

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Μη επεμβατικοί μέθοδοι αξιολόγησης της φλεγμονής των αεραγωγών στο παιδικό άσθμα

Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη¹
Α. Σακελλαροπούλου²
Β. Μπλίγκος³
Ε. Λαγκώνα⁴

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το άσθμα είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών, η συχνότερη χρόνια νόσος της παιδικής ηλικίας. Η πνευμονική λειτουργία του ασθματικού παιδιού μπορεί να εκτιμηθεί με την κλινική εξέταση, τη ροομέτρηση και τη σπιρομέτρηση, αλλά με τις μεθόδους αυτές δεν καθορίζεται η φλεγμονή των αεραγωγών.

Μέχρι πρόσφατα, για την εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών χρησιμοποιούντο επεμβατικές τεχνικές, όπως η διαβρογχική βιοψία και η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) με τη βοήθεια βρογχοσκοπίου. Τα τελευταία χρόνια, η αναγνώριση και η παρακολούθηση της φλεγμονής των αεραγωγών ασθματικών παιδιών γίνεται με μη επεμβατικές τεχνικές: α) με τη μέτρηση ειδικών δεικτών φλεγμονής και β) με τις δοκιμασίες πρόκλησης βρογχόσπασμου, με τη χορήγηση ειδικών ουσιών. Οι τεχνικές αυτές είναι αξιόπιστες και συμβάλλουν στην ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων και στον περιορισμό της δραστηριότητας της νόσου με τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση. (*Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2009, 56(3):481-488*)

Λέξεις ευρητηριασμού: παιδικό άσθμα, μη επεμβατικές μέθοδοι παρακολούθησης της φλεγμονής των αεραγωγών στο άσθμα.

Non-invasive methods for evaluation airway inflammation in childhood asthma

P. Panagiotoπούλου-Gartagani, A. Sakellaropoulou, B. Mili-gos, E. Lagona
(*Ann Clin Paediatr 2009, 56(3):481-488*)

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the lower airways. It is considered to be the most common chronic disease in childhood. Lung function of an asthmatic child can be evaluated by physical examination and use of a peak-flow-meter or a spirometer. The inability to estimate airway inflammation is the major limitation of the above methods.

Until recently, evaluation of airway inflammation has been based on

¹ Παιδίατρος-Παιδοπνευμονολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΣΥ

² Ειδικευόμενη Ιατρός Παιδιατρικής

³ Άμισθος Επιστημονικός Συνεργάτης Παιδοπνευμονολογικού Τμήματος

⁴ Καθηγήτρια Παιδιατρικής

invasive techniques, such as endo-bronchial biopsy and broncho-alveolar lavage (BAL) with bronchoscope. In recent years, detection and monitoring of airway inflammation in asthmatic children has been focused on non-invasive techniques such as: a) measurement of specific inflammatory biomarkers and b) trials of bronchoprovocation using specific substances. These techniques are considered reliable and they contribute to minimization of symptoms and control of the disease.

Key words: childhood asthma, non-invasive methods of monitoring airway inflammation

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το άσθμα είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών και χαρακτηρίζεται από βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε ποικίλα ερεθίσματα και επαναλαμβανόμενα συμπτώματα. Η απόφραξη των αεραγωγών μπορεί να αναστραφεί αυτόματα ή μετά από θεραπεία^{1,2}. Το άσθμα θεωρείται η συχνότερη χρόνια νόσος της παιδικής ηλικίας, αλλά αποτελεί και συχνό νόσημα των ενηλίκων.

Σήμερα, 100-150.000.000 άνθρωποι σε όλο τον κόσμο υποφέρουν από άσθμα. Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι περίπου 5.000.000 παιδιά ηλικίας < 18 ετών πάσχουν από άσθμα. Τα τελευταία 30 χρόνια, η συχνότητα του άσθματος αυξάνεται σε παγκόσμια κλίμακα με τη μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται στις προηγμένες χώρες συγκριτικά με τις αναπτυσσόμενες και τις χώρες του τρίτου κόσμου³. Στην Ελλάδα, 1 στα 10 παιδιά σχολικής ηλικίας πάσχουν από «ενεργό» άσθμα και 1 στα 4 παιδιά έχουν ιστορικό άσθματος, με επιπτώσεις στις αθλητικές δραστηριότητες, στη σχολική επίδοση και στην ποιότητα ζωής αυτών και των οικογενειών τους^{3,4}.

Στην οξεία φάση της νόσου η αύξηση της διαβατότητας των αγγείων και η απελευθέρωση διαφόρων προφλεγμονωδών ουσιών προκαλούν βρογχόσπασμο.

