

Definicja donosowej próby prowokacyjnej i donosowej próby prowokacyjnej alergenowej, klasyfikacja

Definition of nasal provocation test and nasal allergen challenge, classification

Bolesław Samoliński^{1,2}, Edyta Krzych-Fatta^{1,2}

¹Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

²Zakład Alergologii i Immunologii Klinicznej SPCSK w Warszawie, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 166–169

Streszczenie

Donosowa próba prowokacyjna może być definiowana jako metoda odtworzenia odpowiedzi górnych dróg oddechowych na naturalną ekspozycję na alergeny lub czynniki drażniące oraz prowadzenia badań nad patofizjologią chorób górnych dróg oddechowych przez testowanie potencjalnych mediatorów biochemicznych. Swoista donosowa próba prowokacyjna (zwana powszechnie donosową próbą prowokacyjną alergenową) służy sprawdzeniu reakcji układu immunologicznego na substancję o charakterze antygenowym, zwaną alergenem. Prowadzi do odtworzenia odpowiedzi górnych dróg oddechowych na naturalną ekspozycję na alergeny. Dodatni wynik swoistej donosowej próby prowokacyjnej może być IgE-zależny lub komórkowy eozynofilowy. Nieswoista próba prowokacyjna polega na zastosowaniu substancji lub czynników wpływających na nabłonek nosa, bez angażowania układu immunologicznego. Zwykle ma charakter mediatorowy i prowadzi do odpowiedzi ze strony układu współczulnego, przywspółczulnego, czuciowego oraz receptorów obecnych w nabłonku nosa, m.in. histaminowych, leukotrienowych, prostaglandynowych.

Słowa kluczowe: donosowa próba prowokacyjna, swoista, nieswoista, donosowa, dospojówkowa, dooskrzelowa próba prowokacyjna z alergenem.

Abstract

The nasal provocation test can be defined as a method for restoring the response of the upper airway to natural exposure to allergens or irritants and for research on pathophysiology of the upper airway by testing potential biochemical mediators. A specific nasal provocation test (commonly known as nasal challenge with allergen) is used to examine the reaction of the immune system to an antigenic substance known as an allergen. It restores the response of the upper airway to natural exposure to allergens. The positive result of a specific nasal challenge test can be either IgE-dependent or cellular (eosinophilic). A non-specific nasal provocation test involves the application of substances or agents affecting the patient's nasal epithelium without engaging the patient's immune system. The test normally acts as a mediator, leading to a response of the sympathetic system, the parasympathetic system, the sensory system and receptors present in the nasal epithelium, e.g. histamine, leukotriene, prostaglandin and other receptors.

Key words: nasal provocation test, specific and non-specific, nasal, ocular, bronchial provocation test.

Wprowadzenie

W diagnostyce nieżytów dróg oddechowych wykonywane są próby prowokacyjne. Służą one potwierdzeniu diagnozy choroby uczuleniowej, monitorowaniu tera-

pii lub ocenie przebiegu reakcji uczuleniowej w badaniach naukowych. W praktyce klinicznej próby te mają wiele ograniczeń. Jednorazowo można ocenić reakcję tylko na jeden alergen. Wynik testu często wzbudza wątpliwość, gdyż

Adres do korespondencji: Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

może przebiegać jak nieswoista reakcja na podany czynnik. Problemem jest powtarzalność prób prowokacyjnych.

Wielkość odczynu różni się za każdym razem i wymaga specjalnej standaryzacji. W prowokacjach donosowych istotne znaczenie ma naturalny cykl nosowy. Z tego względu:

- każda próba prowokacyjna powinna być konfrontowana z wynikiem testu skór nego lub badaniem przeciwciał IgE w surowicy;
- musi ona być zgodna z obrazem klinicznym, a więc i wywiadem przebiegu uczulenia;
- trzeba uwzględnić możliwość nieswoistej reakcji na podaną substancję poprzez wykonanie analogicznej próby z substancją obojętną, w której zawieszony jest alergen;
- należy dążyć do zastosowania obiektywnej techniki umożliwiającej ocenę ilościową wykonanej próby.

Próby prowokacyjne mogą być wykonywane tylko pod nadzorem lekarza alergologa, w przygotowanym do tego pomieszczeniu.

W celach diagnostycznych wykonuje się następujące próby prowokacyjne:

- dooskrzelową,
- donosową,
- dospojówkową,
- skórną.

