

Allergic bronchial asthma in childhood – natural history, the role of chronic inflammation

Astmul bronșic alergic la copii – evoluție naturală, substrat inflamator

Simona Maria Borta^{1,2}, Imola Donath-Miklos³, Romana Olivia Popețiu^{1,2},
Maria Pușchiță^{1,2}

¹Facultatea de Medicină, Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”, Arad, România

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad, România

³Policlinica AS Arad, România

ABSTRACT

The inflammatory response in the airways of patients with asthma involves the interaction between the respiratory epithelium, the innate immune system and the adaptive immunity, which initiates and maintains the chronic inflammatory response. Environmental factors in interaction with local factors induce the production of proinflammatory mediators in the airway epithelium and then activate the proinflammatory cells. The proinflammatory cells infiltrate the lungs and release other mediators, which accentuate the inflammatory response at this level, thus achieving a vicious circle of inflammation. This process causes bronchoconstriction and epithelial injury, which results in airway remodeling.

Keywords: bronchial asthma in child, chronic inflammation, cytokine, growth factors

REZUMAT

Inițierea și întreținerea răspunsului inflamator la nivelul căilor respiratorii la pacienții cu astm bronșic implică interacțiunea între epiteliul respirator, sistemul imunitar înăscut și cel adaptiv. Factorii de mediu și factorii locali induc producția de mediatori proinflamatori la nivelul epiteliului căilor respiratorii, activând apoi celulele proinflamatorii. Celulele proinflamatorii infiltrază plămâni și eliberează alți mediatori, care accentuează răspunsul inflamator la acest nivel, astfel realizând un cerc vicios al inflamației. Acest proces cauzează bronhoconstricție și leziuni epiteliale, care determină remodelarea căilor respiratorii.

Cuvinte cheie: astm bronșic, copii, inflamație cronică, citokine, factori de creștere

Abrevieri

IgE – imunoglobulina E

IL – interleukina

PGD2 – prostaglandina D2

Th – celule T helper

TSLP – limfopoietina stromală timică

CXCL8 – ligandul chemokinei 8

CCL – ligand chemokinic

TNF – factor de necroză tumorală

GM-CSF – factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage

APC – gena polipozei adenomatoase familiale

B cell – limfocite B

SCF – factorul celulelor stem

VEGF – factorul de creștere al endoteliului vascular

TGF-β – factorul de creștere de transformare

EGF – factorul de creștere epitelial

ASTMUL BRONȘIC ALERGIC PEDIATRIC. EPIDEMIOLOGIE. CLASIFICARE

Astmul bronșic este o boală pulmonară cronică, heterogenă, multifactorială, caracterizată prin obstrucția variabilă a căilor respiratorii pe fondul procesului inflamator. Simptomatologia prezentă în

astmul bronșic cuprinde episoadele recurente de tuse, respirație șuierătoare (wheezing expirator) și reducerea amplitudinii mișcărilor respiratorii, care se pot remite spontan sau după utilizarea medicamentelor bronhodilatatoare [1].

La copii, astmul bronșic se prezintă cu simptome diferite față de tabloul clinic observat la

Corresponding author:

Drd. Dr. Simona Maria Borta

E-mail: simoborta@yahoo.com

Article History:

Received: 14 August 2019

Accepted: 1 September 2019

adulti, din cauza imaturității sistemului respirator și imunitar, lipsei antecedentelor personale patologice sau a factorilor de risc cunoscuți, determinând dificultăți în stabilirea diagnosticului și în recomandarea tratamentului personalizat, copiii prezentând frecvent răspuns imprevizibil la medicație [2]. Wheezing-ul la copiii preșcolari poate rezulta dintr-o serie de condiții diferite, iar jumătate dintre acești copii devin asimptomatici după vârsta de 6-7 ani, indiferent de tratament. La ceilalți copii, simptomele astmului bronșic alergic pot persista adesea toată viața, mai ales în cazuri de atopie severă [2].

