

Fenotypy i endotypy astmy oskrzelowej podeszłego wieku

Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

Kierownik Katedry i Kliniki
Chorób Wewnętrznych Geriatrii i
Alergologii AM Wrocław

D I A G N O S T Y K A

Phenotypes and endotypes of asthma in the elderly

S U M M A R Y

Asthma is a heterogeneous and genetically complex disease and interaction of a suitable genome with environmental factors composes particular phenotype of the illness. However, any straight relationships exists between genotype and phenotype, because particular genotype modifies expression of several phenotypes in different environment conditions vice versa – different genotypes develop similar phenotype in homogenous environmental conditions. An attempt to specify these diversities and relationships with asthma aspect, involved suggestion to divide disease on phenotypes. More cohesive approach ordering these complex relations, taking into consideration relationships arising from clinical and molecular research, points to endotypes as a basis to differ this illness. From this point of view, asthma is defined as asthmatic syndrome comprising phenotypes and their cluster may be present within particular endotype, identifying on the basis of defined group of asthmatic patients in which separate pathways are observed. In elderly asthma phenotype and endotype problems are present as very expressive phenomena with regard to abundance of factors influencing on patients genome and possibility of epigenetic patomechanizm.

Astma oskrzelowa należy do schorzeń wielogenowych i wieloczynnikowych, a efektem wzajemnej interakcji materiału genetycznego, tworzącego genom oraz czynników środowiskowych jest fenotyp choroby. Nie obserwuje się jednak prostej zależności pomiędzy genotypem a fenotypem, ponieważ ten sam genotyp może dać różne fenotypy w różnych środowiskach i odwrotnie – odmienne genotypy odpowiadają za ten sam fenotyp w jednorodnych środowiskach. Próby uporządkowania tych zależności i różnorodności w odniesieniu do astmy zaowocowały propozycją podziału choroby na fenotypy, a bardziej spójne podejście porządkujące te skomplikowane relacje, biorące pod uwagę związki wynikające z badań klinicznych i molekularnych, uwzględnia endotypy za punkt wyjścia do różnicowania schorzenia. Z punktu widzenia podziału endotypowego astmy, chorobę uważa się za zespół astmatyczny, zawierający fenotypy, których zbitek (klaster) może wchodzić w skład endotypu, identyfikowanego na podstawie zdefiniowanej subpopulacji chorych, u których występują oddzielne ścieżki patogenetyczne. W astmie oskrzelowej podeszłego wieku problemy fenotypu i endotypu choroby rysują się niezwykle wyraziście, ze względu na wielorakość czynników oddziałujących na

genom chorego i możliwość udziału patomechanizmów epigenetycznych.

Panaszek B.: Fenotypy i endotypy astmy oskrzelowej podeszłego wieku. *Alergia*, 2012, 1: 15-19

Tradycyjnie astmę oskrzelową rozpoznaje się na podstawie charakterystycznych objawów takich jak świsty, ucisk w klatce piersiowej i duszność, którym towarzyszy skurcz oskrzeli i odwracalne zaburzenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. W tym tradycyjnym pojmowaniu choroby znajdują miejsce również kliniczne fenotypy schorzenia, definiowane np. przez czynnik wywołujący, ciężki przebieg ze skłonnością do zaostrzeń, czy odpowiedź na leczenie. Jednakże wiedza uzyskana w ostatnich latach, między innymi, z badań klinicznych nad lekami innowacyjnymi w astmie, wskazuje na konieczność określenia biomarkerów definiujących fenotypy choroby, chociażby z tego powodu, żeby ustalić optymalny algorytm postępowania. Dalszym krokiem w tym kierunku było przekonanie, że podstawową rolę w kształtowaniu pełnego i złożonego charakteru astmy odgrywa endotyp choroby rozumiany, jako jednolity, spójny i odrębny patomechanizm astmatycznego zapalenia w drogach oddechowych pacjenta.

