

Zbornik sestanka:

Imunološki pogled na težko astmo

Sestanek je posvečen



Svetovnemu dnevu imunologije (29. april 2005)



Svetovnemu dnevu astme (3. maj 2005)

Ljubljana, Medicinska fakulteta, april 2005

Urednik zbornika

Mitja Košnik, predsednik Alergološke in imunološke sekcije

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Ljubljana, Medicinska fakulteta

16. april 2005

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.248(082)

IMUNOLOŠKI pogled na težko astmo / [urednik Mitja
Košnik]. -

Ljubljana : Alergološka in imunološka sekcija SZD,
2005

ISBN 961-6456-15-6

Imunološki pogled na težko astmo

Program*

9:00 - 9:20	<i>doc. Mitja Košnik</i> Kaj je težkega pri težki astmi
9:20 - 9:50	<i>prof. Vladimir Kotnik</i> Prispevek imunologije k razumevanju nastanka astme
9:50 - 10:20	<i>prof. Stanislav Šuškovič</i> Ali znamo zdraviti astmo?
10:20 - 10:40	<i>Uroš Krivec, Silvester Kopriva, Vasilija Maček</i> Značilnosti vnetja v dihalnih poteh pri otrocih s ponavljajočim se piskanjem v prsih
10:40 - 11:00	<i>Andreja Borinc, Vasilija Maček</i> Obnavna otroka s težko astmo
11:00 - 11:30	<i>Sabina Škrbat</i> Astma ali KOPB
11:30 - 13:00	Satelitski simpozij GSK in KOSILO
13:00 - 13:20	<i>Rok Cesar, Igor Požek</i> HRCT v opredeljevanju bolnika s težko astmo
13:20 - 13:40	<i>Mateja Marc Malovrh</i> Genotipi in fenotipi astme
13:40 - 14:00	<i>Katarina Osolnik</i> Sindrom Churg Straussove
14:00 - 14:20	<i>Petra Svetina - Šorli</i> Alergijska bronhopulmonalna mikoza
14:20 - 14:40	<i>Nisera Bajrovič, Ema Mušič</i> Anafilaksija po sistemskih glukokortikoidih
14:40 - 15:00	<i>Luka Camlek</i> Uporaba ciklosporina pri težki astmi
15:00	Občni zbor alergološke sekcije

*Prispevki niso lektorirani in recenzirani. Prispevki odražajo stališča avtorjev in ne nujno tudi stališč ustanov, kjer so zaposleni.

Kaj je težkega pri težki astmi

Mitja Košnik, KOPA Golnik
mitja.kosnik@klinika-golnik.si

Pri težki astmi simptomatika in pljučna funkcija slabo reagirata na zdravila, ki so pri bolnikih z astmo ponavadi učinkovita. Bolniki imajo veliko simptomov, slabo pljučno funkcijo in potrebujejo veliko zdravil. Bolniki s težko astmo potrebujejo pogoste kontrolne preglede, prejemajo kompleksno terapijo in so pogosto hospitalizirani. Imajo lahko zelo huda poslabšanja bolezni. Bolnikov s težko astmo je okrog 5% vseh bolnikov z astmo.

Vzroki slabega nadzora astme

1. Težka astma
2. Težek bolnik (komorbidnost, interakcije zdravil, neugodno okolje)
3. »Težek bolnik« (zanikanje bolezni, slab komplajens)
4. »Težek zdravnik« (neustrezna diagnoza, slabo vodenje in zdravstvena vzgoja)

1. Težka astma

Zares težka astma (krhka astma, odpornost proti glukokortikoidom) je redkejši vzrok za težko vodljivo bolezen.

2. Težave pri diagnozi

Kakšnih 15% bolnikov sploh nima astme, dodatnih 10% pa večino težav povzroča druga bolezen.

Naštejemo pogostejše vzroke: KOPB, bronhiektazije, bronhiolitis, traheobronhomalacija, pljučni embolizmi, disfunkcija glasilk (paradokсна addukcija glasilk med vdihom), hiperventilacijski sindrom, tujek, srčno popuščanje. Posebni entiteti sta alergijska bronhopulmonalna mikoza in sindrom Churg Straussove.

2a. Škodljivo okolje

Stalna izpostavljenost alergenu (na primer na delovnem mestu, senzibilizacija za plesni) večja bronhialno preodzivnost [1,2], in zmanjšuje afiniteto glukokortikoidnih receptorjev [3]. Astmatsko vnetje potencirajo onesnaženo okolje, izpostavljenost endotoksinu in kajenje (4). Psihopatologija bolnika (socialna izolacija, alkoholizem, anksioznost, depresija, psihoze) ali cele družine je lahko ovira pri zdravstveni vzgoji in zavzetosti za zdravljenje [5]. Astmo lahko slabšajo nekatere druge bolezni (gastro-ezofagealni refluks, rinosinuzitis, pogoste viroze) ali zdravila (blokatorji beta receptorjev, nesteroidni antirevmatiki).

3. Slaba zavzetost za zdravljenje

Objektivno spremljanje zavzetosti pokaže, da bolniki uporabijo skoraj polovico manj preprečevalnih zdravil, kot priznajo (6). V eni od raziskav so pokazali, da je bila zavzetost posebno majhna pri bolnikih, ki so imeli pogosta poslabšanja (14% pri bolnikih s poslabšanji in 68% pri bolnikih, ki so bili stabilni) [7]. Vzroki za slabo zavzetost so različni. Nekateri bolniki niso razumeli navodil, drugi pozabljajo vzeti zdravila (jemljejo jih predvsem v obdobjih poslabšanja), tretji se bojijo stranskih učinkov. Nekateri bolniki ne jemljejo zdravil, ker to razumejo kot stigmatizacijo s kronično boleznijo [8]. Nekateri bolniki pa so morda samo slabo poučeni.

3a. Zaznavanje simptomov

Nekateri bolniki zelo slabo zaznavajo simptome, zato so nagnjeni k hudim nenadnim poslabšanjem. Drugi bolniki zelo močno zaznavajo majhne spremembe in čutijo veliko simptomov, kljub temu, da astma objektivno morda sploh ni težko vodljiva.

Klinične značilnosti

Najpogosteje ima bolnik s težko astmo PRED ZDRAVLJENJEM vsakodnevne simptome dušenja in kašlja, nočna prebujanja, slabo zmore telesne napore. Ima stalno obstrukcijo v dihalih s FEV1 pod 60% in hiperinflacijo, ali pa zelo veliko dnevno variabilnost PEF, preko 30%. Včasih pa ima bolnik obdobja stabilne bolezni, ki jih prekinjajo nenadna zelo huda poslabšanja ("krhka astma") [8]. Težka astma je štirikrat pogostejša pri ženskah. Bolniki s težko astmo so pogosteje neatopiki. Z zdravili redko vzpostavimo dober nadzor bolezni.

Patologija

Vprašanje je, ali je težka astma samo najbolj ekstremen del spektra astme z bolj burnim astmatskim vnetjem, ki potrebuje večjo količino zdravil, pri kateri je vnetni proces izrazitejši v malih dihalnih poteh, oziroma je prišlo do preoblikovanja dihalnih poti s fiksno obstrukcijo, ali pa je to povsem svojstvena entiteta z drugačnim nadzorom astmatskega vnetja. Pri bolnikih s težko astmo namreč pogosto najdemo nevtrofilno vnetje. Zaradi genetskih polimorfizmov genov, ki kodirajo citokine ali njihove receptorje, je nadzor nad astmatskim vnetjem težji. Bolniki s polimorfizmom v beta receptorju Gly-16 se slabše odzovejo na bronhodilatator.

Ocena bolezni in zdravljenje

Pri bolniku s težko astmo je treba ponovno preveriti pravilnost diagnoze. To naredimo tudi s pregledom stare zdravstvene dokumentacije, meritvijo pljučne funkcije, CT pljuč in z meritvijo astmatskega vnetja (NO, sputum, bronhialna biopsija). Astmatsko vnetje poskusimo izmeriti v času, ko bolnik ne prejema glukokortikoidov in nato izmeriti še vpliv glukokortikoidov na vnetje [23, 24]. Če diagnoza drži, je treba

ugotoviti in odstraniti morebitne poslabševalne dejavnike v okolju in moteče psihosocialne dejavnike ter zagotoviti dobro zavzetost za zdravljenje.

Oceniti je treba odzivnost na glukokortikoide. Bolniki s težko astmo brez eozinofilcev v induciranjem sputumu so slabo odzivni na glukokortikoide, kar je dobro upoštevati pri vodenju (25). Večkrat se ugotovi, da je astma dobro odzivna na sistemske glukokortikoide, ne pa na inhalacijske. Bolniki z eozinofilnim vnetjem se ponavadi dobro odzovejo na večje odmerke protivnetnih zdravil, ki pridejo v male dihalne poti (26)

Poleg velikega odmerka inhalacijskih glukokortikoidov in dolgodelujočih beta agonistov nekaterim bolnikom s težko astmo dobro koristi dodatek teofilina ali antilevkotriena. Pri bolnikih, ki so na trajnem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi, večkrat predpišemo druge imunosupresive, npr ciklosporin (27). Bolniki s težko alergijsko astmo, ki so nagnjeni k težkim poslabšanjem, so kandidati za zdravljenje s protitelesi proti IgE.

