

Etiologija, epidemiologija in diagnostika astme in KOPB

Stanislav Šuškovič

1 Definicija

1.1 Definicija KOPB

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je bolezen z zaporo dihal, ki ni docela odpravljiva. Zapora dihal večinoma napreduje. Razvoj bolezni je povezan z bolezenskim odzivom pljuč na vdihovanje cigaretnega dima ali drugih vdihanih dražljivcev. Bolniki pred pojavom zapore dihal praviloma dolga leta kašljajo in izkašljejejo. Zapora dihal nastopa polagoma in se kaže s počasi napredujočo naduho ob telesnih obremenitvah. Zaradi počasnega napredovanja se bolniki bolezni praviloma zavejo šele ko se jim razvije huda zapora dihal. Bolezen zato pri večini bolnikov odkrijemo bistveno prepozno (1).

1.2 Definicija astme

Astma označuje posebno vnetje dihalnih poti. Nasledki tega vnetja se kažejo kot simptomi astme, reverzibilna zapora bronhijev, bronhialna preodzivnost in zvečana cirkadiana variabilnost zapore dihal. Zapora bronhijev popusti spontano ali zaradi vpliva zdravil. Astma se kaže z naduho, kašljem, piski v prsih ali stiskanjem prsnega koša (2).

2 Etiologija

2.1 Etiologija KOPB

Za KOPB zbolijo praviloma le kadilci cigaret. Vendar ne vsi, le 15-20% izmed njih (1,3). Za KOPB so nagnjeni ljudje s prirojenim pomanjkanjem alfa₁ antitripsina. Ta zavira razgradne učinke proteaz, ki jih pod vplivom cigaretnega dima izločajo nevtrofilni granulociti. Če alfa₁ antitripsina ni ali je nedejaven, levkocitne proteaze neovirano okvarjajo pljuča (4-6).

KOPB se razvija na treh nivojih pljuč: hipersekretorni proces v velikih bronhih: pojačano izkašljevanje, vnetni proces v malih bronhih: respiratorni bronhiolitis in fiksna zapora, destruktivni proces v alveolih: emfizem pljuč (1,7).

Pri KOPB sestavine cigaretnega dima direktno ali indirektno vzdražijo CD8+ limfocite. Ti sprožajo respiratorni bronhiolitis in razgrajujejo alveolne stene.

Limociti CD4+ so načeloma zelo občutljivi za učinke glukokortikoidov, na citotoksične limfocite CD8+ pa glukokortikoidi ne delujejo. To nam razloži, zakaj so inhalacijski ali peroralni glukokortikoidi pri veliki večini bolnikov z astmo izjemno učinkoviti, skoraj nobenega učinka pa nimajo na vnetje pri KOPB (8,9).

2.2 Etiologija astme

Vnetje bronhijev domnevno sprožijo pri ljudeh z genetsko nagnjenostjo alergenim, poklicnim alergenim ali virusi. Osnovni vzrok vnetja je neznan.

Ključna celica pri astmatskem vnetju bronhijev je limfocit CD4. Ta s pomočjo predstavitvene celice prepozna alergene, poklicne alergene ter morda druge sprožilce vnetja, kot so nekateri virusi ali morda mikoplazma pnevmonije. Aktivirani limfocit CD4 izloča mediatorje, s katerimi vzdraži druge vnetne celice, zlasti eozinofilne granulocite. Sledi zapleteno sodelovanje mastociti, makrofagi, fibroblasti, nevtrofilnimi granulociti, celicami bronhialne epitelijske in celicami žilnega endotelija. Pri tem sodelujejo številni citokini, kot so interleukini (IL) 4, 5, 13, adhezijske molekule in številnimi kemotaktičnimi dejavniki, kot je na primer eotaksin.

Astmatsko vnetje se kaže s histološko podobo vnetne infiltracije bronhialne mukoze, povečano količino izločene sluzi v svetlino bronhijev in zadebelitvijo sluznice bronhijev. Zaradi slednjih pojavov se čisto mehanično razvije zapora bronhijev.

