

Documenti dalle nostre Commissioni

Il ruolo degli *Atopy Patch Tests* nel percorso diagnostico dei bambini affetti da allergia alimentare di tipo NON IgE-mediata con sintomi gastrointestinali

I dati di una revisione sistematica pubblicata dalla Commissione della SIAIP per l'Allergia Alimentare

Accuracy of patch test in paediatric gastrointestinal NON IgE mediated allergy. A Systematic Review published by the SIAIP Food Allergy Commission

Barbara Cuomo¹, Caterina Anania², Enza D'Auria³, Fabio Decimo⁴, Giovanni Cosimo Indirli⁵, Enrica Manca⁶, Gian Luigi Marseglia⁷, Violetta Mastroianni⁸, Valentina Panetta⁹, Angelica Santoro¹⁰, Marco Ugo Andrea Sartorio¹¹, Elisabetta Veronelli¹², Mauro Calvani¹³

Ricevuto: 15 ottobre 2023
Pubblicato: 28 marzo 2024

CORRISPONDENZA

Barbara Cuomo
cuomoba@gmail.com

Come citare questo articolo: Cuomo B, Anania C, D'Auria E, et al. Il ruolo degli *Atopy Patch Tests* nel percorso diagnostico dei bambini affetti da allergia alimentare di tipo NON IgE-mediata con sintomi gastrointestinali. I dati di una revisione sistematica pubblicata dalla Commissione della SIAIP per l'Allergia Alimentare. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2024;38(01):23-39. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2024-362>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

¹ UOC Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; ² Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Immunologia e Allergologia, Sapienza Università di Roma; ³ UOS Allergologia, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Università degli Studi di Milano; ⁴ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli; ⁵ Immuno-allergologo pediatra, libero-professionista, Referente della SIAIP per la Basilicata; ⁶ Struttura Complessa di Pediatria Universitaria, Policlinico di Foggia; Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma; ⁷ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁸ UOC Pediatria ed Emergenze, Ospedale "Giovanni XXIII", Bari; ⁹ L'altrastatistica srl, Consultancy and Training, Biostatistics Office, Roma; ¹⁰ Clinica Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, Università degli Studi di Parma; ¹¹ Unità di Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina dell'Infanzia e dello Sviluppo, Ospedale Fatebenefratelli, Milano; ¹² Dipartimento di Pediatria, Ospedale Garbagnate Milanese, ASST Rhodense, Garbagnate Milanese; ¹³ UOC Pediatria, Ospedale "San Camillo-Forlanini", Roma

RIASSUNTO

Background. Gli *Atopy Patch Tests* sono stati proposti nella diagnosi delle allergie alimentari ma la loro utilità non è ritenuta chiara dalle principali linee guida sull'argomento. Due recenti revisioni sistematiche hanno dimostrato un'efficacia diagnostica migliore dei *patch tests* in bambini selezionati affetti da forme di allergia alimentare con sintomi gastrointestinali. Per questo motivo la Commissione per l'Allergia Alimentare della SIAIP ha realizzato e pubblicato una revisione sistematica con metanalisi che ha indagato l'efficacia dei *patch tests* nelle forme di allergia alimentare di tipo non-IgE mediato che sono quelle che si manifestano con sintomi prevalentemente

gastrointestinali. Tra queste forme ci sono sia le classiche clinicamente ben definite come la enterocolite allergica (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*, FPIES), la proctocolite allergica (*Protein-Induced Allergic Proctocolitis*, FPIAP), la enteropatia allergica (*Food Protein-Induced Enteropathy Syndrome*, FPE), le forme eosinofile (*Eosinophilic Gastrointestinal Disorders*, EGIDs), sia altre forme cliniche caratterizzate da sintomi meno specifici che rientrano tra i disturbi della motilità gastrointestinale (*Food Induced Motility Disorders*, FPIMD).

Metodi. La revisione sistematica è stata condotta con una ricerca degli studi attraverso due motori, Pubmed e Scopus, tra gennaio 2020 e dicembre 2021. Dopo l'adeguata selezione, sono stati inclusi 17 studi pertinenti che sono stati analizzati con il QUADAS-2. La revisione ha permesso l'esecuzione della meta-analisi per gli studi che hanno arruolato soggetti affetti da allergia alimentare con disturbi aspecifici della motilità e nel sottogruppo di pazienti con allergia alle proteine del latte vaccino.

Risultati. Gli studi inclusi nella revisione non hanno fornito informazioni utili riguardo all'efficacia dei *patch tests* nelle forme di allergia tipo FPIAP, FPIES e FPE. Al contrario i *patch tests* hanno dimostrato di avere una buona specificità e un valore predittivo positivo elevato in soggetti con FPIMD, in particolare nei bambini affetti da allergia alle proteine del latte vaccino. I risultati hanno evidenziato una specificità del 94% (95% IC: 0,88-0,97) e un'accuratezza migliore in bambini con allergia al latte vaccino (AUC = 0,93).

Conclusioni. I *patch tests* sono utili nell'identificare l'allergene alimentare colpevole nelle allergie non-IgE mediate con sintomi gastrointestinali.

PAROLE CHIAVE: allergia alimentare, *patch test*, allergie non-IgE mediate, revisione sistematica

SUMMARY

Background. The "Atopy Patch Test" (APT) has been proposed as a diagnostic tool for food allergies (FA). Guidelines state that its use has not been well established, although two recent systematic reviews suggest an increased diagnostic efficiency of APT if employed in better selected patients such as children with FA-related gastrointestinal symptoms. We performed a systematic review aimed to define APT accuracy in children affected by gastrointestinal food allergies, which are all the most typically expression of pediatric non-IgE food-allergy, such as food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), Protein-Induced Allergic Proctocolitis (FPIAP), Food Protein-Induced Enteropathy Syndrome (FPE), Eosinophilic Gastrointestinal Disorders (EGIDs) and other gastrointestinal food allergy with less specific clinical pictures which are classified in Food Induced Motility Disorders (FPIMD).

Methods. In the systematic review we performed a search on PubMed and Scopus from January 2000 to December 2021, using appropriate keywords and, after adequate assessment, 17 studies were included. The quality of the studies included was analyzed with the QUADAS-2 system. Meta-analysis was used to calculate the pooled sensitivity, specificity, DOR (Diagnostic Odds Ratio), PLR (Positive Likelihood Ratio), NLR (Negative Likelihood Ratio) with their 95% Confidence Intervals (CIs). Diagnostic accuracy of APT was analyzed according to the clinical pictures on the enrolled patients. Subgroup analyses were conducted in patients with milk allergy.

Results. The analysis showed that no definitive conclusions regarding the role of APT in FPIAP, FPIES and FPE patients can be drawn. On the contrary, the high specificity and Positive Predictive Value (PPV) showed by studies enrolling children with FPIMD symptoms suggest that APT, particularly for cow's milk, can be a useful tool to identify food allergens in this group of children. Data showed a high pooled specificity of 94% (95% CI: 0.88-0.97) and the highest accuracy of ATP in patients affected by milk allergy (AUC = 0.93).

Conclusions. APT is effective in identifying causative foods in non-IgE-mediated gastrointestinal food-induced allergic disorders (non-IgE-GI-FAs).

KEY WORDS: food allergy, *patch test*, non-IgE mediated allergy, systematic review

INTRODUZIONE

L'allergia alimentare è una reazione avversa a uno o più alimenti e può manifestarsi con meccanismi immunologici immediati determinati dalle IgE specifiche o con quadri clinici più lenti per risposte cellulari di tipo non IgE-mediate. Le forme IgE-mediate decorrono in modo rapido e ingravescente, entro pochi minuti dall'ingestione dell'alimento fino a poche ore dopo (generalmente entro 2 ore), con sintomi che coinvolgono l'apparato respiratorio, gastrointestinale, cutaneo e cardiovascolare, e a volte esitano in forme molto gravi, a interessamento sistemico, come lo shock anafilattico ¹.

Le forme non IgE-mediate sono generalmente caratterizzate da quadri clinici che insorgono a distanza dall'assunzione dell'alimento, talora dopo ore o giorni, con sintomi ad andamento subdolo di natura

gastrointestinale o cutanea, se non riconosciuti possono causare malessore, scarso accrescimento e anche quadri gravi con acidosi metabolica e shock ipovolemico.

Al gruppo delle allergie alimentari di tipo gastrointestinale (AG) non IgE-mediate appartengono alcuni quadri clinici ben delineati che sono: la proctocolite allergica da alimenti (*Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis*, FPIAP), l'enterocolite allergica da alimenti (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*, FPIES), l'enteropatia allergica da alimenti (*Food Protein-Induced Enteropathy Syndrome*, FPE) e i disordini gastrointestinali eosinofili (*Eosinophilic Gastrointestinal Disorders*, EGIDs) come l'esofagite eosinofila (*Eosinophilic Esophagitis*, EoE), la gastrite allergica eosinofila (*Allergic Eosinophilic Gastroenteritis*, AEG) e la colite allergica eosinofila (*Eosinophilic Colitis*, EC) ². Ci

sono inoltre, soprattutto nella fascia al di sotto dell'anno di età, forme di allergia alimentare con quadri gastrointestinali meno specifici che possono presentarsi con dolori addominali, crisi di pianto persistenti e coliche, rigurgiti o vomiti ripetuti, diarrea persistente, talora associata a scarso accrescimento o altre alterazioni dell'alvo come la costipazione, queste forme sono attribuite a disturbi della motilità intestinale (*Food Induced Motility Disorders*, FPIMD) ³.

La diagnosi di non-IgE AG si basa sulla scomparsa dei sintomi durante la dieta di eliminazione dell'allergene e sulla successiva positività del test di provocazione orale (TPO). Purtroppo, il percorso diagnostico non è semplice perché, come abbiamo visto, i sintomi non sono specifici e i classici test allergologici, come il dosaggio sierico delle IgE specifiche e l'esecuzione dei *prick tests* non sono di aiuto.