Astmul bronșic alergic este cea mai frecventă boală cronică a căilor respiratorii inferioare din copilărie, care afectează până la 32,6% dintre copiii din țările dezvoltate [3]. Conform datelor Societății Române de Pneumologie, în România sunt în jur de 1 milion de persoane care suferă de astm bronșic și doar 10% dintre cazuri sunt diagnosticate și tratate. Prevalența simptomelor de astm bronșic la adulți se ridică la 10% din populație. De asemenea, în ultimii ani, s-a observat incidența astmului bronșic din ce în ce mai ridicată la copiii care trăiesc în zonele urbane, atingând un procent de 6,4% pentru vârstele de 13-14 ani. Un studiu realizat în România arată că și astmul persistent-sever este diagnosticat mai

frecvent în rândul copiilor români decât a fost descris anterior (3,7% față de 1,5%) [4].

Astmul bronșic pediatric este o afecțiune complexă a căilor respiratorii, care se poate clasifica în funcție de mai mulți factori:

- Vârsta copilului;
- Fenotipul;
- Severitatea simptomelor;
- Controlul medicamentos al bolii (Figura 1) [2].

ROLUL INFLAMAȚIEI ȘI SUBSTRATUL INFLAMATOR ÎN PATOGENEZA ASTMULUI BRONȘIC

Răspunsul inflamator la nivelul căilor respiratorii ale pacienților cu astm bronșic implică interacțiunea între epiteliul respirator, sistemul imunitar înăscut și imunitatea adaptivă, care inițiază și întreține răspunsul inflamator cronic. Inflamația pe fond alergic se dezvoltă dintr-o interacțiune între epiteliul respirator și leucocite [5]. Factorii de mediu în interacțiune cu factorii locali induc producția de mediatori proinflamatori la nivelul epiteliului căilor respiratorii, activând apoi celulele proinflamatorii. Celulele proinflamatorii infiltrază plămânii și eliberează alți mediatori, care accentuează

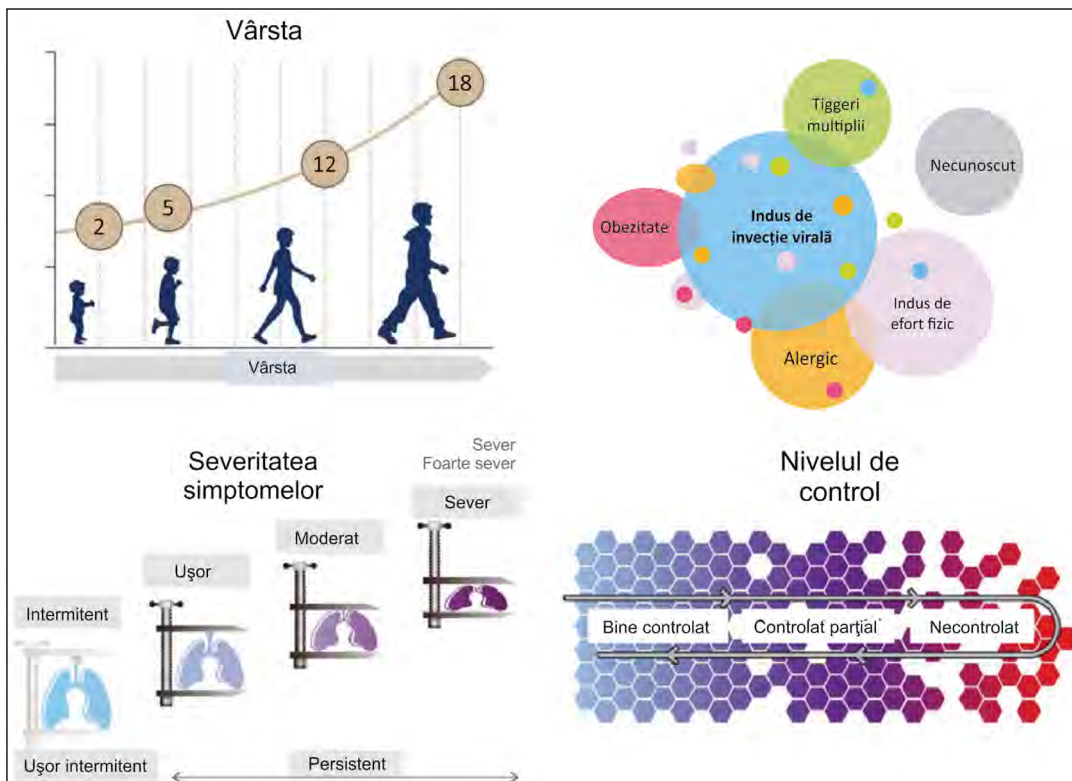


FIGURA 1. Clasificarea astmului bronșic pediatric în funcție de vârstă, fenotip, severitatea simptomatologiei și nivelul de control al bolii (figură adaptată conform referinței [2])

