

DPPA – co w trawie piszczy

Nasal allergen challenge – what`s squeaks in the grass

S U M M A R Y

A nasal allergen challenge plays a special role in nasal cavity disease clinic. The most recent consensuses on the standardisation of challenge tests confirm its superior role in the differential diagnosis of rhinitis, monitoring of the effectiveness of therapy and environmental prevention of polysensitization. It causes a local anaphylactic reaction in the nasal cavity mucosa. As only one of the tools used to assess the degree of allergy, it mimics the body's natural response to the challenge agent in the early and late phases of allergic reaction. An unquestionable advantage of a nasal challenge test is that the response to the allergen may be recorded not only in the target place but also in distant systems or organs.

Donosowa próba prowokacyjna z alergenem odgrywa szczególną rolę w klinice chorób jamy nosa. Jej nadrzędną rolę w diagnostyce różnicowej nieżytów nosa, monitoringu efektywności stosowanej terapii czy środowiskowej prewencji polisensytyzacji podkreślają najnowsze konsensusy ds. standaryzacji prób prowokacyjnych. Wywołuje miejscową reakcją anafilaktyczną w obrębie błony śluzowej jamy nosa. Jako jedyna ze stosowanych narzędzi oceny stopnia alergizacji naśladuje naturalną odpowiedź organizmu na czynnik prowokujący w fazie wczesnej i późnej reakcji alergicznej. Niewątpliwą przewagą donosowej próby prowokacyjnej jest możliwość rejestracji odpowiedzi na działanie alergenu nie tylko w miejscu docelowym ale również w odległych układach czy narządach.

Krzych – Fałta E.: Donosowa próba prowokacyjna z alergenem – co w trawie piszczy? *Alergia*, 2019, 3; 34-38

Niezależnie od cytowanych konsensusów Polskiego ds. Standaryzacji Prób Prowokacyjnych, który definiuje donosową próbę prowokacyjną z alergenem (DPPA) jako tą, która „...ma na celu sprawdzenie reakcji układu immunologicznego na substancję o charakterze antygenowym, zwaną alergenem. ...” [1] czy przez ekspertów Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii (EAACI – European Allergy and Clinical Immunology) „... odtwarza reakcję alergiczną błony śluzowej jamy nosa w wystandaryzowanych, kontrolowanych warunkach. ...” [2] odgrywa istotną rolę w diagnostyce nieżytów nosa. Szeroki wachlarz wskazań (Tab.1.) proponowany przez autorów konsensusów pozycjonuje to narzędzie w schemacie diagnostyki różnicowej nieżytów nosa na bardzo ważnym miejscu. Wybitnie dodatnią DPPA uzyskuje się u chorych z silnie dodatnimi wynikami testów skórnych/sIgE a ich odsetek zmniejsza się wraz z mniejszą wrażliwością skóry. Zgodność z innymi testami prowokacyjnymi jest na poziomie 90% np. z testem dospójwkowym a swoistość/czułość i wysoka dla porównania z testem dooskrzelowym sięga odpowiednio 93 i 98% [1].

Polski Konsensus szerzej niż EAACI opisuje wskazania do DPPA dzieląc je na diagnostyczne, kliniczne i patofizjologiczne. Z kolei dokument EAACI dodatkowo kwalifikuje do grupy wskazań lokalny nieżyt nosa i tzw. cele diagnostyki ocznej (Tab.1.) [1,2]. Ponadto literatura przedmiotu wspomina o ważnym z perspektywy choroby zawodowej – zawodowym nieżycie nosa i prawdopodobieństwie współwystępowania astmy oskrzelowej [3].

Jako jedyna wśród dostępnych narzędzi umożliwia ocenę naturalnej odpowiedzi organizmu na testowaną substancję. Poprzez szereg mechanizmów modeluje fazę

wczesną i późną reakcji alergicznej, a rejestrowane zjawiska pato – fizjologiczne można definiować jako miejscową reakcję anafilaktyczną w obrębie błony śluzowej jamy nosa. Przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych czy w mobilnych komorach alergenowych [4] dostarcza szeregu informacji, które w sposób przejrzysty kwalifikują pacjenta do dalszych etapów diagnostyki/terapii.

