

# Systemiske aspekter ved allergisk sykdom

## SAMMENDRAG:

Begrepet immunologisk hypersensitivitet betyr symptomer og tegn som igangsettes ved eksponering for et definert stimuli i en dose som tolereres hos et normalt individ. Begrepet allergi beskriver immunologiske hypersensitivitetsreaksjoner medierte av IgE-antistoffer. Mange allergiske sykdommer er hyppig forekommende og har tradisjonelt hatt navn og definisjoner basert på allergisk respons fra enkeltorgan som lunge (astma), nese (rhinitt) og hud (eksem). Prevalensen av disse allergiske sykdommene synes å være økende i barne- og ungdomsgruppen, mens den ser ut til å være mer stabil blant voksne.

Flere studier viser til at en lokal allergisk reaksjon kan medføre sekundære systemiske responser med inflammatoriske forandringer også i organsystem fjernt fra den primære allergiske vevsreaksjonen. Mange studier har vist en sammenheng mellom astma, rhinitt, atopisk eksem, hodepine og gastrointestinal allergi. Mekanismene bak en systemisk respons er ikke avklarte, men de involverer sannsynligvis interaksjoner mellom en rekke celler, mediatorer, cytokiner, samt en benmargskomponent. Det systemiske aspektet kan spille en sentral rolle for den kliniske manifestasjonen ved allergisk sykdom fordi det kan påvirke varighet og utbredelse av de patologiske prosessene.

Oppfatningen av allergi som systemisk sykdom kan gi ny patofysiologisk forståelse og for noen pasienter kan behandling av den underliggende systemiske patologien gi grunnlag for en mer optimal behandlingsstrategi.

## Elin Tollefsen

er spesialist i indremedisin og lungesykdommer, overlege dr. med., lungeavdelingen, St. Olavs Hospital, Trondheim. Forskerstilling (post doc), lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, Bergen.

### KONTAKTADRESSE:

Elin Tollefsen  
Lungeavdelingen,  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim  
elin.tollefsen@ntnu.no

ELIN TOLLEFSEN, St. Olavs Hospital, Trondheim, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

## Immunologi

Immunsystemet er et nettverk av cellyper som finnes spesielt i benmarg, milt, thymus og lymfeknuter. Lymfocytene er viktigst og utgjør cirka halvparten av de hvite blodlegemene. B-lymfocytter utvikles i fosterperioden i leveren, senere i benmargen, og er ansvarlige for produksjonen av antistoffer. T-lymfocytter utvikles i thymus og er ansvarlige for den cellulære immunitet. Immunsystemets funksjon er å beskytte individet mot skade forårsaket av invaderende, artsfremmede mikroorganismer. En immunologisk reaksjon innebærer et samspill mellom antistoffbetinget og cellulær immunitet hvor T-cellene identifiserer hva som er artsfremmed, deler seg og utløser antistoffproduksjon fra B-cellene.

Begrepet immunologisk hypersensitivitet betyr symptomer og tegn som igangsettes ved eksponering for et definert stimuli i en dose som tolereres hos et normalt individ. Mekanismene er de samme som organismen benytter ved infeksjoner, men immunreaksjonen gagnar ikke individet. Vevsskade er en uunngåelig konsekvens av mange immunreaksjoner, og ved immunologisk hypersensitivitet er terskelen for vevsskade vesentlig lavere enn normalt.

Begrepet allergi beskriver immunologiske hypersensitivitetsreaksjoner. Den IgE-medierte Th2-reaksjonen (type I) innebærer mastcelledegranulering (vasoaktive aminer, cytokiner, leukotriener og prostaglandiner) og sees ved tilstander som astma, rhinitt (høysnue), eksem og matvareallergi. Den IgG- og IgM-antistoffmedierte reaksjonen (type II) kan forårsake komplementmediert celledrap og vevsskade og er årsaken til transfusjonsreaksjoner og infeksjonsutløst anemi. Immunkompleksmediert (antigen-antistoff-kompleks) inflammasjon (type III) sees ved alveolitt og glomerulonefritt. T-lymfocytmediert reaksjon (type IV) er en Th1-reaksjon som ved allergisk kontakteksem (1).

