

Utvikling av astma hos barn etter infeksjon med Respiratorisk syncytialvirus

MED 3905 Profesjonsstudiet i medisin ved

Universitetet i Tromsø

Mette-Marit Varmedal MK-08


mmvarm@yahoo.no

Veileder: Bjørg Evjenth

Overlege pediatrik avdeling NLSH Bodø

bjorg.evjenth@nordlandssykehuset.no

Bodø, 29.05.13



Resymé

Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er en av årsakene til alvorlige infeksjoner i de nedre luftveier hos barn. RSV-infeksjon fører årlig til mange innleggelser på barneavdelinger og intensivavdelinger. De som blir hardest rammet utvikler alvorlig respirasjonssvikt, og hvert år er det noen få som dør av komplikasjoner til RSV-infeksjon. Noen av de som rammes, utvikler senkomplikasjoner i form av astma (wheeze) og nedsatt lungefunksjon. Det er gjennom tidene gjort en rekke studier på sammenhengen mellom RSV-infeksjon og astma. De tidligste studiene avdekket en økt sannsynlighet for wheeze og astma i årene etter RSV-infeksjon. Etter hvert har man fokusert på å finne årsaken til sammenhengen mellom RSV-infeksjon og astma. Spørsmålet alle ønsker svar på er hvorvidt det er egenskaper ved viruset som fører til astma, eller om viruset bidrar til å identifisere de som allerede har en underliggende predisposisjon for alvorlig bronkiolitt og astma. Årsaker som taler for en kausal sammenheng inkluderer endret immunmodulering, nevroimmune interaksjoner, persisterende virusinfeksjon, abnormal surfaktantproduksjon og infeksjon ved et kritisk tidspunkt i lungeutviklingen. På den andre siden er det gjort en rekke studier som søker etter genetisk predisposisjon, som kan forklare hvorfor enkelte får et mer alvorlig forløp av sin RSV-infeksjon. Det er påvist genvariasjoner som gir økt mottakelighet for RSV og økt risiko for astma. Forskning innen epigenetikken har vist at sammenhengen mellom RSV-infeksjon og astma er svært kompleks. Derimot er det blitt klart at egenskaper ved viruset i seg selv er mindre viktige enn den responsen som utløses hos verten. RSV gir økt risiko for astma dersom det rammer en genetisk predisponert person på et kritisk tidspunkt i lungemodningen og/eller på et sårbart tidspunkt i utviklingen til immunforsvaret.

Innhold:

Introduksjon	s. 4
- Bakgrunn for valg av oppgave	s. 4
Metode	s. 6
- Begrensing av oppgavens omfang	s. 6
Resultater	s. 8
- Respiratorisk syncytialvirus	s. 8
- Virusets møte med verten	s. 8
- Respiratorisk syncytialvirus og astma	s. 12
- Norske studier	s. 16
- Kausal sammenheng eller genetisk predisposisjon?	s. 17
- Respiratorisk syncytialvirus som årsak til astma	s. 18
- Genetisk eller funksjonell predisposisjon	s. 21
Diskusjon	s. 28
Konklusjon	s. 33
Referanseliste	s. 34

Introduksjon

Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er et luftveisvirus som vanligvis infiserer de øvre luftveier. Hos noen spedbarn kan infeksjonen gi alvorlig nedre luftveisinfeksjon med bronkiolitt og pneumoni. Hvert år innlegges spedbarn på barneavdelinger og intensivavdelinger rundt omkring i landet med RSV-infeksjon. Innleggesesinsidensen for barn i første leveår var i perioden 1993-2000 ved Sentralsykehuset i Akershus 24,9/1000 (1). Det er estimert at mellom 132 000 – 172 000 barn under 5 år innlegges på sykehus i USA hvert år, og at globalt er tallet oppe i 3,4 millioner innleggelser årlig (2). Av disse er det noen som får senfølger i form av wheeze, utvikling av astma og nedsatt lungefunksjon. De fleste av barn som blir obstruktive i forbindelse med luftveisinfeksjoner vil vokse dette av seg. Derimot ser man at majoriteten av skolebarn med astma hadde luftveissymptomer allerede de første leveårene (3). Selv om assosiasjonen mellom RSV-infeksjon og astma har vært kjent i mange år, er det uklart hvilke mekanismer som ligger til grunn for denne sammenhengen. Det store spørsmålet som stilles er om RSV-infeksjon er en årsak til astma, eller om et alvorlig forløp identifiserer de som allerede har en underliggende predisposisjon for hyperreaktive luftveier og astma.

Bakgrunn for valg av oppgave

Jeg hadde selv aldri hørt om dette viruset før jeg fikk en telefon fra min søster en januarmorgen i 2009. Hun fortalte meg at min nevø på bare ti dager var alvorlig syk med RSV-infeksjon. I begynnelsen merket hun stadig større vansker med å få mat i gutten. Etter hvert fikk han økende problemer med å puste, med nesevingespill, inndragninger og bruk av aksessorisk pustemusklatur. På sykehus ble tilstanden betraktet som alvorlig, og han måtte ha støtte av CPAP på grunn av respirasjonssvikt. Han ble utskrevet først etter 14 dager.



Bilde 1: Behandling med CPAP (foto Privat)

Foreldrene fikk beskjed om at gutten hadde 40% sannsynlighet for å utvikle astma som følge av alvorlig RSV-infeksjon. Dette vakte interesse hos meg. Jeg undret meg på hvorfor de mente at han hadde så stor risiko for astma. Jeg var nysgjerrig på hvordan infeksjonen eventuelt kunne gi astma. Har dette viruset spesielle egenskaper som fører til astma? Er det reaksjoner hos barnet som fører til denne utviklingen?

18 mnd. senere hadde min nevø sitt første alvorlige astmaanfall. Han er i dag 4 år gammel, og han har moderat astma.

Metode

Oppgaven er et litteraturstudium. Informasjonen er innhentet gjennom systematiske artikkelsøk i bl.a. PubMed. Følgende søkeord er brukt: "Asthma + RSV" eller "Asthma + Respiratory syncytial virus" og "Asthma + bronchiolitis". I tillegg er studiet supplert med informasjon fra diverse nettsider. Hovedsakelig fra nettsidene til Norsk elektronisk legehandbok (NEL), folkehelseinstituttet, samt Uptodate.com. Noen artikler er hentet fra pyramidesøk gjennom McMaster plus

For å optimalisere funnene er søkene begrenset til: Review artikler, kontrollerte studier utført på mennesker og full tekst tilgjengelig. De fleste studier som er gjort på området er prospektive kontrollerte studier. Noen av artiklene er hentet fra referanselistene til oversiktsartiklene. *Norsk medisinsk ordbok. 8.utgave. Det norske samlaget* er brukt for å definere medisinske ord og uttrykk.

Siden Respiratorisk syncytialvirus ikke er meldepliktig i Norge har vi ikke oppdaterte tall for insidens nasjonalt, men en studie gjort av Hans-Olav Fjærli et al. fra 2000 gir et tids- og geografibegrenset estimat for insidens (1).

Begrensning av oppgavens omfang

I svært mange studier og artikler blir bronkiolitt brukt synonymt med RSV-infeksjon. Bronkiolitt kan forårsakes av en rekke andre agens enn RS-virus. Dette er bl.a. Humant Metapneumovirus (hMPV), Rhinovirus, Enterovirus, Adenovirus, Influensavirus og Parainfluensavirus m.fl. I tillegg er det nylig identifisert to nye virus som kan gi et lignende klinikk: Coronavirus (NL63 og HKU1) og Humant Bocavirus (4).

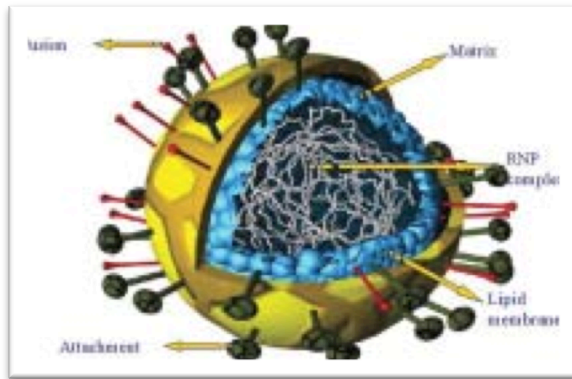
I de tilfeller hvor en tekst omhandler andre virus enn bare RSV er det fokusert på de resultater som omhandler RSV. Det samme gjelder

artikler som også omtaler utvikling av allergi og atopi etter RSV-infeksjon.

