

Σοβαρό άσθμα: Ορισμοί, παράγοντες κινδύνου και φαινότυποι

Πέννυ Μωραϊτάκη,
Δέσποινα Παπαμιχαήλ,
Νίκη Γεωργάτου

5^η Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο
Νοσημάτων Θώρακα «Σωτηρία», Αθήνα

Λέξεις- Κλειδιά:

- άσθμα
- φαινότυποι
- σοβαρό άσθμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η σωστή διάγνωση του άσθματος γίνεται συνήθως εύκολα και οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στη θεραπευτική αγωγή. Όμως, περίπου το 5-10% των ασθενών παρουσιάζει δυσκολία στον έλεγχο της νόσου παρά τη χορήγηση εισπνεόμενης αγωγής σε μέγιστη δόση. Φαίνεται ότι το άσθμα είναι μια ετερογενής διαταραχή, που εκδηλώνεται όχι ως μια ενιαία νοσολογική οντότητα, αλλά μάλλον ως ένα σύμπλεγμα πολλαπλών διακριτών φαινοτύπων, οι οποίοι αλληλεπικαλύπτονται. Παρά το γεγονός ότι διάφοροι ασθματικοί φαινότυποι έχουν αναγνωριστεί προ πολλού, εν τούτοις δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Η βελτίωση των γνώσεών μας τόσο για τον χαρακτήρα όσο και για την υποκείμενη παθοβιολογία του κάθε φαινότυπου, είναι απαραίτητη για τη σύνδεση συγκεκριμένων φαινοτύπων με την εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων της νόσου. Αποτελεί επίσης απαραίτητη προϋπόθεση για πιθανή ανάπτυξη βιολογικών δεικτών της νόσου, όσο και για τη μελλοντική σχεδίαση και εφαρμογή νέων θεραπειών κατά του άσθματος με εξειδικευμένη φαινοτυπική στόχευση. Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει τους μέχρι σήμερα καλύτερα μελετημένους ασθματικούς φαινότυπους και αναλύει μερικές από τις μεθόδους που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό τους. *Πνεύμων 2010, 23(3):260-275.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών, που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια συμπτωματικής απόφραξης της ροής αέρα και από διάφορου βαθμού υπεραντιδραστικότητα των αεροφόρων οδών σε μη ειδικά ερεθίσματα. Η αναγνώριση ότι αυτή η νόσος εμπεριέχει το στοιχείο της χρόνιας φλεγμονής, έχει οδηγήσει τις θεραπευτικές της προσεγγίσεις προς την πρόιμη χρήση εισπνεόμενων κορτικοειδών, τα οποία προκαλούν σημαντική μείωση των φλεγμονωδών παραγόντων, ενώ βελτιώνουν αισθητά την πνευμονική λειτουργία. Εν τούτοις, υπάρχει ένα ποσοστό ασθενών (5 - 10%) με σοβαρή ή ανθεκτική μορφή άσθματος¹, που δεν ανταποκρίνεται στα γλυκοκορτικοειδή. Αυτοί οι

Αλληλογραφία:

Πέννυ Μωραϊτάκη, ειδικ. Πνευμονολογίας
5η Πνευμονολογική Κλινική,
Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακα «Σωτηρία»,
Μεσογείων 152, Αθήνα
e-mail: pmoraitaki@gmail.com

ασθενείς ευθύνονται για το 40% με 50% του κόστους του άσθματος, στην οικονομία της υγείας, ενώ παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερα ποσοστά νοσηρότητας και σημαντική μείωση του επιπέδου ποιότητας της ζωής τους^{2,3}.

Ως φαινότυπος ορίζεται «το σύνολο των εμφανών χαρακτηριστικών ενός οργανισμού, που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής του σύστασης και του περιβάλλοντος». Το άσθμα φαίνεται να αποτελεί περισσότερο μια συλλογή διαφόρων φαινοτύπων παρά μια απλή νόσο. Αυτοί οι φαινότυποι μπορούν σε γενικές γραμμές να κατηγοριοποιηθούν ως «άσθμα» επειδή πληρούν τα απλά κριτήρια που υπάρχουν για την κλινική διάγνωση αυτής της νόσου. Πολλές μελέτες πλέον δείχνουν ότι η αναγνώριση του φαινοτύπου ενός ασθματικού ασθενούς μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση και τη θεραπεία του. Η καλύτερη κατανόηση ενός φαινοτύπου φαίνεται ότι σχετίζεται με τη βελτίωση των γνώσεων μας πάνω στους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκονται στη παθογένεια σύνθετων νοσημάτων, όπως το άσθμα. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να προσδιορίσει νέα σημεία στο άσθμα, μέσω καθορισμού των φαινοτύπων, έτσι ώστε να δοθεί η δυνατότητα πιο στοχευμένης ανοσολογικής και φαρμακολογικής παρέμβασης στη θεραπεία του άσθματος.

ΟΡΙΣΜΟΙ ΣΟΒΑΡΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το σοβαρό άσθμα αντιστοιχεί σε ένα μικρό αλλά κλινικά σημαντικό ποσοστό των ασθματικών ασθενών, ενώ επιβαρύνει ιδιαίτερα και τα οικονομικά μεγέθη της νόσου. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα βιώνουν σχεδόν καθημερινά συμπτώματα, που περιορίζουν σημαντικά τις καθημερινές τους δραστηριότητες, και έχουν συχνές παροξύνσεις και εισαγωγές σε νοσοκομεία. Επιπρόσθετα, σε αυτούς προσμετράται περισσότερο από το 50% του κόστους καθώς και το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας της ασθματικής νόσου^{4,5}. Σύμφωνα με τον ορισμό που έδωσε η GINA (Global Initiative for Asthma), ασθενείς που έχουν καθημερινά συμπτώματα, συχνές παροξύνσεις, συχνά νυχτερινά συμπτώματα, περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας, FEV_1 ή $PEF \leq 60\%$ της προβλεπόμενης και διακύμανση των FEV_1 ή $PEF \geq 30\%$ πριν την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να κατατάσσονται στους ασθενείς με σοβαρό εμμένον άσθμα^{4,5}. Ο ορισμός αυτός της GINA για το σοβαρό άσθμα δεν είναι ιδιαίτερα ακριβής όταν πρόκειται για ερευνητικές μελέτες, καθιστώντας έτσι αυτές τις οδηγίες μη χρήσιμες. Κατά συνέπεια, ερευνητές ανέπτυξαν και καθόρισαν αυστηρά κριτήρια και ορισμούς για το σοβαρό άσθμα, με σκοπό να μπορούν να χρησιμο-

ποιηθούν σε ερευνητικές εργασίες με κοινή αποδοχή, με αξιοπιστία, εγκυρότητα και στατιστική δύναμη. Οι ορισμοί που έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα σχετικά με το σοβαρό άσθμα είναι αρκετοί⁶.

Η ATS (American Thoracic Society), το 2000 παρουσίασε τις θέσεις ομοφωνίας ως προς τον ορισμό του σοβαρού άσθματος (Πίνακας 1)^{7,8}. Ο ορισμός αυτός δεν είναι τέλειος αλλά ήταν και παραμένει εξαιρετικά σημαντικός και χρήσιμος. Σύμφωνα με τα κριτήρια της ATS, περίπου 10% των ασθματικών ασθενών μπορεί να πάσχει από σοβαρό άσθμα

Μια άλλη μελέτη, η TENOR⁹ ασχολήθηκε με την ανάπτυξη ορισμού για το σοβαρό άσθμα. Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν ασθενείς με σοβαρό ή δύσκολο στη θεραπεία άσθμα σύμφωνα με τη διάγνωση του θεράποντος ιατρού τους. Στη μελέτη μπορούσαν να λάβουν μέρος ακόμα και ασθενείς που είχαν ήπιο ή μέτριας βαρύτητας άσθμα, αν ο γιατρός τους θεωρούσε την πάθηση δύσκολη στη θεραπεία και εφόσον επληρούντο τα υπόλοιπα κριτήρια που έθετε η μελέτη τα οποία περιελάμβαναν την αντιμετώπιση για τουλάχιστον 1 χρόνο, επισκέψεις στις υπηρεσίες υγείας για το άσθμα τους εκτάκτως ή ανάγκη από του στόματος 2 ή περισσότερων κύκλων στεροειδών

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ορισμός σοβαρού/ανθεκτικού άσθματος σύμφωνα με την ATS

Μείζονα κριτήρια

- Συνεχής ή σχεδόν συνεχής ($\geq 50\%$ του έτους) θεραπεία με κορτικοειδή από το στόμα
- Ανάγκη για θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοειδών

Ελάσσονα κριτήρια

- Ανάγκη επιπρόσθετης καθημερινής αγωγής για τον έλεγχο των συμπτωμάτων
- Συμπτώματα άσθματος που απαιτούν βραχείας δράσης β-αγωνιστές καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά
- Εμμένουσα απόφραξη αεραγωγών ($FEV_1 < 80\%$, καθημερινή διακύμανση $PEF > 20\%$)
- Μια ή περισσότερες επείγουσες επισκέψεις στο νοσοκομείο ανά έτος
- Ανάγκη για χορήγηση στεροειδών από το στόμα τρεις ή περισσότερες φορές ανά έτος
- Άμεση επιδείνωση με $\leq 25\%$ μείωση της δόσης των εισπνεόμενων ή από του στόματος κορτικοστεροειδών
- Τουλάχιστον ένα άμεσα απειλητικό για τη ζωή επεισόδιο άσθματος στο παρελθόν

Για τη διάγνωση σοβαρού άσθματος απαιτούνται το ένα ή και τα δύο μείζονα κριτήρια και τουλάχιστον δύο ελάσσονα κριτήρια.

το χρόνο για τον έλεγχο ασθματικού παροξυσμού ή χρήση 3 ή περισσότερων ειδών αντιασθματικής αγωγής, υψηλές δόσεις κορτικοειδών ή από του στόματος πρεδνιζολόνη >5mg/ημέρα για τον καθημερινό έλεγχο του άσθματος τους. Φαίνεται ότι αυτή η προσέγγιση είναι πιο κοντά στη κλινική πρακτική, αλλά αυτός ο ορισμός που προσπαθεί να δημιουργήσει η μελέτη TENOR έχει το μειονέκτημα της μεταβλητότητας και της ανακολουθίας κατά την εφαρμογή του. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η μελέτη αυτή έδειξε ότι μεταξύ των ασθματικών ασθενών η χρήση υπηρεσιών υγείας ήταν ιδιαίτερα υψηλή στους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Έτσι, η μελέτη κατέληξε ότι η προσθήκη της παραμέτρου που αφορά στη χρήση υπηρεσιών υγείας θα αυξήσει περαιτέρω την κατανόηση της δραστηριότητας της πάθησης.

Στη μελέτη ENFUMOSA¹⁰, ο ορισμός του σοβαρού άσθματος βασίστηκε στα εξής: τη θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και την παρουσία μιας ή περισσότερων παροξύνσεων τον τελευταίο χρόνο. Σε αυτό τον ορισμό δεν εμπεριέχονται ούτε οι συμπληρωματικές θεραπείες, ούτε η παθολογική πνευμονική λειτουργία, ούτε και τα καθημερινώς απαραίτητα μέτρα που λαμβάνονται για τον έλεγχο του άσθματος. Συνεπώς, οι πληθυσμοί των ασθενών με σοβαρό άσθμα, που συμμετείχαν στις μελέτες ENFUMOSA και TENOR, παρά το γεγονός ότι ήταν παρόμοιοι σχετικά με τις ανάγκες σε κορτικοειδή, εν τούτοις ήταν εντελώς διαφορετικοί όσον αφορά στις υπόλοιπες παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν για την είσοδο των ασθενών σε κάθε μελέτη.

Φαίνεται λοιπόν επί του παρόντος, ότι ο δρόμος προς τη διάγνωση του «σοβαρού άσθματος» ή του «σοβαρού ανθεκτικού στη θεραπεία άσθματος» είναι αρκετά δύσβατος. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια μεμονωμένη μέτρηση ή μεταβλητή, που από μόνη της να θέτει με ακρίβεια τη διάγνωση του σοβαρού άσθματος. Ακόμη και δύο ή τρεις μεταβλητές μαζί αποτυγχάνουν να διαφοροποιήσουν το μέτριο από το σοβαρό άσθμα. Ο πιο πρόσφατος ορισμός δόθηκε πριν 2 χρόνια και αναφέρει ότι: «το σοβαρό άσθμα διαγιγνώσκεται σε ασθενείς με ανθεκτικό άσθμα, το οποίο παραμένει δύσκολο να ελεγχθεί παρά το λεπτομερή και ενδελεχή επανέλεγχο της διάγνωσης και οπωσδήποτε μετά από περισσότερο από 6 μήνες στενή παρακολούθηση του ασθενούς από εξειδικευμένο στο άσθμα πνευμονολόγο»¹¹.

Πρόσφατα, οι κατευθυντήριες οδηγίες άρχισαν να απομακρύνονται από τη φιλοσοφία της σοβαρότητας του άσθματος και να επικεντρώνονται στη παρακολούθηση και τη θεραπεία της νόσου μέσω «επιπέδων ελέγχου». Ο έλεγχος αντιπροσωπεύει το βαθμό στον οποίο οι κλινικές

εκδηλώσεις του άσθματος έχουν εξαλειφθεί ή μειωθεί με τη θεραπεία. Αντίθετα, η σοβαρότητα του άσθματος προσδιορίζεται από το πόσο ισχυρή πρέπει να είναι η θεραπευτική αγωγή έτσι ώστε να επιτευχθεί καλός έλεγχος του άσθματος και επομένως, η σοβαρότητα αξιολογείται μόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας⁵.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟ ΣΟΒΑΡΟ ΑΣΘΜΑ

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ πιθανών παραγόντων κινδύνου και ανάπτυξης σοβαρού άσθματος. Η ομάδα του Leiden (A. ten Brinke et al)¹² διεξήγαγε μια μελέτη, στην οποία 13 κλινικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, δυνητικά συσχετιζόμενοι με υποτροπιάζουσες παροξύνσεις άσθματος, μελετήθηκαν επισταμένως σε 136 ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι συχνές παροξύνσεις στο σοβαρό άσθμα σχετίζονται έντονα με ψυχολογικές διαταραχές (OR 10.8), με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (OR 6.9), με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (OR 4.9), με σοβαρές παραρρινοκολπίτιδες (OR 3.7) και με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (OR 3.4). Επιπρόσθετα, οι συγγραφείς ανακάλυψαν ότι οι ατοπικοί ασθενείς, και ιδιαίτερα εκείνοι με αύξηση της ειδικής IgE στα ακάρεα της οικιακής σκόνης ή τις κατσαρίδες, είχαν δέκα φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης συχνών παροξύνσεων συγκρινόμενοι με τους μη ατοπικούς ασθενείς. Η ταυτοποίηση και η θεραπεία αυτών των ειδικών παραγόντων είναι δυνατόν να έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού των εξάρσεων, τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών και το βελτιωμένο έλεγχο του άσθματος.

Η μελέτη ENFUMOSA έδειξε ότι το γυναικείο φύλο, η παχυσαρκία και η έλλειψη ατοπίας συσχετίζονταν με περισσότερο σοβαρό άσθμα, ενώ δεν εντοπίστηκε κανένας παράγων κινδύνου από την παιδική ηλικία^{10,13}. Τελευταία δεδομένα από τη μελέτη TENOR έδειξαν ότι παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εξάρσεων και εισαγωγών στο νοσοκομείο ήταν η νεαρή ηλικία, το γυναικείο φύλο, οι έγχρωμες φυλές, δείκτης μάζας σώματος (BMI) ≥ 35 kg/m², FEV1 μετά βρογχοδιαστολή $\leq 70\%$ της αναμενόμενης τιμής, το ιστορικό πνευμονίας, σακχαρώδους διαβήτη, διασωλήνωσης για άσθμα και 3 ή/και περισσότερων κύκλων κορτικοειδών εντός των τελευταίων 3 μηνών¹⁴. Το τελικό αποτέλεσμα μετά από τη στατιστική ανάλυση (logistic regression model) των δεδομένων αυτής της ομάδας ήταν ένας δείκτης μεταξύ 0-18 που θεωρήθηκε ιδιαίτερα προγνωστικός για εισαγωγή στο νοσοκομείο ή για επείγουσες επισκέψεις. Δείκτης 0-4

αντιπροσώπευε χαμηλό κίνδυνο, 5-7 μέτριο και ≥ 8 υψηλό κίνδυνο¹⁵ (Πίνακας 2).

Αντίθετα με τα αποτελέσματα της ENFUMOSA, η μελέτη TENOR έδειξε αυξημένη συχνότητα θετικών δερματικών δοκιμασιών¹⁶ ενώ, υψηλά επίπεδα IgE ήταν ενδεικτικά αυξημένης βαρύτητας άσθματος ανάμεσα στους νεότερους ασθενείς¹⁷. Στα παιδιά και στους εφήβους το αυξημένο σωματικό βάρος συσχετιζόταν με αυξημένη βαρύτητα άσθματος στις νέες γυναίκες¹⁸.

Βαθμολογία TENOR μεταξύ 5-7 αυξάνει την πιθανότητα επείγουσας εισαγωγής σε νοσοκομείο κατά 3,5 φορές σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλή βαθμολογία (0-4 βαθμούς). Μεγαλύτερη βαθμολογία (>8) αντιστοιχεί σε αύξηση του κινδύνου κατά 12 φορές.¹⁴

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΩΝ

Υπάρχουν αρκετές ταξινομήσεις του άσθματος που βασίζονται στην αιτία (αλλεργικό, μη αλλεργικό, επαγγελματικό) ή στον τύπο της φλεγμονής (ηωσινοφιλικό, μη ηωσινοφιλικό) ή ακόμα στη σοβαρότητα του άσθματος αλλά και σε λειτουργικές παραμέτρους (τύπου I ασταθές, τύπου II ασταθές).¹⁹

Το αλλεργικό και το μη αλλεργικό άσθμα είναι πιθανότατα οι πλέον γνωστοί και περισσότερο αναφερόμενοι φαινότυποι του άσθματος, παρόλα αυτά ο καθορισμός και άλλων φαινοτύπων άσθματος θεωρήθηκε πρόσφατα αναγκαίος για τον καλύτερο έλεγχο της νόσου. Οι φαινότυποι του άσθματος, οι οποίοι σχετίζονται με την ηλικία έναρξης της νόσου, τον τύπο της φλεγμονής, το βαθμό της σοβαρότητας της νόσου και πολλά άλλα κλινικά χαρακτηριστικά έχουν ήδη αναγνωριστεί και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Ωστόσο τα κλινικά της χαρακτηριστικά δεν είναι πλήρως γνωστά και η υποκείμενη παθοφυσιολογία τους δεν έχει πλήρως αναλυθεί.

Υπάρχουν στη βιβλιογραφία πολλές πρωτότυπες μελέτες ή ανασκοπήσεις των τελευταίων ετών^{6,10,20-22} οι οποίες καθορίζουν και αναλύουν τις κατηγορίες των ασθματικών φαινοτύπων. Μια ανασκόπηση της S. Wenzel προτείνει ταξινόμηση^{6,10,18-20} των φαινοτύπων σε τρεις κατηγορίες: στους φαινοτύπους που προσδιορίζονται κλινικά ή με παραμέτρους πνευμονικής λειτουργίας, στους φαινοτύπους που σχετίζονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες και στους φαινοτύπους που ορίζονται από την παθοφυσιολογία της. Η κατηγοριοποίηση αυτή σε κάθε περίπτωση δεν αποκλείει την ενεργό επικάλυψη η οποία υπάρχει μεταξύ των κατηγοριών αυτών. Αντιθέτως η επικάλυψη αυτή υπάρχει σε μεγάλο βαθμό και φαίνεται

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Βαθμολογία κινδύνου για την παρόξυνση σοβαρού άσθματος (TENOR).

Σύνολο βαθμών	Παράμετροι
3	Ηλικία (έτη)
0:	≥ 60
1:	50-59
2:	35-49
3:	18-34
1	Φύλο
0:	Άρρεν
1:	Θήλυ
2	Φυλή/Εθνικότητα
0:	Λευκή
2:	Μη λευκή
1	BMI (kg/m²)
0:	<35
1:	>35
2	Πνευμονική λειτουργία
0:	Post % pred FVC >70
2:	Post % pred FVC <70
1	Ιστορικό πνευμονίας
0:	Χωρίς ιστορικό
1:	Με ιστορικό
1	Ύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη
0:	Όχι
1:	Ναι
1	Ύπαρξη καταρράκτη
0:	Όχι
1:	Ναι
1	Ιστορικό διασωλήνωσης
0:	Όχι
1:	Ναι
3	Χορήγηση στεροειδών τους τελευταίους 3 μήνες (φορές)
0:	0
1:	1
2:	2
3:	>3
1	Χρήση νεφελοποίησης με βρωμιούχο ιπρατρόπιο
0:	Όχι
1:	Ναι
1	Συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών
0:	Μειούμενη δόση
1:	Σταθερή δόση
18	Συνολική Βαθμολογία

BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity.

