

# Interactie tussen neus en longen bij allergische rinitis

**Auteurs** G.J. Braunstahl, W.J. Fokkens, S.E. Overbeek, A. KleinJan, H.C. Hoogsteden en J.B. Prins

**Trefwoorden** allergeenprovocatie, allergische rinitis, astma, interactie, ontsteking, slijmvliesbiopten

## Samenvatting

Allergische rinitis en astma zijn aandoeningen die vaak samen voorkomen en een gemeenschappelijke oorzaak hebben. Beide ziekten openbaren zich vaak al op jonge leeftijd. Een atopische constitutie in combinatie met omgevingsfactoren is de belangrijkste voorwaarde voor het ontstaan ervan. Allergische rinitis is een risicofactor voor het ontwikkelen van astma. Er is weinig bekend over de communicatie tussen de neus en longen. Allergeenprovocatie

is een bruikbaar model om de interactie tussen neus en longen te bestuderen. In een neus- en endobronchiale provocatiestudie werd aangetoond aan dat een lokale allergeenexpositie in de luchtwegen van patiënten met allergische rinitis leidt tot een gegeneraliseerde luchtwegontsteking. De bloedbaan speelt een belangrijke rol in de interactie tussen neus en longen vanwege de opslag en het transport van ontstekingscellen en mediators.

(Ned Tijdschr Allergie Huisartseneditie 2007;2:8-13)

## Inleiding

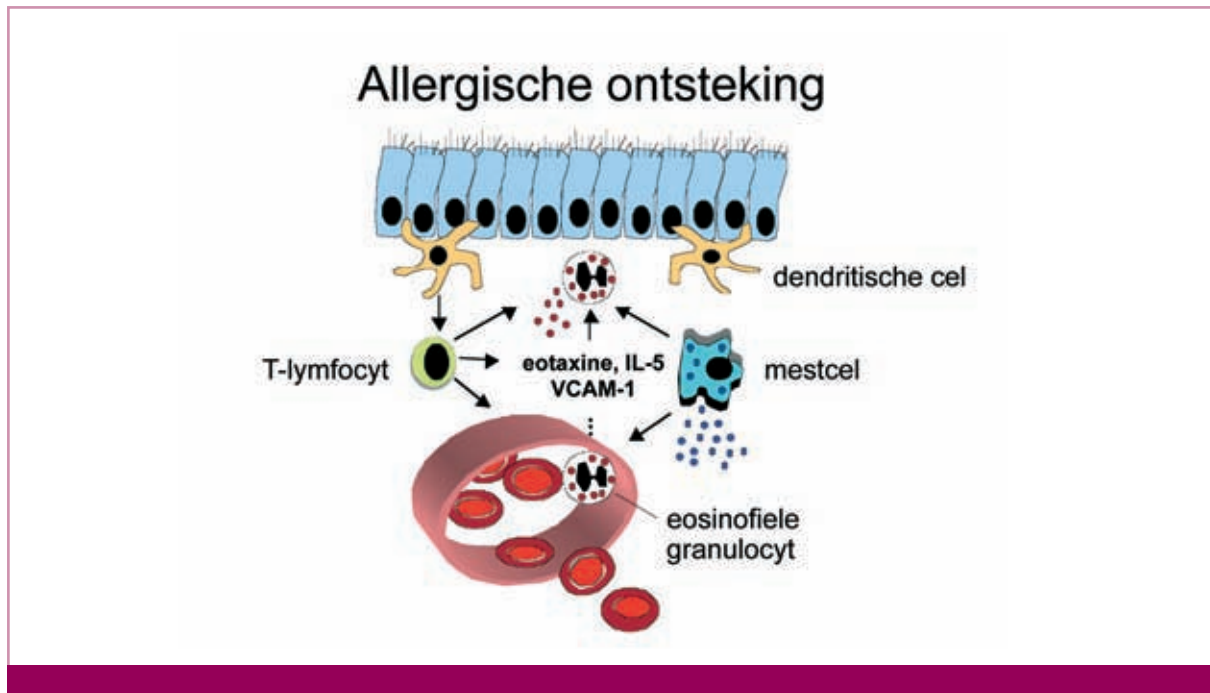
Allergische rinitis en astma zijn beide uitingen van het atopisch syndroom en komen vaak samen voor.<sup>1,2</sup> Wereldwijd neemt de prevalentie van beide ziekten toe, met name onder de westerse bevolking.<sup>3</sup> In West-Europa heeft 10-15% van de populatie astmasymptomen en 15-20% van de mensen allergische rinitis. Beide ziekten manifesteren zich vaak al op jonge leeftijd en ontstaan vaak kort na elkaar. Bijna 40% van de patiënten met allergische rinitis heeft klachten van de lagere luchtwegen, terwijl meer dan 80% van de astmapatiënten neusklachten heeft. Een atopische constitutie in combinatie met omgevingsfactoren, zoals expositie aan allergenen en andere irriterende stoffen, is de belangrijkste voorwaarde voor het ontstaan van allergische luchtwegaandoeningen.