Dooskrzelowa próba prowokacyjna jest najlepiej wystandaryzowana. Polega na inhalacji przez chorego roztworu alergenowego. Najczęściej używa się przygotowanych fabrycznie ekstraktów wodnych, bez dodatków konserwujących, o rozdrobnieniu kropli do wielkości 1–2 µm. Stosuje się różne rozcieńczenia, od małych do coraz większych, aby uniknąć nadmiernej reakcji, grożącej duszno-

ścią. Za dodatnią dooskrzelową próbę prowokacyjną uważa się zmniejszenie objętości wydechowej jednosekundowej (*forced expiratory volume in one second* – FEV₁) o 20%. Dooskrzelowa próba jest najmniej bezpieczna, gdyż może dojść do skurczu oskrzeli. Chory powinien pozostać pod obserwacją w szpitalu przez 12 godz.

Dospojówkowa próba prowokacyjna polega na podaniu roztworu alergenu dospojówkowo. W ciągu paru minut rozwija się zapalenie spojówki, manifestujące się świądem, pieczeniem, przekrwieniem i łzawieniem. Próba ta jest nieprzyjemna i jej ocena opiera się tylko na wizualnie stwierdzanych zmianach koloru spojówki. Jako kontrolę stosuje się roztwór wodny bez alergenu podawany do przeciwległego oka.

Donosowa próba prowokacyjna (DPP) polega na podaniu alergenu na powierzchnię błony śluzowej nosa w postaci roztworu lub na nasyconym alergenem płatkku bibuły. Można oceniać wielkość wysięku powstałego w wyniku próby, pobierając go za pomocą urządzenia ssącego lub poprzez pomiar ciężaru chusteczki donosowej przed wysiakiem i po wysiakiem w nią nosa. Inna metoda oceny donosowej próby prowokacyjnej polega na liczeniu kichnięć. Najbardziej obiektywna wydaje się metoda pomiaru zaburzeń przepływu przez nos przy użyciu rynometrii. Klasyczny obraz DPP wygląda następująco: w 1. min pojawia się świąd, w 2.–3. min rozpoczyna się kichanie, wzrost wydzieliny surowiczej, następnie ok. 10. min dochodzi do obrzęku błony śluzowej nosa. Objawy zaczynają ustępować po ok. 20–30 min.

Substancje używane do prób prowokacyjnych przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Substancje używane w donosowym teście prowokacyjnym i ich wpływ na objawy (wg Baraniuk i Kaliner, z Busse i Holgate 1995; 655) [2]

Substancja	Stymulacja nerwów czuciowych (świąd, kichanie)	Stymulacja parasympatyczna gruczołów wydzielniczych	Bezpośrednia stymulacja gruczołów	Przebieg plazmy	Obniżenie przepływów nosowych
metacholina	0	0	+	0	+
histamina	+	+	+	+	+
kapsaicyna	+	+	0	0	+
nikotyna	+	+	?	0	+
serotonina	+	+	?	?	+
substancja P:					
– zdrowi	0	0	?	?	0
– nieżyty nosa	0	0	?	+	+
CGRP (35 µg)	0	0	?	0	0
bradykinina:					
– zdrowi	0	0	0	+	+
– nieżyty nosa	+	+	+	+	+
alergeny	+	+	+	+	+
pikantne jedzenie	+	+	0	0	+

Donosowa próba prowokacyjna wymaga szerszego przedstawienia. W klinice chorób nosa ma istotne znaczenie. Wiele problemów nastręcza jej standaryzacja, dlatego powołano Komitet ds. Donosowej Próby Prowokacyjnej przy Międzynarodowym Towarzystwie Rynologicznym. Komitet ten, choć już obradował, nie przygotował jednak dokumentu, na którym można byłoby się oprzeć przy przygotowywaniu opracowania poświęconego próbom prowokacyjnym.

Problem standaryzacji donosowych prób prowokacyjnych został opracowany w 1990 r. przez Komitet Alergii Górnych Dróg Oddechowych (*Committee on Upper Airway Allergy*). Sprawozdanie z pracy tego Komitetu opublikowali w 1990 r. na łamach czasopisma *Journal of Allergy and Clinical Immunology* Druce i Schumacher [1].

Raport Komitetu Alergii Górnych Dróg Oddechowych

Definicja

Donosowa próba prowokacyjna może być definiowana jako metoda odtworzenia odpowiedzi górnych dróg oddechowych na naturalną ekspozycję na alergeny lub czynniki drażniące oraz prowadzenia badań nad patofizjologią chorób górnych dróg oddechowych przez testowanie potencjalnych mediatorów biochemicznych. Może służyć rozwiązywaniu problemów patofizjologii nosa – czy i jak nos pacjenta jest czuły na antygeny lub czynniki drażniące, określeniu ilościowej czułości oraz badaniu czynników, które wpływają na tę czułość.

