

# Odpowiedź wczesna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem

The early reaction after nasal airway challenge with allergen

Bolesław Samoliński<sup>1,2</sup>, Piotr Rapiejko<sup>1,3</sup>

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

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

<sup>3</sup>Klinika Otolaryngologiczna Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, Centralny Szpital Kliniczny MON, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 170–172

## Streszczenie

Reakcja alergen–przeciwciało w błonie śluzowej nosa ma charakter natychmiastowy, a jej przebieg – złożony. Objawy chorobowe są wynikiem wpływu mediatorów na struktury naczyniowe, gruczołowe i nerwowe błony śluzowej. Autorzy omawiają procesy, jakie zachodzą w błonie śluzowej nosa we wczesnej fazie reakcji alergicznej.

**Słowa kluczowe:** alergia, błona śluzowa nosa, reakcja alergiczna, odpowiedź wczesna.

## Abstract

The allergen-antibody reaction that takes place in the nasal mucosa is an immediate and complex reaction. Nasal allergic symptoms are the result of the influence of mediators on neural, vascular and glandular structures of the nasal mucosa. The author describes reactions in the nasal mucosa in the early and late phase of the allergic reaction.

**Key words:** allergy, nasal mucosa, allergic reaction, early reaction.

Reakcja alergen–przeciwciało jest w błonie śluzowej nosa ostra i natychmiastowa, a jej przebieg ma wysoce złożony charakter. Pojawiające się objawy chorobowe są wypadkową interakcji uwolnionych mediatorów oraz struktur nerwowych, naczyniowych i gruczołowych błony śluzowej. Wczesna faza reakcji alergicznej jest wynikiem pobudzenia komórek (zwłaszcza mastocytów [1] i makrofagów [2]) opłaszczonych swoistymi immoglobulinami E (IgE). U chorych z silnym komponentem alergicznym w reakcji tej mogą uczestniczyć również bazofile. Związanie się kilku sąsiadujących na opłaszczonej komórce cząsteczek IgE zapoczątkowuje serię zjawisk biochemicznych prowadzących do wydzielania mediatorów zgromadzonych w ziarnistościach, takich jak histamina, enzymy proteolityczne i glikolityczne oraz heparyna, a także wytwarzania *de novo* takich mediatorów, jak prostaglandyna D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), leukotrien C<sub>4</sub> [3], adenozyzna i wolne rodniki tlenowe [4].

Mechanizm patofizjologiczny donosowej próby prowokacyjnej z alergenem wiąże się z wpływem mediatorów uwalnianych przez komórki, które biorą udział zarówno w zapaleniu typu alergicznego, jak i procesach nieswoistej nadreaktywności [5].

Objawy, jakie występują po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenami pyłku roślin, są zbliżone do tych wywołanych przez naturalną ekspozycję na alergeny pyłku roślin. Reakcja w trakcie próby różni się jednak od naturalnego przebiegu choroby, gdyż jest jednorazowa i nie naśladuje naturalnych, powtarzających się bodźców, na które narażony jest organizm chorego w trakcie sezonu pylenia [6].

W ciągu kilku minut po donosowej prowokacji alergenami u osób uczulonych dochodzi do wystąpienia objawów klinicznych. Do typowych zalicza się: wyciek wodnistej wydzieliny, zatkanie nosa, kichanie i niekiedy

---

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

świąd nosa [7]. Jako pierwszy objaw zwykle pojawia się kichanie i ewentualnie świąd, następnie wyciek wodnistej, wodojasnej wydzieliny, a w dalszym etapie upośledzenie drożności nosa.

Klasyczny obraz donosowej próby prowokacyjnej wygląda następująco: w 1. min pojawia się świąd, w 2.–3. min rozpoczyna się kichanie i wzrost wydzielania wydzieliny surowiczej, a ok. 10. min dochodzi do obrzęku błony śluzowej nosa [8]. Objawy zaczynają ustępować po ok. 20–30 min.

Po prowokacji alergenem dochodzi do aktywacji mastocytów [9], co prowadzi do wydzielania mediatorów (można je stwierdzić w wydzielinie błony śluzowej nosa), takich jak: histamina [6, 7, 10], PGD<sub>2</sub> [6, 7, 11], CysLT [13] i tryptazy [14, 15]. Uwalniane z aktywowanych komórek stymulują swoiste receptory nerwów czuciowych i naczyń krwionośnych w błonie śluzowej nosa. Stymulacja nerwów czuciowych wywołuje uczucie swędzenia, napady kichania, a także – poprzez odruchową stymulację eferentnych zakończeń nerwu błędnego – wyciek wodnistej wydzieliny z nosa [16].

