A kislégutak és a légúti betegségek eredete: PATOBIOLÓGIAI MEGFONTOLÁSOK

Dr. Rónai Zoltán
MyClinic Magánklinika, Pécs

Ez a referátum *Stijn Verleden* Small Airways and Origins of Airway Disease: Pathobiological Considerations című előadása alapján készült, ami 2025. május 19-én hangzott el San Franciscóban, az American Thoracic Society 2025. évi kongresszusán[1].

BEVEZETÉS

A kislégutak patológiája évek óta az egyik legizgalmasabb téma a nagy nemzetközi tüdőgyógyász konferenciákon. A hörgőrendszer szerkezetét mindenki jól ismeri: a főhörgővel indul, majd sorozatosan elágazik két kisebb, egymással csaknem megegyező átmérőjű részre, egészen addig, amíg el nem jutunk a terminális bronchiolus és a tranzicionális bronchiolus (bronchiolus respiratoricus) szintjére, majd a ductus alveolaris közvetítésével az alveolusokhoz. Kiemelendő a tüdő ún. csendes zónája, a légutaknak az a szakasza, ahol már nagyon alacsony az ellenállás és nagy a tágulékonyság (compliance). A kislégutak elváltozásai számos betegség nagyon korai jelének tekinthetők, de hosszú ideig tünetmentesek maradhatnak. Ezeket nehéz kimutatni a rutin klinikai vizsgálatokkal, és a képalkotó vizsgálatok során sem észlelhetők közvetlenül, sokkal inkább a közvetett jeleket lehet megfigyelni különböző algoritmusokkal.

A kislégutak COPD esetén is lényeges szereppel bírnak. Az egészséges kislégutak és a COPD-s kislégutak között nagyon kifejezett különbségek vannak: a kehelysejtek expanziója, a gyulladás, a fokozott váladéktermelődés, a légutak falának megvastagodása, végül a destrukciója mind előfordul, és hozzájárul a légúti áramlás akadályozásához. COPD esetén mindezek az elváltozások manifesztálódnak a légutakban, azonban nagyon nehéz őket tanulmányozni. Ennek oka, hogy nagy eltérés van a különböző metodikák között, amelyeket ma a klinikai gyakorlatban használunk.

Vizsgálhatjuk az élettani paramétereket, a légzésfunkciót, mérhetjük a diffúziós kapacitást. A méréseket viszonylag könnyű kivitelezni, ismételten elvégezhetők, nem invazívak, azonban az érzékenységük meglehetősen alacsony, egyszerre sok kislégútban kell meglenni egy eltérésnek ahhoz, hogy észlelni lehessen.

A képalkotó vizsgálatokkal háromdimenziós képet kaphatunk a tüdőről, nyomon követhetjük a kórkép progresszióját, és felmérhetjük az egész szervet. Azonban a kép felbontása nem biztos, hogy elegendő ahhoz, hogy valóban meglássuk a kislégutakban zajló folyamatokat. A kislégutak jellemzően a 2 mm-nél kisebb átmérőjű légutak, de a betegség leginkább olyan légutakban fordul elő, amelyeknek az átmérője kisebb, mint 1 mm.

Természetesen a kórszövettan az arany standard, közvetlenül megmutatja a kislégutakat, láttatja, hogy mi történik körülöttük, és mindezt sejtszintű felbontásban. Korlátok azonban itt is vannak: a mintavétel invazív beavatkozás, csak egy kisméretű szövetblokkot elemezhet, csak egy időpontban, és nehéz háromdimenziós adatokhoz jutni. Ehhez szekvenciális metszetekre lenne szükség, ami igencsak megnehezíti a vizsgálatot.

