

Czy chory na astmę może mieć prawidłową reaktywność oskrzeli?

Prof. dr hab. n. med.
Zenon Siergiejko¹

dr n. med.
Ewa Świebocka²

¹Samodzielna Pracownia
Diagnostyki Układu
Oddechowego i Bronchoskopii,
UM
Białystok

²Klinika Pediatrii,
Gastroenterologii i Alergologii
Dziecięcej, Uniwersytecki
Dziecięcy Szpital Kliniczny
Białystok

T E R A P I A

Asthma with normal bronchial reactivity?

S U M M A R Y

From the definition of asthma results that the bronchial hyperreactivity (BHR) is one of the basic features of asthma. The bronchial challenge with methacholine is the most recommended method to evaluate the degree of BHR. The BHR is recognized at the person studied if PC20FEV1 < 16mg / ml of methacholine, and usually in asthma patients the value of PC20FEV1 is lower than 8mg/ml. However you sometimes can obtain negative result of bronchial challenge in persons with recognized asthma. Do we have then to deal with the put mistakenly diagnosis always? Not, you should then think about such possibility, but the row of the different factors which can affect the value of PC20FEV1 exists still. Authors in this article discussed such situations.

Z definicji astmy wynika, że nadreaktywność oskrzeli jest jedną z podstawowych cech astmy. Oskrzelowy test prowokacyjny z metacholiną jest najbardziej rekomendowaną metodą do oceny stopnia nadreaktywności oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli rozpoznaje się u osoby badanej testem z metacholiną jeżeli PC20FEV1 < 16mg/ml, a u chorych na astmę wartość PC20FEV1 zazwyczaj jest mniejsza od 8 mg/ml. Zdarzają się jednak sytuacje, że u chorych z rozpoznaną astmą nie stwierdza się nadreaktywności oskrzeli. Czy zawsze mamy wówczas do czynienia z błędnie postawioną diagnozą? Nie, należy wówczas o takiej możliwości myśleć, ale istnieje jeszcze szereg innych czynników, które mogą wpływać na wartość wskaźnika PC20FEV1. Autorzy w tym artykule przedyskutowali takie sytuacje.

Siergiejko Z.: Czy chory na astmę może mieć prawidłową reaktywność oskrzeli?. *Alergia*, 2010, 4: 47-49

Astma jest chorobą zapalną dróg oddechowych, w której zaangażowane są liczne komórki i elementy komórkowe. Przewlekłe zapalenie związane jest z nadreaktywnością oskrzeli, która prowadzi do nawracających epizodów świsłów, duszności, uczucia

ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, szczególnie w nocy i wczesnym rankiem. Te objawy zazwyczaj wiążą się z rozlaną, lecz zmienną obturacją dróg oddechowych, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia (1).

Jak wynika z powyższej definicji, nadreaktywność oskrzeli jest nierozzerwalną cechą astmy. Przeprowadzając oskrzelowy test prowokacyjny z metacholiną lub histaminą oczekujemy określenia wartości wskaźnika PC20FEV1, czyli stężenia substancji prowokującej, które powoduje obniżenie FEV1 dokładnie o 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Jeżeli jednak inhalacja najwyższego z przygotowanych stężeń substancji prowokujących nie powoduje takiego zmniejszenia FEV1 to mamy do czynienia z ujemnym wynikiem testu prowokacyjnego i jednocześnie z prawidłową reaktywnością oskrzeli. O dodatnim wyniku możemy mówić, jeżeli uzyskano przynajmniej 20% obniżenie FEV1. Zgodnie z wytycznymi ATS o nadreaktywności oskrzeli możemy mówić dopiero wtedy, gdy PC20FEV1 dla metacholiny jest mniejsze lub równe 16 mg/ml. Większość chorych na astmę uzyskuje wartość PC20FEV1 niższe niż 8 mg/ml (1, 2, 3). Wielu z nas ocenę reaktywności oskrzeli traktuje jako panaceum na rozpoznanie lub wykluczenie astmy. Czy mają rację?

