

Bronkiell hyperreaktivitet inte alltid astma

Hur vanligt förekommande är astmasymtom och objektiva tecken på astma utan egentlig astma? I avsaknad av en etablerad standard för att diagnostisera astma bör man inte överskatta värdet av provokationstest eller laboratoriefynd som inte skall vara mera än en del i en procedur, som huvudsakligen bör bygga på en noggrann anamnes om återkommande symtom.

Man bör även vara beredd att ompröva en behandling som kanske sattes in på otillräckligt underlag.

»All that wheezes isn't asthma» är ett uttryck som av och till förekommer i lungmedicinsk litteratur. Syftet med yttrandet brukar vara att varna för att ställa diagnosen astma på för vaga underlag. Möjligen finns det skäl till denna eftertanke, nu när flera epidemiologiska studier har visat att prevalensen av astma ökar i många länder, däribland Sverige [1]. Har vi som kliniker en benägenhet att klassificera tillstånd som astma vilka i själva verket är någonting annat? Vilka metoder kan i så fall tillgripas för att öka den diagnostiska säkerheten? Enligt en internationell konsensusrapport från 1992 [2] definieras astma enligt följande: »en kronisk inflammatorisk sjukdom i luftvägarna vid vilken många typer av celler spelar en roll, bl a mastceller och eosinofiler. Hos känsliga individer orsakar denna in-

flammation symtom som vanligen är associerade med en utbredd men föränderlig luftvägsobstruktion som vanligen är reversibel, antingen spontant eller efter behandling. Inflammationen orsakar också en ökad reaktivitet i luftvägarna mot en rad stimuli.»

Betydelsen av uppföljning

Trots vissa brister sammanfattar denna definition våra diagnostiska möjligheter vid astma, dvs skattning av symtom, variabel luftvägsobstruktion, hyperreaktivitet och inflammation. Dessutom understryker den sjukdomens kroniska, men också varierande, natur och därmed vikten av ett kronologiskt perspektiv. Vissa svenska pediatriker ställer krav på åtminstone tre infektionsutlösta episoder med ronki inom ett år för att kunna ställa diagnosen astma i småbarnsåldern. Antalet är godtyckligt men pekar på att en viss uppföljningstid är nödvändig för att diagnosen skall vara rimligt säker.

Vid epidemiologiska tvärsnittsun- dersökningar har man dock sällan möjlighet till longitudinell uppföljning; den eosinofila bronkiten som histopatologiskt kännetecknar astma [3, 4] är också svår att verifiera objektivt i stor skala. Av dessa skäl är den epidemiologiska forskaren tvungen att tumma betydligt på ovanstående definition för att kunna identifiera individer med astmaliknande tillstånd.

Epidemiologiska vs kliniska definitioner

En dylik kompromiss har föreslagits av Ann Woolcock och medarbetare i Australien. De rekommenderar att man vid skattning av astmaprevalens i befolkningsstudier använder sig av två kriterier: upplevda pip och väsningar i bröstet (senaste 12 månaderna) och påvisad bronkiell hyperreaktivitet (BHR). Denna kombination finner man ha en god korrelation med läkar- och läkar- diagnostiserad astma hos barn [5]. Att på detta sätt kombinera subjektiva och objektiva fynd förefaller attraktivt, inte minst därför att kliniskerna förmåga att förutspå BHR utifrån den kliniska bilden vid ett enkelt besök ofta inte är större än en ren chansning [6].

En sådan arbetsdefinition har dock sina begränsningar. Medan astmasymtomen är välbekanta är de dessvärre inte specifika för astma. I Europastudien »Luftvägar och hälsa» (ELH), som genomfördes i Sverige 1990–1992, fann vi att 20 procent av studiepopulationen rapporterade pip och väsningar vid något tillfälle de senaste 12 månaderna. Vid en uppföljning av denna kohort tre år senare [Peter Plaschke, pers medd, 1997] var 30 procent av dem som tidigare hade rapporterat pip och väsningar fria från detta symtom. Skall dessa fall betraktas som utläkt astma, latent astma eller något helt annat?