DPPA w świetle standardów EAACI vs. Polskie Standardy ds. Prób Prowokacyjnych

DPPA dla potrzeb diagnostyki ryno – alergologicznej analizowana jest w dwóch fazach reakcji alergicznej: wczesnej przypadającej na 1 – 30 minuty, podczas której w pierwszej minucie pojawia się świąd, w drugiej i trzeciej rozpoczyna się kichanie i wzrost wydzielania wydzieliny surowiczej a około dziesiątej minuty dochodzi do obrzęku błony śluzowej nosa [5] i fazy późnej (4 – 12 godzina), która charakteryzuje się objawem zatkania nosa, w mniejszym stopniu, wyciekami wydzieliny z nosa i kichaniem [6]. Pomimo, że powszechnie uznawana jest za metodę bezpieczną [1] (z zachowaniem przeciwwskazań bezwzględnych i względnych do badania (Tab.2)) konsensus EAACI zwraca uwagę na potrzebę obserwacji pacjenta ze współistniejącą astmą oskrzelową poprzez monitorowanie stanu czynnościowego dolnych dróg oddechowych (zalecana jest spirometria lub pomiar tlenu azotu w kondensacie powietrza) [2,3]. Są dowody na to, że blisko 60% pacjentów z astmą oskrzelową odczuwa dolegliwości ze strony dolnych dróg oddechowych podczas DPPA [2]. Inny dokument weryfikujący stopień bezpieczeństwa procedur wykorzystywanych w alergologii dokładnie precyzuje potrzebę obserwacji pacjenta przez 30 minut po zakończeniu testu DPPA [7].



Dr hab. n o zdr
Edyta Krzych – Fałta

Prof. dr hab. n. med.
Bolesław Samoliński

¹Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Katedry Zdrowia Publicznego i Środowiskowego WUM, ²Pracownia Badań Czynnościowych Dróg Oddechowych Zakładu Alergologii i Immunologii Klinicznej Warszawskie Centrum Medyczne WUM

Kierownik:
Prof. dr hab. n med.
Bolesław Samoliński

Słowa kluczowe:
donosowa próba prowokacyjna z alergenem, konsensus ds. standaryzacji prób prowokacyjnych z alergenem, lokalna reakcja alergiczna

Key words:
nasal allergen challenge, consensus on allergen challenge, local allergic rhinitis



Równie ważne jest przygotowanie farmakologiczne (Tab.1), aby w konsekwencji minimalizować ryzyko błędów DPPA. Inne ważne czynniki wpływające na wynik badania to: w przypadku reakcji fałszywie dodatniej (cykl nosowy, warunki panujące w pracowni, lub temperatura fiołki z alergenem, niewłaściwe pH ekstraktu (<5 lub >8), brak aklimatyzacji, dodatnia reakcja na roztwór soli stanowiący kontrolę) i ujemnej (wysiętek fizyczny, polipy nosa, stosowane leki, brak aklimatyzacji, niewłaściwe pH ekstraktu (<5 lub >8), zbyt niskie stężenie alergenu, blokada nosa przed DPPA) [2].

Polski Konsensus ds. Prób Prowokacyjnych wyróżnia powikłania, które niejednokrotnie są konsekwencją nieprawidłowej kwalifikacji pacjenta do badania i techniki podawania samego alergenu [1].

- Do powikłań fazy wczesnej zalicza się: świąd i obrzęk części nosowej gardła, niedrożność trąbki słuchowej objawiająca się, jako uczucie zatkanego ucha, zapalenie zatok, zapalenie spojówek, objawy ze strony krtani, kaszel, skurcz oskrzeli, uogólniona reakcja anafilaktyczna (pokrzywka lub wstrząs anafilaktyczny).
- Z kolei w fazie późnej reakcji alergicznej mogą wystąpić objawy nosowe i oskrzelowe, tj. obrzęk błony śluzowej nosa, nadreaktywność i skurcz oskrzeli [1].

Schemat przebiegu DPPA jest zróżnicowany względem cytowanych konsensusów. Polski podkreśla potrzebę zachowania odstępu minimum 15 minut od podania (obustronnie) roztworu soli kontrolnej czy alergenu (obustronnie) i konieczność oceny skalą subiektywną i obiektywną [1]. Z kolei konsensus EAACI zaleca odstęp 10 minutowy (Ryc.1.) i w sytuacji wybitnie dodatniej DPPA możliwość oceny tylko skalą subiektywną (np. skalą wizualno – analogową VAS; Visual Analogy Scale) lub obiektywną (np. rymetria akustyczna) [2].