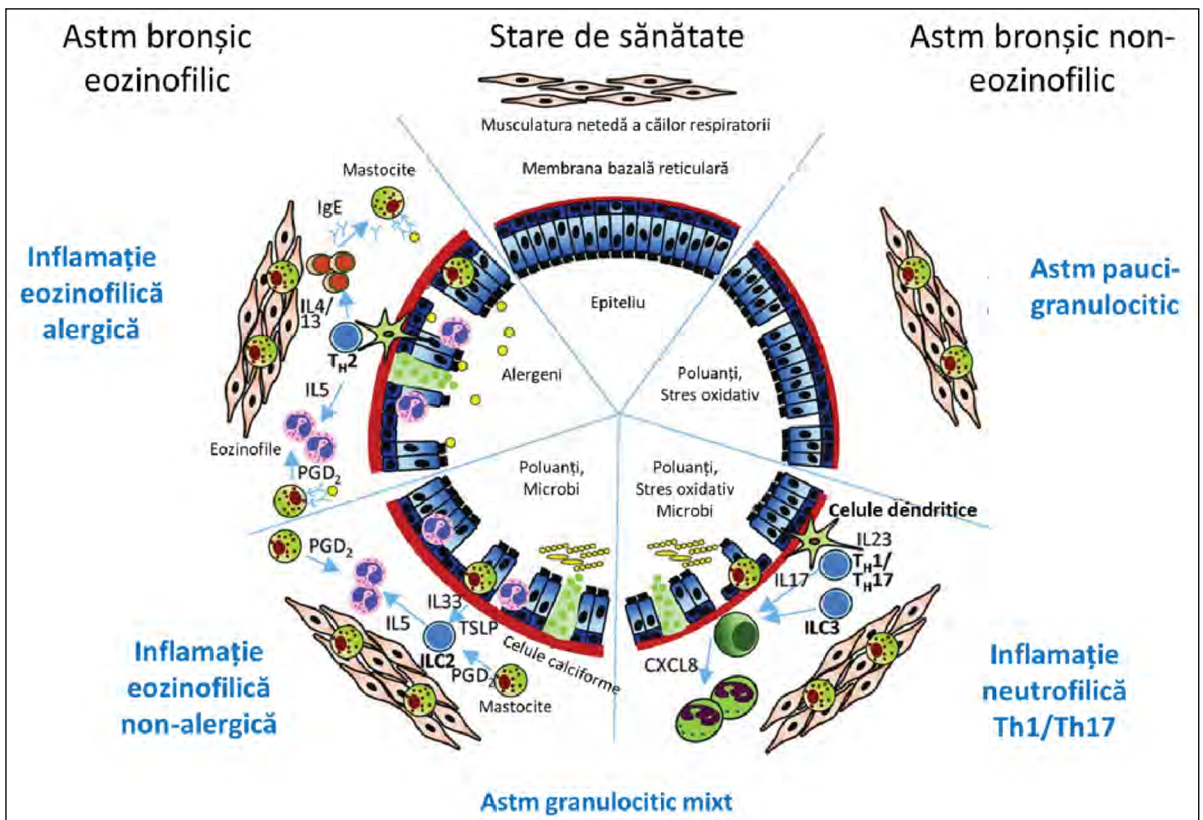


FIGURA 2. Heterogenitatea bolii astmatice (figură adaptată conform referinței [6])

răspunsul inflamator la acest nivel, astfel realizând un cerc vicios al inflamației (Figura 2). Acest proces cauzează bronhoconstricție și leziuni epiteliale, care determină remodelarea căilor respiratorii [5].