Στην υποξεία φάση προκαλείται εισροή φλεγμονωδών κυττάρων στους βρόγχους (ηωσινοφίλων, μαστοκυττάρων, λεμφοκυττάρων κ.λπ.) και απελευθέρωση διαφόρων μεταβιβαστών και κυτταροτοξικών ουσιών.

Στη χρόνια φάση, αναγνωρίζονται δομικές αλλαγές στους βρόγχους, όπως πάχυνση της βασικής μεμβράνης, υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών, αύξηση του αριθμού των αγγείων κ.λπ., με αποτέλεσμα τη μόνιμη βλάβη (αναδόμηση) αυτών.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Η πνευμονική λειτουργία του παιδιού με άσθμα εκτιμάται από την κλινική του εικόνα και με ειδικές κυρίως τεχνικές, όπως η ροομέτρηση και η σπιρομέτρηση. Το μειονέκτημα της χρήσης των μεθόδων αυτών είναι η αδυναμία καθορισμού της φλεγμονής των αεραγωγών. Μέχρι πρόσφατα για τον έλεγχο της φλεγμονής των βρόγχων του ασθματικού παιδιού χρησιμοποιούντο επεμβατικές τεχνικές, όπως η διαβρογχική βιοψία και η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) με τη βοήθεια βρογχοσκοπίου. Οι επεμβατικές τεχνικές σίγουρα συνέβαλαν στον εμπλουτισμό των γνώσεων μας αναφορικά με τις φλεγμονώδεις διεργασίες στο άσθμα, αλλά ως επεμβατικές δεν ενδείκνυνται να χρησιμοποιούνται για τη συστηματική παρακολούθηση των ασθματικών παιδιών, καθώς το άσθμα είναι νόσος που επηρεάζεται από ποικίλους εξωτερικούς και άλλους παράγοντες, με εξάρσεις και υφέσεις και χρήζει συχνών επανελέγχων.

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει στραφεί σε μη επεμβατικές τεχνικές για την αναγνώριση και την παρακολούθηση της φλεγμονής των βρόγχων σε ασθματικά παιδιά, με απώτερο στόχο την ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων και τον περιορισμό της δραστηριότητας της νόσου^{4,5}.

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η εκτίμηση και η παρακολούθηση της φλεγμονής των βρόγχων σε ασθματικά παιδιά μπορεί να γίνει μη επεμβατικά:

- A) με τη μέτρηση ειδικών δεικτών φλεγμονής και
- B) με δοκιμασίες πρόκλησης βρογχόσπασμου με τη χορήγηση συγκεκριμένων ουσιών.

A. Δείκτες φλεγμονής του άσθματος

Οι δείκτες φλεγμονής είναι κυτταρικοί δείκτες και προϊόντα ενεργοποίησης κυττάρων που μετέχουν στη φλεγμονή, όπως τα ηωσινόφιλα, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP), το μονοξειδίο του αζώτου (NO), τα λευκοτριένια (LTC₄, LTD₄, LTE₄ και LTB₄), η 8-ισοπροσάνη, το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂), οι τελικοί μεταβολίτες του NO (Νιτρώδη: NO₂ – Νιτρικά: NO₃), η νιτροτυροσίνη και η ηωσινοφιλική υπεροξειδάση x (EPX) στα ούρα.

Η μέτρηση των δεικτών φλεγμονής γίνεται:

1. Στα προκλιτά πτύελα: Μέτρηση του αριθμού των ηωσινοφίλων, της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP), των κυτοκινών, του ινωδογόνου, του παράγοντα ενεργοποίησης των μακροφάγων

των κοκκιοκυττάρων (GM-CSF) κ.ά.

Τα ηωσινόφιλα με τους μεσολαβητές τους εντοπίζονται στους βρόγχους των ασθματικών ασθενών και αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην παθογένεια του άσθματος².

Η ECP αποτελεί προϊόν αποκοκκίωσης των ηωσινοφίλων. Είναι βλαβερή ουσία, διότι προκαλεί επαγωγή μορίων προσκόλλησης, αύξηση της παραγωγής βλέννης, καταστροφή του αναπνευστικού επιθηλίου και δημιουργία πόρων στη βασική μεμβράνη των βρόγχων².