V sklopu astmatskega vnetja se pojavi bronhialna preodzivnost. To pomeni, da se gladke mišice bronhijev na različne dražljaje skrčijo bistveno hitreje ter v večji meri, kot pri zdravih ljudeh. Bronhospazem povzroči zaporo dihal. Prisotnost in velikost bronhialne preodzivnosti razkrijemo z metaholinskim bronhialnim provokacijskim testom (2). Zaradi neznanih razlogov se zaradi astmatskega vnetja poveča cirkadiana variabilnost zapore dihal. Astmatsko vnetje se odvija vzdolž celotnega traheobronhialnega sistema od velikih bronhov pa tja do najmanjših bronhiolov. Alveoli niso vnetno prizadeti. Kronično astmatsko vnetje povzroči vnetno preoblikovanje bronhov. Zadebeli se bazalna membrana bronhialne mukoze. Predvsem mali periferni bronhi in bronhioli brazgotinijo (8).

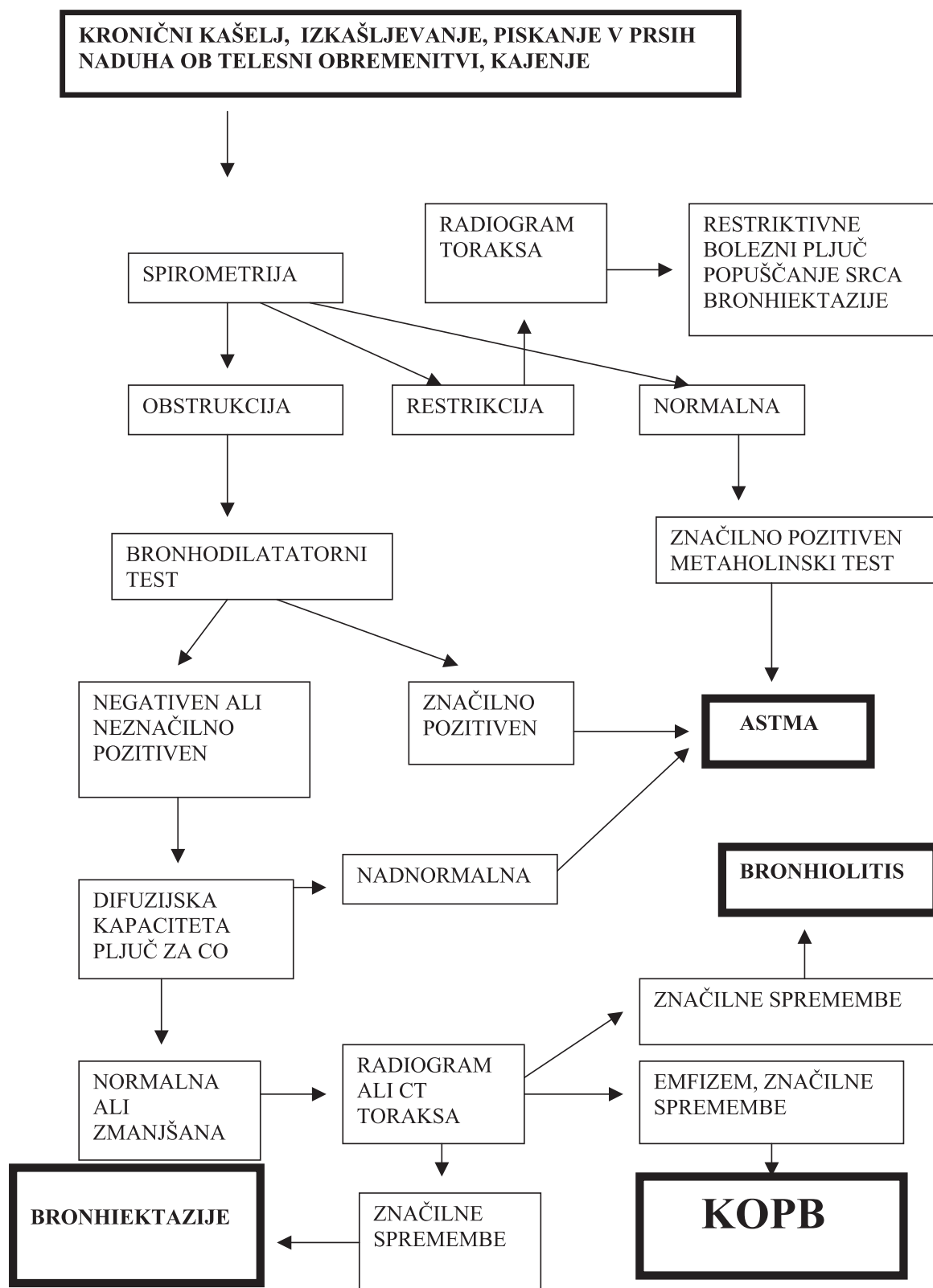
Pri nekaterih bolnikih, predvsem starejših z dolgoletno anamnezo astme, je vnetno preoblikovanje tolikšno, da postane zapora dihal fiksna in se ne odzove več na zdravljenje z bronhodilatatorji ali glukokortikoidi (9-11).

