

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Karoliny Górki

Promotor: dr hab. Jerzy Soja, prof. UJ

Temat pracy doktorskiej: „*Ocena przebudowy dróg oddechowych u chorych z nakładaniem astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc*” – monografia

Wstęp: Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) są uznawane za oddzielne jednostki chorobowe o odmiennym przebiegu klinicznym, różnych mechanizmach patofizjologicznych i zróżnicowanym postępowaniu terapeutycznym. Jednak u części chorych stwierdza się cechy obydwu chorób, a ich współwystępowanie określa się mianem nakładania astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (ACO, z ang. *asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap*). ACO zostało zdefiniowane w zaleceniach GINA i GOLD jako jednostka chorobowa charakteryzująca się utrwaloną obturacją oskrzeli, w której współistnieją zarówno cechy astmy jak i POChP. Od lat poszukiwane są potencjalne biomarkery, które mogłyby pomóc w identyfikacji chorych na ACO. Powszechnie przyjmuje się, że przebudowa dróg oddechowych ma zasadnicze znaczenie w rozwoju zarówno astmy jak i POChP. Wydaje się, że remodeling odgrywa również ważną rolę w patogenezie ACO. Zmiany strukturalne dróg oddechowych mogą być oceniane w badaniach histopatologicznych wycinków z błony śluzowej oskrzeli oraz przy wykorzystaniu badań obrazowych takich jak tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej (TKWR) czy ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (EBUS, z ang. *endobronchial ultrasound*). Dotychczas opublikowano jedynie kilka badań, w których oceniano przebudowę dróg oddechowych w ACO na podstawie analizy histopatologicznej wycinków z błony śluzowej oskrzeli. Według szczegółowo przeprowadzonego przeglądu dostępnego piśmiennictwa, EBUS dotychczas nie był stosowany w ocenie remodelingu u chorych na ACO.

Cel: Głównym celem badania była ocena zmian strukturalnych dróg oddechowych metodą EBUS i na podstawie badań histopatologicznych wycinków z błony śluzowej oskrzeli u chorych na ACO w porównaniu do chorych na ciężką astmę i POChP. Cele szczegółowe obejmowały analizę korelacji między grubością ścian oskrzeli i ich poszczególnych warstw a wynikami badań histopatologicznych wycinków z błony śluzowej oskrzeli oraz parametrami uzyskanymi w badaniach czynnościowych układu oddechowego u chorych na ACO.

Materiał i metody: Do badania włączono 17 pacjentów z ACO, 17 chorych na POChP oraz 33 pacjentów z ciężką astmą, którzy byli leczeni w Klinice Pulmonologii II Katedry Chorób Wewnętrznych im. Profesora A. Szczeklika Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Od wszystkich uczestników badania uzyskano szczegółowe dane kliniczne. U chorych zostały wykonane podstawowe badania laboratoryjne, w tym pomiar eozynofilii krwi obwodowej i stężenia IgE w surowicy. U wszystkich pacjentów wykonano badanie spirometryczne z próbą rozkurczową, bodypletyzmozografię oraz bronchoskopię z EBUS, płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym i pobraniem wycinków z błony śluzowej oskrzeli. Z filmu

nagranego podczas bronchoskopii zostały wybrane obrazy, na podstawie których oceniono całkowitą grubość ścian oskrzeli oraz ich poszczególnych warstw. Ocenę histopatologiczną biopsji oskrzeli oraz analizę cytologiczną popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF, z ang. *bronchoalveolar lavage fluid*) przeprowadzono w Katedrze Patomorfologii UJ CM w Krakowie.