Η μέτρηση των ηωσινοφίλων και της ECP σε παιδιά ηλικίας >5 ετών γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο:

Αρχικά χορηγείται βρογχοδιασταλτικό (β_2 διεγέρτης) για την πρόληψη του βρογχόσπασμου που είναι δυνατόν να προκληθεί από τη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος. Ακολουθεί σπιρομέτρηση με την οποία μετράται η FEV₁ και, εφόσον είναι $\geq 65\%$, χορηγείται εισπνεόμενο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (NaCl) σε πυκνότητα 3,5% - 4,5% με νεφελοποιητή υπερήχων επί 5', για την πρόκληση πτυέλων. Σε δείγμα πτυέλων που λαμβάνεται και μετά από ειδική κατεργασία, γίνεται μέτρηση των πλακωδών επιθηλιακών κυττάρων, των ηωσινοφίλων (με τη συνήθη μέθοδο) και της ECP (με τη φθοροενζυμική μέθοδο)^{2,6}. Σημειώνεται ότι το δείγμα των πτυέλων θα πρέπει να είναι είτε ολικό από σίελο και πτύελα μαζί ή δείγμα παχύρρευστων πτυέλων σε ικανοποιητικές βλεννοκυτταρικές ποσότητες⁵.

Τα ηωσινόφιλα θεωρούνται αυξημένα, εάν είναι πάνω από 2-3% και η ECP, εάν υπερβαίνει τις 50IU/L. Η αύξηση των ηωσινοφίλων στα πτύελα παρατηρείται αρκετές εβδομάδες πριν την έναρξη του ασθματικού παροξυσμού^{2,8}. Ο προσδιορισμός των ηωσινοφίλων ως εκ τούτου στα πτύελα μπορεί να προβλέψει την επερχόμενη απώλεια του κλινικού ελέγχου και την έναρξη του ασθματικού παροξυσμού στα παιδιά, αλλά και να αποβεί χρήσιμος δείκτης της αποτελεσματικότητας των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στο άσθμα².

Από μελέτη των Gibson και συν. (2003), όπου συσχετίστηκε ο αριθμός των ηωσινοφίλων προκλητών πτυέλων με τους κλινικούς τύπους του παιδικού άσθματος, προέκυψε ότι ο αριθμός των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα των ασθματικών παιδιών με ήπιο επίμονο άσθμα ήταν 2,3% και των υγιών παιδιών-μαρτύρων 1%, δηλαδή υπήρχε αύξηση των ηωσινοφίλων στατιστικά σημαντική ($p=0,002$) στα ασθματικά παιδιά σε σχέση με τα υγιή. Επιπλέον, τα επίπεδα της ECP στα ασθματικά παιδιά με ήπιο επίμονο άσθμα ήταν 220ng/ml, με σοβαρό επίμονο άσθμα 375ng/ml και στα υγιή παιδιά-μάρτυρες

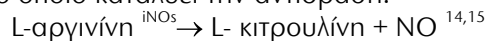
139ng/ml, δηλαδή υπήρχε αύξηση στατιστικά σημαντική ($p=0,003$) στα ασθματικά παιδιά σε σχέση με τα υγιή-μάρτυρες⁷.

Μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση του αριθμού των ηωσινοφίλων με την ατοπία, ενώ η χαμηλή τιμή του δείκτη FEV₁/FVC σχετίζεται με αυξημένες τιμές ηωσινοφίλων^{9,10}. Έχει αποδειχτεί ότι ο αριθμός των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα είναι ένας αξιόπιστος δείκτης παρακολούθησης της φλεγμονής των βρόγχων των ασθματικών ασθενών⁸, αλλά όχι ειδικός, διότι επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως αλλεργιογόνα και φάρμακα^{11,12}. Τα αλλεργιογόνα αυξάνουν τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα πτύελα, ακόμη και όταν ο ασθενής εκτίθεται σε μικρές ποσότητες.

Φάρμακα, όπως οι ανταγωνιστές λευκοτριενίων, η θεοφυλλίνη και κυρίως τα εισπνεόμενα κορτικοειδή ελατώνουν τον αριθμό των ηωσινοφίλων. Οι εισπνεόμενοι β_2 -διεγέρτες βραχείας δράσης, χωρίς τη σύγχρονη χορήγηση αντιφλεγμονώδους αγωγής, αυξάνουν τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα πτύελα¹³.

2. Στο αίμα: Προσδιορισμός του αριθμού των ηωσινοφίλων και της τιμής της ECP. Τα ηωσινόφιλα και η ECP αποτελούν αξιόπιστους δείκτες της φλεγμονής των βρόγχων, αλλά όχι ειδικούς, διότι επηρεάζονται από ποικίλους παράγοντες (παρασιτώσεις, έκζεμα, τεχνική λήψης του δείγματος, κιρκάδιο ρυθμό κ.λπ.).

