

κεφαλαιο 17

Πνευμονικά νοσήματα επαγόμενα από φάρμακα και ιατρικές πράξεις

Philippe Camus

Για πολλές παλιότερες και νεότερες φαρμακευτικές ουσίες, η σχέση κόστους-οφέλους είναι ξεκάθαρα υπέρ της θεραπείας πολλών νεοπλασματικών παθήσεων, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής ή της πνευμονικής υπέρτασης και των καρδιακών αρρυθμιών. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών που εκτίθενται στα φάρμακα (λαμβάνόμενα στη σωστή δοσολογία) για τη θεραπεία των παθήσεων αυτών, μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες από το αναπνευστικό. Είναι υποχρέωση, λοιπόν, των ογκολόγων, καρδιολόγων, ρευματολόγων, γενικών ιατρών, επειγοντολόγων, παθολογανατόμων και πνευμονολόγων να γνωρίζουν καλά τις αναπνευστικές παθήσεις που οφείλονται σε φάρμακα.

Η αναγνώριση ότι ένα αναπνευστικό πρόβλημα έχει προκληθεί από τη χορήγηση ενός φαρμάκου ή ενός συνδυασμού φαρμάκων είναι πρωταρχικής σημασίας σε κλινικό επίπεδο. Οι ασθενείς μπορεί να γλιτώσουν περιττές επεμβατικές μεθόδους διάγνωσης, συμπεριλαμβανομένης της βιοψίας πνεύμονα, ή/και την εμπειρική θεραπεία με κορτικοστεροειδή για τη διάγνωση μιας εναλλακτικής πάθησης αναμένοντας τα αποτελέσματα μίας δοκιμαστικής διακοπής-επαναχορήγησης του υπεύθυνου φαρμάκου, η οποία μπορεί να είναι διαγνωστική. Η περαιτέρω βλάβη συνήθως μπορεί να προληφθεί, αν η χρήση του υπεύθυνου παράγοντα σταματήσει νωρίς. Μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται έτσι ώστε η υποκείμενη πάθηση, για την οποία το φάρμακο χορηγήθηκε, να αντιμετωπιστεί καταλλήλως με τη χρήση άλλων φαρμάκων και ο ασθενής να μην επανεκτεθεί αδικαιολόγητα στον υπεύθυνο παράγοντα. Σε κάθε περίπτωση, είναι απαραίτητος ο προσεκτικός αποκλεισμός άλλων αιτιών και η διαφορική διάγνωση ποικίλει ανάλογα με την κλινική εικόνα, το πρότυπο της αναπνευστικής βλάβης, το λαμβανόμενο φάρμακο και την υποκείμενη νόσο.

Ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός φαρμάκων ($n=455$), ορμονών και υπό έρευνα παραγόντων έχουν συσχετιστεί με σοβαρές παρενέργειες από το αναπνευστικό στους ενήλικες, στα παιδιά, στους επαγγελματίες υγείας και σε άτομα που εργάζονται στη φαρμακοβιομηχανία ή χειρίζονται τα φάρμακα αυτά με άλλο τρόπο, καθώς και σε ζώα συντροφιάς, άλογα και βοοειδή. Μια λίστα δυνητικά τοξικών φαρμάκων, η οποία ανανεώνεται περιοδικά, είναι διαθέσιμη στο διαδίκτυο στην ιστοσελίδα του Pneumotox (www.pneumotox.com), με την υποστήριξη των ερευνητών του GEPPi (Groupe d'Etudes de la Pathologie Pulmonaire Iatrogene). Παράγοντες που πρόσφατα προκάλεσαν ενδιαφέρον ή ανησυχία εμφανίζονται στον Πίνακα 17-1. Οι

ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, όπως η αμιοδαρόνη, τα αντινεοπλασματικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα, η νιτροφουραντοίνη ή τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), εμφανίζονται ακόμη συχνά. Εξαιτίας, όμως, της λιγότερο δημοφιλούς φύσης τους, ο αριθμός των δημοσιεύσεων που αφορούν αυτά τα φάρμακα, αποτελεί υποεκτίμηση της πραγματικής τους επίπτωσης. Με το πρόσφατα ανανεωμένο ενδιαφέρον για τη χρήση της νιτροφουραντοίνης ως αντισηπτικό του ουροποιητικού συστήματος, μια επανεμφάνιση περιστατικών πνευμονικής τοξικότητας από νιτροφουραντοίνη μπορεί πιθανώς να αναμένεται. Το ίδιο ισχύει και για τη θαλιδομίδη. Το κλινικό πρόβλημα της υπερδοσολογίας φαρμάκων, παρ' όλο που μπορεί να προκαλέσει σοβαρό πνευμονικό οίδημα, είναι πέρα από το σκοπό αυτού του κεφαλαίου.

Κάποιοι τρόποι παρουσίασης πνευμονικών παθήσεων που επάγονται από φάρμακα (ΠΠΕΦ) ξεχωρίζουν κλινικά, ακτινολογικά ή ιστολογικά και σε τέτοιες περιπτώσεις τα διαθέσιμα στοιχεία μας προσανατολίζουν με σχετική βεβαιότητα στο φάρμακο ως αιτία της κατάστασης. Η προκαλούμενη από φάρμακα αναφυλαξία, το αγγειοοίδημα, ο βρογχόσπασμος, το μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα (ΜΚΠΟ) η διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (ΔΚΑ), η πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη, η εξωγενής λιποειδής πνευμονία και τα σπάνια διάχυτα πρότυπα πνευμονικής αποτίτάνωσης είναι κλασσικά παραδείγματα καταστάσεων ισχυρά ενδεικτικών βλάβης που οφείλεται σε φάρμακα.

Ένας μικρός αριθμός φαρμάκων προκαλεί ειδικές για το φύλο ανεπιθύμητες ενέργειες από το αναπνευστικό, επειδή τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων με μεγαλύτερο επιπολασμό ή που προσβάλλουν αποκλειστικά το ένα ή το άλλο φύλο (π.χ. η νιλουταμίδα και η αμιοδαρόνη στους άνδρες, το trastuzumab και η νιτροφουραντοίνη στις γυναίκες). Άλλα φάρμακα ικανά στο να προκαλέσουν πνευμονική βλάβη, όπως τα άλατα χρυσού, η πενικιλαμίνη ή η μεθυλντόπα, έχουν αντικατασταθεί από νεότερους παράγοντες και δεν προτιμώνται πλέον. Επιπρόσθετα, ορισμένα φάρμακα - συμπεριλαμβανομένων των aminorex, benfluorex, fenfluramine, dexfenfluramine, hexamethonium, L-tryptophan, και mecamlamine—έχουν ανακληθεί από την κυκλοφορία, εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών από το αναπνευστικό ή από άλλα συστήματα. Σπάνιες σποραδικές περιπτώσεις ανεπιθύμητων αντιδράσεων από τα φάρμακα αυτά ακόμη ανακονώνονται.

Μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στον καθορισμό της τοξικότητας από φάρμακα σε ύποπτες περιπτώ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 17-1. Φάρμακα/Οικογένειες φαρμάκων που έχουν πρόσφατα αναγνωριστεί ως παράγοντες που προκαλούν αναπνευστική βλάβη

Οικογένεια φαρμάκου	Υποκείμενη πάθηση	Φάρμακο(α)	Πρότυπο(α)πνευμονικής βλάβης
Αναστολείς του υποδοχέα του TNF-α	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Infliximab, etanercept, adalimumab	Αντιδράσεις κατά την έγχυση, αναφυλαξία Επιταχυνόμενη ILD, ILD με κοκκιώματα Ευκαιριακές πνευμονικές λοιμώξεις
		Λεφλουνομίδη	ILD
		Tacrolimus	ILD
Αναστολείς MEA	LVF, συστηματική υπέρταση	Καπτοπρίλη, εναλαπρίλη, λισινοπρίλη	Αγγειοίδημα
EGFR TKIs	Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα	Gefitinib, erlotinib, ?cetuximab	ILD- DAD
Αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία	Καρκίνος παχέως εντέρου	Οξαλιπλατίνη μαζί με 5-FU και λευκοβορίνη (FOLFOX) Ιρινοτεκάνη μαζί με 5-FU και λευκοβορίνη (FOLFIRI)	ILD, DAD, BOOP
TKIs με πολλαπλούς στόχους	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία	Imatinib Dasatinib	ILD, πλευριτική συλλογή, λεμφοκυτταρική πλευριτική συλλογή ή χυλοθώρακας
Anti-CD20 Mo-Ab	Κακώθης λέμφωμα	Rituximab	ILD, BOOP, DAH, ARDS
Αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIB και IIIA των αιμοπεταλίων	Στεφανιαία νόσος	Abciximab, κλοπιδογρέλη, επιτιφιμπατίνη, τικλοπιδίνη	Κυψελιδική αιμορραγία
Mo-Ab	Άσθμα	Omalizumab	Αναφυλαξία
Ανταγωνιστές των υποδοχέων λευκοτριενίων	Άσθμα	Μοντελουκάστη, πρανλουκάστη, ζαφιρλουκάστη	Αγγειίτιδα Churg-Strauss
Αντιθρεοειδικά φάρμακα	Υπερθυρεοειδισμός	Προπυλθειουρακίλη	ANCA θετική συστηματική αγγειίτιδα
Ανταστολείς των υποδοχέων του m-TOR	Μεταμοσχεύσεις	Everolimus, sirolimus, temsirolimus	ILD, DAH, BOOP, πνευμονική αγγειίτιδα
Αναστολείς της HMG-CoA ρεδοукτάσης	Υπερχοληστερολαμία	Στατίνες	ILD, BOOP, ARDS
Οπιοειδή	Χρήση/κατάχρηση παράνομων ουσιών	Κοκαΐνη και παράγωγά της	ILD, αγγειίτιδα, DAH

MEA, μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης, ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody (αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων), ARDS, acute respiratory distress syndrome (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας) BOOP, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία) DAD, diffuse alveolar damage (διάχυτη κυψελιδική βλάβη), DAH, diffuse alveolar hemorrhage (διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία) EGFR, epidermal growth factor receptor (υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα), 5-FU, 5-fluorouracil (5 -φθοριοουρακίλη), HMG-CoA, hydroxymethylglutaryl συνένζυμο Α; ILD, interstitial lung disease (διάμεση πνευμονοπάθεια) LVF, left ventricular failure (ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας) Mo-Ab, monoclonal antibody (μονοκλωνικά αντισώματα) mTOR, mammalian target of rapamycin TKI, tyrosine kinase inhibitors (αναστολείς τυροσινικής κινάσης) TNF-α, tumor necrosis factor-α (παράγοντας νέκρωσης των όγκων α).

σεις είναι ότι οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα για να θεραπεύσουν σύνθετες υποκείμενες καταστάσεις και περισσότερα από ένα φάρμακα μπορεί να είναι ικανά να προκαλέσουν βλάβες στο αναπνευστικό. Η διάγνωση των νοσημάτων που επάγονται από τα φάρμακα σε αυτή την περίπτωση μπορεί να είναι προβληματική, ιδίως όταν η υποκείμενη πάθηση επίσης μπορεί να εκδηλωθεί με διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια (interstitial lung disease, ILD) ή σχετίζεται με ευκαιριακές πνευμονικές λοιμώξεις. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να χορηγείται μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδη επιπροσθέτως ενός παράγοντα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tu-

mor necrosis factor, TNF), καρδιολογικοί ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά και αμιοδαρόνη και ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα τυπικά εκτίθενται σε αρκετά διαφορετικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όλα ικανά να προκαλέσουν πνευμονική βλάβη.

Επιπλέον των συνήθων συνταγογραφούμενων και μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων, πολλοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ολικού αίματος, των αιμοπεταλίων, του πλάσματος, των διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής, των ναρκωτικών (π.χ. κοκαΐνη, ηρωίνη, μορφίνη, μαριχουάνα, προποφόλη, αναισθητικά αέρια), των φυτικών σκευασμάτων (π.χ. Saururus), των εκδόχων των φαρ-

μάκων (π.χ. κροσποβιδόνη, τάλκ, καλαμποκάλευρο, λιπίδια, σπασμέλαιο), των νοθευμάτων που χρησιμοποιούνται σε φάρμακα του δρόμου, (π.χ. brodifacoum, levamisole), παράνομων χημικών, όπως η υγρή σιλικόνη ή το παρακουάτ και της εξωτερικής ή εσωτερικής ακτινοθεραπείας, μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στο αναπνευστικό σύστημα με παρόμοιους φαρμακολογικούς μηχανισμούς.

Πρακτικά οποιαδήποτε οδός χορήγησης φαρμάκων μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΠΠΕΦ. Η από του στόματος, η παρεντερική (ενδομυϊκή, ενδοφλέβια), η εισπνεόμενη, η διαδερμική και οι τοπικές οδοί ενοχοποιούνται συχνότερα. Τα φάρμακα που εγχύονται στην υπεζωκοτική κοιλότητα, τις στεφανιαίες αρτηρίες, την ηπατική αρτηρία, την ουροδόχο κύστη, την κοιλότητα της μήτρας, το μυομήτριο, το υποδόριο λίπος ή τα σπονδυλικά σώματα, ή αυτά που χορηγούνται ενδοραχιαία ή εγχύονται στο βρογχικό δέντρο μπορούν επίσης να προκαλέσουν αναπνευστική βλάβη.

Όταν αναφερόμαστε σε αναπνευστικές παθήσεις, ο όρος ιατρογενής αφορά σε πνευμονική βλάβη από ιατρικές ή χειρουργικές παρεμβάσεις, όπως η λιποαναρρόφηση, η τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα, η εφαρμογή αορτοστεφανιαίου μοσχεύματος και η τοποθέτηση βηματοδότη ή κεντρικής φλεβικής γραμμής, καθώς από την παραμονή ξένων σωμάτων (gossypibomas), που όλα μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές αναπνευστικές επιπλοκές.

Οι διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) αποτελούν το συνηθέστερο κλινικό-απεικονιστικό-ιστολογικό πρότυπο πνευμονικής τοξικότητας από φάρμακα και αφορούν περίπου τα δύο τρίτα όλων των περιπτώσεων ΠΠΕΦ. Αντίστροφα, τα φάρμακα είναι υπεύθυνα για το 3% περίπου των περιπτώσεων ILD. Η σχετική υπεροχή των των ILDs δεν πρέπει να επισκιάσει άλλα λιγότερο συχνά πρότυπα ΠΠΕΦ, όπως η προσβολή των ανώτερων ή κατώτερων αεραγωγών, του υπεζωκότα, του περικαρδίου, της καρδιάς, των καρδιακών βαλβίδων, της πνευμονικής κυκλοφορίας, του μεσοθωρακίου, των αναπνευστικών μυών και νεύρων, του αναπνευστικού κέντρου και της αιμοσφαιρίνης, η οποία μπορεί να έχει καταστροφικές κλινικές συνέπειες.

Η ΠΠΕΦ μπορεί να ανιχνευθεί σε υποκλινικό στάδιο, στην απεικόνιση του θώρακα ή στην ανάλυση του βρογχοψελιδικού εκπλύματος (BAL), ή μπορεί να είναι κλινικά έκδηλη και σοβαρή, ώστε να απαιτείται έγκαιρη αναγνώριση, άμεση διακοπή του φαρμάκου και επείγουσα αντιμετώπιση με στόχο την εξασφάλιση της βατότητας του αεραγωγού, την αποκατάσταση της ανταλλαγής των αερίων και τη διόρθωση της δυσλειτουργίας της αιμοσφαιρίνης. Οι πλέον σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις ΠΠΕΦ (Πίνακας 17-2) περιλαμβάνουν την αναφυλαξία, το αγγειοοίδημα και το βρογχόσπασμο, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν οξεία απόφραξη των αεραγωγών, τη διάχυτη κυψελιδική βλάβη (diffuse alveolar damage, DAD), τη DAD, εκτεταμένες ILDs, συμπεριλαμβανόμενης της ηωσινοφιλικής πνευμονίας, ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας από *Pneumocystis* και ιογενείς λοιμώξεις, τη μαζική πλευριτική συλλογή, τη μεθαιμοσφαιριναιμία, τη νευρομυϊκή αδυναμία και την πολυοργανική ανεπάρκεια. Τα επαγόμενα από φάρμακα και τα ιατρογε-

νή συμβάματα τα οποία συμβαίνουν διεγχειρητικά, συμπεριλαμβανομένου του βήχα που επάγεται από φάρμακα, την αναφυλαξία από κουράριο ή, το πνευμονικό οίδημα από οπιοειδή, η οξεία πνευμονική βλάβη από μεταγγίσεις (transfusion-related acute lung injury, TRALI), η οξεία πνευμονική υπέρταση από προταμίνη ή το πνευμονικό οίδημα από αρνητική πίεση παρουσιάζουν δυσκολίες στη διάγνωση και την αντιμετώπισή τους. Η εγρήγορση και η άμεση αντιμετώπιση είναι καθοριστικής σημασίας, ωστόσο μερικές ΠΠΕΦ είναι θανατηφόρες. (βλέπε Πίνακα 17-2).

Αρκετά φάρμακα εντός των ίδιων φαρμακευτικών κατηγοριών –κουράριο, οπιοειδή, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA), αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων, αντικαταθλιπτικά, ανορεξιογόνα, αντιεπιληπτικά, αντινεοπλασματικά, παράγωγα της εργοταμίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων (leukotriene receptor antagonists, LTRAs), αναστολείς του mTOR (mammalian target of rapamycin), ΜΣΑΦ, και στατίνες – μπορεί να προκαλέσουν παρόμοιες μορφές ΠΠΕΦ, υποδηλώνοντας έναν κοινό φαρμακολογικό μηχανισμό (Πίνακας 17-3). Επιπλέον, οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν μια ανεπιθύμητη αντίδραση από ένα φάρμακο, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο διασταυρούμενης αντίδρασης, αν εκτεθούν σε άλλο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας. Στην περίπτωση των αντιεπιληπτικών, οι συγγενείς των ασθενών με το σύνδρομο DRESS (drug rash, eosinophilia and systemic symptoms), που χαρακτηρίζεται από εξάνθημα, ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν παρόμοιες επιπλοκές με έκθεση σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων.

Ορισμένα αντινεοπλασματικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν οξεία ή υποξεία πνευμονική βλάβη όταν χρησιμοποιούνται σε σχήματα με ένα φάρμακο (π.χ. αζαθειοπρίνη, μπλεομυκίνη, βουσουλφάνη, χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη, dasatinib, imatinib, μεθοτρεξάτη και ινιτροζουρίες). Τυπικά ωστόσο, οι παράγοντες αυτοί χορηγούνται ως μέρος σχημάτων με πολλαπλά φάρμακα, ώστε να είναι δύσκολο κανείς να ξεχωρίσει ποιο φάρμακο προκάλεσε την αντίδραση, εκτός και αν η πνευμονική τοξικότητα εμφανιστεί μόνο μετά την προσθήκη ενός συγκεκριμένου φαρμάκου σε ένα κατά τα άλλα μη πνευμονοτοξικό σχήμα. Τοξικότητα στην τελευταία αυτή περίπτωση έχει τεκμηριωθεί για τη μπλεομυκίνη, τη γεμισταβίνη, τη μεθοτρεξάτη, την ακτινοθεραπεία και το rituximab. Οι συνδυασμοί ορισμένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως της γεμισταμίνης και της μπλεομυκίνης, ή φαρμάκων και ακτινοθεραπείας μπορεί να είναι ιδιαίτερα τοξικοί και να αυξήσουν δραματικά την επίπτωση της σοβαρής πνευμονικής τοξικότητας. Το οξυγόνο, επίσης, δρα συνεργικά με τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, την αμιδοαρόνη και την ακτινοθεραπεία στην ανάπτυξη πνευμονικής τοξικότητας. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να δρα συνεργικά με τη χημειοθεραπεία στην πρόκληση πνευμονικής βλάβης, οδηγώντας σε αυξημένη τοξικότητα ή υποτροπή της πνευμονίτιδας σε προηγουμένως θεραπευμένους ασθενείς. Αρκετοί αντινεοπλασματικοί παράγοντες νεότερης γενιάς – erlotinib, gefitinib, imatinib, dasatinib, everolimus, trastuzumab, temozolomide, temsirolimus, thalidomide,

ΠΙΝΑΚΑΣ 17-2. Απειλητικές για τη ζωή αναπνευστικές παθήσεις που επάγονται από φάρμακα και που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση

Τύπος βλάβης	Πρωτότυπα υπεύθυνα φάρμακα	Χρόνος έναρξης	Απειλητικοί για τη ζωή μηχανισμοί δράσης του φαρμάκου
Οξεία απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού	Αγγειοοίδημα από αναστολείς MEA Αναφυλαξία από φάρμακα ή βιολογικούς παράγοντες	Λεπτά Λεπτά	Απόφραξη του λάρυγγα, απόφραξη αεραγωγού, shock Απόφραξη αεραγωγού, shock, πνευμονικό οίδημα
Καταστροφικός βρογχόσπασμος	Βήτα -αποκλειστές, ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανόμενης της ασπιρίνης)	Λεπτά	Απόφραξη αεραγωγού, οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, υποξική εγκεφαλική βλάβη
Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα	Αντινεοπλασματικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, χλωροθειαζίδη, ασπιρίνη	Τυπικά λεπτά έως μερικές ώρες	ARDS, OAA
Διάχυτη κυψελιδική βλάβη	Αντινεοπλασματικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, αμιοδαρόνη	Ώρες έως εβδομάδες	ARDS, OAA Αργότερα πνευμονική ίνωση
Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία	Αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά Κοκαΐνη, προπυλθειουρακίλη	Ημέρες Εβδομάδες έως μήνες	ARDS, OAA, διάχυτοι θρόμβοι στους αεραγωγούς Πνευμονεμφρικό σύνδρομο, εξωπνευμονική συμμετοχή
Οξεία κυτταρική διάμεση πνευμονική νόσος	Μεθοτρεξάτη	Εβδομάδες έως έτη	OAA
Πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη	Αμιοδαρόνη	Εβδομάδες έως έτη	OAA Αργότερα πνευμονική ίνωση
Οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία	Μινοκυκλίνη, καπνός τσιγάρου	Ημέρες έως μήνες	OAA
Οξεία μετακινική πνευμονική βλάβη	Ακτινοθεραπεία	Εβδομάδες	OAA
Ευκαιριακές λοιμώξεις	Κορτικοστεροειδή, βιολογικοί παράγοντες	Εβδομάδες έως μήνες	OAA
Μαζική υπεζωκοτική συλλογή/αιμοθώρακας	Δαντρολένιο, φάρμακα που προκαλούν λύκο, αντιπηκτικά	Εβδομάδες έως μήνες	Συμπίεση της καρδιάς, του πνεύμονα και της φλεβικής επιστροφής
Καταστροφική πνευμονική υπέρταση	Προταμίνη	Λεπτά	Οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, υποξυγοναιμία
Μεθαιμοσφαιριναιμία	Βενζοκαΐνη, δαψόνη, οξειδωτικά χημικά	Ώρες έως ημέρες	Ιστική υποξία, πνευμονικό οίδημα, εγκεφαλική βλάβη
Νευρομυϊκή ανεπάρκεια	Αμινοσίδες, κουράριο, δαντρολένιο	Ώρες έως ημέρες	OAA
Σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας	Φάρμακα που προκαλούν σύνδρομο DRESS	Εβδομάδες έως μήνες	Πολυοργανική ανεπάρκεια

MEA, μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης; ARDS, acute respiratory distress syndrome (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας) OAA, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, DAD, diffuse alveolar damage (διάχυτη κυψελιδική βλάβη), DRESS, drug rash, eosinophilia and systemic symptoms (φαρμακευτικό εξάνθημα, ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα), ΜΣΑΦ, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

lenalidomide, omalidomide και topotecan – μπορεί να προκαλέσουν οξεία πνευμονίτιδα, DAD, πνευμονική ίνωση, οργανώμενη πνευμονία (προτιμώ όρος έναντι του παλαιότερου αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανώμενη πνευμονία [BOOP]), αντιδράσεις κατά την έγχυση, βρογχόσπασμο, αναφυλαξία, διαφυγή υγρού από τα τριχοειδή, μεθαιμοσφαιριναιμία και πνευμονική αιμορραγία. Επιπρόσθετα στην υποξία και οξεία παρουσίαση, οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε πνευμονίτιδα με κλινικά αφανή, ύπουλη έναρξη ή ίνωση, ειδικά στα παιδιά, η οποία τυπικά εμφανίζεται χρόνια μετά από την