Ved IgE-mediert allergi skjer sensibilisering ved første gangs eksponering for et antigen og involverer produksjon av allergenspesifikke IgE-antistoffer som binder seg til reseptorer på mastcellene. Ved andre gangs eksponering for samme antigen bindes to eller flere IgE-molekyler til mastcellen som aktiveres. Type 1-hypersensitivitet forårsakes på denne måten ved eksponering for allergener i allerede sensibiliserte individer. Reaksjonene medierte av IgE-antistoffer spiller en vesentlig rolle for initiering og utbredelse av den inflammatoriske kaskade og er karakterisert ved dominans av Th2-cytokiner over Th1-cytokiner. Th2-cytokiner produserer signalstoffer (bl.a. IL-4, IL-5), stimulerer B-celler (plasmaceller) til å produsere IgE-antistoffer og bidrar i prosesser som gir inflammasjon. Sensibilisering skjer vanligvis i barne- og ungdomsårene og konsekvensen er utvikling av allergiske sykdommer som astma, rhinitt og eksem.

## Symptomer og funn ved allergiske sykdommer

Allergiske sykdommer har tradisjonelt hatt navn og definisjoner basert på allergisk respons fra enkeltorgan (fig 1, se side 10).

### Allergisk astma

Astma er assosiert med en rekke symptomer som piping i brystet, tungpust, kortpust, trykkfølelse i brystet, hoste og økt slimdannelse. Alvorlighetsgraden varierer fra milde, intermitterende symptomer til livstruende anfall. Astma kan objektivt defineres ut fra grad av luftveisobstruksjon, grad av reversibilitet og grad av bronkial hyperreaktivitet. Symptomene kan reverseres spontant eller med behandling. Allergisk astma er hovedsakelig IgE-medierte. Allergiske mekanismer er involvert hos ca. 80% av barn over to år med astma (2).

Opptil 80 % av barn med atopisk eksem vil etter hvert utvikle astma eller rhinitt, noe som antyder en systemisk forbindelse mellom luftveisallergi og atopisk eksem.

FOTO: MAGNUS RENEFLØT/NN/SAMFOTO

### Allergisk rhinitt

Det foreligger ingen konsensus om diagnose eller klassifikasjon av ikke-infeksiøs rhinitt. De fleste studier fokuserer på ikke-persisterende rhinitt (høysnue) og i mindre grad på persisterende rhinitt. Ved rhinitt foreligger inflammasjon i neselimplinnene med hovne, røde slimhinner, økt slimdannelse og trang luftpassasje. Symptomene er nesetetthet, blank og rennende snue, nysing og kløe. Rhinitt debuterer vanligvis i skolealderen eller i tidlig voksen alder. Allergisk rhinitt er hovedsakelig IgE-mediert.

### Atopisk eksem

Diagnostiske kriterier og graderings-system for atopisk eksem varierer i og mellom land, noe som vanskeliggjør sammenligning mellom studier. Sykdommen er kronisk med et fluktuerende forløp av kløende, rødt, tørt og flassende eksem som ofte debuterer med tørre hudområder i kinnene ved tre måneders alder og er senere mest fremtredende på bøyeseiden av ledd, spesielt knær og albuer. Hos tenåringer og voksne er utslettet oftest lokalisert til ansiktet, nakke, hals og hender. Atopisk eksem er hovedsakelig IgE-mediert. Begrepet atopi innebærer en genetisk predisposisjon for å produsere IgE-antistoffer mot antigen og begrepet atopisk eksem anbefales brukt ved familiær tendens og objektive mål som spesifikt IgE (IgE-antistoffer i serum) eller positiv prikktest (2).