Od wielu lat zajmując się oceną nadreaktywności oskrzeli niejednokrotnie obserwowaliśmy chorych na astmę, którzy uzyskiwali ujemny wynik testu prowokacyjnego z histaminą lub metacholiną. Takie sytuacje były również publikowane przez innych autorów (4). Nasuwa się więc pytanie, czy ujemny wynik oceny reaktywności oskrzeli upoważnia nas do zmiany diagnozy u chorych z wcześniej rozpoznaną astmą? Naszym zdaniem należy myśleć o możliwości pomyłki diagnostycznej, ale nie w każdym przypadku mamy do czynienia z błędem (5, 6).

Należy przy tym pamiętać, że na wynik oskrzelowego testu prowokacyjnego ma wpływ szereg czynników, które należy przeanalizować.

Wśród nich można wymienić:

- 1. Niejednokowy wysiłek osoby badanej w czasie każdego pomiaru spirometrycznego**
- 2. Aspekty techniczne sprzętu i metod używanych do testu prowokacyjnego**
- 3. Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w leczeniu astmy**
- 4. Infekcje układu oddechowego**
- 5. Ekspozycja na czynniki zwiększające reaktywność oskrzeli.**

Niejednokowy wysiłek osoby badanej w czasie pomiarów spirometrycznych

Uzyskiwanie powtarzalnych pomiarów spirometrycznych przed przystąpieniem do oskrzelowego testu prowokacyjnego jest najważniejszym warunkiem niezbędnym do uzyskania wiarygodnych wyników badania. Niestety spełnienie tego wymogu nie zawsze jest łatwe u małych dzieci, które niekiedy tracą zainteresowanie badaniem, któremu są poddawane. Nierzadko osoby dorosłe, które pierwszy raz mają badanie spirometryczne, w trakcie kolejnych prób osiągają coraz lepsze wyniki i jeżeli test prowokacyjny zostanie rozpoczęty przed dostatecznym opanowaniem techniki pomiaru, wartości wyjściowe FEV1 mogą być zaniżone, a potem trudno uzyskać 20% obniżenie tego wskaźnika. Należy pamiętać, że zawsze należy wykonać co najmniej 3 pomiary wyjściowe, spełniające warunki poprawności, z których co najmniej 2 są powtarzalne, tj. nie różnią

się więcej niż o 100 ml w zakresie FEV1 i FVC (7). Te same wymogi muszą być spełnione odnośnie pomiarów spirometrycznych wykonywanych po inhalacji soli fizjologicznej (kontrola). Kolejne pomiary spirometryczne wykonywane 30 i 90 sekund po inhalacji wzrastających stężeń metacholiny lub histaminy także muszą spełniać wymogi zarówno poprawności i powtarzalności. Niestety, niejednokrotnie zdarza się, że dążąc do poprawnego wykonania pomiarów (aż do 8 prób) nie możemy zmieścić się w ramach czasowych przewidzianych w protokole badania.

Należy zawsze pamiętać, że skurcz oskrzeli wywołany przez substancje farmakologiczne zmniejsza się wraz z ich metabolizmem i chociaż pierwszy pomiar mógłby wykazywać wystarczające obniżenie FEV1, wraz z upływem czasu następne próby mogą dawać coraz wyższe wartości ocenianego parametru.

Wówczas osoba badająca staje przed dylematem, czy powinna w tym momencie zakończyć test prowokacyjny, czy kontynuować dalej. Zakończenie pozostawia niepewność – myślimy wówczas, a może to tylko niedostateczny wysiłek ze strony osoby badanej? Uważamy, że należy wykonać jeszcze próbę z wyższym stężeniem i jeżeli ono ewidentnie obniży FEV1 poniżej 80% wartości wyjściowej to możemy przyjąć, że poprzedni pomiar był prawdziwy.

Osoba skierowana do pracowni spirometrycznej celem oceny reaktywności oskrzeli musi najpierw opanować technikę badania spirometrycznego w takim stopniu, aby każdorazowo wykonywała wdech i wydech powtarzalnie, najlepiej jak potrafi. Z tego powodu poprawny test prowokacyjny może być przeprowadzony później niż zakładano.

Aspekty techniczne dotyczące sprzętu i protokołów używanych do testów prowokacyjnych

Rozwój metod prowokacji oskrzelowych był bardzo intensywny na przełomie lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych ubiegłego stulecia (2, 8, 9, 10,11,12). Opracowano wówczas szereg protokołów przeprowadzania oskrzelowych testów prowokacyjnych, które jednak różniły się między sobą i uzyskane wyniki nie zawsze były możliwe do porównania. Istniała pilna potrzeba standaryzacji tych metod i po wielu latach wysiłku w tym kierunku, od roku 1999, ATS poleca do oceny reaktywności oskrzeli jedynie 2 metody inhalacyjne z użyciem metacholiny. Są to: metoda inhalacji ciągłej wg Cockrofta (9) i metoda dozymetryczna wg Chai z kilkoma nowszymi modyfikacjami (8).

