

# **Βρογχική υπεραντιδραστικότητα και φαινότυποι άσθματος στα παιδιά**

**Θεοφάνης Τσιλιγιάννης  
Αρχιπλοίαρχος Ιατρός ΠΝ, ΕΑ  
Επιστημονικός συνεργάτης Νοσ.  
Παίδων ΜΗΤΕΡΑ**

# Δήλωση

- Δεν έχω να δηλώσω τίποτε σχετικά με σύγκρουση συμφερόντων

# Φυσιολογικό αναπνευστικό σύστημα

- Δυνατότητα διάκρισης στην επαφή μεταξύ
- **Αθών εξωτερικών παραγόντων**
  - Καμία αντίδραση
- **Βλαπτικών παραγόντων**
  - αντίδραση με κινητοποίηση των αμυντικών μηχανισμών

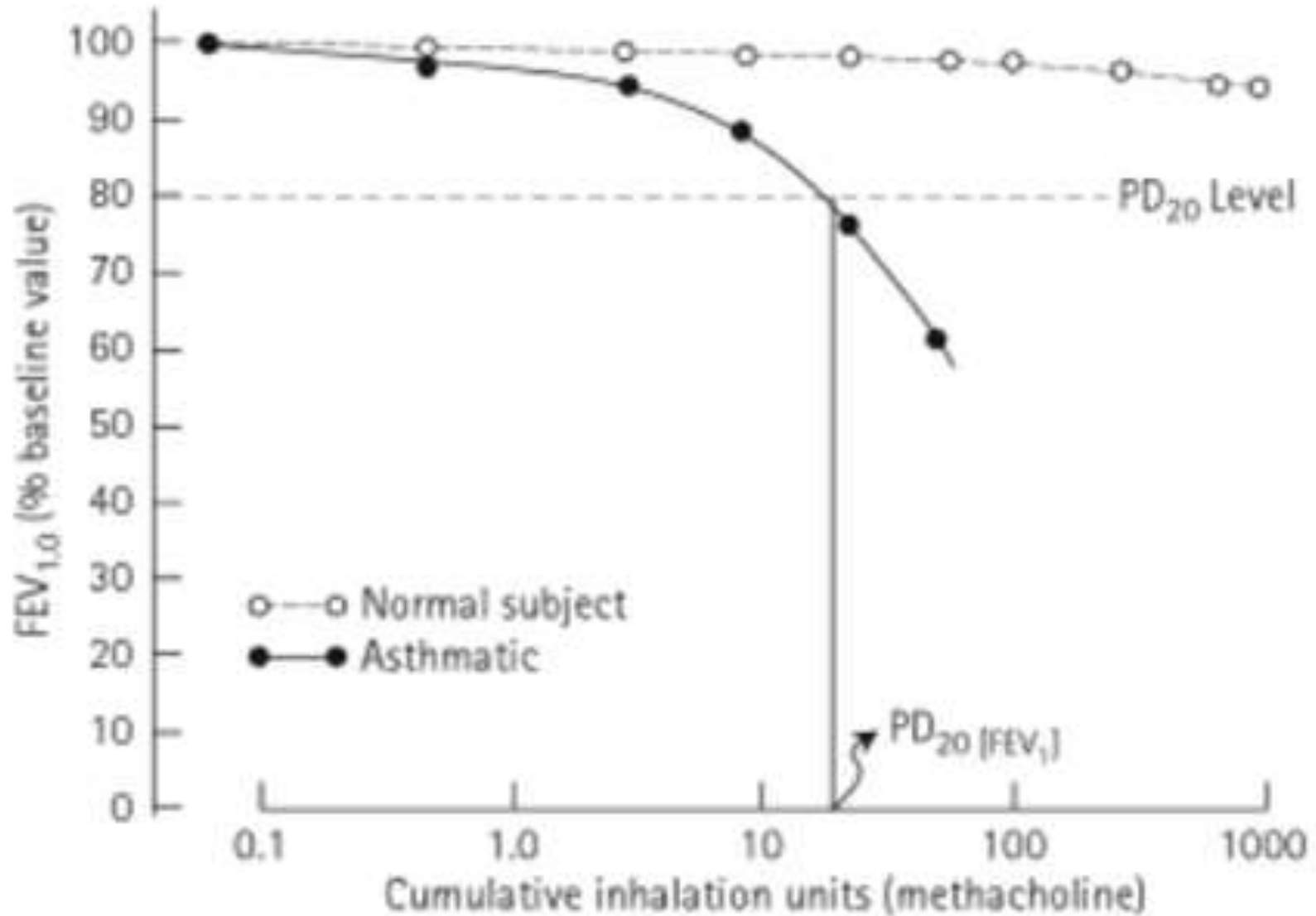
# Βρογχική Υπεραντιδραστικότητα

- **Βρογχική υπεραντιδραστικότητα** είναι η τάση του βρογχικού δένδρου να **αντιδρά υπερβολικά** σε μια σειρά μη ειδικών ερεθισμάτων, εμφανίζοντας **βρογχόσπασμο**.
- Ευερέθιστοι βρόγχοι όπως Ευερέθιστο έντερο