Literatura

1. Sulakvelidze I, Inman MD, Rerecich T et al. Increases in airway eosinophils and interleukin-5 with minimal bronchoconstriction during repeated low dose allergen challenge in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1998; 11: 821–827.
2. *BMC Pulmonary Medicine* 2005;5 :4
3. Nimmagadda SR, Szeffler SJ, Spahn JD et al. Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 87–93.
4. *Thorax* 2005;60;282-287.
5. Fish L, Wilson SR, Latini DM et al. An education program for parents of children with asthma: differences in attendance between smoking and nonsmoking parents. *Am J Public health* 1996; 86: 246–248.
6. Bender B, Wamboldt FS, O'Connor SL et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85 416–421.
7. Milgrom H, Bender B, Ackerson L et al. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1051–1057.
8. Conrad P. The meaning of medications: another look at compliance. *Soc Sci Med* 1985; 20: 29–37.
11. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470–477.
23. Payne DN, McKenzie SA, Stacey S et al. Safety and ethics of bronchoscopy and endobronchial biopsy in difficult asthma. *Arch Dis Child* 2001; 84: 423–426.
24. Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 464–473.
25. *Green. Lancet* 2002; 360: 1715-21.
26. ten Brinke et all. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 601–5..
27. Šuškovič S, Košnik M. Zdravljenje bolnikov z od glukokortikoidov odvisno astmo z majhnimi odmerki ciklosporina. *Zdravniški vestnik* 2004; 73:1-5.

Prispevek imunologije k razumevanju astme

Vladimir Kotnik, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF Ljubljana
E-pošta: vladimir.kotnik@mf.uni-lj.si

Izvelek

Astma ali naduha poznajo zdravniki že več kot 3500 let. Šele pred kratkim pa so spoznali mehanizme, ki vodijo do njenega nastanka. V kratkem obdobju 40 let (od 1920 do 1960), so se v prejšnjem stoletju v temeljih spremenili pogledi na nastanek astme, in danes poznamo z velikimi podrobnostmi, kako do astme pride in kako alergijsko vnetje napreduje v kronično obliko. Kljub temu pa je prav astma dober primer za to, da se z novimi spoznanji spreminjajo že ustaljene domneve o nastanku bolezni. Vsestranski pristopi odkrivajo nove poti, ki vodijo do poglobljenega razumevanja zapletene klinične podobe astme, s tem pa se odpirajo nove poti za zdravljenje. V prispevku poskušamo kronološko opredeliti prispevek imunologije k razumevanju nastanka astme.

Abstract

Clinical picture of asthma is known more than 3500 years. Only recently important mechanisms crucial for understanding development of asthma were elucidated. In a short period of 40 years (1920 to 1960) several basic discoveries lead to the fundamental change in idea how asthma arises. In this moment the most important facts are already known to understand how acute asthma proceeds into the chronic form. Asthma is a good example of diseases in which new scientific facts changed conservative look at the problem. Interdisciplinary approach gives new possibilities for better understanding of the disease and for introduction of new therapeutic interventions. In the paper contribution of immunology for understanding of asthma is given in a chronologic way.

Od kdaj poznamo astmo?

Astma ali naduha ni bolezen današnje dobe, kot to mnogokrat beremo v poljudnem slovstvu. Poznamo jo že tisočletja. Pred 3500 leti so v »Eberjevem« papirusu Egipčanski zdravniki zapisali klinične značilnosti astme, kot jih vidimo še danes. Sama beseda astma je grškega izvora. Homer jo je uporabil v svoji Iliadi, ko je opisoval hude napore, ki so jih grški junaki doživljali, ko so drveli v boj preko ravnice pred Trojo. Petsto let pozneje je Hipokrat isto besedo uporabil za opis bolezenskih znamenj pri nekaterih bolnikih. O astmi pišejo tudi rimski zdravniki. Leta 1190 slavni zdravnik sultana Saladina Maimonides, v svoji knjigi natančno opiše klinična znamenja astme. Posebno poudari nenadne napade oteženega dihanja. Za zdravljenje priporoča dieto s kurjo juho in seveda spolno abstinenco. V sedemnajstem in osemnajstem stoletju so ugotovili, da je pri astmatičnem napadu posebno prizadeto dihanje, zaradi nenadne zožitve bronhiolov. Okoli leta 1960 je postalo jasno, da je astma vnetje, ki nastane zaradi nenavadne vzdražnosti

imunskega sistema, ki ga sprožijo dejavniki kot so pelodi, živalska dlaka in hišni prah. Astma ni redka bolezen, saj prizadene nekje med 10 in 15% prebivalstva.

Za ilustracijo naj navedem nekaj podatkov o razširjenosti in posledicah astme, ko jo navajajo nekateri ameriški viri: Leta 1998 je zbolelo za astmo 17 milijonov Američanov, od tega 4,8 milijona otrok. Astma je bolj razširjena med črnskim prebivalstvom. Črnci zaradi astmatičnih napadov iščejo bolnišnično zdravniško pomoč tri do štirikrat pogosteje kot belci in zaradi nje tudi štiri do šestkrat pogosteje umirajo. V Združenih državah Amerike umre vsako leto okoli 5000 ljudi zaradi astme. V dvajsetih letih (od 1975 do 1995) je smrtnost narasla z 8,2/100.000 na 17,9/100.000 prebivalcev (1,2,3).

Kaj je astma?

Astma je posebna oblika alergije. Prvo definicijo alergije je podal Clemens von Pirquet leta 1906. Pirquet piše, da se nekateri bolniki odzovejo na ponoven stik z določenimi antigeni s specifično drugačnim imunskim odzivom (gr. allos = spremenjen, drugačen in gr. ergo = delati, delovati). Njegova opazovanja sta nadgradila Coca in Cooke leta 1923, ko sta uvedla izraz atopija (gr. atophos – na drugem mestu), da bi razmejila anafilaktične reakcije, ki sta jih opazovala pri živalih, od alergij pri ljudeh. Že onadva sta opazila, da je alergija pogostejša v določenih družinah, prizadene pa okoli 15% prebivalstva. Atopija ni enovita bolezen, pač pa se v tem izrazu skrivajo bolezni kot so: astma, ekcem, seneni nahod, urtikarija in preobčutljivost za hrano. Prausnitz in Kuestner sta leta 1921 pokazala, da lahko preobčutljivost za določen alergen prenesemo z nealergične osebe na alergično (4, 5). Tako je Prausnitz, ki ni bil preobčutljiv za ribje beljakovine, po vbrizganju Kuestnerjevega seruma v podlakt razvil tipično preobčutljivostno reakcijo na mestu, kamor so mu vbrizgali imunski serum. Takoj je postalo jasno, da je eden od mehanizmov nastanka alergije nastanek protiteles. Te vrste protiteles so poimenovali reaginska. Do razvitja RAST in RIST testov je bil Prausnitz-Kuestnerjev reaginski test temeljni test za odkrivanje takojšnje preobčutljivosti.

Z odkritjem imunoglobulinov razreda E leta 1966 je postalo jasno, da imajo nekatere alergijske bolezni poseben način nastanka (6, 7). Pri bolnikih s senenim nahodom, perenialnim rinitisom, astmo in atopijskim ekcemom so našli značilno večje količine specifičnih protiteles razreda IgE, kot pri zdravih ljudeh. V učbeniku klinične imunologije iz leta 1991 (8) so v podrobnosti opisani takratni pogledi na mehanizme nastanka preobčutljivostne reakcije, ki jo posredujejo protitelesa IgE. Protitelesa IgE se vežejo s svojim Fc delom za močno afinitetne receptorje za IgE (Fc_εRI), ki jih najdemo pretežno na mastocitih in tkivnih bazofilcih. Pri tem sodelujejo limfociti T celice pomagalke, ki izdelujejo IL-4 in IFN_γ. Limfociti T celice pomagalke izdelujejo močno glikoziliran dejavnik z imenom IgE potencirajoči dejavnik (IgE potentiating factor – IgE-PF), ki pospešuje nastanek specifičnih molekul IgE in faktor, ki zavira nastajanje IgE (IgE suppressor factor – IgE-SF), ki je slabo glikoziliran. Oba dejavnika se med seboj razlikujeta le po stopnji glikoziliranosti, drugače pa sta povsem identična. Navedena opazovanja potrjujejo nekoliko starejše raziskave (1970), ko so opazili, da nastajanje IgE uspešno nadzirajo limfociti T celice

zaviralke. Tako so zapisali, da obstaja obratno sorazmerje med številom zaviralnih limfocitov T in količino specifičnih IgE. Da je bolezen povezana z dedno zasnovano, ki je značilno izražena v matičnih krvotvornih celicah, so dokazali tako, da so bolezen naključno »prenesli« z atopičnega enojajčnega dvojčka na neatopičnega ob terapevtski presaditvi kostnega mozga. No, danes nekatere od teh ugotovitev ne veljajo več in so jih nadomestile novejša teorije o regulatornem pomenu različnih citokinov, ki so predvsem proizvod celic T_H1 in T_H2 .

Astma, alergija in higienska teorija

Vzrok za nastanek astme je senzibilizacija z alergenom. Obstaja več pogledov na to, kaj je vzrok, da so nekatere osebe sprejemljivejše za nastanek preobčutljivosti kot druge. V zadnjem času se zdi pomembna tako imenovana higienska teorija. Po tej teoriji je pomembno, v kakšnem okolju se izoblikuje novorojenčkov imunski sistem. Alegijski odziv naj bi se v evoluciji razvil za obrambo pred parazitskimi okužbami. Okužbe s paraziti sprožijo močan imunski odziv z dozorevanjem limfocitov T celic pomagalk tipa T_H2 . Posledica tega je nastanek IL-4, ki je pomemben za dozorevanje limfocitov B v plazmatke, ki izdelujejo protitelesa razreda IgE. V raziskavi, ki so jo naredili v Venezueli, so ugotovili, da je med otroci, ki so jih učinkovito zdravili z antihelmintiki, zelo malo atopikov. Zdravljeni otroci očitno niso razvili zmožnosti odziva po tipu T_H2 in torej ne morejo izdelovati ustreznih protiteles razreda IgE. Iz tega sledi, da bi otroci, ki odraščajo v močno onesnaženem okolju, kjer je mnogo alergenov, pogosteje postali alergiki. S presenečenjem pa so postregle raziskave, ki so jih naredili skoraj istočasno v takratni Zahodni in Vzhodni Nemčiji, ko so predpostavili, da bodo otroci, ki živijo v nadvse higienskih razmerah, kot je to v Muenchenu, mnogo redkeje alergiki od otrok, ki živijo v močno onesnaženem industrijskem okolju, kot je to v vzhodno nemškem Halleju. Izkazalo pa se je, da so imeli ravno nasprotno, otroci iz Halleja sicer pogosteje respiratorne okužbe, vendar je bilo med njimi malo alergikov, medtem ko je bilo pri Muenchenskih otrocih ravno obratno. Poskusi na miših so pokazali, da živali, ki so jih takoj ob rojstvu okužili z virusom RSV niso zmožne izdelovati IFN γ , ki je citokin, ki usmeri razvoj limfocitov T_H0 v smer T_H1 . Če takšne miši pozneje v življenju ponovno okužijo z istim virusom, te hudo zbolijo in razvijejo tipičen imunski odziv tipa T_H2 – preobčutljivostni tip. Če poskus ponovijo tako, da miši okužijo z RSV nekaj tednov po rojstvu, te razvijejo močan odziv s proizvodnjo IFN γ . Ko jih ponovno okužijo z istim virusom nekaj mesecev pozneje, miši zbolijo z blago okužbo, veliko proizvodnjo IFN γ in močnim odzivom po načinu T_H1 – varstveni imunski odziv. Ta opazovanja vodijo do zaključka, da okolje v katerem okužbe spodbujajo proizvodnjo citokinov, kot sta IL-10 in TGF- β , ki zmanjšujeta razvoj limfocitov T_H0 v smeri T_H1 ali T_H2 , zmanjšujejo verjetnost nastanka atopije. V higienskem okolju, kjer je malo okužb, torej ni ustreznega zaviranja diferenciacije imunskega odziva, posledica pa je izoblikovanje večjega števila atopikov (9).