Chociaż ATS podaje te metody jako równoważne, to w ostatnich latach pokazano, że metoda dozymetryczna może mieć mniejszą czułość i u części chorych na astmę, zwłaszcza tych z mniejszym stopniem nadreaktywności oskrzeli przy jej użyciu uzyskuje się wartości PC20FEV1 znacznie wyższe, niekiedy wskazujące na prawidłową reaktywność oskrzeli (13). Ponadto stosując metodę dozymetryczną należy zwracać uwagę na technikę inhalacji substancji prowokującej, albowiem nagłe i bardzo głębokie wdechy (aż do poziomu TLC) zapobiegają skurczowi oskrzeli i mogą maskować nadreaktywność oskrzeli (14).

Nebulizatory używane do prowokacji oskrzelowych są dość drogie i dlatego nie są sprzętem jednorazowego użytku. W związku z tym po sterylizacji powinna być sprawdzona drożność dyszy, gdyż zmiana wydajności nebulizatora wiąże się z wielkością zainhalowanej dawki substancji prowokującej. Nowe i już wcześniej używane nebulizatory powinny mieć okresowo sprawdzaną wydajność, która w metodzie dozymetrycznej powinna wynosić ok. 9 mikrolitrów na wdech. Jeżeli porównujemy reaktywność oskrzeli u tej samej osoby, to najlepiej używać tego samego nebulizatora. Na wielkość tej dawki wpływ mają także: wartość ciśnienia napędzającego nebulizator i czas wytwarzania aerosolu.

Wpływ wziewnych glikokortykosteroidów na wynik oskrzelowych testów prowokacyjnych

Dotychczasowe rekomendacje nie nakazują odstawiać glikokortykosteroidów wziewnych przed testem prowokacyjnym z metacholiną (2).

Niektóre doniesienia z przełomu wieków pokazują jednak, że leki te zmniejszają reaktywność oskrzeli i przynajmniej 2 tygodniowe odstawienie tego typu leczenia wiąże się z ponownym wzrostem reaktywności oskrzeli (15, 16, 17, 18).

Haynes w roku 2006 opublikował opis przypadku 11 letniego chłopca z ewidentnymi objawami astmy, u którego w czasie testu prowokacyjnego z metacholiną uzyskano wynik wskazujący na prawidłową reaktywność oskrzeli. Na podstawie tego uznano, że nie jest to astma i po uzyskaniu poprawy klinicznej zdecydowano się na zaniechanie dalszego leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami. Po kilku tygodniach dolegliwości nawróciły i wówczas ponownie przeprowadzono test prowokacyjny z metacholiną. Tym razem stwierdzono nadreaktywność oskrzeli z $PC20FEV1 < 8$ mg/ml metacholiny. Po analizie wszystkich możliwych błędów autorzy doszli do wniosku, że jedyną przyczyną negatywnego wyniku testu prowokacyjnego u tego pacjenta była kuracja wziewnym glikokortykosteroidem w okresie pierwszego badania reaktywności oskrzeli (4).

W rutynowej praktyce w naszym ośrodku wielokrotnie widzieliśmy chorych na astmę z ujemnymi wynikami testów prowokacyjnych, ale większość z tych pacjentów była w tym czasie aktywnie leczona za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów.

