

# Donosowa próba prowokacyjna z alergenem

## Nasal allergen challenge

Bolesław Samoliński, Edyta Krzych-Fałta

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Katedra Zdrowia Publicznego i Środowiskowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

---

### STRESZCZENIE

Donosowa próba prowokacyjna z alergenem odgrywa istotną rolę w diagnostyce różnicowej nieżytów nosa. Jako jedyna w grupie dostępnych metod diagnostyki ryнологicznej i alergologicznej jest pomocna w rozpoznaniu lokalnej reakcji alergicznej, której częstość występowania wynosi do 20% wszystkich nieżytów nosa. Donosowa próba prowokacyjna z alergenem niejednokrotnie rozstrzyga o kwalifikacji do dalszego leczenia, w tym do immunoterapii alergenowej. Warunkiem uzyskania wiarygodnego wyniku i bezpieczeństwa prowokacji jest ścisłe stosowanie się do procedury badania.

### SŁOWA KLUCZOWE

donosowa próba prowokacyjna, alergiczny nieżyt nosa, lokalny alergiczny nieżyt nosa.

### ABSTRACT

A nasal challenge test with an allergen plays an important role in the differential diagnosis of rhinitis. As the only one in the group of available methods of rhinological and allergy diagnostics, it is helpful in diagnosing a local allergic reaction, whose incidence rate is up to 20% of all rhinitis cases. A nasal challenge test with an allergen frequently decides about further eligibility for treatment, including eligibility for allergen immunotherapy. A prerequisite for obtaining a reliable result and the safety of the provocation is strict adherence to the test procedure.

### KEY WORDS

nasal allergen challenge, allergic rhinitis, local allergic rhinitis.

---

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Edyta Krzych-Fałta, Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Katedra Zdrowia Publicznego i Środowiskowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa, e-mail: [edyta.krzych-falta@wum.edu.pl](mailto:edyta.krzych-falta@wum.edu.pl)

## WPROWADZENIE

Zgodnie z Raportem Komitetu Alergii Górnych Dróg Oddechowych donosowa próba prowokacyjna jest definiowana jako „metoda stosowania do odtworzenia odpowiedzi górnych dróg oddechowych na naturalną ekspozycję na alergeny lub czynniki drażniące oraz w celu prowadzenia badań nad patofizjologią chorób górnych dróg oddechowych przez testowanie potencjalnych mediatorów biochemicznych” [1, 2], która stanowi również istotny element składowy diagnostyki różnicowej nieżytów nosa [3], w tym lokalnego alergicznego nieżytu nosa (*local allergic reaction*) [4–8]. Szacuje się, że izolowana lokalna reakcja alergiczna w obrębie błony śluzowej nosa stanowi średnio 8–20% wszystkich nieżytów nosa [9–11]. Ze względu na dane z badania ECAP (*Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce*), według których nieżyty nosa występują u blisko 39% Polaków, grupa z lokalnym alergicznym nieżytem nosa stanowi ok. 3–8% polskiej populacji [12]. W tej grupie kontakt z alergenem wziewnym odpowiada za pojawianie się charakterystycznych objawów alergii nosa, przy ujemnych wynikach standardowych badań alergologicznych (punktowe testy skórne i sIgE) (ryc. 1). W związku z ujemnymi wynikami badań lokalny alergiczny nieżyt nosa diagnozowany jest często jako niealergiczny nieżyt nosa. Ważne jest, aby ustalić poprawne rozpoznanie, gdyż w grupie badanych z lokalnym alergicznym nieżytem nosa często stwierdza się dobrą odpowiedź na leczenie lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami donosowymi. Można ponadto się spodziewać złagodzenia dolegliwości wskutek zastosowania immunoterapii alergenowej (*allergen immunotherapy* – AIT) [10].

Donosowe próby prowokacyjne ze względu na rodzaj czynnika wywołującego dzieli się na:

- swoiste, zwane alergenowymi (DPPA), z udziałem układu immunologicznego,
- nieswoiste, o charakterze mediatorowym, w których obserwuje się odpowiedź ze strony układu współczulnego, przywspółczulnego i czuciowego [1].