# Βρογχική Υπερ-αντιδραστικότητα ερεθίσματα

- **Αλλεργιογόνα**
- **Φυσικά ερεθίσματα** (Εισπνοή κρύου και στεγνού αέρα (Άσκηση)
- **Χημικά ερεθίσματα** (ισταμίνη, μεταχολίνη, μαννιτόλη)
- **Λοιμογόνοι παράγοντες.**

# Εισπνοή μεταχολίνης



# Άσθμα

## Μόνο βρογχόσπασμος???

- Σε ασθενείς με ατοπικό υπόβαθρο κινητοποιείται μια υπερβολική ανοσολογική αντίδραση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, λοιμογόνους παράγοντες και άλλα ερεθίσματα
- **ΒΥΑ + Ατοπία** - Υπόβαθρο του άσθματος



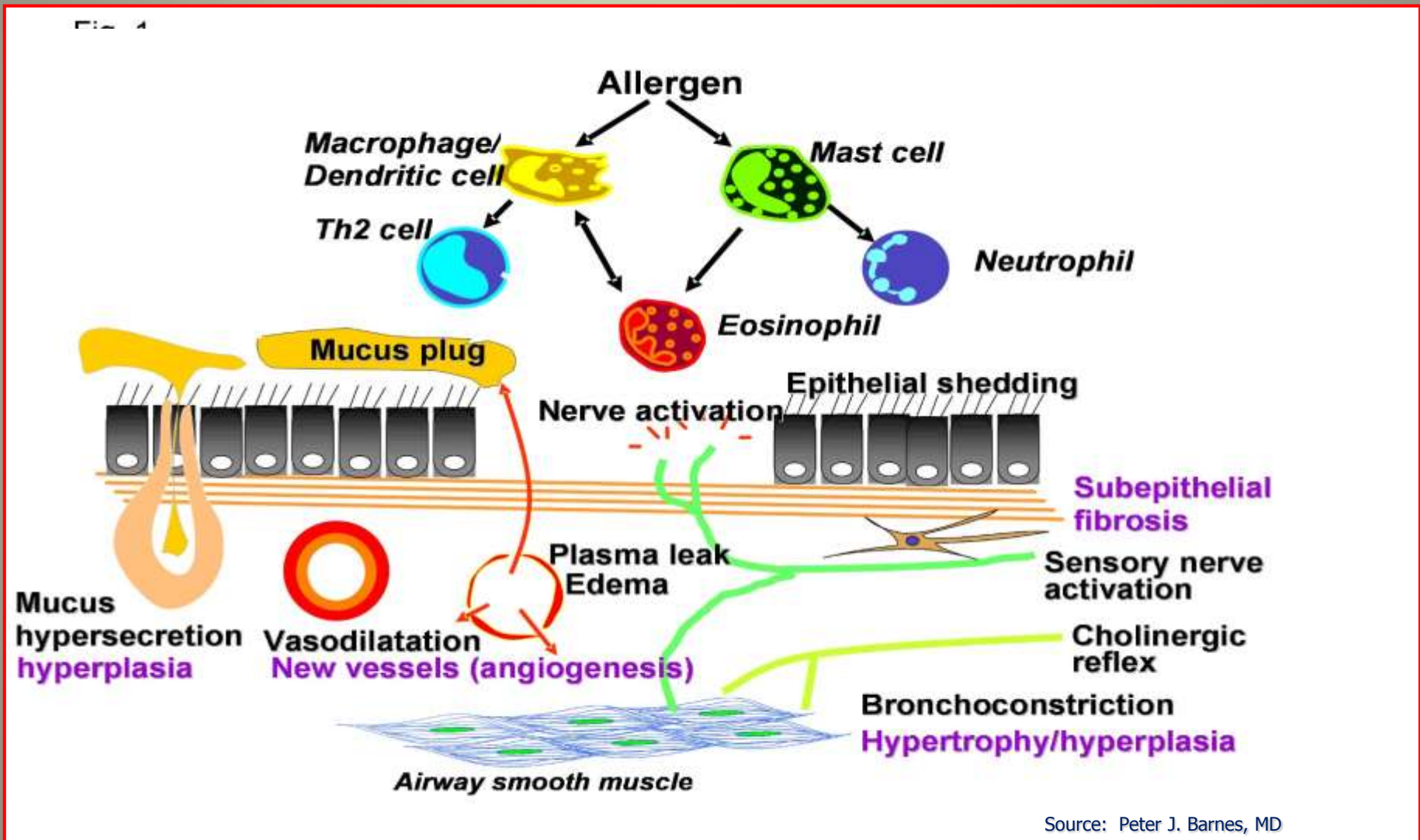
