

Infektioner och rinit

– samspel mellan nedre och övre luftvägar

SAMMANFATTNING:

De flesta patienter med astma har samtidigt påverkan i de övre luftvägarna, och patienter med rinit, har en kraftigt ökad risk att utveckla astma. Det finns ett klart samband mellan övre och nedre luftvägar, där inflammatoriska processer i näskavitet och paranasala luftvägar är associerade till inflammation också i de nedre luftvägarna. Kronisk rinosinuit är oftare kopplad till en något svårare astma med tecken till remodelering, ofta med samtidig polyppbildning. Denna skillnad i reaktion mellan näskavitet och paranasala sinus kan delvis förklaras av att bihålor och nedre luftvägar, till skillnad från näsans slemhinnor, har ett gemensamt embryonalt ursprung. Konsekvensen är att kronisk inflammation som leder till vävnadsomvandling i nedre luftvägar kan leda till motsvarande reaktion i de övre luftvägarna, och vice versa. Kronisk kolonisering och förekomst av bakteriella antigen kan ha en betydelsefull roll i detta sammanhanget. En naturlig konsekvens är att försöka reducera den kroniska inflammationen där den finns. I de övre luftvägarna finns möjlighet till både kirurgisk och medicinsk intervention, medan det för nedre luftvägarna endast finns medikamentell terapi.

Antibiotikabehandling, framför allt bruk av makrolider, kan ha en relevant roll i detta sammanhanget, även om mer forskning behövs innan man kan ge några generella kliniska rekommendationer.

Leif Bjermer

är specialist i lungsjukdomar och allergologi och professor vid Lung- och Allergikliniken på Universitetssjukhuset i Lund.

KONTAKTADRESS:

Leif Bjermer
Lung- och Allergikliniken
Universitetssjukhuset
221 85 Lund
leif.bjermer@med.lu.se

LEIF BJERMER, Universitetssjukhuset i Lund

Kopplingen mellan de nedre och de övre luftvägarna har med all önskvärd tydlighet blivit ett accepterat faktum både bland lung- och ÖNH-läkare. De flesta patienter med astma har samtidigt påverkan i de övre luftvägarna (1) och patienter med rinit, oavsett om det rör sig om atopisk eller icke atopisk rinit, har en kraftigt ökad risk att utveckla astma (2). Oftast pratar man om rinit, medan det i de flesta fallen rör sig om påverkan i både näsans slemhinnor (rinit) och paranasala utrymmen (rinosinuit). Medan c:a 80% av patienter med astma rapporterar symptom från de övre luftvägarna kan man med högupplösande CT-teknik finna att i stort sett 100% har röntgenologiska förändringar i paranasalt utrymme, framförallt hos de med moderat till svår astma (3). Även vid andra inflammatoriska tillstånd i nedre luftvägar kan man se en ökad förekomst av kronisk rinosinuit med eller utan polypos, t.ex. bronkiektasier (4), kronisk bronkit eller Cystisk Fibros (5). Patofysiologiskt finns både likheter och olikheter mellan de övre och de nedre luftvägarna. Detta kan förklara vissa skillnader i reaktionssätt. Medan näsans slemhinna embryonalt härrör från det ektodermala anlagat, har både de paranasala slemhinnorna och de nedre luftvägarna i huvudsak ett mesodermalt ursprung (FIG 1).