TABELA 1 Hipotetyczny patomechanizm astmy wieku podeszłego (wg. 5)

Cecha	LSA	LOEA
Początek objawów	< 65 roku życia	> 65 roku życia
Genetyka	Oddziaływanie genomu i środowiska	Kształtowanie genomu przez zjawiska odporności wrodzonej, epigenetyczne
Infekcja	Wirusy: rhinovirus, RSV	Wirusy: RSV, grypa Bakterie: C pneumoniae, inne Superantygeny
Alergia	Częsta	Rzadka
Zapalenie	Limfocyty Th2, eozynofile	Th1 albo Th2 Neutrofile i/albo eozynofile Segment odporności wrodzonej (receptory TLR) Th17 Proteazy (receptory PAR)
Środowisko	Alergeny	Miejsce pracy

	Opieka domowa, szkoła Miejsce pracy	Miejsce zamieszkania: dom, mieszkanie, zakład opiekuńczy
--	---	--

LSA: long standing asthma, astma długotrwała, LOEA: late onset erderly asthma, astma podeszłego wieku o późnym początku

Problem złożonych i trudnych do interpretacji zależności pomiędzy zmiennością kliniczną astmy oskrzelowej, a sztywnym podziałem choroby na astmę alergiczną i niealergiczną, uwzględniającym przy tym dominację aktywności limfocytów Th2 jest mocno artykułowany przez ekspertów od kilku przynajmniej lat. Podkreśla się dyskrepancję, pomiędzy wysiłkami badawczymi owocującymi przełomowymi odkryciami w zakresie patomechanizmu choroby, a możliwościami terapeutycznymi, których podstawą od dziesięcioleci stanowią leki rozkurczowe (β 2-mimetyki) oraz przeciwzapalnie działające glikokortykosteroidy.

Między innymi, Anderson GP [1] zwrócił uwagę, że w planowaniu terapii astmy przeważa postępowanie schematyczne dostosowane do obowiązującego paradygmatu choroby, w którym nie bierze się pod uwagę złożonych powiązań pomiędzy genotypem a enddotypem schorzenia, co w efekcie hamuje postęp leczenia, zwłaszcza ciężkich i trudnych postaci klinicznych. Autor proponuje oprzeć koncepcję globalnego postępowania w chorobie na wiedzy o endotypach zapalnych astmy, uwzględniających nowe ścieżki patognetyczne z alternatywnym udziałem makrofagów, segmentu odporności wrodzonej oraz IL-17, a konkretną postać choroby, jako złożony wieloczynnikowy i wielogenowy endo-fenotyp, zdefiniowany funkcjonalnie poprzez molekularny mechanizm zapalenia i jego skutki, objawy oraz skuteczną odpowiedź na leczenie.

Próba uporządkowania i zaadaptowania powyższych problemów do potrzeb klinicznych jest hipoteza Wenzel S. [2], która zakłada, że pojęcie choroby zawiera szereg zespołów astmatycznych, czasami nakładających się, tworzących fenotyp, definiowany na podstawie trzech szerokich kategorii: patofizjologicznych i klinicznych, czynników wywołujących oraz komórkowych mechanizmów astmatycznego zapalenia. Autorka podkreśla, że dysponuje się obecnie zbyt małą liczbą danych, aby szczegółowo określić problemy związane z nakładaniem się fenotypów, albo ich współwystępowaniem, jednak sugeruje, że wiek pojawienia się objawów - początku - choroby jest ważnym czynnikiem wpływającym na obraz fenotypowy schorzenia.

Konsensus, opracowany przez grupę ekspertów European Academy of Allergy and Clinical Immunology oraz American Academy of Allergy, Astma & Immunology opublikowany w 2011 roku pod akronimem PRACTALL (PRACTical ALLergy) zakłada, że choroba jest zespołem astmatycznym, w którym wyróżnia się fenotypy, a podstawą podziału są endotypy schorzenia [3].

Opracowanie zawiera hipotezę, że endotyp jest zwartą, pod względem patofizjologicznym, jednostką chorobową, natomiast fenotyp opisuje pojedyncza cecha charakterystyczna, ale nie odnosząca się do patogenezы taka jak patofizjologia, czynniki wywołujące, czy parametry zapalenia.

Powyższy raport proponuje wyodrębnienie endotypów astmy na podstawie 7. cech charakterystycznych do których należą:

- objawy kliniczne,
- biomarkery,
- fizjologia płuc,

- genetyka,
- histopatologia,
- epidemiologia
- skuteczność określonego sposobu leczenia.

