

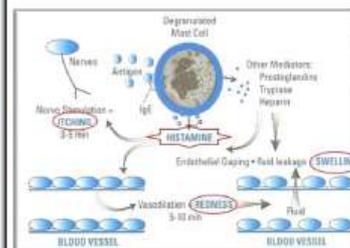
PRICK TEST



- **Elevata accuratezza**
- **Semplicità di esecuzione ed interpretazione**
- **Minima invasività**
- **Rischio quasi nullo di effetti collaterali**
- **Costi modesti**

PRICK TEST: *Meccanismo Fisiopatologico*

- Principio generale di verificare se sulla superficie dei mastociti sono presenti IgE specifiche per l'allergene in questione.
- Reazione reaginica o IgE mediata
- Allergene (penetrato attraverso la cute mediante la lancetta) raggiunge il mastocita e si lega a 2 IgE adiacenti (cross-linking), attiva la degranulazione con liberazione dei mediatori (istamina e altri)
- Istamina induce vasodilatazione, aumento permeabilità vasale, essudazione plasmatica e formazione dell'eritema e del pomfo



PRICK TEST: Età

- Possono essere eseguiti a qualsiasi età
(dal primo mese già reattività cutanea istamina)
- Al di sotto dei 3 aa:
 - ↓ Numero mastociti cute
 - ↓ Numero di recettori per le IgE
 - ↓ Rilascio di mediatori
 - ↓ Produzione di IgE da parte del Linfocita B
 - ↓ Reattività cutanea all'istamina



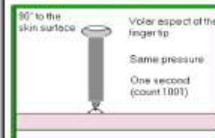
PRICK TEST: Metodologia - Lancette

- Lancette per puntura epicutanea
- Preferibile usare lancetta sterile monouso (punta di 1 mm tipo Morrow Brown) effettuando una puntura perpendicolare alla cute (quantità di estratto che mediamente entra nella cute è di 0.016 μ /l)
- Esistono lancette con punta più lunga che necessitano di una puntura con inclinazione di 45° rispetto alla cute che va innalzata senza far fuoriuscire sangue
- Multitest meno utilizzati in pediatria



PRICK TEST: *Metodologia* – *Esecuzione*

- Superficie volare avambraccio (maggior numero di mastociti – fino a 3cm dalla piega del gomito e 5cm dal polso)
- Pulizia cute (alcool per «sgrassare» cute)
- Allergeni a distanza di 3 cm in senso trasversale e longitudinale (nel bambino non oltre i 10 per avambraccio)
- Lancetta punta 1mm → 90° (1 per ogni Allergene)
- Lancetta punta più lunga (tipo pungidito) → 45°
- Eseguire sempre controllo positivo (Istamina) e negativo (Soluzione glicerosalina)
- Mettere segno per identificare allergene
- Asciugare dopo circa 1 minuto (tamponando e non strofinando)
- Leggere il risultato dopo 15-20 minuti



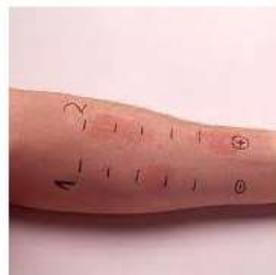
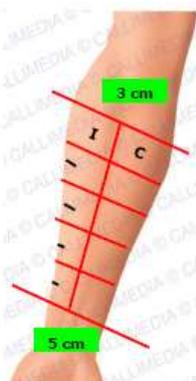
PRICK TEST: *Metodologia* – *Lettura Qualitativa*

Risposta	Lettura	Esito
-	Reazione uguale al controllo negativo	Negativo
+	Reazione da meno di 1/2 fino a 1/4 rispetto a quella indotta dall'istamina cloridrato	Negativo
++	Reazione minore (fino a 1/2) rispetto a quella indotta dall'istamina cloridrato	Positivo
+++	Reazione da meno del doppio fino a una uguale a quella indotta dall'istamina cloridrato	Positivo
++++	Reazione doppia o superiore al doppio di quella indotta dall'istamina cloridrato	Positivo



PRICK TEST: *Metodologia* – *Lettura Quantitativa*

- **POSITIVO** → diametro medio \geq di 3 mm ($D_{max} + D_{min} / 2$)
→ l'area del pomfo \geq di 7 mm²
(non viene considerata la risposta all'istamina)
- **SKIN INDEX** → rapporto tra il diametro medio del pomfo indotto dall'allergene e quello dall'istamina per non sottostimare una sensibilizzazione specie nelle età più piccole



PRICK TEST: Metodologia – Farmaci da evitare

Drug	Suppression 0: no evidence (+) possible, + : slight ++ : medium, +++ : strong	Abstinence before testing	Drug	Suppression 0: no evidence (+) possible, + : slight ++ : medium, +++ : strong	Abstinence before testing
Antihistamines			Other systemic drugs		
1st generation H1-blocker	+++	> 7 days	Omalizumab	++	> 4 weeks
Hydroxyzine	+++	7 days	Leukotriene receptor antagonist	0	∅
2nd generation H1-blocker	+++	7 days	Cyclosporin A	0	∅
Cetirizine, Loratadine, etc.	+++	> 5 days	Theophylline	0	∅
Netastfen	+++	> 5 days	Antidepressants		
H2-blocker	0-+	∅	Doxepin	++	7 days
Glucocorticosteroids			Desipramine	++	3 days
Topical (in test area)	+	> 1 week ¹	SSRI: Citalopram, Fluoxetine, Sertraline	0	∅
Nasal	0	∅	β-adrenergic agonists	0	∅
Inhaled	0	∅	Salbutamol, Salmeterol, Bambuterol,	0	∅
Systemic/short term (up to 10 days)	0 / (+)	> 3 days	Terbutaline	0	∅
< 50 mg/d Prednisolone-equivalent	0 / (+)	> 3 days			
> 50 mg/d Prednisolone-equivalent	(H)	> 1 week ²			
Systemic/long term (more than 10 days)					
< 10 mg/d Prednisolone-equivalent	0	∅			
> 10 mg/d Prednisolone-equivalent	0	> 3 weeks ²			
Topical calcineurin inhibitors	+	> 1 week			