Pomen aktivacije mastocitov, tkivnih bazofilcev in eozinofilnih granulocitov za nastanek akutne in kronične astme

IgE se veže z veliko afiniteto za receptorje $Fc_{\epsilon}RI$, ki jih najdemo pretežno na mastocitih in tkivnih bazofilcih. Ljudje z alergijami in parazitskimi okužbami imajo mnogo takšnih celic, ki imajo v svoji membrani vsidrani veliko $Fc_{\epsilon}RI$. Količina $Fc_{\epsilon}RI$ se spreminja sorazmerno s stopnjo aktiviranosti celic. Močno aktivirane celice imajo več receptorjev $Fc_{\epsilon}RI$ in so močnejše občutljive za majhne količine alergenov in tako uspešneje sodelujejo v s specifičnim IgE posredovani preobčutljivosti. Mastociti in tkivni bazofilci izražajo receptorje $Fc_{\epsilon}RI$ konstitutivno in se aktivirajo takrat, ko alergen poveže med seboj dva receptorja, ki imata vezano specifično molekulo IgE. Pri tem pride do degranulacije in spreščanja histamina. Poleg histamina, ki je glavni nevrottransmitter zgodnje preobčutljivostne reakcije sintetizirajo in izločajo mastociti še vrsto drugih mediatorjev, med njimi tudi TNF- α . TNF- α aktivira endotelijske celice, kar povzroči povečano izražanje adhezijskih molekul, kar ima za posledico povečan dotok vnetnih celic in limfocitov. Poleg kemokinov sintetizirajo celice mast tudi citokina IL-4 in IL-13, ki sta pomembna za razvoj odziva po načinu T_H2 . Tako torej mastociti sami perpetuirajo preobčutljivostno reakcijo. Tudi sinteza prostaglandina D2 ima pomembno vlogo pri nadaljevanju preobčutljivostne reakcije. Prostaglandin D2 je namreč pomemben ligand za kemokinski receptor CRTH2 (kemokinski receptor za celice T_H2), ki ga najdemo na limfocitih T_H2 , eozinofilnih in bazofilnih granulocitih. Ta mehanizem dodatno vpliva na nadaljevanje preobčutljivostne reakcije. Pri tem pride do aktivacije eozinofilnih granulocitov. Aktivirani eozinofilni granulociti izločajo močno agresivne toksine in proste radikale, ki učinkovito ubijajo mikroorganizme in parazite, pomembno pa lahko poškodujejo tudi okolišnje tkivo. Eozinofilci so zmožni sintetizirati tudi prostaglandine, levkotriene in citokine, ki so prav tako pomembni za nadaljevanje preobčutljivostne vnetne reakcije. Nastajanje eozinofilcev iz matičnih celic v kostnem mozgu je močno omejeno. Kadar pa se razvije preobčutljivostni imunski odziv (T_H2) in nastane IL-5, se njihova proizvodnja in sproščanje iz kostnega mozga povečata. Eozinofilni granulociti zapuščajo krvni obtok samo takrat, ko so navzoči tako imenovani CC kemokini. Za migracijo eozinofilcev so pomembni eotaksin 1 (CCL11), eotaksin 2 (CCL24) in eotaksin 3 (CCL26) in še nekateri drugi. Z vezavo za ustrezne receptorje usmerjajo potovanje eozinofilcev v tkivo. Za nekatere od navedenih kemokinov je znano, da lahko delujejo tudi na drugačen način. Tako lahko npr. CCL2 deluje kot promotorski dejavnik za nastanek celic T_H2 . Ker imajo celice T_H2 v svoji membrani receptor CCR3, potujejo proti koncentracijskemu gradientu eotaksina. Za eozinofilce ni značilno močno izražanje $Fc_{\epsilon}RI$. Kadar pa so aktivirani, se v njihovi membrani pokaže veliko število teh receptorjev skupaj z receptorji za komplement in $Fc_{\gamma}R$. Takšeni eozinofilni granulociti zdaj lahko degranulirajo zaradi vezave alergen za $Fc_{\epsilon}RI$, ali zaradi aktivacije s komplementnimi odlomki, ali aktivacije $Fc_{\gamma}R$. Eozinofilni granulociti torej dejavno prispevajo k alergijskemu vnetju. Aktivacija eozinofilnih granulocitov je posebno pomembna za pozne reakcije pri takojšnji preobčutljivosti. Te reakcije pa so posebna značilnost astme. Pozna reakcija ima dolgotrajne učinke in je vzrok za kronične oblike alergijskega vnetja, ki se kažejo kot kronična astma. Takšno stanje

posebno spodbuja neprestana navzočnost alergenov, ki spodbuja nastanek specifičnega imunskega odziva tipa T_H2 , ki posledično pospešuje nastanek aktiviranih eozinofilnih granulocitov in posledično spodbujajo dodatno proizvodnjo IgE.

Nekatere spremembe pri alergiji nastanejo še kot stranski proizvod aktivacije mastocitov. Tako sproži degranulacija mastocitov izločanje aktivnih mediatorjev iz živčnih končičev. Zgodi se tako imenovani aksonski refleks, ki ima za posledico vazodilatacijo okolišnjih žil s povečano propustnostjo za tekočino in rdečino. Kljub dokaj podrobnemu poznavanju mehanizma alergijske reakcije pa ostajajo mnoga vprašanja še nerešena. Razvoj novih tehnik, predvsem pa skrbno načrtovani poskusi z ustreznimi kontrolami, bodo v kratkem času potrdili ali ovrgli mnoge od danes sprejetih domnev.

Literatura:

1. Forecasted State-Specific Estimates of Self-Reported Asthma Prevalence - United States, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Morbidity and Mortality Weekly Report 1998 47(47):1022-25.
2. Cannon C, Dunlap N, Earle D, Edelman N, Fulton K, Kunkel S, Neubauer J, Sheller J, Turino G, Wright JR. Update: Future directions for research on diseases of the lung. Am J Res and Cri Care 1998 158 (1): 320-334.
3. Weiss KB, Sullivan SD, Lyttle CS. Trends in the cost of illness for asthma in the United States, 1985-1994. J Allergy Clin Immunol. 2000 Sep;106(3):493-9.
4. Vozelj M. Prausnitz-Kustnerjev test. In: Temelji imunologije Ed. M. Vozelj. DZS, Ljubljana 1985, 356-7.
5. Kotnik V. Imunski odziv kot škoda za bolnika. Med Razgl 1999; 38:suppl 7: 5-13.
6. Ishizaka K, Ishizaka T. Physicochemical properties of reagin antibody. I. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gamma G globulin. J Allergy 1966; 37:169-85.
7. Johanson SGO. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. Lancet 1967; 2:951-3.
8. Allergic Disorders. In: Clinical Immunology. Eds: Brostoff J, Scadding GK, Male D, Roitt IM. Gower Medical Publishing, London 1991, 17.1-17.14.
9. Allergic asthma. In: Immunobiology – the immune system in health and disease. Eds: Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Garland Science Publishing, 6th edition, New York 2005, 523-38.

Ali znamo zdraviti astmo?

Stanislav Šuškovič, KOPA Golnik
stanislav.suskovic@klinika-golnik.si

Astma označuje posebno in perzistentno vnetje dihalnih poti. Nasledki tega vnetja so simptomi astme, bronhialna preodzivnost in vnetno preoblikovanje bronhijev. Slednje povzroči napredujočo in ireverzibilno zaporo dihal. Zaradi vnetnega preoblikovanja bronhijev spada astma podobno kot KOPB med pljučne bolezni s pospešenim upadom pljučne funkcije. To pomeni, da se blaga astma sčasoma pretvori v zmerno in končno težko perzistentno astmo. V prispevku so na kratko nanizana trenutna vedenja o preprečevanju napredovanja zapore dihal pri astmi, pa tudi nekatera opozorila o slabše poznanih vzrokih za povečanja hudosti perzistentne astme.

Astmatsko vnetje zdravimo s protivnetnimi zdravili. Sem sodijo predvsem inhalacijski glukokortikoidi (IGK) in antilevkotrieni (ATL).

ATL in IGK preprečujejo in morda celo zdravijo vnetno preoblikovanje bronhijev. Nasprotno kombinacija inhalacijskega glukokortikoida z dolgodelujočim beta agonistom (LABA) pri poizkusnih živalih celo pospešuje vnetno preoblikovanje bronhijev.

