστική περικαρδίτιδα αποτελούν σπανιότερες εκδηλώσεις.

Θεμέλιο λίθο της θεραπείας αποτελούν τα κορτικοειδή ενώ άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως παράλληλη ή δεύτερης γραμμής αγωγή για την αντιμετώπιση της νόσου.

Όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έχουν αντικρουόμενα συμφέροντα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο

IgG4 Related Disease

A Challenge for Pneumonologist

**Dimitrios Theofilos MD, MSc,
Evangelia Chondrou MD, MSc,
Charalampos Marketos MD,
Danai Bisirtzoglou MD, PhD,
Nikolaos Staikos MD,
Athanasios Zetos MD, MSc,
George Politis MD, PhD**

Pneumology Department, "Saint Savvas"
Anticancer Hospital, Athens, Hellas.

Key words:

- IgG4-related disease
- Lung
- Fibrosing mediastinitis
- Storiform fibrosis

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-RD) includes a wide spectrum of inflammatory and fibrous procedures that affect a variety of issues and organs and are accompanied by elevated serum IgG4 levels. The clinical presentation is quite heterogeneous as almost every organ can be influenced. Clinical, laboratory and histopathological features and criteria must be taken into account and both malignancies (solid tumors and lymphomas) and benign disorders be excluded for the diagnosis to be established. Intrathoracic involvement in IgG4-RD varies and includes the lung parenchyma causing nodules, masses, ground-glass opacities, infiltrates resembling consolidation and thickened bronchovascular bundles, the central airways resulting in stenosis, obstruction and bronchiectasis as well as the pleura with effusion and nodular lesions and the mediastinum. Hilar and mediastinal lymphadenopathy are the most common intrathoracic manifestation while fibroid mediastinitis is much more rare. Corticosteroids are the cornerstone of therapy and most of cases present complete or partial response. However, rates of recurrence after treatment termination are high. In addition, patients may develop IgG4-related extrathoracic disease during the next months or even years after the initial diagnosis.

Pneumon 2016, 29(2):133-141.

INTRODUCTION

The term IgG4 Related Disease (IgG4-RD) includes a wide spectrum of inflammatory and fibrotic procedures that take place in multiple organs and tissues and are related to increased blood levels of IgG4 immunoglobulin. First reports of the disease in 2001, refer to cases of autoimmune pancreatitis. Ever since, our knowledge on pathogenesis, clinical features, histopathology and treatment of this lympho-hyperplastic disorders have been enhanced leading to increase of cases diagnosed.

Recent studies suggest that this entity should be defined as a systematic disease due to simultaneous or metachronous lesions in more than one

Correspondence:

Dimitrios Theofilos, MD, MSc, Pneumology
Department, "Saint Savvas" Anticancer Hospital,
171 Alexandras Av., 11522 Athens, Greece
E-mail: pneymoagsavvas@gmail.com

organs with characteristic infiltrations of IgG4-positive plasmacytes and various degree of fibrosis in combination with elevated serum levels of IgG4¹⁻⁵.

IgG4-RD can affect any organ and tissue resulting in heterogeneous clinical appearance. The disease may be single or multiple sited and be presented as a tumor-like or a diffuse infiltrative lesion. However, most of patients have a multi-organ involvement and only 10-20% of them experience a solitary organ affection^{5,6}.

1. GENERAL

There are few studies, mainly from Asian populations, with reports on IgG4-RD epidemiology. A cross-sectioned study in 2009, estimated that approximately 8,000 individuals in Japan were suffering from IgG4-RD accounting for a prevalence of about 60 affected persons per million of inhabitants⁷.

In literature, IgG4-RD has been mainly described in male (70-80%) adults of 17 to 80 years-old (median age 60-65 years) with the probable exception of those patients presenting head and neck disease in whom male to female ratio seems to be equal. There are no data on the prevalence of IgG4-RD in Europe but is thought to be much more rare than in Asia^{8,9,10}.

The organs known to be affected include the central nervous system, the lacrimal and salivary glands, the thyroid gland, the lung, the pancreas, the liver, the gastrointestinal tract, the kidney, the prostate gland, the skin, the arteries and the lymph nodes. Although clinical symptoms are relatively mild, some patients develop serious complications such as obstructive jaundice due to hepatic, gall bladder or pancreatic lesions, hydro-nephrosis due to retroperitoneal fibrosis and respiratory impairment due to pulmonary involvement².

Patients with IgG4-RD may present a variety of symptoms depending on the organs affected or may be completely asymptomatic with only imaging or laboratory abnormal findings. Constitutional symptoms like fever and weight loss are uncommon^{8,9,11}. Most of IgG4-RD patients (70-90%) have an elevated serum IgG4 level which is also found in 5% of healthy population.

Involvement of immunological mechanisms, possibly of autoimmune nature, may be implicated in IgG4-RD pathogenesis but the exact role of IgG4 in this disorder remains unclear. It is also uncertain whether IgG4 represents a protective response against a pathogen or is a bystander to the inflammatory process^{9,12-14}.

Common histopathological findings in IgG4-RD are lympho-plasmacytic inflammation, fibrosis, phlebitis and infiltrates of IgG4(+) plasmacytes. Although combination of these features is characteristic for the disease, none of them of its own is absolutely specific for the diagnosis^{15,16}.

Studies published over the past few years, have documented the association between high serum IgG4 values and characteristic lympho-plasmacytic infiltration of IgG4(+) plasmacytes in various organs including the bile duct (sclerosing cholangitis), salivary and lacrimal glands (sclerosing sialadenitis and dacryoadenitis, respectively), liver (IgG4 hepatopathy), kidney (inflammatory pseudotumor), retroperitoneum (retroperitoneal fibrosis), aorta (inflammatory aneurysm), lymph nodes or lung^{9,17-26}.

Umehara et al, propose three major diagnostic criteria (clinical, laboratory and histopathological) for disease diagnosis²⁷. Physical examination and imaging on Ultra Sound, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging can reveal localized or diffused swelling, masses or thickness in one or more organs. Increased serum levels of IgG4 are usually observed. IgG subclass analysis demonstrates high IgG4 levels in many but not all of patients. It should be underlined that IgG4 level can be substantially misleading when used as the only criterion for diagnosis of the disease. A number of other diseases, such as cancer, infections and autoimmune disorders including vasculitis, are associated with increased IgG4 value. On the other hand, some of IgG4-RD patients may have normal IgG4 level. Thus, sensitivity, specificity and positive predictive value of elevated serum IgG4 was found to be 90%, 60% and as poor as 10% respectively, in relative studies²⁸⁻³⁰.

The most particular histological features of the disease are:

- dense lympho-plasmacytic infiltration,
- storiform fibrosis (resembling the spokes of a car wheel) and
- obstructive phlebitis.

Other histopathological findings include phlebitis without obstruction of the vein and increased number of eosinophils in tissues. In locations such as lymph nodes, lungs and lacrimal glands, storiform fibrosis and obstructive phlebitis may be absent. According to the above, Umehara et al suggest that the ratio of IgG4/IgG (+) cells and grade of IgG4(+) plasmacytic infiltration should be taken into account with values of >40% and >10/High Power Field (HPF) respectively, to be consistent with diagnosis²⁷.

In contrary, presence of neutrophils, granulomas, neu-

trophilic micro abscesses and necrotic vasculitis strongly argues against IgG4-RD³¹.

Inflammatory markers, like ESR and CRP, may be elevated but can also be normal despite disease activity. Anti-nuclear antibodies, anti SS-A as well as anti SS-B antibodies are negative in the majority of cases while low complement level (C3 and C4) are not uncommon^{32,33}. Polyclonal hyper-gamma globulinemia is often found in IgG4-RD. Increased serum IgE level and allergic disorders are present in about one third of patients³⁴.

Differential diagnosis includes malignancies, such as solid tumors and lymphomas, and benign diseases like Sjogren syndrome, primary sclerosing cholangitis, Castleman's disease, idiopathic retroperitoneal fibrosis, granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), sarcoidosis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)³⁵.

2. INTRATHORACIC DISEASE RELATED TO IGG4

Intrathoracic manifestations of IgG4-RD are rather heterogeneous as not only lung parenchyma but also intrathoracic lymph nodes, mediastinum and pleura may as well be involved. In this context, it seems plausible that IgG4-RD may account for a significant proportion of fibro-inflammatory disorders of unknown origin such as inflammatory pseudotumors of the lung, idiopathic interstitial pneumonia like cryptogenic organizing pneumonia and fibrosing mediastinitis.

It is not precisely known how often lungs are affected in patients with IgG4-RD. In a study of 114 patients, 16 (14%) were found to have parenchymal or pleural lesions. In another retrospective analysis of 90 patients with autoimmune pancreatitis, 54% of them were found to experience lung parenchymal involvement. Intrathoracic lymphadenopathy seems to be common enough and can be detected in more than one half of patients with IgG4-RD^{9,19,20,24}. Intrathoracic disease lesions can be combined with one or more extrapulmonary ones^{15,23,25,35}.

2a. Pulmonary involvement

First reports on IgG4-related lung disease were about patients with autoimmune pancreatitis and diffuse interstitial pneumonia or pulmonary nodules. Since then, a wide and heterogeneous spectrum of intrathoracic disorders have been reported, with mediastinal and hilar lymphadenopathy being the most common.

In a recent study, IgG4-related lung disease was cat-

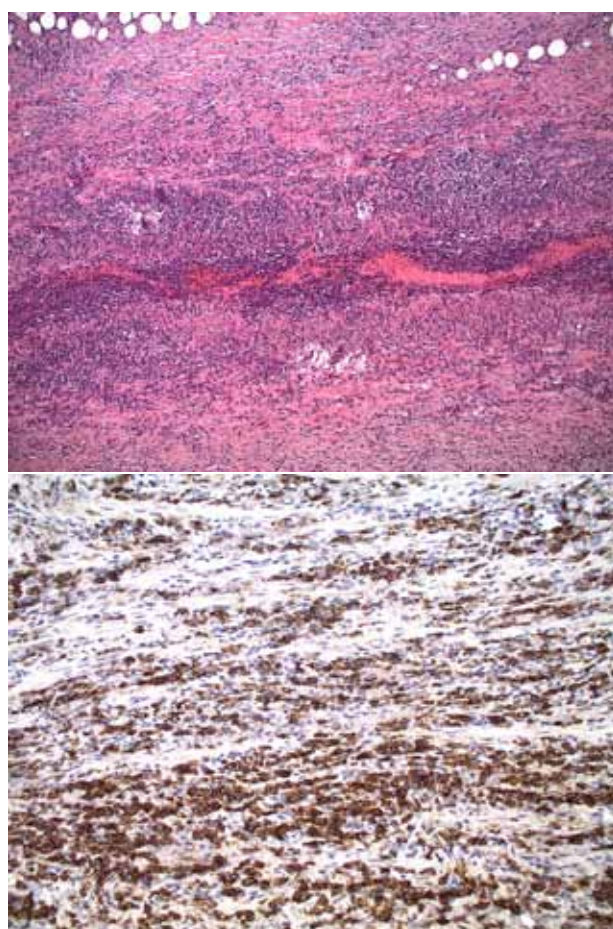


FIGURE 1. Biopsy of mediastinum mass. A) Lymphoplasmocytic infiltration, fibrosis and obstructive phlebitis (hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 100$). B) Diffuse infiltration of IgG4 positive plasmacytes with >50 /high power field (immunohistochemical stain, magnification $\times 200$).

egorized into four types, according to thoracic computed tomography findings:

- solid nodular type (solitary nodule including a mass)
- bronchovascular type (with thickening of bronchovascular bundles and interlobular septa)
- alveolar-interstitial type (with bronchiectases, honeycombing and diffuse ground-glass opacities) and
- round-shaped ground-glass opacity type (with multiple round-shaped ground-glass opacities)

Lung parenchymal involvement mainly consists of nodules (up to 3cm in diameter) or masses (of >3 cm in diameter) and interstitial lung disease. Nodular lesions may be single or multiple, of solid or ground-glass opacity and are revealed in chest X-ray or chest computed tomography. They usually raise suspicions of malignancy,

especially when their margins are speculated whereas, ground-glass lesions may resemble to broncho-alveolar carcinoma³⁶⁻⁴².

IgG4-related lung disease should be suspected in patients with extrapulmonary IgG4-RD.

Pulmonary involvement occurs in 12-50% of patients with IgG4-RD. This great variation is attributable to the different methods used for identification of lung affection and the relatively small number of patients enrolled^{19,40}.

As previously reported, intrathoracic involvement include lung parenchyma, airways and pleura as well as lymph-nodes with hilar and mediastinal lymphadenopathy being the most frequent type (up to 80%)^{19,21,22}.

Nodular lesions and bronchovascular involvement are the most common pulmonary manifestations but, various combinations of pulmonary abnormalities are often found in the same patient^{26,30}. Interstitial lung disease due to IgG4-RD has been described but, it is unclear if IgG4-RD is the underlined cause or whether these cases represent patients with interstitial lung disease unrelated to IgG4 disorder⁴³.

Respiratory symptoms include cough, dyspnoea and chest pain but they can also be completely absent in about one half of the patients⁴⁴.

Diagnosis is based on clinical presentation, laboratory measurement of IgG4 >135mg/L or IgG4/IgG ratio >40%, and characteristic histopathological findings and is classified into definite (patients with clinical, biochemical and histopathological evidence), probable (patients with clinical and histopathological evidence only) and possible (patients with clinical and laboratory evidence only)^{26,45} (Table 1).

A variety of disease can mimic IgG4-related lung disease including lung cancer, idiopathic interstitial pneumonia and sarcoidosis²⁶.

2b. Pleural involvement

Pleural affection in patients with IgG4-RD is uncommon

and mainly consists of nodular lesions in the visceral or parietal pleura. Cases with exudative lymphocytic effusion and even chylothorax have been described^{46,47}.

2c. Mediastinal involvement

Localized or systemic lymphadenopathy is common in IgG4-RD and differential diagnosis is broad including lymphomas, metastatic lymph nodes disease, Castleman's disease and other immune mediated or hematological disorders²².

Symptoms like fever, weight loss and night sweats are not common in IgG4-RD. Of note, histopathological features differ from those usually seen, as storiform fibrosis and obliterative phlebitis are often absent in affected lymph nodes^{48,49}.

It is important to recognize that, histopathological examination of lymph nodes in suspected IgG4-RD cases is not sufficient to establish diagnosis when used as a solitary criterion. Thus, it may be difficult to clearly distinguish IgG4-related lymphadenopathy from other diseases.

- Mediastinal and Hilar Lymphadenopathy

Mediastinal and/or hilar lymphadenopathy are the most common intrathoracic manifestations of IgG4-RD and have been described in 40-90% of patients^{18-20,22-24}. In a study of 65 patients with autoimmune pancreatitis, Hamano et al, reported that hilar lymphadenopathy, detected by chest Computed Tomography and Gallium-67 scintigraphy, was the most frequent extrapancreatic lesion being occurred in 80% of cases²⁰. In other surveys intrathoracic lymphadenopathy has been identified in the majority of patients with IgG4-RD who underwent 18-Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography (18-FDG-PET)^{50,51}.

- Fibrosing Mediastinitis

Fibrosing mediastinitis (FM), also called sclerosing

TABLE 1. Diagnostic Criteria for IgG4-RD

Diagnosis	Compatible clinical and imaging findings (diffuse or localized edema, mass)	Serum IgG4 >135mg/dl	Compatible Histopathological findings (IgG4+ lymphoplasmacytic infiltrate, fibrosis, obstructive phlebitis)
Definite	+	+	+
Probable	+	-	+
Possible	+	+	-



FIGURE 2. Chest computed tomography that reveals solid mass next to the aortic arch due to fibrotic mediastinitis caused by IgG4-RD.

mediastinitis, is commonly combined with retroperitoneal fibrosis but rarely with IgG4-RD. It is characterized by an aggressive inflammatory process and progressive fibrosis within the mediastinum that frequently results in compression and functional impairment of vital structures⁵²⁻⁵⁴.

Consequently, FM can lead to substantial morbidity and perhaps even to increased mortality.

Although pathogenesis of FM remains unknown, radiographic, serologic or histopathologic evidence of prior *Histoplasma Capsulatum* infection can often be documented. In endemic areas of North America, the majority of FM cases are thought to represent a rare hyper-sensitivity reaction to this infection^{54,55}.

Additional infections triggers that are implicated in the pathogenesis of FM include other fungal and mycobacterium associated with granuloma mediastinitis.

Finally, there are rare immune-mediated (idiopathic) and drug-induced (e.g.: methysergide) reported cases of FM^{54,55}.

Interestingly, patients with idiopathic immune-mediated FM frequently have other disease manifestations such as retroperitoneal fibrosis or Riedel's thyroiditis, and they all have been associated with the IgG4-RD spectrum⁵⁴⁻⁵⁶.

Up to date only a single case of FM attributed to IgG4-RD has been reported in the literature^{57,58}. However, based on fibro-inflammatory changes associated with the local accumulation of plasmacytes, it can be hypothesized that a subset of FM cases may belong to the IgG4-RD spectrum and demonstrates consistent histopathological and immunological features. Peikert et al, retrospectively studied 15 cases of histologically confirmed FM and found out that three of them were consistent with IgG4-RD

after re-examination of biopsy specimens underlining a probable underestimation of disease⁵⁹. This is of great importance as the majority of FM is not responsive to common treatments^{53,54} whereas, IgG4-related FM is sensitive to corticosteroids^{9,11,56,57}.

Consequently, identification of this subgroup of FM patients is proposed to be based upon the presence of elevated serum IgG4 level >140mg/L and /or characteristic histopathological findings with accumulation of IgG4(+) plasmacytes within the mediastinal lesions.

Of note, diagnostic criteria for most of disease locations, including the mediastinum, are exclusively based on experts opinion and consensus or extrapolated from observations in pancreas, salivary and lacrimal glands^{61,62}.