Per queste difficoltà la ricerca ha valutato l'utilità di altri test diagnostici e l'*Atopy Patch Test* (APT) appare adatto allo studio delle forme di AG non-IgE in cui è riconosciuto il ruolo dei T-linfociti infatti la positività del test è caratterizzata da una reazione cutanea cellulosa-mediata che si associa all'aumento di linfociti-Th2 allergeni-specifici nel sangue periferico del soggetto allergico ⁴.

La risposta positiva degli APT è dovuta a un infiltrato di linfociti caratteristica di una risposta immunologica di tipo IV ^{5,6}.

L'accuratezza del test rimane però ancora controversa a causa della scarsa standardizzazione della metodica e dell'ampia variabilità dei dati di specificità e sensibilità riportati nei diversi studi scientifici. A oggi gli APT non sono raccomandati nella pratica routinaria ⁷ e le recenti *EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines* ⁸ riportano che il test rimane sotto studio e la sua utilità per il momento non è chiara.

RAZIONALE DELLA RICERCA SUGLI APT

La maggior parte degli studi che hanno valutato l'efficacia diagnostica degli APT hanno arruolato popolazioni di pazienti affetti da ogni tipo di allergia alimentare, ovvero sia con forme cliniche IgE che non IgE-mediate, a insorgenza sia immediata che tardiva ⁹⁻¹¹, e recentemente ¹² è stato suggerito che gli APT potrebbero avere una migliore efficacia diagnostica se utilizzati in pazienti selezionati. Due revisioni sistematiche ^{13,14} hanno analizzato l'accuratezza degli APT in pazienti affetti da allergia alimentare e riportano una specificità migliore (0,91) del test quando è utilizzato in soggetti con quadri clinici gastrointestinali che, come noto, sono i sintomi che caratterizzano le forme di AG di tipo non-IgE.

Sulla base di queste osservazioni recenti, come Commissione della SIAIP per l'Allergia Alimentare, abbiamo voluto indagare l'efficacia diagnostica degli APT nelle sole forme di AG non-IgE mediate, supponendo di trovare una migliore accuratezza del test. Abbiamo realizzato e pubblicato una revisione sistematica con metanalisi ¹⁵ con i dati di accuratezza degli APT a confronto con il test di provocazione orale (TPO) in pazienti affetti da allergia AG non-IgE di tipo FPIAP, FPIES, FPE e EDGIs. Gli studi che hanno arruolato pazienti affetti da sintomi gastrointestinali meno specifici sono stati valutati raggruppandoli

sotto il nome di FPIMD. Inoltre, dato che in una minoranza di casi nei bambini affetti da queste malattie si può riscontrare la positività delle IgE specifiche o degli SPT, nella revisione quando possibile sono stati suddivisi i dati a seconda che si trattasse di "forme tipiche" (assenza delle IgE specifiche o della positività degli SPT) o "forme atipiche" di allergia non-IgE mediata.

METODI

Metodologia della ricerca e identificazione degli studi

La ricerca degli studi è stata condotta attraverso due database, via PubMed e Scopus, da gennaio 2000, fino a giugno 2022. La ricerca è stata ristretta ai lavori che hanno arruolato popolazioni in età pediatrica, senza tener conto della lingua e del tipo di disegno degli studi ed è stata condotta usando le parole chiave: "food allergy" and ("patch test" o "atopic patch test"), ("Food protein-induced enterocolitis syndrome" o "FPIES" o "enterocolitis"), ("Eosinophilic Esophagitis" o "Eosinophilic Colitis" o "Eosinophilic Gastroenteritis"), ("enteropathy" o FPE), ("proctocolitis" o FPIAP), "haematochezia", "colitis", "gastritis", "rectal bleeding", "failure to thrive" ("stypsis" o "constipation").

La ricerca è stata completata analizzando i riferimenti bibliografici degli studi inclusi, dei lavori rilevanti e delle revisioni più importanti sull'argomento.

L'identificazione degli studi utili è stata condotta separatamente da due autori che hanno preso visione dapprima dei titoli e degli *abstract* e dove necessario del testo completo dei lavori. I motivi di disaccordo sono stati risolti con l'intervento di un terzo autore.

Criteri di inclusione ed esclusione

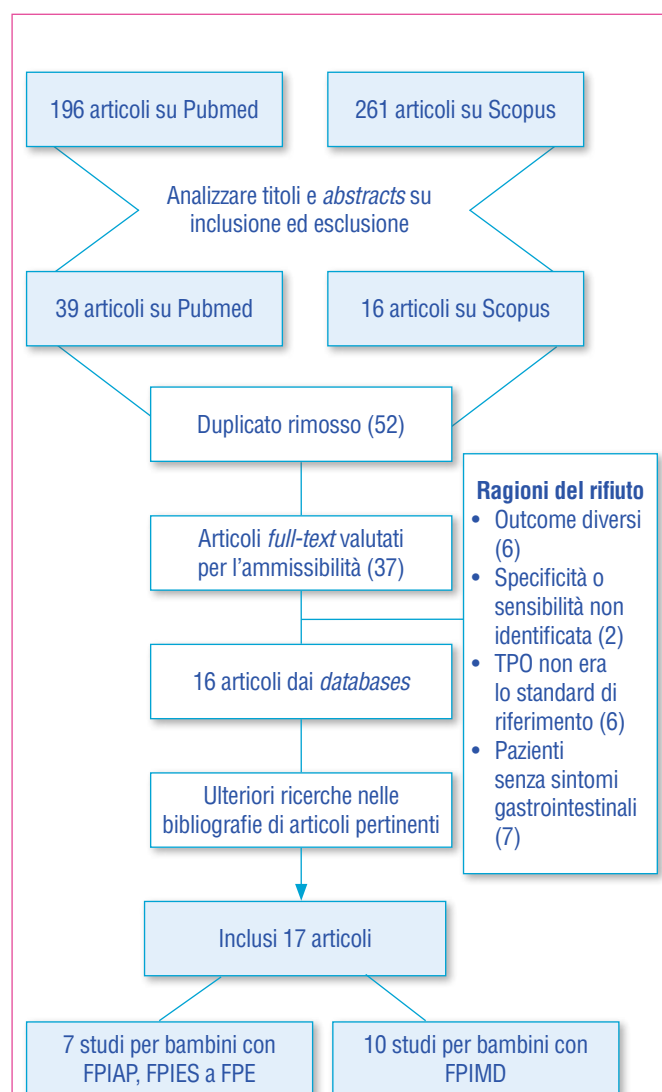
I criteri di eleggibilità sono stati sviluppati sul quesito strutturato secondo lo schema PICO (*Patient, Intervention, Comparators, Outcome*). La ricerca è stata condotta sulla domanda "gli APT hanno un'accuratezza diagnostica paragonabile al TPO nei bambini con AG non-IgE mediata?"

Abbiamo incluso nella revisione solo gli studi che hanno indagato l'efficacia dei *patch tests* a confronto con il TPO in pazienti pediatrici (età ≤ 18 anni) affetti da FPIAP, FPIES, FPE o EDGIs oppure da FPIMD. Sono stati inclusi anche gli studi che, seppure non progettati sul quesito specifico della revisione, hanno permesso l'estrazione dei dati di specificità o sensibilità per gli APT.

Gli studi sono stati esclusi dalla revisione se le informazioni non rispondevano all'oggetto della ricerca oppure se la diagnosi di allergia alimentare non si avvaleva dell'esecuzione del TPO.

Raccolta e analisi dei dati

Due autori separatamente hanno recuperato e analizzato i dati disponibili dagli studi inclusi nella ricerca. Allo scopo di esplorare l'accuratezza degli APT, i lavori sono stati suddivisi in base ai quadri clinici e dove possibile in base alla presenza o assenza delle IgE specifiche.



FPIAP: Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis; FPIES: Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome; FPE: Food Protein-Induced Enteropathy Syndrome; FPIMD: Food Induced Motility Disorders; TPO: test di provocazione orale.

FIGURA 1. Diagramma della ricerca. La ricerca elettronica ha prodotto 196 citazioni su Pubmed e 261 su Scopus. Dopo l'analisi dei titoli e degli *abstracts*, dopo la rimozione dei duplicati, è stata valutata l'eleggibilità degli studi. Sono stati inclusi 16 lavori, un ulteriore articolo è stato individuato con la ricerca manuale. La revisione sistematica ha incluso 17 studi in tutto (da Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵. *Studies search flow diagram. The electronic databases search identified 196 citations on PubMed and 261 on Scopus. After analyzing titles and abstracts, duplicates were removed and full text were individuated and assessed for eligibility. 16 articles were selected. One additional paper was added from reviewing relevant articles. 17 articles were included in this study (from Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵.*

Gli studi sono stati classificati in due categorie differenti: a) studi che hanno arruolato soggetti affetti da forme chiaramente identificabili come FPIAP, FPIES, FPE e EGIDs; b) studi che hanno arruolato soggetti affetti da FPIMD.

I lavori sono stati ampiamente discussi e valutati da tutti gli autori in modo standardizzato e indipendente. La qualità metodologica è stata determinata secondo i criteri proposti dal *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2)¹⁶, revisionata da almeno tre autori diversi e in caso di opinioni divergenti, l'accordo è stato raggiunto con la discussione tra tutti gli autori. Il QUADAS-2 è uno strumento di valutazione del rischio di bias, contiene quattro domini chiave (selezione del paziente, test indice, test standard di riferimento, flusso dei pazienti e intervallo di tempo) a cui viene assegnato un valore di rischio basso, alto o poco chiaro.

