

CĂILE AERIFERE MICI ÎN ASTM (aspecte patogenice, metode de evaluare, implicații terapeutice).

Nicoleta Bîscă *

REZUMAT

Astmul bronșic este definit ca o alterare inflamatorie cronică la nivelul întregului arbore bronșic. Procesul inflamator pare a fi mai sever în conductele aerifere cu calibru mai mic de 2 mm. Aceasta implică o reorientare a terapiei, spre administrarea de preparate per os (antileucotriene, teofiline retard) care acționează la nivelul mucoasei conductelor aerifere mici în asociație cu terapia inhalatorie.

Cuvinte cheie: astm bronșic, căi aerifere mici, terapie orală.

Astmul bronșic este definit ca o **alterare inflamatorie cronică** a căilor aeriene în care joacă un rol important celulele inflamatorii și elementele celulare, în particular mastocitele, eozinofilele, limfocitele T, macrofagele, neutrofilele și celulele epiteliale (Gina, NHLBI/WHO, 1996). La indivizii susceptibili, inflamația determină episoade recurente persistente de wheezing, dispnee (scurtarea respirației), senzație de constricție toracică (apăsare pe piept), tuse, în special noaptea sau dimineața devreme. Aceste episoade sunt asociate de obicei cu obstrucția extinsă și variabilă a conductelor aerifere, ce conduce la limitarea fluxului de aer și care poate ceda spontan sau sub tratament (3). Inflamația produce desemența o accentuare a răspunsului bronhomotor (**hiperreactivitate bronșică**) la o serie de stimuli bronșici.

Considerând astmul o boala inflamatorie, ghidul GINA subliniază implicațiile mecanismului inflamator în diagnosticul, prevenirea și tratamentul acestei afecțiuni. Procesele inflamatorii (evaluate prin prezența celulelor inflamatorii) interesează întreg arborele bronșic, indiferent de mărimea calibrului conductelor aerifere (23); la astmatici numărul eozinofilelor este semnificativ mai mare ($p < 0.001$) în conductele aerifere mici, comparativ cu cele de calibru mare, ceea ce duce la concluzia că **procesul inflamator prezent în întreg arborele bronșic este mai sever în conductele aerifere cu calibru mai mic de 2 mm** (9). Deasemenea numărul de macrofage a fost semnificativ mai mare în eșantionul cu țesut alveolar față de cel cu conducte aerifere mari. Se demonstrează prin urmare, că astmul implică conductele aerifere mici în special în vecinătatea țesutului alveolar, unde se întâlnesc de fapt procesele inflamatorii predominante și cu un grad important de severitate (5,22).

Dar numărul de eozinofile variază nu numai cu diametrul conductelor aerifere ci și cu așezarea lor în grosimea peretelui acestora: în conductele aerifere mari se găsesc semnificativ mai multe eozinofile în interiorul peretelui bronșic (zona cuprinsă între membrana bazală și marginea intraluminală a mușchului neted), comparativ cu zona exterioară (aria delimitată de marginea exterioară a

ABSTRACT

The smaller respiratory ways in bronchial asthma

Bronchial asthma is a chronic inflammatory alteration of the mucous membrane to bronchi. The inflammatory disorders since to be more severe. In respiratory ways with a diameter less than 2 mm. This implied the change to therapy, mining the use on oral drugs with greater efficacy on the smaller respiratory ways mucose together with the inhalant therapy.

Key words: bronchial asthma, smaller respiratory ways, orally therapy.

mușchiului neted și zona alveolară). În schimb, în căile aerifere mici sunt semnificativ mai multe eozinofile ca și celele CD4+ în zona exterioară a peretelui bronșic, deci aici se dezvoltă procesele inflamatorii (10). Această distribuție a celulelor inflamatorii, predominant în **zona exterioară a peretelui căilor aerifere mici**, are un impact deosebit asupra terapiei țintite anti-inflamatorii.

Toate aceste aspecte permit abordarea dintr-o nouă perspectivă a mecanismelor patogenice complexe din astm, acceptându-se relevanța clinico-funcțională deosebită a extinderii inflamației în conductele aerifere distale; acest segment bronșic periferic a fost neglijat ca pondere în gândirea medicului practician și poate explica, desigur în anumite limite, evoluția nefavorabilă și eșecurile terapeutice la unii astmatici.

