

## Alergijski sindrom dišnih putova - veza alergijskog rinitisa i astme

### *United Airways Disease – The Link between Allergic Rhinitis and Asthma*

**Neven Tudorić, Zinka Matković, Nevenka Piskač-Živković**

Zavod za pulmologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica Dubrava

10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6

**Sažetak** Alergijski rinitis i astma sastavnice su alergijskog sindroma jedinstvenih dišnih putova. Ove kliničke entitete karakterizira snažna epidemiološka povezanost, slični genski i okolišni čimbenici rizika te činjenica da je alergijski rinitis izravni čimbenik rizika od nastanka astme. Imunopatologija astme i rinitisa gotovo je identična, a postoje brojni histopatološki dokazi sličnosti kroničnog rinitisa i sinusitisa te ovih entiteta i astme. Koncept jedinstvenih dišnih putova ima izravne dijagnostičke i terapijske implikacije. Dijagnostičke implikacije podrazumijevaju potrebu dijagnostičkih postupaka za dokaz bolesti gornjih i donjih dišnih putova bez obzira na to da li bolesnik potvrđuje simptome rinitisa ili astme. Terapijske se implikacije, u cilju maksimalnoga terapijskog učinka odnose na potrebu liječenja bolesti na obje razine. Znatno napredak u razumijevanju patofiziologije alergijskog sindroma dišnih putova nije rezultirao većim terapijskim pomacima. Suvremeno liječenje temelji se na primjeni učinkovite protuupalne terapije na obje razine, poglavito intranazalnih i inhalacijskih kortikosteroida, dok neki bolesnici mogu imati koristi i od antileukotriena i specifične imunoterapije. Eventualne buduće terapijske mjere mogle bi se temeljiti na modificiranju interakcije ciljnih organa, sluznice nosa i dišnih putova i koštane srži.

**Ključne riječi:** alergijski rinitis, astma, patofiziologija, liječenje

**Summary** Allergic rhinitis and asthma are two manifestations of the united airways disease. These clinical entities are characterized by strong epidemiological links, similar genetic and environmental risk factors and the fact that allergic rhinitis is a direct risk factor for asthma development. The immunopathology is almost identical in both asthma and rhinitis, and there is also strong histopathological evidence of similarity between chronic rhinitis and sinusitis, as well as between these two entities and asthma. The united airways disease concept has direct diagnostic and therapeutic implications. Diagnostic implications refer to the use of diagnostic procedures to diagnose upper and lower respiratory system diseases, irrespective of rhinitis or asthma symptoms. Therapeutic implications refer to treatment on both levels in order to achieve maximum therapeutic effects. However, a significant progress in understanding of the united airways disease has not resulted in any major therapeutic improvements. The contemporary treatment is based on the administration of an efficient anti-inflammatory therapy on both levels, in particular on the administration of intranasal and inhaled corticosteroids. Some patients may benefit from antileukotrienes and specific immunotherapy. Any future therapeutic measures may be based on modifying interactions between target organs, nasal mucosa and airways, and bone marrow.

**Key words:** allergic rhinitis, asthma, pathophysiology, treatment

Suvremenu medicinsku znanost karakterizira fragmentacija, nastojanje da se biološki fenomeni razjasne što detaljnije, po mogućnosti na molekularnoj razini. Istodobno često izostaje poželjna sinteza znanstvenih spoznaja s potencijalnim praktičnim implikacijama. Toghias navodi da je respiratorni sustav tipičan primjer takve fragmentacije (1). Često je poimanje da dišni sustav počinje u dušniku pa u skladu s time brojni udžbenici plućnih bolesti ne sadržavaju poglavlja o bolestima nosa i paranazalnih sinusa. Stoga ne iznenađuje činjenica da se tek odnedavno nos i bronhi,

u kontekstu patofiziologije rinitisa i astme, shvaćaju dijelovima jedinstvenih dišnih putova (2). U prilog ovom konceptu govore brojni radovi. Utvrđena je snažna epidemiološka povezanost rinitisa i astme (3). Nadalje, rinitis i astma imaju brojne zajedničke genske i okolišne čimbenike rizika, a rinitis je izravni čimbenik rizika od nastanka astme, i to bez obzira na atopiju (4, 5). Imunopatologija astme i rinitisa gotovo je identična, a postoje brojni histopatološki dokazi sličnosti kroničnog rinitisa i sinusitisa te ovih entiteta i astme (6, 7). Konačno, liječenje astme u bolesnika s ast-

mom i pridruženim rinitisom znatno je skuplje nego u onih sa samom astmom (8).