3. Στον εκπνεόμενο αέρα: Μέτρηση του μονοξειδίου του αζώτου (eNO). Το NO παράγεται στους φλεγμαίνοντες βρόγχους μετά από ενεργοποίηση του ενζύμου συνθετάση του νιτρικού οξέος (iNOs), το οποίο καταλύει την αντίδραση:



Η μέτρηση του NO στον εκπνεόμενο αέρα είναι δυνατή σε παιδιά ηλικίας ≥ 5 ετών. Μετά από βαθιά εισπνοή, το παιδί πρέπει να εκπνεύσει τρεις φορές στο επιστόμιο του σωλήνα μιας συσκευής που συνδέεται με φωτοχημικό αναλυτή. Η εκπνοή γίνεται με μία σταθερή ροή που πρέπει να είναι 5-6L/min για να διαχωριστεί ο αέρας που βρίσκεται στο ρινοφάρυγγα από αυτόν του στοματοφάρυγγα διαμέσου της μαλθακής υπερώας και να αποφευχθεί η ανάμειξη του εκπνεόμενου NO (eNO) με το NO της μύτης (nNO). Μετά το τέλος της εκπνοής ακολουθεί η μέτρηση του NO στον εκπνεόμενο αέρα από το φωτοχημικό αναλυτή της συσκευής^{14,16-20}.

Σημειώνεται ότι πρόσφατα κυκλοφόρησε φορητή συσκευή μέτρησης του εκπνεόμενου NO

(“NioxMino”). Οι τιμές του eNO (ppb) σε παιδιά <12 ετών είναι: < 5: χαμηλή, 5-20: φυσιολογική, 20-35: ελαφρώς αυξημένη, >35 αυξημένη²¹.

Σε μελέτη των Arthlich A και συν. (1999) σε ασθματικά και υγιή παιδιά συσχετίστηκε η παρουσία πρόσφατων συμπτωμάτων απόφραξης των αεραγωγών με τις συγκεντρώσεις ενδογενούς απελευθέρωσης NO και προέκυψε ότι οι τιμές του eNO στα ασθματικά παιδιά ήταν $8,28 \pm 0,81$ ppb και $2,5 \pm 0,6$ ppb στα υγιή, δηλαδή τα ασθματικά παιδιά είχαν αυξημένες συγκεντρώσεις eNO συγκριτικά με τα υγιή (τετραπλάσια διαφορά)¹⁶.

Η Ευρωπαϊκή και Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία συνιστούν τη χρήση του eNO σε παιδιά και ενήλικες με κλινική συμπτωματολογία άσθματος, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Οι αυξημένες τιμές του eNO σε ασθενείς που δε λαμβάνουν αγωγή επιβεβαιώνει τη διάγνωση του άσθματος. Επίσης, η αποτελεσματική αντιφλεγμονώδης αγωγή συνδυάζεται με ελάττωση των τιμών του eNO^{18,22}. Τα επίπεδα του eNO σχετίζονται με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα (BYA), τον αριθμό των πωσινοφίλων στα προκλήττα πτύελα και τη συγκέντρωση της ECP. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μεγαλύτερη αύξηση του eNO ανευρίσκεται σε ατοπικούς ασθματικούς ασθενείς²³. Η αύξηση του eNO μπορεί να προβλέψει την υποτροπή του άσθματος σε ασθματικούς ασθενείς μετά τη διακοπή των κορτικοστεροειδών και την απώλεια ελέγχου του άσθματος σε ασθενείς που δεν έχουν συμπτώματα ή δεν παρουσιάζουν μεταβολές στη σπιρομετρία. Το γεγονός αυτό έχει μεγάλη κλινική σημασία, διότι η αύξηση του eNO προειδοποιεί τον κλινικό ιατρό για την επιδείνωση της φλεγμονής των αεραγωγών, υποδεικνύοντας την ανάγκη έναρξης της θεραπείας πριν ακόμη εκδηλωθούν συμπτώματα.

Σε μελέτες ασθματικών ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή βρέθηκε θετική συσχέτιση του eNO με τις τιμές της ECP των πτυέλων και της πωσινοφιλικής υπεροξειδάσης Χ (EPX) των ούρων, και σε μικρότερο βαθμό με τα πωσινόφιλα των πτυέλων²⁴. Τιμές του eNO ≥ 22 ppb θεωρήθηκαν ως ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας της προσπάθειας ελάττωσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών²⁵.

