

Powiązania patogenetyczne i kliniczne pomiędzy

astmą oskrzelową niealergiczną, a niealergicznymi schorzeniami górnych dróg oddechowych

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

Relationship between pathogenesis and clinical stage of non-allergic asthma and the upper , non-allergic respiratory tract diseases

S U M M A R Y

Non-allergic asthma is a heterogeneous and difficult for the definition syndrome with a complex ethiopathogenesis. Also appears ambiguous differentiation between this phenotype- endotype of asthma with allergic asthma, which is better defined endotype of disease characterized by eosinophilic inflammation, controlled by Th2 lymphocytes and IgE - dependent. A particular type of bronchitis, called asthmatic inflammation, representing the two forms of the disease also affects the condition of the upper respiratory tract. According to the hypothesis of a united, integrated airways in terms of their morphology and function, rhinitis, sinusitis and otitis has a significant impact on the pathogenesis of asthma and its clinical course. According to epidemiological studies about 80% of patients with asthma has the characteristic symptoms of rhinitis. A well-documented link between allergic rhinitis, occurring in approximately 40% of asthma patients refers to the presence of airway hyperresponsiveness accompanying rhinitis prior to occurrence of asthma symptoms. An important problem, but difficult to explain are the relationships between non-allergic rhinitis and sinusitis, and asthma, especially non-allergic asthma.

Astma oskrzelowa niealergiczna stanowi heterogenny i trudny do zdefiniowania zespół chorobowy o złożonej etiopatogenezie. Niejednoznaczne wydaje się również różnicowanie tego fenotypu astmy z astmą alergiczną, która jest lepiej poznanym endotypem choroby, charakteryzującym się zapaleniem eozynofilowym, kontrolowanym przez limfocyty Th2 z udziałem IgE. Szczególny typ zapalenia oskrzeli, zwany astmatycznym, występujący w obydwu postaciach choroby wpływa również na stan górnych dróg oddechowych. Zgodnie z hipotezą wspólnych zintegrowanych pod względem morfologii i funkcji dróg oddechowych , zapalenie nosa, zatok obocznych i ucha środkowego ma istotny wpływ na patogenezę astmy i jej przebieg kliniczny. Według badań epidemiologicznych około 80% pacjentów z astmą ma dolegliwości charakterystyczne dla nieżyty nosa.

Dobrze udokumentowany związek pomiędzy alergicznym nieżytem nosa, występującym u około 40% chorych na astmę dotyczy obecności nadreaktywności oskrzeli towarzyszącej zapaleniu nosa przed wystąpieniem objawów astmy. Istotnym, ale trudnym do wyjaśnienia problemem są powiązania pomiędzy niealergicznym nieżytem nosa i zatok, a astmą oskrzelową, a szczególnie astmą niealergiczną.

Panaszek B.: Powiązania patogenetyczne i kliniczne pomiędzy astmą oskrzelową niealergiczną, a niealergicznymi schorzeniami górnych dróg oddechowych. *Alergia*, 2013, 1: 37-39