REVIEW

The skin prick test – European standards



PRICK TEST: Metodologia – Controindicazioni

- **Iperreattività cutanea (dermografismo)**
- **Dermatite Atopica estesa**
- **Patologie cutanee estese anche non di natura allergica**
- **Orticaria acuta in atto**
- **Cute non sana nei distretti interessati (abrasioni – ustioni - grattamento)**
- **Malattia allergica grave in fase acuta**

PRICK TEST: *Metodologia* – *Falsi Negativi*

- Iporeattività cute → Età - Farmaci
- Iporeattività cute dopo una reazione intensamente positiva (refrattarietà 24-48 ore)
- Presenza IgE specifiche per uno specifico allergene solo nell'organo interessato (Mucosa nasale - congiuntivale)
- Estratti inattivi (conservazione non adeguata – scadenza)
- Tipo di lancetta non adeguata – Scarsa penetrazione cutanea dell'allergene per pressione non adeguata
- Sede del test

PRICK TEST: *Metodologia* – *Falsi Positivi*

- Iperreattività cute → Orticaria in atto
- Estratti troppo concentrato (non standardizzato)
- Inquinamento estratto (scambio flaconcini – scambio contagocce)
- Utilizzare una lancetta per più test asciugando la punta (la lancetta deve essere cambiata dopo ogni singolo test)
- Trasporto di una goccia di allergene da una zona all'altra durante il test o durante l'asciugatura
- Eccessiva vicinanza tra le gocce (<2cm) (riflesso assonico determina liberazione neuropeptidi che inducono reazione infiammatoria nella zona circostante)

PRICK TEST: *Metodologia* – *Rischi*

- **Eventi avversi rarissimi**
- **Reazione locale ampia non rara / Reazione ritardata e prolungata più rara**
- **Reazioni segnalate 0.03-0.04%.**
 - Maggioranza di reazioni non allergiche (Lipotimia – Malessere)**
 - Reazioni allergiche lievi (Orticaria – Broncospasmo – Ipotensione)**
- **Nei bambini reazioni più frequenti con Prick by Prick e in presenza di dermatite**
- **Negli adulti reazioni più frequenti in asmatici con forte positività al prick test**
- **1 caso fatale in un adulto asmatico sottoposto a 90 test contemporaneamente**
- **6 casi fatali in bambini → test cutanei intradermici**

PRICK TEST: *Metodologia* – *Precauzioni*

- **Bambini < 6m se dermatite atopica diffusa**
- **Storia precedente di anafilassi con l'allergene da testare**
- **Asma bronchiale grave (non controllata)**
- **Sintomi allergici gravi in atto**
- **Prick by Prick (eventuale test senza puntura per 2-3 minuti)**
- **Test con lattice**
- **Test con estratti non standardizzati**
- **Effettuare l'esame sempre in ambiente ambulatoriale e in presenza di un medico**
- **Avere sempre a disposizione farmaci e presidi per fronteggiare una reazione grave**

PRICK TEST: *Interpretazione*

	MALATTIA +	MALATTIA -
TEST +	VP	FP
TEST -	FN	VN

- **SENSIBILITA'** → $VP/VP+ FN \times 100$
- **SPECIFICITA'** → $VN/VN+ FP \times 100$
- **SENSIBILITA'**: tanto più alta quanto minore è il numero dei falsi negativi
- **SPECIFICITA'**: tanto più alta quanto minore è il numero dei falsi positivi

Valore Predittivo Negativo (VPN): probabilità che un test negativo corredi con una tolleranza

Valore Predittivo Positivo (VPP): probabilità che un test positivo corredi con una malattia

PRICK TEST: *Interpretazione*

- Test positivo non significa sempre allergia
- I concetti di Atopia – Sensibilizzazione – Allergia non si identificano (30-35% Atopici non presentano una malattia allergica)
- Il numero degli allergeni positivi non indica il numero delle allergie
- Un prick test positivo per un allergene non significa necessariamente che il soggetto abbia dei sintomi scatenati da quel determinato allergene



PRICK TEST: *Interpretazione*

- **SENSIBILITA'** verso Allergeni Alimentari → 30 - 90%
- **SPECIFICITA'** verso Allergeni Alimentari → 20 - 60%

- **SENSIBILITA'** verso Allergeni Inalatori → 80 - 97%
- **SPECIFICITA'** verso Allergeni Inalatori → 70 - 95%

REVIEW
The skin prick test – European standards

Clinical and Translational Allergy

PRICK TEST: *Interpretazione*

- **VALORE PREDITTIVO POSITIVO (VPP)** → circa 50%
- **VALORE PREDITTIVO NEGATIVO (VPN)** → 90-95%

The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis Soares-Weiser et al. Allergy 2014

PRICK by PRICK: *Metodologia – Esecuzione*

- Possibile causa di **FALSA NEGATIVITA'** del prick test è dovuta alla perdita di frazioni antigeniche nel processo di allestimento degli estratti industriali (particolare labilità di alcuni allergeni alimentari, soprattutto vegetali)
- I cibi freschi, specie frutta e verdura, ma anche altri alimenti, mostrano quindi spesso una potenza maggiore rispetto agli estratti commerciali
- Gli alimenti devono essere freschi e non congelati o in scatola per la possibile perdita di alcune proprietà allergizzanti
- Il grado di maturazione di un alimento varia la sua allergenicità → alimento testato deve essere nelle condizioni in cui viene mangiato

Test su sangue

RAST

La metodologia RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*) è stata inventata e commercializzata nel 1974.