Analisi statistica

La meta-analisi è stata condotta con MIDA command in Stata 16.1. La sensibilità, la specificità, il *positive likelihood ratio* (PLR), il *negative likelihood ratio* (NLR) e l'*odd ratio* (DOR) con i loro 95% di intervallo di confidenza (95% IC) sono stati calcolati da un modello di regressione a effetto misto bivariato. È stata calcolata anche l'area sotto la curva (AUC) con il 95% IC e i risultati considerati di bassa accuratezza se $0,5 \geq AUC < 0,7$, moderata se $0,7 \geq AUC < 0,9$ o elevata se $0,9 \geq AUC \leq 1$. Gli APT sono stati considerati altamente informativi se il PLR supera il valore di 10,0 e il NLR è al di sotto di 0,1, moderatamente informativo per PLR compreso tra 5 e 10 e NRL tra 0,1 e 0,2, scarsamente informativo per valori di LR di 2-5 e 0,2-0,5. Il test di eterogeneità statistica I^2 è stato utilizzato per valutare il grado di eterogeneità tra gli studi, assente per valori dello 0%, elevata per valori superiori al 50%¹⁷.




RISULTATI

Il processo di selezione e inclusione degli studi è stato riportato nel *PRISMA Statement Flowchart* (Fig. 1). La ricerca elettronica ha individuato 196 citazioni tramite PubMed e 261 con Scopus. Dopo la rimozione degli studi doppi, l'analisi dei titoli e degli *abstracts* e infine del testo, sono stati identificati 16 studi utili. La revisione della bibliografia dei lavori rilevanti sull'argomento ha reso possibile l'individuazione di un ulteriore studio. In totale sono stati inclusi nella revisione 17 studi.

Abbiamo trovato 3 lavori¹⁸⁻²⁰ condotti in bambini affetti da FPIES (Tab. I), 3 lavori²¹⁻²³ in bambini affetti da FPIAP (Tab. II) e uno²⁴ che include pazienti affetti da forme diverse con FPIAP, FPIES e FPE (Tab. III). I rimanenti 10 studi²⁵⁻³⁴ hanno arruolato pazienti affetti da FPIMD (Tabb. IV, V).

Le Tabelle (Tabb. I-III) riportate nella revisione, mostrano i dati per i bambini affetti dalle diverse forme di AG. Nel caso della FPIES (Tab. I) gli studi hanno arruolato pochi pazienti (in tutto 52 soggetti). Un lavoro retrospettivo¹⁸ e ha permesso l'estrazione dei dati in soli 8 pazienti. I dati sono risultati molto differenti tra loro, la sensibilità va dal valore di 11,8 a 89%, mentre la specificità dall'85,7 fino al 100%. L'unico stu-

TABELLA I. Studi con pazienti affetti da FPIES (da Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵. *Studies including patients affected by FPIES (from Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵.*

	Disegno dello studio	Età del bambino	Pazienti con IgE/ SPT positivo	Diagnosi	Alimenti testati	APT	VPP	Specificità	VPN	Sensibilità	QUADAS-2
Zapatero ¹⁷ 2005 N: 8*	Retrospettivo	9-12 mesi	1	TPO aperto (100% positivi)	Pesce Alimento cotto ed estratto	<i>Curates strips</i> Rimosse a 48h Lettura a 48-96h				37,5%	
Fogg ¹⁸ 2006 N: 19 (N: 33 TPO)	Prospettico	5-30 mesi (media 15,6)	0	TPO aperto (36,8% positivi)	Latte vaccino, uovo, grano, soia, riso, avena Non specificato se fresco o estratto (TPO N: 33) Latte vaccino (TPO N: 13)	<i>Finn chambers</i> di 12 mm Rimosse a 48h Lettura a 72h	100%	100%	70,6%	76,2%	
Järvinen ¹⁹ 2012 N: 25 (N: 38 TPO)	Non chiaro	1,5-16,8 anni (media 3,3)	Non specificato	TPO aperto (100% positivi)	Latte vaccino, soia, riso, avena Non specificato se fresco o estratto	<i>Finn chambers</i> di dimensione non specificata Rimosse a 48h Lettura a 48-72h.	40%	85,7%	54,5%	11,8%	

* Dati estratti dai pazienti su cui sono stati applicati APT. FPIES: Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. IgE: immunoglobuline di classe E; SPT: Skin prick test; APT: Atopy Patch Test; VPP: Positive Predictive Value; VPN: Negative Predictive Value; QUADAS-2: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2; TPO: test di provocazione orale.

dio prospettico¹⁹ è anche quello qualitativamente migliore e riporta valori elevati sia per la specificità che per il valore predittivo positivo (PPV), entrambi pari al 100%.

Tre studi hanno arruolato bambini con proctocolite allergica (Tab. II). Quello qualitativamente migliore²² mostra valori di specificità elevati pari al 100% e un NPV dell'80,7%. Gli altri due^{21,23} invece sono di bassa qualità perché arruolano una popolazione selezionata di pazienti affetti da forme cliniche più gravi e non responsivi alla terapia.

L'unico studio²³ (Tab. III) che arruola pazienti affetti da più forme di allergia tra cui FPIAP, FPES e FPE, è un lavoro retrospettivo, di buona qualità e riporta valori di specificità e PPV elevati per gli APT eseguiti con alimenti freschi indipendentemente dall'alimento indagato, nel dettaglio la specificità e il PPV sono entrambi del 100% per i soggetti con allergia alle proteine del latte e rispettivamente del 90,9 e 80% all'uovo. I valori di sensibilità sono invece bassi (9,1% per il latte e 40,4% per l'uovo).

Non sono sufficienti i dati disponibili sugli APT nelle forme di allergia tipo FPIAP, FPIES e FPE.

La maggior parte degli studi che sono stati inclusi nella revisione sistematica (10 studi in tutto), sono quelli che hanno arruolato un numero elevato di pazienti (n. 653) con forme di allergia tipo FPIMD. Abbiamo diviso questi lavori in due gruppi (Tabb. IV, V) per permettere la valutazione separata dei risultati in soggetti con sIgE e SPT negativi e un secondo gruppo con test misti, negativi o positivi. L'estrazione dei risultati ha reso possibile l'inserimento di due di questi studi^{24,26} in entrambi i gruppi. Lo studio di Nocerino²⁵ è stato incluso nel gruppo delle FPIMD pur arruolando un piccolo numero di pazienti affetti da enterocolite e enteropatia allergica.

Il primo gruppo è formato da tre lavori che hanno valutato l'efficacia degli APT in 320 pazienti affetti da FPIMD tipici (con sIgE e *prick tests* negativi) (Tab. IV), mostrano valori di specificità e PPV rispettiva-

TABELLA II. Studi con pazienti affetti da FPIAP (da Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵. *Studies including patients affected by FPIAP (from Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵.*

	Disegno dello studio	Età del bambino	Pazienti con IgE/ SPT positivo	Diagnosi	Alimenti testati	APT	VPP	Specificità	VPN	Sensibilità	QUADAS-2
Lucarelli ²⁰ 2011 N: 14	Prospettico	15 giorni fino a 6 mesi	0	TPO aperto e biopsie (100% positivi)	Latte vaccino, soia, riso, grano, uovo, latte materno non specificato Alimento fresco o essiccato (non definito bene)	<i>Finn chambers</i> larghe non specificata Rimosse a 48h Lettura a 48-72h	42,8%	0%		100%	
Alves ²¹ 2015 N: 31	Non chiaro	Media 97,0 giorni	Non specificato	TPO aperto (19,3% positivi)	Latte vaccino Alimento fresco	<i>Finn chambers</i> di 8 mm Rimosse a 48h Lettura a 72h		100%	80,7%	0%	

FPIAP: Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis; IgE: immunoglobuline di classe E; SPT: Skin prick test; APT: Atopy Patch Test; VPP: Positive Predictive Value; VPN: Negative Predictive Value; QUADAS-2: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2; TPO: test di provocazione orale.

mente tra 88,3-100% e 82,81-100% e bassa sensibilità (40-80,95%). Questi studi sono di scarsa qualità perché includono pazienti che non sono rappresentativi della popolazione generale dal momento che erano già noti per essere allergici e/o perché affetti da forme cliniche più gravi. Il secondo gruppo è formato da nove studi che

includono 598 pazienti affetti da FPIAP atipiche (con risposte sia positive che negative delle sIgE e/o dei *prick tests*) (Tab. V). L'analisi di questi studi mostra che, indipendentemente dalla presenza o meno delle sIgE e dalla positività dei *prick tests*, gli APT hanno una elevata specificità e PPV.

TABELLA III. Studi con pazienti affetti da più di una forma tra FPIAP, FPIES e FPE (da Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵. *Studies including patients affected by more than one form among FPIAP, FPIES, and FPE (from Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵.*

	Disegno dello studio	Età del bambino	Pazienti con IGE/ SPT positivo	Diagnosi	Alimenti testati	APT	VPP	Specificità	VPN	Sensibilità	QUADAS-2
Sirin Kose ²² 2020 N: 61*	Retrospectivo	6-12,5 mesi (media 8)	6 SPT [^] 21 IgE [^]	TPO aperto (50,8% positivi)	Latte, uovo Alimento fresco	64 mm IQ-UL <i>chambers</i> Rimosse a 48h Lettura 48-72h	Latte 100% Uovo 80%	Latte 100% Uovo 90,9%	Latte 48,7% Uovo 66,7%	Latte 9,1% Uovo 44,4%	

* Dati estratti da pazienti affetti da sintomi gastrointestinali. ^ Dati estratti dall'intero gruppo di pazienti arruolati, non da quelli affetti da GA. FPIAP: Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis; FPIES: Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome; FPE: Food Protein-Induced Enteropathy Syndrome; IgE: immunoglobuline di classe E; SPT: Skin prick test; APT: Atopy Patch Test; VPP: Positive Predictive Value; VPN: Negative Predictive Value; QUADAS-2: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2; TPO: test di provocazione orale.