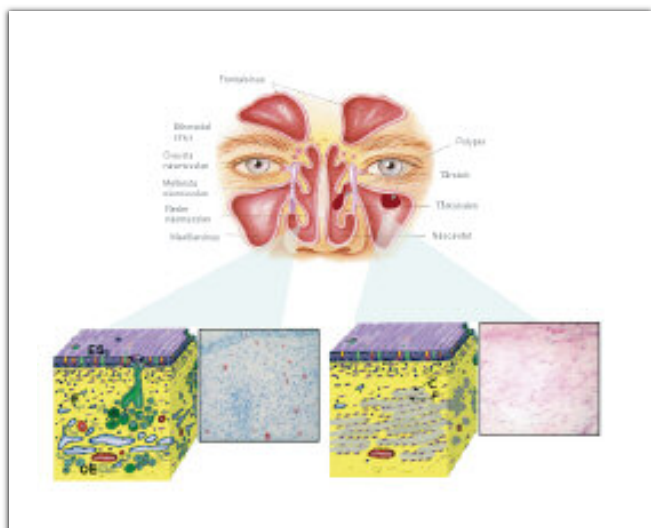
Fenomen, som i de nedre luftvägarna betecknas som vävnadsomvandling (eng. remodeling) med fibrosbildning både i anslutning till basalmembran samt i submukös vävnad, finner man inte i näsans slemhinnor men väl i paranasala slemhinnor. Det finns t ex stora likheter mellan den patologi man finner i en del nasala polyper och den man finner i form av strukturella förändringar i de nedre luftvägarna. Nasal polypos är en vanlig komplikation till kronisk rinosinuit där polyper kan återfinnas inne i sinusaviteten, men ses vanligen som stjätkade polyper i anslutning till näsans mittersta näsmussla. Vanligen utgår polyper från den gång som förbinder bihåla med näskavitet (FIG 2).

Kronisk rinosinuit

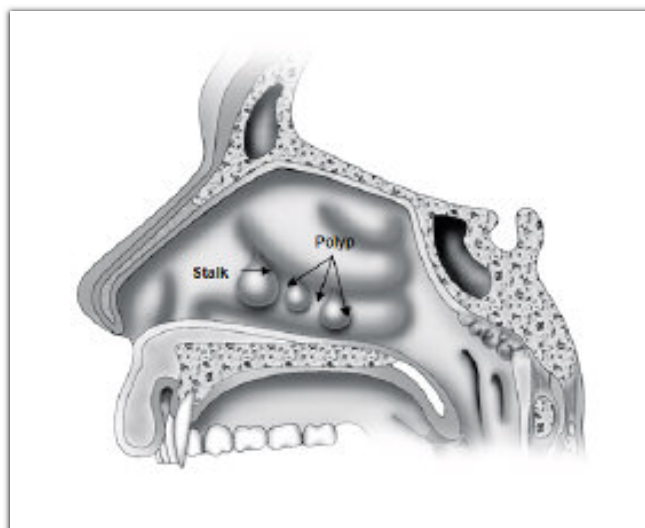
Kronisk rinosinuit (KRS) karakteriseras av en långvarig inflammation i näsa och dess paranasala bihålor under minst 12 månader. I näsan finner man en svullen ofta polypös slemhinna i anslutning till mellanmusslans meatus, ofta med förekomst av purulent sekret. Lågdos CT med tunna snitt (HRCT) visar förtjockning av slemhinnor, ibland polyper eller vätska (FIG 3). I en studie fann man att de patienter med både KRS och astma hade mer uttalad fibros framförallt subepitelt i paranasala slemhinnor, återigen visande på likheter i reaktionssätt mellan vävnad i bihålor och nedre luftvägar (7).

Vanliga kliniska symptom är nästäppa, tryckkänsla över ansiktet, framförallt över dagen, purulent snuva samt nedsatt lukt/smak. Andra symptom som kan förekomma är huvudvärk, tandvärk, tryckkänsla över öronen samt allmän trötthet och asteni. KRS delas upp i fler olika typer beroende på presentation och etiologi. Vanligen pratar man om KRS med eller utan polyper. En annan vanlig uppdelning är med avseende på inflammationstyp, med dominans av eosinofiler, neutrofiler eller blandbild. Vanligen associerar man den eosinofila rinosinuiten med astma. Vid andra tillstånd, t ex hos patienter med bronkiektasier eller cystisk fibros, ser man oftare en dominans av neutrofiler.

Med avseende på tänkbar etiologi kan man indela KRS i olika kategorier och de olika grupperna redovisas i tabell 1. En vanlig teori är att KRS är ett uttryck för en sensibilisering mot ett bakteriellt eller fungoralt superantigen. Med superantigen menar man här ett antigen som inte direkt neutraliseras av fagocyterande celler utan som passerar förbi systemet och direkt ger upphov till en T-cellsmedierad immunrespons. Man får således en kraftig immunologisk sensibilisering mot ett bakteriellt eller fungoralt superantigen som i sin tur leder till en kronisk, delvis autoimmun, reaktion med bred slemhinnepåverkan och uppkomsten av kroniska strukturella förändringar



FIGUR 1. Bildmaterial hämtat från (6). Näsans slemhinna skiljer sig från slemhinnorna i bihålorna samt vad man ser i polyper. I paranasala slemhinnor ser man ofta fibrotisering och strukturella förändringar (remodelling), liknande det man ser i de nedre luftvägarna.



FIGUR 2. Vanlig förekomst av polyper utgående från meatus i anslutning till mellersta näsmusslan.

i näsans och bihålornas slemhinnor. Etiologin kan med detta vara bakteriell eller fungoral trots att man med konventionell odling får negativa resultat när man odlar på aspirerat sekret.

Bachert och medarbetare har fokuserat mycket uppmärksamhet till förekomst av *Staphylococcus aureus* i näsans och bihålornas slemhinnor. I KRS med polyper finner man SA-kolonisering i nära 2/3-delar av fallen (8). Vidare fann man en hög grad av IgE-medierad sensibilisering mot SA-antigen och kunde med olika metoder styrka sin hypotes, att SA-super-antigen inducerar en immunologisk reaktion, med aktivering av eosinofila granulocyter samt T-celler, mycket liknande den inflammation man ser hos astmatiker också i de nedre luftvägarna. Därmed etablerades också en tänkbar infektiös förklaring till de länkar man kliniskt ser mellan astma och Rinit/Rinosinit.

Astma – Rinosinit samt bakteriella superantigen

Drygt 20% av de med KRS har astma. Det innebär en fyrdubblad förekomst jämfört med populationen i sin helhet. Av dem som har astma är förekomsten av samtidig KRS hög. I en studie på patienter med minimal till moderat astma fann man att drygt 80% rapporterade symptom från övre luftvägar. När man sedan gjorde CT av bihålorna fann man förändringar hos nära 100%. Störst förändringar fann man hos de med lite svårare astma (3) (FIG 4).

Dessa fynd får stöd av en annan studie där man fann en klar korrelation mellan grad av KRS och mängd eosinofiler i sputum hos patienter med moderat till svår astma (10).

När det gäller rinit och astma kan man tänka sig en reaktion utan att det nödvändigtvis måste finnas en systemisk im-

munologisk koppling. Både näsans samt bronkernas slemhinnor exponeras för samma allergen. Däremot är det svårare att se samma fristående mekanismer beträffande de förändringar man ser i paranasala utrymmen inte direkt exponerade för allergen. Bachert och medarbetare fann att 28% av polyper hos patienter med KRS och polyper innehöll toxin från *Staphylococcus aureus*. Denna förekomst var ändå högre hos de med samtidig astma. Högst förekomst noterades hos de med ASA-intolerant astma ($\geq 80\%$) (11). Mängden SA-toxin korrelerade väl med mängden IL-5 i vävnaden, något som lett fram till en pågående studie med anti-IL5 behandling hos dessa individer. Resultaten är ännu inte publicerade men rapporteras av författarna som «lovande».

Antibiotikabehandling vid astma och rinosinit

Det är sedan länge känt att antibiotikabehandling av patienter med svårare astma kan ha positiva effekter, som leder till minskat behov av kortikosteroidbehandling och minskad risk för exacerbationer (12). På senare tid har mycket fokus riktats mot bruket av makrolider, dels p.g.a. dess antimikrobiala effekt men dels också mot bakgrund av att makroliderna antas ha en egen immunmodulerande effekt (13). Makrolider har visat sig reducera behovet av steroider, men en del av effekten har antagits vara att makrolider i sig via leverns P-450 system fördröjer metabolismen av både steroider samt teofyllamin vilket i sin tur ger högre serumnivåer (13). Detta kan emellertid inte vara den enda förklaringen då positiv effekt även