Se il siero contiene anticorpi specifici IgE, questi anticorpi si legheranno all'allergene formando un complesso IgE-allergene.

Anticorpi anti-IgE umane radiomarcate vengono aggiunti al complesso IgE-allergene, con gli allergeni già associati al materiale insolubile.

Gli anticorpi anti IgE umane non legati vengono lavati via.

La quantità di radioattività è a questo punto proporzionale al contenuto nel siero di IgE specifiche per quell'allergene.

Allergene	IU/ml	Classe
• Dermatophagoides pteronyssinus [D1]	17.1	3.9
• Dermatophagoides farinae [D2]	9.8	3.4
• Acario siro [D70]	0.00	0.0
• Polvere di Casa [HX]	0.36	1.0
• Alternaria alternata [M6]	0.36	1.0
• Aspergillus fumigatus [M3]	0.00	0.0
• Cladosporium herbarum [M2]	4.3	3.0
• Epitelio di gatto [E1]	0.00	0.0
• Forfora di cane [E5]	0.25	0.7
• Graminacee [Gx6]	0.00	0.0
• Mix pollini d'erba [WX8]	0.00	0.0
• Veleno d'api- Apis mellifera [I1]	0.00	0.0
• Veleno di vespe- Vesputa species [I3]	0.00	0.0
• Lattice di gomma [K82]	0.00	0.0
• Betulla-Betula verrucosa [T3]	0.00	0.0
• Acero- Acer negundo [T1]	0.00	0.0
• Pioppo- Pop. deltoides [T14]	0.00	0.0
• Quercia- Quercus alba [T7]	0.00	0.0
• Olivo- Olea europaea [T9]	0.43	1.2
• Platano- Plat. acenfolio [T11]	0.20	0.5
• Controllo [Cet]	>100	6.0



* Controllo [Cet]
 dove risultato negativo elevato a conferma della validità del test.

IgE specifiche

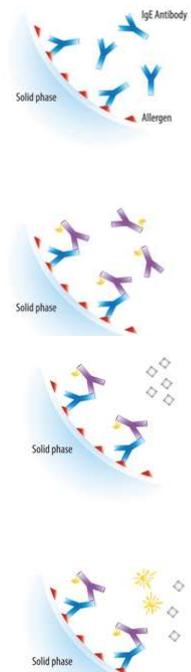
Nel 1989 è iniziata la sostituzione del test RAST con un test cui è stato dato il nome di test ematico ImmunoCAP IgE specifico, che in letteratura è stato anche definito come CAP RAST, CAP FEIA (Fluor-Enzyme-Immuno-Assay).

Questo nuovo test ha sostituito il RAST originale in circa l'80% dei laboratori clinici del mondo, in cui viene eseguito il test IgE specifiche.

La nuova versione del test, con metodica fluoroenzimatica anziché radio-immunologica, garantisce inoltre una migliore sicurezza degli operatori e riduce significativamente l'impatto ambientale per lo smaltimento dei reattivi usati.

Esame più sensibile rispetto al prick test.

Non è sempre necessario che il paziente interrompa un trattamento con antistaminici e possono essere eseguiti anche se le condizioni della cute (a causa ad esempio di eczema) sono così estese da rendere impossibile l'esecuzione dei test allergologici cutanei.



Step 1: L'allergene, la componente allergenica oppure una miscela bilanciata degli allergeni inalanti pertinenti, accoppiati in modo covalente alla fase solida, reagiscono con l'IgE specifica nel campione di siero del paziente.

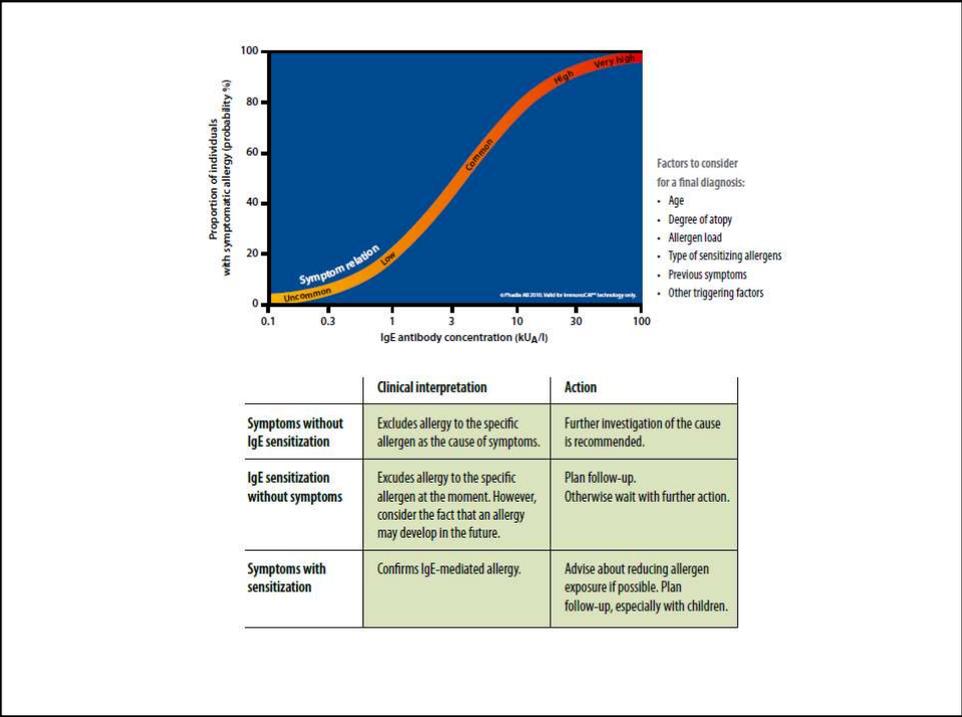
Step 2: Dopo la rimozione mediante lavaggio delle IgE non specifiche, vengono aggiunti anticorpi anti-IgE etichettati con enzimi per formare un complesso.