### Prevalens av allergiske sykdommer

Allergiske sykdommer som astma, rhinitt og atopisk eksem er hyppig forekommende, og prevalensen synes å være økende i barne- og ungdomsgruppen, mens den ser ut til å være mer stabil blant voksne. I Europa er det mellom land beskrevet ulik prevalens av astma, rhinitt og atopisk eksem. Prevalensen av astma i aldersgruppen 6–7 år varierer fra 7,4 % (Østerrike) til 20,9 % (England), for 13–14-åringer fra 8,3 % (Belgia) til 31,2 % (Isle of Man). Prevalensen av allergisk rhinitt i aldersgruppen 6–7 år varierer fra 5,8 % (Belgia) til 10,1 %



(England), for 13–14 åringer fra 9,5 % (Portugal) til 20,2 % (Isle of Man). Prevalensen av atopisk eksem i aldersgruppen 6–7 år varierer fra 5,9 % (Spania) til 16,0 % (England), for 13–14 åringer fra 5,1 % (Belgia) til 11,1 % (Isle of Man) (3). Det standardiserte Internasjonal Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) spørreskjema (4) bidro til et bedre sammenligningsgrunnlag for prevalensrater land og studier i mellom, men objektive målemetoder er nødvendige for optimale prevalensstall.

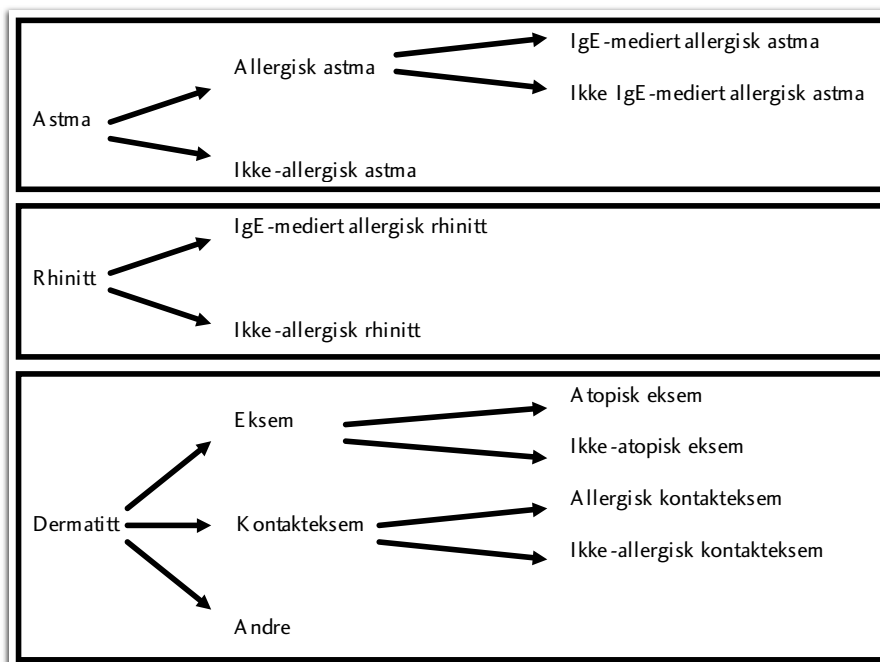
Også i Skandinavia er disse allergiske sykdommene hyppig forekommende. I Danmark fant man en prevalens av astma på 11,7 % hos barn 7 til 17 år (5), mens prevalensen av astma blant norske 10-åringer var 20,2 % (6). Prevalensen av intermitterende rhinitt (høysnue) hos 12 til 18-åringer ble rapportert til 14,9 % i Finland (7) og prevalensen av atopisk eksem blant norske toåringer var 16,5 % (8).

### Systemiske aspekter ved allergisk sykdom

Allergiske responser fra enkeltorgan som lunge, nese og hud er velkjente. Studier

tyder imidlertid på at en lokal allergisk reaksjon kan medføre sekundære systemiske responser med inflammatoriske forandringer også i organsystem fjernt fra den primære allergiske vevsreaksjonen. Det systemiske aspektet kan spille en sentral rolle for den kliniske manifestasjonen ved allergisk sykdom fordi det kan påvirke varighet og utbredelse av de patologiske prosessene (9, 10).

