

# Mekanismer vid allergisk rinit

## SAMMANFATTNING:

Symtomen vid allergisk rinit är välkända och beror på en aktivering av mastceller i näslemhinnan. Dessa celler aktiveras när IgE molekyler kopplas samman över ett allergen som andats in. I näsan påverkar histamin, tillsammans med andra mediatorer som frisätts från aktiverade mastceller, olika strukturer i näsans slemhinna som till exempel sensoriska nervändar, blodkärl och körtlar. Detta ger upphov till klåda, nysningar, nästäppa och snuva. Den akuta allergiska reaktionen i näsan övergår efter en viss tid till en sen allergisk inflammatorisk process. Under denna fas är slemhinnan mer känslig för olika stimuli, men symtomen är mindre utpräglade. Denna fas uppträder någon timme efter den akuta allergiska reaktionen och kännetecknas av ett inflöde av inflammatoriska celler, framförallt eosinofiler till slemhinnan. Dessa celler uppvisar tecken på cellaktivering men också på celldöd (lysis). Vid celldöd frisätts stora mängder granula från eosinofilen som också påverkar näslemhinnan. Under detta förlopp kanske också epitelskador kan uppträda samtidigt med att ett läkningsförlopp av epitelet sätter igång. Denna komplicerade process omfattar även interaktion mellan olika signalsubstanser som cytokiner och näringsfaktorer från plasma. Det är sannolikt att steroider utövar sin viktigaste funktion under det senallergiska förloppet medan antihistaminer blockerar effekter av histamin under den akuta allergiska reaktionen (1).

## Morgan Andersson

är docent och överläkare vid institutionen för öron-, näs- och halssjukdomar på Universitetssjukhuset i Lund

## KONTAKTADRESS:

Morgan Andersson  
Universitetssjukhuset  
221 85 Lund  
tel: 046 171705  
fax: 046-2110961  
Morgan.Andersson@onh.lu.se

MORGAN ANDERSSON, *Universitetssjukhuset i Lund*

**N**äsan fungerar som ett filter för partiklar som andas in. Dess tri-angulära form har sin smalaste del strax innanför näsborrarna (i det så kallade valvområdet). Slemhinnan har också en bred cilieförande kontaktyta i form av näsmusslor mot den omgivande luften. Både formen och den breda kontaktytan mot omgivningen gör att en stor del av inandade partiklar kan häfta vid och fastna på slemhinnan. I första hand är det större partiklar (> 20 mikrometer) som fångas upp på näslemhinnan och därmed inte passerar ner till lungorna. Ciljerna transporterar partiklarna bakåt ner mot svalget där de sväljs ner. På så sätt fungerar näsan som ett viktigt filter för partiklar som annars skulle hamnat nere i lungorna. Näsan har också andra viktiga uppgifter som uppvärmning och anfuktning av den inandade luften. De rikliga blodkärlen i näsan fyller här en viktig uppgift genom att de ligger nära slemhinneytan och kan därmed värma upp och anfukta luften. Med tanke på de goda kontaktmöjligheterna för partiklar och slemhinna är det inte konstigt att en allergisk individs första möte med vindburna allergen sker i näsan. Det är kanske väl att näsan har denna filterfunktion för annars hade kanske ännu fler allergiker lidit svår astma. Istället drabbas nu dessa individer av den nog så besvärliga, men dock inte livshotande, allergiska riniten. Man har visat att pollenallergiker har förändringar i magslemhinnan under pollen-säsong. En möjlig förklaring till detta skulle kunna vara att pollen sväljs och sensibiliserar magslemhinnan.

