

Test prowokacji dospojówkowej alergenem

Conjunctival allergen provocation test

Monika Jędrzejczak-Czechowicz, Marek L. Kowalski

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Test prowokacji dospojówkowej alergenem ma zastosowanie w diagnostyce sezonowego alergicznego zapalenia spojówek i całorocznego alergicznego zapalenia spojówek, a także w wybranych przypadkach wiosennego zapalenia rogówki i spojówek oraz atopowego zapalenia rogówki i spojówek. Test prowokacji dospojówkowej alergenem jest przydatnym narzędziem w ocenie specyficznej odpowiedzi spojówkowej u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku chorób alergicznych narządu wzroku i z ujemnymi wynikami SPT lub sIgE. Wykorzystuje się go w alergii wieloważnej (wybór najbardziej istotnego alergenu stanowi podstawę rozpoczęcia immunoterapii w sezonowym alergicznym zapaleniu spojówek oraz całorocznym alergicznym zapaleniu spojówek). Na bezpieczeństwo testu prowokacji dospojówkowej alergenem składają się odpowiednie warunki jego przeprowadzenia oraz wnikliwa ocena przeciwwskazań.

SŁOWA KLUCZOWE

test prowokacji dospojówkowej alergenem, alergiczne zapalenie spojówek.

ABSTRACT

Conjunctival provocation test is used in the diagnostics of the seasonal allergic conjunctivitis and perennial allergic conjunctivitis but also in some cases of the vernal keratoconjunctivitis and atopic keratoconjunctivitis. Conjunctival provocation test is an useful tool in the assessment of the specific conjunctival reaction in patients with a positive medical history regarding allergic eye diseases but with a negative SPT and sIgE results. It is also used in the polyvalent allergy (the choice of the most clinically relevant allergen is crucial for introducing immunotherapy in seasonal and perennial allergic conjunctivitis). The safety of the test consists of the appropriate conditions for its performance and the insightful assessment of contraindications.

KEY WORDS

conjunctival allergen provocation test, allergic conjunctivitis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Monika Jędrzejczak-Czechowicz, Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, e-mail: monikajedrzejczak@hotmail.com

WPROWADZENIE

Test prowokacji dospojówkowej alergenem (*conjunctival allergen provocation test* – CAPT), nazywany również dospojówkową prowokacją alergenową (*conjunctival allergen challenge* – CAC), polega na miejscowej aplikacji alergenu, w wyniku której u osoby uczulonej rozwija się swoista, IgE-zależna, lokalna reakcja alergiczna w obrębie spojówki. Pojawiają się objawy analogiczne do występujących po naturalnej ekspozycji, takie jak przekrwienie i obrzęk spojówek, obrzęk powiek, świąd i łzawienie [1–3].

Klasyfikacja chorób alergicznych narządu wzroku ze względu na ich mechanizmy jest dość złożona, a ich specyfika często wymaga współpracy okulisty i alergologa [4]. Test prowokacji dospojówkowej alergenem zgodnie z wytycznymi Grupy Zainteresowania Chorobami Alergicznymi Oczu (*Interest Group of Ocular Allergy* – IGOA) działającej w ramach *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) jest istotną metodą diagnostyki alergologicznej *in vivo* [2]. Test wykorzystywany jest też często w celach naukowych, ponieważ stanowi dobry model chorób alergicznych narządu wzroku. Umożliwia on badanie mechanizmów leżących u podstaw tych chorób, w tym zarówno wczesnej [5, 6], jak i późnej fazy reakcji alergicznej [7, 8].

WSKAZANIA DO WYKONANIA TESTU

Według standardów IGOA EAACI test prowokacji dospojówkowej alergenem stosuje się w następujących sytuacjach:

- a) w celu potwierdzenia alergenu wywołującego reakcję spojówkową w przebiegu sezonowego alergicznego zapalenia spojówek (*seasonal allergic conjunctivitis* – SAC), całorocznego alergicznego zapalenia spojówek (*perennial allergic conjunctivitis* – PAC) [9], a także

TABELA 1. Okres karencji leków przed wykonaniem dospojówkowego testu prowokacji alergenem [2]

Droga podania	Leki	Rekomendacje IGOA EAACI 2017
miejscowo	przeciwhistaminowe	2 dni
	stabilizujące komórkę tuczną	2 dni
	NLPZ	1 tydzień
	glikokortykosteroidy	2 dni
	cyklosporyna	1 tydzień
ogólnie	przeciwhistaminowe	1 tydzień*
	glikokortykosteroidy	2 tygodnie
	przeciwlukotrienowe	3 tygodnie

