# Βρογχικό άσθμα: Διάγνωση και διαγνωστικά διλλήματα

**Πέτρος Μπακάκος**

**Ιατρική σχολή ΕΚΠΑ**

## Σχεδιασμός

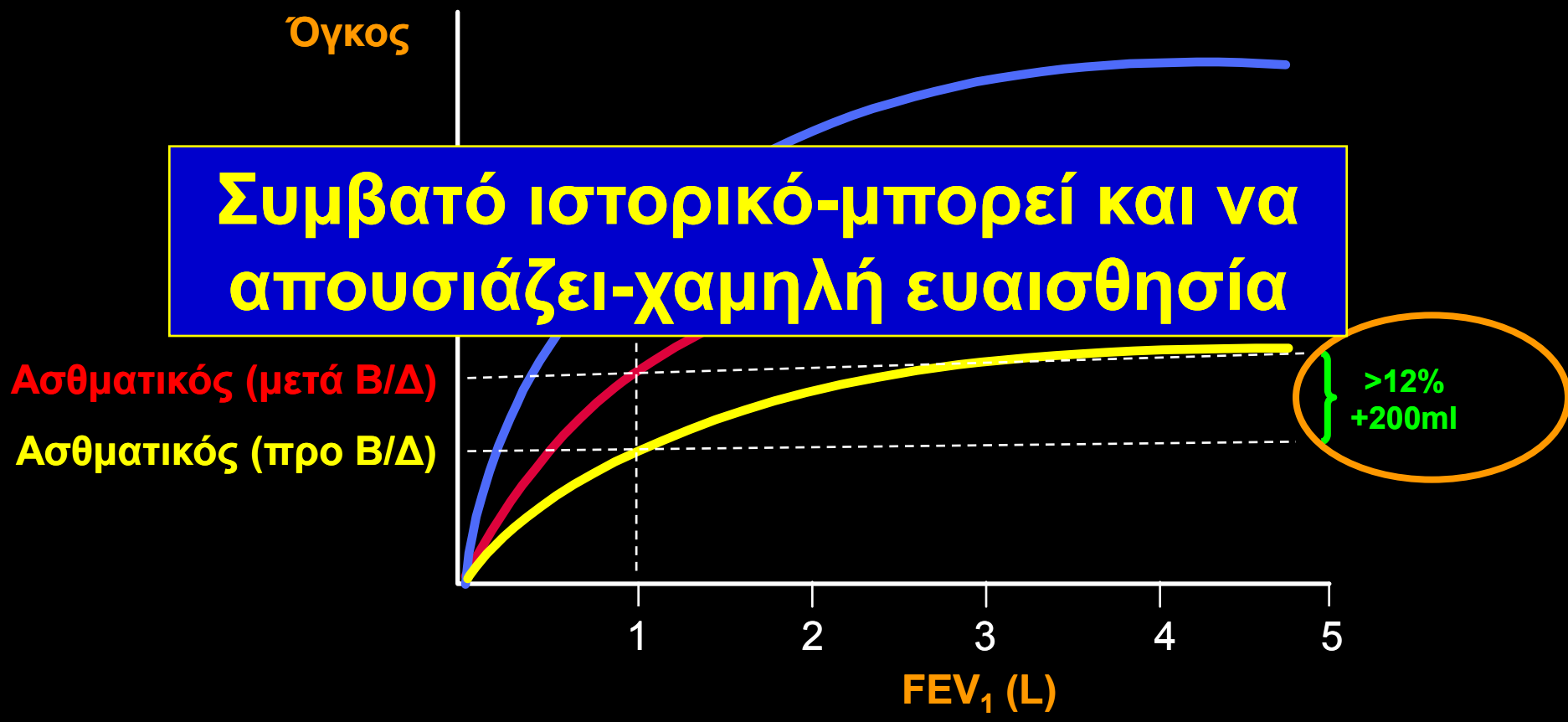
- Διάγνωση
- SRA
- CT/HR
- Εκπνεόμενοι δείκτες
- ΔΔ
- Φαινότυποι

# Είναι άσθμα;

- Έχετε εμφανίσει ένα ή περισσότερα επεισόδια συριγμού;
- Έχετε ενοχλητικό βήχα-συριγμό, ιδιαίτερα τη νύχτα;
- Εμφανίζετε βήχα ή συριγμό κατά την άσκηση;
- Εμφανίζετε βήχα, συριγμό ή βάρος στο στήθος μετά από έκθεση σε αεροαλλεργιογόνα;-Ρινίτιδα-επιπεφυκίτιδα
- Όταν "κρυώνετε" το κρύωμα κατεβαίνει στο στήθος σας;
- Είχατε ποτέ "κρυώματα" που κράτησαν περισσότερες από 10 ημέρες;
- Τα συμπτώματα ανακουφίζονται με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα;
- Ρινίτιδα-επιπεφυκίτιδα

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA

# Δοκιμασία βρογχοδιαστολής




**Συμβατό ιστορικό-μπορεί και να απουσιάζει-χαμηλή ευαισθησία**

**Σημείωση: Η κάθε καμπύλη αντιπροσωπεύει την καλύτερη από 3 διαδοχικές μετρήσεις**

## Causes of Variable and Fixed Upper Airway Obstruction

**Variable extrathoracic**

- Tracheomalacia
- Vocal cord paralysis
- Vocal cord dysfunction
- Vocal cord polyps

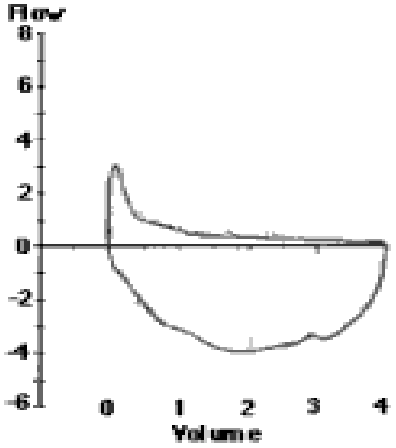
**Variable intrathoracic**

- Tracheomalacia of intrathoracic airway
- Tumors
- Mediastinal adenopathy

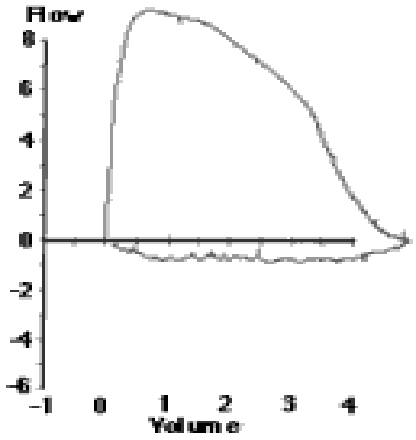
**Fixed**

- Tracheal stenosis
  - Subglottic (as caused by intubation, Wegener's granulomatosis)
  - Tracheal (as caused by intubation)
- Tracheal tumors
- Foreign body

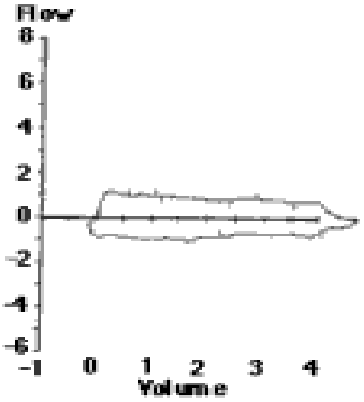
**Severe Obstruction Flow Volume**




**Variable Extrathoracic Upper Airway Obstruction**




**Fixed Upper Airway Obstruction**



# Ροόμετρο Peak Flow Meter

- Μετράει τη μέγιστη εκπνευστική ροή
  **P**eak **E**xpiratory **F**low **R**ate (**PEFR**)

- Είναι εύχρηστη μέθοδος
  - Μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ενήλικες και παιδιά >5 ετών
- **Ενδείξεις**
  - Διάγνωση άσθματος
    - Ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή **>20%**
    - Διακύμανση **>20%**
  - Παρακολούθηση πορείας άσθματος
  - Αξιολόγηση νυκτερινών συμπτωμάτων άσθματος
  - Διάγνωση επαγγελματικού άσθματος

# Δοκιμασίες πρόκλησης

Ελέγχουν τη μη ειδική βρογχική υπεραντιδραστικότητα

**Φαρμακευτικές (ισταμίνη, μεταχολίνη)**

Συνήθως $FEV_1$>80% προβλ.

↓$FEV_1$ **>15-20%** baseline

$PC_{20} \leq 4$ mg/mL, $PD_{20} \leq 0.8$ mg

**Άσκηση**

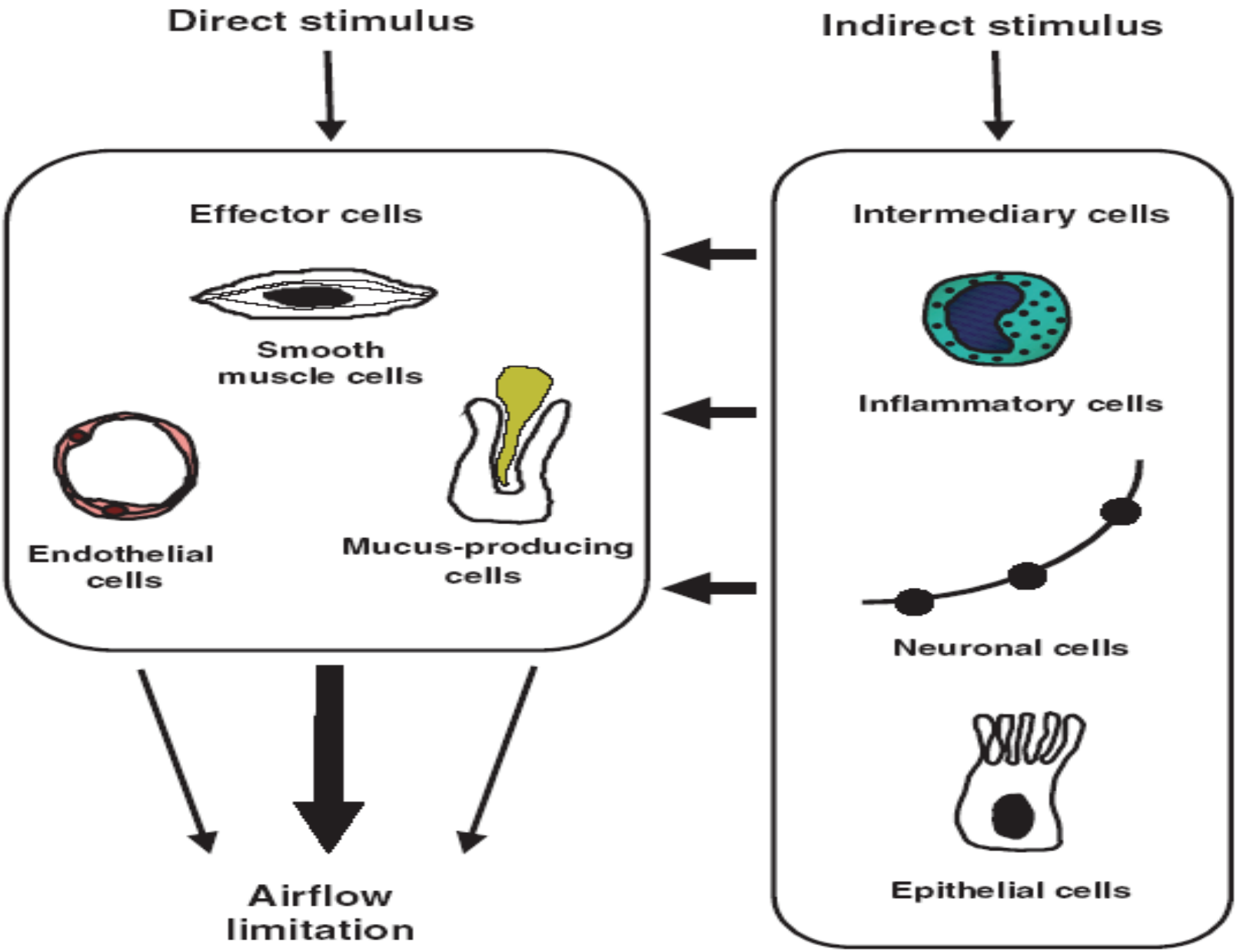
↓$FEV_1$ **≥10%** baseline μετά από άσκηση

Μαννιτόλη [Aridol]

