

Φαινότυποι Σοβαρού Άσθματος

Ελένη Τζωρτζάκη, MD, PhD, FCCP
Λέκτορας Πνευμονολογίας
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Κρήτης

Τι είναι φαινότυπος?

- Τα εμφανή χαρακτηριστικά ενός οργανισμού που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση του γενετικού του υλικού με το περιβάλλον.

Γιατί είναι σημαντικό να καθορισθεί ο φαινότυπος στο Άσθμα ?

Διότι μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της παθογένειας και της γενετικής που καθορίζουν τελικά τον συγκεκριμένο φαινότυπο.

Σοβαρό ή Δύσκολο ή “Refractory” Άσθμα



5-10 % των ασθενών με Άσθμα

Ο όρος αφορά ασθενείς με **μη ανταποκρινόμενο** άσθμα που παραμένει δύσκολο να ελεγχθεί παρά την **εκτεταμένη επαναξιολόγηση της διάγνωσης και της θεραπείας** και μετά από παρακολούθηση τουλάχιστον **6 μηνών** από έναν ειδικό για το άσθμα. Προϋποθέτει **ότι:**

- Άλλες καταστάσεις έχουν αποκλεισθεί
- Οι εκλυτικοί παράγοντες έχουν ελεγχθεί
- Ο ασθενής λαμβάνει σωστά την αγωγή

*ERS 1999
ATS 2000
GINA 2006
NAEPP 2007*

Επαναξιολόγηση της αρχικής Διάγνωσης I

Ιστορικό Άσθματος Medical history

History of asthma

Age of onset

Family history of asthma

Management of disease and response to treatment

Παροξυσμοί

Exacerbations

Frequency of severe asthma exacerbations

Number of hospitalizations and intensive care unit admissions

Περιβαλλοντική έκθεση

Environmental exposures

Exposure to allergens, occupational agents, and chemicals/pollutants

Smoking history

Συνοσηρότητες

Comorbidities and cofactors

Rhinosinusitis or previous surgery for nasal polyps

Use of aspirin, NSAIDs, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and estrogens

Gastroesophageal reflux disease

Obstructive sleep apnea

Influence of menstruation

Adherence with medications

History of psychiatric disease

Psychosocial circumstances

Συνοσηρότητες

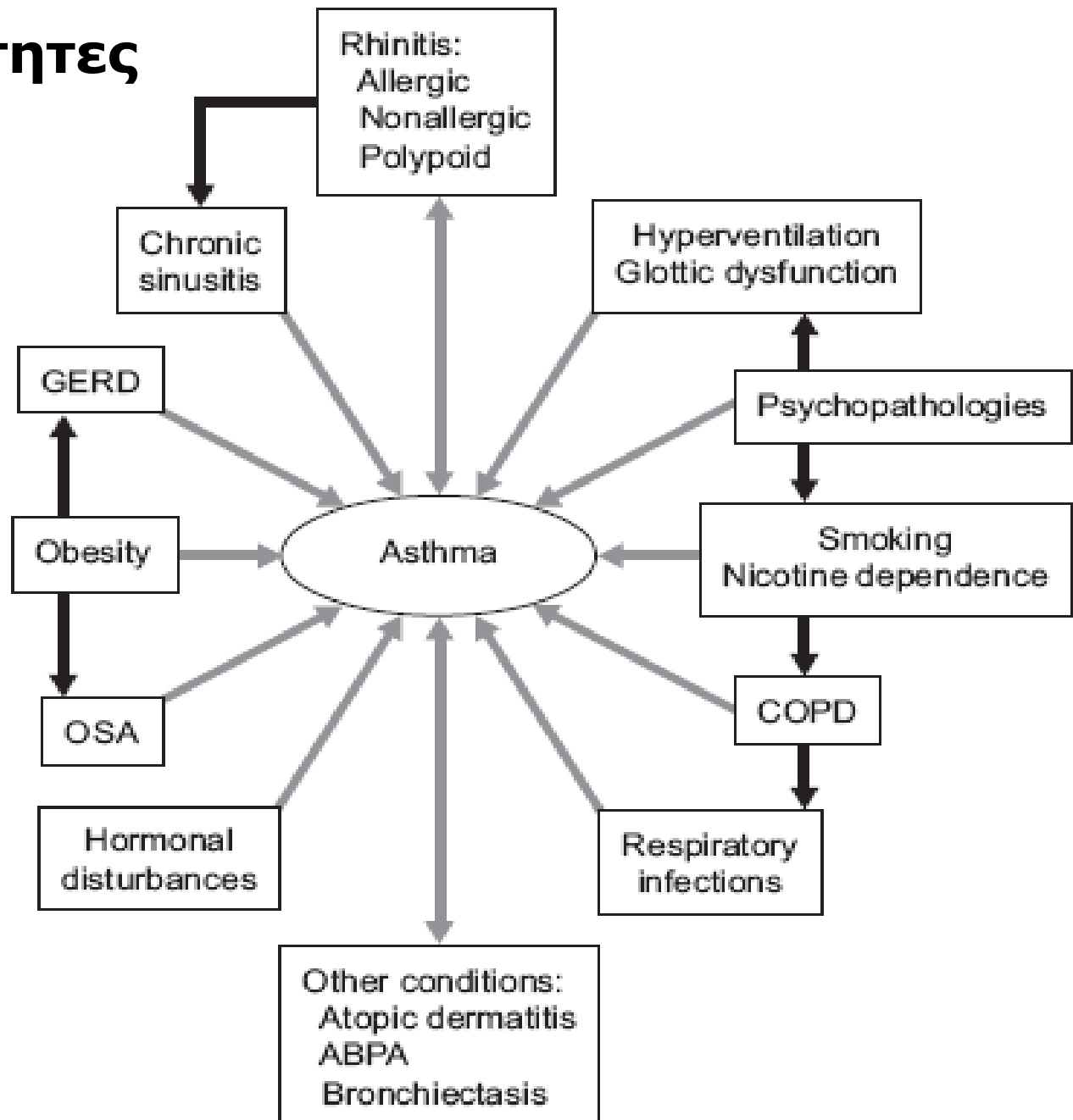


TABLE 1**Techniques to be considered for investigation of asthma-related comorbidities**

Allergy skin testing

Rhinoscopy

Sinus radiography/computed tomography

Sputum bacteriological testing

Therapeutic trial of GERD with proton pump inhibitor or pH probe

Sleep studies

Precipitins for *Aspergillus*

Pulmonary function tests (including lung volume and DL_{CO})

Chest radiography/computed tomography

Bronchoscopy with or without bronchoalveolar lavage

Laryngoscopy

Psychological evaluation

Induced sputum cell counts

Additional tests may be required. GERD: gastro-oesophageal reflux disease; DL_{CO} : diffusion capacity of the lung for carbon monoxide.

