ASTMUL BRONŞIC

Profesor Coman Tanasescu
Medicina Interna Colentina
2014

DEFINIŢIE

INFLAMAŢIE CRONICĂ A CĂILOR AERIENE

SEMNE OBSTRUCŢIE BRONŞICĂ

– DIFUZĂ

- VARIABILĂ

- REVERSIBILĂ – SPONTAN

- TERAPIE

HIPEREXCITABILITATE BRONŞICĂ LA STIMULI VARIAŢI

INDIVIZI SUSCEPTIBILI

MECANISMELE BRONHOSPASMULUI

- MECANISM IMUN – mastocite, bazofile
- HIPER-REACTIVITATE BRONŞICĂ
- SISTEMUL NERVOS CENTRAL
- SISTEMUL NANC
- ROLUL MOLECULELOR DE ADEZIUNE

LIMFOCITUL **Th1**

Interleukina-2

Interleukina-12

Interleukina-18

Interferon-γ

TNF alfa

LIMFOCITUL **Th2**

Interleukina-4

Interleukina-5

Interleukina-6

Interleukina-13

ASTM BRONŞIC

ALERGIC

MASTOCITE, BAZOFILE, LIMFOCITE Th-2 ↑↑↑↑

SECREȚIE DE CITOKINE

IL-4,5,13 → **LIMFOCITELE B**

IgE ↑↑↑↑

TRATAMENT BIOLOGIC
- ac. monoclonali -

Imunoglobulinele E

- 1921 – reacţia Prausnitz şi Kustner
- 1966 – Ishizakis şi Iohanson
- 190.000 kD, multe hidrocarburi
- Distrusă la 56°C, nu fixează complementul
- Sintetizată de ţesutul limfatic respirator, digestiv – ganglionii , amigdalele
- **Uşurinţa de fixare pe membrana mastocitelor bazofilelor şi celulelor dendritice**
- Viaţa – 2,7 zile –

mastocitele şi bazofilele

- Granule care se colorează metacromatic (albastru – violet)
- Receptori membranali pentru IgE
- Mediază reacţie de tip I

mastocitele

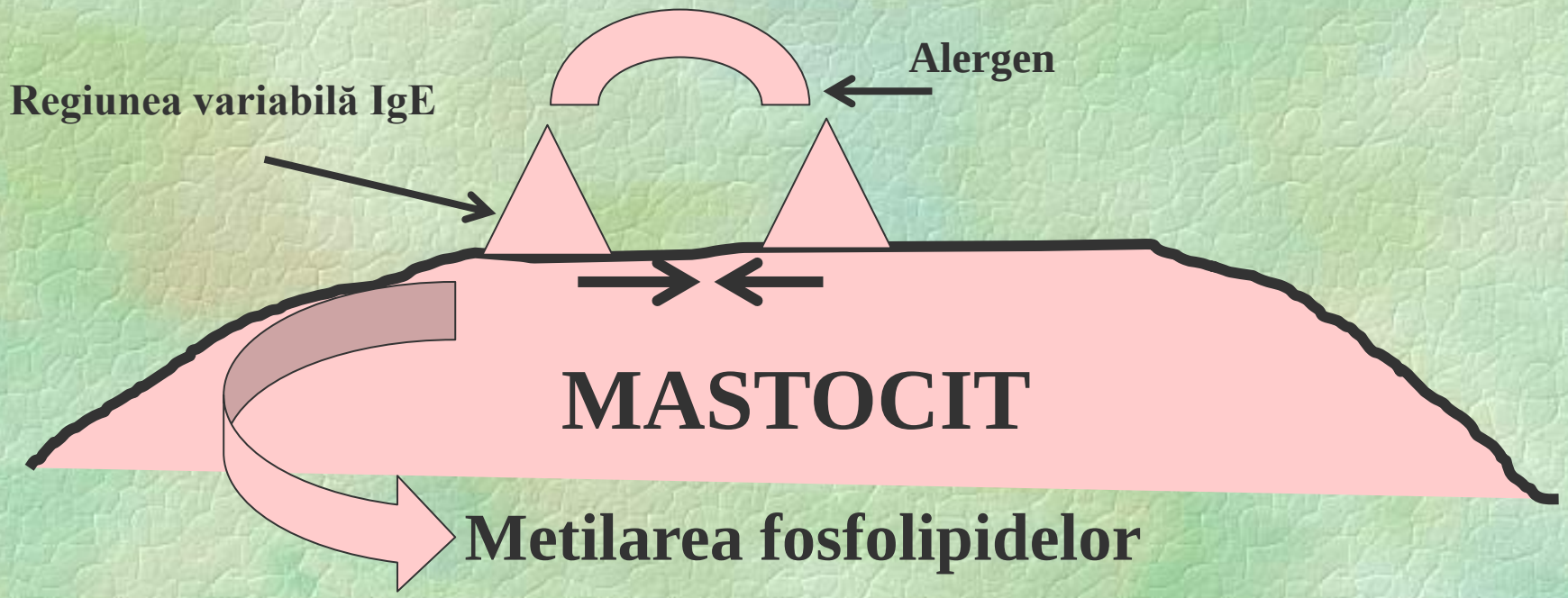
- Origine în ţesutul conjunctiv embrionar
- Prezente în toate organele – exc. Creier !
- Pulmon – 10^7 / gram ţesut, lumen bronşic, submucoasă, perivascular, septuri alveolare
- Nu au mobilitate, se pot regranula
- Contactul cu alergenele inhalate este facil
- Viaţa luni-ani