Konsensus EAACI w grupie technik obiektywnych rekomenduje rymetrię akustyczną, rymanometrię aktywną przednią i maksymalny przepływ nosowy wdechowy (PNIF – Peak nasal inspiratory flow) [1]. Z kolei w grupie subiektywnych technik oceny dolegliwości ze strony nosa zalecana jest:

- **skala Likerta** (0 – brak dolegliwości, 1 – łagodne, 2 umiarkowane, 3 – ciężkie)
- **skala VAS** (pozioma 100 mm skala, gdzie 0 – 30 mm oznacza objawy łagodne, 31 – 70 mm średnie i 71 – 100 mm ciężkie)
- **TNSS – Total Nasal Symptom Scores** – 12 punktowa skala powstająca z sumowania punktów nasilenia 4 symptomów – katar, niedrożność, kichanie i świąd) [1,2].

W przeciwieństwie do cytowanego konsensusu EAACI polski standard pochyla się nad szeroko podejmowanych problemem standaryzacji technik [1]. Z kolei ten pierwszy wyraźnie

definiuje wynik DPPA tzw. wybitnie dodatni (Tab. 4) [2]. W interpretacji DPPA nie bez znaczenia jest również współistniejące zjawisko cyklu nosowego i jego wpływ na wynik badania [9]. Stąd też potrzeba prowokacji i obserwacji obu stron badanych jamy nosa.

Alergeny do DPPA

Stosowany alergen (pH neutralne, dopuszczalne jednostki SQ-U/ml, SBU/ml, AU/ml, HEP/ml, w/v% [1,2,3]) do DPPA powinien być przechowywany w temperaturze 4oC (przed podaniem ogrzany do temperatury pokojowej).

1 Tab. Wskazania do wykonania donosowej próby prowokacyjnej z alergenem [1,2,3]

- diagnostyka uporczywego, przewlekłego, zawodowego (i prawdopodobieństwo astmy [3]) i lokalnego nieżytu nosa
- wykazanie uczulenia na alergeny powietrzno pochodne, określenie związku przyczynowo – skutkowego alergenu z objawami, szczególnie w przypadku trudności w interpretacji testów skórnych i stężenia sIgE
- ustalenie wskazań do immunoterapii, ustalenie alergenów bezpośrednio odpowiadających za objawy i na tej podstawie składu szczepionki oraz monitorowanie skuteczności odczulania i farmakoterapii
- diagnostyka różnicowa objawów ocznych
- cele naukowe (badanie mechanizmów reakcji alergicznej oraz wpływu różnych czynników na jej przebieg)

2 Tab. Przeciwwskazania do wykonania i przygotowanie farmakologiczne do donosowej próby prowokacyjnej z alergenem [1,2]

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> • przebyta uogólniona reakcja anafilaktyczna • zaostrzenie choroby alergicznej (nieżyt nosa, alergia pokarmowa, nadwrażliwość na leki, alergia na jad błonkoskrzydłych) • ostre zapalenie nosa i zatok przynosowych • astma ciężka lub zaostrzenia astmy o lżejszym przebiegu, choroby dolnych dróg oddechowych z zaawansowaną restrykcją lub obturacją • ciężkie choroby ogólnoustrojowe, zaawansowana choroby serca • ciąża • immunoterapia systemowa • ostra infekcja bakteryjna lub wirusowa dróg oddechowych • przeciwwskazanie do podania adrenaliny, leczenie B-adrenolitykami i ACEI • brak dostępu do sprzętu i leków niezbędnych do leczenia wstrząsu anafilaktycznego • znaczna grożąca anafilaksją naturalna ekspozycja na alergen 	<ul style="list-style-type: none"> • deformacje nosa i wady anatomiczne (zarośnięcie nozdrzy tylnych, perforacja przegrody, znacznego stopnia skrzywienie przegrody) • polipy nosa i zanikowy nieżyt nosa • szczepienie (1 tydzień) • ostra zakażenie bakteryjne lub wirusowe (2-4 tygodnie) • operacja nosa lub zatok przynosowych (6-8 tygodni) • picie alkoholu lub palenie w ciągu 24-48 godzin przed DPPA, ostre jedzenie, kawa • stosowanie leków tj. leki antyhistaminowe, glikokortykosteroidy, ketotifen, kromoglikany, alfa mimentyki donosowe i ogólne, leki antyleukotrienowe, NLPZ, leki hipotensyjne, przeciwdepresyjne, metyloksantyny, cholinolityki • niewystandaryzowane ekstrakty alergenowe, • ostra reakcja alergiczna ze strony innego narządu • wiek poniżej 5 lat
Przygotowanie farmakologiczne do DPPA [2]	
<p>Zaleca się odstawić leki działające:</p> <p>miejscowo: przeciwhistaminowe – 2 doby, stabilizujące komórkę tuczną – 2 doby, glikokortykosteroidy – 2 doby, niesteroidowe leki przeciwzapalne (oczne) – 7 dni, cyklosporyna A (oczne) – 7 dni</p> <p>ogólnie: przeciwhistaminowe – 7 dni, glikokortykosteroidy – 14 dni, przeciwleukotrienowe – 21 dni</p>	

wej) i podawany po dwie dawki (0,05 mL/dawka) do obu stron jamy nosa przez tradycyjny nośnik – atomizer (10±2%). Inne wspomniane przez konsensusy nośniki służące do aplikacji alergenu to krążki papierowe (10µL), strzykawkę, mikropipety (>2mL krople), insuflatory, urządzenia przepłukujące jamy nosa alergenem i komory inhalacyjne [1,2,3]. Niezwykle istotny jest sam sposób aplikacji alergenu do jamy nosa. Alergen należy podawać kierując końcówkę atomizera obwiednio (ku górze) w jamie nosa z głową pacjenta pochyloną ku przodowi. Ważne jest, aby pacjent przed aplikacją alergenu wykonał głęboki wdech, na szczycie którego należy podać substancję prowokującą co niewątpliwie przeciwdziała

mechanicznej aspiracji alergenu do dolnych dróg oddechowych.

DPPA ze względu na możliwości poznawcze (identyfikacji czynnika alergicznego) stanowi bardzo ważne narzędzie w diagnostyce polisensytyzacji, która w sposób bezpośredni wpływa na zjawisko wielochorobowości [10].

Lokalna reakcja alergiczna

DPPA jest wiarygodnym narzędziem oceny stopnia alergizacji ze względu na udokumentowaną wysoką swoistość i czułość [11].

W schemacie diagnostyki różnicowej nieżytów nosa DPPA odgrywa krytyczną rolę zwłaszcza w sytuacji wątpliwe dodatnich testów skórnych, braku sIgE i dodatniego wywiadu klinicznego czego przykładem jest lokalna reakcja alergiczna (LRA) [12,13].

Podobnie jak alergiczny nieżyt nosa dokument ARIA (Allergic Rhinitis its Impact of Asthma) klasyfikuje LRA ze względu:

- na czas narażenia na działanie alergenu: sezonowy, przewlekły i zawodowy
- na czas trwania dolegliwości uporczywe, czasowe
- na charakter: łagodny, umiarkowany i ciężki [14].

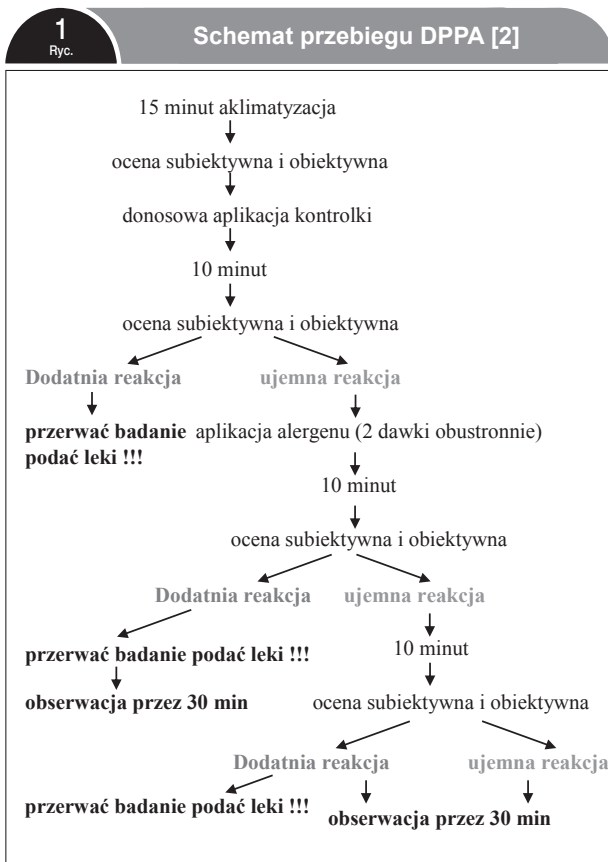
Zaliczana jest do schorzeń, w której wiodące znaczenie w rozpoznawaniu obok wywiadu klinicznego ma DPPA (Ryc. 2).

Szacuje się, że blisko 25,7% wszystkich nieżytów nosa stanowi LRA [15]. Są dowody na to, że LRA w konsekwencji może rozwijać cechy atopii [12]. Dziesięcioletnie obserwacje Rondon i wsp. wykazały istotny wpływ LRA na przebieg i stopień ciężkości dolegliwości nosowych, astmy oskrzelowej; częstości zaostrzeń, spadku parametru FEV1 (pierwsze 5 lat obserwacji 93,2±9,7 i kolejne 89,1±10,1 przy p<0,01) i jakości życia badanych [16]. Co więcej badani z rozpoznaną LRA dobrze tolerują miejscowo działające glikokortykosteroidy i stosowaną immunoterapię swoistą, której efekty kliniczne są długofalowe [12,16,17].

Profil pacjenta - opis przypadku

Profil pacjenta ze względu na wzajemnie wykluczające się doniesienia nie jest do końca klarowny. Według Rondon i wsp. LRA zdecydowanie częściej dotyczy młodych kobiet w wieku 30 – 40 lat i zazwyczaj są uczulone na roztocza kurzu domowego. W wywiadzie stwierdza się obciążenie kliniczne chorobami alergicznymi [12,19].

Kobieta lat 37 zgłosiła się do Poradni Laryngologicznej jednego z warszawskich szpitali. Od 9 lat uskarża się na dolegliwości ze strony nosa: blokada jamy nosa, wyciek wodnistej wydzieliny i łzawienie oczu w kontakcie kurzem podczas domowych porządków. Do zgłaszanych dolegliwości dołączają się objawy duszności zwłaszcza po odpoczynku nocnym. Co ciekawe w wywiadzie klinicznym stwierdza się obciążenie alergiczne ze strony matki pacjentki. Z kolei z dwójki dzieci, jakie posiada u 10 letniej córki pacjentki zdiagnozowano alergiczne zapalenie spojówek (na pyłki traw). W 2014 roku w Poradni Alergologicznej wykonano testy skórne i oznaczono sIgE, które wykazywały brak związku przyczynowo – skutko-

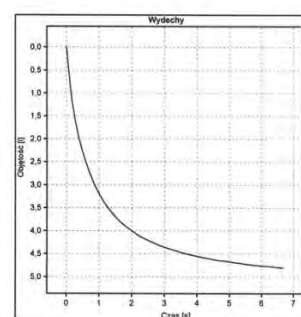
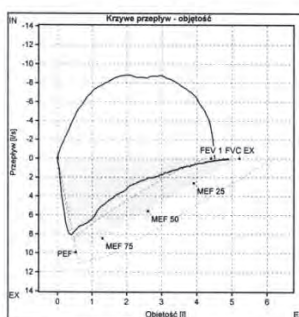
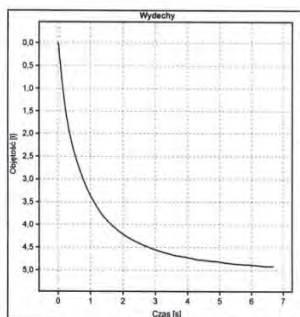
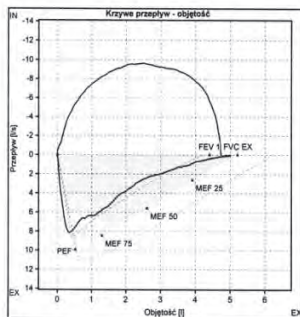


3 Tab. Przydatność obiektywnych technik badania drożności nosa adoptowane na podstawie Scandlingi wsp. [8]

Cele diagnostyczne	PNIF	Rynomanometria	Rynometria akustyczna
Jednostronna blokada nosa	-	++	++
Korelacja objawowa	+++	+	+
Diagnostyka u dzieci			
2-6 rok życia	-	++	+++
6-18 rok życia	-	++	+++
Diagnostyka ryno i alergologiczna			
DPPA	+++	+++	+++
Badania kliniczne	+++	+++	+++
Domowy monit	+++	-	-
Efektywność terapii	+++	+++	+++

Spirometria w DPPA

3 Ryc.



Lp.	Parametr	Jdn	Ref	Nal	Akt 4	A4/N%	SR 4	P 4
1	FEV 1 % VC MAX	%	E	82,71	67,47	82	-2,13	2
2	FEV 1 % VC	%	E	82,71	67,47	80	-2,80	< 1
3	FEV 1 % FVC EX	%	H	83,93	71,46	77	-2,00	2
4	FEV 1 % FVC IN	%	E	4,40	5,01	92	-0,79	22
5	FEV 1	l	E	5,45	5,01	96	-0,33	37
6	VC MAX	l	E	5,45	5,21	91	-0,79	22
7	VC	l	E	5,45	5,21	91	-0,79	22
8	FVC EX	l	E	5,21	4,73	91	-0,79	22
9	FVC IN	l	E	3,81	8,14	82	-1,49	7
10	IC	l	E	8,47	5,92	70	-1,49	7
11	PEF	l/s	E	5,58	2,54	46	-2,30	1
12	MEF 75	l/s	E	2,63	1,09	41	-1,97	2
13	MEF 50	l/s	E	5,06	2,34	46	-2,62	< 1
14	MEF 25	l/s	E					
15	FEF 25/75	l/s	E					
16	FIV 1	l						
17	PIF	l/s		9,65				
18	MIF 50	l/s		9,60				
19	TPEF	s		0,04				
20	FET	s		6,69				

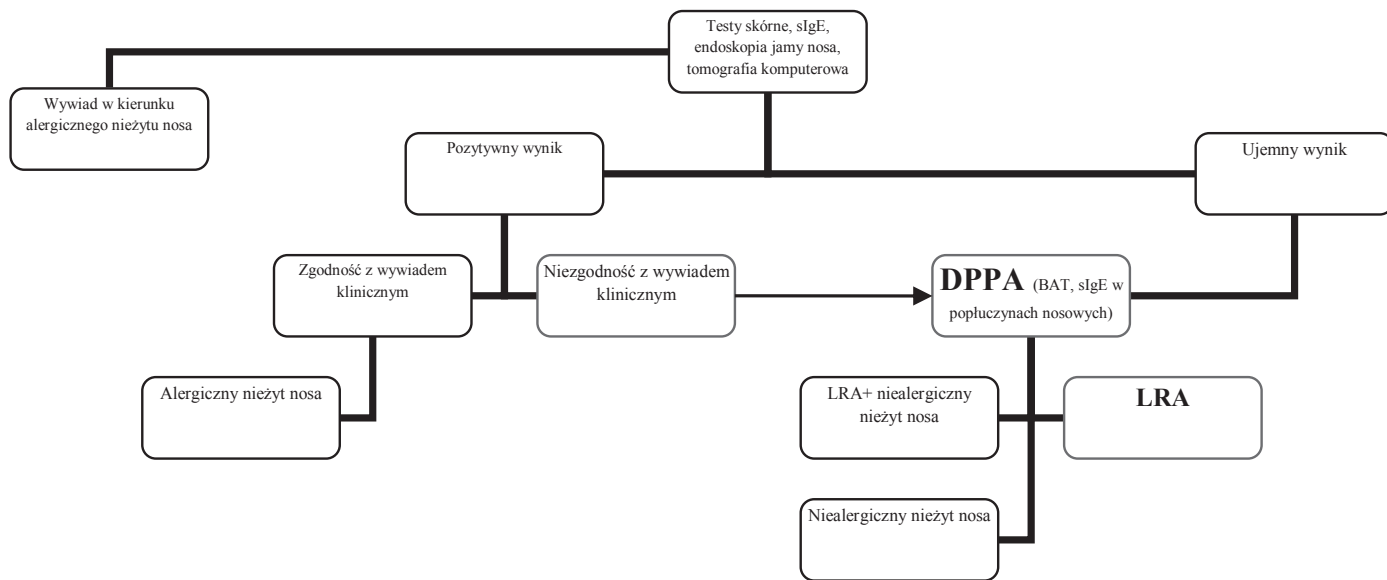
przed DPPA

Lp.	Parametr	Jdn	Ref	Nal	Akt 2	A2/N%	SR 2	P 2
1	FEV 1 % VC MAX	%	E	82,71	65,17	79	-2,45	< 1
2	FEV 1 % VC	%	E	82,71	65,17	78	-3,19	< 1
3	FEV 1 % FVC EX	%	H	83,93	70,95	73	-2,35	< 1
4	FEV 1 % FVC IN	%	E	4,40	5,45	90	-0,96	17
5	FEV 1	l	E	5,45	5,21	94	-0,49	31
6	VC MAX	l	E	5,21	4,51	87	-1,15	13
7	VC	l	E	3,81	8,08	81	-1,54	6
8	FVC EX	l	E	8,47	5,19	61	-1,92	3
9	FVC IN	l	E	5,58	2,31	41	-2,48	< 1
10	IC	l	E	2,63	0,89	34	-2,23	1
11	PEF	l/s	E	5,06	2,06	41	-2,88	< 1
12	MEF 75	l/s	E					
13	MEF 50	l/s	E					
14	MEF 25	l/s	E					
15	FEF 25/75	l/s	E					
16	FIV 1	l						
17	PIF	l/s		8,83				
18	MIF 50	l/s		8,62				
19	TPEF	s		0,05				
20	FET	s		6,70				

po DPPA

2 Ryc.

Miejsce donosowej próby prowokacyjnej z schemacie diagnostyki lokalnej reakcji alergicznej adoptowane na podstawie Campo i wsp. [12]



Piśmiennictwo: 1. Samoliński B, Rapiejko P, Krzych – Faltta E, i wsp. Standardy wykonywania donosowych prób prowokacyjnych. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2010; XXVII(3):141 – 160. 2. Augé J, Vent J, Agache I, i wsp. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy* 2018 Aug;73(8):1597 – 1608. doi: 10.1111/all.13416. 3. Pepper AN, Ledford DK. Nasal and ocular challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May;141(5):1570 – 1577. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.066. 4. Pfaar O, Calderon MA, Andrews CP, i wsp. Allergen exposure chambers: harmonizing current concepts and projecting the needs for the future - an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017 Jul;72(7):1035 – 1042. doi: 10.1111/all.13133. 5. Samoliński B, Rapiejko P. Odpowiedź wczesna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2010;XXVII(3):170 – 172. 6. Samoliński B, Rapiejko P. Odpowiedź późna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2010;XXVII(3):173 – 176. 7. Kowalski ML, Ansoategui I, Aberer W, i wsp. Risk and safety requirements for diagnostics and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organization Journal* 2016;9:33. 8. Scadding G, Hellings P, Alobid I, i wsp. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy* 2011;1:2. 9. Gotlib T, Samoliński B, Grzanka A, i wsp. Dynamics of early phase congestion after nasal allergen provocation. *Rhinology* 2008; 46(1):52 – 55. 10. Raciborski F, Bousquet J, Namysłowski A, i wsp. Dissociating polysensitization and multimorbidity in children and adults from a Polish general population cohort. *Clinical Trans Allergy* 2019; 9:4. 11. Krzych-Faltta E, Furmańczyk K, Samoliński B. Specificity and sensitivity assessment of selected nasal provocation testing techniques. *Postępy Dermatol Alergol*. 2016 Dec;33(6):464 – 468. doi: 10.5114/pdia.2016.61339. 12. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, i wsp. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clin Exp Allergy*. 2018 Jun 14. doi: 10.1111/cea.13192. 13. Rondón C, Eguiluz-Gracia I. Campo P. Is the evidence of local allergic rhinitis growing? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;18(4):342 – 349. doi: 10.1097/ACI.0000000000000456. 14. Altintoprak N, Kar M, Muluk NB, i wsp. Update on local allergic rhinitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2016;87:105 – 109. 15. Campo P, Salas M, Blanca-Lopez N, i wsp. Local allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 36(2016) 321 – 332. 16. Rondón C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, i wsp. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study. *Allergy*. 2018 Feb;73(2):470 – 478. doi: 10.1111/all.13272. 17. Rondón C, Blanca-López N, Campo P, i wsp. Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with Phleum pratense subcutaneous allergen immunotherapy. *Allergy* 2018 Apr;73(4):905 – 915. doi: 10.1111/all.13350. 18. Rondón C, Campo P, Salas M, i wsp. Efficacy and safety of D. pteronyssinus immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Allergy*. 2016 Jul;71(7):1057 – 1061. doi: 10.1111/all.12889. 19. Rondón C, Campo P, Zambonino MA, i wsp. Follow – up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1026 – 1031. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.034. 20. Gelardi M, Guglielmi A, Iannuzzi L, i wsp. Local allergic rhinitis: entropy or spontaneous response? *World Allergy Organization Journal* 2016;9:39.