## Akuta nässymtom och histamin

Allergen är i princip alla molekyler som kan stimulera immunsystemet till att reagera med en allergisk immunologisk reaktion. De vanligaste allergenerna är proteiner med en molekylvikt runt 10–40 kDalton. En patient som har blivit sensibiliserad och andas in ett allergen upp-

lever då de typiska symtomen i form av klåda i näsan, nysningar och nästäppa och rinnsnuva. Dessa reaktioner inträffar nästan momentant eller i alla fall inom ett par minuter efter att allergen fått kontakt med slemhinneytan. Ofta har patienter med allergisk rinit även konjunktivit, det vill säga ögonbesvär av varierande grad. Det är samma bakomliggande mekanismer vid den allergiska konjunktiviten som vid den allergiska riniten. Man har visat att samma allergiska patofysiologiska processer sker i konjunktivalsäcken vid den allergiska konjunktiviten som i den allergiska näsan. Samma typ av läkemedel fungerar också både på den allergiska konjunktiviten och riniten vilket även det talar för att processerna och mekanismerna är likartade.

De akuta rinitssymtomen orsakas till väsentlig grad av ämnet histamin som frisätts från inflammatoriska celler och då främst mastceller vilka är lokaliserade i näsans slemhinna. Denna frisättning sker när allergenet binder över specifika IgE molekyler som finns på mastcellens yta. Se *fig. 1*. Histamin påverkar näsans sensoriska nervändar och detta upplevs som klåda och nysningar. Histamin påverkar även körtlarna i näsan vilket ger rinnsnuva. Effekten på körtlarna är delvis direkt, men också indirekt via en central reflexbåge. Blodkärlen i slemhinnan påverkas dessutom av histamin. När histamin verkar på de venösa sinusoiderna får patienten nästäppa och histamin effekter på postkapillära venoler ger plasma exsudation, vilket upplevs som rinnsnuva. Efter den akuta allergiska reaktionen sker en systemisk reaktion då inflammatoriska celler rekryteras från cirkulationen till näslemhinnan. Dessa celler aktiveras och under denna allergiska fas är slemhinnan ökat känslig för förnyade stimuli både för allergen och andra irriterande ämnen (2).

## Vad är allergi?

Allergi är en överkänslighetsreaktion som beror på immunologiska mekanismer och

kan indelas i IgE medierade och icke IgE medierade reaktioner. Allergi är ett kliniskt uttryck för en icke önskad immunologisk reaktion och det är egentligen kroppens försvarsmekanismer som sätts igång. Allergi leder till en inflammation i slemhinnan där en del av de klassiska begreppen på inflammation stämmer väl överens. Calor (värmeökning), rubor (rodnad) och tumor (svullnad) passar bra även på den allergiska nässlemhinnan. Utryck som dolor (smärta) och functio laesa (nedsatt funktion) synes dock mindre relevanta. Rinit utmärks knappast av smärta och ej heller av nedsatt funktion. Den allergiska luftvägsslemhinnan kännetecknas snarare av hyperfunktion, se nedan.

Typ I-reaktionerna utlöses av att IgE-antikroppar reagerar med och binder ett speciellt antigen (allergen) på mastcellens yta. Detta gäller sannolikt för alla former av allergisk rinit. En specifik del av IgE antikroppen (den så kallade Fc-delen) binder med hög affinitet till motsvarande receptorer på mastceller i slemhinnan. Kopplingen gör att mastcellen aktiveras och stora mängder histamin frisätts. Det kan dock tänkas att vissa former av allergisk rinit, eventuellt yrkesrinit, inte är av typ I karaktär. Dock saknas för närvarande data som kan stödja detta (2).