W alergologii znaczenie diagnostyczne ma DPPA, w przebiegu której kontakt substancji testującej z nabłonkiem jamy nosowej wywołuje charakterystyczną miejscową reakcję alergiczną z objawami histaminozależnymi fazy wczesnej (20–30 minut od zadziałania bodźca) oraz z dominującym obrzękiem i nadreaktywnością błony śluzowej nosa w fazie późnej (4–48 godzin) [1, 13, 14].

## WSKAZANIA

Wskazaniami do wykonania próby prowokacji z alergenem są następujące sytuacje kliniczne [1]:

- rozbieżność pomiędzy wywiadem a wynikami standardowych badań diagnostycznych,

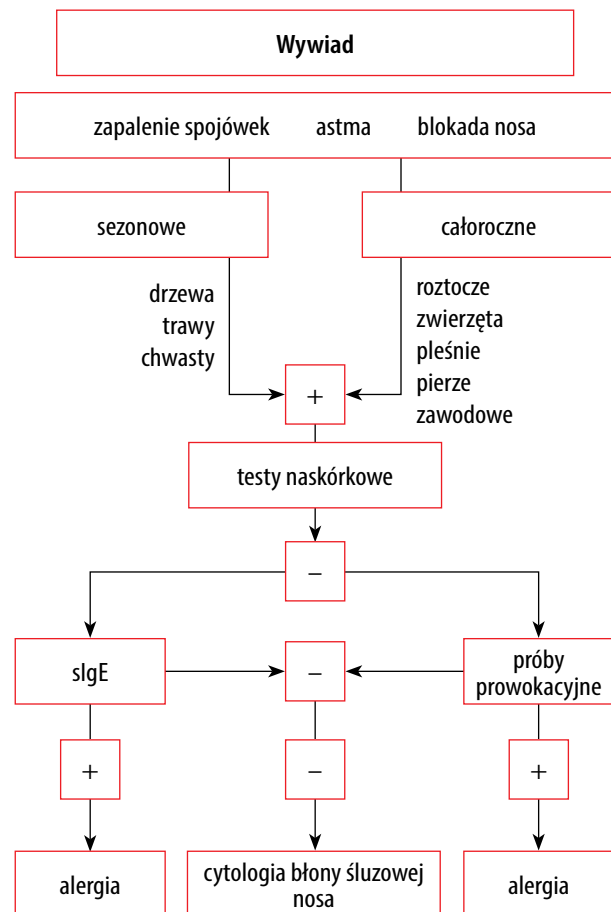
- alergia wieloważna – w celu potwierdzenia najistotniejszego klinicznie alergenu i wskazania alergenu, na który powinna być zastosowana immunoterapia,
- rozstrzygnięcie między lokalnym alergicznym nieżytem nosa a niealergicznym nieżytem nosa.

## PRZECIWWSKAZANIA

Przeciwwskazania bezwzględne do wykonania DPPA obejmują: przebytą reakcję anafilaktyczną o charakterze ogólnym, przeciwwskazania do podania adrenaliny, zaostrzenie choroby alergicznej, ciężką niekontrolowaną astmę oskrzelową i inne przewlekłe choroby obturacyjne płuc, ostrą infekcję bakteryjną lub wirusową nosa i zatok przynosowych, ciężkie postaci choroby ogólnoustrojowej (nowotwory złośliwe, choroby autoimmunologiczne), immunoterapię ogólną, chorobę niedokrwienną serca, ciążę i wiek poniżej 3 lat [15, 16].

## SPOSÓB PRZEPROWADZENIA

Sposób przeprowadzenia donosowej próby prowokacyjnej z alergenem przedstawiono na rycinie 2.