TABELLA IV. Studi che includono pazienti affetti da FPIMD senza IgE specifiche e con SPT negativi (da Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵. *Studies including patients affected by FPIMD without specific IgE and with negative SPT (from Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵.*

	Disegno dello studio	Età del bambino	Sintomi	Diagnosi	Alimenti testati	APT	VPP	Specificità	VPN	Sensibilità	QUADAS-2
De Boissieu ²³ 2003 N: 32*	Retrospectivo	2-57 mesi	Reflusso gastro-esofageo, coliche, diarrea, stipsi, scarso accrescimento	TPO aperto o a doppio cieco (65,6% positivi)	Latte vaccino scremato	<i>Finn chambers</i> di dimensioni non specificate Rimosse a 48h Lettura 48-72h	94,40%	90,91%	71,43%	80,95%	
Nocerino ²⁴ 2013 N: 172	Prospettico	2-12 mesi (media 6,37 m)	Enterocolite (41,9%), enteropatia (20,9%), malattia da reflusso gastro-esofageo (37,2%)	DBPCFC (65,7% positivi)	Latte vaccino Alimento fresco	Coppa di alluminio 8 mm Rimosse a 48h lettura 48-72h	82,81%	88,30%	76,85%	67,95%	
Yukselen ²⁵ 2016 N: 116*	Non chiaro	3-60 mesi	Reflusso gastro-esofageo	TPO aperto o cieco e endoscopia alta + scintigrafia o pH-metria (25,8% positivi)	Latte Non specificato se fresco o estratto	8-12 mm <i>Finn chambers</i> Rimosse a 48h Lettura 72h	100%	100%	82,69%	40%	

* Dati estratti da pazienti senza IgE specifiche e con SPT negativi. FPIMD: Food Induced Motility Disorders; APT: Atopy Patch Test; VPP: Positive Predictive Value; VPN: Negative Predictive Value; QUADAS-2: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2; TPO: test di provocazione orale; DBPCFC: Double Blind Placebo Controlled Food Challenge.

Questi studi sono più numerosi e appaiono tutti di buona qualità. Quelli prospettici sono anche quelli con un QUADAS-2 migliore e riportano specificità e PPV nella maggior parte dei casi intorno ai valori del 95-100%.

Gli APT mostrano una elevata specificità nelle allergie alimentari di tipo non-IgE mediato con sintomi gastrointestinali.

Tra questi il lavoro di Berni Canani³⁰ ha evidenziato valori migliori quando gli APT sono eseguiti con alimenti freschi rispetto al test con gli estratti; Alves²² e Sirin Kose²⁴ hanno ottenuto valori di specificità del 100% utilizzando il latte fresco. La maggior parte degli altri studi non ha chiaramente dichiarato il tipo di allergene usato (fresco, estratto, processato).

È possibile che l'uso di alimenti freschi migliori l'accuratezza degli APT.

Qualità metodologica degli studi secondo il QUADAS-2 (Fig. 2)

In base ai criteri del QUADAS-2, gli studi che arruolano pazienti con quadri clinici gastrointestinali ben delineati (FPIAP, FPIES e FPE) e quelli che arruolano pazienti affetti da FPIMD tipiche (senza sIgE e/o

con SPT negativi) sono di qualità inferiore. In particolare mostrano un rischio di bias al dominio dedicato alla selezione dei pazienti arruolati. Ciò rende i risultati di questi lavori meno applicabili alla popolazione generale. Al contrario gli studi che hanno arruolato pazienti con FPIMD sia tipiche che atipiche (Tab. V), sono risultati di qualità migliore.

In generale pochissimi studi sono stati disegnati sul quesito specifico della nostra revisione^{25-31,33,34}.

Risultati della meta-analisi

Ci è stato possibile condurre la meta-analisi nei gruppi più numerosi affetti da FPIMD e in un sottogruppo di soggetti con sospetta allergia alle proteine del latte vaccino che è l'alimento più frequentemente coinvolto nelle AG non-IgE.

Per le FPIMD abbiamo analizzato i dati di 491 pazienti da 8 studi diversi. I risultati hanno mostrato che gli APT hanno una elevata specificità (94%, 95% IC: 0,88-0,97), un PLR moderato (8,3, 95% IC: 4,1-16,4) e un basso NLR (0,57, 95% IC: 0,40-0,82), la sensibilità è apparsa variabile nei diversi studi (46%, 95% IC: 0,27-0,66). Due dei tre studi che inda-

TABELLA V. Studi che includono pazienti con FPIMD con o senza IgE specifiche e SPT positivi o negativi (da Cuomo et al., 2023, mod.) ¹⁵ . Studies patients affected by FPIMD with or without specific IgE and positive or negative SPT (from Cuomo et al., 2023, mod.) ¹⁵ .														
	Disegno dello studio	Età del bambino	Sintomi	Pazienti con IgE/SPT positivo	Diagnosi		Alimenti testati	APT	VPP		Specificità		VPN	
Kokkonen ²⁶ 2001 N: 84	Prospettico	1,6-15 anni (media 7,9)	Dolori addominali ricorrenti, alcuni con diarrea concomitante, stipsi, pirosi	11 (13%)	TPO aperto (33% positivi)		Latte, uovo, soia, gliadina, grano, orzo, segale, avena Non specificato se fresco o estratto	<i>Finn chambers</i> di dimensioni non specificate Rimosse a 48h Lettura 48-72h	66,7%		87,5%		77,8%	
De Boissieu ³² 2003 N: 35	Retrospettivo	2-57 mesi	Reflusso gastro-esofageo, coliche, diarrea, stipsi, scarso accrescimento	3	TPO aperto o doppio cieco (68,6% positivi)		Latte vaccino scremato	<i>Finn chambers</i> di dimensioni non specificate Rimosse a 48h Lettura 48-72h	95,0%		90,9%		66,7%	
Kalach ²⁷ 2005 N: 44* (TPO N: 36)	Prospettico	5-78 mesi (media 34,3 ± 7)	Feci molli, coliche, vomito, reflusso gastro-esofageo, scarso accrescimento, tutte queste con o senza dermatite atopica	67% in pazienti allergici	TPO aperto (58,9% positivi)		Latte in formula, latte processato, prodotti contenenti latte	<i>Finn chambers</i> di dimensioni non specificate Rimosse a 48h Lettura 48-72h	100%		100%		46,2%	
								25 mm Diallyltest a supporto elettrostatico	94,5%		91,7%		64,7%	
Canani ²⁸ 2007 N: 60	Non chiaro	3-48 mesi (media 23)	Vomito, diarrea cronica, ematochezia	32 SPT 24 IgE	TPO aperto (58,3% positivi)		Latte (ml), Uovo (eg), Grano (we) Alimento fresco (Fr) e estratto (Ex)	12 mm <i>Finn chambers</i> Rimosse a 48h Lettura 48-72h (latte N: 55 uovo N: 28)	ml Fr 95,2%	ml Ex 50%	ml Fr 95,8%	ml Ex 95,8%	ml Fr 67,6%	ml Ex 43,4%
									eg Fr 100%	eg Ex 100%	eg Fr 100%	eg Ex 100%	eg Fr 75%	eg Ex 33,3%
Cudowska ²⁹ 2010 N: 28	Prospettico	6 a 144 mesi	Dolore addominale, vomito, diarrea, stipsi, problemi perianali, sanguinamento, perdita di appetito, reflusso gaastro-esofageo, gastrite, ileite	17,8% SPT 21,4% IgE	TPO aperto, pH-metria, sigmoidoscopia (60,7% positivi)		Latte vaccino Non specificato se alimento fresco o estratto	8-12 mm <i>Finn chambers</i> Rimosse a 48h Lettura 48-72h	92,9%		90,9%		71,4%	
Syrigou ³⁰ 2011 N: 48**	Prospettico	6 mesi a 14 anni (media 3,5 anni)	Stipsi cronica	13 (27%)	TPO aperto (60,4% positivi)		Latte vaccino, uovo, grano, riso, mais, patata, pollo, manzo, soia. Alimento fresco	12 mm <i>Finn chambers</i> Rimosse a 48 h Lettura a 48-72h	87,5%					
Mowszet ³¹ 2014 N: 61	Non chiaro	3-36 mesi (media 13,5)	Rigurgiti, vomito, diarrea, dolore addominale, sanguinamento, stipsi, scarso accrescimento, malnutrizione	Latte 6	TPO aperto (45% positivi per latte, 4,7% grano)		Latte (61), grano (19) Alimento fresco	8 mm <i>Finn chambers</i> Rimosse a 48h Lettura a 48-72h	Latte 80,0% (N61)		90,9%		39,2%	
				Grano 4					Grano 100% (N19)		100%		76,9%	
Boonyaviwat ³² 2015 N: 39 (N: 41 TPO)	Prospettico	2 mesi a 10 anni (media 2,42 anni)	Diarrea cronica, ematochezia, vomito, dolore addominale	11/76 eventi (14,5%)	TPO aperto (73,2% positivi)		Allergene liofilizzato o commerciale: latte, uovo, grano, soia, gambero	12 mm <i>Finn chambers</i> Rimosse a 48h Lettura a 48-72h	Liofilizzato 85,7%		63,6%		53,8%	
									Commerciale 90,0%		90,9%		32,3%	
Yukselen ²⁵ 2016 N: 151	Non chiaro	3-60 mesi	Reflusso gastro-esofageo	27 (17,8%) SPT 32 (21%) IgE	TPO aperto o cieco e endoscopia + scintigrafia o pH-metria (43% positivi)		Latte Non specificato se alimento fresco o estratto	8-12 mm <i>Finn chambers</i> Rimosse a 48h Lettura a 72h	100%		100%		63,70%	

IgE: immunoglobuline di classe E; SPT: Skin prick test; FPIMD: *Food Induced Motility Disorders*; APT: *Atopy Patch Test*; VPP: *Positive Predictive Value*; VPN: *Negative Predictive Value*; QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2*; TPO: test di provocazione orale.

gano l’efficacia dell’uso degli estratti commerciali (Canani’s e Yukse-
len’s) mostrano valori più bassi. L’indice di eterogeneità si è mostrato
superiore al 50%. L’AUC pari a 0,90 ha indicato una moderata/alta

accuratezza con un DOR corrispondente elevato (14, 95% IC: 6-34).
L’analisi condotta nel sottogruppo di soggetti con sospetta allergia
alle proteine del latte vaccino ha incluso 551 pazienti di 8 studi indi-

viduati tra tutti i diversi gruppi clinici della revisione. Sette di questi
dal gruppo delle FPIMD. I risultati sono risultati simili a quelli già mo-
strati con una specificità (96%, 95% IC: 0,89-0,98) e un’accuratezza

(AUC = 0,93) migliori. Anche gli altri valori sono buoni: sensibilità
52% (95% IC: 0,31-0,73), PLR 9,7 (95% IC: 4,8-19,6), NLR 0,50 (95% IC:
0,32-0,79), DOR 19 (95% IC: 8-48) (Fig. 3a-b).