ολοκλήρωση της θεραπείας με τη μορφή μιας βραδέως ή προοδευτικά επιδεινούμενης περιοριστικής διαταραχής. Σε λίγους τέτοιους ασθενείς, η μεταμόσχευση πνεύμονα μπορεί να είναι απαραίτητη.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η επίπτωση των ΠΠΕΦ ποικίλει ανάλογα με το φάρμακο ή τον παράγοντα. Η αμιοδαρόνη, τα αντινεοπλασματικά φάρμακα (μπλεομυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη cyclophosphamide, gefitinib, μεθοτρεξάτη, νιτροζουρίες), η νιτρο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 17-3. Ειδικοί παράγοντες/οικογένειες φαρμάκων που εμπλέκονται σε σχετιζόμενες με φάρμακα πνευμονικές νόσους

Οικογένεια φαρμάκου	Ειδικός παράγοντας (ες)	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών	Τύπος πνευμονικής βλάβης	Σχόλια
Παράνομες ουσίες	Ηρωίνη, κοκαΐνη, crack, μαριχουάνα	++++	Εγκύματα στους αεραγωγούς	Υποδηλώνει έκθεση σε crack ή κοκαΐνη
			Σοβαρός βρογχόσπασμος	Υποδηλώνει έκθεση σε εισπνεόμενη ηρωίνη
			Οξύ μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα	Υποδηλώνει υπερβολική δόση ηρωίνης
			DAH	Υποδηλώνει έκθεση σε κοκαΐνη
			Πνευμοθώρακας	Μπορεί να ακολουθεί έγχυση του φαρμάκου σε κεντρική φλέβα
			Συστηματική αγγειίτιδα	Υποδηλώνει έκθεση σε φάρμακα μολυσμένα με λεβαμισόλη
Αναστολείς MEA	Καπτοπρίλη, εναλαπρίλη	++++	Βήχας	Χρόνιος ενοχλητικός βήχας, υποχωρεί με την αποφυγή του φαρμάκου
		+++	Αγγειοοίδημα	Η φαρμακευτική αιτιολογία συχνά διαφεύγει
		++	Σπάνια πνευμονικά διηθήματα και ηωσινοφιλία	Σπάνια
Ανορεξιογόνα	Aminorex, φενφλουραμίνη	+++	Πνευμονική υπέρταση	Μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη/προοδευτική Τα φάρμακα έχουν ανακληθεί
Αντιβιοτικά	Μινοκυκλίνη, σουλφασαζίνη, πενικιλίνη	+++	Αναφυλαξία πνευμονικά διηθήματα και ηωσινοφιλία	Μπορεί να προκαλέσουν OAA
				Μπορεί να προκαλέσουν OAA
Αντιεπιληπτικά	Καρβαμαζεπίνη, Φενυτοΐνη, λαμοτριγίνη	++++	DRESS	Δερματικό εξάνθημα, συμμετοχή εν τω βάθει οργάνων ± πνευμονικά διηθήματα και ηωσινοφιλία
Αντιπηκτικά από του στόματος	Βαρφαρίνη	++	Ήπια DAH	Ο κίνδυνος αυξάνει παράλληλα με το INR
		++	Αιμάτωμα στο λάρυγγα τη γλώσσα ή την τραχεία	Μπορεί να προκαλέσουν οξεία απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού
		+	Εναπόθεση ασβεστίου στον πνεύμονα	Ασύνηθες
Αντιπηκτικά ενδοφλέβια	Ηπαρίνη, στρεπτοκινάση, ουροκινάση, αλτεπλάση	++	Ήπια DAH	
		++	Αιμοθώρακας	Μπορεί να προκαλέσει συμπίεση και κυκλοφορική ανεπάρκεια
Αντικαταθλιπτικά	Σερτραλίνη, βενλαφαξίνη	++	Ηωσινοφιλική πνευμονία, DRESS	Μπορεί να προκληθεί αναπνευστική ανεπάρκεια
Αντιθυρεοειδικά φάρμακα	Προπυλθειουρακίλη	+++	Αγγειίτιδα, τριχοειδίτιδα, DAH	Ορατή πνευμονική τριχοειδίτιδα; σε μερικές περιπτώσεις περιπυρηνικά ή κυτταροπλασματικά ANCA ανιχνεύσιμα σε υψηλούς τίτλους Η συμμετοχή των νεφρών είναι πιθανή
β-αγωνιστές (παρεντερικά τοκολυτικά)	Σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη, ισοξουπρίνη	+++	Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα	Συνήθως παροδικό και ήπιο
Βήτα αποκλειστές	Οι περισσότεροι από τους β-αποκλειστές	+++	Οξύς βρογχόσπασμος	Μπορεί να είναι θανατηφόρος
		++	Σύνδρομο λύκου	Πλευριτική ή πλευροπνευμονική συλλογή και θετικά ANA
		+	ILD/BOOP	Σπάνια
Βιολογικοί παράγοντες	Αντι-TNF-α, rituximab, omalizumab	++	Αναφυλαξία	
		++	Οξεία ILD	Πιο συχνά με το rituximab ή το infliximab
		++	Πνευμονικά κοκκιώματα	Πιο συχνά με το etanercept
		++	Σύνδρομο λύκου	Ορογονίτιδα και θετικά ANA και ds-DNA

Η συνέχεια στην επόμενη σελίδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 17-3. Ειδικοί παράγοντες/οικογένειες φαρμάκων που εμπλέκονται σε σχετιζόμενες με φάρμακα πνευμονικές νόσους (συνέχεια)

Οικογένεια φαρμάκου	Ειδικός παράγοντας (ες)	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών	Τύπος πνευμονικής βλάβης	Σχόλια
Αίμα, παράγωγα αίματος	Ολικό αίμα, αιμοπετάλια, FFP	++++	TRALI/μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα	Πρώιμη έναρξη
Τα διουρητικά είναι επιβλαβή	Κουράριο	+++	Αναφυλαξία	
	Πανκουρόνιο, tubocurarine	++++	Παράλυση αναπνευστικών μυών	
Κυτταροτοξικοί παράγοντες	Βουσουλφάνη, μπλεομυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη	+++	Παροδικά πνευμονικά διηθήματα	Προσοχή, γιατί ηεπανεκθεση στο φάρμακο μπορεί να προκαλέσει πλήρες μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα/ARDS
	Γεμισταμπίνη, νιτροζουρίες, ταξάνες	++++	Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, DAH	Μπορεί να οδηγήσει σε εικόνα ARDS
			Αργότερα πνευροπαρεγχυματική ίνωση	Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση
	Οξιπλάτινη	++	Αναφυλαξία	Μπορεί να είναι θανατηφόρα Οι δερματικές δοκιμασίες είναι χρήσιμες στη διάγνωση
DMARDs	ΜΣΑΦ	+++	Οξύ άσθμα, πνευμονικά διηθήματα και ηωσινοφιλία	Πρέπει να διακριθεί από την πνευμονία από <i>Pneumocystis jiroveci</i>
	Μεθοτρεξάτη	++++	Οξεία κυτταρική ILD Κυτταρική ILD	Περιγράφεται σε λάπωνες ασθενείς με RA
	Λεφλουονομίδη	++	ILD	Περιγράφεται σε λάπωνες ασθενείς με RA
	Τακρόλιμους	+	Η αντίδραση αφορά ολόκληρη την κατηγορία φαρμάκων	Βλέπε βιολογικούς παράγοντες
	Βιολογικοί παράγοντες			
Παράγωγα της εργοταμίνης	Βρωμοκρυπτίνη, καβεργολίνη	++++	Πλευριτική συλλογή	Υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου
	Εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, μεθυσεργίδη	++++	Πάχυνση του υπεζωκότα	Μειώνεται με τη διακοπή του φαρμάκου
	Νισεργολίνη, περγολίδη	+++	Επίκτητη βαλβιδοπάθεια	Αναστροφή των αλλαγών πιθανή με τη διακοπή του φαρμάκου
Ιντερφερόνη α και β		+++	Κυτταρική ή κοκκιωματώδης ILD	Κλινική βελτίωση με τη διακοπή του φαρμάκου και τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή
			BOOP	Αναστροφή των αλλαγών με τη διακοπή του φαρμάκου και τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή
			Σαρκοειδικού τύπου αντιδράση	Υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου και τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή
Ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων	Μοντελουκάστη, πρανλουκάστη, ζαφλουκάστη	++	Σύνδρομο Churg-Strauss	Ισχυρή υποψία για αιτιολογική συσχέτιση
Λιπίδια (εισρόφηση ή εισπνοή)	Παραφίνη	++++	Εξωγενής λιποειδής πνευμονία	Παρουσία σφαιριδίων λιπιδίων στα πτύελα, το BAL και τις κυψελίδες
Λιπίδια (έγχυση)	Παρεντερική σίτιση, έκδοχα φαρμάκων	++	Σύνδρομο λιπώδους εμβολής	Μπορεί επίσης να προκαλέσει DAH

ΠΙΝΑΚΑΣ 17-3. Ειδικοί παράγοντες/οικογένειες φαρμάκων που εμπλέκονται σε σχετιζόμενες με φάρμακα πνευμονικές νόσους (συνέχεια)

Οικογένεια φαρμάκου	Ειδικός παράγοντας (ες)	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών	Τύπος πνευμονικής βλάβης	Σχόλια
Αναστολείς mTOR	Everolimus, sirolimus, temsirolimus	+++	Κυτταρική ILD, BOOP, DAH	Δοσοεξαρτώμενη Μειώνεται με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή του φαρμάκου
ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, ινδομεθακίνη	+++	Καταστροφικός βρογχόσπασμος	Μπορεί να είναι θανατηφόρος
	Ναπροξένη, πιροξικάμη	++	Πνευμονικά διηθήματα και ηωσινοφιλία	Υποχωρεί με αποφυγή του φαρμάκου, επανεμφανίζεται με την επαναχορήγηση
	Ασπιρίνη	+++	Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα	Χάσμα ανιόντων, μεταβολική οξέωση, αυξημένα επίπεδα σαλικυλικών στο αίμα
Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb και IIIa των αιμοπεταλίων	Abciximab, κλοπιδογρέλη, επιπιμπατίδη	++	DAH	Πιο συχνή σε καπνιστές και σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας
	Τικλοπιδίνη, τιροφιμπάνη			Η DAH γενικά δεν σχετίζεται με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων στο αίμα
Ακτινοθεραπεία				
Πνεύμονας		++++	Πνευμονική βλάβη από ακτινοβολία	Εντόπιση κατά μήκος της δέσμης της ακτινοβολίας
		+++	Στερεοτακτική ακτινοβολήση	Σπειροειδής εμφάνιση Μπορεί να προσλαμβάνει στο PET scan
Μεσοθωράκιο		++	Ίνωση του μεσοθωρακίου	
Τραχεία		++	Μετατόπιση της τραχείας	
Ενδοβρογχικά		++	Βλάβη του αεραγωγού	Αποκάλυψη αγγείων- θανατηφόρος αιμόπτυση
Μαστός		+++	BOOP	Μπορεί να ενδείκνυται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
Ήπαρ		++	ARDS	Ραδιενεργό ιώδιο
Στατίνες	Φλουβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη	+++	Κυτταρική ILD	Σκιάσεις θολής υάλου στη HRCT
			BOOP	Σταθερές ή μεταναστευτικές κυψελιδικές σκιάσεις Η μυοπάθεια από στατίνες μπορεί να είναι παρούσα
Αναστολείς TKI	Erlotinib, gefitinib	+++	DAD/ALI	Δύσκολο να διακριθεί από πρόοδο νόσου ή λοίμωξη Προϋπάρχουσα ILD μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο
	Imatinib	++	Κυτταρική ILD	
	Dasatinib	++	Εξιδρωματική πλευριτική συλλογή, χυλοθώρακας	
Αντισώματα έναντι του TNF-α	Etanercept Infliximab adalimumab	+++	Επιταχυνόμενη ILD	Μπορεί να μιμηθεί μια λοίμωξη ή μια παρόξυνση του υποκείμενου ρευματοειδούς πνεύμονα
			Πνευμονική κοκκιωμάτωση	Μπορεί να μιμηθεί σαρκοειδωση
			Ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της TB	Εκτίμηση πριν από τη θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση ενδείκνυται με τη χρήση TST και IGRA

MEA μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης, ALI, acute lung injury (οξεία πνευμονική βλάβη), ANA, antinuclear antibody (αντιπυρηνικά αντισώματα), ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody (αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων), ARDS, acute respiratory distress syndrome (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας), OAA, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια; BAL, bronchoalveolar lavage (βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα), BOOP, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία), DAD, diffuse alveolar damage (διάχυτη κυψελιδική βλάβη), DAH, diffuse alveolar hemorrhage (διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία), DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs (τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα), DRESS, drug rash, eosinophilia and systemic symptoms [syndrome] (σύνδρομο φαρμακευτικού εξανθήματος, ηωσινοφιλίας και συστηματικών συμπτωμάτων), ds-DNA, double-stranded DNA (διπλή έλικα του DNA), FFP, fresh frozen plasma (φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα), HRCT, high-resolution computed tomography (αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας), IGRA, interferon-gamma release assay (δοκιμασία απελευθέρωσης ιντερφερόνης γ), ILD, interstitial lung disease (διάμεση πνευμονοπάθεια), INR, international normalized ratio, mTOR, mammalian target of rapamycin, PET, positron emission tomography, RA, rheumatoid arthritis (ρευματοειδής αρθρίτιδα), TB, tuberculosis (φυματίωση), TKI, tyrosine kinase inhibitor (αναστολέας τυροσινικής κινάσης), TNF-α, tumor necrosis factor-α (παράγοντας νέκρωσης των όγκων α), TST, tuberculosis skin test (δερμοαντίδραση στη φυματίνη).

φουραντοΐνη, τα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) [λεφλουνομίδη, μεθοτρεξάτη, anti-TNF παράγοντες), τα ΜΣΑΦ, οι αναστολείς του mTOR και η ακτινοθεραπεία σχετίζονται με τα υψηλότερα αναφερόμενα ποσοστά ΠΠΕΦ. Η πραγματική επίπτωση διαμορφώνεται από τον αριθμό των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο. Παρ' όλο που η επίπτωση για την επαγόμενη από τους αναστολείς του mTOR ILD έχει αναφερθεί ότι φτάνει μέχρι και το 36%, ο πραγματικός αριθμός των ασθενών με το νόσημα είναι χαμηλός, επειδή αυτή η κατηγορία φαρμάκων χορηγείται κυρίως σε ασθενείς με επιλεγμένες κακοήθειες και μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων. Αντίθετα, η επίπτωση της πνευμονικής τοξικότητας από αμιοδαρόνη είναι 1% με 2%, αλλά ο αριθμός των ασθενών είναι μεγαλύτερος, γιατί το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία διαφόρων μορφών αρρυθμίας. Η επίπτωση των ΠΠΕΦ αυξάνει με την ηλικία, παράλληλα με την έκθεση σε φάρμακο.

Οι μηχανισμοί και οι παράγοντες κινδύνου για τις ΠΠΕΦ έχουν προκύψει από μελέτες σε ζώα και σε ανθρώπους και σε πολλές περιπτώσεις έχουν συσχετιστεί με συγκεκριμένους παράγοντες ως ακολούθως:

Φαρμακοκινητική και συσσωρευση του φαρμάκου—αμιοδαρόνη, δεσσεθυλ-αμιοδαρόνη, μπλεομυκίνη, αναστολείς του mTOR.

Επίπεδα αλβουμίνης—μεθοτρεξάτη.

Μεταβολική ενεργοποίηση του φαρμάκου στα πνευμονικά κύτταρα—paraquat και πιθανώς νιτροφουραντοΐνη.

Αθροιστική δόση του φαρμάκου—αμιοδαρόνη, μπλεομυκίνη, νιτροζουρίες.

Διαδοχική έκθεση στο φάρμακο, μια σημαντική παράμετρος όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναχορήγησης του φαρμάκου—μπλεομυκίνη, νιτροζουρίες.

Συνδυασμός πνευμονοτοξικών φαρμάκων—γεμισαταμπίνη μαζί με μπλεομυκίνη, γεμισαταμπίνη ή άλλο χημειοθεραπευτικό φάρμακο μαζί με ακτινοθεραπεία στο θώρακα.

Όγκος του ακτινοβολούμενου πνεύμονα.

Φορεία πολυμορφισμών στα αλληλίου του κυττοχρώματος P-450—από του στόματος αντιπηκτικά, κοκκαΐνη και πιθανώς άλλα φάρμακα.

Προσμίξεις που δημιουργούνται κατά τη σύνθεση των φαρμάκων—μολυσματική ουσία «κορυφή Ε» («peak E» contaminant) σε σκευάσματα L-τρυπτοφάνης.

Ακραίες ηλικίες—αμιοδαρόνη ή μπλεομυκίνη σε ηλικιωμένους ασθενείς, νιτροζουρίες σε νεότερους ασθενείς.

Ιστορικό καπνίσματος—αμιοδαρόνη, μπλεομυκίνη.

Φύλο—αμιοδαρόνη σε άρρενες ασθενείς, καρμουςτίνη (bis-chloroethyl nitrosourea, BCNU) σε γυναίκες ασθενείς.

Νεφρική ανεπάρκεια—μπλεομυκίνη, αμιοδαρόνη.

Προϋπάρχουσα πνευμονική πάθηση—αμιοδαρόνη, DMARDs, συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης, της λεφλουνομίδης, των anti-TNF παραγόντων και του gefitinib.

Ατοπία—μινουκυκλίνη, NSAIDs, φάρμακα που προκαλούν υπερευαισθησία ή αναφυλαξία.

Εθνικότητα—αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης αγγειοοιδήματος που επάγεται από AMEA σε σκουρόχρωμα άτομα, και ILD σχετιζόμενης με τη λήψη gefitinib,

bortezomib, λεφλουνομίδης και tacrolimus σε άτομα Ιαπωνικής προέλευσης.

Δυστυχώς, οι ΠΠΕΦ συχνά εμφανίζονται με μη αναμενόμενο τρόπο σε άτομα με προδιάθεση και γενικά δεν επιδέχονται πρώιμης ανίχνευσης με τη χρήση διαδοχικών δοκιμασιών λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής, συμπεριλαμβανομένης της διαχυτικής ικανότητας, αν και η παράμετρος αυτή συχνά μειώνεται σημαντικά ταυτόχρονα με τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, χωρίς αυτό απαραίτητως να υποδηλώνει κλινική έκδηλη τοξικότητα, ή με τη χρήση του απεικονιστικού ελέγχου. Παρ' όλα αυτά, η εκτίμηση των παραπάνω παραγόντων κινδύνου από τους ιατρούς που συνταγογραφούν αυτά τα φάρμακα είναι σημαντική, ειδικά στις περιπτώσεις της δοσοεξαρτημένης τοξικότητας από τη μπλεομυκίνη και τις νιτροζουρίες, του κινδύνου που συνεπάγεται η συγχορήγηση μπλεομυκίνης και γεμισαταμπίνης, του χρονικού παραθύρου των 6-12 μηνών για την έναρξη της πνευμονικής τοξικότητας από αμιοδαρόνη και του κίνδυνου που σχετίζεται με τη χρήση υψηλών συγκεντρώσεων οξυγόνου σε ασθενείς που έχουν λάβει χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή αμιοδαρόνη, συνδυασμός που μπορεί να οδηγήσει σε οξεία επιδείνωση υποκλινικής πνευμονίτιδας.

Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΑΓΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Η ακριβής διάγνωση των ΠΠΕΦ είναι απαραίτητη για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διακοπή ή συνέχιση ενός δυνητικά υπεύθυνου φαρμάκου, επειδή η ακατάλληλη διακοπή του φαρμάκου μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην έκβαση, αλλά και επειδή η επαναχορήγηση του μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρες υποτροπές. Θέματα που αφορούν στη διάγνωση των ΠΠΕΦ και στη σχετική διαφορική διάγνωση διαφέρουν ανάλογα με την υποκείμενη πάθηση και το συγκεκριμένο κάθε φορά κλινικό πλαίσιο (Πίνακας 17-4). Ιδιαίτερα δύσκολα προβλήματα προκύπτουν σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, αιματολογικές κακοήθειες ή ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, οι οποίοι είναι ανοσοκατασταλμένοι ως αποτέλεσμα της συνδυασμένης επίδρασης αφενός της υποκείμενης νόσου και αφετέρου των φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με κορτικοστεροειδή) και της ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της.

Παρ' όλο που η απεικονιστική έκφραση των βακτηριακών και μυκητιασικών πνευμονικών λοιμώξεων συχνά είναι χαρακτηριστική, οι ιογενείς πνευμονίες και η πνευμονία από *Pneumocystis* μοιάζει με την ILD που προκαλείται από φάρμακα, χωρίς να υπάρχει κάποιο διακριτό ακτινολογικό ή κλινικό στοιχείο που να μπορεί να διαχωρίσει τις καταστάσεις αυτές. Έτσι, απαιτείται προσεκτική εξέταση του BAL και των άλλων υγρών του σώματος. Η κατάσταση περιπλέκεται περαιτέρω από το γεγονός ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να αναπτύξουν μη ειδικές πνευμονικές επιπλοκές, με διάχυτη κατανομή, που δεν σχετίζονται

ΠΙΝΑΚΑΣ 17-4. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση των αναπνευστικών παθήσεων που επάγονται από φάρμακα

Δομή/Ειδικότητα	Πρωτότυπα υπεύθυνα φάρμακα	Κλινική πρότυπο προσβολής	Κύρια διαφορική διάγνωση
Τμήμα επειγόντων περιστατικών	Αναστολείς MEA, AA2R	Οξεία απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού	Επιγλωτίτιδα
	Φάρμακα που προκαλούν μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, ALI, ARDS, DAH, ILD, πνευμονική ηωσινοφιλία με διηθήματα, BOOP	Διάχυτα πνευμονικά διηθήματα με ή χωρίς OAA	Λοίμωξη, ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας
	Φάρμακα που προκαλούν αναφυλαξία	Shock, οξεία απόφραξη του αεραγωγού	Οξύ σοβαρό άσθμα
	Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα	DAH Αιμοθώρακας	DAH από άλλες αιτίες Αυτόματος αιμοθώρακας, τραύμα
Ογκολογία : συμπαγείς όγκοι	Χημειοθεραπευτικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των TKIs (gefitinib, erlotinib)	Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, DAD, DAH, αναφυλαξία, πνευμονική ίνωση ILD, BOOP, DAH	Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, DAD, DAH από άλλες αιτίες συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων του πνεύμονα, ILD από άλλα φάρμακα, TRALI, πνευμονικό οίδημα από υπερφόρτωση
	Αναστολείς mTOR, G-CSF, GM-CSF, αίμα και παράγωγά του	Κυμαίνεται από πνευμονικά διηθήματα έως μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα TRALI	ILD, BOOP, DAH από άλλες αιτίες, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα από άλλες αιτίες, πνευμονικό οίδημα από υπερφόρτωση
Ογκολογία: αιματολογικές κακοήθειες	Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων TKIs και imatinib ATRA		Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, DAD, ILD, DAH από άλλες αιτίες συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών πνευμονικών λοιμώξεων
	Imatinib	Σύνδρομο ATRA, ILD, πλευριτική συλλογή	Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, ARDS, DAH, από άλλες αιτίες
	Dasatinib	Πλευριτική συλλογή, χυλοθώρακας	Υποκείμενη πάθηση
	Θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη	Πλευριτική συλλογή, χυλοθώρακας	Υποκείμενη πάθηση
	Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, DAD, DAH, αναφυλαξία, πνευμονική ίνωση	ILD	ILD από άλλες αιτίες
Ρευματολογία	Κορτικοστεροειδή	Ευκαιριακές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας από Pneumocystis	ILD επαγόμενη από φάρμακα
	Μεθοτρεξάτη	Οξεία πνευμονίτιδα από μεθοτρεξάτη	Ευκαιριακές πνευμονικές λοιμώξεις
	Λεφλουνομίδη	Υποξεία ILD	Ρευματοειδής πνεύμονας, ILD άλλης αιτιολογίας
	Αντι-TNF-α παράγοντες	Επιταχυνόμενη ILD, ευκαιριακές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, αυτοάνοσα φαινόμενα	Ιδιοπαθής ILD
Καρδιολογία	Αμιοδαρόνη	Ύπουλη οξεία ILD	Ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας, πνευμονικό οίδημα
	Αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων	Οξύς βρογχόσπασμος	«Καρδιακό άσθμα»
	Αναστολείς MEA	Βήχας	Συνυπάρχουσα πνευμονική πάθηση

Η συνέχεια στην επόμενη σελίδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 17-4. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση των αναπνευστικών παθήσεων που επάγονται από φάρμακα (συνέχεια)

Δομή/Ειδικότητα	Πρωτότυπα υπεύθυνα φάρμακα	Κλινική πρότυπο προσβολής	Κύρια διαφορική διάγνωση
Δερματολογία	Μινοκυκλίνη	Πνευμονικά διηθήματα και ηωσινοφιλία	Πνευμονική διηθήματα και ηωσινοφιλία άλλης αιτίας
	Ασιτρετίνη	Οξεία ILD	Υποκείμενη πάθηση
Ενδοκρινολογία	Προπυλθειουρακίλη	Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία, πνευμονοεμφυτικό σύνδρομο	ANCA θετική αγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener/μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα)
Αναισθησιολογία	Κουράριο Οπιοειδή	Νευρομυϊκή ανεπάρκεια, αναφυλαξία	Άλλα αίτια διεγχειρητικής αναφυλαξίας
	Προποφόλη	Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα Οξύ παροξυσμικός βήχας	Πνευμονικό οίδημα από υπερφόρτωση, TRALI
Νευρολογία	Αντιεπιληπτικά	Παράγωγα της εργοταμίνης DRESS Υπεζωκοτική συλλογή/πάχυνση	Άλλες αιτίες υπεζωκοτικής συλλογής

AA2R, Angiotensin 2 receptor inhibitors (αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης 2), MEA, μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης, ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody (αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων), ARDS, acute respiratory distress syndrome (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας), ATRA, all-trans retinoic acid (all trans ρετινοϊκό οξύ), BOOP, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία), DAD, diffuse alveolar damage (διάχυτη κυψελιδική βλάβη), DAH, diffuse alveolar hemorrhage (διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία), DRESS, drug rash, eosinophilia and systemic symptoms [syndrome] (φαρμακευτικό εξάνθημα, ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα), G-CSF, GM-CSF, granulocyte/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, ILD, interstitial lung disease (διάμεση πνευμονοπάθεια), mTOR, mammalian target of rapamycin, TKIs, tyrosine kinase inhibitors (αναστολείς τυροσινικής κινάσης), TNF-α, tumor necrosis factor-α (παράγοντας νέκρωσης των όγκων α), TRALI, transfusion-related acute lung injury (οξεία πνευμονική βλάβη από μετάγγιση).