Step 3: Dopo l'incubazione, l'anti-IgE etichettato con enzimi non legato viene rimosso mediante lavaggio e il complesso legato viene quindi incubato con un agente di sviluppo.

Step 4: Dopo la conclusione della reazione, viene misurata la fluorescenza dell'eluato. Ad una maggiore fluorescenza corrisponde un quantitativo maggiore di IgE specifica nel campione.



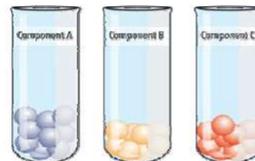




Allergeni molecolari

La tradizionale diagnostica allergologica basata sull'utilizzo degli estratti allergenici (Prick test e RAST) viene pertanto **affiancata** dalla disponibilità di ricercare le diverse componenti molecolari con l'utilizzo di allergeni specifici ottenuti con tecnica ricombinante (**ISAC 112 allergeni** provenienti da 51 fonti allergeniche)

Component Resolved Diagnostics (CRD)

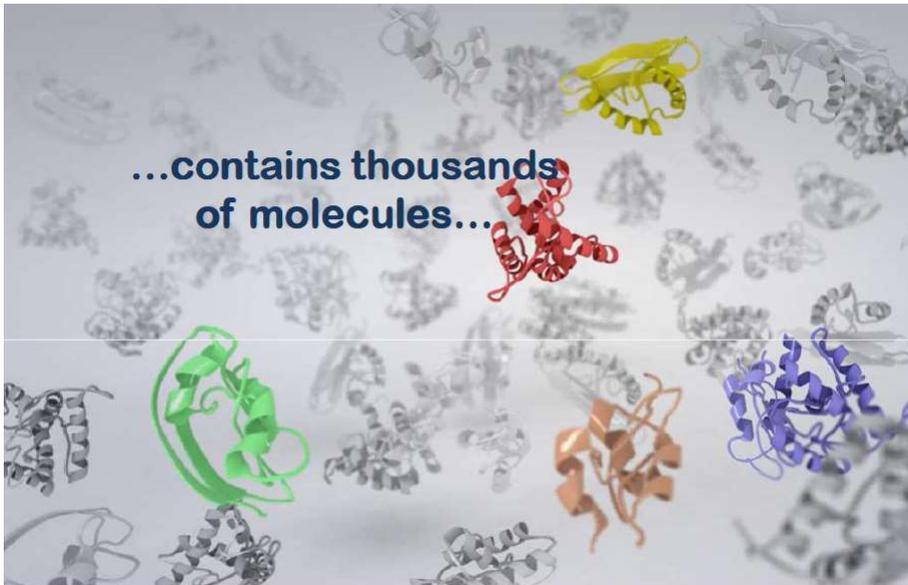


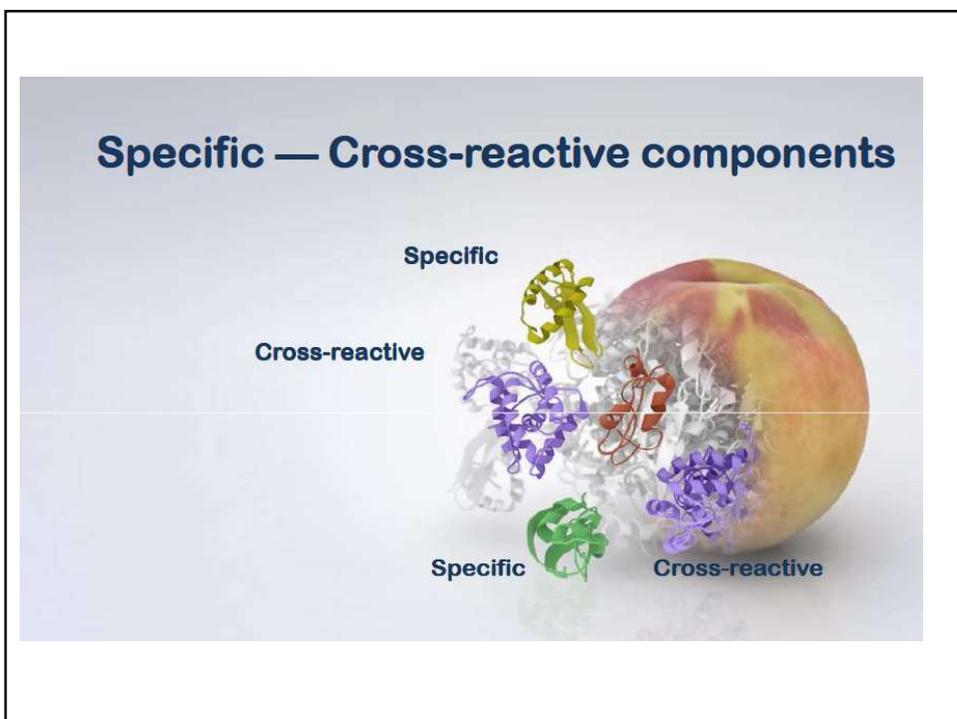
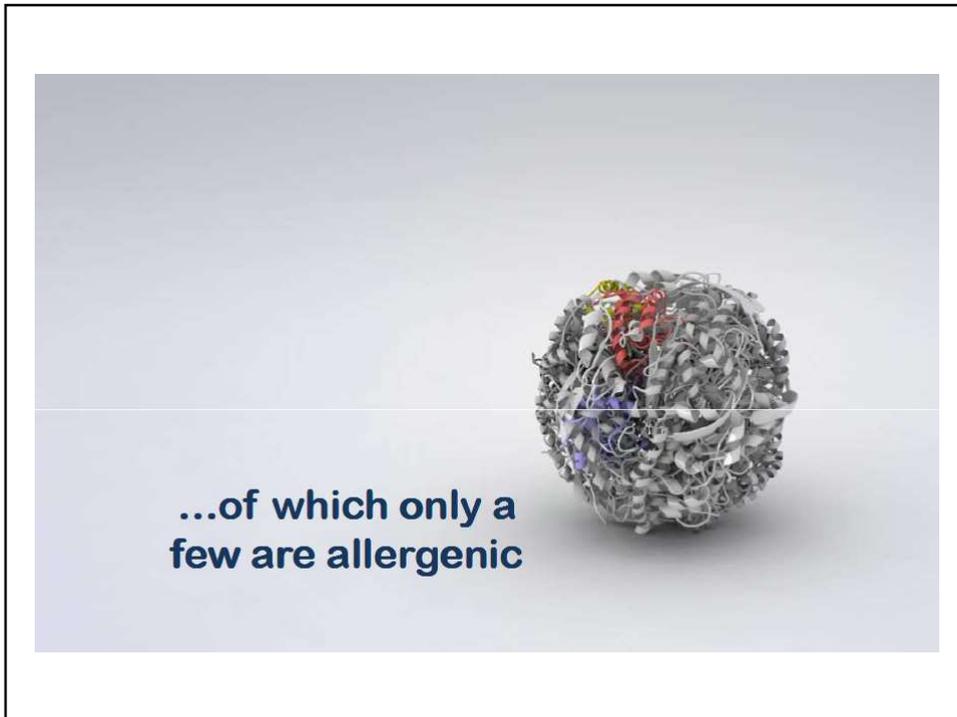
La caratteristica peculiare di tali molecole allergeniche è quella di rappresentare classi molecolari di appartenenza indipendentemente dalla fonte biologica di provenienza (vegetale e/o animale, pneumo e/o trofo allergeni).

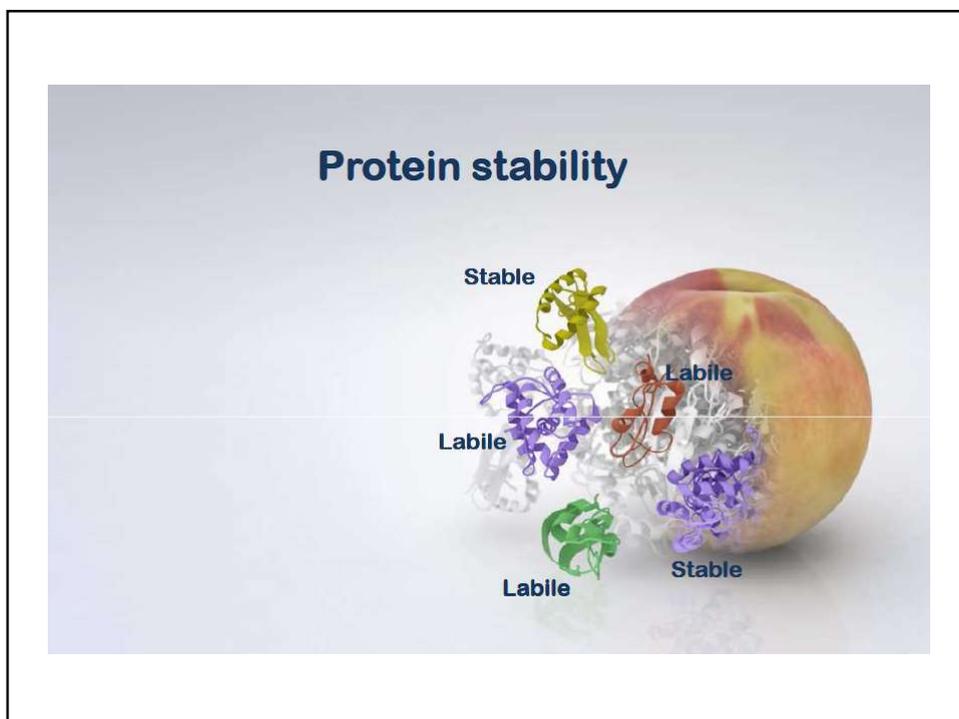
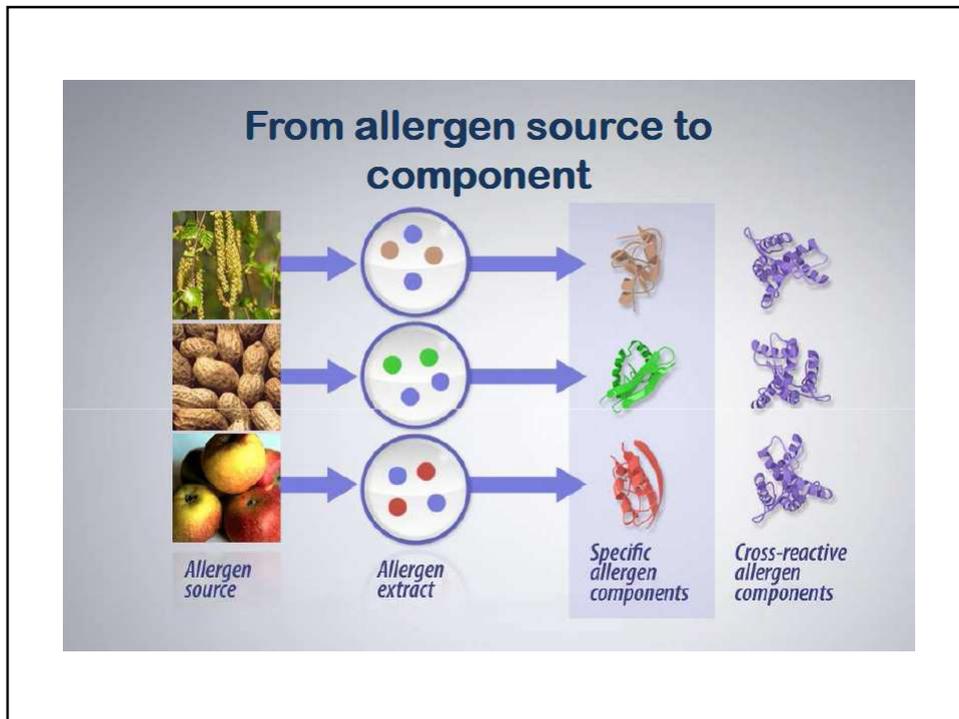
An allergen source...