bazofilele

- Produse de măduva hematogenă
- Celule mobile
- Granulaţiile nu se mai regenerează
- Viaţa 8-12 zile

Interacţiunea IgE - celule

- Receptorii pentru IgE – **exclusiv pe mastocite şi bazofile şi celule dendritice**
- Receptorul – component integral al membranei
- Mare specificitate, alte Ig nu se pot fixa !
- Mare afinitate, rămân fixate peste 6 spt.


Alergen
Regiunea variabilă IgE
MASTOCIT
Metilarea fosfolipidelor

activarea celulelor

- Legarea între ele a moleculelor de IgE **prin antigen**
- Declanşarea metilării fosfolipidelor membranale
- Apariţia de pori la nivelul membranei, prin ei se va deversa conţinutul granulaţiilor

METILAREA FOSFOLIPIDELOR ↑ ← AMP CICLIC INHIBĂ

HIDROLIZA FOSFATIDIL COLINEI ← CORTICOIZII INHIBĂ

CRISTALELE Charcot-Leyden.

INHIBĂ

ACID ARAHIDONIC

CICLO-OXIGENAZA

BR.CONSTR.

PGD-2

PGF-2

TxA-2

PAF

BR.DILAT.

PGE-2

LIPO-OXIGENAZA

A. HIDROXIEICOSATETRANOIC

LEUCOTRIENE = SRS-A

MEDIATORII BRONHOSPASMULUI

MASTOCITE + BAZOFILE | **EOZINOFILE**

ET.I – PREFORMAŢI : | **MBP, ECP, CRISTALE CHARCOT-LEYDEN**

HISTAMINA ← **HISTAMINAZA**

ECF-A, NCF-A

ET.II – NOU-FORMAŢI : (minute)

PGD-2, PGF-2, **PGE-2**

PAF ← **FOSFOLIPAZA-A**

SRS-A ← **ARYLSULFATAZA**

ET.III – PREFORMAŢI : (ore)

