

Ενδείξεις μέτρησης εκπνεομένου ΝΟ στα παιδιά



Ε.Παρασκάκης
Επικ. Καθηγητής Παιδιατρικής
Μονάδα Αναπνευστικών Νοσημάτων Παίδων
Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θράκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Η παρακολούθηση αρκετών αναπνευστικών νοσημάτων στηρίζεται ως τώρα στην κλινική εικόνα και στις σπυρομετρικές αλλαγές των μικρών ασθενών.
- Η καλύτερη γνώση της παθοφυσιολογίας ανέδειξε τον πρωτεύοντα ρόλο της φλεγμονής στα περισσότερα νοσήματα, με κύριο εκπρόσωπο το άσθμα



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Αρκετές νέες μελέτες έχουν δείξει την επίτευξη καλύτερου ελέγχου της νόσου, μετά την καταγραφή των φλεγμονωδών αλλαγών στον πνεύμονα που κατέστη δυνατή με την ευρεία χρήση μη επεμβατικών μεθόδων μέτρησης της βρογχικής φλεγμονής

Zacharasiewicz A, Bush A. et al Am J Respir Crit Care Med. 2005



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Οι παραδοσιακές μέθοδοι παρακολούθησης της αναπνευστικής λειτουργίας δεν είναι αρκετά ευαίσθητες, ώστε να αναδείξουν τις δοσοεξαρτώμενες αλλαγές που μπορεί να επιφέρει η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ήπιο άσθμα, στους οποίους συνήθως δεν παρατηρείται παθολογική σπιρομέτρηση.

Kharitonov SA, Barnes PJ. ERJ 2000



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Οι αλλαγές του αριθμού των ηωσινοφίλων του πνεύμονα μπορούν να προβλέψουν πιθανή παρόξυνση του άσθματος

Jatakanon A, Barnes PJ. Am J Respir Crit Care Med. 2000

- Η καταστολή της ηωσινοφιλικής φλεγμονής από τα κορτικοστεροειδή συνήθως σχετίζεται με υποχώρηση των συμπτωμάτων και βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας

*Gibson PG, Hensley MJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 1998
Green RH, Brightling CE, et al. Lancet 2002*



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Έχει διαπιστωθεί ότι σε παιδιά με σοβαρό άσθμα η μείωση των κορτικοστεροειδών ήταν επιτυχής σε όλα τα παιδιά που η μείωση της θεραπείας τους έγινε με κριτήριο την μείωση των ηωσινοφίλων στα προκλητά τους πτύελα
- Αυξημένο ποσοστό ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα ασθματικών παιδιών υπό αγωγή ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της αποτυχίας μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών

Zacharasiewicz A, Bush A. et al Am J Respir Crit Care Med. 2005

ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ ΝΟ (eNO)

- Με τη μέθοδο αυτή είναι δυνατή η μέτρηση της ηωσινοφιλικής κυρίως φλεγμονής του βρογχικού βλεννογόνου
Kharitonov SA, Barnes PJ. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001
- Το εκπνεόμενο ΝΟ αποτελεί εργαλείο παρακολούθησης του ελέγχου της νόσου και της συμμόρφωσης στην αγωγή αφού έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται πολύ καλά με τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα πτύελα , στο BAL και στις βρογχικές βιοψίες
Silkoff ERJ 2005; 25:949

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

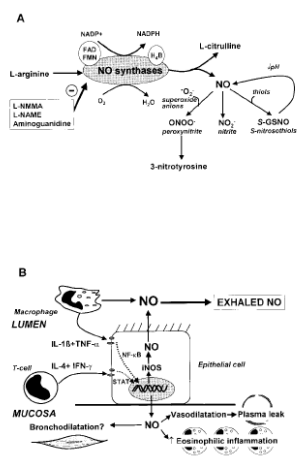


Figure 1 Synthesis of nitric oxide (NO) and NO-related products (part)

Το εκπνεόμενο ΝΟ προέρχεται από την L-αργινίνη μετά τη δράση της ΝΟ συνθάσης, της οποίας 3 τύποι εκφράζονται κυρίως στους νευρώνες στα μακροφάγα, ηωσινόφιλα, επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα του ανθρώπου:

- NOS₁** νευρωνική
- NOS₂** επαγωγική
- NOS₃** ενδοθηλιακή

Kharitonov SA, Barnes PJ Am J Respir Crit Care Med 2001

ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ NO

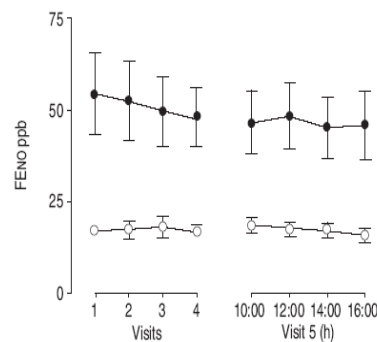
- Το εκπνεόμενο NO παιδιών και βρεφών μετράται χρησιμοποιώντας φωτοχημικούς αναλυτές οι οποίοι με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή δίδουν την τιμή του εκπνεόμενου NO άμεσα μετά τη μέτρηση



Baraldi E, de Jongste JC et al. Eur Respir J 2002.

