

L'associazione tra sintomo e ricerca delle IgE specifiche nei pazienti allergici

G. De Renzi^a, E. Reverso Giovantin^a, J. Nuzzo^a, M. Contarini^a, P. Marin^a, G. Feyles^b, G. Buzio^c, N. Siclari^d, G. Chiaradia^e, A. Mannocci^e, G. La Torre^e

^aLaboratorio di Patologia Clinica, Ospedale di Chieri

^bAmbulatorio di Allergologia, Ospedale di Chieri

^cAmbulatorio di Allergologia, Ospedale di Carmagnola

^dLaboratorio di Patologia Clinica, Ospedale di Carmagnola

^eLaboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto di Igiene Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Riassunto

Premesse. Nei pazienti con sospetta patologia allergica il percorso diagnostico prevede la ricerca di IgE specifiche come test di conferma dopo le indagini clinico-anamnestiche, e dopo aver eseguito esami *in vivo* (ad es. prick test). In molti casi, però, sono richieste come primo approccio diagnostico. La loro positività tuttavia va valutata sempre criticamente, in particolare in relazione alla varietà dei sintomi e al livello quantitativo riscontrato. Nel nostro studio abbiamo voluto indagare la relazione tra sesso, età e familiarità e le patologie allergiche, e soprattutto evidenziare i rapporti che vi sono tra la sensibilità a diverse famiglie di allergeni e la sintomatologia clinica.

Metodi. Per 400 pazienti con sospetta patologia allergica si sono dosate le IgE specifiche per gruppi di allergeni comuni. Si è poi usato il test del chi-quadrato per valutare l'associazione fra la positività delle IgE e i seguenti parametri clinico-anamnestici: età, sesso, familiarità, e sintomatologia, suddivisa in 4 gruppi (oculo-congiuntivali, respiratori, cutanei, shock). Infine si è valutata l'associazione delle sintomatologie con livelli diversi di IgE, arbitrariamente suddivisi in "basso", "medio" e "alto" titolo.

Risultati. I risultati ottenuti evidenziano un'associazione significativa tra l'età e tre famiglie di

allergeni (alimenti, graminacee e alberi), e fra il sesso maschile e la positività verso il veleno di imenotteri. Per quanto riguarda la sintomatologia, i pazienti con segni respiratori sono sensibili a quasi tutti gli allergeni, tranne il veleno di imenotteri; i sintomi cutanei sono associati significativamente con la positività verso gli alimenti; lo shock anafilattico correla unicamente con il veleno di imenotteri. I pazienti con sintomi congiuntivali sono prevalentemente positivi verso le graminacee. È stata infine constatata l'assenza di differenze significative nell'associazione fra sintomatologie e diverso titolo delle IgE, ad eccezione del gruppo di pazienti con shock anafilattico.

Conclusioni. Le associazioni statisticamente significative da noi trovate tra i vari parametri clinico-anamnestici e la positività alle IgE verso specifiche famiglie di allergeni mostrano che nei pazienti con forte sospetto di patologia allergica è l'anamnesi clinica a dover guidare la ricerca di specifici sottogruppi di IgE e la corretta interpretazione dei risultati di laboratorio. In questo contesto, nei pazienti con determinati cortei sintomatici, il riscontro di livelli di IgE anche bassi è comunque da ritenersi una conferma del sospetto diagnostico.

Summary

The association between symptom and the search for specific IgEs in the allergic patients

Background. Currently, patients affected by allergic pathologies are detected through physical examination and prick test, followed by the measurement of specific IgE levels in serum, for confirmation. In many cases however, a search for specific IgEs is the first dia-

gnostic approach used. In this case, a positive result needs careful subsequent evaluation, involving clinical examination and the measurement of serum IgE levels. To understand what clinical and anamnestic data could be useful for diagnosis, we assessed the relationships between allergic pathologies and age, gender and familiarity. We also studied the correlation between sensitivity to various allergens and the presence of allergic

symptoms.

