



Il punto sull'atopy patch test per alimenti nel bambino

Alberto Martelli¹



Roberto Berni Canani²



¹ UOC Pediatria, Ospedali di Garbagnate Milanese e Bollate, Azienda Ospedaliera G. Salvini;
² UO di Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti e CEINGE Biotecnologie Avanzate, Università degli Studi di Napoli, Federico II

Parole chiave

Atopy patch test, allergia alimentare, Non IgE

Corrispondenza

Alberto Martelli
agmartelli@aogarabagnate.lombardia.it

Roberto Berni Canani
berni@unina.it

Significato e accuratezza diagnostica dell'atopy patch test (APT) nel bambino con allergia alimentare (AA) sono ancora dibattuti. Proprio per questo motivo abbiamo preferito fare il punto su questo test diagnostico con uno schema "a sfavore (Alberto Martelli, **AM**) e "a favore" (Roberto Berni Canani, **RBC**". Buona lettura.

1) Pensi che gli APT debbano solo essere confinati in ambito di ricerca o possano entrare nella pratica clinica?

AM

Penso che l'APT non sia ancora pronto per essere utilizzato nel quotidiano della nostra diagnostica dell'allergia alimentare (AA) non-IgE mediata. Dopo i primi entusiasmi, il test è stato molto ridimensionato nel suo significato specie in virtù dei risultati davvero dissimili osservati. L'accuratezza diagnostica degli APT, riportata in una recente review sull'argomento, e che riporto in Tabella I, mostra una variabilità troppo ampia al punto che un PPV di 12-40% per l'arachide è inferiore alla probabilità del 50% che avviene con il testa o croce del lancio di una moneta¹. Anche il valore predittivo positivo (PPV) che varia dallo 0 al 100% esprime un'esagerata variabilità del dato. I tentativi di standardizzazione dell'APT sono stati proposti ma la letteratura non si è mai univocamente allineata a questi.

Anche i recenti practice parameter, al "summary statement 35" ribadiscono che l'uso routinario degli APT per alimenti non è raccomandato².

RBC

Gli APT sono già di fatto entrati nella pratica clinica in molti centri di gastroenterologia e allergologia pediatrica in Europa e in USA, anche se cautela viene ancora raccomandata nelle più recenti raccomandazioni sul management dell'AA²⁻⁴. Bisogna però evidenziare alcuni punti essenziali:

1. Al pari degli SPT, gli APT sono solo un test di screening allergologico, non un test diagnostico di AA. Possono essere di ausilio in alcuni casi per individuare una sensibilizzazione non per confermare una diagnosi di AA.
2. Gli APT trovano spazio nell'approccio al bambino con sospetta AA non-IgE mediata, non è quindi corretto valutare la loro accuratezza diagnostica

Tabella I. APT per i diversi alimenti. Variabilità di sensibilità, specificità, PPV e NPV (da Edwards et al., 2014¹, mod.).

Alimento	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
Latte vaccino	0 - 95%	58 - 100%	0 - 100%	21 - 99%
Grano	0 - 90%	32 - 100%	0 - 100%	60 - 93%
Uovo	25 - 88%	73 - 100%	39 - 100%	43 - 99%
Soia	23 - 75%	86 - 93%	30 - 67%	82 - 95%
Arachide	50 - 100%	82 - 94%	12 - 40%	96 - 100%

valutando insieme soggetti con AA IgE mediata e non-IgE mediata

3. La gran parte dei lavori utilizzati nella revisione citata da AM¹ sono stati effettuati prima della standardizzazione della metodica proposta nel 2006. La grande eterogeneità riguardo tecnica utilizzata, metodologia di interpretazione, disegno dello studio, popolazione studiata sono probabilmente alla base della grande variabilità evidenziata in questa revisione e in altri lavori. Nella stessa revisione viene riportata la procedura standardizzata proposta dall'EAACI⁵ che sicuramente limita di molto la grande variabilità di tecniche riportate per lungo tempo in letteratura. In Tabella II riporto i punti chiave per l'esecuzione dell'APT con tecnica standardizzata^{5,6}.

2) Quali sono le caratteristiche del bambino che dovrebbe essere sottoposto all'APT?

AM

Credo che nuovi studi siano necessari per meglio definire in quali fenotipi di AA non-IgE mediata (dermatite atopica, esofagite eosinofila, ecc.) gli APT possano essere utili al fine diagnostico. Anche se una recentissima revisione⁷ non ha ancora chiarito il ruolo degli APT nell'esofagite eosinofila, il test, se confermata la sua utilità, potrebbe rendere meno accidentato il percorso diagnostico/dietoterapeutico di questi bambini. Utile sarebbe anche verificare se, nel bambino con dermatite atopica, la risposta degli APT cambi se la sua dermatite è in quel momento quiescente oppure se è in fase di attività. Anche nella sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari (FPIES) è stato ipotiz-

zato un tentativo, per ora senza successo, di verificare se l'APT potesse predire i tempi dell'avvenuta tolleranza¹. Non c'è dubbio però che, anche in prospettiva, gli APT con alimenti possano essere un test indicato nel solo sospetto di AA non-IgE mediata.

RBC

Gli APT andrebbero effettuati nel paziente con sospetta AA non-IgE mediata (con SPT negativi) e necessità di individuare l'alimento/gli alimenti potenzialmente responsabile/i. Mi riferisco al paziente che presenta una tipica reazione non-IgE mediata dopo assunzione di un pasto contenente diversi allergeni alimentari, un paziente con patologia eosinofila del tratto GI (esofagite eosinofila *in primis*) potenzialmente secondaria ad AA multipla. Un recente lavoro del nostro gruppo suggerisce l'utilità dell'APT ripetuto durante il decorso della malattia nel predire l'acquisizione della tolleranza in bambini affetti da allergia non-IgE-mediata alle proteine del latte vaccino e sintomatologia gastrointestinale non indotta da FPIES⁹. Al contrario nei pazienti FPIES l'APT non sembra essere in grado di predire l'acquisizione della tolleranza¹⁰.

3) Cosa pensi della standardizzazione del test?

AM

Ben venga! Ma occorre allestire studi, con significatività del campione osservato, dove si possa confrontare l'esito degli APT, come test di sensibilizzazione ritardata, con il DBPCFC, come test di diagnosi di allergia alimentare, ritenuto ancora il "gold standard" nella diagnostica delle reazioni non-IgE mediate. Questo è il vero punto dolente degli APT. Per quanto ci siano stati

Tabella II. Verso una standardizzazione della tecnica di esecuzione dell'atopy patch test nel bambino con sospetta allergia alimentare.

Materiali	Cerotto ipoallergenico (Scanpor tape, Epitest Ltd Oy, Tuusula, Finland) contenente un pozzetto di alluminio (Finn Chambers, Epitest Ltd Oy, Tuusula, Finland) di 12 mm su cui adagiare un disco di cellulosa assorbente l'allergene.
Allergeni	1 goccia di alimento fresco (pari a 50 µl) (es. latte vaccino intero, uova, grano in polvere sciolto in acqua o soluzione fisiologica: 1g/10ml). Come controllo negativo è preferibile utilizzare acqua bi distillata.
Luogo di applicazione	Schiena del paziente in una porzione di cute integra priva di eritema o eczema. Raccomandare di evitare bagno/doccia fino alla lettura definitiva.
Trattamenti concomitanti	Sospensione di antistaminici da almeno 3-5 giorni; sospensione di steroidi topici da 7 giorni; sospensione di steroidi sistemici o terapia UV da almeno 4 settimane.
Tempo di occlusione	48 ore
Tempo di lettura	72 ore

sforzi per uniformare la metodica, ad oggi non possiamo ancora affermare di poter fruire di una metodica standardizzata. È proprio questo che rende così diversi i risultati ottenuti. È vero che alcuni punti sono stati chiariti come la sede del dorso come punto ottimale di applicazione, la dimensione del supporto di 12 mm e la lettura a 72 ore⁵, ma troppe sono ancora le variabili intra-test che non sono ancora state uniformemente definite. Pensiamo alla quantità di alimento da applicare ed alla sua preparazione. Oppure alle modalità di lettura che dovrebbero sempre riguardare l'infiltrato e non l'eritema^{5,6}. Utile ricordare anche i criteri che possano differenziare la reazione allergica da quella soltanto irritativa. La Tabella III chiarisce alcuni di questi aspetti.

RBC

Come sopra accennato esistono delle raccomandazioni su come effettuare e interpretare gli APT^{5,6}. Sug-

gerisco di attenersi scrupolosamente a questo tipo di procedura valutando con molta attenzione la risposta cutanea. Per facilitare il lettore riporto in Figura 1 la tecnica di valutazione del test attualmente suggerita. Utile sottolineare che un punteggio di lettura dell'APT ≥ 2 permette di aumentare significativamente l'accuratezza diagnostica¹¹.

4) Gli alimenti dovrebbero essere applicati freschi sulla cute?

AM

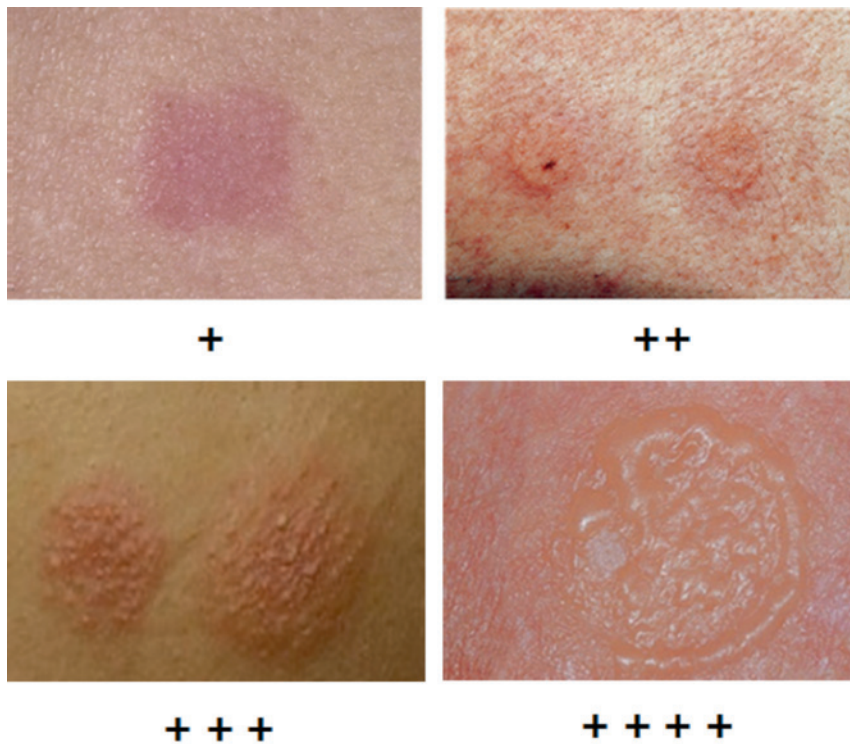
Dalla prima esperienza della Turjanmaa eseguiti con preparati liofilizzati in polvere¹², si è rapidamente passati ai preparati freschi di Niggeman¹³. Le osservazioni più convincenti orientano per quest'ultima soluzione. Non dobbiamo dimenticare che, in questo modo, aboliamo almeno una delle tante variabili interpretative. Poiché, come abbiamo detto, gli APT dovrebbero essere comparati al DBPCFC che viene sempre eseguito con l'alimento fresco, almeno siamo in grado di confrontare, allo stesso modo, la stessa sostanza testata, cioè lo stesso alimento fresco anche se non nelle stesse condizioni. Poiché abbiamo la variabile del diverso apparato con cui si cimenta la stessa sostanza (tegumentario nell'APT, gastrointestinale nel DBPCFC) occorre il più possibile limare le altre variabili.

RBC

Sì sicuramente conviene utilizzare l'alimento fresco.

Tabella III. Criteri per differenziare la lettura di una reazione allergica da quella irritativa.

Tipo di reazione da APT	Allergica	Irritativa
Esordio	Lento	Rapido
Tempi	Crescendo	Decrescendo
Durata	Persistente	Breve
Margini	Sfumati	Netti
Eritema	Marcato	Lieve
Altre caratteristiche	Infiltrato con papule	Bolle, imbrunimento della cute e necrosi



Risultato	Ispezione visiva
+	Presenza di eritema ed infiltrazione
++	Presenza di eritema e di alcune papule
+++	Presenza di eritema con numerose e/o papule diffuse
++++	Presenza di eritema con vescicole

Nota. In presenza di solo eritema, il test è da considerare negativo

Figura 1. Come interpretare il risultato dell'atopy patch test.

5) Cosa pensi dei test commerciali?

AM

I test commerciali sono, per definizione, dei preparati liofilizzati. Hanno due vantaggi innegabili: la comodità, perché le dosi sono già pronte, e una migliore precisione nelle dosi, già confezionate, da porre sulla cute del dorso. Come detto il liofilizzato è, per definizione, diverso dall'alimento fresco, cioè da quello che il bambino deve ingerire per saggiare l'effettiva tolleranza. Oltre a questa considerazione va ricordato che spesso non sappiamo se il liofilizzato sia contaminato da altre proteine che potrebbero

determinare delle false positività. Pensate al grano e alla presenza di allergeni del mondo animale, come ad esempio gli insetti che, frequentemente, infestano le derrate alimentari. Tempo fa abbiamo affrontato questo problema ed abbiamo osservato che il preparato commerciale testato, per proteine del latte vaccino e uovo, aveva buona aderenza, all'SDS-PAGE, con l'alimento fresco¹⁴. Non mi risulta che nuove osservazioni siano state realizzate su altri preparati commerciali.

RBC

Negli anni sono stati proposti diversi prodotti com-

mercials allo scopo di superare eventuali problemi di standardizzazione della concentrazione dell'antigene e facilitare la procedura di applicazione. In realtà non sono al momento disponibili evidenze definitive a favore di una superiore accuratezza diagnostica di questi test. Al contrario alcune osservazioni sembrano testimoniare il contrario¹⁵. Al momento consiglio utilizzare gli APT effettuati secondo la tecnica riportata in Tabella II.

6) Come utilizzi un risultato negativo e come un positivo?

AM

Dopo averli utilizzati in passato, pur con molte perplessità, attualmente non utilizzo gli APT nella gestione quotidiana del bambino con sospetta AA. Anche noi avevamo notato la scarsa riproducibilità del test anche se condotto nello stesso bambino ma in sedi corporee diverse come già descritto da Weissenbacher¹⁶. Pertanto non so rispondere a questa domanda perché non li utilizzo più, se non nell'ambito di protocolli di ricerca. Quello che si può dire a chi li utilizza con regolarità è che mai va tolto un alimento solo sulla base della positività di un APT.

RBC

Alla pari degli SPT o del dosaggio dei livelli sierici di IgE specifiche anti-alimento/epitopo, il risultato degli APT deve essere sempre interpretato nell'ambito di una attenta valutazione di storia clinica, risposta alla dieta di eliminazione e risultato del test di provocazione orale.

7) Quali rischi nell'esecuzione del test?

AM

Talora può accadere una reattività cutanea locale, dopo pochi minuti, nella sede di applicazione. In

questi casi mi viene più da pensare ad una reazione IgE-mediata, tipo skin prick test, correlata al fatto che la cute, come avviene spesso nella dermatite atopica, è finemente disepitelizzata e si verifica l'applicazione di un alimento sulla cute non del tutto integra. È un test che di norma non determina particolare reattività. Talvolta è segnalato prurito o fastidio ma, la piccola area di competenza, non induce quasi mai la necessità di dover togliere prima del tempo i cerotti dalla cute. Il vero rischio è quello di dare troppo significato ad un test ancora troppo variabile.

RBC

Gli APT sono da considerare un test sicuro. Reazioni severe nei pazienti con AA non-IgE mediata sono rarissime¹⁷. In ogni caso quando c'è incertezza sul meccanismo allergico alla base della storia clinica del paziente può essere utile praticare prima gli SPT. In presenza di una franca positività del SPT credo che sia inutile praticare gli APT.

Conclusioni condivise

L'APT è una tecnica diagnostica semplice, sicura ed economica, potenzialmente utile nell'approccio diagnostico al bambino con sospetta AA non-IgE mediata. Di fatto è l'unica disponibile per questo tipo di paziente. Negli ultimi anni sono stati compiuti significativi progressi riguardo la standardizzazione del test che, peraltro, non rimane del tutto definita. In attesa di ulteriori dati necessari per una maggiore definizione dell'accuratezza del test nelle diverse forme di AA non-IgE-mediata, consigliamo di eseguire il test seguendo lo schema riportato in Tabella II. Il test necessita di un po' di esperienza, specie nella lettura della reazione cutanea, ed il risultato deve essere sempre interpretato nell'ambito di una attenta valutazione di storia clinica, risposta alla dieta di eliminazione e risultato del test di provocazione orale. Ribadiamo che non è possibile iniziare una dieta di eliminazione o formulare una diagnosi di allergia alimentare solo in base alla risposta degli APT.

Bibliografia

- 1 Edwards KP, Martinez BA. Atopy patch testing for foods: a review of the literature. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:435-43.
- 2 Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: A practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-25.e43.
- 3 Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
- 4 Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76-86.
- 5 Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;61:1377-84.
- 6 Heine RG, Verstege A, Mehl A, et al. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:213-7.
- 7 Lin SK, Sabharwal G, Ghaffari G. A review of the evidence linking eosinophilic esophagitis and food allergy. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:26-33.
- 8 Aceves SS. Food allergy testing in eosinophilic esophagitis: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1216-23.
- 9 Nocerino R, Granata V, Di Costanzo M, et al. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2013;68:246-8.
- 10 Jarvinen KM, Caubet JC, Sickles L, et al. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:221-2.
- 11 Berni Canani R, Buongiovanni A, Nocerino R, et al. Toward a standardized reading of the atopy patch test in children with suspected cow's milk allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2011;66:1499-500.
- 12 Majamaa H, Moisiö P, Holm K, et al. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch test and specific IgE. *Allergy* 1999;54:346-51.
- 13 Niggemann B, Ziegert M, Reibel S. Importance of chamber size for the outcome of atopy patch testing in children with atopic dermatitis and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:515-6.
- 14 Ballabio C, Fiocchi A, Martelli A, et al. A method for the analysis of milk and egg allergens for the atopy patch test. *Exp Dermatol* 2009;18:886-8.
- 15 Berni Canani R, Ruotolo S, Auricchio L, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007;62:738-43.
- 16 Weissenbacher S, Bacon T, Targett D, et al. Atopy patch test-reproducibility and elicitation of itch in different application sites. *Acta Derm Venereol* 2005;85:147-51.
- 17 Jesenak M, Banovcin P, Rennerova Z, et al. Side effects of food atopy patch tests. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:602-3.