Z własnej praktyki chcielibyśmy wspomnieć przypadek obecnie 53 letniego mężczyzny, chorującego na astmę od 1987 roku, któremu w roku 1994 kurację kromoglikanem disodowym zamieniono na budezonid. Od tamtej pory regularnie jest leczony za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów (do roku 2006 budezonid, następnie aż do chwili obecnej cyklezonid). Jest uczulony na roztocza kurzu domowego. W ciągu ostatnich dwudziestu lat miał kilkakrotnie przeprowadzany test prowokacyjny z alergenem roztoczy kurzu domowego, poprzedzany zazwyczaj testem z metacholiną lub histaminą. Wszystkie testy były wykonywane w czasie stosowania wziewnych glikokortykosteroidów. Nigdy nie udało się wykazać u tego pacjenta nadreaktywności oskrzeli w stosunku do metacholiny lub histaminy, natomiast wziewanie wyciągu alergenowego z *Dermatophagoides pteronyssinus* zawsze wywoływało przynajmniej wczesną reakcję alergiczną. Osłuchowo nierzadko były słyszalne nad polami płucnymi furczenia i świsty przy nasilonym wydechu, wartości FEV1 wahały się od 70 do 93% wartości należnych. Chociaż pacjent ma prawidłową reaktywność oskrzeli w stosunku do metacholiny, nie mamy wątpliwości, że diagnoza astmy postawiona została właściwie.

Zgodnie z powyższym wydaje się, że konieczne jest wprowadzenie rekomendacji, aby przed testem prowokacyjnym z metacholiną, wykonywanym ze wskazań diagnostycznych, odstawiać co najmniej na 2 tygodnie leczenie przeciwzapalne, celem uzyskania wiarygodnych wyników oceny reaktywności oskrzeli.

Infekcje układu oddechowego

Powszechnie wiadomo, że infekcje układu oddechowego zazwyczaj zaostrzają objawy astmy. Jednocześnie na kilka tygodni zwiększają reaktywność oskrzeli zarówno u astmatyków, jak i u ludzi zdrowych (4, 18, 20). Aby uniknąć błędnego rozpoznania astmy nie należy wykonywać diagnostycznej oceny reaktywności oskrzeli wkrótce po przebyciu infekcji wirusowej.

Prace z lat osiemdziesiątych ubiegłego stulecia wskazywały, że nadreaktywność oskrzeli po infekcji wirusowej trwa co najmniej 6 tygodni, a po przebyciu krztuśca lub zakażeniu *Mycoplasma pneumoniae* lub *Chlamydia trachomatis* nawet do roku. Wykazano, że szczepienia przeciwko grypie także zaostrzają wrażliwość oskrzeli na bodźce drażniące.

Inne czynniki mogące wpływać na wynik testu prowokacyjnego

Istotnym czynnikiem mającym wpływ na stopień nadreaktywności oskrzeli jest kontakt z alergenami wziewnymi (roztocza, alergen kota, psa, pyłki). Nawet wykonanie oskrzelowego testu prowokacyjnego z alergenem wywołuje długotrwały odczyn zapalny dający się wykazać za pomocą pomiaru stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym lub poprzez test metacholinowy (21). Przy przedłużających się ekspozycjach na te alergeny zazwyczaj u chorych na astmę wzrasta stopień nadreaktywności oskrzeli, a nawet chorzy jedynie na przewlekły lub sezonowy nieżyt alergiczny nosa wykazują nadreaktywność oskrzeli (22).

Ekspozycja na dym tytoniowy także zwiększa reaktywność oskrzeli (23). Nie wszystkie doniesienia na ten temat są jednomyślne (24).

Podsumowując powyższe chcielibyśmy podkreślić, że ocena reaktywności oskrzeli, chociaż pracochłonna, jest wartościową metodą diagnostyczną, zwiększającą prawdopodobieństwo postawienia właściwej diagnozy. Nie można jednak opierać się tylko na pojedynczym badaniu, aby zrewidować postawioną już wcześniej diagnozę. Jeżeli pacjent jest przewlekłe leczony wziewnymi kortykosteroidami to niekiedy wynik prowokacji oskrzelowej może być ujemny. Istnieje więc astma z prawidłową reaktywnością oskrzeli. Przed diagnostycznym testem prowokacyjnym z metacholiną lub histaminą co najmniej na 2 tygodnie należałoby odstawić wziewne glikokortykosteroidy. Postępowanie takie dotychczas nie było wymagane. □

