

L' APT e la Dermatite Atopica

di Mary Kouri (Corfu, Greece) - mariak26gr@gmail.com

L' APT (atopy patch test) è un metodo diagnostico che è stato sviluppato negli ultimi 20 anni. Si pratica applicando sulla cute della schiena dei pazienti degli allergeni alimentari oppure, più recentemente, anche di aeroallergeni. La lettura dei risultati si fa dopo 48 e 72 h in modo più o meno analogo ai soliti patch test.

APT con alimenti

Purtroppo la bibliografia negli ultimi 4 anni non si è occupata molto del argomento forse aspettando la standardizzazione del test. La maggior parte dei lavori sono europei e come punto di riferimento per la bibliografia sull' APT può essere considerato l'anno **2006** quando sono state pubblicate le prime linee guida (1).

Secondo queste, 4 anni fa, c'erano aperte ancora questioni tecniche per la standardizzazione della metodica che ancora non sembrano essere completamente risolte. Per esempio rimaneva da studiare la concentrazione ottimale, i veicoli ottimali, la grandezza ottimale dei finn chambers o probabili altri materiali di occlusione.

Poco è stato fatto in questo senso (14, 20). Così rimangono ancora differenze tra Europa ed America sull' allergene utilizzato per il test e tra gli autori. Mi riferisco alle linee guida americane del **2008** pubblicate nel Annals of Allergy 2008 da Bernstein L et al (2). A differenza della maggior parte degli lavori che consigliano l' alimento fresco come sorgente dell' allergene, secondo loro invece si deve usare l'alimento essiccato diluito in acqua salina. Affermano ancora che l'APT potrebbe essere utile ma la mancanza di standardizzazione è un grosso limite per il momento, e si deve usare solo caso per caso. Comunque ammettono che potrebbe essere utile come una metodologia diagnostica in più nella diagnosi di allergia alimentare della dermatite atopica (DA) (2).

Nel **2009** sono state pubblicate due nuove linee guida rispettivamente Tedesche, del DGAKI, ed Europee, della Task Force sull' Eczema.

In quelle Tedesche (4) l'APT non è raccomandato per uso nella routine, basandosi sul lavoro di Mehl et al 2006 (3) nel quale sembra che il TPO si fa superfluo in un molto basso numero di casi quando si aggiunge l'APT nel iter diagnostico e raccomandano il suo uso nei casi nei quali:

- Bisogna chiarire se c'è allergia alimentare in pazienti con AD e non provata IgE sensibilizzazione
 - Nella dermatite atopica severa e persistente
 - Nella presenza di multiple sensibilizzazioni senza rilevanza clinica
- come peraltro viene riferito anche nel position paper del EAACI (1) .

Nelle ultime linee guida del Eczema Task force 2009 (5) si consiglia di eseguire l'APT con alimenti freschi self-made. Anche loro ammettono che la tecnica non è ancora standardizzata, comunque

sembra che possa migliorare l'accuratezza del SPT nella diagnosi del allergia al latte, uovo, grano e pistacchio, anche se non può sostituire il TPO.

Un'altra pubblicazione importante nel 2009 è stata quella dello studio prospettivo su bambini 0-3 anni dei Devillers et al (6). Una particolarità di questo studio è sulla metodica del APT. L' allergene è stato applicato sulla schiena dei pazienti solo per 24 h per la paura che la putrefazione degli alimenti possa dare risposte falsamente positive. Come reazioni positive hanno considerato solo quelle chiaramente positive, cioè le 2+. Gli autori arrivano alla conclusione che l' APT ha un valore diagnostico aggiuntivo solo per l'allergia al pistacchio anche seppure in questo caso non si può escludere la necessità del TPO a causa di possibili falsi negativi o positivi. In questo studio è stato usato anche il SAFT (skin application food test) ed hanno calcolato la prevalenza della orticaria da contatto per alimento (14% pistacchio, 16% bianco d'uovo, 21% latte). Gli autori propongono di denominare SAFT come "immediate-type APT reaction".

