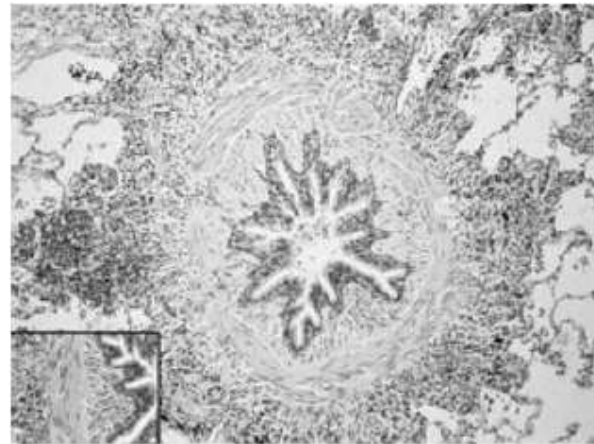


Πόσο νωρίς ξεκινάει η αναδιαμόρφωση



Εμμ. Παρασκάκης
Παιδιατρική Κλινική
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
Αλεξανδρούπολης

Αρχίζει η αναδιαμόρφωση των
αεραγωγών στην παιδική ηλικία;

ή

Σε ποια περίοδο της παιδικής ηλικίας
αρχίζει η αναδιαμόρφωση των
αεραγωγών;

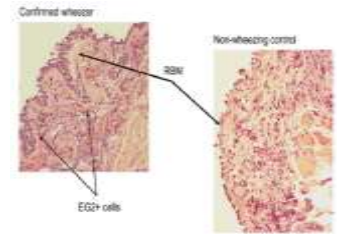


Εισαγωγή



- Η αναδιαμόρφωση (remodeling) των αεραγωγών στο βρογχικό άσθμα μέχρι πρόσφατα θεωρείτο ένα δευτεροπαθές φαινόμενο το οποίο εμφανίζεται σχετικά αργά στην πορεία της νόσου κυρίως ως αποτέλεσμα της εμμένουσας φλεγμονής.

Εισαγωγή



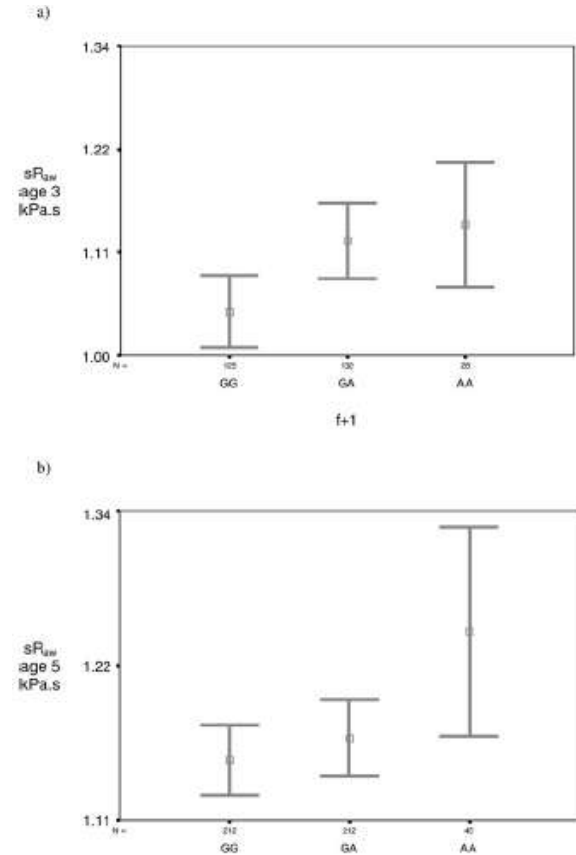
- Πρόσφατες μελέτες με βιοψίες σε ασθματικά παιδιά έδειξαν ότι οι περισσότερες από τις χαρακτηριστικές δομικές αλλαγές των αεραγωγών των ενηλίκων ασθματικών εμφανίζονται αρκετά νωρίς χωρίς απαραίτητα να σχετίζονται με τη χρόνια ηωσινοφιλική φλεγμονή

Εισαγωγή

- Επιδημιολογικά δεδομένα της αναπνευστικής λειτουργίας παιδιών με συρίπτουσα αναπνοή έδειξαν πρώιμες αλλαγές στις παραμέτρους της αν. λειτουργίας
- Η αναγνώριση ενδομήτριων παραγόντων που επηρεάζουν τη διαμόρφωση των αεραγωγών συνηγορούν προς την υπόθεση ότι η αναδιαμόρφωση ξεκινάει αρκετά νωρίς