Et annet fokus er det mye brukte engelske begrepet "wheeze", som ikke har et dekkende synonym i det norske språk. For enkelthets skyld brukes "wheeze" definert som *pusting med pipelyd forårsaket av obstruksjon i de små luftveier* (4). I tillegg er det en del forskjeller mellom hva vi i Norge vil definere som astma og hva som defineres som astma i internasjonal litteratur. I Norge får barn gjerne diagnosen astma dersom de har mer enn tre obstruktive episoder, hvorav minst en av disse er observert av lege (www.legehandboka.no). I internasjonal litteratur vil dette ofte bli definert som hyppig eller tilbakevendende wheeze ("frequent/recurrent wheeze"). Dette fordi man mener at wheeze i de tidlige barneårene ofte vil forsvinne i løpet av de første skoleårene, og wheeze skal derfor ikke karakteriseres som astma (5). Således vil den norske diagnosen astma omfavne både atopisk IgE-mediert astma ("klassisk" astma), og infeksjonsutløst astma ("barneastma"). Dette er utfordrende når man skal sammenligne ulike studier.

Resultater

Respiratorisk syncytialvirus



Figur 1 Respiratorisk syncytialvirus (6)

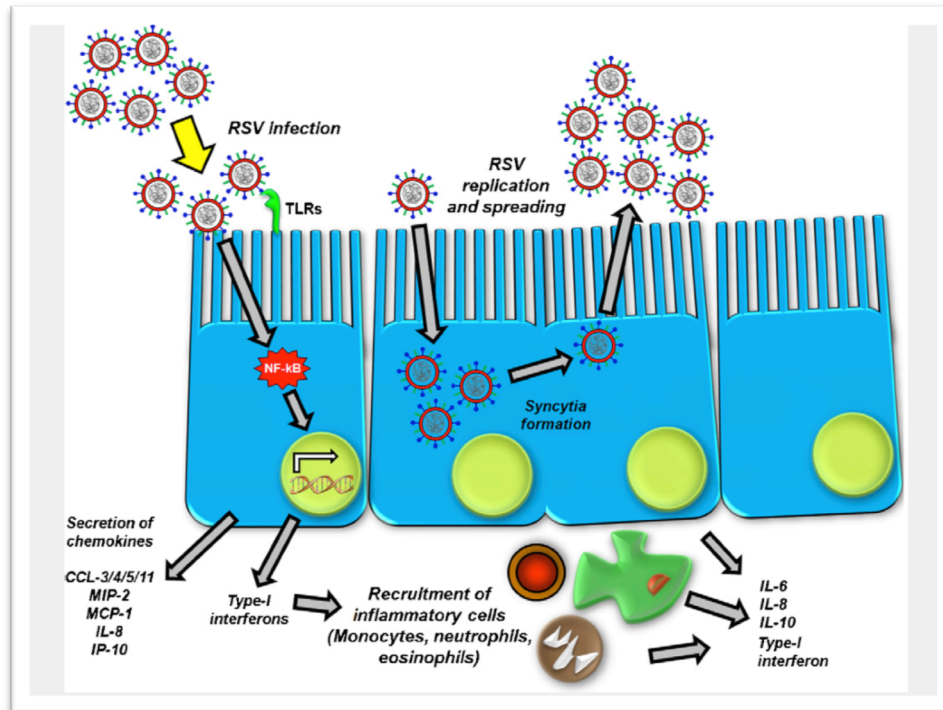
RSV ble oppdaget i 1956, og er et enkelttrådet RNA virus som tilhører familien Paramyxoviridae (6). Arvematerialet inneholder 10 gener som koder for 11 proteiner, hvorav 8 av disse er overflateproteiner. De resterende genene koder for virusreplikasjon (7).

Virusets møte med verten

Epitelcellene som kler de øvre luftveiene er inngangsporten til RS-viruset. Det er ikke helt avklart hvilken reseptorer som viruset bindes til på epitelcellen, men *in vitro* undersøkelser har vist at heparinlignende glykosaminoglykaner på cellens overflate er innblandet i virusets interaksjoner med vertscellen (8). Det er især to overflateproteiner hos RS-viruset som er viktig for dets smittsomhet, patogenese og vertens immunrespons. Dette er "the fusion protein" (F-proteinet) og "the attachment protein" (G-proteinet). G-proteinet tillater viruset å feste seg til vertscellen. F-proteinet sørger for at virusets plasmamembran smelter sammen med vertens plasmamembran. Dermed kan virusets arvemateriale komme inn i

cellen. F-proteinet er også årsaken til at viruset har fått navnet "syncytialvirus" fordi det fører til at plasmamembranen på naboceller smelter sammen, slik at det dannes flerkjernede syncytium. Viruset kan således passere fritt fra celle til celle (7). F-proteinet har vist seg å binde til det intercellulære adhesjonsmolekylet ICAM-1 (8). Etter at viruset har replikert i nasofarynx infiserer det epitelet i små bronkioler. Deretter sprer viruset seg til type1 og type2 pneumocytter i alveolene. Denne spredningen skjer fra celle-til-celle eller ved aspirasjon av sekreter fra øvre luftveier (2). Toll-like reseptor-4 (TLR-4) på overflaten til epitelcellene i luftveiene gjenkjenner virale komponenter (9). Binding til TLR-4 fører både til utslipp av type I Interferoner (10), og til aktivering av transkripsjonsfaktor NF- κ B (nuclear factor κ B). Dette fører til produksjon av kjemokiner og cytokiner som bl.a. RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted – kalles også CCL5 = chemokine ligand 5), CCL-2, CCL-3, CXCL-8, CXCL-6, CXCL-10 og TNF- α (Tumor nekrosefaktor α). Disse signalstoffene rekrutterer makrofager, nøytrofile granulocytter, dendrittiske celler og lymfocytter. Det er vist proposjonell sammenheng mellom nivåer av disse cytokinene og kjemokinene fra det medfødte immunforsvaret, og alvorlighetsgraden til infeksjonen (10). RS-viruset forsinker apoptose i luftveiseepitelet ved at viruset hemmer tumor-suppressorgenet p53. Dette fører til at cellen overlever, slik at viruset kan fortsette sin replikering (4).

Obduksjoner har vist at RSV-infeksjon har induisert en massiv immunrespons. Denne responsen har ført til utbredt inflammasjon, ødem, og påfølgende obstruksjon av luftveiene. Infeksjonen har ført til ciliært tap og avstøting av nekrotiserte epitelceller inn i lumen av luftveiene. Sammen med polymorfkjernede leukocytter, fibrin, lymfocytter og slim har dette sannsynligvis okkludert luftveiene (8).



Figur 2 RSV-infeksjon modifierer det inflammatoriske miljøet i luftveiene. RSV infiserer epitelceller i lungene, og dette fører til utslipp av cytokiner og type-1 Interferoner. Dette rekrutterer og aktiverer inflammatoriske celler. (9)

I motsetning til andre luftveiviruser, som for eksempel Rhinovirus er det lite antigen-variasjon hos RS-viruset under et utbrudd. RS-virusene deles inn i subtype A og B, basert på variasjoner i G-proteinet (9). Subtype A er forbundet med et mer alvorlig forløp (2). Den dominerende subtypen varierer fra sesong til sesong, og fra populasjon til populasjon (7). Selv om det er store variasjoner i G-proteinet, er det mye mindre variasjon innen F-proteinet. Dette er utnyttet i utviklingen av Palivizumab (Synagis®), som er det eneste legemiddelet som finnes spesifikt mot RS-viruset (9). I motsetning til andre virus, unngår RS-viruset at verten blir helt immun. Mindre symptomgivende reinfeksjoner er derfor vanlig hele livet (7).

Viruset smitter gjennom dråpesmitte via slimhinnene i øyne eller nese (6). RS-viruset kan overleve flere timer på hender og på tekstiler. Derfor er god håndhygiene og isolering av de smittede viktige tiltak for å forhindre nosokomial smitte. En infisert person er vanligvis smittsom i 3-8 dager. De aller minste barna kan derimot være smittsom så lenge

som i 4 uker. Inkubasjonstiden er 4-6 dager (2). I Norge var viruset nominativt meldepliktig i MSIS i perioden 1975 – 1991. I denne perioden ble det rapportert 300 – 400 tilfeller årlig. Laboratorier for medisinsk mikrobiologi rundt om i landet rapporterer årlig 1000 – 2000 positive RSV-prøver til Folkehelseinstituttets frivillige rapporteringssystem (11).

