

Patofizyoloji ve Endotipler

Ayşe Bilge Oztürk

Patofizyoloji

Astım allerjik veya nonallerjik tetikleyicilere bağılı olarak Th2 ve Grup 2 innate lenfositlerin uyarıldığı ve artmış IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimiyle ilişkili kronik bir havayolu inflamasyonudur. İnvaziv ölçümler ağır astımlıların birtakım spesifik özellikleri olduğunu göstermiştir. Örneğin artmış hava yolu düz kas kitlesi, genişlemiş submukozal bezler, artmış hava yolu inflamasyonu ve hava yolu lümen boyutunun azalması gibi. Hava yolu remodelingi ile ilişkili birtakım gen poliforfizmleri de tanımlanmıştır. Altta yatan mekanizmaları daha net bir şekilde anlayabilmek için ağır astım kümeleri oluşturulmaya çalışılmaktadır ve Th2 ilişkili astımlıları belirleyebilmek için birtakım biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bunlardan biri kan eozinofil sayısıdır. Fakat bu sayı doku eozinofilisini yansıtmamaktadır. Balgam granülositleri ağır astım endotiplerini tanımlamak için eozinofilik, nötrofilik, miks granülositik ve pauci-granülositik olmak üzere kullanılır. Mevcut verilere omic veriler de integre edilerek altta yatan mekanizmalar daha net anlaşılmaya çalışılmaktadır.

Klasik Th2 ilişkili astım erken başlangıçlı ağır astımda görülür. Bu hastalar genellikle allerjiktir ve IgE değerleri yüksektir. Fiks hava yolu obstrüksiyonu olan, Th2 ilişkili eozinofilik astım geç başlangıçlı ağır astımlıların özelliklerindendir. Bu hastalarda sıklıkla küçük hava yolu inflamasyonu, persistant bir eozinofili, kronik sinüzit ve nazal polip gözlenir. Ağır astımın bir alt tipi olan aspirin ile alevlenen hava yolu hastalığında altta yatan patofizyoloji siklooksijenaz ve 5-lipoksijenaz yollarındaki düzensizliği içerir. Sisteinil lökotrienlerin ve prostaglandin D2'nin artması ve solunum yollarında koruyucu etkisi olan PGE2'nin inhibisyonu hastalığın gelişiminde önemli rol oynar.

Havayolu inflamasyonu Th2 ve Grup 2 innate lenfositlerden IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımı ile ilişkilidir. Bu sitokinler eozinofilik inflamasyona katkıda bulunur. Epitel ilişkili alarminler IL-25, IL-33 ve TLSP'de eozinofilik inflamasyonda kritik role sahiptir. Havayolu dışında kanda da innate ve T lenfositler artmaktadır. Bu hastalarda ayrıca persistant submukozal mast hücre aktivasyonu da bildirilmiştir. Nötrofilik astım, ağır astımın alt kümeleri içerisinde tanımlanmıştır. Ani ölüm bildirilen vakaların çoğunluğu nötrofilik astım olarak bildirilmiştir. Bu astım tipinde Grup 1 innate lenfositler ve Th17 hücreler daha baskındır. Grup 1 innate lenfositler interferon salgırlar. Özellikle obez, solunum fonksiyonları kötü olan astımlılarda IL-6 ilişkili yolların aktivasyonu belirgindir. Nötrofilik astımlı hastaların bir kısmının balgamında Th17 ilişkili sitokin IL-17'de artış gösterilmiştir. Eozinofilik tip kortikosteroidlere iyi yanıt verirken, nötrofilik tip kortikosteroidlere dirençlidir.

Bazı astımlılarda balgamda benzer sayıda eozinofil ve nötrofil tespit edilmektedir. Bu hastalarda IL-13, IL-6 ve IL-17 ilişkili yollar aktiftir. Miks granülositik form en ağır astım tipidir. Pauci-granülositik tipte eozinofil ve nötrofil sayısı düşüktür. Makrofaj, T hücreleri ve diğer immun hücreler balgamda bulunur. Bu hastalar ağır astımlılara arasında küçük bir grubu oluşturur. Altta yatan mekanizmalar netlik kazanmamakla birlikte oksidatif stres ve mitokondrial disfonksiyon hastalığa katkı sağlayan mekanizmalar arasında tanımlanmıştır. Bu hastalarda özellikle IL-4 ile aktive olan Tip 2 makrofajlar (M2) ve CCL17 upregülasyonu

hakimdir. Havayolu remodelingi, epitel bariyer disfonksiyonu, mukus hipersekresyonu, otoimmunité, havayolu düz kas disfonksiyonu, obesite, kronik sinüzit, GÖR gibi komorbideleteler, cinsiyet, mikrobiyal disbiyozis, çevresel iritanlar astım patagenezindeki farklılıklara katkı sağlayan belirlenmiş birtakım etkenlerdir.