# Τι ξέρουμε για το άσθμα σήμερα

## GINA Definition 2019

- Νόσημα με **συμπτώματα** που παρουσιάζουν **διακυμάνσεις** στο χρόνο
  - Συριγμός
  - Δύσπνοια
  - Σφίξιμο στο στήθος
  - Βήχας
- **Στένωση βρόγχων - Μεταβολές της εκπνευστικής ροής**
  - Σύσπαση λείων μυικών ινών βρόγχων
  - Οίδημα τοιχώματος
  - Βλέννη
- **Εκλυση ή επιδείνωση συμπτωμάτων** από ποικίλα αίτια
  - (ιούς, αλλεργιογόνα, χημικά ερεθίσματα, άσκηση κλπ)



# Asthma Inflammation: Cells and Mediators



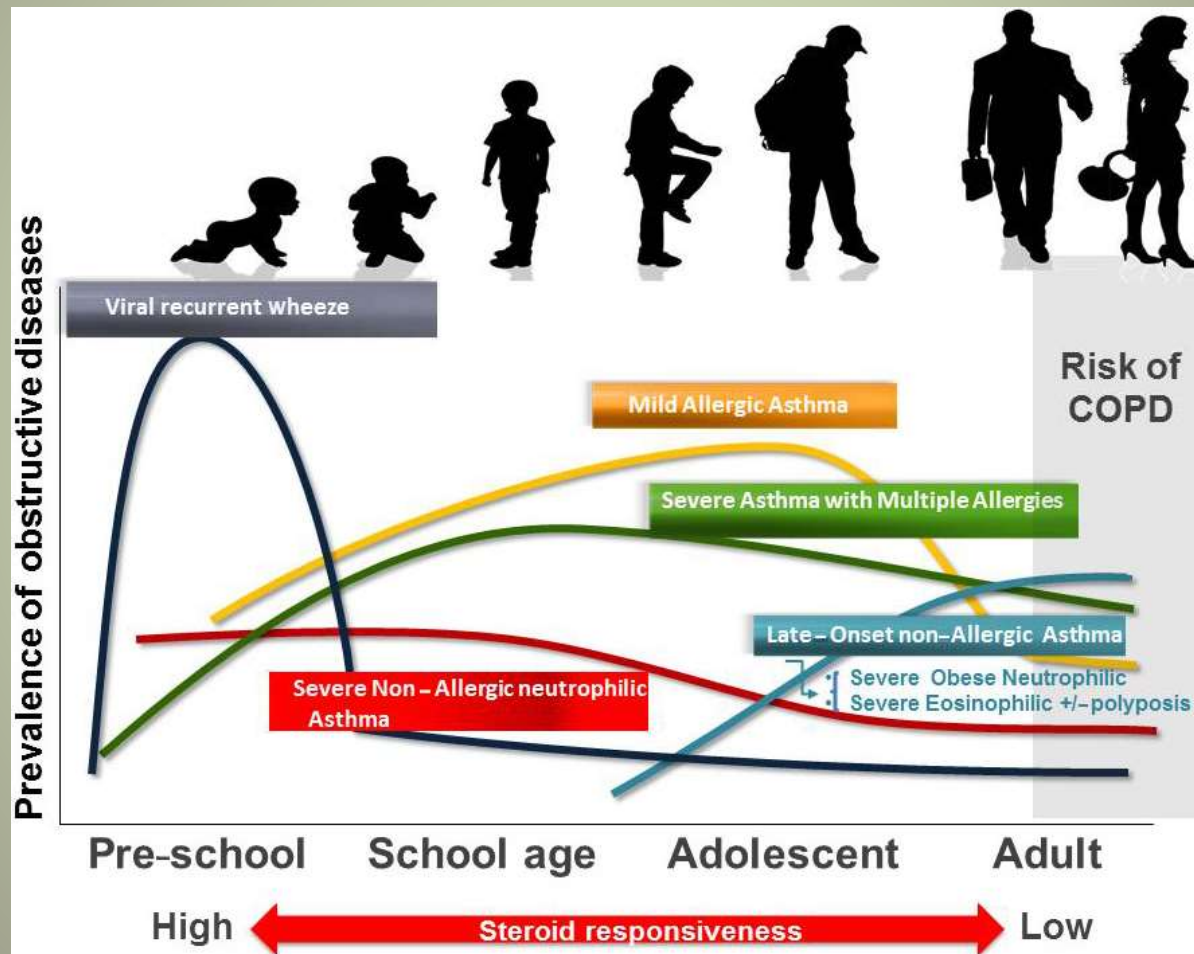
# «Φαινότυποι Άσθματος»