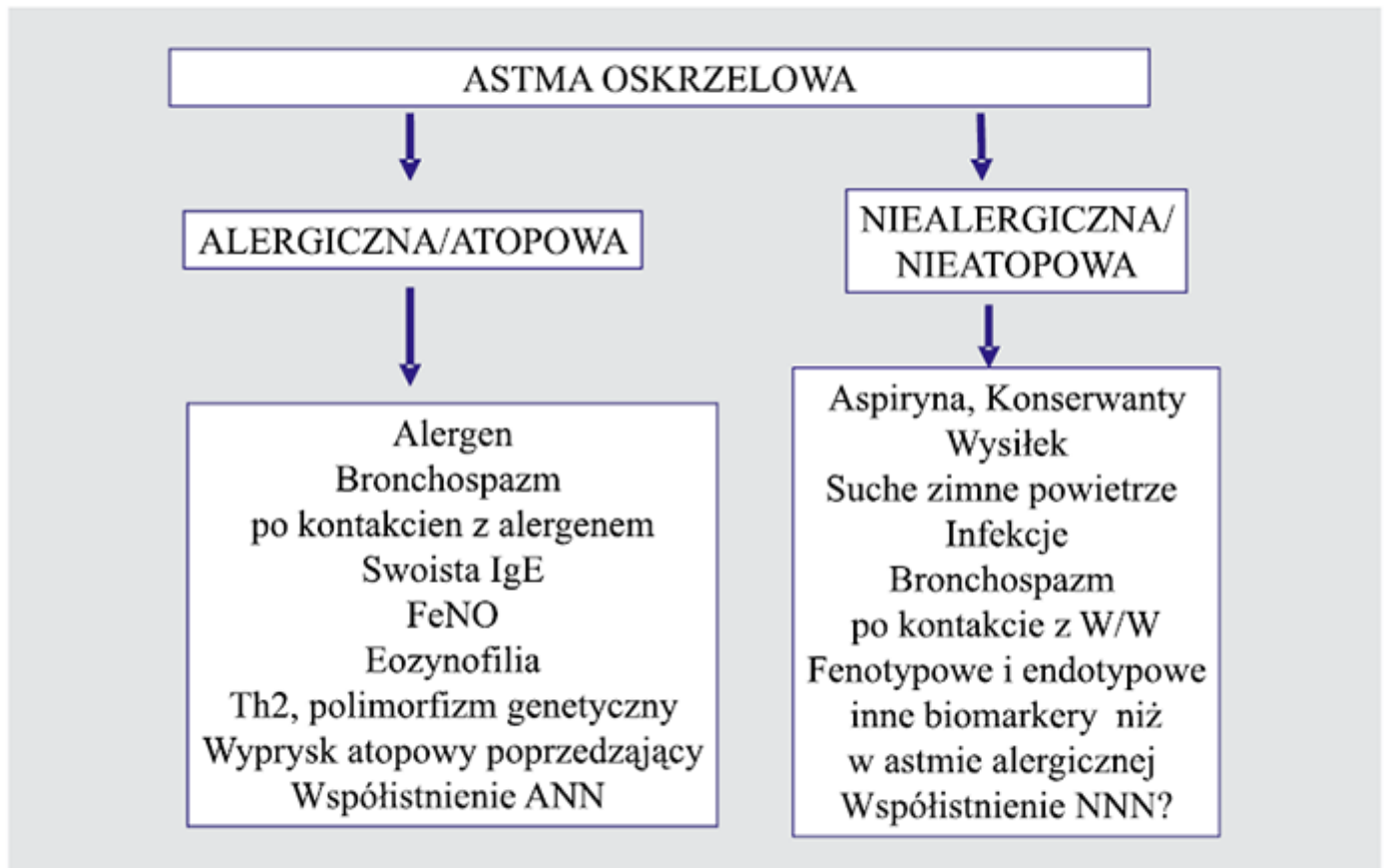


Astma oskrzelowa niealergiczna stanowi heterogenny i trudny do zdefiniowania zespół chorobowy o złożonej etiopatogenezie, w której alergeny wydają się odgrywać znacznie mniejszą rolę niż inne czynniki działające na nabłonek dróg oddechowych [1]. Wśród tych czynników należy wymienić wirusy, bakterie i grzyby, które, jako molekularne cząstki patogenne – PAMPs (pathogen associated molecular pattern) uszkodzają nabłonek oddechowy poprzez swoje toksyny oraz ich ligandy, albo stanowią superantygeny zmieniające fenotypowo komórki dendrytyczne w kierunku odpowiedzi kontrolowanej przez limfocyty Th2 [2]. Większość tych zjawisk znajduje się w obszarze segmentu odporności wrodzonej oraz mechanizmów epigenetycznych, które przybliżają zrozumienie patomechanizmu astmy niealergiczej, dotyczącego w szczególności wiodącej roli limfocytów Th2 w tej postaci choroby. Zmienna historia naturalna astmy (np. częstość i remisja objawów) może być wynikiem zmian epigenetycznych, takich jak metylacja DNA, kowalencyjna modyfikacja histonów, zmiany mikroRNA oraz zmiany chromatyny, po wczesnej lub późnej ekspozycji na czynniki środowiskowe [3].