Metodele de evidențiere a proceselor inflamatorii din conductele aerifere mici și de evaluare a severității inflamației, sunt insuficiente și, uneori, inaccesibile. Printre metodele de evaluare a funcției globale a căilor aerifere mici, se pot menționa:

1.-**scorul clinic** – prezența și severitatea simptomelor astmatice; acest mod de evaluare este discutabil, deoarece este subiectiv (aprecierea aparține pacientului), simptomele nu sunt specifice pentru afectarea numai a conductelor aeriene periferice și nu corelează întotdeauna cu parametrii funcționali uzuali (VEMS), motiv pentru care se impune rezervă în interpretarea acestor date

2.-**prezența unor "markeri" ai inflamației** în caile aerifere distale: numărul crescut de eozinofile, macrofage, alte celule inflamatorii

3.-**examenul histopatologic** efectuat la necropsia unor pacienți cu astm "fatal" arată modificări histopatologice importante: îngroșarea membranei bazale, prezența edemului, a stazei capilare, a infiltrației inflamatorii celulare (eozinofile), hipertrofia mușchilor netezi, leziuni ale epitelului bronșic cu detașarea epitelului de peretele căilor aerifere mici prin edem și infiltrare de celule în mucoasă, prezența inflamației

* Dr. Nicoleta Bîscă - Cercetător științific principal gr.I

intraluminale, hipertrofia glandelor mucoase cu hipersecție de mucus, formarea de dopuri de mucus care obstruează căile aerifere mici cu rezultatul apariției zonelor de atelectazie.

4.- **examenul computer tomografic** poate evidenția zone cu o densitate pulmonară mai scăzută ("dark areas"), cu semnificația prezenței aerului captiv ("air trapping") și a hiperinflației regionale pulmonare, consecință a obstrucției căilor aerifere mici (21). Examenul computer tomografic cu rezoluție înaltă (HRCT) este cea mai utilă metodă pentru evidențierea imagistică a conductelor aerifere mici, deoarece surprinde cele mai fine detalii și poate identifica alterări din conductele aerifere periferice care nu sunt relevate de examenul funcțional pulmonar. Semnele directe văzute la HRCT sunt: aspecte tubulare, nodulare sau ramificații, ce apar ca rezultat al alterărilor pereților sau lumenului bronșic (6). Semnele indirecte constau în alterări ale parenchimului, distal de conductele aerifere mici afectate, și includ: aerul captiv, atelectaziile, spațiile aeriene nodulare. În astm, examenul HRCT evidențiază aer captiv difuz sau localizat în aproximativ 20% din cazurile examinate, atelectazie în 10-20%, și semne directe sau spații aeriene nodulare, la 10-40% dintre subiecții examinați prin această metodă.

5.- **examenul funcțional pulmonar** – obiectivează obstrucția bronșică determinată de inflamație, bronhospasm, hipersecție de mucus, procese care au drept rezultat limitarea fluxului de aer; dar exprimarea afectării funcției conductelor aerifere distale prin procesele menționate este incompletă, nespecifică și limitată.

Parametrul cel mai util, accesibil și fidel pentru detectarea obstrucției căilor aerifere rămâne *volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)*, măsurat prin metoda spirografică, precum și *raportul VEMS/CV*. Dar studiile efectuate pentru investigarea legăturii între prezența și severitatea simptomelor și valoarea VEMS, au arătat că nu există o relație semnificativă între VEMS și scorul clinic total (14).

Aceste date sugerează că VEMS nu poate detecta în totalitate modificările ce se produc la nivelul conductelor aerifere și că acest test funcțional trebuie completat cu măsurarea altor parametri funcționali mai sensibili pentru detectarea obstrucției, în special în conductele aerifere distale. Pot fi menționate în acest scop:

- *testele de distribuție intrapulmonară* a aerului ventilat care măsoară o serie de parametri dintre care menționăm *volumul de închidere (closing volume)* și *capacitatea de închidere* determinate prin metoda diluției azotului prin respirație unică în circuit deschis (7), parametrii care sunt mai alterați în cazul exacerbărilor severe (20)

- înregistrarea comparativă a *curbelor flux-volum (aer-Heliu)* în timpul respirației în aer atmosferic și, respectiv, în aer cu densitate mică (amestec de Heliu 80% și Oxigen 20%); se vizualizează cele două curbe suprapuse și se determină doi parametri: volumul la izo-flux (*VisoV*) și variația debitului expirator instantaneu maxim la 50% din capacitatea vitală între cele două curbe (respirație în aer și, respectiv, în amestec cu densitate mică - μMEF_{50} He-aer (8).

