
Endogen astma, en gåtfull sjukdom

Jouni Hedman

Termen endogen astma (intrinsic asthma) lanserades av Rackeman (1940) för att särskilja sjukdomsformen från exogen astma (extrinsic asthma), där en allergisk bakgrund kan påvisas i patientens astma. Endogen astma bryter ut i allmänhet i högre ålder och är aggressivare till sitt förlopp än exogen astma. Den är ofta förknippad med intolerans mot acetylsalicylsyra och tendens till näspolyper. Det har länge tvistats om existensen av och skillnaderna mellan endogen och exogen astma utan slutgiltigt avgörande. Den centrala frågan är hur en primär situation som inte utlösts av allergi kan leda till astmatiska inflammationsförändringar i luftvägarna.

Med endogen astma avses en sjukdomsform där patienten har astma utan påvisbar allergisk bakgrund. Hos patienten påvisas inga positiva reaktioner vid pricktest, förhöjda halter av totalt IgE i serum eller specifika IgE-antikroppstitrar trots eosinofili i blod och sputum. Det har förmodats att endast exogen astma är förenad med en ärftlig atopisk tendens [1], men Pirson et al. (1991) kunde i sin studie visa en klar släkt disposition både vid endo- och exogen astma [2]. Sjukdomsformerna kan ofta klart särskiljas kliniskt (Tabell 1).

Kliniskt sjukdomsförlopp

Endogen astma börjar ofta typiskt i 20–30 årsåldern efter en luftvägsinfektion med tilltagande nästäppa som kan vara förknippad med näspolypostendens. Småningom utvecklas även astmatiska symtom som är förknippade med tilltagande inflammation och hyperreaktivitet i bronkerna. Patienterna har ofta även acetylsalicylsyra-(ASA-)intolerans. Hos de allra svåraste astmatikerna talar man även om ”aspirintriad”, som består av endo-

gen astma, näspolypos och ASA-intolerans. I vår egen epidemiologiska studie hade 73 procent av patienterna med astma som diagnostiserats av läkare snuva av allergisk typ i anamnesen. Hos 8,8 procent av astmatikerna orsakar aspirin eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) förvärrad andnöd. Aspirintriaden fanns anamnestiskt hos 4,3 procent av astmatikerna [4].

Immunpatologisk bakgrund

På ett immunologiskt plan är likheterna mellan endo- och exogen astma mycket större än olikheterna. Det finns dock olikheter, t.ex. i T-lymfocyternas subtyper samt i halterna av interleukin-4 (IL-4), som korrelerar med IgE-halten i serum [1, 3]. Hos dem som lider av

FÖRFATTAREN

MD Jouni Hedman är specialistläkare vid Kliniken för lungsjukdomar vid Tammerfors universitetssjukhus.

endogen astma finns en stark expression av CD23-antigen (IgE-receptor med låg affinitet) på monocyternas yta samt hög halt av lösligt CD23-antigen [5]. Hos dessa patienter ökar exogent IL-6 in vitro den IL-4-beroende IgE-produktionen [6]. Således kan lokal produktion av IgE på bronkslemhinnan inte uteslutas [3]. Vid endogen astma har ökad förekomst av CD8⁺ (suppressor/cytotoxiska) T-celler i luftvägsväggarna konstaterats samt även hos en del av patienterna autoantikroppar mot ett 55 kDa epitelialt antigen [7], vilka fynd talar för att endogen astma även kan vara en autoimmun sjukdom [3]. Autoimmuna antikroppar konstateras hos dessa patienter klart oftare än hos patienter med exogen astma och icke-astmatiker [8]. Även kronisk virusinfektion är möjligt. [9].