Allergische rinitis en astma worden beide gekenmerkt door een allergisch ontstekingsinfiltraat, waarin de eosinofiele granulocyt, de mestcel en de basofiele granulocyt de belangrijkste effectorcellen zijn.<sup>4,5</sup> Antigenpresentatie door dendritische cellen en IgE-gemedieerde degranulatie van mestcellen staan centraal in de vroege allergi-

sche immuunrespons. Tijdens de late allergische reactie vindt migratie van eosinofiele en basofiele granulocyten vanuit de bloedbaan naar de mucosa plaats. Dit proces, dat wordt gereguleerd door Th2-lymfocyten en mestcellen, is afhankelijk van de expressie van cytokines, zoals IL-5 en eotaxine, en adhesiemoleculen (zie *Figuur 1*). Eosinofilie in het bronchusslijmvlies wordt over het algemeen beschouwd als een van de belangrijkste kenmerken van astma. Toch is de aanwezigheid van de eosinofiele granulocyt niet specifiek voor astma. Ook bij niet-astmatische patiënten met allergische rinitis kunnen kenmerken van een allergische ontsteking, zoals de toename van IL-5 en eosinofiele granulocyten, worden aangetroffen in bronchoalveolaire lavagevloeistof, slijmvliesbiopten en het sputum.<sup>6-8</sup>

## Doel van het onderzoek

Om beter inzicht te verkrijgen in de interactie tussen neus en longen, zijn een segmentale bronchoprovocatie (SBP)- en een neusprovocatie (NP)-studie uitgevoerd bij patiënten met allergische rinitis zonder preëxistent astma. Hierbij stonden de volgende



**Figuur 1.** Schematische weergave van het lokale ontstekingsproces na allergeenprovocatie. Eosinofiele granulocyten migreren vanuit de bloedbaan naar het slijmvlies onder invloed van cytokines en chemokines. VCAM-1=vascular cell adhesion molecule-1'.

vraagstellingen centraal:

- is lokale allergeenexpositie essentieel voor het ontstaan van een allergische luchtwegontsteking?
- is slijmvliesontsteking gerelateerd aan symptomen en veranderingen in de luchtwegen?
- speelt de systemische circulatie een rol in de interactie tussen neus en longen?