2d. Airway Disease

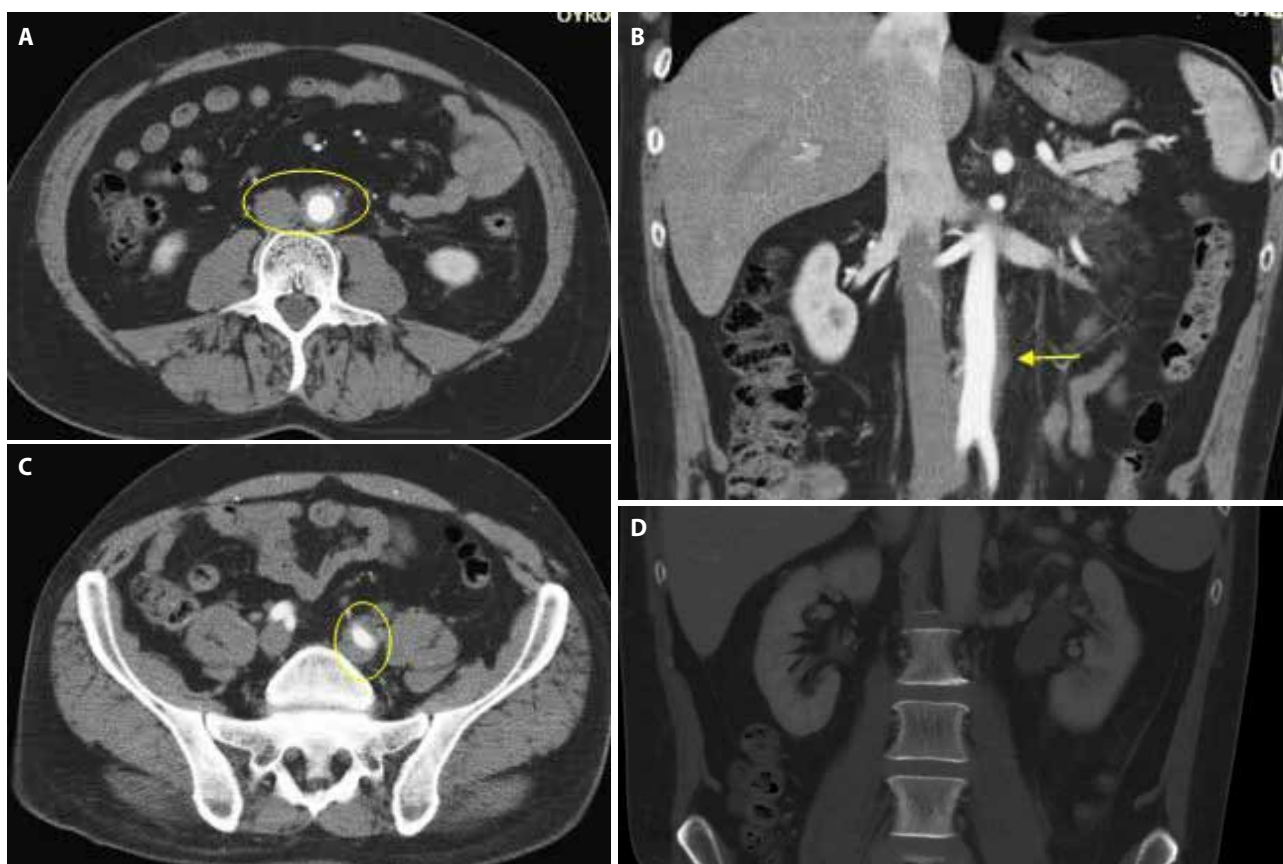
There have been rare reports on airway disease associated to IgG4. Ito et al, describe the case of a 63-year old female with autoimmune pancreatitis who was presented with cough⁶². Bronchoscopic examination revealed a tracheobronchial stenosis with oedematous and hyper-vascular bronchial mucosa resembling sarcoidosis. An obstructive pattern was seen in pulmonary function tests while chest computed tomography revealed intrathoracic lymphadenopathy and thickening of the bronchovascular bundles also resembling sarcoidosis features.

Another airway manifestation described in IgG4-RD is extrinsic compression of the central airways mainly due to fibrotic mediastinitis and bronchiectases, probably associated also with parenchymal fibrosis of the peripheral zones of lung (traction bronchiectasis) rather than involvement of the proximal large airways^{23,25,58}.

Features shared with extrapulmonary IgG4-related lesions include lymph-plasmacytic inflammation, fibrosis, phlebitis and increased number of IgG4 (+) plasmacytes.

Plasmacytes represent the predominant cell population found in the inflammatory infiltrates followed by lymphocytes and histiocytes. Eosinophilic infiltration can be detected but granulomas are rare and usually of small size^{9,15}. These changes are better recognized in surgical lung biopsies but can also be found in bronchoscopic and fine needle biopsies. In surgical lung biopsies lymphangitic distribution involving the interlobular septa and visceral pleura is seen.

Characteristic storiform fibrosis is not common in lungs where fibrosis rich to collagen and active fibroblastic proliferation are more predominant. In addition, both pulmonary arteries and veins are involved with intimal and mural inflammation, whereas in pancreas, obliterative



EIKONA 3. Abdomen computed tomography that reveals solid mass around A, B) the aorta, C) the common iliac artery and D) left ureter with distention of its upper part in patient with IgG4-RD.

phlebitis is observed without arteries affection¹⁵. Necrotic vasculitis is not usually detected while histopathological findings of organizing pneumonitis and non-specific interstitial pneumonia have been described in patients with IgG4-related pulmonary disease.

3. CLINICAL FEATURES

Respiratory symptoms including cough, exertional dyspnea and chest pain have been described in almost one half of patients with pulmonary IgG4-RD while the rest of them present abnormal radiologic intrathoracic findings in the absence of respiratory symptoms. Constitutional symptoms like fever and weight loss are not common^{23,26}. There are no studies assessing potential risk factors for pulmonary involvement in IgG4-RD. For example, it is unknown whether tobacco smoking or exposure to other inhaled factors may increase the risk for pulmonary affection^{15,36,39}.

4. LABORATORY TESTS

Serum IgG4 value is elevated $>140\text{mg/L}$ in the majority of patients with intrathoracic disease^{15,23,25}.

Analysis of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid shows increased levels of IgG4 when compared to specimens obtained from patients suffering of sarcoidosis²⁴. IgG4 level in BAL seems to be correlated to that in serum. Cellular analysis of BAL typically reveals increased lymphocytes as expected based on histopathological findings. Overall, existing data are insufficient and the role of BAL in evaluation of patients with IgG4-RD remains to be clarified⁶².

Even though the presence of IgG4 positive lymphoplasmacytic infiltrations characterizes the disease, it is not entirely specific for the diagnosis¹⁵.

In addition, there is not a single specific histopathological parameter that could distinguish IgG4-related pulmonary disease from other disorders of similar appearance. According to published data, histopathological lesion of intrathoracic IgG4-RD is characterized by a non-infectious,

inflammatory plus fibrosing process, with or without nodule formation, infiltrates consisting of plasmacytes at more than 50% and affection of pulmonary arteries and/or veins endothelium¹⁵. IgG4(+) plasmacytes are increased reaching the 30% of all IgG(+) cells in immunohistochemical staining^{15,23,25}. Interlobular septal and pleural involvement is commonly present.

As these histological findings are not specific for diagnosis, they must be correlated with clinical, laboratory and imaging context.

In conclusion, presence of typical histopathological features and compatible clinical and radiological findings that do not suggest another disorder, is crucial for the diagnosis to be established.

It must be noted, for once more, that, although serum IgG4 value is increased in the majority of patients with IgG4-RD, including those having intrathoracic disease, absence of elevation does not exclude the diagnosis.

5.THERAPY

Intrathoracic location of IgG4-RD generally responds well to corticosteroid therapy, whether lungs, airways, pleural or mediastinum is involved^{15,20,22,23,25,36,39,40,42,62}. Exact regimen, dose and treatment schedule is not specified but in most studies typically consists of oral prednisone at an initial dose of 30mg/day to 1mg/kg/day. Response is usually observed after 2 weeks of therapy. 1 to 2 weeks later, prednisone dose is tapered over the following several months under monitoring for complete resolution or recurrence during the interval. Use of bortezomib, a proteasome inhibitor, and addition of cyclosporine to corticosteroid therapy, have been reported in two cases of recurrent IgG4-related pulmonary disease and appeared to be beneficial^{39,63}.

In extrathoracic IgG4-RD azathioprine, mycophenolate, methotrexate and cyclophosphamide have been occasionally used to prevent long term relapse^{17,64}. Recently, rituximab has been reported to result in rapid decline of serum IgG4 value and improve clinical condition of four patients with systemic IgG4 disease⁶⁵. In the above study, rituximab was used as a corticosteroid-sparing agent.

Typically, systemic corticosteroids are the first line of treatment. Although there is no universal consensus on the dose or the duration of treatment, experts suggest 0,5mg/kg/day to 1mg/kg/day for 2 to 4 weeks followed by dose tapering over 3 months. As illustrated in relative studies, most of IgG4-RD cases present partial or com-

plete response to corticosteroids, even though the rates of recurrence after discontinuation of therapy are high.

The role of surgery is uncertain. In cases of isolated lung lesions refractory to immunosuppressive therapy, a surgical option may be considered in patients presenting significant symptoms and/or demonstrate notable organ impairment.

6. PROGNOSIS

Even though the response to corticosteroid therapy is favourable in most patients with intrathoracic IgG4-RD, long-term follow-up data are currently not available. Patients may develop extrathoracic lesions of IgG4-RD over months or even years after initial diagnosis⁹. Furthermore, some patients with intrathoracic involvement may not experience complete disease resolution and have persistent radiological irregular findings. Zen et al, described residual imaging abnormalities in 3 of 21 patients with IgG4-related pulmonary and preural disease²³.

Association between IgG4-RD and malignancy such as lymphoma, pancreatic and lung cancer has been referred but if IgG4-RD truly is a risk factor for cancer development needs further clarification^{9,22,23,66,67}.

CONCLUSION

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a clinical entity characterized by elevation of serum IgG4 and issues infiltration of lymphocytes and plasmacytes that produce IgG4.

Usually more than one organ is involved and clinical presentation is relative to disease localization. Diagnosis is based on consistent clinical, imaging, laboratory and histopathological findings and exclusion of benign disorders and malignancies with similar manifestations.

Respiratory system is often affected and lung parenchyma, pleura and airways involvement has been reported. Hilar and mediastinum lymphadenopathy are the most common intrathoracic forms of disease while fibrosing mediastinitis is rare as well as thoracic aortitis and compressive pericarditis.

Cornerstone of therapy are corticosteroids while other immunosuppressive regimens have been also used either in combination to corticosteroids or as a second-line treatment.

No financial conflicts of interest.

REFERENCES

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *Journal of Gastroenterology* 2003;38:982-4.
2. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *Journal of Gastroenterology* 2006;41:613-25.
3. Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:1310-5.
4. Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scandinavian journal of Rheumatology* 2004;33:432-3.
5. Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2011;41:126-38.
6. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatology* 2012;22:1-4.
7. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *International Journal of Rheumatology* 2012;2012.
8. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23:57-66.
9. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2010;34:1812-9.
10. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504-7.
11. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3948-55.
12. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23:108-13.
13. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylora FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23:119-24.
14. Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23:114-8.
15. Shrestha B, Sekiguchi H, Colby TV, et al. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis: report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *The American Journal of Surgical Pathology* 2009;33:1450-62.
16. Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23:74-9.
17. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-15.
18. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Clinical significance of extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2010;39:e1-5.
19. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *European Journal of Radiology* 2010;76:228-38.
20. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 2006;41:1197-205.
21. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JR. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Care & Research* 2010;62:316-22.
22. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, Chiu EK, Lam LK, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *The American Journal of Surgical Pathology* 2008;32:671-81.
23. Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2009;33:1886-93.
24. Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, et al. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *European Journal of Clinical Investigation* 2009;39:714-22.
25. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related Lung Disease: CT Findings with Pathologic Correlations 1. *Radiology* 2009;251:260-70.
26. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Modern Rheumatology* 2012;22:21-30.
27. Ebbo M, Grados A, Bernit E, et al. Pathologies associated with serum IgG4 elevation. *International Journal of Rheumatology* 2012;2012.
28. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:14-8.
29. Ngwa TN, Law R, Murray D, Chari ST. Serum Immunoglobulin G4 Level Is a Poor Predictor of Immunoglobulin G4-Related Disease. *Pancreas* 2014;43:704-7.
30. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. In *Seminars in Diagnostic Pathology* 2012 (Vol. 29, No. 4, pp. 191-196). WB Saunders.
31. Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, et al. The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related diseases. *Journal of Autoimmunity* 2012;39:93-6.
32. Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi Y, et al. Immunohistochemical characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: detailed analysis of 20 Japanese cases. *International Journal of Rheumatology* 2012;2012.
33. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy* 2014;69:269-72.
34. Okazaki K, Umehara H. Are classification criteria for IgG4-RD now possible? The concept of IgG4-related disease and proposal of comprehensive diagnostic criteria in Japan. *International Journal of Rheumatology* 2012;2012.
35. Shigemitsu H, Koss MN. IgG4-related interstitial lung disease: a new and evolving concept. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009;15:513-6.
36. Duvic C, Desrame J, Lévêque C, Nedelec G. Retroperitoneal

- fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19:2397-9.
37. Yamashita K, Haga H, Kobashi Y, Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Manabe T. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: report of 3 cases and review of the literature. *The American Journal of Surgical Pathology* 2008;32:1620-6.
 38. Kobayashi H, Shimokawaji T, Kanoh S, Motoyoshi K, Aida S. IgG4-positive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Imaging* 2007;22:360-2.
 39. Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y et al. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Internal Medicine Journal* 2006;36:58-61.
 40. Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M. A case of suspected lymphocytic hypophysitis and organizing pneumonia during maintenance therapy for autoimmune pancreatitis associated with autoimmune thrombocytopenia. *Endocrine Journal* 2006;53:563-6.
 41. Ohara H, Nakazawa T, Sano H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005;31:232-7.
 42. Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Human Pathology* 2005;36:710-7.
 43. Tanaka K, Nagata K, Tomii K, Imai Y. A case of isolated IgG4-related interstitial pneumonia: a new consideration for the cause of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *CHEST Journal* 2012;142:228-30.
 44. Eunhee SY, Sekiguchi H, Peikert T, Ryu JH, Colby TV. Pathologic manifestations of Immunoglobulin (Ig) G4-related lung disease. In *Seminars in Diagnostic Pathology* 2012 (Vol. 29, No. 4, pp. 219-225). WB Saunders.
 45. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, et al. Cutoff values of serum IgG4 and histopathological IgG4. *International Journal of Rheumatology* 2012;2012.
 46. Kato E, Takayanagi N, Ishiguro T, Kagiya N, Shimizu Y, Sugita Y. IgG4-related pleuritis with chylothorax. *Internal Medicine* 2014;53:1545-8.
 47. Goag EK, Park JE, Lee EH, et al. A Case of Extensive IgG4-Related Disease Presenting as Massive Pleural Effusion, Mediastinal Mass, and Mesenteric Lymphadenopathy in a 16-Year-Old Male. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2015;78:396-400.
 48. Sato Y, Yoshino T. IgG4-related lymphadenopathy. *International Journal of Rheumatology* 2012;2012.
 49. Grimm KE, Barry TS, Chizhevsky V, et al. Histopathological findings in 29 lymph node biopsies with increased IgG4 plasma cells. *Modern Pathology* 2012;25:480-91.
 50. Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y, Tanabe H, Tateno R, Nakajo M. The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2007;34:2088-95.
 51. Hamed G, Tsushima K, Yasuo M et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 2007;12:455-7.
 52. Flieder DB, Suster S, Moran CA. Idiopathic fibroinflammatory (fibrosing/sclerosing) lesions of the mediastinum: a study of 30 cases with emphasis on morphologic heterogeneity. *Modern pathology: an Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 1999;12:257-64.
 53. Rossi SE, McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Galvin JR. Fibrosing Mediastinitis 1. *Radiographics* 2001;21:737-57.
 54. Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, Des Prez RM. Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. *Medicine* 1988;67:295-310.
 55. Straus SE, Jacobson ES. The spectrum of histoplasmosis in a general hospital: a review of 55 cases diagnosed at Barnes Hospital between 1966 and 1977. *The American Journal of the Medical Sciences* 1980;279:147-58.
 56. Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Current Opinion in Rheumatology* 2012;24:60-9.
 57. Theofilos D, Triantafyllidou C, Zetos A et al. A 44-Year-Old Man With Chronic Cough, Weakness, and a Mediastinum Mass. *CHEST Journal* 2015;148:e86-90.
 58. Inoue M, Nose N, Nishikawa H, Takahashi M, Zen Y, Kawaguchi M. Successful treatment of sclerosing mediastinitis with a high serum IgG4 level. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007;55:431-3.
 59. Peikert T, Shrestha B, Aubry MC, et al. Histopathologic overlap between fibrosing mediastinitis and IgG4-related disease. *International Journal of Rheumatology* 2012;2012.
 60. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *Journal of Clinical Pathology* 2011;jcp-2010.
 61. Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C et al. Analysis of serum IgG subclasses in churg-strauss syndrome-The meaning of elevated serum levels of IgG4. *Internal Medicine* 2010;49:1365-70.
 62. Ito M, Yasuo M, Yamamoto H, et al. Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *ERJ* 2009;33:680-3.
 63. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, Fonseca R. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2010;10:217-9.
 64. Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Internal Medicine* 2008;47:291-4.
 65. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:1755-62.
 66. Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, Mandrekar JN, Chari ST. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas* 2009;38:523-6.
 67. Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Internal Medicine* 2008;47:151-5.

Η χρήση ενδοστοματικών συσκευών στη θεραπεία του Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας του Ύπνου

Σταύρος Κυριόπουλος¹,
Δημοσθένης Λυκούρας²,
Αγαθή Σπυροπούλου²,
Παναγής Δρακάτος³,
Κυριάκος Καρκούλιας²,
Κωνσταντίνος Σπυρόπουλος²

¹Ειδικός ορθοδοντικός, συνεργάτης
Πνευμονολογικής Κλινικής, Πανεπιστήμιο
Πατρών, Πάτρα,
²Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο
Πατρών, Πάτρα,
³Guy's and St Thomas' Hospital, Sleep
Disorders Centre, London, United Kingdom

Λέξεις κλειδιά:

- Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας του Ύπνου (ΣΑΥ)
- Ενδοστοματικές συσκευές
- Συσκευές Συνεχούς Χορήγησης Αέρα με Θετική Πίεση (CPAP)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου (ΣΑΥ) αποτελεί τη συχνότερη μορφή των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και έχει σημαντικές συστηματικές επιδράσεις. Η κυριότερη και αποτελεσματικότερη θεραπεία του ΣΑΥ είναι η χρήση συσκευής συνεχούς χορήγησης αέρα με θετική πίεση (CPAP), ωστόσο υπάρχει κακή συμμόρφωση ενός σημαντικού αριθμού ασθενών και σε ποσοστό ως 50% την εγκαταλείπουν. Εναλλακτικά, έχουν πλέον δοκιμασθεί και δρουν αποτελεσματικά ενδοστοματικές οδοντιατρικές συσκευές με σημαντικότερες αυτές που υποστηρίζουν την κάτω γνάθο (Mandibular Advancement Devices/MAD). Η μετακίνηση της κάτω γνάθου προς τα εμπρός με τη χρήση των MAD συμπαρασύρει τη γλώσσα και τους ιστούς που προσφύονται σε αυτή, αυξάνοντας την απόστασή της από το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα, οδηγώντας στην άρση της απόφραξης. Οι ενδοστοματικές συσκευές αποτελούν μια αξιόπιστη εναλλακτική μορφή θεραπείας του ΣΑΥ, εκτός δηλαδή από την καθημερινή χρήση της συσκευής CPAP. Αν και υστερούν σε θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη CPAP, ιδίως σε βαριάς μορφής υπνική άπνοια, η ευκολία χρήσης τους, το χαμηλό κόστος και ο μεγαλύτερος βαθμός αποδοχής τους από τους ασθενείς τις καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμες για την αντιμετώπιση ελαφριάς και μέσης βαρύτητας ΣΑΥ.