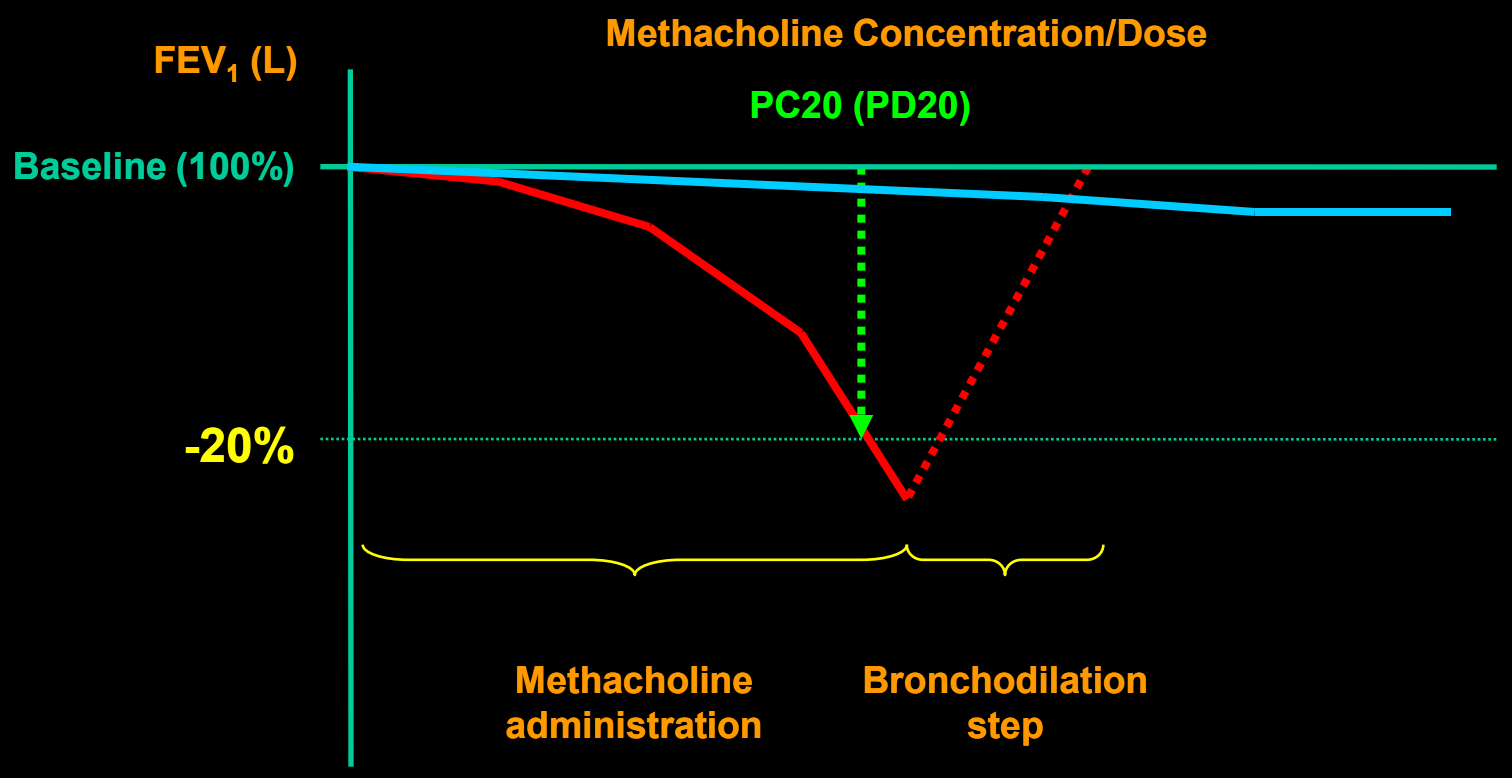
**Ισοκαπνικός ψυχρός αέρας**

Εκούσιος υπεραερισμός (>75% MVV)

↓$FEV_1$ **>9%** baseline

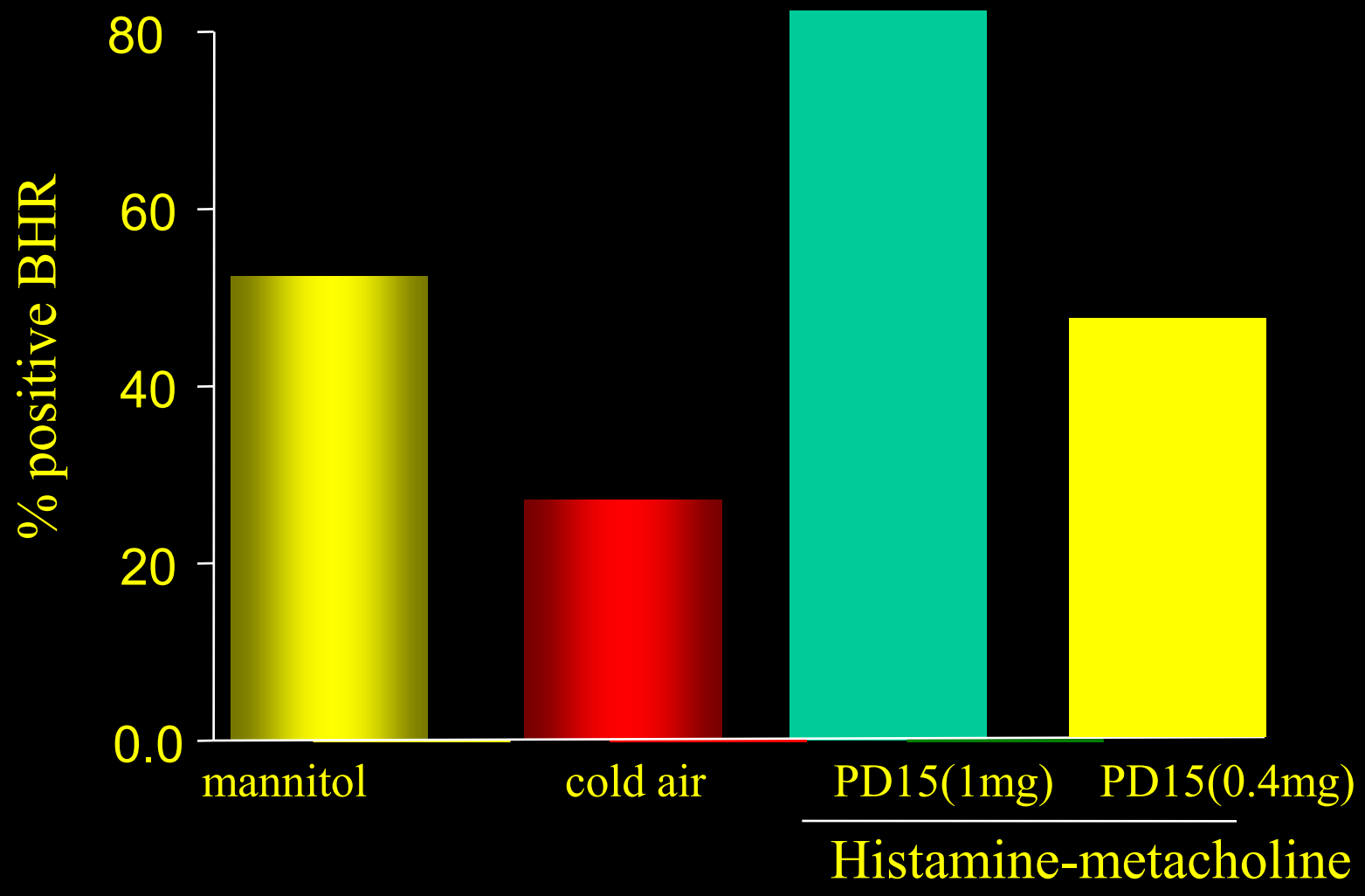

Direct stimulus
Indirect stimulus
Effector cells
Smooth muscle cells
Endothelial cells
Mucus-producing cells
Intermediary cells
Inflammatory cells
Neuronal cells
Epithelial cells
Airflow limitation

# ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΜΕ ΜΕΤΑΧΟΛΙΝΗ




**Χαμηλή Ειδικότητα - Υψηλή Ευαισθησία**

# BHR στο άσθμα
# Πολλαπλή?




Koskela HO et al, Chest 2003

# Έλεγχος ατοπίας

## Ιστορικό

Χρήσιμο για τον εντοπισμό πιθανών αλλεργιογόνων

## Δερματικές δοκιμασίες (skin prick tests)

Δεν συμβάλλουν στη διάγνωση του άσθματος

Χρήσιμες για τον εντοπισμό και την αποφυγή παραγόντων κινδύνου

## Ειδικές ανοσοσφαιρίνες IgE (RAST)

Δεν έχουν μεγαλύτερη διαγνωστική αξία από τις δερματικές δοκιμασίες

Ακριβότερες

## $IgE_{ολ}$

Δεν είναι χρήσιμη για τον έλεγχο της ατοπίας

Μόνο για πιθανή χορήγηση Omalizumab

# Σχεδιασμός

Διάγνωση

SRA

CT/HR

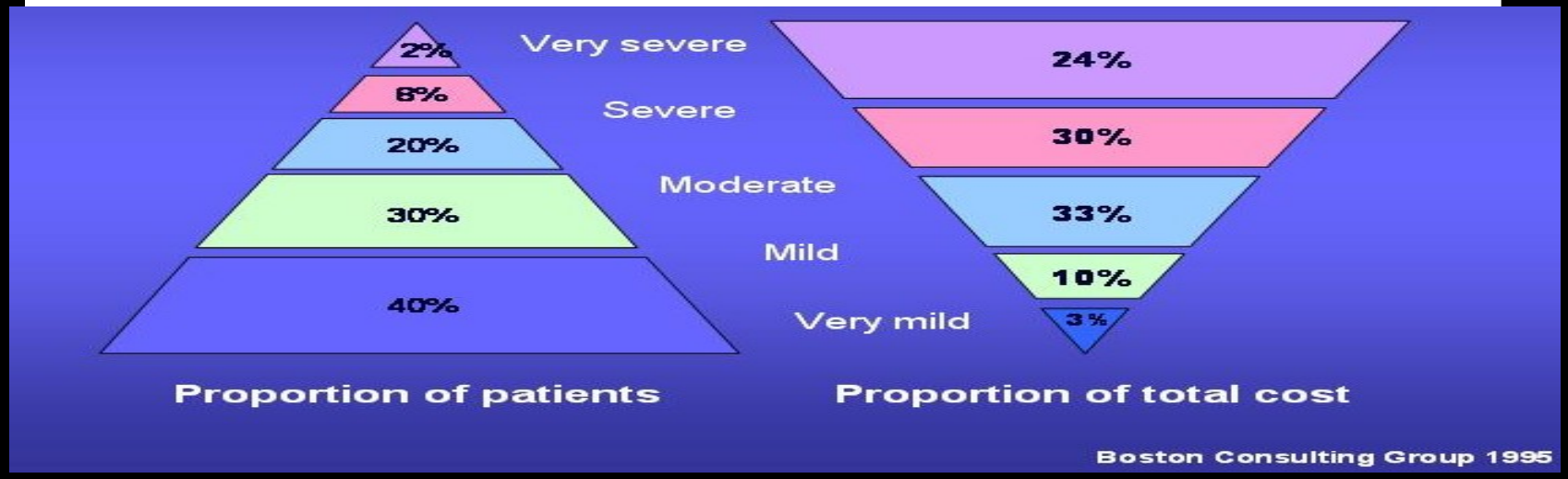
Εκπνεόμενοι δείκτες

ΔΔ

Φαινότυποι

# Σοβαρό και δύσκολο άσθμα

- 2% των ασθματικών ασθενών
- 50% του κόστους
- Σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία και QoL



# Κριτήρια σοβαρού άσθματος
# ATS/ERS task force

- Μείζονα
- Συνεχής θεραπεία ή σχεδόν συνεχής (>50% 1 έτους) με κορτικοστεροειδή per os.
- Υψηλή δόση ICS (βουδεσονίδη>1200μg)
  (φλουτικαζόνη>800μg)

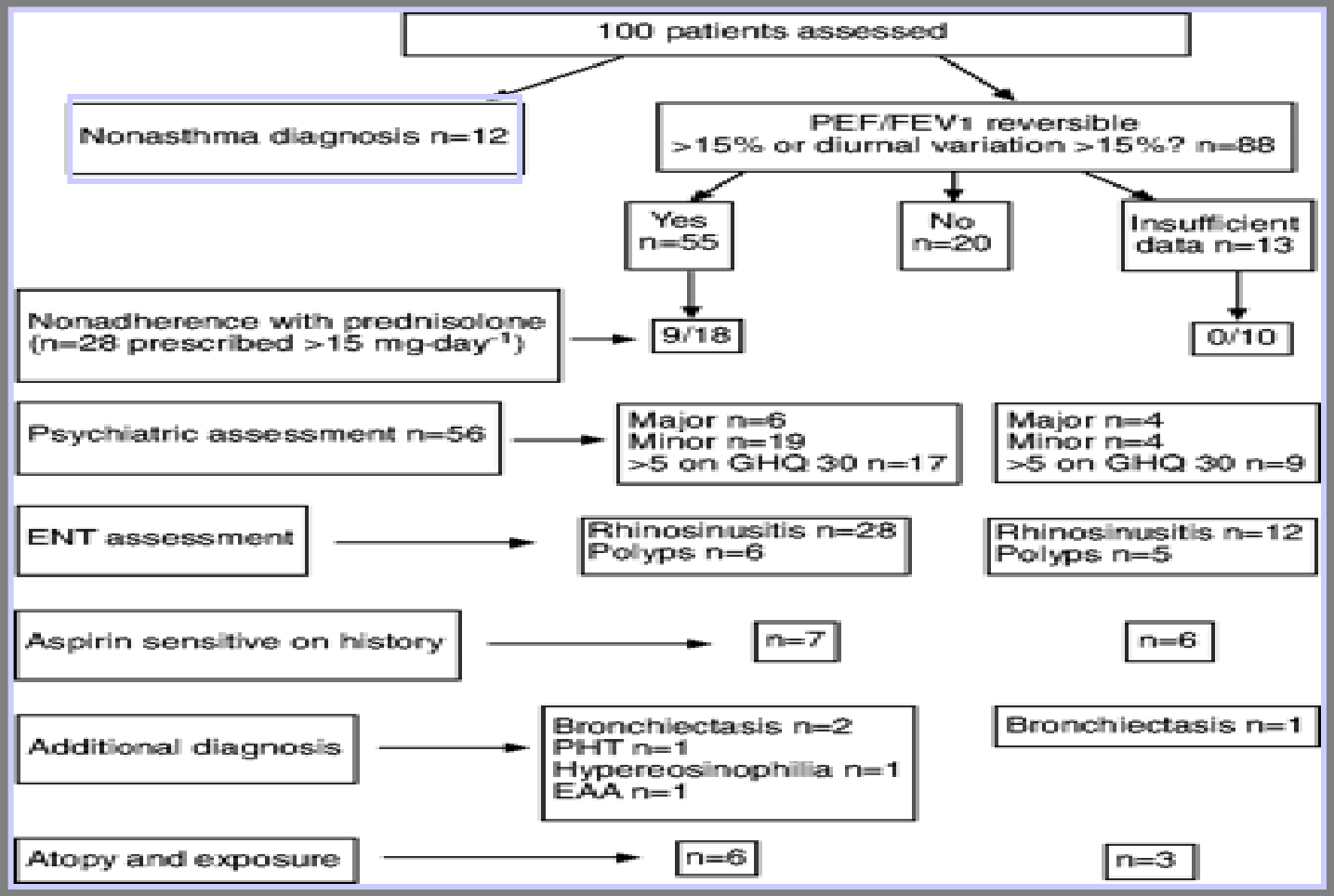
- Ελάσσονα
- Ανακουφιστική θεραπεία καθημερινά
- Επιπρόσθετη ρυθμιστική θεραπεία πέρα από CS
- FEV1<80% η διακύμανση PEFR>20%
- >1 επίσκεψη στα ΤΕΠ
- 3 σχήματα με Cs per os/έτος
- Επιδείνωση σε 25% μείωση CS
- Σχετικά απειλητική για τη ζωή κρίση άσθματος