Wzajemne powiązania pomiędzy endotypem a fenotypem określa się na podstawie analizy klasterowej, zakładającej, że każdy endotyp może zawierać kilka (zbitka, klaster) fenotypów, a w jednym fenotypie można obserwować kilka endotypów. Można zatem powiedzieć, że każdy model endotypujący astmę, mimo wyrażania wzajemnych relacji pomiędzy ważnymi determinantami klinicznymi, nie jest modelem liniowym tzn. nie zakłada a priori wagi konkretnego czynnika np. zapalenia w ekspresji choroby w sensie jej manifestacji klinicznej i ciężkości przebiegu [1]. Należy również przypuszczać prawdopodobieństwo rozwijania się poszczególnych cech każdego endotypu i przechodzenia jednego endotypu w drugi.

Odrębności patofizjologiczne i kliniczne astmy podeszłego wieku

Astma oskrzelowa w podeszłym wieku stanowi wyjątkowo złożony problem etiopatogenetyczny i kliniczny. Obejmuje ona zróżnicowaną grupę pacjentów:

- u których choroba rozpoczęła się przed osiągnięciem wieku senioralnego, często w dzieciństwie (astma długotrwała – ang. long standing astma – LSA)
- oraz chorych na astmę, której objawy wystąpiły po 65 roku życia (astma podeszłego wieku o późnym początku – ang. late onset elderly astma – LOEA) [4].

Badania kliniczne i molekularne ostatnich lat wykazały, że astma podeszłego wieku różni się istotnie od astmy chorych w młodszych grupach wiekowych pod wieloma względami, a przede wszystkim – patogenezy z udziałem mechanizmów odporności wrodzonej w tym także epigenetycznych [5].

Klinicznie LOEA charakteryzuje się cięższym przebiegiem, częstymi zaostrzeniami, zwiększoną umieralnością, trwałymi zaburzeniami wentylacji i opornością na leczenie.

Pacjenci z LSA oraz LOEA stanowią grupę chorych częściej hospitalizowanych w porównaniu z chorymi w wieku młodszym [6]. Z punktu widzenia czynników wywołujących, astma podeszłego wieku stanowi fenotyp, w którym, oprócz alergenów, istotne znaczenie mają czynniki występujące w miejscu pracy, w domu, infekcje i aspiryna oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [7].

Na przebieg kliniczny zarówno LSA, jak LOEA duży wpływ wywiera dym tytoniowy, ponieważ indukuje typ zapalenia charakterystyczny dla przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) oraz przyspiesza zmiany schyłkowe funkcji płuc.

Fenotyp zapalny tych postaci astmy jest zwykle złożony, ponieważ jego markerami komórkowymi, poza eozynofilami są również neutrofile [1].

Czynniki środowiskowe, zwłaszcza infekcyjne (bakterie, wirusy, grzyby) oddziałują na niektóre elementy segmentu odporności wrodzonej, wśród których receptory TLR (ang. – toll like receptors) oraz receptory PAR (ang. - protease activated receptors) wydają się mieć zasadnicze znaczenie w nasileniu zapalenia astmatycznego [5]. W rozwoju zapalenia astmatycznego dużą rolę wydają się odgrywać również mechanizmy epigenetyczne zależne od czynników środowiskowych i starzenia się, które zmieniają ekspresję genów bez zmiany sekwencji aminokwasów w ich obrębie. Najczęściej

zjawiska powyższe zależą od metylacji motywów CpG DNA oraz modyfikacji chromatyny białek histonowych poprzez acetylotransferazy i deacetylazy [7].

Istnieje duże prawdopodobieństwo, że mechanizmy epigenetyczne odpowiadają za różnice pomiędzy astmą podeszłego wieku i astmą osób młodych, odnoszące się do cięższego przebiegu, wzrostu nadreaktywności oskrzeli, spadku nadwrażliwości alergicznej oraz gorszej odpowiedzi na leczenie przeciwzapalne w grupie osób starszych. Zjawiska epigenetyczne są odwracalne, dlatego dają szerokie pole do wprowadzania terapii innowacyjnych [8].