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, *z wyjątkiem ketotifenu.

w wybranych przypadkach wiosennego zapalenia rogówki i spojówek (*vernal keratoconjunctivitis* – VKC) [10] i atopowego zapalenia rogówki i spojówek (*atopic keratoconjunctivitis* – AKC) [11]; również w przypadku rzadko spotykanego alergenu;

- b) w przypadkach wątpliwych, takich jak:
- rozbieżność pomiędzy wywiadem a wynikami standardowych testów diagnostycznych [12],
 - alergia wieloważna – wybór najbardziej istotnego alergenu stanowi podstawę rozpoczęcia immunoterapii w SAC i PAC [13],
 - ocena przeciwalergicznego właściwości leków podawanych miejscowo [14];
- c) rzadziej w celu oceny wrażliwości lub tolerancji błony śluzowej na alergen w:
- alergii zawodowej (np. na lateks) [15],
 - ocenie skuteczności immunoterapii [16, 17],
 - alergii na pokarm [18].

SPOSÓB PRZEPROWADZENIA TESTU [2]

PRZYGOTOWANIE PACJENTA

Pacjent powinien podpisać dokument świadomej zgody. Należy zachować odpowiednie okresy karencji leków, które mogą wpłynąć na przebieg badania (tab. 1), uwzględniając leki sprzedawane bez recepty. Warto przeprowadzić aklimatyzację pacjenta do warunków, w których będzie wykonywany test, a także badania okulistyczne w celu wykluczenia jakiegokolwiek stanu zapalnego w obrębie narządu wzroku.

PRZYGOTOWANIE ROZTWORU ALERGENOWEGO

Należy stosować wystandaryzowane, liofilizowane ekstrakty pojedynczych, wybranych alergenów [9]. Alergeny rozpuszcza się w odpowiednich rozpuszczalnikach lub w soli fizjologicznej, unikając przy tym rozpuszczalników fenolowych oraz glicerynowych. Roztwory alergiczne przygotowuje się w temperaturze pokojowej w celu uniknięcia niespecyficznych reakcji. Roztwory są stabilne przez 6–24 godzin.

SPOSÓB PRZEPROWADZENIA BADANIA

W trakcie badania podaje się do jednego oka jedną kroplę roztworu kontrolnego (0,9-procentowego roztworu NaCl), natomiast do drugiego – jedną kroplę roztworu alergicznego (maks. 20–40 µl, aby uniknąć wypłynięcia kropli) na dolno-zewnętrzny kwadrant spojówki gałkowej. Opcjonalnie (zalecane przez Andersona) uciska się przewód nosowo-łzowy w celu uniknięcia przedostania się alergenu na błonę śluzową nosa [19]. Należy zachować 15-minutowe

odstępów pomiędzy podaniami kolejnych dawek roztworu alergenowego. Alergen zgodnie z rekomendacjami IGOA EEACI podaje się we wzrastających dwukrotnie stężeniach (3, 6, 12, 25, 50 i 100 IR/ml) [20] lub w dawkach wzrastających dziesięciokrotnie (0,1, 1, 10, 100 IR/ml). Nie powinno się podawać kolejnej dawki alergenu po uzyskaniu pozytywnego wyniku testu. Zaleca się wykonanie CAPT z kolejnym alergenem po upływie co najmniej tygodnia od ostatniej prowokacji, na tym samym testowanym oku [21].

INTERPRETACJA WYNIKU

Odpowiedź uzyskaną w przebiegu CAPT definiuje się na podstawie zaproponowanej przez Abelsona sumarycznej oceny objawów ocznych, takich jak świąd, przekrwienie spojówek, łzawienie oraz obrzęk spojówek (zakres: 0–13; wynik pozytywny – minimum 5) (tab. 2) [1, 2, 22]. Objawy ocenia się przed rozpoczęciem próby oraz 15 minut po podaniu każdej kolejnej dawki. Zasady przeprowadzania oraz interpretacji wyników CAPT przedstawiono na rycinie 1 [2]. Test ten cechuje duża czułość i swoistość [23].

Świąd i przekrwienie spojówek uważane są za główne objawy brane pod uwagę w interpretacji testu. Łzawienie, obrzęk spojówki oraz obrzęk powiek nie zawsze występują przy dodatnim wyniku CAPT. Uproszczony protokół oceny ambulatoryjnej opiera się na obserwacji samego świądu w skali 0–4, z wynikiem dodatnim powyżej 2 [10].