Αποκλεισμός παθήσεων  που μιμούνται άσθμα
Όλα αυτά μετά από παρακολούθηση 6 μηνών από ειδικό

# Είναι πραγματικά δύσκολο άσθμα?

- Επιβεβαίωση διάγνωσης
  - Σημαντικό
- Λήψη σωστής θεραπείας
  - Τεχνική
- Κάπνισμα
- Συν-Νοσηρότητες
  - Παραρινοκολπίτιδα - Churg-Strauss
  - ΓΟΠ
  - Παχυσαρκία - ΣΑΥ
  - Ψυχολογία

# Επιβεβαίωση διάγνωσης




Robinson DS et al, ERJ 2003

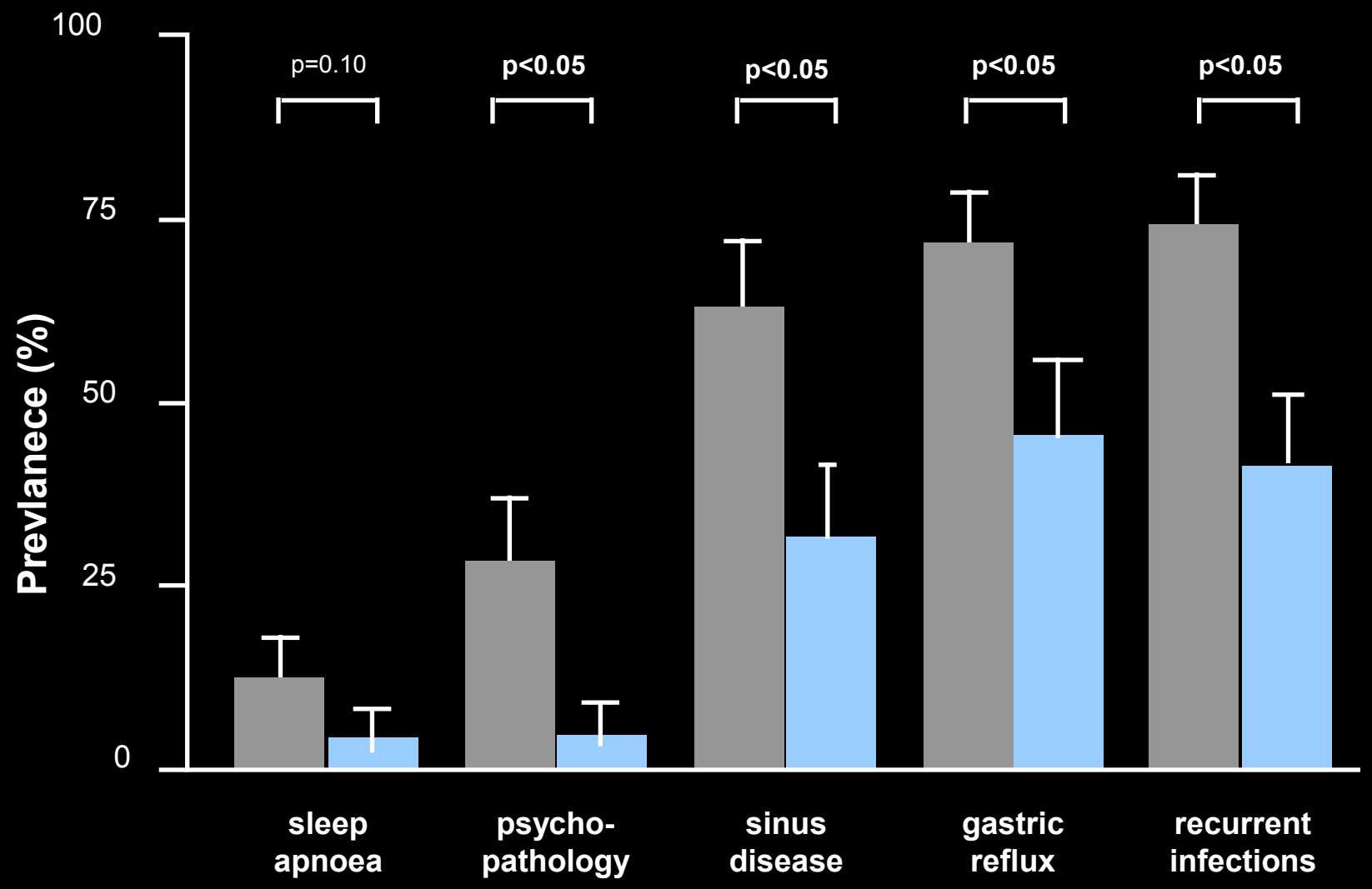
# Παράμετροι που επηρεάζουν το δύσκολο να θεραπευτεί άσθμα

| | Adjusted OR# (95% CI) |
|---|---|
| Psychological dysfunctioning | 10.8 (1.1–108.4) |
| Recurrent respiratory infections | 6.9 (1.9–24.7) |
| Gastro-oesophageal reflux | 4.9 (1.4–17.8) |
| Severe chronic sinus disease | 3.7 (1.2–11.9) |
| Obstructive sleep apnoea | 3.4 (1.2–10.4) |
| Hormonal influences | 2.8 (0.5–15.8) |
| Hyperthyroidism | 1.9 (0.2–19.6) |
| Occupational sensitisers | 0.7 (0.2–2.1) |
| Poor inhaler technique | 0.6 (0.1–2.9) |
| Food allergens | 0.6 (0.1–3.5) |
| Ongoing allergen exposure | 0.5 (0.2–1.3) |
| Relative immune deficiency | 0.4 (0.1–1.7) |
| Drugs | 0.2 (0.1–1.9) |

CI: confidence interval. #: OR adjusted for age and asthma duration.

ten Brinke A et al, ERJ 2005

# Risk Profile of Patients with Frequent Asthma Exacerbations



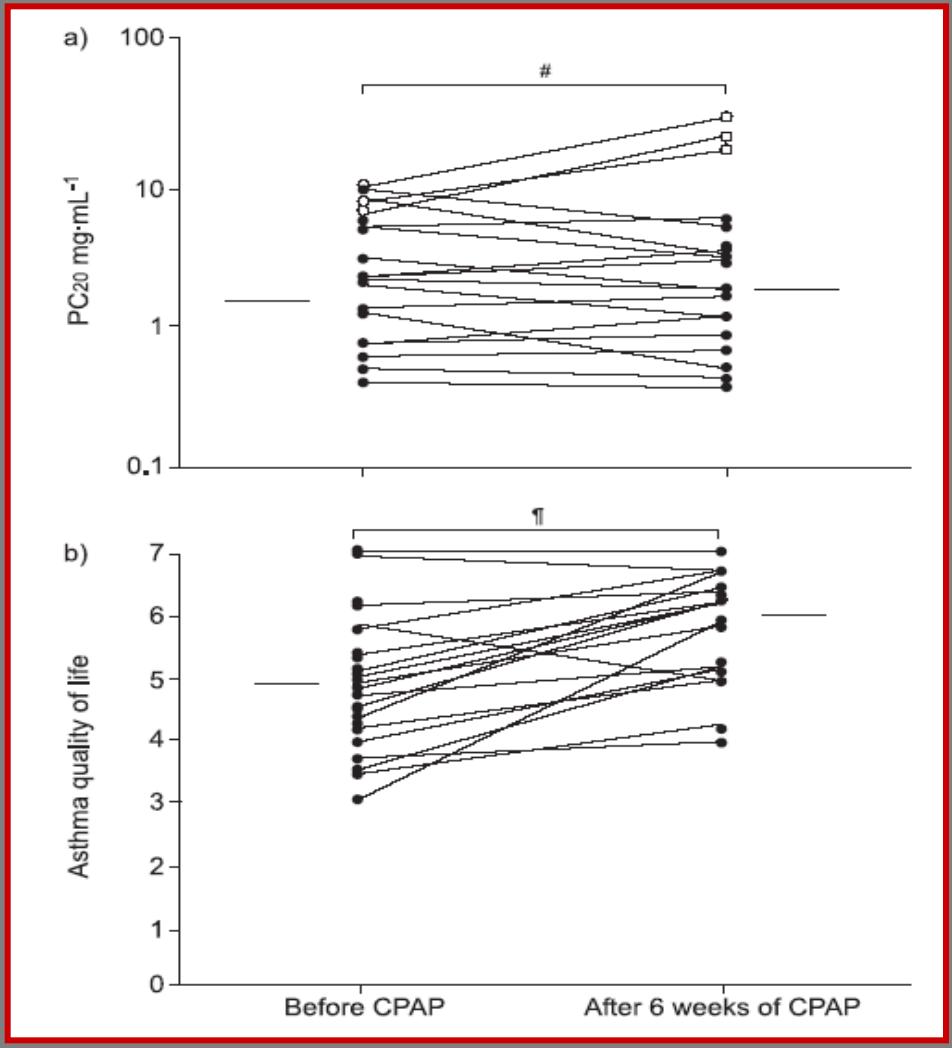

*ten Brinke et al, ERJ 2005*

# ΣΑΥ & άσθμα

**TABLE 2** Functional and clinical characteristics of the subjects at baseline (pre-) and after 6 weeks of treatment (post-) with continuous positive airway pressure (CPAP)

| | Pre-CPAP | Post-CPAP |
|---|---|---|
| $FEV_1$ % pred | 82.2±13.6 | 80.4±13.6 |
| $FEV_1/FVC$ % | 77.3±8.3 | 76.3±10.1 |
| $PC_{20}$ mg·mL$^{-1}$ | 2.2 (1.3–3.5) | 2.5 (1.4–4.5) |
| AHI | 48.1±23.6 | 2.6±2.5*** |
| QOLAs | 5.0±1.2 | 5.8±0.9*** |
| QOLAp | 4.1±1.4 | 6.0±1.0*** |

Data are presented as mean±SD or geometric means (95% confidence interval), *i.e.* average of three individual geometric means before and after CPAP. $FEV_1$: forced expiratory volume in one second; % pred: % predicted; FVC: forced vital capacity; $PC_{20}$: provocative methacholine concentration causing a 20% fall in $FEV_1$; AHI: apnoea/hypopnoea index; QOLAs: quality of life specific to asthma; QOLAp: quality of life specific to obstructive sleep apnoea. ***: $p \leqslant 0.001$.