Värdet av påvisad bronkiell hyperreaktivitet

Det är viktigt att påpeka att samma diagnostiska begränsning gäller BHR vilken, kvantifierad genom bronkialprovokationer, ofta utnyttjas i både vetenskaplig och klinisk praxis. Förutom vid astma förekommer bronkiell hyperreaktivitet t ex vid sarcoidosis [7] och vissa reumatologiska sjukdomar [8]. Luftvägsinfektioner med mykoplasma och vissa virus kan också utlösa kortvarig BHR hos i övrigt friska individer [9]. En ökad prevalens av BHR kan kopplas till vissa yrken, exempelvis målare [10], och annan sysselsättning, exempelvis skidåkning [11]. Innan vi med rimlig säkerhet kan kalla ovanstående fall för astma måste vi veta mera om deras förlopp och histopatologi.

Viktigare är dock att asymtomatisk BHR är relativt vanligt (Figur 1), och vi saknar bevis för att detta behöver ha negativa konsekvenser. Exempelvis har asymtomatiska anhöriga till astmatiker visats ha en ökad prevalens av BHR. Vid uppföljning av dessa individer under flera år har de dock förblivit asymtomatiska [12].

Vid vår uppföljning av ELH-materialet har BHR ej heller visat sig vara en särskilt användbar prediktiv faktor för framtida astmasymtom. Av individer med kombinationen pip/väsningar och BHR var 25 procent symtomfria tre år senare.

Metodiken vid BHR-mätningar är också omdiskuterad. Valet av substans för provokation, metod för att deponera

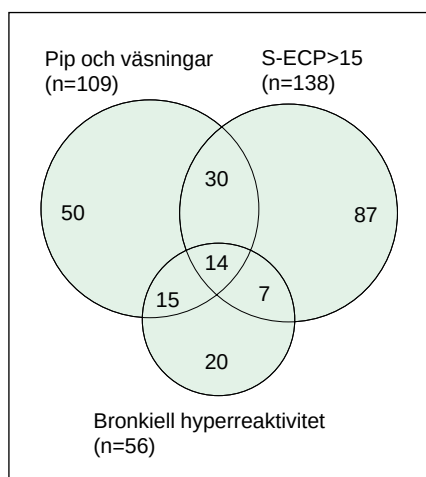
Författare

EYTHÓR BJÖRNSSON
specialistläkare, docent

CHRISTER JANSON
överläkare, docent

DÓRA LÚDVÍKSDÓTTIR

ST-läkare; samtliga vid institutionen för lungmedicin och centrum för astmaforskning, Uppsala universitet, Akademiska sjukhuset, Uppsala.



Figur 1. Europastudien »Luftvägar och hälsa» i Uppsala. Vissa symptom och mätvariabler hos ett slumpvist urval individer [n=419]. S-ECP = halten av eosinophil cationic protein i serum.

det provocerande ämnet och inte minst valet av tröskelvärde är avgörande för hur hög prevalens av BHR man finner i en population [13].

Mätningarnas användbarhet begränsas ytterligare av det faktum att de endast vid en tidpunkt illustrerar ett tillstånd som fluktuerar.

En longitudinell studie av 20 astmatiker med upprepade BHR-mätningar under 18 månader visade att nästan hälften av dessa hade normalt reaktiva luftvägar vid ett eller flera tillfällen [14]. På grund av ovanstående har man i översiktsartiklar om BHR varit ytterst försiktig med att uttala sig om värdet av BHR i astmadiagnostik [15].

En astmadefinition som är avsedd för epidemiologiskt bruk kan således inte okritiskt överföras till den kliniska situationen. Den kliniska nyttan av BHR-mätningar är fortfarande osäker. Dessa mätningar kan inte användas till att utesluta astmadiagnosen och ej heller till att styra behandling – möjligen till att förstärka diagnosen i vissa oklara fall. Bronkiell hyperreaktivitet kan i sig inte betraktas som en sjukdom och bör inte användas som en isolerad diagnos.

Däremot, eftersom BHR förekommer vid något tillfälle hos de flesta astmatiker, är det av vetenskaplig betydelse att förstå mekanismerna bakom BHR för att bättre kunna förstå astma.

Direkta mätningar av inflammationsmarkörer

Traditionellt har BHR betraktats som uttryck för den inflammatoriska aktiviteten i luftvägarna. På sistone har man ifrågasatt denna relation [16, 17] och i stället försökt att få en mera direkt uppfattning om graden av den eosinofila inflammationen genom mätningar av inflammationsmarkörer i serum eller

sputum (vilka dessvärre inte heller är specifika för astma).