Z wyszczególnionych powyżej powodów trudne i niejednoznaczne wydaje się również różnicowanie fenotypowe i endotypowe tej postaci astmy z astmą alergiczną, mimo że astma alergiczna stanowi bardziej spójny endotyp choroby, charakteryzujący się zapaleniem eozynofilowym, kontrolowanym przez limfocyty Th2 z udziałem IgE [4] (Rys. 1). W tej sytuacji łatwiej wykazuje się powiązania alergicznego zapalenia nosa z alergiczną astmą oskrzelową, natomiast relacje pomiędzy niealergicznym zapaleniem nosa, a astmą we wszystkich przypadkach i astmą niealergiczną w szczególności znacznie trudniej jest udowodnić.

Szczególny typ zapalenia oskrzeli, zwany astmatycznym, występujący w obydwu postaciach choroby wpływa również na stan górnych dróg oddechowych. Zgodnie z hipotezą wspólnych zintegrowanych pod względem morfologii i funkcji dróg oddechowych, zapalenie nosa, zatok obocznych i ucha środkowego ma istotny wpływ na patogenezę astmy i jej przebieg kliniczny [5]. Według badań epidemiologicznych około 80% pacjentów z astmą wykazuje dolegliwości charakterystyczne dla nieżytu nosa. Dobrze udokumentowany związek pomiędzy alergicznym nieżytem nosa, występującym u około 40% chorych na astmę dotyczy obecności nadreaktywności oskrzeli towarzyszącej zapaleniu nosa przed wystąpieniem objawów astmy [6].

Niektóre cechy fenotypowe i endotypowe różnicujące astmę oskrzelową alergiczną i niealergiczną



FeNO – tlenek azotu w wydychanym powietrzu, ANN – alergiczny nieżyt nosa, NNN – niealergiczny nieżyt nosa

Objawowy, nieleczony nieżyt nosa jest częstą przyczyną złej kontroli astmy, jak również stwarza ryzyko częstszych zaostrzeń choroby.

Istotnym, ale trudnym do wyjaśnienia problemem są powiązania pomiędzy niealergicznym nieżytem nosa i zatok, a astmą oskrzelową, a szczególnie astmą niealergiczną [7]. Wśród trzech głównych, wyodrębnionych klinicznie zapaleń nosa wyróżnia się infekcyjny, alergiczny i niealergiczny. Niealergiczny nieżyt nosa (NNN) stanowi heterogenne schorzenie u osób nieobciążonych rodzinnie chorobą alergiczną (nieatopowych) z ujemnymi testami skórnymi z alergenami oraz nieobecnością swoistych IgE dla tych alergenów, głównie wziewnych. Przyczyną objawów może być dysfunkcja układu wegetatywnego (naczynioruchowy), leki (alfa-blokery, inhibitory ACE, aspiryna i NLPZ, alfa-mimetyki długo stosowane, kokaina), alkohol, hormony (ciąża, okres dojrzewania, antykoncepcja, hormonalna terapia zastępcza), ciało obce, polipy i inne zmiany strukturalne nosa [8]. Rzadką postacią NNN jest eozynofilowe, albo niealergiczne zapalenie nosa z eozynofilią (NARES – non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome), ponadto NNN związany z niedoczynnością tarczycy lub mukowiscydozą. Badaniem cytologicznym, na podstawie określenia liczby komórek dominujących w procesie zapalnym, można wyróżnić NNN z eozynofilią, neutrofilią, mastocytozą oraz mastocytozą z eozynofilią [7].

Zintegrowane drogi oddechowe

Proces zapalny w zakresie górnych i dolnych dróg oddechowych w aspekcie wspólnych populacji aktywnych immunologicznie komórek, jednakowych cytokin i mediatorów przez nie wydzielanych oraz skutków ich działania wykazuje pewne podobieństwa, które przemawiają za hipotezą zintegrowanych dróg oddechowych (integrated airways, united airways) [9].

