

Miejscowy alergiczny nieżyt nosa – „nowa” choroba alergiczna? Local Allergic Rhinitis – „a new” allergic disorder?

JOANNA OLESIK-ŚMIETANA, MARCIN KUROWSKI, MAREK L. KOWALSKI

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Przedmiotem poniższego opracowania jest miejscowy alergiczny nieżyt nosa (MANN). Zawiera ono aktualną definicję, klasyfikację, mechanizmy oraz historię badań, dane epidemiologiczne, obraz kliniczny schorzenia a także postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Epidemiologia, naturalny przebieg choroby, obecność alergenowo swoistych IgE w błonie śluzowej nosa osób bez wykrywalnego uczulenia, jak również ewentualne zastosowanie immunoterapii swoistej w leczeniu MANN to tematy aktualnie budzące wątpliwości i wywołujące kontrowersje. Zostały one również uwzględnione w tym opracowaniu.

Słowa kluczowe: miejscowy alergiczny nieżyt nosa, donosowy test prowokacji alergenem, swoiste IgE w błonie śluzowej nosa

Summary

The focus of this paper is local allergic rhinitis (LAR). It presents current definition, classifications and mechanisms of LAR as well as research history, epidemiological data, clinical picture along with recommendations for diagnosis and treatment. Epidemiology, natural course, presence of allergen-specific IgE in the nasal mucosa of subjects without detectable sensitization as well as possibility of LAR treatment with specific immunotherapy are topics that raise concerns and controversies. As such, they were also addressed in this review.

Keywords: local allergic rhinitis, nasal allergen provocation test, nasal specific IgE

© Alergia Astma Immunologia 2017, 22 (1): 1-4

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. med. Joanna Olesik-Śmietana

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii UM w Łodzi

ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

tel.: 42 675 73 09,

e-mail: joannanna@poczta.onet.pl

Wprowadzenie

Nieżyt nosa jest stanem zapalnym błony śluzowej nosa o różnej etiologii: infekcyjnej, alergicznej lub niealergiczej, wywoływanych przez czynniki hormonalne, farmakologiczne, drażniące, czy też zawodowe. Terminem tym objęte są schorzenia o objawach, takich jak kichanie, świąd, wyciek z nosa czy też jego niedrożność. Kryterium czasowe wymagane do postawienia rozpoznania to utrzymywanie się ww. dolegliwości minimum 1 godzinę dziennie, przez wiele dni w roku. Ponadto chorzy doznają także ogólnego upośledzenia jakości życia, będącego konsekwencją zaburzeń snu, bezdechu sennego, obniżenia wydajności w szkole, pracy a także nieobecności w tychże placówkach [1,2].

Definicja

Wśród wielu różnych podtypów zapalenia błony śluzowej nosa w ostatnim czasie pojawiło się nowe pojęcie – miejscowy alergiczny nieżyt nosa (*local allergic rhinitis*, LAR). Zostało ono zaproponowane przez Carmen Rondon w 2009 roku [3]. „Miejscowy alergiczny nieżyt nosa” określa specyficzny fenotyp nieżyty nosa o objawach podobnych do alergicznego nieżyty nosa, charakteryzujący się obecnością zlokalizowanej odpowiedzi zapalnej mediowanej przez limfocyty Th2, wytwarzaniem w błonie śluzowej nosa alergenowo swoistych IgE (asIgE), pozytywną odpo-

wiedzą w teście donosowej prowokacji alergenowej oraz nieobecnością asIgE zarówno na mastocytach w skórze, jak i w surowicy [4]. LAR podlega takiej samej klasyfikacji jak alergiczny nieżyt nosa (ANN - *allergic rhinitis*, AR) – klasycznej ze względu na czas ekspozycji na alergeny: całoroczny, sezonowy oraz zawodowy, w oparciu o dokument ARIA: na okresowy i przewlekły oraz ze względu na nasilenie objawów: na łagodny, umiarkowany i ciężki [5].