Methods. The levels of specific IgEs against common groups of allergens were measured for 400 patients having a supposed allergy. The chi-square test was then used to assess the association between positive IgEs and the following anamnestic and clinical parameters: age, gender, familiarity and symptoms, subdivided into 4 groups (oculus-conjunctivitis, respiratory symptoms, cutaneous symptoms and shock). The same approach was also used to study the associations between allergic symptoms and the levels of IgEs, arbitrarily subdivided into high, medium and low titer.

Results. We found a significant association between age and three allergens (food, graminaceae and tree), and between male gender and sensitivity to hymenoptera venoms. For clinical symptoms, we found that: (i) patients with respiratory symptoms are sensitive to al-

most all allergens except hymenoptera venoms; (ii) cutaneous symptoms are associated with positivity for food; (iii) anaphylactic shock only correlates with hymenoptera venoms; (iv) patients with oculus-conjunctivitis are predominantly sensitive to graminaceae. Finally, we found that there is no significant difference in the correlation between symptoms and high versus low IgE titer, except for patients with shock.

Conclusions. The statistically significant associations between the various anamnestic and clinical parameters and specific allergen sensitivity show that clinical anamnesis is essential to guide the specific IgE investigation and to help in the correct evaluation of the observed IgE levels. In fact, even low IgE levels in patients with specific symptoms provide a positive evidence for the supposed diagnosis.

Key words: allergic pathologies; specific IgEs; IgE levels.

Introduzione

Il dosaggio delle IgE specifiche è un esame introdotto nella routine clinica a partire dai primi anni settanta del XX secolo quando nei laboratori è stato possibile effettuare la ricerca con il metodo RAST (Radioallergosorbent test)^{1,2}. Questo tipo di indagine, come tutti i test di laboratorio, è in continua evoluzione sia per il tipo di metodica applicata, sia per quanto riguarda l'interpretazione clinica da attribuire ai risultati ottenuti "in vitro"³⁻⁹. Attualmente il ruolo della ricerca di laboratorio delle IgE specifiche sembra abbastanza ben delineato¹⁰. Esse, infatti, dovrebbero essere dosate in maniera "mirata" nei pazienti sospetti allergici solo come test di conferma dopo le indagini clinico-anamnestiche, e dopo aver eseguito esami "in vivo" (ad es. prick test) secondo quanto raccomandato dall'OMS. Tuttavia, esistono situazioni in cui le prove cutanee possono dare reazioni dubbie oppure non possono essere eseguite (a causa di terapie con antistaminici; per scarsa "compliance" del paziente, ad esempio bambini; per scarsa reattività delle cute, ad esempio negli anziani; per timore di evocazione di shock anafilattico, per esempio da estratti di veleni di imenotteri, ecc.). In tali situazioni la ricerca delle IgE diviene pertanto un'indagine dirimente se non addirittura il primo ed unico approccio diagnostico a sostegno del sospetto clinico e anamnestic.

Per questi pazienti, però, un'eventuale positività va valutata sempre criticamente poiché esistono molti fattori, più o meno complessi, che possono invalidare l'interpretazione del dato di laboratorio. Innanzitutto vi è la questione, tuttora irrisolta, relativa alla mancanza di uniformità tra le risposte ottenute con le metodiche di laboratorio più comunemente usate e la possibilità di utilizzare calibratori standardizzati; in secondo luogo vi è l'effetto del fenomeno della cross-reattività degli allergeni utilizzati¹¹⁻¹³; infine, vi è la problematica legata

al livello quantitativo riscontrato nel dosaggio delle IgE specifiche. La "quantità" di IgE ritrovata, infatti, è convenzionalmente rapportata ad una scala di valori i cui "livelli di range" sono composti da ben sei classi (da 1 alla 6).

L'opinione comunemente diffusa è che un alto titolo di positività alle IgE abbia una maggiore probabilità di accertare una patologia allergica, mentre le IgE a basso titolo siano meno indicative di patologia allergica, sebbene questo non sembri sempre ugualmente vero per tutte le famiglie di allergeni¹⁴.