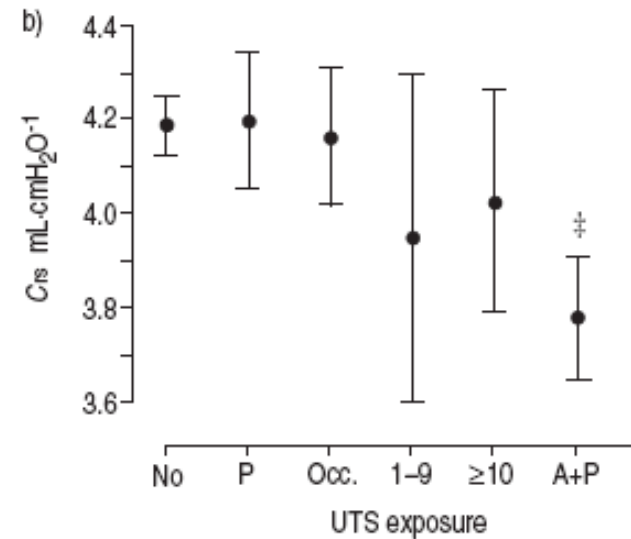
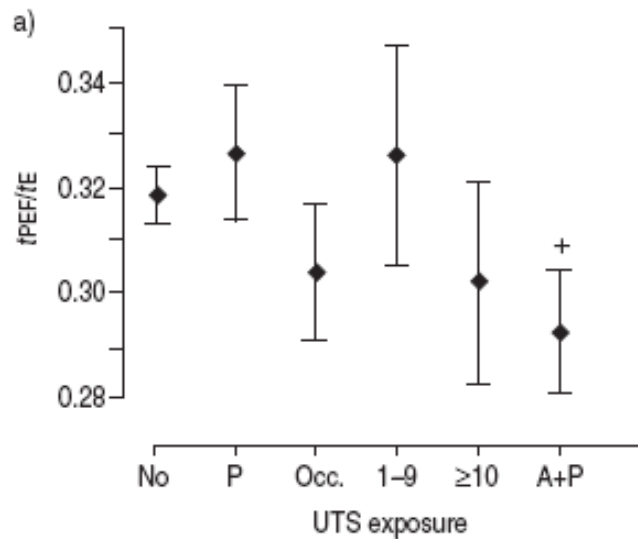
Ενδομήτρια αναδιαμόρφωση

- Πολυμορφισμοί του ADAM33 σε παιδιά σχετίζονται με μειωμένες διαστάσεις αεραγωγών σε ηλικίες 3 και 5 ετών
- Πολυμορφισμοί της Glutathione S-Transferase M1, σε καπνίζουσες μητέρες και παιδιά σχετίζονται με το βαθμό της απόφραξης του παιδιού μετά τη γέννηση



Simpson et al Am J Respir Crit Care Med 2005
Kabesch et al Thorax 2004

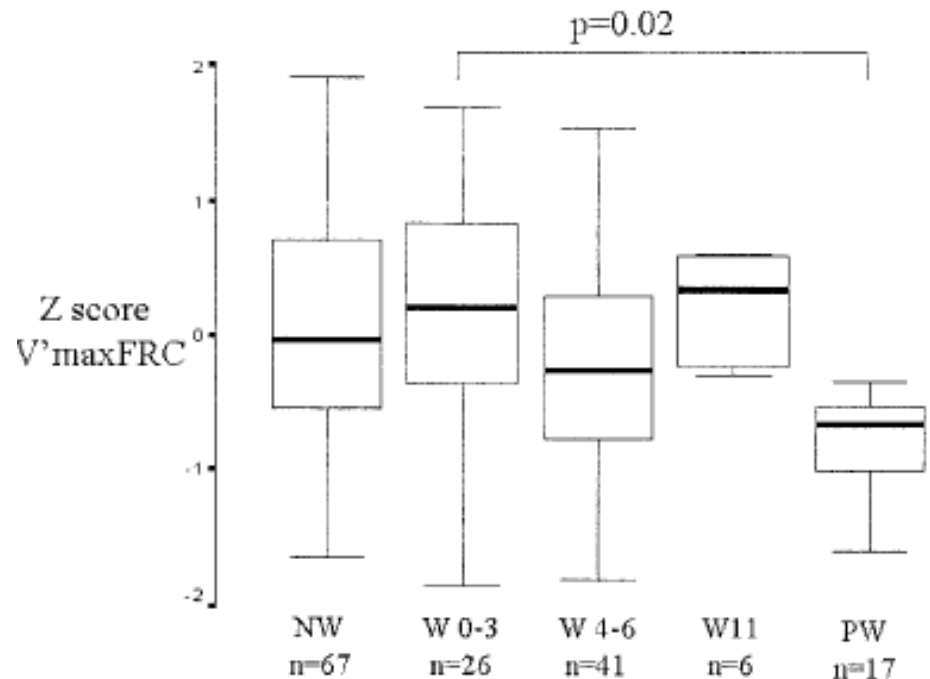
Ενδομήτρια αναδιαμόρφωση



Carlsen et al ERJ 1997

Επιδημιολογικά δεδομένα

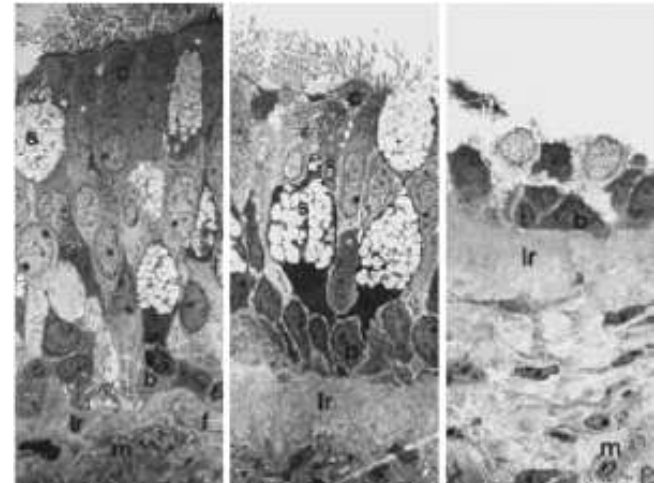
- Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι τα παιδιά με εμμένουσα συρίττουσα αναπνοή έχουν μειωμένες σπυρομετρικές παραμέτρους ήδη από τη γέννηση ή την ηλικία των 3 ετών και έκτοτε εμφανίζουν σταδιακή μείωση



