

Zygmunt Nowacki¹, Jolanta Neuberg², Krystyna Strzałka², Magdalena Szczepanik², Renata Szczepanik², Henryk Mazurek³¹Gabinet Alergologiczno-Pediatryczny w Krakowie

Kierownik: dr n. med. Zygmunt Nowacki

²Pracownia Alergologii i Immunologii NZOZ „Alergo-Med” w Krakowie

Kierownik: mgr Renata Szczepanik

³Klinika Pneumonologii i Mukowiscytozy, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy im. Jana i Ireny Rudników w Rabce Zdrój

Kierownik: dr hab. n. med. Henryk Mazurek

Czy na podstawie badania cytologicznego błony śluzowej nosa można przewidzieć, u kogo wystąpi marsz alergiczny?

Is prediction of the allergic march possible on the basis of nasal cytology?

Abstract

Introduction: The term allergic march has been used to describe natural evolution of the atopic disease in children, accompanied by the change in organ manifestation with time.

The aim of the study was to analyze the role of the cellular components of the nasal cytology as a tool for prediction of atopic diseases and clinical symptoms preceding allergic march.

Material and methods: In a retrospective manner out of a group of 1620 children, 146 symptomatic children (60 girls and 86 boys) meeting inclusion criteria (age below 4 years at first visit, symptoms suggesting allergy, nasal cytology performed at the beginning of observation, observation of at least 4 years) were included in analysis.

Results: Mean age of children at time of enrollment was 27 months (SD 10 months). After 4 years allergic rhinitis (AR) was diagnosed in 85 children (58.2%), atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) in 51 (34.9%) and asthma in 48 (32.9%). Non-allergic etiology was identified in 36 patients (22.5%). All patients with asthma suffered from AR.

Significant differences between groups were found in number of eosinophils ($p < 0.001$), neutrophils ($p < 0.001$), and lymphocytes ($p = 0.028$) in cytological examination of nasal mucosa. In children with AR (alone or combined with other comorbidities) nasal eosinophilia was higher than in children with AEDS (18% v. 3%; $p = 0.004$) or non-allergic disease (18% v. 4%; $p < 0.001$). Nasal eosinophilia of at least 8% was predictive for development of AR (sensitivity 80%, specificity 95%).

Conclusions: In children below 4 years nasal eosinophilia $\geq 8\%$ was predictive for AR development. Allergic march was observed in children with AEDS or/and gastrointestinal allergy symptoms present at the beginning of observation. Nasal eosinophilia in small children might be predictive for the risk of allergic march.

Key words: nasal cytology, allergic march, allergic rhinitis, asthma

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 4: 263–270

Streszczenie

Wstęp: Naturalna ewolucja choroby atopowej połączona ze zmianą lokalizacji narządowej bywa określana pojęciem „marszu alergicznego”.

Celem pracy była analiza przydatności cytologii błony śluzowej nosa jako badania ułatwiającego przewidywanie wystąpienia chorób atopowych oraz objawów klinicznych poprzedzających marsz alergiczny.

Materiał i metody: Badaniem retrospektywnym objęto 146 dzieci (60 dziewczynek i 86 chłopców), wyłonionych z grupy 1620 dzieci, po uwzględnieniu kryteriów kwalifikacji (wiek do 4 lat w momencie zgłoszenia, objawy sugerujące chorobę alergiczną, cytologia błony śluzowej nosa na początku obserwacji, obserwacja trwająca co najmniej 4 lata).

Adres do korespondencji: dr n. med. Zygmunt Nowacki, Gabinet Alergologiczno-Pediatryczny, ul. Masarska 7/II, 31–534 Kraków, tel.: 12 422 69 43, faks: 12 411 54 88, e-mail: kiwer@oswirus.krakow.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.10.2009 r.

Copyright © 2010 Via Medica

ISSN 0867–7077

Wyniki: Średni wiek na początku obserwacji wyniósł 2 lata i 3 miesiące (SD 10 m-cy). Po 4 latach rozpoznano ostatecznie alergiczny nieżyt nosa (ANN) u 85 dzieci (58,2%), zespół atopowego wyprysku/zapalenia skóry (ZAZS) u 51 (34,9%), astmę oskrzelową (AO) u 48 (32,9%), natomiast choroby niealergiczne u 36 (22,5%). U wszystkich dzieci, u których rozpoznano AO, współistniał ANN. Statystycznie istotne okazały się różnice pomiędzy grupami rozpoznań w odsetku eozynofiliów ($p < 0,001$), neutrofilów ($p < 0,001$) i limfocytów ($p = 0,028$). W badaniu cytologicznym błony śluzowej nosa u dzieci, u których rozwinął się ANN (izolowany lub z chorobami współistniejącymi), średni odsetek eozynofiliów na początku obserwacji był znamienne wyższy w porównaniu z dziećmi z izolowanym ZAZS (18% v. 3%; $p = 0,004$) lub chorobami niealergicznymi (18% v. 4%; $p < 0,001$). Obecność co najmniej 8% eozynofiliów w cytologii błony śluzowej nosa była najbardziej pomocna w wykrywaniu dzieci, u których w trakcie obserwacji rozwinął się ANN (czułość 80%, swoistość 95%).