Nella nostra esperienza però accade molto frequentemente che si abbia a che fare con pazienti sintomatici nei quali si ritrovano positività ad allergeni appartenenti a classi quantitative più spesso medio-basse. Se a questo si aggiunge che talvolta la sintomatologia lamentata dal paziente non è univoca, appaiono chiare le difficoltà dei clinici nell'interpretare il dato di laboratorio, soprattutto nel momento in cui devono decidere quale terapia intraprendere.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di mettere a confronto la varietà dei sintomi riscontrati più comunemente nella nostra realtà ambulatoriale con i risultati ottenuti in laboratorio, limitatamente però a quei pazienti con forte sospetto clinico-anamnestic per patologia allergica ma verso i quali non è stato possibile effettuare nessuna altra indagine diagnostica se non la ricerca strumentale di IgE specifiche.

Nell'ambito di questi casi così strettamente selezionati, abbiamo indagato il ruolo che giocano l'età, il sesso e la familiarità per patologie allergiche, ed inoltre abbiamo cercato di chiarire il ruolo dei bassi titoli di IgE spesso riscontrati verso le varie famiglie di allergeni testate.

Metodi

Si sono raccolti i dati anamnestic e clinici dei pazienti

che hanno eseguito un dosaggio di IgE presso il laboratorio analisi dell'Ospedale Maggiore di Chieri (ASL 8 Piemonte) nell'arco di tempo di due anni, dal marzo 2003 al marzo 2005. I soggetti arruolati nello studio erano pazienti che nel 90% dei casi avevano effettuato una visita ambulatoriale presso due centri specialistici presenti nella stessa ASL, mentre il rimanente 10% afferiva al laboratorio con richiesta del proprio medico di medicina generale. Il criterio comune di selezione dei pazienti arruolati nello studio è stata la presenza di sintomatologia di possibile natura allergica e l'assenza di altre indagini allergologiche al di fuori della ricerca delle IgE specifiche. Anche nei casi in cui il paziente aveva eseguito un prick test, infatti, questo non era stato dirimente.

Per la raccolta dei dati clinico-anamnestici abbiamo utilizzato una scheda comune per i due ambulatori e diffusa anche tra i medici di medicina generale presenti nella stessa ASL. Tale scheda è stata predisposta prendendo come modello quella contenuta in un "Protocollo Operativo per la determinazione ed utilizzo delle IgE totali e IgE specifiche nella diagnostica allergologica in vitro". Tale Protocollo è stato definito e redatto a cura dell'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte nel 2002 in un accordo territoriale tra specialisti clinici e laboratoristi appartenenti a varie società scientifiche (il documento è disponibile sul sito internet: www.sibioc.it/pdf/allergiepiemonte202.pdf).

La scheda prevedeva la configurazione di alcuni profili standard per la ricerca di allergeni comuni a tutto il territorio del Piemonte, basati sia su criteri clinici sia sull'elaborazione di dati epidemiologici territoriali, ampiamente discussi e concordati.

Tali profili erano:

- 1) Profilo Bambino 0-3 anni (allergeni: d1,d2,e1,e2, g3,m6,f1,f2,f3,f14,f49,f75);
- 2) Profilo Alimenti Bambini 3-6 anni (f1,f2,f3,f14, f17,f24,f25,f49,f75,f76,f77);
- 3) Profilo Alimenti Adulti (f1,f2,f3,f13,f14,f17,f24, f25,f75,f84,f256);
- 4) Profilo Inalanti Adulti e Bambini (d1,d2,e1,e2,g2, g3,t3,w1,w6,w19,m6);
- 5) Profilo Veleno Imenotteri (i1,i3,i4).

In deroga a quanto sopra, nella nostra scheda avevamo aggiunto su proposta dei due ambulatori a noi afferenti i seguenti ulteriori profili:

- 6) Profilo screening (d1,d2,e1,e5,f1,f2,f3,f13,g1, g2,g6,t3,t4,t9,t23,w1,w6,w19,k82);
- 7) Profilo Allergeni Perenni (d1,d2,e1,e2, e3, e5,m1, m2,m3,m4,m6,k82);
- 8) Profilo Acari (d1,d2,d3,d71,d72,d73);
- 9) Profilo Completo Veleni Imenotteri - Insetti (i1, i3,i4,i71,i75).

