

Il test di provocazione nasale specifico nella diagnosi di rinite allergica: attendibilità e standardizzazione

Specific Nasal Provocative Test in Allergic Rhinitis Diagnosis: Reliability and Standardization

L. BELLUSSI, A. DE LAURETIS, M. D'ONZA, A.L. GIANNUZZI, F.M. PASSALI
Istituto di Discipline Otorinolaringologiche, Università di Siena

Parole chiave

Naso • Rinite allergica • Mucosa nasale • Test di provocazione • Triptasi • IgE specifiche • ECP

Key words

Nose • Allergic Rhinitis • Nasal Mucosa • Nasal Provocative Test • Tryptase • Specific IgE • ECP

Riassunto

La rinopatia vasomotoria specifica, o rinite allergica, deve considerarsi quale patologia sistemica caratterizzata da una condizione di iperreattività che riconosce nel naso il proprio «organo di shock». Tra i test diagnostici, particolare attenzione merita il Test di Provocazione Nasale specifico (TPNs), da anni proposto nella routine clinica, che tuttavia non ha ancora raggiunto un buon livello di standardizzazione. A tale scopo nel presente lavoro ci siamo dedicati al dosaggio di alcuni mediatori della flogosi allergica (triptasi, IgE specifiche e ECP) prima e dopo esecuzione del TPNs.

Abbiamo studiato un gruppo di 20 persone affette da rinite allergica di età compresa tra 13 e 61 anni, monosensibili o polisensibili, ma comunque con una sensibilizzazione predominante sottoposte a TPNs nel periodo da ottobre 2000 a luglio 2001. Prima e dopo l'esecuzione del TPN in tutti i pazienti è stato eseguito il dosaggio di ECP, triptasi ed IgE specifiche, mediante incubazione diretta a livello della mucosa nasale.

I risultati dei TPNs (rinomanometria e score sintomatologico) sono stati comparati con le variazioni dei mediatori della flogosi allergica dosati a livello nasale. Basandosi sulle variazioni delle resistenze rinomanometriche e sullo score sintomatologico, il TPNs è risultato positivo in 10 pazienti (50%). La triptasi e le IgE specifiche sono aumentate in modo statisticamente significativo ($p = 0,01$ e $p < 0,05$ rispettivamente), in tutti i pazienti; le variazioni dell'ECP, al contrario, non sono risultate significative ($p > 0,05$).

Nel complesso il dosaggio contemporaneo di ECP, triptasi e IgE specifiche consente di considerare positivi al TPNs il 60% dei soggetti esaminati aumentandone la sensibilità. Il metodo, inoltre, si basa sul principio della reattività locale in quanto dosa i mediatori della flogosi allergica non a livello sistemico, ma direttamente nell'organo di shock, risultando, per tale motivo, più specifico dei test di I e II livello.

Introduzione

Il Test di Provocazione Nasale (TPN) si colloca quale indagine rinologica di III livello utile nella diagnosi delle rinopatie vasomotorie e può differenziarsi in specifico o aspecifico.

Summary

Specific vasomotorial rhinopathy, or allergic rhinitis is to be seen as a systemic pathology characterized by a condition of hyperactivity, the target organ of which is the nose. Particular attention, among the diagnostic tests, should be reserved to the specific nasal provocative test (sNPT), which has been part of the clinical routine for years but has nonetheless failed to achieve a suitable level of standardization. With this intent, we have devoted the present work to the assay of several phlogosis mediators (tryptase, specific IgE and ECP) before and after performing the sNPT.

We have studied 20 patients affected by allergic rhinitis, aged between 13 and 61, with single or multiple allergen sensitivities, but in any case with a predominant sensitization, who underwent sNPT between October 2000 and July 2001. In every patient we performed ECP, tryptase and specific IgE assay via direct incubation in the nasal mucosa, before and after specific nasal provocation.

The results of the sNPT (rhinomanometry and symptoms score) were compared with the variations in the phlogosis mediators assayed at nasal level. On the basis of the variations in the rhinomanometric resistance and symptoms score, the sNPT was positive in 10 patients (50%). Tryptase and specific IgE increased to a statistically significant degree (respectively, $p = 0,01$ and $p < 0,05$) in all of the patients; the ECP variations, instead, were not significant ($p > 0,05$).

Overall, the simultaneous assay of ECP, tryptase and specific IgE, increasing the sensibility of the sNPT, enabled a positive result to be ascertained in 60% of the subjects examined. The method is furthermore based on the principle of local reactivity in that it assays the phlogosis mediators not at systemic level, but directly in the target organ, showing itself to be more specific than level I and II tests.