με το φάρμακο, όπως οξύ πνευμονικό οίδημα, DAH, περιμεταμοσχευτικό σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας, που οδηγούν σε σημαντική διαγνωστική σύγχυση. Η διάμεση πνευμονοπάθεια που επάγεται από φάρμακα είναι, επίσης, δύσκολο να διαγνωστεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και με ορισμένες άλλες συστηματικές καταστάσεις, για διάφορους λόγους: αυτοί οι ασθενείς συχνά λαμβάνουν περισσότερα από ένα DMARD (π.χ. ΜΣΑΦ, μεθοτρεξάτη, έναν αντι-TNF παράγοντα, κυκλοφωσφαμίδη ή rituximab), καθένα από τα οποία έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει πνευμονική βλάβη. Επιπρόσθετα, η ίδια η υποκείμενη ρευματική ή συστηματική πάθηση μπορεί από μόνη της να εκδηλωθεί ως εξελισσόμενη ILD. Επιπλέον, ευκαιριακές λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα της υποκείμενης πάθησης ή/και της θεραπείας με κορτικοστεροειδή και αντι-TNF παράγοντες. Παρομοίως, η ανάπτυξη ILD σε καρδιολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη εγείρει σύνθετα προβλήματα, γιατί η πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη θα πρέπει να διαχωριστεί αξιόπιστα και μη επεμβατικά από την καρδιακή ανεπάρκεια και από οποιαδήποτε τυχαία ILD.

Τα αποδεικτικά στοιχεία στα οποία βασίζεται η ύπαρξη πνευμονικών παθήσεων που επάγονται από φάρμακα ποικίλουν, γιατί η βιβλιογραφία για στις ΠΠΕΦ αποτελείται κυρίως από αναφορές περιστατικών και υποκείται σε συστηματικό σφάλμα ακριβώς λόγω της επιλεκτικής αναφοράς σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών που εμφάνισαν την επιπλοκή (reporting bias). Υπάρχει μια έν-

δεια επιδημιολογικών μελετών που να δείχνουν συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση σε ένα φάρμακο και στην εμφάνιση πνευμονικών συμβαμάτων. Η διερεύνηση ενός περιστατικού πιθανής ΠΠΕΦ απαιτεί υψηλό βαθμό κλινικής υποψίας, προσεκτικό αποκλεισμό καταστάσεων που μπορεί να μοιάζουν με ΠΠΕΦ (π.χ. πνευμονία από *Pneumocystis* ή ιογενούς πνευμονίας με τη χρήση του BAL), διακοπή της χορήγησης του ύποπτου παράγοντα (αν το επιτρέπει η υποκείμενη νόσος), και συζήτηση για το αν ενδείκνυται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, λαμβάνοντας υπόψιν ότι η ίδια η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να περιπλέξει την εκτίμηση της επίδρασης της διακοπής του φαρμάκου στα σημεία και τα συμπτώματα του ασθενούς (η διακοπή του φαρμάκου μπορεί να μην έχει επίδραση στους ασθενείς με έντονα ή σοβαρά συμπτώματα). Στοιχεία που υποδηλώνουν ότι μια αναπνευστική αντίδραση οφείλεται σε κάποιο φαρμακευτικό παράγοντα είναι τα ακόλουθα: (1) η πιθανότητα έκθεσης σε ένα συμβατό φάρμακο, ειδικά αν δίδεται ως μονοθεραπεία, (2) προηγούμενες πειστικές αναφορές αντιδράσεων σε αυτό το φάρμακο, (3) πρότυπο προσβολής συμβατό με το συγκεκριμένο φάρμακο, (4) συμβατή χρονική σχέση μεταξύ έκθεσης και έναρξης και εξέλιξης των συμπτωμάτων, η οποία είναι εμφανέστερη σε ασθενείς που βιώνουν μια οξεία αντίδραση, όπως οξύ βρογχόσπασμο, αναφυλαξία, αγγειοοίδημα ή πνευμονικό οίδημα (5) υποχώρηση των σημείων και των συμπτωμάτων μετά από τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου (6) υποστηρικτικά ευρήματα στο BAL και στην ιστοπαθολογική

ανάλυση (7) έλλειψη εναλλακτικής διάγνωσης μετά από διεξοδική διερεύνηση με τη χρήση BAL και, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, βιοψία πνεύμονα και (8) επανεμφάνιση των σημείων και των συμπτωμάτων μετά από επαναχορήγηση, μια πάντως δυνητικά επικίνδυνη διαδικασία. Το Πλαίσιο 17-1 συνοψίζει αυτά τα διαγνωστικά κριτήρια και παρουσιάζει μια χρήσιμη προσέγγιση στη διάγνωση και στη θεραπεία των ΠΠΕΦ.

Η κλίμακα Naranjo είναι ευρέως γνωστή για τη βαθμολόγηση της ισχύος των αποδεικτικών στοιχείων. Τα ιστορικά των περιστατικών είναι ετερογενή στη βιβλιογραφία και σπάνια πληρούν όλα τα κριτήρια. Οι ασθενείς

μπορεί να δώσουν ένα ιστορικό με περιόδους λήψης και διακοπής του φαρμάκου και είναι σημαντικό να συσχετιστεί το χρονοδιάγραμμα αυτό με την έναρξη, την υποχώρηση και την επανεμφάνιση των αναπνευστικών σημείων και συμπτωμάτων. Παρ' όλο που τα φάρμακα είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψιν στη διαφορική διάγνωση των ILD, βιοψία πνεύμονα μέσω θωρακοσκοπικής (video-assisted thoracoscopic surgery) σπάνια διενεργείται, εξαιτίας του γεγονότος ότι αποτελεί μια σχετικά επεμβατική διαδικασία και σχετίζεται με κινδύνους. Η διαβρογχική προσέγγιση αποτελεί πολύτιμη εναλλακτική λύση, παρ' όλο που το μικρό μέγεθος του δείγματος που

ΠΛΑΙΣΙΟ 17-1. Ενδείξεις για πραγματοποίηση υπολογιστικής τομογραφίας πνευμόνων υψηλής ευκρίνειας

Διαγνωστικά Κριτήρια

- Επιβεβαιωμένη έκθεση σε συμβατό φάρμακο.
- Βιβλιογραφικά δεδομένα που να πιστοποιούν τη συσχέτιση.
- Πρότυπο αντίδρασης που να ταιριάζει με το φάρμακο.
- Κατάλληλη λανθάνουσα περίοδος και χρόνος έναρξης των αναπνευστικών συμπτωμάτων σε σχέση με τη λήψη του φαρμάκου.
- Υποστηρικτικά ευρήματα στο BAL και τη βιοψία.
- Υποχώρηση των συμπτωμάτων με τη διακοπή του φαρμάκου.
- Αποκλεισμός άλλης αιτίας, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμάκων.
- Υποτροπή με από επαναχορήγηση του φαρμάκου, αν αυτή πραγματοποιηθεί.

Λίστα επιβεβαίωσης για την ακριβή διάγνωση και Αντιμετώπιση

Σε ασθενείς με συμβατή κλινική εικόνα ή υποστηρικτικά απεικονιστικά ή ιστολογικά ευρήματα (συνοψίζονται στην ιστοσελίδα του Pneumotox):

1. Ανάλογα με το επίπεδο συνείδησης και την παρουσία ή τη σοβαρότητα της αναπνευστικής δυσχέρειας, πάρτε ένα καλό ιστορικό έκθεσης σε φάρμακα, επαγγελματικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, σε χημικά και τοξικές ουσίες. Επιβεβαιώστε το ιστορικό λήψης φαρμάκων από συγγενείς, φίλους ή το φαρμακοποιό, όταν χρειάζεται.
2. Εκτιμήστε τους κινδύνους που σχετίζονται με τη διακοπή του φαρμάκου για την υποκείμενη πάθηση. Αντικαταστήστε, όταν είναι κατάλληλο.
3. Εξασφαλίστε έγκαιρη εκτίμηση των επιπέδων του φαρμάκου και των μεταβολιτών του στο αίμα ή/και τα ούρα (π.χ. οπιοειδή, αμιοδαρόνη, ασπιρίνη, αναστολείς του mTOR).
4. Καταγράψτε μια λίστα εκδηλώσεων από το αναπνευστικό που να σχετίζονται με την υποκείμενη πάθηση, αν υπάρχει. Αντιπαραβάλλετε με τα πρότυπα προσβολής για το υπό εξέταση φάρμακο ή φάρμακα. Ελέγξτε για αλληλοεπικαλυπτόμενες εκδηλώσεις.
5. Διενεργείστε γενική αίματος, μέτρηση του αριθμού των CD4⁺, έλεγχο αυτοανοσίας (ANA, ANCA) και εξέταση για HIV, όταν κρίνεται απαραίτητο.
6. Βρείτε παλαιότερες (πριν την έναρξη της θεραπείας) απεικονιστικές εξετάσεις, δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής, εργαστηριακές εξετάσεις, και αποτελέσματα ελέγχου αυτοανοσίας.
7. Καταγράψτε την έκθεση σε οποιοδήποτε φάρμακο (ακόμη και απομακρυσμένη), τις μεταγγίσεις αίματος ή τη χορήγηση

παραγώνων αίματος, την ακτινοθεραπεία, την έκθεση σε παράνομα φάρμακα, τη χρήση ναρκωτικών και τη χρήση χημικών για τη σύνθεση φαρμάκων στο σπίτι.

8. Καταγράψτε τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη δόση ή τα επίπεδα στο αίμα (βλέπε κείμενο).
9. Εξετάστε το χρονικό της έκθεσης - διακοπή έναντι λανθάνουσας περιόδου, έναρξη, κορύφωση και υποχώρηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων και των σημείων στον απεικονιστικό έλεγχο.
10. Συνδέστε την κλινική εικόνα, τα δεδομένα των απεικονιστικών εξετάσεων και τα ευρήματα στο BAL, τις εργαστηριακές εξετάσεις, τα ANA και τα ANCA και την ιστολογική εξέταση (αν υπάρχει) με το υπό εξέταση φάρμακο. Η συμβολή της γλυκοπρωτεΐνης K-6 και των in vitro μελετών είναι περιορισμένη.
11. Εξετάστε άλλες διαγνωστικές πιθανότητες συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας από *Pneumocystis* ή από ιούς και της πνευμονικής προσβολής από την υποκείμενη νόσο.
12. Ελέγξτε τα εργαστηριακά ευρήματα για τη συμμετοχή και άλλων οργάνων εκτός από τον πνεύμονα.
13. Αν ο ασθενής έχει εκτεθεί σε περισσότερα από ένα φάρμακα, εξετάστε την αιτιολογική συσχέτιση καθενός ξεχωριστά.
14. Εξετάστε αν η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να είναι αποτέλεσμα της γνωστής φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου.
15. Καθορίστε τη φαρμακογενετική προδιάθεση, όταν είναι εφικτό.
16. Εκτιμήστε το κατά πόσο η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδείκνυται επιπροσθέτως της διακοπής του φαρμάκου (όπως καθορίζεται από την κλινική βαρύτητα).
17. Σχεδιάστε την επανεκτίμηση των συμπτωμάτων και των σημείων και την παρακολούθηση των απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων μετά τη διακοπή του φαρμάκου, για να τεκμηριώσετε τη βελτίωση με τη διακοπή.
18. Εξασφαλίστε τη δέουσα επικοινωνία με κάθε επαγγελματία υγείας, ώστε ο ασθενής να μην επανεκτεθεί από λάθος στο φάρμακο.
19. Συζητείστε αν ενδείκνυται η επανέκθεση ως δοκιμασία πρόκλησης (να φυλάσσεται μόνο για φάρμακα ζωτικής σημασίας, για τα οποία δεν υπάρχει υποκατάστατο). Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται με τη χρήση χαμηλών δόσεων σε περιβάλλον νοσοκομείου και κοντά σε ΜΕΘ. Ανοχή μπορεί να επιτευχθεί για περιορισμένο αριθμό φαρμάκων.
20. Αναφέρετε στις εθνικές ή ομοσπονδιακές αρχές φαρμακοεπαγρύπνησης και σχεδιάστε τη δημοσίευση των ευρημάτων σας.

ANA, antinuclear antibody (αντιπυρηνικά αντισώματα), ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody (αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων), BAL, bronchoalveolar lavage (Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα) HIV, human immunodeficiency virus (Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας), ΜΕΘ, μονάδα εντατικής θεραπείας mTOR, mammalian target of rapamycin.

μπορεί να ληφθεί με την τεχνική αυτή παρέχει μικρότερο βαθμό διαγνωστικής βεβαιότητας συγκριτικά με αυτή που επιτυγχάνεται με την ανοικτή προσέγγιση. Αν και η πιθανότητα της επαγόμενης από φάρμακα ILD μερικές φορές εγείρεται από τον παθολογανατόμο βάσει της παρουσίας τυπικών ιστικών αλλοιώσεων, η βιοψία πνεύμονα συνήθως μπορεί να αποφευχθεί, επειδή οι αλλαγές στον πνευμονικό ιστό μπορεί να στερούνται ειδικότητας για το φάρμακο. Σημαντικές εξαιρέσεις αποτελούν η πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη, η οποία παρουσιάζει χαρακτηριστικά δυσλιποειδώσεως (dysliproidosis), ο πνεύμονας της χημειοθεραπείας, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία DAD και μιας αφθονίας αντιδραστικών επιθηλιακών κυττάρων, η πνευμονική βλάβη από παράνομα φάρμακα, στην οποία η παρουσία εναποθέσεων άνθρακα ή εκδόχων του φαρμάκου μέσα και γύρω από τα πνευμονικά αγγεία είναι τυπική, και η εξωγενής λιποειδής πνευμονία, στην οποία διαπιστώνονται έλαια ελεύθερα στις κυψελίδες και στον ιστό, και η εμβολή από υγρή σιλικόνη, που σχετίζεται με την παρουσία χαρακτηριστικών κενотоπιών που δεν χρωματίζονται.

Στις περισσότερες από τις υπόλοιπες περιπτώσεις, η ιστοπαθολογική εξέταση αποκαλύπτει αλλαγές που είναι συμβατές μάλλον, παρά διαγνωστικές, φαρμακευτικής αιτιολογίας. Ωστόσο, η βιοψία του πνεύμονα έχει ένα σημαντικό διαγνωστικό ρόλο ως προς το ότι μπορεί να αποκλείσει με ασφάλεια άλλες πιθανές αιτίες, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων, εφόσον εφαρμοστούν στο δείγμα κατάλληλες χρώσεις και μοριακές τεχνικές.

ΠΡΟΤΥΠΑ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Έχουν αναγνωριστεί περισσότερα από 60 ξεχωριστά κλινικά-απεικονιστικά-ιστολογικά πρότυπα ΠΠΕΦ. Η συνηθέστερη παρουσίαση είναι εκείνη των διάχυτων ή εστιακών πνευμονικών διηθημάτων με ή χωρίς υποξυγοναιμία. Το πρότυπο αυτό συνήθως αναφέρεται ως ILD, παρ' όλο που σπάνια υπάρχουν διαθέσιμα ιστολογικά δεδομένα για να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση. Κάτω από την επίδραση των πολιτιστικών διαφορών ανά τον κόσμο, ένα συγκεκριμένο κλινικοαπεικονιστικό πρότυπο μπορεί να ονομαστεί χρησιμοποιώντας ποικίλους περιγραφικούς αγγλικούς όρους. Μια πρόσφατη τάση είναι να αποδίδεται μια ειδική «ιστολογική διάγνωση» σε ένα δεδομένο απεικονιστικό πρότυπο στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Αυτό θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, ωστόσο, επειδή η συσχέτιση αυτών των δύο διαγνωστικών μεθόδων μπορεί να μην είναι η ιδανική. Τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν σχεδόν οποιοδήποτε μορφή ιδιοπαθούς ILD, και, όπως έχει αναφερθεί, οι ΠΠΕΦ αποτελούν έναν κλινικό, ακτινολογικό και ιστολογικό μίμο διαφόρων νοσημάτων: κυτταρική ή ινωτική μη ειδική διάμεση πνευμονία (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP), ηωσινοφιλική πνευμονία, BOOP, αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία (desquamative interstitial pneumonia, DIP), ILD με κοκκιωματώδη στοιχεία, διάμεση πνευμονική ίνωση, διάχυτη πνευμονική ίνωση ή κυψελιδική πρωτεΐνωση. Τα φάρμακα επίσης μπορεί να προκαλέσουν NCPE, DAD και DAH.

Άλλα πρότυπα αναπνευστικής προσβολής περιλαμβάνουν το αγγειοοίδημα, το βρογχόσπασμο, την πλευριτική συλλογή με ή χωρίς σύνδρομο λύκου, την πνευμονική αγγειοπάθεια με ή χωρίς πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, τη νευρομυϊκή ανεπάρκεια και τη μεθαιμοσφαιριναιμία. Αν και οι ΠΠΕΦ γενικά εμφανίζονται μεμονωμένα, ταυτόχρονη προσβολή του ήπατος έχει αναφερθεί με τη νιτροφουραντοΐνη, τη νιλουταμίδα και την αμιοδαρόνη.

Οι ΠΠΕΦ μπορεί μερικές φορές να εκδηλωθούν ως συστηματικά νοσήματα, με εξωπνευμονική και πνευμονική συμμετοχή. Οι συστηματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν το σύνδρομο φαρμακευτικού λύκου, τις ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) θετικές αγγειίτιδες με DAH και το σύνδρομο Churg-Strauss. Στις περιπτώσεις αυτές, η συμμετοχή του δέρματος, των νεφρών, της καρδιάς και των πνευμόνων συμβαίνει κατά τρόπο παρόμοιο με εκείνον που παρατηρείται στις ιδιοπαθείς μορφές. Το σύνδρομο DRESS περιλαμβάνει ένα χαρακτηριστικό δερματικό εξάνθημα και προσβολή του ήπατος, των νεφρών, του κεντρικού νευρικού συστήματος, πυρετό και περιφερική ηωσινοφιλία, ενώ σε μία ομάδα προσβεβλημένων ασθενών υπάρχει πνευμονίτιδα. Η προπυλθειουρακίλη και τα αντιεπιληπτικά αποτελούν την επιτομή των υπεύθυνων παραγόντων για τις επαγόμενες από φάρμακα ANCA θετικές αγγειίτιδες και σύνδρομο DRESS αντίστοιχα (Πίνακας 17-5).

ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ

Η ILD είναι η συνηθέστερη μορφή ΠΠΕΦ και μερικές φορές χαρακτηρίζεται ως «βέβαιη» διάγνωση, παρ' όλο που η βιοψία πνεύμονα σπάνια χρησιμοποιείται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης. Η βαρύτητα κυμαίνεται από την ασυμπτωματικές περιπτώσεις ή περιπτώσεις με ήπιες απεικονιστικές αλλοιώσεις μέχρι τις σοβαρές διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων που χαρακτηρίζουν την οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury, ALI) ή το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (adult respiratory distress syndrome, ARDS). Αν πραγματοποιηθεί βιοψία πνεύμονα, αυτή μπορεί να αποκαλύψει οποιαδήποτε σχεδόν μορφή ILD ή διάμεσης και κυψελιδικής πνευμονικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της NSIP (η πιο συχνή αντίδραση), της ηωσινοφιλικής πνευμονίας, της BOOP, της DAD, και της DAH. Είναι σημαντικό ότι αυτά τα πρότυπα μπορεί να αλληλοεπικαλύπτονται σε διαφορετικές περιοχές της ίδιας βιοψίας. Η πιθανότητα επιπλοκών με τη διαβρογχική ή τη χειρουργική βιοψία πνεύμονα θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του πιθανού οφέλους για κάθε μεμονωμένο ασθενή, μια που ο ιστός που λαμβάνεται με τη βιοψία μπορεί να δείξει μόνο μη ειδικές αλλοιώσεις. Η ανοσοκαταστολή, η σοβαρή υποξυγοναιμία και η ταχεία επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας είναι όλα αντενδείξεις για τη διενέργεια επεμβατικών διαγνωστικών πράξεων.

