



Lennart Hansson, med dr, överläkare, verksamhetsområde lung- och allergisjukdomar, hjärt- och lungdivisionen, Universitetssjukhuset i Lund lennart.hansson@skane.se

Astmaliknande tillstånd ännu ofullständigt kartlagda

Kapsaicin kan ge differentialdiagnos – men är ännu inte kliniskt användbart

|| Vid astmaliknande tillstånd beskriver patienterna symtom som »liknar« astma, dvs andnöd, hosta, tryck över bröstet och slem m m, men någon bronkobstruktion, reversibilitet eller reaktion vid histamin-/metakolinprovokation kan inte påvisas, och patienterna förbättras inte av behandling med bronkdilaterare eller inhalationssteroider. Patientgruppen är frustrerande, eftersom patienterna återkommer med sina symtom och man undrar om de verkligen tagit sina mediciner. Ofta ställs diagnosen funktionella andningsbesvär (eller astma?), och man fortsätter på inslagen linje, vilket oftast innebär oförändrad medicinerings. I en översiktsartikel i detta nummer beskriver Olle Löwhagen differentialdiagnostiken vid astmaliknande tillstånd.

Med hjälp av kapsaicinprovokationer har en undergrupp av astmaliknande tillstånd kunnat identifieras, dvs patienter med sensorisk hyperreaktivitet. Det är av stor betydelse att kunna identifiera ett tillstånd som inte är astma eller annan obstruktiv lungsjukdom. Kan man utesluta obstruktivitet och inflammation i luftvägarna behöver patienten inte fortsätta med (ineffektiv) medicinerings. Det är viktigt att kunna ge patienten en diagnos och en tillfredsställande förklaring till symtomen, vilket gör det lättare för patienten att acceptera och hantera besvären.

Differentialdiagnoser

De symtom som förekommer vid astmaliknande tillstånd uppträder även vid en rad andra tillstånd, och de olika differentialdiagnoserna beskrivs i Olle Löwhagens artikel. Några av dessa bör man kunna identifiera med olika undersökningar och noggrann anamnes, t ex kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) (lungfunktionsundersökning), kronisk bronkit och hyperventilationssyndrom (anamnes), bronkiektasier (datortomografi), paradoxal stämbandsrörlighet (vocal cord dysfunction) (öron-, näs- och halsundersökning), eosinofil bronkit (bronkialbiopsi), »cough variant asthma« (svar på behandling). Även om man gör mycket noggranna undersökningar kommer det ändå att finnas grupper av tillstånd som inte säkert kan avgränsas.

Sensorisk hyperreaktivitet

Olle Löwhagen har under många år studerat astmaliknande tillstånd, och han har tillsammans med Eva Millqvist byggt upp en forskargrupp som publicerat en mängd artiklar om dessa tillstånd. Grundläggande för gruppens hypotes är att sensorisk hyperreaktivitet, med ökad känslighet i sensoriska nerver, kan förklara en del av de astmaliknande tillstånden, vilket är en mycket tilltalande teori. Artikeln i detta nummer ger en god översikt av astmaliknande tillstånd och undergruppen sensorisk hyperreaktivitet.

Den beskrivna sensoriska hyperreaktiviteten liknar den

Sammanfattat

Astmaliknande tillstånd är vanliga men ofullständigt studerade.

Sensorisk hyperreaktivitet i övre och nedre luftvägar förekommer som ett avgränsbart tillstånd vid astmaliknande tillstånd samt hos patienter med kronisk hosta.

Sensorisk hyperreaktivitet kan förklaras av uppreglering av sensoriska nerver.

Kapsaicinprovokationer kan användas för att studera sensorisk hyperreaktivitet, men bör förbehållas vetenskapliga studier och hypotesprövning.