Πνεύμων 2016, 29(2):142-146.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι δύο κύριες κατηγορίες διαταραχής της αναπνοής κατά τον ύπνο είναι η Αποφρακτική Άπνοια του Ύπνου (ΣΑΥ) (Obstructive Sleep Apnoea/Osa) και η Κεντρική Άπνοια του Ύπνου (Central Sleep Apnoea/CSA). Οι δυο αυτές διαταραχές μπορεί και να συνυπάρχουν δημιουργώντας μικτό τύπο άπνοιας. Η κεντρική άπνοια ύπνου είναι η λιγότερο συχνή και οφείλεται

Αλληλογραφία:

Κωνσταντίνος Σπυρόπουλος
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
26500 Πάτρα, Τηλ.: 2610 999523, Fax: 2610 999523,
E-mail: spircos@upatras.gr

σε αναστολή της αναπνευστικής ώσης¹, με συνέπεια τη διαλείπουσα οξυγόνωση κατά τη διάρκεια του ύπνου^{2,3}.

Το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο αποτελεί την συχνότερη μορφή άπνοιας ύπνου. Υπολογίζεται πως το 14% των αντρών και το 5% των γυναικών μέσης ηλικίας πάσχουν από ΣΑΥ^{4,5}. Αυτό χαρακτηρίζεται από μερική ή πλήρη απόφραξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού κατά την διάρκεια του ύπνου, προκαλώντας επαναλαμβανόμενα επεισόδια διακοπής της αναπνοής και σχετίζεται με ημερήσια συμπτωματολογία, ιδίως υπνηλία, διαλείπουσα νυχτερινή υποξυγοναιμία και έντονο ροχαλητό. Σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine/AASM) για να πάσχει ένα άτομο από ΣΑΥ είναι απαραίτητη η παρουσία 5 ή περισσότερων επεισοδίων αποφρακτικής άπνοιας ή υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου σε συνδυασμό με κλινικά συμπτώματα (υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, αρτηριακή υπέρταση, κόπωση κ.α.) ή η παρουσία 15 και άνω επεισοδίων ακόμα και χωρίς κλινικά συμπτώματα^{6,7}.

Ως άπνοια ορίζεται η πλήρης διακοπή της ροής του αέρα που διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα. Ως υπόπνοια ορίζεται η μείωση της ροής του αέρα τουλάχιστον κατά 30% (από τα επίπεδα ροής αέρα των προηγούμενων 2 λεπτών) που συνδυάζεται με $\geq 3\%$ αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ή από ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση (arousal). Απαραίτητη για τους δύο αυτούς ορισμούς, είναι η διατήρηση της αναπνευστικής προσπάθειας του ασθενούς. Ο συνολικός αριθμός επεισοδίων άπνοιας-υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου (Apnoea-Hypopnoea Index/AHI) χρησιμοποιείται διεθνώς ως δείκτης που αντανάκλα τη βαρύτητα της νόσου. Σύμφωνα με τον δείκτη αυτόν η υπνική άπνοια χαρακτηρίζεται ως ήπια ($5 \leq \text{AHI} < 15$), μέτρια ($15 \leq \text{AHI} < 30$) και σοβαρή ($\text{AHI} \geq 30$)⁸.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

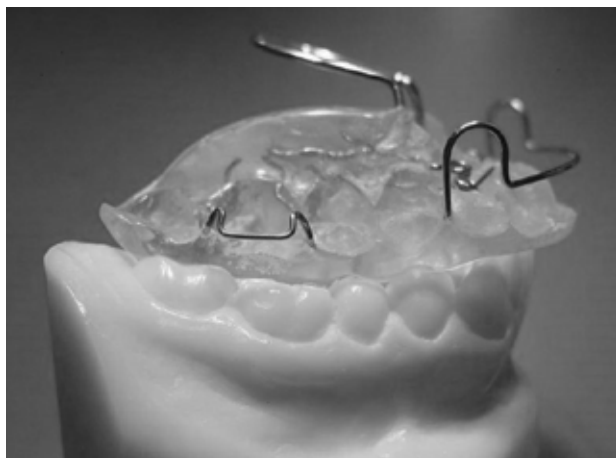
Η αρχική θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΣΑΥ περιλαμβάνει τη μείωση του σωματικού βάρους, ειδικά για παχύσαρκους ασθενείς, λόγω της ισχυρής συσχέτισης των δύο αυτών νοσημάτων. Η τροποποίηση της στάσης του ύπνου με αποφυγή της ύπιας θέσης μπορεί να είναι εξίσου σημαντική σε ορισμένες περιπτώσεις (άπνοια θέσης). Επίσης, συνιστάται η αποφυγή λήψης μυοχαλαρωτικών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, όπως και αυξημένων ποσοτήτων αλκοόλ, ιδιαίτερα πριν τον ύπνο, καθώς μειώνουν το μυϊκό τόνο, μεταξύ άλλων και των υπεύθυνων μυών για τη διατήρηση της βατότητας των ανωτέρων αεραγωγών, οδηγώντας σε επιδείνωση του ΣΑΥ^{9,10}.

Ωστόσο, η κυριότερη και αποτελεσματικότερη θεραπεία του ΣΑΥ είναι η χρήση της συσκευής συνεχούς χορήγησης αέρα θετικής πίεσης (Continuous Positive Airway Pressure/CPAP). Η αποτελεσματικότητα της συσκευής CPAP στη μείωση των αριθμού των άπνοιών, της ημερήσιας υπνηλίας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής είναι αδιαμφισβήτητη και πολύ καλά μελετημένη^{11,12}. Ωστόσο το κυριότερο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι πως η CPAP εμφανίζει ορισμένες δυσκολίες όσον αφορά στη συμμόρφωση των ασθενών και υπολογίζεται ότι το 50% των ασθενών, τελικά, εγκαταλείπει τη χρήση της CPAP. Μεταξύ των αιτιών της κακής συμμόρφωσης και απόρριψης της θεραπείας με CPAP έχουν περιγραφεί ο θόρυβος της συσκευής, η κλειστοφοβία που νιώθουν οι ασθενείς λόγω της μάσκας, τα δερματικά έλκη, η μείωση της αυτοπεποίθησης ιδιαίτερα σε νεότερους σε ηλικία ασθενείς, καθώς και το κόστος αγοράς της για χώρες που δεν καλύπτεται από το εθνικό σύστημα υγείας τους.

Εναλλακτικά της χρήσης CPAP έχουν πλέον δοκιμασθεί, με θετικά αποτελέσματα, ενδοστοματικές οδοντιατρικές συσκευές. Υπάρχουν κυρίως δύο κατηγορίες: τα κινητά λειτουργικά μηχανήματα προώθησης της κάτω γνάθου (Mandibular Advancement Devices/MAD) και τα μηχανήματα προώθησης της γλώσσας προς τα εμπρός (Tongue Retaining Devices/TRD). Η δεύτερη κατηγορία τείνει να εγκαταλειφθεί αφού έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα εξαιτίας του γεγονότος πως τα μηχανήματα αυτά δεν μπορούν κατά τη διάρκεια του ύπνου να συγκρατήσουν τη γλώσσα ικανοποιητικά, με συνέπεια αυτή να έφτνει προς τα πίσω διακόπτοντας την αναπνοή.

Η πρώτη κατηγορία μηχανημάτων (MAD) μπορεί να αποτελείται από μια ενιαία συσκευή (Monobloc) που εφαρμόζει ταυτόχρονα και στις δύο γνάθους με την κάτω γνάθο να συγκλίνει σε μια προεπιλεγμένη πρόσω θέση (Εικόνα 1) ή μπορεί να περιλαμβάνει δύο τμήματα που εφαρμόζουν ξεχωριστά σε κάθε μια γνάθο και ένα προωθητικό μηχανισμό που κατά το κλείσιμο να σπρώχνει την κάτω γνάθο μπροστά (Εικόνα 2). Για την κατασκευή αυτών των μηχανημάτων απαιτείται η λήψη οδοντιατρικών αποτυπωμάτων των οδοντικών φραγμών του ασθενούς και η εξατομικευμένη κατασκευή από εξειδικευμένο οδοντοτεχνικό εργαστήριο των μηχανημάτων αυτών ώστε να εξασφαλίζεται η πιστή εφαρμογή τους στο στόμα του κάθε ασθενή.

Εκτός από τα εξατομικευμένα ενδοστοματικά μηχανήματα υπάρχουν και προκατασκευασμένα από θερμοπλαστικό υλικό, τα οποία δεν απαιτούν τη λήψη αποτυπωμάτων και την κατασκευή τους σε εργαστήριο. Αυτά προσαρμόζονται άμεσα στο στόμα του ασθενή μετά από



ΕΙΚΟΝΑ 1.



ΕΙΚΟΝΑ 2.

θέρμανση μέσα σε ζεστό νερό και με καθοδήγηση, ώστε να κλείσει ο ασθενής το στόμα του σε μια επιλεγμένη θέση. Αυτά τα μηχανήματα έχουν μικρότερο κόστος, όμως δεν εφαρμόζουν κατάλληλα στο στόμα και συνεπώς δε γίνονται καλά ανεκτά από τον ασθενή, ενώ έχει παρατηρηθεί και αυξημένος κίνδυνος μεταβολής του οδοντικού φραγμού και τραυματισμού των κροταφογναθικών αρθρώσεων. Έτσι, τα προκατασκευασμένα MAD δε συνίστανται για τη θεραπεία του ΣΑΥ και είναι καλό να αποφεύγονται¹³.

Ο βαθμός προώθησης της κάτω γνάθου έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένων ερευνών. Η μελέτη ασθενών με ΣΑΥ, όσον αφορά στη βελτίωση των επιπέδων νυκτερινής υποξαιμίας με τη χρήση MAD με διαφορετικούς βαθμούς προώθησης (2mm, 4mm και 6mm), έδειξε ότι ο βαθμός βελτίωσης στα επίπεδα υποξαιμίας ήταν ανάλογος της προώθησης (25%, 48% και 65% αντίστοιχα)¹⁴. Η εφαρ-

μογή των MAD σε ασθενείς με μέτριο ΣΑΥ έχει δείξει ότι ο μεγαλύτερος βαθμός προώθησης (75% της μεγίστης) φαίνεται να πλεονεκτεί, με την μείωση του AHI να είναι κατά 52%, έναντι μόλις 31% σε βαθμό προώθησης 50%¹⁵. Σε κάθε περίπτωση η προώθηση της κάτω γνάθου θα πρέπει να βρίσκεται μέσα στα όρια ισορροπίας και ανοχής του στοματογναθικού συστήματος, καθώς πάνω από 50% προώθηση της κάτω γνάθου συνοδεύεται αναπόφευκτα από ανεπιθύμητα συμβάματα¹⁶.

Αναπόφευκτα για την τοποθέτηση και εφαρμογή αυτών των μηχανημάτων στο στόμα απαιτείται και ένας βαθμός διάνοιξης της κάτω γνάθου. Τα MAD μετατοπίζουν την κάτω γνάθο προς τα εμπρός, αλλά και προς τα κάτω. Ο βαθμός κατάσπασης της κάτω γνάθου έχει μελετηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της κατάσπασης της κάτω γνάθου κατά 4mm ή 14mm (με ίδιο βαθμό προώθησης της κάτω γνάθου), ωστόσο οι ασθενείς για λόγους διευκόλυνσης και άνεσης προτιμούσαν τον μικρότερο βαθμό κατάσπασης¹⁶. Έχει, επίσης, βρεθεί ότι η υπερβολική κατακόρυφη διάνοιξη του στόματος έχει ως αποτέλεσμα την προς τα πίσω μετακίνηση της βάσης της γλώσσας, οδηγώντας σε απόφραξη στο ύψος του στοματοφάρυγγα. Έτσι, προτείνεται τα ενδοστοματικά μηχανήματα να έχουν όσο το δυνατόν μικρότερο πάχος ώστε να αποφεύγεται η έντονη διάνοιξη του στόματος.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η μετακίνηση της κάτω γνάθου προς τα εμπρός με τη χρήση των MADs συμπαρασύρει τη γλώσσα και τους ιστούς που προσφύονται σε αυτή, αυξάνοντας την απόστασή της από το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα. Επιπλέον, επιτυγχάνεται ενεργοποίηση του γενειογλωσσικού μυός, που εκφύεται από την εσωτερική επιφάνεια της γενειακής σύμφυσης στη γλώσσα, έχοντας ως αποτέλεσμα η θέση και η μορφολογία της γλώσσας να μεταβάλλονται και αυτή να καταλαμβάνει μια πιο πρόσθια θέση στη στοματική κοιλότητα. Ωστόσο, η αύξηση του εύρους του στοματοφάρυγγα δεν περιορίζεται μόνο στο επίπεδο του στοματοφάρυγγα, αλλά και υψηλότερα, στο επίπεδο της μαλακής υπερώας. Η προώθηση της κάτω γνάθου αυξάνει την εγκάρσια διάσταση του στοματοφάρυγγα πίσω από την μαλακή υπερώα αφού διατείνει τα τοιχώματα του φάρυγγα και ενεργοποιεί το γλωσσοϋπερώιο και το φαρυγγοϋπερώιο μυ, που διατείνουν τα τοιχώματα του φάρυγγα και εμποδίζουν την πτώση της μαλακής υπερώας στο οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα, ενώ αυξάνουν και την πλάγια διάμετρο του στοματοφάρυγγα¹⁷. Αυτό

είναι ιδιαίτερα σημαντικό αφού στους ασθενείς με ΣΑΥ η εγκάρσια διατομή του στοματοφάρυγγα είναι μειωμένη. Επίσης, με τη χρήση των MAD επιτυγχάνεται αναδιάταξη των σκελετικών και μυϊκών ιστών στο χώρο με μετακίνηση του υοειδούς οστού προς τα πάνω μειώνοντας την απόστασή του από την κάτω γνάθο. Επομένως, η χρήση των MAD αυξάνει το εύρος του φάρυγγα κυρίως στο οπισθοϋπερώιο και το οπισθογλώσσιο επίπεδο μειώνοντας έτσι τη βαρύτητα του ΣΑΥ.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΞΥ MAD ΚΑΙ CPAP

Η συμβολή των MAD στη θεραπεία του ΣΑΥ εξακριβώνεται με πολυσωματοκαταγραφικές μελέτες ύπνου με τη χρήση της ενδοστοματικής συσκευής, και εκτιμώντας τη βελτίωση σε σχέση με τις αρχικές τιμές. Επιτυχής θεωρείται η θεραπεία εάν υπάρχει μείωση του AHI σε τιμή κάτω των 5 επεισοδίων ανά ώρα ύπνου σε περίπτωση ελαφριάς ή μέτριας βαρύτητας ΣΑΥ ή σε μείωση κατά 50% του AHI από την αρχική τιμή, σε περίπτωση σοβαρού ΣΑΥ¹⁸. Έχουν γίνει τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα των MAD που προωθούν την κάτω γνάθο (κατά 75% της μέγιστης προολίσθησης), σε σχέση με απλές ενδοστοματικές συσκευές χωρίς προώθηση¹⁹⁻²². Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα των MAD, με την προώθηση της κάτω γνάθου να παίζει ρόλο κλειδί στη μείωση των απνοιών. Σε άλλη μελέτη μάλιστα έχει δείξει σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ΣΑΥ ότι η χρήση MAD πέτυχε στο 65% των ασθενών να θεραπεύσει εντελώς το ΣΑΥ²³. Ομοίως σημαντική είναι και η βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου, ελάττωση του ροχαλητού και στην μείωση των αφυπνίσεων κατά την διάρκεια της νύκτας. Μια μελέτη έδειξε πως η χρήση MAD μείωσε τον αριθμό αφυπνίσεων (από 33,8 επεισόδια ανά ώρα μέσο όρο σε 16). Επίσης το ροχαλητό μειώθηκε και η ημερήσια υπνηλία όπως διαπιστώνεται από τα ερωτηματολόγια FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire) και ESS (Epworth Sleepiness Scale) ελαττώθηκε²⁰. Σύμφωνα με μια άλλη έρευνα η χρήση MAD σε ασθενείς με OSA προκαλεί μια ήπια μείωση της ημερήσιας συστολικής πίεσης που μάλιστα τείνει να γίνει εντονότερη σε ασθενείς με δείκτη AHI >15 και μεγαλύτερη ημερήσια συστολική πίεση¹⁹.

Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί πως η αποτελεσματικότητα των MAD υστερεί σε σχέση με τη χρήση της συσκευής CPAP. Σε μια συστηματική ανασκόπηση των ερευνών που συγκρίνουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα μεταξύ MAD

και CPAP έγινε ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και το γενικό συμπέρασμα ήταν πως αν και τα δύο επιτυγχάνουν βελτίωση του ΣΑΥ, η χρήση CPAP έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, καθώς μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών θεραπεύεται εντελώς όσο εφαρμόζεται η θεραπεία με CPAP. Βέβαια, οι συσκευές MAD πλεονεκτούν έναντι του CPAP στο γεγονός ότι είναι πιο άνετα στη χρήση²⁴. Η Αμερικάνικη Ένωση Υπνικών Διαταραχών (American Sleep Disorders Association) συνιστά τη χρήση MAD σε περιπτώσεις ήπιας και μέσης βαρύτητας ΣΑΥ ή σε περιπτώσεις βαριάς μορφής ΣΑΥ όταν ο ασθενής δεν ανέχεται καθόλου τη CPAP²⁵.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΤΩΝ MAD ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η επιτυχία των MAD εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως είναι ο σχεδιασμός τους, η ικανότητα του οδοντιάτρου, ο βαθμός συνεργασίας του ασθενούς και από παραμέτρους που έχουν σχέση με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και την ανατομία της αναπνευστικής οδού του ασθενούς. Σε μελέτη των χαρακτηριστικών που μπορεί να οδηγήσουν σε επιτυχή χρήση των MAD διαπιστώθηκε ότι άτομα με μικρότερο BMI και AHI είχαν γενικά καλά αποτελέσματα με τα MAD²⁶. Επίσης, το μικρότερο εύρος του φαρυγγικού αυλού, η υψηλότερη θέση του υοειδούς οστού, η μικρότερη γωνία επιπέδου της βάσης της κάτω γνάθου, το χαμηλό κάτω πρόσθιο ύψος προσώπου και το μικρότερο μήκος της μαλακής υπερώας είναι παράγοντες που ευνοούν την αποτελεσματικότητα αυτών των συσκευών.

Όμως, η χρήση των συσκευών αυτών συνοδεύεται και από ορισμένες παρενέργειες. Κάποιες από αυτές είναι συνήθως προσωρινές, όπως ευαισθησία του στοματικού βλεννογόνου, σιελόρροια και ξηροστομία. Λιγότερο συχνή είναι η δυσλειτουργία της κροταφογναθικής διάρθρωσης και συνήθως αφορά περιπτώσεις κακά σχεδιασμένων μηχανημάτων. Επίσης ο τρόπος στήριξης αυτών των συσκευών, που προωθούν την κάτω γνάθο, γίνεται μέσω δυνάμεων που ασκούνται στα δόντια, με συνέπεια να επέρχονται μεταβολές στους οδοντικούς φραγμούς. Οι μεταβολές αυτές είναι ανάλογες με το χρονικό διάστημα χρήσης των συσκευών αυτών και ανεξάρτητες από το δείκτη BMI, το φύλο ή την ηλικία. Η μόνη παράμετρος που φαίνεται να σχετίζεται με αυτές τις μεταβολές είναι ο αρχικός δείκτης AHI, που εξηγείται από το γεγονός πως όσο μεγαλύτερη η βαρύτητα της OSA, τόσο μεγαλύτερος βαθμός προώθησης της κάτω γνάθου απαιτείται για να επιτευχθεί θεραπευτικό αποτέλεσμα και άρα τόσο πιο

έντονες οι παρενέργειες στους οδοντικούς φραγμούς²⁷.