Il TPN aspecifico viene eseguito nei pazienti che dopo indagini allergologiche di I (test cutanei), II (test radioimmunologici) e III livello siano sempre risultati negativi; non è, pertanto, particolarmente utile nella diagnosi di rinopatia vasomotoria specifica, ma può essere menzionato quale metodica d'indagine ri-

nologica, soprattutto nei soggetti che presentino una particolare iperreattività nasale¹⁵.

Molto più utile nell'iter diagnostico di una rinopatia vasomotoria specifica è il TPN specifico, nato dal tentativo di riprodurre a livello locale, e quindi nell'organo di shock, la serie di eventi che portano alla manifestazione del fastidiosissimo quadro clinico caratteristico della patologia in esame.

Le prime modalità di stimolazione del naso risalgono a più di cento anni or sono¹⁷; a queste hanno fatto seguito ripetuti tentativi di standardizzazione del test, sia per quanto riguarda le modalità di stimolazione che i parametri da considerare quali indici di positività. Alcuni di questi tentativi rivestono oggi un interesse esclusivamente storico^{2 8 12 5 13}.

Permangono, inoltre, poca chiarezza e scarso accordo riguardo le modalità di rilevamento della reattività. Autori diversi hanno proposto metodiche diverse, basate su rilevamenti soggettivi e oggettivi: in particolare, alcuni ritengono sufficiente la raccolta di uno score sintomatologico^{8 4}; altri, e sono la maggioranza, considerano indispensabile l'integrazione del rilievo soggettivo con esami strumentali obiettivi. Tra le metodiche obiettive, la rinomanometria anteriore attiva, in grado di rilevare le modificazioni della funzione ventilatoria nasale, può considerarsi sicuramente affidabile in quanto ormai da tempo standardizzata e basata sulla valutazione di parametri obiettivi (flusso, pressione, resistenze nasali parziali e totali) esprimibili numericamente o secondo grafici di facile ed immediata lettura^{18 14}. Il valore soglia che attualmente viene considerato come indice di positività del test è un aumento delle resistenze nasali nella fossa testata maggiore o uguale al 100% rispetto al valore di base¹¹.

Considerando l'importanza che il TPNs riveste nella diagnosi e nel follow-up terapeutico della rinopatia vasomotoria specifica abbiamo voluto ricercare, sulla scia di studi compiuti recentemente da altri Autori¹⁰, nuovi parametri per la standardizzazione di tale test. In particolar modo ci siamo dedicati allo studio e al dosaggio di alcuni mediatori presenti nella mucosa e nelle secrezioni nasali (ECP, triptasi, IgE specifiche), prima e dopo l'effettuazione del TPNs in pazienti affetti da rinite allergica.

Nello studio dei mediatori abbiamo cercato di coprire tutte le fasi della reazione allergica: la triptasi, al pari dell'istamina, è ideale per valutare l'andamento della fase precoce della reazione allergica. Tuttavia, mentre l'istamina non viene prodotta solo dalle mastocellule, la triptasi è più specifica¹⁶. L'ECP, dipendendo dall'attivazione degli eosinofili, è, al contrario, un indice della fase tardiva. L'importanza del dosaggio delle IgE specifiche è evidente dal momento che la rinite allergica è una reazione atopica dipendente dalla produzione immediata di questo tipo di anticorpi.

Materiali e metodo

Un gruppo di 20 persone (10 maschi e 10 femmine) affetti da rinite allergica di età compresa tra 13 e 61 anni (età media 30 anni), monosensibili o polisensibili, ma comunque con una sensibilizzazione predominante, sono state sottoposte a TPNs, nel periodo da ottobre 2000 a luglio 2001.

La loro sensibilizzazione è stata documentata mediante Prick test: 13 (65%) hanno dimostrato una cutipositività multipla. La reattività cutanea e la sintomatologia erano più spiccate e fastidiose nei confronti di un solo allergene; globalmente 7 (35%) erano monosensibili. Per 8 (40%) è stata accertata un'allergia ai *Dermatophagoides*, mentre 12 (60%) erano affetti da pollinosi; più precisamente, 8 (40%) erano allergici alle Graminacee, 2 (10%) all'Olivio e 2 (10%) alla Parietaria. Sulla base di questi dati tutti i pazienti sono stati sottoposti al TPNs.