Se även artikeln på sidan 3872 i detta nummer.

sensoriska hyperreaktivitet som sedan tidigare beskrivits dels djurexperimentellt, dels hos människa vid kronisk, icke-allergisk rinit och vid kronisk hosta [1-3]. Kronisk irritation av slemhinnan med till exempel cigarettök eller andra inflammatoriska stimuli kan leda till hyperreaktivitet i peptiderga kapsaicinkänsliga afferenta nerver, vilket är visat djurexperimentellt. Samtidigt sker en ökning av peptidinhållet i dessa nerver, bl a av substans P och kalcitoninrelaterad peptid (CGRP). Patienter med kronisk, icke-allergisk rinit har symtom som nästäppa, nysningar och sekretion. Behandling med kapsaicinaerosol har visats reducera dessa symtom signifikant, sannolikt genom takyfylaxi (uttrötning) av sensoriska nerver i nässlemhinnan. Dessa resultat tyder på en markant ökad känslighet hos peptidinhållande nerver gentemot irriterande ämnen och tycks kunna förklara flera av symtomen (hosta, sekretion, nysningar) vid slemhinneinfektion/-inflammation och vid kronisk hosta och icke-allergisk rinit [4].

Kapsaicinprovokationer introducerades i mitten av 1980-talet av Rick Fullers forskargrupp på Hammersmith Hospital i London [5]. Gruppen utförde omfattande forskning kring hosta och kunde påvisa dels ökad känslighet för inhalerat kapsaicin hos patienter med kronisk hosta, dels att det förelåg korrelation mellan subjektiva besvär och objektiva fynd vid provokation (helt i analogi med det som presenterats av

Löwhagen och Millqvist). Vid behandling av underliggande åkomma och därmed minskande hostsymtom minskar även kapsaicinkänsligheten [6].

Kronisk hosta

Patienter med mycket långdragen, ofta improduktiv hosta utgör en kliniskt besvärlig grupp. Kvinnor är överrepresenterade, och många är icke-rökare. De reagerar med hosta då de utsätts för starka dofter, cigarettök, fukt, dis, dimma och vid ansträngning. Någon säker orsak till besvären kan i många fall inte påvisas, trots omfattande utredningar med lungröntgen, bronkoskopi, öron-, näs- och halsstatus, pH-mätning i esofagus, allergiutredning (pricktest) och bronkialprovokation med metakolin/histamin. Dessa patienter har »sensorisk hyperreaktivitet«, dvs mer lättretad hostreflex, där många uppvisar ökad känslighet för inhalerat kapsaicin.

Kliniskt visar den sensoriska hyperreaktiviteten i denna grupp mycket stora likheter med den sensoriska hyperreaktivitet som beskrivs vid astmaliknande tillstånd. Biopsier vid bronkoskopi visar ofta både makroskopisk och mikroskopisk luftvägsinflammation hos dessa patienter [2]. Tillståndet kan därför tolkas som inflammatoriskt, men inhalationssteroider har ringa effekt. Denna typ av hosta kan förklaras av patologiskt ökad känslighet i receptorer och leder till sensibilisering av hostreflexen. Möjligen sker »uppreglering« av sensoriska nerver på likartat sätt som är beskrivet för smärta, och en ökad förekomst av CGRP har visats i slemhinnebiopsier hos patienter med långdragen hosta [7].

Intressant nog är det bara i Europa som tillstånd med sensorisk hyperreaktivitet i luftvägarna har beskrivits. Idiopatisk hosta är i stort sett beskriven endast i Europa, där olika studier visat att hos mellan 12 och 32 procent av patienter med kronisk hosta finner man ingen underliggande orsak [8]. I USA finner man underliggande orsak i upp till 99 procent av alla fall av kronisk hosta [9].

Kapsaicinprovokation

Då kapsaicinprovokation introducerades av Rick Fuller var den ursprungliga intentionen att finna ett ämne som kunde inducera bronkkonstriktion för studier av astma. Inhalerat kapsaicin gav visserligen en reflexogen bronkkonstriktion, men den var så kortvarig att den gick att mäta endast som en resistensökning med hjälp av oscillationsteknik. Som »biverkan« noterades dock återkommande hosta, som visade sig vara tämligen reproducerbar. Därefter användes metoden just för studier av hosta.

Eva Millqvists grupp har visat att många patienter får astmaliknande symtom i samband med kapsaicininhalation, det man visar objektivt är ökad hosta men inga andra parametrar vid inhalation av kapsaicin. Hosta är symtom som förekommer, men som vanligen inte dominerar symtombilden, vid astmaliknande tillstånd. Vid kronisk hosta dominerar symtom hosta totalt, även om en del patienter även beskriver andningsbesvär, då vanligen sekundärt till kraftiga hostattacker.