Caubet JC e P Eigenmann nel «Allergic triggers in Atopic dermatitis» del **2010** (7) affermano che l' APT può essere usato come una metodologia diagnostica in più per la diagnosi del allergia alimentare nella DA in centri specializzati ed essere utile in pazienti con multiple sensibilizzazioni però si deve ancora standardizzare e non raccomandano il suo uso nella routine.

Tomas Bieber in un recente review (8) è il più ottimista di tutti. Crede che tra poco si arriverà alla standardizzazione del APT il quale anche se ha scarsa sensibilità, ha alta specificità quando si considera caso per caso.

Uno studio del 2010 su 120 pazienti sopra i 14 anni di età (11) conclude che gli APT (grano ,soia, latte, uovo, pistacchio) sono importanti e che maggiore valore diagnostico per predire il risultato di DBPCFC hanno le risposte più intense al test, cioè con infiltrazione e più di 7 papule, come propongono anche Heine RG et al (12). Anche questi autori ammettono che, anche se il loro numero di pazienti è piccolo, l'APT da solo non può essere utilizzato nella diagnosi di allergia alimentare nella dermatite atopica. In questo studio hanno calcolato una specificità di 100% per l' APT (tutti i 30 pazienti nello gruppo di controllo avevano l' APT negativo eccetto 1 con poco eritema al latte) però bassa sensibilità (0.1). Reazioni irritative sono state viste in 6 pz (5%) con eritema ed infiltrazione in tutte le posizioni, cioè anche il controllo.

Per ultima la review del 2010 di Lipozencic, Wolf (13) che fa un buon riassunto di tutta la bibliografia sulla utilità dell'APT e dello SPT nella dermatite atopica.

Niggemann in un capitolo nel libro Food Allergy (2008) (15) che raccoglie la bibliografia fino al 2006 afferma che rimangono ancora questioni aperte come per esempio se funziona solo in bambini con AD oppure anche in altre condizioni anche se sembrerebbe che nei bambini con AD ha la più alta sensibilità.

Non si conosce inoltre se:

- può predire lo sviluppo di tolleranza

- se può essere causa di sensibilizzazione nei bambini che altrimenti non sarebbero sensibilizzati

Infine arriva alle seguenti conclusioni, ancora valide, che l'APT:

- Come metodo diagnostico aggiuntivo può aiutare nelle situazioni poco chiare, sempre insieme alle IgE specifiche, l'SPT e l' anamnesi dettagliata

- Può avere un ruolo nel approccio alle reazioni ritardate durante i TPO
- In casi specifici può far diventare superfluo un TPO specialmente nell' allergia al latte e all' uovo, ma questo va visto caso per caso
- Comunque richiede tempo e un valutatore esperto
- Poiché fa diventare inutile un TPO solo in un basso numero di casi, secondo il lavoro di Mehl et al (3), non può essere ancora utilizzato come routine nella pratica di ogni giorno ma solo entro studi controllati
- Ancora il gold standard per la allergia alimentare è il TPO!

Nel frattempo...Il NIAID americano sta preparando delle linee guida sulla allergia alimentare (9) che saranno pubblicate nel Dicembre 2010. Loro danno poca importanza all' APT dicendo che non deve essere utilizzato per la diagnosi definitiva di allergia alimentare "non da contatto" perchè, anche se ci sono stati studi positivi per il suo utilizzo nell'allergia alimentare nella DA e nella esofagite eosinofila, non esiste accordo per i reagenti, le metodiche o l' interpretazione appropriata del test. In più, in confronto col TPO, il test mostra alta variabilità tra gli studi nella sua specificità e sensibilità. Dicono che due grandi studi di Mehl 2006 (3) ed Keskin et al (10) non hanno dimostrato alcun valore clinico dell' APT. Così lo considerano un strumento ancora sperimentale. E diventano ancora più severi dicendo che non sia utile usare neanche la combinazione "SPT, APT e IgE specifiche" di routine per la diagnosi della allergia alimentare perchè non esiste sufficiente supporto bibliografico che la combinazione di tali esami presenti qualche vantaggio rispetto al solo utilizzo di SPT o IgE specifiche.

