

Asthma bronchiale pathológiája és pathogenesisise

Dr. Strausz János
Tüdőgyógyintézet, Törökbálint

Az asthma a légutak krónikus gyulladással elváltozása, ami a bronchusok epitheliájának és a peribronchiális szövetek eosinophil sejtes, lymphocytás és hízósejtes infiltrációjával jellemezhető.

Az előbbi adatok autopsziás tanulmányokból erednek, amelyek szerint a fő patológiai elváltozás a nyálkahártya ödémája, a bronchiális mirigyek hypertrophiája, a légutak szekrétumtól általi elzáródása, a basalmembrán megvastagodása, a simaizomsejtek hypertrophiája/hyperplasiája és az eosinophilia. Mindezek általában a betegség végstádiumában vannak jelen és nehéz összefüggésbe hozni az asthma korai morfológiai változásaival. Az autopsziás adatok is megerősítik, hogy a patológiai elváltozások a nagy és kis légutakban, valamint az alveolaris régióban is bekövetkeznek.

A bronchoalveolaris mosás és a bronchialis biopszia alkalmazása vezetett az asthma pathomorphológiájának és pathogenesisének alaposabb megértéséhez. Annak ellenére, hogy korábban a broncho- és laryngospasmus, valamint hypoxaemia veszélyétől tartottak, ma már mindkét technikát – gondos klinikai ellenőrzés mellett – az asthma kutatásban széles körben alkalmazzák.

Az asthma elhunyatánál közös jellegzetesség az epithelsejt károsodása. Ennek kialakulásában számos tényezőnek van szerepe, beleértve a szöveti traumát, ödémát, az eosinophil sejtek számának emelkedését, a major basic protein és a reaktív oxigénradikálok felszabadulását.

Az asthma patológiájában alapvető a basalmembrán megvastagodása. Azonban ez a jelenség nem korrelál a betegség súlyosságával.

A bronchusok lamina propria-jában lévő gyulladással sejtek infiltrációja úgy tűnik, hogy a helyesen; inhalatív szteroiddal kezelt betegekben is jelen van. Az asthma súlyossági fok, a metacholinra fellépő légúti hyperreaktivitás az inhalatív szteroidot használó atópiás egyéneknél leginkább a leukocyták számával van összefüggésben.

Asthmás betegek légúti ultrastruktúrája a kehegysejtek hyperplasiájával, a nyálkagömb kialakulásával, az epithelialis basalmembrán alatti kollagénlerakódás fokozódásával, a submucosalis eosinophil sejtek megsaporodásával és az epithelium felszínének jelentős lecsupaszodásával jellemezhető.

Számos tanulmány különböző bronchoscopos technikákat használ annak bizonyítására, hogy a légutakba antigén hatására beáramló gyulladással sejtek között eosinophil és neutrophil granulocyták, monocyták és lymphocyták találhatóak. Az antigénexpozíció az asthma heveny fellángolásához vezet azáltal, hogy beindítja a T-sejtek, eosinophil és hízósejtek gyulladással reakcióját. A legfeltűnőbb változások a T-sejt populációban láthatók: a submucosában jelentősen emelkedik a CD4+ sejtek száma, valamint a bronchusmosás folyadékban lévő CD3+ sejteken az IL-2 receptorok jelenléte. A basophil és hízósejtek száma pollenszezon alatt jelentősen csökken, amely a degranuláció jelének tekinthető.

A lymphocyták magas számát az asthma légutakban már többször leírták, mindazonáltal a jelentőségét figyelmen kívül hagyták. Astmásoknál a bronchusmosás

folyadékban és a perifériás vérben a lymphocyták számának megváltozása bizonyítható. Ezek a tanulmányok megerősítik azokat a megfigyeléseket, hogy a lymphocyták és lymphokinek szerepet játszanak az asthma pathogenesisében.

Az asthmás légutakban pontos szerepük van a monocytáknak is, azonban ez még nincs világosan tisztázva. De ismeretes, hogy fokozódik a leukotriének, prostaglandinok és más cytokinek szintézise és felszabadulása.