Z drugiej strony zaburzenia funkcji odporności adaptacyjnej, głównie limfocytów CD4 i CD8 również sprzyjają częstym infekcjom u osób starszych, aktywując proteazy neutrofilów i stres tlenowy, które zwiększają odpowiedź na uszkodzenie i przebudowę dróg oddechowych, odgrywającą dużą rolę w pojawianiu się nadreaktywności oskrzeli w tej grupie wiekowej [9]. Badania określające różnice pomiędzy astmą ludzi młodych i osób starszych wyraźnie wskazują na zależność pomiędzy zapaleniem astmatycznym w oskrzelach o dużej średnicy, a nadreaktywnością u młodych pacjentów oraz przebudową drobnych oskrzeli (< 2 mm), a nadreaktywnością u osób starszych [7].

Zjawisko starzenia się społeczeństw spowodowało wzrost zainteresowania przebiegiem chorób przewlekłych u osób powyżej 65 roku życia, faktem występowania wielu chorób współistniejących, mających wpływ na stan ogólny chorego na zasadzie wspólnej patogenezy, lub prostego obciążenia organizmu kilkoma, nakładającymi się na siebie, patologiami [10].

Różnicowanie z POChP

Dużym wyzwaniem diagnostycznym astmy podeszłego wieku, zwłaszcza LSA, jest jej różnicowanie z POChP, szczególnie w aspekcie zespołu nakładania obturacyjnych chorób płuc (overlap syndrome) – ZNOChP. Inny problem diagnostyczny występuje w obszarze pogranicza astmy i POChP, które obejmuje astmę długotrwałą - LSA, astmę u palących papierosy i fenotyp oskrzelowy POChP to jest taki, w którym dominują objawy bronchospastyczne i stosunkowo niewielka rozedma. W tej sytuacji POChP staje się nie do odróżnienia od chorych na astmę z aktualnie odwracalną obturacją, która zmierza w kierunku choroby z nieodwracalną obturacją oskrzeli [11].

Fenotypowe kategorie astmy podeszłego wieku

Podstawą fenotypowania astmy podeszłego wieku są 3 szerokie kategorie, odnoszące się do patofizjologii i kliniki, czynników wywołujących oraz modelu zapalenia astmatycznego [2].

1. Fenotypy kliniczne i patofizjologiczne.

Astma podeszłego wieku jest ściśle definiowana przez przynależność do określonej grupy wiekowej to jest chorych powyżej 65 roku życia, w której znajdują się dwie różne postacie choroby, a mianowicie LSA oraz LOEA [4].

Najczęściej występującą postacią choroby jest LSA, natomiast LOEA cechuje największy odsetek niedodiagnozowania [12]. Wszystkie publikacje poświęcone astmie podeszłego wieku określają przebieg kliniczny choroby, jako ciężki lub bardzo ciężki, połączony z licznymi zaostrzeniami oraz dużym ryzykiem zgonu [6]. Z pewnością przyczynia się do tej sytuacji typowa dla podeszłego wieku wielochorobowość, oznaczająca występowanie przynajmniej 3-5. schorzeń przewlekłych w tej grupie wiekowej [10]. Funkcja płuc u tych pacjentów jest wypadkową, wynikającą z nakładania się zmian, związanych ze

starzeniem się układu oddechowego i przebiegiem choroby, zatem często ewoluuje w kierunku trwałych zaburzeń wentylacyjnych, braku odwracalności obturacji oskrzeli i przyspieszonym spadkiem wartości FEV1 [13]. Astma podeszłego wieku wykazuje istotną oporność na leczenie w zakresie działania leków rozkurczowych, czyli β 2-mimetyków oraz przeciwzapalnych glikokortykosteroidów, a trudności terapeutyczne potęgują częste zaburzenia funkcji poznawczych i manualnych [14].

2. Fenotypy odnoszące się do czynników spustowych.

Alergeny odgrywają z pewnością mniejszą rolę w etiologii astmy podeszłego wieku, co nie oznacza, że nie należy ich brać pod uwagę.