Blodsirkulasjonen og nervesystemet gir mulighet for kommunikasjon mellom den lokale allergiske inflammasjonen og den påfølgende systemiske responsen ved allergisk sykdom. Togias presenterer i Journal of Allergy and Clinical Immunology 2004 (10) flere hypoteser for underliggende mekanismer. Når allergenet absorberes fra primærorganet (eksempelvis bronkial eller gastrointestinal mukosa) til blodsirkulasjonen, kan det tas opp via mastceller og antigenpresenterende celler i flere organ. Alternativt kan mastcelleprodukter affisere forskjellig vevselementer (vaskulær og ikke-vaskulær glatt muskulatur, kjertellev, nerver, endotel), indusere akutte allergiske symptomer og aktivere andre celler til å friggi cytokiner og mediatorer (for eksem-



FIGUR 1. Revidert nomenklatur for allergi til global bruk: Rapport fra «Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization», J Allergy Clin Immunol, mai 2004.

pel histamin) som igjen påvirker omliggende lymfocytter og medfører en systemisk respons. Det er også mulig at noen inflammatoriske mediatorer og cytokiner som produseres i den lokale allergiske reaksjonen sirkulerer i perifert blod og aktiverer leukocytter i fjerntliggende vev.

I tillegg til blodsirkulasjonen kan sentrale neurologiske reflekser utgjøre et mulig bindeledd mellom forskjellige vevstyper (10). Et eksempel på en slik refleks er den nasonasale refleks. Stimulering av sensoriske nerveender i den nasale mukosa i ett nesebor hos friske medfører en sekretorisk respons i samme nesebor, mens det hos personer med allergisk rhinitt medfører en nasonasal sekretorisk refleks med sekretorisk respons i begge nesebor. Selv om mekanismene bak den lokale allergiske inflammasjonen og den påfølgende systemiske responsen ikke er klarlagte, er det sannsynlig at de inkluderer kompliserte interaksjoner mellom klassiske mediatorer i den akutte allergiske reaksjonen, som lokalt og systemisk produserte cytokiner og neutrofile celler, det vaskulære epithelium, antigen-presenterende dendritiske celler og deres interaksjon med T-lymfocytene.

Den systemiske responsen ved allergisk sykdom kan også involvere en benmargkomponent. Personer med kjent allergenindusert astmatisk respons ble provosert med inhalasjon av allergenet. Etter 24 timer ble det påvist signifikant økning av T-lymfocytter i benmargen og

høyere antall eosinofile celler i bronkial mukosa. Resultatet antyder at etter en lokal allergisk reaksjon kan flere T-lymfocytter i benmargen friggi cytokiner og medføre proliferasjon og modning av eosinofile og basofile celler (10). Ved allergisk sykdom kan allergen provokasjon aktivere en systemisk respons som provoserer fram en inflammatorisk celleproduksjon i benmargen, noe som sannsynliggjør en systemisk immunologisk sammenheng gjennom mediatorer og benmargrespons (11).

Flere studier har vist en sammenheng mellom astma, rhinitt, atopisk eksem, hodepine og gastrointestinal allergi (12–20). I mange epidemiologiske studier anslås at 60–80% av astmatikere også har rhinitt (19). Astma og rhinitt innebærer en inflammatorisk prosess i både øvre og nedre luftveier. Det var tidligere antatt at de inflammatoriske prosessene ved astma og rhinitt var isolerte fra hverandre. Nyere forskning tyder på en patofysiologisk forbindelse mellom øvre og nedre luftveier og at en bronkial inflammasjon kan medføre nasal inflammasjon og omvendt (19). Flere studier har også vist at en allergisk reaksjon i neselimplimhinnens mukosa gir en signifikant økning i bronkial hyperreaktivitet ved metakolintest (10).

Det er anslått at opptil 80% av barn med atopisk eksem etter hvert vil utvikle astma eller rhinitt, noe som antyder at luftveisallergi og atopisk eksem har en systemisk forbindelse (15). Prikktest

med allergen kan indusere systemiske Th2-cytokiner og medføre bronkial hyperreaktivitet for metakolin (13). Matvareallergier er assosiert med atopisk eksem, og det er antatt at ca. 40% av spedbarn og småbarn med moderat til alvorlig atopisk eksem har matvareallergi (21).