Dopo una determinazione rinomanometrica basale, abbiamo eseguito il test secondo le modalità da noi da tempo adottate e standardizzate. Gli allergeni utilizzati sono estratti liofilizzati in lattosio (Lofarma), rappresentante l'eccipiente inerte, racchiusi in una capsula rigida di gelatina, che viene rotta al momento dell'utilizzazione grazie ad uno specifico insufflatore. Il test inizia con l'insufflazione del lattosio, il solo solvente, nella fossa nasale più pervia alla rilevazione basale, cui fa seguito una seconda rinomanometria dopo 10 minuti, che consente di evidenziare un'eventuale iperreattività aspecifica. Successivamente si eroga l'allergene a dosi crescenti (2,5 U.A., 5 U.A., 10 U.A. e 20 U.A., 40 U.A., 60 U.A., 80 U.A.), ripetendo ad ogni incremento la rinomanometria e fermandosi al dosaggio che porta ad un aumento del 100% delle resistenze nasali. Contestualmente è possibile rilevare uno score sintomatologico valutando i sintomi starnutazione, prurito, lacrimazione secondo una scala così stabilita: 0 sintomo assente, 1 lieve, 2 moderato, 3 intenso. Uno score sintomatologico ≥ 3 , accompagnato o meno dal raddoppio delle resistenze rinomanometriche, viene considerato valore di soglia della reattività nasale¹⁵.

Immediatamente prima del TPN in tutti i pazienti è stato eseguito il dosaggio diretto a livello della mucosa nasale di ECP, triptasi ed IgE specifiche, ripetuto per triptasi e IgE specifiche nella stessa seduta al termine del TPNs, rimandando al giorno successivo quello della ECP, in quanto un mediatore della fase tardiva della reazione allergica, espressione di un coinvolgimento e dell'attività degli eosinofili.

La determinazione dei mediatori a livello della mucosa nasale è stata eseguita utilizzando appositi stick di plastica, che servono da substrato alla fase solida per il dosaggio con anticorpi anti-IgE specifiche, anti-triptasi e anti-ECP (Rhinostick, Marcucci, 2001).

Le modalità di impiego e di sviluppo degli stick sono le seguenti:

1. Dopo aver fatto soffiare il naso, sollevare leggermente il capo al paziente, portare in alto la punta del naso con il pollice ed inserire lo stick nella narice mantenendolo in posizione quasi orizzontale e leggermente obliqua verso l'interno. Lo stick deve essere inserito quasi completamente nella narice, e solo 2 cm della base dello stesso dovrebbero sporgere all'esterno.
2. Inserito lo stick nel naso, far aderire il lato della linguetta adesiva, staccato in precedenza, alla parete esterna della narice, fissandovelo (Figg. 1, 2).
3. Lasciare lo stick in posizione per 20 minuti e durante la fase di incubazione nasale, far aderire più volte l'ala esterna della narice al setto mediante una leggera pressione esterna (può farlo il paziente stesso o l'operatore).
4. Trascorso il periodo d'incubazione nel naso, sfilare lo stick dalla narice afferrandolo alla base, senza rimuovere la membrana che, grazie alla linguetta adesiva alla narice, rimane all'interno del naso.
5. Dopo aver controllato che lo stick sia bagnato, inserirlo immediatamente in una provetta contenente soluzione di lavaggio costituita da NaCl 0,9%,

Tween 0,1% e NaN₃ 0,05% e conservarlo tra 0 e 8 °C.

Per lo sviluppo, dopo 10 minuti di lavaggio, lo stick viene asciugato e trasferito in una provetta contenente l'anticorpo per 30'. Trascorsi 30' d'incubazione, si ripete il lavaggio e si asciuga bene lo stick tamponando, per inserirlo in una provetta contenente il coniugato per altri 30', di nuovo si lava, si asciuga tamponando e si inserisce lo stick in una provetta contenente la soluzione di sviluppo del colore per 8-10 minuti. Dopo la fase di sviluppo, bisogna sfilare lo stick dalla provetta, e ripetere per 1 minuto il lavaggio per poi asciugarlo bene, tamponando almeno due volte. A questo punto, si confronta otticamente la colorazione degli allergeni con l'apposita curva di riferimento o con fotometro laser FAG VIPDENS 111 e si determinano le densità del colore per trasformarle in KU/L, confrontandole con la curva standard di riferimento determinata con metodo identico.

Il dosaggio della triptasi e dell'ECP è identico a quello descritto per le IgE nasali: estratto lo stick dal naso, la fase solida lavata con NaCl 0,9% e Tween allo 0,05% 3 volte per 5', viene processata con metodo UNICAP TRYPTASE ed ECP SYSTEM FEIA della ditta PHARMACIA.