### Allergeenprovocatiestudies

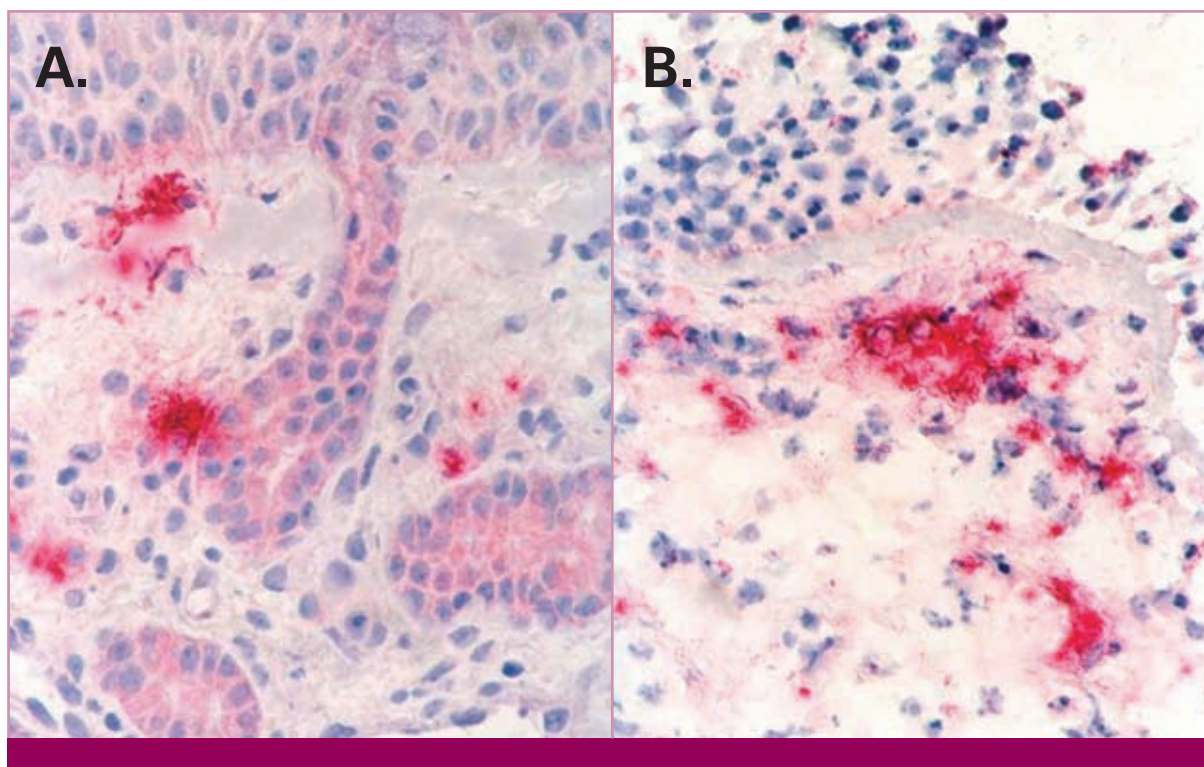
Provocatiestudies bij mensen hebben tot op heden als doel gehad de lokale ontstekingsrespons in neus of longen te bestuderen.<sup>6,9</sup> Om meer inzicht te verkrijgen in de invloed die beide organen op elkaar uitoefenen, zijn een tweetal studies gedaan bij patiënten met allergische rinitis als gevolg van een graspollenallergie buiten het graspollenseizoen. Geen van de proefpersonen had een verhoogde bronchiale reactiviteit of voorgeschiedenis van astmaklachten. In de eerste studie werden 8 patiënten en 8 gezonde controlepersonen in de bronchus van de middenkwab geprovoceerd (SBP), waarna de effecten op de totale long, in het bloed en op de neus werden onderzocht. In de tweede studie vond allergeenprovocatie in de neus plaats (NP) bij 9 patiënten en 9 controles. Wederom werden de effecten op de totale long, in het bloed en op de neus bestudeerd. Bloedmonsters, neus- en bronchusbiopten werden afgenomen voorafgaand aan en 24 uur na de allergeenprovocatie.

### Het effect van segmentale bronchusprovocatie op de neus

SBP bij patiënten met allergische rinitis leidde tot lokale inflammatie. Deze werd gekenmerkt door infiltratie van het slijmvlies met eosinofiele en basofiele granulocyten.<sup>10</sup> De influx van eosinofiele en basofiele granulocyten ging gepaard met een toename van longsymptomen en een afname van de 'forced expiratory volume in 1 second' (FEV<sub>1</sub>) 24 uur na SBP. Tevens werd een stijging van de hoeveelheid IL-5 en het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed gevonden. De belangrijkste bevinding was echter dat 24 uur na SBP een allergische ontstekingsreactie in het neusslijmvlies waargenomen werd die gekenmerkt werd door een verhoogde expressie van IL-5 en eotaxine, een toename van eosinofiele (zie *Figuur 2a*, pagina 10) en basofiele granulocyten en een afname van chymase- en tryptasebevattende mestcellen. De afname van de laatste categorie cellen correleerde met een toename in neusklachten en is mogelijk veroorzaakt door degranulatie van de mestcellen in het neusslijmvlies.