- *debitul mediu expirator maxim între 25-75% din capacitatea vitală ($\text{FEF}_{25-75\%CV}$)* măsurat pe expirograma maximă și forțată, ca și *debitul expirator instantaneu maxim la 50% din CV (MEF_{50})* și *debitul expirator maxim instantaneu la 25% din CV (MEF_{25})* măsurați pe curba flux-volum, pot obiectiva prezența obstrucției în căile aerifere mici și sunt foarte utili în special în astmul ușor, în care ceilalți parametri funcționali de rutină (VEMS, VEMS/CV) sunt în limite normale. La astmaticii cu forme moderate și severe de boală,

acești indici au o valoare informațională redusă, deoarece severitatea limitării fluxului de aer este suficient evaluată de scăderea valorii VEMS, și a CVF, iar debitele expiratorii maxime, în aceste cazuri, au valori foarte scăzute.

- *hiperinflația pulmonară* evidențiată de creșterea *volumului rezidual (VR)* măsurat prin metoda pletismografică, asociată cu scăderea debitelor ventilatorii maxime instantanee, în prezența unor valori normale ale VEMS, poate sugera predominanța obstrucției în segmentul distal al conductelor aerifere

- *creșterea rezistenței periferice (R_{perif}) și dependența complianței de frecvența ventilației (C_{stat}/C_{dyn})* sunt argumente obiective pentru implicarea căilor mici în obstrucția bronșică, dar metoda sondei esofagiene de măsurare a acestor parametri este dificilă și greu acceptată de către bolnavi.

Din datele prezentate reiese faptul că implicarea conductelor aerifere mici în mecanismele fiziopatogenice complexe ale astmului, deși esențială, este uneori greu de evaluat. De aceea s-au propus o serie de criterii clinice a căror prezență poate sugera afectarea conductelor aerifere distale, precum și impactul terapiei asupra evoluției bolii.

Acestea sunt:

- exacerbările astmatice
- astmul nocturn
- astmul indus de efort

Afectarea importantă a căilor aerifere mici în astm are implicații terapeutice multiple. De aceea, pe lângă terapia convențională ce și-a dovedit eficacitatea, în anumite limite ce țin de o multitudine de factori, se impune în prezent o terapie țintită asupra segmentului bronșic distal, mai greu accesibil tratamentului obișnuit. Se admite astăzi, în urma analizei rezultatelor obținute și a experienței acumulate, valoarea terapiei inhalatorii în astm, dar se discută totodată, completarea acesteia cu noi agenți terapeutici (**antagoniștii receptorilor de leukotriene**), administrați pe o cale mai sigură, eficientă și acceptată cu ușurință de către pacient, și anume **calea orală** (folosită de altfel și în prezent pentru administrarea unor bronhodilatatoare- teofilinele cu acțiune de lungă durată, mai ales în formele moderate și severe de astm).

Desigur, **terapia inhalatorie cu corticosteroizi** își păstrează locul de lider în asistența complexă a astmului, efectele benefice asupra componentei principale a mecanismului patogen central al bolii – **inflamația**, fiind bine cunoscute. Însă datorită caracterului persistent, cronic al astmului, durata tratamentului cu steroizi inhalatori se întinde pe o perioadă lungă de timp, uneori ani; acest fapt ne obligă a lua în considerare efectele adverse nedorite ale corticosteroizilor și, mai ales, a celor cu administrare orală (candidoza oro-faringeală, efecte sistemice cu impact asupra ritmului de creștere la copii prin supresia axului hipotalamo-hipofizar, cataracta, osteoporoza, fracturi, subțierea pielii). Pe de altă parte, s-a demonstrat lipsa de acțiune a corticosteroizilor asupra nivelului **leucotrienelor**, ba chiar creșterea nivelului acestor mediatorii (mai potenți de aprox. 1000 ori decât histamina), prin stimularea genetică de către steroizi a 5-lipoxigenazei (Dwoeski, 1994).

O altă limitare a utilizării corticosteroizilor se datorează modului de administrare - *inhalatorie*, care presupune unele exigențe, atât în ceea ce privește calitățile medicației (mărimea particulelor inhalate), cât și a tehnicii de auto-administrare (4). Pentru a ameliora rezultatele terapiei inhalatorii s-au dezvoltat diferite modalități de administrare a

acesteia, în încercarea de a optimiza răspunsul la medicația prescrisă sub această formă. Există prin urmare o varietate de dispozitive de administrare inhalatorie a medicației: aerosoli dozați inhalatori (metered-dose inhalers-MDIs) în flacoane presurizate (cel mai frecvent folosiți, cu sau fără camere de expansiune- spacer), aerosoli dozați presurizați autodeclanșați prin respirație (breath-actuated metered dose inhalers), aerosoli sub formă de pudră uscată (dry-powder inhalers - DPIs). Este esențial pentru eficacitatea tratamentului, ca tehnica de inhalare să fie cât mai corectă; dar în multe cazuri, mai ales la copii, există dificultăți în administrarea terapiei inhalatorii, ce constau în: absența coordonării între inspir și manevra de eliberare a aerosolului, lipsa de abilitate în mânăuirea dispozitivului, manevre greșite de expir înainte de a păstra apneea voluntară necesară pătrunderii particulelor de aerosoli în arborele bronșic (19).