Risultati

Il TPNs, utilizzando il parametro rinomanometrico o lo score sintomatologico, è risultato positivo in 10 pazienti (50%).

I valori della triptasi sono riportati nella Tabella I e risultano:

- aumentati in 13 pazienti (65%);
- invariati in 4 pazienti (20%);
- diminuiti in 3 pazienti (15%);

tuttavia in questi soggetti (pazienti 5, 10 e 17) il decremento medio è basso.

Per calcolare se la variazione della concentrazione di triptasi prima e dopo TPNs è significativo, è stato applicato il test T di Student per dati appaiati. La triptasi aumenta in maniera altamente significativa ($p = 0,01$); tuttavia, separando i pazienti pollinosici dagli allergici al Dermatophagoides, si può notare che mentre per i primi l'incremento non è significativo ($p > 0,05$), per i secondi c'è significatività statistica ($p = 0,05$).

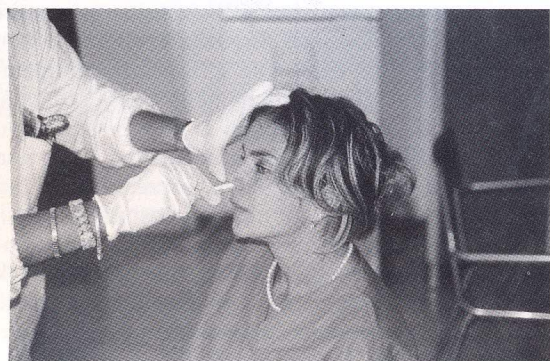
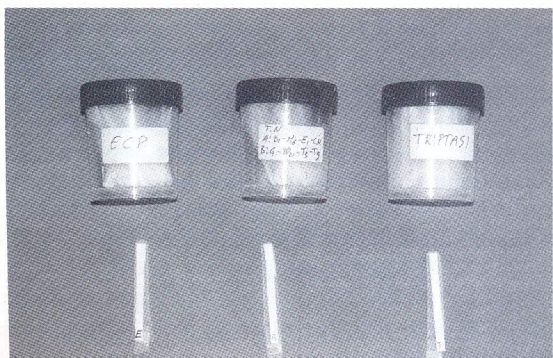
I valori della ECP sono riportati nella Tabella II e risultano:

- aumentati in 13 pazienti (65%);
- invariati in 2 pazienti (10%);
- diminuiti in 5 pazienti (25%);

in questa quota di pazienti, il decremento risulta rilevante.

Tuttavia, utilizzando il test T di Student per dati appaiati, possiamo vedere che l'ECP aumenta in ma-

Figg. 1, 2. Rhinostick preparati per il dosaggio di IgE specifiche, ECP e triptasi e modalità di inserzione nelle fosse nasali.



Tab. I. Livelli di triptasi mucosale (mcg/L) prima e dopo l'esecuzione del TPNs.

Pazienti	TPNs	Pre	Post
1	Graminacee	< 1	36,3*
2	Olea	< 1	< 1
3	Graminacee	16,8	172*
4	Dpt	< 1	44,1*
5	Dpt	25,7	22,7
6	Graminacee	< 1	37,1*
7	Dpt	7,52	12*
8	Graminacee	< 1	3,11*
9	Graminacee	< 1	< 1
10	Graminacee	2,25	< 1
11	Parietaria	< 1	13,5*
12	Dpt	< 1	< 1
13	Graminacee	< 1	1,99*
14	Dpt	29,3	50*
15	Graminacee	< 1	< 1
16	Parietaria	5,45	7,93*
17	Dpt	6,04	< 1
18	Olea	2,43	3,22*
19	Dpt	< 1	133*
20	Dpt	6,46	22,7*

* p = 0,01

Tab. II. Livelli di ECP mucosale (mcg/L) prima e dopo l'esecuzione del TPNs.

Pazienti	TPNs	Pre	Post
1	Graminacee	< 2	< 2
2	Olea	34,4	2,83
3	Graminacee	105	16,8
4	Dpt	29,6	108*
5	Dpt	104	97,5
6	Graminacee	< 2	6,38*
7	Dpt	2,74	9 *
8	Graminacee	2,51	8,45*
9	Graminacee	11,4	12,4*
10	Graminacee	2,09	20,01*
11	Parietaria	67,8	87,1*
12	Dpt	3,68	7,56*
13	Graminacee	32,9	2,81
14	Dpt	22,2	23,3*
15	Graminacee	3,17	53,6*
16	Parietaria	3,85	30,6*
17	Dpt	< 2	< 2
18	Olea	68,2	32,5
19	Dpt	2,81	27,6*
20	Dpt	26,2	71,4*

* p > 0,05

niera non statisticamente significativa ($p > 0,05$) in tutti i soggetti.