3 Diagnoza

3.1 Diagnoza KOPB

(Slika 1) Pri dolgoletnem kadilcu cigaret moramo vselej pomisliti na možnost KOPB. Neredko se kadilci, ki se jim je KOPB že dolgo tega pojavila, te bolezni ne zavedajo. Zato je potrebno vsakega kadilca aktivno povprašati o simptomih kot so kašelj, izkašljevanje in zlasti naduha ob telesni obremenitvi.

Slika 1. Diagnostični in diferencialno diagnostični algoritem za astmo, KOPB ali druge obstruktivne bolezni pljuč (za razlago glej poglavje 3.2.3.4.)



Ob pozitivnih odgovorih je potrebno narediti spirometrijo z bronhodilatacijskim testom (1).

Ugotovitev zapore dihal ob negativnem bronhodilatacijskem testu zadošča le za delovno diagnozo KOPB. Zato se pri tem ne ustavimo, ampak opravimo še druge preiskave, kot so radiogram toraksa, merjenje difuzijske kapacitete pljuč za CO, EKG, izmerimo pline v arterijski krvi in bolnika s KOPB funkcijsko ocenimo. Delovno diagnozo KOPB naj praviloma postavi zdravnik prvega kontakta - zdravnik družinske medicine. KOPB potrdi in opredeli stopnjo njene težavnosti specialist pnevmolog, ki začrta shemo začetnega zdravljenja.

Veliko večino bolnikov s KOPB odkrijemo v zelo napredovali bolezni, ko mnogi izmed njih potrebujejo trajno zdravljenje s kisikom na domu in so hudi invalidi.

3.2 Diagnoza astme

3.2.1 Anamneza

(Slika 1) Naduha spontano ali ob telesni obremenitvi. Podaljšana naduha ob okužbi dihal, vdihovanju specifičnih alergenov ali opustitvni protivnetnih inhalacijskih glukokortikoidov. Nočna naduha ali nočni kašelj. Stiskanje v prsnem košu. Naduha ob vdihovanju dražljivcev, v mrzlem in suhem zraku ali smehu. Simptomi astme so tipično variabilni (2).

3.2.2 Telesni pregled

V umirjeni fazi astme, zlasti v dopoldanskem času, docela normalen. V poslabšanju tahikardija, tahipneja, znojenje, v podaljšanem izdihu monofoni piski, piski lahko tudi v vdihu. Stopnja obstrukcije, izmerjene s spirometrijo, ni v soodvisnosti s stopnjo piskanja pri pregledu bolnika. Ob zelo hudi zapor piskanja ne slišimo več - »tih prsni koš«. Ob izboljšanju zapore se piski zaradi povečanega pretoka zraka »paradokсно« pojavijo.

3.2.3 Funkcijske preiskave

Vsak bolnik, pri katerem sumimo na astmo, potrebuje spirometrijo. Ob ugotovitvi spirometrične zapore moramo vselej opraviti bronhodilatatorni test.