Tali profili potevano essere chiesti in maniera combinata e/o aggiungendo altri allergeni a seconda del giudizio del medico.

Nella sezione della scheda dedicata alla raccolta delle notizie cliniche, vi era la possibilità da parte del clinico

di barrare una delle seguenti voci: Congiuntivite, Rinite, Tosse, Asma, Eczema, Orticaria, Altro.

Sulla base dei sintomi più comunemente raccolti, abbiamo quindi definito le seguenti 5 categorie: Oculo-congiuntivali (O); Respiratori (R); Cutanei (C), Shock anafilattico (S) e Altri sintomi (A).

I pazienti con sintomi gastrointestinali sono stati inclusi in un primo momento in quest'ultimo gruppo.

Le famiglie di allergeni indagate sono state le seguenti: Farmaci (C); Acari (D); Epateli (E); Alimenti (F); Graminacee (G); Veleno di Imenotteri (I); K82-Latex (K); Muffe (M); Alberi (T); Erbe (W).

In relazione alla "poliedricità" dei sintomi riportati, sono stati creati due gruppi di pazienti: i "monosintomatici" (M) e i "plurisintomatici" (P), a cui è stato affiancato per le sue caratteristiche peculiari un terzo gruppo di persone: quelle con "shock anafilattico" (S), a seconda appunto che avessero manifestato rispettivamente un solo sintomo, più sintomi o lo shock anafilattico.

Il dosaggio delle IgE specifiche è stato eseguito con metodica in chemiluminescenza con strumentazione ADVIA Centaur (BAYER, NY, USA)¹⁵ da provetta madre su siero ricavato da prelievo sanguigno in provetta Vacutainer tipo SST II Advance da 3.5 ml (BECTON DICKINSON, NJ, USA) senza additivi e con la presenza di gel separatore.

Per la definizione dei livelli di positività alle IgE si sono utilizzati i cut-off più comunemente usati e suggeriti anche dalla nostra ditta fornitrice: classe I (0.35 - 0.70 KU/L); classe II (0.70 - 3.50 KU/L); classe III (3.50 - 17.50 KU/L); classe IV (17.50 - 50 KU/L); classe V (50 - 100 KU/L); classe VI (> 100 KU/L). Ai fini dell'analisi statistica abbiamo classificato come "risposta a basso titolo" le IgE di classe I e II, come "risposta a medio titolo" quelle rientranti nella classe III e come "risposta ad alto titolo" le restanti classi.

Analisi statistica

E' stata valutata l'associazione tra famiglie di allergeni rispetto alle variabili età (5 fasce: 0-3; 4-6, 7-12, 13-18, > 18), genere, poliedricità dei sintomi (3 gruppi: monosintomatici, plurisintomatici, shock anafilattico), familiarità per patologia allergica (si/no) e 4 tipologie di sintomi (oculo-congiuntivali, respiratori, cutanei, shock anafilattico). I pazienti con sintomi "altri" (e quindi anche coloro che riportavano sintomi gastrointestinali), che in un primo momento avevamo incluso nel campione, sono stati scartati in un secondo tempo dall'analisi in quanto erano pazienti con sintomi ritenuti troppo vaghi (e quindi potenzialmente confondenti) oppure numericamente insufficienti per l'elaborazione statistica.

E' stata analizzata, inoltre, la possibile associazione tra il dosaggio quantitativo di IgE (a "basso", "medio" o ad "alto" titolo) e le tipologie dei sintomi.

Tali associazioni sono state studiate utilizzando il test del χ^2 . Si è fissato il livello di significatività a $p = 0.05$.

Tabella I. Famiglie di allergeni significativamente associate all'età (limitatamente alle fasce d'età fino a 18 anni).

