

# Wskazania do wykonywania donosowych prób prowokacyjnych

Indications for performing nasal allergen challenge

Andrzej Emeryk<sup>1</sup>, Marta Chełmińska<sup>2,3</sup>, Konrad Chełmiński<sup>3</sup>, Edyta Krzych-Falta<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Dziecięcy Szpital Kliniczny im. prof. Antoniego Gębali w Lublinie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

<sup>2</sup>Klinika Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem

<sup>3</sup>Centrum Dermatologiczno-Alergologiczne „Derm-Al” w Sopocie, dyrektor Centrum: dr n. med. Barbara Sarankiewicz-Konopka

<sup>4</sup>Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

<sup>5</sup>Zakład Alergologii i Immunologii Klinicznej SPCSK w Warszawie, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 188–192

## Streszczenie

Wskazania do wykonania donosowej próby prowokacyjnej z alergenem dzieli się na: diagnostyczne, patofizjologiczne i farmakologiczne. Dla prawidłowego przebiegu donosowej próby prowokacyjnej z alergenem istotne jest uwzględnienie powyższych wskazań.

**Słowa kluczowe:** donosowa próba prowokacyjna z alergenem, wskazania diagnostyczne, patofizjologiczne, farmakologiczne.

## Abstract

Indications for nasal challenge tests with allergens are divided into diagnostic indications, pathophysiological indications and pharmacological indications. It is important to take the following factors into account to ensure that nasal challenge tests with allergens are carried out properly.

**Key words:** nasal allergen challenge, diagnostic, pathophysiological and pharmacological indications.

## Czym jest test prowokacji nosowej – definicja

Ekspozycja układu oddechowego na bodziec chemiczny lub fizyczny w warunkach laboratoryjnych pozwala na określenie wrażliwości i reaktywności danego odcinka dróg oddechowych. Takie postępowanie określa się mianem testu prowokacyjnego lub testu ekspozycji. Test prowokacyjny przeprowadzany na drogach oddechowych jest badaniem służącym zazwyczaj do wykrycia *nadwrażliwości* (*hyperresponsiveness*) lub oszacowania nasilenia i charakteru reakcji na coraz silniejsze bodźce (*nadreaktywność* – *hyperreactivity*) górnego lub dolnego odcinka dróg oddechowych. Ten rodzaj badań diagnostycznych w alergologii znany był już od XIX w. (Kirkman

1862 r. wg [1]). W pierwotnym zamierzeniu, rozwiniętym naukowo w II połowie XX w., test prowokacyjny miał naśladować naturalną ekspozycję na alergen i być właściwym narzędziem diagnostycznym, pozwalającym ustalić przyczynową rolę podejrzanego alergenu w wywoływaniu objawów choroby alergicznej różnych narządów. W zależności od miejsca prowokacji można wyróżnić testy:

- spojówkowe;
- nosowe (test prowokacji nosowej – TPN);
- oskrzelowe (test prowokacji oskrzelowej – TPO).

Jedną z najczęściej przyjmowanych definicji określa TPN (zwany także donosową próbą prowokacyjną) jako metodę badawczą służącą do sprawdzenia hipotezy, że

---

**Adres do korespondencji:** Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Dziecięcy Szpital Kliniczny im. prof. Antoniego Gębali, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin

dany czynnik podany donosowo powoduje mierzalne efekty z błony śluzowej nosa [2]. Stąd też w klasycznym rozumieniu TPN nie jest ocena reakcji z nosa po podaniu alergenu pokarmowego drogą doustną czy też badanie reakcji nosa na oziębienie kończyn dolnych. Typowym TPN nie jest również badanie odpowiedzi z oskrzeli po donosowej aplikacji alergenu, chociaż taka analiza dostarcza wielu istotnych informacji o powiązaniach patofizjologicznych między górnymi a dolnymi drogami oddechowymi [3, 4].

### Testy prowokacji nosowej swoiste i nieswoiste

Testy prowokacyjne nosowe można podzielić w zależności od charakteru bodźca na swoiste (specyficzne, alergenowe) i nieswoiste (niespecyficzne). W swoistych TPN substancją prowokującą są różnego rodzaju alergeny. Taki typ testu nazywa się testem prowokacji nosowej z alergenem (TPNa) lub donosową próbą alergenową. Do TPNa najczęściej stosuje się przygotowane fabrycznie aeroalergeny roztoczy, pyłków traw, drzew, chwastów, krzewów, pleśni, rzadziej sierści zwierząt domowych. W ostatnich latach coraz częściej wykonuje się TPNa z alergenami zawodowymi, takimi jak lateks [5], mąka [6] czy nikiel [7]. Podejmowano też udane próby TPNa z alergenami osy [8]. Badanie to stało się też wygodnym narzędziem potwierdzającym nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy, szczególnie u dorosłych [9].