Επαναξιολόγηση της αρχικής Διάγνωσης II

Φυσική εξέταση

Physical examination (specific points of attention)

- Body mass index
- Evidence of comorbidities such as nasal polyps
- Evidence of alternative diagnoses such as cardiac failure
- Evidence of adverse effects of treatment

Εκτίμηση βαρύτητας

Assessment of severe asthma

Diagnosis

- Spirometry (reversibility tests)
- Airway challenge

Baseline investigations

- Health status and asthma control questionnaires
- Serum IgE and peripheral blood eosinophil count
- Allergy skin tests
- Assessment of airway inflammation
- Assessment of lung volumes
- Consider additional tests for comorbidities and alternative diagnoses

Προγνωστικοί δείκτες

Outcome measures

- Health status and asthma control questionnaires
- Assessment of airway inflammation
- Number and severity of exacerbations and use of health care
- Lung function

Εκτίμηση Παραγόντων Κινδύνου

- **Φύλο** (γυναίκες)
- **Ορμόνες** (καταμήνιος κύκλος, εγκυμοσύνη)
- **Παχυσαρκία**
- **Κάπνισμα**
- **Ατοπία από την παιδική ηλικία**
- **Αναπνευστικοί ιοί** (rhinovirus)
- **Ενδοκυττάρια Βακτήρια** (Chlamydia)
- **Πνευμονία**

- **Ειδικά αλλεργιογόνα** (κατσαρίδα, Alternaria). ENFUMOSA και TENOR έχουν δείξει ότι το σοβαρό άσθμα είναι λιγότερο ατοπικό συγκριτικά με το ήπιο, και με τα παιδιά (Allergy may have some protective effects on FEV1).

- Χρόνια έκθεση σε **επαγγελματικά** αντιγόνα και ρύπους μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο και μερικές φορές σε σοβαρό άσθμα το οποίο είναι δύσκολο να αναστραφεί ακόμα και μετά την απομάκρυνση από την έκθεση (plus interactions with other environmental factors).

Πως καθορίζεται ο φαινότυπος στο Σοβαρό Άσθμα ??

- **Ερωτηματολόγια ελέγχου του άσθματος**
- **Αναπνευστική λειτουργία** (small airway function, dynamic hyperinflation)
- **Εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών**
(Sputum cell counts & supernatants, ENO, Breath Condensate)
- **Ιστορικό Παροξύνσεων**
(OCS, hospital, life-threatening episodes)

The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma

The ENFUMOSA Study Group*

Workshop summary

Severe asthma in adults: What are the important questions?

Pascal Chanez, MD, PhD,^a Sally E. Wenzel, MD,^b Gary P. Anderson, PhD,^c Josep M. Anto, MD, PhD,^d Elisabeth H. Bel, MD, PhD,^e Louis-Philippe Boulet, MD,^f Christopher E. Brightling, PhD, MRCP,^g William W. Busse, MD,^h Mario Castro, MD, MPH,ⁱ Babro Dahlen, MD, PhD,^j Sven Erik Dahlen, MD, PhD,^k Leo M. Fabbri, MD,^l Stephen T. Holgate, MD, PhD,^m Marc Humbert, MD, PhD,ⁿ Mina Gaga, MD,^o Guy F. Joos, MD, PhD,^p Bruce Levy, MD, PhD,^q Klaus F. Rabe, MD, PhD,^r Peter J. Sterk, MD, PhD,^s Susan J. Wilson, PhD,^t and Isabelle Vachier, PhD^u *Montpellier and Clamart, France, Pittsburgh, Pa, Melbourne, Australia, Barcelona, Spain, Amsterdam and Leiden, The Netherlands, Quebec City, Quebec, Canada, Leicester and Southampton, United Kingdom, Madison, Wis, St Louis, Mo, Stockholm, Sweden, Modena, Italy, Athens, Greece, Ghent, Belgium, and Boston, Mass*

Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program (SARP)

Wendy C. Moore, MD,^{a,b,d} Eugene R. Bleecker, MD,^{a,b,d} Douglas Curran-Everett, PhD,^{c,d} Serpil C. Erzurum, MD,^d Bill T. Ameredes, PhD,^d Leonard Bacharier, MD,^d William J. Calhoun, MD,^d Mario Castro, MD,^d Kian Fan Chung, MD,^d Melissa P. Clark, MD,^d Raed A. Dweik, MD,^d Anne M. Fitzpatrick, PhD,^d Benjamin Gaston, MD,^d Mark Hew, MD,^d Iftikhar Hussain, MD,^d Nizar N. Jarjour, MD,^d Elliot Israel, MD,^d Bruce D. Levy, MD,^d James R. Murphy, PhD,^{c,d} Stephen P. Peters, MD, PhD,^{a,b,d} W. Gerald Teague, MD,^d Deborah A. Meyers, PhD,^{a,d} William W. Busse, MD,^d and Sally E. Wenzel, MD,^{c,d,ef} *for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program^d Winston-Salem, NC, Denver, Colo, Bethesda, Md, and Pittsburgh, Pa*

Severe asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program

Sally E. Wenzel, MD,^a and William W. Busse, MD,^b *for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program Pittsburgh, Pa, and Madison, Wis*

Eur Respir J 2003; 22: 470–477

ENFUMOSA: 163 ασθενείς

Asthma diagnosis and treatment

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
JUNE 2007

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
FEBRUARY 2007

SARP: 204 ασθενείς

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
JANUARY 2007

TABLE II. Severe asthma versus milder asthma in SARP compared with ENFUMOSA¹²

	ENFUMOSA	SARP
Age	No difference	Older
Sex	Females 4:1	No difference
BMI	Females increased BMI	No difference
Atopy	Decreased	Decreased
Aspirin sensitivity	Increased	Increased
Sinusitis	Increased in females	Increased both males/females
GERD	Not reported	Increased

BMI, Body mass index; *GERD*, gastroesophageal reflux disease.

- **Early disease onset (age < 12 years) was associated with longer disease duration and more urgent health care, especially intensive care.**
- **Later disease onset (age > 12 years) was associated with lower lung function and sinopulmonary infections.**

Κατηγοριοποίηση Φαινοτύπων

Κλινικοί φαινότυποι

**Φαινότυποι σχετιζόμενοι με
εκλυτικούς παράγοντες**

**Φαινότυποι σχετιζόμενοι με το
είδος της φλεγμονής**

Panel 1: Potential phenotypic categories of asthma by phenotype

Clinical or physiological phenotypes

Severity-defined

Exacerbation-prone

Defined by chronic restriction

Treatment-resistant

Defined by age at onset

Phenotypes related to the following triggers

Aspirin or on-steroidal anti-inflammatory drugs

Environmental allergens

Occupational allergens or irritants

Menses

Exercise

Inflammatory phenotypes

Eosinophilic

Neutrophilic

Pauci-granulocytic

Wenzel S.

Lancet 2006; 368: 804-13

Αλληλοεπικάλυψη φαινοτύπων

Π.χ.

το άσθμα από ασπιρίνη

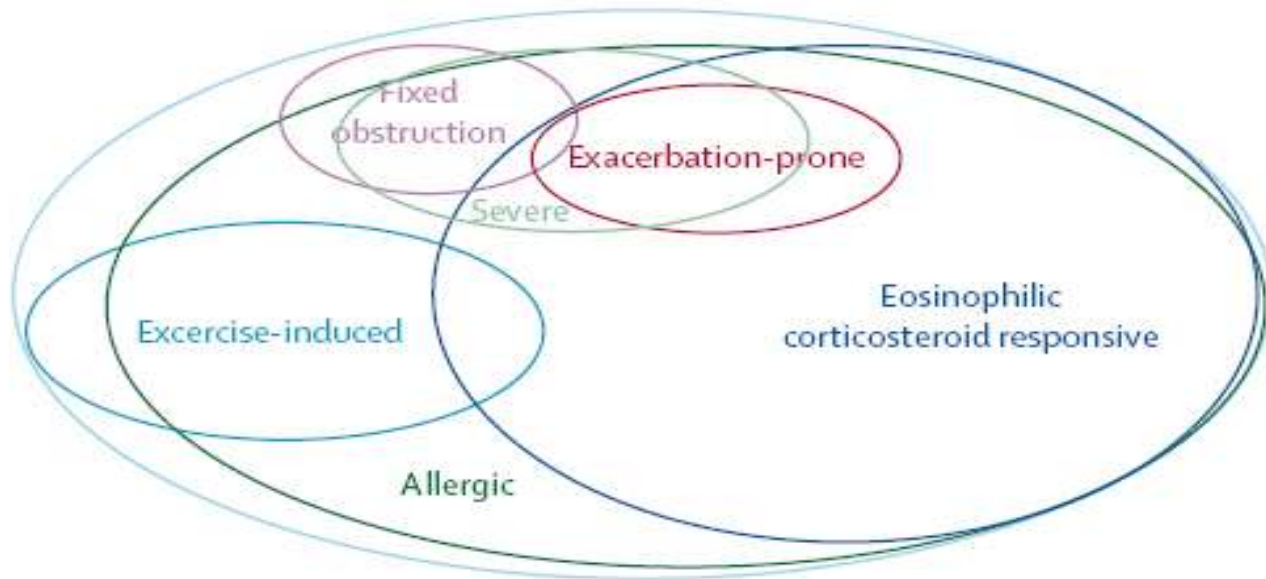
(φαινότυπος σχετιζόμενος με εκλυτικό παράγοντα)