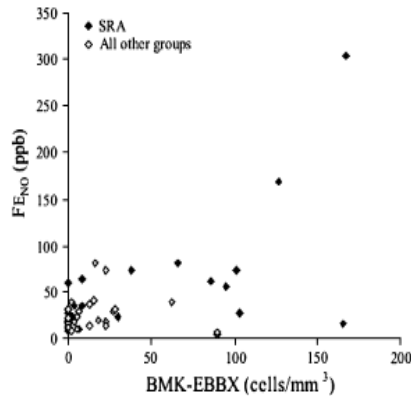
eNO-Επαναληψιμότητα

- Το εκπνεόμενο NO αποτελεί μέτρηση με υψηλή επαναληψιμότητα και χωρίς ιδιαίτερη ημερήσια διακύμανση, σε φυσιολογικά και ασθματικά άτομα



Kharitonov SA, Conio F. ERJ 2003

eNO-Ηωσινόφιλα



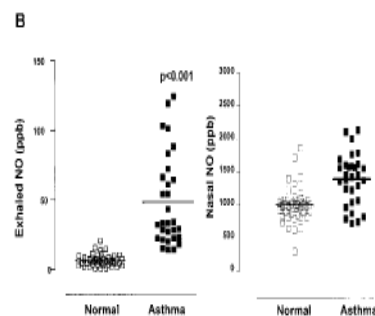
Silkoff J Allergy Clin Immunol 2005

Αύξηση της τιμή του NO
έχει καλή συσχέτιση με

- την αύξηση των ηωσινοφίλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, στις βρογχικές βιοψίες και στα προκλητά πτύελα ασθματικών ασθενών
- τη βρογχική υπεραπαντητικότητα

ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ NO-ΑΣΘΜΑ

- Το NO είναι αυξημένο σε ασθματικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή
- Μειώνεται γρήγορα και με δοσοεξαρτώμενο τρόπο μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών



Kharitonov SA, Barnes PJ Am J Respir Crit Care Med 2001

ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ ΝΟ-ΑΣΘΜΑ

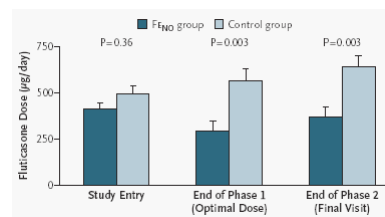
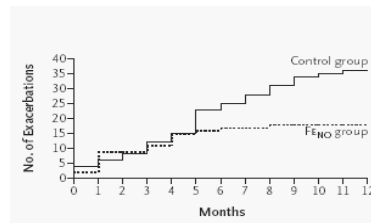
Αύξηση της τιμής του NO έχει καλή συσχέτιση με

- την επερχόμενη παρόξυνση βρογχικού άσθματος
- την ελλιπή συνεργασία του ασθενούς στη λήψη κορτιζόνης ή τη διακοπή της θεραπείας.



ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ ΝΟ-ΑΣΘΜΑ

- Η ρύθμιση της αντασθματικής αγωγής βάση των μετρήσεων του eNO έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των παροξύνσεων και τη σημαντική μείωση της απαιτούμενης δόσης για τον έλεγχο της νόσου



Smith AD, Taylor R et al. N Engl J Med. 2005

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ eNO

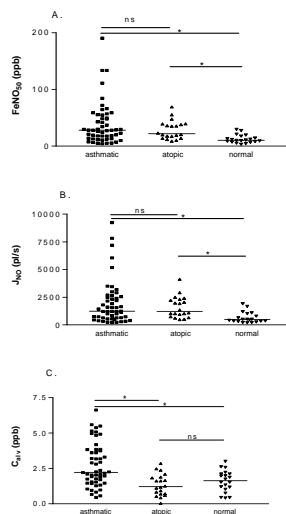
Αύξηση του eNO

- Λοιμώξεις αναπνευστικού
- Χορήγηση L-αργινίνης
- Επερχόμενη παρόξυνση άσθματος
- Διακοπή χορήγησης κορτικοστεροειδών

Μείωση eNO

- Κάπνισμα
- Αλκοόλ
- Έντονη άσκηση
- Επαναλαμβανόμενες σπυρομετρήσεις
- Διαδικασία λήψης προκλητών πτυέλων
- Χορήγηση κορτικοστεροειδών
- Καλός έλεγχος του άσθματος

ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ NO ΣΕ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΡΟΕΣ



Με τη μέθοδο αυτή είναι δυνατή η μέτρηση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής των μεγάλων και μικρών αεραγωγών χωριστά μετρώντας το εκπνεόμενο NO σε διαφορετικές ροές (30ml/s, 100 ml/s, 300 ml/s) και εφαρμόζοντας το μαθηματικό μοντέλο των δύο διαμερισμάτων (two compartment model)

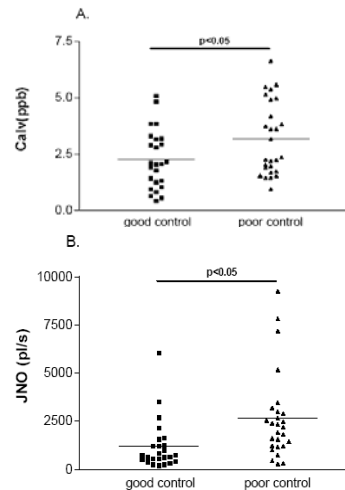
Paraskakis E, Bush A et al *Am J Respir Crit Care Med* 2006
Tsoukias NM, George SC. *J Appl Physiol*. 1998

ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ ΝΟ ΣΕ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΡΟΕΣ

Έλεγχος της νόσου και ΝΟ

- Απώλεια ελέγχου της νόσου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του βρογχικού και κυψελιδικού ΝΟ

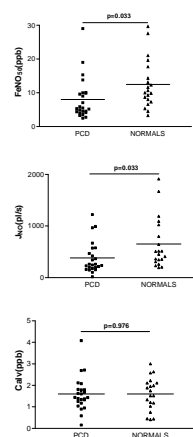
Paraskakis E, Bush A et al Am J Respir Crit Care Med 2006



eNO-PCD

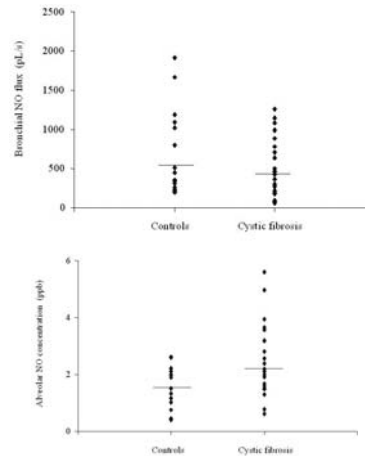
- Στη νόσο των ακινήτων κροσσών παρατηρείται ιδιαίτερα μειωμένο βρογχικό ΝΟ και φυσιολογικό κυψελιδικό ΝΟ

Zihlif N, Paraskakis E, Bush A Pediatr Pulmonol 2006



eNO-Κυστική Ίνωση

- Στην Κυστική Ίνωση παρατηρείται φυσιολογικό βρογχικό NO και αυξημένο κυψελιδικό NO



R. Suri, E Paraskakis et al Pediatr Pulmonol 2007

Πρακτικές Οδηγίες Αξιολόγησης

- Προσοχή στους παράγοντες που επηρεάζουν τη μέτρηση του NO
- Φυσιολογικές τιμές ; (15-20ppb)
- Εξατομίκευση των αποτελεσμάτων

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πλεονεκτήματα

- Γρήγορη, επαναλήψιμη, μη επεμβατική μέθοδος καταγραφής της φλεγμονής
- Καλή συσχέτιση των τιμών με τα συμπτώματα και τον έλεγχο της νόσου
- Ευαισθησία στην ανίχνευση της επίδρασης της θεραπείας με κορτικοστεροειδή
- Ανίχνευση φλεγμονωδών αλλοιώσεων σε αρκετά πνευμονικά νοσήματα

Μειονεκτήματα

- Απαιτεί προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων
- Είναι δείκτης κυρίως ηωσινοφιλικής φλεγμονής

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ eNO

- Αναγνώριση των κορτικοευαίσθητων ασθματικών παιδιών
- Παρακολούθηση και έλεγχος της συμμόρφωσης στην θεραπευτική αγωγή
- Οδηγός ασφαλούς μείωσης των στεροειδών σε ασθματικά παιδιά με ελεγχόμενη νόσο
- Πρόβλεψη επερχόμενης κρίσης



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρότι χρειάζονται αρκετές μελέτες αξιολόγησης της κλινικής χρησιμότητας των δεικτών φλεγμονής ίσως βρισκόμαστε ήδη στη μεταβατική περίοδο όπου η καταγραφή της απόφραξης εξελίσσεται σε καταγραφή της φλεγμονής ώστε να επιτύχουμε καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα με το ελάχιστο κόστος.