RSV-infeksjon viser et bredt spekter av kliniske manifestasjoner. Hos voksne og større barn gir RSV-infeksjon vanligvis et svært mildt og forkjølelseslignende forløp. Hos barn under to år kan det gi alvorlig respirasjonssvikt, og i verste fall død (12). Viruset rammer barna tidlig, ofte allerede før de er tre måneder. De fleste barna som blir innlagt med alvorlig RSV-forløp er under seks måneder gamle. Prodromalsymptomene på RSV-infeksjon er snue og tørrhoste. Premature og barn under to måneder kan oppleve apnoe svært tidlig i forløpet (6). Siden apnoe kan oppstå tidlig i forløpet hos de aller yngste barna, er det blitt spekulert om RSV-infeksjon kan være en av årsakene til krybbedød (2). Et typisk forløp er at barnet spiser mindre, og får etter hvert økende hoste og pustebesvær med økt bruk av aksessorisk pustemusklatur og tilstedeværelse av subcostale- og inercostale inndragninger. Ved lungeauskultasjon høres vanligvis endeinspiratoriske fine krepitasjoner og forlenget ekspirium. Lungerøntgen vil ofte vise perihilære infiltrater. Noen ganger også konsoliderende infiltrater og hyperinflaterte lunger på grunn av obstruksjoner i de små luftveiene og "air-trapping" (6).

Utbrudd med Respiratorisk syncytialvirus oppstår som regel mellom november og april, for oss som bor på den nordlige halvkule (2). Innen sitt første leveår vil omtrent 70% av alle barn være infisert, og innen de er to år er nesten alle barn infiserte (7). Det er som regel det første møtet med viruset som gir mest alvorlig infeksjon. Hos 20-30% sprer infeksjonen seg til de nedre luftveiene og gir bronkiolitt eller viral lungebetennelse (10). Omtrent 1% av tidligere friske barn får såpass

alvorlig RSV-forløp at det krever sykehusinnleggelse. Sykehusinnleggelse på grunn av RSV-infeksjon er langt hyppigere hos høyrisikobarn: premature og spedbarn med kroniske respiratoriske, kardiologiske, nevrologiske eller immunologiske tilstander (13).

Respiratorisk syncytialvirus og astma

Spørsmålet om det finnes en sammenheng mellom alvorlig bronkiolitt og senere utvikling av astma, oppstod allerede på slutten av 50-tallet (14). Det er gjort en rekke studier på sammenhengen mellom RSV-utløst bronkiolitt og astma. En rekke oversiktsartikler som sammenligner resultatene av disse studiene konkluderer med at RSV-bronkiolitt er en uavhengig prediktor for utvikling av hyperreaktive lunger og astma de første 10 leveårene (8,10,13,15,16). I tillegg viser en del studier at det er en sammenheng mellom alvorlighetsgraden av infeksjon og risiko for utvikling av astma (7).

Det er særlig to studier som hyppig refereres. Dette er: "the Tucson Children's Respiratory study" (TCRS) rapportert av Renato T. Stein et al. (17), og en svensk studie basert på barn innlagt med alvorlig RSV-infeksjon, ved Nele Sigurs et al. (18).

TCRS er en stor studie som inkluderer 1246 barn født mellom 1980-1984. 888 av barna ble fulgt videre de første 3 leveårene. Av disse var det 472 barn som ble testet for virus (immunoassay). 207 av dem hadde minst 1 positiv RSV-test, og 129 barn hadde negative tester for luftveisvirus. De resterende barna hadde positive tester for andre virus enn RSV. Spørreskjema angående foreldrenes røykevaner, og barnets luftveissymptomer ble sendt ut når deltakerne var 6, 8, 11 og 13 år gamle. Resultatene fra studien viste at barn som hadde positiv RSV-test hadde signifikant høyere sannsynlighet for gjentakende wheeze t.o.m. 10 års alder, men ikke ved 13-års alder (17).

Sigurs et al gjennomførte en prospektiv kasus-kontrollstudie, hvor de så på utvikling av astma og allergi hos 47 barn innlagt med alvorlig RSV-bronkiolitt i første leveår (43 av 47 < 6 mnd.). Disse ble sammenlignet med 93 kontroller. Kontrollene var matchet for alder, kjønn, familiehistorikk for reaktive luftveier eller atopi og generelle leveforhold. Kontrollene hadde ingen kjent RSV-infeksjon i sin sykehistorie. Barna var kontrollert ved 3, 7, 13 og 18 års alder (18-21). Denne studien viste at alvorlig hospitaliserende RSV-bronkiolitt i spedbarnsalder var viktigste risikofaktor for astma/tilbakevendende wheeze helt frem til 18-års alder. Ved 3-årskontrollen var det observert wheeze hos 60% av indexbarna vs. 32% hos kontrollene Astma ble observert hos 23% av indexbarna vs. 1% hos kontrollene ($p < 0,001$) (19). Ved 7-årskontrollen ble det funnet wheeze hos 38% i RSV-gruppen mot 2% i kontrollgruppen, og astma hos 23% i indexgruppen vs. 2% i kontrollgruppen ($p < 0,001$). Multivariabel analyse av mulige risikofaktorer for astma, viste at RSV-bronkiolitt var sterkeste uavhengige risikofaktor for utvikling av astma OR: 12,7 (95% konfidensintervall 3,4 – 47,1) (20). Ved 11-årskontrollen fant de astma hos 28% av indexbarna vs. 3,3 % i kontrollgruppen ($p < 0,001$) (18). Ved 18-års alder observerte de gjentakende wheeze/astma hos 39% i indexgruppen vs. 9% i kontrollgruppen ($p < 0,001$) og RSV-gruppen hadde jevnt over dårligere spirometriverdier enn kontrollgruppen, uavhengig av astma (21).

Ser man på disse to studiene under ett, viser de at alvorlig RSV-infeksjon er assosiert med 30-40% sannsynlighet for utvikling av astma (10). Dette er bare to av en lang rekke studier utført på området. En oppsummering av sentrale studier er presentert i Tabell 1. De fleste studiene er gjort på barn hospitalisert for RSV-infeksjon i løpet av første leveår. De fleste studiene viste statistisk signifikant økt tendens til wheeze/astma hos RSV-gruppen i forhold til kontrollgruppen. Noen studier har utført et bredt spekter av lungefunksjonsundersøkelser på deltakerene. De fleste av disse viste signifikant redusert lungefunksjon

hos de med alvorlig RSV-infeksjon i sykehistorien. Tabellen viser at sannsynligheten for wheeze eller astma i årene etter en RSV-infeksjon varierer fra 20% til nesten 70%. Hos voksne er sannsynligheten for astma/reaktive luftveier fortsatt signifikant økt etter RSV-infeksjon i tidlig barnealder.

Tabell 1: Systematisk oversikt over studier, hentet fra reviewartikler: BHR = bronkial hyperreaktivitet, RAD = reactive airway disease. IS = ikke signifikant.

Hovedforfatter	År	Land	Case	Kontr.	RSV +	Innlagt sykehus	Alder syk (mnd.)	Alder kontr. (År)	Wheeze/ BHR	Astma	Lungefunkt.
SIMS	78/81	UK	35	35	100%	+	<12	8	51% vs. 3%		Redusert
MOK	1984	UK	200	200	50%	+	<12	7	47% vs. 17%	8,5% vs. 2,5%	Redusert
PULLAN	1984	UK	130	111	100%	+	<12	10	42% vs. 19% (IS)	6,2% vs. 4,5% (IS)	Redusert
HALL	1984	USA	29	118	100%	+	<24	8	45%	-	Redusert
MURRAY	1992	UK	73	73	68%	+	113 dg	5-6	43% vs. 15%	33% vs. 5,5%	Redusert
OSUNDWA	1993	Qatar	70	70	100%	+	3,8	2	44% vs. 12%		-
SIGURS	1995	Sverige	47	93	100%	+	<12	3	60% vs. 32%	23% vs. 1%	-
	2000	Sverige	47	93	100%	+	<12	7	38% vs. 2%	23% vs. 2%	-
	2005	Sverige	47	93	100%	+	<12	13	30% vs. 16,3%	28% vs. 3,3%	-
	2010	Sverige	46	92	100%	+	<12	18	39% vs. 9%		Redusert
STEIN	1999	USA	69	669	100%	-	<36	6	OR 4,3		-
	1999	USA	56	545	100%	-	<36	8	OR 1,9		-
	1999	USA	79	634	100%	-	<36	11	OR 2,4		-
	1999	USA	49	469	100%	-	<36	13	OR 1,4		Redusert
SCHAUER	2002	Tyskland	42	84	100%	+	16 uker	1	67% vs. 15%	31% vs. 3,5%	-
SINGLETON	2003	Alaska	95	113	100%	+	<24	5-8	Økt ved 2-4 år	RR 3,1	IS
KORPPI	2004	Finland	36	45	100%	+	<24	20	22% vs. 11% (IS)	17% vs. 11% (IS)	Redusert
FJÆRLI	2005	Norge	57	64	61%	+	<12	7	48% vs. 14%	60% vs. 7,8%	Redusert
HENDERSON	2005	UK	150	9826	100%	+	<12	7	22% vs. 9,6%	38,4% vs. 20,1%	-
MIKALSEN	2012	Norge	90	141	100%	+	<12	11	Økt	IS	IS
CASSIMOS	2008	Hellas	189	60	100%	+	<12	7	-	57,1%	Redusert
CARLSEN	1987	Norge	51	24	61%	+	6	2	60% vs. 4%		-
LAROUCHE	2000	Canada	42	42	-	+	<18	21	Økt RAD	16% vs. 5%	Redusert
GOMEZ	2004	Spania	71	32	-	+	<12	19-24	Økt prev av RAD		Redusert