Miközben sok különböző sejt hozzájárul a légúti gyulladás kialakításához, növekszik a bizonyítéka, hogy az eosinophil sejtek szerepe különösen fontos. Az eosinophilekből felszabaduló mediátorok és proteinek a légúti simaizomsejtek kontrakcióját, a bronchiális epithel károsodását és a légutak hyperreaktivitását váltják ki. Az asthmás légutakban lévő eosinophil sejtek számának megnövekedése a sejtek hosszabb élettartamát, túlélését tükrözi. Azonban az eosinophil aktiváció fontosabb a légutakban található eosinophil sejtszámnál. A cytokinek, a granulocytá- macrophag stimuláló faktor (GM-CSF) is szerepet játszik ebben a folyamatban. Enyhe asthmásoknál az eosinophil sejtek, az eosinophil kationos protein és a GM-CSF mennyiségének emelkedését észlelhető nem asthmásokkal összehasonlítva. A kapcsolat evidens volt az eosinophil sejtszám és funkció, valamint a GM-CSF között, továbbá a légúti gyulladás ezen a markerei és a légzésfunkció között.

Kimutatták, hogy azoknál az asthmásoknál, akiknél a tüdő funkciója alvás alatt romlik, szignifikánsan megemelkedik a gyulladós sejtek száma a bronchusmosó folyadékban. Úgy tűnik ezeknél a betegeknél jelentősebb a sejtszám növekedés és az epithelium lehámlása a hajnali órákban. A sejtszámnak a bronchusmosó folyadékban észlelt cirkadián változása nem volt nyilvánvaló a perifériás vérben.

Ezen felismeréseket később megerősítették, valamint kiderült, hogy a legnagyobb cirkadián morfológiai változások az alveoláris szövetekben észlelhetők. Vizsgálták a sejtszám alakulását bronchiális és alveoláris mintákból asthmás és egészséges egyéneknél. Mindkét csoportban a bronchiális minta szignifikánsan több neutrophil és epithelialis sejtet tartalmazott, mint az alveoláris minta. Csak az asthmás betegeknél lehetett az eosinophilek magasabb százalékát kimutatni a bronchiális mintákból. Az egyetlen szignifikáns különbség az asthmás és nem asthmás egyéneknél mind az alveoláris, mind a bronchiális mintákban az eosinophilek számának és százalékának emelkedésében volt.

A klinikai és kísérletes morfológiai tanulmányokból levont következtetések tették lehetővé a nemzetközi konszenzus kialakítását az asthma diagnosztikájában és terápiájában, mely szerint az asthma alapvetően reverzibilis és megelőzhető légúti gyulladás.

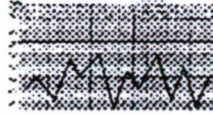
Irodalom

1. Aalberts, R., deMonchy, J.G.R., Kauffmann, H.F., Smith, M., Hoekstra, Y., Vrugt, B., Tiemens, W:
Dynamics of eosinophil infiltration in the bronchial mucosa before and after the late asthmatic reaction.
Eur. Respir. J. 1993. 6:840-847.
2. Appel, J:
Pulmonalis alveolaris macrophagok ultrastrukturális vizsgálata szezonális asthma betegekben.
Medicina Thoracalis 1992. 45:560-565.
3. Bleecker, E.R., McFadden, E.R., Hurd, S., Goldstein, R.A., Ram, J.S:
Investigative bronchoscopy in subjects with asthma and other obstructive pulmonary diseases. (Editorial).
Chest 1992. 101:297-298.
4. Corris, P.A., Dark, J.H:
Aetiology of asthma: lessons from lung transplantation.
Lancet 1993. 341:1369-1371.
5. Duddridge, M., Ward, C., Hendrick, D.J., Walters. E.H:
Changes in bronchoalveolar lavage inflammatory cells in asthmatic patients treated with high dose inhaled beclomethasone dipropionate.
Eur. Respir. J. 1993. 6:489-497.
6. Fabbri, L.M., Ciaccia, A:
Investigativ bronchoscopy in asthma and other airways diseases.
Eur. Respir. J. 1992. 5:8-11.
7. Fick, R.B., Richerson, H.B., Zavala, D.C., Hunninghake, G.W:
Bronchoalveolar lavage in allergic asthmatics.
Am. Rev. Respir. Dis. 1987. 135:1204-1209.
8. Holgate, S., Wilson, J.R., Howarth, P.H:
New insight into airway inflammation by endobronchial biopsy.
Am. Rev. Respir. Dis. 1992. 145:S2-S6.
9. Jeffery P.K., Wardlaw, A.J., Nelson, F.C., Collins, J.V., Kay, A.B:
Bronchial biopsies in asthma.
Am. Rev. Respir. Dis. 1989. 140:1745-1753.