Według tej hipotezy, zapalenie obejmuje równocześnie każde piętro dróg oddechowych, tworząc wspólną patologiczną całość najbardziej zaznaczoną w zakresie powiązań pomiędzy zapaleniem nosa i astmą oskrzelową [10].

Ważną rolę we wspólnej patologii górnych i dolnych dróg oddechowych odgrywa odruch nosowo – oskrzelowy oraz aspiracja wydzieliny, zawierającej w swoim składzie mnóstwo patogenów, aktywnych komórek i ich cytokin oraz mediatorów zapalnych z jamy nosowo-gardłowej do oskrzeli [6]. Funkcje nosa zogniskowane na utrzymaniu homeostazy całych dróg oddechowych wymagają szybkiej reakcji na bodźce fizyczne i chemiczne, co zapewnia złożone unerwienie nosa składające się z czuciowych receptorów zakończeń włókien nerwowych układu parasympatycznego i współczulnego. Nerwy czuciowe przesyłają sygnały z błony śluzowej, generowane przez takie doznania, jak świąd i odruchowe kichanie, do gruczołów śluzowych i naczyń błony śluzowej nosa i drzewa oskrzelowego, ale aparat homeostatyczny nosa, drogą nerwową otrzymuje również impulsy z innych narządów związanych nie tylko z drogami oddechowymi.

Te dodatkowe, sygnały analizowane w unerwieniu nosa mogą wpływać na funkcje fizjologiczne drzewa oskrzelowego. Zjawiska te znacznie nasilają się w niealergicznym zapaleniu nosa, aktywując neurogenne zapalenie i uwolnienie neuropeptydów z nocycceptywnych receptorów nerwów czuciowych, powodujących neurogenną nadreaktywność dróg oddechowych. Molekularne mechanizmy tej nadreaktywności związane są z interakcją pomiędzy unerwieniem nosa i aktywnością układu immunologicznego, skutkując odruchem nosowo-oskrzelowym [11].

Wspomniane powyżej zależności rozpatruje się zwykle w aspekcie uwarunkowań genetycznych i środowiskowych pomiędzy alergicznym nieżytem nosa i astmą oskrzelową, ale ustalenia te można w pewnym zakresie ekstrapolować na zjawiska obejmujące wspólne ogniwa patogenetyczne NNN i astmy [10]. Poza tym jedyną cechą patogenetyczną odróżniającą alergiczny nieżyt nosa od NNN stanowi zależność procesu zapalnego od IgE, dlatego diagnostyka różnicowa obydwu postaci klinicznych obejmuje głównie wykazanie lub wykluczenie nadwrażliwości alergicznej pierwszego typu, natychmiastowej, jako przyczyny stanu zapalnego nosa. Ponadto, u niektórych pacjentów z NNN obserwuje się lokalną produkcję IgE oraz dodatni test prowokacyjny z alergenem wziewnym (roztocze), pomimo braku systemowych cech skazy atopowej [13].

Niealergiczny nieżyt nosa i zatok

Proces zapalny NNN często obejmuje również zatoki przynosowe, co sugeruje łączenie obydwu schorzeń w jeden zespół chorobowy [12]. Podkreśla się konieczność różnicowania infekcyjnego zapalenia z przewlekłym NNN i zatok (rhinosinusitis) ze względu na odmienny sposób diagnostyki i leczenia tych schorzeń. Szczególnie ważna wydaje się rola infekcji wirusowych w NNN, których objawy wymagają różnicowania z reakcjami nadwrażliwości błony śluzowej nosa na inne czynniki zewnętrzne, wywołujące podobne objawy [14]. Bardzo możliwe, że w etiopatogenezie NNN, oprócz zapalenia neurogennego (neuropeptydy, odruch aksonowy), odgrywają rolę elementy segmentu odporności wrodzonej, modyfikujące aktywność limfocytów T, a nawet reakcje autoimmunologiczne [15]. Mimo stosowania obecnie nowoczesnych metod diagnostycznych, obrazowania stanu nosa i zatok za pomocą tomografii komputerowej, nadal daleki wydaje się cel sprecyzowania kryteriów do rozpoznania fenotypu lub endotypu NNN [12]. Wciąż nie ma pewności czym różni się rola komórek immunologicznie aktywnych, w tym komórek dendrytycznych i eozynofiliów w NNN i alergicznym nieżycie nosa i jakie biomarkery charakteryzują i różnicują te dwie odmienne postaci zapalenia nosa [16]. Szczegółowe badania biopsji błony śluzowej nosa wykazują wprawdzie ścisłą interakcję komórek nacieku zapalnego z nabłonkiem oddechowym w NNN, ale rozwiązuje to zaledwie fragment problemu poznawczego, znacznie zresztą mniejszy i uboższy w porównaniu z opracowaniem tego zagadnienia w alergicznym zapaleniu nosa [17].