3.2.3.1 Bronhodilatatorni test

Za bronhodilatatorni test pri odraslem uporabimo 4 vdih (0,4 mg) salbutamola. Zdravilo iz inhalatorja naj aplicira medicinska sestra. Ob tem naj ponovi navodila (tehniko) za pravilno jemanje zdravila. Spirometrijo ponovimo po 15 minutah. Test vrednotimo kot pozitiven, če se vrednosti FEV₁ (forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdih) povečajo vsaj za 12 % referenčne vrednosti in za vsaj 200 ml. *Pozitiven bronhodilatatorni test je tipičen za astmo le ob močnejših porastih FEV₁ in diagnostičen za astmo ob normalizaciji FEV₁.* Mejno ali blago pozitiven bronhodilatatorni test je možen tako pri astmi kakor pri kronični obstruktivni pljučni bolezni. Pri FEV₁ nad 80 % je bronhodilatatorni test praviloma negativen. V tem primeru se odločamo za bronhialni provokacijski test z metaholinom.

3.2.3.2 Bronhialni provokacijski test z metaholinom (metaholinski test)

Za metaholinski test uporabimo nebulizacijsko ali dozimetrično metodo. Odmerke podvajamo do skupnega (kumulativnega) odmerka 4 mg. Rezultat izrazimo s PD₂₀ - provokacijski (kumulativni) odmerek

metaholina, ki je povzročil 20 % zmanjšanje FEV₁ glede na FEV₁ izmerjen po dajanju fiziološke raztopine. Verjetnost astme se večja z zmanjšanjem PD₂₀. Večjo vrednost ima metaholinski test pri izključevanju astme, saj negativen test z zelo veliko verjetnostjo izključuje astmo. Lažno negativen metaholinski test je možen v sklopu začetne poklicne astme ali alergijske astme izven izpostavljenosti alergenu.

3.2.3.3 Meritve PEF (največji ekspiratorni pretok - peak expiratory flow)

Pri astmi je povečana cirkadiana variabilnost zapore bronhijev. Dnevno (cirkadiano) variabilnost običajno razkrijemo z meritvijo PEF. S prenosnim merilcem PEF spremljamo časovni potek zapore. Dnevna variabilnost PEF, ki je večja od 20 %, je značilna za astmo. Variabilnost, ki presega 30 % je ob verodostojno opravljenih meritvah PEF načeloma diagnostična za astmo (1). Variabilnost PEF izračunamo po formuli: Variabilnost PEF (%) = 100 x (maksimalni PEF - minimalni PEF)/(0,5 x (maksimalni PEF + minimalni PEF)).

3.2.3.4 Diagnostični in diferencialno diagnostični postopki pri bolniku z respiratornimi simptomi (slika 1).

Osnovna preiskava je spirometrija, ki je normalna, ali pa razkrije bodisi obstrukcijo ali restrikcijo. Obstrukcija pomeni, da je zmanjšanje FEV₁ proporcionalno pomembno večje od zmanjšanja vitalne kapacitete. Restrikcija pomeni, da je prišlo do zmanjšanja volumna pljuč. Restrikcija se kaže z enakomernim zmanjšanjem FEV₁ in vitalne kapacitete in je znamenje restriktivnih bolezni pljuč (na primer pljučne fibroze) ali pa popuščanja srca.

Normalna spirometrija je značilna za začetne oblike astme, ki jo razkrijemo s primerno pozitivnim metaholinskim testom.

Obstrukcija je prisotna pri astmi, KOPB in drugih obstruktivnih pljučnih boleznih, kot so kronični bronhiolitis, bronhiektazije (pri katerih je glede na okoliščine možna tudi restrikcija) ali redkeje pri endo-bronhialni sarkoidozi.

Obstrukcijo pa povzročajo tudi procesi v zgornjih dihalih ali celo ekstratorakalni procesi (tumor traheje, tumor mediastinuma, substernalna golša itd).

V nadaljnjem razločevanju obstrukcije se poslužimo bronhodilatatornega testa, glukokortikoidnega testa (aplikacija 16-32 mg metilprednizolona ali drugega ustreznega glukokortikoida peroralno 14 do 28 dni), merjenja difuzijske kapacitete za CO ali slikovnih preiskav pljuč.

4 Epidemiologija KOPB in astme

Podatkov o incidenci ali prevalenci KOPB in astme v Sloveniji nimamo.

5 Osnovno razločevanje med KOPB in astmo

Na podlagi nekaterih pokazateljev lahko razlikujemo astmo od KOPB (tabela 1). Ti nam pomagajo pri natančnejši in bolj usmerjeni izvedbi diagnostičnih postopkov in s tem hitrejši postavitvi diagnoze.