Uczucie świądu pojawia się jako pierwszy objaw już po 3–5 minutach od podania alergenu [10], osiąga maksimum po 10–15 minutach, a następnie wygasa po 20 minutach. Zaleca się 4-stopniową ocenę świądu, chociaż w codziennej praktyce może być też wykorzystywana wizualna skala analogowa (*visual analogue scale* – VAS) [9]. Przekrwienie spojówek pojawia się po 5 minutach od podania alergenu, osiąga maksimum po 20 minutach i zaczyna ustępować po 30 minutach. Zastosowanie lampy szczelinowej umożliwi znacznie dokładniejszą ocenę naczyń [1].

Poza objawami podanymi w tabeli 2 czasem występują obrzęk powiek oraz objawy ze strony nosa (wydzielina, świąd, blokada nosa), świąd ucha oraz podniebienia.

BEZPIECZEŃSTWO TESTU

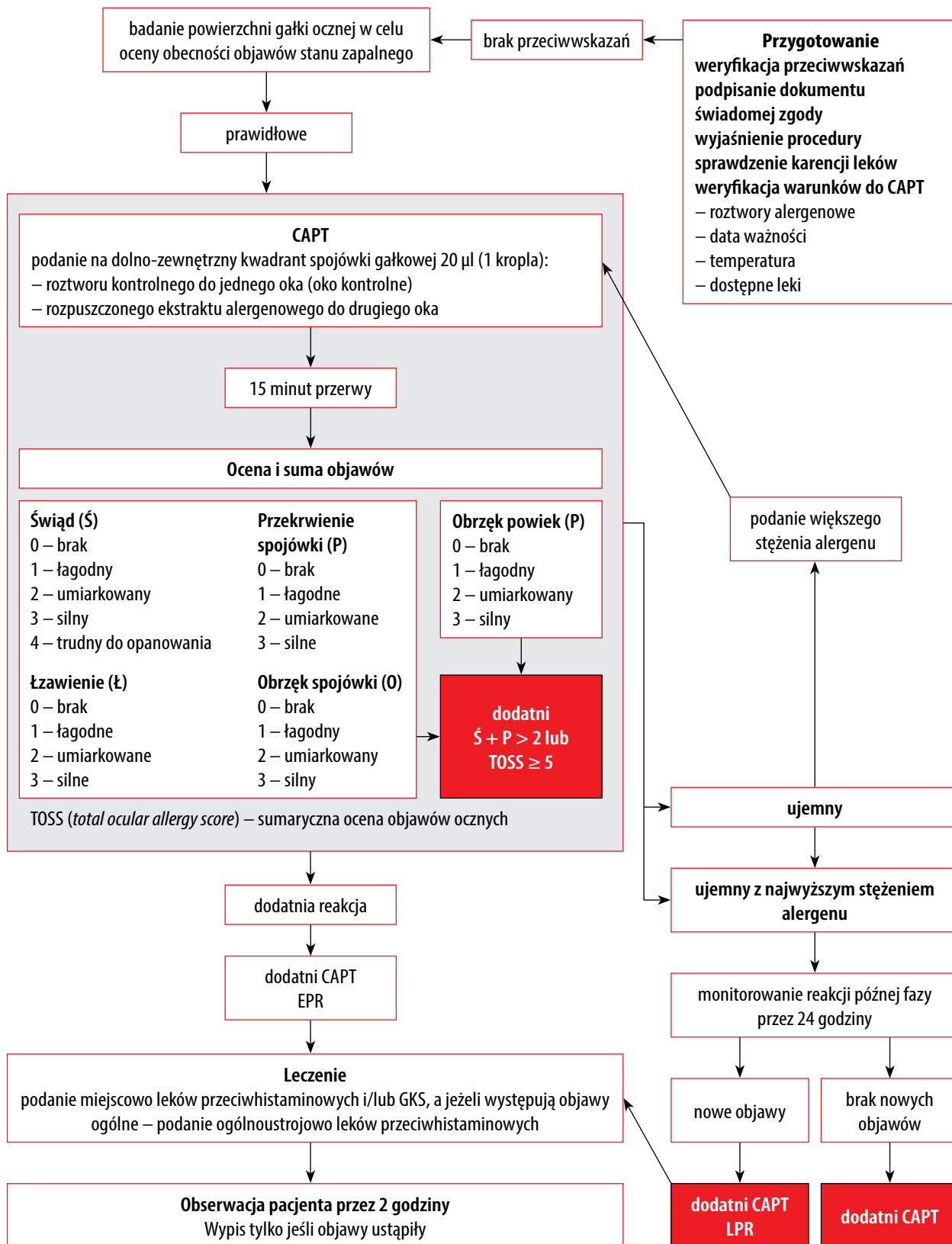
U większości pacjentów objawy w przebiegu CAPT ograniczają się do powierzchni gałki ocznej. Sporadycznie stwierdza się inne symptomy, takie jak obrzęk wokół gałki ocznej, nieżyt nosa i spojówek, pokrzywka, świąd gardła i świsły u pacjentów chorujących na astmę oskrzelową. Na bezpieczeństwo CAPT składają się warunki jego przeprowadzania oraz decyzja o odstąpieniu od wykonania testu w momencie stwierdzenia któregoś z przeciwwskazań (tab. 3).