HEPARINA, ARYLSULFATAZA

PEROXIDAZA, TRIPSINA

NCF-A, MCF-A

PROINFLAMATOR

MODULATOR SPASM

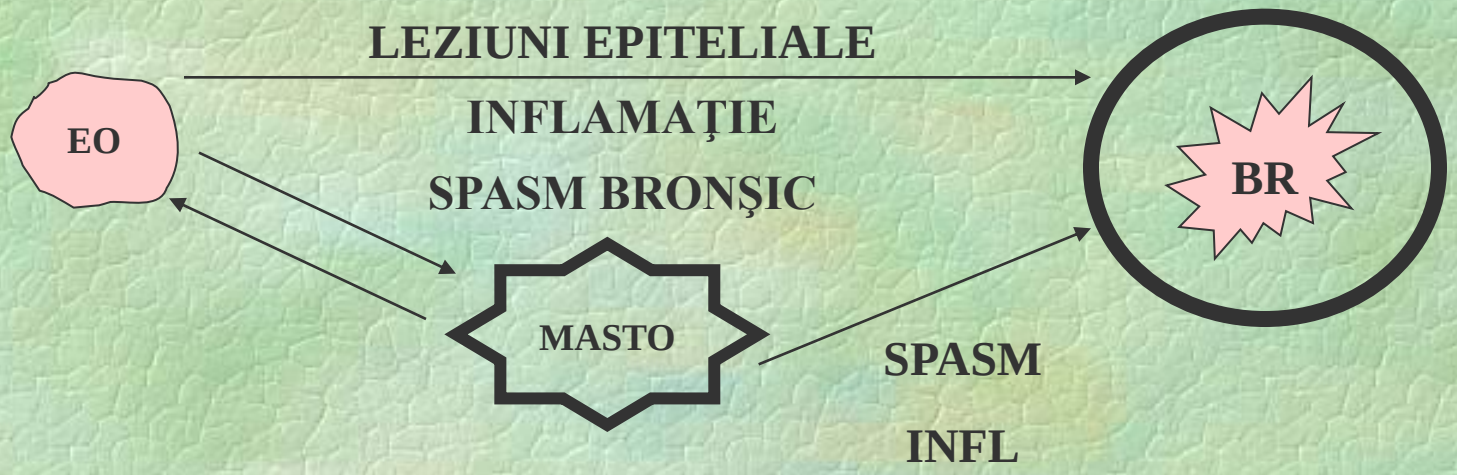
FENOTIPUL ASTMATIC

HISTAMINA

- RECEPTORII H_1- contracţie (digestiv, respirator)
- RECEPTORII H_2 – hipersecreţie gastrică, tahicardie

LEUCOTRIENELE

- 6 leucotriene (A...F)
- Slow-releasing-substance-anaphylaxis
  = trei leucotriene (C, D, E – **E4**)
- Bronhospasm, preferenţial periferic, neblocat de antihistaminice
- X 200 – 20.000 faţă de histamină
- Hipotensiune arterială sistemică



1.- SPASM BRONŞIC

2.- EDEM – permeabilitate vasculară crescută

3.- HIPERSECREŢIE DE MUCUS – clearence redus

4.- REMODELAREA CĂILOR AERIENE

HIPERSENSIBILITATEA BRONŞICĂ

- BPOC, fibroza chistică, sarcoidoză
- Receptorii subepiteliali – reflex constrictor blocat de atropină
- Stimuli imunologici, toxice, infecţii
- Receptori mai mulţi
- Prag scăzut
- Răspuns cu intensitate mai mare

SISTEMUL NERVOS CENTRAL

- n. dorsal al vagului şi hipotalamus
- spasm prin hipnoză
- creşterea reactivităţii bronşice – blocat de atropină
- hipnoza produce spasm sau dilataţie
- rolul SNV parasimpatic
- cazuri dificile

SISTEMUL NANC (purinergic)

- Sistem nervos cu rol bronhodilatator bine reprezentat (adrenergic slab reprezentat)
- VIP – peptid intestinal vasoactiv
- Astm – term. nerv. VIP-ergice puţine
- VIP administrat I.V. Răspuns slab
- Bronhoconstrictor – substanţa P

MOLECULE ADEZIUNE

- INTEGRINE – epiteliu-membrana bazală
- SELECTINE –
  - Adeziune leucocit-endoteliu

    - reacţia inflamatorie
  - Adeziune alergene
- Citokinele (IL-1, IL-6, TNF) reglează funcţia moleculelor de adeziune