W TPN nieswoistych aplikuje się na błonę śluzową nosa różne mediatory reakcji zapalnych i substancje chemiczne wpływające bezpośrednio na elementy śluzówki nosa. Najczęściej używa się w tym celu histaminy, metacholiny, karbacholu, serotoniny, leukotrienu D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>), PAF, substancji P, prostaglandyny D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), bombezyny, bradykininy, interleukiny 4 (IL-4), endoteliny, adenozynomonofosforanu, kapsaicyny, glutaraldehydu i innych związków chemicznych [3, 10]. Wyjątkowo stosuje się naturalne bodźce fizyczne, np. zimne i suche powietrze [11].

Niekiedy badana jest odpowiedź ze strony nosa po podaniu czynnika prowokującego doustnie, np.: kwasu acetylosalicylowego [12] lub też gorących i ostrych potraw (w tzw. niezycie nosa „smakowym”) [13]. W świetle podanej powyżej definicji nie można jednak zakwalifikować tych prób do TPN *sensu stricto*.

### Wskazania

Testy prowokacji nosowej wykonywano początkowo głównie w celach diagnostycznych, tj. w diagnostyce alergicznego nieżyty nosa (ANN). Później zaczęto przeprowadzać testy z histaminą czy karbacholem, pomocne w ocenie stopnia nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa. Z czasem błona śluzowa nosa coraz częściej stawała się dobrym miejscem, a TPN dobrym „narzędziem” do badania mechanizmów reakcji alergiczno-zapalnej w drogach oddechowych oraz patofizjologii nieżytów nosa. Wreszcie TPNa włączono do procedur badawczych nad powiązaniem i zależnościami między ANN a astmą oskrzelową. Z punktu widzenia rynologa-alergologa TPNa jest „naturalną” metodą diagnostyczną przy podejrzeniu ANN, szczególnie postaci przewlekłych. Uzasadnieniem dla wykonywania TPN w celu ustalenia alergenu przyczynowego wywołującego napady astmy są liczne podobieństwa anatomiczne, histologiczne i fizjologiczne między górnymi a dolnymi drogami oddechowymi oraz ścisłe związki epidemiologiczne, etiopatogenetyczne i farmakologiczne między ANN a astmą, które szczegółowo poznano w ostatnich latach [14, 15]. Badając wrażliwość błony śluzowej nosa na alergen, można do pewnego stopnia wnioskować o wrażliwości błony śluzowej oskrzeli u chorych na astmę, szczególnie gdy chorobie tej towarzyszy ANN [3]. Ustalono, że w przypadku dodatniego wyniku TPNa nie ma potrzeby wykonywania TPO z alergenem (TPOa), natomiast ujemny TPNa powinien być zweryfikowany przez TPO [16]. Istotną zaletą TPNa u chorych na astmę jest możliwość przepro-

Tab. 1. Najczęstsze wskazania do wykonania TPN [14, 16–28]

Wskazania diagnostyczne	Wskazania patofizjologiczne	Wskazania farmakologiczne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• podejrzenie ANN, szczególnie postaci przewlekłej</li> <li>• trudności w identyfikacji patogennego alergenu w ANN</li> <li>• trudności w ustaleniu patogennego alergenu w astmie oskrzelowej</li> <li>• podejrzenie nadwrażliwości dróg oddechowych na kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne</li> <li>• identyfikacja czynnika odpowiedzialnego za astmę zawodową</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie mechanizmów reakcji alergiczno-zapalnej w drogach oddechowych</li> <li>• ocena nieswoistej nadreaktywności górnych dróg oddechowych (testy z metacholiną, karbacholem, histaminą, zimnym, suchym powietrzem)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania mechanizmów działania i efektywności klinicznej różnych leków wpływających na przebieg reakcji alergiczno-zapalnej w błonie śluzowej nosa</li> <li>• ocena skuteczności różnych metod immunoterapii alergenowej</li> </ul>

wadzenia badania bez odstawiania dooskrzelowych wziewnych leków przeciwzapalnych oraz  $\beta_2$ -sympatykomimetyków, co umożliwi wykonanie testu nawet u osób z cięższymi postaciami choroby.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa wskazania do wykonywania TPN zarówno swoistych, jak i nieswoistych można podzielić na: diagnostyczne, patofizjologiczne i farmakologiczne (tab. 1.).

