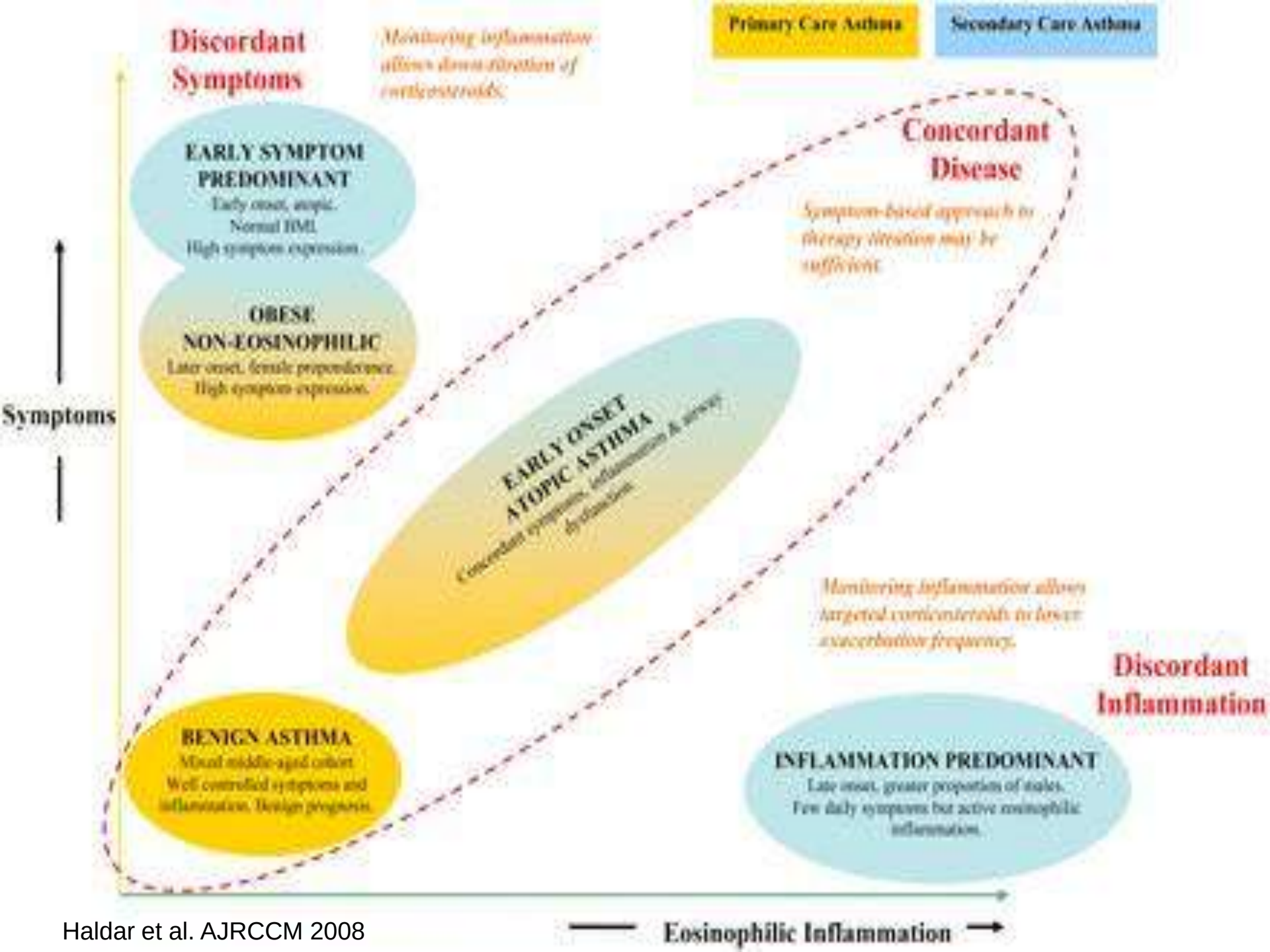
# Ουδετεροφιλική φλεγμονή στο άσθμα

**Νικολέττα Ροβίνα**
*Επιμελήτρια Β'*
*Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική*
*Νοσ/μείο «η Σωτηρία»*

*"The common disease asthma is probably not a single disease, but rather a complex of multiple, separate syndromes that overlap…"*

*S. Wenzel, Lancet 2006;368:804-13*




Haldar et al. AJRCCM 2008

# Υποτύποι άσθματος με αυξημένα ουδετερόφιλα στους αεραγωγούς

- Κάποιοι τύποι επαγγελματικού άσθματος
- Σοβαρό άσθμα
- Παροξύνσεις άσθματος
- Μοιραίο άσθμα;
- «Μη ηωσινοφιλικό άσθμα»

# Χαρακτηριστικά ασθενών με αυξημένα ουδετερόφιλα στα πτύελα

- Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με στεροειδή, αλλά και ασθενείς χωρίς θεραπεία

- Ασθενείς με φτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με ICS σε σχέση με το ηωσινοφιλικό άσθμα

(Green, Thorax 2002)

ή με άσθμα ανθιστάμενο στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή

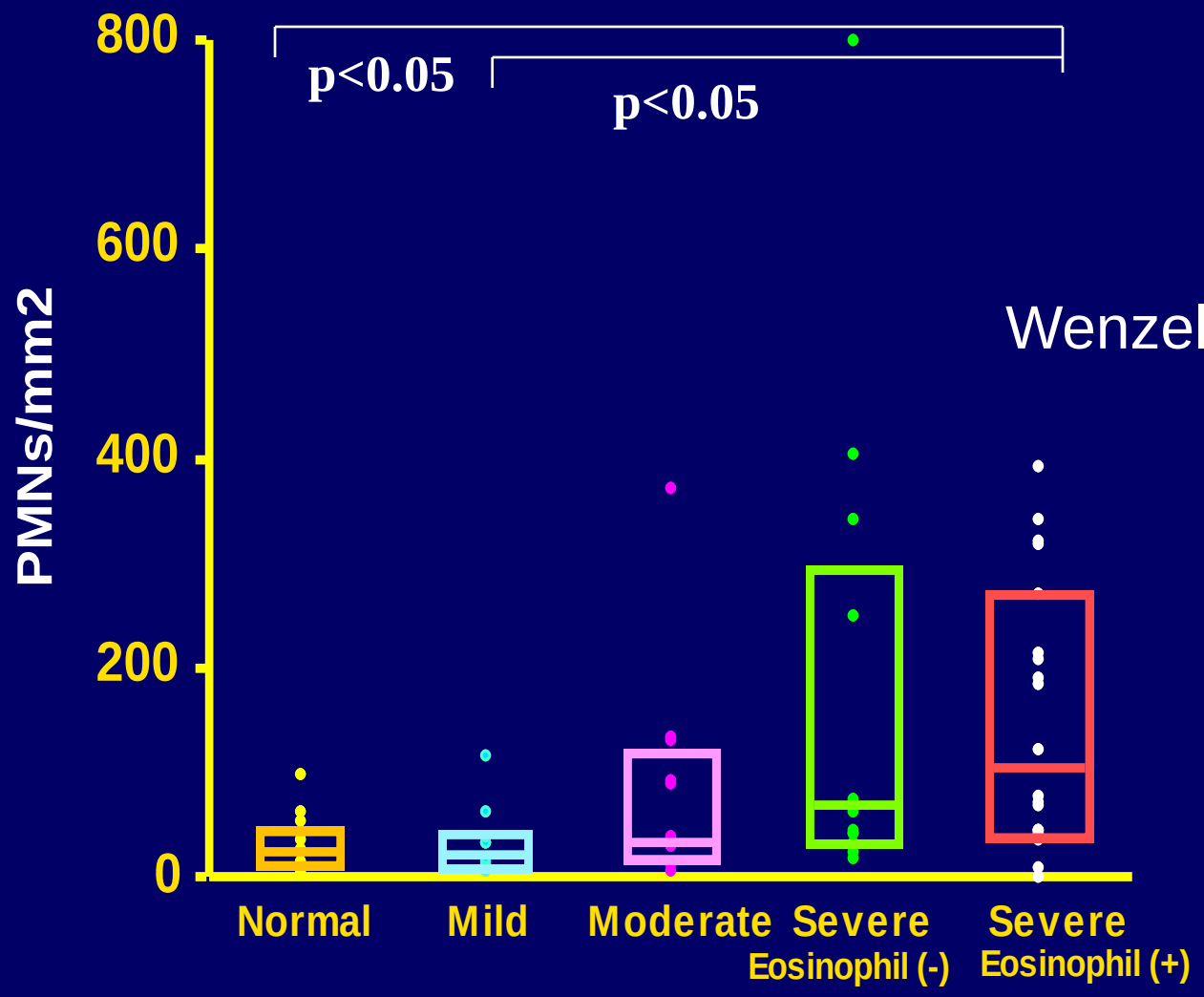
(Wenzel, AJRCCM 1999)