- Οι κατηγορίες των ασθματικών ασθενών που βλέπουμε στην καθημερινή μας ιατρική πράξη

# Clinical phenotypes in asthma during childhood

- **Ηλικία έναρξης** (early v/s late wheezers)
- **Μονήρης ή πολλαπλή ευαισθητοποίηση**
- **Είδος αλλεργικής ευαισθητοποίησης και αλλεργικού άσθματος**
  - Αλλεργίες σε γύρεις και τροφές με ασθματικές εξάρσεις
  - Ευαισθητοποίηση σε μύκητες και βαρύ άσθμα
  - Εντεροτοξίνες σταφυλόκοκκου και βαρύ άσθμα
- **Παχυσαρκία, Ορμόνες, Φύλλο**
- **Τύπος φλεγμονωδών κυττάρων**
  - Ηωσινοφιλική φλεγμονή
  - Πολυμορφοπυρηνική φλεγμονή
- **Ολιγοκυτταρικό**

# Clinical phenotypes in asthma during childhood



Clin Exp Allergy. 2017;47:848–855.

# Φαινότυπος Αποκλειστικά Ιογενούς συριγμού

- Ο συριγμός και τα συμπτώματα εκλύονται **αποκλειστικά από τους κοινούς ιούς του αναπνευστικού**
- Ανάμεσα στα επεισόδια
  - ΔΕΝ υπάρχουν συμπτώματα
  - ΔΕΝ υπάρχει χρόνια φλεγμονή στους αεραγωγούς
- Συμβαίνει σε ΟΛΕΣ τις ηλικίες
- Βαρύτητα επεισοδίων: από ήπια μέχρι δυνητικά θανατηφόρα



# «BRITTLE ASTHMA»

- Ιογενής λοίμωξη
- Ταχεία και ραγδαία επιδείνωση εντός 3-4 ωρών
- Συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο

# Φαινότυπος Αποκλειστικά Ιογενούς συριγμού

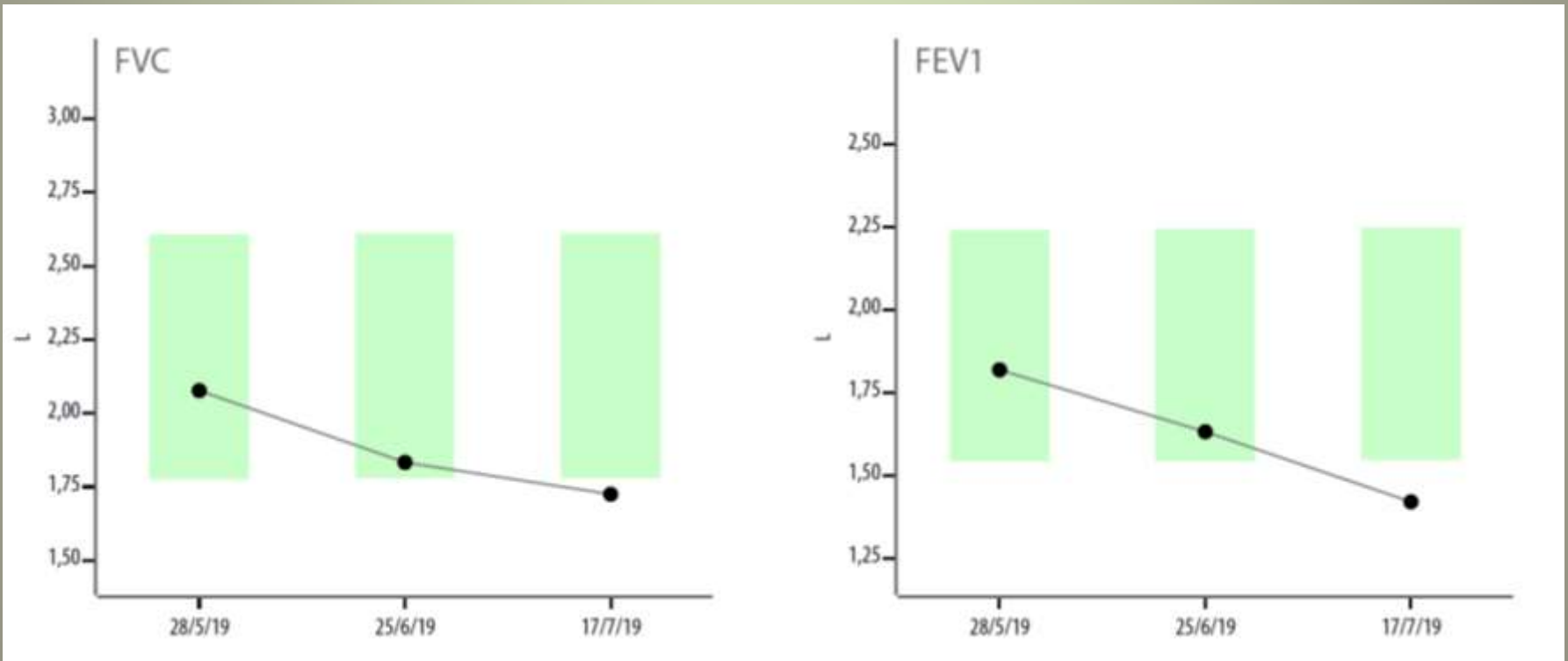
- **Υψηλή συχνότητα στην Προσχολική ηλικία**
  - Ιδιαίτερα μεγάλη συχνότητα ιώσεων
  - **Παιδικός σταθμός**
  - Μεγαλύτερα αδέλφια στο σχολείο
- **Συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο**
- **Πρόγνωση**
  - **Σταδιακή υποχώρηση στη σχολική ηλικία στο μέγιστο ποσοστό**
  - **Επιμονή του φαινοτύπου μέχρι και τους ενήλικους με λιγότερα επεισόδια**