Referanser: (4-8,10,13,15,22)

Det er også utført en rekke studier som utforsket om atopi eller astma i familiehistorien har en sammenheng med alvorlighetsgraden av RSV-bronkiolitt. De fleste studiene viste ikke statistisk signifikant sammenheng mellom atopi og astma i familien og alvorlighetsgrad av RSV-infeksjon (10).

Norske studier

Under arbeidet med oppgaven ble det funnet tre norske studier. Den første studien ble utført på slutten av 80-tallet av Kai-Håkon Carlsen et al. De fulgte 51 spedbarn (indexbarn) innlagt for akutt bronkiolitt og sammenlignet dem med 24 friske kontroller. RS-viruset ble påvist i 31 av 51 indexbarn. Hovedfokuset i studien var å undersøke for predisponerende faktorer hos gruppen som fikk akutt bronkiolitt. De fant at indexbarna hadde lavere fødselsvekt enn kontrollene. Det var ingen signifikante forskjeller i svangerskapslengde eller komplikasjoner i svangerskapene. Noen av indexbarna hadde respirasjonskomplikasjoner i nyfødtpperioden. Alle med respirasjonskomplikasjoner var blant de med positiv RSV-test. Indexbarna viste seg å være yngre ved første luftveisinfeksjon, de ble ammet mindre, de bodde trangere og de hadde oftere eldre søsken som gikk på skole eller i barnehage (23).

Den neste studien ble gjennomført av Hans-Olav Fjærli et al. Studien var publisert i BioMed Central Pediatrics 18. august 2005. I studien ble det tatt nasofarynxprøve fra 109 spedbarn, hospitalisert for akutt luftveissykdom ved Sentralsykehuset i Akershus i 1993 og 1994. Av disse ble 44 eliminert fra studien av ulike årsaker (prematuritet, prøveresultater/materiale osv.). De resterende 57 barna ble evaluert ved 7 års alder og sammenlignet med en kontrollgruppe av 64 friske syvåringer. De 57 indexbarna ble delt inn i RSV-positiv eller RSV-negativ basert på resultatene av nasofarynxprøvene fra første leveår.

Resultatene fra studien viste statistisk signifikante forskjeller mellom den hospitaliserte gruppen og kontrollgruppen m.h.t. foreldrerapportert wheeze (51% vs. 14%), fastlegediagnostisert astma (54% vs. 8%), førstegenerasjons slektning med astma (39% vs. 19%) og redusert lungefunksjon ved spirometri. Derimot var det ingen signifikant forskjell mellom RSV-positiv og RSV-negativ gruppene. Derfor konkluderte studien med at faktorer hos verten er like viktige som det infeksjøsse agens i utvikling av alvorlig bronkiolitt og senere astma (24).

Den nyeste norske studien er skrevet av Ingvild Bruun Mikalsen et al. og var publisert i tidsskriftet "Pediatric allergy and immunology" 23. utgave i 2012 (25). I denne studien vurderte de lungefunksjon, bronkial hyperreaktivitet (BHR), astma og atopi hos 121 11-åringer hospitalisert for akutt bronkiolitt i første leveår. De ble sammenlignet med 141 kontroller. De fokuserte særlig på hvilken rolle kjønn og agens hadde på utfallet. De fant at 11-åringer som hadde akutt bronkiolitt i første leveår hadde større sannsynlighet for bronkial hyperreaktivitet sammenlignet med kontrollgruppen. Denne tendensen var derimot kun signifikant hos gruppen som var RSV-negative. De fant ikke økt sannsynlighet for astma etter RSV-bronkiolitt. Det var signifikant økt forekomsten av astma hos gutter i forhold til jenter i hele studiepopulasjonen (25).

Kausal sammenheng eller genetisk predisposisjon?

Ikke lenge etter at forskerne kunne avdekke økt tendens til astma/reaktive luftveier etter RSV-bronkiolitt, ble det stilt spørsmål om årsaken til denne sammenhengen. Det er ennå ikke avklart om RSV-infeksjon er en direkte årsak til utvikling av astma, eller om RSV-infeksjon bare er med på å identifisere barn som har økt risiko for utvikling av astma på grunn av genetisk predisposisjon eller abnormal

lungefunksjon. Et annet spørsmål er hvorfor enkelte utvikler alvorlig infeksjon i de nedre luftveier, mens andre har minimale symptomer (symptomer bare fra de øvre luftveier). Kanskje er det barn med risikofaktorer og/eller genetisk predisposisjon som utvikler det mest alvorlige forløpet, mens barn uten risikofaktorer bare får mild forkjølelse. Kausal sammenheng kan forklares dersom tidlig RSV-bronkiolitt fører til remodelering av luftveiene og/eller modellert immunrespons mot en allergisk/hyperreaktiv respons som ses hos astmatikere (4).

Respiratorisk syncytialvirus som årsak til barneastma.

Argument 1: Infeksjon med RS-virus fører til varig endring i immunresponsen, mot et hyperreaktivt allergisk reaksjonsmønster.

Infeksjon med Respiratorisk syncytialvirus er vist å gi en forskyving i balansen mellom Th1 og Th2, i retning av Th2 sitt cytokinmønster. Dette kan føre til økt sensitivitet hos Th2-cellene mot aeroallergener, og kan gi et reaksjonsmønster som ved eosinofil inflammasjon (6,7). Ved infeksjon med RS-virus frigjøres en rekke cytokiner og kjemokiner, blant annet IL-10, IL-8 og RANTES. Hos barn som innlegges på sykehus med et alvorlig forløp av RSV-infeksjon, er det observert høyere mengder av disse signalmolekylene enn hos barn med mildere forløp. Det er også observert lavere nivå av INF- γ (interferon- γ). I tillegg viser noen av de hospitaliserte barna vedvarende lav produksjon av INF- γ i måneder etter infeksjonen. Dette var derimot bare signifikant hos de barna som senere utviklet wheeze/astma (7,10). IL-8 og RANTES er vist å inducere kjemotaxis av nøytrofile granulocytter, Th-CD4+ celler og eosinofile granulocytter (26).

Det er observert at infeksjon med RSV fører til en betydelig endring i hvilke Toll-like reseptorer som uttrykkes på celleoverflaten. Toll-like

reseptorer er viktige molekyler som gjenkjenner strukturer til patogener, og de er viktige for aktivering av det medfødte immunforsvaret. De er også viktige for signalisering mellom det medfødte og det ervervede immunforsvaret. (4) Ved RSV-infeksjon øker blant annet antallet TLR-4 på overflaten til epitelceller i luftveiene. Dette fører til sterk økning av pro-inflammatoriske cytokiner. Dette øker samtidig sensitiviteten til LPS (lipopolysakkarider) fra gram-negative bakterier, så vel som andre patogener som kjemisk eller strukturelt ligner på LPS (9,27). RSV F-protein gjenkjennes av TLR-4. Derfor kan en infeksjon med store mengder RS-virus føre til en potensiering av TLR-4. Reseptorene blir på denne måten mer sensitive for små mengder aeroallergener i miljøet. Aktivering av TLR-4 fører til en allergisk respons mot miljøallergen, spesielt husstøvmidd, som er den vanligste årsaken til allergisk astma (7).

Argument 2: Infeksjon med RS-virus fører til endringer i neuroimmune interaksjoner mot økt sensitivitet og tonus i glatt muskulatur i luftveiene.