RYCINA 1. Schemat diagnostyki różnicowej chorób alergicznych [3]

**aklimatyzacja (20–30 minut)** —> samoocena (skala VAS, punktowa) + obiektywna technika badania drożności nosa (*opcjonalnie spirometria*) —> donosowo **roztwór płynu kontrolnego** —> po upływie 15 minut samoocena (skala VAS, punktowa) + obiektywna technika badania drożności nosa —> donosowo **alergen** —> po upływie 15 minut samoocena (skala VAS, punktowa) + obiektywna technika badania drożności nosa (*opcjonalnie spirometria*) —> po upływie 4 godzin samoocena (skala VAS, punktowa) + obiektywna technika badania drożności nosa (*opcjonalnie spirometria*)

**RYCINA 2.** Schemat donosowej próby prowokacyjnej z alergenem – modyfikacja na podstawie [1]

Przed wykonaniem próby należy zachować odpowiednie okresy karencji leków, które mogą wpływać na jej wynik (tab. 1) [17]. Wymagane są stałe warunki w pomieszczeniu, w którym przeprowadza się badanie, takie jak temperatura 20–22°C, wilgotność 35–45%, minimalizacja narażenia na substancje drażniące, w tym alergeny. Konieczna jest wstępna aklimatyzacja pacjenta do warunków panujących wewnątrz pomieszczenia przez minimum 20 minut. Jeżeli badanie przeprowadza się u chorego w okresie zaostrzenia objawów alergii wziewnej, czas aklimatyzacji powinien być dłuższy [18].

Następnie dokonuje się wyjściowej oceny subiektywnych objawów klinicznych w skali wizualno-analogowej (VAS 1–100 – pomiar za pomocą 10-centymetrowej linijki) lub za pomocą punktowej skali objawów (0–3 pkt) (tab. 2) [19] oraz oceny drożności nosa za pomocą przynajmniej jednego obiektywnego badania czynnościowego górnego odcinka układu oddechowego. Jego wyjściowy pomiar służy do oceny nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa. Można także dokonać oceny czynnościowej dolnego odcinka układu oddechowego (spirometria podstawowa, bez testu bronchodylatacyjnego). W dalszej kolejności aplikuje się donosowo roztwór kontrolny (najczęściej 0,9-procentowy roztwór NaCl), monitorując objawy subiektywne i badanie czynnościowe górnego odcinka układu oddechowego.

**TABELA 1.** Okres karencji leków przed wykonaniem próby prowokacji donosowej i dospojówkowej [17]

Droga podania	Leki	Rekomendacje EAACI 2017
miejscowo	przeciwhistaminowe (H1)	2 doby
	stabilizujące komórkę tuczną	2 doby
	glikokortykosteroidy	2 doby
	NSAIDs <sup>2</sup>	7 dni
	CsA <sup>3</sup>	7 dni
ogólnie	przeciwhistaminowe (H1)	7 dni <sup>1</sup>
	glikokortykosteroidy	14 dni
	przeciwleukotrienowe	21 dni

<sup>1</sup>ketotifen 21 dni, <sup>2</sup>niesteroidowe leki przeciwzapalne – dotyczy tylko leków ocznych, <sup>3</sup>cyklosporyna A – dotyczy tylko leków ocznych.

Donosową próbę prowokacyjną z alergenem przeprowadza się ze standaryzowanym preparatem alergenowym, najczęściej z alergenami pyłku roślin, roztoczy kurzu domowego, alergenami odzwierzęcymi i grzybami pleśniowymi. Substancję testującą aplikuje się jednorazowo za pomocą atomizera do obu nozdrzy. Ważna jest technika minimalizująca możliwe ryzyko inhalacji alergenu do dolnych dróg oddechowych. W tym celu zatrzymuje się oddech na wdechu, a głowa powinna być przygięta do klatki piersiowej. Badanie przeprowadza się wg załączonego schematu przedstawionego na rycinie 2. Najnowsze wytyczne Komitetu ds. Standaryzacji Donosowych Prób Prowokacyjnych z Alergenem podkreślają potrzebę ponownej oceny po aplikacji alergenu w odstępie 10 minut przez kolejne 30 minut w sytuacji wątpliwie dodatniej DPPA [15].

## OCENA ODPOWIEDZI

Oceny odpowiedzi na DPPA dokonuje się na podstawie subiektywnych objawów klinicznych oraz obiektywnych technik badania drożności nosa i jej zmienności za pomocą dostępnych narzędzi.