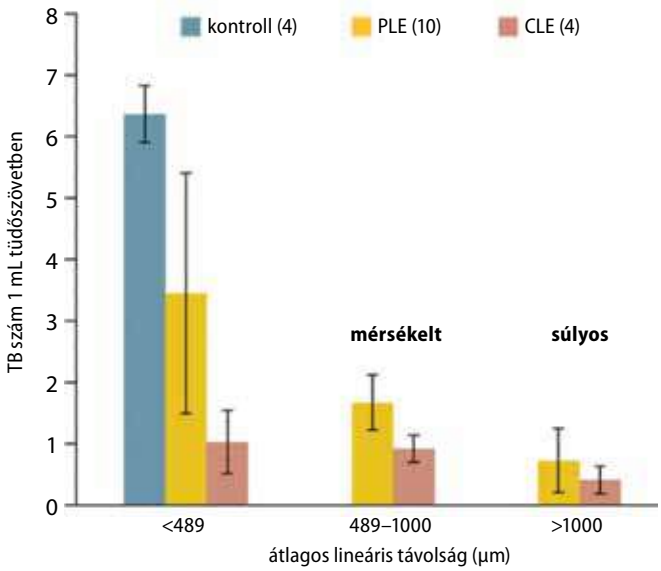
Verleden és munkatársai megpróbálták áthidalni a szakadékot a radiológia és a hisztopatológia között a mikro-CT technológiával. A mikro-CT ötvözi a CT-ben látott háromdimenziós megközelítést a közel mikroszkópos felbontással. Így akár 5 mm-es szövetmintákat is meg lehet nézni, 10-15 mikrométer felbontással, ötvözve a két metodika legjobb tulajdonságait.

KISLÉGÚTI BETEGSÉG COPD-BEN

A kanadai *James Hogg* professzor tekinthető a kislégúti kutatások atyjának: az ő – New England Journal of Medicine-ben 1968-ban megjelent – közleménye volt az első, amely bemutatta a kislégúti betegség jelentőségét[2]. Ugyancsak az ő munkacsoportja végzett elsőként mikro-CT vizsgálatot COPD-s betegeken[3]. Megállapították, hogy a paracentrális és a centrilobuláris emfizéma a kislégutak számának jelentős csökkenésével jár. Meglepő módon a tüdőnek olyan részein is kislégút veszteséget láttak, ahol nem volt emfizémás átalakulás. Ebben az esetben a terminális bronchiolusok száma csökkent. Ha a mérsékelt és a súlyos emfizémát hasonlították össze, akkor ez a különbség egyértelmű volt (1. ábra).

Két eltérő hipotézist állítottak fel. Az egyik szerint először az alveoláris betegség alakul ki, és csak utána jön a kislégúti betegség, a másik szerint pedig éppen fordítva, a kislégúti betegségből következik az alveoláris betegség. Számos adat utal arra, hogy a kislégúti betegség az első, és csak utána alakul ki az emfizéma[4].

James Hogg az első és alapvető vizsgálatait GOLD IV stádiumú betegekből műtét során eltávolított tüdőkön végezte[5], emiatt sokáig nyitott maradt a kérdés, hogy mi történik a COPD GOLD I, GOLD II stádiumokban.



1. ábra: A beteg tüdőkben (sárga és barna oszlopok) azokban a régiókban, ahol az átlagos lineáris távolság nem haladta meg a kontrollmintákét (<489 µm), a terminális bronchiolusok (TB) száma tüdőtérfogat-egységenként szignifikánsan csökkent a centrilobuláris emfizémás csoportban. Ez az alacsony bronchiolus szám megmaradt azokban a mintákban is, ahol az átlagos lineáris távolság 489–1000 µm, illetve 1000 µm feletti volt (PLE: panlobuláris emfizéma, CLE: centrilobuláris emfizéma) (*McDonough és mtsai.* nyomán)[6]

Koo és munkatársai igazolták, hogy már a GOLD I és GOLD II stádiumú betegeknél is csökken a kislégutak száma: 40-50%-os veszteség mutatható ki a terminális és a tranzicionális bronchiolusok esetén egyaránt. Ebben a stádiumban is van kislégúti veszteség azokon a területeken, amelyek nem alakultak át emfizémásan[7]. Mindez arra utal, hogy – a veséhez hasonlóan, ahol a nefronok jelentős része elvész a veseműködés zavarának megjelenése előtt – a COPD-ben kialakuló légáramlási korlátozottság a terminális és tranzicionális bronchiolusok fokozatos pusztulásával és elvesztésével jár, mielőtt a légzésfunkció romlása megjelenne. A terminális és tranzicionális bronchiolusok pusztulása emfizéma hiányában is előfordulhat, a túlélő légutak lumenei beszűkülnek, a falai pedig megvastagodnak (2. ábra). A súlyos COPD kezelési lehetőségeire irányuló számos nagy klinikai vizsgálat valószínűleg azért bukott meg, mert akkor indult, amikor már jelentős számú terminális és tranzicionális bronchiolus elpusztult. A betegség kimenetelének módosításához korán, enyhe és közepesen súlyos COPD-s betegeknél kellene beavatkozni[7].

