Test donosowej próby prowokacyjnej na tle innych badań diagnostycznych dotyczących alergii i nieżytu nosa

Nasal challenge tests with allergens versus other allergy and rhinitis diagnostic tests

Henryk Mazurek[1,2], Marek Modrzyński[3], Edyta Krzych-Fałta[4,5]

[1]Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy, Oddział Terenowy Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce-Zdroju, kierownik Oddziału: dr hab. n. med. Henryk Mazurek
[2]Instytut Zdrowia Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Nowym Sączu, kierownik Instytutu: dr hab. n. med. Ryszard Gajosz
[3]Poradnia Alergologiczna NZOZ „Euromedica-Spec" w Grudziądzu, kierownik Poradni: dr n. med. Marek Modrzyński
[4]Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński
[5]Zakład Alergologii i Immunologii Klinicznej SPCSK w Warszawie, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 193–195

Streszczenie

Zgodność wyników donosowych prób prowokacyjnych z alergenem (DPPA) z wynikami punktowych testów skórnych i alergenowo swoistych immunoglobulin E szczególnie zależy od czynników metodologicznych i doboru chorych. Dodatnie wyniki DPPA uzyskuje się niemal stale u chorych z silnie dodatnimi wynikami skórnych testów punktowych. Testy prowokacji spojówkowej dają wyniki zgodne w ok. 90% przypadków z wynikiem prowokacji donosowej w astmie. Donosowe próby prowokacyjne z alergenem mogą ograniczyć wskazania do prowokacji dooskrzelowych przy współistnieniu astmy i alergicznego nieżytu nosa, podobnie jak u osób z astmą izolowaną. U części pacjentów z astmą izolowaną ujemny wynik DPPA może uzasadniać konieczność rozważenia testów prowokacji dooskrzelowej.

Słowa kluczowe: donosowa próba prowokacyjna z alergenem, punktowe testy skórne, sIgE, dospojówkowa i dooskrzelowa próba prowokacyjna z alergenem.

Abstract

Consistency of allergen nasal challenge tests with skin prick tests (SPT) and sIgE depends, in particular, on methodological factors and the selection of patients. Positive results of nasal challenge tests with allergens are achieved almost all the time in patients with strongly positive SPT results. The results of conjunctival challenge tests are, in approx. 90% of cases, consistent with the results of nasal challenge tests. In asthma, indications for nasal challenge tests with allergens can be limited to bronchial challenge tests in patients with both asthma and allergic rhinitis, as well as in patients with isolated asthma. In some patients with isolated asthma, negative results of nasal challenge tests may justify considering.

Key words: nasal allergen challenge, skin prick tests, sIgE, conjunctival and endobronchial provocation test.

Przydatność kliniczna testów donosowej próby prowokacji alergenowej (DPPA) zależy od tego, na ile uzyskany wynik może zmieniać postępowanie lekarskie, a więc na ile różni się od informacji uzyskanej innymi metodami. Z założenia nie można oczekiwać pełnej zgodności między badaniami oceniającymi wrażliwość różnych narządów, takimi jak: testy skórne, DPPA czy testy prowokacji dooskrzelowej (TPO). Różnice mogą się wiązać z następującymi mechanizmami:

- różna nadreaktywność nieswoista poszczególnych narządów (wtórna do stanu zapalnego);

Adres do korespondencji: Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy, Oddział Terenowy Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce-Zdroju im. Jana i Ireny Rudników, ul. prof. Jana Rudnika 3B, 34-700 Rabka-Zdrój

- różne mechanizmy wywołujące mierzone efekty (np. rozszerzenie naczyń w przypadku reakcji skóry, obrzęk błony śluzowej nosa, skurcz mięśni gładkich oskrzeli);
- różny poziom alergii (miejscowej?) – odmienne ilości uwalnianych mediatorów;
- różnice metodologiczne:
  - stężenie/dawka alergenu, sposób podania, prowokacja jednostronna czy obustronna (DPPA),
  - czynniki techniczne: godzina przeprowadzenia badania, czas od podania leków, oceny reakcji,
  - sposób pomiaru reakcji, użyta aparatura, kryteria, od jakich wyniki badań są uznawane za dodatnie (wartości zmiany progowej).