Dolgodelujoči simpatikomimetiki β_2 (salmeterol in formoterol - LABA) delujejo na znotraj celičnem nivoju popolnoma enako, kakor kratko delujoči simpatikomimetiki β_2 (SABA). Delujejo pa podaljšano, zato jih nima smisla predpisovati po potrebi, kar pa je nasprotno nujno pri predpisu SABA. Kajti na redne razmake predpisovani SABA ali LABA povečujejo bronhialno odzivnost ter povzročajo navzkrižno tahifilaksijo.

Zaradi tahifilaksije sprožene z uporabo LABA delujeta salbutamol ali fenoterol suboptimalno, kar je lahko neugodno zlasti v primerih hudega poslabšanja astme.

Zaradi z LABA jatrogeno sprožene tahifilaksije in zmanjšanega bronhoprotektivnega učinkovanja ima lahko bolnik z astmo več simptomov astme in večjo porabo SABA, kar utegne njegovo bolezen umestiti v področje težjih oblik astme.

Predpis samega salmeterola brez IGK je lahko vzrok smrti zaradi astme.

LABA je torej potrebno predpisovati nadvse pazljivo in strogo v skladu s smernicami. Nujno se je treba zavedati, da LABA **niso** protivnetna zdravila, temveč lahko celo pospešujejo astmatsko vnetje. Obratno ATL, ki pa so protivnetna zdravila, enako kot protivnetni IGK povečujejo odzivnost za SABA in zmanjšujejo bronhialno odzivnost.

Pretirano rabo LABA, ki jo opažamo tudi pri nas, je potrebno omejiti. Zdravniki očitno ne ločijo med blago astmo in drugimi, težjimi oblikami astme. Tako zaradi napačnega predpisa zdravil morda celo pretvorijo blago astmo v »psevdo« težko astmo ali pa morda celo v pravo obliko težke astme. Vsekakor pa po nepotrebnem predpisana zdravila ne morejo nikomur koristiti.

Tudi bolniki sami niso povsem brez krivde za slabo urejenost astme. Raje obratno. Zaradi slabe zavzetosti za zdravljenje s protiastmatskimi zdravili imajo po izsledkih nekaterih raziskav »paradokсно« najslabše urejeno astmo ravno tisti bolniki, ki imajo predpisane največje dnevne odmerke IGK.

Vnetno preoblikovanje bronhijev označujejo zadebelitev stene bronhijev, subepitelijska fibroza, hiperplazija mukoznih žlez ter močan razrast gladke muskulature malih bronhijev in bronhiolov. Nasledek vnetnega preoblikovanja bronhijev je napredujoča in ireverzibilna zapora dihal.

Morda je pripisati slab učinek inhalacijskih glukokortikoidov na proces vnetnega preoblikovanja bronhijev temu, da inhalacijski glukokortikoidi s starim freonskim CFC potisnim plinom niso prispeli na pravo mesto v bronhialnem vejevju. Bistveno boljše pljučno penetracijo omogočajo inhalacijski glukokortikoidi z novim HFA potisnim plinom.

ATL pa kot zaužita zdravila po krvi prispejo v vse dele pljuč Morda je to tudi razlog za boljše učinkovitost montelukasta pri preprečevanju in celo zdravljenju začetnega vnetnega preoblikovanja pljuč pri otrocih. Astmatsko vnetje in proces vnetnega preoblikovanja vznikneta sočasno. Zato je zares pomembno, da pričnemo bolnike z astmo takoj po odkritju bolezni pravilno zdraviti s protivnetnimi zdravili. Ker večina astme nastane v otroški dobi, velja to opozorilo še posebej za pediatre.

Pospešen upad pljučne funkcije. Raziskav o dolgoročnem upadu pljučne funkcije pri bolnikih z astmo ni veliko. Vendar so v prav vsaki izmed njih prikazali, da pljučna funkcija upada pomembno hitreje, kot pri primerjalni skupini zdravih oseb.

Pospešeni upad pljučne funkcije je posledica vnetnega preoblikovanja bronhijev. Zato je (bolje rečeno šele bo) preprečevanje ali zdravljenje preoblikovanja nadvse pomemben segment obravnave bolnikov z astmo. Žal je bilo na to temo narejenih še zelo malo raziskav. Vendar pa lahko že sedaj zapišemo, da so v tem pogledu vsaj deloma učinkoviti IGK in ATL. Problem je v tem, da se imunopatogenezi astmatskega vnetja (ki je v večini primerov odlično odzivno na IGK in ATL) in imunopatogenezi vnetnega preoblikovanja bronhijev le deloma prekrivata. V imunopatogenezi vnetnega preoblikovanja bronhijev so žal tudi elementi, ki se na zdravljenje z IGK ne odzivajo. Zato bo za preprečevanje ali celo uspešno zdravljenje vnetnega preoblikovanja bronhijev morda treba najti nova zdravila ali druge ukrepe.

ZAKLJUČKI

1. Astmatsko vnetje je odgovorno za vse manifestacije astme – akutne ali kronične. Najpomembnejša protivnetna zdravila so glukokortikoidi in antilevkotrieni, ki delujejo sinergistično protivnetno.
2. LABA nasprotno delujejo provnetno in so zdravila z možnimi zelo neugodnimi sopojavi, zato jih je treba predpisovati nadvse premišljeno. Nikakor ne »po potrebi«. In vselej le v kombinaciji z IGK, sicer utegnejo povzročiti najtežjo obliko oziroma manifestacijo astme – smrt zaradi astme.
3. Ali smo pozabili na »čiste« IGK? Ocenjujem, da lahko 70% - 75% bolnikov umestimo v blago astmo in jih zdravimo le s samim IGK. Po nepotrebnem predpisana druga protiastmatska zdravila ne koristijo ampak kvečjemu povzročajo različne zaplete.

4. Ne smemo pozabiti, da IGK in ATL sinergistično preprečujejo vnetno preoblikovanje bronhijev in s tem zelo verjetno upočasnijo upad pljučne funkcije pri bolnikih z astmo.
5. IGK in montelukast so varna in učinkovita zdravila v vseh starostnih obdobjih bolnikov z astmo. Morda utegne neprimerna odtegnitev ATL celo povečati stopnjo hudosti perzistentne astme pri otrocih.
6. Učinkovitost IGK verjetno povečujejo vdihovalniki z novim HFA potisnim plinom, ki omogoča opazno globjo penetracijo IGK tudi na skrajno periferijo pljuč, česar vdihovalniki s starim CFC potisnim plinom niso zmogli. S HFA vdihovalniki ki omogočajo dospetje IGK v vse dele bronhialnega sistema si obetamo boljši nadzor astmatskega vnetja, ki poteka v vseh delih bronhialnega sistema.
7. Bolnikom z astmo nudimo premalo pouka. Nepoučeni bolniki v večini primerov ne prejemajo IGK in s tem povečujejo hudost perzistentne astme. Če pa obenem redno prejemajo beta agoniste, tvegajo huda, celo smrtna poslabšanja astme.
8. Nepravilen predpis protiastmatskih zdravil utegne pretvoriti blago v težko astmo.
9. Zaključiti je treba, da je »težka astma« sindrom povzročen z intrinzičnimi lastnostmi astme, nevednimi (»težkimi«) zdravniki in nepoučenimi (»težkimi«) bolniki. Zdravljenje (težke) astme je večplastno in zahteva precej več naporov, kot se morda zdi nepoučenim.

LITERATURA

1. Bateman E, Boushey H, Bousquet J, et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved?: The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 836-844.
2. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891 – 903.
3. Pifferi M, Caramella D, Ragazzo V et al. Montelukast in airway remodeling in children with chronic persistent asthma: an open study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:472-3.
4. Vancker N. Effect of combining salmeterol and fluticasone on the progression of airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;116:1128-34.
5. Holgate S, Golden M, Reynolds A et al. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S18-36.
6. McIvor R, Pizzichini E, Turner M. Potential masking effect of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:924-30.
7. Jackson CM, Lipworth B. Benefit-risk assessment of long-acting beta2-agonists in asthma. *Drug Safety* 2004;27:243-70.
8. Storms W, Chervinsky P, Ghannam A et al. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respiratory Medicine* 2004;98:1051-62.
9. Davies D, Wicks J, Powell R et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:215-25.
10. Peters S. Leukotriene receptor antagonists in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S62-70.
11. Vignola AM, Mirabella F, Conzanzo G et al. Airway remodeling in asthma. *CHEST* 2003;123:S417-22.
12. Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S447-60.
13. Cibella F, Cuttitta G, Belia V et al. Lung function decline in bronchial asthma. *CHEST* 2002;122:1944-8.
14. James A, Palmer L, Kicic E et al. Decline in lung function in the Busselton health study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;
15. Kupczyk M, Kupris I, Gorski P. Long-term deterioration of lung function in asthmatic-outpatients. *Respiration* 2004;71:233-40.
16. Lange P, Vestbo J, Schnohr P. A 15-year followup study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.

Značilnosti vnetja v dihalnih poteh pri otrocih s ponavljajočim piskanjem v prsih

Uroš Krivec, Silvester Kopriva, Andreja Borinc, Peter Korošec*, Izidor Kern*, Vasilija Maček
Pediatrična klinika, *KOPA Golnik
uros.krivec@kclj.si

Veliko otrokom ob prebolevanju prehladnih obolenj v prsih piska. Številni piskanje prerastejo, pri nekaterih pa se epizode ponavljajo in zbolijo z astmo - imajo znake kroničnega vnetja dihalnih poti.

Endoskopija dihal z bronhialno biopsijo je pri otrocih le redko klinično upravičena, zato so bile doslej znane značilnosti tkivnega vnetja zbrane s preučevanjem ozko izbranih skupin bolnikov s težkim potekom bolezni. Nepopolno so opredeljene tudi značilnosti zdravih otroških dihal, saj so invazivne raziskave pri zdravih otrocih etično nesprejemljive.

Kronično vnetje je lahko prisotno že zgodaj v življenju, vendar se značilnosti vnetja pri majhnih otrocih pomembno razlikujejo od značilnosti astmatskega vnetja pri odraslih.