Σε μελέτη των J. Warke και συν. (2002) σε ασθματικά παιδιά βρέθηκε θετική συσχέτιση του eNO με τα πωσινόφιλα του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) και τα επίπεδα του eNO των ασθματικών παιδιών ήταν $24,3$ ppb (10,5-66,5), στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα ($p < 0,001$) από αυτά των υγιών παιδιών $9,5$ ppb (4,9-13,6)²⁶.

Τα αποτελέσματα πολλών μελετών δείχνουν ότι οι τιμές του eNO αυξάνονται σε ασθματική κρίση, όταν χρησιμοποιούνται μόνο β_2 διεγέρτες ή όταν το ασθματικό παιδί εκτίθεται σε αλλεργιογόνα ή συνυπάρχει ατοπία^{10,23}. Μείωση των επιπέδων του eNO παρατηρείται σε θεραπεία με ανταγωνιστές λευκοτριενίων και κυρίως όταν χρησιμοποιούνται εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή^{14,22,24}.

Συμπερασματικά, η μέτρηση του eNO αποτελεί αξιόπιστο, ασφαλή, οικονομικό και μη επεμβατικό δείκτη παρακολούθησης της φλεγμονής των βρόγχων των ασθματικών παιδιών²⁶.

4. Στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα: Προσδιορισμός του pH, των λευκοτριενίων (LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTB₄), της 8-ισοπροστανής, του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂), νιτροτυροσίνης, αμμωνίας, κυτοκινών κ.λπ.

Η μέτρηση των δεικτών αυτών στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα βασίζεται στην παρατήρηση ότι ο αέρας στους βρόγχους και τις κυψελίδες είναι κορεσμένος με υδρατμούς σε ποσοστό 100% και έχει θερμοκρασία 37°C. Οι υδρατμοί εξέρχονται με τον εκπνεόμενο αέρα συμπαρασύροντας διάφορα μόρια πτητικά και μη, με μέγεθος <65KD από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, και η ψύξη - υγροποίηση του εκπνεόμενου αέρα επιφέρει ψύξη - υγροποίηση των υδρατμών (συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα)^{27,28}.

Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα λαμβάνεται με τον ακόλουθο τρόπο:

Το ασθματικό παιδί αφού ξεπλύνει καλά το στόμα του με νερό αναπνέει στο επιστόμιο μιας συσκευής ήρεμα και σταθερά επί 8 λεπτά με τη μύτη κλειστή με ένα ρινικό πίεστρο. Η συσκευή αυτή έχει στο επιστόμιο της μία βαλβίδα διπλής κατεύθυνσης διαχωρισμού της εισπνοής από την εκπνοή και παράλληλα παράγει ψυχρό αέρα (θερμοκρασία -15°C έως -18°C), με τον οποίο ψύχεται ο εκπνεόμενος αέρας, υγροποιείται και παράγεται το συμπύκνωμα. Μετά την εκπνοή συλλέγεται δείγμα συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα τουλάχιστον 1ml. Το δείγμα διατηρείται στην κατάψυξη (κατά κανόνα στους -70°C) μέχρι έξι μήνες, χωρίς να μεταβληθούν οι συγκεντρώσεις των στοιχείων που πρέπει να μετρηθούν²⁹.

Τα λευκοτριένια ελευθερώνονται κατά την όψιμη φάση της φλεγμονής, προκαλούν σπασμό των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, αύξηση της διαβατότητας των αγγείων, υπερέκκριση βλέννης και επηρεάζουν τη λειτουργία του βλεννοκροσσώτου επιθηλίου²⁷. Επιπλέον, τα κυστεϊνιλικά λευκοτριένια φαίνεται να εμπλέκονται στη χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών

σε παιδιά με μέτριο και σοβαρό άσθμα, παρά την αγωγή με χαμηλές ή υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών²⁷.

Από μελέτη των Csoma Z, Kharitonov S και συν. (2002) προέκυψε ότι: α) τα κυστεϊνιλικά λευκοτριένια (LTC₄, LTD₄, LTE₄) στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα παιδιών με σοβαρό επίμονο άσθμα ήταν 31,5±4,5pg/ml και των υγιών 18,5±0,5pg/ml, αυξημένα στατιστικώς σημαντικά (p<0,05) στα ασθματικά σε σχέση με τα υγιή παιδιά και β) τα κυστεϊνιλικά λευκοτριένια στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα παιδιών με ήπιο διαλείπον άσθμα (19,9±1,2pg/ml) προσέγγιζαν εκείνα των υγιών (18,5±0,5pg/ml)²⁷.