Koncept jedinstvenih dišnih putova ima izravne dijagnostičke i terapijske implikacije. Dijagnostičke implikacije podrazumijevaju potrebu dijagnostičkih postupaka za dokaz bolesti gornjih i donjih dišnih putova bez obzira na to da li se bolesnik liječniku javio zbog simptoma rinitisa ili astme. Terapijske implikacije u cilju maksimalnoga terapijskog učinka odnose se na potrebu liječenja bolesti na obje razine. Ovaj članak bavi se upravo terapijskim implikacijama postavke "jedinstvenih dišnih putova".

## Koncept jedinstvenih dišnih putova

Nekoliko ranijih ispitivanja pokazalo je stanovito poboljšanje tijeka astme u bolesnika koji su uzimali intranazalne kortikosteroide. Radi se o ispitivanjima na manjem broju bolesnika ili retrospektivnoj analizi medicinskih podataka. Tako su Corren i sur. (9) u grupi od 18 ispitanika sa sezonskom astmom pokazali da intranazalni beklometazon može spriječiti sezonsko pogoršanje bronhalne hiperreaktivnosti. Adams i sur. (10) analizirali su podatke 13.844-ju bolesnika s astmom od kojih je tijekom trogodišnjeg perioda 1.031 bio primljen u bolnicu zbog egzacerbacije astme. Autori su utvrdili da je rizik od hospitalizacije bio značajno manji u bolesnika s astmom koji su primali intranazalne kortikosteroide. Na temelju ovih i sličnih ispitivanja etablirala se kliničarima privlačna postavka da liječenje alergijskog rinitisa u bolesnika s rinitisom i astmom, osobito primjenom intranazalnih kortikosteroida, može prevenirati ili ublažiti bronhalnu hiperreaktivnost i simptome astme. Najčešće se navode tri potencijalna mehanizma ovoga protektivnog učinka (1): 1. inhibicija upalne reakcije u nosu, što rezultira nižom razinom upalnih medijatora u nosnoj sluznici i sustavnoj cirkulaciji te stoga i manjim "udaljenim" učincima ovih medijatora, uključujući one u plućima; 2. lijekovi primijenjeni u nosu mogu inhibirati nazobronhalni neuralni refleks koji, vjeruje se, pojačava bronhomotorni tonus; 3. uspješno liječenje rinitisa pospješuje disanje na nos, što zbog boljeg kondicioniranja udahnutog zraka može imati blagotvoran učinak na razinu simptoma astme.

## Patofiziološki mehanizmi

Ispitivanja provedena posljednjih godina podupiru važnost upalnih zbivanja u sluznici ciljnih organa te ističu osobito važnu ulogu koštane srži kojom bi se mogla objasniti sustavna priroda alergijskih manifestacija (11). Kontakt s alergenom može potaknuti stvaranje progenitora specifičnih upalnih stanica (eozinofila/bazofila, Eo/B) u koštanoj srži. To rezultira ranom inicijacijom diferencijacije Eo/B koji, zajedno sa svojim progenitorom napuštaju koštano srž te naseljavaju sluznicu dišnih putova. To znači da se primitivne hematopoetske progenitorske (matične) stanice mogu diferencirati lokalno, izvan okruženja koštane srži, a pod utjecajem lokalno stvorenih čimbenika rasta (*in si-*