Wnioski: U dzieci w wieku poniżej 4 lat eozynofilia w cytologii błony śluzowej nosa, wynosząca co najmniej 8%, wiązała się z wysokim ryzykiem rozwoju ANN. Marsz alergiczny dotyczył dzieci, u których na początku 4-letniej obserwacji występował ZAZS lub/i objawy alergii pokarmowej. Podwyższona eozynofilia błony śluzowej nosa u małych dzieci może być traktowana jako wskaźnik ryzyka marszu alergicznego.

Słowa kluczowe: cytologia błony śluzowej nosa, marsz alergiczny, alergiczny nieżyt nosa, astma

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 4: 263–270

Wstęp

Zespół atopowego wyprysku/zapalenia skóry (ZAZS [AEDS, *atopic eczema/dermatitis syndrome*]), astma oskrzelowa (AO) i alergiczny nieżyt nosa (ANN [AR, *allergic rhinitis*]) są częstymi schorzeniami atopowymi występującymi w ciągu pierwszych lat życia. Objawy skórne i alergia pokarmowa są często pierwszymi w życiu symptomami choroby alergicznej. Zwykle AO i ANN pojawiają się między 3. a 6. rokiem życia, znacznie częściej u dzieci, u których wcześniej występowały objawy skórne i/lub alergia pokarmowa. Tę naturalną ewolucję choroby atopowej określono pojęciem „marszu alergicznego”. Objawy choroby atopowej pojawiają się w określonym wieku, utrzymują się przez lata, a w miarę upływu czasu często obserwuje się tendencję do remisji lub zmiany lokalizacji narządowej. Przykładem marszu alergicznego może być rozwój objawów AO u dziecka z ZAZS lub ANN. Jak do tej pory badaczom marszu alergicznego nie udało się jednoznacznie potwierdzić, jakie czynniki mają wpływ na jego wystąpienie, u kogo on wystąpi oraz jakim schorzeniem się zakończy. Nie wiadomo też, które z badań mogą przewidzieć wystąpienie marszu. Nieskuteczne okazały się próby wyselekcjonowania dzieci predysponowanych do wystąpienia chorób atopowych zaraz po urodzeniu na podstawie parametrów wybranych z krwi i/lub krwi pępowinowej [1, 2].

Metoda badania błony śluzowej nosa została opisana po raz pierwszy w 1934 roku przez Hansela [3]. Pierwsze badania cytologiczne u małych dzieci były wykonywane przez Mathesona i wsp. [4]. Błona śluzowa nosa jest najbardziej dostępną częścią nabłonka dróg oddechowych, a obraz uzyskany w jej badaniu cytologicznym odzwierciedla aktualnie toczące się w niej procesy. Badania cy-

tologiczne błony śluzowej nosa są jednak dość rzadko wykonywane w praktyce, mimo prostoty wykonania i zaleceń ekspertów [5, 6].

Celem pracy była analiza przydatności cytologii błony śluzowej nosa jako kryterium rokowniczego, ułatwiającego przewidywanie wystąpienia marszu alergicznego u małych dzieci. Kolejnym celem było określenie, jakie objawy na wstępie obserwacji wiązały się z ryzykiem rozwoju choroby alergicznej.

Materiał i metody

Analiza miała charakter retrospektywny. Z grupy 1620 dzieci pozostających pod opieką Gabinetu Alergologiczno-Pediatrycznego w Krakowie wyłoniono dzieci spełniające założone kryteria pracy, którymi były:

- wiek w momencie zgłoszenia dzieci od 1 miesiąca do ukończenia 4. roku życia;
- obecność objawów sugerujących chorobę alergiczną;
- wykonanie badania cytologicznego błony śluzowej nosa w ciągu pierwszych 4 tygodni od pierwszej wizyty;
- pozostawanie pod obserwacją przez co najmniej 4 lata.

Grupa 1322 dzieci nie spełniała kryteriów założonej analizy. Kolejne 57 dzieci wykluczono ze względu na przerwana obserwację, a u następnych 95 dzieci wykazano na podstawie badań diagnostycznych inne schorzenia o charakterze przewlekłym. Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 146 dzieci spełniających założone kryteria (60 dziewczynek i 86 chłopców). W trakcie rozpoczynania obserwacji wiek dzieci oscylował między 1. a 42. miesiącem życia (średnia 27 m-cy, odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*] 10 m-cy).

Ze względu na rozpoznanie wstępne (występujące objawy) ustalone po pierwszej wizycie dzieci podzielono na podgrupy. Grupę A (n = 62) stanowiły dzieci z ZAZS. Grupę B (n = 98) stanowiły dzieci z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych przebiegającymi z obturacją oskrzeli (do analizy włączono dzieci, u których wystąpiły co najmniej 3 incydenty obturacji). Grupę C (n = 26) stanowiły dzieci z objawami związanymi z przewodem pokarmowym. U 37 występowały objawy kwalifikujące je do dwóch lub trzech grup. U wszystkich pacjentów włączonych do obserwacji występowały objawy nosowe o różnym nasileniu (obniżona drożność nosa, nawracające katar, kichanie, wyciek wydzieliny), które były wskazaniem do wykonania badania cytologicznego błony śluzowej nosa. Dodatni wywiad rodzinny stwierdzono u 79 dzieci.