Numeroși stimuli sunt capabili să provoace răspuns inflamator la nivelul celulelor epiteliale. Componentele microbilor, incluzând acizii nucleici și glicoproteinele, se leagă de receptorii de recunoaștere pentru stimularea producției de citokine și chemokine [7]. Poluanții și oxidanții pot modifica structura și activitatea proteinelor, lipidelor și acizilor nucleici, afectând căile de semnalizare și producând injurii celulare. Diferite proteaze pot activa căile de transducție a semnalului imunitar prin modularea activității receptorilor proteazici. Acești stimuli modulează funcțiile epitelului căilor respiratorii și induc producția de mediatori care atrage și activează leucocitele și determină apariția răspunsului alergic [8] (Figura 3).

Citokinele sunt proteine de greutate mică (5-20 kDa) care mediază răspunsul imun prin semnalizare celulară, fiind mediatori importanți ai inflamației.

În tabelul 1 sunt prezentate principalele citokine care intervin în declanșarea și întreținerea răspunsului inflamator și efectele lor principale.

TABELUL 1. Citokine întâlnite în reacția inflamatorie în astmul bronșic [5]

| Citokine | Sursa | Efecte |
|----------|---|---|
| IL-4 | Celule T | ↑ IgE și celule Th2 |
| IL-5 | Celule T | ↑ eozinofilele |
| IL-9 | Celule T | ↑ mastocitele |
| IL-13 | Celule T, mastocite, bazofile, eozinofile | ↑ IgE, induce remodelarea structurală a căilor respiratorii |
| IL-17 | Celule T | ↑ neutrofilele, citokinele |
| IL-6 | Celule epiteliale, macrofage, mastocite | Proinflamator |
| IL-1β | Celule epiteliale, macrofage | Proinflamator |
| TNF-α | Celule epiteliale, macrofage, mastocite | Proinflamator |
| TSLP | Celule epiteliale | Activează celulele dendritice, ↑ celulele Th2 |
| CCL2 | Celule epiteliale, macrofage, celule T | Atrage monocitele, celulele T, celulele dendritice |
| CCL5 | Celule epiteliale, macrofage, celule T | Atrage celule T, eozinofile și bazofile |
| CCL11 | Celule epiteliale, macrofage | Atrage eozinofile |
| CXCL8 | Celule epiteliale, macrofage, mastocite | Atrage eozinofile |

Legendă: IL – interleukina, TNF – factor de necroză tumorală, TSLP – limfopoietina stromală timică, CCL, CXCL – ligand chemokinic