Le concentrazioni delle IgE specifiche nei confronti dell'allergene testato sono riportate nella Tabella III e risultano:

- aumentate in 7 pazienti (35%);
- invariate in 11 pazienti (55%); di questi, 3 soggetti (i pazienti 10, 16 e 17) presentano, comunque, un aumento delle IgE specifiche totali;
- diminuite in 2 pazienti (10%).

Le IgE specifiche aumentano in maniera statisticamente significativa ($p < 0,05$). Tuttavia da un'analisi più dettagliata emerge che nei 12 pazienti pollinosici, esiste una significatività statistica ($p < 0,05$) rispetto ai pazienti con rinopatia vasomotoria allergica perenne ($p > 0,05$).

Inoltre, alcuni pazienti, come si può vedere nella Tabella IV, hanno presentato valori di IgE specifiche nei confronti di allergeni per i quali non erano stati stimolati con TPNs.

Questa apparente anomalia può essere facilmente spiegata:

- 13 pazienti (65%) presentavano polisensibilizzazione con una reattività cutanea prevalente sulle altre; di questi, 8 (61,5%) hanno presentato un incremento delle IgE specifiche totali, indipendentemente dalle IgE specifiche rispetto all'allergene

utilizzato nel TPNs. A scopo esemplificativo possiamo vedere come il paziente 3, che ha un Prick-test molto positivo alle Graminacee (allergene utilizzato per il TPNs), ha parimenti un test cutaneo altamente positivo alla Parietaria. Questo spiega il motivo per cui, a livello della mucosa nasale, sono dosabili, non solo le IgE-G6, ma anche le IgE-W21, che passano da un valore $< 0,35$ KU/L a 6 KU/L. Il paziente 16 ha eseguito un TPNs per la Parietaria, ma avendo un Prick-test positivo anche per le Graminacee, presenta un incremento delle IgE-G6 che va da 0,8 KU/L a 1 KU/L. Anche il paziente numero 17 vede incrementate le IgE-T9, visto che è lievemente sensibilizzato all'Olio, nonostante la stimolazione sia fatta con Dermatophagoides. In sintesi, il TPNs così eseguito risulta altamente specifico nell'evidenziare l'allergene prevalente a livello nasale indipendentemente dalla reattività cutanea e dall'allergene selezionato per la provocazione.

- Le IgE specifiche nei confronti di un determinato allergene potrebbero cross-reagire con altre IgE specifiche. La cross-reattività potrebbe spiegare il motivo per cui il paziente 4, che ha un Prick-test altamente positivo per i Dermatophagoides, e che in effetti presenta anche un incremento delle IgE-D1 dopo TPNs da 6 a 10 KU/L, presenta anche un

Tab. III. Livelli di IgE specifiche mucosali (KU/L) prima e dopo l'esecuzione dei TPNs.

Pazienti	TPNs	Pre	Post
1	Graminacee	G6 = 8	G6 = 35*
2	Olea	T9 = 6	T9 = 3
3	Graminacee	G6 = 20	G6 = 40*
4	Dpt	D1 = 6	D1 = 10*
5	Dpt	D1 ≤ 0,35	D1 = 8*
6	Graminacee	G6 = 14	G6 = 20*
7	Dpt	D1 = 7	D1 ≤ 0,35
8	Graminacee	G6 ≤ 0,35	G6 ≤ 0,35
9	Graminacee	G6 ≤ 0,35	G6 ≤ 0,35
10	Graminacee	G6 ≤ 0,35	G6 ≤ 0,35
11	Parietaria	W21 = 11	W21 = 21*
12	Dpt	D1 ≤ 0,35	D1 ≤ 0,35
13	Graminacee	G6 ≤ 0,35	G6 ≤ 0,35
14	Dpt	D1 = 6	D1 = 9*
15	Graminacee	G6 ≤ 0,35	G6 ≤ 0,35
16	Parietaria	W21 ≤ 0,35	W21 ≤ 0,35
17	Dpt	D1 ≤ 0,35	D1 ≤ 0,35
18	Olea	T9 ≤ 0,35	T9 ≤ 0,35
19	Dpt	D1 ≤ 0,35	D1 ≤ 0,35
20	Dpt	D1 ≤ 0,35	D1 ≤ 0,35

D1 = Dermatophagoides pteronyssinus; M6 = Alternaria alternata; E1 = Forfora di gatto; G6 = Graminacee; W21 = Parietaria judaica; T3 = Betulla verrucosa; T9 = Olea europea; * p < 0,05

incremento delle IgE-E1. In effetti, la lettura era in grado di leggere solo la presenza degli anticorpi contro la forfora del gatto e non del cane, alla quale il soggetto presenta una sensibilizzazione, ma che presentano epitopi in comune.