Do subiektywnych objawów klinicznych ze strony nosa zalicza się świąd, wyciek wodnistej wydzieliny, blokadę nosa, a ze strony oka – zaczerwienienie spojówek, świąd, łzawienie (tab. 2). Dodatkowo można weryfikować objawy pozanosowe, takie jak świąd gardła, chrypka, kaszel i duszność.

Techniki badania drożności nosa dzieli się na bezpośrednie i pośrednie. Preferowane są techniki bezpośrednie,

**TABELA 2.** Skala punktowa oceny objawów alergicznego nieżytu nosa [1]

Objawy nosowo-spojówkowe	Punkcja
świąd nosa	0–3
napadowe kichanie	0–3
wyciek wodnistej wydzieliny z nosa	0–3
blokada nosa	0–3
zaczerwienienie spojówek	0–3
łzawienie	0–3

<sup>1</sup>Punkcja: 0 – brak objawów, 1 – objawy obecne, o łagodnym nasileniu, 2 – objawy obecne, o umiarkowanym nasileniu, 3 – objawy obecne, o znacznym nasileniu.

takie jak rynomanometria, rymetria akustyczna, dla których istnieją wystandaryzowane normy wyników. Dla części badań opracowano jedynie szacunkowe normy wyników, np. maksymalny przepływ nosowy wdechowy (*peak nasal inspiratory flow* – PNIF). W tej grupie znajdują się też rzadziej stosowane badania, takie jak rynostereometria, ry-nospirografia lub stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym z górnych dróg oddechowych. Do technik pośrednich zalicza się ocenę stopnia osadzania się pary wodnej na metalowej płytce podstawionej pod nozdrza podczas fazy wydechu za pomocą lusterka Glatzela.

## INTERPRETACJA WYNIKÓW

Za dodatni wynik DPPA przyjmuje się jednoczesne spełnienie obu kryteriów: 1) nasilenie objawów ze strony nosa i/lub oczu w porównaniu z oceną wyjściową oraz 2) dodatni wynik w badaniu czynnościowym potwierdzający upośledzenie przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe. Za najbardziej wiarygodne uznaje się wyniki pomiaru za pomocą badań wystandaryzowanych. W rynomanometrii aktywnej przedniej za wynik dodatni przyjmuje się zmniejszenie przepływu powietrza o  $\geq 40\%$  lub wzrost oporu dla przepływu powietrza o  $\geq 60\%$  (ryc. 3). W rymetrii akustycznej za wynik dodatni przyjmuje się zmniejszenie przekroju poprzecznego jamy nosa (*cross sectional area* – CSA) o  $\geq 29\text{--}40\%$  w stosunku do stanu po podaniu roztworu kontrolnego [15, 20]. W przypadku pozostałych technik, dla których istnieją normy szacunkowe, interpretacja wyników nie jest tak jednoznaczna (np. dla PNIF przyjmuje się zmniejszenie o 20–40% w stosunku do wartości wyjściowej). Ponieważ wymienione techniki badania drożności nosa oceniają jedynie blokadę jamy nosa, do kompleksowej oceny DPPA niezbędna jest równoległa analiza subiektywnych odczuć w zakresie powyższych objawów, zwłaszcza świą-

du nosa, kataru i napadów kichania, w skali punktowej lub wizualno-analogowej [15, 21].