Θα πρέπει να επισημανθεί πως οι ασθενείς με προϋπάρχουσα διαταραχή της κροταφογναθικής διάρθρωσης θα πρέπει να εξαιρούνται από τη χρήση αυτών των συσκευών, όπως άλλωστε και κάθε ασθενής με έντονα προβλήματα στο περιοδόντιο ή με εκτεταμένη απώλεια δοντιών. Για την μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει ο βαθμός προώθησης να μην υπερβαίνει το 70% της μέγιστης δυνατότητας προολίσθησης της κάτω γνάθου με ανώτατο όριο τα 15mm ενώ η κατάσπαση να μην ξεπερνά τα 5mm.

Η Αμερικάνικη Ακαδημία Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine/AASM) και η Αμερικάνικη Ακαδημία Οδοντιατρικής του Ύπνου (American Academy of Dental Sleep Medicine /ADSM) έχουν εκδόσει κλινικές οδηγίες που αφορούν τη χρήση των MAD. 1) Η χρήση των MAD προτείνεται για την αντιμετώπιση περιπτώσεων έντονου ροχαλητού ακόμα και στην περίπτωση που ο ασθενής δεν πάσχει από OSA. 2) Σε περίπτωση που ο υπνιάτρος κρίνει πως πρέπει να χορηγηθεί MAD, τότε θα πρέπει να προτιμούνται οι εξατομικευμένες ενδοστοματικές συσκευές που εφαρμόζονται από τον εξειδικευμένο οδοντίατρο και έχουν τη δυνατότητα σταδιακής και ελεγχόμενης προώθησης της κάτω γνάθου αντί των έτοιμων προκατασκευασμένων συσκευών. 3) Προτείνεται πως σε ασθενείς με OSA που παρουσιάζουν δυσανεξία και δεν αποδέχονται την εφαρμογή CPAP η χρήση των MAD είναι μια εναλλακτική λύση με κλινικά οφέλη προτιμότερη από τη μη θεραπευτική αντιμετώπιση. 4) Η εφαρμογή των MAD θα πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένους οδοντιάτρους που θα εξετάζουν περιοδικά τον ασθενή, παρακολουθώντας τον και ελέγχοντας κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια

στους οδοντικούς φραγμούς και στη σύγκλειση από τη χρήση MAD. 5) Συνιστάται πως σε περίπτωση χρήσης MAD θα πρέπει ο ασθενής να υποβάλλεται σε επαναληπτικές πολυσωματοκαταγραφικές μελέτες ύπνου στο εξειδικευμένο εργαστήριο ύπνου ώστε να εξακριβώνεται η θεραπευτική βελτίωση και τα κλινικά οφέλη από τη χρήση τους. 6) Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πως για τη σωστή θεραπεία είναι αναγκαίοι οι τακτικοί επανέλεγχοι και η παρακολούθηση τόσο από τους εξειδικευμένους οδοντιάτρους όσο και από το προσωπικό του εργαστηρίου ύπνου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Οι ενδοστοματικές συσκευές αποτελούν μια αξιόπιστη εναλλακτική μορφή θεραπείας του ΣΑΥ, εκτός δηλαδή από τη καθημερινή χρήση της συσκευής CPAP. Αν και υστερούν σε θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη CPAP, ιδίως σε βαριάς μορφής υπνική άπνοια, η ευκολία χρήσης τους, το χαμηλό κόστος και ο μεγαλύτερος βαθμός αποδοχής τους από τους ασθενείς τις καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμες για την αντιμετώπιση ελαφριάς και μέσης βαρύτητας ΣΑΥ. Ο σχεδιασμός και η εφαρμογή αυτών των μηχανημάτων θα πρέπει να γίνεται από ειδικά εκπαιδευμένους οδοντιάτρους και ορθοδοντικούς, αφού ληφθούν υπόψιν οι δυνατότητες και οι περιορισμοί τους, σε συνεργασία με τον πνευμονολόγο και το υπόλοιπο προσωπικό του εξειδικευμένου κέντρου μελέτης ύπνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο

The use of mandibular advancement devices for the treatment of Obstructive Sleep Apnea

Stavros Kiriopoulos¹,
Dimosthenis Lykouras²,
Agathi Spiropoulou²,
Panagis Drakatos³,
Kiriakos Karkoulas²,
Kostas Spiropoulos²

¹Orthodontist, Department of Pneumology Medicine, University Hospital of Patras, Patras, Greece

²Department of Pneumology Medicine, University Hospital of Patras, Patras, Greece

³Guy's and St Thomas' Hospital, Sleep Disorders Centre, London, United Kingdom

Key words:

- Obstructive Sleep Apnea (OSA)
- Mandibular Advancement Device
- Continuous Positive Airway Pressure devices (CPAP)

Correspondence:

Kostas Spiropoulos, Professor of Pneumology Medicine, University of Patras, Patras 26500, Greece
Tel.: +30 2610 999523, Fax: +30 2610 999523,
E-mail: spircos@upatras.gr

ABSTRACT

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is the most common type of sleep disordered breathing, having numerous systematic consequences. Continuous Positive Airway Pressure devices (CPAP) have been used effectively so far for the treatment of OSA, but there is an important number of patients, up to 50%, that show bad adherence to CPAP treatment and may finally quit. Other therapeutic interventions that have been effective are dental devices that force the mandible to a forward position. The placement of these so called mandibular advancement devices (Mandibular Advancement Devices/MADs) causes the mandible to be positioned forward and downwards to its normal position. These dental devices are an acceptable option for the treatment of OSA apart from CPAP. Although, their efficacy is lower than that of CPAP in severe OSA, they can be effectively used in mild to moderate OSA because of their ease of use, lower cost and because they can be well-tolerated.

Pneumon 2016, 29(2):147-151.

INTRODUCTION

The two main types of Sleep disordered breathing are Obstructive Sleep Apnea (OSA) and Central Sleep Apnea (CSA). These disorders can also be present at the same type in mixed apneas. Central sleep apnea is less common and is caused by reduced respiratory drive¹, causing intermittent oxygenation during sleep^{2,3}.

Obstructive Sleep Apnea is the most common type of sleep apneas. It is estimated that 14% of middle-aged men and 5% of middle-aged women suffer from OSA^{4,5}. The syndrome is characterized by partial or total obstruction of the upper airways during the sleep, that causes recurrent episodes of breathing stops and is linked with intermittent hypoxia during the night sleep, snoring and daytime symptoms, such as daytime sleepiness. According to American Academy of Sleep Medicine (AASM) OSA is diagnosed in patients with 5 or more episodes of apneas or hypopneas per hour of sleep, who also present with clinical symptoms of daytime sleepiness, elevated

blood pressure, tiredness, or in patients with 15 or more episodes of apneas or hypopneas per hour of sleep without symptoms^{6,7}.

Apnea is characterized by total upper airway obstruction for at least 10 seconds. Hypopnea is characterized by a reduction in airflow by 30% (less than in previous 2 minutes) and a reduction in oxygen saturation by $\geq 3\%$ or an arousal in electroencephalogram (EEG). It is also important that there is a respiratory muscle effort during an obstructive apnea or hypopnea. The total number of apneas and hypopneas pre sleep hour is called Apnea-Hypopnea Index (AHI) and is used for the classification of disease severity: mild OSA ($5 \leq \text{AHI} < 15$), moderate ($15 \leq \text{AHI} < 30$) and severe OSA ($\text{AHI} \geq 30$)⁸.

THERAPEUTIC OPTIONS

Initial interventions in patients with diagnosed OSA include body weight reduction, especially in obese patients, as there is a well-established connection between lowering of body weight and reduction of sleep apnea episodes. Sleeping in certain positions and avoidance of the supine position during the sleep may also be effective in some patients (positional-related sleep apnea). Moreover, it is suggested that patients should not use muscle relaxants and antidepressants. Using alcohol, especially at night, can also make apneas worse, because they make the muscles to relax and the patency of the upper airways is affected^{9,10}.

However, the most efficacious and widely used therapeutic option for OSA is the use of Continuous Positive Airway Pressure devices (CPAP). CPAP not only leads to the reduction of apneas, but also improves the quality of life of the patients^{11,12}. The main disadvantage of CPAP treatment is that it has innate defects that make some patients difficult to bear; as a result, it is estimated that almost 50% of patients abandon CPAP treatment. The main defects include the noise of the CPAP device, claustrophobia due to the mask, ulcers on the nose because of the pressure of the plastic parts of the mask, reduced confidence in younger patients and high cost.

Apart from the CPAP, there are dental devices that can be used for the successful treatment of OSA. Two main categories are now available: Mandibular Advancement Devices (MAD) and Tongue Retaining Devices (TRD). The latter is not widely used, because of its low efficacy resulting in partial airway obstruction by the tongue.

Mandibular advancement devices can be either one device (Monobloc) that is applicable both in maxillary and

mandible (Figure 1) or two separate devices that are linked together in order to push the mandible forward to avoid airway collapse during sleep (Figure 2). The customized production of the device by a qualified dental technician guarantees better results for the patient.

There are, also, dental devices that can be purchased even over the internet, which do not require special measurements on the patients. These appliances are made of a type of plastic that allows the patient to modify its shape to fit his own mouth after heating the plastic in warm water. These MADs are cheaper to buy, but in some cases may cause discomfort to the patients as they are not custom made; therefore, some patients may discontinue their utilization. Moreover, they can destroy the dental barrier or even cause damage to the temporomandibular joints. Finally, these devices, which are not customized for the patient are not suggested for the treatment of OSA and should be avoided¹³.

The effects of mandibular advancement on OSA has been studied in several studies. In a study of OSA patients, different mandibular advancement options were selected (2mm, 4mm and 6mm). The study showed that the improvement of hypoxemia was related to the mandibular advancement (25%, 48% and 65% respectively)¹⁴. The use of the MADs in patients with moderate OSA has been proved to be effective. A mandibular advancement of 75% reduces AHI by 52, whereas an advancement of 50% reduces AHI by 31%¹⁵. In any case, the mandibular advancement has to be careful, because an advancement of more than 50% may cause discomfort or even injuries¹⁶.

The placement of these so called mandibular advancement devices (MADs) causes the mandible to be positioned forward and downwards to its normal position. The interincisal opening of the mandible has been investigated and the existing results show that there are no differences between a interincisal opening of 4mm or 14mm (while having the same mandibular advancement); however, the patients preferred the 4mm¹⁶. Moreover, a greater interincisal opening results in the obstruction of the oropharynx by the tongue. Therefore, MADs should not cause overt changes to the mouth in order to lead to a more efficacious result.

MECHANISM OF ACTION

The mandibular advancement that is caused by the MADs, urges the tongue to open the airway at the level of the oropharynx. Moreover, the genioglossus muscle is activated, resulting in alterations to its shape and posi-

**EIKONA 1.****EIKONA 2.**

tion. The tongue is, then, moving a bit forward in the oral cavity. However, increasing the width of the oropharynx is not limited only to the level of the oropharynx, but also affects the soft palate. The mandibular advancement increases the transverse dimension of the oropharynx behind the soft palate as it stretches the walls of the pharynx and activates the glossopalatine muscle and the pharyngopalatine muscle. So, the soft palate is prevented from falling and the lateral diameter of the oropharynx is increased¹⁷. This is particularly important in patients with OSA with a narrower oropharynx. The use of MADs leads to a rearrangement of skeletal muscle tissue and the hyoid bone is moving as well. Therefore, the use of the MADs increases the width of the airways and thereby OSA severity is reduced.

THE USE OF MAD AND CPAP IN THE TREATMENT OF OSA

The efficacy of the MADs in the treatment of OSA has been studied in patients receiving treatment with these devices by the means of night polysomnography. In order to have a successful treatment of OSA, a reduction in AHI below 5 episodes/hour has to be achieved in patients with mild OSA and a reduction of 50% in AHI after treatment in patients with severe OSA¹⁸. There are four clinical studies investigating into the efficacy of MADs in OSA¹⁹⁻²². They have all agreed that the mandibular advancement plays an important role in the reduction of apneas. In another study in patients with moderate OSA the use of MADs leads to an effective treatment in 65% of the patients²³.

Moreover, it is also important to improve sleep quality, reduce snoring and arousals during night sleep. There is a study that has shown reduction of arousals (16/hour instead of 33.8/hour before treatment)²⁰. Furthermore, snoring was reduced and so was daytime sleepiness as recorded in FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire) και ESS (Epworth Sleepiness Scale). In another study, the use of MADs in OSA resulted in the decrease of systolic blood pressure, a finding that is more important in patients with an AHI>15 and excessive daytime sleepiness¹⁹.

However, the efficacy of MADs is inferior to that of CPAP. In a systematic review of 11 randomized clinical trials comparing MAD to CPAP treatment the results suggested that both treatments can be used for the treatment of patients with OSA, but CPAP treatment has better results in most patients. Nevertheless, MADs are easier for the patient to use²⁴. American Sleep Disorders Association suggests using MADs in mild to moderate OSA or in patients that cannot tolerate CPAP treatment²⁵.

CLINICAL OUTCOMES OF THE USE OF MAD AND ADVERSE EFFECTS

A successful treatment of OSA using MADs depends on multiple factors such as the skills of the dentist, the co-operation of the patient, morphological characteristics of the patient and anatomy of the airway. In a study of the characteristics that may lead to a successful treatment with MADs, it was shown that patients with lower BMI and AHI had better results²⁶. Moreover, the narrower pharynx, the position of the hyoid bone, the angle of the mandible and the, the smaller face of the patient and

the length of the soft palate are factors that affect the efficacy of the MADs.

But, the use of these devices may also have some adverse effects. Some of them are temporary, such as salivation and dry mouth. A dysfunction in the temporomandibular junction may also occur, especially with badly designed devices. In other patients, these devices can be harmful for the teeth, but this adverse effect is correlated to the time that they are used, the age, gender and BMI of the patient. And of course, the greater the AHI, the greater is the impact of these devices on the teeth as they are needed for longer times and the mandibular advancement is greater²⁷.

Therefore, these devices should be carefully used and adverse effects should always be taken into consideration. Patients with pre-existing disorders of the temporomandibular junction should not receive treatment with MADs and so do patients with teeth diseases. In order to reduce all major adverse effects, the mandibular advancement must not exceed 70% of the maximum advancement; and up to the limit of 5mm, whereas interincisal opening must not exceed 5mm.

The American Academy of Sleep Medicine (AASM) and the American Academy of Dental Sleep Medicine (ADSM) have come up with clinical information regarding the use of MADs. 1) The use of MADs is suggested in patients with excessive snoring even if the patients have not been diagnosed with OSA. 2) In case the somnologist prescribes a MAD, the customized devices, that are made by dentists with an expertise in the field, should be preferred, because the mandibular advancement can be controlled. 3) Patients diagnosed with OSA that do not prefer using CPAP may be given the option to use MADs instead. 4) The application of MADs must always be performed by specialized dentists and the patients should be periodically re-evaluated. 5) It is suggested that patients using MADs undergo full night sleep studies to monitor the efficacy of treatment. 6) All patients should be notified that their treatment involves periodical evaluations by the referring sleep center and their dentist to check treatment efficacy.

CONCLUSION

Dental devices are currently a reliable option for the treatment of OSA apart from the CPAP device. Although, their efficacy is lower than that of CPAP in severe OSA, they can be effectively used in mild and moderate OSA

because of their ease of use, lower cost and acceptance from the patients. The design and application of these dental devices should only be done by experienced and specially trained dentists and orthodontics in cooperation with the sleep specialists and pulmonologist, while having in mind that they have certain advantages and disadvantages.

REFERENCES

1. Sherring D, Vowles N, Antic R, Krishnan S, Goss A. Obstructive sleep apnoea: a review of the orofacial implications. *Aust Dent J* 2001; 46:154-65.
2. Ronchi P, Cinquini V, Ambrosoli A, Caprioglio A. Maxillomandibular advancement in obstructive sleep apnea syndrome patients: a retrospective study on the sagittal cephalometric variables. *J Oral Maxillofac Res* 2013; 1;4(2).
3. Lykouras D, Theodoropoulos K, Sampsonas F, et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome on renin and aldosterone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19:4164-70.
4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
5. Strollo P, Rogers R. Obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 1996; 334:99-104.
6. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders 3rd ed. Darien, IL: s.n., 2014.
7. Ramar K, Dort L, Katz S, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med* 2015; 11:773-827.
8. Berry R, Camaldo C, Harding S, Marcus C, Vaughn B. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.
9. Cartwright R. Effect of sleep position on sleep apnoea severity. *Sleep* 1984; 7:110-4.
10. Smith P, Gold A, Myer D. Weight loss in mild to moderately obese patients with obstructive sleep apnoea. *Ann Intern Med* 1985; 105:850-61.
11. Karkoulas K, Lykouras D, Sampsonas F, et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome severity on physical performance and mental health. The use of SF-36 questionnaire in sleep apnea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17:531-6.
12. Epstein L, Kristo D, Strollo P, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5:263-76.
13. Vanderveken O, Devolder A, Marklund M, et al. Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:197-202.
14. Kato J, Isono S, Tanaka A, et al. Dose-dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered

- breathing. *Chest* 2000; 117:1065-72.
15. Walker-Engstrom M, Ringqvist I, Vestling O, Wilhelmsson B, Tegelberg A. A prospective randomized study comparing two different degrees of mandibular advancement with a dental appliance in treatment of severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2003; 7:119-30.
 16. Pitsis A, Darendeliler M, Gotsopoulos H, Petocz P, Cistulli P. Effect of vertical dimension on efficacy of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:860-4.
 17. Ryan C, Love L, Peat D, Fleetham J, Lowe A. Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea: effect on awake calibre of the velopharynx. *Thorax* 1999; 54:972-7.
 18. Sutherland K, Vanderveken O, Tsuda H, et al. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med* 2014; 10:215-27.
 19. Andren A, Hedberg P, Walker-Engstrom M, Wahlen P, Tegelberg A. Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial. *Sleep Breath* 2013; 17:705-12.
 20. Blanco J, Zamarron C, Abeleira Pazos M, Lamela C, Suarez Quintanilla D. Prospective evaluation of an oral appliance in the treatment of obstructive sleepapnea syndrome. *Sleep Breath* 2005; 9:20-5.
 21. Hans M, Nelson S, Luks V, Lorkovich P, Baek S. Comparison of two dental devices for treatment of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111:562-70.
 22. Petri N, Svanholt P, Solow B, Wildschiodtz G, Winkel P. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: results of a randomised placebocontrolled trial using parallel group design. *J Sleep Res* 2008; 17:221-9.
 23. Brette C, Ramanantsoa H, Renouardiere J, Renouardiere R, Roisman G, Escourrou P. A mandibular advancement device for the treatment of obstructive sleep apnea: long-term use and tolerance. *Int Orthod* 2012; 10:363-76.
 24. Phillips C, Grunstein R, Darendeliler M, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:879-87.
 25. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995; 18:511-513.
 26. Prescinotto R, Haddad FL, Fukuchi I, et al. Impact of upper airway abnormalities on the success and adherence to mandibular advancement device treatment in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015; 81:663-70.
 27. Pliska B, Nam H, Chen H, Lowe A, Almeida F. Obstructive sleep apnea and mandibular advancement splints: occlusal effects and progression of changes associated with a decade of treatment. *J Clin Sleep Med* 2014; 10:1285-91.