Historia badań

Chociaż pojęcie i definicję LAR zaproponowano niedawno, to badania nad miejscową obecnością asIgE w błonie śluzowej nosa toczyły się już wcześniej [6]. W 1970 r. Tse i wsp. wykryli w popłuczynach z nosa asIgE przeciwko alergenom pyłku ambrozji u pacjentów z AR uczulonych na powyższe alergeny [7]. Pięć lat później Huggins KG i wsp. potwierdzili po raz pierwszy lokalną produkcję asIgE po wykonaniu donosowego testu prowokacji (NAPT) u pacjentów z AR z negatywnymi punktowymi testami skórnymi [8]. W 1979 r. Platts-Mills i wsp. ocenili ilościowo względne stężenie alergenowo swoistych IgG, IgA oraz IgE przeciwko alergenom pyłków traw w popłuczynach z nosa oraz w surowicy pacjentów z ANN uczulonych na ten alergen. Ostatecznie doszli do wniosku, że 90% przeciwciał produkowanych jest lokalnie w błonie śluzowej nosa [9]. W 1994 r.

Gabriel Sensi oszacował, że stężenie asIgE przeciwko roztozom kurzu domowego podczas ponownej ekspozycji zdecydowanie szybciej narasta miejscowo niż w surowicy [10]. W 2003 r. Powe i wsp. zaproponowali termin „entopy” celem rozróżnienia miejscowej i systemowej produkcji IgE [11]. Ponadto obecność miejscowych IgE potwierdzono w dolnych drogach oddechowych (pacjenci z atopową i nieatopową astmą) oraz spojówce (pacjenci z alergicznym zapaleniem spojówek) [4,12]. W 2016 roku ukazała się interesująca praca Gelardi i wsp., w której oceniano obecność asIgE w błonie śluzowej nosa w 3 grupach pacjentów: z alergicznym nieżytem nosa, niealergicznym nieżytem nosa oraz w grupie osób zdrowych. W efekcie potwierdzono ich występowanie we wszystkich 3 grupach chorych. Autorzy sugerują, że miejscowa produkcja IgE może być częścią spontanicznej, nieswoistej immunologicznej odpowiedzi na czynniki środowiskowe. Zalecają ostrożność w zbyt szybkim rozpoznawaniu LAR pomimo stwierdzenia w błonie śluzowej asIgE [13].

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne LAR, które można odnaleźć w literaturze, dotyczą głównie populacji Hiszpanii, a wyniki są dość zróżnicowane. Rondón i wsp. podają, że w grupie 428 pacjentów z przewlekłym nieżytem nosa u 26% potwierdzono LAR z uczuleniem na *D. pteronyssinus* [14]. Inne prace tej samej grupy badaczy szacują częstotliwość sezonowego LAR z uczuleniem na tymotkę na 61%, a całorocznego LAR z uczuleniem na *D. pteronyssinus* na 64% [15,16]. Polskie dane - Bożka i wsp. oceniają częstość LAR na 21% u osób starszych [17]. Informacje dotyczące powszechności LAR u dzieci są skąpe. Bożek i wsp. potwierdzają diagnozę sezonowego LAR z uczuleniem na trawy, bylicę lub brzozę u 52,5% w wieku 12-18 lat. Chorzy ci, przed kwalifikacją do badania zgłaszali typowe objawy sezonowego nieżytku nosa a mimo to, przeprowadzane testy diagnostyczne były ujemne [18]. Odmienne informacje można znaleźć w publikacji Buntarickpornapan P i wsp. gdzie oceniano 54 dzieci z przewlekłym nieżytem nosa w wieku 8-18 lat. Tutaj diagnozę LAR z uczuleniem na *D. pteronyssinus* otrzymano u 3,7% przypadków [19].