Med celicami bronholaveolarnega izpirka (BAI) pri predšolskih otrocih s ponavljajočim piskanjem prevladujejo limfociti in polimorfonuklearne celice, eozinofilci so običajno redkoštevilni, ne glede na atopijske značilnosti posameznika. Med limfociti imajo otroci relativno manjši delež CD4+ celic in zato nizko razmerje CD4/CD8, kar je pri majhnih otrocih še izraziteje izraženo.

Značilnosti vnetja v tkivu dihalnih poti so znane pri otrocih s hudimi in pogostimi epizodami piskanja v prsih ter otroci s težko astmo. V prvem in drugem letu starosti, kljub izrazitim težavam, bazalna membrana (BM) običajno še ni zadebeljena, pogosto v tkivu prevladujejo limfociti. Kasneje, pri predšolskih in šolskih otrocih s hudo astmo, pa je BM zadebeljena, v sluznic so prisotni eozinofilci.

Kljub omenjenim pomanjkljivostim maloštevilnih raziskav kaže, da se značilnosti vnetja dihalnih poti pri majhnih otrocih s ponavljajočimi epizodami piskanja v prsih pomembno razlikujejo od vnetja v dihalih pri nekoliko starejših otrocih s kliničnimi znaki težke astme.

Težka astma pri otroku

Vasilija Maček, Silvester Kopriva, Andreja Borinc, Matjaž Fležar*, P.K. Jeffery, Izidor Kern*, V. Berce**

Pediatrična klinika, Ljubljana, *KOPA Golnik, **Royal Brompton Hospital, London
vasilija.macek@kclj.si

Težka astma je bolezen, ki za starše in otroka predstavlja resen problem zaradi nenadnih življenjskih ogrožujočih epizod bronhoobstrukcije ali zaradi stalno omejene telesne zmogljivosti zaradi slabe pljučne funkcije.

Pri otrocih poznamo dve obliki krhke (brittle) astme: nenadna huda poslabšanja ob relativno dolgih intervalih, ko otrok nima nobenih težav in astmo s hudimi poslabšanji ob tudi sicer velikih dnevnih nihanjih v PEF. Obe obliki imata samo en vzrok, to je pomanjkljivo zdravljenje. Vzrok nezadostnega zdravljenja je pogostejše kot neredno jemanje ali premajhen odmerek inhalacijskih glukokortikoidov, napačno vdihovanje. Ti otroci so lahko brez težav in imajo normalno pljučno funkcijo ob zmernem ali nizkem odmerku inhaliranih glukokortikoidov.

Otroci s perzistentno hudo zaporo v dihalih predstavljajo problem tako glede diagnostike kot glede zdravljenja. Prognoza bolnikov je resna, čeprav nimajo akutnih življenjskih ogrožujočih epizod bronhoobstrukcije.

V skupino z verjetno astmo so bili vključeni otroci, ki so imeli večkrat izmerjen najmanj 25% porast FEV1 ali PEF po bronhodilatatorju.

Definicija za glukokortikoide rezistentne astme je predvsem spirometrična. Omejitve take definicije so očitne. Pri vseh otrocih je bil začetek težav povezan z virusno okužbo dihal (akutnim bronhilitisom). Ni znano, kakšen delež pri ireverzibilni okvari pljučne funkcije pripada tej okužbi. Nekateri otroci (predvsem otroci kadilk) imajo znižano pljučno funkcijo že ob rojstvu. K ireverzibilni okvari pa lahko privede tudi sama astma zaradi strukturnega preoblikovanja dihal.

Drug pristop pri obravnavi za glukokortikoide rezistentne astme, je zato tudi ocenitev vnetja v dihalih. Vnetje smo ocenjevali z določanjem ECP v induciranjem sputumu, določitvijo NO v izdihanem zraku in s pregledom bioptičnega vzorca, dobljenega z bronhialno biopsijo. Večina preiskovanih otrok je imela povišan ECP v induciranjem sputumu, NO je bil nizek ali normalen in le v dveh primerih povišan. V bioptičnih vzorcih debelina bazalne membrane, ni bila povečana pri vseh otrocih (4,1 - 9,8 mikrom). Kljub temu, da je bila biopsija narejena, ko je bil otrok najmanj 2 meseca brez vsake okužbe dihal, je bila pri vseh izražena nevtrofilija. Imunsko barvanje za CD4, CD8, EG2 in elastazo nevtrofilcev, ni podalo očitne ločitve ali gre predvsem za alergijsko ali predvsem infektivno obliko vnetja. Na rezultate teh preiskav je nedvomno vplivalo tudi zdravljenje z glukokortikoidi.

Menimo, da kajenje staršev in recidivne/perzistentne okužbe z respiratornimi virusi, lahko pomembno prispevajo k okvari pljučne funkcije pri otroku kot tudi k rezistentnosti astme na zdravljenje z glukokortikoidi.

Astma ali kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Sabina Škr gat Kristan, KOPA Golnik
sabina.skr gat@klinika-golnik.si

V svoji čisti in klasični obliki je astma bolezen z začetkom v otroštvu. Označuje jo vnetje v dihalnih poteh, ki se klinično kaže s ponavljajočimi se epizodami dispneje in obstrukcijo v dihalnih poteh, ki je popolnoma reverzibilna na bronhodilatator. Na popolnoma drugem koncu spektra obstruktivne motnje ventilacije je bolnik s KOPB. V »čisti« obliki je to progresivna obstruktivna motnja ventilacije, ki je močno vezana na anamnezo kajenja, bolniki so starejši od 40 let. Obstrukcija ni popolnoma reverzibilna. Prizadete so dihalne poti in pljučni parenhim. Značilna je hiperinflacija pljuč v mirovanju in dinamična hiperinflacija ter motnja difuzijske kapacitete, ki dobro korelira s stopnjo emfizema. V primeru klinične obravnave tako ekstremnih in tipičnih primerov običajno ni dvomov pri postavljanju diagnoze. V resnici pa smo pri obravnavi bolnika z obstruktivno motnjo ventilacije v odrasli dobi in v starosti nemalokrat v dvomih. Del bolnikov ima namreč značilnosti tako ene kot druge bolezni. Ker se pljučna funkcija rutinsko ne meri in vrednoti (v populaciji), se nemalokrat srečamo z bolniki, ki že imajo fiksno obstrukcijo. V nadaljevanju želim izpostaviti dejstva in metode, ki jih je potrebno upoštevati pri diferencialni diagnozi astme in KOPB.

1. KLINIČNE RAZLIKE

značilnosti	astma	KOPB
začetek	mladost, otroštvo	starejši od 40 let
simptomi	epizode dispneje, kašelj, piski	progresivna dispneja
atopija	da	ne
odgovor na zdravljenje		
- bronhodilatator	popolnoma reverzibilna	delno reverzibilna
-kortikosteroid	dober/odličen	slab
kajenje	nekadilci	kadilci
FEV 1	Se normalizira po epizodi poslabšanja	<i>nikoli</i> se ne normalizira, postopno pada z napredovanjem bolezni

2. PREISKAVA PLJUČNE FUNKCIJE

Pri KOPB je obstrukcija pogojena v kombinacijo obstrukcije v dihalnih poteh in emfizemom. Večji del obstrukcije na nivoju dihalnih poti nastane zaradi zožitev na nivoju malih dihal (okoli 75%). Emfizem po drugi strani povzroča dodatno obstrukcijo zaradi izgube sil, ki vzdržujejo odprtost dihalnih poti (t.i. elastic recoil se zmanjša). Del zraka je torej ujet. To ujetje zraka objektiviziramo z meritvijo statičnih volumnov- povečan je rezidualni volumen, bolniki dihajo na višjem nivoju funkcionalne rezidualne kapacitete. Podajnost pljuč je povečana. Posledično je motena mehanika dihanja, dihalno delo je veliko. Stopnja znižanja difuzijske kapacitete dobro odseva stopnjo emfizema.

Reverzibilnost obstrukcije na bronhodilatator je le delna.

Nespecifični provokacijski test z metaholinom je lahko pozitiven, kar pa še ne pomeni, da ima bolnik pridruženo astmo. Bronhialna preodzivnost ni take stopnje, kot jo pričakujemo pri astmi. Poleg tega je pozitiven metaholinski test pri KOPB pogojen z mehničnimi lastnostmi dihalnih poti. Stopnja bronhialne preodzivnosti je v obratnem sorazmerju s stopnjo izhodne (bazalne) zožitve dihalnih poti. Menijo, da je bronhialna preodzivnost pri kadilcu pridobljena. Najpomembneje pa je, da je ne glede na meritve izhodne spirometrije, stopnja bronhialne preodzivnosti pri KOPB dober napovednik pospešenega upada pljučne funkcije.

Pri astmi gre za popolno reverzibilnost obstrukcije na bronhodilatator . V smeri potrditve diagnoze astme je prepričljiv tisti bronhodilatatorni test, kjer pride do normalizacije pljučne funkcije. Druga značilnost astme je dnevna variabilnost PEF-a (peak expiratory flow), ki je diagnostična takrat, ko le ta presega 20%. Nespecifični provokacijski test z metaholinom ima veliko negativno napovedno vrednost. Kaže, da metaholin povzroča bronhokonstrikcijo z neposrednim delovanjem na gladko muskulaturo dihalnih poti. Uporabljamo ga takrat, ko ima bolnik ob normalni spirometriji simptome, ki so lahko skladni tudi z diagnozo astme. Indirektni agensi, kot sta adenozin in telesni napor pa povzročata bronhokonstrikcijo preko vnetnih celic in živčnih vlaken. V času poslabšanja bolezni izmerimo ujetje zraka v pljučih. Za razliko od KOPB, je difuzijska kapaciteta normalna ali povečana.