Finora la maggioranza degli autori credono che l' APT sia uno strumento utile nella dermatite atopica, ancora però da studiare. Uno degli scopi principali deve essere quello della standardizzazione della metodica, specialmente per quello con alimenti.

Sicuramente non è per il momento uno strumento adatto per essere utilizzato, per esempio, dal pediatra di famiglia nella sua routine clinica per la diagnosi di allergia alimentare. Deve essere applicato solo da personale specializzato che lo valuterà caso per caso in base anche al SPT, le IgE specifiche e la storia clinica, magari in studi controllati.

D'altro canto, anche se si trovasse una positività dell' APT si dovrebbe togliere l' alimento dalla dieta per migliorare la dermatite atopica? E se si di quale dermatite atopica si parla e di quale paziente? E sicuro che così facciamo migliorare la sua qualità di vita oppure creiamo nuovi problemi...? Queste sono domande alle quali ancora non abbiamo una risposta sicura. Comunque ogni paziente deve essere valutato separatamente.

APT con aeroallergeni

Parlando in modo un po' più specifico per l' APT con aeroallergeni, si deve dire che la sua applicazione trova posto in quei pazienti con quadri di dermatite atopica che coinvolgono di più le parti esposte della cute o che lamentano una esacerbazione durante la stagione pollinica. Questi casi probabilmente rappresentano una "air-protein driven" DA cioè una DA causata dal contatto con gli aeroallergeni (16). Vari studi hanno fatto vedere come tali pazienti hanno doppia

probabilità di presentare APT positivo per l'acaro, il gatto e le graminacee (17, 18, 20). In più, in pazienti con severa DA è più probabile che aeroallergeni contribuiscano al loro eczema.

Negli ultimi anni la bibliografia si sta occupando sempre di più dell'argomento, che sicuramente merita di essere studiato. Il problema però è che, ad oggi, manca il gold standard per poter confrontare i risultati e capire la sua utilità clinica (come potrebbe essere un test di provocazione locale con l'allergene per la dermatite atopica). Sembrerebbe essere utile solo in quei casi in cui l'anamnesi sia indicativa di una importanza clinica degli aeroallergeni sulla DA, specialmente degli acari della polvere. In tal caso l'APT con aeroallergeni mostrerebbe, insieme alla anamnesi positiva, maggiore specificità e minore sensibilità rispetto agli altri test (SPT e IgE specifiche) (5). Wann ha valutato più di 2000 bambini 13-24 mesi con DA e ha trovato che quelli con DA più severa avevano aumentata incidenza di sensibilizzazione agli aeroallergeni (20,5% con DA moderata vs 45,4% con DA severa) (19). Evidenziando una tale sensibilizzazione del paziente il seguente passo sarebbe quello di consigliare di evitare gli allergeni coinvolti, se questo è possibile. Nella review di Hostetler SG et al si trova una lista degli studi che fanno vedere i risultati, per lo più positivi, della profilassi dal acaro sulla DA ma non mancano anche studi con risultati negativi (16). A differenza dagli alimenti è stato possibile standardizzare alcuni aeroallergeni utilizzati per l'APT. Nelle linee guida del EAACI 2006 nessuna raccomandazione si poteva dare sul tipo di veicolo da utilizzare per il APT con aeroallergeni ed i studi esistenti mostrano variabile e bassa sensibilità e specificità del test (specialmente con il polline delle graminacee).(5) Così l'iniziale entusiasmo per la scoperta del APT agli aeroallergeni è stato moderato e fino a questo momento sembrerebbe che i risultati della sua applicazione siano stati deludenti rispetto alle aspettative (22).