Kontrowersje pojawiają się również wokół stabilności LAR. Badacze zadają sobie pytanie czy jest to odrębna jednostka chorobowa, czy też może wczesna manifestacja klasycznego alergicznego nieżytku nosa? Prospektywne badanie Rondón i wsp. obejmujące 176 chorych w 5-letniej obserwacji wykazało niską serokonwersję (SPT dodatnie i/lub asIgE w surowicy) – 6,81% u pacjentów z LAR oraz 4,5% w grupie kontrolnej – 130 zdrowych pacjentów [20]. Innego zdania jest Sennekamp i wsp., którzy w retrospektywnej pracy obejmującej 42 pacjentów - zarówno dzieci jak i dorosłych - wykazali serokonwersję (SPT – dodatnie) u 17 chorych co stanowiło 40%. Częstszą pozytywną testów obserwowano u dzieci a u 4 dorosłych dodatnie testy pojawiły się po 7 latach obserwacji [21].

Charakterystyka kliniczna

Na podstawie publikacji Rondón i wsp. rysuje się następujący profil pacjenta cierpiącego na LAR. Jest to młoda kobieta, niepaląca lub będąca byłym palaczem, prowadząca miejski styl życia. W wywiadzie rodzinnym istnieje obciążenie atopią, częsty jest też związek z alergicznym zapaleniem spojówek i astmą oskrzelową. Pacjenci zgłaszają ciężki,

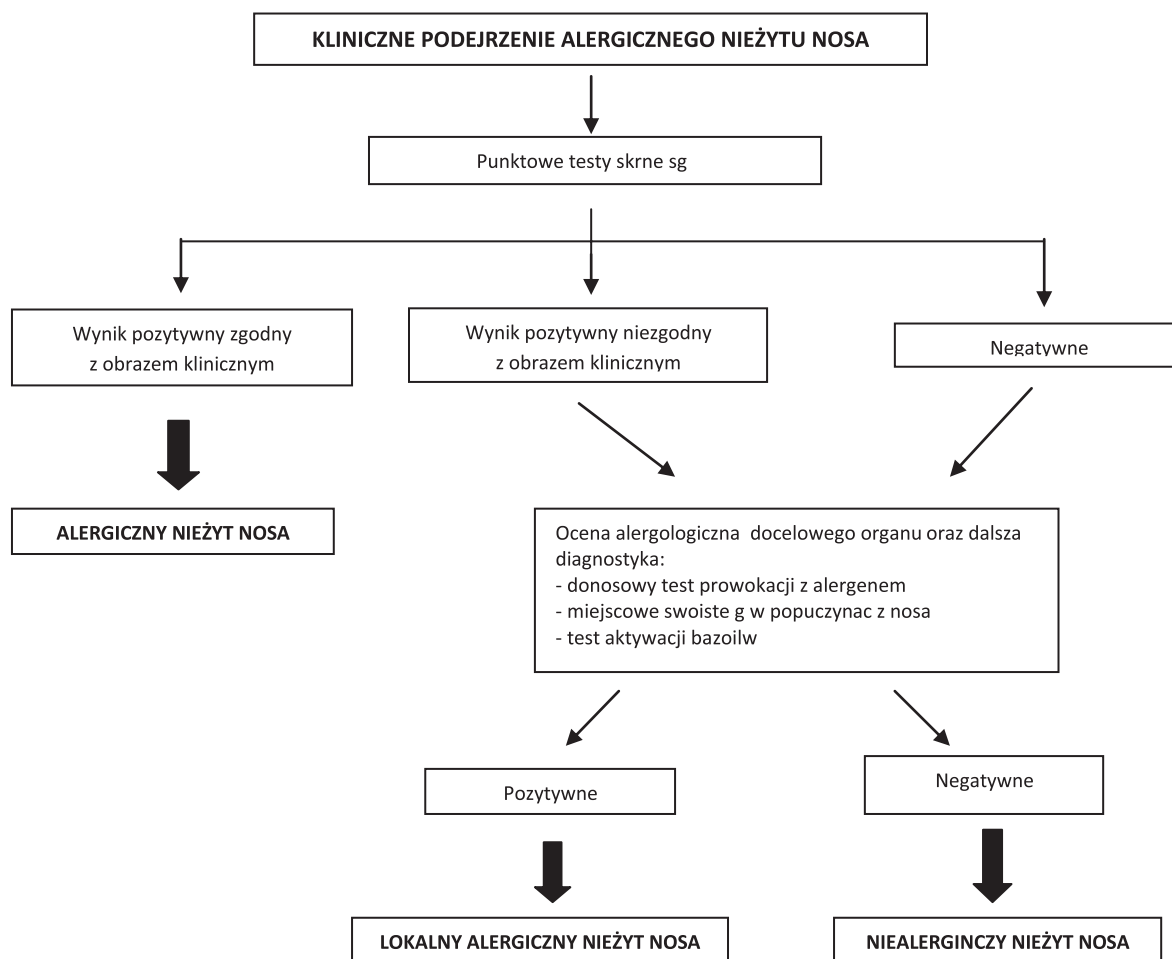
uporczywy, postępujący, całoroczny nieżyt nosa – głównie ze świądem i wodnistym wyciekami z nosa ale także kichaniem oraz uczuciem blokady nosa. Początek swych dolegliwości w dzieciństwie zgłasza ponad 36% pacjentów z LAR [5]. Polisensytyzacja potwierdzona donosowym testem prowokacji obserwowana jest u 37,3% pacjentów cierpiących na to schorzenie. W przeważającej ilości alergenem uczulającym jest *D. pteronyssinus* [14].

Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne przy podejrzeniu LAR obejmuje: oznaczenie w surowicy asIgE oraz wykonanie punktowych testów skórnych (otrzymane wyniki są negatywne) u chorych, u których wywiad z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na tło alergiczne nieżytku nosa. Podstawą postawienia rozpoznania jest dodatni wynik donosowego testu prowokacji alergenem. Standardowo test ten jest wykonywany z pojedynczym alergenem. Rondón i wsp. zaproponowali protokół z użyciem kilku aeroalergenów w trakcie pojedynczej wizyty celem potwierdzenia, że jest to metoda równie użyteczna, swoista, czuła, powtarzalna i zajmująca mniej czasu [22]. Dalsze badania obejmują oznaczenie w popłuczynach z nosa asIgE, tryptazy oraz eozynofilowego białka kationowego (ECP). Badanie cytometryczne popłuczyn nosa (NLF) wskazuje, iż pacjenci z LAR oraz AR mają podobny profil komórek w NLF, z podwyższonym poziomem eozynofili, bazofili, mastocytów, limfocytów T CD3 i CD4 podczas naturalnej ekspozycji na aeroalergeny [5]. Donosowy test prowokacji alergenowej wpływa także miejscowo na śluzówkę nosa poprzez inicjowanie serii objawów, charakterystycznych dla wczesnej i późnej fazy reakcji alergicznej, wynikających z wydzielania mediatorów stanu zapalnego. Samoliński i wsp. oceniali reakcję zapalną w błonie śluzowej nosa, poprzez pomiar stężenia NO w kondensacie powietrza wydychanego z nosa (nNO) oraz pomiar poziomów tryptazy i ECP w popłuczynach z nosa. Wykazano, że wczesna faza reakcji alergicznej wiąże się ze spadkiem nNO a zarazem równoczesnym wzrostem poziomu tryptazy w popłuczynach z nosa. Późna faza reakcji alergicznej to znaczący wzrost nNO oraz ECP w popłuczynach z nosa [23]. W obrazie cytologicznym błony śluzowej nosa stwierdzamy eozynofilię. Jej obecność wskazuje na alergiczny charakter zapalenia, niemniej jednak może świadczyć również o niealergicznym nieżytku nosa z eozynofilią (NARES), występowaniu polipów eozynofilowych czy zapaleniu błony śluzowej nosa w przebiegu nietolerancji leków przeciwzapalnych. Ponadto pilotażowe badanie wskazuje, że bazofile z obwodowej krwi mogą reagować na te same alergeny, które wywołują pozytywną reakcję w donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem u pacjentów z LAR. Dodatni wynik testu BAT stwierdzono u 8 na 16 osób w grupie młodzieży i dorosłych [24]. Algorytm diagnostyczny LAR przedstawia rycina 1 (diagram).