### Het effect van neusprovocatie op de longen

Na NP werd bij alle patiënten met allergische rinitis een duidelijke lokale inflammatie gezien, die gekenmerkt werd door de aanwezigheid van eosinofiele en basofiele granulocyten, een toename in neusklachten (zie *Figuur 3a*, pagina 11) en een forse neusobstructie



**Figuur 2.** Immunohistochemische kleuring voor eosinofiele granulocyten ('major basic protein'). A. Neus-slijmvlies van een patiënt met allergische rinitis na segmentale bronchoprovocatie en B. bronchusslijmvlies van een patiënt met allergische rinitis na neusprovocatie. Vergroting 400x.

(gemeten met een 'peak nasal inspiratory flow' (PNIF)-meter) aanhoudend tot 12 uur na NP.<sup>11</sup> In het bloed werd wederom een toename van de hoeveelheid IL-5 en van het aantal eosinofiele granulocyten gevonden. In het bronchusslijmvlies kon ook weer een toename van eosinofiele (zie *Figuur 2b*) en basofiele granulocyten waargenomen worden, evenals een verhoogd aantal bloedvaten dat positief aankleurde voor 'vascular cell adhesion molecule-1' (VCAM-1). Dit adhesiemolecuul speelt een belangrijke rol bij de rekrutering van eosinofiele granulocyten vanuit de bloedbaan in het weefsel. De toename van expressie van VCAM-1 op bloedvaten in het bronchusslijmvlies was geassocieerd met een toename in het aantal eosinofiele granulocyten. Na NP vertoonden bijna alle patiënten met allergische rinitis een onmiddellijke toename van de longklachten (zie *Figuur 3b*) en een afname van de 'peak expiratory flow' (PEF).

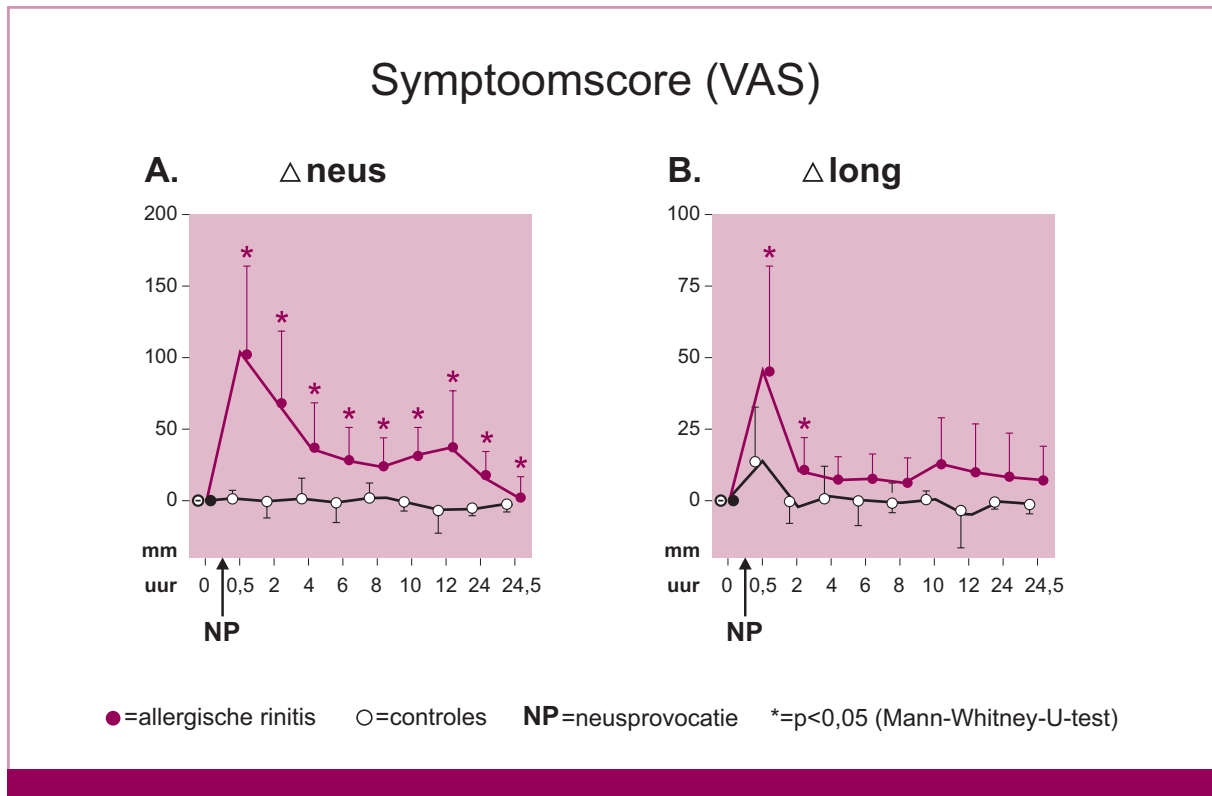
In beide studies konden bij de controlepersonen geen significante veranderingen worden aangetoond.