L'APT per il momento trova indicazione solo in mano ai specialisti dei centri allergologici, dove può essere utile per studiare l'effetto degli vari allergeni sulla dermatite atopica, ma non può ancora essere usato di routine, a tappeto, per la diagnosi di allergia alimentare. Per quando riguarda l'APT con gli aeroallergeni, anche se meglio standardizzati, non si può dire che i risultati siano molto incoraggianti visto che non si possono confrontare con un gold standard e sono positivi anche in una grande percentuale di soggetti sani e non si è sempre visto un miglioramento applicando le misure di prevenzione per gli acari. Comunque sia, resta il fatto che l'APT è il modo più semplice che abbiamo per studiare i fattori scatenanti della ipersensibilità ritardata. Il suo utilizzo potrebbe trovare posto nella ricerca di nuovi fattori scatenanti per la DA (23) per il quali magari ci sarebbe un modo efficace per affrontarli, cercando forse anche nuovi tipi di immunoterapia specifica per trattare questo tipo ritardato di ipersensibilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI / GA2LEN Position Paper: Present status of the atopy patch test– position paper of the Section on Dermatology and the Section on Pediatrics of the EAACI. *Allergy* 2006; 61: 1377–1384.
2. Bernstein L et al, “Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter, *Annals of Allergy* 2008, vol 100, S1-S148
3. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 923–929.
4. Werfel T, Erdmann S, Fuchs T et al. Approach to suspected food allergy in atopic Dermatitis, Guideline of the Task Force on Food Allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the Medical Association of German Allergologists (ÄDA) and the German Society of Pediatric Allergology (GPA), *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Mar;7(3):265-71.
5. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lübke J, Seidenari S, Ring J; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Mar;24(3):317-28.
6. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP . Delayed- and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Feb;20(1):53-8.
7. Caubet JC, Eigenmann P. Allergic triggers in atopic dermatitis, *Imm All Clin N Am*, 2010(30):289–307
8. Tomas Bieber. Atopic dermatitis, *Ann Derm* 22(2)2010: 125-137
9. <http://www.niaid.nih.gov/topics/foodallergy/clinical/Pages/default.aspx>
10. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, et al. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(5):553–560
11. Celakovská J, Vaněcková J, Ettlrová K, Ettler K, Bukac J. The role of atopy patch test in diagnosis of food allergy in atopic eczema/dermatitis syndrom in patients over 14 years of age. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2010;53(2):101-8

12. Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 May;17(3):213-7
13. Lipozencić J, Wolf R. The diagnostic value of atopy patch testing and prick testing in atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jan-Feb;28(1):38-44.
14. Ronchetti R, Jesenak M et al. Reproducibility of atopy patch tests with food and inhalant allergens, *J Bio Reg Hom Ag* 2008 22(1):27-33
15. Niggemann B. Atopy patch testing, in «Food Allergy, adverse reactions to foods and food additives», 2008, Blackwell Publishing, pp 285-289
16. Hostetler SG, Kaffenberger B, Hostetler T, Zirwas MJ . The role of airborne proteins in atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 Jan; 3(1):22-31.
17. Darsow U, Vieluf D, Ring J. The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an air-exposed pattern of atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1996;135(2):182–186.
18. Ring J, Darsow U, Gfesser M, Vieluf D. The ‘atopy patch test’ in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;113(1-3):379–383.
19. Wahn U, Warner J, Simons FE, et al. EPAAC Study Group . IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(4):332–336.
20. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. House dust mite-related allergic diseases: role of skin prick test, atopy patch test and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy. *Eur J Pediatr*. 2010 Jul; 169(7): 819-24
21. Nosbaum A, Hennino A, Berard F, Nicolas JF . Patch testing in atopic dermatitis patients. *Eur J Dermatol*. 2010 Sep-Oct; 20(5):563-6
22. Gavino AC, Needham GR, High WA. Atopic dermatitis, patch testing, and house dust mites: a brief review. *Dermatitis*. 2008 May-Jun;19(3):121-8. Review
23. Schmid-Grendelmeier P, Scheynius A, Cramer R. The role of sensitization to *Malassezia sympodialis* in atopic eczema. *Chem Immunol Allergy*. 2006; 91:98-109