10. Olivieri, D., Foresi, A:
Correlation between cell content of bronchoalveolar lavage (BAL) and histologic findings in asthma.
Respiration 1992. 59:(suppl: 1.) 3-5.
11. Bronchoscopy.
Ed: Prakash, U.B.S
Raven Press, New York, 1994.
12. Smith, D.,L Deshazo, R.D:
Bronchoalveolar lavage in asthma. An update and perspective.
Am. Rev. Respir. Dis. 1993. 48:523-52.
13. Strausz, J., Csikós, A:
Ultrastructural aspects of human lung diseases.
Láng Kiadó, Budapest, 1994.

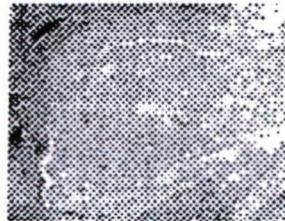
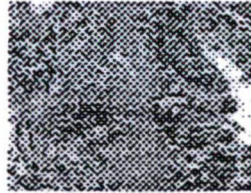
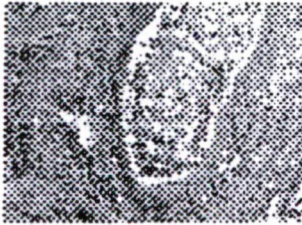
Asthma bronchiale meghatározása

- ≡ Légutak krónikus gyulladákos megbetegedése
- ≡ Léguti obstructio, mely spontán, vagy kezelésre reversibilis
- ≡ Hyperreactivitás

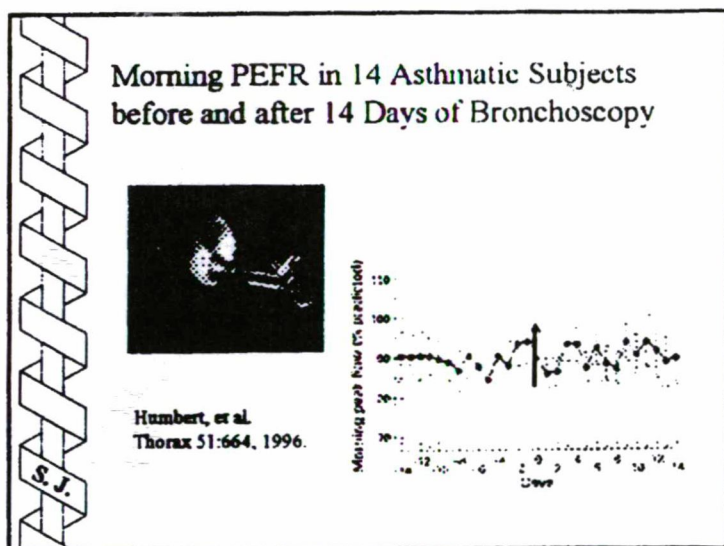
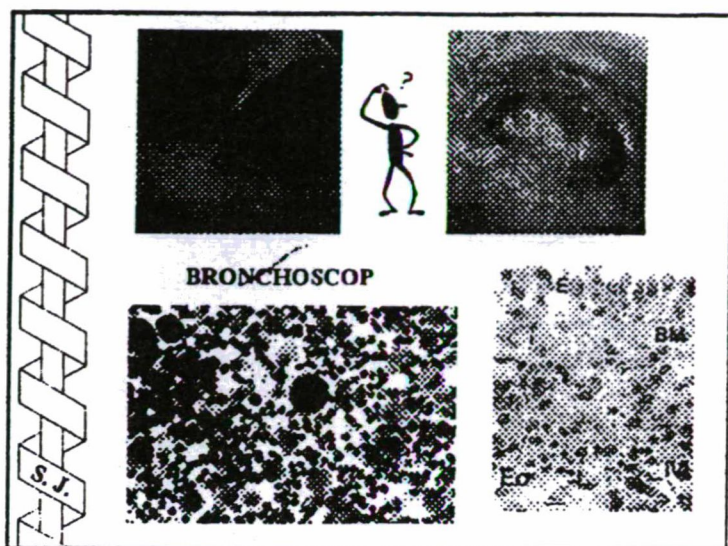