Figur 1 visar delresultat från ELH i Uppsala. Uppenbarligen varierar antalet individer som får diagnosen astma kraftigt beroende på vilka kriterier vi anser vara avgörande. Förhoppningsvis kommer uppföljningen av ELH att upplysa om huruvida eosinofilaktivitetsmarkörer kan identifiera de individer som senare utvecklar symptom eller vilka symtombärare som utvecklar en kronisk sjukdom. En av dogmerna om astma som debuterar i vuxen ålder är nämligen att den inte läker ut utan fortsätter, i varierande grad, att ge sig till känna resten av livet. I vilken omfattning denna tämligen dystra prognos också gäller för andra tillstånd med BHR och/eller astmarelaterade symptom är emellertid okänt.

Slutsatser

Med dagens potenta behandling kan de flesta astmapatienter vara symptomfria vid normala påfrestningar. I ett hektiskt samhälle är kravet stort på omedelbar symtomlindring; man accepterar inte en avvaktande inställning från sin läkare. Det finns troligen inte heller skäl att neka symptomatiska individer en effektiv behandling även om läkaren är osäker på vilken diagnos han/hon skall tilldela patientens besvär. Däremot bör man vara beredd att ompröva en behandling som kanske sattes in på otillräckliga underlag. I avsaknad av en etablerad standard för att diagnostisera astma bör man inte överskatta värdet av provokationstest eller laboratoriefynd som inte skall vara mera än en del i en procedur som huvudsakligen bör bygga på en noggrann anamnes om återkommande symptom.

Det kan därför vara god praxis att inte ställa en definitiv astmadiagnos förrän efter en längre tids uppföljning, förslagsvis ett år. Detta borde leda till en djupare förståelse för den mångfald som finns inom spektrumet av obstruktiva lungsjukdomar och bidra till en mera målinriktad behandling av den kroniska, och ibland livsfarliga, sjukdom som vi traditionellt kallar astma.

Referenser

- Larsson L, Lundbäck B. Epidemiologi; Astma, basala mekanismer. Stockholm: Hjärt-Lungfonden, 1995: 11-34.
- International consensus report on diagnosis and management of asthma. Allergy 1992; 47 suppl 13: 1-5.
- Bousquet J, Chané P, Lacosta JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med 1990; 323: 1033-9.
- Gleich GJ, Flavahan NA, Fujisawa T, Vanhoutte PM. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: A model for bronchial hyperreactivity. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 776-81.

- Toelle B, Peat J, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 633-7.
- Dales RE, Nunes F, Partyka D, Ernst P. Clinical prediction of airways hyperresponsiveness. Chest 1988; 93: 984-6.
- Öhrn MB, Sköld CM, vanHage-Hamsten M, Sigurdardottir O, Zetterström O, Eklund A. Sarcoidosis patients have bronchial hyperactivity and signs of mast cell activation in their bronchoalveolar lavage. Respirat 1995; 62: 136-42.
- Gudbjörnsson B, Hedenström H, Stålenheim G, Hällgren R. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with primary Sjögrens syndrome. Ann Rheum Dis 1991; 50: 36-40.
- Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Virus as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. Clin Exp Allergy 1992; 22: 325-36.
- Wieslander G, Janson C, Norbäck D, Björnsson E, Stålenheim G, Edling C. Occupational exposure to water based paints and self-reported asthma, lower airway symptoms, bronchial hyperresponsiveness and lung function. Int Arch Occup Environ Health 1994; 66: 261-7.
- Larson K, Ohlén P, Larson L. High prevalence of asthma in cross-country skiers. BMJ 1993; 307: 1326-9.
- Hopp RJ, Brennan B, Degan J, Bewtra AK, Nair NM, Townley RG. Longitudinal measurement of non-specific bronchial hyperresponsiveness in non-allergic children and adolescents. Pediatric Allergy Immunol 1992; 3: 84-90.
- Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway hyperresponsiveness: definition, measurement and clinical relevance. In: Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA, eds. Asthma, its pathology and treatment. New York: Dekker, 1991: 51-72.
- Smith L, McFadden ER. Bronchial hyperactivity revisited. Ann All Asthma Immunol 1994; 74: 454-69.
- Josephs LK, Gregg I, Muller MA, Holgate ST. Non-specific bronchial reactivity and its relationship to the clinical impression of asthma: a longitudinal study. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 350-7.
- Chapman ID, Foster A, More J. The relationship between inflammation and hyperactivity of the airways in asthma. Clin Exp Allergy 1993; 23: 168-71.
- Gibson PG, Denburg J, Dolovich J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: Eosinophilic bronchitis without asthma. Lancet 1989; 1: 1346-8.