SIMPTOMI	
ASTMA	KOPB
• variabilni	stalni
• cirkadiana variabilnost, lahko izrazita	brez cirkadiane variabilnosti
• pričetek: nenaden, bolnik pozna leto mesec ali celo dan prve epizode astme	pričetek: izrazito postopen, bolnik ne ve, kdaj je zbolel
• starost: katerakoli	starost: načeloma nad 50 let

Tabela 1. Tipične razlike med astmo in KOPB.

6 Diferencialna diagnoza astme in KOPB (slika 1)

6.1 Diferencialna diagnoza KOPB

6.1.1 Astma

Pri astmi je zapora bronhijev praviloma docela odpravljliva bodisi spontano ali pod vplivom zdravil. Pri dolgoletni astmi z nepopravljivo zaporo dihal zaradi napredovelega vnetnega preoblikovanje bronhijev je bronhodilatatorni test negativen, utegne pa biti diagnostičen pozitiven glukokortikoidni poizkus. Sicer ločimo astmo od KOPB po karakteristikah bronhialnega vnetja, ki ga prikažemo s pregledom inducirane sputuma ali merjenjem izdihanega NO, ki je pri bolnikih z astmo vidno večji kot pri bolnikih v umirjeni fazi KOPB. Difuzijska kapaciteta pljuč za CO je pri bolnikih z astmo normalna ali celo povečana, pri bolnikih s KOPB pa načeloma zmanjšana.

6.1.2 Bronhiektazije

Pri bolnikih z bronhiektazijami je zapora dihal fiksna. Bolniki pogosto izkašljejejo velike količine gnoja. Bronhiektazije prikažemo s slikovnimi metodami – z radiogramom toraksa, CT toraksa ali redkeje z bronhografijo.

6.1.3 Sarkoidoza

Pljučna sarkoidoza se utegne kazati z zaporo dihal, ki se ne odzove na inhalacije bronhodilatatorja. Radiogram toraksa razkrije specifične spremembe.

6.1.4 Zapora zgornjih dihal

Zapora traheje zaradi endogenega tumorja, pritiska tumorja na steno traheje ali postintubacijske stenoza traheje povzroča naduho. Spirometrija prikaže fiksno zaporo, ki jo lahko interpretiramo kot zaporo pri astmi, slabo odzivni za protiastmatska zdravila. S spirometrijo namreč ne moremo ugotoviti mesta zapore. Zapora v malih bronhih, velikih bronhih ali traheji prikaže enako obliko spirometrične krivulje. Mesto zapore prikažemo s krivuljo pretok-volumen, slikovnimi metodami ali endoskopskim pregledom.

6.2 Diferencialna diagnoza astme

6.2.1 Recidivni pljučni embolizmi

Ob telesnem pregledu lahko slišimo piskanje, vendar s spirometrijo ne ugotovimo zapore dihal. Pljučne embolizme označuje nadvse intenzivna naduha. Na embolizme moramo pomisliti, kadar hipoksemije ne moremo odpraviti z velikimi koncentracijami vdihanega kisika.

6.2.2 Zapora zgornjih dihal (opisana zgoraj).

6.2.3 Paradokсно gibanje glasilk

Bolniki, katerih simptomatika se kaže kot astma, so lahko bolniki s diskinezijo glasilk. Namesto normalne addukcije glasilk se tem bolnikom glasike v inspiriju paradokсно približajo, ovirajo vdih in sprožijo naduho. Ob tem slišimo stridor. Klinična slika epizode paradoksnega gibanja glasilk je lahko zelo dramatična. Takšne bolnike so, ker so menili, da gre za hudo poslabšanje astme, intubirali ali traheotomirali. Bolnik, ki dolga leta meni da ima astmo, se pogosto težko sprijazni z dejstvom, da je v resnici psihiatrični bolnik.

7 Literatura

1. www.goldcopd.com
2. www.ginasthma.com
3. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:S77-S121.
4. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997;10:1380-1391.
5. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. Thorax 1998;53:501-505.
6. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:S49-S52.
7. Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. Thorax 1998;53:129-136.
8. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. Chest 2000;117:Suppl:10S-14S.
9. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:822-826.
10. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1635-1639.
11. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:542-548.