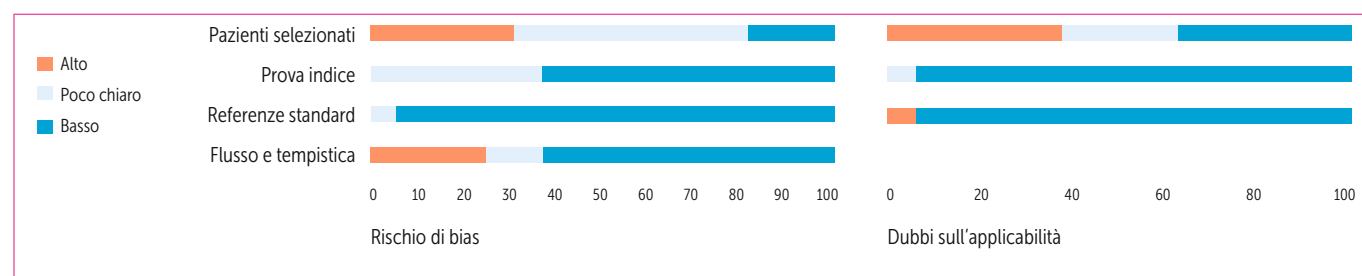


FIGURA 2. Risultati QUADAS-2. Proporzione degli studi con rischio di bias basso, alto o non chiaro. Dubbi sull'applicabilità (da Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵. *QUADAS-2 results. Proportion of studies with low, high or unclear RISK of BIAS. Concerns regarding applicability (from Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵.*

LE NOSTRE CONSIDERAZIONI

Gli APT non sono entrati nella pratica diagnostica routinaria della allergia alimentare perché la loro accuratezza è considerata scarsa. Queste conclusioni derivano da studi che hanno indagato l'efficacia del test su popolazioni di pazienti affetti sia da forme di allergia IgE-mediate che di tipo non IgE-mediate. La recente revisione sistematica di Luo¹³ et al. ha condotto una meta-analisi sull'efficacia diagnostica degli APT nell'allergia alimentare includendo 41 studi e i risultati hanno trovato che il test è specifico ma non sensibile (rispettivamente 0,84 e 0,50) e la specificità è risultata molto più elevata nel sottogruppo di pazienti affetti da sintomi gastrointestinali (0,91) che sono i sintomi tipici delle forme di allergia non-IgE mediate.

Il meccanismo sottostante alle allergie non IgE-mediate rimane poco chiaro ma è possibile che determini una efficacia diagnostica migliore degli APT. Nella FPIES per esempio, sembrano coinvolte sia l'immunità innata che quella adattiva perché il tempo di insorgenza dei sintomi è relativamente breve (di solito entro 1-4 ore), ed è intermedio tra quello più breve delle forme IgE-mediate (generalmente < 2 ore) e quello più lento delle forme non IgE-mediate (di solito ore o giorni)³⁵. Con la nostra revisione sistematica¹⁵ abbiamo voluto approfondire l'osservazione della metanalisi di Luo nelle forme di AG non-IgE includendo gli studi che sono stati pubblicati successivamente e analizzando i risultati in base alle diverse forme cliniche.

Abbiamo analizzato i dati di specificità e sensibilità degli APT a confronto con il TPO in pazienti affetti da allergie gastrointestinali di tipo non IgE mediato, suddividendo gli studi sulla base dei diversi quadri clinici, per indagarne la possibilità di una diversa accuratezza del test. La nostra ricerca ha individuato pochi studi che abbiano valutato l'accuratezza degli APT nelle forme di FPIAP, FPIES, FPE. Quelli che hanno arruolato pazienti affetti da FPIES sono stati condotti su un piccolo numero di soggetti e mostrano risultati non omogenei, molto diversi tra loro. Queste differenze possono essere causate dalla bassa qualità metodologica degli studi. Anche gli studi condotti nei soggetti affetti da FPIAP mostrano dati variabili. Sia nel caso della FPIES che della FPIAP gli studi qualitativamente migliori indicano una specificità degli APT pari al 100%¹⁹.

Lo studio di Sirine Kose²⁴ et al. 2020 che arruola pazienti affetti da

FPIAP, FPIES e FPE è di buona qualità e mostra che la specificità e il PPV degli APT varia in base al tipo di alimento indagato, il 100% della specificità e del PPV per il latte e rispettivamente il 90,9 e l'80% per l'uovo. I dati suggeriscono la possibilità che diversi alimenti possano determinare una diversa accuratezza degli APT.

I pochi dati disponibili nelle classiche forme di allergia quali la FPIAP, FPIES e FPE non ci hanno permesso conclusioni sull'utilità degli APT e altri studi metodologicamente adeguati potrebbero rendersi utili in bambini affetti da queste forme e per singolo alimento.

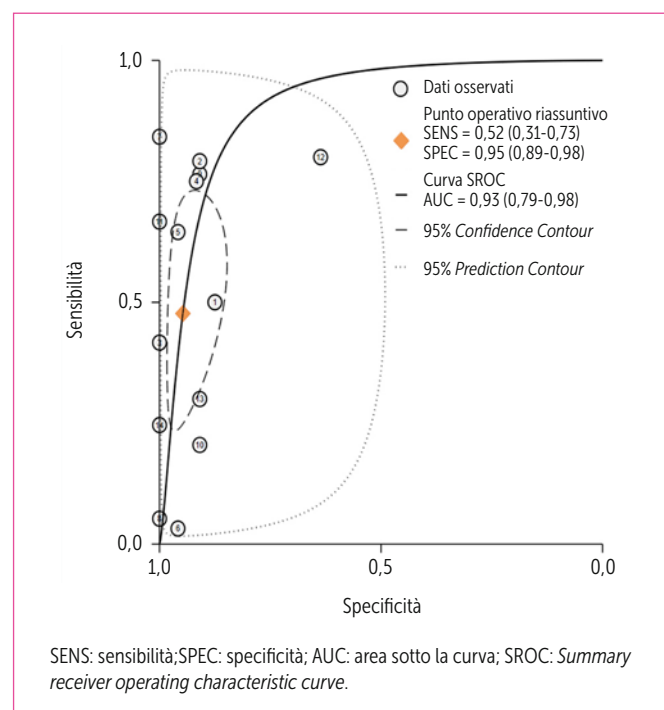


FIGURA 3a. Risultati della meta-analisi condotta nel gruppo dei soggetti affetti da FPIAP (da Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵. *Results of meta-analysis conducted in the group of FPIAP patients (from Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵.*