Fazele reacţiei astmatice

- **RAPIDĂ** – spasm [illegible] 10-15 minute
- Histamina.
- NCF, le[illegible]
- Inhi[illegible]istaminice
- Cortic[illegible]ieni, administraţi înainte

Cromone, antihistaminice

Fazele reacţiei astmatice

- **TARDIVĂ** – edematoasă, mai severă
- La 6 – 8 ore de la expunere
- Instalare şi remisiune lentă
- Hiperinflaţie severă
- Infiltrare cu neutrofile, mastocite activate
- Asocierea eozinofiliei, leucotriene, prostaglandine, tromboxani
- Inhibată de administrarea anterioară a cortizonului

Fazele reacţiei astmatice

- **SUBAC**
- **F**
- Pred
- ECP ul
- A flamator, deşi clinic pa numai bronhospasm !
- Nu este prezentă fibroza şi aspectul cronic

corticoterapie

Forme etiopatogenice

1.- ALERGIC (EXTRINSEC)

- ATOPIC – ASTM CU REAGINE – TIP I
- NEATOPIC – CU PRECIPITINE – TIP III
- MIXT

2.- NONALERGIC – POTENŢIAL ALERGIC ??

FORME MIXTE

- **ATOPIE**

- **predispoziţia genetică de a produce IgE faţă de diferite alergene**

- **ALERGIE**

- **manifestări clinice ale atopiei**

ASTM ALERGIC (ATOPIC)

- **Alergene aeriene**
  - exterior – polenuri, fungi
  - interior – acarieni, animale, gândaci, fungi