S. J.

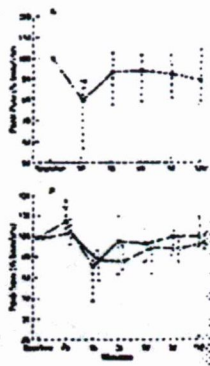
Súlyos asthma bronchiale pathológiája



S. J.

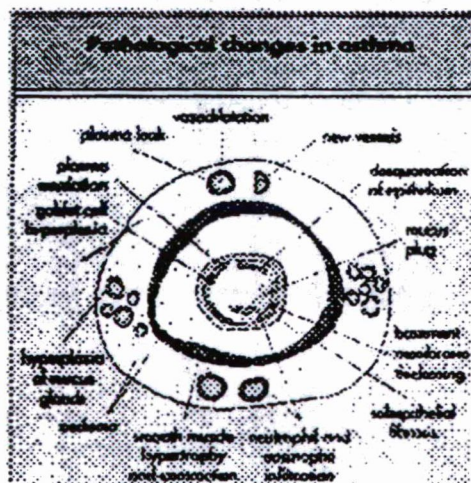


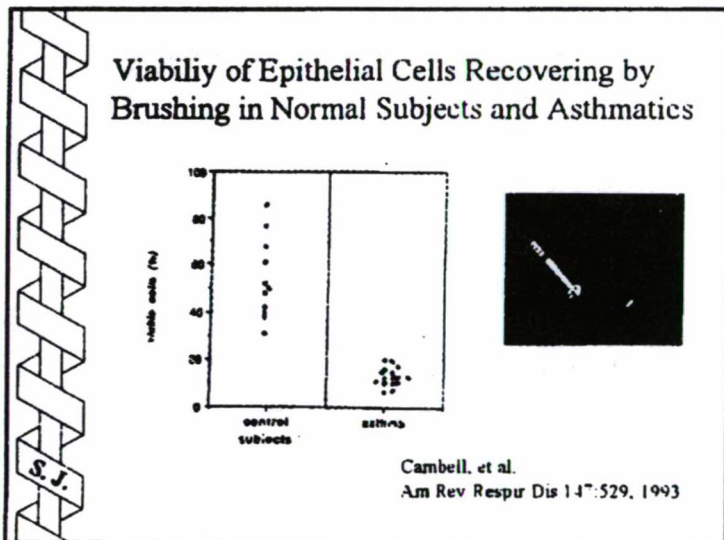
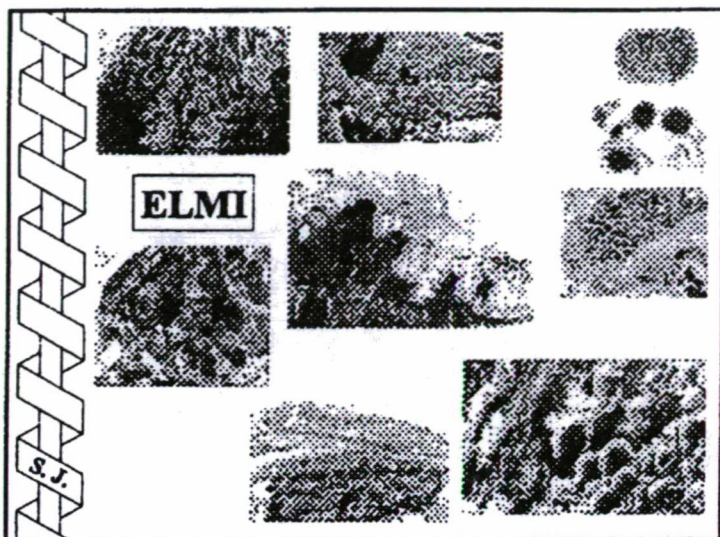
PEFR before and after Fibreoptic Bronchoscopy in Atopic, Asthmatic and Control Subjects



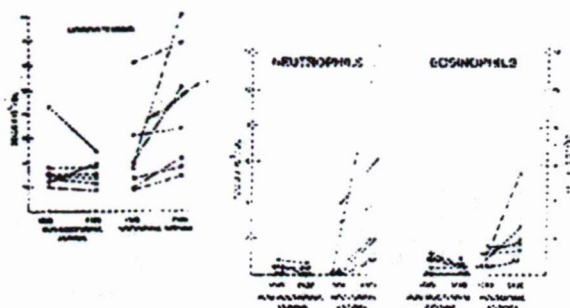
Humbert, et al.
 Thorax 51 664, 1996.