# Φαινότυπος Αποκλειστικά Ιογενούς συριγμού

- Απουσία ειδικών IgE (RAST) στα συνήθη αεροαλλεργιογόνα στην προσχολική ηλικία
- Αν υπάρχει αμφιβολία ως προς τον τύπο των επεισοδίων
  - Η μείωση της συχνότητας των εξάρσεων το **καλοκαίρι** κάνει την απουσία των συμπτωμάτων στα ενδιάμεσα πιο προφανή.

# Φαινότυπος αποκλειστικά ιογενούς συριγμού Αγόρι 10 χρονών- αλληπάλληλες ιώσεις



# Φαινότυπος Αλλεργικού Άσθματος

## Allergen specific IgE phenotype

- Οι ασθενείς αναπτύσσουν **αλλεργία (ειδικές IgE) σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα**
- Ο φαινότυπος αυτός **δεν είναι αποκλειστικός**
- Τα βρέφη πρώτα εκδηλώνουν διαλείποντα ιογενή συριγμό
- Ακολούθως εκδηλώνουν ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα και αναπτύσσουν τις αντίστοιχες ειδικές IgE

# Φαινότυπος Αλλεργικού Άσθματος

## Allergen specific IgE phenotype

- **Συμπτώματα**
  - **Μεμονωμένα επεισοδιακά** αμέσως μετά την έκθεση σε αλλεργιογόνο (επίσκεψη σε σπίτι με γάτα)
  - **Επίμονα εποχιακά**
  - **Ή Επίμονα διαχρονικά**
- **Τα συμπτώματα εξαρτώνται από**
  - Το βαθμό της ειδικής ευαισθητοποίησης
  - Τα τοπικά υπάρχοντα αεροαλλεργιογόνα

# Φαινότυπος Αλλεργικού Άσθματος

## Allergen specific IgE phenotype

- **Τι έχουμε στην Ελλάδα;**
- **Εαρινή αλλεργία...**
  - Άνθος Ελιάς, γρασίδι, άλλες γύρεις
- **Φθινοπωρινή αλλεργία**
  - Υγρασία = Μύκητες
- **Διαχρονική Αλλεργία???**
  - Υπάρχουν διαχρονικά ενδο-οικιακά αερο-αλλεργιογόνα?
    - Μύκητες, ακάρεα
  - Πόσο συχνά είναι στην παιδική ηλικία;;;

# Φαινότυπος Αλλεργικού Άσθματος

## Allergen specific IgE phenotype

- **Μερικά παιδιά** που εκδηλώνουν αλλεργικό άσθμα με αυξημένες ειδικές IgE σε αλλεργιογόνα **δεν έχουν αρχικά πρόβλημα με τις ιογενείς λοιμώξεις**
- Στη συνέχεια όμως παθαίνουν **ασθματικές εξάρσεις από ιούς του αναπνευστικού**



# Επίμονο Αλλεργικό Άσθμα Φαινότυπος-1 (Ο πιο Συχνός)

- Επίμονα διαχρονικά συμπτώματα άσθματος
  - 85% σε παιδιά σχολικής ηλικίας
- Πολλαπλή ευαισθητοποίηση με ειδικές IgE
- Ποικιλία κλινικής εικόνας
- Εποχικές εξάρσεις ανάλογα με τα εντόπια αεροαλλεργιογόνα
- Συχνές ιογενείς εξάρσεις