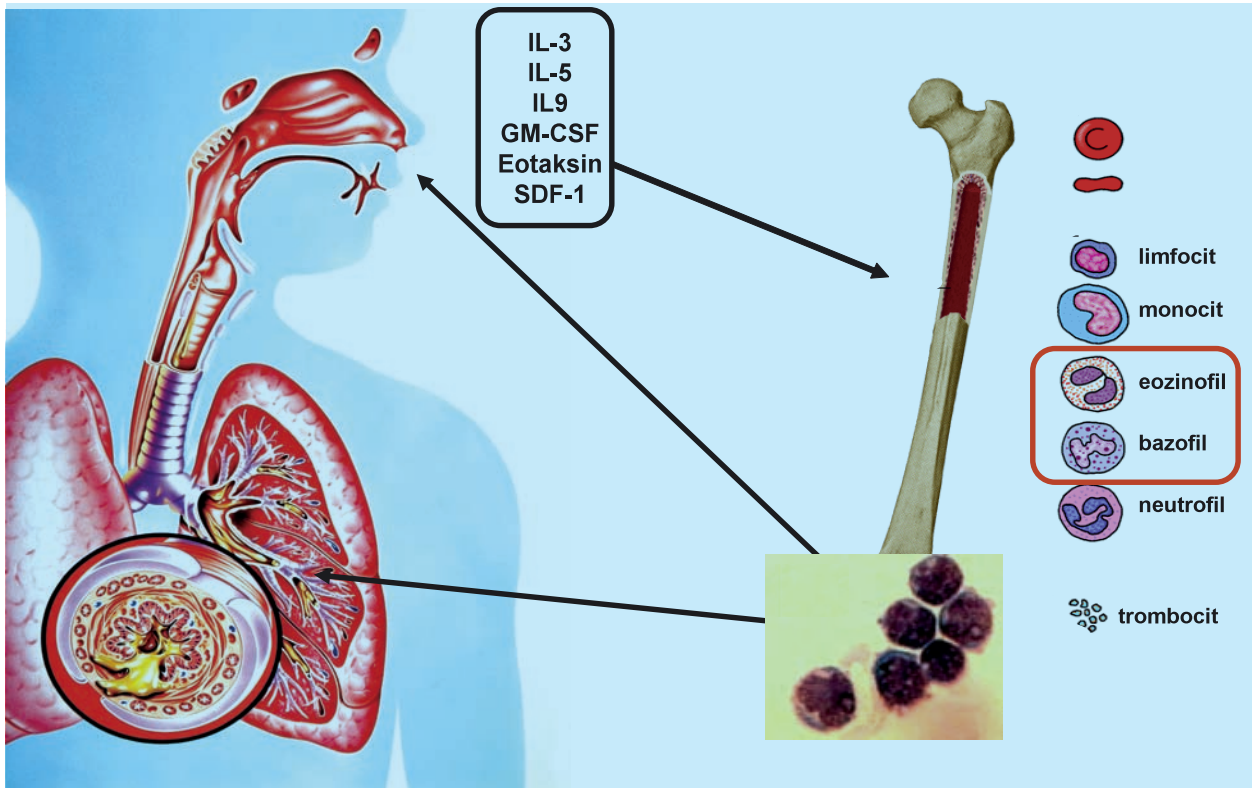
*tu hematopoeza*) (11, 12). U skladu s time, u perifernoj krvi asimptomatskih alergičnih osoba može se dokazati povišena razina Eo/B-progenitora. Nakon kontakta s alergenom, njihova se razina postepeno snižava, što upućuje na njihov prijelaz iz cirkulacije u ciljna tkiva. Čini se da su ova zbivanja regulirana razinom lokalno stvorenog IL-5 (13). On potiče lokalnu diferencijaciju eozinofila, a vjerojatno u znatnoj mjeri regulira, uz eotaksin, i mobilizaciju progenitora iz koštane srži. Blokada IL-5 može znatno usporiti lokalnu diferencijaciju eozinofila. Ipak i u odsutnosti IL-5 moguća je diferencijacija većeg broja upalnih stanica, što upućuje na ulogu drugih citokina (IL-3, GM-CSF) (slika 1). Ako se ova saznanja pokušaju prenijeti u kliničku praksu, može se pretpostaviti da lokalna alergijska reakcija u sluznici nosa, tj. na mjestu prvog kontakta s alergenom, rezultira sintezom citokina i kemokina koji mogu potaknuti diferencijaciju Eo/B u koštanoj srži te mobilizaciju ovih stanica i njihovih progenitora u sluznicu bronha, što će, s određenom latencijom, rezultirati simptomima astme.

Važnost uloge koštane srži u spomenutom kontekstu na vrlo interesantan način potvrđuju podaci prikupljeni u osoba u kojih je transplantirana koštana srž alergičnih osoba. Tijekom višegodišnjeg promatranja ovih osoba utvrđeno je perzistiranje povišene razine alergen-specifičnog IgE-a koji je prenesen s alergičnog davaoca na nealergičnog primaoca, kao i česta *de novo* alergijska senzibilizacija, klinički popraćena razvojem alergijskog rinitisa i astme (14). Očito je da imunodne stanice koštane srži alergičnog davaoca mogu prenijeti predispoziciju za alergiju i astmu te da su upravo te stanice najvažnije u nastanku alergijskog fenotipa. Čini se da samo transplantacija koštane srži može pridonijeti lokalnim i sustavnim alergijskim manifestacijama. Transplantacija ciljnih organa rezultira alergijskim manifestacijama tog organa. Tako transplantacija pluća astmatičnog davaoca može rezultirati astmom u inače neastmatičnog primaoca, no bez simptoma alergijskog rinitisa. Obrnuto, transplantacija "neastmatičnih" pluća može izliječiti astmu astmatičnog primaoca (15).