- Το μη ηωσινοφιλικό άσθμα μπορεί να είναι βαρύτερο,

(Gibson Chest 2001)

αλλά τουλάχιστον 50% των ασθενών έχουν ήπιο-μέτριο άσθμα (Douwes Thorax 2002)

# Τα ουδετερόφιλα γενικά ανευρίσκονται αυξημένα στους ιστούς/BAL και πτύελα




Wenzel AJRCCM 1999

# Evidence That Severe Asthma Can Be Divided Pathologically into Two Inflammatory Subtypes with Distinct Physiologic and Clinical Characteristics

SALLY E. WENZEL, LAWRENCE B. SCHWARTZ, ESTHER L. LANGMACK, JANET L. HALLIDAY, JOHN B. TRUDEAU, ROBYN L. GIBBS, and HONG WEI CHU

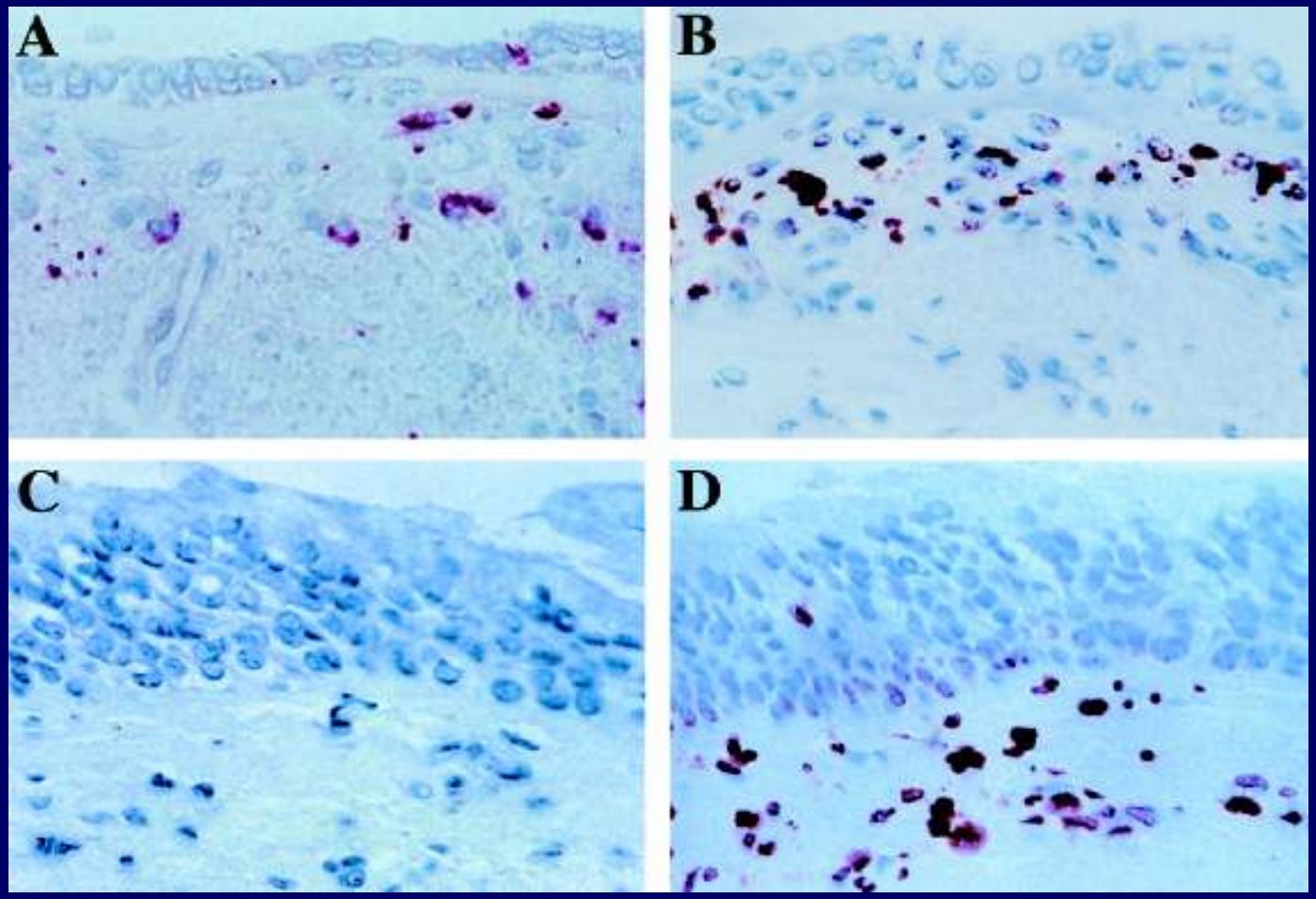
34 ασθενείς με σοβαρό άσθμα

14 χωρίς ηωσινόφιλα, 20 με ηωσινόφιλα στα ιστολογικά βρογχικά παρασκευάσματα

Η βασική μεμβράνη ήταν πιο λεπτή στην ομάδα που δεν είχε ηωσινόφιλα, η οποία είχα χαμηλότερο FEV1, χωρίς ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή

# Evidence That Severe Asthma Can Be Divided Pathologically into Two Inflammatory Subtypes with Distinct Physiologic and Clinical Characteristics

SALLY E. WENZEL, LAWRENCE B. SCHWARTZ, ESTHER L. LANGMACK, JANET L. HALLIDAY, JOHN B. TRUDEAU, ROBYN L. GIBBS, and HONG WEI CHU