Υπεζωκοτική συλλογή ως η κύρια εκδήλωση ενδοθωρακικών εστιών εξωμυελικής αιμοποίησης σε ασθενή με ελάσσονα β-θαλασσαιμία

Έλενα Παπακάλα,
Κωνσταντίνος Πορπόδης,
Ευαγγελία Φούκα,
Καλλιόπη Λαγούδη,
Χριστόφορος Ευθυμίου,
Δέσποινα Παπακώστα

Πνευμονολογική Κλινική του Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο
"Γ. Παπανικολάου", Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά:

- Υπεζωκοτική συλλογή
- Εξωμυελική αιμοποίηση
- Ενδοθωρακική μάζα
- β-θαλασσαιμία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζεται ασθενής που προσήλθε με πλευροδυνία και δύσπνοια σταδιακά επιδεινούμενη τον τελευταίο μήνα. Στην ακτινογραφία θώρακα φάνηκε ευμεγέθους πλευριτική συλλογή δεξιά καθώς και σκίαση ομαλών ορίων παρασπονδυλικά και οπισθοκαρδιακά. Η αξονική τομογραφία θώρακα ανέδειξε ατελεκτασία του πνευμονικού παρεγχύματος από την πίεση που ασκούσε το πλευριτικό υγρό και τρεις μάζες ομαλών ορίων παρασπονδυλικά στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Ακολούθησε βιοψία με λεπτή βελόνη υπό την καθοδήγηση αξονικού τομογράφου και τέθηκε η διάγνωση της εξωμυελικής αιμοποίησης. Το ενδιαφέρον σημείο του περιστατικού μας είναι ότι αυτό συνέβη σε ασθενή με ελάσσονα β-θαλασσαιμία. Η μόνη θεραπευτική παρέμβαση που εφαρμόστηκε ήταν η εκκενωτική παρακέντηση της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Η ασθενής δεν εμφάνισε υποτροπή της υπεζωκοτικής συλλογής σε μία περίοδο παρακολούθησης δέκα μηνών.

Πνεύμων 2016, 29(2):152-155.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε καταστάσεις χρόνιας δυσλειτουργίας του μυελού των οστών και μη αποτελεσματικής αιμοποίησης (χρόνια αιμολυτική αναιμία, διήθηση του μυελού από νεοπλασματικό ή ινώδη ιστό), επιστρατεύονται μία σειρά αντισταθμιστικών μηχανισμών όπως είναι η δημιουργία εστιών εξωμυελικής αιμοποίησης. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της μη ικανοποιητικής αιμοποίησης ο μυελός μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 30 φορές.⁵ Συνήθως αυτό το φαινόμενο παρατηρείται μικροσκοπικά αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσει σε οργανομεγαλία ή και στη δημιουργία όγκων-μαζών.⁶⁻⁸ Εστίες εξωμυελικής αιμοποίησης μπορούν να αναπτυχθούν σε όλα τα σημεία του σώματος, στον

Αλληλογραφία:

Κωνσταντίνος Πορπόδης, Λέκτορας Πνευμονολογίας,
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ ΓΠΝ «Γ. Παπανικολάου»,
Εξοχή, Θεσσαλονίκη 57010,
Τηλ: 2310237207, fax: 2313307255,
E-mail: kporpodis@yahoo.gr

σπλήνα, στο ήπαρ, στους λεμφαδένες, στο θύμο αδέν, στην καρδιά, στον προστάτη, στους νεφρούς, στα επινεφρίδια, στον υπεζωκότα, στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, στο δέρμα, στα περιφερικά και κρανιακά νεύρα.^{9,10,12,13}

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα, 48 ετών, καπνίστρια, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αιτιώμενη σταδιακά επιδεινούμενο θωρακικό άλγος από μηνός με συνοδό δύσπνοια την τελευταία εβδομάδα. Στο ατομικό της αναμνηστικό ανέφερε ελάσσονα β-θαλασσαιμία, που δεν είχε μεταγισθεί ποτέ.

Η κλινική εξέταση ανέδειξε ταχύπνοια (22-24 αναπνοές/λεπτό), κορεσμό αιμοσφαιρίνης 92% και απουσία αναπνευστικού ψιθυρίσματος στο δεξιό ημιθωράκιο. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε μικροκυτταρική αναιμία με φυσιολογικό αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC: 4.83 M/μL, Hgb: 9.0 g/dL, HCT: 30.0%, MCV: 62.1fL, MCH: 18.6 pg, MCHC: 30.0 g/dL) με αυξημένα D-DIMER: 2.24μg/ml (φυσιολογική τιμή: 0-0.3 μg/ml) ενώ από τον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Υπεβλήθη σε ακτινογραφία θώρακα η οποία ανέδειξε παρουσία ευμεγέθους πλευριτικής συλλογής δεξιά καθώς και σκίαση οπισθοκαρδιακά και παρασπονδυλικά ομαλών ορίων (Εικόνα 1). Από το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το υπερηχογράφημα καρδιάς



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ακτινογραφία θώρακα. Παρατηρείται ασαφопоίηση δεξιού ημιδιαφράγματος- ευμεγέθους πλευριτική συλλογή καθώς και σκίαση ομαλών ορίων παρασπονδυλικά και οπισθοκαρδιακά.

δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα (EF= 70%, RVSP= 35mmHg, με φυσιολογικές διαστάσεις δεξιών κοιλοτήτων). Λόγω των ευρημάτων από την ακτινογραφία θώρακα και της κλινικής εικόνας η ασθενής υπεβλήθη και σε αξονική τομογραφία θώρακα και κοιλίας όπου διαπιστώθηκε ευμεγέθους πλευριτική συλλογή δεξιά με ατελεκτασία εκ πίεσεως του πνευμονικού παρεγχύματος και τρεις μάζες ομαλών ορίων παρασπονδυλικά στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (Εικόνες 2, 3).

Διενεργήθηκε εκκενωτική παρακέντηση του πλευριτικού υγρού και αφαιρέθηκαν σταδιακά τρία λίτρα εξιδρωματικού λεμφοκυτταρικού πλευριτικού υγρού (4600 κύτταρα/ μl, Hct: 0.2%, PH: 7.36, ADA: 7 U/L, Glu: 85 mg/dl). Η καλλιέργεια και η κυτταρολογική εξέτάσή του ήταν



ΕΙΚΟΝΕΣ 2 ΚΑΙ 3. Αξονική τομογραφία θώρακα: παρατηρείται πλευριτική συλλογή δεξιά που οδηγεί σε ατελεκτασία εκ πίεσεως του πνευμονικού παρεγχύματος και τρεις μάζες ομαλών ορίων παρασπονδυλικά στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης.

αρνητικές. Η διατοίχωματική βιοψία των παρασπονδυλικών μαζών με λεπτή βελόνη υπό την καθοδήγηση αξονικού τομογράφου ανέδειξε ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα συμβατά με εστία εξωμυελικής αιμοποίησης. Η περαιτέρω ανοσοϊστοχημική διερεύνηση των δεικτών Glucophorin, MPO, CD 61, ανέδειξαν όλες τις αιμοποιητικές κυτταρικές σειρές και ο επιθηλιακός δείκτης Ck 8/18 εκφράστηκε αρνητικά.

Η ασθενής σταθερή πλέον χωρίς υγρό στην υπεζωκοτική κοιλότητα και χωρίς συμπτώματα παραπέμφθηκε σε Ιατρείο Μεσογειακής Αναιμίας για περαιτέρω αντιμετώπιση. Εκεί λόγω απουσίας συμπτωμάτων και σταθερότητας της κλινικής της κατάστασης, τέθηκε σε πρόγραμμα παρακολούθησης με τακτικό απεικονιστικό και αιματολογικό έλεγχο, με την προοπτική να γίνει άμεση θεραπευτική παρέμβαση επί επανεμφάνισης συμπτωμάτων. Στον επανέλεγχο που πραγματοποιείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα τους τελευταίους δέκα μήνες, η ασθενής είναι ασυμπτωματική, δεν υπήρξε ανάγκη μετάγγισης αίματος, η πλευριτική συλλογή δεν υποτροπιάσε και οι παρασπονδυλικές μάζες παρέμειναν σταθερές.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το μεσοθωράκιο είναι ο ανατομικός χώρος που ορίζεται πλάγια από τις υπεζωκοτικές κοιλότητες, πάνω από την είσοδο του θωρακικού κλωβού και κάτω από το διάφραγμα. Με βάση δομικά ορόσημα στην πλάγια ακτινογραφία θώρακα, το μεσοθωράκιο διαιρείται περαιτέρω σε πρόσθιο, μέσο και οπίσθιο.¹ Στο οπίσθιο μεσοθωράκιο περιλαμβάνονται η κατιούσα θωρακική αορτή, ο οισοφάγος, η άζυγος φλέβα, γάγγλια και νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, λεμφαδένες και λιπώδης ιστός.²

Οι όγκοι του μεσοθωρακίου αποτελούν ένα ευρύ φάσμα ασθενειών όπου στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη νευρογενείς όγκοι (σβάννωμα, νευροϊνωμα, κακοήθεις όγκοι των συμπαθητικών νευρών), νευροβλαστικοί όγκοι (νευροβλάστωμα, γαγγλιονεύρωμα), μη νευρογενείς όγκοι (χόρδωμα, φαιοχρωμοκύττωμα), παρασπονδυλικό απόστημα, νεοπλάσματα οισοφάγου, κήλες (διαφραγματοκήλη, κήλη Bochdalek), λεμφώματα, εστίες εξωμυελικής αιμοποίησης, νευροεντερικές κύστες, θωρακικές μηνιγγόκηλες.^{3,4}

Εστίες εξωμυελικής αιμοποίησης μπορούν να αναπτυχθούν σε όλα τα σημεία του σώματος, στον σπλήνα, στο ήπαρ, στους λεμφαδένες, στο θύμο αδέν, στην καρδιά, στον προστάτη, στους νεφρούς, στα επινεφρίδια, στον υπεζωκότα, στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, στο δέρμα,

στα περιφερικά και κρανιακά νεύρα. Θεωρείται ότι αυτά τα σημεία εμπλέκονται στη διαδικασία αιμοποίησης στο έμβρυο. Παρά το γεγονός ότι αυτή η διαδικασία σταματά κατά τη γέννηση, ο εξωμυελικός αιμοποιητικός συνδετικός ιστός διατηρεί την ικανότητα να παράγει ερυθρά αιμοσφαίρια κάτω από συνθήκες μακροχρόνιας αναποτελεσματικής ερυθροποίησης.^{9,10,12,13}

Οι ενδοθωρακικές μάζες εξωμυελικής αιμοποίησης συνήθως εντοπίζονται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο αλλά μπορούν επίσης να εκδηλωθούν ως διάμεση πνευμονική βλάβη ή/και ως υπεζωκοτική μάζα, μπορεί να είναι μονήρεις, πολλαπλές, μονόπλευρες ή ετερόπλευρες.⁶ Η παρασπονδυλική εντόπιση αυτών των μαζών απαντά σε ένα ποσοστό της τάξεως του 11-15%.¹³⁻¹⁵

Οι μάζες εξωμυελικής αιμοποίησης του οπίσθιου μεσοθωρακίου οδηγούν κυρίως σε συμπτώματα λόγω της συμπίεσης του νωτιαίου μυελού (άλγος στην πλάτη και στα κάτω άκρα, παραισθησίες, διαταραχές τενόντιων αντανεκλαστικών, εμφάνιση σημείου Babinski). Η εμφάνιση και η ένταση των νευρολογικών συμπτωμάτων εξαρτάται από τη χρονιότητα της νόσου, το μέγεθος και την εντόπιση των μαζών και την έκταση του συμπιεσμένου μυελού.^{10,13,16,20,21} Ωστόσο πάνω από το 80% των ασθενών παραμένουν ασυμπτωματικοί και οι βλάβες συνήθως αποκαλύπτονται τυχαία σε ακτινολογικό έλεγχο.^{10,13,17-19} Η εμφάνιση αναπνευστικών διαταραχών και η δημιουργία πλευριτικής συλλογής λόγω παρασπονδυλικών μαζών εξωμυελικής αιμοποίησης είναι σπάνια. Θεωρείται ότι σε αυτή την περίπτωση ο μηχανισμός δημιουργίας πλευριτικής συλλογής είναι πολυπαραγοντικός. Η μηχανική απόφραξη της λέμφου και η απελευθέρωση παραγόντων φλεγμονής που αυξάνουν τη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων κατά την τριβή του υπεζωκότα με το τοίχωμα των μαζών φαίνεται να είναι οι κύριοι μηχανισμοί.²² Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μόνο σποραδικές αναφορές σε περιστατικά υπεζωκοτικής συλλογής λόγω εστιών εξωμυελικής αιμοποίησης κατά τις οποίες οι υποκείμενες αιματολογικές νόσοι είναι μυελοϊνωση, μείζονα και ενδιάμεση β-θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία και κληρονομική σφαιροκυττάρωση και το υπεζωκοτικό υγρό στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν εξιδρωματικό ενώ σε ελάχιστες εκδηλώθηκε ως αιμοθώρακας.^{7,22,23,25-28} Σύμφωνα με τις δικές μας γνώσεις δεν αναφέρεται κάποιο περιστατικό πλευριτικής συλλογής οφειλόμενο σε μάζες εξωμυελικής αιμοποίησης σε ασθενή με ελάσσονα β θαλασσαιμία και αυτή είναι η ενδιαφέρουσα πτυχή του περιστατικού μας.

Η έγκαιρη διάγνωση θα επηρεάσει τη διαχείριση και την εμφάνιση ή όχι νευρολογικών βλαβών ή την εμφά-

νιση αναπνευστικών διαταραχών.²⁹ Ο συνδυασμός του ιστορικού αιματολογικής νόσου και των ακτινολογικών ευρημάτων της ακτινογραφίας θώρακα ή καλύτερα της αξονικής τομογραφίας θώρακα βοηθούν στη διάγνωση. Η μαγνητική τομογραφία θεωρείται μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση και την παρακολούθηση ασθενών με συμπίεση του νωτιαίου μυελού.^{30,31} Καλύτερη μέθοδος διάγνωσης θεωρείται η βιοψία.³² Η βιοψία με λεπτή βελόνη είναι μία αξιόπιστη, γρήγορη, σχετικά ανώδυνη και χαμηλού κόστους τεχνική.¹¹

Η θεραπεία της εξωμυελικής αιμοποίησης δεν είναι απαραίτητη επί απουσίας συμπτωμάτων.^{33,34} Η θεραπευτική παρέμβαση εξαρτάται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, το μέγεθος της βλάβης, την κλινική κατάσταση του ασθενή και από πιθανή προηγούμενη θεραπεία. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν μεταγγίσεις αίματος, χορήγηση υδροξυουρίας, ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση ή οποιοδήποτε συνδυασμό τους.^{10,13} Η ακτινοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση συνήθως εφαρμόζονται σε περίπτωση συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή σε περίπτωση ραγδαίας ανάπτυξης του όγκου που μπορεί να οδηγηθεί σε ρήξη και εμφάνιση αιμοθώρακα.^{35,36}

Η θεραπευτική παρέμβαση που είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της πλευριτικής συλλογής σε αυτούς τους ασθενείς εξαρτάται από την υποκείμενη αιματολογική νόσο, την πιθανή συρρίκνωση ή αδρανοποίηση του έκτοπου αιμοποιητικού ιστού, από τον αν υπήρξε προηγούμενη θεραπεία, από το ρυθμό παραγωγής και τα χαρακτηριστικά του υγρού και την κλινική κατάσταση του ασθενή. Στις περισσότερες περιπτώσεις που αναφέρονται στη βιβλιογραφία εκτός των εκκενωτικών παρακεντήσεων

που εφαρμόστηκαν, διενεργήθηκαν επιπλέον πλευροδεσία σε συνδυασμό με μεταγγίσεις αίματος ή/και χορήγηση υδροξυουρίας ή/και εφαρμογή ακτινοθεραπείας.^{22-24,26-28} Σε περίπτωση αιμοθώρακα η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει επίσης να είναι εξατομικευμένη. Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι η μέθοδος εκλογής,^{28,37-39} ωστόσο περιγράφεται περιστατικό αιμοθώρακα σε ασθενή με εξωμυελική αιμοποίηση λόγω μυελοϊνωσης όπου αντιμετώπιστηκε μόνο με μικρή δόση ακτινοβολίας.^{7,28} Στη δική μας ασθενή η μόνη θεραπευτική παρέμβαση που εφαρμόστηκε ήταν η εκκενωτική παρακέντηση του πλευριτικού υγρού. Η πλευριτική συλλογή δε υποτροπίασε σε μία περίοδο παρακολούθησης δέκα μηνών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται σε μάζες-όγκους εξωμυελικής αιμοποίησης είναι ένα πολύ σπάνιο φαινόμενο. Η έγκαιρη διάγνωση θα επηρεάσει τη διαχείριση και την πιθανότητα εμφάνισης μη αναστρέψιμων νευρολογικών βλαβών ή/και την παρουσία διαταραχών του αναπνευστικού συστήματος. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Η παρουσία του συγκεκριμένου περιστατικού αποσκοπεί στο να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση η εξωμυελική αιμοποίηση ως αιτία δημιουργίας πλευριτικής συλλογής και παρασπονδυλικών μαζών σε ασθενείς με ελάσσονα Β θαλασσαιμία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο

Pleural effusion as the main manifestation of intrathoracic extramedullary haematopoietic masses in a patient with beta thalassemia minor

Elena Papakala,
Konstantinos Porpodis,
Evangelia Fouka,
Kalliopi Lagoudi,
Cristoforos Efthymiou,
Despoina Papakosta

Pulmonary Clinic, Aristotle University of
Thessaloniki, "G. Papanikolaou" Hospital,
Exohi, Thessaloniki, Greece

Key words:

- Pleural effusion
- Extramedullary hematopoiesis
- Intrathoracic mass
- b-thalassemia

Correspondence:

Konstantinos Porpodis, Pneumonological Clinic
Aristotle University of Thessaloniki, "G. Papanikolaou"
Hospital, Exohi, Thessaloniki 57010, Greece
Τηλ: 2310237207, fax: 2313307255,
E-mail: kporpodis@yahoo.gr

ABSTRACT

We report a case of a patient who was admitted to the emergency Department with gradually worsening chest pain followed by shortness of breath. Chest X-ray showed right sided pleural effusion and a paravertebral lesion. Computed tomography of the chest showed sizable pleural effusion with atelectasis of the underlying lung and three intrathoracic paravertebral masses with sharp margins. Computed tomography guided fine needle biopsy was performed and established diagnosis of extramedullary haematopoiesis. The only therapeutic intervention applied was pleural fluid aspiration without relapse of the effusion during the period of ten months follow up. *Pneumon 2016, 29(2):156-160.*

INTRODUCTION

Ineffective erythropoiesis (IE) occurring during chronic bone marrow failure (chronic haemolytic conditions or bone marrow infiltration by neoplastic or fibrotic tissue), results in a number of compensatory mechanisms, such as erythroid marrow expansion and extramedullary hematopoiesis (EMH). The erythroid bone marrow can expand to nearly 30 times, depending on the severity of IE.⁵ This hematopoietic response is most often microscopic, but can also result in organomegaly or growth of tumor-like masses.⁶⁻⁸ Almost any site of the body can be involved by EMH including the spleen, liver, lymph nodes, thymus, heart, breast, prostate, adrenal glands, kidneys, pleura, skin, retroperitoneal tissue, cranial nerves and peripheral nerves.^{9,10,12,13}

CASE REPORT

A 48 year old woman, smoker (20 pack years), was admitted to the emer-

gency Department with worsening chest pain which had gradually started a month ago, followed by increasing shortness of breath for the last week and with a known medical history of beta thalassemia minor, who have never received blood transfusion.