Patogeny wirusowe i bakteryjne mogą aktywować komórki nabłonka, które produkują liczne cytokiny chemotaktyczne wobec limfocytów T, neutrofilów i eozynofiliów, które zasiedlają błonę śluzową nosa. Możliwe, że w NNN kluczową rolę odgrywają limfocyty o fenotypie Th17, które

poprzez cytokiny, głównie IL-17A stymulują fibroblasty, makrofagi i komórki śródbłonka naczyń do produkcji prozapalnych czynników w postaci IL-4, IL-6, IL-8, TNF-a i chemokin [18]. Podobny obraz procesu zapalnego stwierdza się w astmie niealergiczej, ponadto aktywne limfocyty mogą migrować do dolnych dróg oddechowych w systemie tkanki limfoidalnej związanej z błonami śluzowymi – MALT (mucosa associated lymphoid tissue) [19]. Wobec powyższego zrozumiąły wydaje się związek pomiędzy zapaleniem nosa spowodowanym infekcją wirusową, a nadreaktywnością oskrzeli, która jest wynikiem astmatycznego zapalenia [20].

Wpływ niealergicznego nieżytu nosa na astmę

Współwystępowanie NNN i astmy obserwuje się rzadziej niż astmy z alergicznym zapaleniem nosa [21]. Tym niemniej, szereg badań epidemiologicznych wskazuje na duże znaczenie przewlekłego zapalenia nosa, jako czynnika ryzyka wystąpienia astmy oskrzelowej bez względu na status atopowy chorego [22]. W opublikowanych ostatnio wynikach badań epidemiologicznych, prowadzonych w ramach międzynarodowego programu ISAAC na dużej populacji dzieci i młodzieży wykazano, że nieinfekcyjny nieżyt nosa jest częstym zjawiskiem w tej grupie pacjentów [23]. Interesujące, że nie stwierdzono w tych badaniach istotnego związku pomiędzy nadwrażliwością alergiczną (skazą atopową), a częstością występowania przewlekłego zapalenia nosa, natomiast wykazano wysoce istotną zależność pomiędzy zapaleniem nosa i ryzykiem wystąpienia astmy niezależnie od tego, czy pacjent miał alergiczne, czy niealergiczne przewlekłe zapalenie nosa.

Ponadto, zwrócono uwagę na znaczenie czynników środowiskowych takich jak wilgotność pomieszczeń i obecność w nich kuchenek gazowych, jako znaczących czynników ryzyka wystąpieniu objawów zapalenia nosa.

Zależności pomiędzy NNN i zatok oraz astmą oskrzelową dyskutowane są w piśmiennictwie od prawie 100 lat, a ostatnio koncentrują się na oddziaływaniu stanu zapalnego górnych dróg oddechowych na cięższy przebieg i niepełną kontrolę choroby.

Szczególnie wyraźne relacje w tym zakresie obserwuje się u chorych z nadwrażliwością na aspirynę i NLPZ, u których ciężki przebieg NNN i zatok koresponduje z ciężką postacią astmy oskrzelowej [24]. Wspólnym wykładnikiem NNN i astmy w tych przypadkach jest tkankowa eozynofilia, charakterystyczna dla astmy niealergiczej, będąca efektem procesu zapalnego związanego z zaburzeniami metabolizmu kwasu arachidonowego poprzez nieimmunologiczne, chemiczne blokowanie mikrosomalnej cyklooksygnyazy przez te leki, skutkującej wzrostem produkcji leukotrienów cysteinylowych [25].