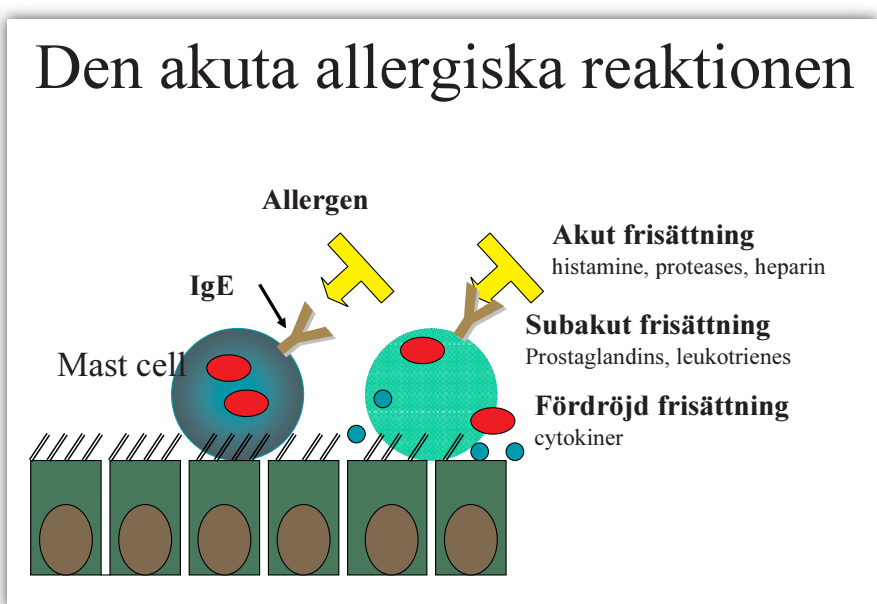
### Antigen-presenterande celler och T-celler

Antigen-presenterande celler, T-celler och B-celler är ytterst väsentliga för den immunologiska processen. De flesta av kroppens celler kan under vissa omständigheter presentera antigener för T-cellerna, men makrofager och närbesläktade dendritiska celler (DC) är speciellt adapterade för att presentera antigen för T-cellerna. T-celler förekommer i blod och lymfatisk vävnad och vandrar över slemhinnorna och till de perifera lymfatiska organen. T-cellerna aktiveras vid kontakt mellan antigen och antigen-presenterande celler.

Immunsystemet präglas snabbt både av den naturliga floran på slemhinnan och av infektioner. Vissa T-celler har en överordnad funktion och deras uppgift är att upprätthålla balansen i immunsystemet. Dessa kallas regulatoriska T-celler (Treg-celler)

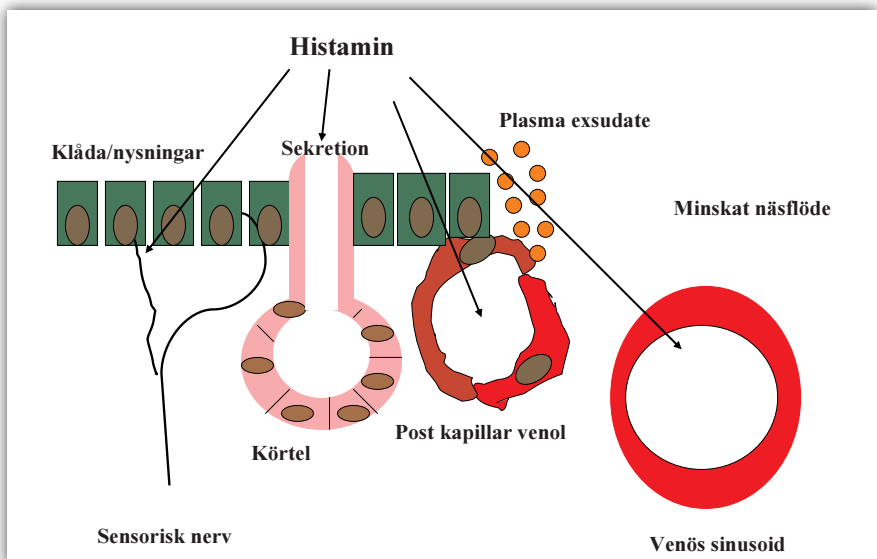
### T-celler och IgE-produktion

Olika cytokiner och antigen-presente-



FIGUR 1. Ig E kopplar till mastceller som frisätter ett flertal olika substanser.

FIGUR 2. Histamins effekter på slemhinnan.



rande cellers egenskaper är betydelsefulla för att minnesceller ska utvecklas från omogna T-celler. T-celler kan funktionellt indelas i så kallade Th1- och Th2-celler. Denna beteckning av cellerna är beroende på vilka cytokiner de har förmåga att producera. Vid höga koncentrationer av IFN- $\gamma$  samt även vissa andra cytokiner utvecklas T-celler till Th1-celler. Dessa T-celler kännetecknas av en förmåga att kunna producera stora mängder IFN- $\gamma$ . Denna cytokin aktiverar makrofager och cytotoxiska T-celler. Th1-celler är viktiga för omhändertagande av intracellulära mikroorganismer, som till exempel virus (2).