Piśmiennictwo 1. GINA 2009 - <http://www.ginasthma.com> 2. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L., Enright P.L., Hankinson J.L., Irvin C.G., MacIntyre N.R., McKay R.T., Wanger J.S., Anderson S.D., Cockcroft D.W., Fish J.E., Sterk P.J.: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000;161:309-329 3. Barben J., Riedler J.: Measurement of bronchial responsiveness in children. In: Hammer J., Eber E. (Eds); Paediatric Pulmonary Function Testing. Prog. Respir. Re., Basel, Karger, 2005;33:pp 125-136 4. Haynes J.M.: Conflicting methacholine challenge tests. Respiratory Care 2006;51:62-66 5. Randhava I., Nussbaum E.: Images in clinical medicine. Not all that wheezes is bronchial asthma. N. Engl. J. Med. 2010;363:e1 6. Świebocka E., Siergiejko Z., Siergiejko P., Grygorczuk A.: Bronchial carcinoid for many months mimicking asthma. Allergy 2009;suppl.90:s511 7. Gondorowicz K., Siergiejko Z.: Procedury wykonywania badań, akceptowalności i powtarzalności pomiarów. Pneumonol. Alergol. Pol. 2004;72 (supl. 2):16-18 8. Chai H., Farr R.S., Froelich L.A., Mathison D.A., McLean J.A., Rosenthal R.R.: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J. Allergy Clin. Immunol. 1975;56:323-327 9. Cockcroft D.W., Killian D.N., Mellon J.J.A., Hargreave F.E.: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. Clin. Allergy 1977;7:235-243 10. Ryan G., Dolovich M.B., Roberts R.S., Frith P.A., Juniper E.F., Hargreave F.E., Newhouse M.T.: Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. Am. Rev. Respir. Dis. 1981;123:195-199 11. Yan K., Salome C., Woolcock A.J.: Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. Thorax 1983;38:760-765 12. Siergiejko Z., Chyrek-Borowska S.: The evaluation of specific bronchial provocation test with powder allergens and allergen solution in allergic asthma patients. J. Aerosol Med. 1993;6:287-294 13. Cockcroft D.W., Davis B.E., Todd D.C., Smycniuk A.J.: Methacholine challenge: comparison of two methods. Chest 2005;127:839-844 14. Todd D.C., Davis B.E., Hurst T.S., Cockcroft D.W.: Dosimeter methacholine challenge: comparison of maximal versus submaximal inhalation. J. Allergy Clin. Immunol. 2004;114:517-519 15. Vathenen A.S., Knox A.J., Wisniewski A., Tattersfield A.E.: Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1991;143:1317-1321 16. Marabini A., Cardinalini G., Severini C., Ripandelli A., Siracusa A.: Is normal bronchial responsiveness in asthmatics a reliable index for withdrawing inhaled corticosteroid treatment? Chest 1998; 113:964-967 17. Van Rensen E.L., Straathof K.C., Veselic-Charvat M.A., Zwinderman A.H., Bel E.H., Sterk P.J.: Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. Thorax 1999;54:403-408 18. Convery R.P., Leitch D.N., Bromly C., Ward R.J., Barlett G., Hendrick D.J.: Effect of inhaled fluticasone propionate on airways responsiveness in treatment-naive individuals – a lesser benefit in females. Eur. Respir. J. 2000;15:19-24 19. Cheung D., Dick E.C., Timmers M.C., de Klerk E.P., Spaan W.J., Sterk P.J.: Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152:1490-1496 20. Siergiejko Z.: Infections and bronchial hyperreactivity. Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. 2002;8:117-122 21. Świebocka E., Siergiejko G., Siergiejko Z.: Bronchial allergen challenge in allergic children: continuous increase of nitric oxide in exhaled air 72 hours after allergen inhalation independent of bronchial obstruction. J. Aerosol Med. 2011, 24 (w druku) 22. Siergiejko Z., Świebocka E., Siergiejko G., Hofman J.: Sezonowe zmiany reaktywności oskrzeli u chorych na pyłkowicę. Pol. Merkuriusz Lek. 2005;18(103): 66-69 23. Bakirtas A.: Acute effects of passive smoking on asthma in childhood. Inflammation Allergy – Drug Targets 2009;8:353-358 24. Yoo S., Kim H.B., Lee S.Y., Kim B.S., Kim J.H., Lee D.H., Seong M.W., Hong S.J.: Effect of active smoking on asthma symptoms, pulmonary function, and BHR in adolescents. Pediatr. Pulmonol. 2009;44:954-961

Pracę nadesłano. 2010.12.18

Zaakceptowano do druku. 2010.12.20

Adres do korespondencji:

Zenon Siergiejko

ul. Ogrodowa 5 m 1

15-010 Białystok e-mail:
siergiejko@csk.pl

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)