On examination, she was tachypneic with a respiratory rate of 22- 24 breaths per minute, oxygen saturated hemoglobin 92% and absence of breath sound over the right hemithorax. Blood testing revealed hypochromic microcytic anemia (RBC: 4.83 M/ μ L, Hgb: 9.0 g/dL, HCT: 30.0%, MCV: 62.1fL, MCH: 18.6 pg, MCHC: 30.0 g/dL) and elevated concentration of D- Dimer: 2.24 μ g/ml (normal: 0-0.3 μ g/ml). Chest X- ray showed right sided sizable pleural effusion and a paravertebral mass (Figure 1). Electrocardiogram and echocardiogram were performed and the results revealed normal findings (EF= 70%, RVSP= 35mmHg, with a normal right heart size). Computed tomography of the chest and abdomen showed right sided pleural effusion with atelectasis of the underlying lung and three intrathoracic paravertebral masses with sharp margins (figures 2, 3).

Pleural fluid aspiration was performed draining gradually 3 liters of serous pleural fluid. Pleural fluid analysis revealed a lymphocytic exudate with 4600 cell/ μ L, Hct: 0.2%, PH: 7.36, ADA: 7 U/L, Glu: 85 mg/dl. Pleural fluid cultures and cytology were negative.

Computed tomography guided fine needle biopsy of the masses was performed. Histopathological and immu-

nohistological analysis revealed features of extramedullary hematopoietic tissue (immunohistological analysis of Glucophorin, MPO, CD 61 revealed all hematopoietic cell lines and the epithelial marker expressed negatively).

As the patient was asymptomatic and in stable clinical condition, without pleural effusion, she referred to a Thalassemia Clinic for further treatment. Due to the absence of symptoms, no therapeutic intervention was performed. Only frequent chest X- rays and blood testing were carried out in order to intervene therapeutically in case of presenting symptoms. During a 10 month follow -up period, the patient continues to be asymptomatic without the need of blood transfusion, while the extent of pleural effusion after aspiration and the size of masses remained stable.



FIGURE 1. Chest X-ray reveals right sided sizeable pleural effusion and presence of paravertebral mass with sharp margins.



FIGURES 2 AND 3. Chest Computed Tomography reveals right sided pleural effusion with atelectasis of the underlying lung and three intrathoracic paravertebral masses with sharp margins.

DISCUSSION

The mediastinum is the anatomical space bounded laterally by the pleurae, superiorly by the thoracic inlet and inferiorly by the transverse thoracic plane. Based on anatomical landmarks on the lateral X-ray view, the mediastinum can be divided into three parts: anterior, middle and posterior.¹ The posterior mediastinum consists of the descending thoracic aorta, esophagus, azygous vein, autonomic ganglia and nerves, thoracic lymph nodes and fat.²

Mediastinal tumors can be caused by a wide range of diseases. The differential diagnosis for a posterior mediastinal mass includes: neurogenic tumors (neurofibroma, schwannoma, and malignant peripheral nerve sheath tumor), neuroblastic tumors (neuroblastoma, ganglioneuroma), non-neurogenic tumors (chordoma, pheochromocytoma), descending aortic aneurysm, paraspinal abscess, esophageal neoplasm, hernias (hiatus hernia, Bochdalek hernia), lymphoma, extramedullary hematopoiesis, thoracic meningocoele, neurenteric cyst.^{3,4}

Almost any site of the body can be involved by EMH including the spleen, liver, lymph nodes, thymus, heart, breast, prostate, adrenal glands, kidneys, pleura, skin, retroperitoneal tissue, cranial nerves and peripheral nerves. These sites are thought to be involved in the active haematopoiesis in the fetus. Although this sequence of reactions normally stops at birth, the extramedullary hematopoietic vascular connective tissues maintain the capacity to produce erythrocytes under conditions of long-lasting ineffective erythropoiesis.^{9,10,12,13}

Intrathoracic EMH masses are usually found in the posterior mediastinum but they may also take the form of a pleural mass or/and interstitial pulmonary abnormality, can be single, multiple, unilaterally or bilaterally.⁶ Paraspinal location for the EMH masses occurs in 11-15% of cases with extramedullary hematopoietic pseudotumors.¹³⁻¹⁵

Posterior mediastinal EMH masses essentially exert effects on the spinal cord owing to spinal compression (lower limb pain, paresthesia, back pain, Babinski response, exaggerated or fast deep tendon reflexes). The presence of neurologic symptoms depends on the chronicity of the disease, the size and location of lesions and the extent of spinal cord pathology.^{10,13,16,20,21} More than 80% of cases may present no symptoms, while the lesions are usually detected accidentally by radiological methods.^{10,13,17-19} On the other hand, posterior mediastinum EMH masses rarely cause airway obstructions and development of pleural effusion. The mechanism of developing pleural

effusion is believed to be multifactorial. Mechanic lymphatic obstruction and liberation of inflammatory cytokines, which increase the capillary permeability during the friction between the pleura and the pseudotumors, seem to be the primary mechanism.²² There have been only occasional literature reports of EMH-related pleural effusion. In these cases the underlying diseases identified were myelofibrosis, sickle cell disease, hereditary spherocytosis, and thalassemia major and intermedia. Pleural effusion was exudate in most cases and only a few cases of hemothorax were reported.^{7,22,23,25-28} The most interesting aspect of our presentation is that according to our knowledge, there is no previous case reported in the literature regarding pleural effusion induced by EMH masses in patient with thalassemia minor.

Early diagnosis of intrathoracic EMH will affect the management and the incidence of irreparable neurologic damage and airway obstructions.²⁹ The medical history of hematological disease coupled with X-ray computed tomography helps in diagnosis. Magnetic resonance is regarded as the technique of choice for the diagnosis and follow-up evaluation of spinal cord compression.^{30,31} Biopsy remains the best method for establishing a tissue diagnosis.³² Fine needle biopsy (FNB) is a reliable, rapid, inexpensive and relatively painless technique.¹¹

Treatment of EMH is unnecessary in the absence of complications^{33,34} and generally depends on how severe symptoms are, on the size of the pseudotumor, the patient's clinical condition and previous regimen. Management options include blood transfusions, hydroxyurea therapy, surgical decompression, radiotherapy, or any combination of these procedures.^{10,13} Surgical decompression or radiation therapy may be required in case of spinal cord compression or in case of fast growth, which may result in rupture and ensuing hemothorax.^{35,36}

Treatment of pleural effusion associated with intrathoracic EMH masses depends on the underlying disease, the shrinking or inactivation of the ectopic hematopoietic tissue, the production rate of pleural fluid, fluid's characteristics and the patient's clinical status. In the most of the hemoglobinopathies and myelofibrosis cases reported in the literature, fluid aspirations could not control pleural effusion and pleurodesis and blood transfusion or/and hydroxyurea therapy or/and radiotherapy were applied to these patients.^{22-24,26-28} The management of hemothorax caused by EMH should be individualized. Surgical intervention is the method of choice,^{28,37-39} but in some myelofibrosis cases hemothorax can be controlled by low dose radiation.^{7,28} In our case, only pleural fluid aspiration

was performed without relapse of the effusion during a period of ten months follow-up.

CONCLUSION

Pleural effusion caused by EMH masses in bone marrow dysfunction is a rare condition. Early diagnosis will affect the management and the incidence of irreversible neurologic damage or/and presence of airway problems. The management of these patients should be individualized.

This case report suggests that EMH related pleural effusion should be considered in the differential diagnosis in thalassemia minor patients with intrathoracic masses.

REFERENCES

- Fraser R, Pare J, Fraser R, et al. The normal chest. In: Fraser R, Pare J, Fraser R et al, eds. Synopsis of diseases of the chest, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 1994; 1-116.
- Duwe VB, Sterman HD, Musani IA. Tumors of the Mediastinum. Chest. 2005; 128:2893-909.
- Strollo DC, Rosado-de-christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors: part II. Tumors of the middle and posterior mediastinum. Chest. 1997; 112:1344-57.
- Glazer HS, Molina PL, Siegel MJ et-al. High-attenuation mediastinal masses on unenhanced CT. AJR Am J Roentgenol. 1991; 156:45-50.
- Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Rev 2012; 265:512-5.
- Bobylev D, Zhang R, Haverich A, Krueger M. Extramedullary haematopoiesis presented as intrathoracic tumor in a patient with alpha-thalassaemia. J Cardiothorac Surg. 2013; 8:120.
- Bartlett RP, Greipp PR, Tefferi A, Cupps RE, Mullan BP, Trastek VF: Extramedullary haematopoiesis manifesting as a symptomatic pleural effusion. Mayo Clin Proc 1995; 70:1161-4.
- Smith P, Manjoney D, Teicher J, Choi KN, Braverman AS. Massive haemothorax due to intrathoracic extramedullary haematopoiesis in a patient with thalassemia intermedia. Chest 1974; 65:210-2.
- Sohawon D, Lau KK, Lau T, Bowden DK. Extra-medullary haematopoiesis: A pictorial review of its typical and atypical locations. J Med Imaging Radiat Oncol 2012; 56:538-44.
- Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. Eur Spine J 2010; 19:871-8.
- Al-Marzooq YM, Al-Bahrani AT, Chopra R, Al-Momatten MI. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of intrathoracic extramedullary hematopoiesis presenting as a posterior mediastinal tumor in a patient with sickle cell disease: case report. Diagnostic Cytopathology 2004; 30:119-21.
- Orphanidou-Vlachou E, Tziakouri-Shiakalli C, Georgiades C. Extramedullary hemopoiesis. Semin Ultrasound CT MR 2014; 35:255-62.
- Taher A, Vichinsky E, Musallam K, et al. Extramedullary hematopoiesis: Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia: Thalassaemia International Federation; 2013.
- Dore F, Cianciulli P, Rovasio S, et al. Incidence and clinical study of ectopic erythropoiesis in adult patients with thalassemia intermedia. Ann Ital Med Int. 1992; 7:137-40.
- Shin KH, Sharma S, Gregoritch SJ, Lifeso RM, Bettigole R, Yoon SS. Combined radiotherapeutic and surgical management of a spinal cord compression by extramedullary hematopoiesis in a patient with hemoglobin E beta-thalassemia. Acta Haematol 1994; 91:154-7.
- Lalwani P, Chawla R, Kumar M, Tomar AS, Raman P. Posterior mediastinal mass: Do we need to worry much?. Ann Card Anaesth 2013; 16:289-92.
- Parsa K, Oreizy A. Nonsurgical approach to paraparesis due to extramedullary hematopoiesis. Report of two cases. J Neurosurg 1995; 82:657-60.
- Richter E. Extramedullary hematopoiesis with intraspinal extension in thalassemia. Aktuelle Radiol 1993; 3:320-2.
- Dore F, Pardini S, Gaviano E, et al. Recurrence of spinal cord compression from extramedullary hematopoiesis in thalassemia intermedia treated with low doses of radiotherapy. Am J Hematol 1993; 44:148.
- Salehi SA, Koski T, Ondra SL. Spinal cord compression in beta-thalassemia: case report and review of the literature. Spinal Cord 2004; 42:117-23.
- Haidar R, Mhaidli H, Musallam KM, Taher AT. The spine in beta-thalassemia syndromes. Spine (Phila Pa 1976) 2012; 37:334-9.
- Ibaba J, Kassapidis S, Demetis S, et al. Bilateral pleural effusions in a thalassemia intermedia patient with posterior mediastinal extramedullary hematopoietic masses. Hemoglobin 1999; 23:249-53.
- Peng MJ, Kuo HT, Chang MC. A case of intrathoracic extramedullary hematopoiesis with massive pleural effusion: successful pleurodesis with intrapleural minocycline. J Formos Med Assoc 1994; 93:445-7.
- Taher A, Skouri H, Jaber W, Kanj N. Extramedullary hematopoiesis in a patient with beta-thalassemia intermedia manifesting as symptomatic pleural effusion. Hemoglobin 2001; 25:363-8.
- Kupferschmid J, Shahian D, Villanueva A. Massive hemithorax associated with intrathoracic extramedullary hematopoiesis involving the pleura. Chest 1993; 103:974-5.
- Jowitt S, Burke D, Leggat H, Lewis P, Cryer R. Pleural effusion secondary to extramedullary haematopoiesis in a patient with idiopathic myelofibrosis responding to pleurodesis and hydroxyurea. Clin Lab Haem 1997; 19:283-5.
- Oren I, Goldman A, Hadda N, Azzam Z, Krivoy N, Alroy G. Ascites and pleural effusion secondary to extramedullary hematopoiesis. Am J Med Sci 1999; 318:286-8.
- Aessopos A, Tassiopoulos S, Farmakis D, et al. Extramedullary Hematopoiesis-Related Pleural Effusion: The Case of β -Thalassemia. Ann Thorac Surg 2006; 81:2037-43.
- Fetell MR, Stein BM. Spinal tumors. In: Rowland LP, editor. Merritt's textbook of neurology. 8. Philadelphia: Lea & Febiger;

- 1989:350–64.
30. Hassoun H, Lawn-Tsao L, Langevin ER, Lathi ES, Palek J. Spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis: a noninvasive management based on MRI. *Am J Hematol*. 1991; 37:201–3.
31. Chaljub G, Guinto F, Crow W, Kumar R. MRI diagnosis of spinal cord compression in beta thalassemia. *Spine*. 1991; 16:583–4.
32. Klippel N, Dehou MF, Bourgain C, Schots R, Keyser J, Ebinger G. Progressive paraparesis due to thoracic extramedullary hematopoiesis in myelofibrosis. Case report. *J Neurosurg*. 1993; 79:125–7.
33. Chu KA, Lai RS, Lee CH, Lu JY, Chang HC, Chiang HT. Intrathoracic extramedullary haematopoiesis complicated by massive haemothorax in alpha-thalassaemia. *Thorax* 1999; 54:466–8.
34. Santini M, Fiorelli A, Vicidomini G, Napolitano F. Intrathoracic Extramedullary Haematopoiesis Manifested as a Neoplastic Lesion Within Anterior Mediastinum. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:2001–4.
35. Verani R, Olson J, Moake JL: Intrathoracic extramedullary haematopoiesis: report of a case in a patient with sickle cell disease-B Thalassemia. *Am J Clin Pathol* 1980, 73:133–7.
36. Coşkun E, Süzer T, Sermez Y, Kildaci T, Tahta K: Spinal cord compression secondary to extramedullary haematopoiesis in thalassemia intermedia. *Eur Spine J* 1998, 7:501–4.
37. Smith P, Manjoney D, Teitcher J, Choi K, Braverman A. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with thalassemia intermedia. *Chest* 1988; 94:658–60.
38. Muthuswamy PP, Shah P, Patel R, et al. Intrathoracic extramedullary hematopoiesis simulating post-traumatic intrathoracic hemorrhage. *Am J Med* 1989;86:358–60.
39. Xiros N, Economopoulos T, Papageorgiou E, Barker DL. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with hereditary spherocytosis. *Ann Hematol* 2001; 80:38–40.

Ψευδο-κοιλότητα Πνεύμονα

Ελευθερία Χαϊνή¹,
Ελευθέριος Μαρκάκης¹,
Ανδρέας Αυθίνος¹,
Μάνος Αντωνάκης¹,
Δήμητρα Χαϊνή²,
Θεανώ Δημητρίου³,
Ηλίας Παπανικολάου¹

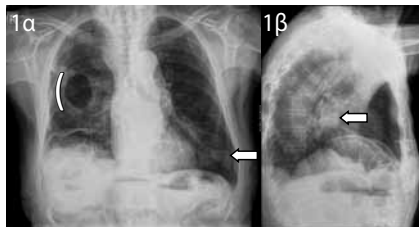
¹Πνευμονολογική Κλινική ΓΝ Κέρκυρας

²Ιατρικό Κέντρο Μαγνητική Κέρκυρας

³Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα ΓΝ Κέρκυρας

Λέξεις κλειδιά

- Ψευδοκοιλότητα πνεύμονα
- Ασβεστοποιός παχυπλευρίτις



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ακτινογραφία θώρακα. Στην οπισθοπρόσθια λήψη (1α) απεικονίζεται παχυτοιχωματική κοιλότης δεξιού μέσου πνευμονικού πεδίου με ομαλά εσωτερικά τοιχώματα (αγκύλη), μη ελεγχόμενη στην πλάγια λήψη (1β). Απεικονίζονται επίσης όζος στον αριστερό κάτω λοβό (οριζόντιο βέλος) και εντερικές έλικες άνωθεν του ήπατος.