Del bolnikov z težko perzistentno astmo ima pospešen upad pljučne funkcije. Ti bolniki kljub zdravljenju in odsotnosti kajenja razvijejo perzistentno obstrukcijo v dihalnih poteh- razvije se fiksna ali ireverzibilna obstrukcija. Na tej stopnji postane obstrukcija funkcionalno neločljiva od tiste pri KOPB. Rizični dejavniki

za nastanek perzistentne obstrukcije so kajenje, nenormalna pljučna funkcija v otroštvu. Med dejavnike prištevajo tudi okužbe dihal z Mikoplazmo in Klamidijo ter eozinofilijo v sputumu. Sam mehanizem perzistentne obstrukcije si razlagamo s preoblikovanjem dihalnih poti.

3. SLIKOVNA DIAGNOSTIKA-CT PLJUČ Z VISOKO LOČLJIVOSTJO

CT pljuč z visoko ločljivostjo rutinsko uporabljamo v diferencialni diagnozi obstruktivnega sindroma.

4. KAZALCI VNETJA V DIHALNIH POTEH

Obe bolezni označuje vnetje v dihalnih poteh. Pri KOPB gre za povečano število makrofagov in CD8+ T-limfocitov v bronhialnih biopsijah. Astmo označuje povečano število aktiviranih eozinofilcev v bronhialnih biopsijah, bronhoalveolarni lavaži ter v induciranjem sputumu. Povečano je tudi število CD4+ T limfocitov. Povečane koncentracije dušikovega oksida (NO) v izdihanem zraku kažejo na vnetno aktivnost pri astmi. V nedavni študiji bolnikov s fiksno obstrukcijo se je izkazalo, da sta eozinofilija v bronhoalveolarni lavaži in v induciranjem sputumu ter NO v izdihanem zraku dobra kazalca astmatskega vnetja. Izkazala sta se kot najzanesljivejša objektivna kazalca v diferencialni diagnozi astme oz. KOPB v skupini bolnikov s fiksno obstrukcijo. Čeprav sta na tej stopnji astma in KOPB s funkcionalnega stališča težko ločljivi pa kaže, da se astmatsko vnetje z nastopom fiksne obstrukcije ne spremeni in torej ne dobi značilnosti vnetja, ki sicer označuje KOPB. Potrebno je torej postaviti pravilno diagnozo in te bolnike tudi ustrezno zdraviti.

HRCT pri opredeljevanju bolnika s težko astmo

Rok Cesar, Igor Požek, KOPA Golnik
rok.cesar@klinika-golnik.si

Za astmo so značilne vnetne spremembe dihalnih poti, (pretežno) reverzibilna obstrukcija in hiperreaktivnost na različne dražljaje.

Kronično vnetje pripelje do strukturnih sprememb: neovaskularizacije, odebelitve gladkega mišičja dihalnih poti in fibroze, ki lahko povzroči ireverzibilno zožitev dihalnih poti.

Pregledni rentgenski posnetek pokaže patološke spremembe v manj kot polovici primerov pri odraslih. Opazujemo povečan volumen pljuč, znižane absorpcijske vrednosti, odebeljene stene bronhijev in poudarjeno žilje ob hilusih (zaradi prehodne pljučne hipertenzije). Včasih lahko opredelimo sluznične čepce. Običajno so spremembe pri otrocih izrazitejšje in zato je tudi pregledni posnetek pogosteje patološki kot pri odraslih.

Zato pregledno sliko prsnih organov uporabljamo le za izključitev zapletov (pljučnice, atelektaz, pnevmomediastinuma, pnevmotoraksa).

Računalniška tomografija z uporabo algoritma visoke ločljivosti (v nadaljevanju HRCT) je sicer bolj občutljiva metoda za odkrivanje sprememb pri astmi, vendar jo uporabljamo zlasti pri opredeljevanju morebitnih zapletov, iskanju bronhiektazij ter pri stanjih, kadar sumimo, da ne gre za astmo.

Prve morfološke spremembe, ki jih lahko odkrijemo, so: odebeljene stene bronhijev in območja nižjih absorpcijskih vrednosti (pri posnetkih v globokem vdihu) ter slika »ujetega zraka« na posnetkih v izdihu. Dolgotrajna astma pripelje do sprememb v stenah bronhijev. Ker so periferna območja pljuč slabše prezračena, sledi vazokonstrikcija. To se lahko odraža kot bronhiektazije, ali pa kot kronični striktivni bronhiolitis.

Najpogostejše komplikacije pri težki astmi so alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA), kronična eozinofilna pljučnica in sindrom Churg-Strauss.

Začetni znak ABPA so centralne bronhiektazije, ki postanejo pri razviti bolezni obsežne in na obrobju začepjene s sluzjo. To se lahko odraža v obliki podolgovatih zgostitev (»prst v rokavici«) ali na periferiji kot znak »vejic s popki«. Pogosto najdemo pri ABPA tudi bronhocentrično granulomatozo in eozinofilno pljučnico.

Pri sindromu Churg-Strauss gre za prizadetost več organov z alergijo, eozinofilijo v periferni krvi in sistemskim vaskulitisom. HRCT slika je pestra, kaže se predvsem kot območja zgostitev mlečnega stekla in/ali konsolidacije, redkeje pa kot različno veliki noduli (ki lahko kavtirajo) ali odebeljena interlobularna septa.

Genotipi in fenotipi astme

Mateja Marc Malovrh, KOPA Golnik
mateja.marc@klinika-golnik.si

Astma je kompleksna genetska bolezen, na katero vplivajo številni genetski in zunanji dejavniki ter interakcije med njimi (ocenjena stopnja dednosti 60 do 80%). To pojasnjuje heterogenost bolezni; morda vključuje diagnoza astma različne podtipe, ki jih določajo specifični genetski in zunanji vzroki. Dogovor o klinični definiciji je pomankljiv, v raziskavah se zato uporabljajo različni fenotipi. Prav izbor fenotipov pa je zelo pomemben za primerljivost študij in replikacije rezultatov, ki so velik problem genetskih študij.

V genetiki astme je bil v zadnjem desetletju napravljen pomemben napredek. Od leta 1996 je bilo opravljenih več kot 13 preiskav genoma in s pomočjo 'linkage študij' odkritih približno 20 kromosomskih regij, ki so potencialno povezane z dovzetnostjo za astmo. Od teh so bile najpogosteje ponovljene regije 2p, 4q, 5q, 6p, 11q, 12q, 13q, 16q in 19q, ki vsebujejo veliko zanimivih potencialnih astma genov. Mnogo domnevnih genov so identificirali s pomočjo študij tarčnih genov 'asociacijskih študij', s katerimi preverjamo, če se specifična varianta izbranega gena pojavlja pogosteje pri bolnikih kot pri kontrolah. Večina asociacijskih študij se je usmerila na področja genoma, ki vsebujejo pomembne gene imunskega odgovora: 5q (IL4, IL13, IL9, IL5, CD14, β 2AR), 6p (HLA, TNF α), 11q (FcE receptor 1 β , CC10), 12q (IFN γ , STAT6, NOS1), 14q (TCRa), 16p (IL4Ra). Največkrat replicirana sta bila gena IL13 in IL4R pomembna pri usmerjanju Th2 odgovora.

Pomemben preskok v zadnjih treh letih je bila uspešno uporabljena metoda pozicijskega kloniranja, kjer določitvi kromosomske regije sledi natančen pregled regije in identifikacija pomembnih genov znotraj nje. Na ta način so bili odkriti štiri povsem novi za astmo pomembni geni: ADAM33 (20p13), DPP10 (2q31-33), PHF11 (13q14) in GPRA (7p15-14). Njihova vloga v patogenezi astme še ni natančno poznana, verjetno pa usmerjajo procese, ki določajo značilnosti pljučnih tkiv in odziv na kronično vnetje (remodeliranje dihalnih poti, aktivacija kemokinov in citokinov). Z uporabo živalskih modelov so odkrili še dva potencialna gena Tim1 in C5, ki T celični odgovor usmerjata v Th2.

Z razvojem novih metod in odkritji številnih domnevnih astma genov v zadnjem desetletju je genetika astme postala zrela veda. Jasno je, da geni vpleteni v usmerjanje Th2 celičnega odgovora (IL13, Tim, C5) igrajo ključno vlogo v patogenezi astme. Natančna vloga domnevnih genov ADAM33, PHF11, DPP10 in GPRA je zaenkrat še nejasna in ostaja predmet nadaljnjih raziskav, dokazujejo pa uspešnost in pomembnost pozicijskega kloniranja pri odkrivanju astma genov. Raziskave genetike astme so v razmahu in obetajo rezultate, ki bodo uporabno orodje pri zgodnji diagnostiki in osnova za nove pristope zdravljenja astme.

Sindrom Churg-Straussove

Katarina Osolnik, KOPA Golnik
katarina.osolnik@klinika-golnik.si

Uvod

Leta 1951 sta Jacob Churg in Lotte Strauss prvič opisala klinične in avtopsijske ugotovitve pri 13 bolnikih z astmo, alergijskim rinitisom, pljučnim in sistemskim vaskulitisom malih žil, ki so jih kasneje poimenovali po njiju (Churg – Strauss sindrom (CSS)).

Lanham s sodelavci je opisal klinične značilnosti in potek bolezni ob upoštevanju, da klasična histopatološka slika CSS z nekrotizirajočim vaskulitisom, tkivno eozinofilno infiltracijo in ekstravaskularnimi granulomi ni prisotna pri vseh bolnikih in za CSS ni patognomonična.

V poteku bolezni je opisal tri faze:

- 1) alergijski rinitis, nosna polipoza, ki jima v večini primerov sledi astma
- 2) krvna in tkivna eozinofilija
- 3) življenje ogrožujoči sistemski vaskulitis.

Leta 1990 so bili s strani ACR (American College of Rheumatology) izoblikovani kriteriji za klasifikacijo

Churg-Strauss sindroma:

- 1) astma
- 2) eozinofilija > 10% v DKS
- 3) mono ali polinevropatija
- 4) seleči se ali prehodni pljučni infiltrati
- 5) paranasalni sinusitis
- 6) ekstravaskularna eozinofilija v biopsijah

Pri bolnikih z dokazanim vaskulitisom prisotnost 4 ali več od 6 kriterijev s 85% senzitivnostjo in 99.7% specifičnostjo govori za diagnozo CSS.

CSS sodi v skupino redkih bolezni kljub upoštevanju dejstva, da je v zadnjih letih glede na podatke iz literature vedno pogosteje diagnosticiran.

Po podatkih iz literature je prevalenca CSS v Evropi 10 bolnikov na milijon.

Materiali in metode

V KOPA Golnik smo po dosegljivih podatkih (dokumentacija arhiva KOPA) v letih 1998 do 2005 obravnavali 12 (9 Ž in 3 M) bolnikov z diagnozo CSS. Za retrogradno analizo smo uporabili hospitalno in ambulantno dokumentacijo bolnikov.

Rezultati

Starost ob postavitvi diagnoze je bila med 20 in 73 let, povp. 44,4. Trajanje simptomatike pred postavitvijo diagnoze od 3 tednov do 10 let, povp. 27 mesecev. Po ACR kriterijih so 4 bolniki izpolnjevali vseh 6 kriterijev, 6 bolnikov je izpolnjevalo 5/6, 2 bolnika 4/6. Pri vseh smo ugotavljali astmo, periferno eozinofilijo in pljučne infiltrate, pri 6/12 sinusitis in pri 9/12 nevropatijo.

Ob postavitvi diagnoze smo pri 9/12 bolnikov ugotavljali drugo fazo bolezni, pri 3/12 tretjo fazo. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali periferno eozinofilijo med 14 in 68%, povp.39%, SR med 20 in 98, povp.58, CRP med 5 in 83, povp.35, ANCA pozitivna pri 4/12, ANA pri vseh negativna, celokupni IgE med 39 in 4575, povp. 1148 kU/l.

Pri 4/12 bolnikov smo ugotavljali pozitivne kožne teste z enim ali več alergeni.

Vsi bolniki so imeli opravljen visokoločljivostni CT, ki je pokazal spremembe, ki bi lahko sodile v CSS.

10/12 bolnikov smo bronhoskopirali, pri 8 smo opravili bronhoalveolarni izpirek:

ugotavljali smo povečano število celic/mikroliter med 180 in 770, povp.398 in eozinofilijo med 44 in 71%, povp.61. Pri vseh bronhoskopiranih bolnikih smo opravili bronhoskopsko pljučno biopsijo, ki je bila pri vseh bolnikih skladna z eozinofilno pljučnico, pri 4/8 smo ugotavljali eozinofilno infiltracijo stene drobnega žilja. Pri 1 bolniku je bila naknadno opravljena še kirurška pljučna biopsija katere histološki izvid je bil skladen z diagnozo CSS.

Pri 5/12 bolnikov smo ugotavljali plevralni izliv s povečanim številom celic in eozinofilcev, pri 2/12 perikardialni izliv, pri 4/12 kožno prizadetost, pri 1 bolniku ledvično prizadetost.

Pri 1 bolnici smo še pred postavitvijo diagnoze CSS in ob simptomatiki rinitisa (verjetna prva faza bolezni) v nosnem izpirku ugotavljali večjedralne velikanke.

10/12 bolnikov je bilo zdravljenih v KOPA. Vsi s sistemskimi glukokortikoidi, 2/10 še s ciklofosamidom.

Remisijo bolezni smo dosegli pri 6/8 bolnikov, pri 3/6 je po ukinitvi sistemske glukokortikoidne terapije prišlo do relapsa, dva bolnika sta v remisiji brez sistemskih GK že več kot 1 leto, za 1 bolnico ni podatka.

Zaključek

CSS je redka bolezen. Postavitev diagnoze je lahko problematična zaradi tako klinične kot histološke slike bolezni, ki ne ena ne druga nista patognomonični. Še več, tekom bolezni se glede na posamezne klinične faze in anatomsko mesto spreminja tudi histološka slika. Pomemben delež v diagnostiki predstavlja tudi slikovna diagnostika - visoko ločljivostni CT, ki v kontekstu klinične slike, funkcionalnih in histoloških preiskav omogoča tudi spremljanje in vrednotenje učinka terapije, njenih zapletov - okužbe in zgodnejše odkrivanje možnih relapsov bolezni.

Alergijska bronhopulmonalna mikoza

Petra Svetina Šorli, KOPA Golnik
petra.svetina-sorli@klinika-golnik.si

Alergijska bronhopulmonalna mikoza je hipersenzitivna reakcija pri bolnikih z astmo, ki se pojavi, ko pride do kolonizacije dihal z glivami.

Najpogosteje vzrok alergijskih bronhopulmonalnih mikoz so glive iz vrst *Aspergillus*, zlasti *Aspergillus fumigatus*. Medtem, ko so glive iz vrst *Penicillium*, *Candida*, *Curvularia* in *Helminthosporium*, bistveno redkejši vzroki.

Med alergijskimi bronhopulmonalnimi mikozami je najpogostejša alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA), ki se razvije ob vdihavanju zraka, kontaminiranega s sporami *Aspergillus*-a.

Po podatkih iz literature se ABPA pojavlja pri 1-2% bolnikov z astmo. Klinična slika bolnika z ABPA je prevladovanje poslabšanja astme s ponavljajočimi epizodami obstrukcije, povišane telesne temperature, slabosti, izkašljevanja rjavega mukoznega izmečka, periferne eozinofilije in hemoptiz, medtem ko težko dihanje ni vedno prisotno. Nekateri bolniki so lahko tudi asimptomatski.

ABPA lahko vodi v destruktivno bolezen pljuč. Zato je pomembna zgodnja diagnostika, saj s tem preprečujemo razvoj pljučne fibroze. Diagnoza temelji na klinični sliki, na slikovnih preiskavah in testih pljučne funkcije ter imunoloških kriterijih. Za postavitve diagnoze ABPA si pomagamo z ugotavljanjem prisotnosti glavnih in ostalih kriterijev. Glavni kriteriji so: anamneza astme, prisotnost pljučnih infiltratov, prisotnost eozinofilije v periferni krvi, prisotnost serumski precipitinov za *Aspergillus fumigatus*, pozitivni kožni testi za *Aspergillus* antigen, povišani celokupni IgE v krvi, povišani specifični IgE in IgG za *Aspergillus fumigatus*, na HRCT vidne centralne bronhiektazije. Številni bolniki imajo le enega ali le nekaj znakov ABPA, ne pa vseh zgoraj omenjenih kriterijev za postavitev diagnoze.

Namen zdravljenja ABPA je preprečevanje epizod akutnih poslabšanj in preprečiti oziroma upočasniti pljučno prizadetost. Za zdravljenje se uporabljajo steroidi in antimikotiki. Za prognozo bolezni je pomembno, da z zdravljenjem pričnemo v zgodnjih stadijih in tako preprečimo razvoj bronhiektazij ali pljučne fibroze.

Anafilaksa po sistemskih glukokortikoidih

Nisera Bajrović, Ema Mušič, KOPA Golnik
nisera.bajrovic@klinika-golnik.si

UVOD

Glukokortikoide pogosto uporabljamo v zdravljenju različnih boleznih, med drugim tudi astme in alergijskih reakcij. Večinoma jih bolniki prejemajo varno, toda občasno lahko ta zdravila povzročijo preobčutljivostno reakcijo. Reakcije so lahko različne od rdečice, izpuščaja pa vse do anafilakse. Možne so tako zgodnje kot pozne preobčutljivostne reakcije.

Med bolniki, ki so utrpeli preobčutljivostno reakcijo po sistemskem glukokortikoidu, so pogostejši bolniki z astmo in bolniki po transplantaciji ledvic. Pri ocenjevanju neželjene reakcije po prejetju glukokortikoida je pomembno opredeliti se ali je reakcija posledica imunskega dogajanja ali gre za neimunski mehanizem.

Najpogosteje uporabljena sistemska glukokortikoida sta metilprednizolon (Solu-Medrol) in hidrokortizon (Solu-Cortef), toda preobčutljivostne reakcije so možne tudi po drugih.

Naloga alergologa je, da s svojimi diagnostičnimi pristopi ugotovi za bolnika varen sistemski glukokortikoid. Intradermalni kožni testi nam pomagajo pri ugotavljanju navzkrižne reaktivnosti.

KLINIČNI PRIMER

33-letna bolnica že več let zdravljenja zaradi astme, ki je bila opredeljena kot intrinzična. Brez znane psevdoalergije za NSAR, zdravljena z inhalacijskimi glukokortikoidi, občasno potrebovala sistemski glukokortikoid. Januarja 1999 zaradi poslabšanja astme sprejeta v bolnišnico. Po i.v. aplikaciji metilprednizolona 80mg (Solu-Medrol) ji je postalo slabo, začelo jo je tiščati v prsih, izgubila je zavest. Zdravnik je ugotavljal bronhospazem, odsotnost pulza. Bolnica je bila reanimirana, uspešno. V nadaljevanju zdravljenja z inhalacijskim glukokortikoidom in bronhodilatatorjem.

Rezultati alergološkega testiranja, pozitivni kožni intradermalni testi z naslednjimi pripravki: metilprednizolon (Solu-Medrol, Urbason), hidrokortizon (Solu-Cortef).

Negativno kožno testiranje z dexamethasonom in peroralnim metilprednizolonom (Medrol).

Oralni provokacijski test z Medrolom potekal brez zapletov.

ZAKLJUČEK

Preobčutljivostne reakcije po sistemskem glukokortikoidu niso pogoste, vendar se moramo zavedati, da so možne. Slabšanje stanja po aplikaciji zdravila ne pomeni vedno neuspešno zdravljenje, pomisliti moramo tudi na alergijsko reakcijo. Simptomi alergijske reakcije so zelo različni: urtikarija, srbež, kihanje, slabost, dispnea, bronhospazem, tahikardija, bradikardija, zožena zavest, zastoj dihanja in smrt.