έχει ακόμα χαρακτηριστεί

-ως άσθμα όψιμης έναρξης (κλινικός φαινότυπος) και

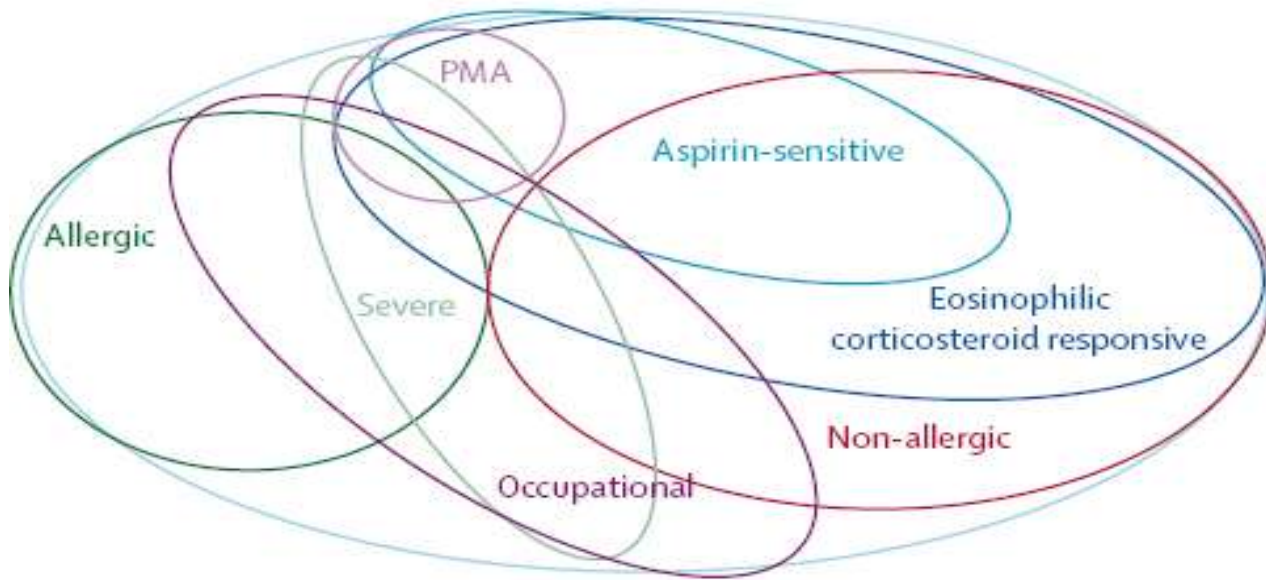
-ως ηωσινοφιλικό άσθμα

(φαινότυπος σχετιζόμενος με το είδος της φλεγμονής)



Early/childhood onset phenotypes

Αλληλοεπικάλυψη φαινοτύπων



Late/adult onset



Κλινικοί Φαινότυποι

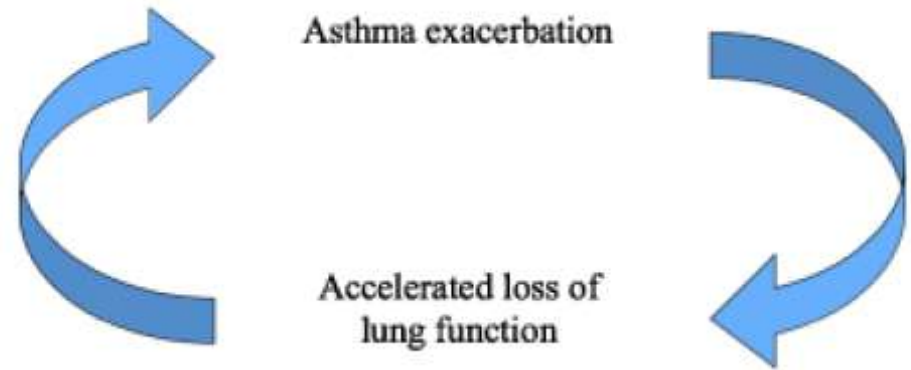
Κλινικοί φαινότυποι:

- Συνεχή συμπτώματα και **συχνές παροξύνσεις** (including near-fatal episodes) και όχι απαραίτητα με διαταραχή στην FEV1
- **Μόνιμη απόφραξη** αεραγωγών (σχετίζεται με περιφερική ηωσινοφιλία και ιστορικό καπνίσματος).
- Άσθμα **ανθεκτικό** στην θεραπεία
- Φαινότυπος που σχετίζεται με την **ηλικία έναρξης της νόσου**

Άσθμα με συχνούς παροξυσμούς (Exacerbation-prone asthma)

Lancet 2006; 368: 804-13

- Αποτελεί περίπου το 40% των ασθενών με Σοβαρό Άσθμα (SARP)
- Συχνές και σοβαρές παροξύνσεις.
- **Acute severe exacerbations in susceptible asthmatics activate pathways of inflammation and remodelling resulting in deterioration of lung function.**
- **Accelerated loss of lung function in turn puts these patients at increased risk of recurrent exacerbation resulting in a vicious cycle that may promote the exacerbation-prone phenotype.**