Det er påvist en sammenheng mellom matvareallergi og bronkial hyperreaktivitet, og hos astmatikere er det funnet inflammatoriske forandringer i tarmmukosa lik de forandringer man finner i bronkial mukosa (20). Migrene og andre former for hodepine er rapportert å være assosiert med allergiske sykdommer (12). Sammenlignet med de uten, hadde personer med allergisk rhinitt en høyere prevalens av hodepine, noe som hypotetisk kan forklares ved en systemisk frigiving av serotonin eller en vasoaktiv mediator som histamin (14).

Flere andre studier rapporterer en signifikant sammenheng mellom hodepine, bronkial obstruksjon (definert som redusert FEV<sub>1</sub> %, FEV<sub>1</sub> %/FVC og FEF<sub>25–75</sub> %), forhøyet IgE og forhøyet antall eosinofile celler (16, 18). Det er kanskje mulig at en kronisk lavgradig systemisk inflammasjon kan være en katabol faktor som kan påvirke muskulaturen ved astma (22).

Fra egen studie basert på opplysninger fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag 1995–97 (23) fant vi hos tenåringer 13–19 år med allergiske astmasymptomer en signifikant sterkere sammenheng med henholdsvis hodepine, muskelsmerter og mavesmerter, enn hos de med ikke-allergiske astmasymptomer (tab 1). Det var også en signifikant sterkere sammenheng med henholdsvis hodepine, muskelsmerter og mavesmerter jo flere allergiske symptomer (astmasymptomer, rhinitt og eksem) ungdommene rapporterte (tab 2). Studien var basert på selvrapporterte data som kan påvirkes av ungdommens psykososiale forhold, tendens til somatisering eller familiekommunikasjon med fokus på somatiske plager. På den annen side var dette en stor ungdomspopulasjon (total n=8817), oppmøteprosenten var høy (89%) og funnene var klart signifikante, noe som kan antyde en mulig biologisk sammenheng.

### Astma som systemsykdom

Inflammasjon er den viktigste patologiske forandring ved astma. Ved astma og rhinitt finnes den inflammatoriske prosessen både i øvre og nedre luftveier, sam-

tidlig som mange av de samme celler, mediatorer og cytokiner er involvert. Det synes å være en uttalt kommunikasjon og krysskommunikasjon mellom luftveiene og benmargen via inflammatoriske mediatorer i blodsirkulasjonen. Dette kan medføre sekundære systemiske responser med inflammatoriske forandringer i organsystem fjernt fra den lokale allergiske vevsreaksjonen, og krysskommunikasjon kan gjøre at de systemiske reaksjonene igjen forsterker den lokale bronkiale inflammasjonen (9). Det er i flere studier påvist en signifikant sammenheng mellom luftveisinflammasjon og markører for systemisk inflammasjon som forhøyet CRP (serum-reaktivt protein), serum amyloid-A og plasmafibrinogen (24–26), noe som forsterker inntrykket av en systemisk inflammatorisk prosess ved astma.

### Astmafenotyper

Ved astma trigges immunresponsen i et samspill mellom gener og miljø. En fenotype defineres av de synlige karakteristika ved et individ som er resultat av samspillet mellom gener og miljø. Mange kategorier har vært brukt for å definere astmafenotyper, hvorav allergiske og ikke-allergiske astmafenotyper synes å ha vært mest diskutert. I Wenzels oversiktsartikkel publisert i Lancet 2006 (27) foreslås tre potensielle kategorier for astmafenotyper:

1. Fenotyper relatert til kliniske eller

fysiologiske kriterier som alvorlighetsgrad, hyppighet av eksaserbasjoner, behandlingsresistens og alder ved debut.