Conclusioni

I risultati dello studio sono riassunti nella Tabella V. La positività determinata con i parametri usuali (score sintomatologico, aumento del 100% delle resistenze basali) è sovrapponibile a precedenti esperienze personali e corrisponde al 50% dei soggetti risultati positivi al Prick-test.

Una considerazione preliminare va comunque valutata; anche se in apparenza il TPNs sembra essere meno sensibile dei Prick-test e del RAST, esso è l'unico ad evidenziare una reattività d'organo. Proprio in base a tale principio è possibile ipotizzare una discordanza tra reattività cutanea e nasale e il TPNs avrebbe, in effetti, lo scopo di evidenziare il responsabile principale della sintomatologia nasale considerando che ostruzione, lacrimazione, prurito e starnutazione sono risposte standard della mucosa nasale a qualsiasi tipo di stimolo, non solo allergico, ma an-

Tab. IV. Livelli di IgE specifiche mucosali (KU/L) prima e dopo l'esecuzione dei TPNs.

Pazienti	TPNs	Pre	Post
3	Graminacee	W21 ≤ 0,35	W21 = 6
4	Dpt	E1 ≤ 0,35	E1 = 4
6	Graminacee	E1 ≤ 0,35	E1 = 2
7	Dpt	M6 = 6	M6 = 6
		G6 ≤ 0,35	G6 = 4
		T3 = 6	T3 ≤ 0,35
		T9 = 9	T9 = 2
9	Graminacee	D1 = 2	D1 = 1,5
		E1 = 10	E1 = 6
		T3 = 6	T3 ≤ 0,35
		T9 = 3	T9 = 2
10	Graminacee	E1 ≤ 0,35	E1 = 3
11	Parietaria	G6 = 5	G6 = 10
		D1 = 1,5	D1 = 2
13	Graminacee	M6 = 2	M6 = 2
14	Dpt	E1 = 1	E1 ≤ 0,35
		T9 ≤ 0,35	T9 = 1,5
16	Parietaria	G6 = 0,8	G6 = 1
17	Dpt	T9 ≤ 0,35	T9 = 3

D1 = Dermatophagoides pteronyssinus; M6 = Alternaria alternata; E1 = Forfora di gatto; G6 = Graminacee; W21 = Parietaria judaica; T3 = Betulla verrucosa; T9 = Olea europea

Tab. V.

Pazienti	TPNs	Triptasi	ECP	IgEs
1	+ a 20 U.A.	↑	=	↑
2	NEG.	=	↓	↓
3	NEG.	↑	↓	↑
4	+ a 20 U.A.	↑	↑	↑
5	NEG.	↓	↓	↑
6	NEG.	↑	↑	↑
7	NEG.	↑	↑	↓
8	+ a 40 U.A.	↑	↑	=
9	+ a 40 U.A.	=	↑	=
10	NEG.	↓	↑	=
11	NEG.	↑	↑	↑
12	+ a 40 U.A.	=	↑	=
13	NEG.	↑	↓	=
14	+ a 60 U.A.	↑	↑	↑
15	NEG.	=	↑	=
16	+ a 80 U.A.	↑	↑	=
17	+ a 80 U.A.	↓	↑	=
18	NEG.	↑	↓	=
19	+ a 20 U.A.	↑	↑	=
20	+ a 40 U.A.	↑	↑	=

che fisic
tanti) e f
L'aumen
temente,
comport
te etero
Questa
l'impuls
stimolaz
ro, ma a
simo ril
tardiva s
zioni ba
nelle sec
ne di tan
sulta ma
potuto d
(dati non
La tripta
te dopo
te più si
una pos
(15%) ri
li.
Tuttavia
hanno d
gnificati
tempora
triptasi
con alle
specifici
mettend
sibilizza
Sulla ba
consider
1. Tript
2. Tript
3. Tript
In quest
ti (60%
sulla ril
tomatol
Il fatto
ti una si
trazione
sere inte

Bibliografia

- 1 Black
nature
Londr
- 2 Blum
1937;
- 3 Branc
Lopes

che fisico (caldo, freddo), chimico (gas tossici e irritanti) e financo psicologico (stress emozionali).