Turner et al Am J Respir Crit Care Med 2005
Sears et al NEJM 2003

Δομικές αλλαγές αναδιαμόρφωσης

- Επιθηλιακή βλάβη
- Πάχυνση της υποεπιθηλιακής βασικής μεμβράνης
- Υπερτροφία και υπερπλασία λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών
- Νεοαγγειογένεση



Πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης (*lamina reticularis*)

- Σε ομάδα ασθματικών παιδιών ηλικίας 6-18 ετών η πάχυνση της βασικής μεμβράνης ήταν παρόμοια με αυτή ενηλίκων ασθενών με δύσκολα ελεγχόμενο άσθμα

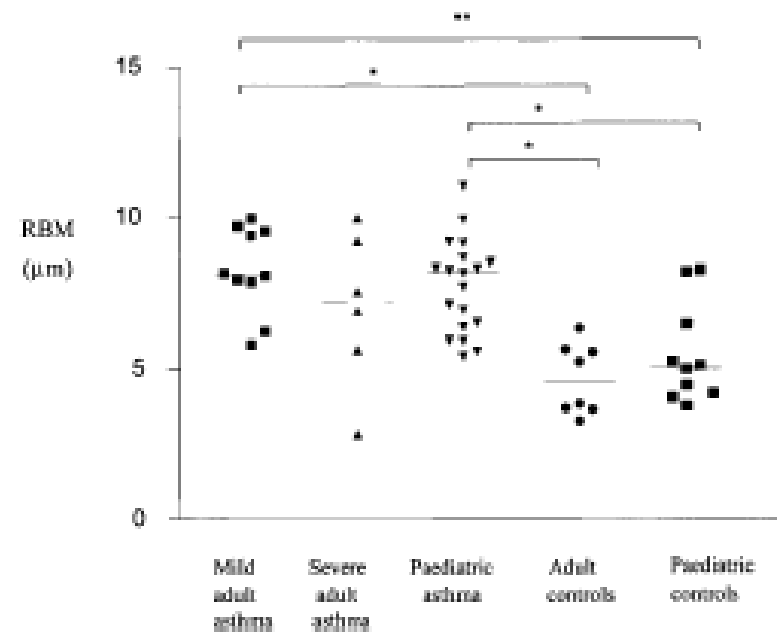


Figure 3. RBM thickness in adult and pediatric subgroups. *p < 0.01; **p < 0.05.

Πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης (*lamina reticularis*)

Έχει δειχθεί ότι βρέφη με μέση ηλικία 12 μηνών και αντιστρεψιμότητα στους αεραγωγούς δεν εμφανίζουν πάχυνση της βασικής στοιβάδας σε αντίθεση με τα παιδιά 6-16 ετών

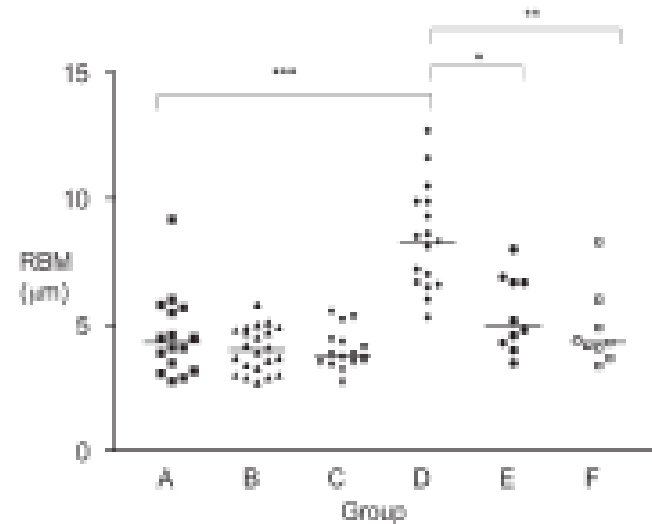
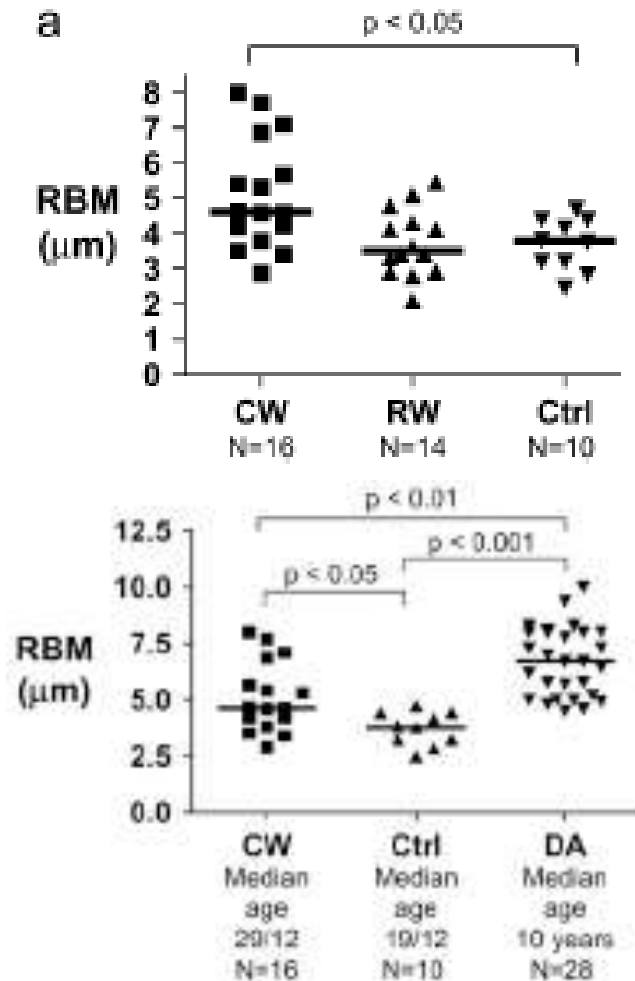