Najważniejszą korzyścią wynikającą z zastosowania kilku metod równocześnie jest większa trafność rozpoznania w przypadku braku alergii (tzn. większa swoistość), ale towarzyszy temu zmniejszenie czułości, będącej iloczynem czułości poszczególnych testów [1].

W nieżytach nosa wartość DPPA polega na możliwości sprecyzowania roli mechanizmów wykrytych na podstawie skórnych testów punktowych (SPT) lub pomiaru stężenia alergenowo swoistych immunoglobulin E (asIgE), a w przypadku ich dodatniego wyniku dla wielu alergenów – zidentyfikowania istotnych klinicznie [2]. Zgodność DPPA z tymi metodami szczególnie zależy od czynników metodologicznych i doboru chorych. Przykładowo wśród osób z astmą i alergicznym nieżytem nosa o dodatnich testach skórnych lub asIgE u 32–58% uzyskiwano dodatni wynik testu prowokacji nosowej [3]. W niektórych badaniach wartość predykcji dodatniej SPT sięgała 82,9%, a predykcji ujemnej 81,5% [4]. Z kolei wśród pacjentów kierowanych do ośrodka chirurgii rynologicznej z powodu przewlekłego nieżytu nosa rozpoznanie alergicznego podłoża było możliwe jedynie na podstawie DPPA [5].

Dodatnie wyniki DPPA uzyskuje się niemal stale u chorych z silnie dodatnimi wynikami SPT/asIgE [3, 6, 7], a ich odsetek zmniejsza się wraz z mniejszą wrażliwością skóry. W związku z tym DPPA ma największą wartość diagnostyczną u chorych, u których testy skórne wykazują mierne nasilenie alergii [7, 8]. Proponowane poziomy odcięcia w odniesieniu do prowokacji donosowej to odpowiednio 31–32 mm^2 powierzchni bąbla dla alergenów sezonowych i całorocznych oraz 11,7–10,7 kU/l asIgE [9], a w przypadku alergenów kota – reakcja skórna o średnicy co najmniej 6 mm [10]. Przyjmuje się, że oznaczenie asIgE ma mniejszą wartość diagnostyczną niż SPT, ponieważ są one tylko jedną ze składowych złożonego układu, jakim jest organizm, i pośrednim miernikiem IgE-zależnej nadwrażliwości [5, 11, 12].

Uzyskiwanie dodatnich DPPA tylko u części osób z dodatnimi SPT/asIgE jest logiczną konsekwencją znacznie częstszego występowania atopii niż alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa (np. odpowiednio 32,3 i 13,5% populacji w badaniu SAPALDIA) [13]. Dodatnie wyniki SPT/asIgE u osób z ujemnym DPPA są czynnikiem ryzyka rozwoju choroby alergicznej [14].

Z kolei do 20% osób z wywiadem przemawiającym za alergicznym podłożem choroby i z ujemnymi wynikami SPT/asIgE uzyskuje dodatnie wyniki prowokacji nosowej [15], co tłumaczy się lokalną produkcją IgE na poziomie śluzówki nosa, gdzie przeciwciała są wiązane przez sąsiednie mastocyty i nie przedostają się do krążenia [16]. Prawdopodobnie ma to miejsce częściej w przypadku alergenów pyłków niż roztoczy [8]. Czułość oznaczenia asIgE w wydzielinie nosa po miejscowym podaniu alergenu jest większa niż czułość SPT (98 *vs* 83%) [15], a oznaczenie to zwiększa poprawność rozpoznania alergenu o ok. 10% [8].

Istnieją obserwacje wskazujące na mniejszą czułość i swoistość SPT z alergenami *Alternaria* (odpowiednio 42 i 44%) [17], a korelacja asIgE i DPPA z alergenami *Alternarii* w badaniach Modrzyńskiego i Zawiszy wyniosła 0,66 [18]. Jedną z sugerowanych przyczyn mogą być różnice składu alergenowego preparatów pleśni (m.in. zależnie od podłoża) lub pewna odrębność odpowiedzi immunologicznej na antygeny pleśni [17, 18].