Τα ουδετερόφιλα ήταν αυξημένα και στις δυο ομάδες, δεν διέφεραν στατιστικά

# Αυξημένη MMP-9 στη SBM: Αυξημένα PMN χαμηλότερος FEV1

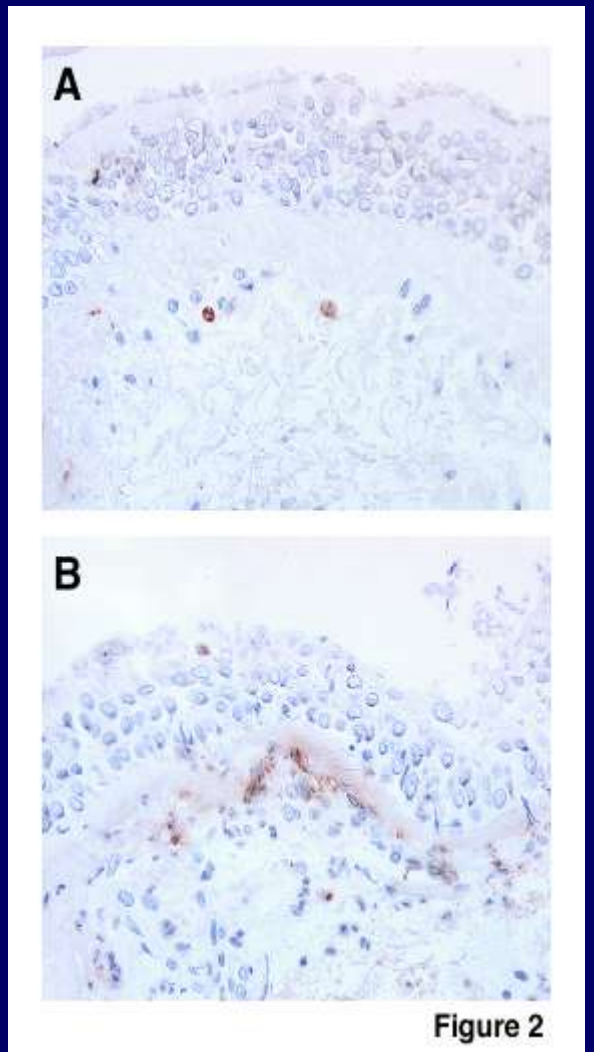
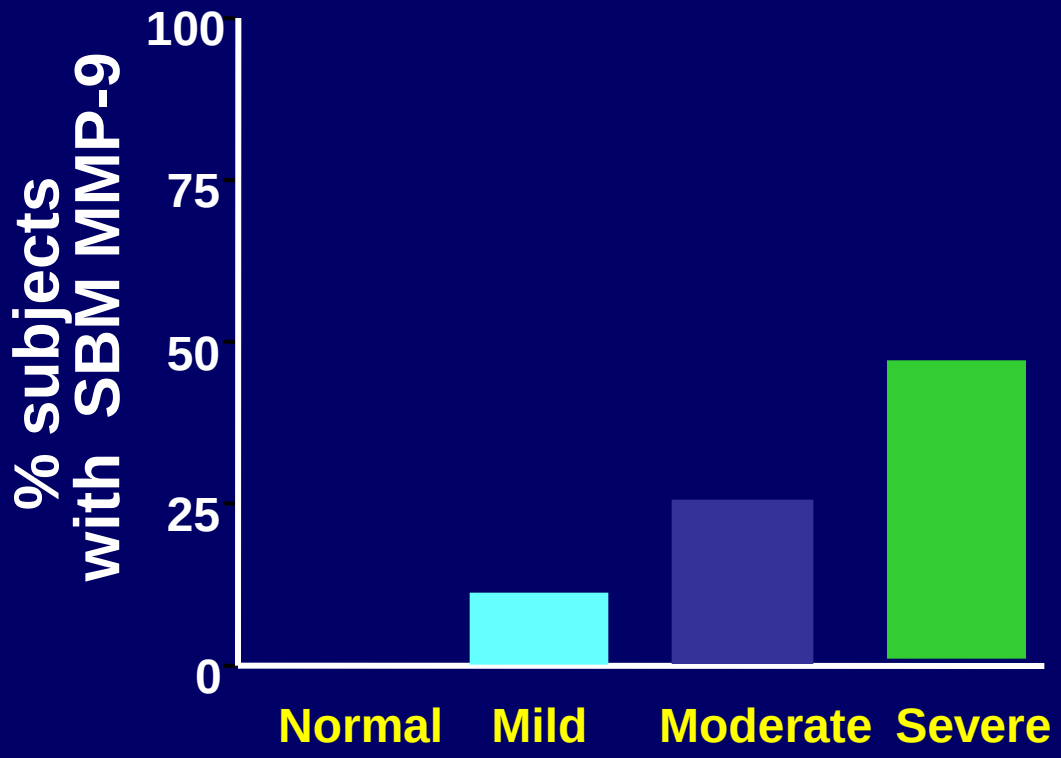


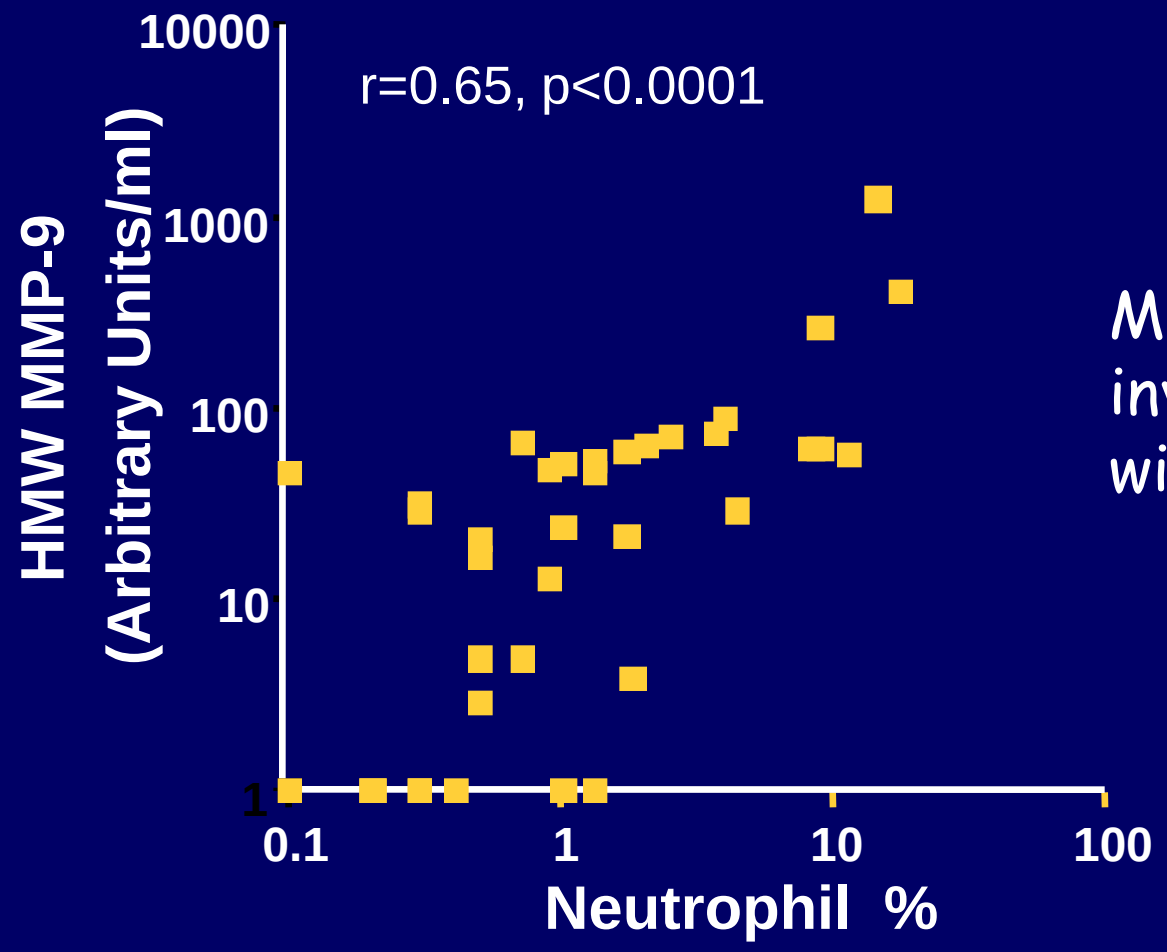
Figure 2

Overall p=0.02




Wenzel JACI 2003

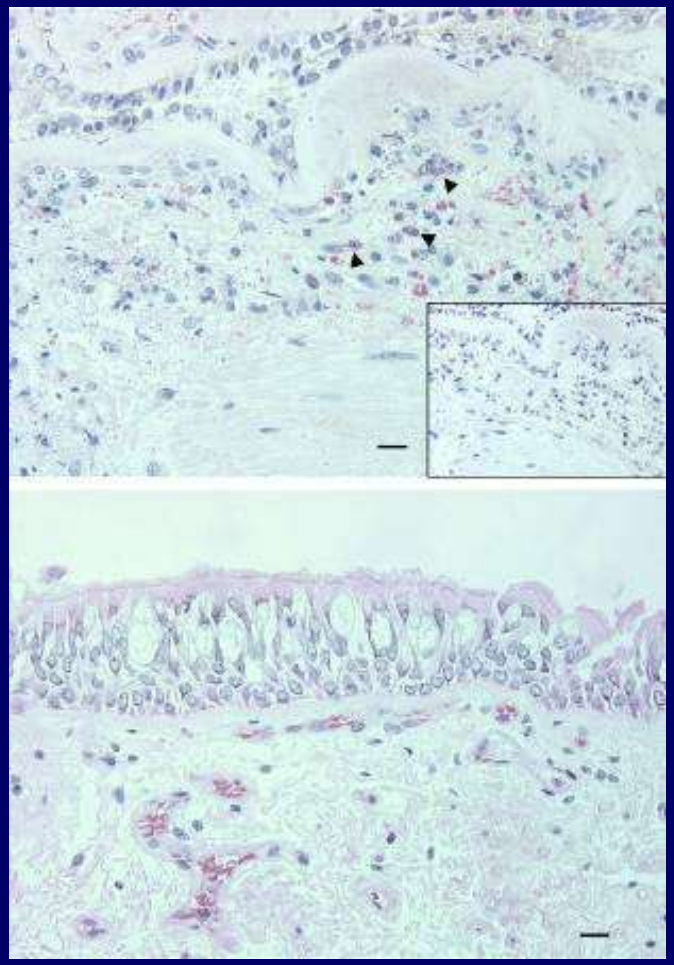
# Σημαντική συσχέτιση με τα ουδετερόφιλα σε ιστό και BAL




