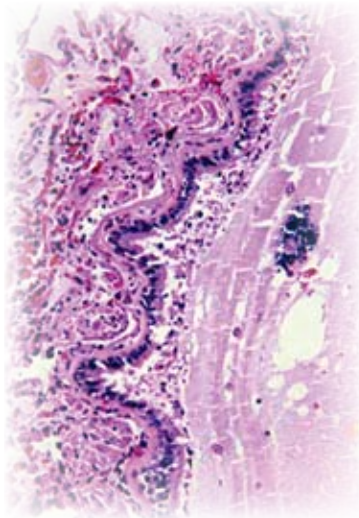


# Η φλεγμονή στα αποφρακτικά νοσήματα των αεραγωγών



Στα νοσήματα των αεραγωγών ανήκουν η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το βρογχικό άσθμα και οι βρογχεκτασίες. Αν και στις βρογχεκτασίες ο λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού μπορεί να αναδείξει οποιαδήποτε λειτουργική διαταραχή (αποφρακτικό, περιοριστικό ή μεικτό σύνδρομο), τα προαναφερθέντα νοσήματα αποτελούν τη συχνότερη αιτία αποφρακτικού συνδρόμου. Κύριος παθογενετικός μηχανισμός και στα τρία είναι η φλεγμονή. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν διαφορές σε ό,τι αφορά τα φλεγμονώδη κύτταρα που συμμετέχουν στη διεργασία της φλεγμονής, φαίνεται και αναφέρεται και στον ορισμό της ΧΑΠ και του άσθματος ότι η φλεγμονή παίζει τον καθοριστικό ρόλο. Το ίδιο ισχύει και με τις βρογχεκτασίες, που εμφανίζουν αξιοπρόσεκτες ομοιότητες με τη ΧΑΠ, τόσο σε κλινικό όσο και σε κυτταρικό επίπεδο.

## Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

ΠΕΤΡΟΣ ΜΠΑΚΑΚΟΣ

Λέκτορας Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

### Εισαγωγή - Παθογένεια

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι τεράστιο παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που αναμένεται να αποτελέσει την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στον κόσμο το 2020<sup>1</sup>. Αν και έχει επιτευχθεί μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση και αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος, δεν ισχύει το ίδιο και για τη ΧΑΠ. Μόλις τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τη διασαφήνιση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου.

Σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό της από την GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung Disease), η ΧΑΠ είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ροής του αέρα που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμος. Ο περιορισμός της ροής του αέρα είναι προοδευτικός και σχετίζεται με μια ανώμαλη φλεγμονώδη απάντηση των πνευμόνων σε σωματίδια και αέρια<sup>2</sup>.

Είναι ξεκάθαρο από τον παραπάνω ορισμό ότι η ΧΑΠ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος. Γι' αυτό το λόγο και η πρόσφατη έρευνα έχει επικεντρωθεί στη φύση της φλεγμονής αυτής και τους υποκείμενους μηχανισμούς της.

Η ΧΑΠ περιλαμβάνει: (α) τη χρόνια αποφρακτική βρογχίτιδα, με ίνωση και απόφραξη των μικρών αεραγωγών και (β) το εμφύσημα, με μεγέθυνση των αεροχώρων και καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, απώλεια της ελαστικότητας και σύγκληση των μικρών αεραγωγών. Η λειτουργική συνέπεια αυτών των διαταραχών είναι ο περιορισμός της ροής αέρα. Πρόκειται για το συνδυασμένο αποτέλεσμα της απώλειας της ελαστικότητας λόγω εμφυσήματος και της αύξησης των αντιστάσεων των αεραγωγών λόγω των διαταραχών στους μικρούς αεραγωγούς. Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από επιτάχυνση της φυσιολογικής έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας που παρατηρείται στους υγιείς ενήλικες με την πάροδο της ηλικίας. Το κάπνισμα είναι η κύρια