Αλληλογραφία

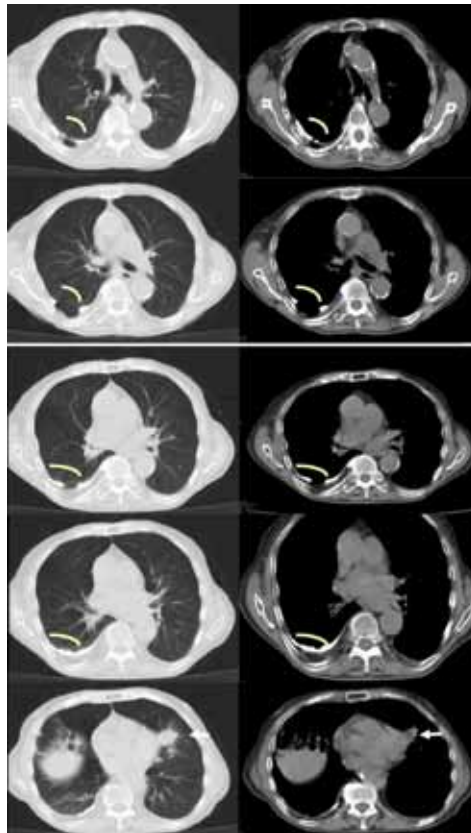
Ελευθερία Χαϊνή

Πνευμονολόγος, MMSc

Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν. Κέρκυρας

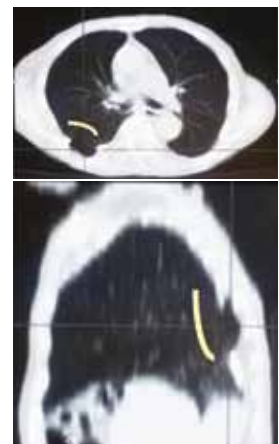
e-mail: elhaini@otenet.gr

Ασθενής 92 ετών, μη καπνιστής, με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης προσήλθε με από 24ώρου πυρετό 38° C και αιμόπτυση. Στην ακρόαση θώρακα δεν υπήρχαν παθολογικοί ήχοι. Η PO₂ ήταν 96% στην εισπνοή αέρα. Η ακτινογραφία θώρακα (Εικόνα 1) στην οπισθο-πρόσθια λήψη (Εικόνα 1α) ανέδειξε παχυτοιχωματική κοιλότητα με ομαλά εσωτερικά όρια κατά το δεξιό μέσον πνευμονικό πεδίο (αγκύλη), μη απεικονισθείσα στη πλάγια ακτινογραφία θώρακα (Εικόνα 1β). Απεικονίσθηκαν επίσης συμπαγής όζος παρακαρδιακά αριστερά (οριζόντιο βέλος) και εντερικές έλικες ύπερθεν του ήπατος.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Υπολογιστική Τομογραφία θώρακα. Δεν ελέγχεται η κοιλотική εξεργασία στο δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο. Απεικονίζεται εκτεταμένη ασβεστοποιός παχυπλευρίτις δεξιού ημιθωρακίου με ασυνέχειες και σχηματισμό ατελών κοιλотικών σχηματισμών (αγκύλη). Απεικονίζονται επίσης όζοι διαμέτρου 3 και 1 εκατοστών στο αριστερό κατώτερο πνευμονικό πεδίο (οριζόντιο βέλος), εντερικές έλικες ύπερθεν του ήπατος και διάταση κώνου και δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας.

Η Υπολογιστική Τομογραφία θώρακος (Εικόνες 2, 3) έδειξε εκτεταμένη ασβεστοποιός παχυπλευρίτιδα δεξιού ημιθωρακίου, χωρίς παρουσία κοιλότητας. Η ασβεστοποιός παχυπλευρίτις παρουσίαζε ασυνέχειες και σχηματισμό ατελών κοιλотικών σχηματισμών (αγκύλες), η προβολή των οποίων έδωσε προφανώς την εικόνα του κοιλотικού σχηματισμού στην οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα. Απεικονίσθηκαν επίσης όζοι στο αριστερό κάτω πνευμονικό πεδίο (οριζόντια βέλη), υψηλή θέση εντερικών ελίκων και διάταση πνευμονικής αρτηρίας.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Οβελιαία τομή της Αξονικής Τομογραφίας απεικονίζει επίσης την ατελή κοιλότητα σχηματιζόμενη από την ασβεστοποιός παχυπλευρίτιδα (αγκύλη).

Lung pseudo-cavity

**Eleftheria Haini¹,
Eleftherios Markatis¹,
Antreas Afthinos¹,
Manos Antonakis¹,
Dimitra Haini²,
Theano Dimitriou³,
Kyriakos D. Hainis¹**

¹Pneumology Department Corfu General Hospital, Greece

²Medical Centre Magnetic of Corfu, Greece

³Radiology Lab Corfu General Hospital, Greece

Key words:

- Lung pseudo-cavity
- Chest calcified pleurisy

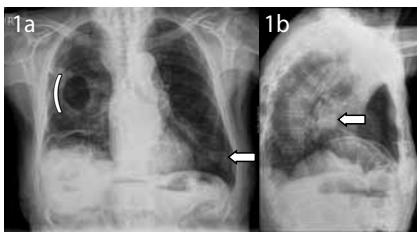


FIGURE 1. Chest X-ray. Posteroanterior view (1a) shows a lung cavity with thick walls and smooth internal wall outline on the right middle lung field (*bracket*). The cavity is not depicted on the lateral view (1b). A nodule in the left lower lobe (*horizontal arrow*) and high position of intestine can also be seen.

Correspondence:

Eleftheria Haini
Pneumologist Physician, MMSc
Pneumology Dpt, Corfu General, Hospital
e-mail: elhaini@otenet.gr

A 92-years-old patient, non-smoker, with a history of hypertension was presented with fever and hemoptysis. On chest auscultation there were no abnormal breath sounds. PO₂ was 96% in room air breathing. The posterior-anterior chest radiograph (Figure 1a) revealed a cavity with thick walls and smooth internal limits on the right middle lung field, not depicted in the lateral chest radiograph (Figure 1b). A nodule in the left lower lung field (*horizontal arrow*) and loops of intestine over the liver were also illustrated.

Chest Computerized Tomography (Figures 2, 3) showed right-sided extensive calcified pleurisy without presence of any cavity. The calcified pleurisy presented discontinuities and formation of imperfect cavity formations (*brackets*), the projection of which apparently gave the image of lung cavity formation. Nodules in the left lower field (*horizontal arrow*), intestine over the liver and dilated pulmonary artery were also illustrated.

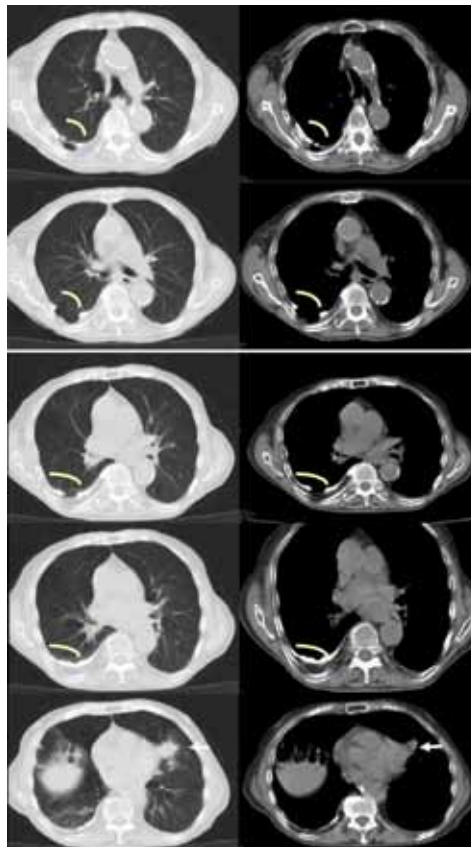


FIGURE 2. Chest Computed Tomography. No lung cavity is depicted. Extensive right-sided calcified pleurisy with discontinuities and incomplete cavity formations is present (*brackets*). Nodules 3 (*horizontal arrow*), and 1 cm in diameter on the left lower lung field, intestine over the liver and dilated pulmonary artery can also be seen.

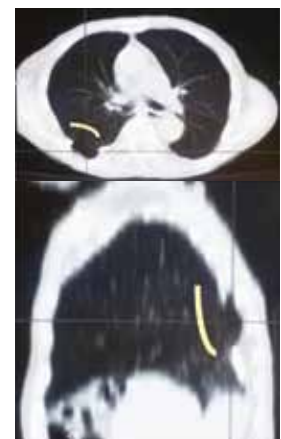


FIGURE 3. Sagittal section of CT also reveals the incomplete cavity formed by calcified pleurisy (*bracket*).

Ευρήματα της εποχικής γρίπης στην αξονική τομογραφία θώρακος

**Μαρία Κηπουρού¹,
Ιωάννης Τσανακτσίδης²,
Παύλος Μιχαηλόπουλος¹,
Χριστόφορος Μπίκας¹,
Ευάγγελος Ντιναπόγιας¹,
Γεώργιος Σπυρόπουλος¹,
Κωνσταντίνος Κατσούλης¹**

¹Πνευμονολογική Κλινική 424 ΓΣΝΕ,
Θεσσαλονίκη

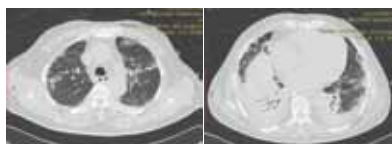
²Ακτινολόγος, Τμήμα Αξονικού Τομογράφου
424 ΓΣΝΕ, Θεσσαλονίκη

Η εποχική γρίπη είναι ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, κυρίως εξαιτίας των χαρακτηριστικών της να προκαλεί ετήσιες επιδημίες τους χειμερινούς μήνες και σοβαρή νόσο με θανατηφόρο κατάληξη.

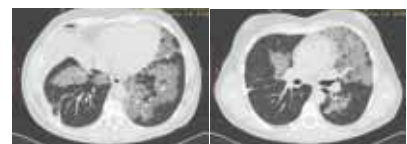
Στις εικόνες φαίνονται τα ευρήματα από την αξονική τομογραφία θώρακος των 4 περιστατικών με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη νόσο από τον ιό της γρίπης, που νοσηλεύτηκαν στο Νοσοκομείο μας, τη φετινή χρονιά (2015-2016). Τα ακτινολογικά ευρήματα αφορούν κυρίως διηθήσεις τύπου θολής υάλου (ground glass) με αμφοτερόπλευρη κατανομή, εικόνα πύκνωσης με αεροβρογχόγραμμα σε άλλοτε άλλο βαθμό, ενώ σε 2 περιστατικά υπάρχει και πρότυπο λιθόστρωτου (crazy paving).

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα απεικονιστικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακα στους ασθενείς με εποχική γρίπη είναι περιορισμένα¹. Περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές είναι διαθέσιμες όσον αφορά τη γρίπη των χοίρων και την πανδημία της γρίπης το 2009^{2,3}. Το κυρίαρχο ακτινολογικό πρότυπο της πνευμονικής προσβολής από τον ιό της γρίπης φαίνεται να είναι αυτό των διηθήσεων δίκην θολής υάλου (ground glass), με ή χωρίς πολυεστιακές πυκνώσεις και με κατανομή συνήθως αμφοτερόπλευρη, περιβρογχαγγειακή και υποϋπεζωκοτική¹⁻³.

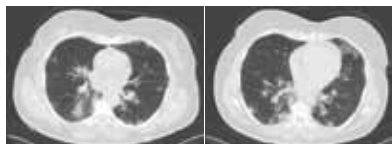
Συνολικά, τα ακτινολογικά ευρήματα της προσβολής του αναπνευστικού από την εποχική γρίπη είναι περισσότερο συμβατά με αυτά του Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού συνδρόμου (SARS) και της οργανούμενης πνευμονίας², ενώ διαφοροποιούνται σαφώς από τα συνήθη ευρήματα της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας (συνηθέστερα πυκνώσεις και ενσφήνωση βλέννης⁴). Είναι ενδιαφέρον ότι ενώ οι διηθήσεις τύπου θολής υάλου έχουν βρεθεί ακόμα και στο 100% των ασθενών με πνευμονική προσβολή από τη γρίπη των χοίρων, λιγότεροι από τα 2/3 των ασθενών παρουσίαζαν και εικόνα πύκνωσης¹. Η παρατήρηση αυτή μάλιστα έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι η παρουσία πύκνωσης στους ασθενείς με προσβολή του αναπνευστικού από τη γρίπη υποδεικνύει την επιμόλυνση με μικροβιακό παράγοντα⁴.



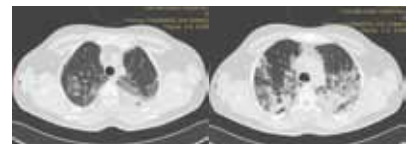
ΕΙΚΟΝΕΣ 1,2. 1° περιστατικό: Ασθενής 69 ετών με ιστορικό ΣΝ. Νοσηλεία στη ΜΕΘ λόγω σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας σε έδαφος λοίμωξης από τον ιό της γρίπης, καλή κλινική έκβαση.



ΕΙΚΟΝΕΣ 3,4. 2° περιστατικό: Ασθενής 50 ετών με πρόσφατο OEM, παρουσίασε εμπύρετο μετά την έξοδό του από την καρδιολογική κλινική. Μικρές ανάγκες σε οξυγονοθεραπεία και καλή κλινική έκβαση.



ΕΙΚΟΝΕΣ 5,6. 3° περιστατικό: Γυναίκα ασθενής 46 ετών, με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, νοσηλεία σε κοινό θάλαμο με μικρές ανάγκες σε οξυγονοθεραπεία και καλή κλινική έκβαση.



ΕΙΚΟΝΕΣ 7,8. 4° περιστατικό: Ασθενής 47 ετών, χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες. Ανάγκη για νοσηλεία σε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας για 10 ημέρες με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, καλή κλινική έκβαση.

Αλληλογραφία

Μαρία Κηπουρού, Επίταρος-Πνευμονολόγος,
Πνευμονολογική Κλινική 424 ΓΣΝΕ, Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: 6947825795,
E-mail: mariakipo@hotmail.com

Seasonal influenza chest CT findings

**Maria Kipourou¹,
Ioannis Tsanaktsidis²,
Pavlos Michailopoulos¹,
Xristoforos Bikas¹,
Evangelos Ntinapogias¹,
George Spiropoulos¹,
Konstantinos Katsoulis¹**

¹Pneumology Clinic, 424 General Military Hospital, Thessaloniki, Greece

²Ακτινολόγος, Τμήμα Αξονικού Τομογράφου
424 General Military Hospital, Thessaloniki, Greece

Seasonal influenza is a serious public health issue that can cause annual epidemics during winter as well as severe illness and death, in high risk populations.

Chest Computed Tomography (CT) findings of 4 patients hospitalised due to microbiologically confirmed influenza lung disease, in 424 General Military Hospital, during the 2015-2016 season, are shown in the attached pictures. The main imaging findings were bilateral ground glass opacities, with areas of consolidation, as well as crazy paving pattern in 2 cases.

There is limited literature data regarding chest CT findings in patients suffering from lung involvement due to seasonal influenza; more data regarding swine-origin influenza and influenza pandemics (2009) is available. The predominant pattern of pulmonary involvement due to influenza virus is that of multifocal ground glass attenuation opacities, with or without consolidation areas, distributed bilaterally, peribronchovascularly and subpleurally¹⁻³.

As a result, seasonal influenza, severe acute respiratory syndrome (SARS) and organising pneumonia share common features in chest CT scan; on the other hand these findings differ largely from those of pneumococcal pneumonia (typically consolidation and mucoid impaction¹). It is noteworthy that ground glass opacities were found in almost 100% of patients with lung involvement due to swine-origin influenza, whereas consolidation was present in less than 2/3 of patients¹. This observation has even led to the hypothesis that the presence of consolidation in patients with influenza lung disease may imply the presence of concurrent bacterial superimposed infection⁴.

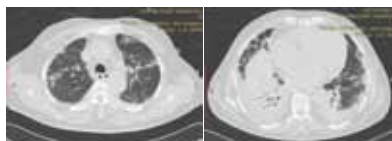


FIGURE 1,2. 1st case: 69-year-old patient with history of coronary disease. ICU admission due to serious respiratory failure, resulting from influenza virus disease, with favorable clinical outcome.

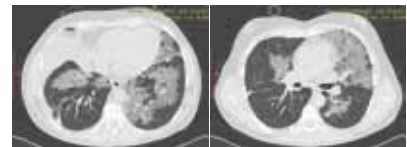


FIGURE 3,4. 2nd case: 50-year-old patient hospitalized due to acute myocardial infarction presented with fever a few days after his exit from the cardiology department. Favorable clinical outcome.

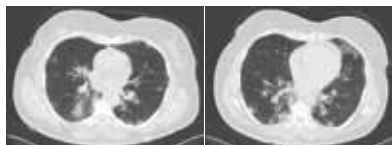


FIGURE 5,6. 3rd case: 46-year-old female patient, elevated BMI. Mild respiratory failure, favorable clinical outcome.

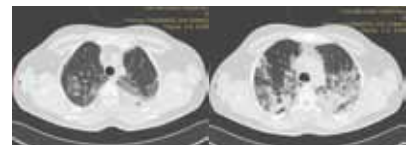


FIGURE 7,8: 4th case: 47 year-old-patient, without predisposing factors. Severe respiratory failure with favorable clinical outcome.

Correspondence:

Maria Kipourou, Pneumology Clinic, 424 General Military Hospital, Thessaloniki, Greece,
Tel.: 6947825795,
E-mail: mariakipo@hotmail.com

Ατελεκτασία από πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις υποδυόμενες όγκο

**Μάνος Αντωνάκης¹,
Κώστας Παγκράτης¹,
Ελευθερία Χαϊνή¹,
Ανδρέας Αυθίνος¹,
Ελευθέριος Μαρκάτης¹,
Διονύσιος Ζαλαχώρης¹,
Χρήστος Παναουρίδης²,
Κυριάκος Δ. Χαϊνης¹**

¹Πνευμονολογική Κλινική Γενικού
Νοσοκομείου Κέρκυρας
²Ακτινολογικό Εργαστήριο Γενικού
Νοσοκομείου Κέρκυρας

Λέξεις κλειδιά

- Εισρόφηση
- Πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις
- Ατελεκτασία πνεύμονα
- Βρογχοσκόπηση

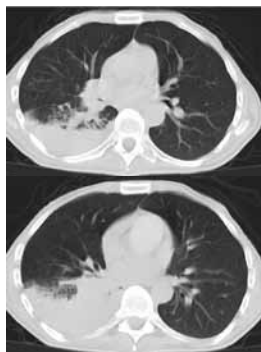


ΕΙΚΟΝΑ 1. Ακτινογραφία Θώρακα. Απεικονίζονται πύκνωση / ατελεκτασία δεξιού κάτω πνευμονικού πεδίου και δεξιά υπεζωκοτική συλλογή.