Diagnostyka różnicowa

Wspomniane powyżej nieinfekcyjny, niealergiczny nieżyt nosa to duża niejednorodna grupa schorzeń. Postawienie diagnozy jest efektem wykluczenia cech infekcji oraz uczulenia. Możemy wyróżnić nieżyt nosa polekowy, smakowy, hormonalny, zanikowy, nieżyt nosa u osób starszych czy też idiopatyczny. W dalszym ciągu podtyp idiopatyczny stanowi największy procent wśród niealergicznymi nieżytów nosa, wahający się w granicach 50-70%. Daje to możliwość



Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny ANN z uwzględnieniem miejscowego alergicznego nieżytu nosa (LAR) wg Rondón i wsp. [22]

dalszych poszukiwań przyczyny, w tym miejscowego alergicznego nieżytu nosa [25-27].

Należy również przypomnieć o niealergicznym nieżycie nosa z eozynofilią (NARES) - obecnie mniej powszechnym w literaturze. Został on opisany pierwszy raz w 1981 r. przez Jacobsa i wsp. Charakteryzuje się przewlekłymi objawami ze strony nosa takimi jak napady kichania, obfitą wydzieliną z nosa, świądem nosogardzieli. W badaniu cytologicznym obserwujemy eozynofilię. Nie stwierdza się natomiast obecności systemowych asIgE. Fakt ten powoduje, iż niektórzy uważają, że LAR może pokrywać się z NARES [28].

Leczenie

U chorych na LAR, podobnie jak u chorych na inne ANN, obserwuje się korzystny efekt doustnych leków przeciwhistaminowych oraz donosowych glikokortykosteroidów. Korzystne jest też połączenie donosowego glikokortykosteroidu z donosowym lekiem przeciwhistaminowym w jednym preparacie, gdy podanie pojedynczego leku jest niewystarczające. Ze względu na częste współistnienie LAR z zapaleniem spojówek i astmą, można rozważyć donosowe i dospójówkowe leki przeciwhistaminowe lub antagonistę receptora leukotrienowego. W ostatnim czasie ukazały się prace Rondón i wsp. przedstawiające zastosowanie immunoterapii swoistej w leczeniu LAR. Pierwsza z nich przedstawia 10 dorosłych pacjentów z LAR uczulonych na pyłki traw zakwalifikowanych do 6-miesięcznej immunoterapii przedsezonowej. W efekcie stwierdzono zwiększoną

tolerancję alergenu, redukcję objawów i zużycia leków oraz wzrost liczby dni wolnych od leczenia. Dodatkowo ważną informacją jest pojawienie się u 40% pacjentów dodatknych punktowych testów skórnych oraz obecność w surowicy asIgE. Podobne, zachęcające efekty odnotowano po 12 miesiącach (badanie zaplanowane na 2 lata) prowadzenia podskórnej immunoterapii – pierwszego randomizowanego podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo u 36 pacjentów uczulonych na *D. pteronyssinus* [29,30]. Niemniej jednak należy pamiętać, że w obecnych wytycznych immunoterapia nie jest zalecana jako sposób leczenia LAR, a powyższe badania dotyczą niewielkiej grupy pacjentów.