När antigen-presentationen sker i närvaro av små mängder IFN- $\gamma$  utvecklas däremot T-cellerna till Th2-

celler. Dessa T-celler kännetecknas av att de kan producera andra cytokiner som IL-4, IL-5 och IL-13. Ett Th2-liknande cytokinsvar kan utveckla B-celler till immunglobulinproducerande plasmaceller, vilket därmed kan leda till IgE-produktion. Den balans som finns mellan Th1- och Th2-systemet är således beroende av yttre faktorer i vår miljö och förändringar i denna miljö kan därför vara viktig för utveckling och utmognad av ett immunförsvar som framförallt består av en Th1- eller Th2-profil. Mycket av det som idag tolkas som en viktig orsak till allergiernas ökning bygger på denna så kallade hygienhypotes. Hypotesen bygger på att människans immunförsvar under utvecklingens gång har svängt från en Th1-inriktning med infektionsförsva

till en Th2-profil med IgE-produktion.

### Den komplexa allergiska reaktionen

Hos sensibiliserade individer ökar mastcellernas antal i nässlemhinnans övre skikt vid exponering för allergen som till exempel under en pollensäsong. På mastcellernas yta finns då IgE och dessa celler aktiveras («degranulerar») när allergen korsbinder med IgE-molekylerna. Mastcellerna kan då tidigare ha blivit sensibiliserade i regionala lymfkörtelstationer dit antigen-presentande celler laddade med allergen tidigare vandrat och därmed stimulerat till produktion av specifikt IgE via ett Th2-cell svar. De IgE-laddade mastcellerna har sannolikt därefter vandrat ut i blodbanan för att selektivt vid förnyade allergenkontakt rekryterats till slemhinnan. Det kan också tänkas att lokal produktion av IgE med mastcellsladdning kan ske i nässlemhinnan.

Histamin är utan tvivel den viktigaste mediators för det akuta allergiska förloppet. Mastceller som aktiveras kan då producera och frisätta andra signalsubstanter som till exempel leukotriener och prostaglandinD2. Man har även visat att mastceller som aktiverats kan producera andra cytokiner som till exempel IL-5. En cytokin som kan vara viktig för rekryteringen av eosinofila celler till slemhinnan. Tillsammans med andra vita blodkroppar kompliceras därvid förloppet och den akuta reaktionen övergår gradvis i ett inflammatoriskt förlopp. Under detta förlopp är sannolikt ett flertal cellmedierade faktorer, cytokiner och signal-

FIGUR 3. B-cells förändring till att producera IgE.

substanser involverade (1).

### Den allergiska nässlemhinnans hyperfunktion

Under pågående allergisk rinit kännetecknas slemhinnan av att den uppvisar en ökad känslighet för förnyade allergenkontakt (ett fenomen som kallas priming). Den allergiska nässlemhinnan är också extra känslig för andra stimulerande ämnen (hyperreaktivitet). Det är inte bara hela slemhinnan som är hyperreaktiv utan man har kunnat påvisa att de olika komponenterna i slemhinnan var för sig är hyperreaktiva. Den allergiska nässlemhinnans körtlar producerar således mer sekret under pollensäsongen när den exponeras för ämnen som stimulerar sekretionen än utanför pollensäsongen. De venösa postkapillära venolerna exsuderar mer plasma ut på slemhinneytan än utanför pollensäsongen. Även de sensoriska nervändarna i nässlemhinnan är mer känsliga för stimuli under pollensäsongen än utanför densamma. Denna hyperfunktion eller hyperreaktivitet försiggår parallellt med att ett ökat antal inflammatoriska celler och då främst eosinofila celler har rekryterats från blodbanan ut till nässlemhinnan (1).