Dyreeksperimenter har vist at RSV-infeksjon fører til økt tonus i luftveiene. RSV-infeksjon fører til akutte og kroniske forandringer i den neurologiske kontrollen av glatt muskulatur i luftveiene (6). RSV-infeksjon tidlig i livet fører til en overekspressjon av proteinet NGF (nerve growth factor). NGF spiller en nøkkelrolle i utviklingen og vedlikeholdet av sympatiske og sensoriske nerver. Den strukturelle utviklingen av nervefibrene og nervernes evne til å endre respons ut i fra endringer i utviklingen og i miljøet (plastisiteten) påvirkes. På denne måten kan økt syntesen av NGF, utløst av RSV-infeksjon, føre til hyperreaktivitet i luftveiene under og etter infeksjonen. NGF påvirker både kortsiktige og langsiktige endringer i fordelingen av motoriske og sensoriske nervefibre i hele respirasjonssystemet (7). I Tucson studien fant man at barn som hadde RSV-infeksjon i løpet av de første 3 leveårene hadde redusert lungefunksjon ved 7-11 års alder. Disse barna hadde økt effekt av bronkodilatatorer. Etter inhalasjon med

bronkodilatatorer var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Med dette konkluderte de at RSV-bronkiolitt kan være assosiert med enten medfødt eller ervervet dysfunksjon i reguleringen av tonus i luftveiene (17).

Argument 3: Hyperreaktivitet etter RSV-infeksjon er forårsaket av persisterende infeksjon.

Noen dyrestudier har vist at RS-viruset kan forbli i luftveiene over lengre tid. På den måten kan infeksjonen gi en kronisk persisterende hyperresponsivitet. Dette kan være en viktig faktor i patogenesen til hvordan RSV-infeksjon kan forårsake barneastma (6).

Argument 4: Hyperreaktivitet etter RSV-infeksjon kommer av abnormal surfaktantproduksjon.

Surfaktant består av et lipid-proteinkompleks, og er essensielt for normal lungefunksjon. Man kjenner for øyeblikket til fem ulike surfaktantproteiner (SP-A1, SP-A2, SP-B, SP-C og SP-D). I tillegg til sin rolle som regulator av overflatespenningen i alveolene, spiller noen av komponentene i surfaktant også en rolle i immunforsvaret i lungene. Surfaktantproteiner deltar bla.a. i reguleringen av kjemotaxis, vevsreparasjon og produksjonen av proinflammatoriske cytokiner. Studier har vist at surfaktantproteinene er assosiert med alvorlig RSV-bronkiolitt. Inflammasjon i luftveiene (typisk ved astma) kan hemme funksjonen til surfaktant. SP-A og SP-D er assosiert med utvikling av astma (7). Surfaktantabnormaliteter er blitt observert hos barn med alvorlig forløp av RSV. Dysfunksjonelt surfaktant kan derfor være en viktig faktor i patofysiologien ved RSV-infeksjon (6).

Argument 5: RSV-infeksjon fører til astma når infeksjonen skjer i et kritisk tidspunkt i lungeutviklingen.

Lungeutviklingen starter ca. 4 uker ut i svangerskapet. Ved fødselen starter utviklingen av alveolene for fullt, og fortsetter de første 2-3 leveårene. Dyreforsøk har vist at RSV-infeksjon tidlig i livet, fører til endret alveolarisering. Disse endringene ble ikke kompensert i den videre lungeutviklingen. Resultatet ble derfor nedsatt lungefunksjon (7). Noen studier har sett på sammenhengen mellom når på året barnet er født og sannsynligheten for astma senere i livet. Barn som er født august - januar og derfor er yngre enn 6 mnd. gjennom RSV-sesongen, har høyere sannsynlighet for å utvikle astma (10). Dette kan tyde på at barn er ekstra mottakelige for virusinfeksjon i denne alderen. Denne sårbarheten kan komme av blant annet reduksjon i immunglobuliner overført fra mor, umodent immunforsvar og umodne lunger (6). Sammenligner man flere studier er det tydelig at barn under 6 mnd. reagerte med kraftigere symptomer enn eldre barn. Disse barna reagerte også kraftigere på reinfeksjoner. I forhold til modne lunger viser umodne lunger vanligvis redusert alveolarisering og mindre effektiv gassutveksling. Yngre barn har også annerledes sammensetning av surfaktant i lungene enn eldre barn. RSV-infeksjon fremmer nekrose av epitelceller i luftveiene. De nekrotiserte epitelcellene støtes så av inn i lumen. Som en respons til dette er umodne lunger mer tilbøyelige til å utvikle begercellehyperplasi, hypertrofi av glatt muskulatur, fortykning av basalmembran og fibrose (9).

Genetisk eller funksjonell predisposisjon?

En fødselskohort blant tvillinger født i Danmark i perioden 1994 - 2003 (9307 tvillingpar), ble brukt til å se på sammenhengen mellom hospitaliserte barn med RSV-infeksjon og astma de første fem leveårene. De studerte ikke bare risikoen for astma etter

hospitaliserende RSV-infeksjon, men også risikoen for hospitalisering på grunn av RSV-infeksjon hos astmatikere. De fant at risiko for astma etter hospitalisering for RSV-infeksjon var tidsavhengig. De første 2 mnd var relativ risiko 6-8 doblet, men etter 1 år var ikke relativ risiko for hospitalisering på grunn av astma signifikant. Dette pekte i retning av en kortvarig bronkial hyperreaktivitet induisert av RSV-infeksjonen. Risikoen for hospitalisering på grunn av RSV-infeksjon hos astmatikere var tredoblet, og var uavhengig av tid siden astmadebut. Risikoen var proposjonal med alvorlighetsgrad av astmaen. Ut i fra dette konkluderte de med at det måtte foreligge en genetisk predisposisjon og/eller miljømessig eksponering som felles bakgrunn for både RSV og astma (28).

En annen rapport fra den danske tvillingstudien sammenlignet forskjeller mellom monozygote (MZ) og dizygote (DZ) tvillinger. Større likheter mellom MZ i forhold til DZ ville indikere at genetiske faktorer var viktigere enn miljømessige faktorer i forhold til utvikling av sykdom. Ved å sammenligne utvikling av astma etter hospitaliserende RSV-infeksjon hos MZ og DZ tvillinger, kunne de konkludere med at RSV-infeksjon ikke var direkte årsak til astma, men at det må finnes en genetisk predisposisjon som er felles for astma og alvorlig RSV-infeksjon. På denne måten kan alvorlig RSV-infeksjon være en indikator på at barnet har en genetisk disposisjon for astma (29).

Det er identifisert en rekke risikofaktorer for RSV-bronkiolitt, som kan indikere at forhold hos verten avgjør om et individ er mer mottakelig for RSV-infeksjon. Risikofaktorene er (2):

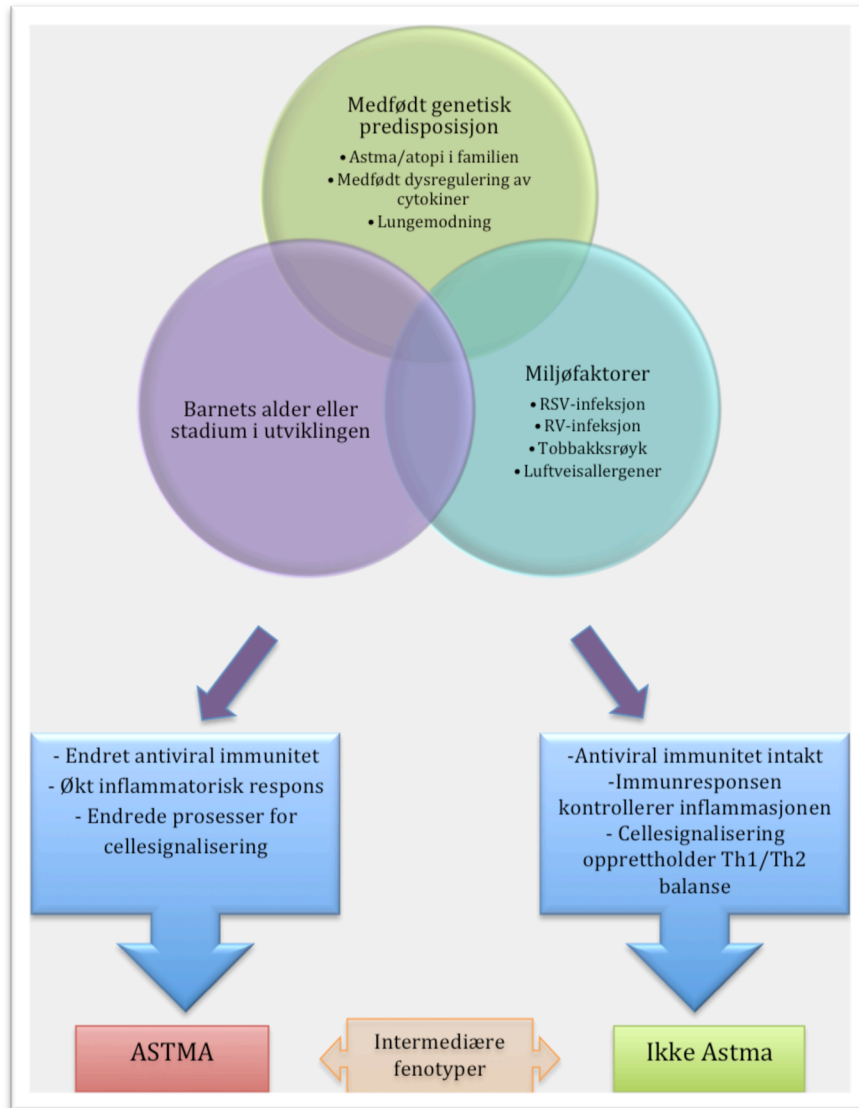
- Spedbarn yngre enn 6 mnd.
- Spedbarn med eldre søsken i barnehage/skole
- Gutter (mer utsatt enn jenter)
- Barn med underliggende lungesykdom (eks. bronkopulmonal dysplasi)
- Premature