# Επίμονο Άσθμα «Μη ατοπικό» (NAPA) Φαινότυπος 2– (Ο πιο σπάνιος)

- Μη αλλεργικά παιδιά
- **Ιδιαίτερα ευερέθιστοι αεραγωγοί**
  - Ερεθιστικές ουσίες
  - Άσκηση
  - Ίσως άλλοι μη ειδικοί παράγοντες
- **Κλινικά πιο βαρύ, με ανάγκη νοσηλείας στο 50%** σε σχέση με 10% σε αλλεργικό άσθμα
- **Πιο συχνά έναρξη στην προεφηβική – εφηβική ηλικία σε κορίτσια**

# Φαινότυπος αλλεργικής ρινίτιδας - άσθματος

- Παιδί με ατοπικό υπόβαθρο
- Έναρξη με αλλεργική ρινίτιδα
- Εκδήλωση αλλεργικού άσθματος στην όψιμη παιδική ηλικία

# Μη αλλεργικό άσθμα με έναρξη στην εμμηναρχή

- Σπάνιος φαινότυπος
- Εξέλιξη σε **επίμονο άσθμα**

# Καταμήνιο άσθμα

- Βαριές εξάρσεις κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως
- Περιστασιακά στην εφηβεία
- Κυρίως σε ενήλικες γυναίκες

# Φαινότυπος Άσθματος λόγω παχυσαρκίας?

- Ευρεία αναγνώριση ως **ξεχωριστού φαινοτύπου δύσκολου άσθματος**
- Η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει άσθμα μέσω πολύπλοκων συσχετισμών μηχανικών φλεγμονωδών, μεταβολικών και γενετικών παραγόντων
- **Συχνό** και με **πτωχή ανταπόκριση** στην παραδοσιακή θεραπεία

# Φαινότυπος άσθματος προκαλούμενου από ασπιρίνη - NSAIDs

- Έκλυση με λήψη ασπιρίνης
- **Ξεχωριστός φαινότυπος** - Σπάνιος στην παιδική ηλικία
- **Μη αλλεργικού τύπου υπερευαισθησία σε NSAIDs**
- **Βαριά συμπτώματα από το αναπνευστικό** (ρινική συμφόρηση, καταρροή και ασθματικοί παροξυσμοί)



# Φαινότυπος αιφνίδιου ασφυκτικού άσθματος

- Αιφνίδιο ασφυκτικό άσθμα
- **Θάνατος στο 78% εκτός νοσοκομείου**
- 63% αιφνίδια προσβολή –ανακοπή σε λίγα λεπτά
- 12% βρέθηκαν νεκρά
- 25% ταχεία επιδείνωση ασθματικού παροξυσμού
- **Πολυμορφοπυρηνική φλεγμονή**
- Εντυπωσιακές ενδοπνευμονικές αναστομώσεις μεταξύ βρογχικής και πνευμονικής κυκλοφορίας.



# Φαινότυπος Άσθματος με βήχα

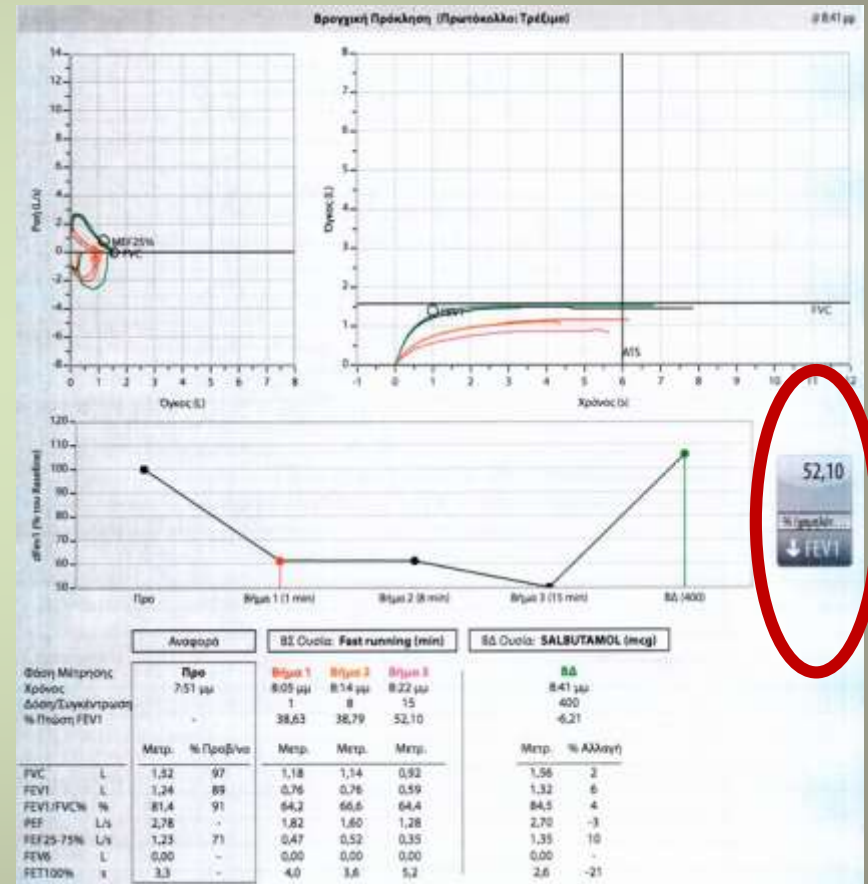
## Cough variant asthma?