Wyniki: Pacjenci z ACO i POChP byli istotnie starsi (mediana 66 i 69 lat vs 55 lat, $p < 0,001$) oraz charakteryzowali się większą liczbą paczkołat w wywiadzie (mediana 30 i 30 paczkołat vs 0 paczkołat, $p < 0,001$) niż pacjenci z astmą. Wysokie stężenie IgE definiowane jako ≥ 100 IU/ml występowało znamienne częściej u chorych na astmę i ACO niż u chorych na POChP (54,55% i 47,06% vs 11,76%, $p = 0,013$). Wszyscy pacjenci z ACO i astmą oraz nieco ponad 40% pacjentów z POChP stosowało wziewne glikokortykosteroidy (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*). Chorzy na ACO i POChP przyjmowali istotnie niższe dobowe dawki ICS w porównaniu do chorych na astmę (mediana 400 μ g i 400 μ g vs 1000 μ g flutykazonu, $p = 0,01$). Nie stwierdzono istotnych różnic w analizie histopatologicznej wycinków z błony śluzowej oskrzeli u chorych na ACO, POChP i astmę. Grubości warstw L₁ i L₂, które w głównej mierze odpowiadają za remodeling, były istotnie większe u pacjentów z ACO niż u pacjentów z POChP oraz znamienne mniejsze niż u pacjentów z ciężką astmą (odpowiednio, mediana L₁ = 0,17 mm vs 0,16 mm vs 0,18 mm, $p < 0,001$; mediana L₂ = 0,18 mm vs 0,17 mm vs 0,20 mm, $p < 0,001$). Natomiast całkowite grubości ścian oskrzeli (L₁+L₂+L₃₋₅) oraz grubości warstw odpowiadające chrząstce (L₃₋₅) były istotnie mniejsze u chorych na ACO i na POChP w porównaniu do pacjentów z astmą (mediana L₁+L₂+L₃₋₅ = 1,2 mm vs 1,14 mm vs 1,31 mm, $p < 0,001$; L₃₋₅ = 0,85 mm vs 0,81 mm vs 0,92 mm, $p = 0,001$). Chorzy na ACO i ciężką astmę charakteryzowali się łagodniejszym stopniem obturacji oskrzeli niż chorzy na POChP (mediana FEV₁ = 68,34% w.n. vs 80,7% w.n. vs 51% w.n., $p = 0,01$). Odsetek eozynofiliów w BALF był znamienne wyższy u pacjentów z ACO w porównaniu do chorych na POChP (mediana 1,00% vs 0,05%, $p = 0,039$). Grubości ścian oskrzeli i ich poszczególnych warstw w EBUS nie korelowały z wynikami badań histopatologicznych wycinków z błony śluzowej oskrzeli i parametrami uzyskanymi z badań czynnościowych układu oddechowego u chorych na ACO. Nie stwierdzono zależności pomiędzy liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej a eozynofilią w BALF i wycinkach z błony śluzowej oskrzeli u chorych na ACO, POChP i ciężką astmę.

Wnioski: Pacjenci z ACO nie mają charakterystycznego wzorca przebudowy w badaniach histopatologicznych wycinków z błony śluzowej oskrzeli, ale cechują się bardziej nasilonymi zmianami w drogach oddechowych ocenionymi metodą EBUS niż chorzy na POChP, a mniej nasilonymi w porównaniu do pacjentów z ciężką astmą. Wydaje się, że EBUS może być przydatną metodą diagnostyczną w różnicowaniu chorych na ACO, ciężką astmę i POChP.

Summary

Introduction: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are characterized as separate diseases with different clinical features, pathophysiological mechanisms and strategy of treatment. However, some patients appear to have features of both diseases, which is termed asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). In a document developed by the scientific committees of both the GINA and GOLD, ACO was defined as a disease entity characterized by persistent airflow limitation with coexisting features of asthma and COPD. Potential biomarkers, which can help identify ACO patients, have been sought for years. It is widely accepted that airway remodeling is essential for the development of both asthma and COPD. Remodeling also appears to play an important role in ACO pathogenesis. The structural changes in the airways can be assessed using the histological examination of bronchial biopsies, high-resolution computed tomography and endobronchial ultrasound (EBUS). To date, only a few studies have been published in which airway remodeling in ACO has been evaluated on the basis of histopathological analysis of bronchial mucosa specimens. According to a thorough review of available literature, EBUS has not been used so far to assess remodeling in patients with ACO.