2. Fenotyper som trigges av for eksempel miljøpåvirkning, tidlig allergeneksponering, menstruasjon og anstrengelser.

3. Fenotyper relatert til betennelsesprosesser (eosinofil astma, neutrofil astma).

Astma er en kompleks inflammatorisk lidelse med mange etiologiske faktorer, betydelig variasjon fra individ til individ, varierende behandlingsrespons, skiftende alvorlighetsgrad av sykdom, varierende alvorlighetsgrad hos det enkelte individ over tid, kjønnsforskjeller og etniske forskjeller. Astmafenotyper kan og vil mest sannsynlig overlape hverandre på grunn av forskjellige miljøpåvirkninger.

Mangel på biomarkører for de forskjellige astmafenotyper kan være en årsak til at mange klinikere i dag i liten grad baserer seg på identifisering av fenotyper.

Forbedret objektiv identifisering av astmafenotyper kan ha betydning både for patofysiologisk forståelse av den enkelte fenotype, og også for optimalisering av behandling for den enkelte pasient (27). I litteraturen er det antydnet at en lavgradig systemisk inflammasjon i vev utover bronkial mukosa ved allergisk astma, kan være relatert til spesielle fenotyper av astma (22). Ytterligere forskning rettet mot både systemisk inflammasjon og genetik ved astma blir viktig for avklaring.

### Behandlingsstrategier ved astma

Testing av lungefunksjon og lokal inhalasjon av kortikosteroider og  $\beta_2$ -agonister har vært hovedstrategien for behandling av astma de siste 30 årene. En rekke studier har beskrevet overveiende god effekt av behandlingen ut fra endepunkter som markører for inflammasjon, bedret lungefunksjon og redusert hyppighet av eksaserbasjoner. Ved kontroll av astmatikere vil imidlertid ikke lungefunksjonen alene si noe om den inflammatoriske status eller progresjon av sykdommen og noen astmatikere oppnår ikke optimal kontroll med behandlingen. Kanskje har disse personene en astmafenotype som innebærer systemisk inflammasjon som påvirker både varigheten og utbredelsen av de patologiske prosessene. Behandling av en underliggende systemiske patologi kan hos disse pasientene være essensiell for optimal behandlingskontroll.

### Oppsummering

Mange allergiske sykdommer er hyppig forekommende. Flere studier viser til at en allergisk reaksjon ikke er begrenset til det primære enkeltorgan, men kan medføre sekundære systemiske responser. Det systemiske aspektet kan spille en sentral rolle for den kliniske manifestasjonen ved allergisk sykdom fordi det kan påvirke varighet og utbredelse av de patologiske prosessene. Oppfatningen av allergi som systemsykdom

TABELL 1. Prevalens av andre helseplager hos tenåringer 13–19 år med ikke-allergiske og allergiske astmasymptomer (n=2279). Ung-HUNT 1995–97.

		Hodepine*	Muskelsmerter*	Mavesmerter*
Ikke-allergiske <sup>o</sup> astmasymptomer <sup>•</sup>	n = 727	6,1% (5,6–6,7)	5,4% (4,9–5,9)	2,6% (2,2–3,0)
% (95 % CI)				
Allergiske <sup>o</sup> astmasymptomer <sup>•</sup>	n = 1552	15,2% (13,4–17,0)	14,4% (12,4–16,2)	7,4% (6,1–8,7)
% (95 % CI)				

<sup>o</sup> Allergi: symptomer fra nese, lunger, øyne eller hud ved eksponering for kjæledyr, gress, trær eller husstøvmidd

<sup>•</sup> Astmasymptomer: piping i brystet siste 12 måneder

\* Ofte (i motsetning til aldri, sjelden eller av og til) symptomer siste 12 måneder

TABELL 2. Sammenheng mellom gjensidig utelukkende kategorier av astmasymptomer, rhinitt, eksem, og hodepine, muskelsmerter, mavesmerter i en uselektert ungdomspopulasjon 13–19 år (n=8817). Ung-HUNT 1995–97.