L'aumento dell'ECP, come abbiamo visto precedentemente, non è statisticamente significativo, ma che il comportamento di questo mediatore sia estremamente eterogeneo è stato rilevato anche in altri studi³. Questa discordanza di dati potrebbe rappresentare l'impulso a dosare tale mediatore, non 24 ore dopo la stimolazione, come abbiamo fatto nel presente lavoro, ma a tempi diversi per individuare il picco di massimo rilascio. La ECP, infatti, come mediatore di fase tardiva subisce sicuramente un incremento. In condizioni basali (prima del TPNs) la sua concentrazione nelle secrezioni nasali prelevate mediante imbibizione di tamponcini di cotone da pazienti sintomatici, risulta maggiore negli allergici perenni, come abbiamo potuto dimostrare in precedenti esperienze personali (dati non pubblicati).

La triptasi è il mediatore che, dosato immediatamente dopo il TPNs, presenta l'incremento statisticamente più significativo; utilizzando tale valore otteniamo una positività del test in 13 pazienti (65%), 3 in più (15%) rispetto alla positività data dai parametri usuali.

Tuttavia, considerando che anche le IgE specifiche hanno dimostrato un incremento statisticamente significativo, potrebbe essere utile un dosaggio contemporaneo di queste con la triptasi; infatti, mentre la triptasi presenta maggiore significatività nei pazienti con allergia perenne ai *Dermatophagoides*, le IgE specifiche lo hanno nei confronti dei pollinosici, permettendoci di analizzare bene entrambi i tipi di sensibilizzazione.

Sulla base di tali osservazioni, potrebbe essere utile considerare positivi i pazienti con:

1. Triptasi ed IgE specifiche aumentate;
2. Triptasi aumentate ed IgE invariate;
3. Triptasi invariate ed IgE aumentate.

In questo modo si ottiene una positività in 12 pazienti (60%) al TPNs rispetto al 50% ottenuto basandosi sulla rilevazione rinomanometrica e sullo score sintomatologico.

Il fatto che l'incremento delle IgE specifiche presenti una significatività più bassa, e che la loro concentrazione risulti invariata in 11 pazienti (55%), può essere interpretato in due modi:

1. La concentrazione può aumentare più tardivamente in un periodo di tempo intermedio fra il rilascio di triptasi e quello dell'ECP. Il prossimo passo potrebbe essere quello di dosare ECP ed IgE specifiche non immediatamente, ma ad intervalli temporali successivi, in modo da riuscire ad individuare il range entro cui si ha un picco nei loro valori.
2. Nei soggetti con IgE specifiche invariate e incremento delle IgE totali si potrebbe pensare ad un'erronea scelta dell'allergene utilizzato per la stimolazione. Il TPNs, così eseguito, avrebbe comunque il vantaggio nei confronti del Prick-test di «smascherare» l'allergene responsabile in prima istanza della sintomatologia nasale.

In conclusione, i nostri risultati sembrano estremamente interessanti, soprattutto in considerazione del fatto che si tratta di metodi di dosaggio rapidi, di semplice e pratica esecuzione, oltre che di buona tollerabilità da parte del paziente. Il metodo, inoltre, si basa sul principio della reattività locale in quanto dosa i mediatori della flogosi allergica non a livello sistemico (cutaneo o ematico), ma direttamente nell'organo di shock.

In passato la nostra scuola aveva già utilizzato questo principio, ma il dosaggio dei mediatori veniva eseguito sulle secrezioni nasali prelevate, metodo molto più complesso, fastidioso per il paziente e costoso, oltre che dispendioso in termini di tempo. L'efficacia di tali stick è stata anche dimostrata nelle applicazioni effettuate in età pediatrica, nella quale risultano di particolare utilità; infatti, considerando l'elevata compliance in quanto metodica non cruenta, nei bambini sarebbero utili per monitorare l'evoluzione nel tempo della rinopatia allergica, per la scelta dell'ITS più adeguata al paziente, per la diagnosi nei pazienti che presentano risultati border-line con le metodiche diagnostiche tradizionali⁶.