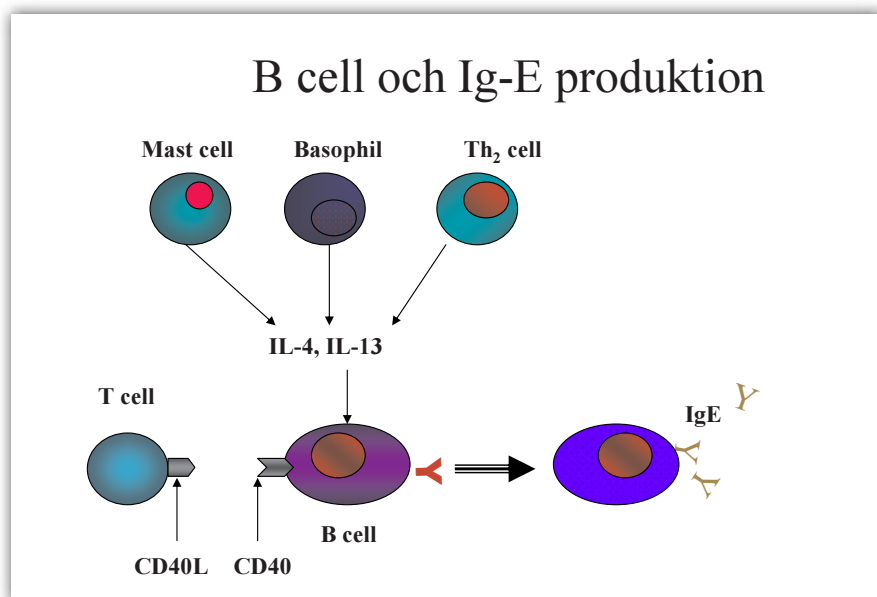
Varför är då den allergiska nässlemhinnan hyperreaktiv? Den bakomliggande orsaken är okänd, men det har spekulerats i att slemhinnan skulle vara mer genomsläpplig så att därigenom mer pollen och andra irriterande ämnen skulle kunna nå ett större antal celler djupare ner i slemhinnan. Detta ter sig däremot mindre sannolikt, då det i själva verket verkar som om slemhinnan