Test prowokacji dospojówkowej alergenem powinien być wykonywany przez dobrze wyszkolony i doświadczony

TABELA 2. Sumaryczna ocena objawów ocznych (*total ocular symptoms score* – TOSS) w przebiegu testu prowokacji dospojówkowej alergenem [1, 2, 22]

Objawy	Ocena sumaryczna	
świąd	0	nie występuje
	1	okresowo występujące uczucie świądu
	2	uczucie świądu występujące ciągle, bez potrzeby pocierania oczu
	3	uczucie świądu występujące ciągle z towarzyszącą potrzebą pocierania oczu
	4	pacjent nie może się powstrzymać od pocierania oczu
przekrwienie spojówki	0	nie występuje
	1	zlokalizowane w obrębie jednego kwadrantu powierzchni
	2	wyraźniejsze i rozlane w obrębie kwadrantów
	3	zdecydowanie nasilone i rozlane w obrębie kwadrantów
łzawienie	0	nie występuje
	1	lekko wilgotna powierzchnia oka
	2	pojedyncze łzy, może występować blokada nosa
	3	intensywne łzawienie, łzy płynące po policzkach
obrzęk spojówki	0	nie występuje
	1	widoczny w lampie szczelinowej, spojówka uniesiona nad twardówką
	2	widoczny gołym okiem, uniesiona spojówka, głównie w okolicy rąbka
	3	spojówka uniesiona jak balon

TOSS \geq 5 oznacza wynik dodatni.



EPR – reakcja wczesnej fazy, LPR – reakcja późnej fazy.

RYCINA 1. Schemat dospojówkowego testu prowokacji z alergenem [2]

TABELA 3. Przeciwwskazania [8, 14, 21, 22, 24]

Okresowe
<ul style="list-style-type: none"> – okres silnej ekspozycji na alergen – przyjmowanie leków, które mogą wpłynąć na wynik testu [24] – inne choroby narządu wzroku (np. zapalenie lub infekcja spojówek, rogówki lub tęczówki lub zespół suchego oka) [21] – operacja okulistyczna w ciągu ostatnich 6 miesięcy [14] – używanie soczewek kontaktowych w ciągu ostatnich 72 godzin [22] – kobiety w ciąży oraz karmiące piersią
Całkowite
<ul style="list-style-type: none"> – niekontrolowane choroby (astma niekontrolowana) oraz ciężkie choroby ogólne – autoimmunologiczne, choroby serca i naczyń (niekontrolowane nadciśnienie – na wypadek konieczności zastosowania adrenaliny), nadczynność tarczycy, ciężka niewydolność wątroby lub nerek, czynne choroby nowotworowe [8] – nadwrażliwość na leki stosowane w trakcie badania lub po zakończonym badaniu (np. miejscowe leki przeciwhistaminowe, chlorek benzalkoniowy) – IgE-niezależna choroba powierzchni gałki ocznej (np. zapalenie powiek, olbrzymiokomórkowe zapalenie spojówek)

ny personel. Należy przeprowadzać go w warunkach, które umożliwiają odpowiednie zabezpieczenie pacjenta na wypadek zaostrzenia astmy oskrzelowej lub wystąpienia ostrej pokrzywki lub anafilaksji. W przypadku dodatniego wyniku CAPT powinno się przemyć oko solą fizjologiczną, zastosować zimne kompresy oraz podawać miejscowo leki (obkurczające naczynia, przeciwhistaminowe lub stabilizujące komórkę tuczna i ewentualnie glikokortykosteroidy), a następnie obserwować pacjenta przez 2 godziny – do czasu ustąpienia objawów. Gdy objawy utrzymują się długo, są bardzo nasilone lub gdy wystąpiła reakcja uogólniona, należy prowadzić dalszą opiekę i monitorować pacjenta przez 24 godziny.