Acetylsalicylsyrintolerans

Även mekanismerna vid ASA-intolerans har undersökts mycket de senaste åren. De terapeutiska effekterna hos ASA och andra NSAID-läkemedel grundar sig på inhibition av prostaglandinsyntesen (Figur 1). ASA-intoleransen är förknippad med att läkemedlet inhiberar cyklooxygenasenzymet (COX) samt överproduktion av cysteinylleukotriener [9, 10]. Expressionen av inducerat COX-2 isoenzym samt leukotrien-C₄-syntas är ökad i mastceller och eosinofiler i ASA-intoleranta patienters luftvägar [11]. I en del undersökningar har man hos dessa patienter kunnat visa även en ökad basutsöndring av leukotrien E₄ [12], vilket dock inte kunde påvisas i vår egen studie [13]. Specifik exposition för allergen hos atopiska astmatiker och för aspirin hos ASA-intoleranta patienter ger ökad utsöndring av leukotrien E₄ i urinen [12]. ASA-intoleransen är inte en IgE-medierad mekanism, och därmed kan man inte tala om "aspirinallergi". Å andra sidan är en anamnestisk uppgift om allergisk snuva en riskfaktor för ASA-intolerans [4]. Patienterna kan dock felaktigt tro att deras vasomotoriska snuva är allergisk eftersom olika slags damm som sådana kan öka patienternas snuvssymtom. ASA-intoleranta astmatiker har visats ha mera dermografism, kronisk urticaria samt antibiotika-, metall- och födoämnesallergier än andra astmatiker [14].

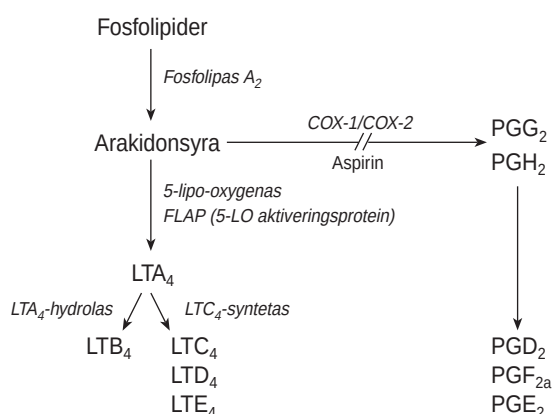
Särdrag i behandlingen

Endogen astma är till sin natur typiskt svårare än allergisk astma. Ofta behövs genast

Tabell 1. Jämförelse mellan kliniska och laboriemässiga skillnader vid endogen och exogen astma

	Endogen astma	Exogen astma
Debut	Som vuxen	Som barn
Symtom	Året om	I anslutning till disposition för allergen
Allergier	Kan inte påvisas	Ofta rikligt
Pricktest	Negativa	Positiva reaktioner
IgE i serum	Totalt IgE normalt	Totalt IgE högt
	Inga specifika	Höga specifika

från början en aggressivare antiinflammatorisk behandling än vid allergisk astma (inhalationssteroid i större doser) och patienterna har oftare svåra exacerbationer av astma. Ulrik et al. [15] konstaterade i en långtidsuppföljning på tio år en klart större årlig försämring av FEV₁ hos patienter med endogen astma än hos patienter med exogen astma (50 ml vs. 22,5 ml). I synnerhet i behandlingen av ASA-intoleranta patienter är det skäl att pröva även leukotrienantagonister (zafirlukast eller montelukast) med tanke på ASA-intoleransens mekanismer [16, 17]. Reaktionerna på värkmediciner kan vara livsfarliga [18], och därför skall aspirin och andra NSAID-mediciner undvikas vid misstanke om ASA-intolerans (Tabell 2). Ofta tolererar patienten som alternativ paracetamol eller dextropropoxifen. Å andra sidan kan en patient med konstaterad astma fortsätta normalt med värkmediciner om inga tecken på intolerans förekommer. Några



Figur 1. Lipooxygenas- och cyklooxygenasvägarna (COX-1/COX-2).

Tabell 2. Läkemedel som inte lämpar sig för personer med värkmedelsintolerans

Aceklofenak	Metamizol
Acetylsalicylsyra	Nabumeton
Dexibuprofen	Natriumnaproxen
Diflunisal	Naproxen
Diklofenak	Nimesulid ¹
Fenylbutazon	Piroxikam
Ibuprofen	Rofekoxib ¹
Indometacin	Selekoxib ¹
Ketoprofen	Sulindak
Ketorolak	Tenoxikam
Lornoxikam	Tiaprofensyra
Mefenamsyra	Tolfenamsyra
Meloxikam	

¹Specifika cyklooxygenas-2-(COX-2)-inhibitorer.