U poszczególnych chorych po przeprowadzeniu prób prowokacyjnych obserwuje się znaczną różnorodność objawów i wydzielanych mediatorów. Może to świadczyć o indywidualnych różnicach w rodzaju i liczbie wydzielanych mediatorów. Ilość uwalnianej histaminy nie zawsze koreluje z nasileniem objawów [6, 7, 17, 18]. Stwierdzono jedynie zależność między nasileniem objawu a stężeniem histaminy w wydzielinie z nosa [18]. Silniejszą korelację obserwuje się często między wydzielaniem mediatorów lipidowych a obecnością objawów [6, 7, 17]. Istotne jest działanie receptorów dla leukotrienów cysteinylowych (*cystein leukotriene receptor* – CysLT), ponieważ leukotreiny są wydzielane dłużej i wpływają na długotrwałe upośledzenie drożności nosa [19].

We wczesnej fazie reakcji alergicznej rejestruje się zmniejszenie przepływu krwi przez błonę śluzową nosa [20], a najbardziej charakterystyczną cechą reakcji jest wysięk osocza związany zarówno ze zwiększeniem ilości wydzielanej z nosa wydzieliny, jak i z przekrwieniem błony śluzowej. Wysięk osocza jest całkowicie odwracalnym, niezwiązanym z uszkodzeniem naczyń procesem wypływu z naczyń osocza z zawartością białek o różnej wielkości [21, 22]. Wysięk zawiera wiele enzymów ważnych dla patogenyzy procesu zapalnego, takich jak kininy [23–25], mediatory naczyniowe, albumina, immunoglobuliny, obecna w osoczu histamina, mediatory prozapalne oraz składowe aktywowanego dopełniacza [26]. Obecność wszystkich wymienionych substancji można stwierdzić w wydzielinie z nosa (ARIA 2009).

Komórki nabłonka ulegają pobudzeniu natychmiast po próbie prowokacyjnej z alergenem. Można to stwierdzić na podstawie zwiększonej ekspresji cząsteczek przylegania [27]. Nie wiadomo jednak, czy komórki nabłonka są aktywowane bezpośrednio, czy poprzez mediatory uwalniane przez mastocyty (np. histaminę) [28, 29].

Świąd i kichanie są najważniejszymi objawami pobudzenia przez histaminę zakończeń nerwowych zlokalizowanych w złączach ścisłych między komórkami nabłonka. Wydzielanie gruczołów jest bezpośrednio stymulowane przez agonistów  $\alpha$ -adrenergicznych i cholinergicznymi [30, 31].

We wczesnej fazie reakcji alergicznej mastocyty i komórki nabłonka uwalniają wiele czynników o działaniu chemotaktycznym (cytokiny i mediatory LTB<sub>4</sub> [12, 32]) oraz czynnik aktywujący płytki (*platelet-activating factor* – PAF) [10, 33]. Prowadzi to do rozwoju złożonego procesu zapalnego. W krótkim czasie po rozpoczęciu reakcji pojawiają się nacieki złożone z różnych komórek zapalnych [34]. Objawy kliniczne reakcji natychmiastowej ustępują zwykle po kilkunastu minutach, rzadziej po kilku godzinach. Reakcja natychmiastowa może jednak mieć dalszy ciąg, jako tzw. faza późna (*late phase reaction*), w postaci nawrotu objawów, które osiągają maksimum między 6. a 12. godz.

#### Piśmiennictwo

- Murray JJ, Tonnel AB, Brash AR, et al. Prostaglandin D2 is released during acute allergic bronchospasm in man. *Trans Assoc Am Physicians* 1985; 98: 275-28.
- Tonnel AB, Joseph M, Gosset P, et al. Stimulation of alveolar macrophages in asthmatic patients after local provocation test. *Lancet* 1983; 1: 1406-8.
- Wenzel SE, Westcott JY, Smith HR, Larsen GL. Spectrum of prostanoid release after bronchoalveolar allergen challenge in atopic asthmatics and in control groups. An alteration in the ratio of bronchoconstrictive to bronchoprotective mediators. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 450-7.
- Comhair SA, Bhathena PR, Dweik RA, et al. Rapid loss of superoxide dismutase activity during antigen-induced asthmatic response. *Lancet* 2000; 355: 624.
- Pipkorn U. Hay fever: in the laboratory and at natural allergen exposure. *Allergy* 1988; 8: 41-4.
- Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 597-602.
- Lebel B, Bousquet J, Morel A, et al. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 869-77.
- Samoliński B. Diagnostyka chorób alergicznych górnych dróg oddechowych. W: Zawisza E, Samoliński B (red.). *Choroby alergiczne*. PZWL, Warszawa 1998.
- Gomez E, Corrado OJ, Baldwin DL, et al. Direct in vivo evidence for mast cell degranulation during allergen-induced reactions in man. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 637-45.
- Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E, et al. Behavior and clinical relevance of histamine and leukotrienes C4 and B4 in grass pollen induced rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 357-62.
- Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP. Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 924-35.