W celu uzyskania efektu klinicznego aplikuje się donosowo występujące w środowisku chorego takie czynniki, jak: pyłki roślin i ich ekstrakty, kurz czy zimne powietrze. Ocenie podlegają powstające w wyniku próby objawy, tj.: zatkanie nosa, kichanie i wydzielina nosowa. Mogą one być porównane z obiektywnymi pomiarami oporów nosowych, nacieków komórkowych i uwalnianiem mediatorów.

Zastosowanie donosowej próby prowokacyjnej

Donosowa próba prowokacyjna może być użyta w celu potwierdzenia rozpoznania klinicznego, np. przy trudnościach interpretacyjnych testów skórnych i innych mediowanych przez immunoglobiny E (IgE) testów diagnostycznych, oraz jako metoda badawcza w ocenie reakcji na roztwory lub opary drażniących czynników chemicznych pochodzących ze środowisk uprzemysłowionych. W ocenie zjawisk fizjologicznych i patofizjologicznych mogą zostać zastosowane syntetyczne analogi, takie jak analogi neurohormonów, np. metacholina, fenylefryna, a także wybrane substancje antagonistyczne – antyhistaminiki czy antycholinergiki.

Można oceniać także skuteczność i bezpieczeństwo substancji leczniczych, które są podawane na błonę śluzową nosa. Można również testować wpływ leków (ogólno-

ustrojowych, podawanych doustnie) na wzmocnienie lub zahamowanie DPP, np. hamujący wpływ leków przeciwhistaminowych na alergenową lub histaminową DPP. Testem DPP bada się również wpływ wirusów i czynników antywirusowych, nosową i ogólnoustrojową reakcją na zanieczyszczenia środowiskowe ozonem, dwutlenkiem siarki i innymi gazami.

Donosowa próba prowokacyjna alergenowa

Donosowa próba prowokacyjna alergenowa (DPPA) jest bezpieczniejsza od dooskrzelowej. Może być stosowana tylko u pacjentów z nieżytym nosa i powinna mieć charakter ilościowy. W raporcie dyskutowany jest problem sposobu podawania alergenu na błonę śluzową nosa. Jego aplikacja w postaci kropli (objętość mniejsza niż 2 ml) nie powinna mieć miejsca z uwagi na brak możliwości przesłania depozycji podanego alergenu. Preferuje się atomizery tak kalibrowane, aby zmiany objętości aplikowanej donosowo nie przekraczały $\pm 10\%$ (lub z odchyleniem standardowym $\pm 4\%$). Stosuje się również krążki papierowe nasączone alergenem w ilości 10 μl .

Stężenia alergenu stosowane w DPPA są różne, w zależności od siły alergenowej ekstraktu i oczekiwanego stopnia nadwrażliwości chorego. W cytowanym raporcie autorzy posługują się starymi technikami opisu stężenia alergenowego. Podkreślają jednak, że wskazane jest stosowanie roztworów standaryzowanych. Zalecane stężenia dla pyłków traw wynoszą 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dializowanej suchej substancji podanej z atomizera, dającego każdorazowo dawkę 0,1 ml. Wskazuje się na możliwość 3–5-krotnego zwiększenia stężenia w stosunku do wartości początkowej. Gdy używa się krążka bibuły, zaleca się stosowanie stężenia 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ na dawkę na 4 mm dysku. Dopuszcza się również liofilizowane ekstrakty mieszane z laktozą. Sposób podania alergenu jest istotny, gdyż należy unikać jego penetracji do dolnych dróg oddechowych.

Ocena stanu nosa powinna być wykonana 20 min przed aplikacją substancji testowanej. Dłuższy czas wymagany jest dla osób, które są w okresie zaostrzenia alergii wziewnej, a badanie przeprowadza się w pomieszczeniu z oczyszczanym, klimatyzowanym powietrzem. Upośledzenie funkcji nosa oraz *priming effect* mogą uniemożliwić badanie w okresie pełnoobjawowym. Przed próbą prowokacyjną z alergenem należy wykonać badanie z roztworem kontrolnym. Kalkulacja powinna uwzględniać nieswoiste odczyny podczas próby. Powinny one mieć niewielki wpływ na rzeczywistą odpowiedź ze strony błony śluzowej nosa.