astmatiker erfar att de till och med har nytta av aspirin för sin astma. Om intoleransen är oklar kan peroral exposition göras kontrollerat med resuscitationsberedskap på sjukhus. Även nasala och inhalationsprovokationer, som är trygga för astmatiker, har beskrivits, men de är för närvarande inte i bruk i Finland [19]. Om patienten måste använda vanliga värkmedel, kan han hyposenbiliseras på sjukhus genom långsam ökning av ASA-dosen (kommer i praktiken mycket sällan i fråga). De nya COX-2-specifika antiinflammatoriska läkemedlen har konstaterats lämpa sig åtminstone för en del av de ASA-intoleranta patienterna. Det är dock skäl att utföra eventuella läkemedelsförsök på sjukhus [20].

Jouni Hedman
TAYS keuhkosairauksien klinikka
36280 Piconlinna
jouni.hedman@pp.inet.fi

Referenser

1. Walker C. The immunology of extrinsic and intrinsic asthma. In: New drugs in allergy and asthma, Birkhäuser Verlag, Basel; 1993:97–106.

2. Pirson F, Charpin D, Sansonetti M, Lanteaume A, Kulling G, Charpin J, Vervloet D. Is intrinsic asthma a hereditary disease? Allergy 1991;46:367–71.
3. Kroegel C, Jäger L, Walker C. Is there a place for intrinsic asthma as a distinct immunopathological entity? Eur Resp J 1997;10:513–5.
4. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and COPD in a population based study. Int J Epidemiol 1993;28:717–22.
5. Sanchez-Guerrero I, Albaladejo MD, Garcia-Alonso AM, Muro M, Hernandez J, Alvarez MR. Soluble CD23 (sCD23) serum levels and lymphocyte subpopulations in peripheral blood in rhinitis and extrinsic and intrinsic asthma. Allergy 1994;49:587–92.
6. Sanchez-Guerrero IM, Herrero N, Muro M, Vegara RP, Campos M, Garcia-Alonso AM, Alvarez MR. Co-stimulation of cultured peripheral blood mononuclear cells from intrinsic asthmatics with exogenous recombinant IL-6 produce high levels of IL-4-dependent IgE. Eur Respir J 1997;10:2091–6.
7. Lasalle P, Delneste Y, Gosset P, Grass-Masse H, Wallaert B, Tonnel AB. T and B cell immune response to a 55-kDa endothelial cell-driven antigen in severe asthma. Eur J Immunol 1993;23:796–803.
8. Lidor Y, Topilsky M, Spitzer SA, Yehoshua H. Autoimmune antibodies in intrinsic (non-atopic) asthma. Ann Allergy 1980;44:296–8.
9. Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. Allergy 1997;52:613–9.
10. Lee TH. Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. Am Rev Respir Dis 1993;148:1442–3.
11. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1999;104:5–13.
12. Kumlin M, Dahlen B, Björck T, Zetterström O, Granström E, Dahlen SE. Urinary excretion of leukotriene E₄ and 11-dehydro-thromboxane B₂ in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D₄, and histamine in asthmatics. Am Rev Respir Dis 1992;146:96–103.
13. Hedman J, Moilanen E, Poussa T, Nieminen MM. Serum ECP and MPO, but not urinary LTE₄, are associated with bronchial hyper-responsiveness. Respir Med 1999;93:589–96.
14. Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. Allergy 1999;54:428–35.
15. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. Thorax 1992;47:14–8.
16. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bouchek G, Kumlin M, Mastalerz L, Pinis G, Swanson LJ, Boodhoo TI, Wright S, Dube LM, Dahlen SE. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1187–94.
17. Yoshida S. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in bronchial hyperresponsiveness and hypersensitivity to analgesic in aspirin-intolerant asthma. Clin Exp Allergy 2000;30:64–70.
18. Chen AH, Bennett CR. Ketorolac-induced bronchospasm in an aspirin-intolerant patient. Anesth Prog 1994;41:102–7.
19. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101:581–6.
20. Senna GE, Passalacqua G, Andri G, Dama AR, Albano M, Fregonese L, Andri L. Nimesulide in the treatment of patients intolerant of aspirin and other NSAIDs. Drug Saf 1996;14:94–103.