## Terapijske implikacije

Ipak, treba istaknuti da navedena saznanja te značajno bolje razumijevanje upalne reakcije u gornjim i donjim dišnim putovima i uloge koštane srži u tim zbivanjima nisu značajnije utjecali na uobičajene dijagnostičke i terapijske postupke.

Sustavna analiza 14 ranije publiciranih ispitivanja nije potvrdila pretpostavku povoljnog učinka liječenja rinitisa na tijek i ishod liječenja astme. Nije utvrđena statistički značajna korist primjene intranazalnih kortikosteroida na simptome astme, plućnu funkciju (PEF, FEV<sub>1</sub>) i bronhalnu reaktivnost (16). Dva nedavno publicirana klinička ispitivanja podupiru zaključke spomenute metaanalize. Radi se o kliničkim ispitivanjima na velikom broju bolesnika s rinitisom i astmom koja su provedena u dvostruko slijepim uvjetima kontroliranim placebom zbog čega zaslužuju detaljniju analizu. U prvom od ova dva ispitivanja Dahl i sur. (17) željeli su procijeniti ima li primjena intranazalnih kor-



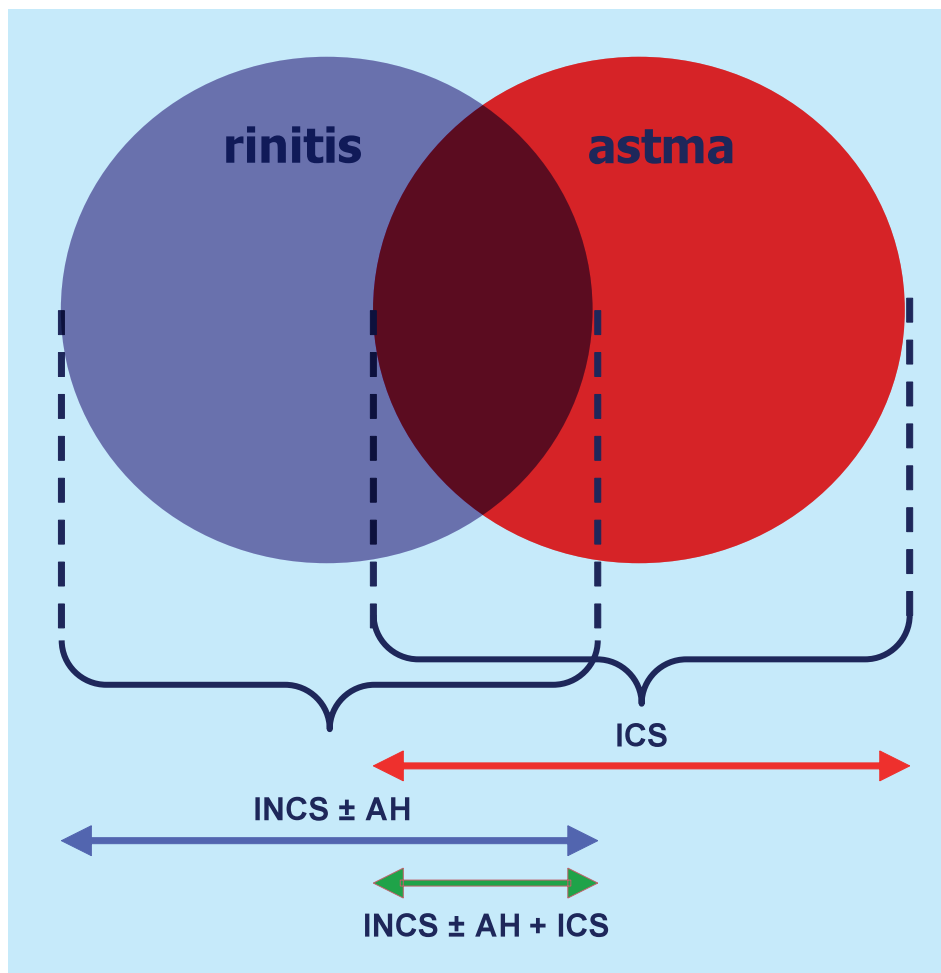
Slika 1. Patofiziološka podloga alergijskog sindroma dišnih putova: medijatori inicijalne alergijske reakcije u nosu (crni okvir) potiču stvaranje progenitora eozinofila i bazofila u koštanoj srži. To rezultira ranom inicijacijom diferencijacije ovih stanica (crveni okvir) koje, zajedno sa svojim progenitorom napuštaju koštanu srž i naseljavaju sluznicu dišnih putova. Hematopoeetske progenitorske (matične) stanice nastavljaju se diferencirati u sluznici dišnih putova izvan okruženja koštane srži (in situ hematopoeza). Za detalje vidi tekst i ref. 11-13.