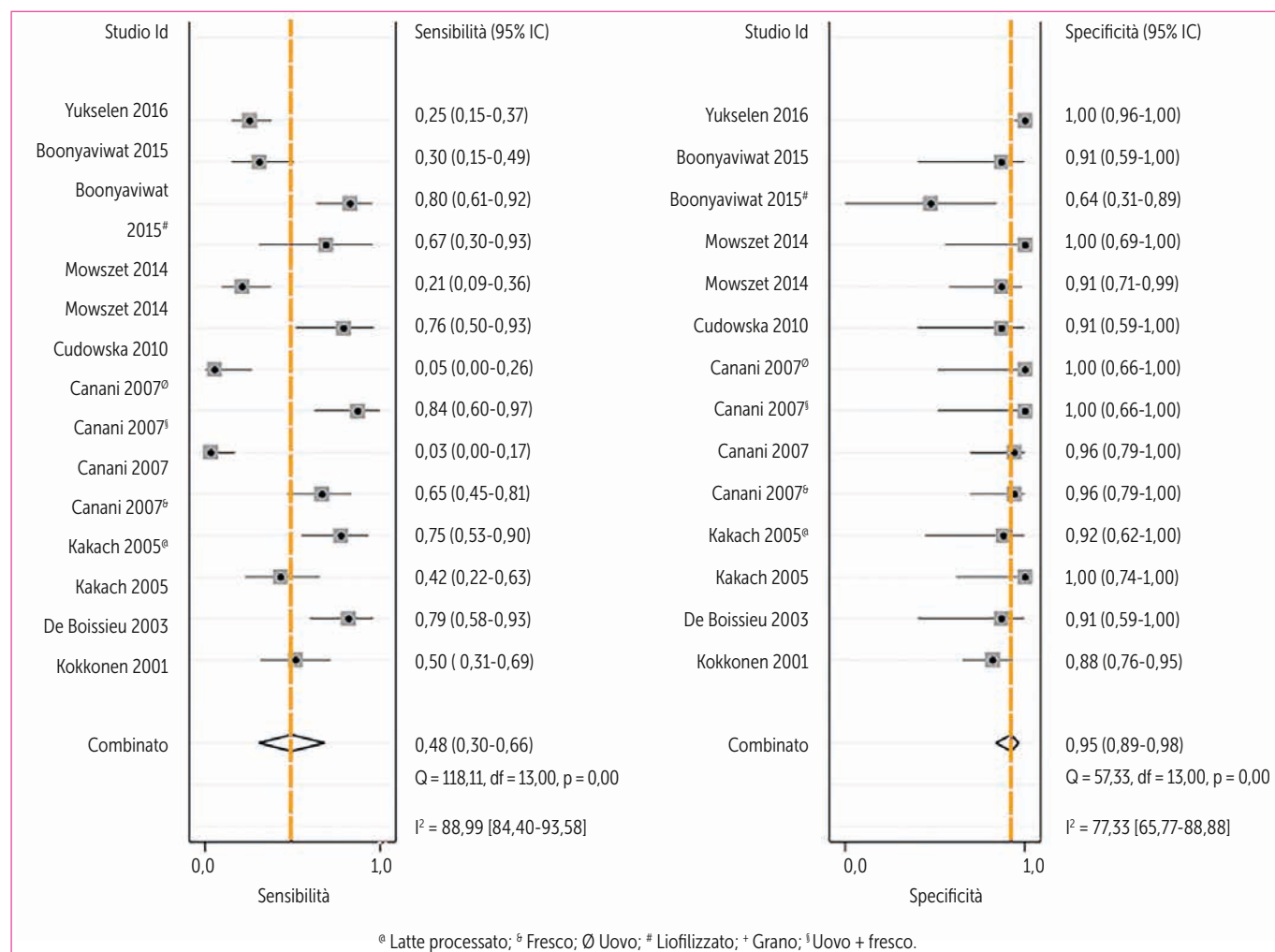


FIGURA 3a. Risultati della meta-analisi condotta nel gruppo dei soggetti affetti da FPIMD (da Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵. Results of meta-analysis conducted in the group of FPIMD patients (from Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵.

I nostri dati sono risultati maggiormente interessanti nei pazienti affetti da forme FPIMD. Questa categoria di bambini di solito non viene citata tra le forme di allergia alimentare non IgE-mediata in cui vengono incluse solo le forme già nominate oltre alle malattie eosinofile gastrointestinali³⁶⁻³⁹. Tuttavia Meyer³ et al. in una recente *Position Paper* dell'EAACI sulle allergie alimentari gastrointestinali nei lattanti allattati al seno, include tra le AG non-IgE-GI altre due forme cliniche, il reflusso gastroesofageo e la stipsi indotte da allergia alimentare e attribuite a disturbi della motilità intestinale. Questi quadri clinici sono presenti anche nei bambini non allattati al seno. Inoltre, anche il lavoro sull'interpretazione delle linee guida per l'assistenza primaria nell'allergia al latte⁴⁰ riporta che i soggetti con sintomi meno specifici rappresentano la maggior parte di quelli con sospetta allergia alle proteine del latte vaccino sotto l'anno di età, si tratta di forme lievi o moderate come quelle del gruppo delle FPIMD.

In questa categoria di bambini i risultati della nostra revisione sono più uniformi e mostrano elevati valori di specificità e di PPV (fino al 95-100% negli studi qualitativamente migliori) indipendentemente dalla presenza o meno di sIgE e di *prick tests* positivi a uno o più alimenti (Tab. V).

La meta-analisi si è resa possibile esclusivamente nei pazienti con FPIMD e nel sottogruppo di soggetti con sospetta allergia alle proteine del latte vaccino. I risultati della meta-analisi supportano e rafforzano quanto riscontrato dai primi dati, mostrano un'elevata performance diagnostica degli APT specialmente nei soggetti con sospetta allergia al latte vaccino.

A differenza della metanalisi di Luo¹³ condotta nel sottogruppo di pazienti con sintomi allergici gastrointestinali, la nostra revisione include 4 studi in più, due^{23,24} di questi pubblicati più tardi, gli altri due aggiunti per diversi motivi. Lo studio di Kalach's²⁹ è stato incluso dopo

aver estratto i dati dei soggetti con sintomi gastrointestinali ed esclusi quelli dei soggetti affetti da dermatite atopica; lo studio di Shirogoy's³² è stato incluso dopo aver contato i pazienti non responsivi alla dieta di eliminazione nel gruppo dei soggetti non allergici. La nostra revisione conferma i risultati di Luo e fornisce ulteriori informazioni, la specificità degli APT nelle AG non-IgE risulta elevata e lo è soprattutto nel sospetto di allergia al latte (rispettivamente 0,94 e 0,96) rispetto a dati di Luo (rispettivamente dello 0,91 e 0,84); la curva AUC appare elevata e indica una buona accuratezza del test indipendentemente dalla prevalenza della malattia.

L'esecuzione degli APT facilita l'individuazione dell'alimento colpevole nei bambini affetti da allergia alimentare con sintomi gastrointestinali non specifici.

Gli APT in definitiva quando positivi rafforzano il sospetto diagnostico di allergia alimentare nei soggetti con FPIMD e sono un utile strumento diagnostico per l'individuazione dell'allergene alimentare facilitando il percorso diagnostico infatti, mentre nelle forme di allergia IgE mediata la stretta relazione temporale tra ingestione dell'alimento e comparsa dei sintomi semplifica il riconoscimento dell'allergene, nelle forme di allergia ritardata i tempi di comparsa dei sintomi non permettono di individuare l'alimento colpevole che spesso viene sospettato sulla base dei dati di incidenza per età e dopo diversi tentativi. Al contrario, a causa della bassa sensibilità, un risultato negativo degli APT non permette di escludere con certezza la diagnosi di allergia.

La negatività degli APT non è sufficiente a escludere la diagnosi di allergia alimentare.

Alcuni autori (Berni Canani) hanno suggerito di aumentare l'efficacia del percorso diagnostico associando all'esecuzione degli APT quella del dosaggio delle sIgE e degli SPT^{30,34,41-43}. L'associazione di diversi test allergologici riduce il rischio di perdere la diagnosi di allergia alimentare in soggetti affetti perché, affianco alla elevata specificità degli APT, si aggiunge l'elevata sensibilità del dosaggio delle sIgE e dell'esecuzione degli SPT. Molti di questi studi sono stati però condotti in soggetti con dermatite atopica e non sappiamo se i loro risultati sono trasferibili ai pazienti affetti da forme di allergia gastrointestinale.

Non sappiamo se sia meglio eseguire gli APT con gli alimenti naturali e se l'uso degli estratti o degli alimenti liofilizzati sia equiparabile. Tra gli studi inclusi nella nostra revisione, solo Berni Canani et al. mostra chiaramente una migliore performance del test se eseguito con latte e uovo freschi. La nostra revisione non ha permesso neanche il confronto tra le diverse grandezze dei dischetti assorbenti. In letteratura solo lo studio di Niggemann⁴⁴ et al. ha indagato questo quesito specifico e ha riportato che i dischi di 12 mm di diametro determinano risultati migliori rispetto ai dischetti più piccoli di 6 mm. Gli studi inclusi nella nostra revisione hanno utilizzato nella maggior parte dei casi dischi di grandezza di 8 e 12 mm e non abbiamo individuato differenze sostanziali.

Infine è importante sottolineare che non è stato possibile includere nella revisione studi condotti in pazienti affetti da EGDs (esofagite, gastrite e colite eosinofile) perché i lavori individuati dalla ricerca non hanno permesso di estrarre i valori di specificità e sensibilità degli

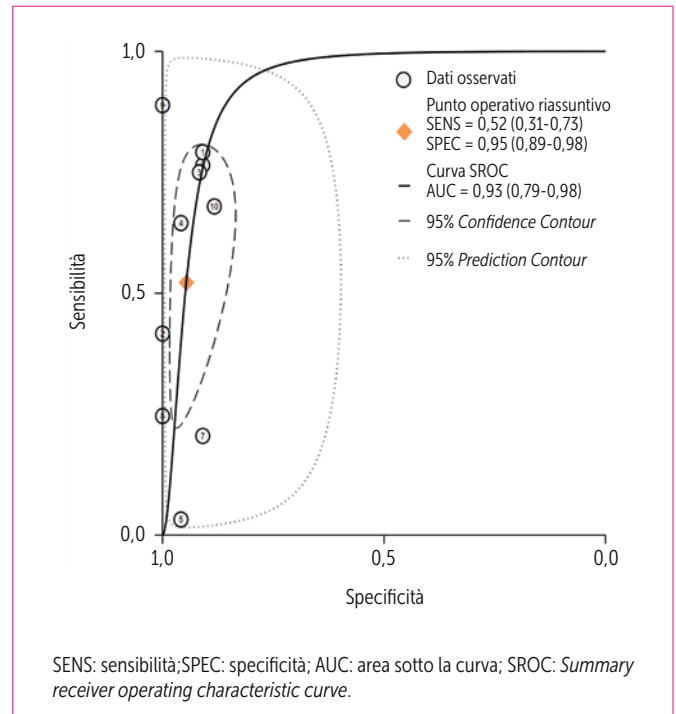


FIGURA 3b. Risultati della meta-analisi condotta nel gruppo dei soggetti con allergia alimentare (da Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵. Results of meta-analysis conducted in the group of milk allergic patients (from Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵.

APT^{45,46} oppure perché i risultati degli APT non sono stati confrontati con il TPO⁴⁷⁻⁴⁹. Gli studi che arruolano pazienti affetti da esofagite eosinofila indagano l'efficacia degli APT confrontandone il risultato con l'efficacia della dieta di eliminazione dell'allergene e la diagnosi di allergia viene confermata dalla scomparsa della sintomatologia clinica e con il miglioramento del reperto biotico. Solo lo studio di Spergel et al. del 2007⁵⁰ confronta gli APT con il risultato del TPO, gli autori valutano la risposta clinica e le modifiche delle lesioni istologiche durante l'eliminazione dell'allergene alimentare e successivamente alla sua reintroduzione. Lo studio non permette però di calcolare la specificità e la sensibilità degli APT.

Gli APT potrebbero essere uno strumento efficace nel processo diagnostico di bambini con allergie alimentari non-IgE mediate di tipo FPIMD.

INDICAZIONI PRATICHE PER L'ESECUZIONE DEI PATCH TESTS CON ALIMENTI (BOX 1)

Gli APT non sono così diffusi perché la metodica di esecuzione non è condivisa e non è standardizzata.