Trzeba tylko podkreślić, iż w tej grupie wiekowej obserwuje się częstszą nadwrażliwość IgE zależną na alergeny wewnątrzdomowe (karaluchy, roztocze, sierść i naskórek zwierząt, grzyby pleśniowe), a wśród osób pracujących zdarzają się uczulenia na alergeny zawodowe drobnocząsteczkowe [15]. Zarówno w warunkach domowych, jak i w miejscu pracy występują substancje drażniące drogi oddechowe, sprzyjające włóknieniu oskrzeli oraz zmianom strukturalnym nabłonka oddechowego, umożliwiającym penetrację alergenów do komórek prezentujących i efektorowych [16]. Aspiryna i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą mieć znaczenie w etiologii astmy podeszłego wieku ze względu na wzrost liczby przypadków nadwrażliwości wraz z wiekiem, szczególnie u kobiet oraz częstszym przyjmowaniem tych preparatów z powodu zwyrodnieniowych schorzeń układu ruchu przez tych chorych [17]. Niezwykle istotną rolę etiologiczną odgrywają infekcje wirusowe, grzybicze i bakteryjne, które zwykle powodują pierwsze objawy astmy w LOEA, ponadto uruchamiają mechanizmy zapalne należące do odporności wrodzonej oraz mechanizmy epigenetyczne [18].

3. Fenotypy zapalne

Trzy podstawowe fenotypy zapalenia astmatycznego to jest eozynofilowy, neutrofilowy oraz ubogokomórkowy ściśle przynależą do określonych mechanizmów zapalenia i mechanizmów naprawczych.

Na podstawie dominacji jednej z populacji komórkowych zaangażowanych w proces zapalny można wnioskować o występowaniu określonej postaci klinicznej choroby [2]. Najlepiej poznany typ zapalenia eozynofilowego występuje również w astmie podeszłego wieku, ale proces starzenia wpływa na zmiany zapalenia astmatycznego dróg oddechowych, w którym ujawniają swoją aktywność także inne komórki zapalne. Badania popłuczyn oskrzelowych wykazują wzrost liczby neutrofilów oraz limfocytów CD4+, które demonstrują wzrost ekspresji cząstek HDL-DR i CD69 wraz z wiekiem, co obserwuje się również w odniesieniu do chorych na astmę [7]. Ponadto przypuszcza się, że typ zapalenia neutrofilowego odpowiada za ciężki przebieg astmy u osób w podeszłym wieku, może również określać zmiany strukturalne i spadek FEV1, związany z aktywnością IL-8, elastazy neutrofilowej i metalloproteinazy 9 [1]

Endotypy astmy podeszłego wieku

Klasyfikacja endotypowa astmy oskrzelowej opiera się na 7 cechach charakteryzujących chorobę na zasadzie potwierdzenia rozpoznania endotypu astmy na podstawie występowania w nim przynajmniej 5. wytypowanych cech. Cechy te z drugiej strony określają fenotypy astmy, dlatego w większej części endotyp tworzony jest przez klaster fenotypów, przy czym proponuje się pewne ograniczenia, mogące zdaniem autorów, zmniejszyć relatywizm podejścia do problemu [19]. Zatem proponuje się, aby choroby współwystępujące z astmą nie były cechą endotypu, ponieważ wpływają one wyłącznie na rodzaj fenotypu astmy, podobnie jak cechy zachowania chorego, określające jego

spolegliwość terapeutyczną (compliance), psychopatologię oraz zaburzenia osobowości, co organiczna opisowo, w sposób trudny do zaakceptowania, pierwszą cechą endotypu, jaką jest charakterystyka kliniczna [3]. W sposób szczególny dotyka to podejście endotypowania astmy podeszłego wieku, w której właściwie wyróżnia się jeden endotyp: ciężki eozynofilowy o późnym początku, który przedstawiono w tabeli 2. [3,20]. Tymczasem możliwy jest sposób endotypowania astmy oskrzelowej podeszłego wieku na podstawie 7. uniwersalnych cech charakteryzujących endotyp choroby, które przedstawiono poniżej.

TABELA 2 Endotyp hipereozynofilowy astmy o późnym początku (wg. 3)

Cecha	Manifestacja
Charakterystyka kliniczna	późny początek, ciężkie zaostrzenia
Biomarkery	eozynofilia obwodowa
Patofizjologia	oporna na leki rozkurczowe, okresowy spadek funkcji płuc wrażliwa na Kortykosteroidy
Genetyka	brak danych
Histopatologia	eozynofilia obwodowa i tkankowa
Epidemiologia	20% astmy ciężkiej
Odpowiedź na leczenie	większa wrażliwość na sGKS niż wGKS, anty IL-5