PODSUMOWANIE

Test prowokacji do spojówkowej alergeniem nie jest obecnie szeroko wykorzystywanym narzędziem w codziennej praktyce alergologicznej, chociaż jest to procedura prosta. Dostarcza on wielu istotnych klinicznie informacji, które pozwalają podjąć właściwą decyzję terapeutyczną, szczególnie w wątpliwych przypadkach. Pewnym ograniczeniem tego testu jest brak łatwo dostępnych źródeł wystandaryzowanych roztworów alergenowych.

Członkowie IGOA rekomendują stosowanie CAPT z wykorzystaniem oceny sumarycznej objawów ocznych i jednocześnie podkreślają, że możliwe jest monitorowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji alergicznej [2, 25].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 84-8.
- 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.
- Bogacka E, Górski P, Groblewska A, et al.; Polish Society of Allergology; Polish Society of Ophthalmology. Polish agreement in ocular allergy diagnostics and treatment. *Klin Oczna* 2008; 110: 219-26.
- Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012; 67: 1327-37.
- Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, et al. Tear and serum soluble leukocyte activation markers in conjunctival allergic diseases. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 151-8.
- Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Jarzebska M, Kowalski ML. Mast cell and eosinophil activation during early phase of grass pollen-induced ocular allergic reaction. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 43-8.
- Bonini S, Bonini S, Bucci MG, et al. Allergen dose response and late symptoms in a human model of ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 869-76.
- Bacon AS, Ahluwalia P, Irani AM, et al. Tear and conjunctival changes during the allergen-induced early- and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 948-54.
- Mortemousque B, Fauquert JL, Chiambaretta F, et al.; Groupe d'Ophtalmo-Allergologie. Conjunctival provocation test: recommendations. *J Fr Ophthalmol* 2006; 29: 837-46.
- Fauquert JL, Mortemousque B, Brémond-Gignac D, et al.; Groupe d'Ophtalmo-Allergologie. Conjunctival provocation test: recommendations for the diagnosis of allergic conjunctivitis. Report (proceedings) of the meeting of the Group Ophthalmol. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004; 44: 689-99.
- Nivenius E, Van der Ploeg I, Gafvelin G, et al. Conjunctival provocation with airborne allergen in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 58-65.
- Leonardi A, Battista MC, Gismondi M, et al. Antigen sensitivity evaluated by tear-specific and serum-specific IgE, skin tests, and conjunctival and nasal provocation tests in patients with ocular allergic disease. *Eye (Lond)* 1993; 7: 461-4.
- Abelson MB, Loeffler O. Conjunctival allergen challenge: models in the investigation of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 363-8.
- Abelson MB, Greiner JV. Comparative efficacy of olopatadine 0.1% ophthalmic solution versus levocabastine 0.05% ophthalmic suspension using the conjunctival allergen challenge model. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1953-8.
- Chelminska M, Niedozytko M, Jassem E. Clinical value of conjunctival allergen challenge in diagnosing allergic conjunctivitis related to latex. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 149-54.
- Larenas-Linnemann DE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Calderón MA. Evidence of effect of subcutaneous immunotherapy in

- children: complete and updated review from 2006 onward. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 407-16.
17. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, et al. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1263-72.
 18. Kvenshagen BK, Jacobsen M. The value of mucosal allergen challenge for the diagnosis of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 268-72.
 19. Anderson DF, McGill JI, Roche WR. Improving the safety of conjunctival provocation tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1000.
 20. Fauquert JL, Laporte B, Dalens H, et al. Conjunctival provocation test in ocular pathology of the child. *Rev Fr Allergol* 1998; 38: 998.
 21. Leonardi A, Motterle L, Bortolotti M. Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 17-21.
 22. Riechelmann H, Epple B, Gropper G. Comparison of conjunctival and nasal provocation test in allergic rhinitis to house dust mite. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130: 51-9.
 23. Bertel F, Mortemousque B, Sicard H, Andre C. Conjunctival provocation test with *Dermatophagoides pteronyssinus* in the diagnosis of allergic conjunctivitis from house mites. *J Fr Ophthalmol* 2001; 24: 581-9.
 24. Lipiec A, Rapiejko P, Samoliński B, Krzych E. Correlation between conjunctival provocation test results and conjunctival symptoms in pollinosis – preliminary report. *Ann Agric Environ Med* 2005; 12: 17-20.
 25. Leonardi A, Doan S, Fauquert JL, et al. Diagnostic tools in ocular allergy. *Allergy* 2017; 72: 1485-98.