- **Αγόρι 8 χρονών** (εγγονός αναισθησιολόγου)
- **Βήχας επίμονος** όταν τρώει ποπ-κορν ή καυτερά, σε έντονες μυρουδιές, σε air condition.
- **Βήχει όταν αγχώνεται**
- **ΔΕΝ ΒΗΧΕΙ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ.**
- **Ποτέ δεν είχε ακροαστικά!**

- A/E: Av 21, Sat 98%, **Ακρόαση φυσιολογική**
  - Οριακός συριγμός μετά από πίεση του στήθους για βίαιη εκπνοή.
- **Βήχας κατά την εξέταση**
- **Σπυρομετρία: φυσιολογική**
  - FVC: 97%, FEV1: 89%,  
FEV1/FVC: 91%, FEF 71%
- **IgE: 154, RAST:0**

# Φαινότυπος Άσθματος με βήχα Cough variant asthma?

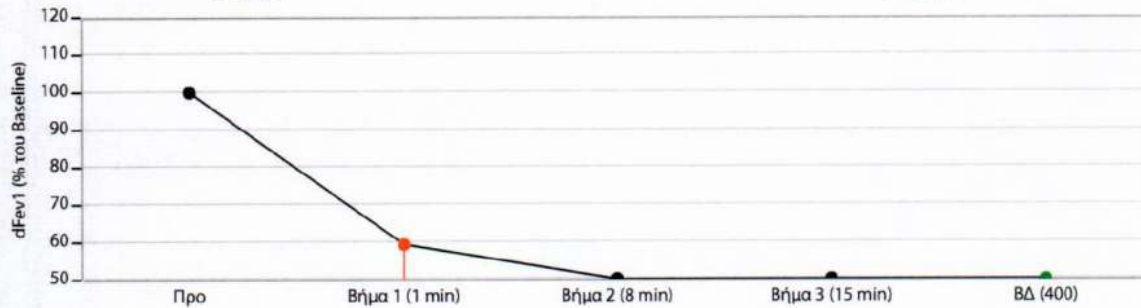
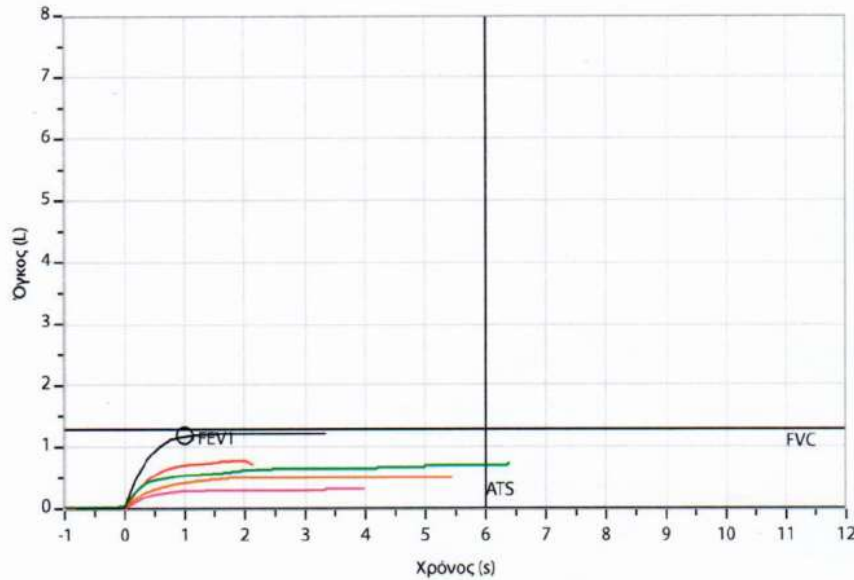
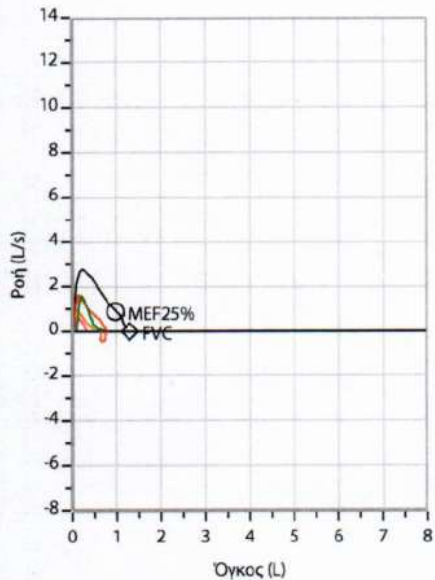
- Τρέξιμο για 6 λεπτά
  - Δύσπνοια
  - O2 Sat 95%
  - Συριγμός
  - Βήχας