Deși depunerea în plămân este ameliorată datorită noilor dispozitive cu hidrofluoroalcan-HFA (50% din doza eliberată prin inhaler), totuși preluarea corticoidilor în căile aerifere mici se produce din cauza absorbției sistemice crescute a acestora, dar crește și riscul efectelor adverse sistemice (11).

Datele prezentate demonstrează afectarea inflamatorie importantă a căilor aerifere mici (distale, periferice) la astmatici., chiar la cei cu forme ușoare de boală (valori spirometrice în limite normale); inflamația se situează predominant în **peretele exterior** al conductelor aerifere mici, spre deosebire de bronșiile de calibru mare, unde procesele inflamatorii se dezvoltă în peretele exterior. De aceea tratamentul antiastmatic trebuie focalizat (țintit) pe căile aerifere periferice, chiar în astmul ușor, iar medicația trebuie să ajungă în întregimea peretelui bronșic. Acesta este scopul pentru care **terapia orală**, vizând procesele inflamatorii în toate zonele în care acestea se situează, poate constitui o opțiune mai bună decât cea inhalatorie; administrarea orală a medicației este indicată în cazul afectării căilor aerifere mici, unde medicația inhalatorie nu pătrunde sau o face într-o foarte mică măsură, spre deosebire de medicația orală care acționează prin circulația sangvină sistemică la nivelul straturilor exterioare ale peretelui conductelor (mușchi netezi, celule adventițiale). Trebuie luat în considerare și faptul că, în obstrucția bronșică, medicația inhalatorie este inaccesibilă pentru conductele periferice (1) și din nou terapia orală reprezintă o alternativă mai bună, nefiind influențată de procesele obstructive din căile aerifere mici (2).

De aceea se observă în ultimii ani tendința de reîntoarcere la terapia orală care asigură acoperirea proceselor inflamatorii din întreg arborele bronșic (**țintă – căile aerifere mici**), oferă siguranță în ceea ce privește modul de administrare (în special în cazul copiilor astmatici), ceea ce înseamnă o complianță mai bună și deci, certitudinea unei eficiențe crescute a tratamentului.

Dintre agenții antiastmatici antiinflamatori administrați pe cale orală se detașază **antagoniștii receptorilor de leukotriene**. **Montelukast** este un antagonist selectiv al receptorilor de leukotriene; el inhibă acțiunea cisteinyl leukotrienelor (LTC₄, LTD₄, LTE₄) - mediatori cheie în astmul bronșic. Cisteinyl leukotrienele sunt generate de celule inflamatorii și se găsesc în sânge, în lavajul bronhoalveolar, în urina pacienților, după bronhospasmul spontan sau indus. Prezența cisteinyl leukotrienelor și a receptorilor specifici ai acestora este corelată cu:

- creșterea permeabilității vasculare și apariția edemului

- creșterea producerii de mucus cu scăderea transportului mucociliar
- recrutarea celulelor inflamatorii (eozinofile) din torrentul sangvin în căile aeriene.
- bronhoconstricția (cisteinyl leukotrienele sunt de 1000 de ori mai potente decât histamina)
- proliferarea celulelor mușchiului neted bronșic.

Receptorii de leukotriene sunt localizați în mușchii netezi din conductele aerifere centrale (largi), dar și în căile aerifere mici, periferice. Deci leukotrienele și receptorii lor specifici constituie o țintă reală pentru terapia antiastmatică. Prin blocarea selectivă a receptorilor de leukotriene, Montelukast reduce procesele inflamatorii (scade numărul de eozinofile din sângele periferic și din spută), ameliorează debitul căilor aerifere, reduce simptomele astmatice, demonstrând în acest fel implicarea leukotrienelor și a receptorilor de leukotriene în mecanismele complexe fiziopatogenice ale astmului (18). Pe de altă parte, s-a constatat că steroizii inhalatori, chiar în doze mari, nu determină supresia leukotrienelor (17).