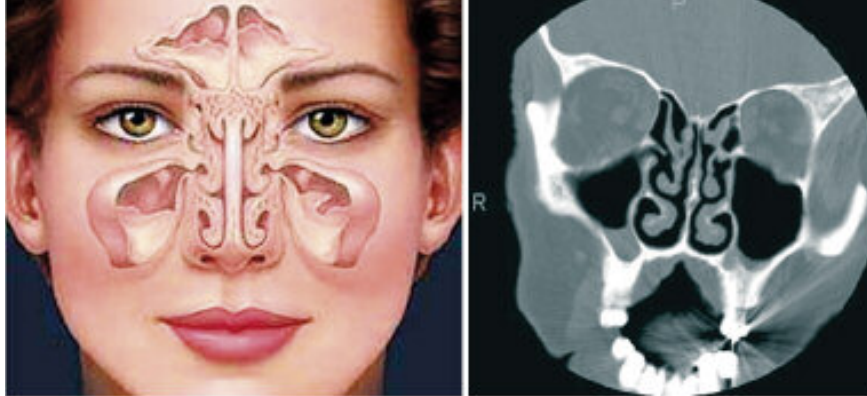
TABELL 1. Indelning av Kronisk Rinosinit med avseende på olika etiologier och olik patologi. Fritt från (9).

Infektiös orsak	Icke-infektiös orsak
Bakterier, Svamp	Neurologisk (ex Sluder's neuralgi)
Bakteriella superantigen	Immunologisk sjukdom (kollagenos)
Bakteriell biofilm	ASA-intoleranse
Osteit	Allergi
Exogena faktorer	Endogena faktorer
Infektiös inflammation	Autonom dysfunktion
Icke infektiös inflammation	Genetiska faktorer
	Autoimmun sjukdom
Inflammatorisk typ	
Eosinofil inflammation	
Neutrofil inflammation	

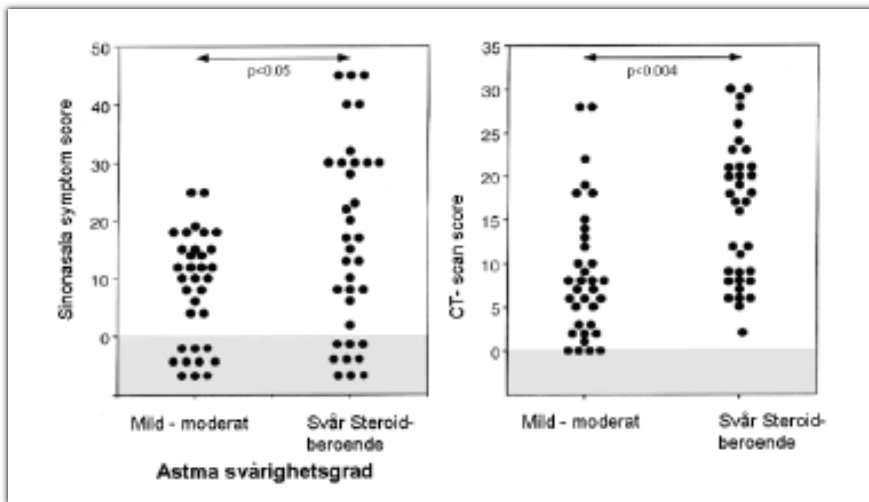
setts hos steroidnaiva astmatiker, både avseende symptomkontroll, reduktion av eosinofiler i sputum samt som minskad hyperreaktivitet mot methacholine (14). I en studie fann man att barn med seropositivitet indikerande färsk infektion med *Chlamydia Pneumoniae*, var de som hade bäst respons på makrolidbehandling (15). Denna intressanta koppling diskuteras i en annan artikel i detta nummer (se sid 42). I en studie på astmapatienter med kronisk rinosinuit såg man en positiv effekt avseende astmasymptom och kontroll efter behandling med erythromycin följt av fluticason nasalt. Jämfört med kirurgi hade man en bättre effekt av medicamentell behandling, framförallt hos de med KRS och polypos (16).