Figure 2. RBM thickness in symptomatic infants with bronchodilator reversibility (Group A), infants without bronchodilator reversibility (Group B), and infants with normal lung function (Group C), compared with children (age 6–16 years) with difficult asthma (Group D), children without asthma (age 6–16 years; Group E), and adult control subjects (Group F). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (Groups A, B, C vs. D).

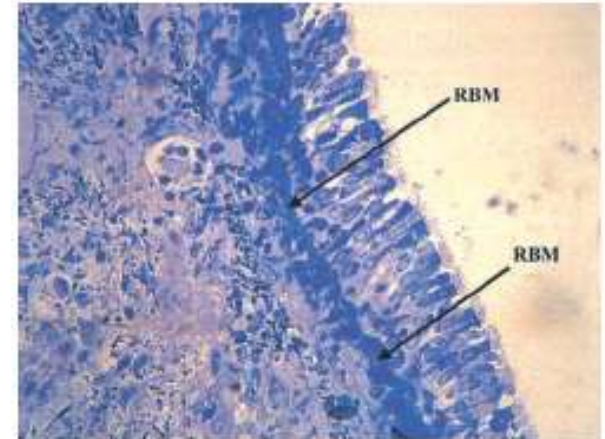
Πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης (*lamina reticularis*)

Μελέτη σε παιδιά (3μ-5 ετών) με συρίπτουσα αναπνοή έδειξε ότι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης αναπτύσσεται στις ηλικίες 1-3 ετών



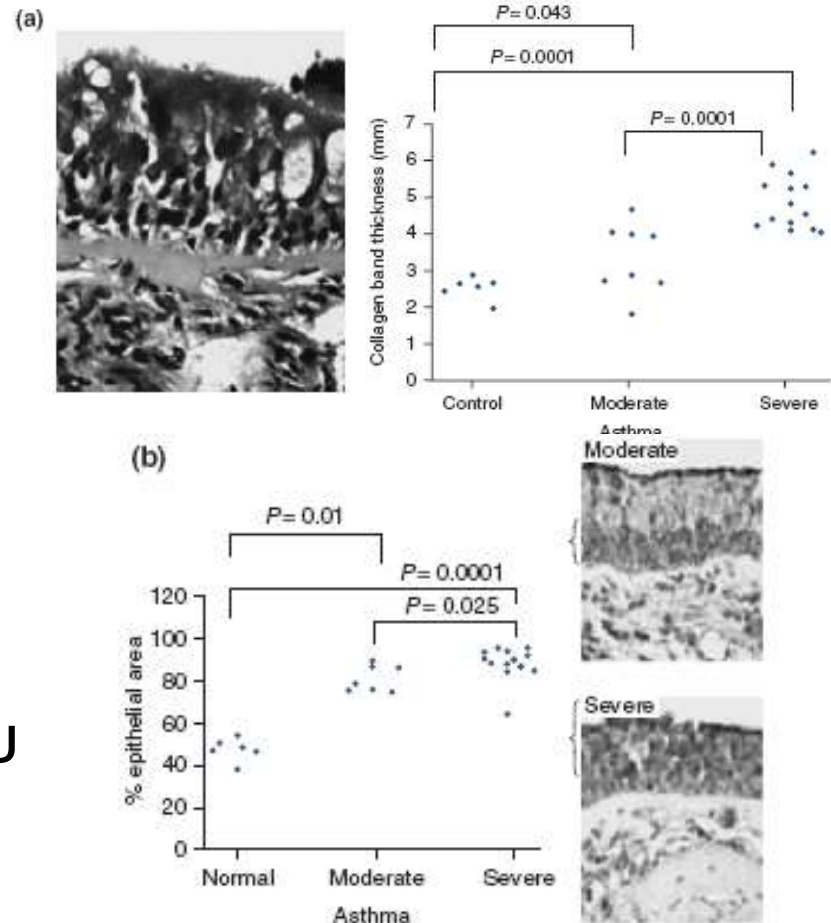
Πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης (*lamina reticularis*)