αιτία της ΧΑΠ. Σε νέους καπνιστές το προεξάρχον εύρημα είναι η αναπνευστική βρογχιολίτιδα, που χαρακτηρίζεται από αθροίσεις κατακερματισμένων μακροφάγων στον αυλό των βρογχιολίων μαζί με οίδημα, ίνωση και υπερπλάσια του επιθηλίου στα γειτονικά βρογχιόλια και κυψελιδικά τοιχώματα. Τέτοιες διαταραχές δεν παρατηρούνται στους αεραγωγούς μη καπνιστών της ίδιας ηλικίας<sup>3</sup>. Οι πρώτες αλλοιώσεις που παρατηρούνται σε παλιότερους καπνιστές είναι μεταβολές στο επιθήλιο: μεταπλάσια επιθηλιακών και καλικοειδών κυττάρων και μια χρόνια φλεγμονώδης διήθηση με ήπια αύξηση του συνδετικού ιστού στα τοιχώματα των μικρών αεραγωγών<sup>4</sup>.

Αν και το άσθμα όσο και η ΧΑΠ χαρακτηρίζονται από φλεγμονή, εντούτοις η φλεγμονώδης διαδικασία διαφέρει από τη μια νόσο στην άλλη, τόσο αναφορικά με τα φλεγμονώδη κύτταρα όσο και με τους μεσολαβτές και την εντόπιση της φλεγμονής αλλά και με την ανταπόκριση στην αντιφλεγμονώδη αγωγή<sup>5,6</sup>. Παρόλα αυτά υπάρχουν ασθενείς που εμφανίζουν χαρακτηριστικά τόσο άσθματος όσο και ΧΑΠ.

Στη ΧΑΠ προσβάλλονται κυρίως οι μικροί αεραγωγοί και το πνευμονικό παρέγχυμα, ενώ στο άσθμα η φλεγμονή αφορά όλους τους αεραγωγούς αλλά όχι το παρέγχυμα. Στη ΧΑΠ παρατηρείται διήθηση των βρογχιολίων από μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα με καταστροφή του παρεγχύματος και αυξημένο αριθμό μακροφάγων και CD8+ T λεμφοκυττάρων<sup>7</sup>. Οι βρογχικές βιοψίες δείχνουν παρεμφερείς αλλοιώσεις με διήθηση από μακροφάγα και CD8+ T λεμφοκύτταρα και αυξημένο αριθμό ουδετεροφίλων σε ασθενείς με βαριά ΧΑΠ<sup>8</sup>. Το BAL και τα προκλητά πτύελα δείχνουν επίσης σημαντική αύξηση των μακροφάγων και των ουδετεροφίλων<sup>9</sup>.

Πολλά κύτταρα εμπλέκονται στη φλεγμονή της ΧΑΠ:



⇒ α) Ουδετερόφιλα: Αυξημένος αριθμός ενεργοποιημένων ουδετεροφίλων ανευρίσκεται στα πτύελα και στο BAL ασθενών με ΧΑΠ, ενώ ήπια αύξηση αυτών παρατηρείται στους αεραγωγούς και στο παρέγχυμα<sup>10</sup>. β) Μακροφάγα: Σημαντικά αυξημένος αριθμός μακροφάγων ανευρίσκεται στους αεραγωγούς, στο παρέγχυμα, στο BAL και στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ. Ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν φλεγμονώδεις μεσοληβητές, όπως TNF-α, IL-8, LTβ4 και δραστικές ρίζες οξυγόνου. γ) Τ ημφοκυττάρια: Υπάρχει αύξηση του ολικού αριθμού των Τ ημφοκυττάρων στο παρέγχυμα, στους περιφερικούς και στους κεντρικούς αεραγωγούς ασθενών με ΧΑΠ, με τη μεγαλύτερη αύξηση στα CD8+ κύτταρα<sup>11-13</sup>. δ) Ηωσινόφιλα: Σε αντίθεση με το άσθμα, τα ηωσινόφιλα δεν αφθονούν στη ΧΑΠ, με εξαίρεση τις παροξύνσεις της νόσου και τους ασθενείς με συνυπάρχον άσθμα. ε) Επιθηλιακά κύτταρα: Τα κύτταρα αυτά αποτελούν μια σημαντική πηγή φλεγμονωδών μεσοληβητών στους αεραγωγούς των ασθματικών. Είναι πιθανό ότι έχουν ανάλογο ρόλο και στη φλεγμονώδη διεργασία της ΧΑΠ.