στην κλινική εικόνα των ασθματικών ασθενών. Ο στόχος αυτής της εργασίας είναι να περιγράψει μερικά από τα

βασικά χαρακτηριστικά των φαινοτύπων του σοβαρού άσθματος.

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΣΟΒΑΡΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Ορισμένες δημοσιεύσεις προτείνουν ότι ορισμοί φαινοτύπων άσθματος οι οποίοι βασίζονται στις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων, στα συμπτώματα και στη χρήση της φαρμακευτικής αγωγής, δεν είναι επαρκείς για να προβλέψουν την πορεία της νόσου, τον έλεγχο της ή την ανταπόκριση στη θεραπεία.^{24,25} Η θεραπεία μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα της νόσου σε ικανοποιητικό βαθμό. Ο όρος "σοβαρό/ανθεκτικό άσθμα" χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις που μια σωστή φαρμακευτική αγωγή δεν καταφέρνει να ελέγξει επαρκώς τα συμπτώματα του ασθενούς, μη επιτυγχάνοντας τον έλεγχο της ασθματικής νόσου. Η σοβαρότητα της νόσου θα πρέπει να αξιολογείται πάντα, τουλάχιστον 6 μήνες μετά από επαρκή θεραπεία, και οπωσδήποτε μετά τη θεραπεία πιθανών συνοδών νοσημάτων (ρινίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ψυχοπαθολογία) και ασφαλώς μετά την απομάκρυνση παραγόντων που σχετίζονται με την πρόκληση κρίσεων άσθματος (αλλεργικοί ή επαγγελματικοί παράγοντες)²⁶. Η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία αποτελεί επίσης έναν σημαντικό παράγοντα σε ασθενείς με ανθεκτικό άσθμα, και θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη πριν το άσθμα του ασθενούς χαρακτηριστεί "σοβαρό".

Η σοβαρότητα του άσθματος μπορεί να επηρεαστεί από υποκείμενη νόσο του ασθενούς, καθώς και από τον ιδιαίτερο ασθματικό του φαινότυπο, παράγοντες που μπορούν να περιγραφούν περαιτέρω με τη χρήση παθολογικών και λειτουργικών δεικτών. Οι δείκτες αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης ως συμπληρωματικά δεδομένα για την πρόβλεψη μελλοντικών κρίσεων άσθματος. Διάφοροι βιολογικοί δείκτες, όπως ο TGFβ, ο TNFα, η IL 11, και η IL 8 έχουν προταθεί για τη διάκριση του ήπιου από το σοβαρό άσθμα. Όμως, πολλαπλές μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν αυτή τους τη χρησιμότητα.²⁷⁻³² Αποτελέσματα από πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με άσθμα μπορεί να ανιχνευθούν ποικίλοι και διαφορετικοί πληθυσμοί κυταροκινών, οι οποίοι μπορεί να προσφέρουν επιπλέον πληροφορίες έτσι ώστε να ταξινομηθεί ένας ασθματικός φαινότυπος αντικειμενικότερα. Παρόλα αυτά, τα ευρήματα αυτών των μελετών δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παρούσα φάση στην ταξινόμηση των ασθματικών ασθενών και χρειάζονται περαιτέρω μελέτη. Παραμένει όμως σημαντικό το γεγονός ότι νέες διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες μπορούν να συγκεντρωθούν

από τις αναπνευστικές εκκρίσεις, παίζοντας πρωταγωνιστικό ρόλο στη μελλοντική ανάπτυξη της επιστήμης των βιολογικών δεικτών στην κλινική πράξη.

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΜΕ ΣΥΧΝΕΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με άσθμα παρουσιάζουν τουλάχιστον μία ήπια προς σοβαρή παρόξυνση, ενώ υπάρχουν και ασθενείς που εμφανίζουν συχνές, αρκετά σοβαρές παροξύνσεις. Αυτός ο ασθματικός φαινότυπος, που σχετίζεται με συχνές παροξύνσεις, υπολογίζεται στο 40% των ασθενών με σοβαρή νόσο όπως προκύπτει από τα δεδομένα του προγράμματος μελέτης άσθματος SARP.³³ Ο φαινότυπος αυτός αποτελεί ένδειξη σοβαρής νόσου και κακής εξέλιξης και επομένως, είναι πολύ σημαντικός ο καθορισμός των ανοσοπαθολογικών δεικτών που διακρίνουν το συγκεκριμένο φαινότυπο. Στη μελέτη του SARP η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι οι παράγοντες που σχετίζονται με το φαινότυπο αυτό είναι η χαμηλή FEV1, η αφρικανική φυλή, η έναρξη του άσθματος σε μικρή ηλικία, το ιστορικό παρόξυνσης μετά από λήψη ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ ή πριν την έμμηνο ρύση.³⁴ Επιπλέον άλλοι ερευνητές πρότειναν και άλλες παθοφυσιολογικές οντότητες όπως η κατάθλιψη και η αγχώδης συνδρομή οι οποίες ενέχονται στη μη συμμόρφωση και επηρεάζουν έτσι τη συχνότητα των παροξύνσεων.³⁵ Ασθενείς με το φαινότυπο αυτό δεν αναγνωρίζουν τα πρόδρομα συμπτώματα της επιδεινούμενης απόφραξης γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε έντονη δύσπνοια λόγω καθυστέρησης στην αντιμετώπιση.^{36,37} Αυτή η μη έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων έχει συσχετιστεί με αύξηση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής. Αντιθέτως άλλες μελέτες αναφέρουν ότι υψηλά ποσοστά ηωσινόφιλων στους αεραγωγούς, σε διαφορετικές χρονικές περιόδους σχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία σε παροξύνσεις και αυξημένη βαρύτητα δύσπνοιας.³⁸

Στη μελέτη της ten Brinke και συν.,¹² που είναι μια από τις σημαντικότερες μελέτες για το σοβαρό άσθμα με συχνές παροξύνσεις, οι ασθενείς της ομάδας με επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που είχαν μόνο μια παρόξυνση το έτος, παρουσίασαν 186 σοβαρές παροξύνσεις ενώ η ομάδα ελέγχου είχε μόνο 24 σοβαρές εξάρσεις, 37 εισαγωγές στο νοσοκομείο σε σύγκριση με 1 στην ομάδα ελέγχου, 335 ημέρες νοσηλείας σε σύγκριση με 10 και 69 επείγουσες επισκέψεις σε σύγκριση με 15 στην ομάδα ελέγχου τους τελευταίους 12 μήνες. Οι ασθενείς με τις συχνές παροξύνσεις ήταν γενικά νεότεροι σε ηλικία και η διάρκεια του άσθματός των ήταν

μικρότερη (12 έναντι 24,5 έτη). Επίσης, αυτοί οι ασθενείς ανέφεραν σε μεγαλύτερο ποσοστό οικογενειακό ιστορικό άσθματος και ήταν σε μεγαλύτερη αναλογία ατοπικοί. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με τις συχνές παροξύνσεις δεν διέφεραν από τους ασθενείς με μόνο μια παρόξυνση στην ημερήσια δόση εισπνεομένων κορτικοειδών ή στην καπνιστική συνήθεια. Η αναστρεψιμότητα κατά τη βρογχοδιαστολή καθώς και η βρογχική υπεραντιδραστικότητα ήταν αυξημένη στους ασθενείς με περισσότερες από 3 παροξύνσεις το έτος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Φαίνεται όμως ότι η διαφορά αυτή δεν οφείλετο στη βαρύτητα του άσθματος δεδομένου ότι εξαφανίζετο μετά τη διόρθωση ως προς την ηλικία και τη διάρκεια του άσθματος των συγκεκριμένων ασθενών.

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΜΕ ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΡΟΗΣ (ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΡΟΗΣ)

Μερικοί ασθενείς με άσθμα παρουσιάζουν μεγάλο περιορισμό ροής αλλά δεν εμφανίζουν νόσο με σοβαρά συμπτώματα ή συχνές παροξύνσεις. Το πρόγραμμα αντιμετώπισης του άσθματος στα παιδιά (CAMP) υπό την επίβλεψη του US National Heart, Lung, and Blood Institute έδειξε ότι μόνο ένα μέρος ασθματικών ασθενών με έναρξη νόσου στην παιδική ηλικία αναπτύσσουν προοδευτική απώλεια της πνευμονικής τους λειτουργίας εντός περιόδου 5 ετών.³⁹ Αυτά τα παιδιά είναι κυρίως αγόρια, λιγότερο αλλεργικά και λιγότερο ευαίσθητα σε παροξύνσεις σε σύγκριση με τα ασθματικά παιδιά που δεν εμφανίζουν έκπτωση της πνευμονικής τους λειτουργίας. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από τη μελέτη TENOR.²³

Οι δύο μελέτες CAMP και TENOR κατέληξαν ότι ο αλλεργικός χαρακτήρας του άσθματος σχετίζεται περισσότερο με το επιρρεπές σε παροξύνσεις και το ανθιστάμενο στην θεραπεία άσθμα, παρά με το συγκεκριμένο φαινότυπο που αφορά στον επιμέμοντα περιορισμό της ροής. Δεν είναι ακόμα απόλυτα σαφές αν οι αλλεργικοί μηχανισμοί προφυλάσσουν από τη σημαντική απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε δημοσιευμένες μελέτες που να διαφοροποιούν τους ασθενείς με προοδευτική απώλεια της FEV₁ από τους ασθενείς χωρίς απώλεια της πνευμονικής τους λειτουργίας, ίσως εξαιτίας των λίγων πολυπληθών μελετών του άσθματος επί του θέματος της πνευμονικής λειτουργίας. Γενετικές μελέτες αναγνώρισαν μοναδικούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς σε γονίδια όπως ADAM 33, IL4, IL4R, TGFβ που σχετίζονται με μικρότερη της κανονικής πνευμονική

λειτουργία. Νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός στην IL-4 σχετίζεται επίσης με σχεδόν θανατηφόρες παροξύνσεις άσθματος.

Ο σοβαρός περιορισμός της ροής αποδίδεται στην αναδιαμόρφωση (remodeling) των αεραγωγών, μια διαδικασία η οποία περιλαμβάνει ίνωση της υποεπιθηλιακής βασικής μεμβράνης, υπερπλασία καλκοειδών επιθηλιακών κυττάρων, αύξηση των αιμοφόρων αγγείων και πολλαπλασιασμό των αναπνευστικών λείων μυικών ινών μαζί με υπερπλασία και υπερτροφία της μάζας τους.⁴⁰ Η διαδικασία αυτή έχει συνδεθεί με το γονίδιο ADAM 33.⁴¹ Από διάφορες έρευνες προκύπτει η παρουσία διαφόρων τύπων ινοβλαστών στους ασθματικούς αεραγωγούς.⁴² Υπάρχει μια μεγάλη ομάδα ασθενών με σοβαρό άσθμα οι οποίοι εκδηλώνουν χρόνια αποφρακτική νόσο. Ο ακριβής ορισμός του χρόνου περιορισμού της ροής διαφέρει στη βιβλιογραφία. Για παράδειγμα η ομάδα Ten Brinke⁴³ πρότεινε ως κατώτατο όριο για τη μετα-βρογχοδιαστολή FEV₁ το 75% της αναμενόμενης, ενώ η ομάδα Bumbacea⁴⁴ πρότεινε ως όριο το 50% της αναμενόμενης. Εντούτοις και στις 2 μελέτες οι ασθενείς με χρόνιο περιορισμό της ροής ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου. Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης αυξημένους υπολειπόμενους όγκους, γεγονός που συνάδει σε παγίδευση αέρα, αλλά φυσιολογικές διαχυτικές χωρητικότητες, δεδομένο που το διαφοροποιεί από το εμφύσημα. Επιπλέον η πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων όπως απεικονίζεται σε υψηλής ευκρίνειας τομογραφίες σχετίζονταν με χρόνια απόφραξη αεραγωγών.

Ασθενείς με απόφραξη της ροής αέρα συχνά ομαδοποιούνται στην κατηγορία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), ενώ υπάρχουν και διεθνείς οδηγίες που προτείνουν και υποστηρίζουν μια τέτοια ταξινόμηση. Πράγματι, τόσο η ΧΑΠ (που προκαλείται από το κάπνισμα ή άλλους επιβλαβείς παράγοντες) όσο και το άσθμα μπορεί να σχετίζονται με μια εξασθένηση της πνευμονικής λειτουργίας, που προκαλεί απόφραξη της ροής του αέρα. Ασθενείς με ιστορικό άσθματος είχαν σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό ηωσινόφιλων στο περιφερικό αίμα, στα πτύελα, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), και στο βλεννογόνο των αεροφόρων οδών. Επίσης, είχαν λιγότερα ουδετερόφιλα στα πτύελα και το BAL, μεγαλύτερη αναλογία CD4+/CD8+ T λεμφοκυττάρων στον βλεννογόνο των αεραγωγών, και περισσότερο παχύ δικτυωτό στρώμα στην επιθηλιακή βασική μεμβράνη. Επιπρόσθετα, παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερο υπολειπόμενο όγκο, μεγαλύτερη διαχυτική χωρητικότητα, υψηλότερη συγκέντρωση εκπνεόμενου NO, μικρότερη βαθμολογία στη κλίμακα εμφυσήματος (σε αξονική τομογραφία υψηλής

ανάλυσης), καθώς και μεγαλύτερη αναστρεψιμότητα των συμπτωμάτων με χορήγηση βρογχοδιασταλτικών και κορτικοστεροειδών. Κατα συνέπεια, παρά την ομοιότητα στην απόφραξη της ροής του αέρα, οι ασθενείς με ιστορικό άσθματος παρουσιάζουν ξεχωριστά χαρακτηριστικά συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με ιστορικό ΧΑΠ, και για το λόγο αυτό θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή.⁴⁵

ΑΣΘΜΑ ΑΝΘΙΣΤΑΜΕΝΟ ΣΕ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Στους περισσότερους ασθματικούς ασθενείς η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή επιδρά ευεργετικά στα φλεγμονώδη και δομικά κύτταρα στοχεύοντας στην αιτία του περιορισμού της ροής, όπως η σύσπαση των λείων μυικών ινών, το οίδημα του βλεννογόνου, η φλεγμονή των αεραγωγών, η αυξημένη έκκριση βλέννης και η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Παρόλα αυτά 10% περίπου των ασθματικών ασθενών ανταποκρίνεται ελάχιστα στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και παρουσιάζει συχνές παροξύνσεις και έκπτωση στην καθημερινή δραστηριότητα και ποιότητα ζωής.⁴⁶ Ανθιστάμενο ή ελάχιστα ανταποκρινόμενο στα κορτικοστεροειδή άσθμα είναι δυνατό να εκδηλώνεται σε όλα τα επίπεδα σοβαρότητας της νόσου, αλλά συνήθως αυτός ο ασθματικός φαινότυπος εκφράζεται σε σοβαρά πάσχοντες, αφού η βασική θεραπεία του άσθματος, τα κορτικοστεροειδή, δεν είναι αποτελεσματικά. Αυτός ο φαινότυπος θεωρείτο αποτέλεσμα ανώμαλης απάντησης των ασθενών στα κορτικοστεροειδή με αποτέλεσμα μείωση των αντιφλεγμονωδών επιδράσεών τους. Ωστόσο όπως φάνηκε από πρόσφατες μελέτες, υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί μηχανισμοί ανθεκτικότητας στα στεροειδή όπως μειωμένη πυκνότητα του υποδοχέα των στεροειδών, διαταραχή στη σύνδεση των στεροειδών με τον υποδοχέα τους, της χαμηλής δυνατότητας του υποδοχέα να συνδέεται με το DNA ή της αυξημένης έκφρασης φλεγμονωδών παραγόντων αντιγραφής όπως η NF-κβ και η AP1 οι οποίοι ανταγωνίζονται τα στεροειδή στη σύνδεση με το DNA.⁴⁷

Αύξηση της γονιδιακής μεταγραφής σχετίζεται με αύξηση στην ακετυλίωση ιστόνης, που επάγεται από την ακετυλοτρανσφεράση των ιστονών (HDAC),⁴⁸ ενώ υπο-ακετυλίωση σχετίζεται με μείωση της μεταγραφικής δραστηριότητας των γονιδίων, και ελέγχεται από τις αποακετυλάσες των ιστονών (HDACs). Η αποακετυλίωση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GR), που επάγεται από την HDAC2, επιτρέπει τη σύνδεση του GR με το σύμπλοκο NF-κβ, με αποτέλεσμα να μειώνεται η μεταγραφή των φλεγμονωδών γονιδίων, που επάγονται από την NF-κβ.⁴⁹ Έλλειμμα στην

αποακετυλίωση του GR, που προκαλείται από διαταραχή στη λειτουργία της HDAC 2, έχει προταθεί ως μοριακός μηχανισμός που προκαλεί απώλεια της ευαισθησίας του οργανισμού στα γλυκοκορτικοειδή. Η απώλεια της HDAC2 δεν περιορίσε την πυρηνική μετάθεση του GR, ούτε τη δέσμευση του GR με το στοιχείο γλυκοκορτικοειδικής απάντησης (GRE) στο DNA, αλλά ανέστειλε τη σύνδεση μεταξύ GR και NF-κβ.⁵⁰ Η δραστηριότητα της HDAC και η έκφραση της HDAC2 μειώνονται στα μακροφάγα κύτταρα, που ελήφθησαν από τους πνεύμονες ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD), μια νόσος σχετικά μη ευαίσθητη στα στεροειδή. Αυτή ακριβώς η μείωση σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου.⁵¹ Στη μελέτη των Ito et al. 2006,⁵⁰ φάνηκε ότι η υπερέκφραση της HDAC2 ήταν ικανή να αποκαταστήσει την ευαισθησία του οργανισμού στα γλυκοκορτικοειδή, σε παθήσεις μη ευαίσθητες στα στεροειδή, όπως η COPD. Η θεοφυλλίνη έχει δείξει ότι αποκαθιστά τόσο τη δραστηριότητα της αποακετυλάσης της ιστόνης όσο και την ευαισθησία στα στεροειδή σε COPD.⁵² Έχει επίσης διατυπωθεί η άποψη ότι οι κυτταροκίνες Th-2 παίζουν κάποιο ρόλο στο σοβαρό/ανθεκτικό στα κορτικοστεροειδή άσθμα. Πιο συγκεκριμένα, τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα από ασθματικούς ασθενείς με σοβαρό/ανθεκτικό τύπο άσθματος είναι λιγότερο ικανά να παράγουν την αντι-φλεγμονώδη κυτταροκίνη IL-10 σαν απάντηση στη δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με τα κύτταρα ασθενών που είναι ευαίσθητοι στα κορτικοστεροειδή.²⁶

Πέραν των ανωτέρω υπάρχουν τύποι φλεγμονωδών κυττάρων στους αεραγωγούς ορισμένων ασθματικών που μπορούν να προβλέψουν την απάντηση στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή.⁵³ Η απουσία ηωσινοφίλων ενδεικτικών φλεγμονής συνδέεται με φτωχή απάντηση στα κορτικοστεροειδή. Πολλαπλές μετα-αναλύσεις αποκάλυψαν ότι η ηωσινοφιλία στα πτύελα και η FEV₁ ήταν ανεξάρτητοι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της αύξησης της FEV₁ μετά τη θεραπεία. Αντιθέτως η FEV₁ και η PD20 των ασθματικών με χαμηλά ποσοστά ηωσινοφίλων στα πτύελα, φάνηκε να μην επηρεάζονται θετικά από τη θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή. Σε αυτούς τους ασθενείς με τη χαμηλή ηωσινοφιλία τα ουδετερόφιλα ήταν περισσότερα, δηλαδή αυξημένη περιεκτικότητα ουδετεροφίλων στα πτύελα συνδέεται με φτωχή απάντηση στα στεροειδή. Αυτές οι μελέτες θα μπορούσαν πιθανότατα να εξηγήσουν το φαινόμενο της κακής απάντησης των ασθματικών καπνιστών στη θεραπεία με στεροειδή δεδομένου ότι οι καπνιστές εμφανίζονται με μεγαλύτερο ποσοστό ουδετεροφίλων στα πτύελα.⁵⁴ Επιπλέον τύποι κυττάρων που σχετίζονται με αντίσταση στα στεροειδή είναι τα

μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) και τα κυψελιδικά μακροφάγα (AMs). Αυτά τα κύτταρα είναι λιγότερο ευαίσθητα στην αναστολή από δεξαμεθαζόνη της απελευθέρωσης των προφλεγμονωδών κυτοκινών σε σύγκριση με τα κύτταρα από ασθενείς με καλά ελεγχόμενο μη σοβαρό άσθμα.^{55,56} Οι μηχανισμοί που ενέχονται στη μειωμένη απάντηση στα κορτικοστεροειδή στο σοβαρό άσθμα δεν είναι σαφείς αλλά τα AMs από ασθενείς με σοβαρή νόσο φαίνεται να εμφανίζουν ένα μεγαλύτερο βαθμό ενεργοποίησης των p38 πρωτεϊνικών κινάσων (p38 MARK). Η κινάση σερίνης – θρεονίνης ειδικότερα επιδρά σε πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως σε αντιγραφικούς παράγοντες (NF-B, AP1) και έχει συμμετοχή στη φλεγμονή, στην κυτταρική διήθηση και στον κυτταρικό θάνατο, φαινόμενα βασικά στην παθοφυσιολογία του άσθματος.⁵⁷ Σχετικά πρόσφατα δεδομένα από μελέτες έδειξαν ότι οι anti-IgE θεραπείες πιθανώς να δρουν ευεργετικά στους ασθενείς με ανθιστάμενο στα στεροειδή άσθμα.⁵⁸ Αντίθετα, η χρήση anti-TNFα σε σοβαρό άσθμα έδωσε αντικρουόμενα αποτελέσματα,⁵⁹ ενώ μια πρόσφατη μελέτη των Wenzel et al.⁶⁰ έδειξε πολύ απογοητευτικά αποτελέσματα σχετικά με αυτόν τον τύπο άσθματος. Προκύπτει επομένως η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα, η οποία θα οδηγήσει σε προσδιορισμό επιπρόσθετων και ίσως καλύτερων μη επεμβατικών βιολογικών δεικτών σχετικών με το συγκεκριμένο φαινότυπο, έτσι ώστε να επιτευχθεί περισσότερο στοχευμένη θεραπεία.