Οι ισοπροστάνες παράγονται από την υπεροξειδωση του αραχιδονικού οξέος παρουσία ελευθέρων ριζών οξυγόνου που προέρχονται από τα κύτταρα φλεγμονής^{28,30}. Οι ουσίες αυτές αποτελούν δείκτη του οξειδωτικού στρες²⁹ που τελευταία φαίνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του άσθματος.

Η μελέτη των P. Montuschi & P. Barnes και συν. (1999) έδειξε ότι τα επίπεδα της 8-ισοπροστάνης σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα (p<0,001) σε σχέση με αυτά των υγιών μαρτύρων και ότι υπάρχει θετική συσχέτιση των επιπέδων της 8-ισοπροστάνης στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα και του ΝΟ του εκπνεόμενου αέρα (r=0,68, p<0,05)²⁸.

Από δύο μελέτες των Jobsis και συν. (1999) προέκυψε ότι η μέση τιμή του H₂O₂ στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα ήταν 0,13-1,15μΜ στα υγιή παιδιά, αυξημένη σε παιδιά με βρογχικό άσθμα συγκριτικά με τα υγιή και φάνηκε να επηρεάζεται από τη λήψη εισπνεόμενων κορτικοειδών¹⁹.

5. Στα ούρα: Προσδιορισμός του λευκοτριενίου LT(E₄) και της ηωσινοφιλικής υπεροξειδάσης Χ (EPX). Είναι εύκολα μετρούμενοι, αξιόπιστοι δείκτες της φλεγμονής των βρόγχων, αλλά επηρεάζονται από την αντιφλεγμονώδη αγωγή³⁰.

B. Δοκιμασίες πρόκλησης βρογχόσπασμου

Πραγματοποιούνται είτε με άμεσο ερέθισμα, δηλαδή με τη χορήγηση μεταχολίνης ή ισταμίνης^{6,31,32} που προκαλούν βρογχόσπασμο δρώντας στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων είτε με έμμεσο ερέθισμα, δηλαδή με αδενοσίνη^{21,32}, μαννιτόλη³¹ ή βραδυκινίνη που προκαλούν βρογχόσπασμο ενεργοποιώντας άλλα κύτταρα (φλεγμονώδη, επιθηλιακά κύτταρα και νευρικές ίνες) και απελευθερώνοντας μεσολαβητές ή νευρομεσολαβητές, οι οποίοι δρουν στις

λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων. Με τις δοκιμασίες αυτές ελέγχεται η βρογχική υπερ-απαντητικότητα (BYA), η οποία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του άσθματος. Υπάρχουν όμως και εξαιρέσεις, άτομα με άσθμα που δεν έχουν BYA και άτομα με αλλεργική ρινίτιδα χωρίς άσθμα που έχουν BYA³²⁻³⁵.

Η δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη γίνεται με εισπνοή μέσω νεφελοποιητού διαλυμάτων μεταχολίνης, σε προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις (σε mg/ml): 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10, 25 για 2 λεπτά με τη μύτη κλειστή. Πριν και μετά τη χορήγηση της μεταχολίνης (μετά από κάθε δόση) γίνεται σπιρομέτρηση και αξιολογείται η FEV₁. Οι εισπνοές μεταχολίνης επαναλαμβάνονται μέχρι να βρεθεί η πυκνότητα που θα προκαλέσει μείωση της FEV₁ κατά 20% (PC₂₀FEV₁)^{35,37}.

Πρόσφατες μελέτες σε ασθματικά παιδιά έδειξαν ότι η BYA στη μεταχολίνη μπορεί να χρησιμεύσει ως ένα εργαλείο για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας^{6,11,31,32}.

Η δοκιμασία πρόκλησης με 5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) σχετίζεται με την αλλεργική φλεγμονή των αεραγωγών, ενώ η BYA στη μεταχολίνη με τη λειτουργία του τοιχώματος των αεραγωγών, μέσω έμμεσων μηχανισμών, και ιδιαίτερα μέσω διέγερσης μαστοκυττάρων και ενεργοποίησης των αξονικών αντανακλαστικών των πνευμόνων, όπως έχει αποδειχτεί από πρόσφατες μελέτες^{18,31,36}.

Ειδικότερα, η BYA στη χορήγηση AMP σχετίζεται με τα ηωσινόφιλα των πτυέλων και τα υπολογιζόμενα επίπεδα του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (eNO) που είναι δείκτες φλεγμονής των αεραγωγών^{17,22}. Για το λόγο αυτό, η δοκιμασία πρόκλησης με AMP έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αντιφλεγμονώδους δράσης διαφόρων θεραπευτικών ουσιών-μη κορτικοειδών, όπως των ανταγωνιστών των λευκοτριενίων (μοντελουκάστη), του ανθρωπίνου μονοκλωνικού IgE αντισώματος ("Omalizumab") και στην ανοσοθεραπεία σε αλλεργιογόνα.