Συγκριτικά με το άσθμα, υπάρχουν λιγότερες πληροφορίες σχετικά με την παραγωγή και το ρόλο των φλεγμονωδών μεσοληβητών στη ΧΑΠ. Ρίζες οξυγόνου, χυμοκίνες και κυτταροκίνες μελετώνται τελευταία με σκοπό την καλύτερη κατανόηση των φλεγμονωδών μηχανισμών.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι φλεγμονώδεις αλληλοώσεις ανευρίσκονται σε μικρότερο βαθμό και σε καπνιστές χωρίς ΧΑΠ<sup>14</sup>. Αυτό σημαίνει ότι η ταχύτερη επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας που παρατηρείται στη ΧΑΠ ενδέχεται να οφείλεται σε αυξημένη ένταση της φυσιολογικής φλεγμονώδους απάντησης σε ερεθίσματα, είτε λόγω αυξημένης παραγωγής φλεγμονωδών πρωτεϊνών είτε από ανεπαρκείς ενδογενείς αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς.

Ωστόσο, δεν αναπτύσσουν ΧΑΠ όλοι οι καπνιστές. Αυτό πιθανολογεί ότι κάποιοι είναι περισσότερο ευάλωτοι στην ανάπτυξη βλαβών στους μικρούς αεραγωγούς από άλλους. Η διακοπή του καπνίσματος δε φαίνεται να διακόπτει τη φλεγμονώδη διεργασία στους αεραγωγούς<sup>15</sup>. Πιθανότατα, υπάρχουν μηχανισμοί που διαιωνίζουν τη χρόνια φλεγμονή και που ευθύνονται για τη ΧΑΠ σε ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων τους.

Ανάλογα με τη μέθοδο και το υλικό που χρησιμοποιείται για τη μελέτη της φλεγμονής στη ΧΑΠ, συλλέγονται και διαφορετικές πληροφορίες. Το BAL δεν αντανakλά απαραίτητα τις μεταβολές

που υπάρχουν στο πνευμονικό παρέγχυμα. Είναι πιθανό η φλεγμονώδης διεργασία στον αυλό των αεραγωγών να μην αντανakλά τη φλεγμονώδη διεργασία στο τοίχωμα του αεραγωγού, με τα ουδετερόφιλα να είναι τα προεξάρχοντα κύτταρα στον αυλό και τα μακροφάγα με τα Τ ημφοκυττάρια να κυριαρχούν στο τοίχωμα<sup>16</sup>. Τελευταία, η χρήση μη επεμβατικών τεχνικών, όπως τα προκλήττα πτύελα και το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα έχουν δώσει νέα διάσταση στη διερεύνηση της φλεγμονής στη ΧΑΠ, ακόμη και σε ασθενείς με βαριά νόσο.

Συμπερασματικά, η ΧΑΠ είναι μια συχνή πάθηση και χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή που έχει αρχίσει μόλις πρόσφατα να διερευνάται σε βάθος, με τη χρήση μοντέρνων κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών. Η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της φλεγμονής στη ΧΑΠ είναι πιθανό να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων που θα σταματήσουν ή θα επιβραδύνουν την εξέλιξη αυτής της νόσου.

## Βιβλιογραφία

1. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998; 4:1241-3.
2. Pauwells RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) Workshop summary. *AM J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-76.
3. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291:755-8.
4. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med* 1978; 298:1277-81.
5. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest* 2000; 117:105-145.
6. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1304-9.
7. Saetta M, Di Stefano A, Turato M, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-6.
8. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1277-85.
9. Pesci A, Balbi B, Majori M, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 1998; 12:380-6.
10. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:537-48.
11. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Resp J* 2001; 17:946-53.
12. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. CD8+ cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:711-7.
13. O' Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:852-57.
14. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530-4.
15. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1262-7.
16. Maestrelli P, Saetta M, Di Stefano A, Calcagni PG, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, Mapp CE, Fabbri LM. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1926-31.