Ağır Astımla Astım Atakları ve Fiks Hava Yolu Obstrüksiyonu İlişkili Mekanizmalar

Astım atakları ağır astımda önemli klinik bulgulardan biridir ve atakların altında yatan mekanizmaların anlaşılması astıma bağılı morbidetelerin azaltılmasında ve yeni tedavilerin geliştirilmesinde oldukça önemlidir. Azalmış akciğer fonksiyonları gelecek astım atakları için önemli bir risk oluşturur. Fiks hava yolu obstrüksiyonu KOAH için belirleyici bir faktör olarak tanımlanmış olsa da pekçok ağır astımlı hastada da gözlenmektedir. Fiks hava yolu obstrüksiyonunun Th2 ilişkili eozinofilik inflamasyona bağılı remodeling sonucu geliştiğı düşünölmektedir. Özellikle sigara içen astımlılarda sigara ilişkili daha karmaşık bir hava yolu inflamasyonu ve yapısal değışiklikler gözlenebilir ve bu hastaların bir kısmı ACO (Astım-KOAH overlap sendromu) alt grubu altında sınıflandırılabilir. Klinik olarak stabil olsalar da hava hapsi ağır astımda belirgindir. Hava hapsi hava yolu darlığı derecesinden bağımsız olarak tüm ağır astımlılarda gözlenebilmektedir. Bu bulgular ağır astımda hava yolu kısıtlamasının patafizyolojisinin farklı olabileceğini düşöndürmektedir. Astım hastalarında reverzible hava yolu obstrüksiyonu net olarak tanımlanmış olsa da bazı sigara içmeyen erişkin ağır astımlılarda fiks hava yolu darlığı olan alt gruplar gösterilmiştir.

Fiks hava yolu obstrüksiyonu havayolu remodelinginin bir sonucudur. Remodelinge bağılı değışiklikler subepitelyal fibrozis, ekstrasellöler matriks protein içeriğinde değışiklik, anjiyogenezis, solunum yolu düz kas kitlesinde artış, mukus üreten bezlerde büyüme, epitelde bozulma ve goblet hücre metaplazisini içermektedir. Özellikle solunum yolu düz kas kitlesinde artış hastalık ağırlığına önemli bir katkı sağlar. Hava yolu remodelinginin kronik eozinofilik inflamasyona bağılı geliştiğı düşünölse de tedavi amaçlı kullanılan kortikosteroidler eozinofilik inflamasyonu azaltmakla birlikte havayolu remodelinginin gelişmesini engelleyememektedir. Bu da altta farklı mekanizmaların da olabileceğini düşöndürmektedir. Astımda fiks hava yolu kısıtlılığının olası bir nedeni de elastik recoil kaybıdır. Özellikle sigara içmeyen hastalarda elastik recoil kaybı hava yolu kısıtlılığına önemli bir katkı sağlıyor olabilir. Ağır astımlılarda gözlenen mukus plakları da hava yolu kısıtlılığında diğér önemli bir katkı sağlayan faktördür.

Ağır astım hastaları ataklara meyillidir. Atakların önemli nedenlerinden birini viral infeksiyonlar oluşturur. Astımlı hastaların viral infeksiyonlar için artmış bir riske sahip olduğı ve viral yükü temizlemede özellikle interferon üretimindeki yetersizlik dolayısıyla yetersiz olduğı bir takım çalışmalarla gösterilmiştir. Ağır astımlılarda pnömoni riski de daha yüksektir. Özellikle hava yolu mikrobiyom kompozisyonundaki değışiklik son yıllarda astım atakları ve ağırlığında etkili olduğı düşünölen yeni bir kavramdır. Alternaria gibi çeşitli allerjenlere duyarlılık da astım atak ve ağırlığı için artmış bir risk oluşturmaktadır.

Ağır Astım Endotipleri

Th2 yüksek ağır astım

Grup 2 lenfoid hücreler (ILC'ler), akciğerlerdeki baskın ILC popülasyonudur. Allerjik rinit, kronik sinüzit ve nazal polip ILC2 yönünde kutuplaşmayı kolaylaştırır. ILC2'ler, CD4 (+) T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasında IL-13 gibi sitokinlerin salınımı sağlayarak ve muhtemelen antijen sunan hücreler olarak görev yaparak katkı sağlar. Pediatrik steroid dirençli astım yüksek ILC2'ler ile karakterizedir. Makrofajlar ve bazofillerde Th2 inflamasyona katkı sağlayan diğer etkin doğal bağışıklık hücreleridir. CD8 (+) T hücreleri de doğal bağışıklık hücrelerine benzer rolleriyle eozinofilik inflamasyonda etkilidir. Sitotoksik T hücrelerinin artışı havayollarında PGD2 ve LTE4 artışı ile koreledir. PGD2 ve LTE4 Th2 hücrelerinin dokuya gelmesini ve aktivasyonu arttırmaktadır. Th2 ilişkili immün yanıt Ig E sentezi, IL-4, IL-13 ve IL-5 yolları ile ilişkilidir.

Th2 düşük ağır astım

Astım ağırlığı ve remodelingi yüksek, antiinflatuar tedaviye düşük yanıt gibi birtakım klinik özelliklerle ilişkili bir endotiptir. Nötrofil anormallikleri, inflamazom yolağı, ve IL-17 yolağı aktivasyonunu içeren bozulmuş doğal bağışıklık patogeneizde suçlanmaktadır. Bu endotipte nötrofilik inflamasyon, transkobalamin-1, metalloproteinaz-9, musin ve oksitatif cevaplarda upregülasyon vardır. IL-17 ilişkili kemokinler (CXCL1-3, IL8, ve CSF3) ve nötrofil kemoatraktanları bu hastaların balgamlarında artmıştır. TGF- β 1 havayolu remodelinginde rol oynayan aracı bir sitokindir ve Th17 aktivitesi ve IL-17A üretimi ile koreledir.

Miks ağır astım

Th2/Th17 yüksek astım (miks granülositik) IL1 β , IL6, IL23, C3a ve serum amyloid A yüksekliği ile ilişkilidir. Th2/Th17 düşük astım (Paucigranülositik veya nötrofilik) myeloperoksidaz, IL8, IL1 α , IL6, G-CSF, ve GM-CSF yüksekliği ile ilişkilidir. Grup 1, 2, 3 innate lenfositler ve makrofajlar hastaların balagamlarında artmıştır.