REMODELING



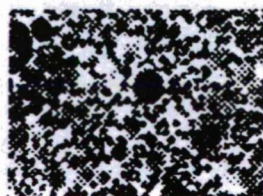
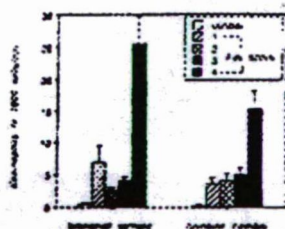


Cell Count in BAL in Nocturnal and Non-Nocturnal Asthma

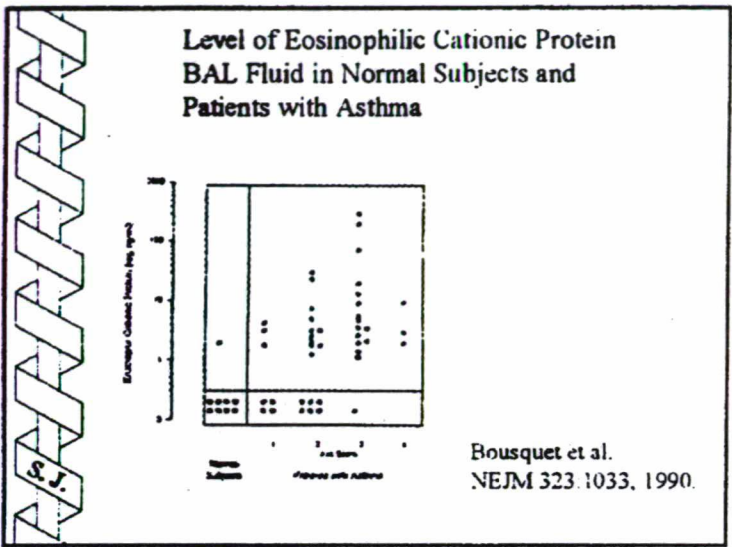


Martin et al.
Am Rev Respir Dis 143:351, 1991.

Absolute Numbers of Eosinophils in Control Subjects and Asthmatic Patients



VanVyre et al.
Chest 102:356, 1992.



Gyulladásos sejtek jellemzői

AM	Hízósejt	Eo	PMN	Ly	Epithel
β -gluc.	Histamin	MBP	O_2^-	IL-3	Endothelin-1
LTD4/E4	Tryptase	ECP	Lysozym	IL-4	Neutral
IL-18	PGD2	LTD4/E4	MPO	IL-5	endopeptidase
TNF α	LTD4/E4	O_2^-	Elast.	GM-CSF	IL-18
IL-8	IL-4		Collag.		IL-8
GM-CSF	IL-5				GM-CSF

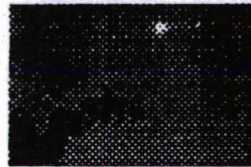
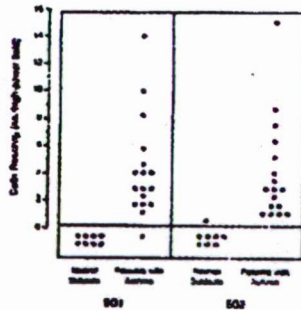
Asthma bronchiale: a gyulladás jellemzői

Emelkedett

/// Kilégzett	N ₂ O
/// Perifériás vér	E.o. CD4/CD8 IL-4, IL-5, IFN γ
/// Köpet	E.o. Ly IL-5, IL-8, GM-CSF
/// BAL	
> Sejtek	E.o.
> Cytokín	IL-4, IL-5, GM-CSF
> Mediatorok	Histamin, LT4, PGD ₂ , ECP
/// Biopsia	
> Sejtek	CD4, CD25, EG2
> Cytokinek	IL-4, IL-5, GM-CSF
> Adhesio molekulák	VCAM-1, E-selectin, ICAM-1

