

# Allergi som systemisk sygdom

Klinikchef Hans-Jørgen Malling & professor Ronald Dahl

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Allergi-klinik, og  
Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital,  
Lungemedicinsk Afdeling

Allergi er blandt lægmænd og også ofte blandt professionelle blevet en betegnelse for en uventet og ofte uforklarlig reaktion som f.eks. en påstået reaktion over for amalgam, dufte eller elektromagnetiske stråler. For at skabe system i terminologien har World Allergy Organisation revideret definitionerne, så der klart kan skelnes mellem allergiske reaktioner og reaktioner over for infektioner, autoimmunitet og toksiske substanser [1]. Hypersensitivitet (overfølsomhed) benyttes som overordnet begreb for en række tilstande, som kan fremkalde symptomer og sygdomsbilleder fra forskellige organer. Ved overfølsomhed forstås en særlig kraftig og hurtigt indsættende reaktion i slimhinder, hud eller indre organer på påvirkninger, der ikke giver reaktion hos raske personer. Overfølsomhed bør adskilles fra hyperreaktivitet (overreaktion), som er en forstærket normal reaktion på et stimulus. Overfølsomheden skyldes en specifik, immunologisk sensibilisering – allergisk overfølsomhed, eller en immunologisk uspecifik – ikkeallergisk overfølsomhed. Allergiske overfølsomhedssygdomme kan yderligere inddeles i immunoglobulin E (IgE)-medieret og ikke-IgE-medieret allergi. Atopi er en individuel eller familiær tendens til at producere IgE-antistoffer som svar på små doser af allergener, sædvanligvis proteiner, og til at udvikle typiske symptomer som astma, rinokonjunktivitis eller eksem/dermatitis. Sensibilisering for insektgift sker efter insektstik, hvor der tilføres relativt store mængder allergen til kroppen. Dette er formentlig årsagen til, at ikkeatopiske personer kan sensibiliseres, og at insektgiftallergi ses lige så hyppigt hos atopikere som hos ikkeatopikere.

## IgE-allergisk overfølsomhed

Hos omkring halvdelen af patienter med overfølsomhed kan der påvises immunologisk sensibilisering, hvor den ændrede reaktionsevne skyldes specifikt reagerende IgE-antistoffer og T-lymfocytter. Allergen-IgE-mastcelle-reaktionen udgør ætiologi og patogenese til overfølsomheden. IgE-allergisk sensibilisering kan også påvises hos personer uden overfølsomhedssygdom (asymptomatisk sensibilisering). Disse personer formodes at have en forhøjet risiko for at få en allergisk overfølsomhedssygdom [2]. Asymptomatisk sensibilisering kan også ses hos personer, som er »vokset« fra deres allergi, dvs. at overfølsomhedssygdommen er remitteret, men den allergiske sensibilisering kan bestå i mange år herefter pga. den immunologiske hukommelse.

## Ikkeallergisk overfølsomhed

Den anden halvdel af overfølsomhedssygdommene har ikke påviselig specifik immunologisk ætiologi. Ved den ikkeallergiske overfølsomhed kan man ikke påvise antistoffer, T-lymfocytter eller relevant, specifik immunologisk reaktivitet. Overfølsomhedsfænomenerne udløses formentlig ved en kortslutning uden om det specifikke immunsystem. Bortset fra denne afgørende forskel i ætiologien og i den patogenetiske aktiveringsfase ligner de i høj grad de IgE-allergiske overfølsomhedsreaktioner i væv og organer og forløber gennem stort set identiske patogenetiske trin. De kliniske manifestationer fra de forskellige organsystemer er også i vid udstrækning identiske, hvad enten det drejer sig om IgE-allergisk sygdom eller ikkeimmunologisk overfølsomhed. En række klinisk relevante forskelle mellem de to hovedformer for overfølsomhedssygdomme findes dog, hvad angår forekomst, aldersfordeling, hereditet, forløbsformer, enkeltmanifestationer og prognose.

## Sygdomme og sygdomstilstande

Luftvejssygdomme: allergisk eller ikkeallergisk astma og allergisk eller ikkeallergisk rinokonjunktivitis.

Fødevareroverfølsomhed: fødevarerallergi eller ikkeallergisk fødevareroverfølsomhed (intolerans).

Lægemiddeloverfølsomhed: allergisk eller ikkeallergisk genese til reaktionen.

Insektstiksallergi: allergisk eller ikkeallergisk genese til reaktionen.

Urticaria og angioødem: allergisk eller ikkeallergisk genese til reaktionen.

Systemisk anafylaksi: allergisk eller ikkeallergisk genese til reaktionen.

## Allergi som systemisk sygdom

IgE-allergisk overfølsomhed skyldes en generaliseret immunologisk reaktion. Sammenhængen mellem symptomer fra næse og lunger (*united airways*) er velbeskrevet [3]. Opfattelsen af, at allergi er en rent lokal reaktion, er i modstrid med resultaterne af nyere undersøgelser. En betydelig del af rinitispatienterne har minimale persisterende inflammatoriske forandringer i de nedre luftveje efter allergeneksponering [4]. Symptomerne fra de nedre luftveje generer sjældent patienterne, og inflammationen erkendes ikke og behandles ikke eller behandles insufficiant.