Objectives: The main objective of the study was to assess the structural changes of the airways using the EBUS method and based on histopathological analysis of endobronchial biopsies in patients with ACO compared to patients with severe asthma and COPD. The specific objectives included an analysis of the correlation between the thickness of bronchial wall and its particular layers along with the results of histopathological analysis of endobronchial biopsies and parameters obtained from lung function tests in patients with ACO.

Methods: The study included 17 patients with ACO, 17 patients with COPD and 33 patients with severe asthma who were treated at Pulmonology Clinic of the 2nd Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College. Detailed clinical data was obtained from all participants. Basic laboratory tests were performed, including measurement of eosinophil count in blood and serum IgE concentrations. All patients underwent spirometry before and after administration of short-acting β_2 -agonist and bodyplethysmography. Bronchoscopy with EBUS, bronchoalveolar lavage (BAL) and endobronchial biopsies were carried out. Images were chosen from the movie recorded during bronchoscopy with EBUS based on which the total thickness of the bronchial wall and its particular layers were assessed. Histopathological evaluation of endobronchial biopsies and cytological analysis of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were performed at the Department of Pathomorphology of the Jagiellonian University Medical College in Krakow.

Results: Patients with ACO and COPD were significantly older (median 66 and 69 years vs 55 years, $p < 0.001$) and had higher number of pack-years (median 30 and 30 pack-years vs 0 pack-years,

$p < 0.001$) than patients with asthma. High serum concentrations of IgE, defined as ≥ 100 IU / ml, occurred more often in patients with asthma and ACO than in patients with COPD (54.55% and 47.06% vs 11.76%, $p = 0.013$). All ACO and asthma patients and just over 40% of COPD patients were using inhaled glucocorticosteroids (ICS). Patients with ACO and COPD received significantly lower daily doses of ICS compared to patients with asthma (median 400 μ g and 400 μ g vs 1000 μ g fluticasone, $p = 0.01$). There were no significant differences in the histopathological analysis of endobronchial biopsies in patients with ACO, COPD and asthma. In patients with ACO the thicknesses of the L_1 and L_2 layers, which are mainly responsible for remodeling, were significantly greater than in patients with COPD and significantly lower than in patients with severe asthma (respectively, median $L_1 = 0.17$ mm vs 0.16 mm vs 0.18 mm, $p < 0.001$; median $L_2 = 0.18$ mm vs 0.17 mm vs 0.20 mm, $p < 0.001$). The thickness of total bronchial wall ($L_1 + L_2 + L_{3-5}$) and thickness of the layers corresponding to cartilage (L_{3-5}) were significantly lower in patients with ACO and COPD compared to patients with asthma (median $L_1 + L_2 + L_{3-5} = 1.2$ mm vs 1.14 mm vs 1.31 mm, $p < 0.001$; median $L_{3-5} = 0.85$ mm vs, 0.81 mm vs 0.92 mm, $p = 0.001$). Patients with ACO and severe asthma were characterized by a milder degree of obstruction than those with COPD (median $FEV_1 = 68.34\%$ vs 80.7% vs 51% of predicted value, $p = 0.01$). The percentage of eosinophils in BALF was significantly higher in patients with ACO compared to those with COPD (median 1.00% vs. 0.05%, $p = 0.039$). The thickness of bronchial wall and its particular layers in EBUS did not correlate with the results of histopathological examination of endobronchial biopsies and parameters of pulmonary function tests in patients with ACO. There was no correlation between blood eosinophilia with neither eosinophil count in BALF nor in endobronchial biopsies in all study groups.

Conclusions: Patients with ACO do not have a characteristic pattern of airway remodeling in histopathological examination of endobronchial biopsies, but have more severe changes in the airways assessed by the EBUS compared to patients with COPD, and less severe compared to patients with severe asthma. It seems that EBUS may be a useful diagnostic method in differentiating patients with ACO, severe asthma and COPD.