### Interactiemechanismen tussen neus en long

De stijging van het aantal eosinofiele granulocyten en de concentratie van IL-5 in het bloed, alsmede de aanwezigheid van een verhoogd aantal ontstekingscellen in andere organen dan het geprovoceerde orgaan, pleit

voor de systemische circulatie als een belangrijke communicatieroute tussen de bovenste en onderste luchtwegen. Behalve de systemische circulatie zijn er in ieder geval nog twee routes waarlangs interactie tussen neus en longen zou kunnen plaatsvinden: direct via de luchtwegen of via het neurale netwerk (zie *Figuur 4*, pagina 12).

Via de luchtwegen kan interactie plaatsvinden door allergeenlekkage vanuit het geprovoceerde orgaan door middel van hoesten, 'post nasal drip' of mucociliair transport. In de hier besproken studies werd interactie via deze weg zo veel mogelijk uitgesloten door een aantal voorzorgsmaatregelen te nemen. De bronchoscoop werd via de mond ingebracht en na het inspuiten van de allergeenoplossing gedurende 5 minuten in wedgepositie gehouden. Met deze methode werd in een eerdere studie geen allergeencontaminatie van andere longsegmenten gevonden en is contaminatie van de bovenste luchtwegen zeer onwaarschijnlijk.<sup>6</sup> Bij NP hielden proefpersonen hun adem in na maximale inspiratie. Met deze methode heeft men geen aspiratie in de lagere luchtwegen kunnen aantonen.<sup>12</sup> Daarnaast vindt mucociliair transport vanuit zowel de neus als de longen plaats richting de farynxholte. Hier wordt het slijm verzameld en doorgeslikt, waarna het in de maag wordt geneutraliseerd.<sup>13,14</sup>



**Figuur 3.** Iedere proefpersoon hield zijn symptomen bij (in mm) op een 10 cm 'visual analogue scale' (VAS). Een totale score werd bepaald voor A. neusklachten (loopneus, tranende ogen, jeuk, niezen en neusverstopping) en B. longklachten (piepen, hoesten, kortademigheid en verminderde inspanningstolerantie). De uitgangswaarde werd op 0 gesteld. De daaropvolgende metingen zijn weergegeven als het verschil in mm ten opzichte van de uitgangswaarde (gemiddelde  $\pm$  S.E.).

Een naso-bronchiaalreflexmechanisme is een andere mogelijkheid voor de interactie tussen longen en neus. Dit is een snelwerkend mechanisme in vergelijking met systemische of intraluminale verspreiding van mediators en is beschreven als verklaring voor de reacties die optreden na blootstelling aan koude lucht. Expositie van de neus aan koude lucht kan resulteren in onmiddellijke bronchoconstrictie bij astmapatiënten.<sup>15</sup> Na nasale allergeenexpositie kon dit mechanisme echter niet worden aangetoond.<sup>12,16</sup>

Indien neurale reflexmechanismen een belangrijke bijdrage aan het ontstekingsproces leveren, dan zou reeds 1 uur na SBP een effect op de mestcellen of cytokineproductie in de neus verwacht kunnen worden. Zo'n snel effect werd in deze studie niet waargenomen.