Lafond C et al, ERJ 2007

# ΓΟΠ & άσθμα

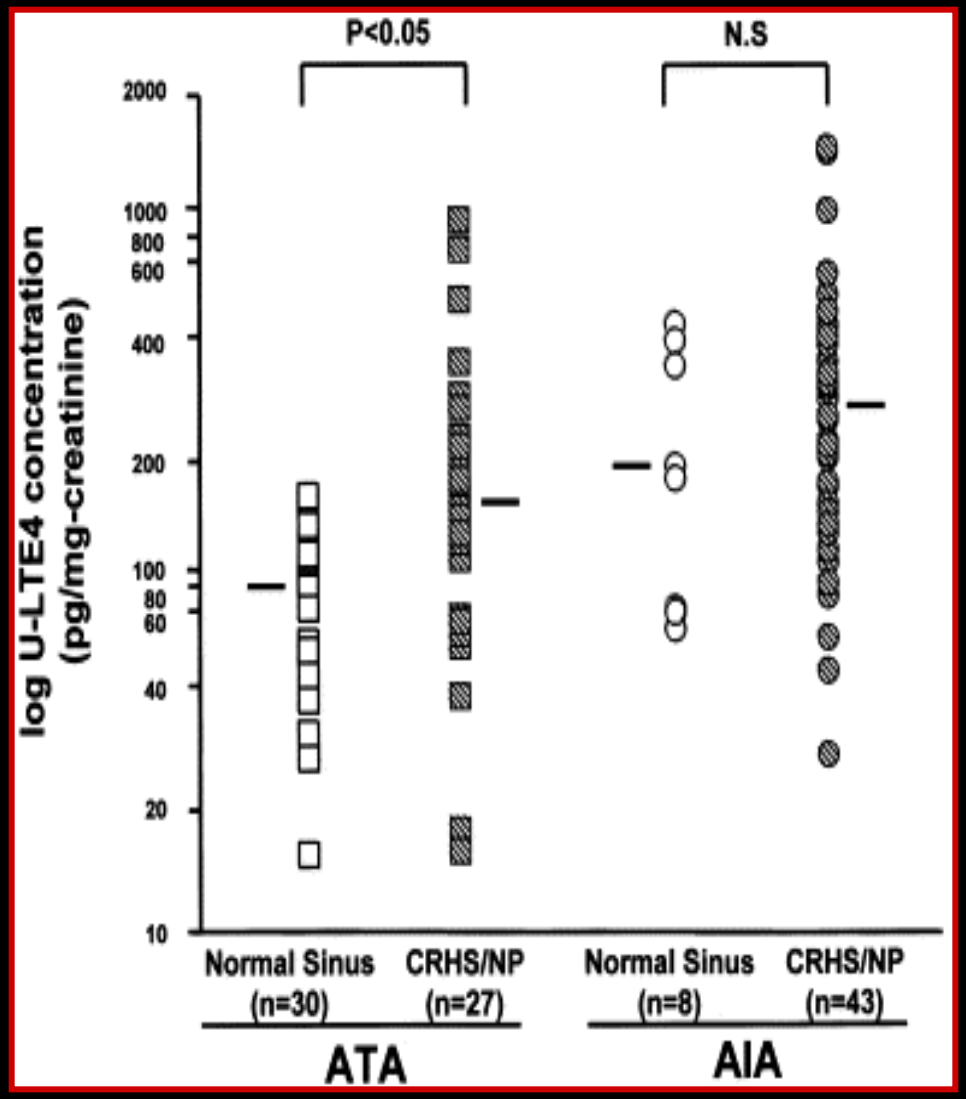
**TABLE 3** Summary of the results of investigations performed

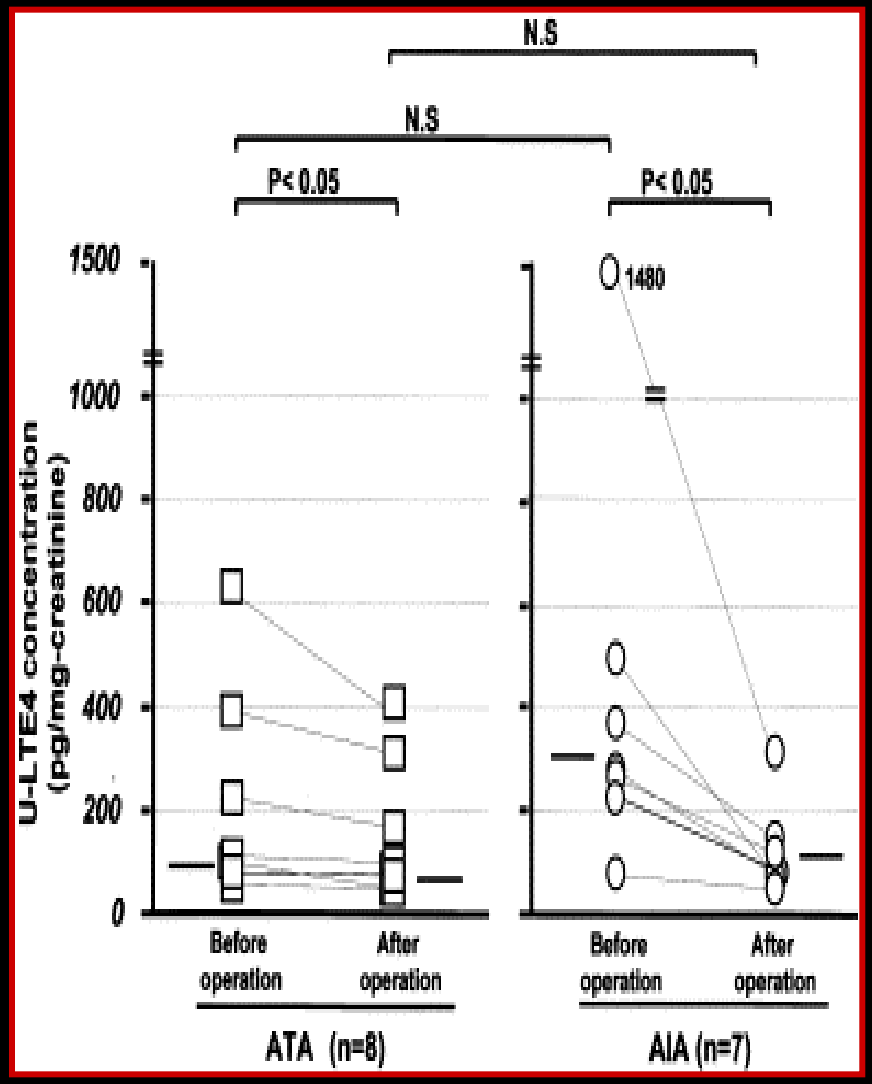
| Test | Subjects tested | Abnormal results | Other information |
|---|---|---|---|
| IgG, IgA, IgM | 41/47 (87) | 5/41 (12) | Low IgG, 0.2 $g \cdot L^{-1}$ below normal (n=3)<br>Low IgM, 0.2 $g \cdot L^{-1}$ below normal (n=2) |
| IgG subclasses | 11/47 (23) | 3/33 (9) | All three abnormal results were normal when repeated |
| Sweat test | 30/47 (64) | 0/30 (0) | Equivocal 1/30 (3%) |
| HRCT scan | 29/47 (62) | 15/29 (52) | |
| pH study | 37/47 (79) | 25/37 (68) | Unsuccessful 2/37 (5) |
| Cilia | 34/47 (72) | 0/34 (0) | Nude epithelium 8/34 (24) |
| FOB[#] | 47/47 (100) | 37/47 (78) | |
| BAL: any result[¶] | 44/47 (94) | 39/44 (89) | |
| BAL culture[+] | 44/47 (94) | 19/44 (43) | |
| BAL fat-laden macrophages | 44/47 (93) | 33/44 (75) | Score: mild (n=23), moderate (n=8) and severe (n=2) |
| BAL inflammation | 37/47 (79) | 24/37 (65) | Score: eosinophilia (n=4), neutrophilia (n=16), combined (n=4) |
| EB eosinophilic inflammation | 36/47 (77) | 16/36 (44) | Score: 0 (n=20), 1 (n=6), 2 (n=6), 3 (n=3), 5 (n=1) |
| EB RBM thickening | 35/47 (74) | 10/35 (29) | Score: 0 (n=2), 1 (n=23), 2 (n=9), 3 (n=1) |

Data are presented as n/n (%). Ig: immunoglobulin; HRCT: high-resolution computed tomography; FOB: fibreoptic bronchoscopy; BAL: bronchoalveolar lavage; EB: endobronchial biopsy; RBM: reticular basement membrane. [#]: details of abnormalities in the text; [¶]: BAL inflammation, fat-laden macrophages or infection; [+]: BAL with significant bacterial growth.

**Saglani S et al, ERJ 2006**

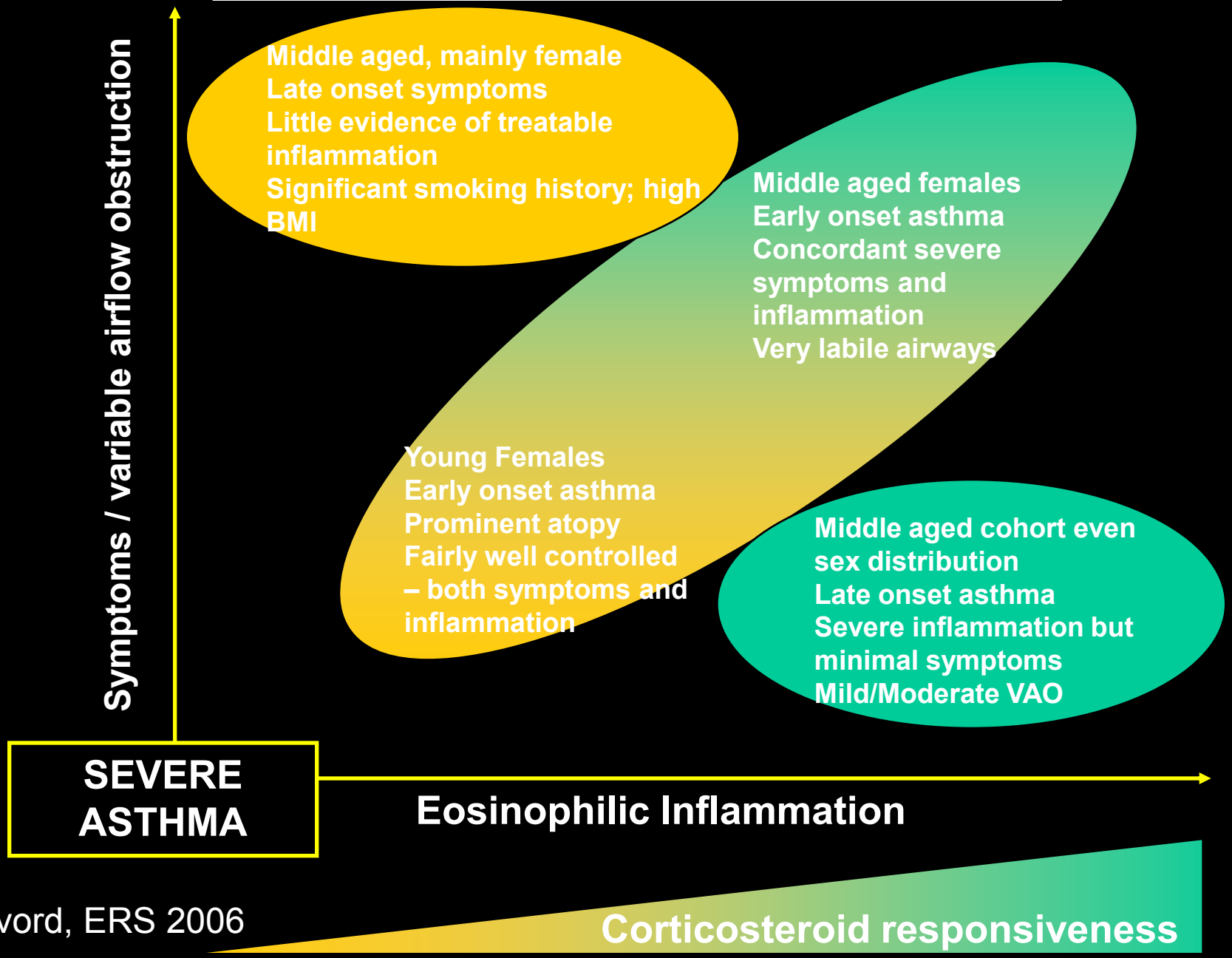
# Χρόνια παραρινοκολπίτιδα & Σοβαρό άσθμα