Autorzy raportu sugerują, aby próbę prowokacyjną przeprowadzać z zastosowaniem 5 rozcieńczeń alergenu. Żeby zapewnić powtarzalność i porównywalność prób prowokacyjnych u tego samego chorego oraz między pacjentami, powinny być zastosowane alergeny standaryzowane. Jeżeli ekstrakty alergenowe standaryzowane nie są

dostępne, to należy liofilizowany ekstrakt podzielić na wiele dawek, aby w przyszłości można było użyć tego samego, zawierającego możliwie identyczne stężenie alergenu do kolejnych prób prowokacyjnych.

Do objawów podlegających ocenie w próbie prowokacyjnej należą: świąd, kichanie, wydzielina nosowa i stopień blokady nosa. Ocena stopnia nasilenia tych dolegliwości może być zbyt subiektywna, dlatego powinna być uzupełniona przez wykorzystanie którejs z technik obiektywizujących wynik próby prowokacyjnej. Autorzy raportu preferują rynomanometrię aktywną przednią, jako najbardziej w tym czasie sprawdzoną technikę. Zalecają sumowanie wykonanej obustronnie próby prowokacyjnej i obustronny pomiar oporów nosowych, aby wyeliminować wpływ cyklu nosowego. Podkreślają również, że badanie rynomanometryczne nie jest wystarczające do pełnej oceny wyniku próby prowokacyjnej i musi być połączone z oceną kliniczną, gdyż poszczególni pacjenci różnią się między sobą stopniem natężenia obstrukcji przewodów nosowych, niezależnie od wykonanej próby prowokacyjnej. Ocena kliniczna może się opierać na pomiarach liczby kichnięć, nasileniu sekrecji wydzieliny nosowej, którą można zmierzyć, pomiarach liczby protein w tej wydzielinie, stężeniu mediatorów chemicznych czy pomiarach liczby komórek. Żadna z wymienionych technik nie jest jeszcze rutynowo stosowana w praktyce ambulatoryjnej.

Sugestie Komitetu dotyczące badań nad donosową próbą prowokacyjną

Nagromadzenie wiedzy o patofizjologii chorób nosa jest możliwe dzięki zastosowaniu różnych metod DPP. Ponieważ istnieją znaczne różnice w poszczególnych doniesieniach, Komitet nie rekomendował żadnej z używanych technik. Odniesienie zastosowanych technik do praktyki klinicznej jest nadal kontrowersyjne i wymaga dalszych badań. Wiele protokołów z DPPA nie odtwarza np. naturalnych warunków ekspozycji na alergeny. Z klinicznego punktu widzenia dla DPP wskazane jest określenie jej czułości i swoistości w zależności od:

- jednostki chorobowej,
- wrażliwości na alergen,
- wrażliwości na zanieczyszczenie środowiska.

Wynik powinien korelować z nasileniem objawów w trakcie naturalnej ekspozycji. Istnieją tylko nieliczne badania porównujące DPP z nasileniem objawów klinicznych w trakcie immunoterapii.

Konieczne jest zaprojektowanie dodatkowych badań mających na celu:

- ocenę sezonowych zmian czułości nosa mierzonej przez DPP u poszczególnych pacjentów,
- ocenę powtarzalności DPP,
- badanie zależności między DPP a parametrami oceny klinicznej i innymi testami, np. skórnymi czy pomiarami IgE.

Wskazane jest opracowanie techniki, która pozwoli na porównywanie DPP między różnymi pracowniami

poprzez standaryzację sposobu aplikacji alergenu i powtarzalności testu w zależności od nasilenia objawów.

W 1990 r. opublikowano również *Wytyczne do przeprowadzania nosowych testów prowokacyjnych z alergenami u pacjentów z chorobami górnych dróg oddechowych* Niemieckiego Towarzystwa ds. Badań Alergologicznych i Immunologicznych na łamach czasopisma *Allergologie* [4]. W wielu miejscach informacje znajdujące się w tej publikacji pokrywają się z informacjami zawartymi w przedstawionym raporcie.

Piśmiennictwo

1. Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. The Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 261-4.
2. Busse WW, Holgate ST. *Asthma et rhinitis*. Blackwell Scientific Publications, London 1995.
3. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow and airflow resistance. *Rhinology* 2000; 38: 1-6.
4. Bachert C, Berdel D, Enzmann H, et al. Richtlinien fuer die Durchfuehrung von nasalen Provokationstests mit Allergenen bei Erkrankungen der oberen Luftwege. *Allergologie* 1990; 13: 53-5.