Stijn Verleden munkacsoportja egy lépéssel tovább ment. Újraosztályozták a vizsgálatra begyűjtött tüdőket az emfizéma jelenléte alapján, újraosztályozták a betegeket emfizémás és nem emfizémás csoportokba, valamint vizsgálták a GOLD I csoportot is. Megállapították, hogy az interalveoláris távolság nagyobb az emfizémás betegeknél, mint a COPD-s betegeknél, ami várható is volt. Ugyanakkor a terminális és a tranzicionális bronchiolusok száma egyformán csökkent az emfizémás és a nem emfizémás COPD-s betegeknél. Semmilyen különbséget nem találtak az emfizémás és COPD-s, valamint az emfizémás és nem COPD-s betegek között. Ha pedig a légúti remodellinget és a légúti alveoláris kapcsolatok számát nézték, akkor ugyanolyan remodelling és ugyanakkora légúti veszteség volt megfigyelhető ezeknél a betegeknél. A légutak számának csökkenése és a kislégúti remodelling az emfizémától függetlenül jelen van, ami arra utal, hogy a kislégúti betegség megelőzi az emfizémát. [Megjegyzés: A májusban még nem publikált vizsgálat eredményeit *Verheyen és munkatársai* szeptemberben Amszterdamban, az ERS kongresszuson mutatták be[8].]

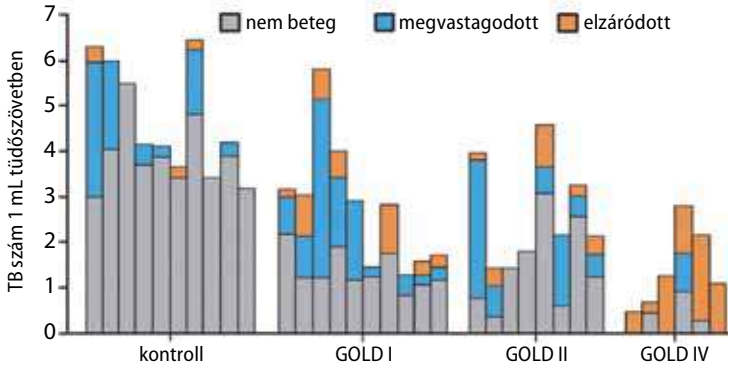
A mikro-CT azért nagyszerű metodika, mert kvantifikálhatjuk az emfizémát és a kislégúti remodellinget, de emellett további vizsgálatokat is végezhetünk

molekuláris szinten, és feltárhatjuk a kislégúti biológiát. *Booth és munkatársai* kifejezetten a kislégúti remodellinget, a falvastagságot, valamint az emfizémát és az alveoláris kapcsolatok remodellingjét vizsgálták. Kimutatták hogy a légúti fal megvastagodásakor nagy számban vannak jelen plazmasejtszerű dendritikus sejtek, CD8-pozitív sejtek, CD4-sejtek, B-sejtek és antigénprezentáló sejtek[9].

Rengeteg tanulmány foglalkozik a kislégúti betegség és az autoimmun biológia kapcsolatával, de ezek közül is ki kell emelni *Rustam és munkatársai* vizsgálatát[10]. Ez különösen lenyűgöző, mert sikerült preterminális és terminális bronchiolusokat kinyerniük a tüdőből, majd egymagos szekvenálást végeztek. Ki tudták mutatni, hogy COPD esetén a szövetekben a CD8-pozitív sejtek aktivitása fokozott. Még izgalmasabb, hogy leírtak egy eddig nem azonosított és csak a terminális légutakban előforduló sejttípust, az ún. TASC (terminal airway-enriched secretory cells) sejteket, melyek fontosak a légúti integritás fenntartásában és a tüdőkárosodások reparációjában. Ezek a sejtek COPD esetén eltűnnek a preterminális és a terminális bronchiolusokból, és ezzel párhuzamosan eltűnnek a régióspecifikus endotheliális kapilláris sejtek is, míg a normális esetben inkább a proximális légutakban dúsuló CD8-pozitív T-sejtek előfordulási gyakorisága nő, és az IFN-γ jelátvitel is fokozódik. A preterminális és a terminális bronchiolusokban található bazális sejteket a TASC sejtek progenitor sejtjeiként azonosították. Az IFN-γ gátolta a TASC sejtek regenerálódását ezekből a progenitor sejtekből[10]. Mindez azt demonstrálja, hogy COPD esetén a kislégutakban specifikus mintázatok hibásodnak meg, sejtek vesznek el, és jelentős gyulladásos folyamatok zajlanak.