- Οι Pohunek et al έδειξαν ότι παιδιά ηλικίας <2 ετών με συμπτώματα από το αναπνευστικό τα οποία όπως αποεδείχθηκε μετά από παρακολούθηση 22-80 μηνών οφειλόταν σε άσθμα παρουσίαζαν πάχυνση της β. μεμβράνης και ηωσινοφιλική φλεγμονή σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με αυτά που τελικά δεν είχαν άσθμα



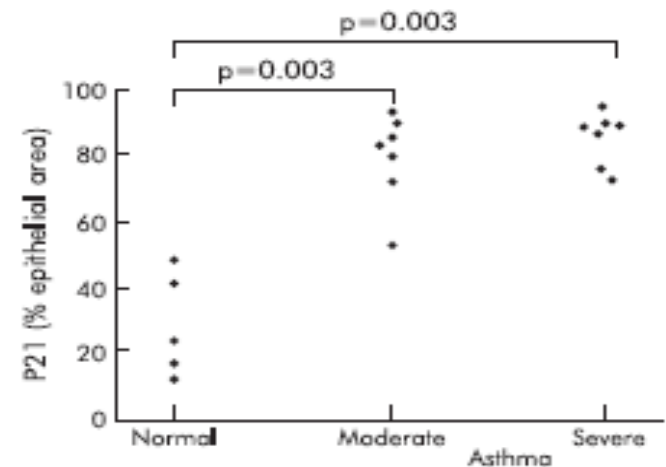
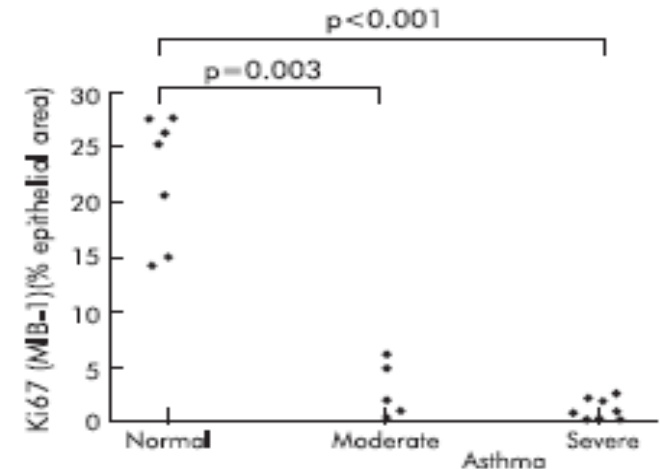
Επιθηλιακή βλάβη

Βιοψίες ασθματικών παιδιών ηλικίας 5-15 έδειξαν ότι η πάχυνση της β. μεμβράνης στο σοβαρό και μέτριο παιδικό άσθμα δεν σχετιζόταν με την ηωσινοφιλική διήθηση αλλά με την αυξημένη παραγωγή δεικτών του επιθηλιακού στρες (EGFR, p21)



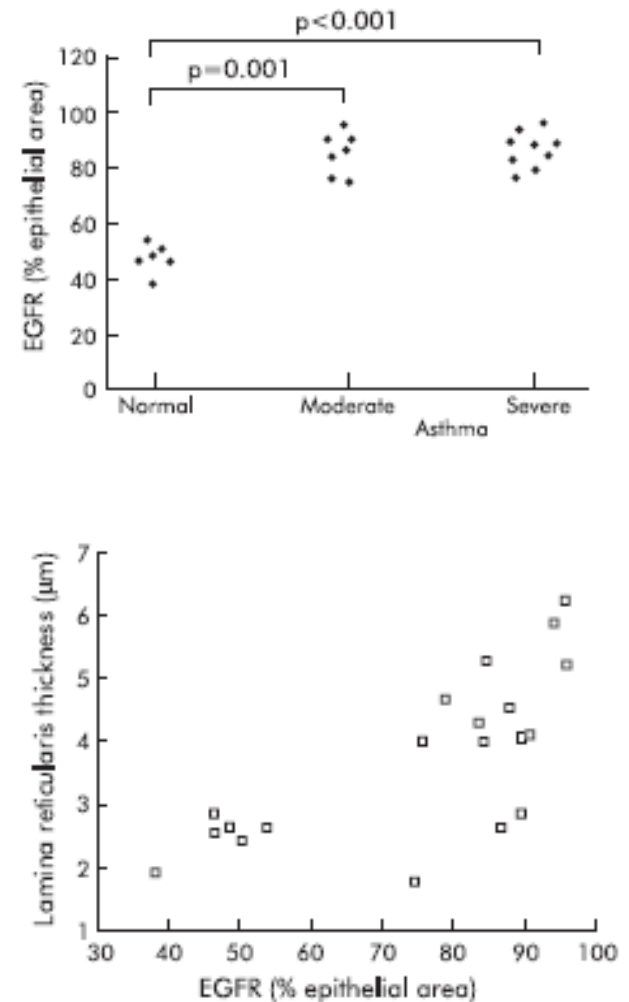
Επιθηλιακή βλάβη

- Ki67 (δείκτης της αποκατάστασης του επιθηλίου).
- cyclin/cyclin dependent kinase (CDK)inhibitor P21 (δείκτης τραυματισμού και στρες του επιθηλίου).