Αλληλογραφία

Κυριάκος Δ. Χαϊνης, MD, PhD, FCCP
Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής
Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας
e-mail: hainisd@otenet.gr

Άνδρας, 45 ετών, με ιστορικό Νόσου του Κινητικού Νευρώνα και χρόνια χρήση ψυχοφαρμάκων, διεκομίσθη με υψηλό πυρετό 39.5°C, κατακράτηση βρογχικών εκκρίσεων και υποξαιμία. Η **Ακτινογραφία Θώρακα** (Εικόνα 1) έδειξε πύκνωση/ατελεκτασία δεξιού κάτω πνευμονικού πεδίου υποστηρικτική εισρόφησης και υπεζωκοτική συλλογή. Ο **εργαστηριακός έλεγχος** ήταν αξιοσημείωτος για μεγάλη λευκοκυττάρωση (Λευκά 34500 cells/mcL, Πολυμορφοπύρρηνα 95%) και C-reactive protein 28 mg/dL (φ.τ. <0.5 mg/dL). Αντιμετωπίστηκε με οξυγονοθεραπεία, συνδυασμό αντιβίωσης για αναερόβια, Gram θετικά και αρνητικά μικρόβια, παρεντερική σίτιση, ενδοφλέβια ενυδάτωση και φυσικοθεραπεία. Λόγω περαιτέρω σοβαρής κλινικής επιδείνωσης ο ασθενής υποβλήθηκε σε **Υπολογιστική Τομογραφία Θώρακα** (Εικόνα 2) η οποία έδειξε ογκομορφή σκίαση δεξιάς πύλης συμπιέζουσα τον διάμεσο βρόγχο, πύκνωση και ατελεκτασία του δεξιού κάτω λοβού και δεξιά υπεζωκοτική συλλογή. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε επείγουσα **βρογχοσκόπηση** (Εικόνα 3) η οποία αποκάλυψε άφθονες πυώδεις εκκρίσεις στη τραχεία (Εικόνα 3α), στην κύρια τρόπιδα και τους δύο στελεχιαίους βρόγχους (Εικόνα 3β), αποφράσσουσες πλήρως τον δεξιό στελεχιαίο βρόγχο (Εικόνα 3β, 3γ), και περιφερικούς βρόγχους του δεξιού βρογχικού δένδρου (Εικόνα 3δ). Μετά από αναρρόφηση 200 ml πυωδών εκκρίσεων (Εικόνα 4) και επανειλημμένων βρογχικών εκπλύσεων όλα τα στόμια ελέγχθηκαν ανοικτά χωρίς ενδοσουλικά παθολογικά ευρήματα (Εικόνα 3ε, 3στ). **Ακτινογραφία Θώρακα μετά τη βρογχοσκόπηση** (Εικόνα 5) έδειξε υποχώρηση της ατελεκτασίας, παραμονή της πύκνωσης και της υπεζωκοτικής συλλογής. Η καλλιέργεια των βρογχικών εκκρίσεων απέβη θετική για *Candida Albicans*. Έγινε τροποποίηση της αντιβίωσης βάσει του αντιβιογράμματος. Ο ασθενής παρουσίασε σημαντική κλινική βελτίωση μετά τη βρογχοσκόπηση, αλλά στη συνέχεια η κατάσταση του επιδεινώθηκε και τελικά απεβίωσε.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Αξονική Τομογραφία Θώρακα. Απεικονίζονται ογκομορφή σκίαση δεξιάς πύλης συμπιέζουσα τον διάμεσο βρόγχο, πύκνωση και ατελεκτασία του δεξιού κάτω λοβού και δεξιά υπεζωκοτική συλλογή.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Μακροσκοπική εικόνα αναρροφηθέντων βρογχικών εκκρίσεων.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Επείγουσα βρογχοσκόπηση αποκάλυψε άφθονες πυώδεις εκκρίσεις στη τραχεία (Εικ. 3α), στην κύρια τρόπιδα και τους δύο στελεχιαίους βρόγχους (Εικ. 3β), αποφράσσουσες πλήρως τον δεξιό στελεχιαίο βρόγχο (Εικ. 3β, 3γ), και περιφερικούς βρόγχους του δεξιού βρογχικού δένδρου (Εικ. 3δ). Μετά από αναρρόφηση 200 ml

πυωδών εκκρίσεων (Εικόνα 4) και επανειλημμένων βρογχικών εκπλύσεων όλα τα στόμια ελέγχθηκαν ανοικτά χωρίς ενδοσουλικά παθολογικά ευρήματα (Εικ. 3ε, 3στ).



ΕΙΚΟΝΑ 5. Ακτινογραφία θώρακα μετά τη βρογχοσκόπηση έδειξε υποχώρηση της ατελεκτασίας, παραμονή της πύκνωσης και της υπεζωκοτικής συλλογής.

Lung atelectasis due to purulent bronchial secretions mimicking tumour

**Manos Antonakis¹,
Kostas Pagratis¹,
Eleftheria Haini¹,
Andreas Afthinos¹,
Eleftherios Markatis¹,
Dionysis Zalachoris¹,
Christos Panaouridis²,
Kyriakos D. Hainis¹**

¹Pneumology Department, Corfu General Hospital, Greece,

²Radiology Lab, Corfu General Hospital, Greece

Key words

- Aspiration,
- Purulent bronchial secretions,
- Lung atelectasis,
- Bronchoscopy



FIGURE 1. Chest radiography shows consolidation/atelectasis of the right lower lung field and right-sided pleural effusion.

Correspondence:

Kyriakos D. Hainis, MD, PhD, FCCP,
Director of Pneumology Department,
Corfu General Hospital, Greece
E-mail: hainisd@otenet.gr

A 45-years-old man, with a history of Motor Neuron Disease and chronic use of psychoactive medicine, was admitted in severe condition with high fever 39.5°C, bronchial secretion retention and hypoxemia. **Chest radiography** (Figure 1) showed right lower lung field consolidation/atelectasis, probably due to aspiration, and pleural effusion. **Laboratory tests** were remarkable for severe leucocytosis (White Blood Cell Count 34500 cells/mcL, Neutrophils 95%) and C-reactive protein 28 mg/dL 28 (n.v. <0.5 mg/dL). He was managed with supplemental oxygen, antibiotic schedule against anaerobic, gram positive and negative bacteria, parenteral nutrition, intravenous fluids, and physiotherapy. Due to further serious clinical deterioration a **Chest Computed Tomography** (Figure 2) was performed which showed a right hilum tumour-like shadow compressing the interlobular bronchus, consolidation/atelectasis of the right lower lobe and right-sided pleural effusion. The patient underwent **emergent bronchoscopy** (Figure 3) which revealed copious purulent secretions into the trachea (Fig. 3a), in the main carina and both stem bronchi (Fig. 3b), completely occluding the right stem bronchus (Fig. 3b, 3c) and the right peripheral bronchi (Fig. 3d). After aspirating 200 ml of purulent bronchial secretions (Figure 4) and repeated bronchial washes all the right bronchi were open without intraluminal abnormalities (Fig. 3e, 3f). **Chest radiography after bronchoscopy** (Figure 5) showed regression of the right lower lobe atelectasis, without changing of the right lower lung field consolidation and pleural fluid. Culture of the bronchial secretions was positive for *Candida Albicans*. The antibiotic schedule was modified in accordance to susceptibility testing. The patient presented significant improvement after the bronchoscopy but his condition was again deteriorated and he was finally died.

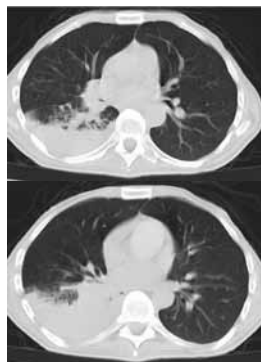


FIGURE 2. Chest Computerized Tomography shows a right hilum tumour-like shadow compressing the interlobular bronchus, consolidation/atelectasis of the right lower lobe and right-sided pleural effusion.



FIGURE 4. Aspirated bronchial secretions.

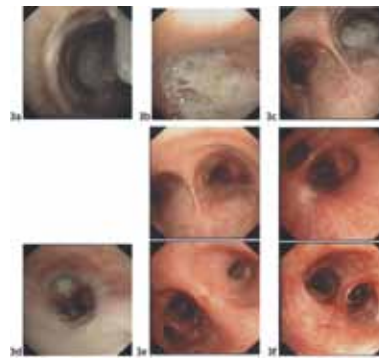


FIGURE 3. Emergent bronchoscopy revealed copious purulent secretions into the trachea (Fig. 3a), in the main carina and both stem bronchi (Fig. 3b), completely occluding the right stem bronchus (Fig. 3b, 3c) and the right peripheral bronchi (Fig. 3d). After aspirating 200 ml of purulent bronchial secretions (Figure 4) and repeated bronchial

washes all the right bronchi were open without intraluminal abnormalities (Fig. 3e, 3f).



FIGURE 5. Chest radiography after bronchoscopy showed regression of the right lower lobe atelectasis, without changing of the right lower lung field consolidation and pleural fluid.

Πνευμονικές μεταστάσεις από καρκίνο παγκρέατος σε έδαφος κοινής ποικίλλουσας ανοσοανεπάρκειας

**Αναστάσιος Εσκιτζής,
Ευδοξία Στεργίου,
Αθανάσιος Ζαχαρίας,
Μαρία Παπαθανασίου,
Αντώνης Αντωνιάδης**

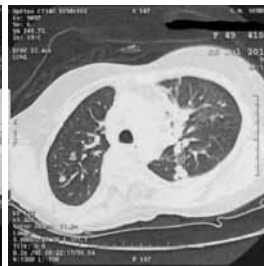
Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο
Σερρών

Γυναίκα 40 ετών με γνωστή κοινή ποικίλλουσα ανοσοανεπάρκεια υπό θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρινών και με γνωστές βρογχεκτασίες και χρόνια αποστήματα πνευμόνων προσήλθε λόγω αιμοπτύσεων.

Η κοινή ποικίλλουσα ανοσοανεπάρκεια αποτελεί πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια και είναι η συχνότερη μορφή σοβαρής ανεπάρκειας ανοσοσφαιρινών που απαντάται σε παιδιά και ενήλικες. Οι εκδηλώσεις της από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνουν συχνές βακτηριακές λοιμώξεις, βρογχεκτασίες, περιοριστική ή αποφρακτική πνευμονοπάθεια και κοκκιωματώδη – λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονοπάθεια με τη μορφή κοκκιωματώδους πνευμονοπάθειας, θυλακιδώδους βρογχιολίτιδας, λεμφοειδούς υπερπλασίας ή λεμφοειδούς διάμεσης πνευμονίας. Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας, είναι αυξημένος. Για το λόγο αυτό, αλλά και στα πλαίσια διερεύνησης της αιμόπτυσης, διενεργήθηκε HRCT που ανέδειξε αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα, με κοιλοποίηση σε ορισμένα εξ αυτών (Εικόνες 1 και 2) και αξονική τομογραφία κοιλιάς που αποκάλυψε χωροκατακτητική εξεργασία παγκρέατος με χαρακτηρισ κακοήθους νεοπλασματος (Εικόνα 3), οπότε κάποια από τα πνευμονικά διηθήματα πιθανότατα αντιστοιχούν σε μεταστατικές εστίες.



ΕΙΚΟΝΑ 1



ΕΙΚΟΝΑ 2



ΕΙΚΟΝΑ 3

Αλληλογραφία

Δρ. Αντώνης Αντωνιάδης,
Συντονιστής Διευθυντής, Πνευμονολογική Κλινική
Γενικό Νοσοκομείο Σερρών
2ο χλμ ΕΟ Σερρών - Δράμας, 62120 Σέρρες
Τηλ.: 23210 94431
E-mail: antonisant100@gmail.com

Pulmonary metastases from pancreatic cancer in a patient with common variable immunodeficiency

**Anastasios Eskitzis,
Eudoxia Stergiou,
Athanasios Zacharias,
Maria Papathanasiou,
Antonis Antoniadis**

Pneumonology Department, General Hospital
of Serres, Greece

40-year old woman with common variable immunodeficiency receiving immunoglobulin replacement therapy and with known bronchiectasis and chronic lung abscesses presented with haemoptysis.

Common variable immunodeficiency is a primary immunodeficiency disorder and is the most common form of severe antibody deficiency affecting both children and adults. Manifestations from the lower respiratory tract include frequent bacterial infections, bronchiectasis, restrictive or obstructive lung disease and granulomatous-lymphocytic interstitial disease presenting as granulomatous lung disease, follicular bronchiolitis, lymphoid hyperplasia or lymphoid interstitial pneumonia. The risk for malignancies is increased. For this reason and as part of the work-up for haemoptysis a high resolution CT of the chest was performed, which showed bilateral pulmonary infiltrates, partially with cavitation (Figures 1 and 2), as well as a CT of the abdomen, which revealed a mass in the pancreas with malignant characteristics (Figure 3). Therefore, it is assumed that some of the infiltrates may represent pulmonary metastases.



FIGURE 1

FIGURE 2

FIGURE 3

Αλληλογραφία

Dr. Antonis Antoniadis,
Chief, Pneumonology Department,
General Hospital of Serres,
2nd km EO Serres-Drama, 62120 Serres, Greece
Tel.: +30 2321094431
E-mail: antonisant100@gmail.com

Tractatus για την έκτη φήμη του Ιωάννη Ιωαννίδη

Δημοσθένης Μπούρος, MD, PhD, FCCP, FERS, FAPSR

Καθηγητής Πνευμονολογίας,
Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Κυκλοφόρησε από τις εκδόσεις ΚΕΔΡΟΣ το νέο βιβλίο του συναδέλφου Ιωάννη Ιωαννίδη, ο οποίος κατέχει την έδρα C.F. Rehnborg στην πρόληψη νοσημάτων στο πανεπιστήμιο Stanford όπου είναι τακτικός καθηγητής στην ιατρική σχολή και τιμητικά καθηγητής στη σχολή ανθρωπιστικών και θετικών επιστημών. Έχει διατελέσει επίσης καθηγητής στα πανεπιστήμια Ιωαννίνων, Harvard, Tufts και Imperial College. Γεννήθηκε στη Νέα Υόρκη το 1965 και έχει ζήσει σε πολύ διαφορετικά μέρη. Το περιοδικό The Atlantic τον χαρακτήρισε το 2010 ως τον πλέον τολμηρό διανοητή-επιστήμονα. Τα δύο τελευταία βιβλία του, η Τοκάτα για την κόρη με το καμένο πρόσωπο και οι Παραλλαγές πάνω στην

τέχνη της φυγής και ένα απονενομημένο ριτσερκάρ, συμπεριλήφθηκαν στη βραχεία λίστα των ετήσιων βραβείων του Αναγνώστη.

Στο βιβλίο αυτό ο συγγραφέας περιλαμβάνει και κατάλογο των πλέον αναφερόμενων Ελλήνων επιστημόνων στη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία. Συνοπτικά, ο κατάλογος περιλαμβάνει 714 επιστήμονες με ελληνικά ονόματα που πληρούν και τα τέσσερα παρακάτω κριτήρια:

A. Συνολικός αριθμός αναφορών $C\text{-total} \geq 4000$.

B. Συνολικός αριθμός αναφορών $C\text{-max3} \geq 1000$ στις τρεις δημοσιεύσεις (εργασίες, βιβλία ή όποιες άλλες δημοσιεύσεις) με το μεγαλύτερο αριθμό αναφορών σαν μόνος, πρώτος ή τελευταίος συγγραφέας,

Γ. Γινόμενο συνολικού αριθμού αναφορών και συνολικού αριθμού αναφορών στις τρεις δημοσιεύσεις με το μεγαλύτερο αριθμό αναφορών



Εκδόσεις: ΚΕΔΡΟΣ, Έτος έκδοσης: 2016, ISBN: 978-960-04-4687-6, Αριθμός σελίδων: 360

http://www.kedros.gr/product_info.php?manufacturers_id=&products_id=8561

Αλληλογραφία:

Καθηγητής Δημοσθένης Μπούρος
Α' Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
ΓΝΝΘΑ «ΣΩΤΗΡΙΑ»,
Μεσογείων 152, Αθήνα ΤΚ 11527
Τηλ.: +30-210 7763557, 7763559, 7763500
E-mail: dbouros@med.uoa.gr, debouros@gmail.com

σαν μόνος, πρώτος ή τελευταίος συγγραφέας C-total $\times$ C-max3 $\geq$ 7000000

Δ. Συνολικός αριθμός αναφορών $\geq$ 400 στις τρεις δημοσιεύσεις με το μεγαλύτερο αριθμό αναφορών με έναν ή δύο μόνο συγγραφείς ή ως πρώτος συγγραφέας (εξαιρούνται οι δημοσιεύσεις κατευθυντηρίων γραμμών [guidelines]).

Ε. Αριθμός αναφορών ανά δημοσίευση $\geq$ 25

Τα δεδομένα έχουν συλλεγεί και ενημερωθεί μέχρι το πρώτο μισό του 2016 και στηρίζονται στη βάση Google Scholar ως προς τον αριθμό αναφορών, καθώς η βάση αυτή έχει την καλύτερη κάλυψη των περισσότερων γνωστικών περιοχών. Για το κριτήριο Ε έχει χρησιμοποιηθεί σαν παρονομαστής στον υπολογισμό ο αριθμός δημοσιεύσεων σύμφωνα με τη βάση Scopus καθώς ο αριθμός δημοσιεύσεων δεν υπολογίζεται αξιόπιστα στη βάση Google Scholar. Σε σχέση με τον κατάλογο που είχε δημοσιευτεί πριν 2 χρόνια στις «Παραλλαγές πάνω στην τέχνη της φυγής και ένα απονενομημένο ριτσερκάρ» (εκδόσεις Κέδρος, 2014), η πρόθεση είναι να χρησιμοποιηθούν κριτήρια που θα επιτρέπουν την επιλογή περίπου διπλάσιου

αριθμού επιστημόνων. Οι επιστήμονες που έχουν επιλεγεί ανήκουν κατά συνέπεια περίπου στο κορυφαίο 0.2% των επιστημόνων ανάμεσα σε όλους όσους έχουν δημοσιεύσει τουλάχιστον μια επιστημονική δημοσίευση.

Από τους 714 επιστήμονες με ελληνικά ονόματα που πληρούν και τα τέσσερα παραπάνω κριτήρια η πλειονότητα εργάζεται στην Β. Αμερική, ενώ 86 εργάζονται σε Ελληνικά ανώτατα ιδρύματα ή ερευνητικά κέντρα. Οι περισσότεροι επιστήμονες ανήκουν στα πανεπιστήμια Αθηνών, Πατρών και του ΕΜΠ και το ερευνητικό κέντρο BSRC Alexander Fleming.

Ενδιαφέρον είναι ότι από αυτούς οι 29 ανήκουν στις Ιατρικές Σχολές, κυρίως των Αθηνών και ακολουθούν οι ιατρικές σχολές των Ιωαννίνων (3), της Θεσσαλονίκης (2), της Κρήτης (1) και του ΔΠΘ (1). Σε αυτούς περιλαμβάνονται ένας καθηγητής της Εντατικής Θεραπείας και ένας της Πνευμονολογίας.

Το νέο βιβλίο του συναδέλφου κ. Ιωαννίδη, όπως και τα προηγούμενα, είναι ένα συναρπαστικό ανάγνωσμα και συνιστάται ανεπιφύλακτα σε όλους, ασχέτως της επιστήμης που διακονούν.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

Cover letter

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

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

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

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

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

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

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

Text. The paper should include the following sections:

Introduction

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

Methods

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

Results

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

Discussion

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

Acknowledgements

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

References

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

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

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

- *Chapter in a book*: Kyriakou D, Alexandrakis M, Bouros D. Pleural effusions in blood diseases. In: Bouros D. (editor). *Pleural Disease*. Marcel Dekker, New York, 2004, pp. 621-38.

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

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

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

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

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

SUBMISSION:

Editor-in-Chief:

Professor Demosthenes Bouros MD, FCCP

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

152 Messogeion Ave, 11527, Athens, GREECE

Tel/Fax: +30-210-74.87.723

www.pneumon.org

www.hts.org.gr

e-mail: pneumon@hts.org.gr