- Spedbarn som eksponeres for tobakksrøyk
- Barn med medfødt hjertesykdom
- Immunsupprimerte barn, uansett årsak
- Barn som ikke ammes
- Nyfødte med lav Vitamin-D (30)

Et systematisk litteraturstudie utført av Drysdale et al, viser at RSV-bronkiolitt oppstår hos barn som har nedsatt lungefunksjon forut for infeksjonen (13).

Barn som vokser opp i et miljø hvor det utsettes for tobakksrøyk, er mer utsatt for RSV-bronkiolitt, og gjennomgår mer alvorlige infeksjoner enn barn som ikke utsettes for tobakksrøyk. Spedbarn som er eksponert for tobakksrøyk, har lavere oksygenmetning ved bronkiolitt enn barn som ikke er eksponert for tobakksrøyk. Den samme eksponeringen er kjent for å gi økt risiko for utvikling av astma (10).

Fosterets nivå av Vit-D er avhengig av morens nivå av 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D). En studie utført i Nederland, publisert i *Pediatrics* i 2011, målte nivå av 25(OH)D i navlestrengsblod hos 156 nyfødte. Senere ble det tatt nasofarynxprøver (PCR) ved virale infeksjoner. Studien konkluderte med at mangel på Vit-D var utbredt blant nyfødte i Nederland, og at lave nivåer av Vit-D var assosiert med økt mottakelighet for RSV-bronkiolitt. Sesongvariasjonen i RSV-infeksjoner kan ha en sammenheng med lave nivåer av Vit-D vinterstid. Økt oppmerksomhet rundt Vit-D mangel hos gravide, og økt tilskudd av Vit-D kan muligens føre til færre tilfeller av alvorlig RSV-infeksjon (30).



Figur 3 Interaksjoner mellom genetisk predisposisjon, miljøfaktorer og barnets stadium i utviklingen. Hvilke forutsetninger ligger til grunn for utvikling av astma etter bronkiolitt? Reproduert fra Singh et al. 2007 (10)

COAST-studien (Childhood Origin of Astma) var en prospektiv studie som blant annet undersøkte om det var abnormaliteter i det medfødte immunforsvaret som kunne forutsi utvikling av luftveissykdommer. Dette var en fødselskohort, selektert ut i fra minst en forelder med luftveisallergi og/eller astma. Deltakerene ble født i perioden november 1998 – mai 2000. De fant en invers sammenheng mellom mengden $INF-\gamma$, induisert av phytoheamagglutinin (PHA) i navlestrengsblod, og antallet moderate og alvorlige virusinfeksjoner. Lave nivå av $INF-\gamma$ gav flere virusinfeksjoner. Dette tyder på at faktorer som er tilstede før man

er født er viktige determinanter for å bestemme hvor mottakelig et individ er for RSV-infeksjon. Tar man i betraktning sammenhengen mellom alvorlig RSV-infeksjon og astma, vil barn som er ekstra mottakelige for RS-viruset også ha høyere sannsynlighet for utvikling av astma (4,31).

Det forskes intenst på genetikken bak utviklingen av astma. Denne forskningen er hittil hovedsaklig gjennomført ved studie av kandidatgener. Kandidatgener er enkeltgener som ut i fra deres biologiske funksjon kan tenkes å spille en rolle i patofysiologien bak astma. Av 100 kandidatgener studert, var det 79 som kunne reproduseres i minst én studie, mens bare 10 gener kunne reproduseres i mer enn 10 studier. Disse 10 genene kodet for: IL-4, IL-13, β_2 -adrenerg reseptor (ADRB2), tumor nekrosefaktor (TNF), humant leukocytantigen DRB1 (HLA-DRB1), humant leukocytantigen DQB1 (HLA-DQB1), høyaffinitets IgE-reseptor (FCER1B), IL-4 reseptor (IL-4R α), monocytt differensieringsantigen 14 (CD14) og disintegrin og metalloprotease 33 (ADAM33). Mange av disse genene spiller en rolle i enten Th2-immunresponsen, eller i patogenesen bak utvikling av astma for øvrig (10). Gjennom analyser gjort av hele arvematerialet ("genomwide linkage studies"), har man identifisert ytterlige seks gener som er assosiert med astmautvikling. De biologiske effektene til disse "astmagenene" er komplekse og mangfoldige, men ett fellestrekk er at de er involvert i celledifferensiering og cellesignalisering (10).

Siden RSV-infeksjon er assosiert med utvikling av astma, er det fornuftig å tenke at det finnes gener som kan settes i forbindelse med RSV-infeksjon og astma (7). Det er spesielt SNP (single-nucleotide polymorfism = enkeltnukleotidpolymorfismer) i promoterregionen til en rekke cytokiner og kjemokiner, som er studert. Mange av disse viser assosiasjon mellom RSV-infeksjon og utvikling av astma (13). Nøkkelen ligger i å finne genvarianter som er assosiert med *både* alvorlig RSV-bronkiolitt og astma i flere reproducerbare studier. Spesielt Polymorfisme i IL-10, RANTES (CCL5), Transforming vekstfaktor β

(TGFB1), TLR-4, IL-13, IL-4 og IL-4R α er alle assosiert med både astma og alvorlig RSV-infeksjon (10).

I gener som koder for det medfødte immunforsvaret, er det særlig polymorfisme i genet for vitamin-D reseptor (VDR) og for nitrogenoksid syntase (NOS2A), som har vist sterkest assosiasjon mellom RSV-infeksjon og astma. VDR er assosiert med nedregulering av Th1 cytokiner, og derfor kan aktivering av VDR være en årsak til at likevekten mellom Th1 og Th2 forskyves mot Th2 cytokiner, slik at astma induseres (7). NOS2A induserer produksjon av nitrogenoksid ved miljømessige stimuli, som for eksempel RSV-infeksjon, og polymorfismer av genet har vært assosiert med astma (7).

Enkelte studier har vist at polymorfisme innen genet for TLR-4 er assosiert med astma (7). TLR-4 er en viktig regulator for både det medfødte og det ervervede immunforsvaret, ved at reseptoren gjenkjenner patogene molekylmønstre og aktiverer inflammatoriske celler. TLR-4 er reseptoren som starter immunresponsen til RS-viruset ved at det aktiveres av transkripsjonsfaktoren NF- κ B. Dette setter i gang dannelsen og utslipp av cytokiner og kjemokiner (4).

Interleukiner er en gruppe cytokiner som hovedsakelig produseres av leukocytter. IL-4 og IL-13 produseres av Th2-celler. De er viktige mediatorer ved astma, og de er sterkt assosiert med alvorlig RSV-infeksjon. IL-10 er et anti-inflammatorisk cytokin, som hemmer Th1-responsen og stimulerer Th2 responsen. IL-10 er derfor med på å forskyve Th1/Th2 balansen mot Th2, som man også ser ved astma. Genetiske varianter av IL-10 er assosiert med klinisk presentasjon og økt alvorlighetsgrad av RSV-infeksjon (10).

IL-8 er et cytokin som rekrutterer og aktiverer nøytrofile granulocytter. IL-8 er derfor et viktig cytokin i inflammatoriske luftveissykdommer som RSV-infeksjon og astma. Genetisk mediert oppregulering av IL-8 er forbundet med økt risiko for alvorlig RSV-bronkiolitt og astma. Studier

har kunnet avdekke at hos barn med wheeze er polymorfisme varianter av IL-8 genet transkribert langt oftere enn forventet (7,10).