Testy śródskórne cechują się większą czułością wykrycia atopii niż SPT/asIgE, ale nie pozwalają na lepszą identyfikację klinicznie istotnej alergii (nie przyczyniają się do lepszego rozpoznania) [19, 20]. Zyskujące popularność alergeny rekombinowane wywołują mniejszą odpowiedź ze strony zarówno skóry, jak i śluzówki nosa, co prowadzi do mniejszej czułości obu badań, zwłaszcza DPPA w porównaniu z alergenami natywnymi [21, 22].

Testy prowokacji spojówkowej dają wyniki zgodne w ok. 90% przypadków z wynikiem prowokacji donosowej. W związku z tym są proponowane jako ich (prostsza) alternatywa – także dla pacjentów bez objawów ze strony oczu [12, 14, 23], choć zdania na ten temat są podzielone.

Podsumowując – test prowokacji donosowej wśród osób z atopią (dodatnie SPT i/lub asIgE) pozwala wyróżnić chorych, u których alergia odgrywa rolę patogenetyczną (odróżnić osobę ze wskaźnikami uczulenia od chorego z nadreaktywnością swoistą śluzówki nosa). W uzasadnionych przypadkach mogą istnieć wskazania do DPPA mimo ujemnych wyników SPT/asIgE w astmie.

W ostatnich latach popularność zyskała koncepcja *united airways*. Znane są dowody występowania reakcji śluzówki oskrzeli na miejscową prowokację alergenami u osób z izolowanym alergicznym nieżytem nosa [24]. Obserwowano także obturację oskrzeli po inhalacji alergenu u pacjentów z alergicznym sezonowym nieżytem nosa, którzy nigdy nie mieli duszności [25]. Współistnienie astmy i alergicznego nieżytu nosa jest traktowane jako większy stopień nasilenia choroby dróg oddechowych w porównaniu z izolowanym nieżytem nosa [26].

Dodatnie wyniki DPPA u chorych na astmę, niezależnie od współistnienia alergicznego nieżytu nosa, opisywało wielu autorów (np. [27, 28]), a swoistość i czułość DPPA względem TPO sięgały odpowiednio 93 i 98%, związku z czym można znaleźć opinię, że dodatni DPPA zgodny z wywiadem, testami skórnymi/asIgE czyni TPO bezużytecznym. Zaletami DPPA w stosunku do TPO są

względna łatwość wykonania, dość duża swoistość (50–82% w zależności od progu reakcji) [3] i bezpieczeństwo.

Występowanie izolowanej astmy lub izolowanego alergicznego nieżytu nosa sugeruje jednak, że u danego chorego może występować różnica wrażliwości śluzówki oskrzeli i nosa wobec danego alergenu [29]. W związku z tym korelacja DPPA i TPO jest wyższa, jeśli astma współistnieje z klinicznie uchwytnym alergicznym nieżytem nosa. W szczególności u osób z izolowaną astmą mniejsza wrażliwość śluzówki nosa niż oskrzeli może prowadzić do występowania ujemnych wyników DPPA mimo dodatnich TPO.

Podsumowując – DPPA mogą ograniczyć wskazania do prowokacji dooskrzelowych przy współistnieniu astmy i alergicznego nieżytu nosa, podobnie jak u pacjentów z astmą izolowaną. U pewnych osób z izolowaną astmą ujemny wynik DPPA może uzasadniać konieczność rozważenia TPO.

