

# Άσθμα

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΟΣΧΟΣ

Ειδικευόμενος Πνευμονολόγος, Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

## Παθογένεια

Η παθογένεια του άσθματος βρίσκεται υπό συνεχή μελέτη, κυρίως στα πλαίσια ανεύρεσης νέων θεραπευτικών στόχων. Νέα στοιχεία έρχονται συνεχώς στο προσκήνιο, αλληλάζοντας ή συμπληρώνοντας τα υπάρχοντα. Τα παρακάτω, αποτελούν στην παρούσα φάση τα αποδεκτά από την επιστημονική κοινότητα δεδομένα για την παθογένεια του άσθματος.

Τα συμπτώματα του άσθματος προκύπτουν από την απόφραξη των αεραγωγών, που ως γνωστόν προκαλείται από δύο αλληλεπιδρώσες οδοί: α) Τη νευρογενή, μέσω νευρομεταβιβαστών (VIP, SP, NKA κ.ά) που έχουν ως στόχο τις λείες μυϊκές ίνες και β) τη φλεγμονώδη, μέσω των κυττάρων της λευκής σειράς που εκκρίνουν μεσοληβητές και κυτταροκίνες, προκαλώντας οίδημα και υπερέκκριση βλεννών.

Οι δύο αυτές οδοί, παρά' όλο που αναφέρονται ως ξεχωριστές, σε μεγάλο βαθμό αλληλεπιδρούν με τελικό αποτέλεσμα πάντα τη στένωση των βρόγχων<sup>1,2</sup>. Για παράδειγμα, η καταστροφή του επιθηλίου κατά τις φλεγμονώδεις διεργασίες, εκθέτει σε κάθε φύσεως ερεθιστικούς παράγοντες ελεύθερες νευρικές ίνες C, που προκαλούν βρογχόσπασμο μέσω χολινεργικού μηχανισμού. Επιπλέον, οι νευρικές ίνες του τοιχώματος των βρόγχων αυξάνουν την έκκριση της βλεννών και επιδρούν μέσω νευρομεταβιβαστών στα φλεγμονώδη κύτταρα, συμμετέχοντας έτσι στην επέκταση της φλεγμονής. Η απόφραξη των αεραγωγών που προκύπτει μετά την εισπνοή αλλεργιογόνου, συντελείται σε δύο φάσεις. Αρχικά, 10 λεπτά μετά την εισπνοή, εμφανίζεται πτώση του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο (FEV<sub>1</sub>), η οποία οφείλεται σε βρογχόσπασμο από τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και σε οίδημα του βρόγχου που προκαλείται από την εξαγγείωση του πλάσματος. Η αντίδραση αυτή διαρκεί περίπου μία ώρα και επανέρχεται στο φυσιολογικό, ανεξάρτητα από τη λήψη ή μη β<sub>2</sub>-διεγέρτη. Σε δεύτερο χρόνο, 4-8 ώρες αργότερα παρουσιάζεται μια δεύτερη αντίδραση, η οποία είναι πιο έντονη και παρατεταμένη και δεν απαντά άμεσα στους β<sub>2</sub>-διεγέρτες. Οφείλεται στη φλεγμονώδη διήθηση του βρόγχου από κύτταρα της λευκής σειράς. Όταν μείνει χωρίς θεραπεία προκαλεί βρογ-

κή υπεραντιδραστικότητα<sup>1,3</sup>. Διάφορα μη ειδικά ερεθίσματα, όπως π.χ. ο καπνός του τσιγάρου ή ο κρύος αέρας, μπορούν να προκαλέσουν την ίδια αντίδραση.

Πολλά κύτταρα της λευκής σειράς παίρνουν μέρος στην ασθματική αντίδραση. Όταν το αλλεργιογόνο έρχεται σε επαφή με την IgE των μαστοκυττάρων, το μαστοκύτταρο εκκρίνει διάφορους μεσοληβητές όπως: λευκοτριένια (B4, C4, D4, E4), ισταμίνη, παράγοντα που ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια (PAF) και θρομβοξάνες που προκαλούν<sup>4</sup>:

1. Υπερπαραγωγή βλεννών από τους βλεννογόνιους αδένες.
2. Σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων.
3. Αγγειοδιαστολή, εξοίδηση πλάσματος στο διάμεσο ιστό και δημιουργία οίδηματος.
4. Προσέληκση φλεγμονωδών κυττάρων από την αιματική κυκλοφορία στο βρογχικό ιστό.

Ενώ ο βρογχόσπασμος και το οίδημα εμφανίζονται και υποχωρούν γρήγορα, η φλεγμονώδης διήθηση που προκαλείται από διάφορες κυτταροκίνες και χυμοκίνες που εκκρίνονται από το μαστοκύτταρο (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, CSF, GM-CSF), εμφανίζεται μετά από 6 ώρες, δύσκολα αναστρέφεται και διαρκεί<sup>4,5</sup>.