**...contains thousands
of molecules...**



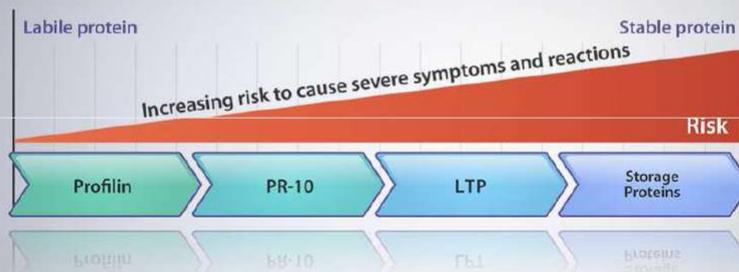


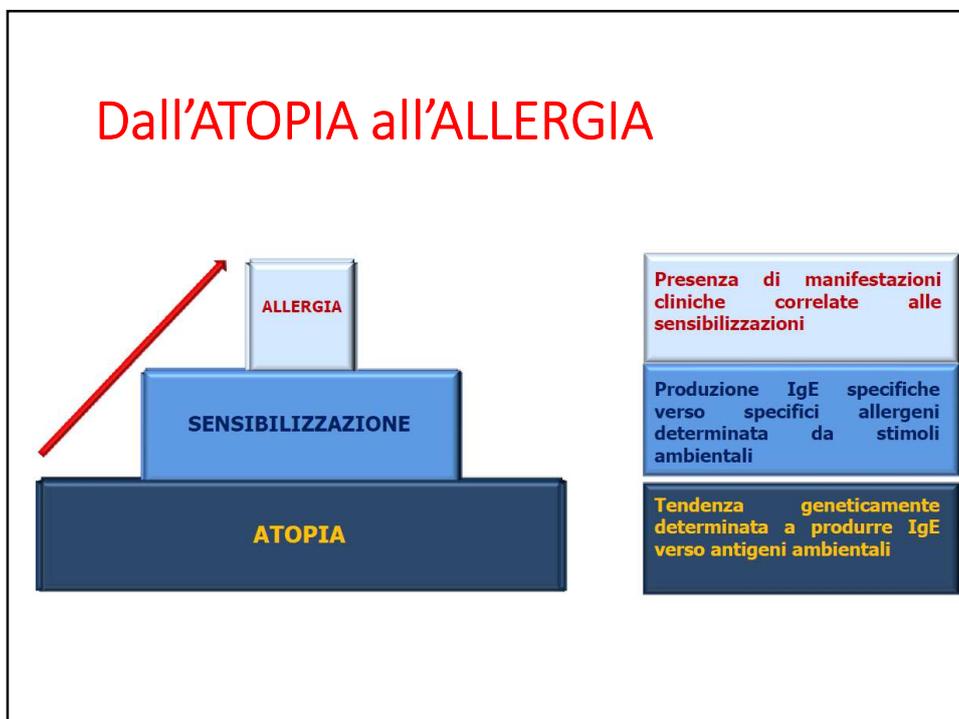
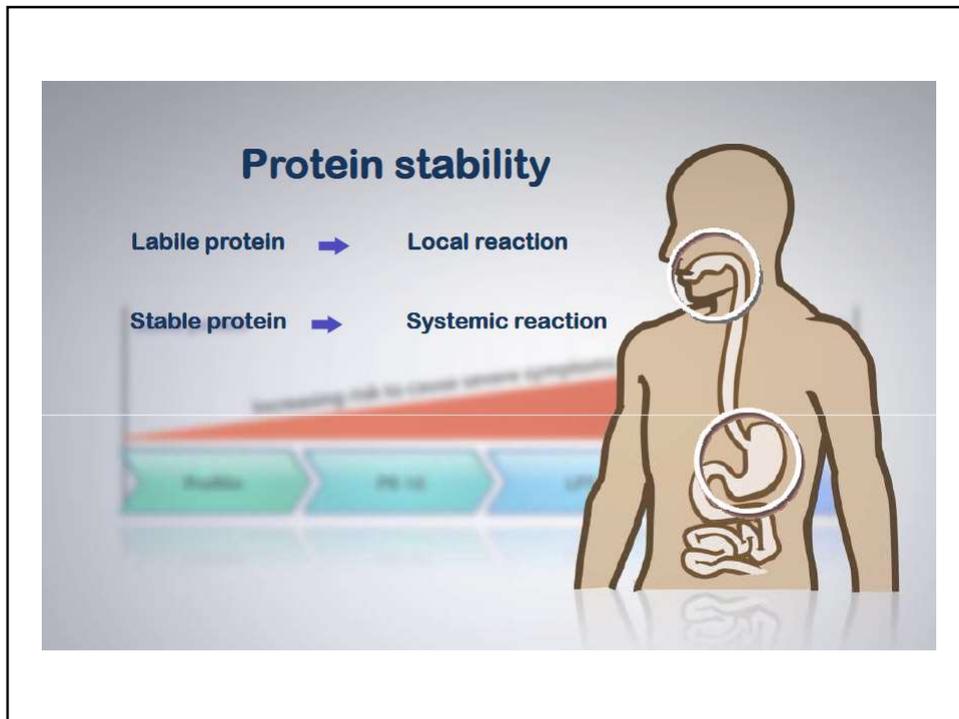