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το πρώιμης ή όψιμης έναρξης άσθμα μπορεί να συσχετιστεί με το φαινότυπο των συχνών ασθματικών παροξύνσεων συμμετέχοντας έτσι στους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης σοβαρού άσθματος.⁶¹ Το βρογχικό άσθμα μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της ζωής. Εντούτοις, πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι οι περισσότεροι ασθενείς βιώνουν τα πρώτα συμπτώματα του άσθματός των πριν την ηλικία των 5 ετών. Επομένως η ηλικία κατά την οποία ο ασθενής εμφανίζει άσθμα αποτελεί σημείο διαφοροποίησης ασθματικών φαινοτύπων. Η προέλευση του παιδικού άσθματος εντοπίζεται σε συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού και αναπνευστικού συστήματος. Τα παιδιά με πρώιμη έναρξη της νόσου έχουν συνήθως οικογενειακό ιστορικό ατοπίας ή/και άσθματος και ιστορικό εκζέματος. Το μητρικό ιστορικό σχετίζεται σημαντικά με την ευαισθησία του παιδιού, υποδεικνύοντας τόσο τη γενετική όσο και την

περιβαλλοντική εξάρτηση.²⁰

Η περιβαλλοντική έκθεση παίζει καθοριστικό ρόλο στον προσδιορισμό της ευαισθησίας στη νόσο. Το πρώιμης έναρξης άσθμα κατά κύριο λόγο ορίζεται ως η έναρξη νόσου πριν την ηλικία των 12 ετών, έχει ένα αλλεργικό στοιχείο και οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα μετά από έκθεση σε επιβαρυντικούς παράγοντες.⁶² Αντιθέτως, ο μεγαλύτερος αριθμός των ενδογενών ασθματικών πιθανώς να εμφανίζεται με όψιμης έναρξης άσθμα.⁴³ Γενικά, το πρώιμης έναρξης άσθμα αποτελεί μια ομοιογενή νόσο σε σύγκριση με το όψιμης έναρξης άσθμα, το οποίο αποτελεί συμβολή αλλεργικών, λοιμωδών και άλλων παραγόντων.^{33,61}

Σε πολλά παιδιά τα συμπτώματα άσθματος και η συρίττουσα αναπνοή βελτιώνονται με την πάροδο της ηλικίας, αλλά το 30% - 40% αυτών συνεχίζουν να εμφανίζουν παροξύνσεις της νόσου ως ενήλικες. Παρά τη μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, οι άνθρωποι με πρώιμη έναρξη άσθματος φαίνεται ότι παρουσιάζουν οριακά καλύτερη πνευμονική λειτουργία από αυτούς με όψιμη έναρξη. Η ομάδα των Miranda⁶² δημοσίευσε δεδομένα σε ενήλικες ασθματικούς ασθενείς με όψιμη έναρξη, οι οποίοι είχαν χειρότερη πνευμονική λειτουργία από τους ασθενείς με πρώιμη έναρξη της πάθησης, παρ'όλη τη μικρότερη διάρκεια της νόσου. Στη μελέτη των Jenkins et al.⁶³ η βαρύτητα της πάθησης των παιδιών και των ενηλίκων με έναρξη άσθματος στην παιδική ηλικία επηρεάζεται από τη διάρκεια της νόσου, ενώ αυτό δεν ισχύει για τους ασθενείς που το άσθμα τους ξεκίνησε στην ενήλικη ζωή. Η ομάδα των Burrows et al.⁶⁴ έδειξε ότι οι ασθενείς με έναρξη νόσου στην ενήλικη ζωή σημειώνουν μια απότομη απώλεια της πνευμονικής τους λειτουργίας αμέσως μετά τη διάγνωση της νόσου που παραμένει σταθερή στη συνέχεια της ζωής τους. Οι μηχανισμοί οι οποίοι ευθύνονται για την απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας στο όψιμης έναρξης άσθμα είναι άγνωστοι. Μια πιθανή εξήγηση είναι οι ασθενείς αυτοί να είχαν αδιάγνωστο άσθμα για πολλά χρόνια και η διάγνωση τελικά να έγινε μετά από σημαντικού βαθμού απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας. Εναλλακτικά, σύμφωνα με την ομάδα των Jenkins et al.,⁶³ το όψιμης έναρξης άσθμα μπορεί να σχετίζεται με μεγαλύτερου βαθμού φλεγμονή των αεραγωγών οδηγώντας μέσω αυτού του μηχανισμού σε απότομη αναδιαμόρφωση αυτών. Η ομάδα των TenBrinke et al.⁴³ έδειξε ότι οι ασθματικοί με έναρξη στην ενήλικη ζωή παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για χρόνια απόφραξη των αεραγωγών (OR 3.3). Επιπλέον, οι ενήλικες ασθματικοί με καθυστερημένη έναρξη της νόσου ήταν λιγότερο ατοπικοί όπως φάνηκε από τις δερματικές δοκιμασίες, είχαν χαμηλότερα επίπεδα IgE

και λιγότερα συμπτώματα στην έκθεση σε αλλεργιογόνα. Όλα τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν την πιθανή ύπαρξη σημαντικών παθοφυσιολογικών και μηχανικών διαφορών μεταξύ των ασθενών με πρώιμη και αυτών με όψιμη έναρξη νόσου.

ΑΛΛΕΡΓΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Η αλλεργική ευαισθητοποίηση είναι η βάση του αλλεργικού βρογχικού άσθματος και αποτελεί έναν από τους πιο γνωστούς ασθματικούς φαινοτύπους. Η παρουσία των αλλεργικών χαρακτηριστικών θα μπορούσε να συνδεθεί με καλύτερη πνευμονική λειτουργία, αλλά και με περισσότερες παροξύνσεις από το μη αλλεργικό άσθμα. Το αλλεργικό άσθμα είναι σύνηθες στην παιδική ηλικία αλλά και αρκετά συχνό στους ενήλικες.⁶⁵ Μέχρι την ηλικία των 10 ετών, το αλλεργικό άσθμα αποτελεί την κυρίαρχη μορφή της νόσου. Το οικογενειακό ιστορικό και η πρώιμη έκθεση σε αλλεργιογόνα είναι πιθανότατα πολύ σημαντικοί παράγοντες στην εκδήλωση αλλεργικού άσθματος, εντούτοις οι μηχανισμοί μέσω των οποίων μερικά παιδιά εμφανίζουν άσθμα ενώ άλλα δεν εκδηλώνουν αλλεργικά αναπνευστικά φαινόμενα δεν είναι πλήρως κατανοητοί⁶⁶. Επιπλέον, η ηλικία έκθεσης σε αλλεργιογόνα είναι ίσως καθοριστική στη διαδικασία ανάπτυξης της πάθησης αργότερα στη ζωή. Συγκεκριμένα η πρώιμη έκθεση είναι πιο καθοριστική και κρίσιμη από την όψιμη έκθεση σε αλλεργιογόνα. Τα αποτελέσματα από μελέτες σχετικά με την έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις αλλεργιογόνων γάτας μέχρι την ηλικία των 3 ετών υπέδειξαν ότι μια ανοσολογική απάντηση, μη σχετιζόμενη με τα συμπτώματα του άσθματος μπορεί να ενεργοποιηθεί και αυτή η κατάσταση θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μια μορφή ανοχής στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο. Υπάρχουν δηλαδή ενδείξεις ότι παιδιά που μεγαλώνουν σε σπίτια με γάτα είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ευαισθησία στα αλλεργιογόνα της γάτας ή να αναπτύξουν στο μέλλον άσθμα.^{67,68} Επίσης, πρώιμη ευαισθητοποίηση στα αλλεργιογόνα της σκόνης είναι περισσότερο σημαντική σε ότι αφορά το άσθμα από την ευαισθητοποίηση μετά την ηλικία των 3 ετών.^{69,70} Η πρώιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης ενεργοποιείται όταν ένας ατοπικός ασθενής έρχεται σε επαφή με ένα αλλεργιογόνο και χαρακτηρίζεται από απελευθέρωση προσχηματισμένων και στη συνέχεια νέο-σχηματιζόμενων μεσολαβητών από τη μεμβράνη των συμμετεχόντων κυττάρων, όπως η ισταμίνη, τα λευκοτριένια, οι προσταγλανδίνες, και κυτταροκινών, που προάγουν τη βρογχική σύσπαση και το οίδημα. Η καθυστερημένη αλλεργική αντίδραση χαρακτηρίζεται από

εισροή και ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων, τα οποία επίσης αυξάνουν την παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Η ανοσολογική απάντηση στο αλλεργικό και πιθανώς σε άλλους τύπους άσθματος φαίνεται ότι είναι ετερογενής, γεγονός που πιθανώς συμμετέχει στην ετερογένεια των κλινικών φαινοτύπων του άσθματος. Περαιτέρω, πάνω από 100 γονίδια εμπλέκονται στο αλλεργικό άσθμα, αλλά η γενετική εξάρτηση της συγκεκριμένης νόσου είναι πολυσύνθετη και ρυθμίζεται από τις περιβαλλοντικές επιδράσεις. Κανένα από τα γονίδια που έχουν βρεθεί φάνηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε όλους τους πληθυσμούς.

Στοχευμένες θεραπείες, όπως η ανοσοθεραπεία και τα μονοκλωνικά αντισώματα, είναι διαθέσιμες στη θεραπευτική αντιμετώπιση του άσθματος. Στις μελέτες με το μονοκλωνικό αντίσωμα για την IgE, το omalizumab, ο κλινικός αλλεργικός ασθματικός φαινότυπος ορίζεται μόνο από την παρουσία ενός ειδικού IgE αλλεργιογόνου που προέκυπτε από δερματικές δοκιμασίες ή RAST.^{71,72} Η ανάλυση όλων των μελετών όπως και η κλινική εμπειρία έδειξαν ότι όλοι οι ασθματικοί που κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τις δοκιμασίες που προαναφέρθηκαν, δεν ανταποκρίνονται στην αντι-IgE θεραπεία. Αν ένας καλύτερος ορισμός του αλλεργικού άσθματος ή των βιολογικών δεικτών του θα μπορούσε να επιτύχει πιο σαφή καθορισμό των ασθενών που θα ανταποκρίνονται στην anti-IgE θεραπεία, δεν είναι ακόμα γνωστό.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Το επαγγελματικό άσθμα, ως κλινικός φαινότυπος, αποτελεί περίπου το 15% της όψιμης έναρξης άσθματος και μπορεί να προκαλέσει συχνές σοβαρές παροξύνσεις¹². Το επαγγελματικό άσθμα δεν διαφέρει στους κλινικούς και παθολογικούς χαρακτήρες από το μη επαγγελματικό άσθμα, εντούτοις περιλαμβάνει υποφαινότυπους οι οποίοι προκύπτουν από ανοσολογικούς και μη ανοσολογικούς μηχανισμούς. Το ανοσολογικά σχετιζόμενο επαγγελματικό άσθμα εμφανίζεται μετά από μακρά περίοδο έκθεσης στον αιτιολογικό παράγοντα, απαραίτητης ώστε ο εργαζόμενος να εμφανίσει την ανοσολογική ευαισθητοποίηση στο συγκεκριμένο παράγοντα. Αυτός ο τύπος περιλαμβάνει τόσο το επαγγελματικό άσθμα το οποίο προάγεται από ένα IgE μηχανισμό στις περισσότερες υψηλού και μερικές χαμηλού μοριακού βάρους ουσίες, όσο και το επαγγελματικό άσθμα στο οποίο δεν συμμετέχει IgE μηχανισμός (χαμηλού μοριακού βάρους παράγοντες όπως δι-ισοκυανιούχα, δυτικός κόκκινος κέδρος, ακρυλικά). Το μη ανοσολογικά

σχετιζόμενο επαγγελματικό άσθμα χαρακτηρίζεται από την απουσία της μακράς περιόδου έκθεσης και εμφανίζεται μετά την τυχαία έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις ερεθιστικών παραγόντων στο χώρο της δουλειάς. Αυτή η κλινική οντότητα έχει ορισθεί ως άσθμα παραγόμενο από ερεθιστικές ουσίες. Η πιο αντιπροσωπευτική μορφή αυτής της κατηγορίας είναι το RADS (σύνδρομο αντιδραστικής δυσλειτουργίας αεραγωγών), το οποίο εμφανίζεται μετά από μοναδική έκθεση σε υψηλά επίπεδα ερεθιστικού αερίου, υδρατμών ή καπνού. Πέραν των ανωτέρω, το επαγγελματικό άσθμα περιλαμβάνει ποικίλα σύνδρομα, όπως η ηωσινοφιλική βρογχιολίτιδα και τα συμπτώματα τύπου άσθματος που προκαλούνται από έκθεση σε οργανικές σκόρες.⁷³

Η φλεγμονή των αεραγωγών στο ανοσολογικά σχετιζόμενο επαγγελματικό άσθμα χαρακτηρίζεται από την παρουσία ηωσινοφίλων, λεμφοκυττάρων, μαστοκυττάρων και πάχυνση της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου⁷⁴. Αντιθέτως, στο επαγγελματικό άσθμα που προκαλείται από ερεθιστικά χημικά, οι ιστολογικές αλλοιώσεις αφορούν στην ίνωση του τοιχώματος των βρόγχων, στην επιθηλιακή απογύμνωση και στην ινο-αιμορραγική εξοίδηση στην υποβλεννογόνια στοιβάδα, χωρίς ηωσινοφιλική φλεγμονή.⁷⁵ Αυτό το επαγγελματικό άσθμα μπορεί να υποχωρήσει εάν ο ασθενής διακόψει ταχέως την έκθεση στο βλαπτικό παράγοντα, ο ανοσολογικός κλινικός φαινότυπος επαγγελματικού άσθματος δύναται να εξακολουθεί να υφίσταται, εφόσον έχει ήδη καθιερωθεί η φλεγμονώδης διαδικασία, ανεξάρτητα από την έκθεση στο βλαπτικό παράγοντα.⁷³

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΛΗΨΗ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ

Το άσθμα που προκαλείται από την ασπιρίνη και από άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) είναι γνωστό ως άσθμα με ευαισθησία στην ασπιρίνη (Aspirin-induced -AS- asthma). Αποτελεί έναν από τους πιο εύκολα αναγνωρίσιμους κλινικούς φαινότυπους, εξαιτίας της ειδικότητας του αιτιολογικού παράγοντα. Οι εκτιμήσεις για το ποσοστό αυτού του φαινότυπου ποικίλουν, ωστόσο υπολογίζεται ότι πάσχουν περίπου 10-20% των ενήλικων ασθματικών ασθενών⁷⁶. Οι ασθενείς που ανήκουν στο φαινότυπο αυτό φαίνεται ότι είναι κυρίως γυναίκες οι οποίες υποφέρουν από σοβαρότερο άσθμα. Επιπλέον, αυτός ο τύπος άσθματος σχετίζεται με λιγότερη ατοπία, με αυξημένα λευκοτριένια στους αεραγωγούς και υψηλό ποσοστό ηωσινοφίλων τόσο στους ιστούς όσο και αίμα.⁷⁷ Η πιο συχνή κλινική μορφή που σχετίζεται

με την ευαισθησία στην ασπιρίνη είναι η συνύπαρξη σοβαρής παραρρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες και έναρξη της νόσου στην ενήλικη ζωή. Η ευαισθησία στα ΜΣΑΦ φαίνεται ότι δεν εξαρτάται από την IgE αλλά αντιθέτως συσχετίζεται με το διαταραγμένο μεταβολισμό των εικοσανοϊδίων οξέων όπως του αραχιδονικού οξέος στη μεμβράνη των κυττάρων. Αυξημένα επίπεδα των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων και αυξημένη έκφραση του γονιδίου CYSLTR1 αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα σχετιζόμενα με το συγκεκριμένο φαινότυπο, δείχνοντας ότι η παθογένεια συνδέεται με εκσεσημασμένη φλεγμονώδη απάντηση εξαιτίας της υπερέκφρασης των λευκοτριενίων αυτών και του CYSLTR1⁷⁸. Μολονότι αυτός ο κλινικός φαινότυπος είναι πολύ ευδιάκριτος κλινικά και παθολογικά, η υποκείμενη παθογένεια παραμένει ελάχιστα κατανοητή. Γενετικές μελέτες έδειξαν ότι μεταλλάξεις στη σύνθεση των λευκοτριενίων επηρεάζουν αυτόν το φαινότυπο. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά δεν είναι αρκετά από μόνα τους για να εξηγήσουν την έναρξη της νόσου στην ενήλικη ζωή, γεγονός που πιθανώς υποδεικνύει συνέργεια και περιβαλλοντικών παραγόντων (όπως ιών) στην παθογένεια της νόσου²³. Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν βλάβη του μεταβολισμού της κυκλοοξυγενάσης-2, προσταγλανδίνης-E2 και της λιποξίνης. Αναλυτικότερα, αναγνωρίστηκαν μονο-νουκλεοτιδιακοί πολυμορφισμοί (SNPs), της συνθέσεως C4 των λευκοτριενίων, της 5-λιποοξυγενάσης, του CYSLT1 και σε 2 γονίδια: στο TBX21, το οποίο αποκωδικοποιεί τη μεταγραφή του παράγοντα Tbet, και της προσταγλανδίνης E2⁷⁸. Τα γονίδια των υποδοχέων της κυκλοοξυγενάσης-2 και της θρομβοξανθίνης A2 δεν φάνηκε να σχετίζονται με το AS άσθμα, αλλά ενδεχομένως προκαλούν λειτουργικές επιρροές.

Οι AS ασθματικοί ασθενείς παρουσιάζουν δυσκολία στον έλεγχο της νόσου γιατί συχνά δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Οι ανταγωνιστές των λευκοτριενίων μπορεί να αποδειχθούν αποτελεσματικοί θεραπευτικά, αν και όπως ισχύει και στους άλλους ασθματικούς φαινότυπους, δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς στην εν λόγω θεραπευτική επιλογή.

ΑΣΘΜΑ ΠΕΡΙ ΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟ ΡΥΣΗ

Γενικά δεν υπάρχει αποδεκτός ορισμός για τον τύπο αυτό και οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρονται σε μια κλινική οντότητα που περιλαμβάνει επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος περί την έμμηνο ρύση. Πρόσφατα ο εν λόγω κλινικός φαινότυπος αναφέρεται ως αύξηση των ασθματικών συμπτωμάτων ή μείωση της πνευμονικής λειτουργίας αμέσως πριν ή κατά τη

διάρκεια της εμμήνου ρύσεως του γυναικείου κύκλου. Ο συγκεκριμένος φαινότυπος έχει υπολογιστεί στο 30-40% των ασθματικών γυναικών⁷⁹.