Μη ειδική διάμεση πνευμονία: κυτταρική διάμεση πνευμονίτιδα

Στην παθολογοανατομική εξέταση η ιστολογική εικόνα της NSIP αποτελείται από διάμεση φλεγμονή με επέκταση στα κυψελιδικά διαφράγματα και χαρακτήρες ήπιας

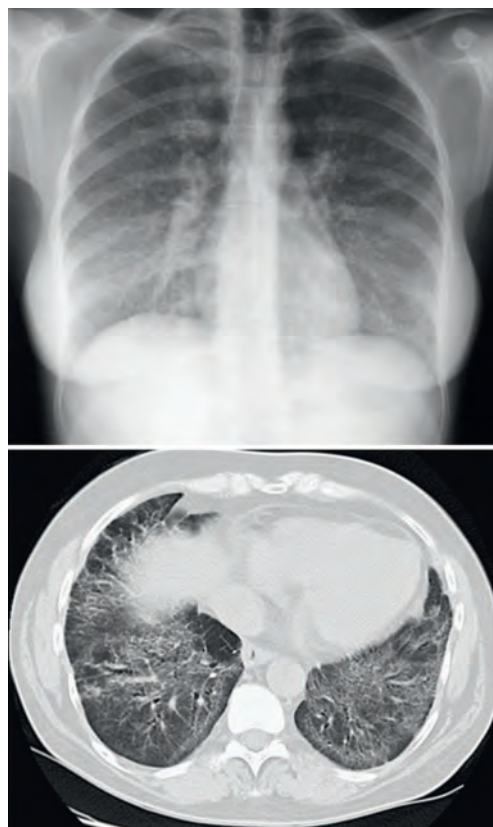
ΠΙΝΑΚΑΣ 17-5. Συστηματικές αντιδράσεις επαγόμενες από φάρμακα με πιθανή πνευμονική συμμετοχή

Συστηματική νόσος	Πρωτότυπο φάρμακο ή οικογένεια φαρμάκων	Εκδήλωση
Σύνδρομο λύκου	Φάρμακα που επάγουν το λύκο	Πλευριτική/πλευροπνευμονική συλλογή, αρθραλγίες, ουδετεροπενία
ANCA θετική αγγειίτιδα	Προπυλθειουρακίλη	DAH ± νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονοεμφυσιακό σύνδρομο
Σύνδρομο Churg-Strauss	Ανταγωνιστές των υποδοχέων λευκοτριενίνων	Ηωσινοφιλία, πνευμονικά διηθήματα, πολλαπλή μονο-νευρίτιδα
DRESS ή σύνδρομο αντιεπιληπτικών	Αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινυτοΐνη), μυνοκυκλίνη	Ηωσινοφιλία, πνευμονίτιδα, ηπατίτιδα
Πολυμυοσίτιδα	Στατίνες	Διάχυτη ILD/BOOP και μυοπάθεια
Συστηματική φλεγμονώδης απάντηση	Ασπιρίνη	Διαταραχές θερμοκρασίας, υπεραερισμός, ταχυκαρδία, λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody (αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφύλων), BOOP, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία), DAH, diffuse alveolar hemorrhage (διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία), DRESS, drug rash, eosinophilia and systemic symptoms [syndrome] (εξάνθημα, ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα), ILD, interstitial lung disease (διάμεση πνευμονοπάθεια).

έως μέτριας διήθησης από μονοπύρνα, περιστασιακά ηωσινόφιλα και διάμεσο οίδημα. Ανάμεσα στα πάνω από 100 φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν αυτή την κατάσταση, οι β-αποκλειστές, η αμιοδαρόνη, η φλεκαϊνίδη, η φλουνταραμπίνη, τα άλατα χρυσού, το imatinib, η λεναλιδομίδη, η μεθοτρεξάτη, οι αναστολείς του mTOR, η νιλουταμίδα, η νιτροφουραντοΐνη, η προπυλθειουρακίλη, οι στατίνες, η σουλφασαλαζίνη, η θαλιδομίδη και τα ομοειδή της, η τοκαϊνίδη και η βενλαφαξίνη έχουν καταγραφεί ως τα συχνότερα (βλέπε κατηγορίες Ia και Ib στην ιστοσελίδα του Pneumotox). Η πνευμονίτιδα από μεθοτρεξάτη στη ρευματοειδή αρθρίτιδα φαίνεται να αφορά σε οξεία επαγόμενη από φάρμακα NSIP. Η συλλογή δεδομένων για τη συσχέτιση φαρμάκων και πνευμονικής προσβολής μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση της προσέγγισης που παρουσιάζεται στο Πλαίσιο 17-1.

Η έναρξη των σημείων και των συμπτωμάτων μπορεί να είναι ύπουλη ή ταχεία, με ξηρό βήχα, δύσπνοια, πυρετό, κόπωση και κακουχία (Εικόνα 17-1). Στους ασθενείς που αναπτύσσουν αυτή την επιπλοκή με τη μεθοτρεξάτη, και ειδικά αν το φάρμακο συνεχιστεί, η νόσος μπορεί να εξελιχθεί ταχέως και χωρίς προειδοποίηση, προκαλώντας περαιτέρω σκιάσεις και προοδευτικά επιδεινούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια. Η ακτινογραφία θώρακα εμφανίζει σκιάσεις με πυκνότητα θαμβής υάλου ή και πυκνώσεις, οι οποίες μπορεί να συρρέουν και συνήθως είναι πιο εμφανείς στις βάσεις, όπου αυτές οι αλλοιώσεις τείνουν μάλλον να επεκτείνονται παρά να μεταναστεύουν. Σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις, τα ευρήματα περιλαμβάνουν περιοχές πύκνωσης με αεροβρογχόγραμμα και γενικευμένη απώλεια όγκου, που μπορεί να είναι εκσεσημασμένη. Σε πρώιμες ή ήπιες περιπτώσεις, η HRCT αποκαλύπτει μια διακριτή και διάχυτη θολερότητα, περιοχές θαμβής υάλου ή μωσαϊκό πρότυπο, ευρήματα τα οποία μπορεί να μοιάζουν στην εμφάνιση με πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας. Άλλα απεικονιστικά σημεία περιλαμβάνουν κατά τόπους ή διάχυτη πάχυνση των μεσολοβιδίων ή/και ενδολοβιδίων διαφραγμάτων ή



Εικόνα 17-1. Πνεύμονας από Μεθοτρεξάτη. Οι αλλαγές περιλαμβάνουν την παρουσία λεπτών διαμέσων διηθημάτων σε συνδυασμό με δύσπνοια, ξηρό βήχα και πυρετό. Τη διακοπή του φαρμάκου ακολούθησε κλινική βελτίωση. Παρ' όλο που δεν χρησιμοποιήθηκαν στη συγκεκριμένη περίπτωση, τα κορτικοστεροειδή ενδείκνυνται σε ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις μετά από προσεκτικό αποκλεισμό μιας πιθανής λοίμωξης. Η επαγόμενη από φάρμακα κυτταρική διάμεση πνευμονίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί με αμφοτερόπλευρες σκιάσεις και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Μια λίστα φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν αυτό το πρότυπο είναι διαθέσιμη στην ιστοσελίδα του Pneumotox κάτω από τις κατηγορίες Ia και Ib (www.pneumotox.com).

εικόνα πλακόστρωτου, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει και εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Το υγρό του BAL τυπικά αποκαλύπτει λεμφοκυττάρωση με υπεροχή των CD8+ λεμφοκυττάρων, εκτός από τις περιπτώσεις πνευμονίτιδας από τον βάκιλο Calmette-Guerin (BCG), και μερικές φορές μια σχετική αύξηση στα ουδετερόφιλα ή/και μια μέτρια αύξηση στον αριθμό των ηωσινοφίλων. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης του υγρού του BAL επηρεάζονται από το χρόνο της εξέτασης σε σχέση με τη χρονική πορεία της νόσου και από το κατά πόσο ο ασθενής έχει λάβει κορτικοστεροειδή. Το BAL έχει σημαντικό ρόλο αποκλεισμού: χρησιμοποιείται για να αποκλείσει συνυπάρχουσα ή επαγόμενη από τα φάρμακα λοίμωξη, που αποτελεί την κύρια εναλλακτική διάγνωση στις ILD που επάγονται από φάρμακα. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η χρήση των πιο σύγχρονων μοριακών τεχνικών ανίχνευσης νουκλεϊκών οξέων για τη διάγνωση της λοίμωξης από *Pneumocystis jirovecii*, έναντι του απλού αποικισμού, καθώς και των ιογενών λοιμώξεων. Παρ' όλα αυτά, το BAL δεν είναι 100% ευαίσθητο για την ανίχνευση της λοίμωξης. Αν διενεργηθεί βιοψία πνεύμονα, το δείγμα θα εμφανίζει ομότιμη διεύρυνση του διάμεσου χώρου από οίδημα και μια χρόνια φλεγμονώδη διήθηση από μονοκύτταρα, κυρίως λεμφοκύτταρα και περιστασιακά πλασματοκύτταρα. Τα ηωσινόφιλα και η διάμεση ίνωση είναι ελάχιστα. Περιστασιακά, σπάνια και χαλαρά σχηματισμένα κοκκιώματα και γιγαντοκύτταρα μπορεί να παρατηρούνται σε περιπτώσεις ILD από μεθοτρεξάτη και sirolimus. Ειδικές χρώσεις και *in situ* υβριδισμός στον ιστό πρέπει να χρησιμοποιούνται για να αποκλειστεί μια λοίμωξη, με την οποία οι ILD που επάγονται από φάρμακα μπορεί να έχουν στενή ομοιότητα.

Η πρόγνωση σε αυτή τη μορφή της επαγόμενης από φάρμακα ILD είναι καλή, με αποδρομή των σημείων και των συμπτωμάτων μετά από τη διακοπή του φαρμάκου. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή φυλάσσεται για τις σοβαρότερες περιπτώσεις ή για αυτές στις οποίες η νόσος εξελίσσεται παρά τη διακοπή του φαρμάκου. Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή προσαρμόζονται ανάλογα με την κλινική απάντηση. Το σύνηθες θεραπευτικό σχήμα έχει διάρκεια από 2 έως 12 εβδομάδες, με προοδευτικά μειούμενες δόσεις. Η πρόσφατη τάση χορήγησης της μεθυλπρεδνιζολόνης σε εφάπαξ δόσεις 1 g δεν έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τις συμβατικές δόσεις. Η πνευμονίτιδα που σχετίζεται με τη χρήση αναστολέων του mTOR μπορεί να ανταποκριθεί σε μια απλή μείωση της δόσης. Η επαναχορήγηση με σκοπό την επίτευξη ακαδημαϊκής διάγνωσης δεν συνιστάται, λόγω του κινδύνου εμφάνισης απειλητικής για τη ζωή υποτροπής ή/και θανάτου, τα οποία θα ήταν δύσκολο να δικαιολογηθούν από νομικής απόψεως. Η επανέκθεση μπορεί να εξεταστεί μόνο αν ο συγκεκριμένος παράγοντας είναι ζωτικής σημασίας και δεν υπάρχει διαθέσιμο εναλλακτικό φάρμακο, και θα πρέπει να γίνεται με μικρές αρχικά δόσεις σε περιβάλλον νοσοκομείου. Κατάλληλη επικοινωνία ανάμεσα στον ασθενή, στον ιατρό της πρωτοβάθμιας περίθαλψης, στους ειδικούς ιατρούς και τους φαρμακοποιούς θα πρέπει να επιδιώκεται προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι

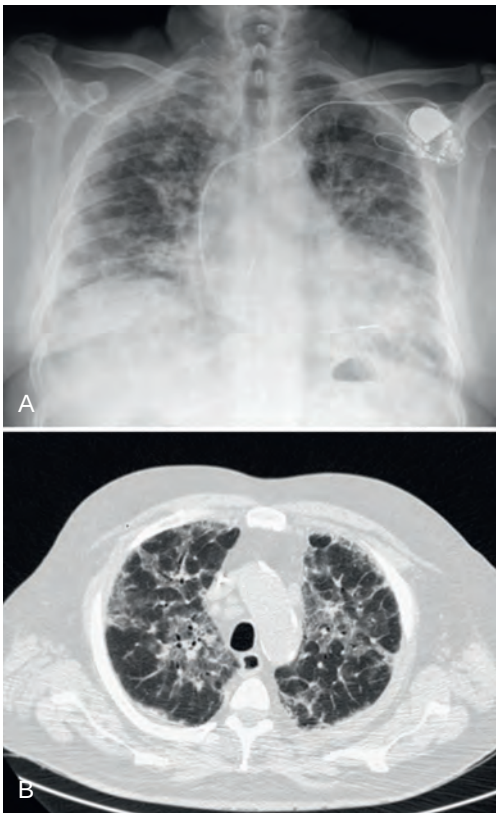
ο ασθενής δεν θα λάβει εκ νέου το φάρμακο. Η πνευμονική ίνωση που αναπτύσσεται μετά την υποχώρηση αυτής της κατάστασης είναι εξαιρετικά σπάνια.

Πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη

Η αμιοδαρόνη είναι ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία των υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών. Η αμιοδαρόνη είναι ένα αμφίφιλο φάρμακο και, όπως και τα περισσότερα φάρμακα αυτού του είδους, συσσωρεύεται στους ιστούς, ιδίως στον πνεύμονα, όπου προκαλεί έντονα αφρώδεις μεταβολές στα τοπικά κύτταρα και τα μακροφάγα του πνεύμονα - το λεγόμενο φαινόμενο της αμιοδαρόνης (amiodarone effect). Οι μεταβολές αυτές ανευρίσκονται στο BAL των περισσότερων ασυμπτωματικών μη τοξικών ασθενών που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο και δεν υποδηλώνουν ή προβλέπουν την ανάπτυξη πνευμονικής τοξικότητας. Η πνευμονική τοξικότητα που επάγεται από την αμιοδαρόνη είναι μια ξεχωριστή και δυνητικά καταστροφική πνευμονική αντίδραση στο φάρμακο και το μεταβολίτη του. Μπορεί να επηρεάζει μέχρι και το 2% με 5% των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο, εκδηλούμενη με τη μορφή νέων πνευμονικών διηθημάτων και με θνητότητα περίπου 10%. Η προχωρημένη ηλικία και το ιστορικό ILD μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο του ασθενούς να αναπτύξει αυτή την κατάσταση. Η πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη τυπικά εμφανίζεται σε άνδρες μεγάλης ηλικίας μετά από 6-12 μήνες θεραπείας, το οποίο αντιστοιχεί σε μια σωρευτική πρόσληψη 100-150 g αμιοδαρόνης, αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις που εκδηλώθηκαν εντός λίγων ημερών και άλλες που εμφανίστηκαν μετά από αρκετά χρόνια. Η παρακολούθηση με διαδοχικές απεικονιστικές εξετάσεις και δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής (pulmonary function tests, PFTs), ακόμη και αν επαναλαμβάνονται συχνά, γενικά δεν είναι σε θέση να ανιχνεύσουν την ανάπτυξη αυτής της επιπλοκής αρκετά έγκαιρα, γιατί οι αλλαγές στις τιμές των PFTs μπορεί να εμφανιστούν ξαφνικά. Ωστόσο, συστήνεται η διενέργεια ακτινογραφίας θώρακα και δοκιμασιών λειτουργικού ελέγχου πριν από τη θεραπεία. Οι περισσότερες περιπτώσεις πνευμονικής τοξικότητας από αμιοδαρόνη εκδηλώνονται με βήχα, δύσπνοια, κακουχία και μετρίου ύψους εμπύρετο, με αργή και ύπουλη έναρξη σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών. Στον απεικονιστικό έλεγχο, διαπιστώνεται διάχυτη ασύμμετρη προσβολή του παρεγχύματος και σε μερικές περιπτώσεις πνευμονικά διηθήματα. Το ήπαρ μπορεί να εμφανίζει αυξημένη ακτινοσκοπιότητα εξαιτίας της παρουσίας ιωδίου στο μόριο της αμιοδαρόνης. Άλλα υποστηρικτικά της διάγνωσης ευρήματα περιλαμβάνουν μείωση της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας και της ζωτικής χωρητικότητας κατά τουλάχιστον 15% ή της διαχυτικής ικανότητας πάνω από 20% συγκριτικά με τις τιμές πριν από τη θεραπεία. Η εξέταση του υγρού του BAL αποκαλύπτει αφρώδη μακροφάγα, ενίοτε με συνοδό αύξηση των λεμφοκυττάρων ή/και των ουδετεροφίλων. Η πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη πρέπει να διακρίνεται από την αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με τη χρήση ενός συνδυασμού μέτρησης του αμινοτελικού (N-terminal) προ-B-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-pro-B-

NP) και κατάλληλων απεικονιστικών μελετών, ιδιαίτερα της HRCT, του υπερηχογραφήματος καρδιάς, του καρδιακού καθετηριασμού και της επανάληψης της απεικόνισης μετά από λίγες μέρες θεραπείας με διουρητικά.

Τα διάφορα κλινικοαπεικονιστικά πρότυπα πνευμονικής τοξικότητας από αμιοδαρόνη (Εικόνα 17-2) περιλαμβάνουν ασύμμετρα πνευμονικά διηθήματα που έρχονται σε επαφή με ένα παχυσμένο υπεζωκότα, τμηματική ή λοβαία πύκνωση, ένα απεικονιστικό πρότυπο όμοιο με αυτό της πνευμονικής ίνωσης, DAD, πολλαπλά ασαφώς περιγεγραμμένα οζίδια που μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη στην FDG-PET (fluorodeoxyglucose positron emission tomography), πλευριτική και περικαρδιακή συλλογή, κοιλοποιούμενες μάζες ή λευκούς πνεύμονες και εικόνα ARDS, ιδίως μετά από θωρακοχειρουργική επέμβαση. Οι θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να θεωρούνται εκλυτικός παράγοντας για σοβαρή πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη. Η ιστολογική ανάλυση, αν πραγματοποιηθεί, αποκαλύπτει ένα πρότυπο NSIP με αφρώδη ή κενотоπιώδη κυψελιδικά μακροφάγα που προσδίδουν στον πνεύμονα εμφάνιση τύπου αποφολιδωτικής διάμεσης πνευμονίας, αφρώδεις αλλοι-



Εικόνα 17-2. Πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη (ΠΤΑ). **A.** Η ακτινογραφία θώρακα δείχνει διάσπαρτα διηθήματα και απώλεια όγκου. Η παρουσία βηματοδότη είναι στοιχείο που βοηθά στη διάγνωση της ΠΤΑ. **B.** Η λοβιδιακή πλήρωση είναι ορατή στην υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Η πνευμονική συμμετοχή στην ΠΤΑ ποικίλει και μπορεί να είναι ασύμμετρη ή εντοπισμένη στις κορυφές. Άλλα λιγότερο συχνά πρότυπα στην ΠΤΑ περιλαμβάνουν την πάχυνση των μεσολοβιδίων/ενδο λοβιδίων διαφραγμάτων, λοβαίες πυκνώσεις, περιοχές πάχυνσης του υπεζωκότα, ζώνες υψηλής ακτινοσκιερότητας λόγω της υψηλής περιεκτικότητας της ανιοδαρόνης σε ιώδιο, όζους και μάζες.

ώσεις στα πνευμονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, BOOP, οξεία ινωποιό οργανούμενη πνευμονία (acute fibrinous and organizing pneumonia, AFOP), λεμφοκυτταρικούς παράγοντες και άσηπτες πυώδεις μάζες. Η ηωσινοφιλική πνευμονία, η DAD, η DAD και η πνευμονική ίνωση είναι λιγότερο συχνές εκδηλώσεις της πνευμονικής τοξικότητας από αμιοδαρόνη, και τα αφρώδη κύτταρα μπορεί να συνοδεύουν τις αλλαγές αυτές ανάλογα με το χρόνο που έχει μεσολαβήσει από τη διακοπή της χορήγησης της αμιοδαρόνης. Μια μη επεμβατική προσέγγιση, αντίθετα με την πιο επεμβατική απόφαση για διενέργεια βιοψίας με το συνοδό κίνδυνο επιπλοκών, συνιστάται, μια που δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να καθορίζουν τη σχέση κόστους-οφέλους για κάθε περίπτωση. Συνεπώς, η αιτιολογική σχέση τις περισσότερες φορές αποτελεί προϊόν υπόθεσης παρά αποδεικνύεται.

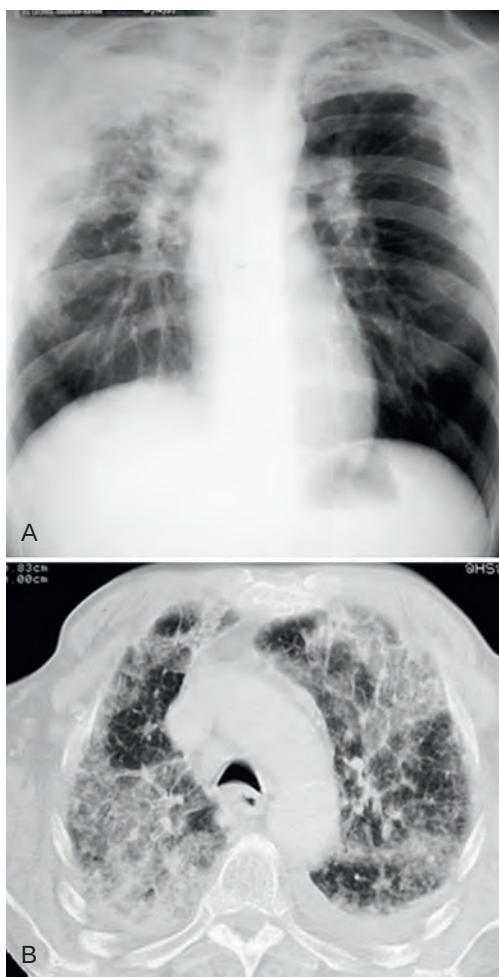
Η σημαντικότερη πτυχή της προτεινόμενης θεραπείας για την πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη είναι η διακοπή της έκθεσης στο φάρμακο. Κορτικοστεροειδή χορηγούνται αν η διακοπή του φαρμάκου αποτύχει να προσφέρει αποδεδειγμένο όφελος, καθώς και σε σοβαρές περιπτώσεις και είναι αρκετά αποτελεσματικά. Λόγω ανησυχίας για δυνητική έξαρση των συμπτωμάτων της τοξικότητας κατά τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, συνιστάται αργή μείωση της δόσης τους και τυπικά τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται για τουλάχιστον 6 μήνες. Σε παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή απαιτείται οι ασθενείς να παρακολουθούνται τακτικά για το ενδεχόμενο ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα στεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της μυϊκής ατροφίας, της οστεοπενίας και των ευκαιριακών λοιμώξεων.

Πνευμονικά διηθήματα και ηωσινοφιλία: Ηωσινοφιλική Πνευμονία

Η ηωσινοφιλική πνευμονία δεν είναι ασυνήθης επιπλοκή της φαρμακευτικής έκθεσης, με περισσότερο από 80 διαφορετικά φάρμακα και ουσίες, συμπεριλαμβανομένων ναρκωτικών ουσιών, να έχουν αναγνωριστεί ως δυνητικοί αιτιολογικοί παράγοντες. Η ηωσινοφιλική πνευμονία μπορεί να χωριστεί σε αρκετές διαφορετικές κλινικές οντότητες, οι οποίες μπορεί να έχουν αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά:

- Ασθενείς με πνευμονική τοξικότητα από μεθοτρεξάτη ή νιτροφουραντοίνη μπορεί να εμφανίζουν ήπια έως μέτρια περιφερική ηωσινοφιλία, χωρίς να παρουσιάζουν σημαντική ηωσινοφιλία στο BAL ή στον ιστό. Τέτοιες περιπτώσεις δεν πληρούν αυστηρά τον ορισμό της ηωσινοφιλικής πνευμονίας.
- Η ηωσινοφιλική πνευμονία, όπου συνυπάρχουν πνευμονικά διηθήματα και ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα και στο BAL, είναι μια εκλεκτική επιπλοκή της θεραπείας με οικογένειες φαρμάκων όπως οι AMEA, αντιβιοτικά (μινουκυκλίνη, σουλφοναμίδες, δαπτομυκίνη), αντικαταθλιπτικά (βενλαφαξίνη, σερτραλίνη) και τα ΜΣΑΦ. Έχουν αναφερθεί περιστασιακές περιπτώσεις μετά από χορήγηση μπλεομυκίνης, κοκκαΐνης, ηρωίνης, φλουνταραβίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων των λευκοτριενίων, αλλά η ηωσινοφιλική πνευμονία δεν αποτελεί το βασικό πρότυπο πνευμονι-

κής αντίδρασης σε αυτά τα φάρμακα. Πυρετός και εξάνθημα μπορεί να είναι παρόντα κατά την έναρξη της νόσου. Στην ακτινογραφία θώρακος και στη HRCT (Εικόνα 17-3), τα πνευμονικά διηθήματα μπορεί να υπερέχουν στα άνω πνευμονικά πεδία και μπορεί να επιτείνονται στις υποϋπεζωκοτικές περιοχές του πνεύμονα αμφοτερόπλευρα, αλλά αυτό το εύρημα δεν είναι καθολικό. Η ηωσινοφιλική πνευμονία μπορεί να είναι διάχυτη ή μεταναστευτική και κάποιες φορές μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί από άλλες ILD που προκαλούνται από φάρμακα στις απεικονιστικές εξετάσεις. Ο αριθμός των ηωσινοφίλων του αίματος μπορεί να είναι φυσιολογικός, ενώ η αύξηση των ηωσινοφίλων στο BAL είναι πιο ειδική και φτάνει σε ποσοστό μέχρι και 50% του ολικού αριθμού των κυττάρων ή και ακόμα παραπάνω, καταργώντας έτσι την ανάγκη διενέργειας βιοψίας πνεύμονα. Η διάγνωση της ηωσινοφιλικής πνευμονίας που επάγεται από φάρμακα επαφίεται στο συνδυασμό εκ-



Εικόνα 17-3. Α. Τυπικά οι σκιάσεις της επαγόμενης από φάρμακα ηωσινοφιλικής πνευμονίας (που στην περίπτωση αυτή προκλήθηκε από μινοκυκλίνη) εντοπίζονται στις κορυφές και υποϋπεζωκοτικά, όπως φαίνεται σε αυτή την ακτινογραφία θώρακα, αν και μπορεί να είναι πιο διάχυτα. **Β.** Στην υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) μπορεί να υπάρχουν λοβιδιακές σκιάσεις θαμβής υάλου, πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων και υπεζωκοτική συλλογή. Βλέπε κάτω από την κατηγορία Ic στην ιστοσελίδα του Pneumotox (www.pneumotox.com).