12. Shaw RJ, Fitzharris P, Cromwell O, et al. Allergen-induced release of sulphidopeptide leukotrienes (SRS-A) and LTB4 in allergic rhinitis. *Allergy* 1985; 40: 1-6.
13. Miadonna A, Tedeschi A, Arnoux B, et al. Evidence of PAF-ace-ther metabolic pathway activation in antigen challenge of upper respiratory airways. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 142-7.
14. Castells M, Schwartz LB. Tryptase levels in nasal-lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 348-55.
15. Juliusson S, Holmberg K, Baumgarten CR, et al. Tryptase in nasal lavage fluid after local allergen challenge. Relationship to histamine levels and TAME-esterase activity. *Allergy* 1991; 46: 459-65.
16. Romański B, Bartuzi Z. Pyłkowica. W: *Alergia i nietolerancja pokarmów*. Śląsk, Katowice 2004.
17. Meslier N, Braunstein G, Lacronique J, et al. Local cellular and humoral responses to antigenic and distilled water challenge in subjects with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 617-24.
18. Baroody FM, Ford S, Proud D, et al. Relationship between histamine and physiological changes during the early response to nasal antigen provocation. *J Appl Physiol* 1999; 86: 659-68.
19. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): 147-334.
20. Holmberg K, Bake B, Pipkorn U. Nasal mucosal blood flow after intranasal allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 541-7.
21. Eccles R. Plasma exudation in rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 319-20.
22. Kowalski ML. Immunopatoogeneza alergii atopowej. W: *Immunologia kliniczna*. Kowalski ML (red.). Mediton, Łódź 2000.
23. Proud D, Togias A, Naclerio RM, et al. Kinins are generated in vivo following nasal airway challenge of allergic individuals with allergen. *J Clin Invest* 1983; 72: 1678-85.
24. Baumgarten CR, Togias AG, Naclerio RM, et al. Influx of kininogens into nasal secretions after antigen challenge of allergic individuals. *J Clin Invest* 1985; 76: 191-7.
25. Baumgarten CR, Nichols RC, Naclerio RM, et al. Plasma kallikrein during experimentally induced allergic rhinitis: role in kinin formation and contribution to TAME-esterase activity in nasal secretions. *J Immunol* 1986; 137: 977-82.
26. Andersson M, Michel L, Lull JB, Pipkorn U. Complement activation on the nasal mucosal surface – a feature of the immediate allergic reaction in the nose. *Allergy* 1994; 49: 242-5.
27. Canonica GW, Ciprandi G, Buscaglia S, et al. Adhesion molecules of allergic inflammation: recent insights into their functional roles. *Allergy* 1994; 49: 135-41.
28. Campbell A, Vignola A, Chanez P, et al. Low-affinity receptor for IgE on human bronchial epithelial cells in asthma. *Immunology* 1994; 82: 506-8.
29. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, et al. Activation by histamine of bronchial epithelial cells from nonasthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 411-7.
30. Mullol J, Rieves RD, Baraniuk JN, et al. The effects of neuropeptides on mucous glycoprotein secretion from human nasal mucosa in vitro. *Neuropeptides* 1992; 21: 231-8.
31. Mullol J, Raphael GD, Lundgren JD, et al. Comparison of human nasal mucosal secretion in vivo and in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 584-52.
32. Freeland HS, Pipkorn U, Schleimer RP, et al. Leukotriene B4 as a mediator of early and late reactions to antigen in humans: the effect of systemic glucocorticoid treatment in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 634-42.
33. Klementsson H, Andersson M. Eosinophil chemotactic activity of topical PAF on the human nasal mucosa. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 295-9.
34. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Cytologic changes in the nasal secretions during the immediate nasal response. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 1103-12.