#### Klinische relevantie

De aanwezigheid van zowel eosinofiele als basofiele granulocyten in de luchtwegen van astmapatiënten is geassocieerd met de ernst van het astma.<sup>17,18</sup> De hier besproken studies laten zien dat, ook bij patiënten met allergische rinitis zonder astma, infiltratie van het bronchusslijmvlies met eosinofiele en basofiele granu-

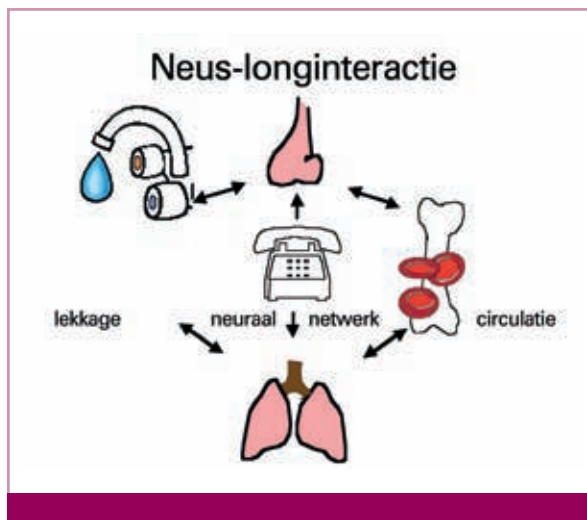
locyten correleert met de pulmonale symptoomscore. De correlatie tussen de infiltratie van ontstekingscellen en neussymptomen is minder evident. Wel werd in deze studies een duidelijke relatie gevonden tussen de totale neussymptoomscore en de afname van het aantal chymase<sup>+</sup>- en tryptase<sup>+</sup>-cellen in het neusslijmvlies, wat duidt op mestceldegranulatie.<sup>19</sup>

De resultaten laten zien dat zowel segmentale long- als nasale allergeenexpositie bij patiënten met allergische rinitis zonder bronchiale hyperreactiviteit astmasymptomen en bronchusinflammatie kunnen induceren. De dosis die echter vereist is voor het initiëren van een allergische respons in de longen, is wellicht een stuk hoger bij patiënten met allergische rinitis dan bij symptomatische astmapatiënten. Klaarblijkelijk wordt deze drempel tijdens natuurlijke allergeenexpositie niet bereikt. De neus speelt hierin zeker een belangrijke rol, aangezien het praktisch alle allergenen van het formaat gasparticlen uit de ingeademde lucht filtert.<sup>20</sup>

#### Neusbehandeling beïnvloedt de longen

Bij patiënten met allergische rinitis en astma is het gunstige effect van behandeling van de bovenste lucht-





**Figuur 4.** De in de literatuur beschreven interactiemechanismen tussen bovenste en onderste luchtwegen.

wegen op de onderste luchtwegen uitgebreid aangevoeld. Welsh en Corren hebben laten zien dat astmapatiënten met allergische rinitis na een intranasale behandeling met corticosteroiden minder longklachten en minder bronchiale hyperreactiviteit vertoonden tijdens het graspollenseizoen.<sup>21,22</sup> Cromoglycaten en antihistaminica laten een dergelijk effect niet of in mindere mate zien. Intranasale corticosteroiden lijken derhalve de voorkeur te hebben boven andere middelen wanneer ook de lagere luchtwegen bij de allergische reactie betrokken zijn. De ontstekingscascade wordt op meerdere plaatsen onderbroken waardoor het continue 'bombardement' van inflammatoire cellen en cytokines vanuit de neus via het bloed op het bronchusslijmvlies in belangrijke mate afneemt. In hoeverre dit een steroidsparend effect op de behandeling van de lagere luchtwegen heeft, zal verder onderzoek moeten uitwijzen.