Μολονότι από καιρού θεωρείται ότι οι γυναικείες ορμόνες ενέχονται στην παθογένεια του άσθματος, ο πραγματικός ορμονικός μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος. Ανάλογα με το περιβάλλον, τόσο τα οιστρογόνα όσο και η προγεστερόνη δύνανται να λειτουργήσουν είτε ως προφλεγμονώδεις ή αντιφλεγμονώδεις ορμόνες⁸⁰. Οι γυναικείες ορμόνες ασκούν σημαντικές επιδράσεις σε διάφορους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, στα ουδετερόφιλα, την χημειοκίνη IL-8 και τη χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων. Μια πιθανή εξήγηση για τις κυκλικές αλλαγές στη σοβαρότητα του άσθματος είναι ότι η λεμφοκυτταρική TH1-TH2 ισορροπία κατά την έμμηνο ρύση μετατοπίζεται περισσότερο προς τον TH2 τύπο στο περιφερικό αίμα⁷⁹.

Έχειδειχθεί ότι τα οιστρογόνα μεταβάλλουν σημαντικά την παραγωγή, την κάθαρση και το μεταβολισμό της κορτιζόλης. Ειδικότερα η προγεστερόνη ανταγωνίζεται την κορτιζόλη στους υποδοχείς των συνδεδεμένων με την κορτιζόλη σφαιρινών και η οιστραδιόλη αυξάνει την παραγωγή των συνδεδεμένων με την κορτιζόλη σφαιρινών. Επίσης, έχει παρατηρηθεί σημαντική διαφοροποίηση στα επίπεδα της θεοφυλλίνης εξαιτίας μεγαλύτερης κάθαρσης κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως συγκριτικά με τη θυλακιάδη φάση^{79,81}. Τα παρακάτω χαρακτηριστικά των ασθματικών ασθενών αφορούν στο συγκεκριμένο κλινικό φαινότυπο: 1) μεγαλύτερος καταμήνιος κύκλος, περισσότερη προεμμηνορρυσιακή ένταση και υψηλότερη παρουσία αλλεργικών, μολυσματικών και ψυχολογικών παραγόντων, 2) αυξημένη βαρύτητα άσθματος (περισσότερα συμπτώματα, φάρμακα γρήγορης ανακούφισης, χαμηλότερη PEF και FEV1), 3) περίπου τριπλάσιος αριθμός επειγουσών επισκέψεων για κρίση άσθματος από τους άνδρες, γεγονός που συνδέεται χρονικά με την έμμηνο ρύση, 4) συχνότερες εισαγωγές σε νοσοκομεία ακόμη και με μηχανικό αερισμό^{79,81}.

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ

Η διαπίστωση της φλεγμονώδους φύσεως του άσθματος είναι ίσως το σημαντικότερο επίτευγμα στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου και στον καθορισμό της φαρμακευτικής θεραπείας του άσθματος, γεγονός που οδήγησε στην εξάπλωση της χρήσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και στην καθιέρωσή τους ως φαρμάκων εκλογής στη θεραπεία του άσθματος. Οι φλεγμονώδεις φαινότυποι μπορεί να χαρακτηρίζονται από επίμονη

ηωσινοφιλική και ουδετεροφιλική διήθηση, ενώ σε άλλες περιπτώσεις δεν παρατηρείται διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων²³. Αυτοί οι φαινότυποι όλο και περισσότερο συσχετίζονται με ιδιαίτερες κλινικές και φυσιολογικές φλεγμονώδεις και επανορθωτικές διαδικασίες^{15,38}. Συνήθως τα φλεγμονώδη κύτταρα είναι παρόντα και ενεργοποιημένα στους αεραγωγούς ασθενών με σοβαρό άσθμα, παρά τη θεραπεία, αλλά η επίδραση τους στον έλεγχο και στη βαρύτητα της νόσου δεν είναι σαφής. Σε αυτή την κατηγορία κυττάρων ανήκουν, εκτός από τα ηωσινόφιλα και τα ουδετερόφιλα, και τα T-λεμφοκύτταρα, τα μαστοκύτταρα, τα μακροφάγα καθώς επίσης και τα δομικά κύτταρα που συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διαδικασίες και στην αναδιαμόρφωση στο άσθμα.

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Το ηωσινοφιλικό άσθμα αποτελεί τον πιο μελετημένο παθολογικό ασθματικό φαινότυπο. Τα ηωσινόφιλα έχουν παρατηρηθεί σε διάφορα ποσοστά στα πτύελα, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και σε ενδοβρογχικές βιοψίες πολλών ασθματικών. Μελέτες οι οποίες έχουν αποκαλύψει ηωσινοφιλικό φαινότυπο από εξέταση πτυέλων ή βιοψία σε ασθενείς με ποικίλη βαρύτητα άσθματος, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το 50% των ασθενών έχουν ηωσινοφιλική συμμετοχή³⁸. Τα ηωσινόφιλα μπορεί να είναι ένας σημαντικός βιολογικός δείκτης για ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά του σοβαρού άσθματος. Για παράδειγμα, η ομάδα των Bumbaccea et al.⁴⁴ συσχέτισε την παρουσία της χρόνιας απόφραξης των αεραγωγών με την ηωσινοφιλία, τόσο στα πτύελα (OR 7.7) όσο και στο αίμα (OR 6.3). Χρησιμοποιώντας κριτήρια που πρότειναν οι Wenzel και Busse⁷, το σοβαρό άσθμα μπορεί να χαρακτηριστεί ως θετικό ηωσινοφιλικό (Eos+) και ως αρνητικό ηωσινοφιλικό [Eos-] αντίστοιχα, σύμφωνα με την παρουσία ή μη ηωσινοφίλων στις ενδοβρογχικές βιοψίες. Οι Eos- βιοψίες τείνουν να είναι πλούσιες σε ουδετερόφιλα. Το ηωσινόφιλο κύτταρο, με την δυνατότητά του να απελευθερώνει φλεγμονώδεις μεσολαβητές, συχνά αποτελεί το κυρίαρχο κύτταρο που οδηγεί στην αναπνευστική δυσλειτουργία στο άσθμα. Μερικές μελέτες έχουν προτείνει ότι η ηωσινοφιλική φλεγμονή αυξάνει με τη σοβαρότητα της νόσου, αλλά πρόσφατα δεδομένα αμφισβητούν το βασικό ρόλο των ηωσινοφίλων στην παθογένεια του άσθματος^{82,83}. Επίμονη ηωσινοφιλία και ενεργοποίηση T-κυττάρων σε συνδυασμό με χρήση κορτικοειδών, όπως έχει φανεί από μελέτες στο χρόνιο άσθμα,^{38,84,85} υποδεικνύει ότι τα κορτικοειδή δεν μειώνουν επαρκώς τη φλεγμονώδη διαδικασία. Η μελέτη ENFUMOSA,¹⁰ αν και δεν κατάφερε να αποδείξει σημαντικές

διαφορές στον πληθυσμό των ηωσινοφίλων μεταξύ των ομάδων των ασθματικών ασθενών, η επίμονη παρουσία των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα και η παρουσία αυξημένων επιπέδων LTE4 και EPX στα ούρα, παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, δείχνει ότι η φλεγμονώδεις διεργασίες στο σοβαρό άσθμα δεν ελέγχονταν επαρκώς. Επίσης η ομάδα των Miranda et al.⁶² έδειξαν ότι 2 στους 3 ασθματικούς με σοβαρή νόσο, εμφάνιζαν ηωσινόφιλα σε βιοψίες, παρά τη χρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις στεροειδών. Από αυτά και άλλα δεδομένα προκύπτει ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του σοβαρού άσθματος: αντίσταση στις ευεργετικές επιδράσεις των εισπνεόμενων και συστηματικών στεροειδών.

Η επίμονη ηωσινοφιλική φλεγμονή στο σοβαρό άσθμα συχνά συσχετίζεται με έναρξη νόσου στην ενήλικη ζωή και ευαισθησία στην ασπιρίνη. Οι ασθενείς με ηωσινοφιλική φλεγμονή έχουν συχνά εντονότερα συμπτώματα, χειρότερο έλεγχο της νόσου και μεγαλύτερο κίνδυνο για παροξύνσεις σε σύγκριση με τους ασθενείς των άλλων φαινοτύπων^{25,86}.

Οι μηχανισμοί της ηωσινοφιλικής φλεγμονής δεν είναι πλήρως γνωστοί. Η αναγνώριση ενός ηωσινοφιλικού φαινοτύπου γίνεται με την ανάλυση των πτυέλων και την ενδοβρογχική βιοψία. Επιπρόσθετα, η μέτρηση της συγκέντρωσης του εκπνεόμενου NO προτάθηκε ως εργαλείο στον προσδιορισμό των ασθενών με επίμονη ηωσινοφιλική φλεγμονή.^{87,88} Γενικότερα η συγκέντρωση του εκπνεόμενου NO συνδέεται με τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα πτύελα ή στα υλικά βιοψίας, ακόμη και σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.⁸⁸ Οι θεραπευτικές στρατηγικές που χρησιμοποίησαν το εκπνεόμενο NO για προσδιορισμό της θεραπευτικής δόσης των κορτικοειδών, ήταν μέχρι πρόσφατα αμφιλεγόμενες.⁸⁹ Ωστόσο, τελευταίες μελέτες παρέχουν θετικά αποτελέσματα από τη χρήση του NO ως οδηγού για την αποτελεσματικότερη θεραπεία του άσθματος.^{90,91} Το κατά πόσο η ηωσινοφιλία αποτελεί μόνιμο φαινότυπο ή φαινότυπο εξαρτώμενο από μια συγκεκριμένη θεραπεία ή από συγκεκριμένο επίπεδο ελέγχου της νόσου, παραμένει αντικείμενο για περαιτέρω μελέτη. Παρ' όλη την αποδεδειγμένη παρουσία επίμονου ηωσινοφιλικού φαινοτύπου σε μια αναλογία ασθενών με μέτριο προς σοβαρό άσθμα, δυο μελέτες έδειξαν ότι η ηωσινοφιλική φλεγμονή μπορεί να υφίσταται σε μεγαλύτερη αναλογία ασθματικών ασθενών, σε σχέση με το τι ίσχυε μέχρι στιγμής, καθώς τώρα θεωρείται ότι ηωσινοφιλική φλεγμονή μπορεί να υπάρχει σε απομακρυσμένα σημεία του πνεύμονα, τα οποία δεν μπορούν να εκτιμηθούν με τις γνωστές υπάρχουσες μεθόδους. Σε μια μελέτη, περίπου το

50% των ασθενών με σοβαρό άσθμα, οι οποίοι ανήκαν σε μη ηωσινοφιλικό φαινότυπο, αποδείχθηκε αργότερα ότι εμφάνιζαν ηωσινοφιλική φλεγμονή σε απομακρυσμένα σημεία του πνεύμονα^{23,92}.

Ίσως η σπουδαιότητα και αναγκαιότητα του προσδιορισμού ενός ασθματικού φαινοτύπου έγκειται στο ότι η εξειδικευμένη διαχείριση του κάθε φαινοτύπου βελτιώνει το αποτέλεσμα της θεραπείας. Υπάρχουν μελέτες, οι οποίες επέλεξαν ως στόχο το επίπεδο της ηωσινοφιλικής φλεγμονής στο σχεδιασμό τους και έδειξαν ότι ο προσδιορισμός και η διαχείριση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής μπορεί να οδηγήσουν σε βελτιωμένα αποτελέσματα. Δύο, ευρείας κλίμακας μακροχρόνιες μελέτες έχουν συγκρίνει τις βασικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας με μια θεραπευτική προσέγγιση ανάλογα με τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα πτύελα^{25,93}. Στην πρώτη μελέτη, η οποία περιλάμβανε περίοδο θεραπείας ενός έτους, η θεραπευτική προσέγγιση αφορούσε στην μείωση του αριθμού των ηωσινοφίλων στα πτύελα σε ποσοστό μικρότερο του 3% του συνολικού πληθυσμού των φλεγμονωδών κυττάρων. Αυτό οδήγησε σε λιγότερες σοβαρές παροξύνσεις άσθματος, χωρίς ουσιώδη διαφορά της δοσολογίας των κορτικοστεροειδών συγκριτικά με την προσέγγιση σύμφωνα με τις βασικές κατευθυντήριες οδηγίες. Ίδια συμπεράσματα προέκυψαν και από τη δεύτερη ευρείας κλίμακας μελέτη.

Οι μηχανισμοί της ηωσινοφιλικής φλεγμονής δεν είναι επαρκώς κατανοητοί. Μολονότι η IL-5 και η εοταξίνη αποτελούν δύο παράγοντες με ηωσινοφιλικοτακτική δράση και έχουν βρεθεί αυξημένοι στο άσθμα, μελέτες έδειξαν ότι η στοχευμένη μείωση των προφλεγμονωδών αυτών μεσολαβητών δεν συνδυάστηκε με ανάλογη κλινική βελτίωση^{82,94}. Εντούτοις, πρόσφατες μελέτες στοχευμένης θεραπείας με mepolizumab, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) με σοβαρές αντι-IL5 ιδιότητες, το οποίο δόθηκε σε ασθενείς με ηωσινοφιλικό άσθμα, έδειξαν ότι εκτός από μείωση των ηωσινοφίλων, παρατηρήθηκε και μείωση των παροξύνσεων^{95,96}. Επομένως η θεραπεία με mepolizumab θα μπορούσε δυνητικά να αποτελέσει μια θεραπεία για την ηωσινοφιλική νόσο στο μέλλον.

ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Το σοβαρό άσθμα μπορεί, επίσης, να συνδέεται με ουδετεροφιλική φλεγμονή^{10,97}, αλλά ο ακριβής ρόλος των ουδετεροφίλων παραμένει αδιευκρίνιστος. Πολλοί ασθενείς με ουδετεροφιλική φλεγμονή ενδέχεται να εμφανίζουν συνυπάρχουσα ηωσινοφιλική φλεγμονή, διαπιστωμένη σε βιοψία ιστού, ενώ ταυτόχρονα από την εξέταση των πτυέλων τους να προκύπτει υπεροχή ουδε-

τεροφίλων ή ηωσινοφίλων³⁸. Το ουδετεροφιλικό άσθμα συναντάται συνήθως σε ασθενείς με σοβαρή πάθηση και έχει διαπιστωθεί σε νεκροτομές ασθενών, οι οποίοι πέθαναν αμέσως μετά από μια σοβαρή παρόξυνση⁹⁸.

Η αιτία της ουδετεροφιλικής φλεγμονής στο άσθμα δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η συσχέτιση με το σοβαρό άσθμα ίσως αποδίδεται στη θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, τα οποία μειώνουν την απόπτωση των ουδετεροφίλων *in vitro*⁹⁹. Η ουδετεροφιλία μπορεί να εμφανίζεται ως μια αδιάκοπη διήθηση κυττάρων από την αιματική κυκλοφορία εξαιτίας του συνεχούς αντιγονικού ερεθισμού των βρόγχων ή εξαιτίας των υψηλών συγκεντρώσεων των στεροειδών. Ορισμένοι μεσολαβητές, συνδεδεμένοι με τα ουδετερόφιλα (λευκοτριένιο (LT)B₄, ιντερλευκίνη (IL)8, ενεργοποιηός πρωτεΐνη (AP)1a, TNFα) φαίνεται ότι είναι αυξημένοι στο σοβαρό άσθμα⁹⁷. Οι μεσολαβητές αυτοί προκαλούν χημειοταξία, ενεργοποίηση, αύξηση της επιβίωσης ουδετεροφίλων και ενεργοποίηση των μορίων ενδοθηλιακής προσκόλλησης. Ο υποδοχέας του επιθηλιακού αυξητικού παράγοντα (EGFR), ένας δείκτης της επιθηλιακής βλάβης, είναι αυξημένος αναλογικά με τη βαρύτητα της νόσου. Η έκφραση του EGFR στο βρογχικό επιθήλιο συνδέεται με την IL8, υποδεικνύοντας έτσι ότι ο EGFR μπορεί να συνεισφέρει στη διατήρηση της ουδετεροφιλικής φλεγμονής¹⁰⁰.

Ο ουδετεροφιλικός φαινότυπος φαίνεται να ανταποκρίνεται λιγότερο στα κορτικοστεροειδή, από τον ηωσινοφιλικό φαινότυπο¹⁰¹. Αντι-ουδετεροφιλικές θεραπείες δεν έχουν συστηματικά μελετηθεί, επομένως δεν υπάρχουν μελέτες που επιτυχημένα στοχεύουν στη θεραπεία του συγκεκριμένου φαινότυπου.

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΜΕ ΑΠΟΥΣΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Το άσθμα από 30ετίας τουλάχιστον, θεωρείται ως φλεγμονώδης πάθηση, όμως πολλές μελέτες δείχνουν ότι υφίσταται ασθματική κατάσταση με απουσία αναγνωρισμένης εισροής φλεγμονωδών κυττάρων όπως ηωσινοφίλων, ουδετεροφίλων ή λεμφοκυττάρων³⁸. Η φλεγμονή μπορεί να εμφανίζεται με λιγότερο συνήθεις χαρακτήρες, πιθανώς, λόγω ενεργοποίησης των ενδογενών κυττάρων του πνεύμονα όπως των μαστοκυττάρων, επιθηλιακών ή μυϊκών κυττάρων. Δυστυχώς, για το φαινότυπο αυτό του άσθματος, δεν έχουν προσδιορισθεί βιολογικοί δείκτες. Φαίνεται από μερικές μελέτες ότι οι ασθενείς αυτού του τύπου δεν ανταποκρίνονται στα κορτικοειδή και αντίθετα, η μείωση των κορτικοειδών μπορεί να είναι αποτελε-

σματικότερη¹⁰². Οπωσδήποτε όμως, πρέπει να υφίσταται αύξηση της φλεγμονής στους ασθενείς αυτούς κατά τη διάρκεια ενός ασθματικού παροξυσμού ή ως απάντηση στη μείωση των κορτικοειδών έτσι ώστε, τελικά, αυτοί οι ασθενείς να παρουσιάσουν αργότερα αύξηση των κοκκιοκυττάρων τους.

ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ

Ορισμένα γονίδια που ήδη έχουν αναγνωρισθεί, περιέχουν πολυμορφισμούς που επηρεάζουν την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού και αναπνευστικού συστήματος καθώς και την απάντηση στην έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος. Πάνω από 100 γονίδια έχουν αναφερθεί να συνδέονται με το άσθμα και σχετικούς φαινοτύπους όπως π.χ. τα NOS3, FCER1B, IL4RA, ADAM33, GRPA, SPINK5, ORMFL3, MYLK, ECP, CYLTR1, CD14 και μερικοί από τους Toll-like υποδοχείς.¹⁰³⁻¹⁰⁷ Το 2006-2007 μόνο, υπήρχαν 53 υποψήφιοι συνδυασμοί γονιδίων στη βιβλιογραφία¹⁰⁸. Στις μελέτες προτείνονται συγκεκριμένοι γονότυποι που ενδέχεται να σχετίζονται με το άσθμα που εμμένει στην ενήλικη ζωή. Μια μελέτη έδειξε ότι ασθματικοί ασθενείς ομοζυγώτες Arg16-Gly27 είχαν τάση να εμφανίζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια στυρίπτουσας αναπνοής ως ενήλικες. Εντούτοις, αυτός ο τύπος παρουσιάζει μικρή συχνότητα (3%) στους ασθματικούς ενήλικες¹⁰⁹. Επιπλέον ο τύπος του γονιδίου του αδρενεργικού υποδοχέα β2 επηρεάζει τη μακροχρόνια απάντηση στους β2 διεγέρτες και οι ασθενείς που είναι ομοζυγώτες στις μεταλλάξεις Arg-Arg, ίσως θα έπρεπε να αποφεύγουν τους β2 διεγέρτες στη θεραπεία του άσθματός τους¹¹⁰.

Η γενετική διερεύνηση της προδιάθεσης άσθματος είναι σύνθετη. Μερικές φορές ο ίδιος γονότυπος ευθύνεται για προστασία ή κίνδυνο άσθματος, ανάλογα με τις εκάστοτε περιβαλλοντικές επιδράσεις.

ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΩΝ ΤΟΥ ΣΟΒΑΡΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω ότι τουλάχιστον μερικοί ασθενείς με σοβαρό άσθμα χαρακτηρίζονται κατά κύριο λόγο είτε από ουδετεροφιλική είτε από ηωσινοφιλική φλεγμονή στις ενδοβρογχικές βιοψίες^{15,38}. Οι ασθενείς με ηωσινοφιλικό άσθμα, ειδικότερα αυτοί με πρώιμη έναρξη νόσου και σχετική αναδιαμόρφωση αεραγωγών, εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση σχεδόν θανατηφόρων συμβαμάτων. Ωστόσο, είναι δυνατόν να μην υπάρχουν

διαφορές μεταξύ των ηωσινοφιλικών και των μη ηωσινοφιλικών φαινοτύπων²³. Συνδυαζόμενες αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι το σοβαρό άσθμα είναι μια ιστολογικά ετερογενής διαταραχή για την οποία δεν έχει βρεθεί ακόμη μια αντικειμενική μέθοδος διαφοροποίησης των σημαντικών κλινικών υποτύπων.

Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα δεν εμφανίζουν πάντοτε τις ίδιες φλεγμονώδεις διαδικασίες, γεγονός που υποδηλώνει ότι ίσως εκφράζουν και ιδιαίτερους τύπους κυτταροκινών στους αεραγωγούς τους, συγκρινόμενοι με ασθενείς με μη σοβαρό άσθμα. Η ομάδα των Brasier et al.²² ερεύνησε την υπόθεση αυτή συγκρίνοντας με εξειδικευμένες μεθόδους την έκφραση των χαρακτήρων των κυτταροκινών των αεραγωγών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) δυο ισοδύναμων ομάδων ασθενών με σοβαρό και μη σοβαρό άσθμα. Η τελική πρόθεση των ερευνητών ήταν να καθορίσουν επαρκώς τους ασθματικούς φαινότυπους επί τη βάση των μοριακών χαρακτήρων τους. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι 4, ανεξάρτητες θεραπείες, ομάδες (G1-G4) ασθματικών φαινοτύπων μπορούσαν να αναγνωριστούν στατιστικά. Η σύγκριση των ομάδων αυτών μεταξύ τους έδειξε ότι οι ομάδες διέφεραν σε περισσότερες από 15 μεταβλητές με σημαντικότερες τον κυτταρικό πληθυσμό του BAL (ηωσινόφιλα, κυψελιδικά μακροφάγα) και τις μετρήσεις της πνευμονικής λειτουργίας. Η ομάδα G1 περιελάμβανε ασθενείς με σημαντικά μειωμένη FEV1, FVC και αναστρεψιμότητα με τη βρογχοδιαστολή καθώς και υψηλές τιμές IL2 που καθορίστηκαν ως ασθενείς με σοβαρό άσθμα σύμφωνα με τα κριτήρια της ATS. Αντίθετα, η ομάδα G2 περιείχε ασθενείς με τις καλλίτερες τιμές πνευμονικής λειτουργίας και υψηλές τιμές IL-1Ra που καθορίστηκαν ως ασθενείς με μη σοβαρό άσθμα σύμφωνα με τα κριτήρια ATS. Η ομάδα G3 είχε ασθενείς με υψηλές τιμές IL10 ενώ η ομάδα G4 είχε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα IL-2R και άλλες κυτταροκίνες. Ως προγνωστικοί παράγοντες της για την ομάδα του σοβαρού άσθματος (G1) αναγνωρίστηκαν από τη μελέτη των Brasier et al. δέκα κυτταροκίνες που είναι οι παρακάτω ανάλογα με τη σημαντικότητά τους: IL-1Ra, MIP-1a, MIG, IL-15, IL-2R, IP-10, IL-4, IL-6, MCP-1 και IL-2. Επίσης, στη μελέτη αυτή, η στατιστική διερεύνηση έδειξε ότι πρόγνωση της αυξημένης απάντησης στη μεταχολίνη μπορούσε να γίνει με 88% ακρίβεια. Οι κυτταροκίνες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο αυτό ήταν οι IL2, IL4 και IL5. Βάσει αυτής της ταξινόμησης, 3 ξεχωριστές ομάδες με αυξημένη απάντηση στη μεταχολίνη, εμφάνισαν διαφορές στον ηωσινοφιλικό πληθυσμό του BAL και στη PC20 μεταχολίνης.

Αυτή η μελέτη παρείχε την πρώτη απόδειξη ότι συ-

γκεκριμένοι τύποι κυτταροκινών μπορούν να ανιχνευτούν και να ερμηνευτούν στο BAL ασθματικών ασθενών και να συνεισφέρουν έτσι αντικειμενικότερα στην ταξινόμηση της πάθησης. Οι συγγραφείς ερμήνευσαν αυτά τα αποτελέσματα προτείνοντας οι ασθενείς με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά να αποτελούν σύμπλεγμα ετερογενών υποτύπων οι οποίοι μπορούν να διαχωριστούν περαιτέρω επί τη βάση των χαρακτήρων των κυτταροκινών του BAL. Φαίνεται επομένως, ότι στις αναπνευστικές εκκρίσεις αναγνωρίζονται νέες σημαντικές διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες που δείχνουν ότι η μελλοντική έρευνα για την καλύτερη ταυτοποίηση των βιολογικών δεικτών θα είναι εξαιρετικά βοηθητική.

ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΑ ΦΑΙΝΟΤΥΠΩΝ

Οι ασθενείς που πάσχουν από άσθμα εμφανίζουν χαρακτηριστικά διαφόρων φαινοτύπων, γεγονός που δημιουργεί δυσκολίες στην απόλυτη επιλογή ασθενών για συμμετοχή σε επιδημιολογικές ή ερευνητικές μελέτες αφενός, και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών, αφετέρου. Πρόσφατες περιγραφές των ασθματικών φαινοτύπων περιορίζονται από υποκειμενικότητα και πτωχή συνοχή. Επιβάλλεται λοιπόν η δημιουργία ενός συγκροτημένου συστήματος ταξινόμησης που να αξιολογεί την πολυδιάστατη φύση του άσθματος έτσι ώστε να προσδιορίζει υποομάδες ασθενών με τα ίδια χαρακτηριστικά νόσου¹¹. Μια σημαντική μελέτη από τους Haldar και συνεργάτες¹², έχει προτείνει την ανάλυση των ασθματικών πληθυσμών σύμφωνα με συμπλέγματα φαινοτύπων (clusters) που περιλαμβάνουν υποομάδες διαφόρων χαρακτηριστικών του άσθματος, με σκοπό την αρτιότερη ερμηνεία των διαφορών που παρατηρούνται στα αποτελέσματα της θεραπείας του άσθματος. Σ' αυτήν τη μελέτη, ομάδες ασθενών με καθ'υπεροχή ήπια προς μέτρια νόσο, οι οποίες παρακολουθούνταν στη πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, συγκρίθηκαν με ασθενείς με δύσκολο στη θεραπεία άσθμα που αντιμετώπιζονταν στη δευτεροβάθμια φροντίδα υγείας. Συμπληρωματικά οι συγγραφείς αυτής της μελέτης, συνέκριναν διαφορές σε παραμέτρους του άσθματος (συχνότητα παροξύνσεων και μεταβολές στη δόση των κορτικοστεροειδών σε 12 μήνες) σε μια άλλη ομάδα ασθενών με δύσκολο άσθμα, είτε ελαχιστοποιώντας την ηωσινοφιλική φλεγμονή στα πτύελα (στρατηγική θεραπείας καθοδηγούμενη από την φλεγμονή) είτε με την κλασική κλινική αντιμετώπιση της νόσου. Σύμφωνα με τη μελέτη, 2 φαινότυποι (συμπλέγματα χαρακτηριστικών - clusters), το πρώιμης έναρξης ατοπικό άσθμα και το άσθμα παχύσαρκων ασθενών με απουσία

ηωσινοφίλων ήταν κοινά και στους πληθυσμούς με ήπιο ή/και μέτριο άσθμα και στην ομάδα του δύσκολου στη θεραπεία άσθματος με τη διαφορά ότι η βαρύτητα των χαρακτηριστικών του άσθματος κάθε ομάδας ήταν ανάλογη της βαρύτητας του άσθματος. Αντίθετα, δύο άλλοι φαινότυποι (clusters) που χαρακτηρίζονταν από σημαντική ασυμφωνία ανάμεσα στην έκφραση των συμπτωμάτων και στην ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών, όπως είναι το πρώιμης έναρξης ατοπικό άσθμα και το καθυστερημένης έναρξης άσθμα με υπεροχή της φλεγμονής των αεραγωγών, ήταν ειδικό για το δύσκολο άσθμα. Η καθοδηγούμενη από τη φλεγμονή στρατηγική αντιμετώπισης ήταν αποτελεσματικότερη και στους δύο αυτούς τύπους άσθματος: μείωση της συχνότητας των παροξυσμών στο άσθμα με αυξημένη φλεγμονή των αεραγωγών και μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών στο άσθμα με υπεροχή των συμπτωμάτων.

Για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση της νόσου καθοδηγούμενη από την ύπαρξη φλεγμονωδών κυττάρων στα πτύελα, στην περίπτωση του παχύσαρκου μη ηωσινοφιλικού φαινότυπου, ο οποίος στη μελέτη των Haldar et al. ήταν κοινός και στους δύο πληθυσμούς του ήπιου προς μέτριο άσθμα και του σοβαρού άσθματος, τα συμπτώματα δεν συσχετιζόνταν με την ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών. Δεδομένης της αναγνωρισμένης συσχέτισης μεταξύ της ηωσινοφιλικής φλεγμονής και της ανταπόκρισης στα στεροειδή στο άσθμα, η αναφερόμενη αντίσταση στα στεροειδή στους παχύσαρκους ασθενείς¹¹³ μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από τη μη ύπαρξη ηωσινοφίλων στα πτύελα. Επομένως, χρησιμοποιώντας τη συμβατική κλινική στρατηγική αντιμετώπισης του άσθματος, χωρίς έλεγχο του τύπου της φλεγμονής των αεραγωγών, μπορεί να υπάρξει αυξημένη χρήση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση της πάθησης χωρίς ουσιαστική βελτίωση των συμπτωμάτων ενώ, πιθανώς, στρατηγικές που βελτιώνουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία θα μπορούσαν να έχουν καλύτερο αποτέλεσμα.

Το ακόλουθο κεφάλαιο: "Χαρακτηριστικά ασθενών" θα μπορούσε πιθανότατα να εξηγηθεί από την παραπάνω ταξινόμηση των ασθματικών ασθενών και διαφορετικοί τρόποι αντιμετώπισης θα μπορούσαν να δημιουργήσουν μεγαλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να φωτισθούν οι δυσκολίες στον προσδιορισμό των φαινοτύπων.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι περισσότεροι ασθματικοί ασθενείς δεν ακολουθούν τα χαρακτηριστικά ενός και μόνον φαινότυπου αλλά

περισσότερο ταιριάζουν με πολλούς φαινότυπους. Δυο περιπτώσεις ασθενών από την προσωπική μας εμπειρία αναδεικνύουν αυτή την αλληλεξάρτηση φαινοτύπων.

Η πρώτη περίπτωση είναι μια Ελληνίδα που γεννήθηκε πρόωρα το 1964 με μικρό βάρος κατά τη γέννηση (1,5kg). Έχει μια μονοζυγωτική αδελφή με άσθμα. Δεν κάπνισε ποτέ και έχει μη ατοπικό άσθμα και ρινίτιδα από τη πολύ αρχική παιδική ηλικία. Η ασθενής εργάστηκε επί 15 χρόνια σε εργοστάσιο επεξεργασίας βάμβακος από όπου σταμάτησε το 2000 λόγω έντονης δύσπνοιας. Υπάρχουν στο ιστορικό της και συνεχίζουν οι συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο και οι επείγουσες επισκέψεις για σοβαρούς ασθματικούς παροξυσμούς, χωρίς, όμως, ποτέ να έχει διασωληνωθεί. Παρουσιάζει καθημερινά ασθματικά συμπτώματα με συρίττους αναπνοή, βήχα και σφίξιμο στο στήθος που γίνονται εντονότερα κατά την εισπνοή κρύου αέρα, καπνών ή κατά την εποχή της ζέστης καθώς επίσης και με τις αναπνευστικές λοιμώξεις. Με την πάροδο του χρόνου ανέπτυξε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, αυξήθηκε το βάρος της και από το 2002 διαπιστώθηκαν ρινικοί πολύποδες και ιγμορίτιδα. Δεν μπορεί να μειώσει τη μεθυλπρεδνιζολόνη κάτω από 24mg/ημέρα χωρίς να πάθει πιο συχνούς ασθματικούς παροξυσμούς. Εκτός από τη μεθυλπρεδνιζολόνη, η θεραπεία της περιλαμβάνει υψηλές δόσεις συνδυασμού κορτικοειδούς και β2 διεγερτών μακράς δράσης, β2 ταχείας δράσης κατ'επίκληση, αντι-λευκοτριενικό, ομεπραζόλη και ασβέστιο. Τα εισπνεόμενα και συστηματικά στεροειδή ξεκίνησαν τουλάχιστον 30 χρόνια μετά την έναρξη του άσθματός της. Το 2005 έμεινε 2 φορές έγκυος αλλά με αποτέλεσμα παλίνδρομο κύηση οφειλόμενη σε χαμηλό PO₂ και κορεσμό HbSO₂. Η IgE της είναι χαμηλή, και έτσι δεν μπορεί να λάβει αντι-IgE θεραπεία. Το 2006 παρουσίασε υπερθυρεοειδισμό, ο οποίος αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με θυροξίνη, και κατάθλιψη για την οποία δεν δέχεται να πάρει τακτική αγωγή. Στα εξωτερικά ιατρεία ελέγχεται ανά εβδομάδα ή μηνιαίως.

Η εξέταση έδειξε ένα ήπιο cushing προσώπιο. Η αξονική θώρακος δείχνει βρογχεκτασίες, δεν έχει αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (RAST για ασπέργιλλο αρνητικό, αντισώματα αρνητικά) και δεν έχει, επίσης, σύνδρομο Churge-Strauss. Πρόσφατα, η σπιρομέτρηση δείχνει αποφρακτικό σύνδρομο με FEV1/6.7L (34% της αναμενομένης) και FEV1/FVC 62% της αναμενομένης τιμής χωρίς απάντηση στη βρογχοδιαστολή. Η PO₂ είναι 58mmHg και η PCO₂ αυξάνει σε 50mmHg (6.7 kPa). Χρησιμοποιεί O₂ καθημερινά. Δεν μπορεί να εκτελεί εύκολα τις καθημερινές της δραστηριότητες, έχει σοβαρή ιγμορίτιδα

και πυώδη απόχρεμψη στην οποία έχει καλλιεργηθεί στρεπτόκοκκος ή αιμόφιλος και νοσηλεύεται 3 φορές το χρόνο.

Το άσθμα αυτής της ασθενούς είναι κορτικοεξαρτώμενο που απαιτεί υψηλές δόσεις κορτικοειδών από το στόμα αν και έλεγχος του άσθματος δεν επιτυγχάνεται ποτέ πλήρως. Δεν έχει αυξημένα ηωσινόφιλα στο αίμα της, η οποιαδήποτε, όμως, προσπάθεια μείωσης των κορτικοειδών δεν είχε επιτυχία. Επιπλέον, το άσθμα αυτής της ασθενούς παρουσιάζει χαρακτηριστικά και άλλων φαινοτύπων όπως του φαινοτύπου με συχνές παροξύνσεις ή με μόνιμο περιορισμό της ροής καθώς και επαγγελματική έκθεση σε ενδοτοξίνη της σκόνης του βάμβακος που πιθανώτατα επιδείνωσε τα συμπτώματά της. Οι εργαζόμενοι σε επεξεργασία βάμβακος επί περισσότερα από 10 χρόνια παρουσιάζουν μακροχρόνια απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας και πιθανώς μόνιμη σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια^{114,115}. Η ασθενής αυτή είναι σοβαρά καταθλιπτική χωρίς κατάλληλη θεραπεία και όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ψυχολογική δυσλειτουργία θεωρείται ένας από τους πλέον σημαντικούς επιβαρυντικούς παράγοντες για συχνές παροξύνσεις.

Παρ' όλα αυτά, δεν είναι όλοι οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα στην ίδια κατάσταση. Ο δεύτερος ασθενής είναι Έλληνας άνδρας 53 ετών που παρουσιάστηκε σε μας με σοβαρό επιμένον άσθμα και ήθελε να λάβει μέρος σε ερευνητική μελέτη για το άσθμα. Δεν έχει καπνίσει ποτέ και το άσθμα του ξεκίνησε στην ηλικία των 40 χρόνων. Δεν διασωληνώθηκε ποτέ και παίρνει από του στόματος κορτικοειδή για έλεγχο του άσθματος από 4ετίας. Τελευταία αισθάνεται συρίττουσα αναπνοή και σφίξιμο στο στήθος ακόμα και με την ελάχιστη κόπωση. Η θεραπευτική του αγωγή περιλαμβάνει συνδυασμό υψηλών δόσεων στεροειδών ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης. Η FEV1 είναι 0.70L (35% της αναμενομένης) και η FVC 1.4L (60% της αναμενομένης τιμής) χωρίς απάντηση στη βρογχοδιαστολή. Η διαχυτική ικανότης ήταν φυσιολογική. Ο ασθενής επίσης, παρουσιάζει αποφρακτική άπνοια στον ύπνο από το 2004 και χρησιμοποιεί C-PAP, η PO₂ είναι συνήθως περίπου 68mmHg χωρίς αύξηση PCO₂ και παρουσιάζει έναν βαρύ ασθματικό παροξυσμό ανά 2 έτη, περίπου.

Χρειάζεται καθημερινά στεροειδή από του στόματος για αποφυγή επιδείνωσης χωρίς όμως, να βελτιώνονται ούτε τα ημερήσια συμπτώματα ούτε η πνευμονική λειτουργία μετά μακροχρόνια χορήγηση. Επομένως, ο ασθενής ανήκει στο φαινότυπο με μόνιμη απόφραξη της ροής οφειλόμενη πιθανώς σε μερική αντίσταση στα κορτικοειδή και επιπλέον έχει άσθμα όψιμης έναρξης.

Ο ασθενής αυτός, αν και μοιράζεται κοινά χαρακτηριστικά με την προηγούμενη ασθενή, δεν έχει την επιβαρυντική επαγγελματική έκθεση και δεν είναι επιφορτισμένος ψυχολογικά. Αντίθετα, ζει μια σχεδόν φυσιολογική ζωή χωρίς σοβαρά επιβαρυνμένη ποιότητα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πολλοί φαινότυποι του άσθματος έχουν περιγραφεί. Όμως αυτές οι περιγραφές δεν βασίζονται σε απόλυτη κατανόηση της παθοβιολογίας των φαινοτύπων. Συνήθως, είναι δύσκολο να συνδεθούν ή να συγκριθούν οι διάφορες μελέτες που περιλαμβάνουν φαινοτύπους άσθματος όχι καλά διαφοροποιημένους. Σημαντική πρόοδος έχει γίνει στο πρόσφατο παρελθόν σε σχέση με την κατανόηση της παθοβιολογίας του άσθματος. Με την ύπαρξη νέων θεραπειών σημαντική προσπάθεια πρέπει να γίνει προς την κατεύθυνση της αναγνώρισης της αποτελεσματικότητας κάθε θεραπευτικής προσέγγισης. Η πρόοδος της έρευνας επί της συσχέτισης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων καθώς και η συσχέτιση γονοτύπων και φαινοτύπων ως προς την παθοβιολογία του άσθματος προσφέρει περισσότερα δεδομένα ώστε να προσδιορισθούν καλλίτερα οι διάφοροι φαινότυποι. Στη συνέχεια, αυτό θα οδηγήσει στην ταυτοποίηση βιολογικών δεικτών που θα προσφέρουν ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια στον προσδιορισμό των φαινοτύπων με τελικό αποτέλεσμα ασφαλέστερες και αποτελεσματικότερες θεραπείες για το άσθμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Severe Asthma: Definitions, risk factors and phenotype characterization

Penny Moraitaki,
Despina Papamichail,
Niki Georgatou

5th Pneumology Department, Athens Chest Hospital "Sotiria"

Key words:

- asthma
- phenotypes
- severe asthma

SUMMARY. The correct diagnosis of asthma is usually made easily and most patients with asthma respond to therapy. Approximately 5-10% of patients with asthma, however, have disease that is difficult to control despite administration of maximal doses of inhaled medications. It appears that asthma is a heterogeneous disorder which presents not as a single disease but rather as a complex of multiple, separate syndromes that overlap. Although the various different phenotypes of asthma have been long recognized, they are still poorly characterized. Improved phenotypical characterization and understanding of the underlying pathobiology are necessary for linkage of specific genotypes with clinical disease manifestations, for possible development of biomarkers and for devising advanced, phenotype-targeted asthma treatment. This review reports on the asthma phenotypes that have been best described and analyses the methods used to define them. *Pneumon 2010, 23(3):276-292.*

INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by recurrent episodes of symptomatic airflow obstruction and various degrees of hyperreactivity of the airways to non specific stimuli. The recognition that the disease has a chronic inflammatory component has directed treatment towards the early use of inhaled glucocorticoids, which typically produce significant reduction in inflammatory markers and improvement in pulmonary function. A subset of patients, however, in the range of 5% to 10%, with severe or refractory asthma¹ does not respond to glucocorticoid treatment. These patients account for 40% to 50% of the health costs of asthma and incur significant morbidity and decrement in their quality of life^{2,3}.