Alergene profesionale

Alergene medicamentoase

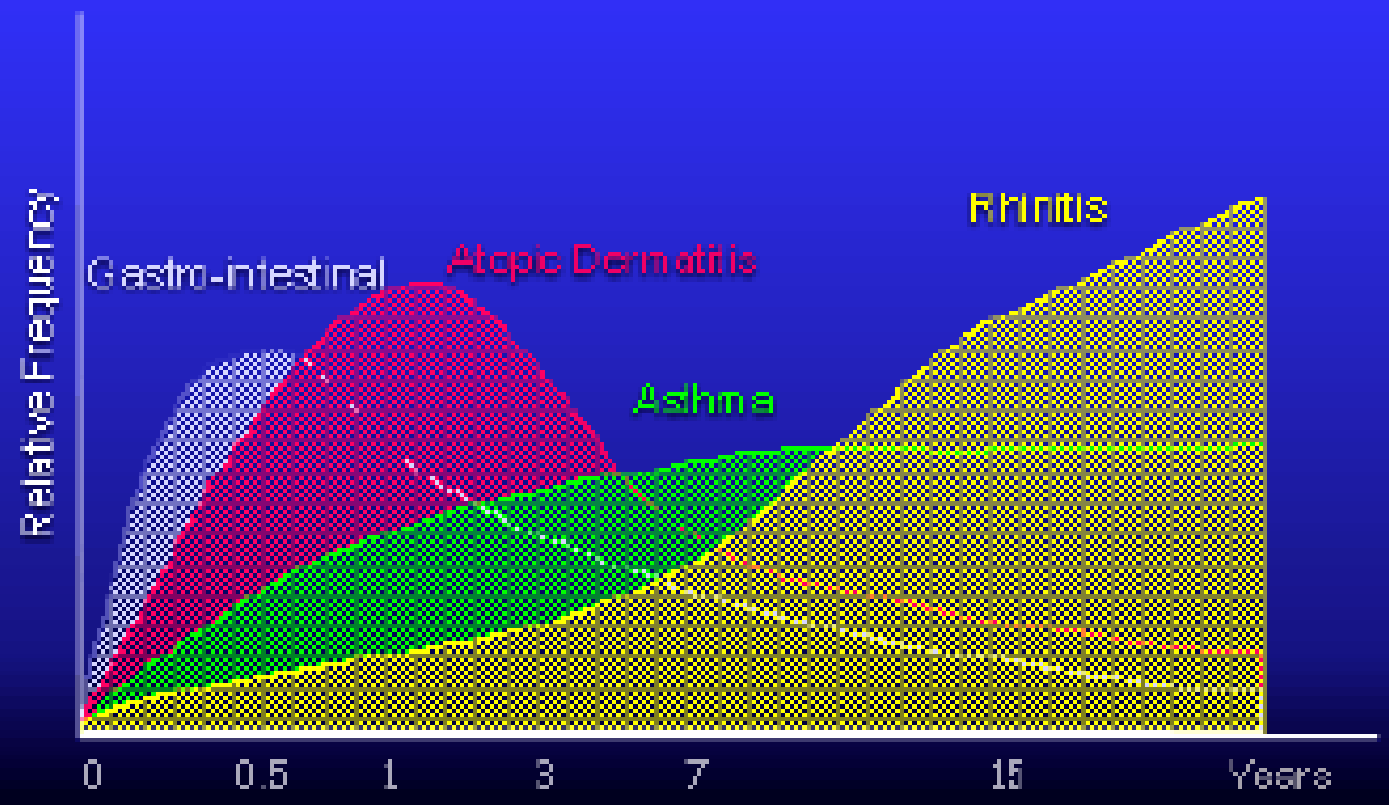
ASTM ATOPIC

- Atopie (30%)– cutanat, digestiv, rinita alergică
- 50% din cei cu un părinte, 75% ambii părinţi atopici
- Istoric alergie
- **Debut copilărie**
- Sexul masculin predomină
- **<u>IgE crescute</u>**

ASTM ATOPIC

- Teste cutanate pozitive **precoce** (20 min)
- Truse de teste – 3 din 21 alergene uzuale
- Prognostic bun
- ½ din decese primăvara

The Allergy March



Sarinen UM, Kajosaari M. Lancet 1995

ASTM CU PRECIPITINE

- Anticorpi IgG sau IgM – CIC
- Precipită in vitro
- CIC + Complement – fen. ARTHUS
- Aspergilius, proteine aviare, b.subtilis (în unii detergenţi), etanolamina
- **Nu în copilărie**
- Teste cutanate pozitive **tardiv**

ASTM ALERGIC MIXT

- **ATOPIC**

  +

- **PRECIPITINE**

- **Problemă de diagnostic**

ASTM NONALERGIC - INTRINSEC -

- Fără antecedente de familie
- Debut tardiv, femei
- Evoluţie mai severă
- IDR negative
- IgE normal – uneori IgE prezente în mucoasa bronşică (Stafilococus aureus!!)

infecţios

- Declanşat de infecţie, alergici, nonalergici

aspirină

- AINS, coloranţi
- Nu imunologic !!
- Aspirina inhibă COX-1 exclusiv
- Triada VIDAL – astm+sensibilitate la aspirină+polipoza nazală (sinuzita hiperplazică)
- Reacţie generală – eritem, prurit, urticarie

  hipotensiune, sincopă

poluarea, profesional

- Tokio-Yokohama
- Factor general de risc
- Idiosincrazie, toxicitate SO_2, alergic ?

efort

- După efort, toţi astmaticii, prag bronșic

- **stress, emoţional** – spasm vagal
- **nocturn**
- **reflex** – boli ORL
- Agent etiologic unic greu de identificat de multe ori

ASTMUL BRONŞIC

- aspecte clinice -

anamneza

- antecedentele familiale – atopia
  - **aprecierea gravității**
- istoria crizelor – frecvența, răspunsul la terapie
- cauza precipitantă – alergen (fav)
  infecție, necunoscut (defav)

examen fizic

- Criză de dispnee paroxistică expiratorie

examen fizic

- Dispneea – vorbire facilă “în plin”
  - vorbire cu pauze – moderată
  - monosilabic – moderată/severă
  - nu poate vorbi – severă
- Wheezing – absent – bine/rău !!
- Tusea – forme moderate, aspect spută (perlată, purulentă)
  - Astmul “tusigen”

examen fizic

- Muşchii respiratorii accesori
- Emfizem subsutanat supraclavicular
- Tegumente transpirate
- Cianoza de tip central
- Tegumente deshidratate