tikosteroida protektivni učinak na razvitak simptoma astme. 262 ispitanika sa sezonskim rinitisom i astmom podijeljena su u 4 skupine, a liječenje je započeto prije početka pretpostavljenih sezonskih tegoba (intranazalni + inhalacijski flutikazon, placebo + inhalacijski flutikazon, intranazalni flutikazon + placebo, placebo + placebo). Autori su utvrdili da intranazalni flutikazon u bolesnika koji su inhalirali placebo u donje dišne putove nije imao protektivni učinak na simptome astme, plućnu funkciju i bronhalnu reaktivnost te da je za učinkovitu kontrolu simptoma gornjih i donjih dišnih putova potrebna kombinirana primjena intranazalnih i inhalacijskih kortikosteroida.

U drugom ispitivanju Nathan i sur. (18) testirali su istu hipotezu, ali s pomoću bitno drukčijeg protokola. 863 ispitanika sa sezonskim rinitisom i trajnom astmom liječena su kombinacijom flutikazona i salmeterola tijekom 4 tj., uz dodatak intranazalnog flutikazona ili montelukasta ili placebo. Glede nazalnih simptoma (curenje i začepljenost nosa, kihanje i svrbež) primjena intranazalnog flutikazona i kombinacije flutikazon/salmeterol (F+S) bila je superiorna u odnosu prema montelukastu i F+S te placebo i F+S. U svih bolesnika utvrđeno je poboljšanje simptoma astme, jutarnjeg PEF-a i potrebe za salbutamolom. Stupanj poboljšanja ovih pokazatelja nije se razlikovao u tri ispitivane grupe te je očito bio posljedica primjene kombinacije flutikazona i salmeterola, dok intranazalni flutikazon, montelu-

kast i placebo nisu imali učinka na spomenute pokazatelje kontrole astme (18).

Rezultati navedenih ispitivanja (17, 18) nisu u kontradikciji s konceptom jedinstvenih dišnih putova. Očito je da postojeće terapijske mogućnosti ne mogu učinkovito utjecati na patofiziološku podlogu alergijskog sindroma. Komentirani rezultati sugeriraju primjenu maksimalno učinkovitih lijekova na obje razine, tj. u gornjim i donjim dišnim putovima, a to znači istodobnu primjenu intranazalnih i inhalacijskih kortikosteroida (slika 2). Logična je želja da se rinitis i astma liječe jednim lijekom koji bi sustavnim djelovanjem bio učinkovit na obje razine, a istodobno ne bi imao težih nuspojava. Iako korisni i često propisivani u ovoj indikaciji, antileukotrijeni nisu optimalan odabir za navedenu ulogu poglavito zato što su na razini gornjih dišnih putova inferorni u odnosu prema intranazalnim kortikosteroidima (19, 20), a na razini donjih dišnih putova u odnosu prema inhalacijskim kortikosteroidima (21-23). Konačno, valja spomenuti da novija ispitivanja pokazuju da suvremeni nesedativni antihistaminici, primijenjeni u terapiji alergijskog rinitisa, mogu umjereno smanjiti razinu IL-5 u sustavnoj cirkulaciji, što bi moglo imati povoljan učinak na sustavne alergijske manifestacije, uključujući astmu (24, 25). Na kraju valja podsjetiti na specifičnu imunoterapiju (SIT) kao terapijsku mjeru koja u osoba s alergijskim sindromom dišnih putova sinkrono ublažava alergijske manifestacije na



Slika 2. Liječenje bolesnika s alergijskim rinitisom (AR) i astmom. Najučinkovitiji lijek za AR jesu intranazalni kortikosteroidi (INCS), sami ili u kombinaciji s nesedacijskim antihistaminicima (AH). Temeljna terapija astme jesu inhalacijski kortikosteroidi (ICS). U bolesnika s AR i astmom potrebno je propisati INCS (±AH) +ICS. Za detalje i druge terapijske mogućnosti vidi tekst.

obje razine. O SIT-u se detaljno govori u posebnom poglavlju ovog časopisa.