MMP-9 in BAL fluid inversely correlated with FEV1 (r=0.45)

Cundall JACI 2003

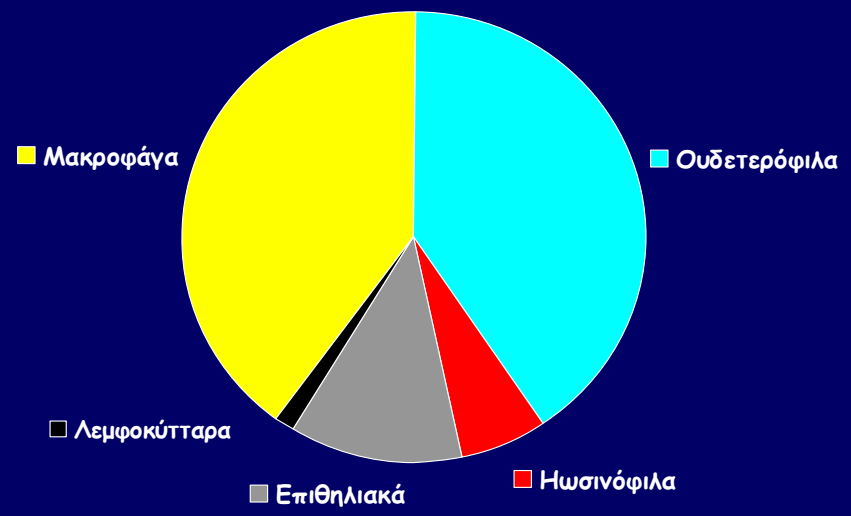
# Eosinophil (+) vs Eosinophil (-)



- Severe asthma tissue (in US) near 50:50 split eos vs no eos
- Επί απουσίας ηωσινόφιλων υπάρχουν λιγότερα φλεγμονώδη κύτταρα
  - Αποτέλεσμα της θεραπείας;
  - Τύπος φλεγμονής;
  - Χρόνιες ιογενείς ή άλλες λοιμώξεις;
  - Φτωχή ανταπόκριση στα στεροειδή…

# Η ουδετεροφιλική φλεγμονή στο άσθμα συσχετίζεται με σοβαρότερη απόφραξη των αεραγωγών

- **205 ασθενείς με άσθμα**
- **40% υπό ICS**
- **45% με $FEV_1$ < 80%**




| $FEV_1$ | Neutrophil % | Coefficient | SE | *P value* |
|---|---|---|---|---|
| | | -0.11 | 0.05 | 0.038 |

*Woodruff et al, JACI 2001;108:753-758*

# Αυξημένα ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα στα πτύελα ασθενών με άσθμα συσχετίζονται με χαμηλό προ βρογχοδιαστολής $FEV_1$

**Table 3—*Model for Dependent Variable: Prebronchodilator $FEV_1$***

| | Unstandardized Coefficients | | | 95% CI for Variable | |
|---|---|---|---|---|---|
| Variables | Change in $FEV_1$ in Milliliters per Change in Variable | SE | Significance | Lower Bound | Upper Bound |
| Constant | −4,698 | 0.748 | 0.000 | −6.167 | −3.228 |
| Age, yr | −14.4 | 0.002 | 0.000 | −0.018 | −0.010 |
| Height, cm | 51.1 | 0.004 | 0.000 | 0.042 | 0.060 |
| Gender | −272 (if female) | 0.058 | 0.000 | −0.387 | −0.157 |
| Ethnic origin | −419 | 0.100 | 0.000 | −0.615 | −0.223 |
| ICS (yes/no) | −255 (if receiving ICS) | 0.069 | 0.000 | −0.390 | −0.120 |
| Atopy (yes/no) | 64.24 | 0.086 | 0.454 | −0.104 | 0.233 |
| Pack-yr | −13.76 | 0.003 | 0.000 | −0.019 | −0.008 |
| Duration of asthma, yr | −8.93 | 0.002 | 0.000 | −0.013 | −0.005 |
| Log neutrophils | −83.25 | 0.035 | 0.017 | −0.152 | −0.015 |
| Log eosinophils | −116 | 0.034 | 0.001 | −0.183 | −0.049 |

*Shaw et al, Chest 2007;132:1871-1875*

# …αλλά μόνο τα ουδετερόφιλα με χαμηλό μετά βρογχοδιαστολή FEV1

**Table 2—*Model for Dependent Variable: Postbronchodilator $FEV_1$***

| Variables | Unstandardized Coefficients: Change in $FEV_1$ in Milliliters per Change in Variable | SE | Significance | 95% CI for Variable: Lower Bound | Upper Bound |
|---|---|---|---|---|---|
| Constant | −4928 | 0.723 | 0.000 | −6.348 | −3.509 |
| Age, yr | −14.5 | 0.002 | 0.000 | −.018 | −0.011 |
| Height, cm | 52.9 | 0.004 | 0.000 | 0.045 | 0.061 |
| Gender | −305 (if female) | 0.057 | 0.000 | −0.416 | −0.194 |
| Ethnic origin | −448 | 0.097 | 0.000 | −0.637 | −0.258 |
| ICS (yes/no) | −223 (if receiving ICS) | 0.066 | 0.001 | −0.354 | −0.093 |
| Atopy (yes/no) | 98.7 | 0.083 | 0.234 | −0.064 | 0.262 |
| Pack-yr | −14.7 | 0.003 | 0.000 | −0.020 | −0.009 |
| Duration of asthma, yr | −7.04 | 0.002 | 0.001 | −0.011 | −0.003 |
| Log neutrophils | −91.6 | 0.034 | 0.007 | −0.158 | −0.026 |
| Log eosinophils | −50 | 0.033 | 0.127 | −0.116 | 0.014 |

Δεκαπλασιασμός του αριθμού των ουδετερόφιλων συσχετίζεται με μείωση του μετά βρογχοδιαστολή $FEV_1$ κατά 92 ml

*Shaw et al, Chest 2007;132:1871-1875*

# Συσχέτιση με τη βαρύτητα της νόσου

*Chetta, Chest 1997*

**Δεν υπάρχει συσχέτιση με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων ή τη διάρκεια της νόσου**

*Jeffery, ARRD 1989*

*Bousquet, AJRRCCM 2000*

# Τι μας δείχνουν οι μελέτες αυτές;

- Η ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών χαρακτηρίζει το σοβαρό άσθμα, υποδεικνύοντας μια μηχανιστική σχέση μεταξύ των ουδετερόφιλων των αεραγωγών και της χρόνιας στένωσης των αεραγωγών στο άσθμα