ALLERGENI	FASCE DI ETÀ' (0 - 18 ANNI)				
	0 - 3 ANNI	4 - 6 ANNI	7 - 12 ANNI	13 - 18 ANNI	
F (ALIMENTI)	44.6% (41)	35.9% (33)	15.2% (14)	4.3% (4)	p = 0.011
G (GRAMINACEE)	8.8% (3)	38.2% (13)	29.4% (10)	23.5% (8)	p = 0.001
T (ALBERI)	16.7% (2)	33.3% (4)	16.7% (2)	33.3% (4)	p = 0.039

Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il pacchetto informatico SPSS 12.0 per Windows.

Risultati

Sono entrati a far parte definitivamente dello studio 400 pazienti, di cui 206 (51.5%) maschi e 194 (48.5%) femmine.

L'età media dei soggetti è risultata pari a 21.8 (ds 21.9). Si è osservata la seguente distribuzione in classi di età: 20.3% tra 0 e 3 anni, 20.3% tra 4-6, 12% tra 7-12, 5.7% tra 13-18, 41.7% con età superiore ai 18 anni.

I pazienti monosintomatici sono stati il 58.2%; i pazienti plurisintomatici il 36.3%, mentre i pazienti con shock anafilattico il 5.5%.

In relazione alla familiarità per patologie allergiche, il 24 % dei soggetti ha riferito di avere almeno un familiare di primo grado (genitori o fratelli) con accertata patologia allergica; il 12.8% non aveva familiarità per tali patologie, mentre ben il 63.2% non ha saputo rispondere.

Complessivamente sono stati eseguiti 7041 dosaggi di IgE, per una media di 17.6 allergeni a paziente.

La prevalenza riscontrata, riferita al numero di pazienti con risposta alle IgE ad almeno un allergene, è stata del 63,3%.

La frequenza di positività alle famiglie di allergeni è stata: C (Farmaci) 0%; D (Acari) 24%; E (Epiteli) 10.5%; F (Alimenti) 30.3%; G (Graminacee) 13.3%; I (Veleno di Imenotteri) 4.8%; K (K82-Latex) 1.5%; M (Muffe) 2.3%; T (Alberi) 5.3%; W (Erbe) 13.3%.

Per quanto riguarda l'associazione tra le variabili prese in considerazione nello studio (familiarità, genere, età, poliedricità, tipologia dei sintomi e livelli di IgE riscontrati) e le famiglie di allergeni risultate positive, si è ottenuta una serie di dati molto composita.

L'associazione tra le diverse positività allergeniche e la familiarità non è risultata significativa.

Il genere ha mostrato di essere determinante solo nel caso delle allergie da veleno di imenotteri, verso cui gli uomini sarebbero molto più a rischio rispetto alle donne (94.7%; $p < 0.001$).

Per quanto riguarda l'età, il test del χ^2 ha evidenziato un'associazione significativa, limitatamente alle fasce d'età fino a 18 anni, con tre famiglie di allergeni: gli alimenti ($p = 0.011$), le graminacee ($p = 0.001$) e gli alberi ($p = 0.039$) (Tab. I).

Molto più eterogenea si presenta invece la situazione a proposito dell'associazione tra le famiglie di allergeni e i diversi gruppi di sintomatologia da noi individuati (Tab. II).

Relativamente alla "poliedricità" dei sintomi riscontrati, le famiglie maggiormente associate ai pazienti plurisintomatici sono risultate quelle degli epiteli (66.7%; $p < 0.001$) e delle graminacee (54.7%; $p = 0.004$), mentre tra quelle associate ai pazienti monosintomatici si sono evidenziate le famiglie degli alimenti (65.3%; $p = 0.004$) e degli acari (56.3%; $p = 0.011$). Lo shock invece è inequivocabilmente associato al veleno di imenotteri (94.7%; $p < 0.001$).