S. J.

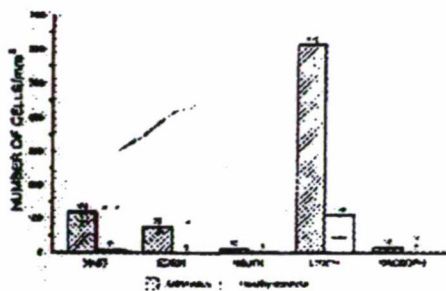
Immunohistochemical Analysis of Eosinophilic Cationic Protein and Eosinophil-Derived Neurotoxin



Bousquet et al.
NEJM 323: 1033, 1990

S. J.

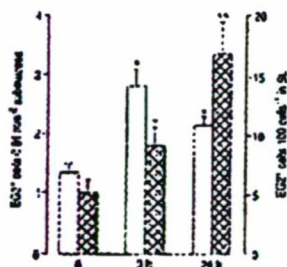
Number of Different Cells in the Airway Epithelium of Asthmatics and Control Subjects



Laitinen et al.
Am Rev Respir Dis 147:697, 1993

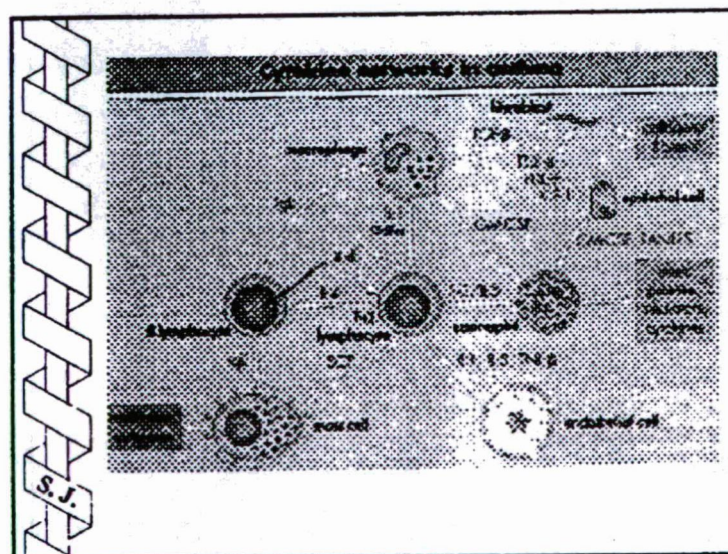
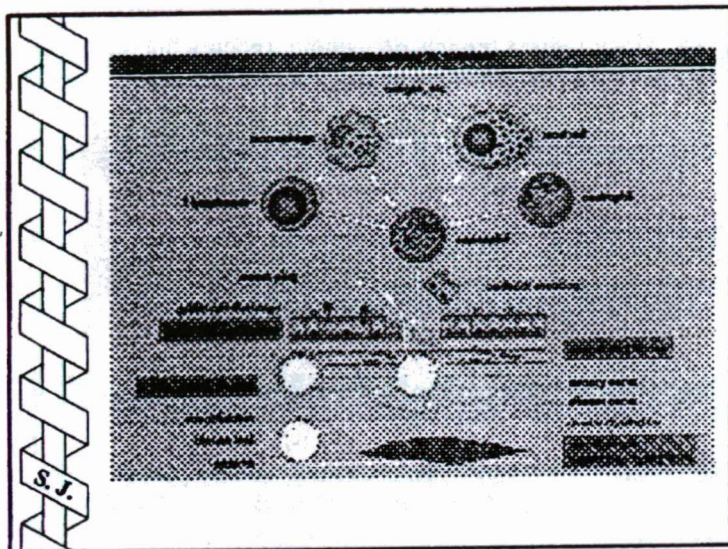
S. J.

EG2 Positive Cells in the Submucosa and in the BAL before and after House Dust Mite Challenge



Aalbers et al.
Eur Respir J 6:480, 1993.

S. J.



Az asthma bronchiale pathomorphológiája
közel 60 éve már ismert.



Mégis számos olyan adatot sikerült
immunológiai, fiziológiai módszerekkel
kiegészített morfológiai vizsgálatokkal
tisztázni, melyek révén a megbetegedés
klinikai megítélése és terápiás koncepciója
igen sokat változott és fejlődött.

S.J.

Kutatási irányzatok



- /// Patho-physiologia
- /// Molekularis biológia, genetika
- /// Hatásmechanismus
- /// Gyógyszerkutatás

S.J.