Kadar gre za pravo alergijsko reakcijo je le ta posledica preobčutljivosti za aktivno substanco, izjemoma gre za preobčutljivost za aditive. Izrednega pomena za bolnika je ugotoviti kateri glukokortikoid lahko prejme varno. V diagnostičnem postopku se poslužujemo kožnih in provokacijskih testov. Intradermalni kožni testi nam pomagajo pri ugotavljanju navzkrižne reaktivnosti.

Pogostejši so zapleti po parenteralno apliciranih glukokortikoidih, primeri preobčutljivosti za per os aplicirana zdravila so redki, zato je priporočljivo zdravila dajati na ta način kadar je le možno.

LITERATURA

1. Gayle L Kamm, Kathleen O Hagemeyer: Allergic-Type Reactions to Corticosteroids; The Annals of Pharmacotherapy 1999, April, Vol.33.
2. E.Figuredo: Anaphylaxis to dexamethasone; Allergy 1997.
3. Popis bolnice.

Uporaba ciklosporina pri težki astmi

Luka Camlek, KOPA Golnik
luka.camlek@klinika-golnik.si

UVOD

Glukokortikoidi, tako inhalacijski kot sistemski predstavljajo temeljno in hkrati tudi edino široko uporabljano protivnetno zdravilo za astmo. Kljub njihovi široki uporabi oz. zlorabi pa niso njihovi terapevtski učinki vedno taki, kot si želi zdravnik, še bolj pa bolnik, ki so mu glukokortikoidi bolj ali manj upravičeno predpisani. Kakršnikoli so že vzroki za neobčutljivost astme na glukokortikoide pa so posledice vedno enake – razočaranje bolnika nad nezmožnostjo zdravnika da mu pomaga, in zadrega zdravnika, ki ne ve katero zdravilo bi uporabil. Obstaja več možnih alternativ, in ciklosporin je zdravilo, s katerim lahko izboljšamo astmo, oziroma zmanjšamo potrebo po glukokortikoidih. Če želimo vedeti kako vsaj deloma nadomestiti glukokortikoide je potrebno poznati farmakokinetiko in mehanizem delovanja glukokortikoidov in nadomestnih zdravil – v tem primeru ciklosporina.

ZGRADBA, METABOLIZEM IN TRANSPORT GLUKOKORTIKOIDOV

Glukokortikoidi spadajo med steroide, ki jih izloča nadledvičnica. Sinteza posameznih steroidov poteka v različnih delih skorje nadledvičnice, končni produkt pa je kortizol (hidrokortizon). Dnevno izločanje kortizola je med 40 in 80 mikromolov z močno izraženim cirkadianim ritmom. Kortizol se nahaja v plazmi v treh oblikah: kot prosti kortizol, na beljakovine vezani kortizol in kot metabolit kortizola. Prosti kortizol predstavlja aktivno obliko hormona in ga je normalno manj kot 5%. V plazmi sta dve beljakovini, ki vežeta kortizol in sicer visokoafinitetni A2 globulin transkortin (CBG) in nizkoafinitetni albumin. Ko koncentracija kortizola preseže 700 nmol/l, se prične vezava na albumin.

Sintetični glukokortikoidi ne nastajajo v telesu, pot njihovega vnosa pa je različna. Kot naravni glukokortikoidi so lipidotopni in se dobro resorbirajo ne glede na pot vnosa. Intravenske oblike so v obliki fosfatnih ali hemisukcinatnih estrov, da se zveča njihova vodotopnost. Inhalacijski steroidi imajo višjo afiniteto za glukokortikoidni receptor (GR), vendar je njihova oralna biološka razpoložljivost izredno nizka.

MEHANIZEM DELOVANJE GLUKOKORTIKOIDOV

Prosti kortizol difundira skozi celično membrano in se veže na glukokortikoidni receptor (GR). GR je sestavljen iz različnih aktivnih mest, na katere se veže kortizol in s katerimi se GR veže na DNA. PO vezavi kortizola z receptorja oddisociirata dve HSP beljakovini, GR se fosforilira in translocira v jedro, kjer se kot dimer veže na specifična zaporedja (GRE). Z vezavo na ta zaporedja deluje GR kot supresor za provnetne gene. Rezistenca na glukokortikoide je posledica zmanjšane afinitete GR za glukokortikoide, , interakcij GR s transkripcijskimi faktorji in posttranskripcijskih interakcij. Pomembno vlogo pri tem imajo citokini IL-2, IL4 in IL13 ter drugačna oblika receptorja za glukokortikoide – GR β .

MEHANIZEM DELOVANJA CIKLOSPORINA

Ciklosporin je ciklični peptid sestavljen iz 11 aminokislin. Deluje predvsem na T limfocite in zavira njihovo delovanje. Veže se na ciklofilin, ta pa se z vezanim ciklosporinom veže na kalcineurin in ga inaktivira. Posledica inaktivacije kalcineurina pa je motena sinteza IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 GM-CSF IN IFN- γ , s tem pa tudi aktivacija T limfocita in posredno tudi ostalih celic imunskega sistema, saj imajo CD4+ T limfociti osrednjo vlogo v regulaciji imunskega odziva.

UPORABA CIKLOSPORINA PRI ASTMI ODVISNI OD GLUKOKORTIKOIDOV

V to skupno sodijo bolniki z astmo, ki je odporna proti glukokortikoidom in večinoma studii bolniki s psevdorezistentno astmo. Pomembno je, da ti dve skupini ločimo in psevdorezistentnim bolnikom optimiziramo zdravljenje, saj je »rezistenca« posledica slaba zavzetost bolnikov za zdravljenje, nepravilna uporaba pršil, kronično vnetje obnosnih votlin, neurejeno okolje, premajhni odmerki inhalacijskih glukokortikoidov, zdravljenje z blokatorji beta adrenergičnih receptorjev in zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatikami. Ne tako redko pa je vzrok »rezistence« napačna diagnoza astme.

Za astmo odporni proti glukokortikoidom je značilno, da je FEV1 pred zdravljenjem pod 60% normalne vrednosti, normalnim odzivom na bronhodilatatorne simpatikomimetike, 14 dnevno zdravljenje z glukokortikoidi (20-40 mg metilprednizolona) pa ni učinkovito. Pri takih bolnikih je potrebno razmišljati o uvedbi drugih protivnetnih zdravil.

Ciklosporin je zdravilo, ki ga najpogosteje uporabljajo revmatologi. Pri revmatoloških boleznih se zdravljenje prične z dozami 2,5 mg/kg telesne teže dvakrat dnevno. Doza se nato zvišuje za 0,5 mg/kg/dan v 8 tedenskih intervalih. Maksimalne doze pri revmatoloških boleznih ne presežejo 4 mg/kg/dan. Nivo ciklosporina se ne kontrolira pri vseh bolnikih, večinoma se zdravniki orientirajo po klinični sliki. Načeloma pa velja, da naj bi bila zaželena koncentracija ciklosporina v krvi med 100 in 150 ng/l. Študije o uporabi ciklosporina pri bolnikih z astmo odvisno od steroidov so redke in imajo pogosto nasprotujoče rezultate. V študiji, ki je bila izvedena v Bolnišnici Golnik so se ugodni učinki ciklosporina pokazali že zgodaj in to ob jemanju relativno majhne doze zdravila (doza 1,75mg/kg/dan).

PRISTOP K BOLNIKU Z ASMO ODVISNO OD GLUKOKORTIKOIDOV

Pri bolniku z astmo odvisno od glukokortikoidov ni potrebno takoj iskati alternativnega zdravila. Preden njihovo učinkovitost pripišemo rezistenci, je potrebno storiti kar nekaj korakov:

- preveriti in zdraviti spremljajoče bolezni, ki lahko astmo poslabšujejo (GERB, traheomalacija, disfunkcija glasilk, alergijski rinitis),
- identificirati in odstraniti morebitne alergene v okolju, ki so sprožilci poslabšanja astme,
- preveriti bolnikovo tehniko jemanja zdravil,
- preveriti bolnikovo sodelovanje (ali sploh jemlje zdravila),

- optimizirati terapijo,
- preveriti farmakokinetiko glukokortikoidov,
- preveriti, ali je vnetje v dihalnih poteh sploh še aktivno.

Šele ko preverimo, zdravimo, optimiziramo in zmerimo vse te dejavnike lahko razmišljamo u uvedbi drugega protivnetnega zdravila. Možnosti so številne, glede na mehanizem astmatskega vnetja se je kot najbolj obetaven ponujal ciklosporin. Študij o njegovi učinkovitosti je malo in imajo nasprotujoče rezultate. Vzrok temu je neustrezna selekcija bolnikov in neupoštevanje zgoraj navedenih priporočil.

ZAKLJUČEK

Ciklosporin je učinkovito protivnetno zdravilo za bolnike z astmo odvisno od glukokortikoidov. Študij o njegovi učinkovitosti je malo, rezultati pa so nasprotujoči. Naše izkušnje s ciklosporinom so dobre in bomo bolnike s tako obliko astme s tem zdravilom zdravili še naprej. Potrebno pa je poudariti, da je potrebna natančna selekcija bolnikov in maksimalno optimiziranje njihove terapije pred uvedbo ciklosporina.

LITERATURA

1. Lung DYM, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003; vol 111; 1: 3-22.
2. Šuškovič S, Košnik M Zdravljenje bolnikov z od glukokortikoidov odvisno astmo z majhnimi dozami ciklosporina. *Zdrav vestn* 2004; 73: 1-4.
3. Frew AJ, Plummeridge MJ. Alternative agents in asthma. *Allergy Clin Immunol* 2001; vol 108; 1: 3-10.
4. Larche M, Robinson DS, Kay BA. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; vol 111; 3: 450-63.
5. Schleimer RP, Spahn JD, Covar R, Szefler SJ. Glucocorticoids. In: Adkinson NF Jr., Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER eds. *Middleton's allergy principles & practice*. 6th edition, vol 2. Philadelphia: Mosby, 2003: 871-913.
6. Kavanaugh A, Broide DH. Immunomodulators. In: Adkinson NF Jr., Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER eds. *Middleton's allergy principles & practice*. 6th edition, vol 2. Philadelphia: Mosby, 2003: 957-972.