TNF- α er et viktig pro-inflammatorisk cytokin som kan forårsake kronisk inflammatorisk sykdom dersom det produseres i store mengder. Polymorfisme i TNF- α er blitt koblet til RSV-indusert astma. Dette kan tyde på at genetisk mediert oppregulering av dette cytokinet bidrar til den overdrevne luftveisinflammasjonen som ses ved alvorlig RSV-infeksjon (9).

RANTES er et kjemokin som er implisert i luftveisinflammasjonen som sees hos barn med astma. Dette er en av de kjemokinene som er mest studert i forhold til hvilken rolle den spiller i astmautviklingen. Studier viser at en polymorf variant av promoterregionen til RANTES er assosiert med høy risiko for astma (ved at den fører til økt produksjon av RANTES). Dette fører til økt rekruttering av pro-inflammatoriske celler, og bidrar derved til en økt lokal inflammasjonsreaksjon. Høye nivåer av RANTES er funnet hos barn med alvorlig forløp av RSV-infeksjon (7,13).

Diskusjon

Mange av studiene baserer seg på at foreldre besvarer et spørreskjema angående forekomst av wheeze hos barnet. Det er en stor bias i denne formen for dokumentering. Foreldre vil ofte forveksle wheeze og surkling. Generelt i fødselskohorter (ikke selektert på bakgrunn av sykdom) har foreldre rapportert wheeze hos 30% av barn i 5-6 års alder, noe som er høyere enn observert i studier basert på kliniske undersøkelser av deltakerene (4). Surkling er en karakteristisk lyd som oppstår når slim beveger seg i de øvre luftveier. Wheeze er en lyd som oppstår når turbulent luftstrøm passerer i de nedre luftveier, som er trange pga inflammasjon og ødem. Ved auskultasjon kan man skille mellom disse lydene, men for foreldre vil det være vanskelig å differensiere mellom surkling og wheeze (4).

Mange av studiene presentert i de ulike oversiktsartiklene, skiller ikke mellom laboratoriebekreftet RSV-infeksjon og bronkiolitt generelt. Mange kategoriserer alle tilfeller av bronkiolitt innenfor RSV-sesong for RSV-bronkiolitt uten at de nødvendigvis kan vise til laboratorieundersøkelser som kan bekrefte dette. Dette fører til at sammenhengen mellom RSV-infeksjon og utvikling av wheeze/astma kan virke sterkere enn den egentlig er. Dette kom særlig tydelig frem i den norske studien ved Mikalsen et al. Denne viste at sammenhengen mellom bronkiolitt og wheeze/astma var sterkere og mer signifikant for RSV-negative enn for RSV-positive (25).

Det foreligger også bias i de studiene hvor indexgruppen er basert på barn hospitalisert for alvorlig RSV-bronkiolitt. Det er naturlig å tenke seg at foreldre som har opplevd at barnet deres har lagt med ventilasjonsstøtte på isolat på sykehus, vil være mer oppmerksom på luftveissymptomer hos barnet sitt enn andre foreldre.

Med PCR-teknikk (polymerase chain reaction) kan man nå identifisere agens mye raskere og med større sikkerhet enn tidligere metoder basert på immunoassay. Nyere undersøkelser har avdekket at mange som er innlagt med alvorlig bronkiolitt, ikke bare er infisert med ett agens, men gjerne har flere parallelle infeksjoner. Den vanligste kombinasjonen er RSV og Rhinovirus, og noen studier tyder på at denne kombinasjonen har tendens til et mer alvorlig forløp. Andre studier tyder derimot på at kombinasjonen RSV og hMPV gir mest alvorlig forløp (32). Tendensen av dobbelinfeksjon varierer fra 5 – 10% hos barn med alvorlig bronkiolitt (4). Det er viktig å ta i betraktning at da de fleste av studiene på sammenhengen mellom RSV-infeksjon og astma ble utført, hadde de begrenset mulighet til å identifisere andre agens som Rhinovirus og hMPV (10).

Mye tyder på at Respiratorisk syncytialvirus har fått større oppmerksomhet i forhold til utvikling av astma enn fortjent. Dette fordi mange studier viser at agens har mindre å si for utfallet, enn tidligere antatt. Det er avdekket sterkere sammenheng mellom Rhinovirusinfeksjon og astma, enn RSV-infeksjon og astma. Det er mer graden av sykdom enn agens som predikerer sannsynligheten for utvikling av astma (3,25). I COAST-studien studerte de blant annet hvilken innvirkning virale luftveisinfeksjoner i første leveår hadde på utvikling av wheeze ved 3-års alder (31). Alle barna fikk tatt nasofarynxprøve (immunoassay) ved ved 2, 4, 6, 9 og 12 mnd, og ved tilfeller av akutt luftveisinfeksjon. Disse prøvene ble analysert for RSV, RV, Influenza A og B, Parainfluenza 1-4, Adenovirus og Picornavirus. Virus ble påvist i 32% av prøvene. Resultatene fra disse prøvene viste at Rhinovirus var påvist i 42% av virusprøvene, mens de resterende virusene varierte fra 0,5% (Picornavirus) til 8,5% (RSV). På bakgrunn av dette, konkluderte de med at wheeze pga Rhinovirus i første leveår var den sterkeste uavhengige prediktoren for fortsatt wheeze etter 3 år, hos barn med astma og/eller atopi i familiehistorien. Hele 63% av barn som hadde wheeze pga Rhinovirusinfeksjon i første leveår, hadde fortsatt episoder med wheeze etter 3 år, mot bare 20% for de andre

virusene (OR 6,6; $p < 0.0001$). Uavhengig av agens var det en sterk assosiasjon mellom graden av sykdom i første leveår og graden av wheeze etter 3 år (4,31).

Det er begrenset kunnskap om patogenesen til RSV-infeksjonen, fordi det er gjort relativt få studier på mennesker. Til tross for at det finnes en mengde studier som identifiserer enkelt nukleotid-polymorfismer som er involvert i alvorlighetsgraden av RSV-infeksjon, mangler disse studiene ofte en funksjonell vurdering. Forhåpentligvis vil utviklingen av nye analyseverktøy kunne fremme identifisering av spesifikke relevante loci, som bidrar vesentlig til en persons mottakelighet for RSV-infeksjon. Disse nye analyseverktøyene vil muligens bli utviklet gjennom fremskritt innen biostatistikk og bioinformatikk (9).

Barriæren mellom vårt indre, og miljøet rundt oss, er en essensiell del av det medfødte immunforsvaret. På samme måte som at hudens barriærefunksjon er viktig i patogenesen til atopisk dermatitt, kan man tenke seg at luftveienes barriærefunksjon er viktig i patogenesen til astma. Det er vist at mekanisk skade av luftveisepitelet, forårsaket av for eksempel tobakksrøyk, aeroallergener og tidligere virusinfeksjoner hemmer barriærefunksjonen. Ved Rhinovirusinfeksjon førte dette til økt viral replikasjon av og mer alvorlig infeksjon (3). Det er usikkert om denne mekanismen også gjelder for RSV-infeksjon.

Identifisering og karakterisering av gener som gir et menneske predisposisjon for komplekse sykdommer, er utfordrende. Man har tenkt at studie av hele det menneskelige genomet skal kunne gi svar på en rekke spørsmål, men utfordringen ligger i å kunne skille de få beskjedne signalene, fra et hav av bakgrunnsstøy. Moderne teknologi har kunnet avdekke hundretusener av enkelt nukleotidpolymorfismer, men vi mangler de rette verktøy til å kunne avdekke hvilke genetiske bidrag disse variasjonene har i utviklingen av vanlige sykdommer. Teknologien som behøves for å kunne analysere denne informasjonen ligger fortsatt et stykke frem i tid (10).

De fleste genetiske studier på sammenhengen mellom RSV-infeksjon og astmautvikling, er utført på enkeltgener. Gen-gen og gen-miljø interaksjoner kan være viktige determinanter for slike komplekse sammenhenger. Det er blant annet funnet signifikante gen-gen interaksjoner mellom IL-13 og IL-4R α , og signifikante gen-miljø interaksjoner mellom CD14 og endotoxiner (7,10). Epigenetikken beskriver interaksjoner mellom gen og miljø, det at enkelte av et individs genetiske egenskaper kun er relevante under spesifikke miljømessige forhold (10). Fra og med spedbarnsalderen er det en sårbar periode med vekst og utvikling av lungene og modning av immunforsvaret. Det er sannsynlig at gen-miljø interaksjoner vil være svært viktige når man skal avgjøre hvilken risiko RSV-infeksjon utgjør i utviklingen av astma hos barn. RSV-infeksjon som en miljømessig faktor, kan være mest avgjørende hos individer med spesifikke genotyper (7). Deler av svaret på hvorfor alvorlig bronkiolitt kan føre til astma, vil muligens kunne ligge i epigenetikken.