La maggior parte degli studi analizzano gli APT per latte, uovo, grano;

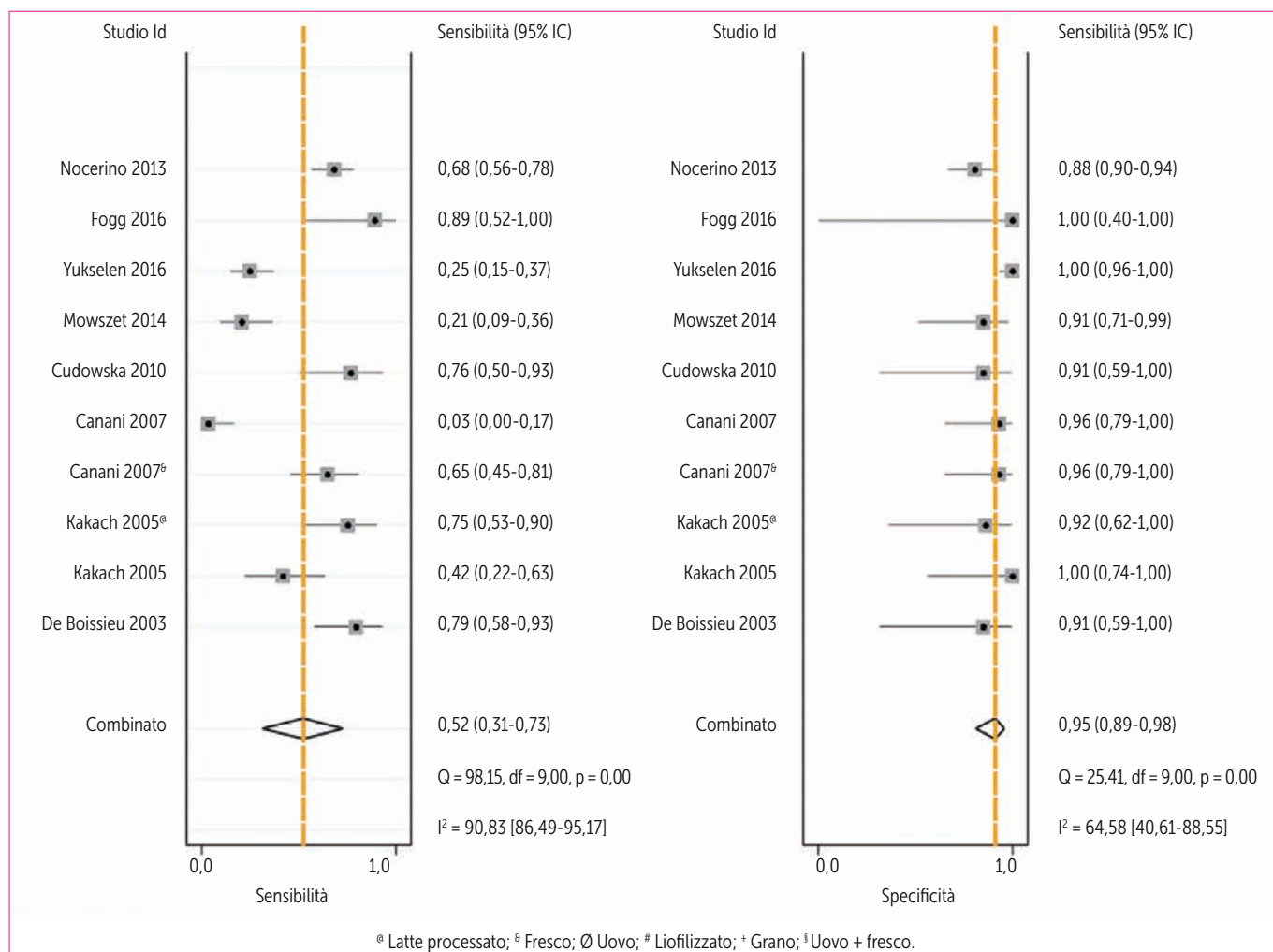


FIGURA 3b. Risultati della meta-analisi condotta nel gruppo dei soggetti con allergia alimentare (da Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵. Results of meta-analysis conducted in the group of milk allergic patients (from Cuomo et al., 2023, mod.)¹⁵.

sono questi, pertanto, gli alimenti per cui è stata descritta in modo più dettagliato l'esecuzione del test.

Poco o nulla è invece disponibile sulla metodica e sull'opportunità di eseguire gli APT con alimenti diversi ma tutti possono potenzialmente comportarsi da allergeni a qualsiasi età.

Componenti del test

- Supporto (*patch*) che viene utilizzato per posizionare il materiale aptenico.
- Allergene la cui concentrazione è stabilita in µg/mL.
- Cerotto ipoallergenico che fissa il supporto alla cute del paziente.

Materiale allergenico e veicoli

I materiali con cui eseguire gli APT possono essere: alimenti naturali, estratti alimentari dei *prick tests*, allergeni alimentari purificati e ali-

menti liofilizzati con o senza protezione in idrogel o petrolatum (approssimativamente 50 mcg).

Pur tenendo presente l'impossibilità attuale di standardizzare l'esame, gli alimenti naturali sono gli allergeni preferiti per l'esecuzione degli APT perché permettono una scelta potenzialmente illimitata, sono facilmente reperibili e sono a basso costo. Il rischio di falsi positivi da reazioni irritative anziché allergiche non sembra rilevante, Nigge-man⁵⁰ ha valutato l'efficacia dei test eseguiti con alimenti (latte, uovo, soia e grano) diluiti 1:10 e i suoi risultati hanno escluso reazioni non specifiche negli APT.

Gli alimenti naturali possono essere utilizzati come tali se liquidi (es. latte e uovo), nel caso di polveri (ad es. farine di grano, legumi o frutta secca) possono essere inumiditi con una piccola quantità di fisiologica o acqua distillata (1 g/10 ml) per facilitarne l'applicazione e l'assorbimento nei dischetti oppure, nel caso di cibi solidi (ad es. verdure),

BOX 1: Atopy patch test con alimenti freschi. Atopy patch test with fresh food.

ALLERGENI (preferibilmente almeno uno per gruppo)	Latte: mucca, capra, pecora
	Uovo: gallina, oca, quaglia...
	Cereali: grano, farro, mais, avena, riso, orzo, segale, sorgo, teff, grano saraceno, amaranto, quinoa, chia
	Lieviti: birra, chimico, madre
	Pesce: merluzzo, sogliola, branzino, nasello, pagello, acciuga, triglia, sardina...
	Leguminose: soia, arachide, cece, fagiolo, lenticchia, pisello
	Liliacee: aglio, asparago, cipolla, porro
	Crucifere: cavolo (cappuccio, cavolfiore, cavolini di Bruxelles, verza, ...), rafano, rapa, ravanella, rucola
	Composite: carciofo, cicoria, lattuga, tarassaco
	Chenopodiacee e cucurbitacee: barbabietola rossa, spinaci, coste, zucca, zucchini, cetriolo
CONTROLLO	Ombrellifere: carota, finocchio, prezzemolo, sedano
	Solanacee: patata, pomodoro, melanzana, peperone
SEDE	Dischetto imbevuto di acqua distillata
SUPPORTO	Dorso
RIMOZIONE	Dischetti assorbenti 12 mm
LETTURA	Dopo 48 ore
INDICAZIONI AL PAZIENTE	A 72 ore
EFFETTI AVVERSI POSSIBILI	Evitare il bagno o la doccia e attività fisica importante fino alla lettura a 72 ore Sospendere trattamenti con antistaminici (normalmente 5 giorni prima), cortisonici e immunosoppressori per os in base alla dose e all'emivita del farmaco, cortisonici topici da 5-7 giorni e trattamenti con UV da 4 settimane
	Eruzioni irritative locali entro le 24 ore Orticaria da contatto diffusa Reazioni ritardate a distanza fino a 3 settimane Discromie nella sede delle reazioni positive

possono essere applicati direttamente in piccoli pezzi. La scelta degli alimenti dovrebbe essere orientata dalla dieta del paziente, ovviamente non devono mancare quelli principalmente assunti come latte, uovo e grano e a questi possono essere aggiunti altri tra quelli più comunemente consumati in base ai gruppi di appartenenza di proteine, vegetali e lieviti.

Zona di applicazione (Fig. 4)

Dorso superiore: nell'area delimitata dalle linee che passano in alto attraverso la spina scapolare, all'esterno dalla linea ascellare posteriore, medialmente alla linea che passa per le apofisi laterali delle vertebre e al di sopra della linea che attraversa le apofisi spinose della 8^a-9^a vertebra toracica. In alternativa, se la presenza di eritema o eczema cutaneo impediscono l'applicazione al dorso, i patch vengono applicate nella parte esterna del braccio o sulla superficie anteriore della coscia.

Tecnica di esecuzione (Fig. 4a-d)

- Applicazione di pannelli con le celle (piccoli dischi di alluminio o di plastica di diametro noto) su cui vengono applicati i differenti allergeni.
- È preferibile che sia garantita la presenza di una cella priva di allergene che agisca da controllo negativo.
- Applicare le strisce del test dal basso verso l'alto.
- Effettuare una leggera compressione manuale sul cerotto per assicurarne l'adesione alla pelle e distribuire in maniera adeguata gli apteni.

Interpretazione dei risultati (Fig. 5)

La sola presenza di eritema non è indice di una positività del test. La presenza dell'eritema deve essere associata alla presenza di un infiltrato, cioè alla presenza di una reazione cutanea palpabile.

Criteri di lettura⁵¹

-	Nessuna reazione	Negativo
?	Solo eritema, nessun infiltrato	Dubbio
+	Eritema, infiltrato	Reazione debole
++	Eritema, poche papule	Reazione presente
+++	Eritema, molte papule o papule diffuse	Reazione, molto forte
++++	Eritema, vescicole confluenti	Reazione intensa

Ringraziamenti

Nessuno.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Fonti di finanziamento

Nessuna.