Infine, l'analisi di associazione tra le diverse tipologie di sintomi ed il livello di IgE non ha riscontrato alcuna differenza statisticamente significativa tra "basso", "medio" ed "alto" titolo, tranne che per i pazienti con shock, nei quali la percentuale sensibilmente maggiore si è avuta nei soggetti con medio "titolo" (40.9% $p = 0.005$) rispetto a quelli con "basso titolo" (27.3% $p = 0.005$) o con "alto titolo" (13.6% $p = 0.005$).

Discussione

Nel nostro studio la prevalenza di pazienti positivi è risultata molto più elevata rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale italiana, anche se quest'ultima sembra attualmente in aumento^{16,17}. La spiegazione sta ovviamente nel fatto che abbiamo selezionato persone con una patologia ritenuta già probabile dal medico curante o dallo specialista.

Per quanto riguarda l'apparente assenza di associazione con la familiarità, anche questo è ampiamente motivabile dal fatto che se da una parte non vi è dubbio che la patologia allergica sia influenzata sostanzialmente da una componente genetica¹⁸⁻²⁰, è pur vero che in essa giocano un ruolo chiave anche altri fattori più complessi, quali l'ambiente in cui si vive e gli stimoli a cui si è sottoposti^{21,22}. Tale risultato, inoltre, potrebbe trovare un'ulteriore giustificazione nel bias di informazione, dal momento che per la maggior parte dei pazienti il dato su tale variabile era mancante.

Trova riscontro, invece, il dato che i maschi sono maggiormente suscettibili alle allergie al veleno degli imenotteri rispetto alle femmine, in quanto per la puntura di insetti si può trovare, almeno in parte, una spiegazione professionale²³.

Tabella II. Percentuali significative ($p < 0.05$) di positività agli allergeni in pazienti divisi gruppi di sintomi.

ALLERGENI	SINTOMI			
	Congiuntivali O	Respiratori R	Cutanei C	Shock S
D (ACARI)	-	28.7% (56) $p = 0.031$	-	-
E (EPITELI)	28.4% (19) $p < 0.001$	14.9% (29) $p = 0.005$	-	-
F (ALIMENTI)	-	23.6% (46) $p = 0.005$	38.1% (51) $p = 0.016$	-
G (GRAMINACEE)	31.3% (21) $p < 0.001$	18.5% (36) $p = 0.003$	-	-
I (IMENOTTERI)	-	-	0.7% (1) $p = 0.008$	81.8 % (18) $p < 0.001$
M (MUFFE)	6.0% (4) $p = 0.047$	4.6% (9) $p = 0.001$	-	-
T (ALBERI)	11.9% (8) $p = 0.007$	9.2% (18) $p < 0.001$	-	-
W (ERBE)	20.9% (14) $p = 0.043$	19.5% (38) $p < 0.001$	-	-

I nostri dati confermano anche che la positività agli allergeni inalanti e soprattutto quella agli alimenti varia a seconda dell'età, con un evidente decremento percentuale proprio delle allergie agli alimenti nei primi anni di vita²⁴.

Nessuna sorpresa arriva neppure dalle associazioni tra famiglie di allergeni e la sintomatologia riscontrata: è palese infatti che praticamente tutti i tipi di allergeni (tranne il veleno di imenotteri) possono provocare sintomi respiratori, compresi gli alimenti, pur se con meccanismi fisiopatologici complessi^{25,26}, così come sembra acclarato che gli allergeni alimentari siano implicati nel determinare l'atopia di natura cutanea, anche qui con un ruolo che però è ancora da precisare²⁷⁻³⁰.

Il discorso è un po' più complesso invece per quanto riguarda la sintomatologia allergica congiuntivale. E' chiaro da tempo, infatti, che i pollini sono strettamente correlati con tale patologia³¹, e che tra la sintomatologia congiuntivale di tipo stagionale e quella rinitica vi è una stretta associazione, tale da far confluire addirittura i due sintomi in un'unica manifestazione (la rinocongiuntivite o febbre da fieno³²). Resta tuttavia il fatto che le patologie allergiche oculari non sono affatto ristrette alle congiuntiviti stagionali, ma che esse racchiudono molte manifestazioni diverse³³, per molto tempo inspiegabilmente trascurate, e che solo recentemente si sta cercando di studiare e definire meglio³⁴.