Mange av studiene og reviewartiklene postulerer at dersom forebygging av RSV-infeksjon fører til færre tilfeller av astma, vil dette tale for kausalitet fremfor en assosiasjon (6-8,15). Patogenesen til RS-viruset ligger i vertens overdrevne immunrespons forårsaket av aktiverte Th2 celler. Et forsøk på å lage vaksine mot RS-viruset fikk uheldig utfall. De som mottok vaksinen bestående av drept virus utviklet et kraftigere forløp ved en påfølgende RSV-infeksjon (opptil 80% måtte hospitaliseres med RSV-infeksjon, og to av barna som mottok vaksinen døde av infeksjonen) (8). Årsaken til dette var at vaksinen ikke induiserte produksjon av nøytraliserende antistoffer, men heller aktiverte virusspesifikke Th2-celler. Ved påfølgende infeksjon med RS-viruset, førte den sekundære responsen i Th2-cellene til produksjon av økte mengder IL-3, IL-4 og IL-5. Dette medførte forverret sykdomsforløp med økt bronkospasme, økt slimproduksjon og økt rekruttering av vevsødeleggende eosinofile granulocytter (27).

En annen måte å forebygge RSV-infeksjon på, er å gi profylaktisk immunglobulin mot viruset med Palivizumab (et humanisert monoklonalt antistoff mot RS-virusets F-protein). En av utfordringene er at Palivizumab (Synagis®) er noe av det dyreste legemiddelet som finnes på markedet. Palivizumab må gis i form av månedlige injeksjoner. I tillegg er det motstridende resultater på hvor effektiv Palivizumab er. I RSV-sesongen i 1996 og 1997 ble det gjennomført en større randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie, kalt "The IMpact-RSV study" (33). De testet om Palivizumab kunne redusere hospitalisering forårsaket av RSV-infeksjon hos høyrisikobarn. 1502 premature, med og uten bronkopulmonal dysplasi (BPD), fikk 5 månedlige injeksjoner med enten Palivizumab eller placebo. Barna ble fulgt i totalt 150 dager i RSV-sesong (30 dager etter siste dose). Totalt sett førte profylaksen til 55% reduksjon i hospitalisering pga RSV-infeksjon (4,8% hospitalisering i Palivizumabgruppen vs. 10,6% i placebogruppen). Reduksjonen var sterkest i Palivizumabgruppen uten BPD, hvor reduksjonen var på hele 78%. I Palivizumabgruppen med samtidig BPD var det 39% reduksjon i hospitalisering. Ulempen med denne studien er den korte oppfølgingstiden (33). Noen studier viser også at profylakse med Palivizumab kan redusere forekomsten av gjentakende wheeze, men det er motstridende resultater i forhold til hvor kostnadseffektivt bruken av dette legemiddelet er (8).

En alternativ metode for å forhindre/behandle RSV-infeksjon, er å blokkere virusets transkripsjon ved hjelp av "small interfering RNA" (siRNA). En formulering av siRNA, spesifisert for RSV protein-P (fosfoprotein), og en annen formulering rettet mot RSV NS1 (non-structural protein 1) mRNA viser lovende resultater i museforsøk. De er for øyeblikket i gang med fase-1 studier på mennesker (8).

Konklusjon

RSV-infeksjon som årsak til astma har fått mye oppmerksomhet. Gjennom en rekke prospektive kasus-kontrollstudier har man kunnet fastslå at alvorlig RSV-infeksjon gir økt risiko for utvikling av astma. Hvordan dette oppstår, har ikke et enkelt svar, men er en kompleks sammenheng mellom en rekke faktorer. Mye tyder derimot på at det ikke er noe særegent ved selve viruset som fører til økt astmarisiko. Det er heller den overdrevne immunresponsen som fører til varige endringer i luftveisepitelet slik at barnet blir mer sensitivt for aeroallergener. Denne overdrevne immunresponsen ser ut til å skje hos spesielt mottakelige individer, på et kritisk tidspunkt i modningen av lungene og immunforsvaret. Flere luftveisvirus har evnen til å trigge hyperresponsivitet. Alvorlig infeksjon med Rhinovirus har vist seg å ha sterkere sammenheng med utvikling av astma enn RS-viruset har. Spedbarn er mest sårbare før de er 6 mnd gamle. Slik at forebygging av infeksjoner med RSV og Rhinovirus i denne perioden, kan føre til at en senere infeksjon blir mindre alvorlig. Økt fokus på inntak av Vit-D hos mor i svangerskapet kan virke beskyttende mot RSV-infeksjon hos barnet. Epigenetisk forskning vil sannsynligvis i fremtiden kunne klargjøre deler av mekanismen mellom gjennomgått bronkiolitt og astma.

Referanseliste

1. Fjaerli HO, Farstad T, Tjade T. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized children in Akershus. *Tidsskr nor Laegeforen* 2000, Sep 10;120(21):2495-8.
2. www.uptodate.com, Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. Available from: http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=respiratory+syncytial+virus+infection&selectedTitle=1%7E130
3. Jackson DJ, Lemanske RF. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010, Nov;30(4):513-22, vi.
4. Halfhide C, Smyth RL. Innate immune response and bronchiolitis and preschool recurrent wheeze. *Paediatr Respir Rev* 2008, Dec;9(4):251-62.
5. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: A quantitative review. *Acta Paediatr* 2000, Jun;89(6):654-60.
6. Wennergren G, Kristjánsson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J* 2001, Dec;18(6):1044-58.
7. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011, Sep;9(9):731-45.
8. Mohapatra SS, Boyapalle S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clin Microbiol Rev* 2008, Jul;21(3):495-504.
9. Bueno SM, González PA, Riedel CA, Carreño LJ, Vásquez AE, Kalergis AM. Local cytokine response upon respiratory syncytial virus infection. *Immunol Lett* 2011, May;136(2):122-9.
10. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: A review and call for studies of gene-virus

interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, Jan 15;175(2):108-19.

11. Available from:

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6493&Main_6157=6287:0:25,5499&MainContent_6287=6493:0:25,6833&Content_6493=6441:82845::0:6446:103:::0:0.

12. Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS, Ibsen J, Iyore E, Jensen AM, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in east denmark. *Pediatr Infect Dis J* 1998, Nov;17(11):996-1000.

13. Drysdale SB, Milner AD, Greenough A. Respiratory syncytial virus infection and chronic respiratory morbidity - is there a functional or genetic predisposition? *Acta Paediatr* 2012, Nov;101(11):1114-20.

14. Witting HJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma; a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy* 1959;30(1):19-23.

15. Sigurs N. Clinical perspectives on the association between respiratory syncytial virus and reactive airway disease. *Respir Res* 2002;3 Suppl 1:S8-14.

16. Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: Recurrent wheezing or asthma? *Paediatr Respir Rev* 2009, Jun;10 Suppl 1:29-31.

17. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999, Aug 14;354(9178):541-5.

18. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, Jan 15;171(2):137-41.

19. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: A prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995, Apr;95(4):500-5.

20. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, May;161(5):1501-7.
21. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010, Dec;65(12):1045-52.
22. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: A systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2007, Aug;26(8):733-9.
23. Carlsen KH, Larsen S, Bjerve O, Leegaard J. Acute bronchiolitis: Predisposing factors and characterization of infants at risk. *Pediatr Pulmonol* 1987;3(3):153-60.
24. Fjaerli H-O, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993–2000: A population-based retrospective study. *BMC Pediatr* 2004, Dec;4(1):25.
25. Mikalsen IB, Halvorsen T, Øymar K. The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus. *Pediatr Allergy Immunol* 2012, Jun;23(4):391-8.
26. Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus—viral biology and the host response. *Journal of Infection* 2002, Jul;45(1):18-24.
27. Parham P. *The immune system*. 3rd ed. Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, an informa buisness; 2009i.
28. Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, Larsen AM, Lysdal SH, Aaby P, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009, Jan;123(1):131-137.e1.
29. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: A registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, Jun 15;179(12):1091-7.

30. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011, Jun;127(6):e1513-20.
31. Lemanske RF. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 Suppl 15:38-43.
32. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010, Mar;11(1):39-45; quiz 45.
33. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The impact-rsv study group. *Pediatrics* 1998, Sep;102(3 Pt 1):531-7.