În ceea ce privește efectul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de leukotriene asupra simptomelor ce corelează cu afectarea căilor aerifere mici, numeroase studii au demonstrat că Montelukast reduce semnificativ numărul de nopți cu treziri din cauza simptomelor astmatice, reduce semnificativ incidența exacerbărilor astmatice (Malmstrom et al. 1999, Reiss et al. 1998), influențează pozitiv evoluția astmului de efort, reducând atât procentul maximal de scădere a valorii VEMS după efort, cât și timpul de recuperare a valorii inițiale a VEMS (13, 16). Montelukast determină scăderea numărului de pacienți care necesită beta-agoniști după efort (12). Trebuie însă menționat faptul că Montelukast nu se utilizează ca monoterapie în tratamentul bronhoconstricției induse de efort, ci în asociere cu beta-agoniștii, în scop profilactic sau ca terapie de urgență ("la nevoie").

În fomezle de astm moderate sau severe se recomandă **asocierea medicației antiastmatice inhalatorii** (corticosteroizi inhalatori și bronhodilatatoare cu acțiune de durată scurtă și, opțional, de lungă durată) **cu cea orală** (teofiline retard și antileucotriene). Aceste scheme complexe de tratament asigură acoperirea tuturor mecanismelor fiziopatogenice implicate în declanșarea și menținerea astmului și asigură un control eficient al bolii și o complianță satisfăcătoare a pacientului (15).

Concluzii:

- inflamația de la nivelul căilor aerifere mici joacă un rol important în astm, de aceea terapia antiastmatică trebuie să fie țintită atât spre conductele aerifere de calibru mare, cât și spre cele periferice, distale
- testele funcționale pulmonare standardizate (VEMS) nu pot evalua alterările din căile aerifere mici, motiv pentru care afectarea acestora este subevaluată
- există totuși posibilitatea corelării unor aspecte clinice cu funcția căilor aerifere mici: astmul nocturn, exacerbările astmatice, astmul indus de efort
- antagoniștii receptorilor de leukotriene ajung în conductele aerifere mici pe cale sistemică, prin administrare orală; aceasta reprezintă o cale mai sigură decât cea inhalatorie, nefiind afectată de procesele obstructive și cu posibilitatea de a acționa la nivelul peretelui exterior al bronșiilor distale, acolo unde se dezvoltă procesele

inflamatorii

- antagoniștii receptorilor de leukotriene reduc numărul de celule inflamatorii din sânge și din plămân, și au efecte benefice asupra condițiilor clinice corelate cu afectarea căilor aerifere mici
- antagoniștii receptorilor de leukotriene își demonstrează succesul în terapia antiinflamatorie a căilor aerifere mici în astm.

BIBLIOGRAFIE:

1. Laube BL, Swift DL, Wagner HN et al. The effect of bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma. *Am Respir Dis* 1986; 133: 740-743.
2. O'Riordan T, Walsler L, Smaldone GC. Changing patterns of aerosol deposition during methacoline bronchoprovocation. *Chest*, 1993;103: 1385-1389.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *NHLB/WHO Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institute*, 1996
4. Florin Dan Popescu, Florica Popescu, Victor Voicu. Farmacoterapia inhalatorie. *Editura SITECH*, 1996.
5. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit Care Med*, 1996;154: 1505-1510.
6. Teel GS, Engeler CE, Tashjian JH et al. Imaging of small airways disease. *RadioGraphics*, 1996; 16: 27-41
7. Nicoleta Bîscă. Testele de distribuție intrapulmonară a aerului ventilat. *Explorarea funcțională pulmonară. Sub redacția St.Duțu. Editura Medicală*, 1997; p136-142.
8. Alina Andreea Ionescu. Determinarea debitelor ventilatorii forțate. *Explorarea funcțională pulmonară. Sub redacția St.Duțu. Editura Medicală*, 1997; p 41-76.
9. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:44-51.
10. Hailey K, Sunday ME, Wiggs BR et al. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 565-572.
11. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12:1346-1353.
12. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonists, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med*, 1998; 339: 147-152.
13. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhom RJ et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonists. In the treatment of chronic asthma; a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast clinical research Study Group. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 1213-1220.
14. Teeter JG, Bleeker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatic subjects. *Chest* 1998; 113:272-277.
15. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999: 160: 1862-1868.
16. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 487-495.
17. Pavord ID, Ward R, Woltmann G et al. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160: 1905-1909.
18. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized controlled trial. *Eur. Respir J*, 1999; 14: 12-18.
19. Cochrane MG et al: Difficulties with inhaled drug delivery. *Chest* 2000;117 (2): 542-550.
20. in't Veen JCCM, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ,. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 1902-1906.
21. Laurent F, Latrave V, Raheison C et al. Functional significance of air trapping detecting in moderate asthma. *Eur Radiol*, 2000; 10: 1404-1410.
22. Louis R, Lau LC, Bron AO et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 9-16.
23. Leff JA. Asthma as a small airways disease. *In press*, 2001.