Resta indiscusso ovviamente il ruolo del veleno di imenotteri nel determinare lo shock anafilattico, anche se quest'ultimo può essere causato anche da allergeni alimentari³⁵.

Una riflessione invece va fatta sul dato relativo alle "quantità" di IgE ritrovate nei pazienti positivi.

A parte il veleno di imenotteri, su cui peraltro grava il dubbio che vi possa essere stata un'alterazione dei livelli di risposta alle IgE dovuta al ben conosciuto effetto dell' "esaurimento da consumo" se dosate nei giorni immediatamente seguenti alla puntura di insetto³⁶, tutti i restanti allergeni non hanno manifestato, nella popolazione da noi selezionata, alcuna differenza sta-

tisticamente significativa tra risposta a "basso", "medio" o "alto" livello, cosa che è in forte contrasto con gli orientamenti più recenti^{9,14}.

Tutto ciò può sembrare controcorrente rispetto alle evidenze della letteratura, ma secondo noi il discorso delle quantificazioni non si può affrontare se non si tiene in giusta considerazione il quadro generale (e particolare) del paziente.

Innanzitutto ricordiamo che gli estratti allergenici soffrono di una marcata (e mancata) assenza di standard singoli, e questo inficia già a monte il confronto tra i livelli di IgE dosate con i diversi metodi, e che a questo si aggiungono molti altri fattori confondenti (primo tra tutti la cross-reattività tra famiglie diverse, ma anche le ancora relativamente scarse conoscenze dei complessi meccanismi fisiopatologici che inducono allergia, come mostrano anche i nostri dati sulla poliedricità sintomatologica).

In secondo luogo il nostro studio è nato proprio dall'osservazione, dapprima solo empirica, che molti pazienti sintomatici e con un forte sospetto di patologia allergica ricorrevano al laboratorio per la conferma dell' ipotesi clinica senza effettuare altre indagini, e che molto spesso si avevano positività molto basse alle varie IgE specifiche testate (1° o 2° classe al massimo).

La domanda che ci siamo posti è: si deve o no credere alle positività alle IgE, a qualunque "titolo" riscontrato, che si ritrovino in un paziente con i sintomi di una probabile atopia? I nostri dati ci inducono a rispondere di sì, e di fatto crediamo che tali pazienti dovrebbero essere ritenuti realmente allergici e trattati come tali. Questo sembrerebbe vero soprattutto per quei pazienti per i quali, a fronte di un già forte sospetto clinico sulla base dell'anamnesi, non sia stato possibile cercare una conferma né con metodiche ambulatoriali "in vivo" né con altri test di laboratorio.

Nonostante questi risultati non possano essere certo considerati come definitivi, riteniamo comunque che le nostre osservazioni possano costituire un'indicazio-

ne utile per i clinici, e che il problema del valore da attribuire al dosaggio di "basse quantità" di IgE deve essere approfondito da ulteriori studi, anche tramite l'utilizzo delle più recenti tecnologie apparse sul mercato.