	Hodepine* OR $\diamond$	Muskelsmerter* OR $\diamond$	Mavesmerter* OR $\diamond$
Ikke astmasymptomer, ikke rhinitt, ikke eksem	1,0 (ref.gr.)	1,0 (ref.gr.)	1,0 (ref.gr.)
Astmasymptomer, ikke rhinitt, ikke eksem	2,1	2,8	3,6
Astmasymptomer og rhinitt, ikke eksem	3,4	3,2	4,0
Astmasymptomer og rhinitt og eksem	3,7	4,9	4,9
p for tre <sup>o</sup> d	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,010

<sup>o</sup> Allergi: symptomer fra nese, lunger, øyne eller hud ved eksponering for kjæledyr, gress, trær eller husstøvmidd

<sup>•</sup> Astmasymptomer: piping i brystet siste 12 måneder

\* Ofte (i motsetning til aldri, sjelden eller av og til) symptomer siste 12 måneder

$\diamond$  Fra logistiske regresjonsmodeller justert for kjønn, alder, egen røyking og passiv røyking



En studie basert på opplysninger fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) viste tydelig sammenheng mellom allergiske astmasymptomer og henholdsvis hodepine, muskelsmerter og mavesmerter blant barn og unge mellom 13 og 19 år. FOTO: KERSTIN MERTENS/SAMFOTO

kan gi ny patofysiologisk forståelse og for noen pasienter kan behandling av den underliggende systemiske patologien gi grunnlag for en mer optimalt behandlingsstrategi.

#### Referanser

- Agger R, Andersen V, Leslie G, Aasted B. *Immunologi*. Biofolia, 2005.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–6.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–43.
- ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Manual. 2nd edition, 1–52. 1993. Auckland (New Zealand) / Munster (FRG). Ref Type: Report
- Thomsen SF, Ulrik CS, Larsen K, Backer V. Change in prevalence of asthma in Danish children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 506–11.
- Lodrup Carlsen KC, Haland G, Devulapalli CS et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy* 2006; 61: 454–60.
- Rimpela AH, Savonius B, Rimpela MK, Haah-tela T. Asthma and allergic rhinitis among Finnish adolescents in 1977–1991. *Scand J Soc Med* 1995; 23: 60–5.
- Smidesang I, Saunes M, Storro O et al. Atopic dermatitis among 2-year olds; high prevalence, but predominantly mild disease—the PACT study, Norway. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 13–8.
- Bjerner L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: from relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1269–75.
- Togias A. Systemic effects of local allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S8–14.
- Denburg JA, Sehmi R, Saito H, Pil-Seob J, Inman MD, O'Byrne PM. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S242–S246.
- Aamodt AH, Stovner LJ, Langhammer A, Hagen K, Zwart JA. Is headache related to asthma, hay fever, and chronic bronchitis? The Head-HUNT Study. *Headache* 2007; 47: 204–12.
- Beck LA, Leung DY. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S258–S263.
- Ku M, Silverman B, Prifti N, Ying W, Persaud Y, Schneider A. Prevalence of migraine headaches in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 226–30.
- Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860–76.
- Ozge A, Ozge C, Ozturk C et al. The relationship between migraine and atopic disorders – the contribution of pulmonary function tests and immunological screening. *Cephalalgia* 2006; 26: 172–9.
- Schleimer RP, Togias AG. Systemic Aspects of Allergic Disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 191.
- Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996; 312: 1195–9.
- Vignola AM, Bousquet J. Rhinitis and asthma: a continuum of disease? *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 674–7.
- Wallaert B, Desreumaux P, Copin MC et al. Immunoreactivity for interleukin 3 and 5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor of intestinal mucosa in bronchial asthma. *J Exp Med* 1995; 182: 1897–904.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S114–S122.
- Wouters EF. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein. *Eur Respir J* 2006; 27: 877–9.
- Tollefsen E, Langhammer A, Bjerner L, Romundstad P, Holmen TL. Allergy: a systemic disease? The HUNT and Young-HUNT study, Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 2008.
- Jousilahti P, Salomaa V, Hakala K, Rasi V, Vahtera E, Palosuo T. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 381–5.
- Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004; 59: 892–6.
- Takemura M, Matsumoto H, Niimi A et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 908–12.
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804–13.