### Conclusie

Concluderend maken provocatiestudies bij de mens duidelijk dat lokale allergeenexpositie kan leiden tot een gegeneraliseerde luchtwegontsteking. Dit is het gevolg van wederzijdse beïnvloeding van de bovenste en onderste luchtwegen waarbij de bloedbaan en het beenmerg een belangrijke rol spelen. De bovenste en onderste luchtwegen vormen derhalve één anatomisch en functioneel systeem. Daarom dient men bij de behandeling van astma en allergische rinitis zowel de onderste als bovenste luchtwegen te betrekken.

### Dankwoord

Dit project werd gesponsord door het Nederlands Astma Fonds, Postbus 5, 3830 AA Leusden.

Dit artikel betreft een bewerking van het gelijknamige artikel dat verschenen is in het Nederlands Tijdschrift voor Allergie (Ned Tijdschr Allergie 2001;1;65-70).

### Referenties

1. Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy* 1983;38:25-9.
2. Greisner WA 3rd, Settupane RJ, Settupane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:185-8.
3. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
4. Barnes PJ. Biochemistry of asthma. *Trends Biochem Sci* 1991;16:365-9.
5. Bousquet J, Vignola AM, Campbell AM, Michel FB. Pathophysiology of allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110:207-18.
6. Sedgwick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, Kita H, Abrams JS, Schwartz LB, et al. Immediate and late airway response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge. Characterization of eosinophil and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1274-81.
7. Djukanovic R, Lai CK, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Roche WR, et al. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 1992;5:538-44.
8. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Chetta A, D'Ippolito R, et al. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:58-64.
9. Godthelp T, Holm AF, Fokkens WJ, Doornenbal P, Mulder PG, Hoefsmit EC, et al. Dynamics of nasal eosinophils in response to a nonnatural allergen challenge in patients with allergic rhinitis and control subjects: a biopsy and brush study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:800-11.
10. Braunstahl GJ, KleinJan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
11. Braunstahl GJ, Overbeek SE, KleinJan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;164:858-65.
12. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:611-8.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bijna 40% van de patiënten met allergische rinitis heeft serieuze astmklachten.
2. Bij allergische rinitis is er sprake van een gegeneraliseerde luchtwegontsteking.
3. De bloedbaan speelt een belangrijke rol bij de interactie tussen neus en longen.
4. Adequate behandeling van allergische rinitis heeft een gunstig effect op astma.

13. Levitzky MG. Nonrespiratory functions of the lung. In: *pulmonary physiology*. 4<sup>th</sup> ed. McGrawHill; 1995. p. 213-25.
14. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:82-8.
15. Nolte D, Berger D. On vagal bronchoconstriction in asthmatic patients by nasal irritation. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;128:110-5.
16. Schumacher MJ, Cota KA, Taussig LM. Pulmonary response to nasal-challenge testing of atopic subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:30-5.
17. Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
18. Maruyama N, Tamura G, Aizawa T, Ohru T, Shimura S, Shirato K, et al. Accumulation of basophils and their chemotactic activity in the airways during natural airway narrowing in asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1086-93.
19. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Mulder PG, Vroom TM, et al. Dynamics of mast cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and non-allergic controls: a biopsy study. *Clin Exp Allergy* 1992;22:701-10.
20. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pedersen K. Structure and function of the nose. In: *Essential Allergy*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1996. p. 197-201.
21. Welsh PW, Stricker WE, Chu CP, Naessens JM, Reese ME, Reed CE, et al. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc* 1987;62:125-34.
22. 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.

## Correspondentieadres

### Drs. G.J. Braunstahl, longarts

Sint Franciscus Gasthuis  
Afdeling Longziekten  
Kleiweg 500  
3045 PM Rotterdam  
Tel.: 010 461 61 61

### Mw. prof. dr. W.J. Fokkens, KNO-arts

AMC  
Afdeling KNO  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam

### Mw. dr. S.E. Overbeek, longarts

St. Bronovo-Nebo Ziekenhuis  
Afdeling Longziekten  
Postbus 96900  
2509 JH Den Haag

### Dr. A. KleinJan

Prof. dr. H.C. Hoogsteden, hoogleraar Longziekten  
Dr. ir. J.B. Prins

Erasmus MC  
Afdeling Longziekten  
Dr. Molewaterplein 50  
3015 GE Rotterdam

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: dit project werd gesponsord door het Astma Fonds.