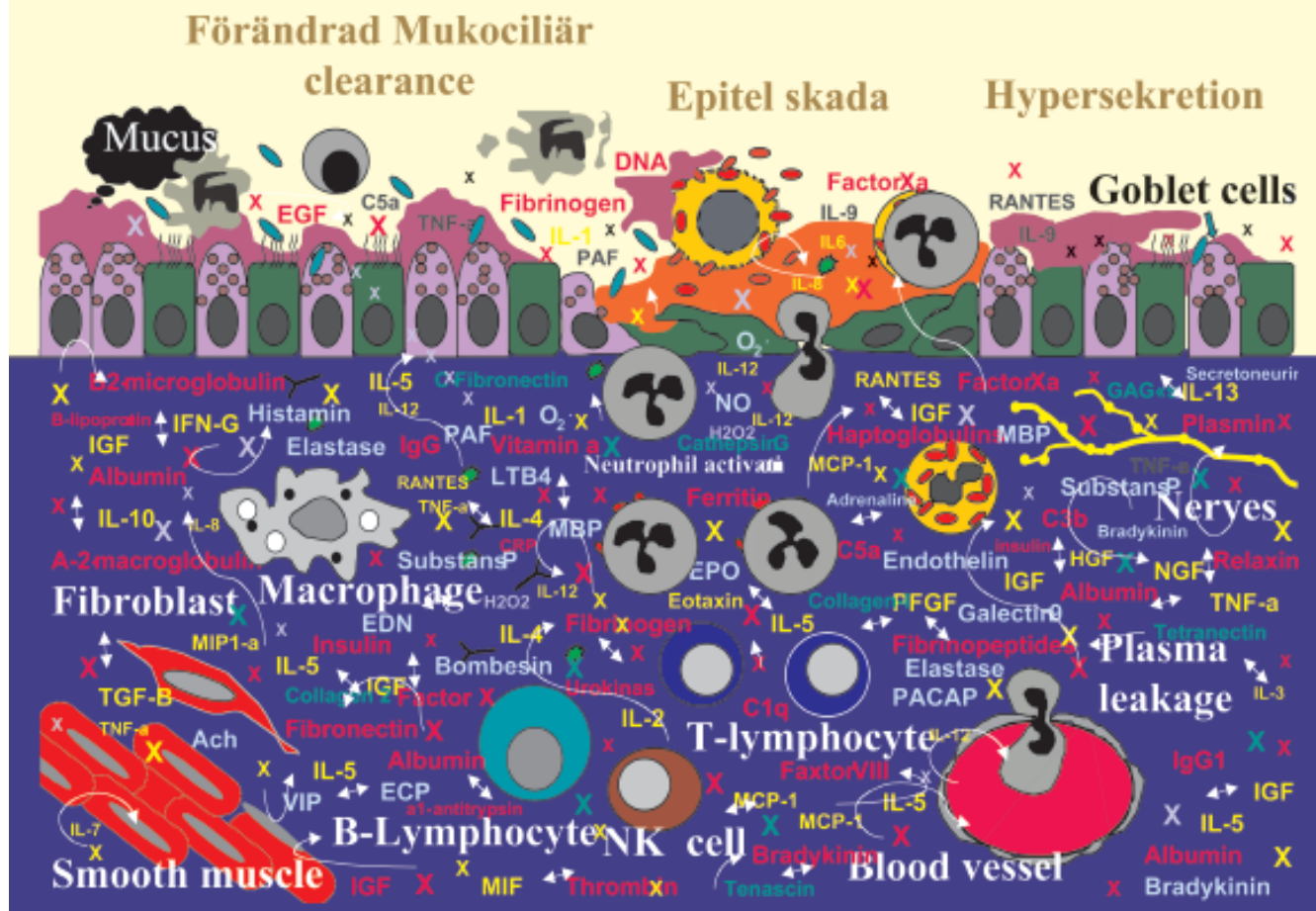
är tätare för utifrån kommande partiklar under pågående allergisk inflammation. Flera studier som genomförts, bland annat med radioaktiva isotoper, har visat att slemhinnan, tvärtomot gängse uppfattning, snarare blir svårgenomträngligare och mindre genomsläpplig under pågående allergisk inflammation. Detta verkar som en god försvarsmekanism hos näsan mot ämnen utifrån och därmed kan inte irriterande ämnen penetrera längre in i kroppen. Den bakomliggande orsaken till hyperreaktiviteten som den allergiska nässlemhinnan uppvisar är däremot okänd.

### Eosinofila celler och eosinofil aktivering

Den eosinofila cellen har varit intimt förknippad med allergisk inflammation alltsedan den identifierades av Paul Ehrlich. Aktiverade eosinofila celler finns under pollensäsongen i ökad mängd i blodet och på den allergiska nässlemhinnan. Under senare år har man påvisat också helt nya aktiveringsmekanismer av den eosinofila cellen i slemhinnan hos allergiska patienter. Även benmärgen med dess produktion av cellulära förstadier förefaller under allergisk sjukdom vara aktiverad och sannolikt finns ett intimt samspel mellan benmärgen och den allergiska perifera luftvägen under pollensäsongen. Hur detta samspel fungerar är dock inte klarlagt ur alla aspekter ännu (3).

Den eosinofila cellen rekryteras till den allergiska nässlemhinnan och aktiveras och frisätter sitt cellulära granula innehåll på flera olika sätt. Två skilda aktiveringsförlopp har konstaterats. Det ena kallas piece meal degranulering och vid den processen så töms via cellens transportvesikler små portioner av granula innehåll ut till den omgivande vävnaden. En annan ny observation är att eosinofilen också kan genomgå cytolys. Ett aktiveringsätt som har föreslagits vara den primära mekanismen med vilken eosinofila cellen går till grunden genom att hela cellen genomgår nekros. Cellmembranen upplöses och alla granulae töms ut i den omgivande vävnaden. Dessa observationer av eosinofila celler i den allergiska nässlemhinnan är nya och kontrollmekanismerna för dessa processer är okända och även hur läkemedel påverkar dessa processer är oklart. Sannolikt påverkar det frisatta granula innehåll på andra delar av slemhinnan och fortsätter driva den allergiska inflammationen. Samtidigt





FIGUR 4. Den komplexa allergiska inflammationen!

kan epitelns skada och reparation av epitel ske (3).