## Zaključak

Može se zaključiti da suvremena ispitivanja potvrđuju raniju pretpostavku da alergijski rinitis i astmu treba poimati

kao alergijski sindrom jedinstvenih dišnih putova. Eventualne buduće terapijske mjere mogle bi se temeljiti na modifikiranju interakcije ciljnih organa, sluznice nosa i dišnih putova i koštane srži. Do tada, optimalni terapijski odabir znači primjenu maksimalno učinkovitih lijekova u gornjim i donjim dišnim putovima. U kliničkoj praksi to podrazumijeva primjenu učinkovite protuupalne terapije na obje razine, poglavito intranazalnih i inhalacijskih kortikosteroida.

## Literatura

1. TOGIAS A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83.
2. BOUSQUET J, Van CAUWENBERGE P, KHALTAEV N. ARIA Workshop Group. World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
3. LINNEBERG A, HENRIK NIELSEN N, FROLUND L i sur. The Copenhagen Allergy Study. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study. Allergy* 2002;57:1048-52.
4. LEYNAERT B, BOUSQUET J, NEUKIRCH C i sur. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in non-atopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
5. PONIKAU JU, SHERRIS DA, KEPHART GM i sur. Features of airway remodelling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:877-82.
6. BRESCIANI M, PARADIS L, Des ROCHES A i sur. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:73-80.
7. GUERRA S, SHERRILL DL, MARTINEZ FD i sur. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
8. THOMAS M, KOCEVAR VS, ZHANG Q i sur. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005;115:129-34.
9. CORREN J, ADINOFF AD, BUCHMEIER AD, IRVIN CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:250-6.
10. ADAMS RJ, FUHLBRIGGE AL, FINKELSTEIN JA, WEISS ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
11. DENBURG JA, KEITH PK. Eosinophil progenitors in airway diseases: clinical implications. *Chest* 2008;134:1037-43.
12. CYR MM, HAYES LM, CRAWFORD L i sur. The effect of desloratadine on eosinophil/basophil progenitors and other inflammatory markers in seasonal allergic rhinitis: a placebo controlled randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138:209-16.
13. BRAUNSTAHL GJ. The unified immune system: respiratory tract nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:142-8.
14. HALLSTRAND TS, SPRENGER JD, AGOSTI JM i sur. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood* 2004;104:3086-90.
15. PUCCI S, INCORVAIA C. Allergy as an organ and a systemic disease. *Clin Exp Immunol* 2008;153 Suppl 1:1-2.
16. TARAMARCAZ P, GIBSON PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003570.
17. DAHL R, NIELSEN LP, KIPS J i sur. The SPIRA Study Group. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60:875-81.
18. NATHAN RA, YANCEY SW, WAITKUS-EDWARDS K i sur. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005;128:1910-20.
19. NATHAN RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:182-90.
20. WILSON AM, O'BYRNE PM, PARAMESWARAN K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-44.
21. SIN DD, MAN J, SHARPE H i sur. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:367-76.
22. HALPERN MT, KHAN ZM, STANFORD RH i sur. Asthma: resource use and costs for inhaled corticosteroid vs leukotriene modifier treatment: a meta-analysis. *J Fam Pract* 2003;52:382-9.
23. CRETICOS P, KNOBIL K, EDWARDS LD i sur. Loss of response to treatment with leukotriene receptor antagonists but not inhaled corticosteroids in patients over 50 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:401-9.
24. BEEH KM, BEIER J, KORNMANN O i sur. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 2003;33:475-82.
25. BONAY M, NEUKIRCH C, GRANDSAIGNE M i sur. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006;61:111-8.

### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.  
Zavod za pulmologiju  
Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu  
Klinička bolnica Dubrava  
10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6  
e-mail: ntudoric@kdb.hr

### Primljeno/Received:

28. 10. 2011.  
October 28, 2011

### Prihvaćeno/Accepted:

2. 11. 2011.  
November 2, 2011