# Heterogeneity of Airway Inflammation in Persistent Asthma*

## Evidence of Neutrophilic Inflammation and Increased Sputum Interleukin-8

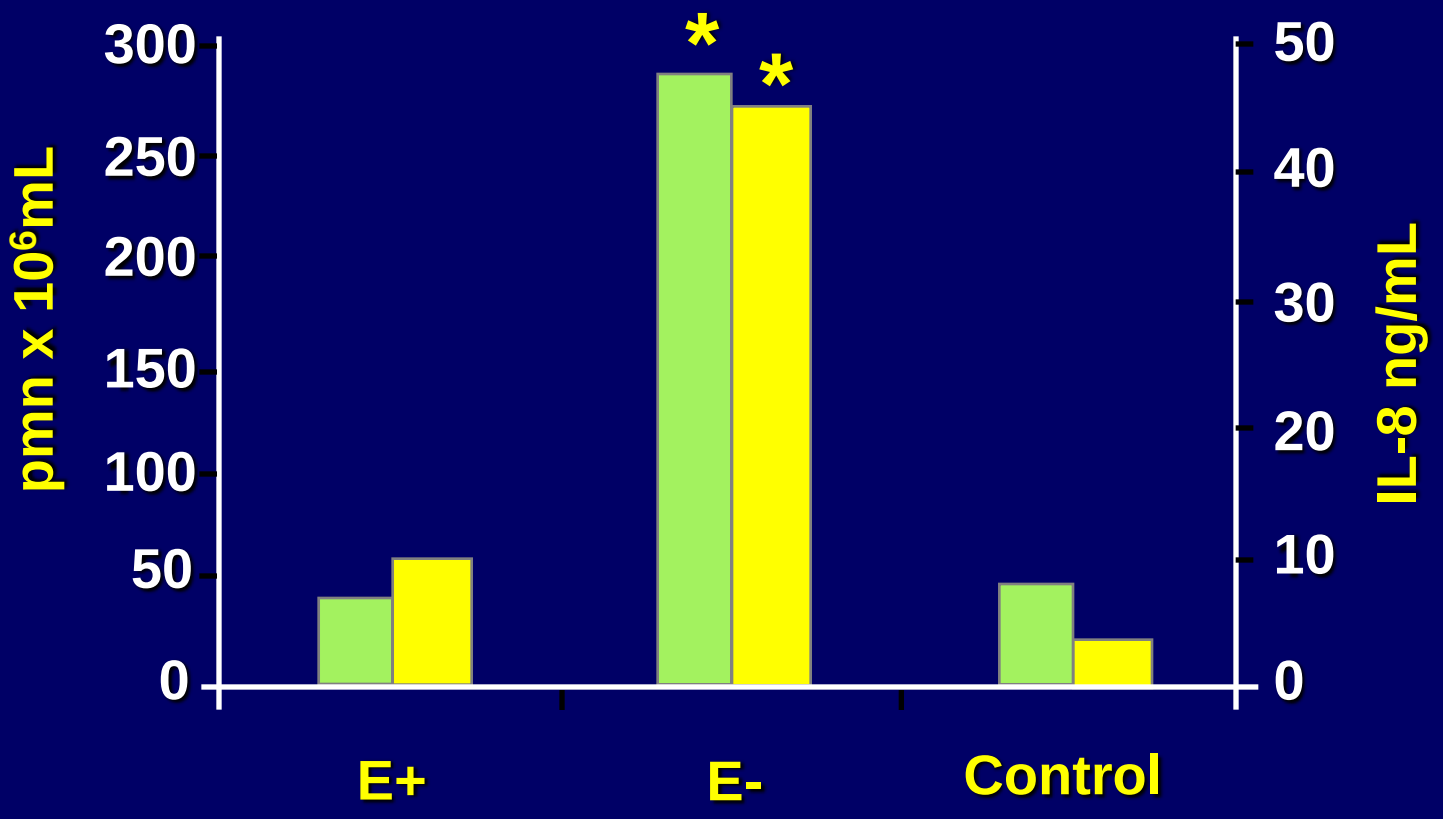
*Peter G. Gibson, MBBS (Hons); Jodie L. Simpson, BSc (Hons); and Nicholas Saltos, MBBS, FCCP*

**Δυο διακριτοί τύποι φλεγμονής στα προκλητά πτύελα:**

**Ηωσινοφιλική φλεγμονή στο 41%**

**Μη ηωσινοφιλική φλεγμονή με αύξηση των ουδετερόφιλων στο 59%**

# Μη ηωσινοφιλικό άσθμα: ουδετερόφιλα στο επίμονο σταθερό άσθμα



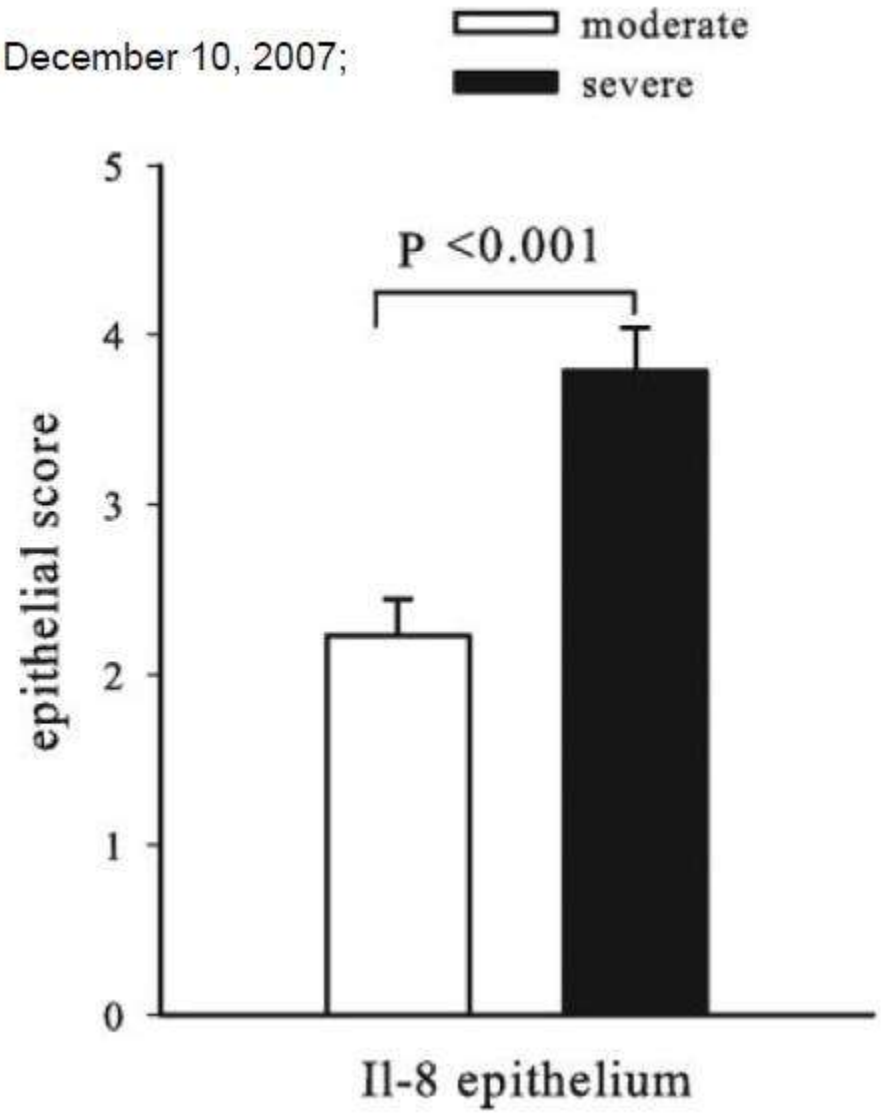

*Gibson, Chest 2001*

# Differences in Airway Cytokine Profile in Severe Asthma Compared to Moderate Asthma*

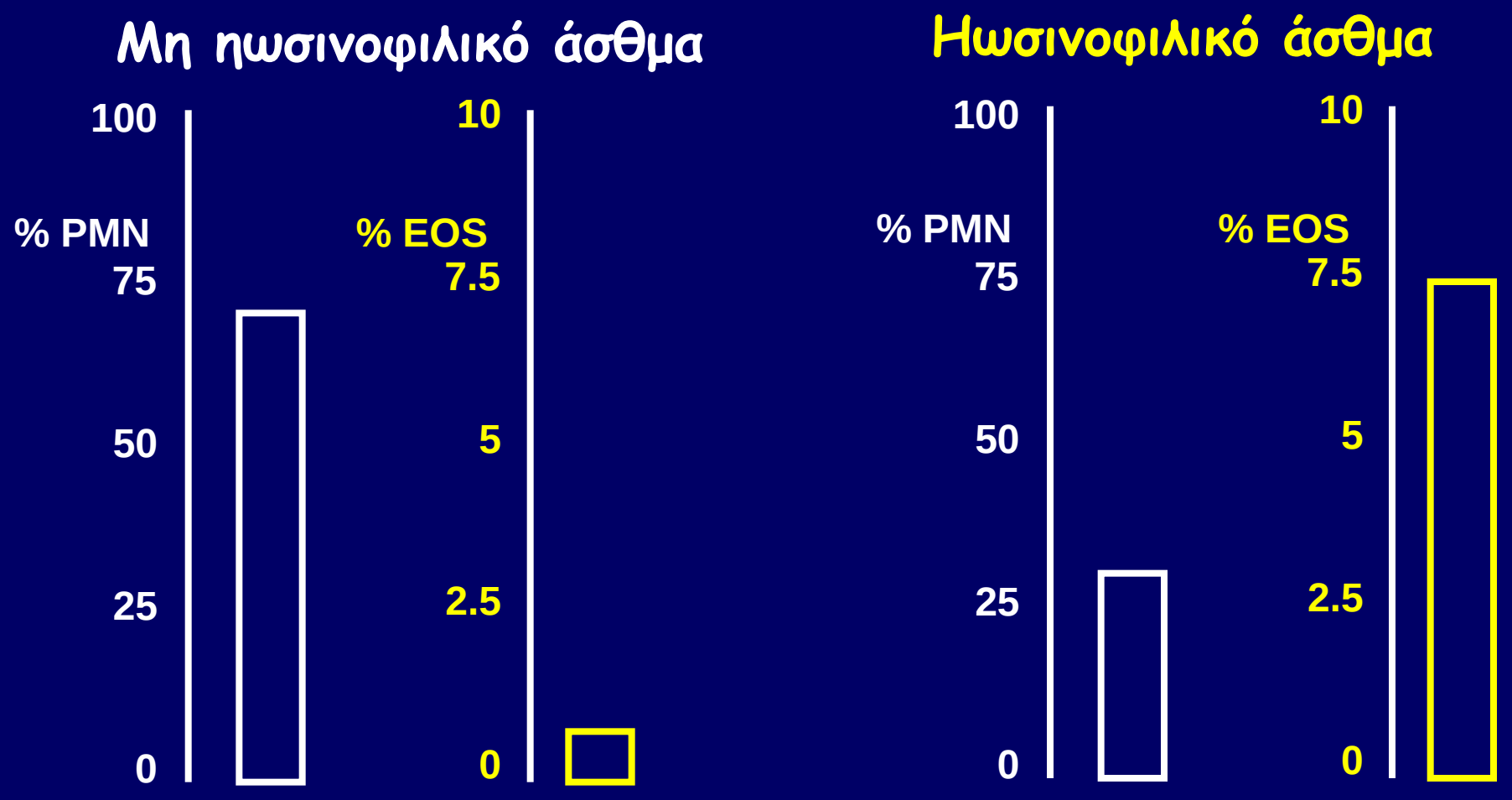
Joanne Shannon, Pierre Ernst, Yasuhiro Yamauchi, Ronald Olivenstein Catherine Lemiere, Susan Foley, Leo Cicora, Mara Ludwig, Qutayba Hamid and James G. Martin