Higashi N et al, JACI 2004

# Phenotypes of asthma

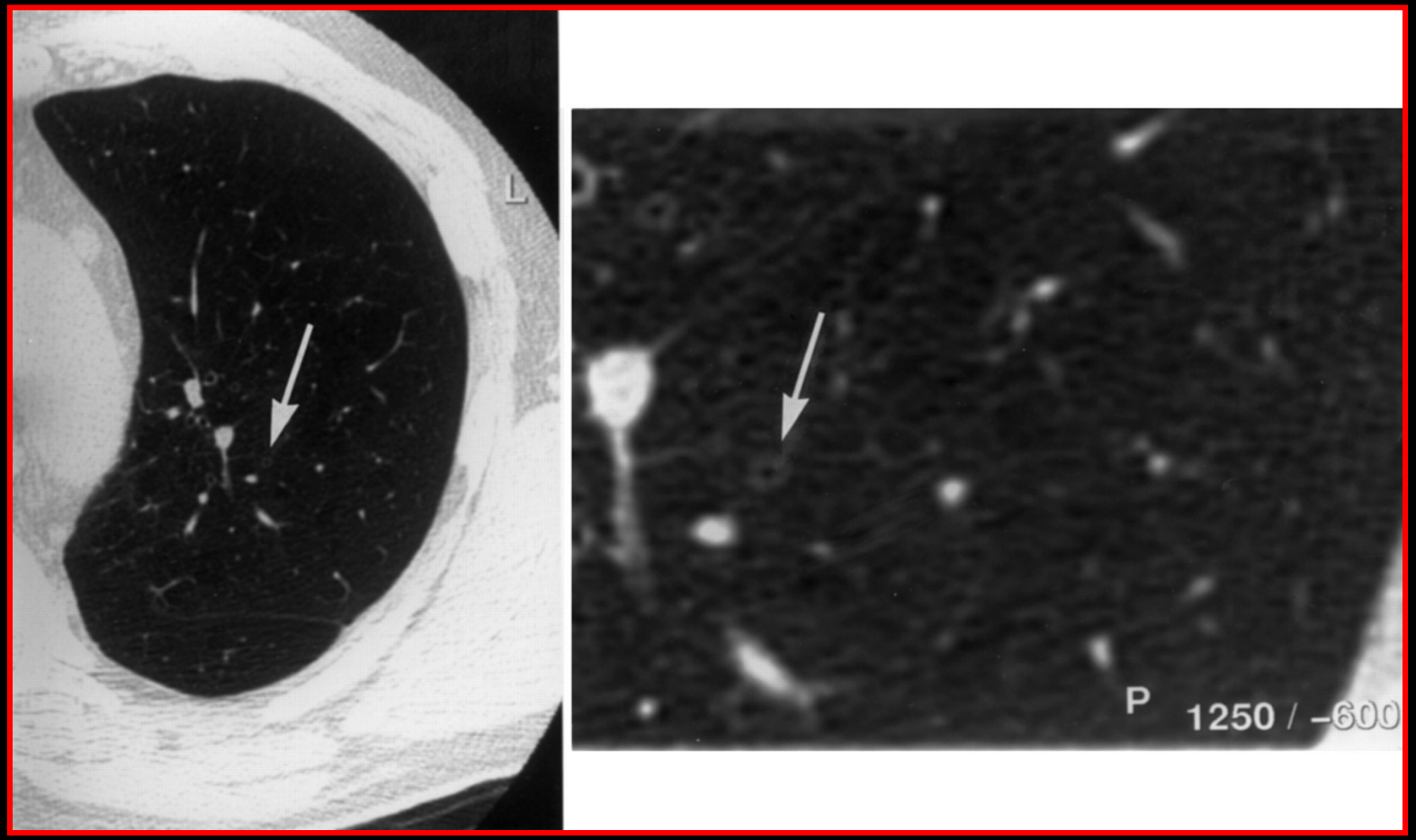



I Pavord, ERS 2006

## Σχεδιασμός

- Διάγνωση
- SRA
- CT/HR
- Εκπνεόμενοι δείκτες
- ΔΔ
- Φαινότυποι

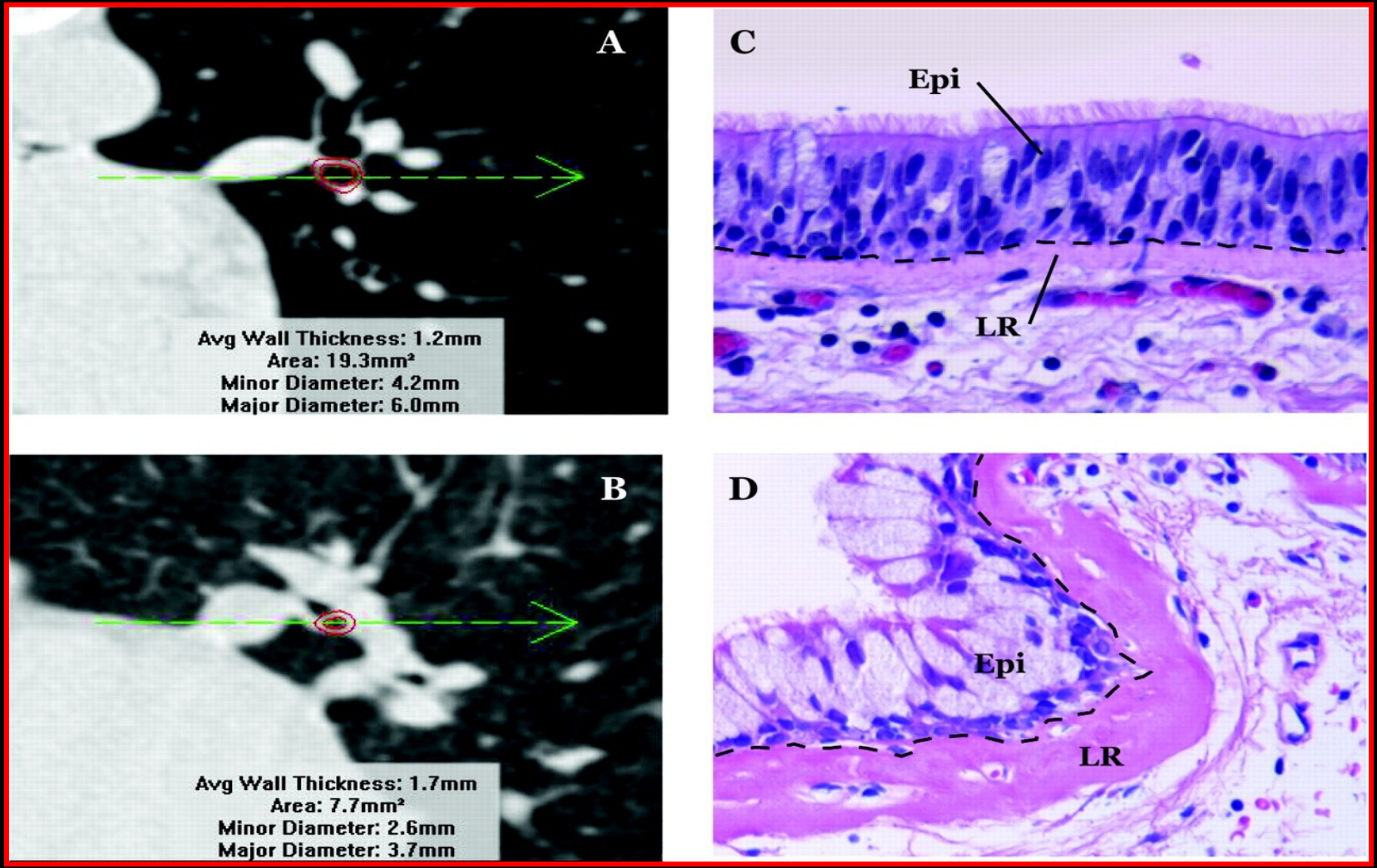
# Πάχυνση τοιχώματος των βρόγχων-3D




Mclean AN et al, Thorax 1998;53:308-314

Thorax ONLINE

# MDCT scan images and bronchial biopsy specimens from healthy subjects and patients with severe asthma




Aysola RS et.al, Chest 2008;134:1183-1191

CHEST
The Cardiopulmonary and Critical Care Journal

# Σχεδιασμός

Διάγνωση

SRA

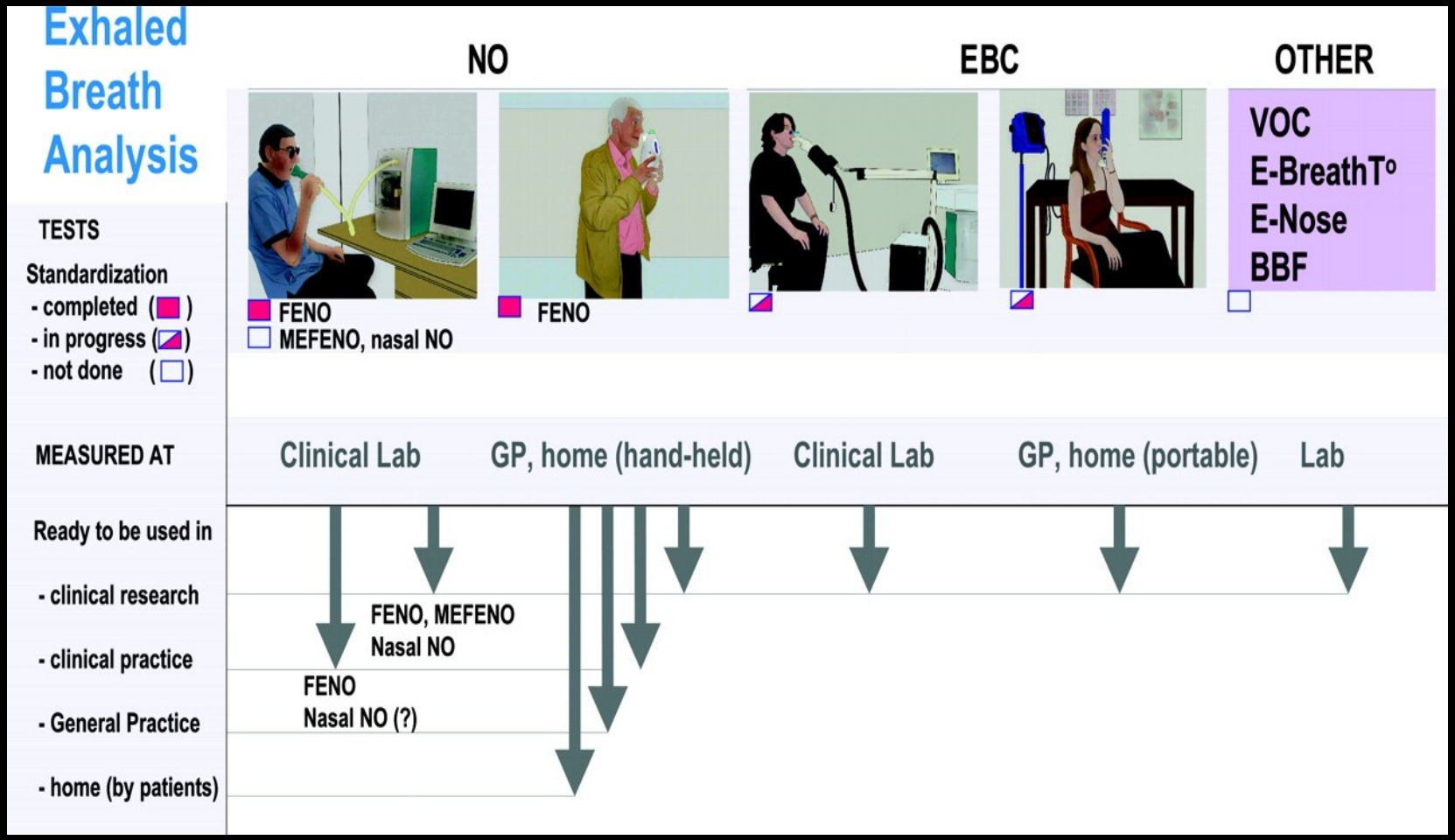
CT/HR

Εκπνεόμενοι δείκτες

ΔΔ

Φαινότυποι

# Exhaled breath analysis: current state of standardization, research, and clinical use




Kharitonov SA et al, Chest 2006;130:1541-1546

CHEST
The Cardiopulmonary and Critical Care Journal

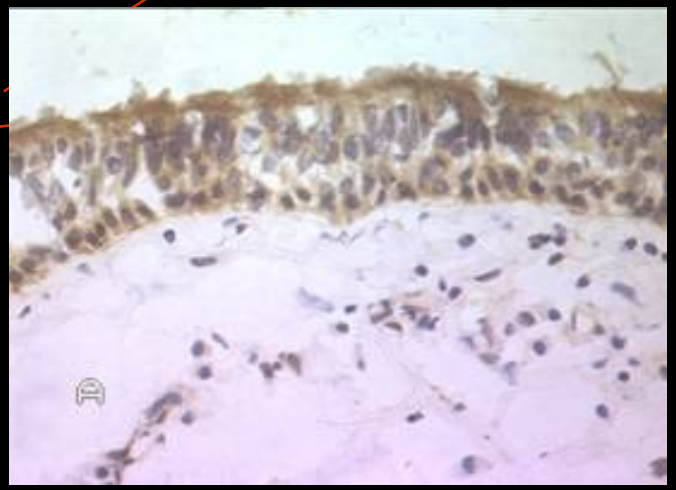
L-αργινίνη

- eNOS
- nNOS
- iNOS

NO

Εκπνεόμενος αέρας

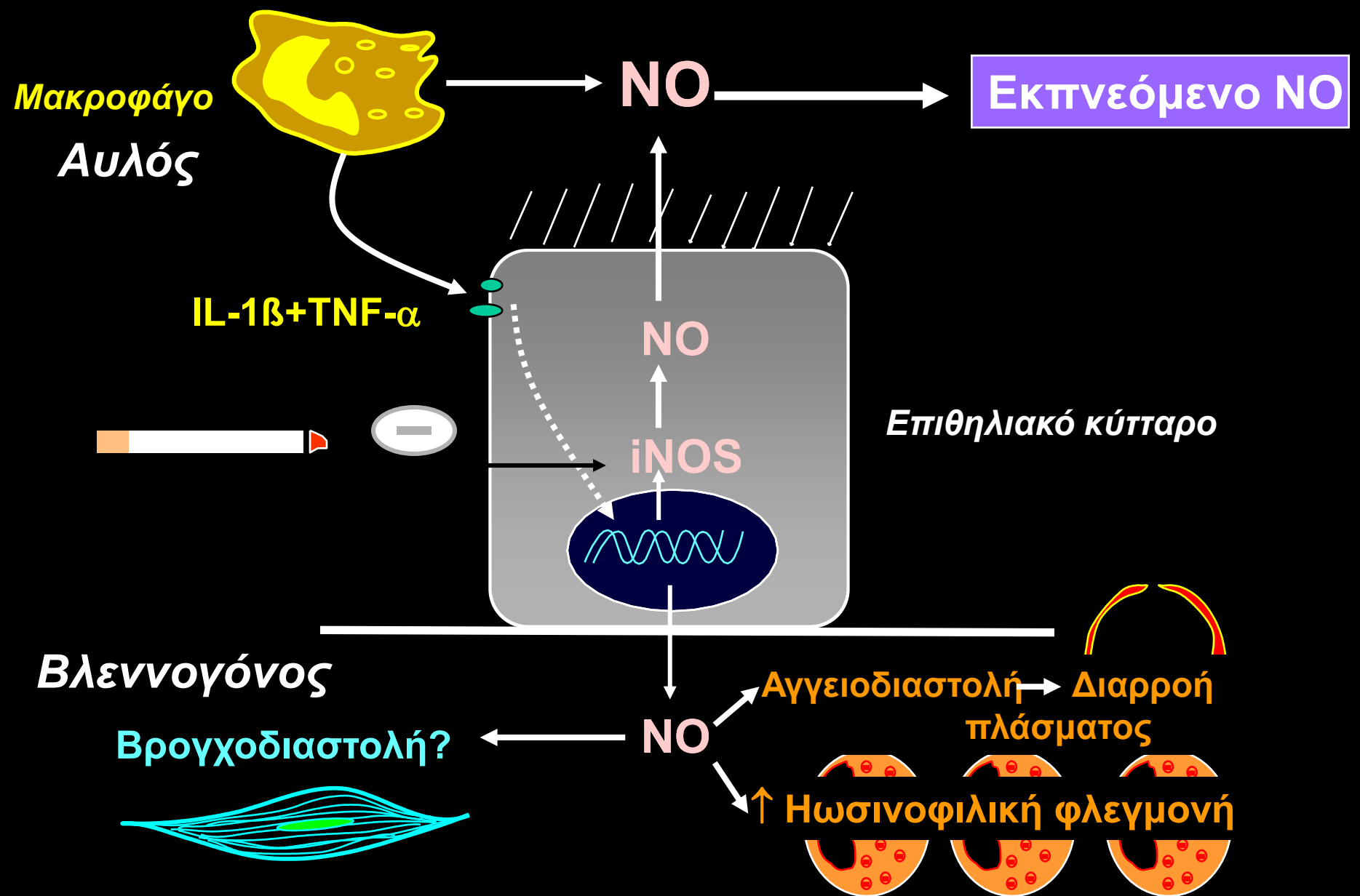
NO



*Επιθηλιακά κύτταρα*

*Φλεγμονώδη κύτταρα*

# Προέλευση του εκπνεόμενου NO

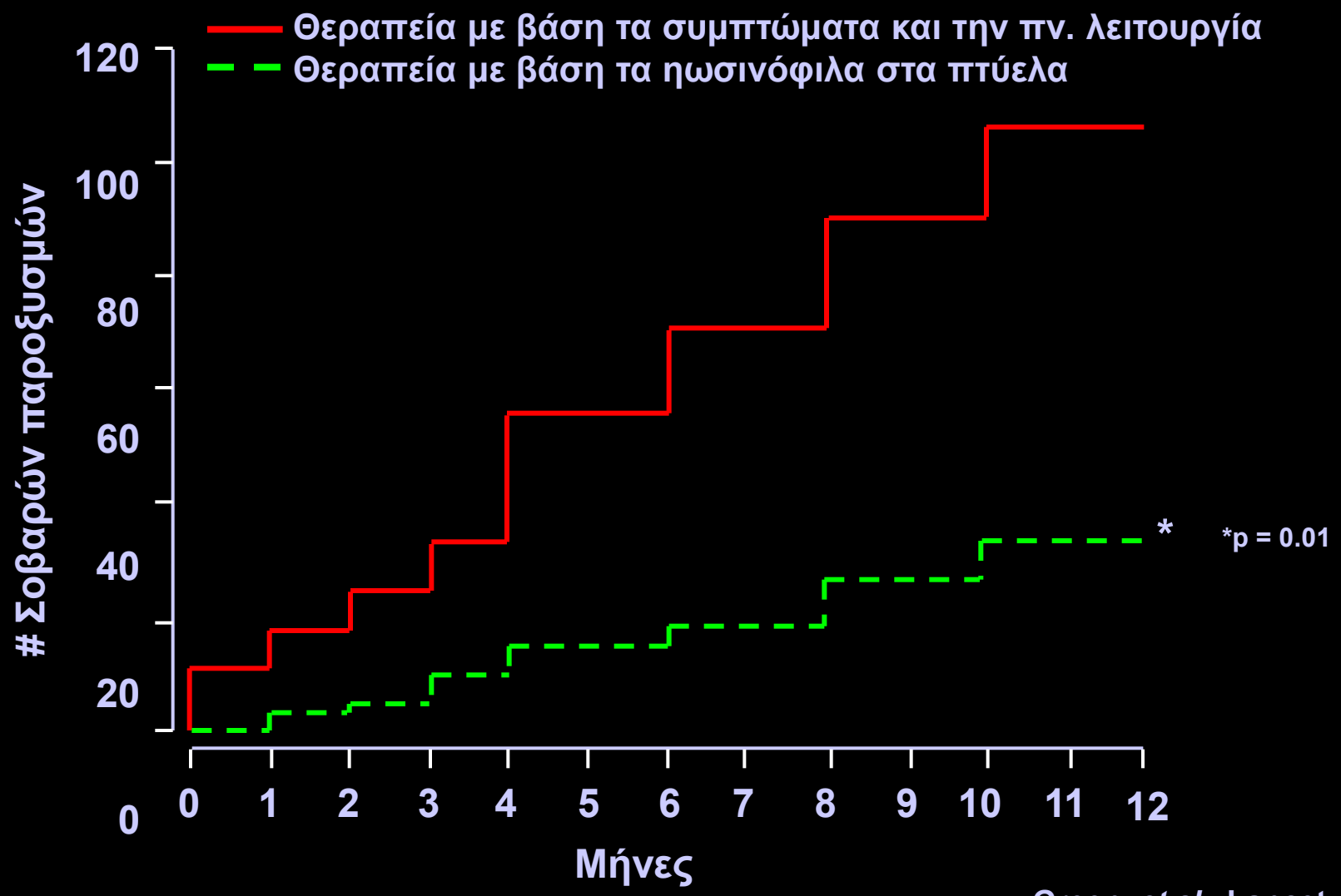


# FeNO: Δείκτης ηωσινοφίλων

| $F_{E}NO$ (ppb) | Range | Eosinophilic airway inflammation | Interpretation (as an aid in the management of asthma) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Adults | Children |
| 5<br>10<br>15<br>20<br>25 | Low | Unlikely | If *symptomatic*, review diagnosis<br>Neutrophilic asthma<br>Anxiety/hyperventilation<br>Vocal cord dysfunction<br>Rhinosinusitis<br>Gastro-oesophageal reflux | If *symptomatic*, review diagnosis<br>Consider also:<br>Wheezy bronchitis<br>Cystic fibrosis<br>Congenital abnormalities, e.g. airway malacia<br>Primary ciliary dyskinesia |