} gravitate

examen fizic

- **Plămân – hipersonor, expir prelungit, raluri sibilante şi ronflante**
  - **silenţiu respirator – f.grav**
- **Cord tahicardie (peste 130 – f.grav)**
  - **puls paradoxal peste 18 mmHg**
  - **HTA (de stress !)**
  - **hipotensiune**
- **Starea psihică – anxietate, confuzie, somnolenţă, comă**

criterii severitate

- peste 4 din 7 = sever -

- Puls peste 130/min
- Tahipnee peste 30 resp/min
- Puls paradoxal peste 18 mmHg
- Dispnee moderată/severă
- Retracţie sternocleidomastoidieni
- Wheezing
- PEF sub 250 l/min

risc de moarte iminentă

- Silenţiu respirator
- Cianoza severă
- Respiraţie paradoxală
- Bradicardie
- Transpiraţii profuze
- Tulburări conştienţă

spirometrie

- Disfuncţie ventilatorie obstructivă
- VEMS ↓↓↓↓ CVT IT VEMS/CVT < 80%
- VEMS sub 0,5 l sau sub 30% prezis =

  hipoxie

- TEST BRONHODILATAŢIE (+ 12%)
- TEST PROVOCARE NESPECIFICĂ
- TEST PROVOCARE SPECIFICĂ

  (-12%)

examen spută

- Citologie – eozinofile peste 2%
  (fenotip astmatic)
  corticoterapie +++
  - bacteriologie

testări alergologice

- Teste cutanate
- Teste provocare bronşică
- RAST – radio-alergo-sorbent-test
- FAST – fluorescent .....

- Dozare IgE – fenotip inflamatie
  peste 100μg/ml
  - Sindrom JOB – hiper IgE
    - Sdr de imunodeficienţă

ImmunoCAP-Phadiatop

- **Test sanguin care diferenţiază rapid atopie/nonatopie**

Amestec de alergene şi Imunocap

+

IgE seric

Test cantitativ care nu identifică alergenul

MARKERI BIOLOGICI
- spută, sânge, urină -

<u>eozinofile sputa, IgE serice</u>

IL-13 → epiteliul bronşic → PERIOSTIN (sânge)
↓
(trat. biologic)

eozinofilia bronsică → NO în aerul expirat ↑

leucotrienele urinare – LTE4 +++

gazele sanguine

Grad	O_2	CO_2	pH
1	N	N	N
2	N	↓	↑
3	↓	↓	↑
4	↓	N	N
5	↓	↑	↓

alte examene

- Radiografie pulmonară
- Hemograma
- Electrocardiograma

diagnostic diferenţial

- BPOC
- Astm cardiac
- Mucoviscidoza – test sudoraţie
- Tumora carcinoidă - histamină
- Aspergiloza alergică
- Boala Addison
- Sarcoidoza
- Infarct pulmonar
- Sindrom CHURG - STRAUSS

diagnostic pozitiv

URGENŢĂ MEDICALĂ !!

- Astm în criză
  - Stare de rău astmatic

- Astm în afara crizelor (atopic !)

- GINA – Global INitiative for Asthma

  - nivelul de control al astmului nivelul de control al astmului

diagnostic pozitiv

- Astmul este o boală sistemică

- Boala căilor aeriene unite (*united airways disease*)
- **<u>Rinita alergică</u>**
  - Clinic prezentă la cca 70% din astmatici
  - Infiltrat inflamator probabil la 100%
  - Identificarea asocierii

clasificare după severitate
- după GINA –

- Astm uşor intermitent
- Astm uşor persistent
- Astm moderat persistent
- Astm sever persistent

Astm uşor intermitent

- Simptome diurne
  - sub o data pe săptămână
  - asimptomatic între crize
- Simptome nocturne
  - 1-2 crize pe lună
- VEMS / PEF
  - peste 80% prezis
  - variabilitate sub 20%
  - $V = V_{max} – V_{min} / V_{max}$