Implikacje terapeutyczne

Najczęstsze powiązania i wzajemne oddziaływania, które zależą od tkankowej eozynofilii to jest niealergiczej astmy oskrzelowej oraz nieinfekcyjnego NNN i zatok z eozynofilią, lub NNN z polipami uzasadniają stosowanie kortykosteroidów miejscowych w każdym przypadku, a czasami – kortykosteroidów systemowych [26] (Tab. 1). W niektórych postaciach NNN i zatok, głównie w naczynioruchowym nieżycie nosa spowodowanym zwiększoną wilgotnością powietrza i zmianą temperatury kortykosteroidy mogą być nieskuteczne [27]. W opcji terapeutycznej należy uwzględnić antyeozynofilowe działanie leków przeciwleukotrienowych, które mogą być stosowane w terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami [28]. Leki przeciwcholinergiczne, takie jak bromek ipratropium są zalecane ze względu na zaburzenia równowagi układu autonomicznego w NNN i astmie niealergiczej i mogą być traktowane jako terapia dodana do wymienionych powyżej preparatów, albo jako terapia podstawowa w przypadkach NNN i zatok zależnych wyłącznie od zapalenia neurogennego [8]. Zmiany strukturalne, szczególnie polipy, towarzyszące NNN i zatok u pacjenta z astmą niealergiczną czasami mogą wymagać zastosowania endoskopowych metod chirurgicznych do usunięcia tych zmian [28].

TABELA 1 Algorytm postępowania w alergicznym i niealergicznym nieżycie nosa [28]

Leczenie	ANN	NNN
Kortykosteroidy miejscowe i systemowe	+	+
Leki przeciwhistaminowe systemowe	-	+
- pierwszej generacji	+	-
- drugiej generacji		
Leki przeciwhistaminowe miejscowe	+	+
Leki anemizujące (miejscowe i systemowe)	-	+
Kromony miejscowe	+	-
Bromek ipratropium	-	+
Leki przeciwleukotrienowe	+	+/-
Swoista immunoterapia alergenowa	+	-
Pielęgnacyjne roztwory donosowe, sól fizjologiczna i inne	+	+
Leczenie operacyjne	-	+

+ leczenie polecane, - leczenie niepolecane, +/- leczenie polecane w niektórych przypadkach ANN – alergiczny nieżyt nosa, NNN – niealergiczny nieżyt nosa

Leki przeciwhistaminowe działające ogólnie, zwłaszcza drugiej generacji są mniej skuteczne w terapii NNN i zatok niż w alergicznym zapaleniu nosa, według niektórych opinii, skuteczniejsze w tych przypadkach są antyhistaminiki pierwszej generacji ze względu na ich działanie antycholinergiczne [29]. Natomiast, miejscowe leki przeciwhistaminowe wykazują w NNN z zapaleniem zatok podobną skuteczność jak w alergicznym zapaleniu nosa [30]

Leczenie sanatoryjne, klimatyczne zmniejsza oddziaływanie patogenów i innych czynników środowiskowych, wywołujących NNN i zatok na nabłonek oddechowy górnych dróg oddechowych, a w astmie niealergiczej – działanie tych czynników na nabłonek drzewa oskrzelowego [26]. W przypadkach udowodnionego patomechanizmu, związanego z nietolerancją aspiryny oraz NLPZ

przeciwwskazane jest przyjmowanie leków z tej grupy, które mogą wywołać reakcje anafilaktyczne, a u chorych ze współistniejącą astmą – ostre, zagrażające życiu zaostrzenie [31].

Wśród metod terapeutycznych nie polecanych w terapii standardowej NNN i zatok można wymienić kapsaicynę, która powoduje desensytyzację wolnych zakończeń bezmielinowych włókien C i ogranicza proces zapalny mediowany przez neuropeptydy, ponadto stosowany miejscowo azotan srebra i akupunkturę [28]. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Pracę nadesłano. 2013.03.11
Zaakceptowano do druku 2013.03.19

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)