Considerazioni etiche

Non pertinente.

Contribuito degli autori

Tutti gli autori dichiarano di aver contribuito alla realizzazione del manoscritto e ne approvano la pubblicazione.

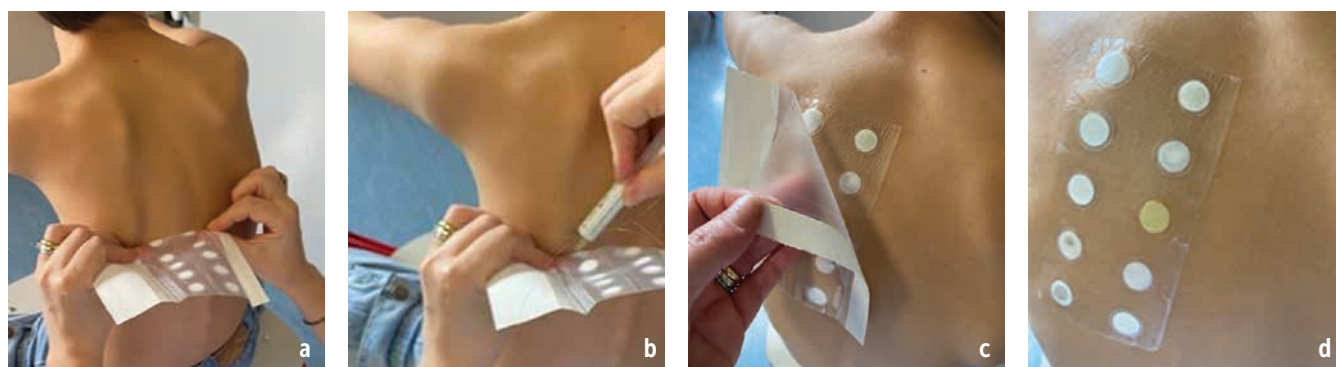


FIGURA 4a-d. Sequenza della tecnica di applicazione dei *patches*. *Sequence of patch test application technique.*

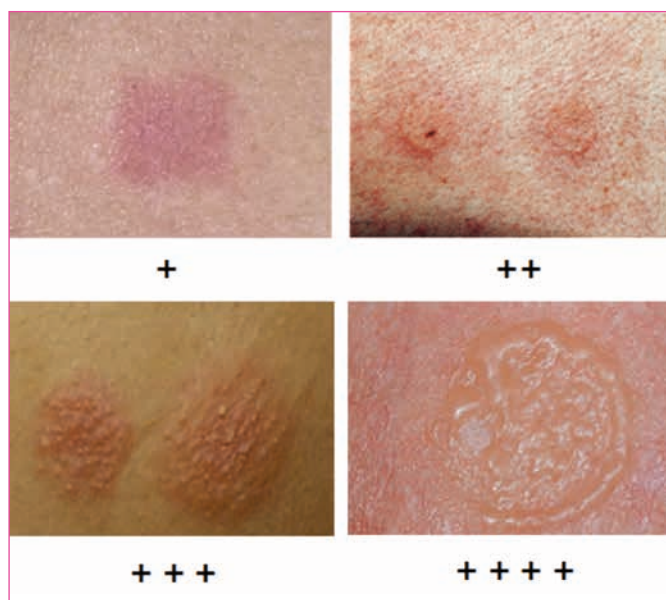


FIGURA 5. Come interpretare il risultato dell'atopy patch test (da Martelli et al., 2015, mod.)⁵². *How to interpret the atopy patch test results (from Martelli et al., 2015, mod.)⁵².*

Bibliografia

- ¹ Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and ana-phylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69:1008-1025. <https://doi.org/10.1111/all.12429>
- ² Calvani M, Anania C, Cuomo B, et al. Non-IgE- or mixed IgE/non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in the first years of life: old and new tools for diagnosis. *Nutrients* 2021;13:226. <https://doi.org/10.3390/nu13010226>
- ³ Meyer R, Lozinsky AC, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. *Allergy* 2020;75:14-32. <https://doi.org/10.1111/all.13947>
- ⁴ Wistokat-Wülfing A, Schmidt D, Darsow U, et al. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:513-521. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00510.x>
- ⁵ Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221. <https://doi.org/10.1111/cod.12432>
- ⁶ Uyesugi BA, Sheehan MP. Patch testing pearls. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:110-118. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8715-y>
- ⁷ Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and ana-phylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-1025. <https://doi.org/10.1111/all.12429>
- ⁸ Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111-1126. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>
- ⁹ Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, et al. Delayed- and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:53-58. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00760.x>
- ¹⁰ Pustisek N, Jaklin-Kekez A, Frkanec R, et al. Our experiences with the use of atopy patch test in the diagnosis of cow's milk hypersensitivity. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18:14-20.
- ¹¹ 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.003>
- ¹² Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007;62:738-743. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01351.x>
- ¹³ Luo Y, Zhang G-Q, Li Z-Y. The diagnostic value of APT for food allergy in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:451-461. <https://doi.org/10.1111/pai.13031>
- ¹⁴ Gayam S, Zinn Z, Chelliah M, et al. Patch testing in gastrointestinal diseases-a systematic review of the patch test and atopy patch test. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:e349-e351. <https://doi.org/10.1111/jdv.14923>

- 15 Cuomo B, Anania C, D'Auria E, et al. The role of the atopy patch test in the diagnostic work-up of non-IgE gastrointestinal food allergy in children: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2023;182:3419-3431. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04994-2>
- 16 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al.; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
- 17 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- 18 Zapatero RL, Alonso LE, Martin FE, et al. Food-protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:312-316. [https://doi.org/10.1016/s0301-0546\(05\)73249-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0546(05)73249-3)
- 19 Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, et al. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:351-355. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00418.x>
- 20 Järvinen 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;109:221-222. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.06.020>
- 21 Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol* 2011;11:82. <https://doi.org/10.1186/1471-230x-11-82>
- 22 Alves FA, Cheik MFA, De Napolis ACR, et al. Poor utility of the atopy patch test in infants with fresh rectal bleeding. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:161-162. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.06.005>
- 23 Sirin Kose S, Asilsoy S, Tezcan D, et al. Atopy patch test in children with cow's milk and hen's egg allergy: Do clinical symptoms matter? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020;48:323-331. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.03.002>
- 24 De Boissieu D, Waguet JC, Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003;142:203-205. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.92>
- 25 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;68:246-248. <https://doi.org/10.1111/all.12071>
- 26 Yukselen A, Celtik C. Food allergy in children with refractory gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Int* 2016;58:254-258. <https://doi.org/10.1111/ped.12779>
- 27 Kokkonen J, Ruuska T, Karttunen TJ, et al. Mucosal pathology of the foregut associated with food allergy and recurrent abdominal pains in children. *Acta Paediatr* 2001;90:16-21. <https://doi.org/10.1080/080352501750064824>
- 28 Kalach N, Soulaïnes P, de Boissieu D, et al. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1321-1326. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.033>
- 29 Canani RB, Nocerino R, Leone L, et al. Tolerance to a new free amino acid-based formula in children with IgE or non-IgE-mediated cow's milk allergy: A randomized controlled clinical trial. *BMC Pediatr* 2013;13:24. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-24>
- 30 Cudowska B, Kaczmarek M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. *Adv Med Sci* 2010;55:153-160. <https://doi.org/10.2478/v10039-010-0038-z>
- 31 Syrigou EI, Pitsios C, Panagiotou I, et al. Food allergy-related paediatric constipation: the usefulness of atopy patch test. *Eur J Pediatr* 2011;170:1173-1178. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1417-6>
- 32 Mowszet K, Matusiewicz K, Iwańczak B. Value of the atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:403-409. <https://doi.org/10.17219/acem/37136>
- 33 Boonyaviwat O, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, et al. Role of atopy patch test for diagnosis of food allergy-related gastrointestinal symptoms in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:737-741. <https://doi.org/10.1111/pai.12382>
- 34 Calvani M, Anania C, Bianchi A, et al. Update on food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Acta Biomed* 2021;92:1-16. <https://doi.org/10.23750/abm.v92is7.12394>
- 35 Ruffner MA, Spergel JM. Non-IgE mediated food allergy syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:452-454. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.04.014>
- 36 Cianferoni A. Non-IgE mediated food allergy. *Curr Pediatr Rev* 2020;16:95-105. <https://doi.org/10.2174/1573396315666191031103714>
- 37 Labrosse R, Graham F, Caubewt JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update. *Nutrients* 2020;12:2086. <https://doi.org/10.3390/nu12072086>
- 38 Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol* 2015;135:1114-1124. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.025>
- 39 Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Correction to: Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy* 2018;8:4. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0189-0>
- 40 Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:9-15. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)70277-4](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)70277-4)
- 41 Roehr C, Reibel S, Ziegert M, et al. Atopy patch test together with level of specific IgE reduces the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-553. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.112849>
- 42 Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-285. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00464.x>
- 43 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;110:515-516. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126659>
- 44 Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:496-502. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.03.018>
- 45 Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, et al. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:280-282. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181d1b107>

- ⁴⁶ Syrigou E, Angelakopoulou A, Zande M, et al. Allergy-test-driven elimination diet is useful in children with eosinophilic esophagitis, regardless of the severity of symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:323-329. <https://doi.org/10.1111/pai.12389>
- ⁴⁷ Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-467.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.021>
- ⁴⁸ Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336-343. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61151-9](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61151-9)
- ⁴⁹ Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:509-511. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.016>
- ⁵⁰ Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053-1058. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.120192>
- ⁵¹ Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WH, et al. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:285-289. <https://doi.org/10.1007/s11882-004-0072-7>
- ⁵² Martelli A, Berni Canani R. Il punto sull'atopy patch test per alimenti nel bambino. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2015;(3):14-19.