Metoden som används av Millqvists grupp är en modifiering av Joe Colliers och Rick Fullers ursprungsmetod, som byggde på fri inhalation av kapsaicin under 1 minut och sedan räknades hostningarna. Metoden modifierades senare, och de övergick till att mäta tröskelkoncentrationer. Eva Millqvist låter individerna inhalera under 6 minuter med fritt antal andetag och utan specifiering av inhaled volym eller tid. Därefter räknas totalantalet hostningar under de 6 minuter inhalationerna sker samt ytterligare 4 minuter. Det innebär att om patienten är (hyper)reaktiv med kraftig hosta kommer givetvis antalet hostningar att bli stort under 10 minuter, vilket gör att grupperna skiljer ut sig tydligt (vilket ju ur methodsynvinkel är ett bra resultat!).

Ett problem är att kapsaicinreaktiviteten är mycket känslig för partikelstorlek, inhalationssvolym och -tid. Det är visat att mindre partiklar når längre ut i luftvägarna och ger lägre hosttröskel [10]. Sammantaget bör man vara försiktig med att sätta distinkta gränser. Man kan rimligen ange konfidensintervall för hostreaktioner på olika koncentrationer, men dessa bör användas enbart för den egna metoden på det enskilda laboratoriet. Några reproducerbarhetsstudier är inte publicerade, annat än att man anger god reproducerbarhet i publicerade studier. Vid studier av patienter med astmaliknande besvär bör man, liksom vid studier av kronisk hosta, även göra placeboinhalationer (dvs av NaCl).

Tolkning av kapsaicinreaktion

Kapsaicinprovokationer kan användas för att stödja diagnosen sensorisk hyperreaktivitet och omvänt, dvs om inhalerat kapsaicin ger föga hostreaktion trots stora subjektiva besvär kan man ifrågasätta om det verkligen finns någon uppreglering av sensoriska nerver. Metoden är användbar för att studera grupper/populationer men mer svårtolkad för enskilda individer. Att använda kapsaicinprovokation i klinisk vardag utanför laboratoriemiljö är jag för närvarande tveksam till. I en nyligen publicerad översiktsartikel om provokationsmetoder vid hosta ansåg Rick Fuller att kapsaicinmetoden inte är tillräckligt validerad och att den inte är användbar kliniskt i nuvarande utformning, utan att den främst bör användas för epidemiologi och hypotesprövning [11].

Receptorer och mediering

Hosta utlöst av kapsaicin verkar sannolikt via påverkan på specifika kapsaicinreceptorer [12], men hostreflexen medieras inte via någon bronkkonstriktion, och hosta och bronkkonstriktion är två helt skilda reflexer [13]. Det är oklart hur kapsaicininhalationer eller de olika triggerfaktorerna kan förklara symtomen vid astmaliknande symtom eller sensorisk hyperreaktivitet i övre luftvägar. Det möjligt att symtom såsom tungandning och tryck över bröstet förmedlas via receptorer i luftvägar/bröstkorg (tex sträckreceptorer), men att även påverkan från högre hjärnfunktioner krävs.

Kapsaicin – för forskning och hypotesprövning

Jag stöder Olle Löwhagen vad gäller den underliggande hypotesen, dvs ökad känslighet i sensoriska nerver som förklaring till symtomen vid astmaliknande tillstånd. Däremot är jag tveksam till att man helt distinkt kan identifiera individuella patienter med sensorisk hyperreaktivitet med hjälp av kapsaicinprovokation. Metoden bör användas för forskningsändamål och hypotesprövning, inte som klinisk standardmetod, i alla fall inte förrän den standardiserats noggrant.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Choudry NB, Fuller RW. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur Respir J*. 1992;5:296-300.
2. Hansson L, Karlsson JA. Hosta vid astma. I: Larsson K, redaktör. Astma – klinik och behandling. Lund: Draco Läkemedel, Hjärt-Lungfonden; 1996. p. 11-26.
3. O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):374-80.
4. Hansson L, Woller P, Dahlbäck M, Karlsson JA. Regional sensitivity of human airways to capsaicin-induced cough. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1191-5.
5. Fuller RW. Cough provocation tests: Their clinical value. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15:273-6.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista