

## Procjena alergijskog statusa u bolesnika s alergijskim bolestima dišnog sustava

### *Assessment of Atopic Status in Patients with Allergic Disorders of the Respiratory System*

Davor Plavec, Mirjana Turkalj, Damir Erceg

Dječja bolnica Srebrnjak

Referentni centar MZSS RH za kliničku alergologiju djece

10000 Zagreb, Srebrnjak 100

**Sažetak** Procjena alergijskog statusa obavezan je i vrlo važan dio obrade bolesnika sa sumnjom na alergijsku bolest dišnih organa. Ona ima dijagnostičku i diferencijalnodijagnostičku važnost te visoku prediktivnost za dijagnozu alergijskog rinitisa i astme. Važna je i u detekciji mogućih pokretača napadaja ili pogoršanja bolesti te procjeni indikacije za liječenje specifičnom imunoterapijom. Danas se u redovitoj kliničkoj praksi za procjenu alergijskog statusa rabe *in vivo* (kožno ubodno testiranje) i *in vitro* metode (određivanje specifičnih IgE-protutijela). Anamneza i ubodni kožni test i dalje su "zlatni standard" u identifikaciji klinički relevantne alergije. Pozitivan nalaz ovih testova, a bez odgovarajuće anamneze i kliničke prezentacije upućuje na senzibilizaciju, a ne alergijsku bolest, dok je negativni nalaz ne isključuje. Povišena razina ukupnog IgE-a i eozinofilija nespecifični su nalazi te uvijek treba razmotriti i druge moguće uzroke njihove prisutnosti.

**Ključne riječi:** alergija, dijagnostika, kožni ubodni test, IgE

**Summary** The assessment of allergic status is an obligatory and very important diagnostic procedure in patient suspect of suffering from respiratory allergy. Assessment of allergic status has both diagnostic and differential diagnostic values with high predictive diagnostic value for asthma and allergic rhinitis, although not fully specific and sensitive especially for asthma. It is also important in the assessment of possible triggers for the attacks or exacerbations or in indicating of specific immunotherapy. Nowadays in the routine clinical practice we use *in-vivo* (skin-prick tests) and *in-vitro* methods (measurement of specific IgE) but medical history and skin-prick test still are the "gold standard" for identification of clinically relevant allergy. Positive results of these tests and without supporting history and clinical presentation suggest sensitization and not allergic disease, while the negative one does not exclude the diagnosis. Elevated levels of total IgE or eosinophilia are nonspecific markers and in this case other reasons for these results should be excluded.

**Key words:** allergy, diagnostics, skin-prick test, IgE

Procjena alergijskog statusa obavezan je i vrlo važan dio obrade bolesnika sa sumnjom na alergijsku bolest dišnih organa (1). Ona ima dijagnostičku i diferencijalnodijagnostičku važnost posebice u alergijskom rinitisu (AR) gdje je potvrda alergijskog statusa, uz tipične simptome, istodobno i potvrda dijagnoze AR-a ili alergijskog rinokonjunktivitisa. Za razliku od ovih bolesti potvrda alergijskog statusa u astmi, iako visoko prediktivna, nema definitivno dijagnostičko značenje (1). U astmi je procjena alergijskog statusa važna pri detekciji mogućih pokretača napadaja ili pogoršanja (egzacerbacija) astme (1). Na temelju ovih nalaza moguće je bolesniku dati potrebne preporuke za izbjegavanje izlaganja utvrđenim pokretačima, a u slučaju sezonskih tegoba pouzdanije načiniti plan liječenja. Potvrda alergijskog statusa nužna je pri odluci o primjeni specifične imunoterapije. Na kraju, valja znati da potvrda pozitivnog alergijskog statusa u odsutnosti simptoma ne

znači alergijsku bolest. Ovakav je nalaz prisutan u do 20% zdravih osoba, bez ikakvih znakova alergijske bolesti (2-4).

Danas se u redovitoj kliničkoj praksi za procjenu alergijskog statusa najčešće rabe dvije metode (5). Prva je *in vivo* metoda kožnog ubodnog testiranja (engl.: skin prick-test, SPT), a druga *in vitro* metoda određivanja razine specifičnih IgE-protutijela na određeni alergen. SPT ima čvrstu znanstvenu podlogu. U podlozi pozitivnoga kožnog testa nalazi se tipična reakcija rane preosjetljivosti tipa 1. U koži senzibilizirane osobe nalazi se velik broj mastocita (do 10.000/mm<sup>3</sup>) koji na svojoj površini vežu, specifičnim receptorom, molekule IgE-protutijela. Alergen apliciran ubodnim testom veže se na IgE-molekule te uzrokuje degranulaciju kožnih mastocita uz lokalno oslobađanje histamina i drugih preformiranih medijatora. Lokalno oslobođeni medijatori izazivaju lokalizirani otok i crvenilo kože. Pozitivan SPT (slika 1) dokaz je prisutnosti specifičnog



Slika 1. Kožni ubodni test (SPT). Tehnika i način interpretacije nalaza opisani su u tekstu.

IgE-a. Veličina kožne reakcije u pozitivnom testu proporcionalna je stupnju senzibilizacije: jača senzibilizacija, više IgE-a, "pozitivniji" kožni test. Druga metoda podrazumijeva izravno mjerenje razine specifičnog i ukupnog IgE-a iz krvi bolesnika. Obje metode imaju prednosti i nedostatke o čemu se raspravlja u nastavku teksta.

## Procjena alergijskog statusa

Odgovarajuća procjena alergijskog statusa može se postići na temelju anamnestičkih podataka, tj. otkrivanjem veze između izloženosti određenim alergenima i pojave alergijskih simptoma odnosno ublažavanja tih simptoma nakon primjene protualergijskih lijekova. Ova procjena često iziskuje puno vremena, a u konačnici može biti neprecizna jer se radi o podacima vezanim za dulje razdoblje. Zbog toga ne može zamijeniti SPT. Za izvođenje SPT-a potrebna je adekvatna priprema bolesnika. Test valja izvesti na intaktnoj koži vodeći računa da se izbjegnu egzogeni i endogeni čimbenici koji mogu utjecati na rezultat. *In vitro* testiranje ne zahtijeva pripremu bolesnika, no važno je istaknuti da je invazivno (venepunkcija), stoga povezano s neugodom i mogućim lokalnim komplikacijama (hematom). Ovaj test izvodi manji broj bolje opremljenih laboratorija po cijeni koja je značajno viša od cijene *in vivo* testiranja.

## *In vivo* testiranje alergijskog statusa (6)

### Kožni alergijski ubodni test

#### (skin prick-test)

Kožni ubodni test (SPT) preporučen je kao primarna metoda za dijagnozu alergije posredovane IgE-om u većini alergijskih bolesti. Prednosti metode relativno su dobra osjetljivost i specifičnost, istodobno multialergeno testiranje, brzo očitavanje nalaza, fleksibilnost, niski troškovi, prihvatljiva sigurnost te mogućnost prezentacije rezultata bolesniku. Potencijalne mane SPT-a uključuju varijabilnost nalaza uzrokovanu tehnikom osobe koja testira i subjektivnost osobe koja test očitava i interpretira. Ispravno izveden SPT u nekim je slučajevima osjetljiviji od *in vitro* testiranja specifičnog IgE-a u serumu (7, 8). SPT-om se može utvrditi preosjetljivost na gotovo sve alergene koji uzrokuju alergijski rinitis i astmu uz korisnu procjenu razine preosjetljivosti na određeni alergen. Za testiranje treba rabiti standardizirane alergenske pripravke poznate koncentracije izražene u standardiziranim biološkim jedinicama (9). Odabir alergena koji se rabe za inicijalno testiranje treba biti primjeren regiji i podneblju u kojem se obavlja testiranje ili iz kojeg bolesnik potječe. Po potrebi se inicijalni odabir dopunjava dodatnim alergenima, ovisno o anamnestičkim podacima. Uz odabrane alergene obavezne su pozitivna (otopina histamina konc. 10 mg/mL) i negativna (otapalo) kontrola. U našem podneblju minimalan odabir alergena treba uključivati alergene grinja kućne prašine (*Dermatophagoides pteronyssinus*), epitela mačke i psa te peluda trava (*Poaceae*), breze (*Betula pendula*), lijeske (*Corylus avellana*), limunčike (*Ambrosia artemisiifolia*) i crnog pelina (*Artemisia vulgaris*). U osoba iz priobalja testiranje treba dopuniti alergenima peluda crkvine (*Parietaria officinalis*), masline (*Olea europaea*) i čempresa (*Cupressaceae*).

Indikacije za SPT u alergijskim bolestima uključuju: 1) rinitis, rinokonjunktivitis, rinosinusitis, alergijski konjunktivitis; 2) astmu; 3) atopijski dermatitis; 4) reakcije na hranu koje se manifestiraju kao anafilaksija, akutna urtikarija ili akutno pogoršanje ekzema; 5) suspektu alergiju na lateks; 6) te stanja u kojima specifični IgE može imati ulogu u patogenezi (npr. odabrani slučajevi kronične urtikarije). Kontraindikacije uključuju: 1) difuzna dermatološka stanja; 2) jaki dermatografizam; 3) lošu suradnju bolesnika; 4) bolesnike koji ne mogu prekinuti uzimanje antihistaminika i/ili drugih lijekova koji utječu na nalaz testa; 5) trajnu tešku/nestabilnu astmu; 6) trudnoću; 7) novorođenačku i dojenačku dob; 8) te bolesnike na terapiji beta-blokatorima.

Priprema bolesnika za SPT uključuje isključivanje lijekova koji mogu utjecati na nalaz testiranja ili koji mogu biti kontraindicirani zbog utjecaja na neškodljivost: 1) antihistaminike treba izostaviti 1-4 dana; 2) antagoniste histaminskih H<sub>2</sub>-receptora 1 dan; 3) antidepresive kao što su doksepin, drugi triciklici i tetraciklici, 1-2 tjedna ili više (10); 4) fenotijazine, 2 tjedna; 5) antimigrenozne lijekove, anti-

emetike i neuroleptike, 2 tjedna. Oralni kortikosteroidi i leukotrijenski modifikatori ne utječu na kožnu reakciju čak ni pri produženom uzimanju (11). Produžena primjena topičkih kortikosteroida (kreme i masti) može smanjiti kožnu reaktivnost (12). Beta-blokatori i ACE-inhibitori kontraindicirani su u situacijama kada postoji visok rizik od razvoja sustavne anafilaksije jer mogu interferirati s normalnim kompenzacijskim mehanizmima u anafilaksiji ili s djelovanjem adrenalina.

Testiranje se najčešće provodi na koži prednje strane obiju podlaktica ili na koži leđa. Mjesta testiranja na koži treba jasno označiti uz minimalni razmak od 2 cm kako bi se izbjeglo eventualno preklapanje jako pozitivnih testova (slika 1) (13). Kap alergena treba položiti na kožu na označeno mjesto te probosti kožu kroz kap s pomoću standardizirane lancete (vrha od 1 mm). Važno je spriječiti razlijevanje alergena preko drugih mjesta za testiranje. To se može postići čišćenjem kože alkoholom ili eterom čime se ukloni prekomjerna kožna masnoća. Nakon završenog testiranja kapljice alergena treba ukloniti opreznim polaganjem staničevine, bez razmazivanja. Općenito je preporuka da reakciju na histamin treba očitati nakon 10-15 min, a reakcije na alergene nakon 15-20 min (14).

Standardizirana metoda očitavanja podrazumijeva mjerenje srednjeg promjera urtike s pomoću prozirnog ravnala s podjelom u milimetrima. Srednji se dijametar izračunava kao polovina zbroja najdužeg i na njega okomitog dijametara (slika 1). Pseudopodije (iregularne linearne ekstenzije urtike) ne treba uključiti u mjerenje, ali ih treba označiti uz pojedini alergen. One su znak osobito pozitivnog testa. Nalaz SPT-a treba prikazati na prikladnom obrascu. Uz opće podatke bolesnika i datum testiranja treba navesti mjesto na kojem je test učinjen (podlaktice, leđa), proizvođača alergenskih pripravaka, ime alergena te koncentracije koje su upotrijebljene, negativnu i pozitivnu kontrolu, očitano veličinu srednjeg promjera urtike u mm, interpretaciju testa te ime i potpis osobe koja je očitala i interpretirala test.

Odluka o tome je li osoba stvarno alergična na testirani alergen ovisi o pažljivoj interpretaciji nalaza SPT-a uz ostale klinički relevantne čimbenike. Nalaz SPT-a treba interpretirati u kontekstu anamneze, kliničkih znakova te izloženosti alergenu. Općenito se smatra da urtika  $\geq 3$  mm upućuje na prisutnost specifičnog IgE-a na testirani alergen (slika 1). Granična vrijednost od 3 mm utvrđena je zbog reproducibilnosti mjerenja, a ne zbog njezina kliničkog značenja (15). Studije su pokazale da veće urtike imaju veću prediktivnu vrijednost za klinički relevantnu alergijsku reakciju pri specifičnoj provokaciji (16, 17). Treba istaknuti da pozitivan SPT kao neizravni dokaz IgE-protutijela nije i dokaz alergijske bolesti.

### **Intradermalno testiranje**

Alergenski ekstrakt može se aplicirati i intradermalno (injicirati u dermis intradermalnom iglom) (18). Za testiranje treba rabiti posebne alergenske pripravke, vodene otopine s nižom koncentracijom alergena nego za SPT. Intradermalno je testiranje oko tisuću puta osjetljivije od SPT-a te

je stoga indicirano u posebnim slučajevima kada je potrebna veća osjetljivost testa. Veća osjetljivost u pravilu znači i povećani rizik od neželjenih događaja, uključujući sustavne reakcije. Testiranje se preporučuje provoditi u odgovarajućim ustanovama uz nadzor kvalificiranog specijalista. Iz istih je razloga stopa lažno pozitivnih nalaza visoka, što treba uzeti u obzir pri interpretaciji nalaza (7, 8).

### **Specifični provokacijski testovi**

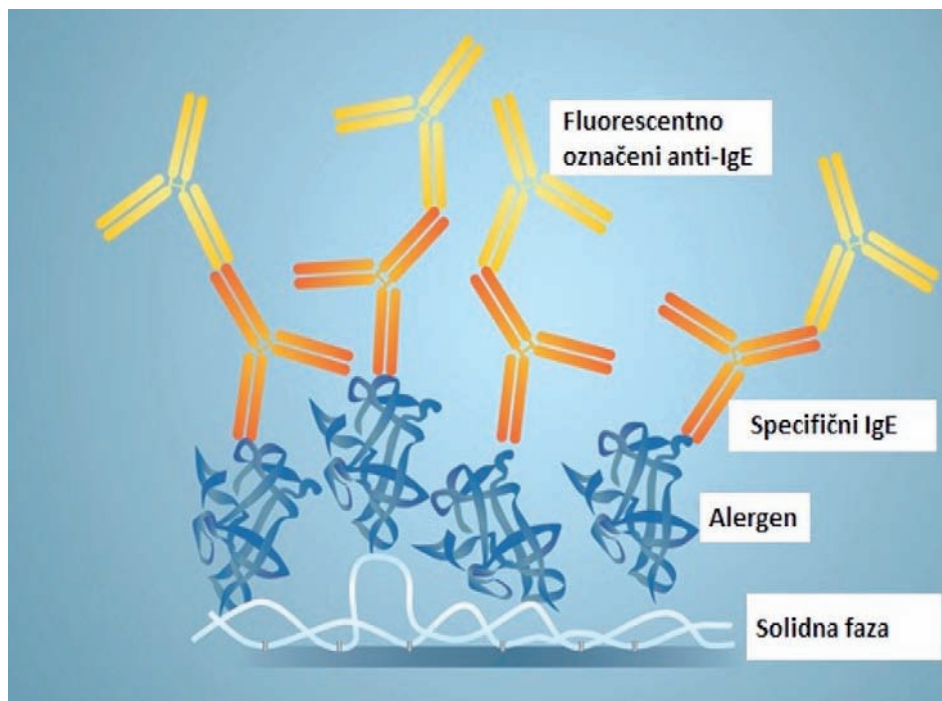
Specifični provokacijski testovi alergenom mogu se iskoristiti za dokaz ili isključenje alergijske bolesti u situacijama kada anamneza i SPT nisu sukladni (19-22). Provode se u kontroliranim uvjetima katkad i u istraživačke svrhe, eventualno u vrednovanju nalaza drugih dijagnostičkih testova. Mogu se provoditi provokacijom dišnog sustava raspršivanjem ili udisanjem (nosni ili bronhalni provokacijski testovi) ili kapanjem otopine alergena u oko (konjunktivalni provokacijski test), uz uporabu rastućih koncentracija alergena. Početna se koncentracija određuje kožnim testiranjem serijskih razrjeđenja (1:10) alergenskog ekstrakta kao najniža koncentracija koja izaziva urtiku veličine 3 mm. Provokacija se prekida u trenutku kada se pojavi klinički relevantna objektivna reakcija. Specifične provokacijske testove trebalo bi obavljati prema dvostruko slijepom protokolu, ali se oni u kliničkom postavu provode kao otvoreni. Ti testovi (posebice bronhalni) nose znatan rizik od sustavnih reakcija te ih treba provoditi samo u specijaliziranim ustanovama, uz informirani pristanak bolesnika, intenzivni nadzor te u prostorima u kojima je moguće odgovarajuće zbrinuti svaku sustavnu reakciju uključujući i anafilaksiju.

### *In vitro testiranje alergijskog statusa*

Laboratorijska ispitivanja koristan su alat u dijagnostici i zbrinjavanju alergijskih bolesti te mogu pomoći u postavljanju dijagnoze i aktivnosti bolesti. Iako se dijagnoza alergijske bolesti najčešće postavlja klinički uz pomoć SPT-a, dijagnostički laboratorij ima dvije važne uloge u dijagnostici alergijskih bolesti (23): 1) identifikacija alergena na koje je bolesnik senzibiliziran kada kožno testiranje nije moguće; 2) detekcija i kvantifikacija medijatora anafilaksije (npr. triptaza). Laboratorijski se mogu mjeriti i indirektni markeri alergijske upale (ukupni IgE, apsolutni broj eozinofila, eozinofilni kationski protein i sl.). Ti su markeri nespecifični i njihove vrijednosti mogu biti povišene i u drugim bolestima, a vrijednosti u okviru referentnih raspona ne isključuju alergiju.

### **Određivanje IgE-a specifičnog za alergen (24-26)**

Testovi koje najčešće zovemo "RAST" (od engl. Radio-Allergo Sorbent Test) prema tehnologiji koju su naslijedili enzimski i fluorescentni testovi na trodimenzionalnom nosaču detektiraju te kvantificiraju IgE specifičan za alergen u serumu (slika 2). Serum bolesnika inkubira se s alergenom ili



*Slika 2. Princip određivanja specifičnog IgE-a u serumu bolesnika. Na solidnu fazu (2 ili 3-dimenzionalni nosač) vezan je alergen ili njegova alergena domena. Dodavanjem seruma bolesnika specifični IgE bolesnika veže se na alergen, a višak se seruma ispire. Tako vezan specifični IgE označava se nakon toga dodatkom fluorescentno označenih anti-IgE-protutijela koja se vežu za već vezani specifični IgE te se na temelju razine fluorescencije određuje razina specifičnog IgE-a u serumu bolesnika.*

mješavinom alergena vezanom za kruti nosač (dvodimenzionalno ili trodimenzionalno). IgE specifičan za alergen detektira se uporabom antitijela specifičnih za humani IgE, a koja su obilježena enzimom ili fluorescentnom tvari. Razina specifičnog IgE-a na određeni alergen okvirno korelira s alergijskom osjetljivošću na tu tvar. Ovi testovi omogućuju određivanje razine specifičnog IgE-a na veći broj alergena iz jednog uzorka krvi, ali i osjetljivost i specifičnost nisu uvijek na razini ispravno provedenoga kožnog testiranja. Osim toga, testiranje svakog bolesnika na velik broj alergena, za razliku od kožnog testiranja, nije racionalno, osobito zbog cijene. Iskusan kliničar treba na temelju anamneze o kliničkim manifestacijama bolesti i nalazu prethodnog SPT-a odabrati ograničen broj alergena. Kvantifikacija IgE-a indicirana je u slučaju nejasnog nalaza SPT-a (nesklad SPT-a i anamneze), pri odabiru potencijalnih kandidata za provođenje specifične imunoterapije (SIT), a odnedavno i u probiru kandidata za terapiju omalizumabom (anti-IgE-protutijela). Određivanje IgE-a nije potrebno kada su anamneza i SPT sukladni, a ne planira se SIT.

Rezultati mjerenja specifičnog IgE-a prikazuju se semikvantitativno kao skor ili kategorija reaktivnosti (negativan nalaz, niska, umjerena, visoka ili jako visoka razina senzibilizacije). Pozitivni nalaz označava prisutnost IgE-a specifičnog za alergen u perifernoj krvi, što znači da je bolesnik senzibiliziran na navedeni alergen. Uz pozitivnu anamnezu pozitivan specifični IgE dokaz je klinički relevantne senzibilizacije na testirani alergen. Kao i za SPT, senzibilizacija na određeni alergen nije i dokaz klinički značajne alergijske bolesti (npr. starija djeca mogu tolerirati hranu koja sadržava jaja unatoč povišenoj razini IgE-a specifičnog za jaje te pozitivnim simptomima alergije na jaje u ranom djetinjstvu). Slično tomu, negativni nalaz ne isključuje klinički značajnu alergijsku bolest (posebice u nekih bolesnika u

začetku bolesti) (27). Testovi koji uključuju više alergena u obliku mješavine, a koji se rabe pri probiru (npr. mješavina trava ili mješavina namirnica) niže su osjetljivosti u odnosu prema pojedinačnim alergenskim testovima te SPT-u. Stoga negativni nalaz pri određivanju IgE-a uz izrazito sugestivnu anamnezu zahtijeva daljnje testiranje (npr. dodatni alergeni koji mogu izazvati sličnu kliničku sliku, intradermalno kožno testiranje i/ili specifična provokacija pod nadzorom specijalista alergologa). Važno je znati da razina specifičnog IgE-a na peludne alergene varira tijekom godine, najviša je u vrijeme i neposredno nakon perioda polinacije nakon čega se obično postupno smanjuje.

## Određivanje mastocitnih medijatora anafilaksije

Jedini medijator alergijske upale koji se rutinski određuje jest triptaza kao produkt degranulacije mastocita. Oslobođena se tijekom anafilaktičke reakcije uz vršnu koncentraciju nakon 1-2 sata i povratak na početnu koncentraciju nakon 6 sati pa je zbog toga pogodan marker degranulacije mastocita tijekom anafilaksije kada dijagnoza anafilaksije nije jasna (npr. hipotenzija uz osip tijekom anestezije) (28). U Schwartzovoj studiji (29) mastocitna triptaza bila je povišena samo u bolesnika s anafilaksijom i sustavnom mastocitozom, ali ne i u bolesnika sa sepsom, infarktom miokarda ili drugih bolesnika (hospitalne kontrole).

## Nespecifični markeri alergijske upale

Eozinofili i IgE dio su sustava koji je evoluirao u kraljeznjaka kako bi ih obranio od infekcije parazitima (30). Značaj-

ne promjene sanitarnih standarda, načina života te javnozdravstvene mjere smanjili su učestalost infekcija parazitima tako da su danas alergijske bolesti najčešći uzrok povišenog IgE-a i eozinofilije u našem društvu. Međutim važno je znati da i druga stanja mogu prouzročiti povišeni ukupni IgE i eozinofiliju. S druge strane alergijska bolest moguća je i uz odsutnost povišenog ukupnog IgE-a i eozinofilije. Iz kliničke prakse valja podsjetiti na Churg-Straussin sindrom karakteriziran, između ostaloga, eozinofilijom, visokom razinom IgE-a i astmom.

### Ukupni serumski IgE

Ukupni serumski IgE obuhvaća mjerenje razine cjelokupnog IgE-a u krvi (bez obzira na specifičnost), a koji je vjerojatno povišene razine u bolesnika s alergijskim rinitisom i alergijskom astmom, iako taj test nije dovoljno osjetljiv niti specifičan za navedene dijagnoze. Čak do 50% bolesnika s alergijskim rinitisom ima normalnu razinu ukupnog IgE-a, dok s druge strane njih 20% bez alergijske bolesti ima povišenu razinu ukupnog IgE-a. Stoga taj test nije dobro rabiti kao samostalni test pri probiru i dijagnostici alergijskih bolesti dišnog sustava, ali može pomoći pri postavljanju dijagnoze u kombinaciji s drugim nalazima u pojedinih bolesnika.

### Ukupni broj eozinofila

Kao i za ukupni IgE, povećani broj eozinofila podupire dijagnozu alergijske bolesti dišnog sustava, ali taj nalaz nije

dovoljno osjetljiv i specifičan za postavljanje dijagnoze. Nalaz povećanog broja eozinofila može u nekim slučajevima u kombinaciji s drugim nalazima pomoći pri postavljanju dijagnoze.

## Zaključci

Procjena alergijskog statusa važan je dio dijagnostike alergijskih bolesti dišnog sustava. Ona ima dijagnostičku i diferencijalnodijagnostičku važnost te je važna pri detekciji mogućih pokretača simptoma astme. Potvrda alergijskog statusa nužna je pri odluci o primjeni specifične imunoterapije. Bolesnike u kojih se sumnja na alergijsku etiologiju tegoba potrebno je uputiti specijalistu alergologu. Anamneza i ubodni kožni test i dalje su "zlatni standard" u identifikaciji klinički relevantne alergije, dok *in vitro* testovi imaju prednosti u nekim kliničkim situacijama. Pozitivni nalaz specifičnih IgE-a bez odgovarajuće anamneze i kliničke prezentacije upućuje na senzibilizaciju, a ne na alergijsku bolest. Negativan nalaz specifičnih IgE-protutijela ne isključuje klinički relevantnu alergijsku bolest. Mastocitna triptaza koristan je marker anafilaksije u slučajevima nejasne dijagnoze uz uvjet da je uzorak krvi uzet unutar 4 sata od incidentnog događaja. Povišena razina ukupnog IgE-a i eozinofilija nespecifični su markeri te treba isključiti druge moguće uzroke povećanja vrijednosti tih nalaza. Klinički značajna alergijska bolest može se pojaviti i u odsutnosti povišene razine IgE-a ili eozinofilije.