Παρόμοια με τα μαστοκύτταρα, ενεργοποιούνται και τα T λεμφοκύτταρα μέσω του MHC II των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (μακροφάγα, δένδριτικά κύτταρα) που φαγοκυτταρώνουν το αλλεργιογόνο και διαφοροποιούνται σε Th2 λεμφοκύτταρα<sup>6,7</sup>. Τα Th2 λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με το άσθμα. Μέσω κυτταροκινών: α) ενισχύουν τη φλεγμονή προκαλώντας περαιτέρω ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και περιορίζοντας το ρυθμό απόπτωσης αυτών, β) ενεργοποιούν τα B λεμφοκύτταρα (μέσω IL-4, IL-13) τα οποία εκκρίνουν IgE, τα μαστοκύτταρα (μέσω IL-9, IL-4, IL-6), τα ηωσινόφιλα (μέσω IL-3, IL-5, GM-CSF), γ) αναστέλλονται από τα Th1 λεμφοκύτταρα μέσω IL-10, ενώ αναστέλλονται από τα Th1 λεμφοκύτταρα μέσω IFN-γ<sup>8,9</sup>. Η χημειοτακτική δραστηριότητα των κυτταροκινών επί των κυττάρων της λευκής σειράς εξασκείται μέσω ενεργοποίησης των μορίων προσκόλλησης στα

ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων. Τα λευκοκύτταρα δεσμεύονται από τα μόρια αυτά προσκόλλησης (ICAM, VCAM κ.ά) και εν συνεχεία διαπηδούν στο βρογχικό ιστό.

Τα μαστοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα είναι αυτόχθονα κύτταρα των αεραγωγών και είναι τα πρωτογενώς δρώντα κύτταρα. Τα ουδετερόφιλα και τα ηωσινόφιλα ανήκουν στην κατηγορία των δευτερογενώς δρώντων κυττάρων μετά την προσέληκσή τους στους ιστούς<sup>10</sup>.

Τα ηωσινόφιλα παίζουν σημαντικότατο ρόλο στην εξελισσόμενη ασθματική φλεγμονή.

Καταστρέφουν το επιθήλιο των βρόγχων μέσω των παραγώγων τους (κύρια βασική πρωτεΐνη - MBP-major basic protein, ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη - ECP-eosinophilic cationic protein, ηωσινοφιλική υπεροξειδάση - EPO-eosinophilic peroxidase κ.ά)<sup>11,12</sup>. Επίσης, ενώ τα επιθηλιακά κύτταρα δεν ανήκουν στα φλεγμονώδη κύτταρα, έχουν σημαντικό ρόλο τόσο στη διατήρηση της φλεγμονής όσο και στην επούλωση, μέσω του παράγοντα TGF που προκαλεί εναπόθεση ινών κολλαγόνου κάτω από τη βασική μεμβράνη που είναι χαρακτηριστική του βρογχικού άσθματος. Τα επιθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται από τα μακροφάγα (TNFα, IL-1β, IL-6) και εκκρίνουν GM-CSF, RANTES, IL-8 (υπεύθυνα για τη χημειοταξία και επιβίωση των ηωσινοφίλων), TNF-α, IL-1, IL-8, RANTES (που ενεργοποιούν τα T λεμφοκύτταρα), PDGF (που προκαλεί υπερχημειοταξία των λείων μυϊκών ινών), καθώς και PDGF, FGF's, IGF-1 (που ενεργοποιούν τους ινοβλάστες)<sup>1</sup>.

Οι φλεγμονώδεις διαδικασίες οδηγούν σε οξείες και χρόνιες βλάβες.

Η οξεία φάση χαρακτηρίζεται από σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, οίδημα του βρογχικού επιθηλίου από αγγειακή εξοίδηση, αγγειοδιαστολή και υπερέκκριση βλεννών. Η χρονιότητα του άσθματος συνδυάζεται με καταστροφή του βρογχικού ιστού που χαρακτηρίζεται από απογύμνωση του επιθηλίου, υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών και νεοαγγειογένεση, υπερτροφία των καλικοειδών κυττάρων και εναπόθεση ινών κολλαγόνου κάτω από τη βασική μεμβράνη του επιθηλίου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναδιαμόρφωση

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΒΡΟΧΙΤΙΔΑΣ**

	Άσθμα	ΧΑΠ
Εντόπιση	Προσβολή μεγάλων και μικρών αεραγωγών ομοιόμορφα	Κυρίως μικροί αεραγωγοί και παρέγχυμα. Σε ποσοστό 15% βρογχιολίτιδα-μη αναστρέψιμη βρογχική απόφραξη.
Επιθήλιο	Ευθραυστότητα επιθηλίου	Μη ειδικό εύρημα
Βασική μεμβράνη	Πάχυνση βασικής μεμβράνης	Κατά τόπους, μη σταθερό εύρημα. Καταστροφή κυψελιδικών προσφύσεων στα βρογχιόλια, ίνωση, καταστροφική διάταση κυψελίδων
Εκκρίσεις	Αύξηση μεγέθους και έκκρισης βλεννογόνιων αδένων. Διαφορετική ποιότητα: Σπειρώλια πεπαχυσμένων βλεννών-Curshmann's spirals, επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα-Creola bodies, κρύσταλλοι Leyden, άφθονα πωσινόφιλα και μεταχρωματικά κύτταρα.	Αύξηση μεγέθους και έκκρισης βλεννογόνιων αδένων. Βλενώδη πτύελα ή κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων πυώδη με ουδετερόφιλα.
Μυϊκή μαζα	Υπερτροφία ηείων μυϊκών ινών μέχρι των αεραγωγών >2mm	Σημαντική αύξηση μυϊκής μάζας βρογχιολίων
Κυτταρική διήθηση	Ενεργοποιημένα πωσινόφιλα (EG2+) Ενεργοποιημένα ηεμοκύτταρα (CD25+) Ουδετερόφιλα (μόνο σε ταχέως εγκαθιστάμενο ασθματικό παροξυσμό) Ο βαθμός κυτταρικής διήθησης ανάλογος της βαρύτητας του άσθματος	Κυρίως μονοπύρνα Αύξηση ουδετεροφίλων επί λοιμώξεων Λίγα πωσινόφιλα χωρίς όμως παρουσία ECP
BAL	Ηωσινόφιλα CD4+ T ηεμοκύτταρα Αποκοκκωμένα μαστοκύτταρα IL-4 και IL-5 (Th2) Αύξηση ηόγου CD4+/CD8+	CD8+ T ηεμοκύτταρα Ουδετερόφιλα κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων Μείωση ηόγου CD4+/CD8+ Έλλειψη IL-5

(remodeling) των βρόγχων και η απόφραξη του αυλού από πολλές εκκρίσεις και υπολείματα κυττάρων.

Είναι ηοιπόν προφανής η ανάγκη για έγκαιρη και επαρκή φαρμακευτική αγωγή, ώστε εκτός από τη συμπτωματική ανακούφιση να περιοριστεί και η εξέλιξη των φλεγμονωδών διαδικασιών.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ομοιότητες και οι διαφορές στην παθογένεια της ΧΑΠ και του βρογχικού άσθματος (Πίνακας 1). Τα δυο αυτά νοσήματα ενώ κλινικά πολλές φορές μοιάζουν σε μεγάλο βαθμό, παρουσιάζουν και αρκετές διαφορές στην παθογένειά τους, γεγονός που εν μέρει δικαιολογεί τις διαφορές στην πορεία και εξέλιξη αυτών, καθώς και τη διαφορετική

ανταπόκριση στη θεραπεία<sup>13,14</sup>.

#### Βιβλιογραφία

- Holgate S. Aetiology and pathogenesis of asthma. In: Kay AB, editor. Allergy and allergic diseases. London: Blackwell Science; 1997. p. 1366-78.
- Barnes PJ. Neural mechanisms in asthma. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, editors. Asthma. London: Chapman and Hall; 1992a. p. 133.
- Robertson DG, Kerigna AT, Hargreave FE, Dolovich J. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen allergen. J Allergy Clin Immunol 1974; 54:244.
- Schwartz LB, Brandford TR, Irani AA, Deblois G and Graig SS. The major enzymes of human mast cell secretory granules. Am RW Respir Dis 1987; 135:1186.
- Cockcroft DW, Murdock KY. Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses and increased bronchial responsiveness to histamine. J Allergy Clin Immunol 1987; 79:734.
- Azzawi M, Bradley B, Jeffrey PK, Frew AJ, Wardlaw AJ, Knowles G, Kay AB. Identification of activated T-lympocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma.

Am Rev Resir Dis 1990; 142:1407.

- Robinson DS, Bentley AM, Hartnell A, Kay AB, Durham SR. Activated memory T helper cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma: reaction to asthma symptoms, lung function and bronchial responsiveness. Thorax 1993; 48:26.
- Stadler M, DeWeek AL. Role of lymphokines in immediate type allergy. Springer seminar Immunopathol 1984; 7:415.
- Teale JM, Abraham KM. The regulation of antibody class expression. Immunology Today 1987; 8:122.
- Raphael GD, Metcalfe DD. Mediators of airway inflammation. Eur J Respir Dis 1986; 69:44.
- Taylor KJ, Luksza AR. Peripheral blood eosinophil counts and bronchial responsiveness. Thorax 1987; 42:452.
- Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, Collins JV, Kay AB. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with asthma: relationship to bronchial hyperactivity. A Rev Resp Dis 1988; 137:62.
- Bousquet J, Chanez P, Vignola AM, Michel FB. Asthma and chronic bronchitis: similarities and differences. Editorial. Respiratory Medicine 1996; 90:187-90.
- Jeffery P. Morphology of the airway wall in asthma and COPD. Am Rev Respir Dis 1991; 143:1152-7.