Main protein families containing plant food allergens

<i>Protein family</i>	<i>Stability</i>	<i>Clinical symptoms</i>
<i>Storage proteins</i>	<i>High</i>	<i>Systemic reactions common</i>
<i>Lipid Transfer Proteins</i>	<i>High</i>	<i>Systemic reactions common</i>
<i>PR-10 proteins</i>	<i>Low</i>	<i>Mainly local reactions</i>
<i>Profilins</i>	<i>Low</i>	<i>Mainly local reactions</i>

Risk assessment





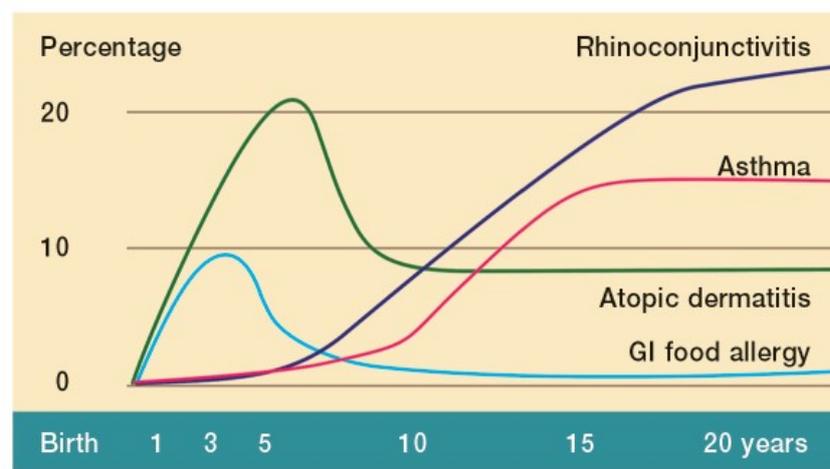
Dall'atopia all'allergia

The Allergic March

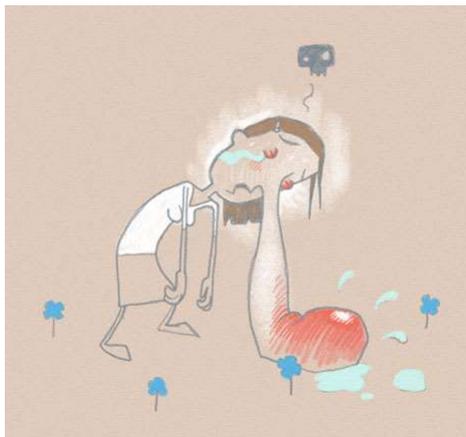
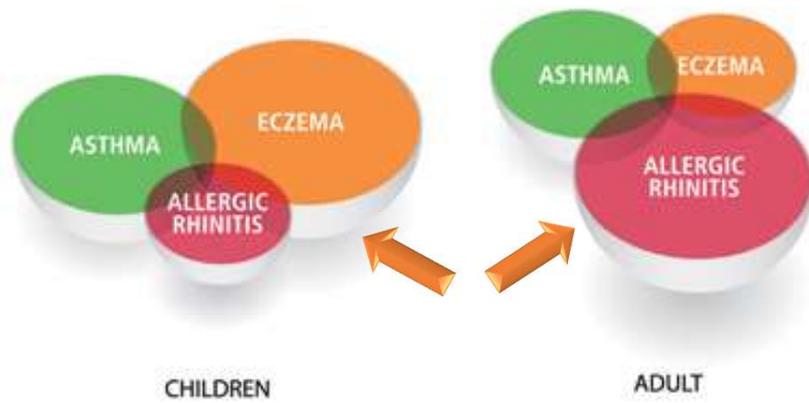