| | | | If *asymptomatic* and taking ICS:<br>Implies good compliance with treatment.<br>Reduce dose or, in case of low ICS dose, even withdraw ICS altogether | If *asymptomatic* and taking ICS: as for adults |
| 30<br>35<br>40 | Intermediate | Present but mild | If *symptomatic*, consider:<br>Infection as reason for worsening<br>High levels of allergen exposure<br>Adding in other therapy apart from ICS (e.g. long acting β agonist)<br>Consider ICS dose increase | If *symptomatic* (besides considerations in adults), consider:<br>Possible inadequate ICS treatment<br>(1) check compliance<br>(2) check for poor inhaler technique and consider metered dose inhaler and spacer if patient is currently using a dry powder device |
| | | | If *asymptomatic*<br>No change in ICS dose if patient is stable | If *asymptomatic*: as for adults |
| 45<br>50<br>55<br>60<br>65<br>Higher levels | High (or rise of 60% or more since previous measurement) | Significant | If *symptomatic*, consider:<br>Inadequate ICS treatment:<br>(1) check compliance<br>(2) check for poor inhaler technique<br>(3) inadequate ICS dose<br>Continuous high level allergen exposure<br>Imminent exacerbation or relapse depending on history of individual patient. More likely if ICS dose is zero<br>Steroid resistance (rare) | If *symptomatic* (besides considerations in adults) consider:<br>Metered dose inhaler and spacer if patient is currently using a dry powder device |
| | | | If *asymptomatic*<br>No change in ICS dose if patient is stable | If *asymptomatic*: as for adults |

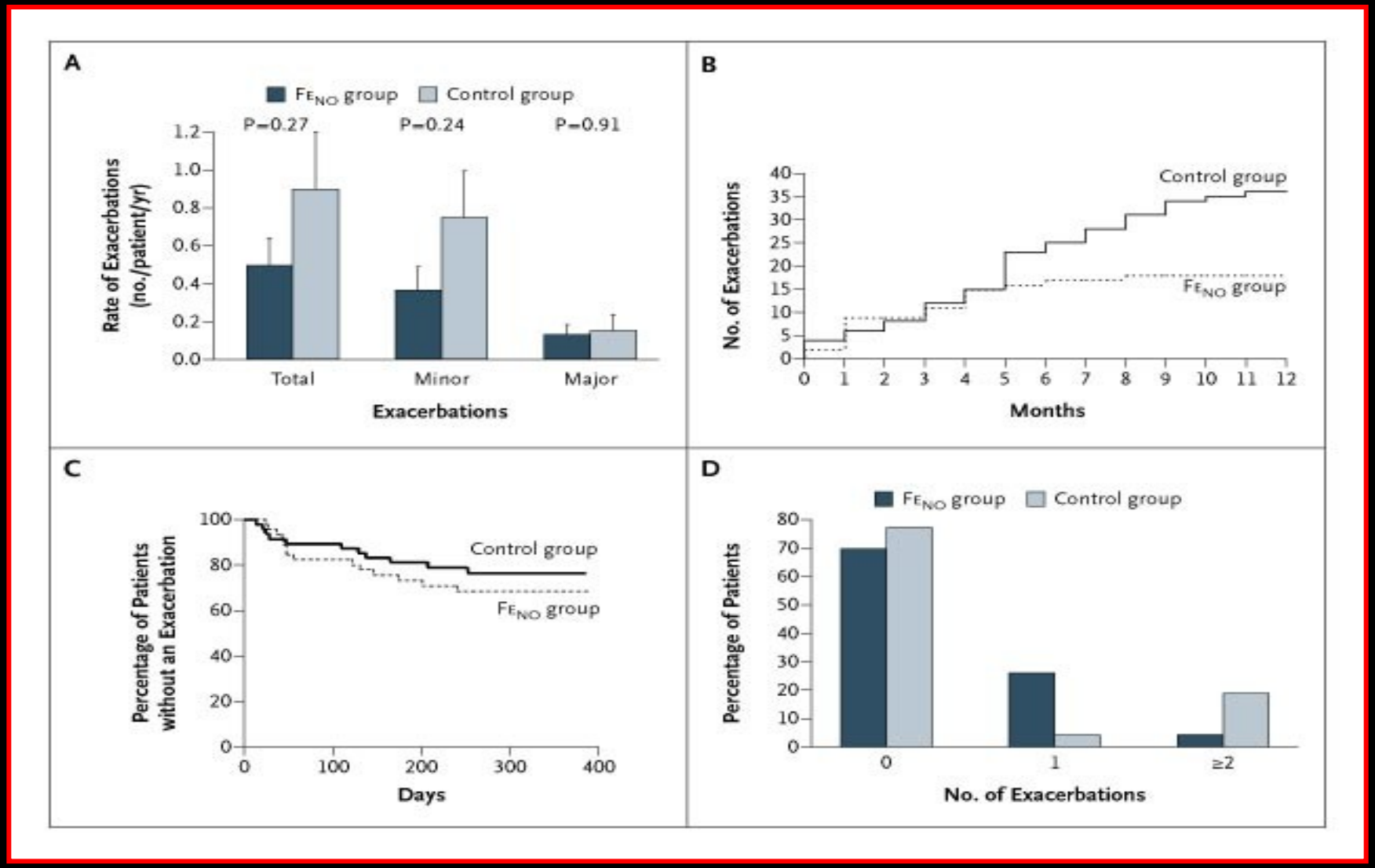
Taylor D et al, Thorax 2006

# Λιγότεροι παροξυσμοί όταν η θεραπεία κατευθύνεται με βάση τη φλεγμονή των αεραγωγών




Green *et al*, Lancet. 2002

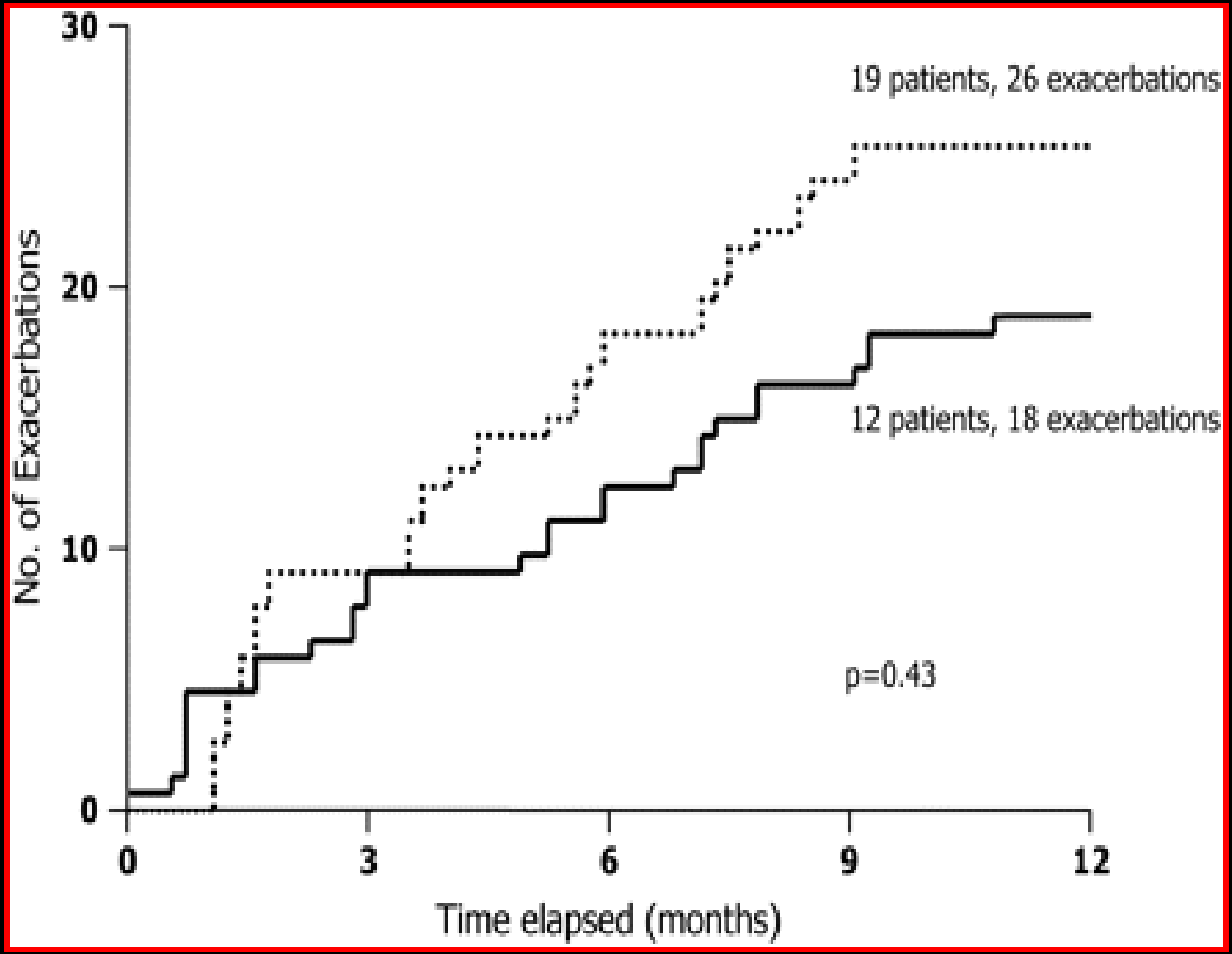
# Λιγότεροι παροξυσμοί (?) και λιγότερα ICS όταν η θεραπεία κατευθύνεται με βάση το $FE_{NO}$