Bibliografia

- Johansson SG, Bennich H, Foucard T. Quantitation of IgE antibodies and allergens by the radioallergosorbent test, RAST. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1973; 45: 55-6.
- Aas K. The radioallergosorbent test (RAST): diagnostic and clinical significance. *Ann Allergy* 1974; 33:251-5.
- Spertini F. [Diagnostic and therapeutic value of synthetic or recombinant allergens] *Rev Med Suisse Romande* 1999; 119:235-9.
- Lowenstein H, Larsen JN. Recombinant allergens/allergen standardization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 474-9.
- Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK. Recombinant mite allergens. New technologies for the management of patients with asthma. *Allergy* 1997; 52: 374-9.
- Rossi RE, Monasterolo G, Monasterolo S. Detection of specific IgE antibodies in the sera of patients allergic to birch pollen using recombinant allergens Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4: evaluation of different IgE reactivity profiles. *Allergy* 2003; 58:929-32.
- Lebrun SJ, Petchpud WN, Hui A, McLaughlin CS. Development of a sensitive, colorimetric microarray assay for allergen-responsive human IgE. *J Immunol Methods* 2005; 300:24-31.
- Hiller R, Laffer S, Harwanegg C, Huber M, Schmidt WM, Twardosz A, et al. Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment. *FASEB J* 2002; 16:414-6.
- Sabbah A, Barthet C, Lewin P. [Value of quantitative IgE measurement] *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34:365-8.
- Hamilton RG, Adkinson NF Jr. 23. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(Suppl. 2):S687-701.
- Diez-Gomez ML, Quirce S, Cuevas M, Sanchez-Fernandez C, Baz G, Moradiellos FJ, et al. Fruit-pollen-latex cross-reactivity: implication of profilin (Bet v 2). *Allergy* 1999; 54:951-61.
- Fernandez Rivas M. [Cross-reactivity between fruit and vegetables]. *Allergol Immunopathol* 2003; 31:141-6.
- Weber RW. Patterns of pollen cross-allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:229-39.
- Soderstrom L, Kober A, Ahlstedt S, de Groot H, Lange CE, Paganelli R, et al. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy* 2003; 58:921-8.
- Petersen AB, Gudmann P, Milvang-Gronager P, Morkeberg R, Bogestrand S, Linneberg A, et al. Performance evaluation of a specific IgE assay developed for the ADVIA centaur immunoassay system. *Clin Biochem* 2004; 37: 882-92.
- Sestini P, De Sario M, Bugiani M, Bisanti L, Giannella G, Kaisermann D, et al. Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. [Frequency of asthma and allergies in Italian children and adolescents: results from SIDRIA-2] *Epidemiol Prev* 2005; 29(Suppl. 2):24-31.
- De Sario M, Galassi C, Biggeri A, Bisanti L, Ciccone G, Piffer S, et al. Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. [Trends in the frequency of asthma and allergies]. *Epidemiol Prev* 2005; 29(Suppl. 2):86-90.
- Feijen M, Gerritsen J, Postma DS. Genetics of allergic disease. *Br Med Bull* 2000; 56:894-907.
- Toda M, Ono SJ. Genomics and proteomics of allergic disease. *Immunology* 2002; 106:1-10.
- Christensen U, Haagerup A, Binderup HG, Vestbo J, Kruse TA, Borglum AD. Family based association analysis of the IL2 and IL15 genes in allergic disorders. *Eur J Hum Genet* 2006; 14:227-35.
- Schafer T, Kramer U, Dockery D, Vieluf D, Behrendt H, Ring J. What makes a child allergic? Analysis of risk factors for allergic sensitization in preschool children from East and West Germany. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20:23-7.
- Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (Suppl 16):4-5, 9-32.
- Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:179-85.
- Caruso B, Senna GE, Rizzotti P. Analysis of the positivity rate in IgE positive patients to food allergens in Verona Hospital laboratory during 2003. *Allerg Immunol (Paris)* 2005; 37:345-9.
- Verini M, Rossi N, Verrotti A, Pelaccia G, Nicodemo A, Chiarelli F. Sensitization to environmental antigens in asthmatic children from a central Italian area. *Sci Total Environ* 2001; 270:63-9.
- Prescott SL. The development of respiratory inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7:89-96.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101:E8.
- Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:421-7.
- Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:379-85.
- Martorell Aragones A. Etiologic implication of foods in atopic dermatitis: evidence against. *Allergol Immunopathol* 2002; 30:120-6.
- Hoffmann-Sommergruber K, Ferreira ED, Ebner C, Barisani T, Korninger L, Kraft D, et al. Detection of allergen-specific IgE in tears of grass pollen-allergic patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 79-87.
- Buckley RJ. Allergic eye disease-a clinical challenge. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 6):39-43.
- Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2004; 59 (Suppl 78):71-3.
- Bonini S. Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91:110-20.
- Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:467-83.
- Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kranke B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120:166-8.