L'atopia tende ad esprimersi clinicamente con malattie allergiche diverse a seconda dell'età

Allergies over the years



Distribution of Eczema, Asthma, and Allergic Rhinitis in School Children and Adults



RINITE ALLERGICA



Allergic
Rhinitis and its
Impact on
Asthma



PROGETTO MONDIALE ARIA

Linee-Guida Italiane
Modena, Marzo 2014



GARD Participant

Le ragioni per creare linee guida per la gestione della rinite allergica



- La rinite allergica è un problema sanitario globale che colpisce dal 5 al 35 % della popolazione.
- La sua prevalenza è tendenzialmente in aumento.
- Pur non essendo sempre una malattia grave, la rinite influisce sulla vita sociale ed altera le prestazioni scolastiche e lavorative.
- I costi socio sanitari sono rilevanti.
- La rinite si associa spesso all'asma e costituisce fattore di rischio per la sua insorgenza. Oltre all'asma possono associarsi alla rinite numerose altre co-morbilità.
- La divulgazione e l'applicazione delle linee guida sono in grado di migliorare la gestione dei pazienti.



DEFINIZIONE-PATOGENESI
CLASSIFICAZIONE
EPIDEMIOLOGIA
CLINICA E DIAGNOSTICA
IMPATTO SULLA QoL
TRATTAMENTO
IMPATTO SULL'ASMA

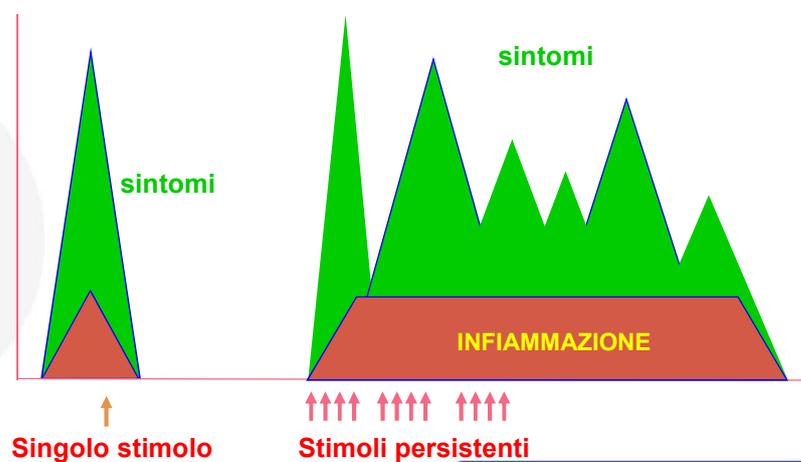
DEFINIZIONE DI RINITE ALLERGICA



Patologia della mucosa nasale indotta da un' infiammazione IgE-mediata conseguente all'esposizione allergenica.

E' caratterizzata clinicamente da rinorrea, starnuti, prurito e ostruzione, reversibili spontaneamente o in seguito a terapia.

Se lo stimolo allergenico è protratto nel tempo (come nell' esposizione naturale), l' infiammazione allergica diventa cronica. L' infiammazione mucosale è in larga parte responsabile dell' ostruzione



“Chronic Allergic Respiratory Syndrome”

«One way, one disease»

Allergic rhinitis Nasal congestion (edema, mucus, nasal polyps)

Nasal inflammation

Inhaled allergen

Asthma Airway inflammation (edema, mucus)

Airway constriction and hyperreactivity

Obstructive sleep apnea

Decreased nasopharyngeal area

Tonsillar and adenoidal enlargement

Mast Cell

B Cell

IgE

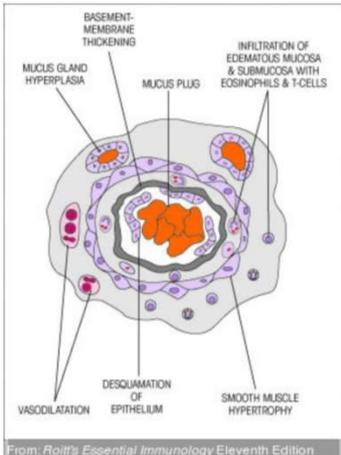
Chronic allergic respiratory syndrome. Adapted from Stokes JR, Casale T. Allergic rhinitis, asthma and Obstructive sleep apnea - the link. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, editors. Allergy Frontiers. Vol. 3. 2009. p. 129-140.

ARIA: comorbidità

- Circa il 40% presenta congiuntivite, specie nelle pollinosi
- >50% sinusite
- Può coesistere eczema atopico (bambino)
- Comune l'otite media
- ASMA

Allergy 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160

40-50% AR pts have asthma



The diagram illustrates the histological changes in an asthma-affected airway. Key features include: **Basement membrane thickening**, **Mucus gland hyperplasia**, **Mucus plug**, **Infiltration of edematous mucosa & submucosa with eosinophils & T-cells**, **Desquamation of epithelium**, **Smooth muscle hypertrophy**, and **Vasodilatation**. The diagram is credited to *From: Roitt's Essential Immunology Eleventh Edition*.

**Up to 70-80%
of all asthmatic patients have AR**



The illustration shows a row of human figures. The first seven figures are green and textured, representing asthmatic patients with allergic rhinitis (AR). The last three figures are solid blue, representing asthmatic patients without AR. This visualizes that approximately 70-80% of asthmatic patients also have AR.