Smith A et al, N Engl J Med 2005; 352: 2163-2173

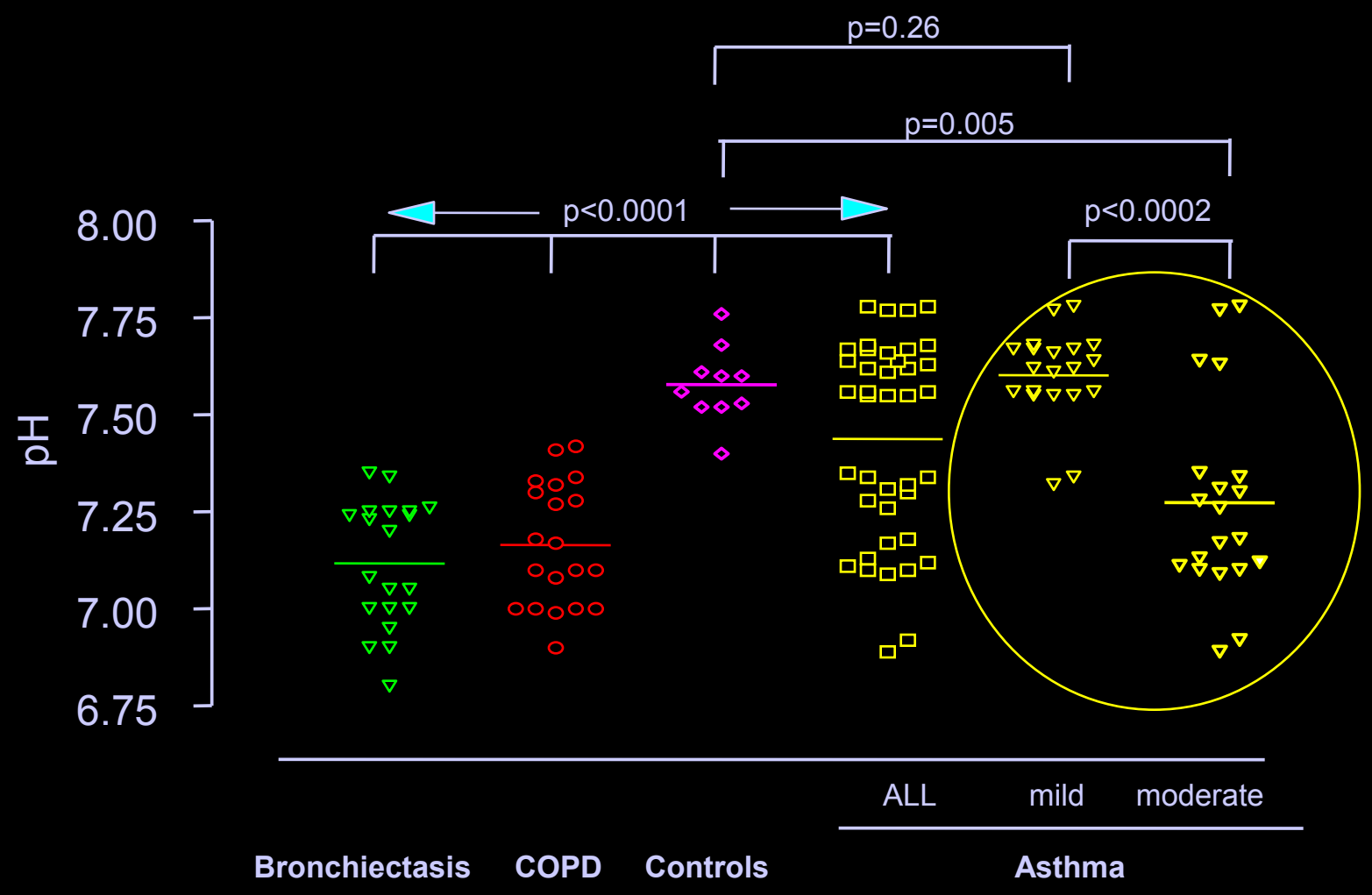
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

# FeNO: Διαφορετικά αποτελέσματα ?




Shaw DE et al, AJRCCM 2007

# pH EBC -Άσθμα




Kostikas K et al. AJRCCM 2002

# Σχεδιασμός

Διάγνωση

SRA

CT/HR

Εκπνεόμενοι δείκτες

ΔΔ

Φαινότυποι

# Διαφορική διάγνωση

**Γενικευμένος συριγμός**

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

Αποφρακτική Βρογχιολίτιδα

Κυστική Ίνωση (& PCD)

Βρογχεκτασίες

Σύνδρομο Churg-Strauss

Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση

Χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία

**Εντοπισμένος συριγμός**

Ca λάρυγγα - μεγάλων αεραγωγών

Ξένο σώμα

Πάρεση φωνητικών χορδών

Δυσλειτουργία φωνητικών χορδών

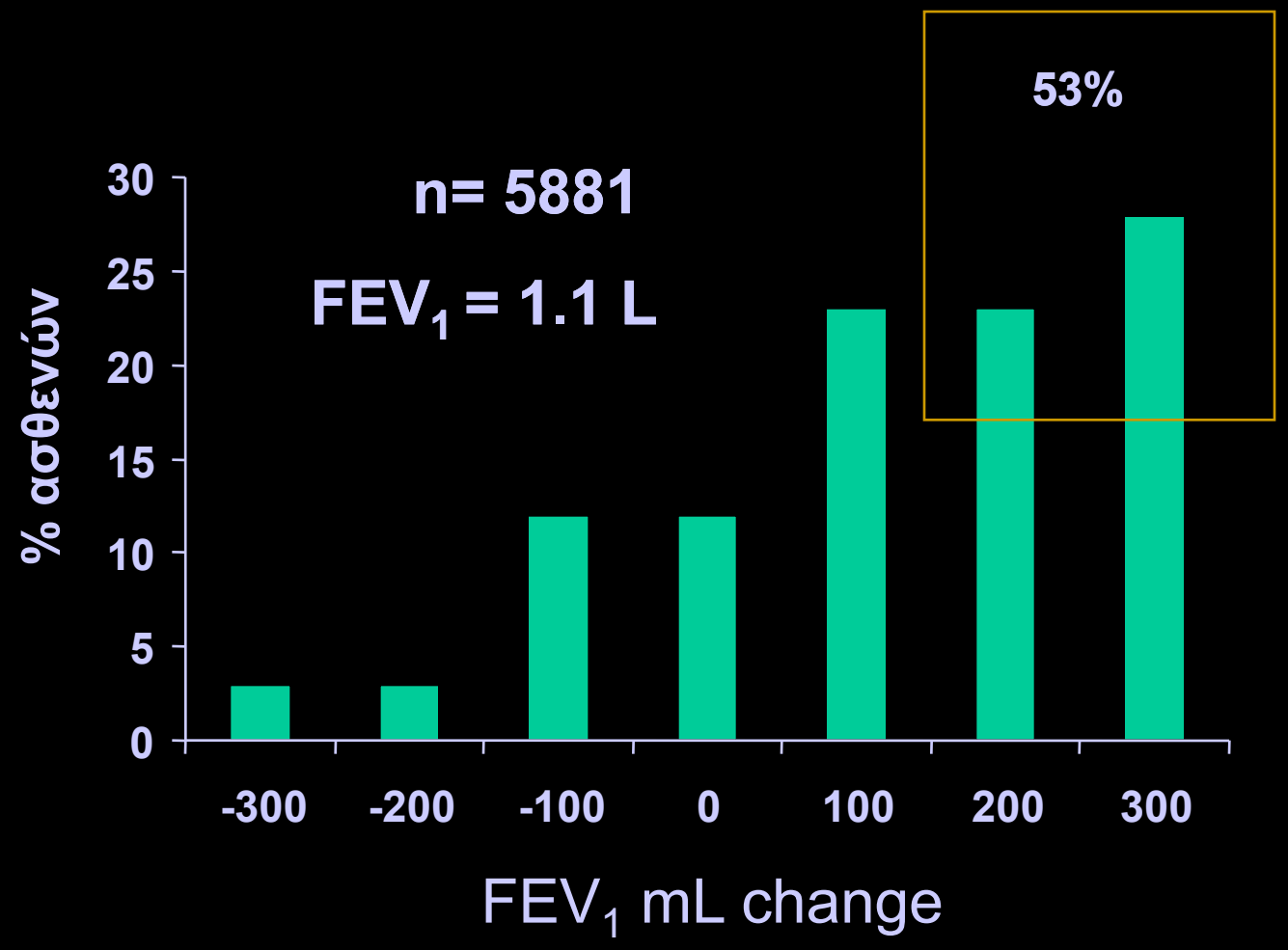
Συγγενείς δυσπλασίες με στένωση μεγάλων αεραγωγών

# Άσθμα – ΧΑΠ

| | Άσθμα | ΧΑΠ |
|---|---|---|
| Έναρξη | Μικρή ηλικία | Μέση-μεγάλη ηλικία |
| Καπνιστική συνήθεια | ± | >30 pack-years |
| Δύσπνοια | Νύχτα - Άσκηση | Στην προσπάθεια |
| Συμπτώματα | Μεταβαλλόμενα | Σταθερά |
| Ατοπία | Συχνά | ± |
| Οικογενειακό ιστορικό | Συχνά | ± |
| Αναστρεψιμότητα | Μεγάλη | ± |