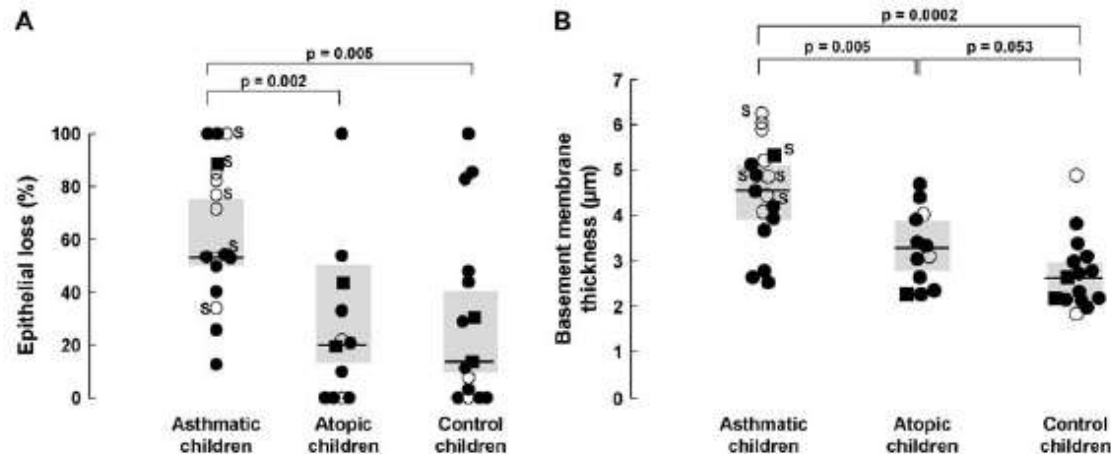


Επιθηλιακή βλάβη

- Ο EGFR (epithelial growth factor) βρέθηκε αυξημένος σε βιοψίες ασθματικών παιδιών
- Η συσχέτιση του EGFR με την πάχυνση της β. μεμβράνης ήταν υψηλή



Επιθηλιακή βλάβη

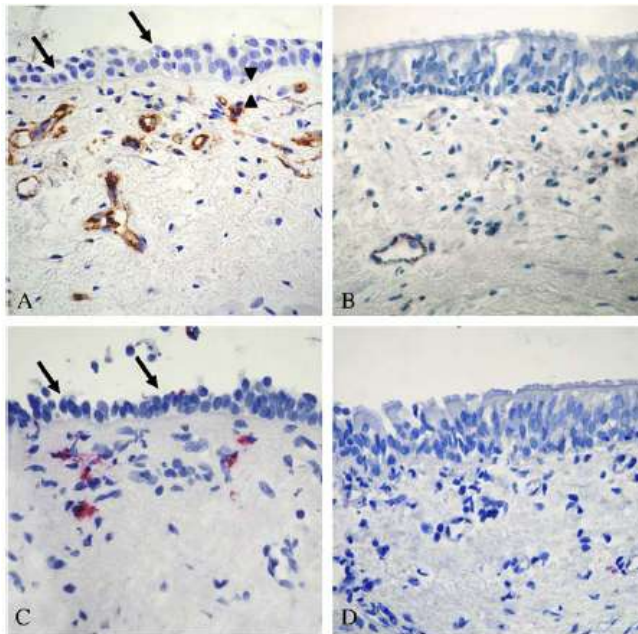


- Φαίνεται ότι εκτός από την πάχυνση της β. μεμβράνης η απώλεια επιθηλιακού ιστού είναι αυξημένη σε παιδιά με άσθμα σε σύγκριση με ατοπικά μη ασθματικά και φυσιολογικά παιδιά

Επιθηλιακή βλάβη

TABLE 3. STRUCTURAL CHANGES IN CHILDREN WITH ASTHMA AND CONTROL CHILDREN YOUNGER THAN 6 YEARS

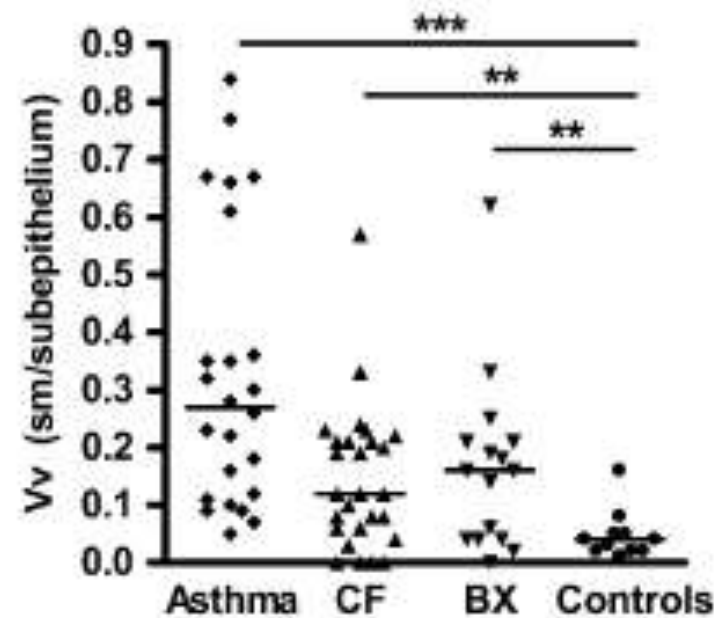
| | Children with Asthma < 6 yr | Control Children < 6 yr | p Values |
|--|-----------------------------|-------------------------|----------|
| Epithelial loss, % | 53 (12-100) | 29 (0-100) | 0.05 |
| Basement membrane thickness, μm | 4.1 (2.5-5.3) | 2.7 (2.0-3.8) | 0.004 |
| Vessels/ mm^2 | 174 (31-339) | 85 (0-260) | NS |
| Eosinophils/ mm^2 | 33 (8-90) | 7 (0-84) | 0.004 |