θεσης σε ένα δυνητικά υπεύθυνο φάρμακο, συμβατή χρονική σχέση, συμβατά απεικονιστικά ευρήματα και επιβεβαιωτικός αριθμός κυττάρων στο περιφερικό αίμα ή/και στο υγρό του BAL, που μειώνεται με τη διακοπή του φαρμάκου. Βιοψία πνεύμονα πραγματοποιήθηκε στο 6% περίπου όλων των περιστατικών που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Τα ευρήματα περιλαμβάνουν πλούσια σε ηωσινόφιλα διάμεση φλεγμονή και, σε μερικές περιπτώσεις, μία σχετική αφθονία ηωσινοφίλων περιαγγειακά. Ενίοτε, ασθενείς παρουσιάζονται με αλληλοεπικαλυπτόμενα απεικονιστικά χαρακτηριστικά ηωσινοφιλικής πνευμονίας και οργανούμενης πνευμονίας, με μεταναστευτικά διηθήματα και ιστολογικά στοιχεία περιαιλικής ίνωσης. Εξωπνευμονικά σημεία και συμπτώματα σε ασθενείς με ηωσινοφιλική πνευμονία πρέπει να εγείρουν την υποψία συνδρόμου Churg-Strauss (βλέπε παρακάτω). Άλλες αιτίες και καταστάσεις που σχετίζονται με εκδήλωση ηωσινοφιλικής πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένων των παρασιτικών λοιμώξεων, πρέπει να αποκλείονται προσεκτικά. Η έκβαση της νόσου είναι καλή, αν το υπεύθυνο φάρμακο διακοπεί. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδείκνυται σε σοβαρές περιπτώσεις. Η επαναχορήγηση του φαρμάκου έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια προκειμένου να τεκμηριωθεί η διάγνωση και τυπικά οδηγεί σε πρώιμη επανεμφάνιση του εμπυρέτου και της ηωσινοφιλίας του αίματος μέσα σε λίγες ώρες, γεγονός που είναι αρκετό για να τεκμηριωθεί η διάγνωση, και σε πλήρη κλινική έκφραση της νόσου μέσα σε λίγες ημέρες.

- Η οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία (acute eosinophilic pneumonia, AEP) είναι μια σοβαρή ασθένεια που εκδηλώνεται με πυρετό, βήχα, δύσπνοια, εκτεταμένα πνευμονικά διηθήματα, ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα ή/και το BAL και αναπνευστική ανεπάρκεια που συχνά απαιτεί μηχανικό αερισμό. Η HRCT δείχνει κατά τόπους ή πιο διάχυτες περιοχές αυτού που αποκαλείται πλακόστρωτο πρότυπο (crazy paving pattern), με περιοχές πύκνωσης και αεροβρογχόγραμμα σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις. Μια αμφοτερόπλευρη υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να είναι παρούσα στην κορύφωση της πορείας της νόσου. Η εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία στο BAL αποτελεί τον κανόνα, αλλά η περιφερική ηωσινοφιλία δεν είναι παρούσα σε όλες τις περιπτώσεις. Παρ' όλο που η AEP μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε ένα συμβατό φάρμακο, δεν είναι όλες οι περιπτώσεις AEP σχετιζόμενες με φάρμακα, γιατί η επαναχορήγηση του φαρμάκου δεν οδηγεί σε υποτροπή σε όλους τους ασθενείς. Η λίστα των υπεύθυνων φαρμάκων και ουσιών αλληλοεπικαλύπτεται με εκείνη της ηωσινοφιλικής πνευμονίας και περιλαμβάνει τη χλωροκίνη, τη δαπτομυκίνη, τη μινοκυκλίνη, την βενλαφαξίνη, την L-τρυπτοφάνη (ένα ανακληθέν πλέον διαιτητικό συμπλήρωμα), την κοκαΐνη, την ηρωίνη, τα κάναβη και τοκάπνισμα προσφάτου ενάρξεως. Η επαγόμενη από φάρμακα ΟΗΠ μπορεί να αντιπροσωπεύει το ανώτερο άκρο στο φάσμα της σοβαρότητας της ηωσινοφιλικής πνευμονίας. Η πρώιμη διακοπή

του υπεύθυνου φαρμάκου και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδείκνυνται για την αντιμετώπισή της.

- Η έκθεση στη μινοκυκλίνη, την αλοπουρινόλη, τη μεξιλετίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα αντιεπιληπτικά, την ιβουπροφαίνη και μερικά άλλα φάρμακα μπορεί να επάγει μια συστηματική αντίδραση που χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένο και διάχυτο δερματικό εξάνθημα, φαρυγγίτιδα και συμμετοχή του ήπατος, των νεφρών, της καρδιάς και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε περίπου 15-20% των ασθενών συνυπάρχουν πνευμονικά διηθήματα ή ηωσινοφιλική πνευμονία. Το σύνδρομο είναι γνωστό ως DRESS (drug rash, eosinophilia and systemic symptoms, φαρμακευτικό εξάνθημα, ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα) ή σύνδρομο από αντιεπιληπτικά, εξαιτίας του γεγονότος ότι μπορεί να εμφανιστεί μετά από χορήγηση καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης, φαινυτοίνης ή λαμοτριγίνης. Το DRESS μπορεί να εμφανιστεί σε 1 στους 1.000 με 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα. Το DRESS φαίνεται να αναγνωρίζεται δύσκολα και οι καθυστερήσεις στο χρόνο της διάγνωσης συχνά περιγράφονται σαν πολύ μεγάλης διάρκειας, παρ' όλο που η έγκαιρη αναγνώρισή του είναι κομβικής σημασίας. Η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από τον ανθρώπινο ερπητοϊό τύπου 6 ή 7 (HHV6, HHV7) ή τον ιό Epstein-Barr (EBV) μπορεί να παίζει αιτιολογικό ρόλο με το να επεκτείνει μία δεξαμενή ενεργοποιημένων CD8⁺ T λεμφοκυττάρων που στρέφονται έναντι αλληλουχιών του ερπητοϊού. Η διακοπή του φαρμάκου και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση του DRESS. Παρ' όλο που η έκβαση θεωρείται καλή, η συμμετοχή του μυοκαρδίου μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την πρόγνωση.
- Άλλοι πάλι ασθενείς, κυρίως ασθματικοί, αναπτύσσουν σύνδρομο Churg-Strauss κατά την πορεία μιας φαρμακευτικής θεραπείας. Οι περισσότερες περιπτώσεις (πάνω από 90%) σχετίζονται με τη χορήγηση LTRAs και μια μειοψηφία με έναν περιορισμένο αριθμό άλλων φαρμάκων. Πρόσφατες αναφορές περιστατικών έχουν περιγράψει την έναρξη του συνδρόμου Churg-Strauss σε συνάρτηση με τη θεραπεία με omalizumab. Με τους LTRAs, λίγες περιπτώσεις Churg-Strauss εμφανίστηκαν μετά από τη μείωση της δόσης των άλλων αντιασθματικών φαρμάκων, υποδηλώνοντας ότι η νόσος καταστέλλεται από άλλα αντιασθματικά φάρμακα, και όχι από τους LTRAs, και η εκδήλωσή της αποτρεπόταν μέχρι τα φάρμακα αυτά να παραλειφθούν. Η σύγχρονη άποψη, ωστόσο, είναι υπέρ της ύπαρξης μιας στατιστικά σημαντικής αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της χορήγησης των LTRAs και της ανάπτυξης του συνδρόμου.

Διηθητική πνευμονική νόσος με κοκκιωματώδη στοιχεία

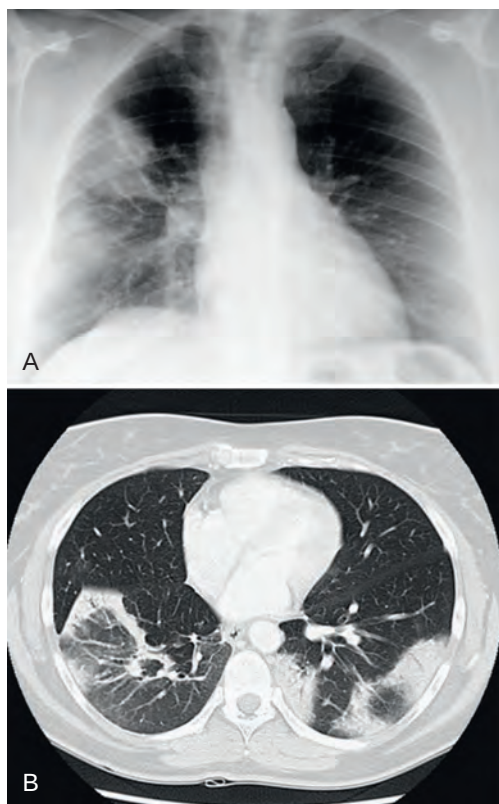
Τα φάρμακα που προκαλούν κοκκιωματώδεις ILD περιλαμβάνουν τη θεραπεία με BCG, την ιντερφερόνη α ή β, τη μεθοτρεξάτη, το sirolimus και το etanercept. Στον απεικονιστικό έλεγχο, η κατάσταση αυτή εκδηλώνεται με διάχυτα διάμεσα μικροοζώδη ή γραμμικά διηθήματα με ή χωρίς συνοδό πυλαία ή μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια. Σε κά-

ποιους ασθενείς υπάρχει αύξηση των CD4⁺ ή CD8⁺ λεμφοκυττάρων στο υγρό του BAL, ενώ σε άλλους ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι φυσιολογικός. Η θεραπεία με ιντερφερόνες και etanercept μπορεί να επάγει μια κλινικο-απεικονιστική και ιστολογική εικόνα παρόμοια με εκείνη της σαρκοειδωσης, μερικές φορές με τυπικές εξωθωρακικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της κλασικής ιδιοπαθούς νόσου. Δεν σχετίζονται όλες οι περιπτώσεις σαρκοειδικού τύπου νόσου σε ασθενείς με ηπατίτιδα C με τη θεραπεία με ιντερφερόνη, αφού περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών με το συνδυασμό αυτό νοσημάτων δεν είχε λάβει κάποια αντική θεραπεία κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η διάγνωση της κοκκιωματώδους φλεγμονής μπορεί να τεκμηριωθεί με διαβρογχική ή ανοιχτή βιοψία πνεύμονα, αν και η βιοψία από εξωπνευμονικές βλάβες, κατά προτίμηση στο δέρμα, αποτελεί τον πιο επιθυμητό τρόπο για μη επεμβατική τεκμηρίωση της διάγνωσης. Τα κοκκίωματα στην πνευμονική τοξικότητα από μεθοτρεξάτη είναι χαλαρά σχηματισμένα, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει με τις ιντερφερόνες. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, και κυρίως το etanercept, μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη λεμφοϊστοκυτταρικών πνευμονικών διηθημάτων και μη νεκρωτικών κοκκιωμάτων με αρνητικά αποτελέσματα στις καλλιέργειες και τις ειδικές χρώσεις για την ανάδειξη μικροοργανισμών. Μια ασθενής απάντηση σε κάποιον άγνωστο μέχρι στιγμής μικροοργανισμό, μία άτυπη μορφή ρευματοειδών πνευμονικών όζων καθώς και μια γνήσια πνευμονική αντίδραση στο etanercept αποτελούν πιθανές αιτίες των παραπάνω ευρημάτων. Όταν ανευρίσκεται πνευμονική κοκκιωματώση σε έναν ασθενή που λαμβάνει αντι-TNF θεραπεία, είναι κρίσιμο να αποκλειστεί η πνευμονική φυματίωση με τη χρήση άμεσων χρώσεων και καλλιέργειών πτυέλων, καθώς και δοκιμασιών απελευθέρωσης ιντερφερόνης γάμμα (interferon gamma release assays, IGRAs), ακόμα και όταν τα ευρήματα του ελέγχου για λανθάνουσα φυματίωση πριν από τη χορήγηση της θεραπείας ήταν αρνητικά, δεδομένου ότι οι αντι-TNF παράγοντες προδιαθέτουν ισχυρά στην ανάπτυξη αυτής της επιπλοκής. Επίσης, είναι σημαντικό οι ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες να ελέγχονται για αντιπυρηνικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της διπλής έλικας του DNA (anti-double stranded DNA, anti-ds-DNA), γιατί ο φαρμακευτικός λύκος φαίνεται ότι αποτελεί συνήθη επιπλοκή της θεραπείας με τα φάρμακα αυτά. Λίγοι ασθενείς έχουν αναπτύξει τόσο σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεις όσο και φαρμακευτικό λύκο με τη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες. Η διακοπή του φαρμάκου και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή οδηγούν σε βελτίωση σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις. Σε δημοσιευμένες ανακοινώσεις περιστατικών, οι συμπτωματικοί ασθενείς με κοκκιωματώδη ILD εξαιτίας χορήγησης BCG έλαβαν προφυλακτική αντιφυματική αγωγή.

Οργανούμενη Πνευμονία

Η οργανούμενη πνευμονία, ή BOOP (βλέπε κατηγορία Id στην ιστοσελίδα του Pneumotox), αποτελεί μια ξεχωριστή αλλά μη ειδική πνευμονική αντίδραση σε διάφορα λοιμώδη και μη λοιμώδη ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων της εισπνοής τοξικών ουσιών, της εισρόφησης, των φαρμάκων

και της ακτινοθεραπείας. Η BOOP επίσης μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και σε ασθενείς με συστηματικά νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο ερυθρελάτης, οι φλεγμονώδεις μυοπάθειες, η κροταφική αρτηρίτιδα και η ελκώδης κολίτιδα. Η BOOP μπορεί επίσης να συμβεί ιδιοπαθώς σε ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί σε φάρμακα. Έτσι, η ύπαρξη πολλαπλών υποκείμενων αιτιών ή καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε ανάπτυξη BOOP καθιστά την ενοχοποίηση φαρμάκων περιπτώσεις BOOP εξαιρετικά δύσκολη. Υπάρχουν λογικοφανή στοιχεία που δείχνουν ότι η αμιοδαρόνη, η μπλεομυκίνη, οι βήτα αποκλειστές, η ιντερφερόνη άλφα ή βήτα, η νιτροφουραντοίνη, το rituximab, οι στατίνες, το trastuzumab και η ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού μπορούν όλα να προκαλέσουν BOOP. Ανεξάρτητα από τον εκλυτικό παράγοντα, οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πυρετό, δύσπνοια, τρίζοντες και μερικές φορές θωρακικό άλγος. Οι απεικονιστικές μελέτες δείχνουν περιοχές εστιακών κυψελιδικών διηθημάτων που μπορεί να μεταναστεύουν, να αλλάζουν ή να εξαφανίζονται σε διαδοχικές απεικονίσεις του θώρακα (Εικόνα 17-4). Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πνευμονικούς όζους ή μάζες που περιέχουν αεροβρογχογράμματα ή διά-



Εικόνα 17-4. Πιθανή οργανούμενη πνευμονία που αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μία στατίνη. **A** και **B.** Περιοχές κυψελιδικών πυκνώσεων και αεροβρογχογράμματος που μεταναστεύουν από τη μία περιοχή του πνεύμονα στην άλλη σε διαδοχικές απεικονίσεις του θώρακα, μέχρι που το φάρμακο τελικά διακόπηκε. Βλέπε κάτω από την κατηγορία Id στην ιστοσελίδα του Pneumotox (www.pneumotox.com). Η σοβαρή αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP) μπορεί να αλληλοεπικαλύπτεται με την οξεία ινωποιό οργανούμενη πνευμονία (AFOP).

χυτες σκιάσεις και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Κατά την ιστολογική εξέταση (αν και βιοψία του πνεύμονα σπάνια διενεργείται σε τυπικές περιπτώσεις) συναθροίσεις (buds) νεαρού συνδετικού ιστού φαίνεται να καταλαμβάνουν τις κυψελίδες, οι οποίες σταδιακά πληρούνται, ενώ τυπική είναι και η διάχυτη φλεγμονή του διάμεσου ιστού.

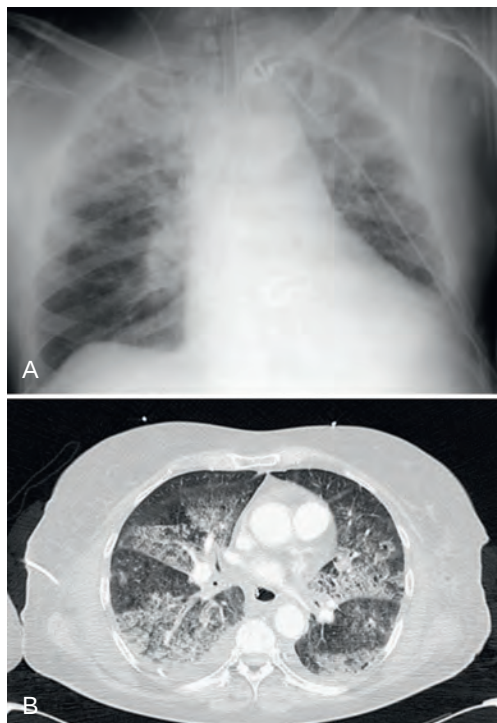
Σε γενικές γραμμές, η BOOP ανταποκρίνεται καλά στη διακοπή του φαρμάκου και στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Αντίθετα με την ιδιοπαθή BOOP, η μορφή που σχετίζεται με τη λήψη φαρμάκων μπορεί να υποτροπιάσει ενώ τα κορτικοστεροειδή δίδονται ακόμα σε υψηλές δόσεις, αν το υπεύθυνο φάρμακο συνεχιστεί χωρίς να πρέπει - ένα ισχυρό στοιχείο για τη διάγνωση της επαγόμενης από φάρμακα BOOP. Η BOOP που επάγεται από στατίνες μπορεί να συσχετίζεται με μυαλγίες και συνοδό αύξηση στα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης, γεγονός που υποδηλώνει μυοπάθεια από τις στατίνες. Σε μεμονωμένες περιγραφές, μερικοί ασθενείς ανέπτυξαν μια εικόνα πολυμυοσίτιδας, η οποία θεωρήθηκε ότι πυροδοτήθηκε από τη χορήγηση της στατίνης. Σε λίγες περιπτώσεις, το πρόσφατα αναγνωρισμένο πρότυπο της AFOP διαπιστώθηκε ως πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια στους πνεύμονες από την αμιοδαρόνη ή τις στατίνες. Η AFOP μοιράζεται ιστολογικά χαρακτηριστικά τόσο με τη BOOP όσο και με τη DAD και χαρακτηρίζεται από διάχυτες σκιάσεις στις απεικονιστικές εξετάσεις και από διαταραχές της ανταλλαγής των αερίων συμβατές με ALI. Η έκβαση των ασθενών με AFOP είναι σαφώς χειρότερη από εκείνη των ασθενών με BOOP. Μερικές περιπτώσεις BOOP ή AFOP που διαγιγνώσκονται στην παθολογοανατομική εξέταση μπορεί να αντιπροσωπεύουν τη φάση λύσης της ALI και της DAD (βλέπε παρακάτω).

Οξύ Πνευμονικό Οίδημα

Το οξύ πνευμονικό οίδημα μπορεί να επιπλέξει τη σκόπιμη ή κατά λάθος κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων διαφόρων φαρμάκων και φαίνεται ότι αποτελεί μια μη ειδική εκδήλωση της υπερβολικής δόσης φαρμάκων. Το πραγματικό επαγόμενο από φάρμακα μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα (noncardiogenic pulmonary edema, NCPE) ορίζεται από την ταυτόχρονη παρουσία αμφοτερόπλευρων διηθημάτων αιφνίδιας ή ταχείας έναρξης και σοβαρής υποξυγοναιμίας σε έναν ασθενή με φυσιολογική πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (pulmonary capillary wedge pressure) και απουσία αλλαγών στο υπερηχοκαρδιογράφημα, ο οποίος λαμβάνει ένα συμβατό φάρμακο σε συνήθη δόση και στον οποίο άλλες αιτίες NCPE έχουν αποκλειστεί. Η απότομη έναρξη των σημείων και των συμπτωμάτων μετά την έκθεση στο φάρμακο και η ταχεία υποχώρησή τους μετά τη διακοπή του, χαρακτηρίζει αυτήν την κατάσταση, σε αντίθεση με την ILD η οποία έχει πιο παρατεταμένη πορεία. Η ιστολογική τεκμηρίωση σπάνια είναι διαθέσιμη, με αποτέλεσμα οι περισσότερες περιπτώσεις να αποτελούν υποψία παρά αποδεδειγμένη νόσο. Στις κεραυνοβόλες περιπτώσεις NCPE μετά από θεραπεία με κυτοσίνη αραβινοσίδη, μεθοτρεξάτη, γεμισαταμίνη ή μετά από λήψη ηρωίνης, που φτάνουν για αυτοψία, οι κυψελιδικοί χώροι φαίνονται γεμάτοι από ακυτταρικό, πρωτεϊνύχο υγρό ή ινική ή

είναι υπάρχουν διάχυτα κατανεμημένες οι υαλοειδείς μεμβράνες της DAD, μια κατάστασης με αλληλοεπικαλυπτόμενες εκδηλώσεις που εξαρτώνται από το χρόνο της διάγνωσης. Η φλεγμονή του διάμεσου ιστού είναι ήπια ή μέτρια. Τα ενδολοβίδια διαφράγματα μπορεί να είναι διατεταμένα από υγρό (Εικόνα 17-5).

Οι μηχανισμοί του NCPE περιλαμβάνουν την απώλεια της ακεραιότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων με συνεπακόλουθη εξαγγείωση πλάσματος. Αυτό τεκμηριώνεται από την υψηλή αναλογία πρωτεΐνης του υγρού προς πρωτεΐνη πλάσματος. Κλινικά, το NCPE χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια έναρξη δύσπνοιας και πνευμονικών διηθημάτων, μερικές φορές μέσα σε λιγότερο από ένα λεπτό μετά την από του στόματος, παρεντερική ή τοπική χορήγηση ενός συμβατού φαρμάκου, όπως η επινεφρίνη, το all-trans ρετινοϊκό οξύ (all-trans retinoic acid, ATRA), το τριοξειδίο του αρσενικού (As_2O_3), η ασπιρίνη, η υδροχλωροθειαζίδη, η ιντερλευκίνη-2, η ναφαζολίνη, τα ναρκωτικά (οπιοειδή), η προποφόλη, τα τοκολυτικά φάρμακα, η αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία (γεμισιταμίνη, μεθοτρεξάτη, ταξάνες), το αίμα και τα παράγωγά του (όπως στην περίπτωση του TRALI) ή το σκιαγραφικό μέσο που χρησιμοποιείται στην



Εικόνα 17-5. Οξύ μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα (NCPE) μετά από χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων για τη θεραπεία συμπαγούς όγκου. **A** και **B.** Οι εικόνες δείχνουν εξαρτώμενες από τη βαρύτητα κυψελιδικές σκιάσεις, θαμβή ύαλο, πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων, περιοχές πύκνωσης και μέτρια υπεζωκοτική συλλογή. Το επαγόμενο από φάρμακα NCPE τυπικά εμφανίζεται νωρίς μετά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας ή των μη χημειοθεραπευτικών φαρμάκων ή μετά από μεταγγίσεις αίματος (TRALI). Η εφαρμογή μηχανικού αερισμού μπορεί να είναι απαραίτητη στους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Η έντονη εισπνοή με κλειστό αεραγωγό μπορεί να προκαλέσει βαρότραυμα και να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα από αρνητική πίεση (negative pressure pulmonary edema). Βλέπε κάτω από την κατηγορία II στην ιστοσελίδα του Pneumotox (www.pneumotox.com).