Slutsats

Det finns ett klart samband mellan övre och nedre luftvägar där inflammatoriska processer i näskaviteten och paranasala luftvägar är associerade till inflammation också i de nedre luftvägarna. Kronisk rinosinuit är oftare kopplad till en något svårare astma med tecken till remodelering ofta med samtidig polypbildning. Framförallt i tillstånd med polypformation förefaller infektiösa agens kunna spela en viss roll. Olika infektiösa agens har diskuterats, däribland *Chlamydia pneumoniae* men också *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pneumoniae*. I sistnämnda fallet har man framkastat betydelsen av s.k. bakteriella superantigen som inte omedelbart neutraliseras av det primära immunförsvaret utan förmår initiera en cellmedierad immunrespons ledande till kronisk inflammation och remodelering. Likheten mellan nedre luftvägar och paranasala luftvägar, båda emanerande från ett mesodermtalt embryonalt ursprung, förklarar likheter i reaktionssätt avseende kronisk inflammation och remodelering. En naturlig konsekvens är att försöka reducera den kroniska inflammationen. I övre luftvägar har man möjlighet både till kirurgisk och medicinsk intervention medan man i de nedre luftvägarna är hänvisad helt till medicamentell terapi. När optimal antiinflammatorisk behandling inte ger tillräckligt resultat bör man överväga möjligheten av en infektiös etiologi, där en kronisk bakteriell kolonisering kan bidra till kronisk immunstimulering. Vid val av antimikrobiell strategi är makrolider av speciellt intresse, inte bara p.g.a. antibakteriellt spektrum utan också mot bakgrund av en förmodad immunmodulerande effekt i sig.



FIGUR 3. Illustration av HRCT fynd hos patient med röntgenologiska fynd tydande på rinosinuit med inslag av slemhinneförändringar samt vätska.



FIGUR 4. CT-fynd hos patienter med astma med olika svårighetsgrad. Medan ca 80% rapporterar symptom från övre luftvägar, ser man förändringar hos de flesta, något mer uttalade förändringar hos de med svårare astma (3).

Referenser

- Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(5): 663–9.
- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guénelou A, Bousquet J, Aubier M et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1): 86–93.
- Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P et al. Rhinosinuitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 73–80.
- Guilemany JM, Alobid I, Angrill J, Ballesteros F, Bernal-Sprekelsen M, Picado C et al. The impact of bronchiectasis associated to sinonasal disease on quality of life. *Respir Med* 2006; 100(11): 1997–2003.
- Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinuitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16(3): 231–6.
- Watelet JB, Van Zele T, Gjomarkaj M, Canonica GW, Dahlen SE, Fokkens W et al. Tissue remodeling in upper airways: where is the link with lower airway remodeling? *Allergy* 2006; 61(11): 1249–58.
- Krouse JH, Brown RW, Fineman SM, Han JK, Heller AJ, Joe S et al. Asthma and the unified airway. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136(5 SUPPL): S75–106.
- Bachert C, van Zele T, Gevaert P, De Schrijver L, Van Cauwenberge P. Superantigens and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3(6): 523–31.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA et al. Rhinosinuitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(6 SUPPL): S1–62.
- ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruine FT, van Buchem MA, Sterk PJ et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(4): 621–6.
- Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4): 981–3.
- Cazzola M, Salzillo A, Diamare F. Potential role of macrolides in the treatment of asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55(3): 231–6.
- Garey KW, Alwani A, Danziger LH, Rubinstein I. Tissue reparative effects of macrolide antibiotics in chronic inflammatory sinopulmonary diseases. *Chest* 2003; 123(1): 261–5.
- Hatipoglu U, Rubinstein I. Low-dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. *Clin Mol Allergy* 2004; 2(1): 4.
- Black PN, Blasi F, Jenkins CR, Scicchitano R, Mills GD, Rubinfeld AR et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4): 536–41.
- Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinuitis and its effects on asthma. *Eur Respir J* 2006; 28(1): 68–74.