*Chest* 2008;133;420-426; Prepublished online December 10, 2007; DOI 10.1378/chest.07-1881

**Ουδετερόφιλα;**



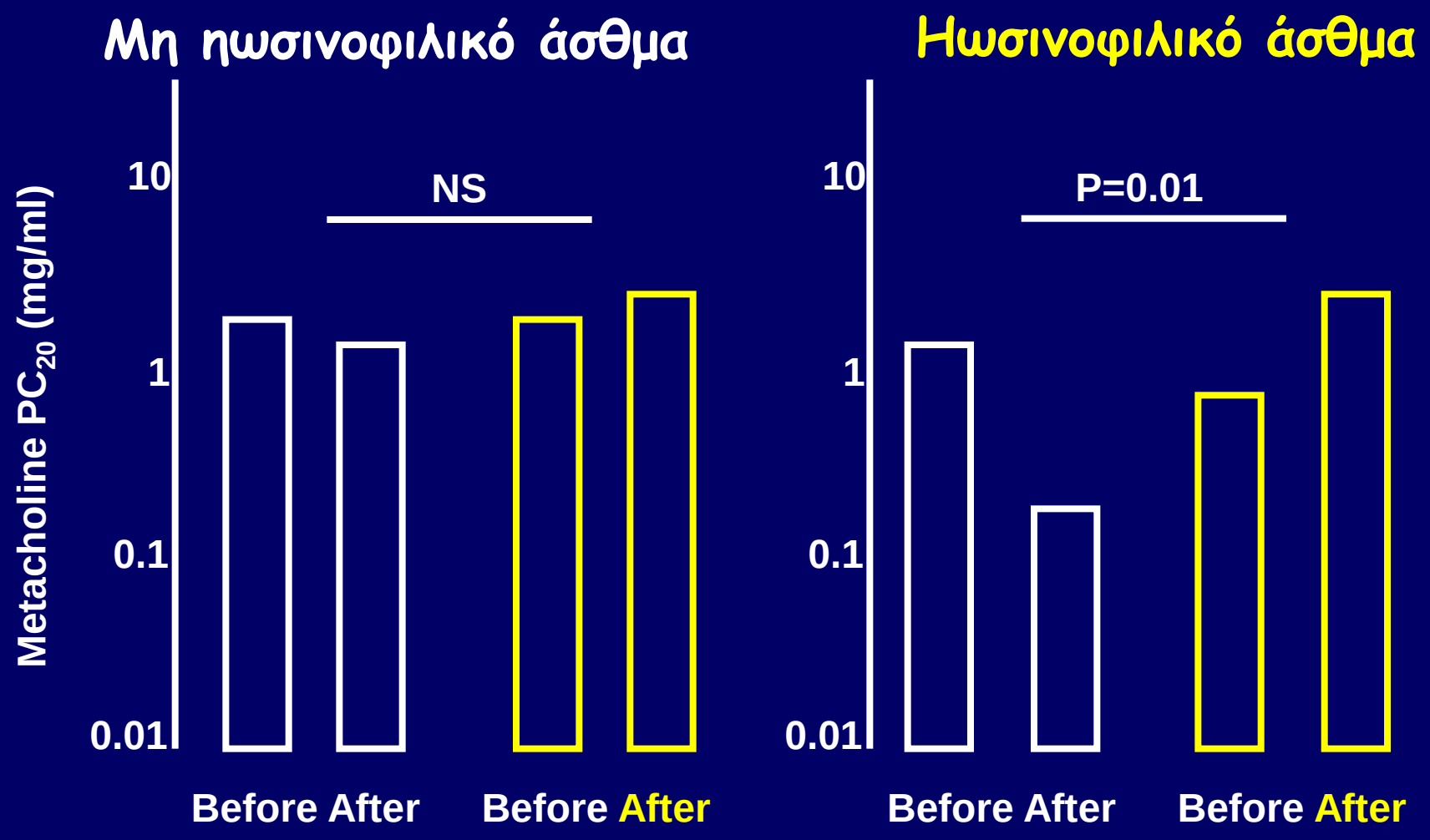
# Ανταπόκριση στα στεροειδή




Berry et al, Thorax 2006

# Ανταπόκριση στα στεροειδή

**Mometasone 400μg 8 weeks**




Berry et al, Thorax 2006

# Ουδετερόφιλα στις παροξύνσεις

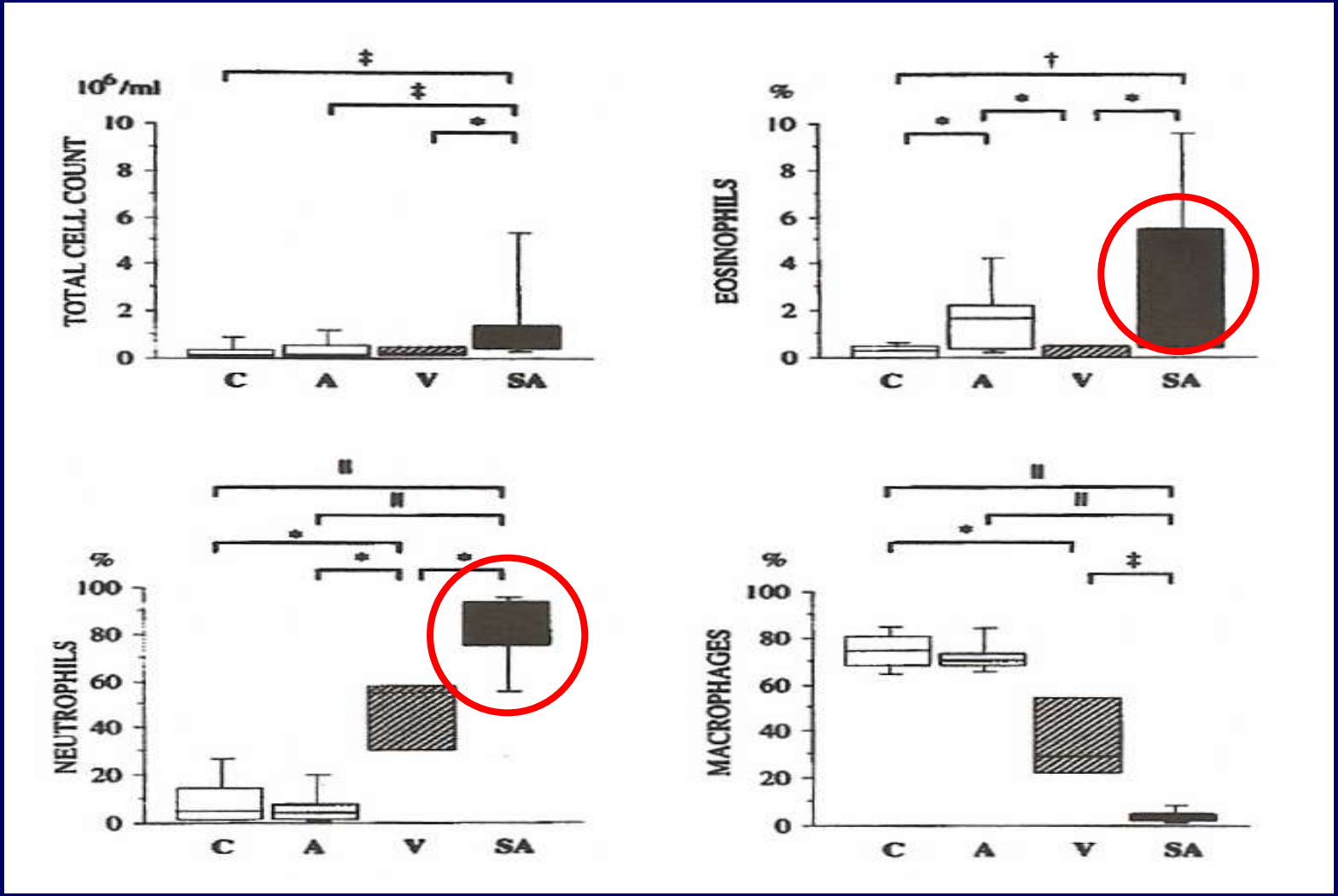
SPUTUM CELL COUNTS ($X10^6$/ML) AND FLUID-PHASE ECP AND MPO AT ACUTE EXACERBATION AND FOLLOW-UP*