απεικόνιση. Σε σοβαρές περιπτώσεις NCPE, ιδιαίτερα σε χρήστες ναρκωτικών, ροδαλού χρώματος αφρώδη πτύελα μπορεί να παρατηρηθούν στο στόμα του ασθενούς ή στο σωλήνα του αναπνευστήρα. Οι απεικονιστικές εξετάσεις δείχνουν την ταχεία εμφάνιση διάχυτης θολερότητας ή σκιάσεων θαμβής ύαλου, με πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων και πλευριτική συλλογή. Τυπικά δεν υπάρχει καρδιομεγαλία ή διάταση των πνευμονικών αγγείων. Αξιοσημείωτα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν την πτώση της αρτηριακής πίεσης ταυτόχρονα με την εμφάνιση των διηθημάτων, που υποδηλώνει την απώλεια ενδαγγειακού όγκου. Σε ασθενείς με χαμηλή πίεση, τα διουρητικά είναι πιθανό να επιδεινώσουν περισσότερο την αιμοδυναμική κατάσταση και αντενδείκνυνται. Το πνευμονικό οίδημα που επάγεται από επινεφρίνη μπορεί να είναι αγγειοσυσπαστικού τύπου, με εκσεσημασμένη, αν και παροδική, αύξηση της αρτηριακής πίεσης ταυτόχρονα με την έναρξη του πνευμονικού οιδήματος. Η υδροχλωροθειαζίδη προκαλεί το λεγόμενο αλλεργικό πνευμονικό οίδημα, που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση πνευμονικών διηθημάτων λίγο μετά την χορήγηση μικρής ποσότητας (ακόμη και μιας ταμπλέτας) του φαρμάκου. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα επεισόδια ακούσιας πρόκλησης με υδροχλωροθειαζίδη πριν το φάρμακο αναγνωριστεί τελικά ως αιτιολογικός παράγοντας. Το πνευμονικό οίδημα από σαλικυλικά μπορεί να εμφανιστεί σε χρήστες ασπιρίνης είτε περιστασιακούς είτε χρόνιους, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και, επομένως, υψηλά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν με πυρετό και επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, γεγονός που κάνει δύσκολη τη λήψη ενός αξιόπιστου φαρμακευτικού ιστορικού. Το χάσμα ανιόντων και η μεταβολική οξέωση είναι οι χαρακτηριστικές βιολογικές εκδηλώσεις του NCPE από σαλικυλικά. Η παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα συστήνεται να γίνεται νωρίς μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο για να τεκμηριωθεί η διάγνωση και τα 30mg/dL θεωρούνται το όριο πάνω από το οποίο είναι πιθανό να εμφανιστεί τοξικότητα. Η θεραπεία του επαγόμενου από σαλικυλικά πνευμονικού οιδήματος περιλαμβάνει την αλκαλοποίηση του ορού και των ούρων, με την αιμοδιάλυση να φυλάσσεται για περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος στις οποίες συνυπάρχει βλάβη και άλλων οργάνων. Η έκβαση γενικά είναι καλή, εφόσον η χορήγηση του υπεύθυνου φαρμάκου διακοπεί εγκαίρως και εφαρμοστούν κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένου του μηχανικού αερισμού. Λίγες περιπτώσεις εξελίσσονται σε αναπνευστική ανεπάρκεια ή ARDS. Η επίδραση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά αυτή συχνά εφαρμόζεται εμπειρικά. Η ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος σχετιζόμενου με καρδιακή δυσλειτουργία έχει αναφερθεί περιστασιακά με τη χορήγηση δοξορουβικίνης και trastuzumab.

Διάχυτη κυψελιδική βλάβη: ο πνεύμονας της χημειοθεραπείας

Η DAD είναι μια ιστολογική διάγνωση, η οποία αντιστοιχεί κλινικά στην οξεία διάμεση πνευμονία και έχει τα χαρακτηριστικά της ανταλλαγής των αερίων της ALI ή του

ARDS. Η κατάσταση αυτή έχει υποξεία ή οξεία κλινική πορεία και μπορεί να επιπλέξει τη θεραπεία με πολλά αντινεοπλασματικά φάρμακα, ιδιαίτερα όταν τα φάρμακα αυτά δίνονται με τη μορφή σχημάτων με πολλαπλούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε υψηλές δόσεις ή σε συνδυασμό με οξυγονοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, κάθε ένα εκ των οποίων μπορεί από μόνο του να προκαλέσει DAD. Οι ασθενείς που θεραπεύονται για συμπαγείς όγκους και αιματολογικές κακοήθειες βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν αυτή την κατάσταση, η οποία είναι γνωστή ως πνεύμονας της χημειοθεραπείας» (βλέπε κατηγορία II στην ιστοσελίδα του Pneumotox). Τα φάρμακα που έχει αναφερθεί ότι προκαλούν DAD περιλαμβάνουν αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά (μπλεομυκίνη, μιτομυκίνη C), αλκυλιωτικούς παράγοντες (βουσουλφάνη, κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη, μελφαλάνη), αντιμεταβολίτες (αρασυντίνη, αζαθειοπρίνη, γεμισιταμπίνη, φλουνταραμπίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη), νιτροζαμίνας (BCNU, chloroethyl-cyclohexyl nitrosourea [CCNU] και νεότερες νιτροζουρίες), οξαλιπλάτινη, ποδοφυλλοτοξίνες (ετοποσίδη), bortezomib, δοσιταξέλη, πακλιταξέλη, erlotinib, gefitinib, cetuximab, ιρινοτεκάνη, granulocyte-monocyte colony stimulating factors (GM-CSFs) και ορισμένα μη χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως η αμιοδαρόνη, η καρβαμαζεπίνη, το everolimus, τα οπιοειδή, η νιτροφουραντοίνη, το rituximab, τα σαλικυλικά, η σερεταλίνη, το sirolimus, οι στατίνες και η τικλοπιδίνη, καθώς και το αίμα και τα παράγωγά του που χρησιμοποιούνται στις μεταγγίσεις. Οι εκδηλώσεις της DAD μπορεί να αλληλοεπικαλύπτονται με εκείνες του NCPE, με μετάβαση από καλοήγη πνευμονικά διηθημάτα σε μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα ή DAD σε μερικούς ασθενείς με συνέχιση της έκθεσης στο υπεύθυνο φάρμακο. Η DAD εκδηλώνεται με βήχα, δύσπνοια, κατά τόπους ή διάχυτη θολερότητα, σκιάσεις θαμβής υάλου που μπορεί να εξελίσσονται σε εκτεταμένες πύκνωσεις, απώλεια του πνευμονικού όγκου και υποξυγοναιμία. Η HRCT απεικόνιση δείχνει γραμμοειδείς μεσολοβίδες ή/και ενδολοβίδες πικνώσεις, εικόνα θαμβής υάλου και περιστασιακά μέτριες αμφοτερόπλευρες υπεζωκοτικές συλλογές. Παρ' όλο που καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει συγκεκριμένα τη συμβολή του BAL στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της επαγόμενης από φάρμακα DAD, δημοσιευμένες σειρές που συμπεριέλαβαν ορισμένους ασθενείς με επαγόμενη από φάρμακα DAD έδειξαν αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων στα δείγματα BAL αυτών των ασθενών. Σε σοβαρές περιπτώσεις υπήρχαν επίσης μακροφάγα που περιείχαν κοκκία αιμοσιδηρίνης (σιδηροφάγα) και παράξενης μορφής πνευμονοκύτταρα τύπου II. Είναι κομβικής σημασίας να παρακολουθούνται οι ασθενείς που λαμβάνουν διαδοχικά χημειοθεραπευτικά σχήματα για την ανάπτυξη υποκλινικών πνευμονικών διηθημάτων στις απεικονιστικές εξετάσεις, καθώς το εύρημα αυτό μπορεί να είναι ενδεικτικό πρώιμου NCPE και να σηματοδοτεί επικείμενη ανάπτυξη DAD επί συνεχιζόμενης έκθεσης στο φάρμακο. Επίσης, συχνά πραγματοποιούνται επαναλαμβανόμενοι PFTs και απαιτείται προσοχή στον ασυμπτωματικό ασθενή, όταν η διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα μειωθεί περισσότερο από 30% με

40%. Επιβεβαιωτική βιοψία πνεύμονα σπάνια απαιτείται, γιατί η διαδικασία αυτή θεωρείται συχνά ότι έχει μη αποδεκτό ποσοστό επιπλοκών έναντι μιας μέτριας διαγνωστικής απόδοσης. Στην ιστολογική εξέταση, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, τα ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάμεσο οίδημα, ινική στις κυψελίδες, υαλοειδείς μεμβράνες, διάφορα στάδια λυόμενης ή οργανούμενης κυψελιδικής βλάβης και αυξημένο ποσοστό κυψελιδικών επιφανειακών κυττάρων, που αποτελεί δείκτη επιθηλιακής βλάβης. Παρ' όλο που η DAD είναι οπωσδήποτε ένα διακριτό πρότυπο πνευμονικής προσβολής, η ιστολογική ανάλυση δεν είναι σε θέση να διαχωρίσει την ιδιοπαθή από την επαγόμενη από φάρμακα DAD ή να καθορίσει την αιτία της. DAD έχει παρατηρηθεί στα πλαίσια λοίμωξης, μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) ή μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και σε παροξύνσεις προϋπάρχουσας πνευμονικής ίνωσης, ενώ στο ένα πέμπτο περίπου των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται συγκεκριμένη αιτία. Επομένως, η εκτίμηση της ενδεχόμενης υπαιτιότητας κάποιου φαρμάκου είναι δύσκολο έργο, εκτός και αν τα αποτελέσματα του ελέγχου για λοιμώδη αίτια είναι αρνητικά και μπορεί να αναγνωριστεί μια ευθεία συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης του φαρμάκου και της εμφάνισης των συμπτωμάτων. Κορτικοστεροειδή συχνά χορηγούνται εμπειρικά, αλλά τα αποτελέσματα αυτής της μορφής θεραπείας είναι απρόβλεπτα. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται πρώιμα κατά την πορεία της DAD μπορεί να ανταποκριθούν, ενώ άλλοι μπορεί να παρουσιάσουν εξέλιξη σε ARDS, παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών. Η συνολική θνησιμότητα για την ιατρογενή DAD είναι 45%.

Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία

Η διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (DAH) είναι μια διάχυτη και σύγχρονη αιμορραγία από τα κυψελιδικά τριχοειδή προς τις κυψελίδες, η οποία προκαλεί δύσπνοια, υποξυγοναιμία, αναίμια και συρρέοντα πνευμονικά διηθημάτα. Πριν εξεταστεί η διάγνωση της επαγόμενης από φάρμακα DAH, πρέπει να αποκλειστεί η έκθεση σε εισπνεόμενους υδρογονάνθρακες ή κοκκαΐνη, η κατανάλωση του μυοκτόνου 4-υδροξυκουμαρίνη ή η υποδόρια ένεση υγρής σιλικόνης, γιατί οποιοδήποτε από αυτά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή πνευμονική αιμορραγία. Η αιμορραγία μετά από ατυχηματική ή εκούσια λήψη 4-υδροξυκουμαρίνης μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αντιμετωπιστεί, γιατί η ουσία αυτή έχει πολύ μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής. Ένα ποσοστό 11% με 18% των περιπτώσεων DAH θεωρείται ότι οφείλεται σε φάρμακα. Στον απεικονιστικό έλεγχο, η θολερότητα ή οι σκιάσεις θαμβής υάλου, που οφείλονται σε πλήρωση των κυψελίδων, μπορεί να λάβουν σχήμα δίκην πεταλούδας ή φτερών νυχτερίδας ή να έχουν μια πιο διάχυτη εμφάνιση, και στη HRCT, μπορεί να εμφανίζονται διάσπαρτες, χαλαρά οριοθετημένες περιοχές αυξημένης πυκνότητας.

Η DAH απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση, γιατί θρόμβοι μπορεί να σχηματιστούν στους άπω αεροχώρους ή στους μεγάλους αεραγωγούς και να προκαλέσουν αναπνευστική ανεπάρκεια ή απόφραξη των αεραγωγών. Η αιμόπτυση

εμφανίζεται σε λιγότερο από το ένα τρίτο των ασθενών, ακόμη και σε περιπτώσεις με σημαντική αναμεία. Η αύξηση στη διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα υποδηλώνει την ύπαρξη ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στους αεροχώρους και είναι μη ευαίσθητο εύρημα, αφού διαπιστώθηκε στο ένα τέταρτο του συνόλου των περιστατικών DAH που έχουν περιγραφεί. Η επιστροφή ενός αιμορραγικού υγρού κατά τη διενέργεια BAL αποτελεί το κλειδί για τη διάγνωση της DAH και οι περισσότερες περιπτώσεις είναι κλινικά αδιάγνωστες πριν από την εξέταση αυτή. Μια προοδευτικά πιο αιματηρή επιστροφή παρατηρείται κατά τη διαδοχική αναρρόφηση του υγρού του BAL. Τα σιδηροφάγα αποκαλύπτονται με τη χρώση Prussian blue και μια αντίστοιχη αύξηση στην κλίμακα Golde παρατηρείται στη μικροσκοπία. Η ενοχοποίηση φαρμάκου απαιτεί προσεκτικό αποκλεισμό άλλων αιτιών, καθώς η DAH μπορεί να αποτελεί εκδήλωση πνευμονίας από κυτταρομεταλλοΐδ (CMV), λοίμωξης από τον *Strongyloides stercoralis*, διαταραχών της πήξης, θρομβοπενίας ή ανεπάρκειας της αριστεράς κοιλίας ή να αναπτύσσεται σε έδαφος λύκου, ANCA-θετικής αγγειίτιδας ή HSCT, ή τέλος να είναι ιδιοπαθής. Η DAH μπορεί να αποτελεί μεμονωμένο εύρημα (η λεγόμενη ήπια [bland] DAH), ή μπορεί να εμφανίζεται σε συνδυασμό με εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, όπως η μικροσκοπική αιματοουρία, η νεφρική ανεπάρκεια ή η μικροσκοπική αγγειίτιδα στο δέρμα. Οι ενδείξεις και τα πλεονεκτήματα της βιοψίας πνεύμονα στη DAH αποτελούν αντικείμενο αντιπαράθεσης, επειδή το BAL οδηγεί σε βέβαιη διάγνωση επί παρουσίας συμβατών απεικονιστικών ευρημάτων. Η ανεύρεση τριχοειδίτιδας (capillaritis) υπό μορφή διήθησης από ουδετερόφιλα και αύξησης της διαπερατότητας των τριχοειδικών τοιχωμάτων, μαζί με την παρουσία ερυθροκυττάρων στους κυψελιδικούς χώρους, μπορεί να μην αλλάξουν ουσιαστικά τη θεραπευτική προσέγγιση, ενώ οι συνοδοί κίνδυνοι δεν είναι αμελητέοι.

Η DAH αποτελεί την κύρια προβλέψιμη ανεπιθύμητη ενέργεια από τον πνεύμονα της ηπαρίνης, των θρομβολυτικών παραγόντων, των από του στόματος αντιπηκτικών και των νεότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, των αναστολέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb-IIIa (abciximab, κλοπιδογρέλη, επτιφιμπατίδη, τικλοπιδίνη, τιροφιμπάνη). Με την τελευταία αυτή ομάδα φαρμάκων, η ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας και το κάπνισμα αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων γενικά είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια. Στην περίπτωση της DAH και των από του στόματος αντιπηκτικών, παρ' όλο που ένα υψηλό INR σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ο έλεγχος πήξης μπορεί να είναι εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους κατά τη στιγμή κλινικής εκδήλωσης της DAH. Η DAH αποτελεί περιστασιακή ανεπιθύμητη ενέργεια της αμιοδαρόνης, των ATRA, της νιτροφουραντοΐνης, του rituximab, του sirolimus και των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Σπάνια, η DAH εμφανίζεται δευτερογενώς λόγω θρομβοπενίας που προκύπτει από τη χρήση abciximab ή quinine.

Ιδιαίτερες περιπτώσεις επαγόμενης από φάρμακα DAH έχουν πρόσφατα κινήσει το ενδιαφέρον:

- Τα αντιθρεοειδικά φάρμακα, κυρίως η προπυλθειουρακίλη (PTU) και λιγότερο συχνά η βενζυλθειουρακίλη, η

καρβιμαζόλη ή η μεθιμαζόλη, μπορεί να επάγουν τη εμφάνιση περιπυρηνικών ANCA, με ή χωρίς κλινικά έκδηλη αγγειίτιδα. Τα αντισώματα αυτά πιο συχνά εμφανίζουν πρότυπο χρώσης αντι-μυελοπεροξειδάσης (anti-myeloperoxidase, anti-MPO), αντ-λακτοφερίνης ή αντι-λευκοκυτταρικής ελαστάσης και λιγότερο συχνά, δραστηριότητα έναντι καθεψίνης ή αζουροσιδίνης. Τα ANCA είναι ασυνήθη σε μη θεραπευμένη νόσο του Graves και σχετίζονται ισχυρά με την έκθεση σε αντιθρεοειδικά φάρμακα, ενώ οι τίτλοι τους ανευρίσκονται σε αυτή την περίπτωση υψηλότεροι συγκριτικά με τις ιδιοπαθείς ANCA αγγειίτιδες, γεγονός που θα πρέπει να κινεί την προσοχή του κλινικού. Η αντι-PR3 ειδικότητα παρόμοια με εκείνη στην ιδιοπαθή νόσο Wegener αποτελεί σπάνιο εύρημα. Σπάνια, οι ασθενείς παρουσιάζουν διπλή αντι-MPO και αντι-PR3 ANCA ειδικότητα. Περίπου το 25% των ασθενών με PTU-επαγόμενη ANCA θετική νόσο εμφανίζει πνευμονική συμμετοχή και πνευμονική τριχοειδίτιδα ανευρίσκεται στο 20% περίπου αυτών που υποβάλλονται σε βιοψία πνεύμονα. Η νεφρική προσβολή διαφόρων σταδίων αποτελεί εύρημα σε περίπου 75% των ασθενών και μπορεί να κυμαίνεται από μικροσκοπική αιματοουρία μέχρι νεκρωτική ή/και ταχέως εξελισσόμενη σπειροματωσηφρίτιδα. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν με ιώδεις δερματικές αλλοιώσεις στα αυτιά ή στα άκρα που σχετίζονται με την αγγειίτιδα. Λίγοι ασθενείς θα απαιτήσουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη και πλασμαφαίρεση κατά τρόπο αντίστοιχο με την ιδιοπαθή DAH ή τα πνευμονονεφρικά σύνδρομα. Ανάπτυξη τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας αναφέρεται σε ποσοστό περίπου 5% και θάνατος επέρχεται σε περίπου 15% των ασθενών, με το θάνατο από αναπνευστικά αίτια να προκύπτει λόγω ανεξέλεγκτης DAH. Η αναγνώριση της επαγόμενης από φάρμακα διαταραχής σε αντίθεση με την ιδιοπαθούς αιτιολογίας νόσο είναι σημαντική, γιατί όλες οι εκδηλώσεις της νόσου συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των τίτλων των ANCA είναι πιθανόν να υποστρέψουν με τη διακοπή της PTU. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με νόσο Graves' οι οποίοι λαμβάνουν PTU, αλλά όχι αυτοί που δεν έχουν εκτεθεί στο φάρμακο, επίσης εμφανίζουν ανάπτυξη ANCA. Παρακολούθηση χωρίς διακοπή του φαρμάκου ενδείκνυται σε ασυμπτωματικές περιπτώσεις, καθώς μόνο ένα ποσοστό των ασθενών που αναπτύσσουν ANCA μετά από έκθεση σε PTU θα παρουσιάσουν κλινικά έκδηλη αγγειίτιδα. Μόνο λίγες περιπτώσεις σχετιζόμενης με ANCA ή μικτής ANCA και ANA αυτοάνοσης νόσου έχουν αναφερθεί με τη χρήση πενικιλαμίνης και υδραλαζίνης.

- Η εισπνοή κοκαΐνης μπορεί να ακολουθηθεί μετά από λίγες ημέρες από οξέα επεισόδια αιμορραγίας και ευρήματα ενδεικτικά DAH είναι συνήθη κατά την νεκροτομή σε χρήστες ναρκωτικών ουσιών. Παρ' όλο που η σχετιζόμενη με αντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης DAH (σύνδρομο Goodpasture) αρχικά θεωρείτο ιδιοπαθής νόσος, 9 στους 10 ασθενείς σε μια πρόσφατη μελέτη ήταν καπνιστές και περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων υπήρχε ιστορικό εισπνεόμενης

χρήσης κάποιας παράνομης ουσίας (κοκαΐνη, κάνναβη, ηρωίνη). Έτσι, το σύνδρομο Goodpasture μπορεί να είναι μία μορφή πνευμονικής βλάβης από εισπνοή.

- Αν και δεν αποτελεί πραγματικό φάρμακο, η υγρή σιλικόνη χρησιμοποιείται υποδορίως στην κοσμητική χειρουργική για την αύξηση του μεγέθους του στήθους σε γυναίκες ή για την προσομοίωση του σχήματος του γυναικείου σώματος σε τρανσέξουαλς. Η υγρή σιλικόνη μπορεί να εισέλθει στη φλεβική κυκλοφορία και δυνητικά να προκαλέσει σοβαρή πνευμονική βλάβη, DAH, ARDS, και νευρολογικό θάνατο. Το σύνδρομο εμβολής από σιλικόνη μοιράζεται αρκετά κοινά κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά με το σύνδρομο λιπώδους εμβολής. Μπορεί να αναπτυχθεί μέσα σε λίγες ώρες μέχρι 2 εβδομάδες, τυπικά σε γυναίκες ή σε τρανσέξουαλς με ιστορικό παράνομων υποδορίων ενέσεων υγρής σιλικόνης. Η κλινική εικόνα αποτελεί συνδυασμό πυρέτου, δύσπνοιας, βήχα, θωρακικού άλγους, υποξυγοναιμίας, αιμόπτυσης, κυψελιδικής αιμορραγίας, πετεχειών και επηρεασμένου επιπέδου συνείδησης. Τα απεικονιστικά ευρήματα είναι αξιοσημείωτα παρόμοια στις διάφορες δημοσιευμένες περιπτώσεις και σειρές και περιλαμβάνουν πυκνές υποϋπεζωκοτικές σκιάσεις με αεροβρογχόγραμμα καθ' υπεροχήν στις πνευμονικές βάσεις. Στη HRCT, οι εκδηλώσεις μπορεί να μοιάζουν με εκείνες της ηωσινοφιλικής πνευμονίας. Ειδική προσοχή πρέπει να δίνεται στο μαστό, γιατί ο μαστικός ιστός μπορεί να δώσει σημεία πρόσφατης υποδόριας έγχυσης σιλικόνης στη HRCT. Η σιλικόνη μπορεί να βρεθεί στα μακροφάγα του BAL, τα οποία περιέχουν μεγάλα πλειόμορφα κυτταροπλασματικά έγκλειστα σε ένα φόντο ουδετεροφίλων ή/και αιμορραγίας. Στην ιστολογική εξέταση, κενोटόπια από υγρή σιλικόνη, που δεν χρωματίζονται, ανευρίσκονται στο διάμεσο ιστό και προσαρμόζονται στο σχήμα των πνευμονικών τριχοειδών, ενώ μια αντίδραση τύπου ξένου σώματος είναι διαγνωστική αυτής της κατάστασης. Η έκβαση του συνδρόμου εμβολής από σιλικόνη είναι καλή, εκτός από τους ασθενείς με πολύ πρόωμη εκδήλωση συμπτωμάτων μετά την επέμβαση ή εκείνους με νευρολογικές βλάβες, οι οποίες θεωρούνται αποτέλεσμα της μετακίνησης της σιλικόνης μέσω του πνεύμονα ή μέσω ενός ελλείμματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τον εγκέφαλο. Οι ασθενείς αυτοί έχουν υψηλή θνησιμότητα.