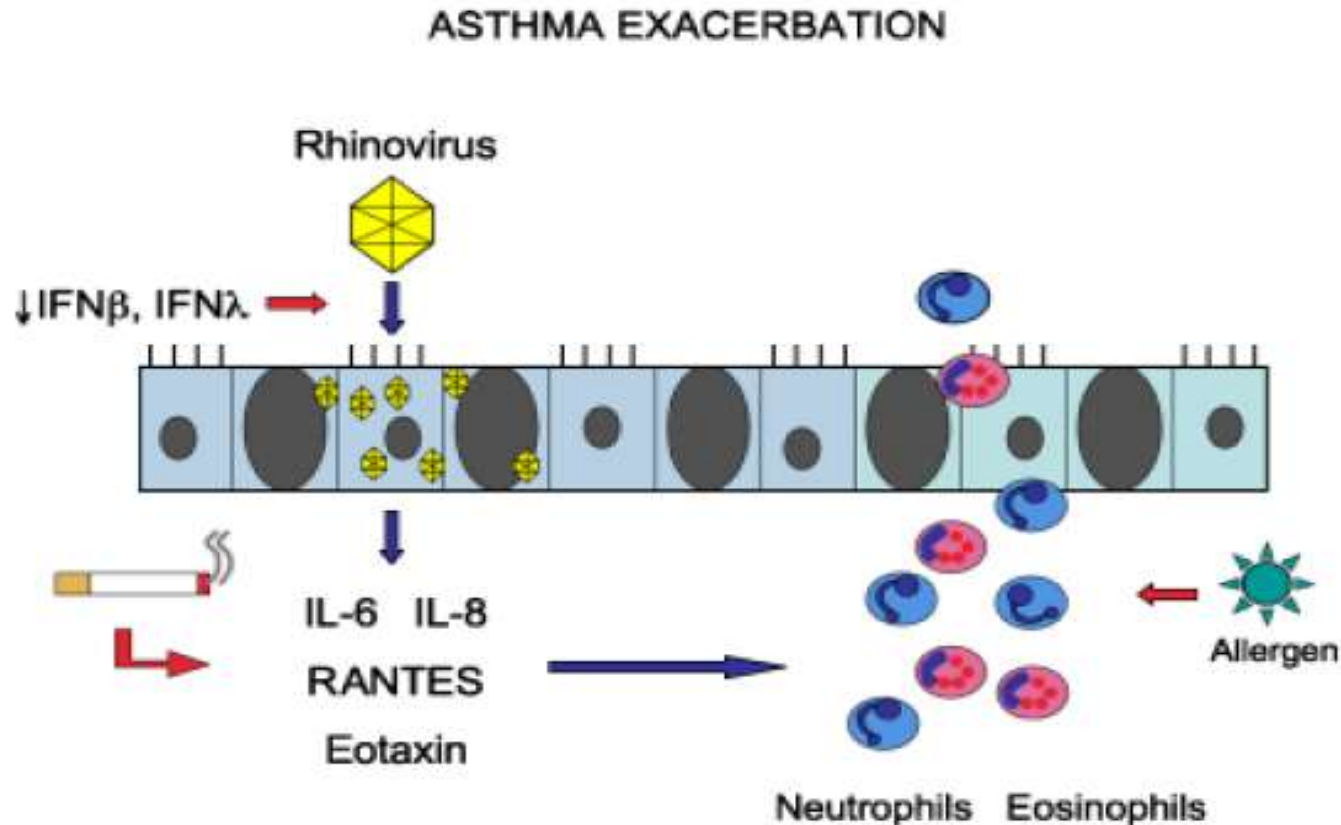
Άσθμα με συχνούς παροξυσμούς (Exacerbation-prone asthma)

Προδιαθεσικοί παράγοντες :

- χαμηλή FEV₁,
- κάπνισμα
- αφρικανική φυλή,
- πρώιμη έναρξη νόσου,
- παχυσαρκία
- ΓΟΠ, παραρινοκολπίτιδα / ιγμορίτιδα
- ιστορικό παροξύνσεων μετά από ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ, ή πριν τα έμμηνα,
- ψυχιατρικές διαταραχές (κατάθλιψη ή αγχώδης συνδρομή)
- έλλειψη/μείωση της παραγωγής των επιθηλιακών anti-viral type I IFNs

- Ιογενείς λοιμώξεις επί ατοπίας

Μοντέλο παρόξυνσης Βρογχικού Άσθματος από Ιούς



Viral infection results in the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines, and the recruitment of inflammatory cells to the airway. This process may be amplified by extrinsic or intrinsic host factors, such as cigarette smoking, epithelial cell deficiency of IFN- β or IFN- λ , or exposure to allergen.

**

Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort

Clinical and Experimental Allergy, 2007

- Lung function and blood gases of NFA patients when in stable condition were similar to mild-to moderate, but not severe, asthmatic patients.
- NFA patients were taking less corticosteroids and were less compliant to prescribed asthma medications

Table 2. Lung function and blood gases

	NFA	Severe	Mild to moderate
<i>Lung function</i>			
FEV ₁ % predicted	83.1 (19.2)*	73.5 (17.6)	88.2 (17.2)**
FEV ₁ post-bronchodilator (%) predicted	89.3 (15.8)*	80.1 (15.2)	95.3 (18.0)*
FEV ₁ /FVC post-bronchodilator (%) predicted	88.3 (9.8)*	81.2 (12.5)	91.2 (10.6)**
FVC% predicted	101.2 (14.9)	94.4 (16.6)	101 (15.9)*
RV% predicted	118.7 (15.2)*	130.1 (15.8)	116.4 (13.5)**
TLC% predicted	105.4 ± 3.2	106.9 ± 1.9	104 ± 1.7
K _{CO} % predicted	89.7 (15.1) [§]	82.8 (14.4)	95 (13.1)*
<i>Blood gases</i>			
Pa ₂ O ₂ (kPa)	12.10 (1.47)*	11.30 (1.42)	12.43 (1.21)**
Pa ₂ CO ₂ (kPa)	5.15 (0.6)	5.17 (0.6)	5.21 (0.5)
PH	7.40 (0.04)	7.42 (0.02)	7.41 (0.03)

Sputum and blood inflammatory cell count of NFA patients when in stable condition, were similar to mild-to moderate, but not severe, asthmatic patients

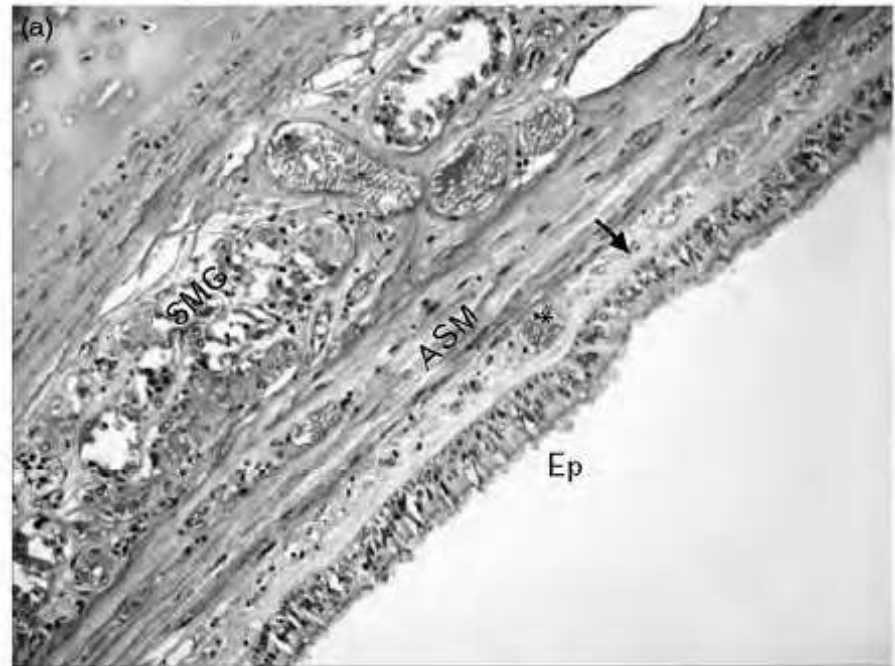
Table 3. Inflammatory cells

	NFA	Severe	Mild to moderate
<i>Sputum cell counts</i>			
Total sputum cells $\times 10^6/\text{mL}$	1.8 [1.1–3.3]*	4.66 [1.65–8.5]	2.96 [1.34–5.02]*
Neutrophils (%)	30.3 [11.1–43]	41 [13.5–59.5]	26 [9.8–40.4]*
Eosinophils (%)	4.2 [0.72–11.6]	5.85 [0.95–10.85]	4 [1.15–8.52]
Macrophages (%)	49.9 [21.5–72]	45.5 [19.2–67.6]	50.5 [26.2–73.4]
Lymphocytes (%)	1.3 [0–5]	1.8 [0.3–3]	1.2 [0–3.4]
<i>Peripheral blood</i>			
Total WBC ($\times 10^3/\text{mL}$)	6.68 (1.7)*	8.48 (1.2)	6.53 (0.7)**
Neutrophils (%)	56.8 (4.3)**	62.4 (5.5)	57.0 (6.5)**
Monocytes (%)	7.4 (2.5)	6.7 (1.8)	7.2 (1.6)
Lymphocytes (%)	30.9 (3.7)	26.5 (5.6)	31.1 (5.1)
Eosinophils (%)	4.2 (2.0)	3.5 (2.4)	3.9 (2.2)
Basophils (%)	0.7 (0.7)	0.6 (0.7)	0.7 (0.8)

Άσθμα με μόνιμη απόφραξη

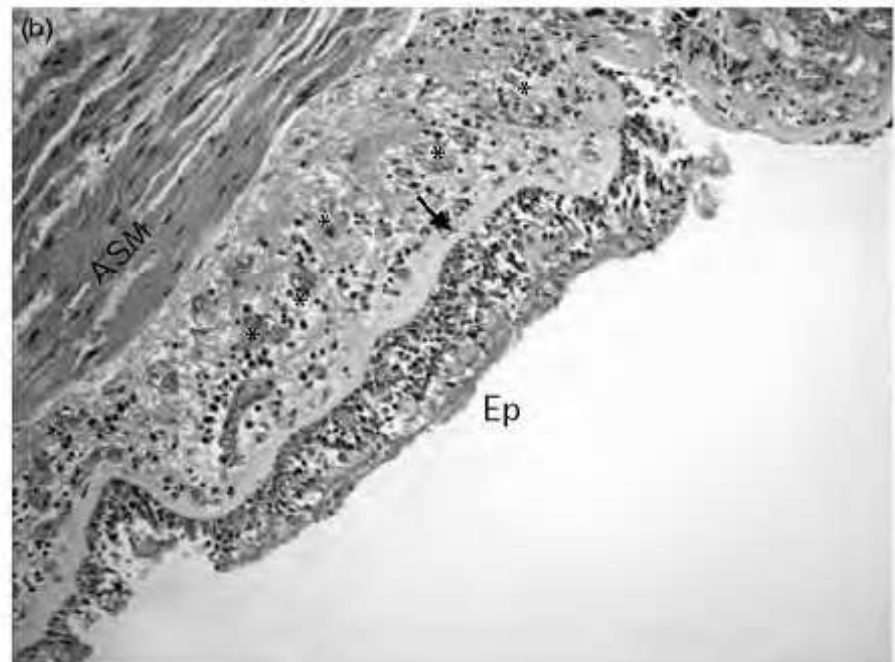
- Χαρακτηρίζεται από σημαντικό βαθμό μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών.
- Οφείλεται σε μείωση, από την νεαρή ηλικία αλλά και αυξημένη έκπτωση κατά την ενήλικο ζωή, της πνευμονικής λειτουργίας.
- Μόνο *longitudinal* μελέτες θα μπορούσαν να απαντήσουν αν η έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας γίνεται σταδιακά ή αν χαρακτηρίζεται από οξέα επεισόδια επιδείνωσης.
- Γενετική προδιάθεση που έχει συνδεθεί με το γονίδιο **ADAM33**

Normal bronchial mucosa



Δομικές βλάβες και Αναδιαμόρφωση του επιθηλίου

Epithelial damage and basement membrane thickening of the bronchial mucosa. The lamina propria is thickened with inflammation and numerous capillaries. The ASM layer is thickened.



Παράγοντες κινδύνου για μόνιμη απόφραξη:

- **Άσθμα με έναρξη κατά την ενήλικη ζωή** (associated with an increased decline in lung function in particular in nonatopic patients, possibly related to persistent infection)
- **Γυναικείο φύλο** (female sex hormones, airway geometry, differences in deposition of ICSs, or genetic factors)
- **Κάπνισμα** (airway inflammation, with a predominance of neutrophils instead of eosinophils plus, oxidative stress)
- **Λοιμώξεις** (Chlamydia Pneum, Mycoplasma pulmonis, persistent adenoviral inf)
- **Ο φαινότυπος των συχνών παροξύνσεων**
- **Επαγγελματική έκθεση**
- **Αυξημένη Βρογχική υπεραντιδραστικότητα**
- **Ηωσινοφιλική φλεγμονή**

Άσθμα ανθεκτικό στη Θεραπεία

Lancet 2006; 368: 804-13

- Πρόκειται για Σοβαρό άσθμα με αντοχή στα κορτικοστεροειδή
- Πολλοί και διαφορετικοί λόγοι:
 - Abnormalities in **histone deacetylation** pathways,
 - overexpression of the **non-functional glucocorticoid receptor β** ,
 - or transcription-factor **interference** with corticosteroid binding to the functional glucocorticoid receptor α .
- Οι ασθενείς δεν απαντούν **είτε επειδή δεν έχουν φλεγμονή** (π.χ. απουσία ηωσινοφίλων) , **είτε επειδή έχουν διαφορετικό τύπο φλεγμονής** (π.χ. ουδετερόφιλα) που δεν απαντά ή απαντά ελάχιστα στα στεροειδή.
- Φτωχή απάντηση στα κορτικοστεροειδή των καπνιστών ασθενών με άσθμα (υψηλά επίπεδα ουδετερόφιλων)

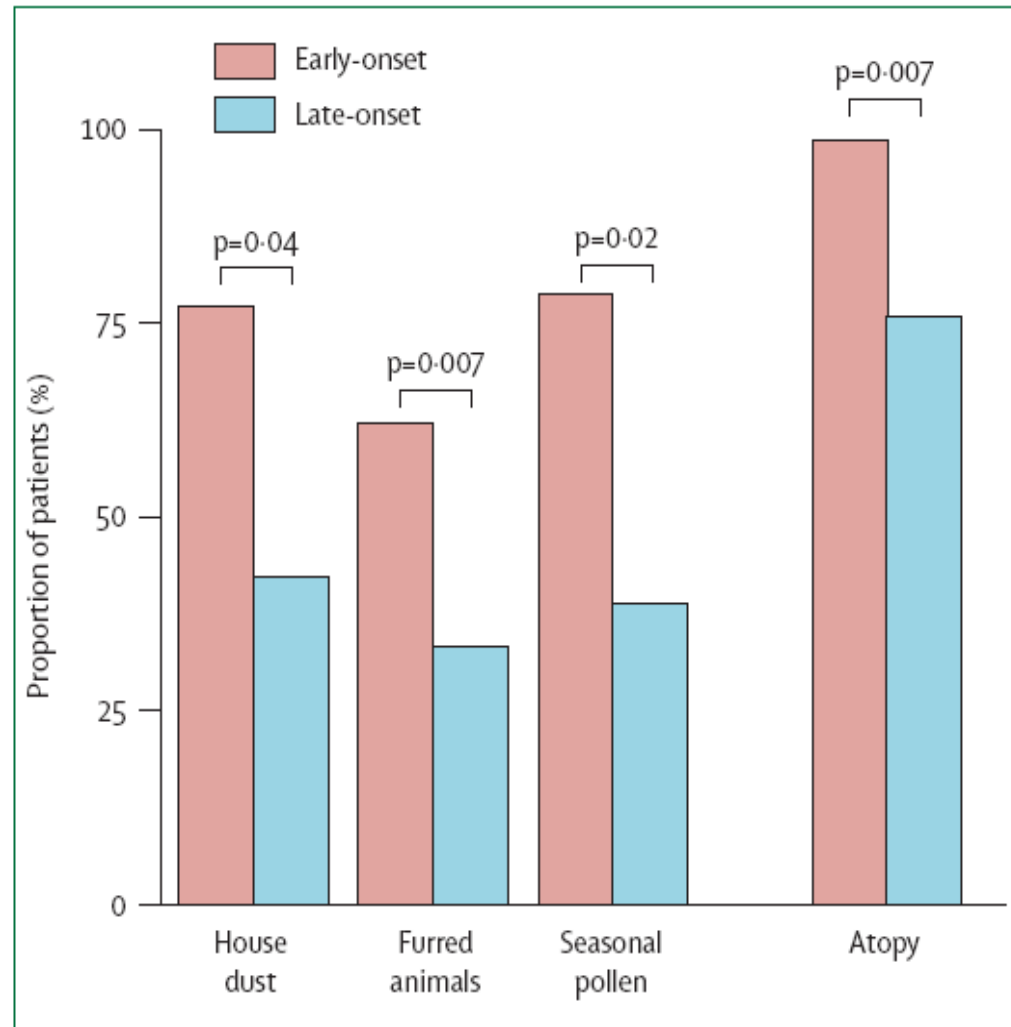
Barnes PJ, et al ERJ 2005
Bacci E, et al. CHEST 2006
Cox G, et al. CHEST 1999

Φαινότυπος σχετιζόμενος με την ηλικία έναρξης

Lancet 2006; 368: 804-13

Ασθενείς με **πρώιμη έναρξη** άσθματος (πριν από τα 12 έτη) έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν διάφορες **αλλεργίες** από ότι οι ασθενείς με όψιμη έναρξη.

- Οι ασθενείς με πρώιμη έναρξη του Άσθματος συνήθως έχουν ιστορικό εκζέματος και οικογενειακό ιστορικό άσθματος.
- Το άσθμα πρώιμης έναρξης φαίνεται να είναι λιγότερο ετερογενής νόσος από ότι το άσθμα όψιμης έναρξης το οποίο σχετίζεται με πολλούς παράγοντες, όπως αλλεργίες, λοιμώξεις κ.α.



Γενετική κλινικών φαινοτύπων

- Το γονίδιο **ADAM33** έχει συνδεθεί με αυξημένη Βρογχική Υπεραντιδραστικότητα, έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας αλλά και με σοβαρές παροξύνσεις (near-fatal).
- Πολυμορφισμοί στα γονίδια **TGF-β1, IL-4, και IL-4Ra** έχουν συνδεθεί με χαμηλή FEV1 και τα **IL-4 και IL-4Ra**, με το φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από σοβαρές παροξύνσεις.
- Πολυμορφισμοί στα γονίδια **Corticotrophin-releasing hormone receptor-1 και b2-adrenoceptor** έχουν συνδεθεί με το Σοβαρό άσθμα μειώνοντας την ανταπόκριση στην θεραπεία.
- Αλληλεπιδράσεις γονιδίων- περιβάλλοντος, π.χ. γονικό κάπνισμα
- Είναι σημαντικό οι γενετικές μελέτες να αφορούν καλά καθορισμένους φαινότυπους.



Φαινότυποι σχετιζόμενοι με εκλυτικούς παράγοντες

Αλλεργικό Άσθμα

Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία (συνήθως στην παιδική.

- **Οικογενειακό ιστορικό και πρώιμη έκθεση σε αλλεργιογόνα**
- **Γιατί κάποια παιδιά θα εμφανίσουν άσθμα ενώ άλλα μη αναπνευστικές αλλεργικές εκδηλώσεις δεν είναι γνωστό.**
- **Συνήθως η παρουσία αλλεργικών εκδηλώσεων σχετίζεται με καλύτερη αναπνευστική λειτουργία αλλά με περισσότερες παροξύνσεις**
- **Ο τύπος της φλεγμονής στο ατοπικό άσθμα είναι παρόμοια με το μη-ατοπικό (Th2 cytokines or IgE, in both).**
- **Στοχευόμενες θεραπείες όπως ανοσοθεραπεία ή μονοκλωνικά αντισώματα.**

Άσθμα από ασπιρίνη



- Συχνός φαινότυπος στο σοβαρό Άσθμα. Σχετίζεται με **αύξηση των λευκοτριενίων** στους αεραγωγούς και **υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων** στον ιστό και στο αίμα.
- Περίπου τα **20-28%** των ασθενών με άσθμα είναι ευαίσθητοι στην ασπιρίνη και στα NSAID. Συχνά η ευαισθησία στην ασπιρίνη συνοδεύεται από **χρόνια ρινίτιδα και ρινικούς πολύποδες**. Εμφανίζεται συνήθως κατά την **3η με 4η δεκαετία** της ζωής σε ανθρώπους που δεν παρουσίαζαν προηγουμένως ευαισθησία. Από τη στιγμή που εμφανίζεται η ευαισθησία ισχύει για όλη η ζωή.
- Η αντίδραση εμφανίζεται **μισή έως 2 ώρες** μετά και συνήθως **υποχωρεί δύσκολα**. **Φτωχή ανταπόκριση στα στεροειδή**. Χαρακτηρίζεται από βαριά παρόξυνση άσθματος (που μπορεί να φθάσει ως το αναπνευστικό arrest), ρινίτιδας με ρινόρροια και δακρύρροια, flushing (υπεραιμία προσώπου), συμπτώματα από το ΓΕΣ.
- **Γενετικές μελέτες** έχουν δείξει μεταλλάξεις στο μονοπάτι της σύνθεσης των λευκοτριενίων. Βεβαίως αυτό δεν μπορεί να εξηγήσει από μόνο του την ενήλικο έναρξη της νόσου, και έτσι προτείνεται και το περιβάλλον (ιοί) στην παθογένεση.

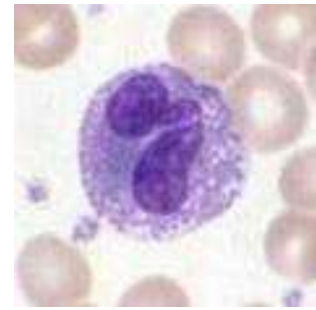
Εμμηνο-εξαρτώμενο Άσθμα

- Αναφέρεται σε μικρό ποσοστό γυναικών με άσθμα, αλλά μπορεί να εκδηλωθεί ως Σοβαρό.
- Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός.
- Τα οιστρογόνα αλλά και η προγεστερόνη ανάλογα με τις συνθήκες μπορεί να δράσουν ως προ-ή αντιφλεγμονώδεις.
- Υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες σε ανθρώπους οι οποίες όμως αναφέρουν επιδείνωση της φλεγμονής σε ευπαθείς γυναίκες πριν την έμμηνο ρύση.



Φαινότυποι σχετιζόμενοι με το είδος της φλεγμονής

Ηωσινοφιλικό Άσθμα



- Η εμμένουσα ηωσινοφιλική φλεγμονή στο Σοβαρό Άσθμα συνήθως συνδέεται με το άσθμα ενηλίκου (adult-onset disease) και την ευαισθησία στην ασπιρίνη.
- Συνήθως η συμπτωματολογία είναι έντονη, η νόσος δεν ελέγχεται και χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό παροξύνσεων.
- Η ηωσινοφιλική φλεγμονή φαίνεται ότι χαρακτηρίζει μεγαλύτερο ποσοστό ασθματικών ασθενών από ότι πιστεύονταν, αφού η φλεγμονή μπορεί να υπάρχει **στους απομακρυσμένους αεραγωγούς** οι οποίοι δεν είναι δυνατόν να προσεγγισθούν με τις συνήθεις μεθόδους (πτύελα, ενδοβρογχικές βιοψίες, κλπ)
- Ο προσδιορισμός του **ηωσινοφιλικού φαινότυπου** είναι σημαντικός διότι μπορεί να κατευθύνει την **θεραπεία**.

Προσαρμογή της θεραπείας ανάλογη της ηωσινοφιλικής φλεγμονής

The Treatment was designed to lower the number of sputum eosinophils to less than 3% of the total inflammatory cells



Λιγότερες σοβαρές παροξύνσεις

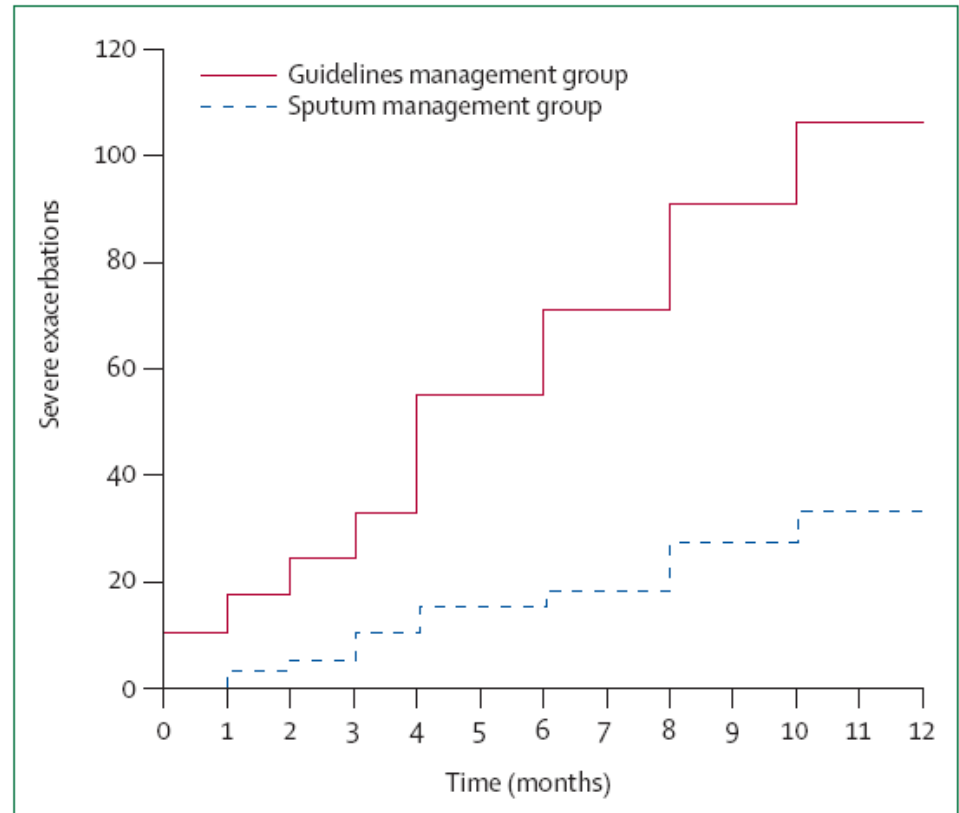


Figure 2: Cumulative asthma exacerbations in a group managed according to standard guidelines, and one managed by identification of eosinophilic inflammation in sputum and adjustment of treatment where necessary. Reproduced from reference 10, with permission.

Ουδετεροφιλικό Άσθμα

Χαρακτηρίζει κυρίως το Σοβαρό Άσθμα (μελέτες κυρίως από νεκροψίες ασθενών μετά από θανατηφόρες παροξύνσεις).

Αιτιολογία άγνωστη.

Εξωγενείς παράγοντες: το **κάπνισμα**, η **επαγγελματική έκθεση**, οι **ιογενείς λοιμώξεις**, οι **υψηλές δόσεις CS** (οδηγούν στην μείωση της απόπτωσης των ουδετεροφίλων).

Σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα των: **IL-8**, **Neutrophil elastase**, and **MMP-9**. Η δράση τους αλλοιώνει τις δομές των αεραγωγών οδηγώντας σε χαμηλή FEV1.

Φτωχή απάντηση στα ΚΣ. Μπορεί να εξηγήσει την αντοχή στα ΚΣ σε ασθματικούς ασθενείς που καπνίζουν.

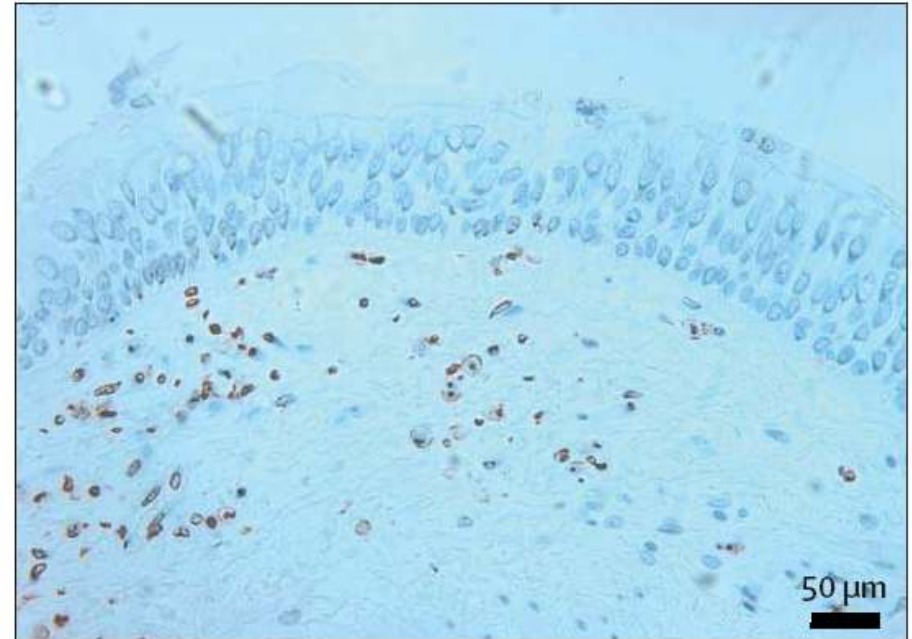
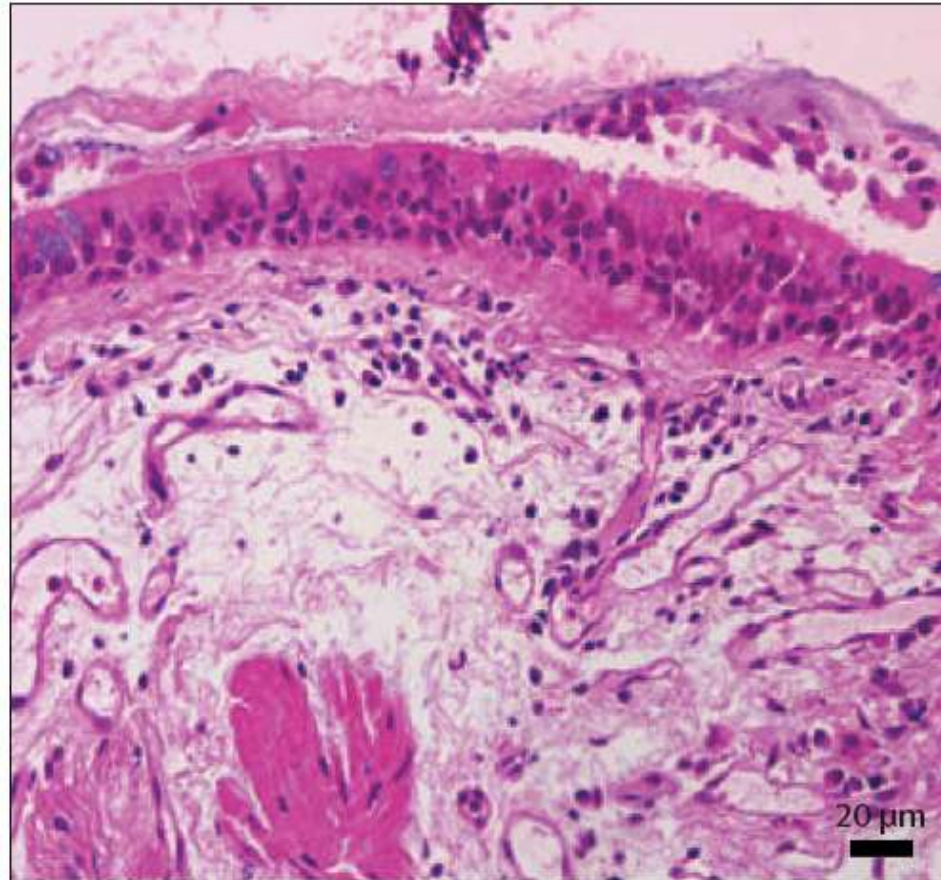