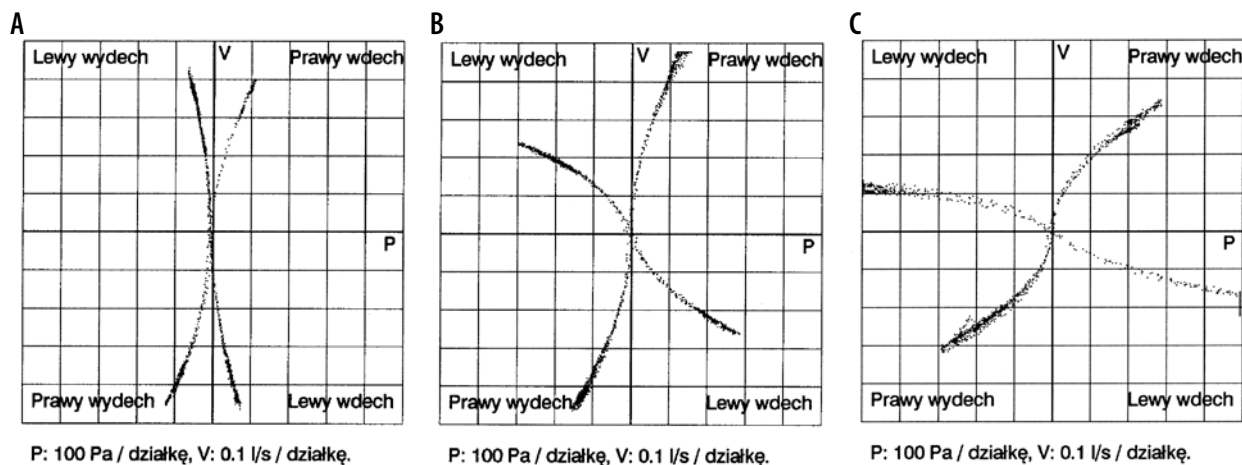
## BEZPIECZEŃSTWO

Donosowa próba prowokacyjna z alergenem jest powszechnie uznawana za metodę bezpieczną [1]. Może być przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych. Powinna jednak być nadzorowana przez wykwalifikowany personel alergologiczny, z uwzględnieniem przeciwwskazań bezwzględnych i względnych [22] zawartych w Polskich standardach prób prowokacyjnych [1], przez co zmniejsza się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należą do nich: świąd i obrzęk części nosowej gardła, niedrożność trąbki słuchowej objawiająca się jako uczucie zatkanego ucha, zapalenie zatok, zapalenie spojówek, objawy ze strony krtani, kaszel, skurcz oskrzeli, uogólniona reakcja anafilaktyczna [23]. W przypadku wystąpienia charakterystycznych objawów ogólnej reakcji anafilaktycznej powinno się wdrożyć działania na rzecz ratowania życia i zdrowia pacjenta zgodnie z obowiązującymi procedurami.

Nie wolno zapominać, że u pacjentów z rozpoznaniem alergicznym nieżytem nosa występuje ryzyko przeniesienia procesu zapalnego z górnych dróg oddechowych na dolne drogi oddechowe, zwłaszcza w fazie późnej reakcji alergicznej. U podłoża tej reakcji stwierdza się obecność komórek eozynofilowych zarówno w nabłonku nosa, jak i śluzówki drzewa oskrzelowego [24–29], co uzasadnia przeprowadzenie jednocześnie z DPPA także oceny czynnościowej dolnej części układu oddechowego [15, 30–32].

## PODSUMOWANIE

Zastosowanie alergenu na okolicę głowy małżowiny nosowej dolnej w przebiegu DPPA wywołuje swoistą, lokalną reakcję alergiczną (wstrząsową), która dostarcza



**RYCINA 3.** Donosowa próba prowokacyjna z alergenem w ocenie rymetria akustyczną: A – badanie pierwsze, B – badanie po podaniu roztworu kontrolnego, C – badanie po prowokacji alergenem