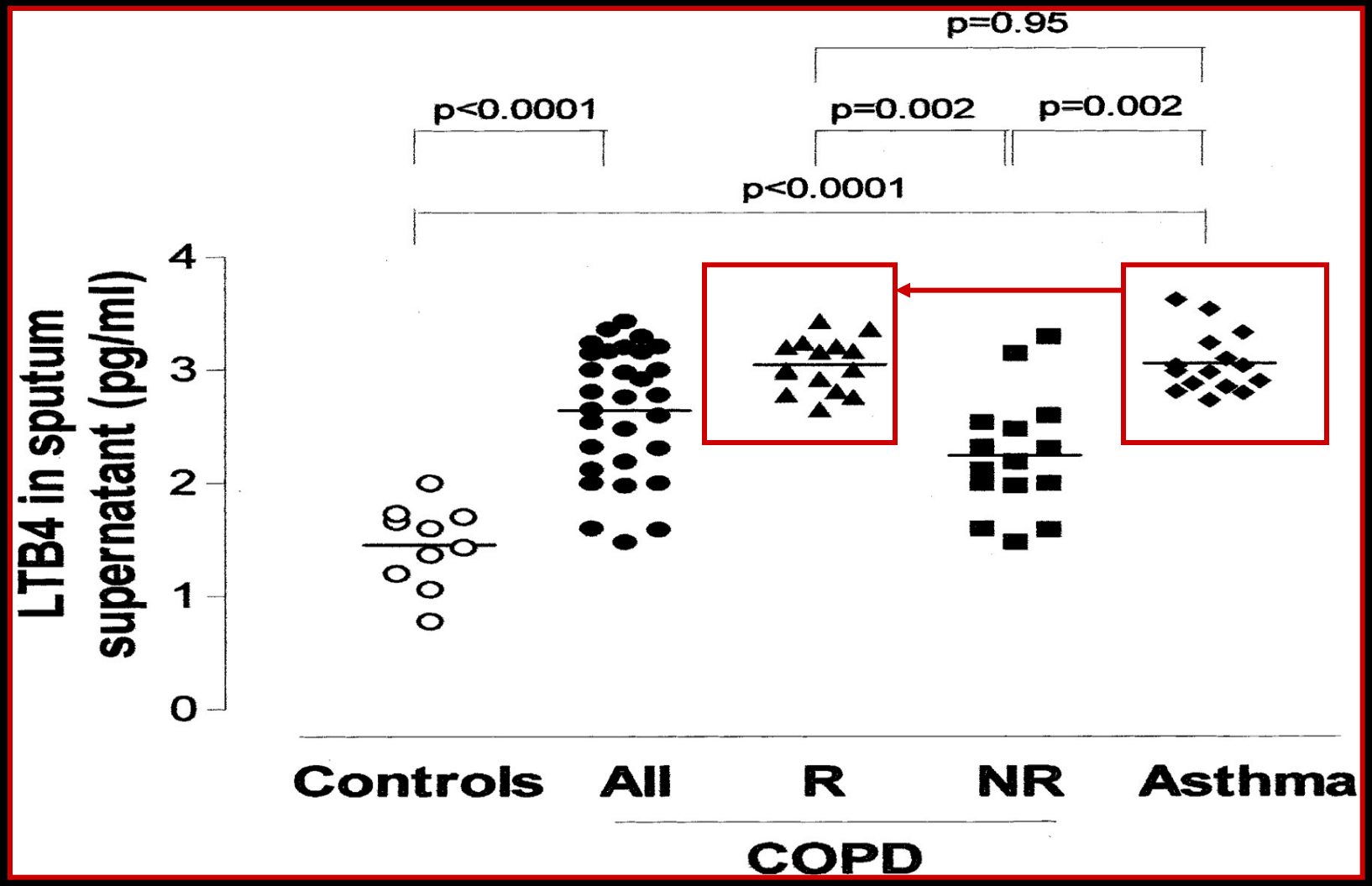
Pauwels RA, Rabe KF, Lancet 2004

# Αναστρεψιμότητα στην UPLIFT®




Tashkin D et al, *ERJ* 2008

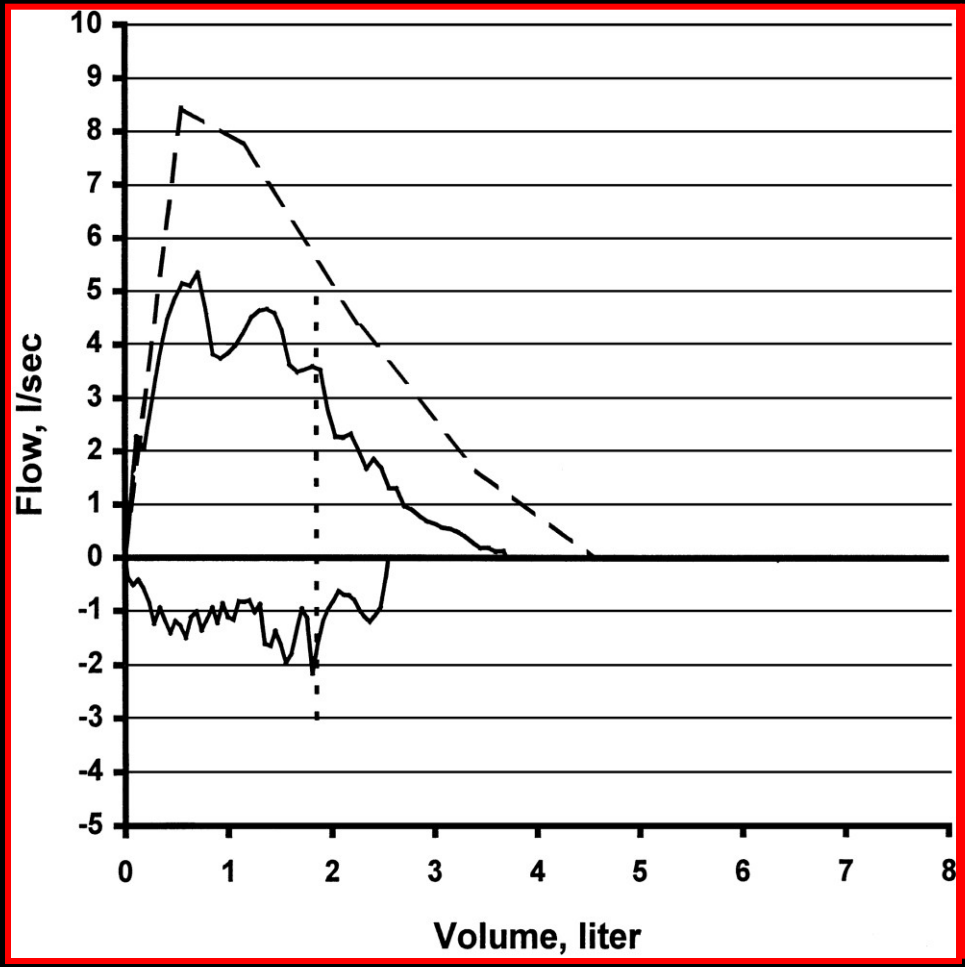
# Διαφορές στη φλεγμονή!

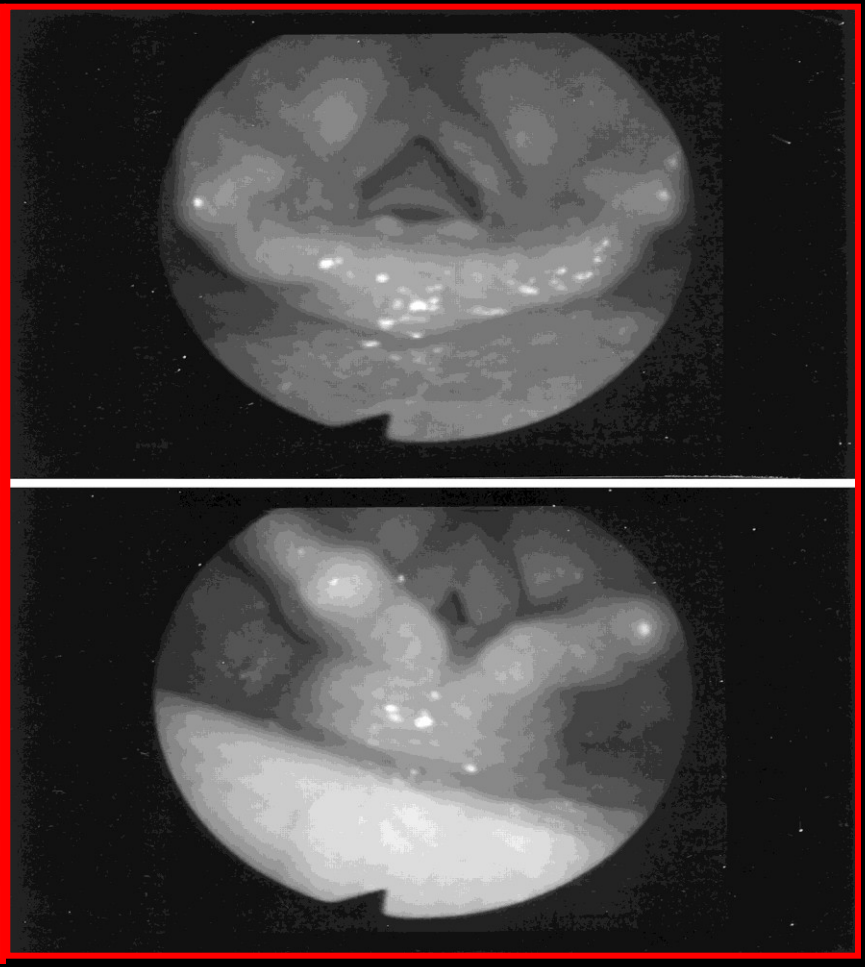



Kostikas, K. et al, Chest 2005;127:1553-1559

CHEST
The Cardiopulmonary and Critical Care Journal

# Δυσλειτουργία φωνητικών χορδών



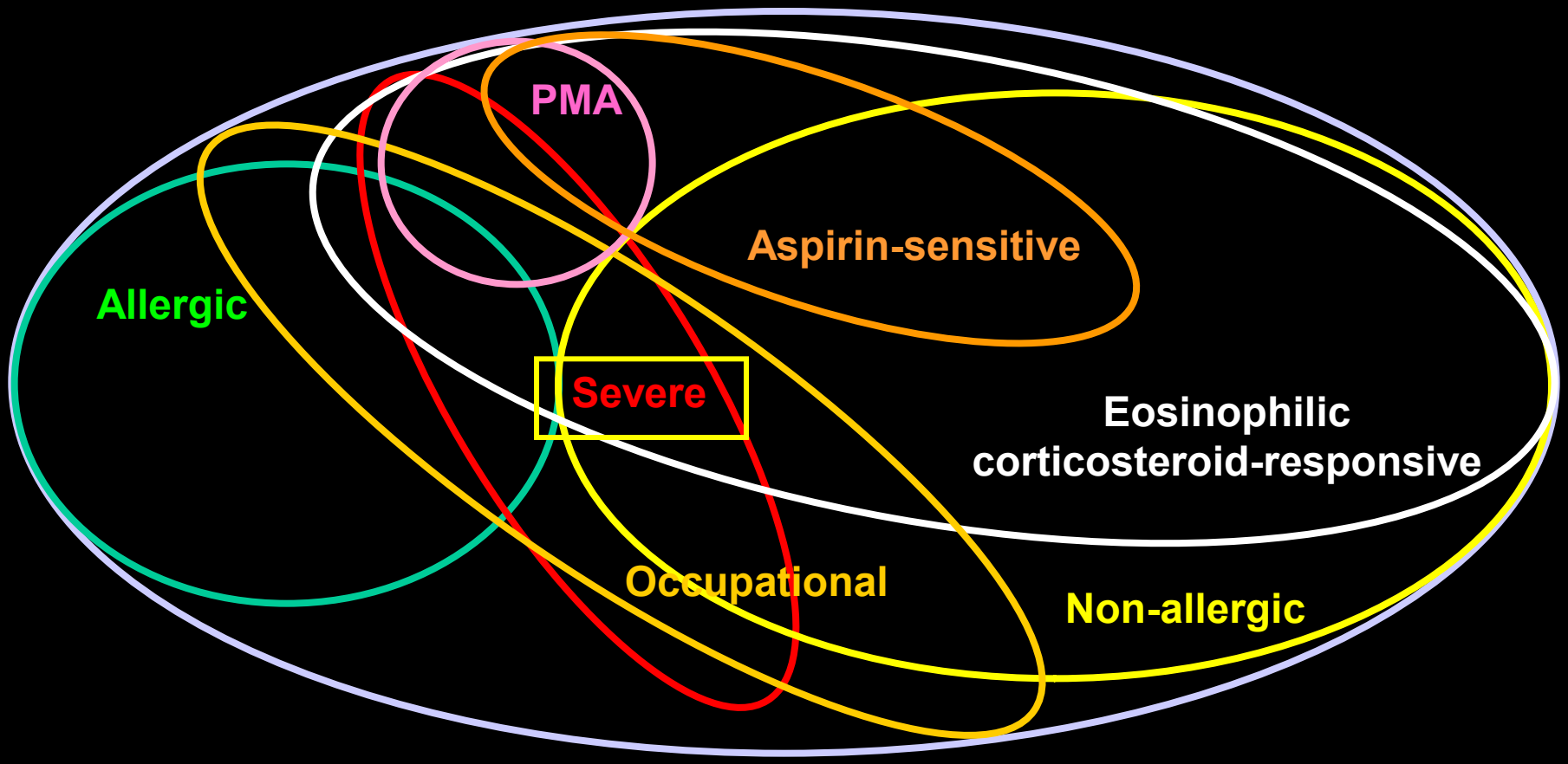
# Άσθμα και περιφερική ηωσινοφιλία

ΔΔ: ICEP, ABPA, Churg-Strauss

Α/α θώρακος, CT/HR

DLCO, IgE, ασπέργιλλος δερματικό test – αντισώματα

# Φαινότυποι άσθματος




Wenzel SE, Lancet 2006

PMA: perimenstrual asthma

# Ασθμα κατά την άσκηση
# Exercise-induced asthma

**3.7-22.8%** σε θερινά και **2.8-54.8%** σε χειμερινά αθλήματα

Υποτροπιάζοντα συμπτώματα κατά την άσκηση

Για αθλητές είναι απαραίτητη η τεκμηρίωση:

**Πτώση του $FEV_1$ ≥10% κατά την άσκηση**

Ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή ≥12%+ 200ml

Θετική δοκιμασία πρόκλησης (μεταχολίνη ή/και ψυχρός αέρας-μαννιτόλη)

**Διαφορική διάγνωση**:

Καρδιαγγειακές παθήσεις

Δυσλειτουργία φωνητικών χορδών ή stridor στην άσκηση

Πνευμονικό οίδημα των κολυμβητών

Υποξυγοναιμία στην άσκηση (elite αθλητές)

Κακή φυσική κατάσταση

# Βήχας ισοδύναμο άσθματος

- Συχνή εκδήλωση ιδίως στα παιδιά. Κυρίως βράδυ
- Ιστορικό άσθματος στην οικογένεια
- Ατοπικός ασθενής
- Εποχιακή επιδείνωση του βήχα
- Επιδείνωση του βήχα μετά την άσκηση ή με έντονα οσφρητικά ερεθίσματα.
- Σπιρομετρικές τιμές απολύτως φυσιολογικές (πολύ συχνά)
- Α/α θώρακος: κφ
- Ρινίτιδα-ιγμορίτιδα-a-ΜΕΑ-ΓΟΠ- ιογενής
- Βρογχική Πρόκληση?
- Θεραπευτικό κριτήριο με 1-2 εβδομάδες (εισπνεόμενα κορτικοειδή)
- Αν δεν αποδώσει συνέχιση ελέγχου για άλλες παθήσεις