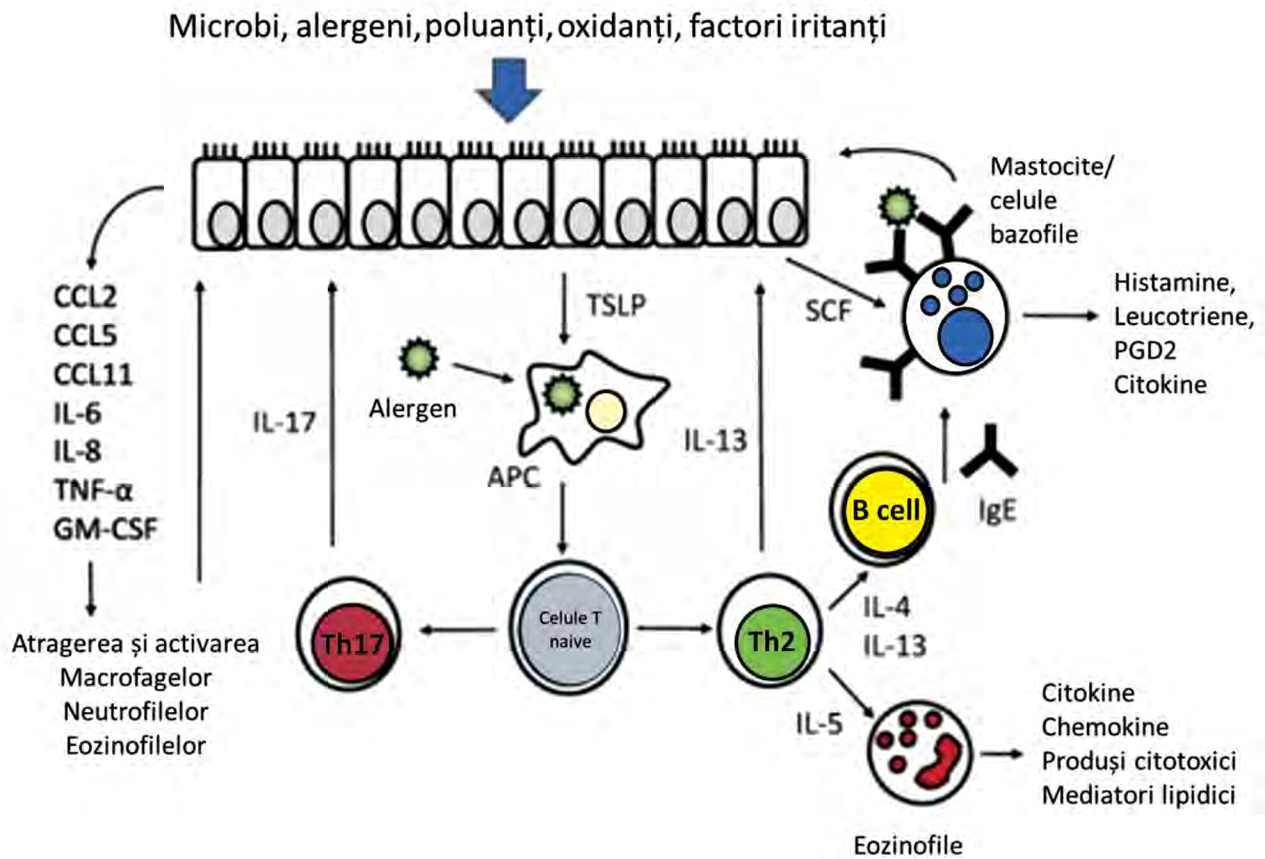


FIGURA 3. Principalii mediatori care intervin în patogeneza inflamației în astmul bronșic alergic (figură adaptată conform referinței [5])

Factorii de creștere, în combinație cu citokinele, joacă rol crucial în inițierea și întreținerea răspunsului inflamator cronic și în remodelarea căilor respiratorii care apar la pacienții cu astm bronșic alergic. Epiteliul eliberează factori de creștere, care accentuează răspunsul inflamator și induc modificări structurale și remodelarea căilor respiratorii [5,9] (Tabelul 2).

TABELUL 2. Factorii de creștere cu rol important în patogeneza astmului bronșic [5]

| Factori de creștere | Sursa | Efecte |
|---------------------|--|--|
| GM-CSF | Celule epiteliale, macrofage, celule T | \uparrow neutrofile și eozinofile |
| SCF | Celule epiteliale, celulele musculaturii netede, fibroblaști, eozinofile | \uparrow mastocite |
| TGF- β | Eozinofile, celule epiteliale, macrofage | Induce fibroza |
| VEGF | Celule epiteliale | Induce angiogeneza |
| EGF | Celule epiteliale | Induce remodelarea structurală și hipersecreția de mucus |

Legendă: GM-CSF – factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage; SCF – factorul celulelor stem; VEGF – factorul de creștere al endoteliului vascular; TGF- β – factorul de creștere de transformare; EGF – factorul de creștere epitelial

Acțiunea citokinelor și factorilor de creștere este completată de intervenția celulelor efectoare în procesul inflamator cronic. Rolul celulelor efectoare în răspunsul inflamator este unul important. Stimularea celulelor T și a celulelor epiteliale determină activarea și recrutarea altor leucocite efectoare în căile respiratorii, iar mediatorii produși de aceste celule au ca rezultat inflamația cronică și remodelarea structurală.

Cele mai importante celule efectoare implicate în patogeneza inflamației sunt reprezentate de:

- **Mastocite** – au rol efector central în boala alergică și sunt prezente în număr crescut în căile respiratorii ale pacienților cu astm bronșic. Mastocitele sunt primii producători de cisteinil-leucotriene, mediatorii lipidici derivați din acidul arahidonic. Acțiunea lor determină contracția musculaturii netede, sporesc permeabilitatea vasculară, sporesc secreția mucusului și atrag leucocite în căile respiratorii. Mastocitele eliberează citokine inflamatorii, chemokine și proteaze care contribuie la declanșarea și întreținerea răspunsului inflamator [10,11].
- **Celulele eozinofile** – sunt prezente în căile respiratorii la majoritatea pacienților cu astm bron-

șic. Eozinofilele sunt stimulate de factorii eliberați din celulele epiteliale ale căilor respiratorii, celulele T helper 2 și mastocite. Eozinofilele sunt prezentatoare de antigen și eliberează factori de creștere cum ar fi TGF- β . La pacienții cu astm sever se observă un număr crescut de eozinofile [12].

- *Fagocitele și macrofagele* – rolul lor nu este bine definit în patogeniza astmului bronșic. Macrofagele sunt prezente în număr mare în căile respiratorii și sintetizează numeroase citokine și chemokine inflamatorii. Neutrofilele pot să apară în număr crescut în căile respiratorii ale pacienților fumători cu astm sever [13].

Implicarea tuturor factorilor proinflamatori în patogeniza inflamației reprezintă domeniu de cercetare continuă, cu rezultate promițătoare.

Multiple studii efectuate au evidențiat faptul că există o corelație între citokinele proinflamatorii, funcția pulmonară și infiltrarea cu celule inflamatorii, cum ar fi neutrofilele și eozinofilele. Acest aspect sugerează faptul că este necesară cercetarea în

continuare a acestor molecule, deoarece ar aduce un beneficiu în tratamentul pacientului cu astm bronșic printr-o terapie mult mai precisă, individualizată [14].

Există încercări recente de terapii specifice cu anticitokine, dar acestea nu au arătat decât unele beneficii. Continuarea cercetării în acest domeniu va ajuta pe viitor nu doar la descoperirea unor tratamente noi pentru bolile pulmonare inflamatorii, ci și la o mai bună înțelegere a fiziopatologiei acestor afecțiuni [15].

CONCLUZII

Astmul bronșic alergic este o afecțiune cronică cu impact major asupra calității vieții și cu o prevalență în creștere. Din acest motiv, ar fi necesare atât studierea în continuare a factorilor proinflamatori implicați în patogeniza astmului bronșic, cât și studii genetice. Rezultatele acestora ar putea aduce o îmbunătățire în ceea ce privește abordarea terapeutică a acestei afecțiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. Fritz Horak, Daniel Doberer, Ernst Eber, Elisabeth Horak, Wolfgang Pohl, Josef Riedler, Zsolt Szépfalusi, Felix Wantke, Angela Zacharasiwicz, Michael Studnicka. Diagnosis and management of asthma – Statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wien Klin Wochenschr.* 2016; 128(15): 541–554.
2. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976-97.
3. Lin-Shien Fu, Ming-Chin Tsai. Asthma Exacerbation in Children: A Practical Review. *Pediatrics and Neonatology* (2014) 55, 83-91.
4. Mihai Craiu, Iustina Violeta Stan. Features of severe asthma in young children from Romania. *Clin Transl Allergy.* 2013; 3(Suppl 1): P22.
5. Faoud T. Ishmael. The Inflammatory Response in the Pathogenesis of Asthma. *The Journal of the American Osteopathic Association*, November 2011, Vol. 111, S11-S17.
6. Richard J. Russell, Christopher Brightling. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clinical Science* 2017; *Clinical Science* 131 (14): 1723-1735.
7. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses [review]. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1279-1284.
8. Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases [review]. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):456-468.
9. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3546-3556.
10. Montuschi P, Peters-Golden ML. Leukotriene modifiers for asthma treatment. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(12):1732-1741.
11. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:749-786.
12. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil [review]. *Adv Immunol.* 2009;101:81-121.
13. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: The forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(1):3-7.
14. Ting Yang, Yan Li, Zhe Lyu et al. Characteristics of Proinflammatory Cytokines and Chemokines in Airways of Asthmatics: Relationships with Disease Severity and Infiltration of Inflammatory Cells. *Chin Med J (Engl)* 2017 Sep 5; 130(17): 2033–2040.
15. Jaleesa Garth, Jarrod W. Barnes and Stefanie Krick - Targeting Cytokines as Evolving Treatment Strategies in Chronic Inflammatory Airway Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(11), 3402.