# Άσθμα με Δύσπνοια στην Άσκηση

- **Κορίτσι 5 χρονών**
  - Βρογχιολίτιδα, Ιογενής συριγμός στη βρεφική ηλικία, βελτίωση
- **Λαχανιάζει και βήχει στο τρέξιμο**
- **A/E**
  - An 18, Σφ 92 O2Sat 100%, **Ακρόαση κφ**
- **Σπιρομετρία: Φυσιολογική**
  - FVC:96%,FEV1:100%
  - FEV1/FVC: 103% FEF: 101%

- **Τρέξιμο 6 λεπτά**
- **1<sup>ο</sup> λεπτό:**
  - O2 Sat 97%, Σφ 160  
Δύσπνοια, έντονος συριγμός, εισολκές, βήχας
- **8<sup>ο</sup> λεπτό:**
  - O2 Sat 93%, σφ 144  
δύσπνοια
- **15<sup>ο</sup> λεπτό:**
  - O2 Sat 91%, σφ 142,  
δύσπνοια



Αναφορά      ΒΣ Ουσία: **Fast running (min)**      ΒΔ Ουσία: **SALBUTAMOL (mcg)**

Φάση Μέτρησης  
Χρόνος  
Δόση/Συγκέντρωση  
% Πτώση FEV1

	Προ	Βήμα 1	Βήμα 2	Βήμα 3	ΒΔ
Χρόνος	8:52 μμ	9:04 μμ	9:12 μμ	9:21 μμ	9:37 μμ
Δόση/Συγκέντρωση	-	1	8	15	400
% Πτώση FEV1	-	40,59	64,56	74,77	51,39
	Μετρ.    % Προβ/vo	Μετρ.    Μετρ.    Μετρ.	Μετρ.    % Αλλαγή		
FVC	L    1,24    96	0,78    0,51    0,34	0,76    -39		
FEV1	L    1,18    100	0,70    0,42    0,30	0,58    -51		
FEV1/FVC%	%    95,7    103	89,9    81,7    88,7	76,1    -21		
PEF	L/s    2,76    -	1,64    0,98    0,65	1,78    -35		
FEF25-75%	L/s    1,67    101	0,87    0,43    0,37	0,43    -74		
FEV6	L    0,00    -	0,00    0,00    0,00	0,73    -		
FET100%	s    1,6    -	1,8    2,1    3,3	6,4    311		

# Clinical phenotypes in asthma during childhood

## Συμπεράσματα

- **Asthma is a heterogeneous disease** characterized **by numerous phenotypes relating** to age of onset, triggers, comorbidities, severity (assessed by multiple exacerbations, lung function pattern) **and finally the inflammatory cells involved in the pathophysiologic pathway.**
- These phenotypes **can vary over time** in relation to changes in the principal triggers involved in the etiology of the disease.
- Nevertheless, **in a patient with multiple allergies and early-onset disease** (defined as multiple sensitizations and allergic comorbidities), the **prognosis of asthma is poor** with a high risk of persistence and severity of the disease during childhood.
- **Future research will focus on classifying phenotypes into groups based on pathophysiologic mechanisms (endotypes)** and the **biomarkers** attached to these endotypes, which could predict prognosis and lead to targeted therapy.
- Currently, these biomarkers are related to inflammatory cells associated with the asthma endotype, essentially **eosinophils and neutrophils** (and related cytokines) attached to Th-2 and non Th-1 pathways, respectively



**Ευχαριστώ για την προσοχή σας**

# PED-LUNG May 29, 2015

- I take away from this that ***we need to start to define wheezing diseases by their specific pathophysiologic/biochemical phenotypes, rather than the clinical phenotypes that we have used*** (that are based on either severity of presentation or ability to control symptoms).
- I feel like the term "asthma" is becoming a **trash can term** where multiple disease phenotypes are **mixed together** because they share the common symptom of wheezing.
- And we all know what the trash in the can eventually smells like!