cennych informacji o stanie zdrowia pacjenta uczulonego na alergeny wziewne. Jako jedna z nielicznych metod w schemacie diagnostyki różnicowej rozstrzyga ostatecznie o dalszym postępowaniu leczniczym, szczególnie w przypadku rozbieżności pomiędzy wywiadem a wynikami standardowych badań alergologicznych. Z tego powodu DPPA może w wielu sytuacjach być badaniem rozstrzygającym w postępowaniu kwalifikującym chorego do AIT.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Samoliński B, Rapiejko P, Krzych-Fałta E, et al. Standardy wykonywania donosowych prób prowokacyjnych. *Postep Dermatol Alergol* 2010; 27: 149-61.
- Samoliński B. Analiza wyników rymetrii akustycznej na potrzeby diagnostyki rynoalergologicznej. *Scholar*, Warszawa 1998.
- Samoliński B, Arcimowicz M. *Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN)*. Warszawa 2014.
- Rondón C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study. *Allergy* 2018; 73: 470-8.
- Zicari AM, Occasi F, Di Fraia M, et al. Local allergic rhinitis in children: novel diagnostic features and potential biomarkers. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30: 329-34.
- Altıntoprak N, Kar M, Bayar Muluk N, et al. Update on local allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 87: 105-9.
- Buntarickpornpan P, Veskitkul J, Pacharn P, et al. The proportion of local allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 574-9.
- Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rondón C. Local allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 321-32.
- Mazurek H, Modrzyński M. Test donosowej próby prowokacyjnej z alergenem na tle innych badań diagnostycznych. *Postep Dermatol Alergol* 2010; 27: 193-5.
- Rondón C, Campo P, Herrera R, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 28: 1192-7.
- Rondón C, Fernández J, López S, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1005-11.e1.
- Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, et al. Epidemiologia chorób w Polsce (ECAP). *Alergol Pol* 2014; 1: 10-8.
- Samoliński B, Rapiejko P. Odpowiedź wczesna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. *Postep Derm Alergol* 2010; 27: 170-2.
- Samoliński B, Rapiejko P. Odpowiedź późna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. *Postep Derm Alergol* 2010; 27: 173-6.
- Agué J, Vent J, Agache I, et al. Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy* 2018; 73: 1597-608.
- Chełmińska M, Chełmiński K. Przeciwwskazania do wykonania donosowych prób prowokacyjnych. *Postep Derm Alergol* 2010; 27: 196-7.
- Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, et al.; Interest Group on Ocular Allergy (IGOA) from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Conjunctival allergen provocation test: guidelines for daily practice. *Allergy* 2017; 72: 43-54.
- Samoliński B, Krzych-Fałta E. Metody pomiaru donosowych prób prowokacyjnych z alergenem. *Postep Derm Alergol* 2010; 27: 202-10.
- Hoffmann HJ, Valovirta E, Pfaar O, et al. Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy. *Allergy* 2017; 72: 1022-34.
- Ganslmayer M, Spertini F, Rahm F, et al. Evaluation of acoustic rhinometry in a nasal provocation test with allergen. *Allergy* 1999; 54: 974-9.
- Malm L, Gerth van Wijk, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* 2000; 38: 1-6.
- Emeryk A, Chełmińska M, Chełmiński K. Wskazania do donosowych prób prowokacyjnych z alergenem. *Postep Derm Alergol* 2010; 27: 188-92.
- Buczyłko K, Chełmiński K, Chełmińska M. Bezpieczeństwo wykonywania donosowych prób prowokacyjnych, znaczenie dla choroby zasadniczej, powikłania, postępowanie. *Postep Derm Alergol* 2010; 27: 198-201.
- Samoliński B, Sybilski A. Znaczenie stanów zapalnych błony śluzowej nosa w astmie oskrzelowej. *Postep Derm Alergol* 2010; 27: 223-9.
- Blair H. Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. *Arch Dis Child* 1997; 52: 613-9.
- Settipane GA. Allergic rhinitis-update. *Otolaryngology Head Neck Surg* 1986; 94: 470-4.
- Leynaert B, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-8.
- Mullen WV, Wydner CT. Experimental lesion of lung produced by the inhalation of fluid from the nose and throat. *Am Rev Tuberc* 1920; 4: 6840-3.
- Durham SR, Gould HJ, Hamid Q. Local IgE and nasal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 128-30.
- Ji J, Wang Q, Zhang Y, et al. Changes in small airway function in rhinitis without asthma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2015; 29: 1864-7.
- Krzych-Fałta E, Namysłowski A, Sybilski A, et al. Practical implications of nasal allergen provocation testing. *Alergol Pol* 2015; 2: 59-64.
- Krzych-Fałta E, Piekarska B, Sybilski A, et al. The safety of nasal allergen challenge test assessed in lower airways. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2015; 14: 581-8.