Un'altra possibile applicazione, da noi già intrapresa, del dosaggio dei mediatori dell'immunoflogosi a livello dell'organo di shock, è la possibilità di valutare l'efficacia di ogni terapia topica nasale, compresa l'immunoterapia specifica. L'efficacia della terapia che deve agire «localmente» viene, in tal modo, monitorata «localmente» con risultati sicuramente più attendibili.

Bibliografia

- ¹ Blackley CH. *Experimental researches on the cause and nature of catarrhus aestivus (hay-fever or hay-asthma)*. London: Bailliere Tindall and Cox Ltd. 1873.
- ² Blumstein GI. *The dry pollen nasal test*. Allergy 1937;8:321-4.
- ³ Branco Ferreira M, Palma Carlos ML, Conceicao Santos M, Lopes AP, Palma Carlos AG. *Kinetics of eosinophil cationic*

protein release in mite-allergic rhinitis after specific nasal provocation. Allergie et Immunologie 1998;30:4-8.

- ⁴ Collins-Williams C, Nirami RM, Lamenza C, Chin. *Nasal provocative testing with molds in the diagnosis of perennial allergic rhinitis*. Annals of Allergy 1972;30:557-61.
- ⁵ Connel JT. *Quantitative intranasal pollen challenge. II. Effect of daily pollen challenge, environmental pollen exposure and placebo challenge on the nasal membrane*. J Allergy 1968;41:123-7.

- ⁶ Di Rienzo L, Coen Tirelli G, Marsico C, Di Rienzo A, Cerqua N. *Nuova metodica RHINOSTICK per la diagnosi di rinosinopia allergica in età pediatrica: nostra esperienza*. *Orl Ped* 2001;12:17-9.
- ⁷ Dunbar WP. *Aetiologie und spezifische therapie des benfieber*. *Munch Med Wochenscher* 1903;50:924-6.
- ⁸ Harris LH. *Experimental reproduction of respiratory mold allergy*. *J Allergy* 1940;12:279-82.
- ⁹ Marcucci F, Sensi L. *A new method for IgE detection in nasal mucosa*. *Clin Exp Allergy* 1989;19:157-62.
- ¹⁰ Marcucci F, Sensi LG, Migali E, Coniglio G. *Eosinophil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen-allergic rhinitis and asthma*. *Allergy* 2001;56:231-6.
- ¹¹ Marullo T, Passali D. *I test di provocazione nasale*. In: *Atti del Simposio Internazionale-Allergia nasale: Recenti acquisizioni*. Verduci 1983.
- ¹² Mock DC. *A controlled evaluation of two anti-histamine compounds using nasal engorgement as an index of response*. *J Allergy* 1963;34:432-5.
- ¹³ Okuda M. *Basic study of nasal provocative test: First report: side, site of the nose, size of site and allergen amount*. *Arch Oto-Rhino-Laryng* 1977;214:241-5.
- ¹⁴ Passali D. *Il significato del test di provocazione nasale nella diagnosi della rinite allergica*. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1986;6:141-6.
- ¹⁵ Passali D, Anselmi M, Bellussi L, Passali FM, Passali GC. *Storia delle metodiche utilizzate quali test di provocazione nasale aspecifica (TPNA) alla luce di esperienze personali*. *Riv Orl Aud Fon* 1999;3-4:121-30.
- ¹⁶ Palma Carlos AG, Palma Carlos ML, Branco Ferriera M, Spinola A, Santos MC, Lopes Pegral A. *Nasal allergen challenge and immunotherapy control*. *Allergie et Immunologie* 1998;30:153-6.
- ¹⁷ Passali D. *Rinopatia Vasomotoria Specifica (rinite allergica)*. Pisa: Pacini Editore 1999.
- ¹⁸ Taylor G, Shivalkar PR. *Local nasal desensitization in allergic rhinitis*. *Clin Allergy* 1972;2:125-36.

■ Ricevuto il 19 febbraio 2002
Accettato il 22 aprile 2002

■ Corrispondenza: prof.ssa Luisa Bellussi, Istituto di Discipline Otorinolaringologiche, Policlinico «Le Scotte», viale Bracci, 53100 Siena - Tel. 0577 40035-585470-47995 - Fax 0577 47940.

L'obietti
fetti dell
re su pa
goides F
80 in tut
po B).
Tutti i p
giorni di
riore, pr
altre im
ciliare e
le. Il gru
30 giorn
gia di so
gocce ol
Al termi
nel grup
tologia s
nel grup
delle IgE
stata son
Le acque
ria gener
cortico-s
ricordata
sali dell'
meno po

Introd

L'obietti
lo di tes
Acque
giore su
L'acqua
qua iper
disciolt