| | Acute Exacerbation | Follow-up |
|---|---|---|
| Total cells | 8.4 (2.3, 29) | 1.3 (0.2, 7.6) † |
| Epithellal cells | 0.2 (0.1, 0.5) | 0.08 (0, 0.2) † |
| Macrophages | 1.4 (0.6, 3.8) | 0.6 (0.3, 1.7) † |
| Lymphocytes | 0.01 (0, 0.08) | 0.005 (0, 0.02) † |
| Neutrophils | 3.3 (0.7, 18.1) | 0.5 (0.1, 1.9) † |
| Eosinophils | 0.8 (0.3, 4.1) | 0.1 (0.02, 0.22) † |
| Mast cells | 0.003 (0, 0.2) | 0 (0, 0.005) † |
| ECP, ng/ml | 1,078 (289, 5330) | 272 (127, 1.083) ‡ |
| MPO, ng/ml | 222.0 (1.0, 526.6) | 1.0 (1.0, 245.6) ‡ |

* Values are median with (IQR) †p<0.01, ‡p<0.02

*Norzila AJRCCM 2000*

# Ουδετερόφιλα στις παροξύνσεις



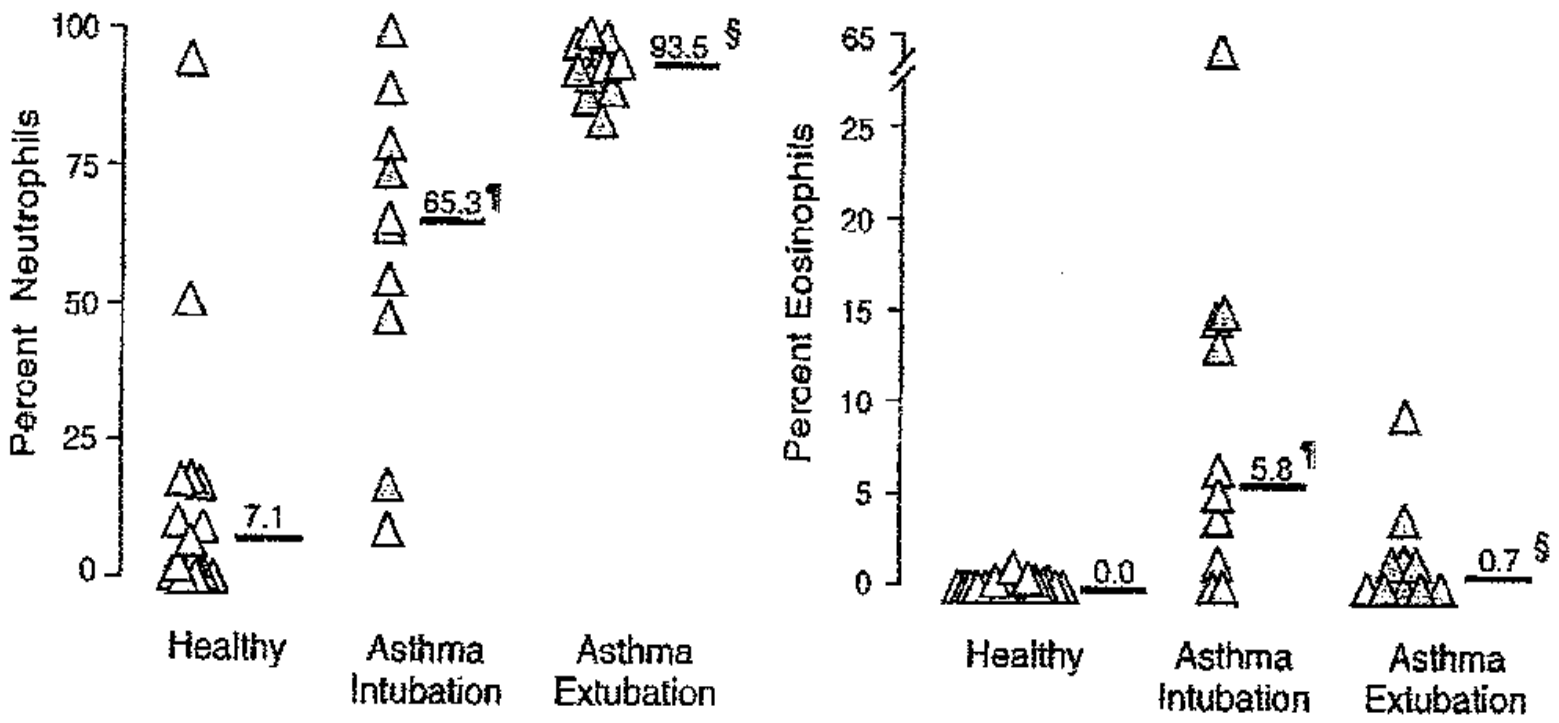

*Lamblin et al, AJRCCM 1998*

# Increased Neutrophil Numbers and IL-8 Levels in Airway Secretions in Acute Severe Asthma

## Clinical and Biologic Significance

CLAUDIA L. ORDOÑEZ, THOMAS E. SHAUGHNESSY, MICHAEL A. MATTHAY, and JOHN V. FAHY

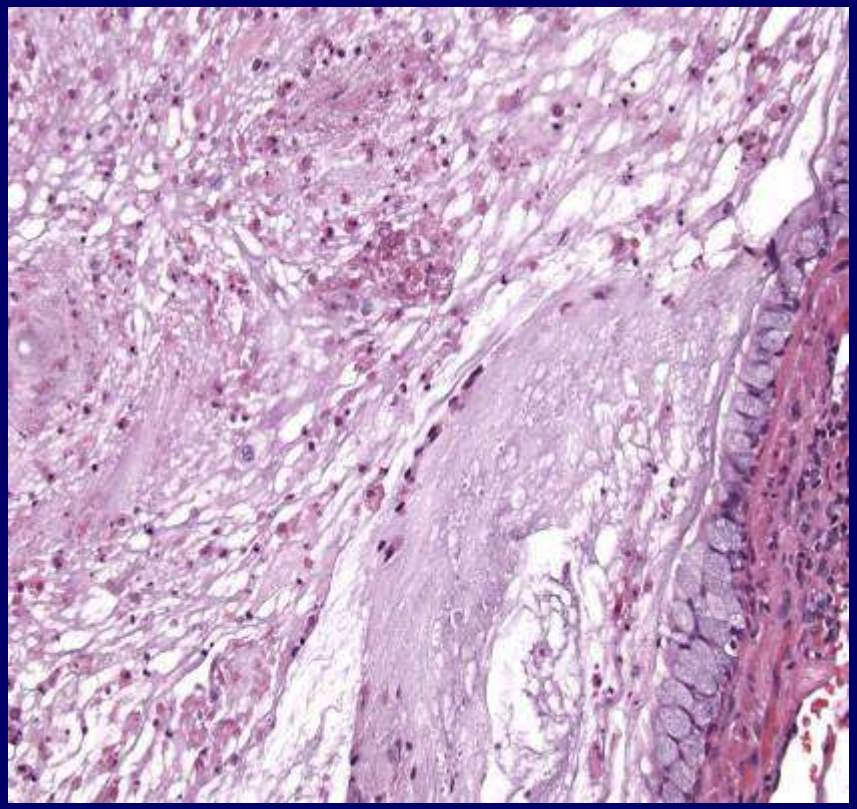
The Departments of Pediatrics, Medicine, Anesthesia, and the Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, California