Astm uşor persistent

- Simptome diurne
  - peste o dată pe spt, dar nu zilnic
- Simptome nocturne
  - peste 2 crize pe lună
- VEMS / PEF
  - peste 80% din prezis
  - variabilitate 20-30%

Astm moderat persistent

- Simptome diurne
  - zilnice
  - beta-2-agonişti zilnic
  - limitarea activităţii
- Simptome nocturne
  - peste o dată pe săptămână
- VEMS / PEF
  - 60-80%
  - variabilitate peste 30%

Astm sever persistent

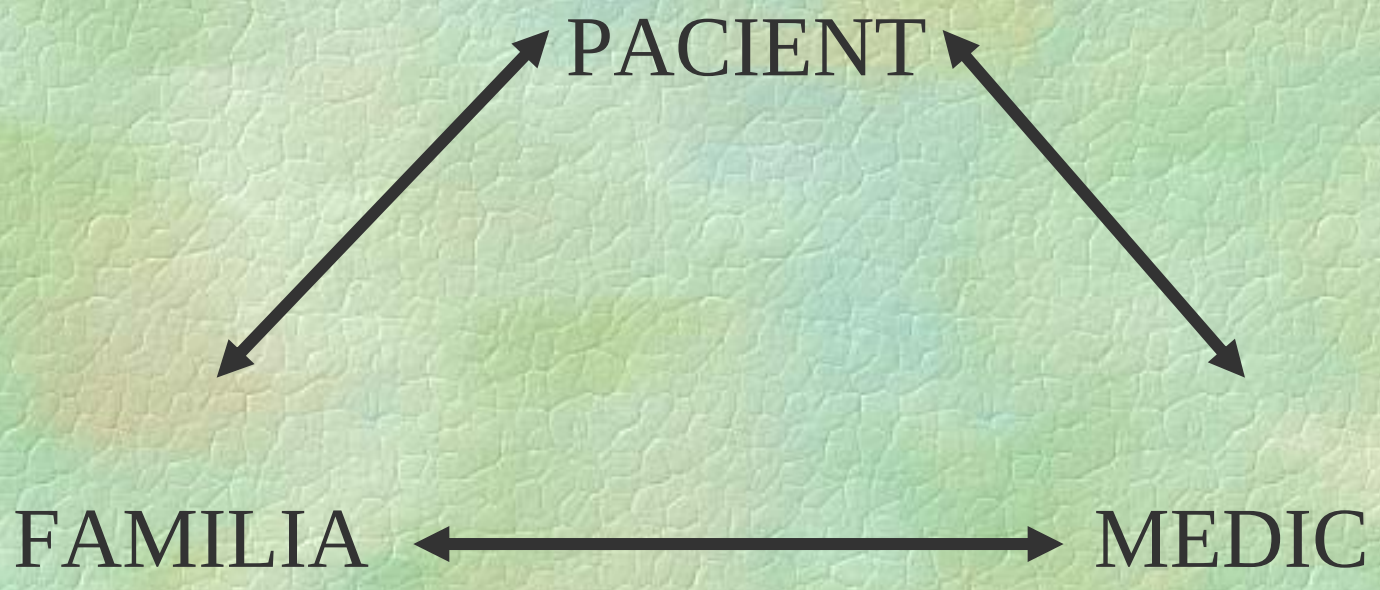
- Simptome diurne
  - continue
  - limitarea activităţii fizice
- Simptome nocturne
  - frecvente
- VEMS / PEF
  - sub 60% prezise
  - variabilitate peste 30%

caracteristica	Controlat (toate)	Parţial controlat (1-2)	Necontrolat (minim trei
Simptome diurne	fără	Peste 2 pe săptămână	de astm parţial
Limitare activitate	fără	oricare	controlat)
Simptome nocturne/trezire	fără	oricare	
Nevoie tratament	fără	peste 2 pe săptamână	
Funcţie pulmonară	normală	Sub 80% din prezisă	
Exacerbări	fără	Una/an	Una/spt