Η αντιμετώπιση της DAH περιλαμβάνει τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, υποστηρικτικά μέτρα και, ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο, τη χορήγηση βιταμίνης Κ και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, τη μετάγγιση αιμοπεταλίων, τη βρογχοκυψελιδική έκπλυση με παγωμένο ορό, τη χορήγηση ενεργοποιημένου ανασυνδυασμένου παράγοντα VII ή κορτικοστεροειδών. Οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή η πλασμαφαίρεση αποτελούν μέτρα τα οποία φυλάσσονται για ανθεκτικές περιπτώσεις επαγόμενης από φάρμακα DAH κατά τρόπο ανάλογο με εκείνον στην DAH ή στο πνευμονεφρικό σύνδρομο που εμφανίζονται ιδιοπαθώς.

Πνευμονική Ίνωση

Η διάγνωση της αιτίας της πνευμονικής ίνωσης σε έναν ασθενή με ιστορικό έκθεσης σε φάρμακα είναι σχεδόν πάντα προβληματική, δεδομένης της κοινότητας της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Η πληκροδακτυλία και μελικηρήθρα είναι λιγότερο συνήθεις στην επαγόμενη από φάρμακα πνευμονική ίνωση συγκριτικά με την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Η επαγόμενη από φάρμακα και η ιατρογενής πνευμονική ίνωση μπορεί να εμφανιστούν ως όψιμη επιπλοκή της συνδυασμένης χημειοθεραπείας με χρήση μπλεομυκίνης, βουσουλφάνης, χλωραμβουκίλης, κυκλοφωσφαμίδης, μελφαλάνης, μιτομυκίνης C ή νιτροζουριών (BCNU, CCNU). Οι εκτιμήσεις αναφέρουν έναν επιπολασμό κλινικά ανιχνεύσιμης πνευμονικής ίνωσης της τάξεως του 3-4% σε μακροχρόνιους επιζώντες νόσου Hodgkin και οι αριθμοί είναι υψηλότεροι αν συμπεριληφθούν και οι ασθενείς με υποκλινική περιοριστική πνευμονική νόσο. Το σύνδρομο της καθυστερημένης πνευμονικής τοξικότητας στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να αντιστοιχεί σε επαγόμενη από την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία πνευμονική ίνωση. Η πνευμονική ίνωση μπορεί να ακολουθήσει ένα επεισόδιο πρόωμης επαγόμενης από φάρμακα πνευμονικής βλάβης, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και *de novo*.

Η επαγόμενη από φάρμακα πνευμονική ίνωση εκδηλώνεται με δύσπνοια, βήχα, τρίζοντες και απώλεια βάρους. Οι απεικονιστικές εξετάσεις δείχνουν γραμμοειδείς σκιάσεις καθ' υπεροχήν στις βάσεις και απώλεια όγκου. Η HRCT αποκαλύπτει αδρή πάχυνση του διάμεσου ιστού μαζί με βρογχεκτασίες εξ έλξεως. Η ιστολογική εξέταση δείχνει καταστροφική διάμεση ίνωση με αραιές εστίες φλεγμονής. Οι όψιμες βλάβες της πνευμονικής ίνωσης από νιτροζουρία και κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να δείχνουν προτίμηση για τις κορυφές. Οι όψιμες αλλοιώσεις από την κυκλοφωσφαμίδη περιλαμβάνουν πάχυνση του υπεζωκότα, η οποία προσθέτει στην περιοριστική πνευμονική δυσλειτουργία. Ο παχυσμένος υπεζωκότας είναι παραδόξως επιρρεπής σε αυτόματο πνευμοθώρακα, που φαίνεται να είναι δύσκολο να θεραπευθεί. Υπάρχουν λίγα δεδομένα για τα μη χημειοθεραπευτικά φάρμακα ως αίτια πνευμονικής ίνωσης. Η αμιοδαρόνη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί πνευμονική ίνωση, είτε μετά από ένα επεισόδιο κλασσικής μη λυόμενης πνευμονικής τοξικότητας ή αναπάντεχα κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της θεραπείας με το φάρμακο. Έχει επίσης περιγραφεί συσχέτιση με τη νιτροφουραντοΐνη, ενίοτε με θετικό έλεγχο για ANA που αναστρέφεται μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Πρόσφατα, έχει διαπιστωθεί απότομη επιδείνωση προηγουμένως διαγνωσμένου «ρευματοειδούς πνεύμονα» σε συνάρτηση με τη χορήγηση διαφόρων anti-TNF παραγόντων. Διακοπή της έκθεσης στον ύποπτο παράγοντα ενδείκνυται σε όλες τις περιπτώσεις ίνωσης που θεωρείται ότι επάγεται ή επιδεινώνεται από φάρμακα. Η βελτίωση είναι αμφίβολη, όπως και η ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοειδή. Η μεταμόσχευση πνεύμονα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο και έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε κάποιους ασθενείς.

Μετακτινική πνευμονική βλάβη

Η έκταση, η εντόπιση και η πιθανότητα ανάπτυξης μετακτινικών αλλοιώσεων εξαρτώνται από τη δόση της ακτινοβολίας, την παράλληλη λήψη χημειοθεραπείας, τον εξοπλισμό και τις τεχνικές ακτινοβολήσης. Οι σποραδικές περιπτώσεις μετακτινικής πνευμονίτιδας εμφανίζονται τους πρώτους λίγους μήνες μετά τη χορήγηση της θεραπείας. Η όψιμη μετακτινική πνευμονική ίνωση προεξάρχει στο μεσοθωράκιο των ασθενών με λέμφωμα που έλαβαν ακτινοθεραπεία σε πεδίο σχήματος Υ και στον ακτινοβοληθέντα πνεύμονα ασθενών οι οποίοι έλαβαν ακτινοθεραπεία υπό γωνία για τη θεραπεία καρκίνου του πνεύμονα. Η διαδικασία αυτή παίρνει τη μορφή μιας περιορισμένης σπειροειδούς περιοχής ίνωσης που εμφανίζεται μετά από στερεοτακτική ακτινοθεραπεία ή μπορεί να είναι διάχυτη όταν εμφανίζεται μετά την ολόσωμη ακτινοβολήση.

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού

Το αγγειοίδημα, η πιο σοβαρή μορφή φαρμακευτικής επιπλοκής από τον ανώτερο αεραγωγό, εμφανίζεται συχνότερα ως επιπλοκή των ΑΜΕΑ, παρά με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, και οι ΑΜΕΑ μπορεί είναι υπεύθυνοι για τα δύο τρίτα όλων των περιπτώσεων αγγειοοιδήματος. Μία υποδιαγιγνώσκόμενη κλινική οντοτητα, το αγγειοίδημα δεν αναγνωρίζεται συχνά ως επαγόμενο από φάρμακα και η μεγάλη καθυστέρηση μέχρι τη διάγνωση, κατά τη διάρκεια της οποίας η έκθεση στο φάρμακο συνεχίζεται παρά τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια οιδήματος, θέτει τον ασθενή σε κίνδυνο εκδήλωσης ασφυξίας κατά τη διάρκεια ενός από τα επεισόδια απόφραξης του αεραγωγού. Η επίπτωση του αγγειοοιδήματος που επάγεται από φάρμακα είναι σε αύξηση και το αγγειοίδημα από ΑΜΕΑ παρατηρείται όλο και συχνότερα. Στις Ηνωμένες Πολιτείες μία δυσανάλογα μεγαλύτερη συχνότητα της διαταραχής (περίπου τετραπλάσια) διαπιστώνεται στους Αφροαμερικανούς και στους πληθυσμούς με προέλευση από την Καραϊβική από ό,τι στους λευκούς. Η επίπτωση είναι μεγαλύτερη με την εναλλαγή ή τη λισινοπρίλη από ό,τι με την καπτοπρίλη. Το αγγειοίδημα τείνει να εμφανίζεται συχνότερα τις πρώτες λίγες εβδομάδες θεραπείας στα σκουρόχρωμα άτομα, ενώ στους λευκούς το αγγειοίδημα μπορεί να εμφανιστεί μήνες μέχρι και λίγα χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου το ένα τέταρτο των προσβεβλημένων ατόμων δίνουν ιστορικό προηγούμενων επεισοδίων με αυτόματη λύση, τα οποία δεν αναγνωρίστηκε ότι προέρχονταν από αντίδραση σε κάποιο φάρμακο. Το αγγειοίδημα που οφείλεται σε ΑΜΕΑ αναπτύσσεται αιφνιδίως ή μετά από χειρισμούς στον αεραγωγό. Εκδηλώνεται με μη ειδικά σημεία και συμπτώματα πονόλαιμου, σιελόρροιας, δυσφαγίας και κνησμού που ακολουθούνται από ταχεία ανάπτυξη οιδήματος στα χείλη, στη βάση του στόματος ή/και στο λάρυγγα.

Το αγγειοίδημα που επάγεται από φάρμακα μπορεί να ταξινομηθεί ως τύπου 1, όταν το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο, τύπου 2, όπου συμμετέχει η βάση του στόματος, η βάση της γλώσσας και η σταφυλή, και τύπου 3, στο οποίο συμμετέχουν ο στοματοφάρυγγας, η

γλωττίδα και οι υπεργλωττιδικές περιοχές και σπάνια η ενδοθωρακική μοίρα της τραχείας. Οι ασθενείς με οίδημα τύπου 2 και 3 είναι πιο επιρρεπείς στο να εκδηλώσουν δυσκολίες στην αναπνοή και να απαιτήσουν εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή να χρειαστούν διασωλήνωση. Είναι κρίσιμο να αναγνωριστεί ο επαπειλούμενος αεραγωγός και να εξασφαλιστεί εγκαίρως με τη χρήση ινοσκοπικού βρογχοσκοπίου, γιατί εάν το οίδημα προχωρήσει μπορεί να επέλθει πλήρης απόφραξη του αεραγωγού. Η εξασφάλιση του αεραγωγού μπορεί να είναι αδύνατη και μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα τραχειοστομία. Συνολικά, το 40% των ασθενών με αγγειοίδημα απαιτούν εισαγωγή στη ΜΕΘ και εφαρμογή μηχανικού αερισμού απαιτείται σε περίπου 10% εξ αυτών. Η έκβαση είναι καλή με υποστηρικτική φροντίδα. Οι ασθενείς πρέπει να παραμείνουν νοσηλεύόμενοι για περίπου 2 ημέρες, γιατί έχει αναφερθεί υποτροπή του οιδήματος. Νεκροτομικές σειρές ασθενών που υπέστησαν ασφυξία λόγω αγγειοοιδήματος από αναστολές ΜΕΑ υπογραμμίζουν την ανάγκη για προσεκτική αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης.

Ένα παρόμοιο πρότυπο οξείας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού μπορεί να αναπτυχθεί κατά την αναφυλαξία. Η αναφυλαξία είναι μια οξεία αντίδραση, η οποία μπορεί να ακολουθήσει τη χορήγηση φαρμάκων, κυρίως αντιβιοτικών ή σκιαγραφικών μέσων. Τα συμπτώματα και σημεία αυτής της κατάστασης περιλαμβάνουν συριγμό, βρογχόσπασμο, απόφραξη του αεραγωγού, κράμπες, καρδιαγγειακή κατάρρευση, shock, απώλεια συνείδησης, σπασμούς και πνευμονικό οίδημα. Αν και η έκβαση είναι καλή στις περισσότερες περιπτώσεις, ένα μέρος των ασθενών που προσβάλλονται μπορεί να καταλήξει από την κατάσταση αυτή. Τα φάρμακα και τα τρόφιμα ενοχοποιούνται για τις περισσότερες περιπτώσεις θανατηφόρας αναφυλαξίας, με τους αναισθητικούς παράγοντες και τα αντιβιοτικά να αποτελούν την πλειοψηφία των υπεύθυνων φαρμάκων. Ο χρόνος μέχρι την καρδιακή ή την αναπνευστική ανακοπή γενικά είναι περίπου 5 λεπτά από τη λήψη. Η διάκριση ανάμεσα σε μια παρόξυνση άσθματος και στην αναφυλαξία δεν είναι εύκολη για κάθε ασθενή. Παρ' όλο που ένα ποσοστό ασθενών αρχικά αναψνύει, θάνατος σε δεύτερο χρόνο από υποξική εγκεφαλική βλάβη μπορεί να συμβεί. Παρ' όλο που στους περισσότερους ασθενείς χορηγείται επινεφρίνη, σπάνια αυτή δίνεται αρκετά νωρίς πριν από την ανακοπή.

Λιγότερο συχνές αιτίες απόφραξης των μεγάλων αεραγωγών περιλαμβάνουν το λαρυγγικό αιμάτωμα και την αιμορραγία γύρω από την τραχεία σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με αντιπηκτικά από το στόμα.

Οξείας βρογχόσπασμος

Ο βρογχόσπασμος μπορεί να ακολουθεί στενά την έκθεση σε από του στόματος ή παρεντερικώς χορηγούμενα φάρμακα, με τα ακετυλοσαλικυλικά, τους β-αποκλειστές, τα αναλγητικά, τα ΜΣΑΦ, τα αντιβιοτικά και τα καρδιαγγειακά φάρμακα να ευθύνονται για τα τρία τέταρτα των περιπτώσεων και διάφορα άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, να ευθύνονται για τις υπόλοιπες. Περίπου το 10-15% των περιπτώσεων

οξέος άσθματος που απαιτεί εισαγωγή στη ΜΕΘ μπορεί να οφείλεται σε φάρμακα. Το άσθμα, η ατοπία και το ιστορικό φαρμακευτικής αλλεργίας είναι παράγοντες κινδύνου. Τα εισπνεόμενα φάρμακα επίσης μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμο.

Μολονότι ο οξύς βρογχόσπασμος μπορεί να αναπτυχθεί χωρίς προειδοποιητικά σημεία και συμπτώματα σε έναν ασθενή χωρίς προηγούμενο ιστορικό άσθματος, τις περισσότερες φορές εμφανίζεται σε ασθενείς με υποκείμενο άσθμα ή/και χρόνια αποφρακτική νόσο των αεραγωγών. Πολλά από τα προαναφερόμενα φάρμακα αντενδείκνυνται ή πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), παρ' όλο που οι νεότεροι εκλεκτικοί βήτα -αποκλειστές μπορεί να έχουν ένα ευνοϊκό προφίλ κόστους-οφέλους όσον αφορά τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Η ευαισθησία στην ασπιρίνη και στα ΜΣΑΦ δεν προέρχεται συνήθως από επίκτητη ευαισθητοποίηση, αλλά είναι ενδογενής στον ασθενή, ο οποίος μπορεί να εμφανίζει την τριάδα του Widal ή του Samter που περιλαμβάνει επίμονη παραρινοκολπίτιδα ή ρινικούς πολυπόδες και διαλείπουσα ρινική καταρροή, δύσκολο άσθμα και δυσανεξία στα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης. Τα ρινικά συμπτώματα και ο σοβαρός βρογχόσπασμος πυροδοτούνται από την απρόσεκτη έκθεση σε κάποιο ΜΣΑΦ μέσα σε λίγα λεπτά έως λίγες ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου. Παρ' όλο που συνιστάται η αποφυγή κάθε είδους ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης, η απευαισθητοποίηση με τη χρήση σταδιακά αυξανόμενων δόσεων έχει υπάρξει επιτυχής σε ασθενείς που χρειάζεται να λάβουν θεραπεία με τα φάρμακα αυτά. Συνεχίζόμενη έκθεση απαιτείται για τη διατήρηση της ανοχής, διαφορετικά η υπερευαισθησία στο φάρμακο θα επιστρέψει μέσα σε λίγες ημέρες. Απευαισθητοποίηση μπορεί επίσης να εφαρμοστεί σε ασθενείς με υπερευαισθησία στα αντιβιοτικά.

Ο βρογχόσπασμος από βήτα -αποκλειστές μπορεί να είναι καταστροφικός και δύσκολος στη θεραπεία, γιατί ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να αμβλύνει την απάντηση στους β₂-αγωνιστές που χορηγούνται για τη λύση του βρογχόσπασμου.

Μια αντίδραση υπερευαισθησίας με κνησμό και βρογχόσπασμο μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αλκαλοειδή της vinca, ταξάνες ή τους νέους βιολογικούς παράγοντες rituximab, infliximab, etanercept και cetuximab. Η αντίδραση μπορεί να ανασταλεί ή να βελτιωθεί στις περισσότερες περιπτώσεις με τη μείωση της ταχύτητας της έγχυσης και τη χορήγηση αντιισταμινικών και κορτικοστεροειδών στους ασθενείς πριν τη θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες.

Στο πρόσφατο παρελθόν, η εισπνεόμενη ηρωίνη αναγνωρίστηκε σαν αιτία οξέος βρογχόσπασμου που απαιτεί επείγουσα διασωλήνωση. Είναι σήμερα σωστή κλινική πρακτική να ελέγχεται αυτή η πιθανότητα κατά την αρχική εκτίμηση των ενηλίκων ασθενών που παρουσιάζονται με οξεία ασθματική κρίση, με τη χρήση εξετάσεων αντίχνευσης της ουσίας στα ούρα τη στιγμή της εισαγωγής τους στο νοσοκομείο για να αναγνωριστούν πιθανοί χρήστες κοκαΐνης και ηρωίνης.

Μεμονωμένος βήχας

Οι ΑΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν χρόνιο ενοχλητικό βήχα σε ένα ποσοστό μέχρι 30% των ασθενών που λαμβάνουν κάποιο φάρμακο από την κατηγορία αυτή. Η επίπτωση είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ασιατική καταγωγή. Ο βήχας αναπτύσσεται χωρίς αναγνωρισμένη αιτία και εμφανίζεται σε γυναίκες πιο συχνά από ό,τι σε άνδρες, συνήθως μετά από 1 με 2 μήνες θεραπείας, αλλά σε μερικές περιπτώσεις και αργότερα. Όλοι οι ΑΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν χρόνιο βήχα, παρ' όλο που η επίπτωση διαφέρει ανάμεσα σε διαφορετικούς ΑΜΕΑ. Οι άμεσοι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II φαίνεται ότι επάγουν βήχα λιγότερο συχνά. Οι ασθενείς με προϋπάρχον άσθμα δεν είναι σε αυξημένο κίνδυνο και δεν έχει βρεθεί συσχέτιση του βήχα από ΑΜΕΑ με το αγγειοοίδημα από ΑΜΕΑ. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η προσεκτική πνευμονολογική εκτίμηση είναι απαραίτητη, γιατί ο βήχας που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΑΜΕΑ μπορεί να αποκαλύψει καρκίνο του πνεύμονα ή άλλες παθήσεις του πνεύμονα και του υπεζωκότα.

Η ακριβής αιτία που οι ΑΜΕΑ προκαλούν βήχα είναι ασαφής, παρ' όλο που το μονοπάτι καταβολισμού της βραδυκινίνης μπορεί να εμπλέκεται. Η διακοπή του φαρμάκου οδηγεί σε βελτίωση μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες, αλλά η επαναχορήγηση του φαρμάκου, άλλου ΑΜΕΑ ή, σπάνια, ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II θα οδηγήσει σε υποτροπή του βήχα. Καμία θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στον έλεγχο του βήχα.

Αναισθητικοί παράγοντες, όπως η προποφόλη, η φαιντανύλη και το ισοφλουράνιο μπορεί να επάγουν βίαιο βήχα κατά την εισαγωγή στην αναισθησία στην περιεγχειρητική περίοδο.

Μεμονωμένος βήχας μπορεί να εμφανιστεί κατά τη χρόνια θεραπεία με μεθοτρεξάτη, χωρίς απαραίτητα να υποδηλώνει επικείμενη πνευμονίτιδα από μεθοτρεξάτη. Το BAL δείχνει μέτρια αύξηση των λεμφοκυττάρων. Ο βήχας μπορεί να υποχωρήσει παρά τη συνέχιση του φαρμάκου.

Περιστασιακά ευρήματα συνδέουν το χρόνιο βήχα με τη χορήγηση ιντερφερόνης, παροξετίνης, sirolimus και τοπιραμάτης. Γενικά, μια προσωρινή διακοπή του φαρμάκου ενδείκνυται σε κάθε ασθενή που διαμαρτύρεται για χρόνο, κατά τα άλλα ανεξήγητο βήχα κατά τη διάρκεια της περιόδου έκθεσης στο φάρμακο.

Αποφρακτική Βρογχιολίτιδα

Η ταχεία ανάπτυξη αποφρακτικής βρογχιολίτιδας είναι μία σπάνια επιπλοκή της θεραπείας με χρυσό ή πενικιλλαμίνη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ενδείξεις για αυτή τη συσχέτιση δεν είναι ισχυρές, επειδή η αποφρακτική βρογχιολίτιδα είναι μία αναγνωρισμένη επιπλοκή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Λόγω της ανακάλυψης πιο αποτελεσματικών φαρμάκων, τα φάρμακα αυτά δεν προτιμώνται πλέον.

Η κατάσταση αυτή έχει επίσης αναφερθεί σε λήπτες μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, στους οποίους μπορεί να αντιπροσωπεύει μια μορφή νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (graft-versus-host

disease), καθώς και σε λήπτες μοσχευμάτων πνεύμονα.

Οι ασθενείς με αποφρακτική βρογχιολίτιδα βιώνουν αυξανόμενη δύσπνοια και βήχα. Η κλινική εξέταση μπορεί να είναι φυσιολογική ή μπορεί να διαπιστώνονται εισπνευστικά squeaks στις βάσεις των πνευμόνων. Οι ακτινογραφίες θώρακα μπορεί να δείχνουν υπερδιατεταμένους πνεύμονες και οι εκπνευστικές τομές στη HRCT μπορεί να παρουσιάζουν μωσαϊκό πρότυπο, πιθανώς σχετιζόμενο με τη διάχυτη παγίδευση αέρα. Η ιστολογική εξέταση αποκαλύπτει υποξεία ή χρόνια βρογχιολίτιδα ή/και ινωποϊό αποφρακτική βρογχιολίτιδα.

ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

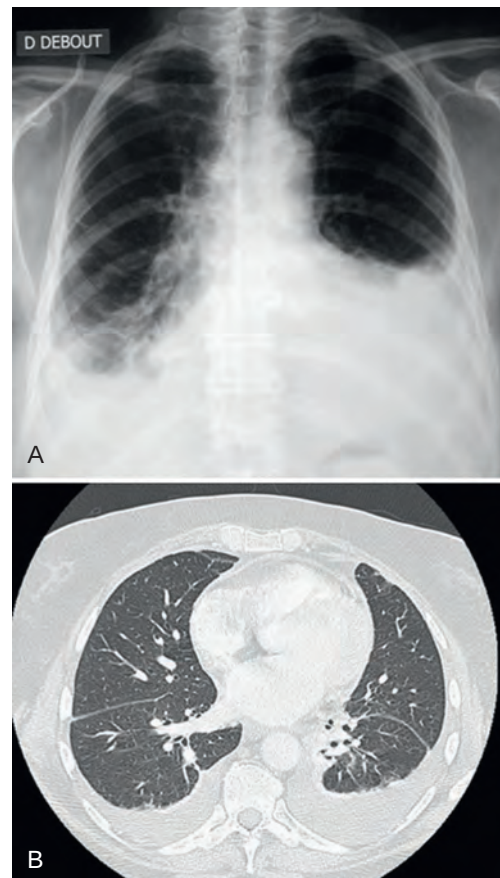
Η ιατρογενής προσβολή του υπεζωκότα μπορεί να λάβει τη μορφή ετερόπλευρης (χωρίς προτίμηση για κάποιο ημιθώρακιο) ή αμφοτερόπλευρης, υποξείας ή χρόνιας ελεύθερης υπεζωκοτικής συλλογής, πλούσιας σε λεμφοκύτταρα ή ηωσινόφιλα, με χαρακτηριστές εξιδρώματος (αιτίες αποτελούν το δαντρολένιο, τα παράγωγα της εργοταμίνης ή η υδραλαζίνη ή μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη), ορογονίτιδας με πλευροπερικαρδιακή φλεγμονώδη συλλογή ή συμφύσεις (από δαντρολένιο, dasatinib, παράγωγα της εργοταμίνης ή φάρμακα που επάγουν το σύνδρομο λύκου), αιμορραγία του υπεζωκότα (από του στόματος αντιπηκτικά, ηπαρίνη, αντιαιμοπεταλιακά ή αλτεπλάση), πνευμοθώρακα (σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή αναστολείς του mTOR για τη θεραπεία πνευμονικών μεταστάσεων), χυλοθώρακα (από dasatinib), πάχυνση του υπεζωκότα (από παράγωγα της εργοταμίνης) ή οξύ θωρακικό άλγος (από μπλεομυκίνη ή μεθοτρεξάτη ή με φαρμακευτικό λύκο) (Εικόνα 17-6). Η απόσυρση του φαρμάκου γενικά ακολουθείται από υποχώρηση της συλλογής. Κλινικά, η υπεζωκοτική νόσος αναπτύσσεται μεμονωμένα, ταυτόχρονα με περικαρδιακή προσβολή ή με συστηματικά συμπτώματα και θετικά αντιπηκτικά αντισωμάτα, τα οποία είναι ενδεικτικά φαρμακευτικού λύκου. Οι αντι-TNF παράγοντες είναι γνωστοί για την τάση τους να προκαλούν την εμφάνιση αντι-ds-DNA αντισωμάτων παρόμοιων με εκείνα στον ιδιοπαθή λύκο. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να παρουσιάζονται με δύσπνοια, περιοριστική διαταραχή, θωρακικό άλγος, συμπίεση του αντίθετου πνεύμονα, αναπνευστική δυσχέρεια, αναιμία, καρδιακό επιπωματισμό ή συμπίεστική περικαρδίτιδα. Οι ασθενείς με μαζικές συλλογές, ειδικά αν είναι αμφοτερόπλευρες ή αιμορραγικές, ή με πνευμοθώρακα υπό τάση απαιτούν επείγουσες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ένα ορώδες ή, λιγότερο συχνά, οροαιματηρό εξίδρωμα μπορεί να συνοδεύει την αρχική φάση της πνευμονίτιδας από αμιοδαρόνη, μεθοτρεξάτη και νιτροφουραντοϊνη σε ποσοστό μέχρι 30%, 10%, και 16% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Η πλευριτική συλλογή μπορεί να αναπτυχθεί ως εκδήλωση κατακράτησης υγρών, διαρροής από τα τριχοειδή και αύξησης της διαπερατότητάς τους κατά τη θεραπεία με ιντερλευκίνη 2, GM-CSF, κυτοσίνη αραβινοσίδη, dasatinib, γεμισαμπίνη, ATRA, γλιταζόνες, γοναδοτροπίνες ή imatinib. Αντίθετα, η πλευριτική συλλογή είναι σπάνια στο επαγόμενο από φάρμακα πνευμονικό οίδημα.