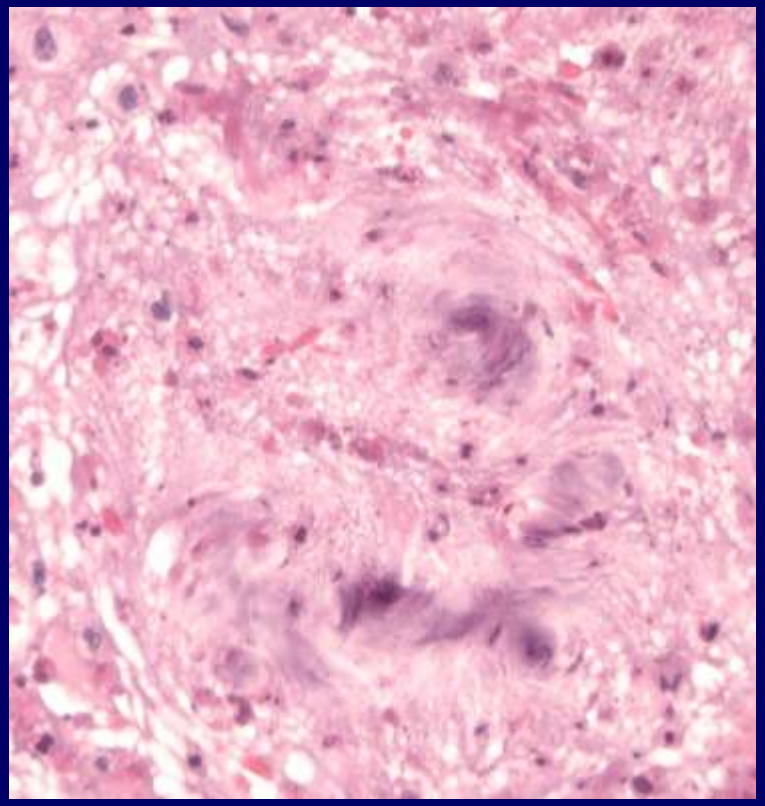



*Πιθανός ρόλος στη λύση των παροξύνσεων;*

*AJRCCM, 2000*

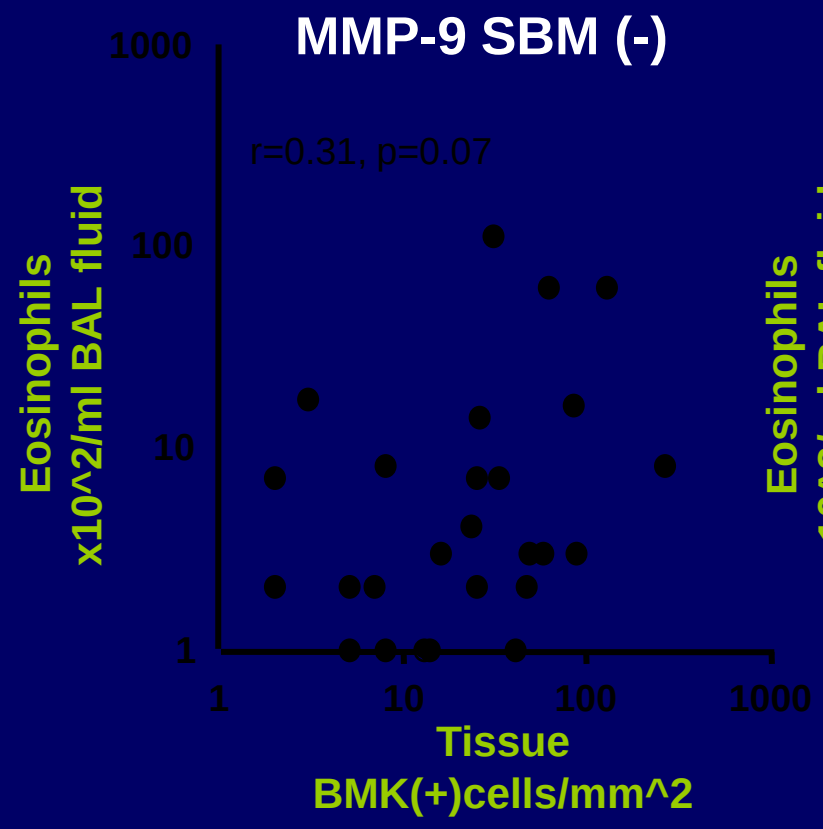
# Μετανάστευση ηωσινόφιλων στον αυλό

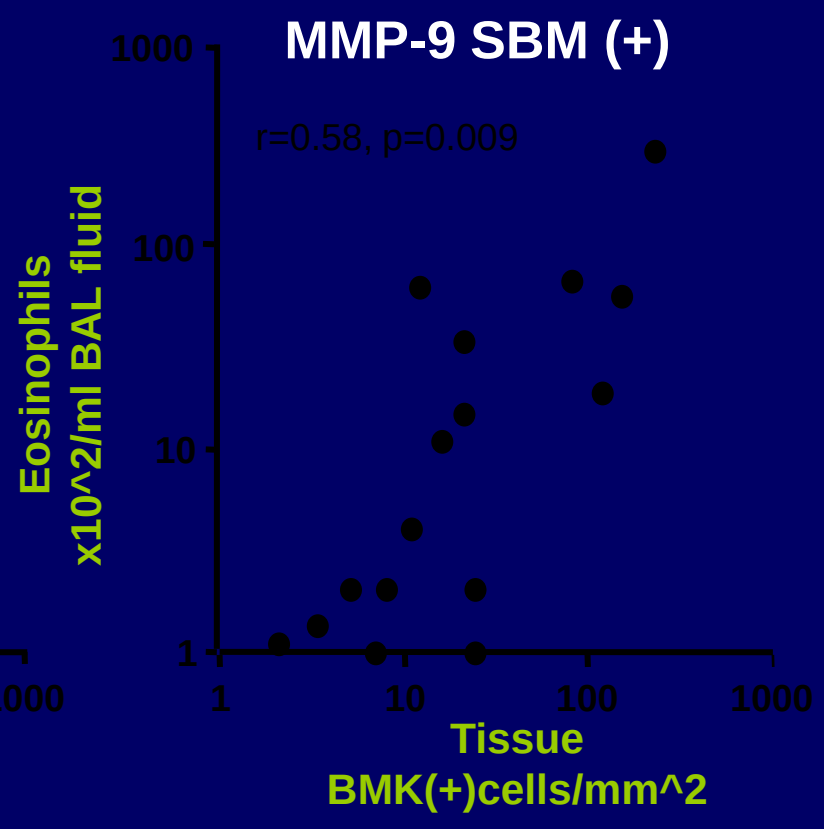




Η ταχύτητα και η θέση μετανάστευσης των ηωσινόφιλων μπορεί να είναι ουσιαστικότερη πληροφορία από την των ηωσινόφιλων στους ιστούς

# Μπορεί να συσχετίζεται με τη μετανάστευση μέσω «πυλών» που επάγονται από πολυμορφοπυρηνικά/άλλα ένζυμα




Wenzel JACI 2003

# Συνοψίζοντας..

- Η ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών χαρακτηρίζει τις σοβαρότερες μορφές του άσθματος, με φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με στεροειδή
- Τα ουδετερόφιλα επικρατούν στις οξείες σοβαρές παροξύνσεις του άσθματος - πιθανός ρόλος στην έναρξη και στη λύση της παρόξυνσης
- Λίγα είναι γνωστά για τους μηχανισμούς της ουδετεροφιλικής φλεγμονής στην οξεία παρόξυνση και στο σταθερό σοβαρό άσθμα
- Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών θα βοηθήσει στην ανεύρεση νέων θεραπευτικών στόχων για την αντιμετώπιση αυτού του φαινότυπου άσθματος

Ευχαριστώ