Ocenę cytologiczną błony śluzowej nosa wykonano u wszystkich dzieci w Pracowni Alergologii i Immunologii NZOZ „Alergo-Med” w Krakowie. Dzieci nie były w trakcie diety eliminacyjnej i/lub próby prowokacyjnej. Przed wykonaniem badania cytologicznego odstawiano leki, które mogły wpłynąć na wynik — na co najmniej 5 dni leki przeciwhistaminowe, antyleukotrieny, obkurczające naczynia błony śluzowej nosa, kromony miejscowe, bromek ipratropium (podawany niektórym małym dzieciom w formie inhalacji przez maskę nosowo-twarzową); glikokortykosteroidy miejscowe na 14 dni; ketotifen na 4 tygodnie; glikokortykosteroidy systemowe nie były podawane przez co najmniej 6 tygodni. Materiał do oceny cytologicznej metodą złuszczeniową był pobierany eżą bakteriologiczną z przyśrodkowej powierzchni małżowiny nosowej dolnej, 1 cm od przedniego jej brzegu. Materiał pobierano dwa razy z każdego przewodu nosowego. W pierwszym wymazie barwionym metodą Papanicolaou określano odsetek rodzajów nabłonek (komórki walcowate, kubkowe, komórki warstwy podstawnej i komórki nabłonka płaskiego). W drugim wymazie barwionym metodą Wrighta oceniano procentowo komórki napływowe: neutrofile, limfocyty, makrofagi, eozynofile i komórki metachromatyczne (bazofile, mastocyty). Metoda pobierania materiału oraz jego dalsze opracowanie oparte były na metodologii i normach przygotowanych przez Sanokowską i Miszkę wraz z późniejszymi modyfikacjami [7–9].

Podczas kolejnych wizyt prowadzono standardowe postępowanie (wywiady, badanie lekarskie) oraz ustalano indywidualną strategię badań diagnostycznych i konsultacji specjalistycznych. Szczególną uwagę zwracano na symptomatologię chorób alergicznych i odpowiedź na leczenie.

Mechanizm IgE-zależny związany z alergenami powietrzopochodnymi sprawdzano, wykonując testy skórne lub oznaczając swoiste IgE. Po czterech latach od wstępnej cytologii błony śluzowej nosa ustalano na podstawie przebiegu choroby i wykonanych badań dodatkowych ostateczne rozpoznania chorób. Rozpoznanie ANN stawiano, opierając się na zaleceniach Międzynarodowej Grupy Ekspertów oraz raporcie ARIA [5, 6]. Rozpoznanie ZAZS stawiano na podstawie kryteriów *United Kingdom Working Party* [10], natomiast rozpoznanie AO na podstawie zaleceń Grupy Ekspertów Amerykańskiego *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1995 roku wraz z dalszymi modyfikacjami [11]. Przy ustalaniu rozpoznania astmy i stopnia jej ciężkości oprócz danych pochodzących z wywiadu i badania fizykalnego uwzględniano wyniki ewentualnych badań czynnościowych układu oddechowego, zgodnie z cytowanymi zaleceniami. U części dzieci dodatkowym elementem diagnostycznym był pomiar szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *peak expiratory flow*), a szczególnie wyniki potwierdzające znamienne poprawę drożności oskrzeli po podaniu leków z grupy szybko działających β_2 -mimetyków.

Na potrzeby analizy statystycznej badaną populację podzielono na 6 grup na podstawie końcowego rozpoznania (ANN, ANN + AO, ANN + AO + ZAZS, ANN + ZAZS, ZAZS, choroby niealergiczne). Dla tych grup obliczono średnią liczbę i mediany każdego typu komórek napływowych i komórek nabłonka. Następnie w celu sprawdzenia różnic w rozkładzie komórek przeprowadzono nieparametryczny test ANOVA Kruskala–Wallisa. Komórki, dla których analiza wykazała istotne statystycznie różnice ($p < 0,05$) między grupami analizowano dalej testami porównań wielokrotnych. W celu optymalizacji wartości progowych testu oraz wizualizacji zależności statystycznych sporządzono krzywe *Receiver Operating Characteristics* (ROC). Wartości progowe ustalono na podstawie minimalnej odległości punktów krzywej ROC od „punktu idealnego”. Dla wyznaczonego progowego odsetka komórek danego rodzaju obliczono czułość i swoistość, przedział ufności i wskaźnik wiarygodności LR. Wskaźnik wiarygodności LR (dodatni) to stosunek prawdopodobieństwa otrzymania dodatniego wyniku testu wśród osób cierpiących na daną chorobę do prawdopodobieństwa otrzymania dodatniego wyniku testu wśród osób, u których ta choroba nie występuje. Krzywe ROC wykonano dla podgrup chorych wyróżnionych według kryterium płci, wywiadu rodzinnego oraz objawów wstępnych (grupy A, B, C).

Analizę statystyczną przeprowadzono, korzystając z pakietu komputerowego STATISTICA 7.0, przyjmując poziom istotności $p < 0,05$. Wykresy wykonano za pomocą oprogramowania OriginPro 7.0 i STATISTICA 7.0, pozostałe obliczenia wykonano przy użyciu oprogramowania Microsoft Excel.

Wyniki

Pod koniec 4-letniej obserwacji najczęściej występującą chorobą w badanej grupie był ANN, na który zachorowało 85 dzieci (58,2%), w tym 31 dziewczynek i 54 chłopców. Astmę rozpoznano u 48 dzieci (32,9%), w tym 34 chłopców i 14 dziewczynek. U 30 dzieci (62,5%) rozpoznano astmę sporadyczną, a u 18 dzieci (37,5%) przewlekłą (u 9 lekką, 7 umiarkowaną i 2 ciężką). U wszystkich dzieci, u których rozpoznano AO, współistniał ANN. U 51 dzieci (34,9%) stwierdzono ZAZS. Współistnienie AO, ANN oraz ZAZS stwierdzono u 15 dzieci (10,2%). Dla AO czynnikiem rokowniczym była obecność ANN i ZAZS. Choroby niealergiczne rozpoznano u 36 badanych (22,5%).

Dodatni wywiad rodzinny wiązał się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju atopowej choroby układu oddechowego w trakcie obserwacji. Alergiczny nieżyt nosa stwierdzono u 77% dzieci z wywiadem rodzinnym i 36% dzieci z wywiadem ujemnym ($p < 0,001$). Dla astmy odsetki te wyniosły 47% i 16% ($p < 0,001$), natomiast nie było różnicy dla ZAZS (38% v. 36%, NS).

Tylko zachorowalność na astmę wykazywała związek z płcią. Na AO zachorowało 40% chłopców ($n = 34$) i 23% dziewczynek ($n = 14$; $p = 0,04$). Nie było natomiast znamienych różnic w zachorowalności na ANN (odpowiednio 63% chłopców i 52% dziewczynek; $p = 0,18$).

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) okazały się różnice pomiędzy grupami rozpoznania w liczbie neutrofilów, eozynofilów, limfocytów (tab. 1). Zaobserwowano znaczące różnice także w liczbie komórek metachromatycznych ($p = 0,035$), ale ze względu na rzadkie występowanie tych komórek w badanej populacji (tylko u 15 dzieci) nie było możliwe wykonanie krzywych ROC oraz pozostałych analiz. Nie zaobserwowano znaczących różnic w komórkach nabłonka błony śluzowej nosa u dzieci, u których występowały choroby atopowe. Wyniki nieparametrycznego testu ANOVA Kruskala-Wallisa wskazywały, że komórkami, które posiadały największą wartość rokowniczą, były eozynofile.

Na podstawie porównań wielokrotnych dla eozynofilów statystycznie istotne okazały się różnice między grupą ANN (izolowany lub wraz z AO

Tabela 1. Statystyki testu Kruskala-Wallisa dla każdego rodzaju komórek

Table 1. The Kruskal-Wallis test for each mucosal and in-flow cells type

Rodzaj komórek	Statystyka H	Błąd pierwszego rodzaju
Neutrofile	H = 31,05	p < 0,001
Metachromatyczne	H = 11,95	p = 0,035
Eozynofile	H = 68,47	p < 0,001
Limfocyty	H = 12,54	p = 0,028
Makrofagi	H = 7,53	p = 0,184
Komórki nabłonka walcowate	H = 6,51	p = 0,259
Komórki nabłonka kubkowe	H = 7,22	p = 0,205
Komórki nabłonka podstawne	H = 5,52	p = 0,356
Komórki nabłonka płaskie	H = 5,20	p = 0,392

lub ZAZS) a grupą z chorobami niealergicznymi ($p < 0,001$) oraz grupą ZAZS ($p < 0,01$).

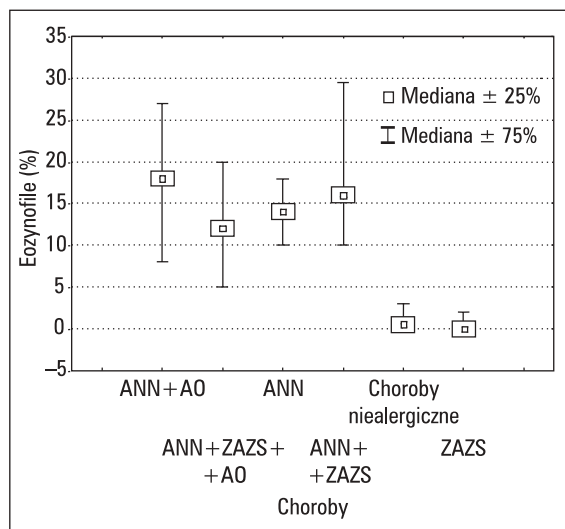
Po przeprowadzeniu porównania cytogramów stwierdzono, że u dzieci, u których rozwinął się ANN (izolowany lub z chorobami współistniejącymi), średni odsetek eozynofilów na początku obserwacji był znamienne wyższy w porównaniu z dziećmi z izolowanym ZAZS (18% v. 3%; $p = 0,004$) lub chorobami niealergicznymi (18% v. 4%; $p < 0,001$). Nie było natomiast różnic w eozynofilii między dziećmi z ANN izolowanym lub współistniejącym z innymi schorzeniami atopowymi (ryc. 1).

Krzywa ROC (ryc. 2) dla ANN najbardziej odbiegała od prostej $y = x$ i przechodziła najbliższym punktu „idealnego” (0,1). Krzywa ROC dla AO leżała poniżej krzywej ROC dla ANN. Z analizy krzywej ROC wynikało, że eozynofilia nosa w badaniu wstępnym wynosząca co najmniej 8% miała najwyższą wartość rokowniczą wykrycia dzieci, u których ostatecznie rozpoznano ANN (czułość 80%, swoistość 95%; tab. 2).

Spośród dzieci ze zmianami skórnymi na początku obserwacji (grupa A) na ANN zachorowało 35 dzieci (56,5%), w tym u 15 dzieci (24,2%) rozpoznano AO. Na ZAZS po 4 latach obserwacji nadal chorowało 48 dzieci (77,4%). Ta grupa charakteryzowała się najwyższym współczynnikiem LR (21,20) dla ANN.

Wśród dzieci z nawrotami obturacji oskrzeli (grupa B) na ANN zachorowało 59 dzieci (60,2%), w tym na AO 44 dzieci (44,9%), natomiast na ZAZS 15 (15,3%). Stwierdzana na początku obserwacji obturacja oskrzeli u większości dzieci (55,1%) nie wiązała się z rozwojem astmy.

Spośród dzieci z objawami ze strony przewodu pokarmowego (grupa C) na ANN zachorowało



Rycina 1. Mediany odsetków eozynofili w grupach dzieci z różnymi rozpoznaniem końcowymi

Figure 1. Medians of eosinophils in nasal cytology in children with different final diagnoses

16 dzieci (61,5%), w tym na AO 8 (30,8%), a na ZAZS 6 dzieci (23,1%). W grupie C LR dla ANN był wysoki (9,38), a cytologia błony śluzowej nosa w tej grupie wykazała najwyższą czułość (0,94), przy swoistości 0,90 (tab. 2).

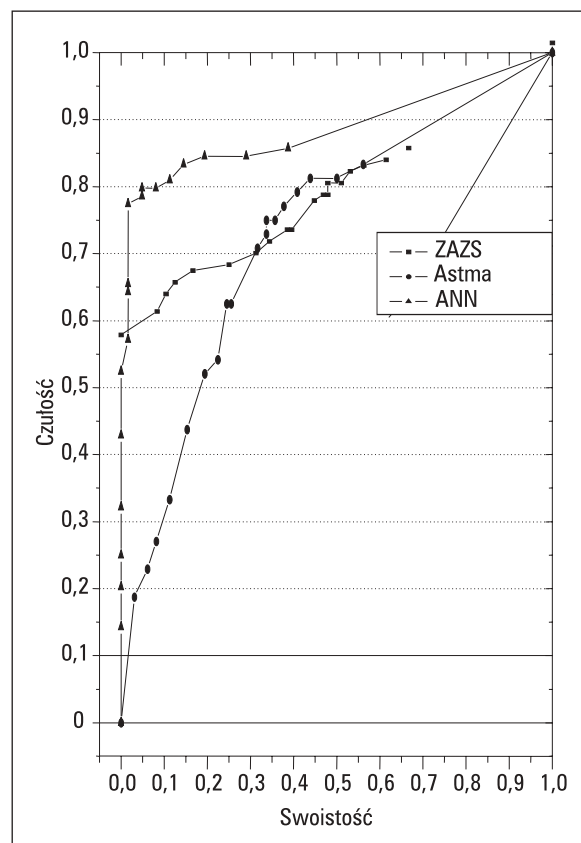
Analogiczną analizę jak dla eozynofili przeprowadzono również dla neutrofilów i limfocytów, jednak ich zawartość w cytogramie nosa nie miała wartości rokowniczej dla ANN, AO i ZAZS.

Dyskusja

Aktualne dane epidemiologiczne i badania oceniające związek między chorobami wykazały, że ZAZS zazwyczaj poprzedza rozwój ANN i AO [11], natomiast wystąpienie alergii pokarmowej i/lub ZAZS w wieku dziecięcym bardzo wyraźnie zwiększa ryzyko pojawienia się ANN i/lub AO [12, 13]. U dzieci, które chorują na ANN, istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na AO w latach późniejszych [11, 14].

W badanym materiale dzieci z ZAZS na początku obserwacji (grupa A) lub z objawami ze strony przewodu pokarmowego (grupa C) charakteryzowały się wysoką częstością zachorowań na ANN (odpowiednio 56,5% i 61,5%). Było to związane najprawdopodobniej z marszem alergicznym. U tych dzieci objawy związane z przewodem pokarmowym lub ZAZS poprzedzały wystąpienie pełnoobjawowego ANN.

W grupie B obturacja oskrzeli na początku obserwacji była częściej związana z innymi schorzeniami (55,1%) niż z AO (44,9%).



Rycina 2. Krzywe ROC dla rozpoznania końcowego — eozynofilia

Figure 2. ROC curves for final diagnosis — eosinophilis

Wyniki tej pracy sugerują, że stwierdzenie podwyższonej eozynofilii w badaniu cytologicznym błony śluzowej nosa może być markerem rozpoczynającego się (lub już trwającego) marszu alergicznego. Nie stwierdzono jednak różnicy statystycznie w liczbie eozynofili między dziećmi z izolowanym ANN a dziećmi, u których ANN współistniał z innymi schorzeniami atopowymi. Na podstawie podwyższonej liczby eozynofili w cytogramie nosa nie można więc było rokować, czy dziecko zachoruje na izolowany ANN, czy na ANN i AO. Niemniej badanie cytologiczne błony śluzowej nosa może być używane pośrednio do określania grupy dzieci zagrożonych wystąpieniem AO, ponieważ AO w badanej grupie zawsze występowała z ANN. Ciprandi i wsp. stwierdzili podobne zmiany w błonie śluzowej nosa u chorych na sporadyczną i lekką postać AO oraz u chorych wyłącznie na ANN. Ta obserwacja potwierdza, że ANN może stanowić wstępną fazę AO [15]. W podobnej pracy Gaga i wsp. stwierdzili u chorych na AO nacieki eozynofilowe w nosie przy równoczesnym braku dolegliwości związanych z ANN [16]. W pracy Illi i wsp. obserwowano 1314 dzieci chorujących na ZAZS. Autorzy

Tabela 2. Czulość, swoistość, przedział ufności i wskaźnik wiarygodności (LR) eozynofilii dla różnych rozpoznań końcowych (ANN, AO, ZAZS)**Table 2. Sensitivity, specificity, confidence interval, LR for eosinophilis in children with different final diagnoses (AR, asthma, AEDS)**

	Ogółem n = 146	Chłopcy n = 86	Dziewczęta n = 60	Wywiad dodatni n = 79	Wywiad ujemny n = 67	A n = 62	B n = 98	C n = 26
Alergiczny nieżyt nosa								
Parametr odcięcia (liczba eozynofilów)	8	8	6	5	8	10	5	8
Czulość	0,8	0,83	0,77	0,82	0,88	0,85	0,83	0,94
Przedział ufności (0,95)	0,69–0,91	0,73–0,93	0,62–0,92	0,72–0,92	0,75–1,01	0,73–0,97	0,73–0,93	0,82–1,06
Swoistość	0,95	0,94	0,9	0,86	0,95	0,96	0,87	0,9
Przedział ufności (0,95)	0,91–0,99	0,86–1,02	0,79–1,01	0,71–1,01	0,88–1,02	0,88–1,04	0,74–1,00	0,71–1,09
LR	16	13,83	7,7	5,86	17,6	21,25	6,38	9,38
Astma oskrzelowa								
Parametr odcięcia (liczba eozynofilów)	8	10	10	12	8	12	8	10
Czulość	0,75	0,68	0,64	0,62	0,82	0,73	0,77	0,75
Przedział ufności (0,95)	0,63–0,87	0,52–0,84	0,39–0,89	0,46–0,78	0,59–1,05	0,51–0,95	0,65–0,89	0,45–1,05
Swoistość	0,66	0,75	0,7	0,66	0,76	0,72	0,74	0,56
Przedział ufności (0,95)	0,57–0,75	0,63–0,87	0,57–0,83	0,52–0,80	0,65–0,87	0,59–0,85	0,61–0,87	0,43–0,89
LR	2,21	2,72	2,13	1,82	3,42	2,61	2,96	1,69
Zespół atopowego wyprysku/zapalenia skóry								
Parametr odcięcia (liczba eozynofilów)	7	7	10	7	7	7	7	10
Czulość	0,52	0,61	0,41	0,59	0,43	0,51	0,8	0,67
Przedział ufności (0,95)	0,38–0,66	0,43–0,79	0,20–0,62	0,41–0,77	0,22–0,64	0,37–0,65	0,60–1,00	0,29–1,04
Swoistość	0,52	0,465	0,63	0,38	0,66	0,47	0,55	0,5
Przedział ufności (0,95)	0,42–0,62	0,34–0,59	0,48–0,78	0,25–0,51	0,52–0,80	0,2–0,74	0,43–0,67	0,28–0,72
LR	1,08	1,14	1,11	0,95	1,26	0,96	1,78	1,33

wykazali, że marsz alergiczny najczęściej pojawiał się w postaci AO po 3 latach od zachorowania na ZAZS [17]. Obserwując dzieci z ZAZS, Bergmann i wsp. wykazali, że około 40% chorujących na ZAZS we wczesnym dzieciństwie w wieku 3–5 lat miało objawy AO [18].

Obecnie uważa się, że dotychczasowe podejście do marszu alergicznego w dzieciństwie było zbyt dużym uproszczeniem naturalnej historii choroby alergicznej. Wykazano bowiem, że dzieci z ZAZS i świsłami wydechowymi (wheezingiem) mają znacznie bardziej upośledzoną czynność płuc niż dzieci tylko z ZAZS lub tylko z wheezingiem

[19]. Sugeruje to istnienie dwóch różnych fenotypów choroby atopowej, nie zaś ewolucję ZAZS w kierunku AO. Według Wahna i wsp. [20] zamiast pojęcia „marsz” powinno się używać raczej słowa „maraton”, które określałoby szerokie interakcje pomiędzy udziałem genów a ekspozycją na alergeny, przy współdziałaniu innych czynników torujących, na przykład infekcji.

Udział czynników genetycznych jest oceniany na około 60%, co sugeruje poważny udział bardzo szeroko pojętego środowiska. W efekcie u różnych osób dochodzi do rozwoju odmiennych „uczulonych fenotypów” z objawami klinicznymi lub bez

objawów klinicznych [11]. Potwierdzenie tej tezy można znaleźć w obserwacjach von Berga i wsp. Autorzy dowodzą, że choć w wyniku diety eliminacyjnej wyraźnie spadła zachorowalność na ZAZS w okresie wczesnego dzieciństwa, to jednak spadek ten nie dotyczy AO i ANN w późniejszym wieku [21].

Zupełnie innym problemem jest sytuacja, w której objawy dotyczą dolnych dróg oddechowych, a zmiany patologiczne w nosie mogą się nie ujawniać klinicznie [22]. Wielu autorów proponuje, aby nasilenie reakcji alergicznej u ludzi dorosłych z ANN poza skalą objawów (VAS, *visual analog scale*; TNSS, *total nasal symptom score*) mierzyć technikami obiektywnymi, na przykład liczbą eozynofiliów w wydzielinie z nosa [23], stosując techniki termografii twarzy [24] i/lub dokonując pomiaru natężenia szczytowego nosowego przepływu wdechowego (NIPFR, *nasal inspiratory peak flow rate*) [25]. W przypadku dzieci do 6. roku życia te techniki badawcze nie mają zastosowania z powodu niskiej powtarzalności pomiarów. W tej grupie wiekowej obserwacja objawów nosowych jest utrudniona, ponieważ symptomatologia ANN u małych dzieci znacznie różni się od symptomatologii typowej dla dzieci starszych i dorosłych. Szczególnie dotyczy to dzieci, u których występuje dodatkowo przerost migdałka gardłowego [26]. Uzyskane wyniki dotyczące rozpoznania AO muszą być analizowane w dwóch różnych grupach dzieci. Pierwszą stanowiły dzieci, u których występowała obturacja oskrzeli od początku obserwacji klinicznej. Drugą — dzieci, u których w ciągu 4 lat obserwacji pojawiły się objawy AO. W tej drugiej grupie występowało zjawisko marszu alergicznego. W podobnej pracy Gustafsson i wsp. poddali 8-letniej obserwacji 94 dzieci w wieku 0–7. roku życia, chorujących na ZAZS. Po tym okresie AO rozpoznano u 43% dzieci, a ANN u 45% dzieci, ale remisja ZAZS (czy też marsz alergiczny?) wystąpiła u 87%. Dodatkową obserwacją był fakt, że AO częściej występowała u dzieci, u których rozpoznano ciężką postać ZAZS [27, 28].

Wspólnymi czynnikami rokowniczymi dla chorób atopowych układu oddechowego (AO, ANN) był wywiad wskazujący na choroby alergiczne w rodzinie, a dla astmy dodatkowo płęć męska. W badanej grupie w ciągu 4 lat obserwacji rozpoznano AO niemal 2-krotnie częściej u chłopców (40% v. 23%). Wyniki te są zbieżne z dotychczasowymi danymi z piśmiennictwa, wskazującymi, że w dzieciństwie AO występuje częściej u chłopców. Prawdopodobnie ryzyko związane z płcią ma związek z mniejszą średnicą i zwiększonym napięciem oskrzeli oraz z większym stężeniem IgE u chłopców [11].

W badanej grupie wywiad rodzinny dodatni miało ponad 80% dzieci chorujących na AO. W metaanalizie wykonanej przez Burke'a i wsp., którzy dokonali przeglądu badań oceniających wartość wywiadu rodzinnego dla przewidywania wystąpienia astmy, czułość wahała się 4–43%, a więc nie była wysoka [28].

W omawianej pracy na podstawie podwyższonej liczby eozynofiliów w cytogramie nie można było przewidzieć, czy dziecko zachoruje na ANN, czy na ANN i AO. Niemniej wydaje się, że badanie cytologiczne może być używane pośrednio do określania grupy dzieci zagrożonych wystąpieniem AO, ponieważ AO w badanej grupie zawsze występowała z ANN. W pracy Sale'a i wsp. stwierdzono korelację nadreaktywności oskrzeli z występowaniem eozynofiliów w błonie śluzowej nosa, tym samym udowadniając jedność i/lub współzależność tych zjawisk. Niestety obserwacja ta dotyczyła niewielkiej, 11-osobowej grupy dzieci [29].

Podsumowując, należy stwierdzić, że żaden z omawianych czynników ryzyka nie pozwalał na pełną identyfikację dzieci, u których wystąpi choroba lub choroby alergiczne i dlatego badanie cytologiczne powinno być oceniane w całości w innych badaniach stosowanych w diagnostyce alergologicznej. Dlatego też Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) podkreśla, że „tylko pozytywny wynik badania cytologicznego błony śluzowej nosa może być pomocny w ustalaniu przyczyny, natomiast brak eozynofiliów w cytogramie nie rozstrzyga o rozpoznaniu” [30]. Potraktowanie podwyższonej eozynofilii w badaniu cytologicznym jako markera ryzyka marszu alergicznego może być zupełnie nowym wykorzystaniem tej metody diagnostycznej. W pracy własnej zmiany w składzie komórek napływowych w postaci zwiększenia odsetka eozynofiliów były elementem o najwyższej wartości rokowniczej. Sugeruje to wyjątkową możliwość wyodrębnienia grupy dzieci, u których prawdopodobnie wystąpi marsz alergiczny.

Wnioski

1. Marsz alergiczny (rozwój alergii układu oddechowego) dotyczył dzieci, u których występował zespół atopowego wyprysku/zapalenia skóry i/lub objawy alergii pokarmowej, a w cytologii błony śluzowej nosa zawartość eozynofiliów wynosiła co najmniej 8%.
2. U dzieci w wieku poniżej 4 lat eozynofilia w cytologii błony śluzowej nosa, wynosząca co najmniej 8%, wiązała się z wysokim ryzykiem rozwoju ANN.

3. Zwiększona eozynofilia w badaniu cytologicznym błony śluzowej nosa u małych dzieci może być traktowana jako wskaźnik ryzyka marszu alergicznego, a co za tym idzie — może być pomocna w zidentyfikowaniu dzieci zagrożonych chorobą alergiczną układu oddechowego.

Piśmiennictwo

- Borres M.P., Einarrson R., Bjorksten B. Serum levels of interleukin 4, soluble CD23 and IFN- α in relation to the development of allergic diseases during the first 18 months of life. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 543–548.
- Kjellman N.I.M. Predictive value of high IgE levels in children. *Acta Paediatr. Scand.* 1976; 65: 465–471.
- Hansel F.K. Observations on the cytology of the secretions in allergy of the nose and paranasal sinuses. *J. Allergy* 1934; 5: 357–366.
- Matheson A., Rosenblum A., Glazer R., Dacanay E. Local tissue and blood eosinophils in newborn infants. *J. Pediatr.* 1957; 51: 502–509.
- van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. i wsp. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000; 55: 116–123.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J. i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (supl. 86): 8–160.
- Miszke A., Sanokowska E., Chomiak E. Cytologia zdrowej błony śluzowej nosa. *Otolaryngol. Pol.* 1985; 39: 25–31.
- Miszke A., Sanokowska E. Nowe normy cytologiczne dla śluzówki nosa. *Otolaryngol. Pol.* 1994; 47: 44–47.
- Miszke A., Sanokowska E. Wartość diagnostyczna cytologii błony śluzowej nosa. *Otolaryngol. Pol.* 1999; 53: 253–256.
- Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C., Hay R.J. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br. J. Dermatol.* 1994; 131: 406–416.
- The Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2008). Dostępne na: <http://www.ginasthma.org>.
- Gustafsson D., Sjoberg O., Foucard T. Sensitization to food and airborne allergens in children with atopic dermatitis followed up to 7 years of age. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2003; 14: 448–452.
- Eichenfield L.F., Hanifin J.M., Beck L.A. i wsp. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 608–616.
- Papadopoulos N.G., Borres M., Gern J., Nieto A. New visions in respiratory allergy (asthma and allergic rhinitis): iPAC summary and future trends. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19 (supl. 19): 51–59.
- Ciprandi G., Milanese M., Tosca M.A., Cirillo I., Vizzaccaro A., Ricca V. Nasal eosinophils correlate with FEV1 in patients with perennial allergic rhinitis associated to asthma. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 36: 363–365.
- Gaga M., Lambrou P., Papageorgiou N. i wsp. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 663–669.
- Illi S., von Mutius E., Lau S. i wsp. Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 925–931.
- Bergmann R.L., Edenharter G., Bergmann K.E. i wsp. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28: 965–970.
- Piippo-Savolainen E., Remes S., Kannisto S., Korhonen K., Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004; 158: 1070–1076.
- Wahn U., Marenholz I., Nickel R. i wsp. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 866–871.
- von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Krämer U. i wsp. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1442–1447.
- Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A., Milanese M., Tosca M.A. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 891–896.
- Droszcz W. Badania dodatkowe i konsultacje w chorobach układu oddechowego — zarys postępowania w pracy lekarza. *Alergia* 2004; 3: 16–17.
- Passalacqua G., Canonica G.W. A review of the evidence from comparative studies of levocetirizine and desloratadine for the symptoms of allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 2005; 27: 979–992. Erratum in: *Clin. Ther.* 2005; 27: 1669.
- Blomgren K., Simola M., Hytönen M., Pitkäranta A. Peak nasal inspiratory and expiratory flow measurements — practical tools in primary care? *Rhinology* 2003; 41: 206–210.
- Tarchalska-Kryńska B., Modrzyński M. Ocena cytologiczna błony śluzowej nosa u dzieci z przerostem migdałka gardłowego. *Cz. II. Pol. Merk. Lek.* 2001; 60: 408.
- Gustafsson D., Sjoberg O., Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis — a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55: 240–245.
- Burke W., Fesinmeyer M., Reed K., Hampson L., Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am. J. Prev. Med.* 2003; 24: 160–169.
- Sale R., Silvestri M., Battistini E. i wsp. Nasal inflammation and bronchial reactivity to methacholine in atopic children with respiratory symptoms. *Allergy* 2003; 58: 1171–1175.
- Fokkens W., Lund V., Bachert C. i wsp. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005; 60: 583–601.