KISLÉGÚTI BETEGSÉG PRE-COPD-BEN

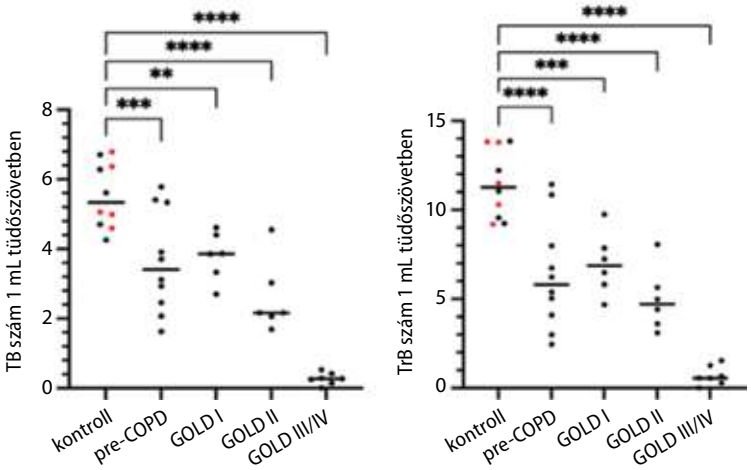
Miután megnéztük a GOLD I stádiumú COPD-s betegeket, ott van egy másik csoport, a pre-COPD-s betegeké[11,12]. A pre-COPD fogalmát a GOLD irányelvek nemrégiben vezették be, és



2. ábra: A terminális bronchiolusok (TB) száma tüdőtérfogat-egységenként, elkülönítve nem beteg (szürke), a megvastagodott falú (kék) és az elzáródott lumenű (narancssárga) bronchiolusokat. Minden oszlop egy donort jelöl. (*Koo és mtsai.* nyomán)[7]

azokat a betegeket sorolják ide, akiknél az FEV_1/FVC még 70% felett van, de már vannak tüneteik, például légszomj vagy köhögés, és/vagy a tüdőben strukturális változások (például kötőszöveti fibrózis vagy ekcéma), valamint funkcionális változások (például csökkent diffúziós kapacitás) fordulnak elő. Vajon mi történik a kislégutakkal ebben a speciális alcsoportban? Van-e már itt is légútvesztés és remodelling?

Verleden és munkatársai mikro-CT-vel vizsgálták a pre-COPD-s betegektől nyert mintákat, és kiderült, hogy már ebben a betegcsoportban is jelentősen csökkent a terminális és a tranzicionális bronchiolusok száma (3. ábra)[13]. Ez a légútveszteség hasonló volt a pre-COPD-s és a GOLD I stádiumú COPD-s betegeknél, ami valójában azt jelenti, hogy a légúti remodelling és a légútveszteség már a kórfolyamat nagyon korai szakaszában megkezdődik. A légúti alveoláris kapcsolatok szá-



3. ábra: A terminális bronchiolusok (TB) és a tranzicionális bronchiolusok (TrB) számának csökkenése tüdőtérfogat-egységenként pre-COPD és különböző GOLD stádiumok esetén a kontrollcsoporthoz képest. A soha nem dohányzókat piros szín jelöli. (**p=0,01, ***p=0,001 és ****p=0,0001) (*Verleden és mtsai.* nyomán)[13]

mában is hatalmas csökkenést láttak, aminek mértéke ugyancsak hasonló volt a pre-COPD-s és a GOLD I stádiumú COPD-s betegeknél.