Με τη χρήση της AMP σε ασθενείς που ελάμβαναν βουδεσονίδη διαπιστώθηκε η ύπαρξη φλεγμονωδών αλλαγών στους αεραγωγούς των ασθματικών ασθενών από την 1η εβδομάδα θεραπείας, ενώ με τη χρήση μεταχολίνης διαπιστώθηκαν αλλαγές στην BYA από την 4η εβδομάδα της θεραπείας³⁸.

Η δοκιμασία πρόκλησης με AMP αποτελεί σήμερα ένα πολύτιμο εργαλείο τόσο για τη διάγνωση όσο και την παρακολούθηση του ασθματικού παιδιού.

Η δοκιμασία πρόκλησης με μαννιτόλη γίνεται με την εισπνοή ξηράς σκόνης και ελέγχει την BYA. Η μαννιτόλη είναι ένας ωσμωτικός παράγοντας, όπως

και το υπέρτονο διάλυμα κλωριούχου νατρίου και θεωρείται ότι αυξάνει την ωσμωτικότητα της επιφάνειας των αεραγωγών, οδηγώντας σε απελευθέρωση των μεσολαβητών από τα φλεγμονώδη κύτταρα³⁹.

Σε μελέτη των Brannan και συν. παρατηρήθηκε ελάττωση της ΒΥΑ στη μαννιτόλη μετά από 6-9 εβδομάδες θεραπείας με εισπνεόμενη βουδεσονίδη, σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς. Ενδεχομένως, η δοκιμασία πρόκλησης με μαννιτόλη να αποδειχθεί χρήσιμη για τον καθορισμό της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και της παρακολούθησης της αντιφλεγμονώδους θεραπείας στο άσθμα³⁹.

Αναμένεται η κυκλοφορία σκευάσματος MDI που θα περιέχει μαννιτόλη σε ξηρά σκόνη. Τελευταία, χρησιμοποιείται ευρέως η μέθοδος αυτή, διότι είναι οικονομική, ασφαλής και μπορεί να επαναλαμβάνεται.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με τις εφαρμοζόμενες σήμερα τεχνικές, όπως η απλή ροομέτρηση και σπιρομέτρηση, δεν μπορεί να προσδιορισθεί η φλεγμονή των αεραγωγών ενός ασθματικού ασθενούς και να καθορισθεί η βαρύτητα της νόσου.

Εξάλλου, οι χρησιμοποιούμενες μέχρι πρόσφατα επεμβατικές τεχνικές, όπως η διαβρογχική βιοψία και η λήψη βροχοκυψελιδικού εκπλύματος, δίδουν μεν ακριβείς πληροφορίες για τις φλεγμονώδεις διεργασίες στο άσθμα, αλλά ως επεμβατικές μέθοδοι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευρέως.

Πρόσφατα, η εκτίμηση και παρακολούθηση της φλεγμονής των αεραγωγών γίνεται μη επεμβατικά: α) με τη μέτρηση ειδικών δεικτών φλεγμονής, β) με τις δοκιμασίες πρόκλησης βρογχόσπασμου με τη χορήγηση ειδικών ουσιών. Με τις μεθόδους αυτές παρέχονται αξιόπιστα στοιχεία για τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση και την καλύτερη παρακολούθηση του ασθενούς με επανειλημμένες μετρήσεις ανά διαστήματα, ελαχιστοποιούνται τα συμπτώματα και οι εξάρσεις του άσθματος, οι επισκέψεις στα επείγοντα ιατρεία, οι παρενέργειες από τη χρήση των φαρμάκων και επιπλέον δεν περιορίζεται η φυσιολογική δραστηριότητα του παιδιού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Becker A, Berube D, Chad Z, Dolovich M, Ducharme F, D'Urzo T et al. Canadian Pediatric Asthma Consensus Guidelines 2003 (updated to December 2004). *JAMC* 2005; 173:S12-S14.
2. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-1721.
3. Apter AJ, Szefer SJ. Advances in adult and pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:407-414.
4. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global Asthma Insights and Reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:40-47.
5. Wilson N. Measurement of airway inflammation in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:25-32.
6. Vignola AM, Rennar SI, Hargreave FE, Fah JV, Bonsignore MR, Djukanović R, Sterk PJ. Standardised methodology of sputum induction and processing. Future directions. *Eur Respir J Suppl.* 2002 Sep; 37:51-55.
7. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H, Henry RL. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax* 2003; 58:116-121.
8. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 27:438-494.
9. Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:232-237.
10. Frank TL, Adishes A, Pickering AC, Morrison JF, Wright T, Francis H et al. Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1032-1036.
11. Wilson NM, Bridge P, Spanevello A, Silverman M. Induced sputum in children: feasibility, repeatability and relation of findings to asthma severity. *Thorax* 2000; 55:768-774.
12. Spanevello A, Beghe B, Biachi A, Migliori GB, Ambrosetti M, Neri M et al. Comparison of two methods of processing induced sputum: selected versus entire sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:665-668.
13. Debley JS, Carter ER, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J Pediatr* 2005; 147:233-238.
14. Prieto L, Gutierrez V, Uixera S, Bruno L. Concentrations of exhaled nitric oxide in asthmatics and subjects with allergic rhinitis sensitized to the same pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 2002;