Testy prowokacji nosowej z alergenem wykonuje się również u dzieci, chociaż jest mniej wskazań klinicznych do przeprowadzenia tego typu badania w tej grupie wiekowej niż u dorosłych. Szczegółowe wskazania (kliniczne) do wyko-

nywania TPNa w diagnostyce i terapii chorób alergicznych układu oddechowego obejmują [2, 16, 19, 20, 29, 30]:

- niezgodność między danymi z wywiadu a wynikami alergicznych testów skórnych i/lub alergenowo swoistych IgE u chorego na ANN lub astmę oskrzelową, szczególnie w grupie chorych podejrzanych o nadwrażliwość na *Dermatophagoides* spp. lub pleśnie (przydatność kliniczna TPNa duża);
- poznanie szczególnej ważności danego aeroalergenu u chorego z nadwrażliwością na wiele alergenów przed kwalifikacją do swoistej immunoterapii alergenowej (przydatność kliniczna TPNa duża);

**Tab. 2.** Przeciwwskazania do przeprowadzenia TPN

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie ostrej reakcji anafilaktycznej na testowany alergen w innym narządzie</li> <li>• ostre stany zapalne błony śluzowej nosa, zatok</li> <li>• okres zaostrzenia ANN lub astmy oskrzelowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyte zaostrzenia ANN lub infekcyjnego nieżytu nosa 2–4 tyg. przed planowanym badaniem</li> <li>• okres 6–8 tyg. po sezonie pylenia u chorych podejrzanych o pyłkowy nieżyt nosa</li> <li>• zabiegi chirurgiczne w obrębie nosa lub zatok w ostatnich 6–8 tyg.</li> <li>• polipy, zanikowy nieżyt nosa, skrzywienie przegrody nosa</li> <li>• niestabilna astma (bezpieczeństwo TPN nie zostało oszacowane)</li> <li>• przyjmowanie leków hamujących reakcję na alergen z błony śluzowej nosa</li> <li>• okres 6 tyg. po podaniu szczepionki donosowej zawierającej żywe wirusy</li> </ul>

**Tab. 3.** Minimalny czas odstawienia leków przed wykonaniem TPNa (opracowanie własne na podstawie [14, 16, 22])

Lek	Czas odstawienia
glikokortykosteroidy <i>p.o.</i> , <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i>	8 dni
glikokortykosteroidy IN	2–4 tyg.
kromony IN	3–5 dni
ketotifen <i>p.o.</i>	7 dni
preparaty przeciwhistaminowe I generacji	2–4 dni
preparaty przeciwhistaminowe II generacji (z wyjątkiem astemizolu)	4–7 dni
astemizol	6 tyg.
leki antyleukotrienowe	2–4 dni
teofilina retard	2 dni
$\alpha$ -sympatykomimetyki IN	1 dzień
$\beta_2$ -sympatykomimetyki <i>p.o.</i>	12 godz.
leki antycholinergiczne IN	2–3 dni
niesteroidowe leki przeciwzapalne <i>p.o.</i>	7 dni
leki hipotensyjne (rauwolfia, klonidyna, $\alpha$ -metylodopa) oraz trójcykliczne antydepresyjne	3 tyg.

IN – leki podawane donosowo, *p.o.* – doustnie, *i.v.* – dożylnie, *i.m.* – domięśniowo

- w zastępstwie TPO, szczególnie u osób z astmą oskrzelową i ANN oraz u chorych na astmę, w której są przeciwwskazania do TPO (przydatność kliniczna TPNa średnia);
- przy podejrzeniu o nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (przydatność kliniczna TPNa średnia).

## Przeciwwskazania

Podobnie jak w przypadku każdej metody diagnostycznej, także do wykonania TPN istnieją zarówno wskazania, jak i przeciwwskazania. Te ostatnie tradycyjnie dzieli się na bezwzględne i względne (tab. 2.) [3, 16, 29, 31]. Nieprzestrzeganie tych zasad może prowadzić do wyników fałszywie dodatnich (część) lub fałszywie ujemnych (rzadziej). Należy zaznaczyć, że praktycznie TPNa jest możliwy do przeprowadzenia u dzieci już od 3. roku życia, chociaż w grupie dzieci przedszkolnych należy zastosować czasami inne metody oceny drożności nosa (rynosirografię, rymetrię akustyczną) niż u dzieci starszych i dorosłych [3].

Z praktycznego punktu widzenia ważnym czynnikiem wpływającym na przebieg i wynik TPNa są leki przyjmowane przez chorego oraz odpowiedni czas ich odstawienia przed prowokacją. W tabeli 3. zestawiono najczęściej stosowane leki mogące wpłynąć na wynik TPNa oraz czas ich odstawienia przed badaniem.