Podsumowanie

Błona śluzowa nosa odgrywa kluczową rolę w inicjowaniu procesów zapalnych, aktywacji komórek i sekrecji mediatorów. Temat nieżytu nosa to źródło nieustających badań, analiz i dyskusji poruszanych w wielu publikacjach. „Miejscowy alergiczny nieżyt nosa” jako niedawno zaproponowany, odrębny podtyp wśród nieżytów nosa wymaga dalszych prospektywnych badań wykonanych na dużej populacji w wielu krajach. Wiele pytań pozostaje nadal otwartymi, gdyż wątpliwości budzą dane epidemiologiczne, naturalny przebieg choroby, czy też obecność asIgE wśród osób zdrowych. Zachęcające wyniki prowadzenia swoistej immunoterapii alergenowej u tych chorych, to także temat do dalszych kontrolowanych badań.

Piśmiennictwo

1. Bousquet J, Hellings PW, Agache i wsp. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 2016; 6: 47.
2. Samoliński B, Arcimowicz M, Jurkiewicz J i wsp. Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN). Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergologia Polska* 2013; 51.
3. Rondón C, Fernández J, López S i wsp. 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.
4. Campo P, Rondón C, Gould HJ i wsp. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 872-81.
5. Rondón C, Campo P, Trogias A i wsp. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1460-7.
6. Arasi S, Pajno GB, Lau S, Matricardi PM. Local allergic rhinitis: A critical reappraisal from a pediatric perspective *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 569-73.
7. Tse KS, Wicher K, Arbesman CE. IgE antibodies in nasal secretions of ragweed-allergic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1970; 46: 352-8.
8. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet* 1975; 2: 148-50.
9. Platts-Mills TA. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol* 1979; 22: 2218-25.
10. Sensi LG, Piacentini GL, Nobile E i wsp. Changes in nasal specific IgE to mites after periods of allergen exposure – avoidance: a comparison with serum levels. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 377-82.
11. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A i wsp. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1374-9.
12. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 205-17.
13. Gelardi M, Guglielmi AVN, Iannuzzi L i wsp. Local allergic rhinitis: entropy or spontaneous response? *World Allergy Organ J* 2016; 9: 39.
14. Rondón C, Campo P, Galindo L i wsp. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy* 2012; 67: 1282-8.
15. De la Roca F, Blanca-Lopez N, Rondón C i wsp. Seasonal local allergic rhinitis in areas with high exposure to grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: AB111.
16. Cruz Niesvaara D, Rondón C, Almeida Quintana L i wsp. Evidence of local allergic rhinitis in areas with high and permanent aeroallergens exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: AB111.
17. Bożek A, Ignasiak B, Kasperska-Zajac A i wsp. Local allergic rhinitis in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 199-202.
18. Krajewska-Wojtys A, Jarzab J, Gawlik R, Bozek A. Local allergic rhinitis to pollens is underdiagnosed in young patients. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30: 198-201.
19. Buntarickpornapan P, Vestkitkul J, Pacharn P i wsp. The proportion of local allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 574-9.
20. Rondón C, Campo P, Zambonino MA i wsp. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1026-10.
21. Sennekamp J, Joest I, Filipiak-Pittroff B i wsp. Local allergic nasal reactions convert to classic systemic allergic reactions: a long-term follow-up. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166: 154-60.
22. Rondón C, Campo P, Herrera R i wsp. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1192-7.
23. Krzych-Fałta E, Sybilski A J, Samoliński B. Local reaction of the nasal mucosa to an environmental factor, the allergen. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2016; 3: 29-34.
24. Gómez E, Campo F, Rondón C i wsp. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 975-6.
25. Van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy* 2005; 60: 1471-81.
26. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P i wsp. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRAC-TALL report. *Allergy* 2015; 70: 474-94.
27. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 364-71.
28. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 253-62.
29. Rondón C, Blanca-Lopez N, Aranda A i wsp. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1069-71.
30. Rondón C, Campo P, Salas M i wsp. Efficacy and safety of *D. pteronyssinus* Immunotherapy in Local Allergic Rhinitis: Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Allergy* 2016; 71: 1057-61.