A phenotype is defined as "the observable characteristics of an organism resulting from the interaction between its genetic make up and the environment". Asthma probably consists of a collection of different phenotypes, rather than one single disease. These phenotypes are all generally categorized under the broad umbrella of "asthma" because they meet the simple criteria for clinical diagnosis of this disease. Studies now suggest that identifica-

Correspondence to:

Penny Moraitaki M.D
Resident in Pneumology
5th Pneumology Clinic,
Hospital for Diseases of the Chest "Sotiria"
152 Mesogion Av.
Athens 115 27, Greece
E-mail: pmoraitaki@gmail.com

tion of the phenotype of asthma in a specific patient can assist in individualized management and treatment. The better understanding of a phenotype is accompanied by improved insight into the genetic and environmental factors involved in the presentation of complex diseases such as asthma. The objective of this review is to define, through characterization of phenotypes, novel points at which immunological and pharmacological interventions can be introduced in the treatment of asthma

THE DEFINITION OF SEVERE ASTHMA

Severe asthma affects a small, but clinically and economically important, proportion of patients with asthma, who experience frequent and/or debilitating symptoms and limitation of their activities. These patients have frequent exacerbations and hospitalizations and account for over half of the costs of the disease and most of its mortality^{4,5}. According to the definition of the Global Initiative for Asthma (GINA), patients should be classified as having severe persistent asthma when they experience daily symptoms, frequent exacerbations, frequent nocturnal asthma symptoms, limitation of physical activities, and forced expiratory volume in 1 sec (FEV₁) or peak expiratory flow (PEF) $\leq 60\%$ predicted and PEF or FEV₁ variability $\geq 30\%$ before initiation of treatment^{4,5}. The GINA definition of severe asthma is imprecise, rendering the guidelines not particularly useful for most research purposes, with the result that investigators have developed more rigorous working definitions for severe asthma that can be implemented consistently in clinical studies. Several different working definitions of severe asthma have been employed in recent studies⁶.

The American Thoracic Society (ATS) in 2000, through an expert workshop, developed a working consensus definition of severe asthma, which although not perfect, remains the "state of the art" in the field. According to the ATS recommendations, up to 10% of asthma patients may be classified as severe, based on the consensus definition of persistent symptoms, air-flow limitation, emergency care visits and treatment (Table 1)^{7,8}.

The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study⁹ used a working definition of difficult-to-control asthma. TENOR subjects were considered to have severe or difficult to treat asthma based on their physicians' diagnosis. Thus, even patients with mild or moderate asthma were eligible for inclusion in the study if their treating physicians considered their asthma difficult to treat and they met all the

TABLE 1. The American Thoracic Society workshop consensus for definition of severe/refractory asthma

Major criteria

- Treatment with continuous or near-continuous ($\geq 50\%$ of year) oral corticosteroids
- Requirement for treatment with high-dose inhaled corticosteroids

Minor criteria

- Requirement for additional daily treatment with a controller medication,
- Asthma symptoms requiring short-acting β -agonist use on a daily or near-daily basis
- Persistent airway obstruction (FEV₁ $< 80\%$ predicted; diurnal peak expiratory flow variability $> 20\%$)
- One or more urgent care visits for asthma per year
- Three or more oral steroid bursts per year
- Prompt deterioration with $\leq 25\%$ reduction in oral or inhaled corticosteroid dose
- Near-fatal asthma event in the past

Severe asthma requires one or both major criteria and at least two minor criteria

other inclusion criteria, namely care from their physician or healthcare provider for at least 1 year and increased use of the healthcare system (i.e., 2 or more unscheduled care visits for asthma or 2 or more oral steroid bursts) and/or high use of antiasthma medication (i.e., currently requiring 3 or more medications to control asthma, the need for high doses of inhaled steroids or current use of oral prednisone $> 5\text{mg/day}$) in the previous 12 months. This approach may have a closer link to the clinical practice of asthma management, but has the disadvantage of variation, or inconsistency in implementation. Despite this limitation, the TENOR study showed that healthcare resource utilization among patients with asthma patients was highest in those who had severe asthma, suggesting that by adding measures of healthcare utilization to the traditional measures of asthma severity, further understanding of disease activity will be achieved.

According to the ENFUMOSA study¹⁰, the definition of severe asthma was based on use of high-dose corticosteroid treatment and one or more exacerbations in the last year. Requirements for additional treatment, abnormal lung function, or specific measures of daily asthma control are not included in the definition. Consequently, the populations of patients with severe asthma enrolled according to the ENFUMOSA definition, although similar in steroid requirements, were different from those enrolled in studies according to the ATS consensus definition.

It is apparent that, at present, the picture of the diagnosis of "severe asthma" or "severe refractory asthma" is complex. No single measure is a valid discriminator and even two or three variables in combination fail to differentiate moderate from severe asthma. The latest definition, given 2 years ago, is as follows: "severe asthma is diagnosed in patients with refractory asthma that remain difficult to control despite a thorough re-evaluation of the diagnosis and after >6 months of close follow-up by a physician specializing in asthma"¹¹.

Recently, guidelines have started to move away from the concept of severity of asthma and focus on monitoring and treatment according to levels of control. Asthma control represents the extent to which the clinical manifestations of asthma have been removed or reduced by treatment. Asthma severity is defined by the intensity of treatment required to achieve good asthma control and therefore should always be assessed only during treatment⁵.

RISK FACTORS FOR SEVERE ASTHMA

Epidemiological studies have examined the relationship between possible risk factors and asthma severity. The Leiden Group (ten Brinke et al)¹², conducted a study in which 13 clinical and environmental factors, all potentially associated with recurrent exacerbations, were investigated in 136 patients with severe asthma. The results showed that frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma are strongly associated with psychological dysfunction (OR 10.8), recurrent respiratory tract infections (OR 6.9), gastro-oesophageal reflux (OR 4.9), severe paranasal sinus disease (OR 3.7) and obstructive sleep apnoea (OSA) (OR 3.4). It was also found that atopic patients, in particular those with specific IgE to house dust mite or cockroach, had >10-fold increased odds for frequent exacerbations compared with nonatopic patients. Identification and management of these specific factors might result in reduction of exacerbation rate, improved quality of life and better control of the disease.

The ENFUMOSA study showed that female sex, obesity and the lack of atopy were associated with more severe disease expression, while no childhood risk factors were identified^{10,13}. More recently, data from the TENOR study showed that factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission were younger age, female sex, non-white race, BMI ≥ 35 kg/m², post-bronchodilator FEV₁ <70% predicted, a history of pneumonia, diabetes, intubation for asthma and three or more steroid bursts

in the previous 3 months¹⁴. A final risk score ranging from 0–18 was derived from the logistic regression model in this cohort, which was highly predictive of hospitalization or emergency department (ED) visits. Scores of 0–4 represent low risk, scores of 5–7 moderate risk and a score of ≥ 8 represents high risk (Table II)¹⁵.

TABLE II. TENOR risk score for severe asthma exacerbations

Points	Variables
3	Age yrs
0:	≥ 60
1:	50–59
2:	35–49
3:	18–34
1	Sex
0:	Male
1:	Female
2	Race/ethnicity
0:	White
2:	Non-white
1	BMI (kg/ m²)
0:	<35
1:	>35
2	Lung function
0:	Post % pred FVC >70
2:	Post % pred FVC <70
1	Previous history of pneumonia
0:	No history
1:	Previous history
1	Currently has diabetes
0:	No
1:	Yes
1	Currently has cataracts
0:	No
1:	Yes
1	Ever intubated
0:	No
1:	Yes
3	Steroid bursts in last 3 months
0:	0 steroid bursts
1:	1 steroid bursts
2:	2 steroid bursts
3:	>3 steroid bursts
1	Nebuliser ipratropium bromide
0:	No
1:	Yes
1	Systemic corticosteroids
0:	Less than every other day
1:	At least every other day
18	Total possible score

BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity.

In contrast to the ENFUMOSA patients, the TENOR cohort had a very high rate of skin test positivity for allergy¹⁶, and an association of IgE levels with asthma severity among younger patients¹⁷. In female children and adolescents, increased body weight was found to be associated with asthma severity¹⁸.

Compared with low risk scores (0–4 points), a TENOR risk score of moderate magnitude (5–7 points) reflects a 3.5-fold higher risk of an emergency department visit or hospitalization; a high value (>8 points) reflects a 12-fold higher risk¹⁴.

PHENOTYPICAL CATEGORIES OF SEVERE ASTHMA

Numerous classifications of asthma have been made, based on cause (allergic, nonallergic, occupational), pathology (eosinophilic, noneosinophilic), severity and physiological parameters (type I brittle, type II brittle)¹⁹.

Allergic and non-allergic asthma are probably the best known and most commonly discussed phenotypes, but the determination of additional phenotypes has recently been considered necessary in asthma control. Asthma phenotypes based on age of onset, type of inflammation, pattern of severity and various other clinical characteristics have been recognized and used in clinical management, but they are poorly characterized and the underlying pathobiology is not well-defined.

A multiplicity of reviews or original studies have been published which report and analyse the broad categories of phenotypes^{6,10,20-22}. A systematic review by S. Wenzel²³ proposes the classification of phenotypes into three categories: phenotypes defined by clinical or physiological criteria (severity-defined, exacerbation-prone, defined by chronic restriction, treatment-resistant, defined by age at onset), phenotypes related to specific triggers (aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs, environmental allergens, occupational allergens or irritants, menses, exercise) and phenotypes defined by their pathobiology (eosinophilic, neutrophilic, pauci-granulocytic). This categorization is not intended to imply that there is no overlap between these groups; on the contrary, there is substantial interaction among the groups, as is shown from the common clinical picture of patients with asthma.

The aim of this review is to describe some of the characteristic features of the severe asthma phenotypes.

Severity-defined asthma

It has been suggested that definitions of asthma

developed on the basis of lung function, symptoms and use of medication are not adequate for predicting either the course of asthma, the control of the disease or the response to treatment^{24,25}. Treatment can significantly reduce asthma symptoms to a point where they are no longer troublesome. The term severe-refractory asthma is applied when there is inability of the appropriate treatment to reduce the symptoms to a sufficient degree for the patient to achieve good asthma control. For this reason, the severity of asthma must be evaluated only after at least six months of adequate treatment, but also after effective management of possible co-morbidities (rhinitis, gastro-oesophageal reflux, psychological dysfunction and others) and exacerbating environmental factors (allergens, occupational exposure)²⁶. Poor compliance with treatment is also an important factor in patients with refractory asthma and must be taken into consideration before applying the phenotype of severe asthma to a specific patient.

Asthma severity may be influenced by the underlying disease activity and by the phenotype, both of which may be further described using pathological and physiological markers. These markers can also act as surrogate measures of future risk. Many biomarkers have been proposed for distinguishing between mild and severe asthma, but few have been confirmed by multiple studies. Such possible biomarkers include transforming growth factor β (TGF β), interleukin (IL) 11, tumour necrosis factor α (TNF α), and IL-8²⁷⁻³². Results from recent studies indicate that specific patterns of cytokines can be detected in bronchoalveolar lavage (BAL) from patients with asthma, which may in the future provide information for the more objective classification of asthma phenotypes, but this needs further investigation. This approach indicates that important new diagnostic and prognostic information is available in airway fluids and that future research in biomarker identification is likely to be fruitful.

Exacerbation-prone asthma

Almost all patients with asthma will have at least one moderate-to-severe exacerbation, but some patients with asthma appear to be predisposed to frequent exacerbations, which can be very severe. This exacerbation-prone asthma phenotype accounts for more than 40% of the patients with severe asthma in the Severe Asthma Research Programme (SARP) Database sponsored by the US National Heart, Lung, and Blood Institute³³. Since exacerbation-prone asthma is a hallmark of severe disease and poor outcome, the identification of immunopathological

factors that distinguish this phenotype is important. In studies from SARP, logistic regression analysis results suggested that several factors independently contribute to the severe exacerbating phenotype, including low FEV₁, African race, early age at onset, and a history of exacerbation in response to aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs, or before menses³⁴. Other researchers have suggested that psychological disorders, including depression and anxiety, contribute to non-compliance and affect the frequency of exacerbations³⁵. Patients with exacerbation-prone asthma appear to have a blunted dyspnoea response to worsening of airway obstruction, which can cause delayed recognition of symptoms^{36,37}. This blunted dyspnoea response has been associated with an increase in eosinophilic inflammation, but conversely, other studies suggest that chronically high numbers of eosinophils in the airways are associated with increased susceptibility to exacerbations and with increased awareness of dyspnoea³⁸.

In the study of ten Brinke et al.¹², which was one of the most important studies on severe asthma with frequent exacerbations, the patients with frequent exacerbations experienced a total of 186 severe exacerbations, 37 hospital admissions, 335 hospitalized days and 69 emergency visits, in comparison with 24, 1, 10 and 15, respectively, in the control group with only one exacerbation in the last 12 months. The patients with frequent exacerbations were significantly younger (mean 38 years vs 47 years) and had shorter asthma duration (median 12 years vs 24.5 years), and more often had a positive family history for asthma and a positive atopic status. No significant difference was detected between the groups in the daily dose of inhaled corticosteroid or smoking history. Bronchodilator reversibility and airway hyperresponsiveness were increased in the patients with more than three exacerbations compared with the control group, but this difference disappeared after correction for age and asthma duration.

Fixed airflow limitation (chronic airflow restriction)

Some patients with asthma present with marked airflow restriction but do not have serious symptoms or frequent exacerbations. Studies from the US National Heart, Lung, and Blood Institute Children's Asthma Management Program (CAMP) suggest that only a fraction of patients with childhood-onset asthma develops progressive loss of lung function over a 5-year period³⁹. These children are more likely to be boys and are less allergic and less predisposed to exacerbations than the children with asthma who have no loss of lung function. Similar outcomes have

been seen in the TENOR study of more than 4,000 patients with severe or difficult to treat asthma²⁴.

The findings of both CAMP and TENOR studies suggest that allergic features in asthma are more likely to be associated with exacerbation-prone or difficult to control asthma than with the phenotype associated with persistent severe airflow restriction. Whether or not allergic processes protect against profound loss of lung function is not known. No reported studies have differentiated patients with progressive loss of FEV₁ from those without, in terms of lung pathology, partly because there have been few longitudinal studies of asthma. Genetic studies have identified single nucleotide polymorphisms in ADAM33, IL-4, IL-4R and TGFβ1, each associated with lower than normal lung function. IL-4 single nucleotide polymorphisms have also been associated with near-fatal exacerbations of asthma.

Fixed airflow limitation is attributed to airway remodelling; a process that includes subepithelial basement membrane fibrosis, epithelial goblet cell hyperplasia, increase in blood vessels and proliferation of airway smooth muscle, along with increased mass because of hyperplasia and hypertrophy⁴⁰, and has been associated with the ADAM33 gene⁴¹. Observations suggest the presence of heterogeneous fibroblast types in asthmatic airways and distal lung⁴².

A large subset has been identified of patients with severe asthma who manifest chronic airflow obstruction. The specific definition of chronic airflow obstruction varies, however; for example, ten Brinke et al⁴³ used a cutoff point of postbronchodilator FEV₁ <75% predicted, whereas Bumbacea et al⁴⁴ used a value of postbronchodilator FEV₁ <50% predicted. In both of these studies patients with chronic airflow limitation were older and had longer duration of disease. They also had elevated residual lung volumes consistent with air trapping, but normal diffusion capacity which is not suggestive of emphysema. Bronchial wall thickening seen on high-resolution computed tomography (CT) scan was associated with chronic airway obstruction. Patients with fixed airflow obstruction are often grouped under the heading of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and some international guidelines recommend classifying asthma with fixed airflow obstruction as COPD. Indeed, both COPD (induced by smoking or other noxious agents) and asthma may be associated with a decline in lung function that causes fixed airflow obstruction. Subjects with a history of asthma were found to have significantly more eosinophils in peripheral blood, sputum, BAL, and airway

mucosa; fewer neutrophils in sputum and BAL; a higher CD4+/CD8+ ratio of T cells infiltrating the airway mucosa, and a thicker reticular layer of the epithelial basement membrane. They also had significantly lower residual volume, higher diffusing capacity, higher exhaled nitric oxide (NO), a lower high-resolution CT scan emphysema score, and greater reversibility to bronchodilator and steroids. Thus, despite similar fixed airflow obstruction, subjects with a history of asthma have characteristics distinct from those with a history of COPD, and should be identified and treated⁴⁵.

Treatment (Steroid) resistant asthma

In most patients with asthma, glucocorticoid therapy influences inflammatory and structural cells beneficially, targeting sources of airflow limitation, including airway smooth muscle contraction, mucosal oedema, airway inflammation, increased mucus secretion and airway remodelling. Up to 10% of patients with asthma, however, demonstrate poor response to glucocorticoid therapy and experience frequent exacerbations and limitations of everyday activity and quality of life⁴⁶. Corticosteroid-resistant or poorly-responsive asthma can be seen at all levels of asthma severity, but usually this phenotype of asthma is expressed in severe asthmatics, since the main treatment for asthma, the steroids, are not effective. Steroid resistant asthma was believed to be due to a defect in the response of the patient to corticosteroids that diminishes their anti-inflammatory effects. However, there are many different mechanisms for steroid resistance, as shown in recent studies, including decreased glucocorticoid receptor (GR) density, distorted affinity of ligand for the GR receptor, diminished capacity of the GR to bind with DNA, and increased expression of inflammatory transcription factors, e.g. NF- κ B and activator protein-1, that compete for DNA binding⁴⁷.

Increased gene transcription is associated with an increase in histone acetylation induced by histone acetyltransferase⁴⁸, while hypo-acetylation is correlated with reduced transcription or gene silencing which is controlled by histone deacetylases (HDACs). HDAC2-mediated GR deacetylation enables GR binding to the NF- κ B complex, thus reducing inflammatory gene transcription induced by NF- κ B⁴⁹. A defect of GR deacetylation caused by impaired HDAC 2 has been proposed as a molecular mechanism causing glucocorticoid insensitivity through NF- κ B mediated gene expression. Loss of HDAC2 did not reduce GR nuclear translocation, GR binding to glucocorticoid response element (GRE) on DNA, or GR-induced DNA or

gene induction, but it inhibited the association between GR and NF- κ B⁵⁰. HDAC activity and HDAC2 expression are decreased in lung macrophages and peripheral lung tissue obtained from patients with COPD, a disease relatively insensitive to steroids, and this reduction correlates with disease severity⁵¹. Ito et al., in 2006⁵⁰ showed that overexpression of HDAC2 was able to restore glucocorticoid sensitivity in steroid insensitive diseases such as COPD. Theophylline has been shown to restore HDAC activity and reverse steroid insensitivity in COPD⁵². Th-2 cytokines have also been proposed to play a part in severe corticosteroid refractory asthma with CD4+ T-cells from Patients with refractory asthma being less able to produce the anti-inflammatory cytokine IL-10 in response to dexamethasone than cells from patients sensitive to corticosteroids²⁶.

The types of inflammatory cells in the airways of some patients may predict responsiveness to glucocorticoid therapy⁵³. The absence of eosinophils, as indicators of inflammation, predicts reduced response to corticosteroids. Multiple regression analysis revealed that sputum eosinophilia and FEV₁ were independent significant predictors of FEV₁ increase after treatment. Conversely, the FEV₁ and PD20 of asthmatics with low sputum eosinophilia were not positively affected by inhaled corticosteroid treatment. Neutrophil counts were higher in those patients with low baseline airway eosinophilia. Increased sputum neutrophils indicate poor response to steroids. These studies could possibly explain the poor response of people with asthma who smoke to corticosteroid therapy, since smokers are likely to have higher sputum neutrophil counts⁵⁴. Other types of cells that are involved in steroid resistance are the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and alveolar macrophages (AMs). These cells from patients with severe asthma are less sensitive to inhibition by dexamethasone of pro-inflammatory cytokines release, when compared with cells from patients with well-controlled non-severe asthma^{55,56}. The mechanisms underlying this poor suppressive response to corticosteroids in severe asthma are unclear, but AMs from patients with severe asthma demonstrated a greater degree of activation of p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK). This serine-threonine kinase acts on a variety of substrates, including transcription factors, such as nuclear factor (NF)- κ B and activator protein-1, and has been implicated in inflammation, cell proliferation and cell death relevant to asthma pathophysiology⁵⁷. Recent findings suggest that anti-IgE might benefit patients with glucocorticoid-resistant asthma⁵⁸. On the other hand, strategies using

anti-TNF α have produced conflicting results⁵⁹, while a recent study by Wenzel et al⁶⁰ showed very disappointing results concerning this type of asthma. Further research is needed to identify additional and perhaps better non-invasive biomarkers related to this phenotype in order to move in the direction of targeted therapy.

Asthma defined by age at onset (occurrence through the lifespan)

The age at which a patient develops asthma differentiates phenotypes. Early onset or late onset asthma can both be associated with exacerbation-prone asthma, thus participating in the group of risk factors for severe asthma⁶¹. Asthma can begin at anytime during life; however, recent evidence indicates that most patients with asthma experience their first symptoms before the age of 5 years.

The origins of childhood asthma lie in a complex interplay of genetics, environmental exposure and immune and pulmonary system development. Children with early onset asthma usually have a family history of atopy and/or asthma and a history of eczema. The maternal history is most strongly associated with susceptibility in the child, implying both genetic and environmental components²⁰. Clearly, environmental exposures play a critical role in determining early disease susceptibility. Most 'early-onset' asthma, defined as onset before the age of 12 years, has an allergic component and patients develop symptoms after exposure to triggers⁶². Conversely, intrinsic asthmatics are probably a population with a great number of patients with late onset asthma⁴³. Generally, early-onset asthma seems to be a more homogeneous disease than late-onset asthma, to which a mix of allergic, infectious and other factors contribute^{33,61}.

In many children, symptoms of asthma and wheezing improve with age, but 30% - 40% continue to have recurrent episodes as adults. Despite their longer disease duration, people with early-onset asthma appear to have marginally better lung function than those with late-onset disease. Miranda et al⁶² reported findings in adult patients with late onset asthma who showed marginally worse lung function than those with early onset disease, despite a shorter overall duration of disease. In the study by Jenkins et al⁶³, the disease severity in children and adults whose onset of asthma occurred in childhood was related to disease duration, but this did not apply to patients with onset of asthma in adulthood. Burrows et al⁶⁴ noted that patients with adult-onset asthma display a steep loss in lung function soon after the diagnosis is

made, followed by relatively stable lung function thereafter. The mechanisms involved in the apparent rapid decline in lung function among the adult-onset asthma patients are presently not understood. It is possible that some of these patients may have had unrecognized asthma for years, the diagnosis being made only after a significant degree of lung function loss. Alternatively, according to Jenkins et al⁶³, adult-onset asthma may be associated with a greater degree of airway inflammation and/or more repair processes, resulting in rapid airway remodelling. Ten Brinke et al⁴³ found that adult-onset asthma was a significant risk factor for chronic airway obstruction [odds ratio (OR) 3.3], and that patients whose asthma was late in onset were less likely to be atopic on skin testing, tended to have lower IgE levels, and had fewer symptoms with allergen exposure. These findings suggest that there may be significant pathophysiological, and perhaps mechanistic, differences between early-onset and late-onset asthma.

Allergic asthma

Allergic sensitization is the basis of allergic asthma and is one of the most common asthma phenotypes. The presence of allergic characteristics can be associated with better overall lung function, but with more exacerbations than non-allergic asthma. It is particularly common in childhood asthma, but is also frequently found in adults⁶⁵. By 10 years of age, allergic asthma is the dominant form of the disease. A family history of asthma and early exposure to allergens are probably important in the initiation of allergic asthma, but the mechanisms by which some children develop asthma, while others have non-respiratory allergic manifestations are not understood⁶⁶. The age of exposure to specific allergens is possibly critical in the process of developing asthma later in life; early exposure could be more relevant than later exposure. The findings of studies on exposure to high concentrations of cat allergen up till the age of 3 years imply that an immune response, not associated with asthma symptoms, can be induced and this situation should be considered to be a form of tolerance. There is evidence that children raised in a house with a cat are less likely to become allergic to cat allergens or to the development of asthma^{67,68}. Also, early sensitization to dust mite allergens is more significant in relation to asthma than sensitization after 3 years of age^{69,70}.

The early phase of the response is triggered when an atopic individual encounters the allergen, and is characterized by release of both preformed and newly synthesized

mediators, such as leukotrienes (LT), histamine, prostaglandins and cytokines, which induce bronchoconstriction and oedema. The late phase is characterized by the influx and activation of lymphocytes and other inflammatory cells that, in turn, increase production of pro-inflammatory cytokines.

It appears that the immune response in allergic and, perhaps, in other forms of asthma, is heterogeneous, which probably contributes to heterogeneity in clinical phenotypes. Over 100 genes have been implicated in allergic asthma, but the genetics of the disorder are complex and are modulated by environmental exposures. None of the genes have been shown to contribute to risk in all populations.

Targeted therapies, such as immunotherapy or monoclonal antibody treatment, are available for the treatment of asthma. In studies of the IgE antibody, omalizumab, an allergic phenotype was defined only by the presence of allergen-specific IgE measured by skin-prick or serum testing^{71,63}. Analysis of these and other trials, as well as clinical experience, suggests that not all people with allergic asthma diagnosed by these tests respond to anti-IgE therapy. Whether a better definition of allergic asthma or its biomarkers could enhance the ability to identify patients who will respond to this treatment, is not clear.

Occupational asthma

The occupational asthma phenotype might account for up to 15% of adult-onset asthma and can cause frequent severe exacerbations¹². Occupational asthma does not differ in its clinical and pathological features from non-occupational asthma, but it has several sub-phenotypes which result from both immunological and non-immunological mechanisms. Immunologically mediated occupational asthma appears after a latency period of exposure necessary for the worker to acquire immunological sensitization to the causal agent. This type encompasses both occupational asthma that is induced by an IgE mechanism (most high- and some low-molecular-weight agents), and occupational asthma in which an IgE mechanism has not been demonstrated consistently (low-molecular-weight agents, such as diisocyanates, western red cedar, and acrylates). Nonimmunological occupational asthma is characterized by the absence of a latency period. It occurs after accidental exposure to high concentrations of a workplace irritant. This clinical entity has been defined as irritant-induced asthma. The most definitive form of irritant-induced asthma is "reactive airway dysfunction syndrome" (RADS) which occurs

after a single exposure to high levels of an irritating vapour, fume, or smoke. In addition, work-related asthma encompasses variant syndromes, including eosinophilic bronchitis and asthma-like disorders caused by exposure to organic dusts⁷³.

The airway inflammation in immunologically mediated occupational asthma is characterized by the presence of eosinophils, lymphocytes, mast cells and thickening of the reticular basement membrane⁷⁴. In contrast, in occupational asthma caused by irritant chemicals, the pathological changes consist of fibrosis of the bronchial wall and epithelial denudation and fibrino-haemorrhagic exudates in the submucosa, without eosinophilic inflammation⁷⁵. Although this type of occupational asthma can retreat if the patient promptly discontinues exposure to the offending agent, once the process is established, immunological phenotypes can continue independently of exposure⁷³.

Aspirin-induced asthma

Asthma that is induced by aspirin and other nonsteroid anti-inflammatory drugs is commonly referred to as aspirin-sensitive asthma (AS-asthma). It is among the most easily identified phenotypes because of the specificity of the trigger. Estimates vary, but prevalence is likely to be approximately 10–20% of the adult asthma population⁷⁶. AS-asthma patients are likely to be female and suffer from more severe disease. It is associated with raised airway leukotrienes, and high numbers of eosinophils in both tissue and blood, but little evidence of atopy⁷⁷. The most clinically distinctive patterns associated with aspirin sensitivity are severe rhinosinusitis and nasal polyps, and adult onset asthma. Nonsteroid anti-inflammatory drug sensitivity does not appear to be mediated by IgE, but is related to altered eicosanoid metabolism. Increased levels of cysteinyl LT and increased expression of CYSLTR1 are characteristic findings associated with this phenotype, suggesting that its pathogenesis may be related to an enhanced inflammatory response due to overexpression of cysteinyl LT and CYCLTR1⁷⁸.

Although this phenotype is very distinct clinically and pathologically, the underlying pathogenesis remains poorly understood. Genetic studies have shown that mutations in the LT synthesis pathway affect this phenotype, but these distinctions alone are not sufficient to explain the adult onset of the disease, which suggests an additional environmental (perhaps viral) element in its pathogenesis²³. Recent studies have also suggested alterations in cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 and

lipoxin metabolism. A number of single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been identified in the leukotriene C4 synthase, 5-lipoxygenase, CYSLT1 and -2 genes, TBX21 (which encodes the transcription factor Tbet), and prostaglandin E2⁷⁸. The cyclooxygenase-2 and thromboxane A2 receptor genes, while not associated with AS asthma per se, may all have functional effects.

The asthma in aspirin sensitive patients can be difficult to control, as it frequently does not respond well to corticosteroids. LT receptor antagonists can be helpful, but, as with other asthma phenotypes, not all patients respond well to this treatment option.

Peri-menstrual asthma

Hormonal disturbance is a risk factor for frequent severe exacerbations. Menses-related asthma is the least well characterized of the trigger-induced subtypes. It probably only occurs in a small proportion of women with asthma, but it can be severe. There is no generally accepted definition of perimenstrual asthma (PMA) and most authors have generally relied on self-reported worsening of asthma symptoms in the perimenstrual phase. Currently, PMA is defined as an increase in asthma symptoms or a decrease in lung function immediately preceding or during the menstrual phase of the female cycle. Perimenstrual worsening of asthma has been documented in 30% to 40% of asthmatic women⁷⁹.

Although a role of sex hormones in asthma pathogenesis has been assumed for some time, the actual hormonal mechanisms for these effects are not clear. Depending on the environment, both oestrogen and progesterone have the potential to act as proinflammatory or anti-inflammatory hormones.⁸⁰ Female sex hormones exert effects on several inflammatory mediators, on neutrophils, IL-8 and on monocyte chemotactic protein. An intriguing possible explanation for cyclic changes in the severity of asthma is that the TH1/TH2 balance varies with the menstrual phase, shifting more toward the TH2 profile in peripheral blood perimenstrually⁷⁹.

Oestrogens have been shown to alter cortisol production, clearance and metabolism. Progesterone exerts a competitive action with cortisol for the binding site of the corticosteroid-binding globulins, and oestradiol enhances corticosteroid-binding globulin production. Significant variation in theophylline levels caused by higher clearance during the menstrual phase compared with that during the follicular phase has been demonstrated.^{79,81}

The following patient characteristics are associated with PMA: 1) longer menstruation, more pronounced

premenstrual tension, and a higher incidence of allergic, infective and psychological factors, 2) increased severity of asthma (more symptoms, rescue medication, lower PEF and FEV₁), 3) up to 3 times more frequent visits to emergency departments for their asthma than men, and this is linked to the perimenstrual phase of their cycle, and 4) PMA attacks have also been associated with frequent hospitalizations and even mechanical ventilation.^{79,81}

Inflammatory phenotypes

The understanding of asthmatic inflammation is perhaps the most important advance in elucidation of the pathogenesis of the disease and in deciding the appropriate treatment for asthma. This led to the widespread use of inhaled corticosteroids and their position as the gold-standard for asthma treatment. Inflammatory phenotypes of severe asthma can be characterized by persistence of eosinophilic or neutrophilic infiltration, although in some cases, no inflammatory infiltration is noted (paucigranulocytic).²³ These phenotypes are becoming increasingly associated with distinct clinical and physiological inflammatory and repair processes.^{15,38}

Usually, inflammatory cells are present and activated in the airways of patients with severe asthma and persist despite treatment, but their relevance to the control and severity of the disease is largely unknown. These cells include not only eosinophils and neutrophils but T lymphocytes, mast cells and macrophages, while structural cells are also involved in the inflammatory reaction and remodelling in asthma.

Eosinophilic asthma

Eosinophilic asthma is the best studied pathological phenotype. Eosinophils have been reported, in various numbers, in the sputum, BAL and endobronchial biopsies of many people with asthma. Studies that have defined an eosinophilic phenotype by sputum or biopsy testing in patients with varying severities of asthma consistently show that around 50% of patients have eosinophilic involvement.³⁸

Eosinophils may be an important biomarker of some key features of severe asthma. For example, Bumbacea et al.⁴³ related the presence of chronic airway obstruction with an increase of eosinophils in both the sputum (>2%, OR=7.7) and the blood (OR=6.3). Using criteria initially suggested by Wenzel and Busse,⁷ severe asthma can be characterized as eosinophil positive (EOS +) or negative (EOS -), according to the presence or absence of eosi-

nophils in endobronchial mucosal biopsy; EOS- biopsies tend to be neutrophils enriched. The eosinophil, with its capacity to release a range of inflammatory mediators, is often seen as the principal inflammatory cell linked to airway dysfunction in asthma. Some researchers have suggested that eosinophilic inflammation increases with the severity of disease, but recent findings question the pivotal role of the eosinophil in asthma pathogenesis.^{82,83} Persistent airway eosinophilia and T-cell activation in the presence of corticosteroids has been found in studies of chronic asthma^{38,84,85} implying that corticosteroids are not adequately suppressing the inflammatory process. The ENFUMOSA study,¹⁰ although unable to demonstrate significant differences in the circulating eosinophil count between the patient groups, found that the persistence of eosinophils in induced sputum and the presence of increased urinary LTE4 and EPX, despite inhaled and oral corticosteroid treatment, show that the inflammatory response in severe asthma is inadequately controlled. Miranda et al.⁶² showed that 2/3 of the severe asthmatic patients in their study had biopsy evidence of eosinophil infiltration, in spite of long-term high-dose oral corticosteroid treatment, which suggests resistance to the beneficial anti-inflammatory effects of inhaled and oral steroids.

Persistent eosinophilic inflammation in severe asthma is often associated with adult-onset disease and with aspirin sensitivity. Patients with eosinophilic inflammation frequently have more severe symptoms, worse disease control, and a greater risk of exacerbations than patients with other pathological phenotypes of asthma.^{25,86}

The mechanisms of eosinophilic inflammation are not well defined. Identification of an eosinophilic phenotype has traditionally been made by sputum analysis or endobronchial biopsy. Additionally, exhaled NO concentration has been proposed as a tool for identifying patients with persistent eosinophilic inflammation.^{87,88} Generally, the exhaled NO concentration correlates with the number of eosinophils in sputum or biopsy samples, even in patients on high doses of corticosteroids⁸⁸. Treatment strategies that use exhaled NO to control steroid dosage have been controversial in the past⁸⁹, but recent studies have produced satisfactory results on this issue^{90,91}.

Whether eosinophilia is a permanent phenotype or one dependent on the current treatment and level of disease control remains to be seen. Despite the evidence in support of a persistent eosinophilic phenotype in a proportion of patients with moderate-to severe asthma, two studies suggest that eosinophilic inflammation might be present in a greater proportion of patients with asthma

than previously believed, since this inflammation could be present in a distal portion of the lung that is not assessed by standard methods. In one study, about 50% of patients with severe asthma that had previously been identified as non-eosinophilic were found to have eosinophilic inflammation in the distal lung^{23,92}.

Perhaps the greatest validation of the importance of defining a specific phenotype is that phenotypic assessment improves treatment. Studies that selected an eosinophilic endpoint in their design support the idea that identification and modification of the level of eosinophilic inflammation can lead to improved outcomes. Two large-scale, long-term studies have compared a basic "guidelines" approach to therapy with an approach in which the sputum eosinophil count dictated which intervention was used.^{25,93} In these studies, treatment was designed to lower the number of sputum eosinophils to less than 3% of the total inflammatory cells. This led to fewer severe exacerbations of asthma and no overall change in the corticosteroid dose compared with the "guidelines" approach.

The mechanisms of eosinophilic inflammation are not well defined. Although both IL-5 and the chemokine eotaxin, both of which have eosinophilotactic activity, have been reported to be increased in asthma, studies that aimed to inhibit these pro-eosinophilic mediators were not accompanied by clinical efficacy.^{82,94} Recent studies of targeted therapy, however, such as those using Mepolizumab, a humanized monoclonal antibody (mAb) with potent IL-5 neutralizing effects, performed specifically in a cohort with eosinophilic asthma, showed that in addition to reduction of eosinophils, a reduction of the number of exacerbations has also occurred.^{95,96} Mepolizumab therefore, could be a potential treatment for eosinophilic diseases.

Neutrophilic asthma

Severe asthma may also be associated with neutrophilic inflammation,^{10,97} but the precise role of neutrophils remains to be determined. Many patients with neutrophilic inflammation have concomitant eosinophilic inflammation seen on tissue biopsy, while sputum assessment might show a clear predominance of either neutrophils or eosinophils.³⁸ Neutrophilic asthma is seen most commonly in patients with severe disease and has been reported in autopsies of patients who died soon after the onset of a severe exacerbation.⁹⁸

The cause of neutrophilic inflammation in asthma is not well understood. The association with severe asthma

could be caused by treatment with high doses of corticosteroids, which have been shown to decrease the apoptosis of neutrophils *in vitro*.⁹⁹ Neutrophilia may represent a continuous influx of cells from the bloodstream due to continuous antigenic stimulation of the bronchi, or it may be influenced by high levels of steroid treatment. Several mediators linked to neutrophil LT B4, IL-8, macrophage inflammatory protein-1a and TNF α) have been shown to be increased in severe asthma⁹⁷. They induce neutrophil chemotaxis, activation and survival and upregulate endothelial adhesion molecules. Epidermal growth factor receptor (EGFR), a marker of epithelial stress/damage, is increased in proportion to disease severity. EGFR expression in the bronchial epithelium correlates with IL-8 indicating that EGFR can also contribute to this sustained neutrophilic inflammation¹⁰⁰.

This phenotype seems to be less responsive to corticosteroid therapy than eosinophilic asthma.¹⁰¹ Anti-neutrophilic treatment has not been systematically studied. Thus no studies have successfully targeted treatment of this pathological phenotype.

Paucigranulocytic asthma

Asthma has been thought of as an inflammatory disease for the past 20–30 years, yet studies suggest that asthma can present in the absence of an identifiable influx of inflammatory cells such as eosinophils, neutrophils, or lymphocytes³⁸. Inflammation might take less traditional forms, perhaps caused by activation of resident cells, such as mast, epithelial, or smooth muscle cells. Unfortunately, no biological markers have been identified for this paucigranulocytic phenotype. Some studies suggest that these patients do not respond to corticosteroid therapy, and might benefit from reduction in their corticosteroid dose¹⁰², but the inflammation might increase during exacerbations in these patients or in response to corticosteroid dose reduction, resulting in the asthma becoming granulocytic in phenotype.

Genes and asthma

A number of genes have been identified that contain polymorphisms which influence immune or pulmonary development and response to environmental exposures, perhaps increasing the risk for development of asthma. Over 100 genes have been reported to be associated with asthma or related phenotypes. Among these are: NOS3, FCER1B, IL4RA, ADAM33, GRPA, SPINK5, ORMFL3, MYLK, ECP, CYLTR1, CD14 and some of the Toll-like recep-

tors, among others.¹⁰³⁻¹⁰⁷ In the period 2006-2007 alone, 53 novel candidate gene associations were reported¹⁰⁸. It has been suggested that certain genotypes may be associated with asthma which persists into adulthood. One study found that Arg16–Gly27 homozygotes are more likely to have recurrent wheezing as adults; however, this genotype is of low frequency (3%) in wheezing adults¹⁰⁹. Furthermore, the genotype of β 2 adrenergic receptor affects the long-term response of β 2 adrenergic agents and patients homozygotic to Arg-Arg mutations should possibly avoid β 2 agents for the treatment of their asthma¹¹⁰. The genetics of asthma susceptibility is complex, with the same genotype sometimes conferring protection and sometimes risk depending on the environmental exposures.

Molecular phenotyping of severe asthma

It has already been mentioned above that at least some patients with severe asthma have been characterized by endobronchial biopsy as having either neutrophil-predominant inflammation or increased tissue eosinophils.^{15,38} Eosinophil-positive patients, especially those with early-onset disease and associated airway remodelling, have been shown to have an increased incidence of near-fatal events, although other studies have found no clinical differences between the eosinophilic and non-eosinophilic phenotypes²³. Together, these observations suggest that severe asthma is a pathologically heterogeneous disorder, and an objective method for distinguishing clinically significant subtypes is still lacking.

The findings that patients with severe asthma have distinct inflammatory processes suggest that they may also express distinct airway cytokine profiles compared with patients with responsive asthma. Brasier AR, et al²² investigated this hypothesis by examination of airway cytokine expression patterns in BAL from a matched group of patients with non-severe and severe asthma by using bead-based multiplex cytokine arrays (Luminex xMAP). The final intent of the researchers was to accurately define the asthmatic phenotypes, based on molecular profiles that may facilitate clinical investigation on the pathogenesis and treatment of asthma. Statistical analysis identified 4 groups, labelled G1 to G4, that differed between each other in more than 15 variables. These variables included the cellular features of BAL (pulmonary eosinophils, alveolar macrophages) and lung function measurements (lung function values, FEV₁ response to bronchodilation and sensitivity to methacholine). Patients in G1 had a significantly reduced FEV₁, FVC, and FEV₁ improvement after

bronchodilator therapy and high levels of IL-2 compared with the other groups, and a high proportion of asthma classified as severe by the ATS criteria. G2, the group with the best preservation of lung function was high in patients with non severe asthma according to ATS criteria and had high levels IL-1Ra. G3 had high levels of IP-10 and G4 had high levels of IL-2R and many other cytokines. The study by Brasier et al. identified 10 cytokines as being most important for identification of the G1 severe group. The rank order of these cytokines (from the most to the least informative) was IL-1Ra, MIP-1a, MIG, IL-15, IL-2R, IP-10, IL-4, IL-6, MCP-1, and IL-2. Classification methods for predicting methacholine sensitivity were developed, and hyperresponders could be predicted with 88% accuracy. The cytokines that contributed to this model were IL-2, IL-4, and IL-5. On the basis of this classifier, 3 distinct hyperresponder classes were identified that differed in BAL eosinophil count and PC20 methacholine.

This study provided a first proof of the concept that informative patterns of cytokines can be detected and interpreted in BAL from patients with asthma and may contribute to more objective classification of disease type. The authors' interpretation of these findings is that patients with asthma with apparently similar clinical characteristics are in fact composed of heterogeneous subtypes that can be further distinguished on the basis of BAL cytokine profiles. It appears that important new diagnostic and prognostic information is available in airway fluid, indicating that future research in biomarker identification will be informative.

Clustering of Phenotypes

Each patient with asthma shows characteristics of different phenotypes; this creates difficulties in the accurately selection of patients for participation in epidemiological or investigational studies, and for interpretation of the effects of different therapeutic strategies. Current descriptions of asthma phenotypes are limited by subjectivity and poor coherence. A robust system of classification that incorporates the multidimensionality of asthma is needed to identify subgroups with consistent patterns of disease¹¹¹. An important study by Haldar et al.¹¹² has suggested that cluster analysis of asthmatic populations explains better the differences seen in the effects of treatment. In this study, clusters of a population managed in primary care with predominantly mild to moderate disease, were compared with a refractory asthma population managed in secondary care. Differences in asthma outcomes (exacerbation frequency and change in corticosteroid

dose at 12 months) were compared between clusters in a third population with predominantly refractory asthma, either minimizing eosinophilic inflammation in the sputum (inflammation-guided strategy) or applying standard clinical care. According to this study, two clusters (early-onset atopic and obese, non-eosinophilic) were common to both refractory and mild to moderate asthma with greater severity of characteristics. Two other clusters characterized by marked discordance between symptom expression and eosinophilic airway inflammation (early-onset symptom predominant and late-onset inflammation predominant) were specific to refractory asthma. Inflammation-guided management was superior for both discordant subgroups, leading to a reduction in exacerbation frequency in the inflammation-predominant cluster and a dose reduction of inhaled corticosteroid in the symptom-predominant cluster. Using the sputum guided care, the obese, non-eosinophilic phenotype, for example, in the Haldar et al. study, common to populations of mild to moderate and refractory asthma, was characterized by symptoms that were not associated with eosinophilic airway inflammation. Given the recognized association between eosinophilic airway inflammation and steroid responsiveness in airway disease, the reported steroid resistance of asthma in obese patients may in part be explained by the lack of presence of eosinophils¹¹³. Using the conventional clinical strategy care, without examining the type of airway inflammation, overtreatment with corticosteroids for symptom improvement may be given, whereas, possible strategies for improving compliance could have a better effect.

The following section on specific patients' characteristics could possibly be explained by the above classification of asthmatic subjects and it is probable that different ways of management could have led to more effective treatment of asthma in these patients. Further investigation is needed for clarifying the difficulties in identification of phenotypes.

Characteristics of individual patients

Most asthmatic patients do not follow the characteristics of a single phenotype, but fit into many phenotypes. Two case studies are presented to illustrate this phenotype interrelationship.

The first case is that of a Greek woman who was born preterm in 1964 with low birth weight (1.5kg). She has a monozygotic sister with mild asthma. She is a lifelong non-smoker with asthma and rhinitis since infancy. She worked in a cotton mill from 1985 to 2000 when she

stopped because of difficulty in breathing. Her course was notable for frequent hospitalizations and emergency room visits for severe asthma attacks, but she has never required intubation. She experiences typical asthma symptoms of wheezing, cough and chest tightness in response to cold air, hot weather, fumes, and upper respiratory infection. Over the years she has developed significant GERD, OSA and weight gain, and since 2002 she has had nasal polyps and sinusitis. She is unable to taper methylprednisolone below 20mg/d without having more frequent asthma attacks. Besides methylprednisolone, her medication includes high-dose combination of steroids with long-acting β_2 agent, salbutamol, a LT modifier, omeprazole, and calcium. Inhaled or systematic steroids were introduced at least 30 years after the start of her asthma. In 2005 she had 2 pregnancies that terminated early with embryonic death due to low HbSO₂. She has normal IgE, so anti-IgE therapy is not an option. In 2006 she developed hyperthyroidism which is managed with thyroxine tablets and she became depressed but did not accept regular medication. She is seen weekly to monthly.

On examination, she is mildly Cushingoid. Chest CT scan has shown bronchiectasis. She does not have the Churg-Strauss syndrome. Recent spirometry shows FEV₁ of 0.67 L (34% predicted) and FEV₁/FVC 62%, with no bronchodilation response. Her PO₂ is 58 mmHg and PCO₂ rises to 50 mmHg (6.7 kPa). She uses O₂ every day. She is unable to perform everyday activities or walk freely, she has severe sinusitis and produces purulent sputum (culture shows *Haemophilus* and *Streptococcus*) and she is hospitalized 3 times /year.

This patient's asthma is corticosteroid-dependent, requiring high doses of oral corticosteroids, although control is never fully achieved, suggesting that she may have an element of corticosteroid resistance. Circulating eosinophils are not increased, but any effort to reduce steroids has been unsuccessful. This patient's asthma also belongs to the exacerbation-prone phenotype, as well as the fixed limitation of airflow phenotype and also, her occupational exposure to the endotoxin of cotton dust possibly aggravated her symptoms. Cotton work with long employment is associated with irreversible symptoms, longitudinal loss of lung function (decline of FEV₁ 32.3ml/year and of FVC 20.1ml/year) and possibly severe pulmonary disability.^{114,115} This patient is seriously depressed, without appropriate medication and, as documented above, psychological dysfunction is considered as one of the most important risk factors for frequent severe exacerbations.

The second case is that of a 53yr-old caucasian man who presented with severe, persistent asthma asking to participate in a clinical research study on asthma. He is a lifelong non-smoker with asthma since the age of 40 years. He has never required intubation, but has required oral corticosteroids since 4 years ago to control his asthma. He currently complains of wheezing and chest tightness on minimal exertion. His medications included a combination of high dose steroids and LABA for maintenance and relief. Spirometry showed FEV₁ of 0.70 L (35% predicted) and FVC of 1.4 L (60% predicted). There was no response to bronchodilation. The diffusing capacity was normal. He also has OSA since 2004 and he is using CPAP, His PaO₂ was 68mmHg and he experiences serious exacerbations once a year. He requires daily oral steroids so as not to experience exacerbation, but after long term treatment with steroids there is no improvement in symptoms or change in lung function, suggesting a phenotype of fixed airflow obstruction due to asthma and possibly steroid resistance. This patient has late onset asthma, but shares many common characteristics with the previous female patient, although he had no aggravating occupational exposure, but he is not psychologically burdened or seriously depressed. He leads an almost normal life a quality not seriously impaired.

CONCLUSIONS

A number of asthma phenotypes have been described; however, these descriptions are not based on a clear understanding of the pathobiology of these phenotypes and it is often difficult to combine or compare studies, due to lack of a common definition or well-characterized description of the phenotype being studied.

Considerable progress has been made in recent years to define and understand the pathophysiology of asthma. As new treatment modalities for asthma become available, substantial effort is needed to define and understand which patients will respond to which treatment. Ongoing research efforts provide more insight into the relationship between genetics, environment, genotype-phenotype relationships and the pathophysiology of asthma; thus it should be possible to define more precisely clinical phenotypes based on pathological mechanisms and genetics. Targeted approaches will aid in the identification of better biomarkers for certain phenotypes.

The description of pathological phenotypes of asthma is in its infancy. In the future, more phenotypes will be identified and characterized through specific biomarkers.

By identifying asthma phenotypes, the application of more appropriate, more effective, and safer forms of treatment of each phenotype of asthma will be possible.

REFERENCES

- Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:487-94.
- Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyiannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity. *Eur Respir J* 2002; 19:61-7.
- Serra-Battles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Brugues J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998; 12:1322-6.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global Strategy For Asthma Management and Prevention: GINA Executive Summary. *Eur Respir J* 2008; 31:143-178.
- Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32:545-554.
- Ogawa Y, Calhoun WJ. Phenotypic characterization of severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:48-54.
- Wenzel SE, Busse WW, for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:14-21.
- Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:405-413.
- Miller MK, Johnson C, Miller DP, et al, for the TENOR study Group. Severity assessment in asthma: an evolving concept. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:990-995.
- The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:470-477.
- Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1337-1348.
- ten Brinke A., Sterk PJ, Masclee AAM, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26:812-818.
- Gaga M, Papageorgiou N, Yiourgioti G, et al. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:954-959.
- Miller MK, Lee JH, Blank PD, et al. TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult to treat asthma. *Eur Respir J* 2006; 28:1145-1155.
- Gaga M, Zervas E, Chanez P. Update on severe asthma: what we know and what we need. *Eur Respir Rev* 2009; 18:58-65
- Haselkorn T, Borish L, Miller DP, et al. High prevalence of skin test positivity in severe or difficult-to-treat asthma patients. *J Asthma* 2006; 43:745-752.
- Borish L, Chipps B, Deniz Y, et al. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:247-253.
- Chipps BE, Szeffler SJ, Simons FE, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult -to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1156-1163.
- Green RH, Brightling CE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:43-50.
- Kiley J, Smith R, Noel P. Asthma phenotypes. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:19-23.
- Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 10:54-59.
- Brasier AR, Victor S, Boetticher G, et al. Molecular phenotyping of severe asthma using pattern recognition of bronchoalveolar lavage-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:30-37.
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368:804-813.
- Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(1):32-9.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised control trial. *Lancet* 2002; 360:1715-21.
- Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006; 368:780-93.
- Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:697-708.
- Minshall E, Chakir J, Laviolette M, et al. IL-1 expression is increased in severe asthma: association with epithelial cells and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:232-238
- Balzar S, Chu HW, Silkoff P, et al. Increased TGF-beta2 in severe asthma with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:110-117.
- Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al. Tumor Necrosis Factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005; 60:1012-18.
- Pepe C, Foley S, Shannon J, et al. Differences in airway remodelling between subjects with severe and moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:544-549.
- Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1532-39.
- Moore W, Everett D, Busse WW, et al. Validation of the ATS definition of severe asthma in the Severe Asthma Research Program. American Thoracic Society Annual Meeting, San Diego, CA, USA, 2006. A473.
- Wenzel SE, Everett D, Murphy J. Factors associated with severe

- and very severe asthma exacerbations. American Thoracic Society Annual Meeting, San Diego, CA, USA, 2005. A676.
35. ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH, et al. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *Am Respir Crit Care Med* 2001; 163:1093-96.
 36. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *New Engl J Med* 1994; 330: 1329-34.
 37. Barreiro E, Gea J, Sanjuas C, Marcos R, Broquetas J, Milic-Emili J. Dyspnoea at rest and at the end of different exercises in patients with near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 219-25.
 38. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1001-08.
 39. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szefer SJ. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 234-41.
 40. Canonica GW. Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest* 2006; 130(Suppl):215-285.
 41. Lee JY, Park SW, Chang HK, et al. A disintegrin and metalloproteinase 33 protein in patients with asthma: relevance to airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:729-735.
 42. Kotaru C, Schoonover KJ, Trudeau JB, et al. Regional fibroblast heterogeneity in the lung-implications for remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1208-1215.
 43. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:744-748.
 44. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004; 24:122-128.
 45. Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-424.
 46. Welzer S. Physiologic and pathologic abnormalities in severe asthma. *Clin Chest Med* 2006; 27:29-40.
 47. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:522-543.
 48. Adcock IM, Barnes PJ. Histone deacetylation: an important mechanism in inflammatory lung diseases. *COPD* 2005; 2(4):445-455.
 49. Adcock, IM, Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55(3):256-266.
 50. Ito K, Yamamura S, e-Quaye SE, et al. Histone deacetylase 2- mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-κB suppression. *JEM* 2006; 203:7-13.
 51. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1967-1976.
 52. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, et al. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med* 2004;200:689-695.
 53. Bacci E, Cianchetti S, Bartola ML, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 2006; 129:565-572.
 54. Cox G, Whitehead L, Dolovich M, Jordana M, Gauldie J, Newhouse MT. A randomised control trial on the effect of inhaled corticosteroids on airways inflammation in adult cigarette smokers. *Chest* 1999; 115:1271-77.
 55. Bhavsar P, Hew M, Khorasani N, et al. Relative corticosteroid insensitivity of alveolar macrophages in severe asthma compared with non-severe asthma. *Thorax* 2008;63:784-790.
 56. Hew M, Bhavsar P, Torrego A, et al. Relative corticosteroid insensitivity of peripheral blood mononuclear cells in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:134-141.
 57. Adcock IM, Chung KF, Caramori G, et al. Kinase inhibitors and airway inflammation. *Eur J Pharmacol* 2006;533:118-132.
 58. Busse WW. Anti-immunoglobulin E (omalizumab) therapy in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S12-17.
 59. Russo C, Polosa R. TNF-α as a promising therapeutic target in chronic asthma: a lesson from rheumatoid arthritis. *Clinical Science* 2005; 109:135-142.
 60. Wenzel SE, Barnes PJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Apr 1;179(7):549-58.
 61. Moore W, Everett D, Busse WW et al. Identification of severe asthma subgroups based on age of onset. American Thoracic Society Annual Meeting, San Diego, CA, USA, 2006, A663.
 62. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:101-108.
 63. Jenkins HA, Cherniack R, Szefer SJ, et al. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest* 2003; 124:1318-1324.
 64. Burrows, B, Lebowitz, MD, Barbee, RA, et al. Findings before diagnosis of asthma among the elderly in a longitudinal study of a general population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:870-877.
 65. Tang EA, Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology of asthma and allergic disease. In: Elliott Middleton J, ed. *Allergy principles and practice*. Philadelphia: Mosby 2003; 1127-68.
 66. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Hertz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347:869-77.
 67. Platts-Mills TA, Vaughan JW, Blumenthal K, Woodfolk JA, Sporik RB. Decreased prevalence of asthma among children with high exposure to cat allergen: relevance of the modified Th2 response. *Mediators Inflamm* 2001; 10(6):288-291.
 68. Platts-Mills TA, Vaughan JW, Blumenthal K, Woodfolk JA, Sporik RB. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357:752-756.
 69. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. The Multicentre Allergy Study Group. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet*

- 2000; 356:1392-1397.
70. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:763-769.
 71. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-E recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:184-90.
 72. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti Ige-E antibody omalizumab reduces exacerbation and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18:254-61.
 73. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:280-305.
 74. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:160-68.
 75. Lemiere C, Malo JL, Boutet M. Reactive airway dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *Eur Respir J* 1997; 10:24144.
 76. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006; 533:145-155.
 77. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:913-21.
 78. Kim S, Park H. Pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:17-22.
 79. Murphy VE, Gibson PG. Premenstrual asthma: prevalence, cycle to cycle variability and relationship to oral contraceptive use and menstrual symptoms. *J Asthma* 2008 Oct; 45(45):696-704.
 80. Sunday LN, Tran MM, Krause DN, Duckles SP. Estrogen and progestagens differentially modulate vascular proinflammatory factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006. Published online Feb 21, 2006.
 81. Siroux V, Curt F, Oryszczyn MP, et al. Role of gender and hormone related events on Ige, atopy, and eosinophils in the Epidemiology study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Sep; 114(3):491-8.
 82. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophiles, airway hyperresponsiveness and the response to allergen in patients with asthma. *Lancet* 2000; 356:2144-2148.
 83. Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophiles, airway hyperresponsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356:2149-2153.
 84. Wenzel SE, Szefer SJ, Leung DYM, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:737-743.
 85. Kay A. The Role of T Lymphocytes in Asthma. *Allergy and Asthma in Modern Society: A Scientific Approach*. Chem Immunol Allergy. Basel, Cramer R (ed): Karger, 2006, vol 91, pp 59-75.
 86. Louis R, Lau LC, Bron AO, et al. The relationship between airway inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:9-16.
 87. Berry MA, Shaw DE, Green RH, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1175-79.
 88. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1249-55.
 89. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163-73.
 90. Malerba M, Ragnoli B, Radaeli A, Tantucci C. Usefulness of exhaled nitric oxide and sputum eosinophils in the long-term control of eosinophilic asthma. *Chest* 2008 Oct; 134(4):733-739.
 91. Bernstein JA, Davis B, Alvarez-Puebla MJ, Nguyen D, Levin L, Olaguibel JM. Is exhaled nitric oxide a useful adjunctive test for assessing asthma? *J Asthma* 2009 Nov; 46(9):955-60.
 92. Berry M, Hargadon B, Morgan A, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 986-91.
 93. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 27:483-94.
 94. Barnes JP. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2002; 42:81-98.
 95. Haldar P, Brightling C, Hargadon B, et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *NEJM* 2009; 360:973-984.
 96. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Moderate Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1062-1071.
 97. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001; 119:1329-1336.
 98. James AL, Elliot JG, Abramson MJ, et al. Time to death, airway wall inflammation and remodelling in fatal asthma. *Eur Respir J* 2005; 26:429-34.
 99. Nguyen LT, Lim S, Oates T, et al. Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy in mild asthma. *Respir Med* 2005; 99:200-207.
 100. Hamilton LM, Torres-Lozano C, Puddicombe SM, et al. The role of the epidermal growth factor receptor in sustaining neutrophil inflammation in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:233-240.
 101. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of a subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875-79.
 102. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, et al. Low Sputum eosinophils

- predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 2006; 129:565-72.
103. Hoffjan S, Nicolae D, Ostrovnaya I, et al. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year. *Am J Hum Genet* 2005; 76:696-704.
 104. Simpson A, Maniatis N, Jury F, et al. Polymorphisms in a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM##) predict impaired early-life lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:55-60.
 105. Holgate ST, Yang Y, Haitchi HM, et al. The genetics of asthma: ADAM33 as an example of a susceptibility gene. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:440-443.
 106. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy* 2005; 60:1485-1492.
 107. Koppelman G. Gene by environment interaction in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:103-11.
 108. Zhang J, Pare PD, Sandford AJ. Recent advances in asthma genetics. *Respir Res* 2008 Jan 15;9:4.
 109. Hall IP, Blakey JD, Al Balushi KA, et al. β 2-Adrenoreceptor polymorphisms and asthma from childhood to middle age in the British 1958 birth cohort: a genetic association study. *Lancet* 2006; 368:771-779.
 110. Israel E, Chinchilli V, Ford J, et al. For the National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *The Lancet* 2004; 364:1505-1512.
 111. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multidimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1254-1262.
 112. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:218-24.
 113. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27:495-503.
 114. Christiani DC, Wang XR, Pan LD, et al. Longitudinal changes in pulmonary function and respiratory symptoms in cotton textile workers. A 15-yr follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4):847-53.
 115. Bakirci N, Kalaca S, Francis H, et al. Natural History and Risk Factors of Early Respiratory Responses to Exposure to Cotton Dust in Newly Exposed Workers. *J Occ Environ Med* 2007; 49:853-861.