Reasumując – TPNa jest coraz częściej wykonywanym badaniem u dzieci i dorosłych. Przy przestrzeganiu wskazań i przeciwwskazań oraz standardów jego wykonania jest bezpieczną procedurą diagnostyczną, możliwą do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych.

## Piśmiennictwo

- Collins-Williams C, Nizami RM, Lameza C, et al. Nasal provocative testing with molds in the diagnosis of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1972; 30: 557-61.
- Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. Report of the Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 261-4.
- Emeryk A. Rynosiropograficzna ocena testu prowokacji nosowej u dzieci chorych na astmę oskrzelową. Praca na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych. Lublin 2000.
- Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006; 61: 111-8.
- Pałczyński C, Walusiak J, Ruta U, et al. Nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *Allergy* 2000; 55: 34-41.
- Górski P, Krakowiak A, Pazdrak K, et al. Nasal challenge test in the diagnosis of allergic respiratory diseases in subjects occupationally exposed to a high molecular allergen (flour). *Ocup Med (Lond)* 1998; 48: 91-7.
- Górski P, Gruchala J, Pałczyński C, et al. Bronchial and nasal specific challenges – study in patients with nickel-induced asthma. *Allergy* 1997; 52 (Suppl.): 71s.
- Hummel St, Beck E, Kurzeja A, et al. Nasal provocation test in patients with WSAP allergy – results of pilot investigation. *Eur Respir J* 1996; 9 (Suppl. 23): 18s.
- Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin-intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000; 55: 921-4.
- Pałczyński C, Walusiak J, Ruta U, Gorski P. Occupation asthma and rhinitis due to glutaraldehyde: changes in nasal lavage fluid after specific inhalatory challenge test. *Allergy* 2001; 56: 1186-91.
- Hanes LS, Issa E, Proud D, Togias A. Stronger nasal responsiveness to cold air in individuals with rhinitis and asthma, compared with rhinitis alone. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 26-31.
- Kowalski ML, Śliwińska-Kowalska M, Igarashi Y, et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 580-98.
- Raphael G, Hauptschein-Raphael M, Kaliner M. Gustatory rhinitis: a syndrome of food-induced rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 110-5.
- Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę. Raport ARIA. *Medycyna Praktyczna*, wydanie specjalne 2002; 7: 110-1.
- Emeryk A, Kurzawa R, Bartkowiak-Emeryk M. Alergiczny nieżyt nosa a astma oskrzelowa. *Medycyna po Dyplomie – Alergologia*, wydanie specjalne 2006; 8/6: 30-5.
- Lityakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 355-65.
- Deruaz C, Leimgruber A, Berney M, et al. Levocetirizine better protects than desloratadine in the nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 669-76.
- Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M. Ocena skuteczności klinicznej 12-miesięcznej doustnej immunoterapii swoistej u dzieci z czterolatkowym alergicznym nieżytem nosa i astmą oskrzelową uczulonych na alergeny roztoczy. *Ann Univ Marie Curie Skłodowska* 2000; 60: 83-90.
- Fernandes FR, Sele D, Naspitz C, et al. Diagnostic value of nasal provocation testing and rhinomanometry in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 184-8.
- Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope* 2005; 115: 512-6.
- Jean P, Rufin P, Pfister A, et al. Diagnostic value of nasal provocation challenge with allergens in children. *Allergy* 1998; 53: 990-4.
- 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.
- Melillo G, Bonini S, Cocco G, et al. Standardization of nasal provocation tests. In: *Provocation tests with allergens*. *Allergy* 1997; 52 (Suppl. 35): 5-36.
- Milewski M, Mastalerz L, Niżankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581-6.
- Oldenbeuving NB, KleijJan A, Mulder PG, et al. Evaluation of an intranasal house dust mite provocation model as a tool in clinical research. *Allergy* 2005; 60: 751-9.
- Pelikan Z. The effects of disodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on the late nasal mucosa response to allergen challenge. *Ann Allergy* 1982; 49: 200-12.
- Semik-Orzech A, Gąsior G, Barczyk A, et al. Nasal provocation tests in the diagnosis of allergic rhinitis. *Wiad Lek* 2006; 59: 396-402.
- White A, Birby T, Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 190-5.

29. Bachert C, Berdel D, Enzmann H, et al. Richtlinien für die Durchführung von nasalen Provokationstests mit Allergenen bei Erkrankungen der oberen Luftwege. *Allergologie* 1990; 13: 53-5.
30. Krouse JH, Shah AG, Kerswill K. Skin testing predicting response to nasal provocation with alternaria. *Laryngoscope* 2004; 114: 1389-93.
31. Andersson M, Greiff L, Svensson C, Persson C. Various methods for testing nasal responses in vivo: a critical review. *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 705-13.