Piśmiennictwo

1. Chouaid C, Housset B. Apport diagnostique dlun examen complementaire, Rev Mal Resp 1992; 9: 3-10.
2. Salzano FA. Specific nasal provocation test with powder allergen. Allergy 1997; 52 (Suppl. 33): 32-5.
3. Mazurek H. Ocena przydatności wybranych sposobów wykrywania alergii na roztocze kurzu domowego u dzieci z astmą oskrzelową zewnątrzpochodną. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Rabka 1992.
4. Gungora A, Houser SM, Aquino BF, et al. A comparison of skin endpoint titration and skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis. Ear Nose Throat 2004; 83: 54-60.
5. Riechelmann H, Mewes T, Weschta M, Gropper G. Nasal allergen provocation with Dermatophagoides pteronyssinus in patients with chronic rhinitis referred to a rhinologic surgical center. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 88: 624-31.
6. Damps I, Mincewicz G, Poławska K i wsp. Prowokacje donosowe alergenami roztoczy kurzu domowego u chorych z całorocznym alergicznym nieżytem nosa. Otolaryngol Pol 2003; 57: 69-74.
7. Kanthawatana S, Maturim W, Fooanan S, Trakultivakorn M. Skin prick reaction and nasal provocation response in diagnosis of nasal allergy to the house dust mite. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 427-30.
8. Bellussi L, Marcucci F, Sensi LG, et al. Do tryptase, ECP and specific IgE measurement by nasal incubation increase the specific nasal provocation test sensitivity? Int J Immunopathol Pharmacol 2004; 17: 201-8.
9. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 580-7.
10. Zarei M, Remer CF, Kaplan MS, et al. Optimal skin prick wheal size for diagnosis of cat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 604-10.
11. Niederberger V, Stubner P, Spitzauer S, et al. Skin test results but not serology reflect immediate type respiratory sensitivity: a study performed with recombinant allergen molecules. J Invest Dermatol 2001; 117: 848-51.
12. Escudero AI, Sanchez-Guerrero IM, Mora AM, et al. Cost-effectiveness of various methods of diagnosing hypersensitivity to Alternaria. Allergol Immunopathol (Madr.) 1993; 21: 153-7.
13. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Int Arch Allergy Immunol 1995; 106: 149-56.
14. Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 149-54.
15. Marcucci F, Passalacqua G, Canonica GW, et al. Measurement of nasal IgE in an epidemiological study: assessment of its diagnostic value in respiratory allergy. Allerg Immunol (Paris) 2004; 36: 225-31.
16. Powe DG, Jones NS. Local mucosal immunoglobulin E production: does allergy exist in non-allergic rhinitis? Clin Exp Allergy 2006; 36: 1367-72.
17. Krouse JH, Shah AG, Kerswill K. Skin testing in predicting response to nasal provocation with alternaria. Laryngoscope 2004; 114: 1389-93.
18. Modrzyński M, Zawisza E. Specific nasal provocation tests in patients hypersensitive to mould allergens. Med Sci Monit 2005; 11: CR44-8.
19. Schwindt CD, Hutcheson PS, Leu SY, Dykewicz MS. Role of intradermal skin tests in the evaluation of clinically relevant respiratory allergy assessed using patient history and nasal challenges. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 627-33.
20. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 773-9.
21. Schmid-Grendelmeier P, Holzmann D, Himly M, et al. Native Art v 1 and recombinant Art v 1 are able to induce humoral and T cell-mediated in vitro and in vivo responses in mugwort allergy. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 1328-36.
22. Tresch S, Holzmann D, Baumann S, et al. In vitro and in vivo allergenicity of recombinant Bet v 1 compared to the reactivity of natural birch pollen extract. Clin Exp Allergy 2003; 33: 1153-8.
23. 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.
24. Miadonna A, Tedeschi A, Brasca C, et al. Mediator release after endobronchial antigen challenge in patients with respiratory allergy. J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 906-13.
25. Townley RJ, Hopp RJ. Inhalation methods for the study of airway responsiveness. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 111-24.
26. 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.
27. Kuś J. Możliwości zastosowania termografii do oceny reakcji alergicznej podczas nosowej próby prowokacyjnej u chorych na astmę oskrzelową. Pneumonol Pol 1978; 78: 543-50.
28. Baki A, Ucar B. Diagnostic value of the nasal provocation test with Dermatophagoides pteronyssinus in childhood asthma. Allergy 1995; 50: 751-4.
29. Sicherer SH, Wood RA, Eggleston PA. Determinants of airway responses to cat allergen: comparison of environmental challenge to quantitative nasal and bronchial allergen challenge. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 798-805.