1. Charakterystyka kliniczna

Podeszły wiek określa astmę w dwojaki sposób to znaczy wskazuje na występowanie astmy długotrwałej (LSA) i astmy o późnym początku (LOEA). W etiologii tej astmy alergeny mogą odgrywać pewną rolę, ale nie najważniejszą, ponieważ bardziej istotne znaczenie mają infekcje wirusowe (RSV, grypa) i bakteryjne oraz ich toksyny, które są źródłem superantygenów [21]. Hipotezę powyższą sugeruje fakt, że pierwsze objawy astmy u osób dorosłych pojawiają się po ostrej infekcji wirusowej, lub bakteryjnej układu oddechowego. Obecne w środowisku wewnętrznym (drogi oddechowe) i środowisku zewnętrznym (mieszkanie, miejsce pracy) proteazy pasożytów, owadów, stawonogów grzybów mogą aktywować zależne od TLR oraz PAR mechanizmy odporności wrodzonej, przy czym czynniki zewnątrzpochodne odgrywają mniejszą rolę, niż czynniki wewnątrzpochodne [5]

2. Biomarkery

W porównaniu do młodszej grupy wiekowej, u starszych astmatyków nadreaktywność oskrzeli występuje częściej i jest bardziej nasilona, co

charakteryzuje cięższy przebieg astmy [7].

Ponieważ nadwrażliwość alergiczną obserwuje się rzadziej, dlatego, oprócz Th2, w procesie tym mogą uczestniczyć również Th1 oraz Th17 [5]. W reakcji immunologicznej zależnej od receptorów TLR z udziałem Th1, komórkami kompetentnymi immunologicznie są makrofagi/monocyty i komórki nabłonka, generujące TNF- α , w fazie indukcyjnej, a w fazie efektorowej neutrofile. Zapalenie astmatyczne z przewagą neutrofilów obserwuje się w astmie oskrzelowej o ciężkim przebiegu, stąd sugestia, że w LSA i LOEA obserwuje się cięższe postaci choroby [22]. Eozynofile generalnie wydają się odgrywać mniejszą rolę w zapaleniu astmatycznym osób starszych, ale w endotypie eozynofilowym o późnym początku to właśnie krwinka kwasochłonna jest biomarkerem astmy (Tab. 2) [19]

3. Patofizjologia

W astmie podeszłego wieku, szczególnie w LSA obserwuje się modyfikację patofizjologii choroby przez zmiany związane ze starzeniem się układu oddechowego, które obejmują trwałe zaburzenia wentylacji, pułpkę powietrzną oraz zmniejszenie uczucia duszności [23]. Pacjenci w starszym wieku, chorujący na LSA, osiągają średnio 59% normy FEV1 podczas wykonywania spirometrii, natomiast chorzy z LOEA wydychają średnio 73% normy tego parametru. Ponadto tylko 18% pacjentów w podeszłym wieku, długo chorujących na astmę oskrzelową osiąga wartości prawidłowe FEV1 po podaniu bronchodilatatora. Zjawisko to wynika z większego rocznego spadku FEV1, obserwowanego u chorych na astmę w porównaniu z osobami zdrowymi oraz zmian związanych z przebudową (remodelingiem) oskrzeli podczas długiego czasu trwania choroby [24]. Na utrwalone zaburzenia wentylacji wskazują badania prospektywne wykonane za pomocą HRCT (ang. – high resolution computerized tomography), które wykazały nieodwracalność zmian typu zgrubienia ściany oskrzeli, rozstrzeni oskrzeli, zalegania śluzu, zacienień śródzrazikowych i grubych zacienień linearnych, ogniskowych przejaśnień oraz rozedmy [25]. Powyższe zmiany nie ulegały modyfikacji w czasie 6-letniej obserwacji grupy chorych na astmę oskrzelową.

4. Genetyka

Nie ujawniono do tej pory zmian genomu astmy, które charakteryzowałyby chorobę w wieku podeszłym. Badania ostatnich lat wskazują na możliwości wpływu dwóch segmentów odporności wrodzonej oraz infekcji na ekspresję genów, kształtujących prawdopodobnie genom choroby.