Οι νεότεροι από του στόματος διαθέσιμοι αναστολείς τυροσινικής κινάσης πολλαπλών στόχων η imatinib και

dasatinib μπορούν να προκαλέσουν λεμφοκυτταρικές υπεζωκοτικές συλλογές στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών που πάσχουν από λευχαιμία και λαμβάνουν το φάρμακο. Οι συλλογές αυτές μπορεί να είναι χυλώδεις σε ασθενείς που λαμβάνουν dasatinib. Ο χυλοθώρακας αποτελεί σπάνια ιατρογενή επιπλοκή της ακτινοθεραπείας και της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

Η χρόνια θεραπεία με παράγωγα της εργοταμίνης (π.χ. βρωμοκρυπτίνη, καμπεργολίνη, εργοταμίνη, μεθυσεργίδη, νισεργολίνη) μπορεί να επιπλακεί από αμφοτερόπλευρες πλευριτικές συλλογές και πάχυνσεις του υπεζωκότα, οδηγώντας στο λεγόμενο ινοθώρακα, ο οποίος εκδηλώνεται με σημαντική περιοριστική πνευμονική διαταραχή και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια. Η προηγούμενη έκθεση σε αμίαντο αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου. Οι ασθενείς παραπονιούνται για δύσπνοια, θωρακικό άλγος πλευριτικού τύπου ή ενόχληση στο θώρακα ή μπορεί να παρουσιαστούν με συστηματικά συμπτώματα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Το μειωμένο ανα-



Εικόνα 17-6. Η ωσινόφιλική ή λεμφοκυτταρική πλευριτική συλλογή είναι ορατή στην ακτινογραφία θώρακα (A) ή/και στη HRCT (B). Η ελεύθερη συλλογή είναι συνήθως εξιδρωματική ή μπορεί να αναπτυχθεί πάχυνση του υπεζωκότα κατά τη θεραπεία με παράγωγα της εργοταμίνης, δαντρολένιο ή dasatinib, και μετά από ακτινοθεραπεία στο θώρακα. Σε λίγες περιπτώσεις η υπεζωκοτική συλλογή και ο θωρακικός πόνος αποτελούν έκφραση φαρμακευτικού λύκου, που διαγιγνώσκεται από την παρουσία κυκλοφορούντων αντιπηκτικών ή/και αντι-DNA αντισωμάτων σε έναν ασθενή που έχει εκτεθεί σε ένα συμβατό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων των αντι-TNF παραγόντων. Βλέπε κάτω από την κατηγορία V στην ιστοσελίδα του Pneumotox (www.pneumotox.com).

πνευστικό ψιθύρισμα και ο ήχος τριβής συγχρόνως με την αναπνοή είναι έκδηλα κατά την ακρόαση του θώρακα και ο θόρυβος που παράγεται έχει συγκριθεί από τους ασθενείς με ναυτικές γνώσεις με τον ήχο που κάνουν οι αγκυροβολημένοι κάβοι πάνω στην κουπαστή. Οι αλλαγές στον υπεζωκότα που προκαλεί η εργοταμίνη αναπτύσσονται ύπουλα μέσα σε μήνες. Η απεικόνιση αποκαλύπτει διάχυτη πάχυνση του υπεζωκότα, περιοχές αναδίπλωσης του πνεύμονα ή αλλιώς στρογγύλες ατελεκτασίες, και εγκυστωμένο ή ελεύθερο πλευριτικό υγρό, αλλά όχι υπεζωκοτικές πλάκες. Οι αλλαγές αυτές είναι καλύτερα ορατές στη HRCT, στην οποία μπορεί επίσης να υπάρχουν ευρήματα περικαρδιακής συλλογής ή πάχυνσης. Ο περιορισμός, η υποξυγοναιμία και μερικές φορές η υπερκαπνία αποτελούν ευρήματα παθολογικής πνευμονικής φυσιολογίας. Τα ANA είναι αρνητικά. Η διακοπή του φαρμάκου ακολουθείται από αργή και συχνά ατελή υποχώρηση των αλλοιώσεων του υπεζωκότα, αφήνοντας υπολειμματική πάχυνση του υπεζωκότα και περιοριστική διαταραχή στο λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού. Συστήνεται η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος, γιατί τα παράγωγα της εργοταμίνης μπορεί να προκαλέσουν βαλβιδοπάθειες.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ

Η πνευμονική αγγειοπάθεια αποτελεί καλά τεκμηριωμένη ανεπιθύμητη ενέργεια διαφόρων φαρμάκων. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται επίσης η DAD και το σύνδρομο εμβολής σιλικόνης που περιγράφηκαν νωρίτερα.

Ορισμένα φάρμακα σχετίζονται ειδικά με αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολική νόσο και πνευμονική εμβολή. Σημαντικά παραδείγματα είναι η θαλιδομίδη, οι ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες, ο GM-CSF και τα αντιψυχωσικά.

Αρκετοί ανορεξιογόνοι παράγοντες του τύπου της αμφεταμίνης (aminorex, benfluorex, fenfluramine, dexfenfluramine) μπορεί να προκαλέσουν πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και αυτός είναι ένας από τους λόγους που τα φάρμακα αυτά ανακλήθηκαν από την κυκλοφορία κατά το παρελθόν. Τα φάρμακα αυτά μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε βαλβιδοπάθειες. Οι παράνομες αμφεταμίνες μπορεί επίσης να προκαλέσουν πνευμονική υπέρταση στους χρήστες.

Η σοβαρή πνευμονική υπέρταση συνήθως είναι προοδευτική και αναγνωρίζεται ως επιπλοκή της ενδοφλέβιας έγχυσης θρυμματισμένων ταμπλετών από χρήστες ναρκωτικών. Μικροοζιδιακά διηθήματα μπορεί να είναι παρόντα στις απεικονιστικές εξετάσεις. Η εξέταση του πνευμονικού ιστού αποκαλύπτει αντίδραση τύπου ξένου σώματος γύρω από τα πνευμονικά αρτηρίδια, με τα εκδόχων των φαρμάκων, όπως η τάλη, το άμυλο αραβοσίτου, η μικροκρυσταλλική σελουλόζη και η κροσποβιδόνη να διακρίνονται μέσα στα κοκκιώματα με τη χρήση πολωμένου φωτός και κατάλληλης χρώσης.

Το περιέχον λιπιδόλη ακρυλικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των αρτηριοφλεβωδών επικοινωνιών του εγκεφάλου μπορεί να διαχυθεί, με αποτέλεσμα να αποκτήσει πρόσβαση στην πνευμονική κυκλοφορία, προκαλώντας θωρακικό άλγος και παροδικές σκιάσεις στην ακτινογραφία θώρακα. Με παρόμοιο τρόπο, το τσιμέντο από μεθακρυλικό, που χρησιμοποιείται σε επεμβάσεις

σπονδυλοπλαστικής, μπορεί επίσης να εισέλθει στην πνευμονική κυκλοφορία, προκαλώντας μικρές ή ακόμα και μαζικές πνευμονικές εμβολές από το ακτινοσκιερό τσιμέντο, το οποίο μπορεί να είναι ορατό στην αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό.

Η πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος χαρακτηρίζεται από απόφραξη των πνευμονικών φλεβών, η οποία προκαλεί διάμεσες σκιάσεις, υποκλινική αιμορραγία και πνευμονική υπέρταση. Η συνήθης κλινική εκδήλωση κατά την παρουσίαση είναι η δύσπνοια ύπουλης έναρξης. Οι ακτινογραφίες θώρακα μπορεί να εμφανίζουν γραμμές Kerley B, χωρίς συνοδό διάταση της αριστεράς κοιλίας. Φλεβοαποφρακτική νόσος έχει αναφερθεί μετά από χημειοθεραπεία με κυτταροτοξικούς παράγοντες ή ακτινοθεραπεία για κακοήγη λεμφώματα ή συμπαγείς όγκους και μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, βλαστοκυττάρων ή ομφαλικού αίματος. Τα δεδομένα όμως που υποστηρίζουν την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης δεν είναι ισχυρά.

ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

Η μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να οδηγήσει σε λιπωμάτωση του μεσοθωρακίου - μια περίεργη ακτινολογική εικόνα στους περισσότερους ασθενείς και μια αιτία βήχα ή αιμορραγίας στο μεσοθωράκιο σε λίγους άλλους.

Οι ασθενείς με κοκκιωμάτωση που επάγεται από τη χορήγηση ιντερφερονών, etanercept ή infliximab, ή ασθενείς με σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο αντιεπιληπτικών μπορεί να εμφανίσουν λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου.

Τα από του στόματος αντιπηκτικά μπορεί ενίοτε να σχετίζονται με το σχηματισμό ενός αιματώματος στο μεσοθωράκιο, το οποίο μπορεί να πιέσει την τραχεία προκαλώντας αναπνευστική δυσχέρεια.

Τα φάρμακα και η εντερική διατροφή μπορεί να αφυδατώσουν τον οισοφάγο και να οδηγήσουν σε σχηματισμό πιλήματος. Τα πιλήματα αυτοί μπορεί να προβάλλουν προσθίως προκαλώντας στένωση της τραχείας και δυσκολία στην αναπνοή. Η οισοφαγοσκόπηση με κατακερματισμό και έκπλυση του συμπυκνωμένου υλικού ενδείκνυται για τη διόρθωση του προβλήματος.

ΜΕΘΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ

Οι οξειδωτικοί παράγοντες, όπως η δαψόνη, η βενζοκαΐνη, τα εισπνεόμενα αλκυλονιτρώδη, τα νιτρικά άλατα, και το οξειδίο του αζώτου μπορεί να μετατρέψουν το σίδηρο της αιμοσφαιρίνης από τη φυσιολογική δισθενή του μορφή (Fe^{2+}) στην οξειδωμένη μορφή (Fe^{3+}). Η μεθαιμοσφαιρίνη αποτελεί πτωχό μεταφορέα οξυγόνου και η υποκυανή σοκολατόχρους χροιά του προσδίδει στο δέρμα μια σκούρα γκριζωπή κυανωτική εμφάνιση και οδηγεί επίσης σε λανθασμένες μετρήσεις στα παλμικά οξύμετρα, εκτός και αν τα τελευταία έχουν πομπό που χρησιμοποιεί τέσσερα μήκη κύματος. Τα νεογνήνητα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για να εμφανίσουν αυτή την κατάσταση εξαιτίας του ανώριμου συστήματος ρεδοουκτάσης που διαθέτουν. Οι ασθενείς με μεθαιμοσφαιριναιμία παρουσιάζονται με δύσπνοια, κυάνωση ανθεκτική στην οξυγονοθεραπεία και φυσιολογικά επίπεδα μετρούμενης

ΡαΟ₂. Η παλμική οξυμετρία δίνει τιμές κορεσμού οξυγόνου από 60% έως 80%. Η μετρούμενη περιεκτικότητα του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο είναι κάτω από το φυσιολογικό. Η διάγνωση τεκμηριώνεται με τη μέτρηση της ίδιας της μεθαιμοσφαιρίνης. Τα φυσιολογικά επίπεδα είναι μικρότερα από 1% με 2%. Επίπεδα μεγαλύτερα από 50% είναι απειλητικά για τη ζωή και μπορεί να σχετίζονται με νευρολογικά συμπτώματα και πνευμονικό οίδημα, που μπορεί αποβούν θανατηφόρα. Η οξυγονοθεραπεία ενδείκνυται. Το μπλε του μεθυλενίου αποτελεί το θεραπευτικό παράγοντα εκλογής στις περιπτώσεις που η διακοπή του φαρμάκου δεν επαρκεί για να διορθώσει το πρόβλημα.

ΑΜΦΙΛΕΓΟΜΕΝΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΓΙΔΕΣ

Σε κάθε ασθενή με νέα και κατά τα άλλα ανεξήγητα αναπνευστικά σημεία και συμπτώματα, η πιθανότητα της αντίδρασης σε κάποιο φάρμακο (οποιαδήποτε και αν είναι η οδός χορήγησής του) θα πρέπει να εξετάζεται. Η έγκαιρη αναγνώριση, ο προσεκτικός αποκλεισμός μιας λοίμωξης και η διακοπή του φαρμάκου είναι πρωταρχικής σημασίας και μπορεί να αποβούν σωτήρια.

Αν και ορισμένα φάρμακα σχετίζονται με ένα συγκεκριμένο πρότυπο αντίδρασης, τα περισσότερα προκαλούν μη ειδικές αλλοιώσεις. Το κλειδί στη διάγνωση είναι η ανάπτυξη αυτών των μεταβολών σε συνδυασμό με την έκθεση στο φάρμακο και η υποχώρησή τους με τη διακοπή του φαρμάκου. Η έκθεση σε απαγορευμένες ουσίες θα πρέπει να αναζητείται προσεκτικά.

Η διάγνωση της προσβολής του αναπνευστικού συστήματος από κάποιο φάρμακο αποτελεί τις περισσότερες φορές μια υποψία ή μια πιθανότητα, παρά μια βέβαιη ή αποδεδειγμένη διάγνωση. Η βιοψία πνεύμονα μπορεί να μη λύσει το πρόβλημα και μία ανάλυση της σχέσης κόστους-οφέλους όσον αφορά τη διάγνωση ή/και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών συχνά δεν είναι διαθέσιμη. Η επαναχορήγηση του φαρμάκου, παρ' όλο που παρέχει ισχυρά στοιχεία για την υπαιτιότητα του φαρμάκου αν οδηγήσει σε υποτροπή των συμπτωμάτων, είναι επικίνδυνη. Είναι δυνατόν, ωστόσο, να επιτευχθεί ένα είδος ανοχής στους ασθενείς με υπερευαισθησία μέσω της επαναχορήγησης σε μικρές σταδιακά αυξανόμενες δόσεις φαρμάκων όπως τα αντιμικροβιακά ή τα ΜΣΑΦ.

Η επαγόμενη από φάρμακα προσβολή μπορεί να μιμηθεί τις πνευμονικές και εξωπνευμονικές εκδηλώσεις ιδιοπαθών αυτοάνοσων καταστάσεων όπως το σύνδρομο του λύκου, η ANCA θετική αγγειίτιδα, το σύνδρομο Churg-Strauss, η νόσος που σχετίζεται με αντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης και η μυοσίτιδα. Τα αντιθρεοειδικά φάρμακα, οι στατίνες και η θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες βρίσκονται αυτή τη στιγμή υπό εξέταση. Είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια φάρμακα για την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων, τα οποία μπορεί να ανιχνευθούν σε υψηλούς τίτλους, και να συσχετίζεται η διακοπή του φαρμάκου με την υποχώρηση των συμπτωμάτων, των σημείων, των απεικονιστικών διαταραχών και των αυτοαντισωμάτων.

Οι νεότεροι βιολογικοί παράγοντες, όταν χορηγούνται σε ασθενείς με συστηματικές παθήσεις ικανές να

προσβάλλουν τον πνεύμονα, μπορεί να συσχετίζονται χρονικά με την ανάπτυξη πνευμονικής βλάβης, η οποία είναι όμως δύσκολο να διακριθεί από μια υποκείμενη, σχετιζόμενη με τη βασική νόσο πνευμονική προσβολή. Επιπλέον, οι αντι-TNF παράγοντες αυξάνουν την πιθανότητα λοίμωξης και ο αποκλεισμός μιας ευκαιριακής λοίμωξης είναι ζωτικής σημασίας. Το κατά πόσο οι βιολογικές θεραπείες προκαλούν οξεία πρόοδο ή παρόξυνση μιας αρχόμενης πνευμονικής προσβολής από την υποκείμενη συστηματική νόσο δεν είναι ακόμα σαφές.

Το BAL αποτελεί ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο για τον αποκλεισμό της λοίμωξης. Η ανεύρεση ενός λεμφοκυτταρικού ή ηωσινοφιλικού BAL υποστηρίζει, αλλά δεν αποδεικνύει, τη φαρμακευτική αιτιολογία. Τα αφρώδη μακροφάγα είναι εύρημα ενδεικτικό πνευμονικής τοξικότητας από αμιοδαρόνη. Η αξία της βιοψίας πνεύμονα έναντι μιας πιο συντηρητικής προσέγγισης δεν είναι αποδεδειγμένη στην διάγνωση της τοξικότητας αυτού του φαρμάκου. Η πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη μπορεί να σχετίζεται με κάποιο βαθμό διαμέσου καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος. Οι δύο καταστάσεις πρέπει να διαχωριστούν με τη μέτρηση του NT-pro-BNP και με τη διούρηση.

Η εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και η πραγματοποίηση ακτινογραφίας θώρακα στον ίδιο χρόνο (με την οποία μπορούν να συγκριθούν πιθανές μετέπειτα αλλαγές) ενδείκνυνται για την αμιοδαρόνη, τα DMARDs, ή τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ειδικά αν πρόκειται να χορηγηθεί μπλεομυκίνη. Η διενέργεια διαδοχικών ακτινογραφιών θώρακος παρακολούθησης ενδείκνυνται σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη και σε εκείνους που λαμβάνουν μπλεομυκίνη. Η πραγματοποίηση διαδοχικών δοκιμασιών λειτουργικού ελέγχου ενδείκνυνται σε ασθενείς που λαμβάνουν μπλεομυκίνη, αν και μια πτώση της διαχυτικής ικανότητας για το μονοξείδιο του άνθρακα δεν ισοδυναμεί με ανάπτυξη τοξικότητας σε όλους τους ασθενείς.

Οι παρακάτω στρατηγικές μείωσης κινδύνου συνιστώνται:

- Γνώση όλων των εκδηλώσεων των αναπνευστικών παθήσεων που επάγονται από φάρμακα.
- Χρήση των συνιστώμενων δόσεων των φαρμάκων.
- Προσαρμογή των δόσεων, αν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια.
- Συμβουλευτείτε την ιστοσελίδα του Pneumotox, αν χρειάζεται.
- Συσχετίστε την έκθεση στο φάρμακο με την έναρξη και τη φύση των σημείων και των συμπτωμάτων.
- Διακόψτε το ύποπτο φάρμακο και αντικαταστήστε το με άλλο.
- Χρησιμοποιείτε κορτικοστεοειδή με φειδώ και μειώστε τα αργά.

Η προφυλακτική θεραπεία με κορτικοστεροειδή σπάνια ενδείκνυται.

Ευχαριστίες

Το κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται εις μνήμην της Dorothy A. White, MD

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, et al: Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT), *Chest* 141:442–450, 2012.
- Barclay JA, Ziemba SE, Ibrahim RB: Dapsone-induced methemoglobinemia: a primer for clinicians, *Ann Pharmacother* 49:1103–1115, 2011.
- Beasley MB: The pathologist's approach to acute lung injury, *Arch Pathol Lab Med* 134:719–727, 2010.
- Briasoulis E, Pavlidis N: Noncardiogenic pulmonary edema: an unusual and serious complication of anticancer therapy, *Oncologist* 6:153–161, 2001.
- Camus P, Colby TV, Rosenow EC: Amiodarone pulmonary toxicity. In Camus P, Rosenow EC, editors: Drug-induced and iatrogenic lung disease, London, 2010, *Oxford University Press*, Chapter 23.
- Camus P, Rosenow EC, editors: Drug-induced and iatrogenic lung disease, London, 2010, *Hodder Arnold*, p 344.
- Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE: High-resolution CT of drug-induced lung disease, *Radiol Clin North Am* 40:61–72, 2002.
- Foucher P, Camus P, GEPPi (Groupe d' Etudes de la Pathologie Pulmonaire Iatrogène): Pneumotox Online: The drug-induced lung diseases, 1997 (website): <http://www.pneumotox.com> (last update May 28, 2011); accessed on June 20, 2011.
- Goldblatt M, Huggins JT, Doelken P, et al: Dasatinib-induced pleural effusions: a lymphatic network disorder? *Am J Med Sci* 338:414–417, 2009.
- Hagan IG, Burney K: Radiology of recreational drug abuse, *Radiographics* 27:919–940, 2007.
- Hamblin MJ, Horton MR: Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma, *Pulm Med* 2011:1–12, 2011.
- Khasnis AA, Calabrese LH: Tumor necrosis factor inhibitors and lung disease: a paradox of efficacy and risk, *Semin Arthritis Rheum* 40:147–163, 2010.
- Lara AR, Schwarz MI: Diffuse alveolar hemorrhage, *Chest* 137:1164–1171, 2010.
- Larici AR, Del Ciello A, Maggi F, et al: Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer, *Radiographics* 31:771–789, 2011.
- Larsen BT, Vaszar LT, Colby TV, et al: Lymphoid hyperplasia and eosinophilic pneumonia as histologic manifestations of amiodarone-induced lung toxicity, *Am J Surg Pathol* 2012 Feb 2. [Epub ahead of print.]
- Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C: British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF- α treatments, *Rheumatology* (Oxford) 44:1205–1206, 2005.
- Leslie KO: My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns, *J Clin Pathol* 62:387–401, 2009.
- Levine M, Brooks DE, Truitt CA, et al: Toxicology in the ICU: part 1: general overview and approach to treatment, *Chest* 140:795–806, 2011.
- Popovsky MA: Pulmonary consequences of transfusion: TRALI and TACO, *Transf Apheresis Sci* 34: 243–244, 2006.
- Restrepo CS, Carrillo JA, Martinez S, et al: Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: imaging manifestations, *Radiographics* 27:941–956, 2007.
- Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams P, et al: Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations, *Radiographics* 5:1245–1259, 2000.
- Ruangchira-Urai R, Colby TV, Klein J, et al: Nodular amiodarone lung disease, *Am J Surg Pathol* 32:1654–1660, 2008.
- Vahid B, Marik PE: Pulmonary complications of novel anti-neoplastic agents for solid tumors, *Chest* 133:528–538, 2008.
- Wu R, Li R: Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: 11 case report, *Rheumatol Int* 2010 Dec 7. [Epub ahead of print] Yousem SA, Dacic S: Pulmonary lymphohistiocytic reactions temporally related to etanercept therapy, *Mod Pathol* 18:651–655, 2005.