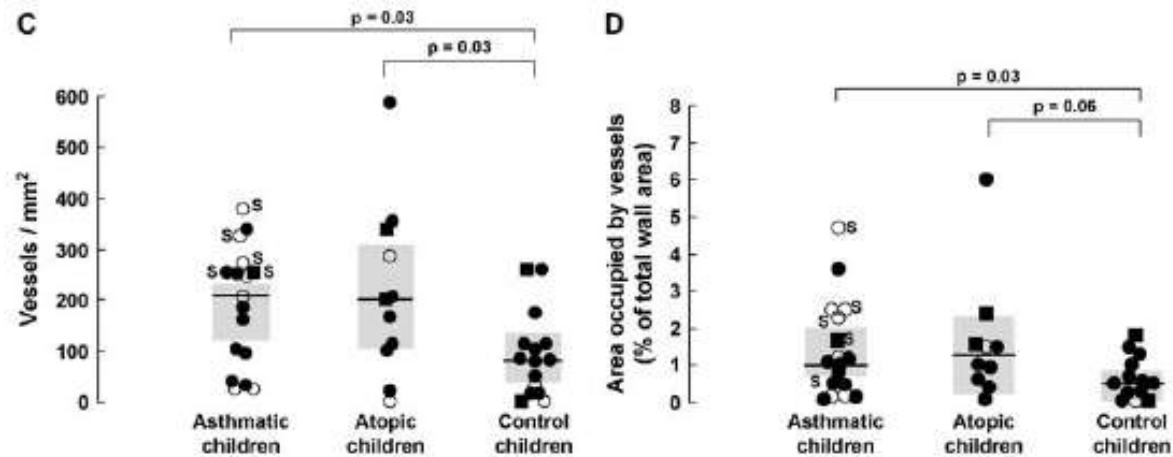
**Barbato A Am J Respir
Crit Care Med 2006**

Υπερτροφία και υπερπλασία λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών

- Έχει παρατηρηθεί αύξηση στον αριθμό και μέγεθος των λείων μυϊκών ινών σε παιδιά με άσθμα



Νεοαγγειογένεση



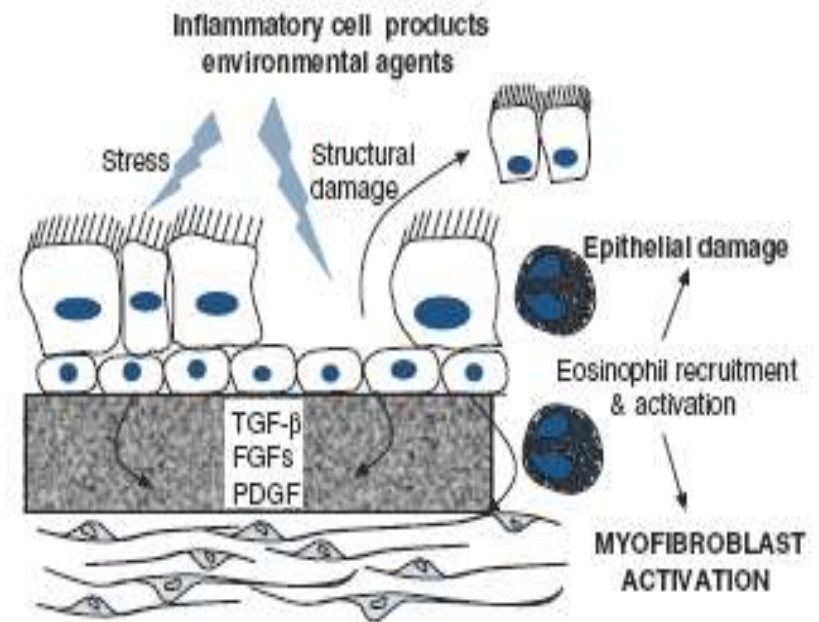
- Ο αριθμός των υποεπιθηλιακών αγγείων καθώς και του ποσοστού της περιοχής που καταλαμβάνουν είναι αυξημένα σε παιδιά με άσθμα σε σύγκριση με ατοπικά μη ασθματικά και φυσιολογικά παιδιά