- **Pierwszy segment wiąże się z aktywacją receptorów TLR, dającą w efekcie reakcje zależne od limfocytów Th1.**
- **Drugi – z receptorami PAR, reakcjami zależnymi od limfocytów Th2, które nazywa się epigenetycznymi [26].**

W pierwszym przypadku aktywnymi komórkami astmatycznego zapalenia stają się neutrofile, natomiast w drugim – mastocyty i eozynofile [27]. Proteazy nabłonka oddechowego oraz tryptazy mastocytów, działając na PAR2 zmniejszają produkcję prostaglandyny E2 i aktywność cyklooksygenazy -2 (COX-2), co zwiększa skurcz oskrzeli i masę mięśni gładkich [28]. W podeszłym wieku mechanizm ten może zależeć od proteaz serynowych i cysteinylowych bakterii oraz β -glikanów grzybów, które występują obficie w drogach oddechowych i środowisku osób starszych. Wydaje się, że powyższe zjawiska odpowiadają w głównej mierze za zróżnicowanie fenotypów i endotypów astmy w różnych grupach wiekowych, w tym – dzieciństwa i wieku podeszłego [29]

5 Histopatologia

Objawy astmy podeszłego wieku nasilają się zwykle w godzinach nocnych, co, łącznie z częstszymi zaostrzeniami choroby, sugeruje określoną lokalizację astmatycznego zapalenia [30]. Możliwe, że w astmie podeszłego wieku przeważają zmiany zapalne z zakresie oskrzeli o średnicy poniżej 2mm, które również ulegają przebudowie i powodują trwałe upośledzenie wentylacji.

Wiadomo, że zapalenie astmatyczne w zakresie drobnych oskrzeli wydaje się odgrywać zasadniczą rolę w astmie wysiłkowej, nocnej oraz w ataku – zaostrzeniu astmy [31].

Obwodowe drogi oddechowe, obejmujące oskrzeliki końcowe, oskrzeliki oddechowe i przewody pęcherzykowe, charakteryzuje proces zapalny typu astmatycznego w takich przypadkach, ale podobne zjawiska obserwuje się również w POChP, co powoduje trudności w diagnostyce różnicowej [32].

6. Epidemiologia

Częstość występowania LOEA szacuje się na 7% chorych na astmę [15]. Duże badanie epidemiologiczne przeprowadzone w USA wykazało, że astma oskrzelowa w populacji osób dorosłych dotyczy częściej kobiet, u których obserwowano 1,8 raza większy współczynnik ryzyka rozwoju choroby w porównaniu z grupą mężczyzn [33]. Interesujące wyniki innych badań epidemiologicznych wskazują jednak, że wraz z wiekiem występuje zjawisko zmniejszania się liczby przypadków astmy w ogóle oraz zaciera się różnica pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn [34].

7. Skuteczność leczenia

Objawy astmy oskrzelowej podeszłego wieku w mniejszym stopniu poddają się kontroli farmakologicznej. W tej grupie wiekowej chorych na astmę obserwuje się:

- obniżenie skuteczności β 2-mimetyków i wGKS,
- natomiast zachowana wydaje się skuteczność cholinolityków [35].
- obserwuje się również większą skuteczność aerozoli, zawierających super drobne cząstki [36].

Efektom depozycji wGKS, zawierającego super drobne cząstki w oskrzelach o małej średnicy jest kontrola choroby, poprawa jakości życia pacjenta, poprawa wartości badań czynnościowych płuc, zmniejszona pułapka powietrza w czasie wydechu, co można wykazać w tomografii komputerowej [37]. Wprowadzenie do leczenia chorych w tej grupie wiekowej terapii komplementarnej w postaci długo działającego β 2-mimetyku i wGKS w inhalatorze hybrydowym znacznie zwiększa skuteczność terapii inhalacyjnej [38].

W endotypie astmy o późnym początku, charakteryzującym się hipereozynofilią można wziąć pod uwagę dobry efekt terapii przeciwciałem monoklonalnym dla interleukiny 5 (anty-IL-5), jako leczenie alternatywne wobec skutecznych również systemowych i wziewnych GKS [39].



Piśmiennictwo DOSTĘPNE W REDAKCJI

Adres do korespondencji:
Bernard Panaszek
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii 50-367 Wrocław ul. Pasteura 4
e-mail: bernard.panaszek@am.wroc.pl
Tel. 71/7842521, fax. 71/7842529

Pracę nadesłano 2012.04.03
Zaakceptowano do druku 2012.04.06

Zamknij

Drukuj