Akár szövettani képeken, akár mikro-CT-vel nézték a pre-COPD-s beteg légúti patobiológiáját, jól megfigyelhető a kislégúti remodelling minden jellegzetessége a metszetekben. Látható a légúti fal diffúz megvastagodása, a lumen beszűkülése, majd teljes elzáródása a felszaporodott váladék és a nyákdugó következtében. Mindez a nagyon disztálisan elhelyezkedő kislégutakban zajlik. Tehát mindazok az elváltozások, amelyek ismerten jelen vannak COPD esetén a kislégutakban, azok ugyanúgy megvannak már pre-COPD esetén is.

Voet és munkatársai ugyanezekben a mintákban a légúti epitéliumot és annak sejtösszetételét vizsgálták egymagos szekvenálással. Pre-COPD esetén is jelentősen csökkent a TASC sejtek száma, és nem volt különbség a pre-COPD-s és a GOLD I stádiumú COPD-s betegek mintái között. Ezzel egyidőben nőtt a szekretoros sejtek száma, melyeket a metszetekben Muc5B festéssel azonosítottak. A Muc5B-pozitív sejtek aránya az epitéliumban hasonló mértékben növekedett pre-COPD-ben és GOLD I-ben. A fokozott mucin expresszió már jelen van pre-COPD-ben is, és hozzájárulhat a COPD patológiájához. [Megjegyzés: A májusban még nem publikált vizsgálat eredményeit *Voet és munkatársai* szeptemberben Amszterdamban, az ERS kongresszuson mutatták be[14].]

KLINIKAI VONATKOZÁSOK

Hogyan kapcsolódhatnak ezek az eredmények, lobectomiás minta feldolgozása, a mikro-CT, a szekvenálás vagy a térbeli transzkriptomika a klinikai gyakorlathoz? A kislégúti betegség a korai COPD patobiológiájának korai és mindenütt jelenlévő jellemzője. A mikro-CT lehetővé teszi a tüdőexplantátumok kislégúti morfometriájának közvetlen vizsgálatát, így korai COPD esetén is adatokat nyerhetünk a kislégutakból. Az olyan új generációs technológiák térnyerése, mint az egysejtszekvenálás és a térbeli transzkriptomika, az olyan elsődleges sejtmodellekkel kombinálva, mint a levegő-folyadék határfelület metodikák és a tüdő-chip, lehetővé teszi, hogy még jobban megértsük a kislégutak patobiológiáját.

Ezek az eredmények egyúttal arra is utalnak, hogy a súlyos COPD-vel kapcsolatos megállapítások nem alkalmazhatók a korábbi stádiumokra, ami aláhúzza a pre- és az enyhe COPD vizsgálatának szükségességét a korai terápiás célpontok azonosítása érdekében. ■

IRODALOM

1. Verleden S. Small airways and origins of airway disease: Pathobiological considerations. ATS 2025, San Francisco, 2025. május 19.
2. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355-1360.
3. Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest* 2013; 143(5): 1436-1443.
4. Mitzner W. Emphysema – A disease of small airways or lung parenchyma? *N Engl J Med* 2011; 365: 1637-1639.
5. Hogg JC, Paré PD, Hackett TL. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev* 2017; 97(2): 529-552.
6. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 1567-75.
7. Koo HK, Vasilescu DM, Booth S, et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir Med* 2018; 6(8): 591-602.
8. Verheyen T, Hendriks J, Wen W, et al. Small airways, big questions: how small airway disease relates to emphysema in COPD explant lungs. PA3191. ERS Congress 2025. Amsterdam
9. Booth S, Hsieh A, Mostaco-Guidolin L, et al. Single-cell atlas of small airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: A cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208(4): 472-486.
10. Rustam S, Hu Y, Mahjour SB, et al. A unique cellular organization of human distal airways and its disarray in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207(9): 1171-1182.
11. Polverino F. The many faces of chronic obstructive pulmonary disease: Moving towards precision medicine. *BRN Rev* 2019; 5(2): 90-103.
12. Lee BY, Han MK. Understanding early COPD. *Resp Care* 2023; 68(7): 881-888.
13. Verleden SE, Hendriks JMH, Snoeckx A, et al. Small airway disease in pre-chronic obstructive pulmonary disease with emphysema: A cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209(6): 683-692.
14. Voet H, Dhakad D, Hendriks J, et al. Mucins in the mist: unmasking early airway changes in pre-COPD. PA3191. ERS Congress 2025. Amsterdam