### Läkemedelseffekter på den allergiska riniten

Läkemedel som antihistaminer utövar sin viktigaste verkan genom att blockera histaminreceptorn i nässlemhinnan. Andra organ som uppvisar histaminreceptorer av typ 1 kan därmed också påverkas. Histamin som frisätts kan därmed inte verka fullt ut. Det är därför också fördelaktigt att tänka sig att läkemedel som antihistaminer fungerar bäst om de tas innan de allergiska symtomen börjat uppträda. Har histamin redan frisätts och kopplat till receptorn så kan inte antihistaminet verka. Antihistaminer har traditionellt betraktats som effektiva på allergiska nässymtom som nysningar och rinnsnuva, men deras effekt är sämre på nästäppa. Det förefaller rimligt då den allergiska nästäppan sannolikt är ett uttryck för inte bara akuta histaminorsakade symtom utan även manifestation av den fortsatta allergiska inflammationen och i denna process är histamin inte lika väsentlig.

Steroiders verkningsmekanism är inte helt klarlagda men verkar förmodligen på flera nivåer i den allergiska inflammationsprocessen. De är genomgående effekti-

vare än antihistaminer men deras effekt är inte fullt utvecklad lika snabbt som antihistaminer. Kromoglykater, som Lomudal, har föreslagits ha en mastcells stabiliserande effekt. Om det är så i verkligheten är osäkert men som läkemedel för allergisk rinit har de sällan någon viktig plats. Leukotrien-antagonister blockerar effekterna av leukotriener på motsvarande sätt som antihistaminer blockerar histamin.

Immunterapi ges med ökande doser av det allergen som patienten är sensibiliserad mot. På detta sätt skapas en tolerans mot allergenet. En möjlig förklaring till de goda resultaten av immunterapi skulle kunna vara att kroppens immunsystem förändras från ett allergiskt Th2-cells svar till ett Th1-svar. Nya immunterapi-behandlingar som inte behöver ges med injektioner är intressant, men frågan är om man uppnår samma koncentrationer systemiskt så att en immunologisk förändring kan ske.

Anti-IgE behandling är ny intressant behandling som ännu ej är godkänd i Skandinavien, men kan ges på licens i Sverige. Genom injektioner av rekombinant Anti-IgE blockeras immunoglobulin E och hindrar därmed den allergiska frisätt-

ningen av mediatorer från mastceller och andra celler som är laddade med IgE när allergen får kontakt med slemhinnan (5).

Allergisk rinit utmärks av typiska nässymtom ofta tillsammans med ögonbesvär när allergen får kontakt med slemhinnor i näsan och ögat. De akuta symtomen beror till stor del på histamin och dess effekter på olika strukturer i slemhinnan. Den fortsatta processen är mer komplicerad med ett inflöde av inflammatoriska celler till slemhinnan. Under detta förlopp uppvisar slemhinnan en ökad känslighet för förnyade stimuli.

### Referenser:

1. Andersson M, Greiff L, Svensson C, Persson CGA. Allergic and non-allergic rhinitis. In: Asthma and rhinitis (2nd ed.). Eds, Busse WW, Holgate ST. Blackwell Science, Oxford. 2000; 232–44.
2. Workshop. Behandling av allergisk rinit. Information från Läkemedelsverket 2003: 1–100.
3. Ahlstrom-Emanuelsson CA, Greiff L, Andersson M, Persson CG, Erjefält JS. Eosinophil degranulation status in allergic rhinitis: observations before and during seasonal allergen exposure. Eur Respir J. 2004 Nov; 24(5):750–74. Andersson M. Emerging treatment for allergic rhinitis. Expert opinion on emerging drugs 2003; 8: 63–9.
5. Mygind N. Nasal inflammation and anti-