Udsættelse af næseslimhinden for allergen (nasalprovokation) medfører i løbet af 30 minutter en øget bronkial hyperreaktivitet målt med metakolinprovokation [5]. Ligeledes medfører nasalprovokation med allergen et fald i lungefunktion efter seks timer (som senreaktionen). Resultaterne af flere

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

undersøgelser tyder på, at behandling af næsesymptomerne hos patienter med samtidig allergenudløst rinitis og astma er af afgørende betydning for astmasygdommens sværhedsgrad [6]. Forklaringen på dette kan være, at næseslimhindens beskyttende rolle for resten af luftvejene er kompromitteret, og at dette medfører refleksbetingede ændringer i bronkietonus, eller at den inflammatoriske reaktion i næseslimhinden via immunkompetente celler eller inflammatoriske produkter også påvirker slimhinden i lungerne. Ved bronkiebiopsi efter nasal provokation kan man påvise opregulering af adhæsionsmolekyler og eosinofili i bronkieendotelet som udtryk for en inflammatorisk reaktion [7]. Samme forfatter har ligeledes vist, at allergenprovokation via bronkoskop i en subsegment-bronkie fører til inflammatoriske forandringer i næseslimhinden.

Forklaringen på, at en lokal allergisk reaktion spreder sig systemisk, kan være, at allergenet optages og føres ud i det systemiske kredsløb. En anden mulighed er, at den akutte allergiske reaktion medfører en lokal frigørelse af en række præformerede og nysyntetiserede mediatorer (som medfører de klassiske allergiske manifestationer), men det kan også skyldes aktivering af en række immunkompetente celler, som via den systemiske cirkulation påvirker knoglemarven og andre organer, hvor der frigøres cytokiner og kemokiner, som yderligere kan tiltrække andre inflammatoriske celler [8]. En yderlig mulig mekanisme er, at dendritiske celler optager allergenet, og i de regionale lymfeknuder præsenterer dette for T-lymfocytter, som aktiveres og migrerer dels til det væv, hvor den oprindelige reaktion fandt sted, dels til andre væv, hvor en inflammatorisk reaktion starter. Knoglemarven spiller en central rolle for den systemiske spredning af den lokale allergisk reaktion gennem cytokiner frigjort fra T-lymfocytter og efterfølgende proliferation og modning af eosinofile og mastceller [9]. Forklaringen på denne trafik af immunkompetente celler er formentlig en selektiv ekspression af adhesionsmolekyler på endotelet i forskellige organer, hvilket betinger, at det netop er i disse organer, at fjernreaktionen afspilles [10].

### Behandlingsmæssige konsekvenser

Ny viden om den allergiske inflammation har skabt en platform for yderligere undersøgelse af fordele og ulemper ved forskellige interventionsstrategier og for udviklingen af nye effektive og sikre behandlingsprincipper. På trods af at den initiale manifestation af en allergisk reaktion i slimhinden er lokal, er der holdepunkter for, at den også omfatter en systemisk komponent, som kan medføre inflammatoriske forandringer fjernt fra det oprindelige organ. Begrænsningen i den fremherskende medicinske lokalbehandling af eksempelvis høfeber er, at behandlingen med en vis succes kan lindre næsesymptomerne, men at den kun har beskedne effekt på de systemiske manifestationer. Minimale inflammatoriske påvirkninger af andre slimhinder kan være årsagen til, at allergisk rinitis er en risikofaktor for senere udvikling af astma [3],

idet slimhindens naturlige modstandskraft er kompromitteret. Erkendelsen af allergi som en systemisk sygdom og ikke kun en uskyldig lokal lidelse har betydelige behandlingsmæssige konsekvenser. I den fremtidige terapi af allergi bør man derfor satse på en systemisk behandling, og som en naturlig konsekvens bør en inflammatorisk sygdom behandles antiinflammatorisk. I det lys bør sygdomsmodificerende intervention i de fundamentale immunologiske dysfunktioner, som betinger de allergiske sygdomme, overvejes. Symptomdæmpende behandling kan være klinisk effektiv, men vil ikke helbrede årsagen til sygdommen og ikke interferere med prognosen.

Korrespondance: Hans-Jørgen Malling, Allergi-klinik 4222, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: all-unit@rh.dk

Antaget: 15. november 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organisation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
2. Bødiger U, Poulsen L-K, Malling H-J. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:149-54.
3. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
4. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mild allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:971-9.
5. Corren J, Adinoff A, Irvin C. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:611-8.
6. Watson W, Becker A, Simons F. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97-101.
7. Braunstahl G-J, Overbeek S, KleinJan A et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecules expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:469-76.
8. Togias A. Systemic effects of local allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:S8-14.
9. Wood L, Sehmi R, Dorman S et al. Allergen-induced increases in bone marrow T lymphocytes and interleukin-5 expression in subjects with asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;166:883-9.
10. Ainslie MP, McNulty CA, Huynh T et al. Characterisation of adhesion receptors mediating lymphocyte adhesion to bronchial endothelium provides evidence for a distinct lung homing pathway. *Thorax* 2002;57:1054-9.