Figure 3: Neutrophilic inflammation in an endobronchial biopsy from a patient with severe asthma

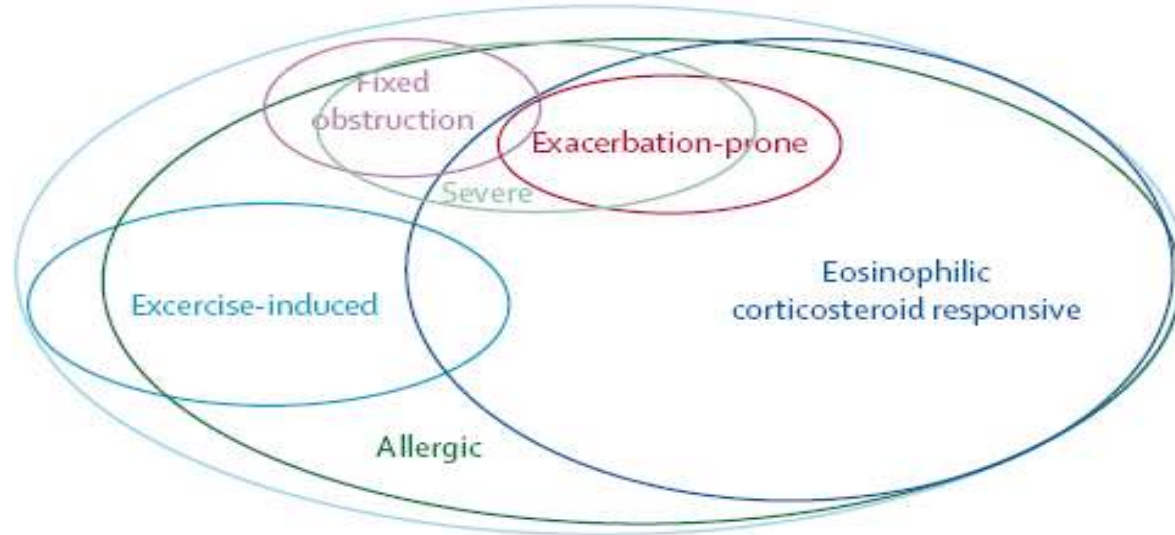
Ακοκκιοκυτταρικό Άσθμα

Απουσία φλεγμονωδών κυττάρων (ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα)

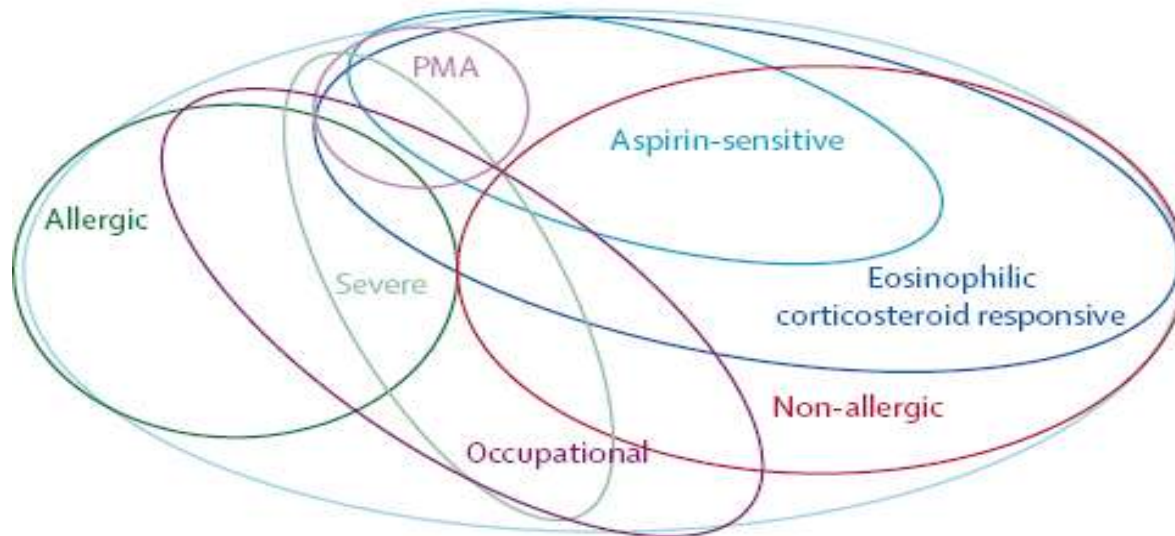
- **Ενεργοποίηση τοπικών κυττάρων όπως μαστοκύτταρα, επιθηλιακά ή μυϊκά κύτταρα**
- Μελέτες έχουν δείξει ότι αυτοί οι ασθενείς **δεν απαντούν στα κορτικοειδή** και μάλιστα μπορεί να βελτιωθούν από την μείωση τους.
- Η φλεγμονή μπορεί να αυξηθεί κατά την διάρκεια των παροξυσμών ή σαν απάντηση στη μείωση των κορτικοειδών.



Πως αλληλο-επικαλύπτονται οι Φαινότυποι του Σοβαρού Άσθματος?



Early/childhood onset phenotypes



Late/adult onset

Διαχείριση του Σοβαρού Άσθματος: Σχόλια

- Τα εισπνέομενα ΚΣ και τα βρογχοδιασταλτικά παραμένουν οι ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας.
- Τα ΚΣ μπορεί να αποδειχθούν λιγότερο αποτελεσματικά. Συνήθως δίνονται σε **μεγάλες δόσεις** (αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες)
- Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η παρεντερική χορήγηση **Τριαμκινολόνης** μειώνει τα επίπεδα των ηωσινοφίλων στα πτύελα και βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών σε μικρό χρονικό διάστημα (ten Brinke A, et al. AJRCCM 2004).
- Τα στεροειδή βεβαίως δεν επηρεάζουν το μονοπάτι των λευκοτριενίων (Gyllfors P, et al. JACI 2006).
- **LABAs** :η πιο αποτελεσματική add-on θεραπεία
- **SABAs** : θεμελιώδους σημασίας σε όλα τα επίπεδα βαρύτητας. Προσοχή στην κατάχρησή τους διότι μπορεί να καταλήξει σε απώλεια της δράσης τους ή σε παρεμπόδιση της δράσης των ΚΣ.
- **Εκπαίδευση του ασθενούς, έλεγχος του περιβάλλοντος, σωστή χρήση των φαρμάκων.**



Σας ευχαριστώ



University Hospital, Heraklion Crete