- 32:1728-1733.
15. Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, Krol R, Kharitonov SA, Wilson NM et al. Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:260-267.
 16. Arthlich A, Busch T, Lewandowski K, Jonas S, Gortner L, Falke K. Childhood asthma: exhaled nitric oxide in relation to clinical symptoms. *Eur Respir J* 1999; 13:1396-1401.
 17. Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperini G, Pistorio MP, Vancheri C et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in non asthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2000; 15:30-35.
 18. van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE, Hoogsteden HC, de Jongste JC. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:953-7.
 19. Jobsis Q, Schellekens SL, Kroesbergen A, Hop WC, de Jongste JC. Sampling of exhaled nitric oxide in children: end-expiratory plateau, balloon and tidal breathing methods compared. *Eur Respir J*. 1999; 13:1406-1410.
 20. Simpson A, Custovic A, Pipis S, Adisesh A, Faragher B, Woodcock A. Exhaled nitric oxide, sensitization and exposure to allergens in patients with asthma who are not taking inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:45-49.
 21. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61:817-27.
 22. van den Berge M, Kerstjens HA, Meijer RJ, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC₂₀ of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC₂₀ of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1127-1132.
 23. Mattes J, Storm Van's K, Gravesande K, Reining U, Alving K, Ihorst G et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent asthma. *Eur Respir J* 1999; 13:1391-1395.
 24. Zachariewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T et al. Clinical use of non-invasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1077-1082.
 25. Frank T, Adisesh A, Pickering AC, Morrison J, Wright T, Francis H et al. Relationship between Exhaled Nitric Oxide and Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1032-1036.
 26. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JDM, Ennis M, Shields MD. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002; 57:383-387.
 27. Csoma Z, Kharitonov S, Balint B, Bush A, Wilson NM, Barnes PJ. Increased leucotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1345-1349.
 28. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 216-220.
 29. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *Eur Respir J* 2003; 21:177-186.
 30. Morrow JD, Roberts LJ. The Isoprostanes. Their role as an index of oxidant stress status in human pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 25-30.
 31. Κουτσανίκη Χ, Ταπραντζή-Ποταμιανού Π, Γκράτζιου Χ, Κωνσταντόπουλος Α. Μη επεμβατικές μέθοδοι ελέγχου του άσθματος στα παιδιά. *Παιδιατρική* 2006; 69:169-177.
 32. Joos GF, O' Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B et al. ERS Task Force. Indirect airway challenges. *Eur Respir J*. 2003; 21:1050-1068.
 33. Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5` monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:207-14.
 34. ATS Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-329.
 35. Josephs LK, Gregg I, Mullee MA, Holgate ST. Non-specific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:350-357.
 36. Wilson NM, James A, Uasuf C, Payne DN, Hablas H, Agrofoti C et al. Asthma severity and inflammation markers in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:125-132.
 37. Clark T, God-Frey S, Lee T, Thomson N. Bronchial Hyperresponsiveness. In: *Asthma*. ed. Arnold 2000. p.40-42.
 38. Virchow J, Tunon De Lara M. Non-invasive moni-

- toring of asthma inflammation and treatment. ERS Annual Congress 2006: Postgraduate School Course. p. 1-65.
39. Ketchell RI, Jensen MW, Lumley P, Wright AM, Allenby MI, O` Connor BJ. Rapid effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:603-606.
40. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chan HK. Budesonide reduces sensitivity and reactivity to inhaled mannitol in asthmatic subjects. *Respirology* 2002; 7:37-44.