## Literatura

1. BATEMAN ED, HURD SS, BARNES PJ i sur. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
2. PASTORELLO EA, INCORVAIA C, ORTOLANI C i sur. Studies of the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:580-7.
3. BODTGER U. Prognostic value of asymptomatic skin sensitization to aeroallergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:5-10.
4. FUIANO N, FUSILLI S, PASSALACQUA G, INCORVAIA C. Allergen-specific immunoglobulin E in the skin and nasal mucosa of symptomatic and asymptomatic children sensitized to aeroallergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:425-30.
5. PORTNOY J. Diagnostic testing for allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:3-4.
6. DREBORG S. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper of the EAACI. *Allergy* 1989;44(Suppl. 10):1-59.
7. WOOD RA, PHIPATANAKUL W, HAMILTON RG, EGGLESTON PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:773-9.
8. Van der ZEE JS, De GROOT H, Van SWIETEN P i sur. Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: study of histamine release, complement activation *in vitro*, and occurrence of allergen-specific IgG, *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:270-81.
9. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1989;786:1-184.
10. RAO KS, MENON PK, HILMAN BC i sur. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:752-7.
11. Des ROCHES AD, PARADIS L, BOUGEARD YH i sur. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:522-7.
12. PIPKORN U, HAMMERLUND A, ENERBAECK L. Prolonged treatment with topical corticosteroids results in an inhibition of the allergen-induced wheal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy* 1989;19:19-27.
13. NELSON HS, KNOEZNER J, BUCHER B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:596-601.
14. BERNSTEIN IL, STORMS W, and the Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI): Practice parameters for allergy diagnostic testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:543-624.
15. DREBORG S. Diagnosis of food allergy: tests *in vivo* and *in vitro*. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(Suppl.14):24-30.
16. KANTHAWATANA S, MATURIM W, FOOANAN S, TRAKULTIVAKORN M. Skin prick reaction and nasal provocation response in diagnosis of nasal allergy to the house dust mite. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:427-30.
17. CLARK AT, EWAN PM. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1041-5.
18. CALABRIA CW, HAGAN L. The role of intradermal skin testing in inhalant allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:337-47.
19. DEVILLIER P, Le GALL M, HORAK F. The allergen challenge chamber: a valuable tool for optimizing the clinical development of pollen immunotherapy. *Allergy* 2011;66:163-9.
20. COCKCROFT DW, HARGREAVE FE, O'BYRNE PM, BOULET LP. Understanding allergic asthma from allergen inhalation tests. *Can Respir J* 2007;14:414-8.
21. ALVARES ML, KHAN DA. Allergic rhinitis with negative skin tests. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:107-14.
22. ABELSON MB, LOEFFLER O. Conjunctival allergen challenge: models in the investigation of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:363-8.
23. HAMILTON RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S284-96.
24. FALL BI, NIESSNER R. Detection of known allergen-specific IgE antibodies by immunological methods. *Methods Mol Biol* 2009;509:107-22.
25. OWEN CE. Immunoglobulin E: role in asthma and allergic disease: lessons from the clinic. *Pharmacol Ther* 2007;113:121-33.
26. AHLSTEDT S, MURRAY CS. *In vitro* diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006;15:228-36.
27. Van REE R, AALBERSE RC. Specific IgE without clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1000-1.
28. SIMONS FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-36.
29. SCHWARTZ LB, METCALFE DD, MILLER JS i sur. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987;316:1622-6.
30. STONE KD, PRUSSIN C, METCALFE DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S73-80.

### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Davor Plavec, dr. med.  
Dječja bolnica Srebrnjak  
10000 Zagreb, Srebrnjak 100  
e-mail: plavec@bolnica-srebrnjak.hr

### Primljeno/Received:

13. 11. 2011.  
November 13, 2011

### Prihvaćeno/Accepted:

22. 11. 2011.  
November 22, 2011