Νέες Υποθέσεις

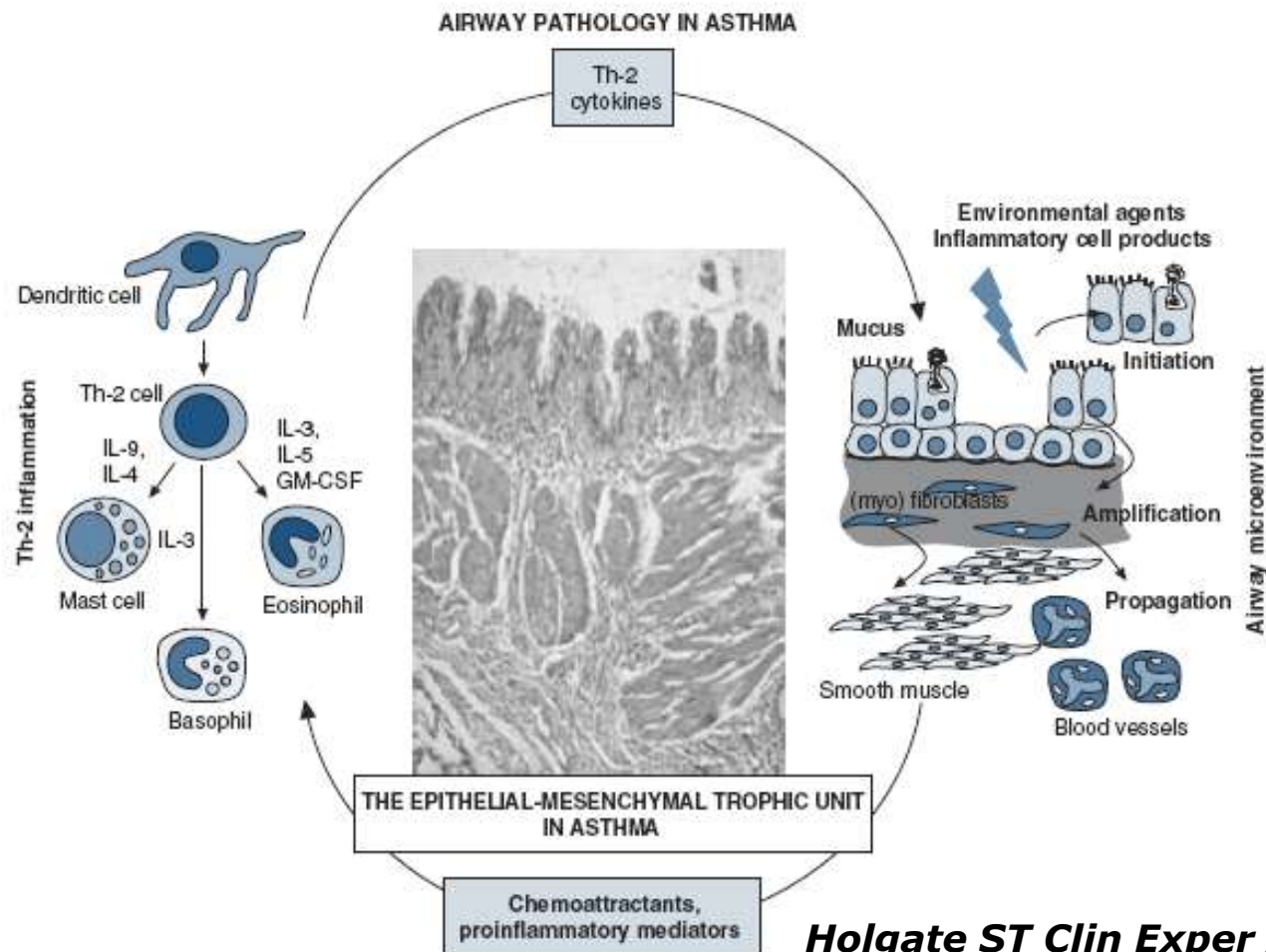
- Η φλεγμονή και η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών πιθανά είναι παράλληλες διαδικασίες πυροδοτούμενες από τα ίδια αίτια αλλά η εξέλιξη της κάθε μιας είναι ξεχωριστή.
- Η πρωτογενής διαταραχή στο άσθμα φαίνεται να μην είναι η φλεγμονή αλλά η βλάβη των μηχανισμών επιδιόρθωσης των αεραγωγών και η οποία πυροδοτεί την φλεγμονή δευτεροπαθώς (EMTU, Επιθηλιακή μεσεγχυματική τροφική μονάδα)

Βλάβη επιθηλίου

Μετά την καταστροφή του επιθηλίου των αεραγωγών το αν.επιθήλιο μπαίνει σε μια χρόνια διαδικασία επούλωσης με συνεχή παραγωγή κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων



Επιθηλιακή μεσεγχυματική τροφική μονάδα



Ερωτήματα- προκλήσεις



- Εύρεση νέων τεχνικών και δεικτών καταγραφής που θα αποκαλύψουν πως η διαλείπουσα ουδετεροφιλική φλεγμονή των βρεφών με συρίπτουσα αναπνοή μεταβάλλεται με το χρόνο σε χρόνια ηωσινοφιλική φλεγμονή και δομικές αλλαγές (αναδιαμόρφωση)
- Εύρεση στρατηγικών τροποποίησης της νόσου νωρίς στη ζωή και διατήρηση της φυσιολογικής αναπνευστικής λειτουργίας έως την ενήλικη ζωή

Κύρια σημεία



- Η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών με δομικές βλάβες όμοιες των ενηλίκων εμφανίζεται από την παιδική ηλικία
- Πιθανή ηλικία εμφάνισης σημαντικών αλλαγών είναι αυτή των 1-3 ετών
- Η βλάβη του επιθηλίου πιθανά να παίζει κυρίαρχο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της αναδιαμόρφωσης και του άσθματος