prognostic

- *“brevet de viaţă lungă” – atopicii!*
- Vindecare – spontan, terapie
  copii 50%, adulţi 20%
- Ameliorare 40%
- Staţionar 30%
- Agravare – insuf. resp. cronică
- Fatal 3-5%

terapia astmului



terapia astmului

- **ANTI-INFLAMATORII**
  - corticoterapie
  - anti-leucotriene
  - cromone – cromoglicat de sodiu (pediatrie!!, astm la efort)
- **BRONHODILATATOARE**
  - beta-2-agoniştii cu durată scurtă sau lungă de acţiune
  - aminofilina
  - anticolinergicele
- **Preferabil cale inhalatorie**

terapia astmului

- **Terapie “de salvare”** (***reliever***)
  - **beta-2-agoniştii cu acţiune scurtă**
  - **administrare “la nevoie”**

- **Terapie de control** (***controller***)
  - **zilnic, pe durată lungă**

terapia astmului

- **Corticoterapia inhalatorie**
  - **Cât mai precoce**
  - **Beclometazona – 1000μg (7 mg prednison sistemic)**
  - **Budesonid – 800μg**
  - **Fluticazona - 500μg**
- **Efecte nedorite – locale**
  - sistemice
- **Cale orală sau iv**

terapia astmului

- **Antileucotrienele**
  - **Antagonişti receptori cisteinil-leucotriene – montelukast 10 mg**
  - **Antagonişti 5-lipooxigenaza**
    - **Toxici hepatici**
- **Responsivitate 50%, cost crescut**
- **Adiţional la corticosteroizi**
- **Astm cu rinită, astm la bătrâni**

terapia astmului

- **<u>BD cu acțiune lungă</u> – 12 ore**
- Salmeterol, formoterol
- Formoterol – efect imediat la 3 minute, maxim la 60 minute
  - Nu se folosesc în monoterapie, ci numai cu CG inhalatori
- <u>Seretide</u> – salmeterol+fluticazona
- <u>Symbicort</u> – formoterol+budesonid

terapia astmului

- **<u>BD cu acţiune scurtă</u>**
- Inhalator, oral. Iv
- Salbutamol (VENTOLIN), terbutalina
- Palpitaţii, cefalee, tremurături
- Desensibilizare
- Risc abuz – peste 2 butelii pe lună

terapia astmului

- **Aminofilina**
  - Iv, oral – eliberare prelungită
  - Efecte nedorite
- **Anticolinergice**
  - inhalatorii
- **Alte măsuri**
  - Hidratarea, alcalinizarea
  - Ventilaţie mecanică, aspiraţie

terapia astmului

- **<u>Starea de rău astmatic</u>**
  - Oxigen
  - Betaagonişti (as) repetat ineficient !
  - Corticoizi injectabil 1mg/kg corp
  - Metilxantine
  - Ventilaţie asistată – semne severe
  - Hidratare, acidoza!

severitate	zilnic	Alte opţiuni
Astm uşor intermitent	neindicată	
Astm uşor persistent	Corticoizi inhalatori Sub 500micro	Teo retard Montelukast Cromone

Astm moderat persistent	Corticoizi inhalatori 200-1000 micro + Beta AL	+ teo retard +antileucotrien + cortico peste 1000 micro
Astm sever persistent	Cortico peste 1000 micro + beta AL + teofilina sau antileuco	Corticoizi oral sau iv

terapia biologica a astmului

- **anticorpi monoclonali anti-IgE (Fc)**

  Omalizumab (XOLAIR)

  - fixare pe receptorii IgE şi pe formele circulante IgE
    - Subcutanat 75-600mg/2-4 spt
  - astm sever nonresponsiv la cortico/intrinsec?
  - costositor, limitat
  - singurul comercializat în prezent
- **Anticorpi monoclonali anti IL-5**

  Mepolizumab

  eozinofilie severă, polipoza nazală severă