

Atopowe testy płatkowe w diagnostyce alergii na mleko krowie u niemowląt i małych dzieci

Atopy patch test for diagnosing cow's milk allergy in infants and young children

BEATA CUDOWSKA, MACIEJ KACZMARSKI

III Klinika Chorób Dzieci AM w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok

Wprowadzenie. U podłoża alergii pokarmowej leżą zarówno reakcje natychmiastowe (IgE-zależne), jak i późne, w diagnostyce których wykorzystuje się atopowe testy płatkowe (APT). Ze względu jednak na brak standaryzacji APT, ich wartość diagnostyczna pozostaje nadal kontrowersyjna.

Cel pracy. Celem pracy była weryfikacja hipotezy mówiącej o niskiej przydatności APT w diagnostyce nadwrażliwości pokarmowej na mleko krowie.

Material i metody. Badania dotyczyły 27 dzieci w wieku 5-36 m-cy (18,15±10,03) z objawami ze strony skóry i przewodu pokarmowego, wskazującymi na nadwrażliwość na mleko krowie. Po wykonaniu testów skórnych i APT zweryfikowano otrzymane wyniki testami prowokacji pokarmowej. Oceniono czułość, swoistość, wartość predykcyjną wyniku dodatniego (PPV) i negatywnego (NPV).

Wyniki. U 59,3% dzieci uzyskano dodatni wynik prowokacji pokarmowej na mleko, z czego u 18,8% były to reakcje natychmiastowe, u pozostałych (81,3%) reakcje późne. U 48,1% chorych stwierdzono dodatnie wyniki APT na mleko, u 76,9% z nich potwierdzono rozpoznanie dodatnim wynikiem testu prowokacji. U 37,0% dzieci z negatywnymi wynikami testów skórnych na mleko uzyskano dodatnie wyniki APT; testami prowokacji potwierdzono nadwrażliwość typu późnego u większości z nich. Czułość APT wynosiła 82%, swoistość – 69%, PPV – 64%. Dla testów skórnych wartości te wynosiły odpowiednio: 91%/25%; dla sIgE 91%/38%.

Wnioski. APT wykazują większą swoistość aniżeli testy skórne i sIgE w diagnostyce alergii na mleko krowie u małych dzieci, co pozwala na wykrycie choroby u dzieci z późnymi reakcjami po spożyciu mleka i ujemnymi wynikami testów skórnych. Ze względu na niższą czułość APT w stosunku do innych testów, wiarygodność dodatniego wyniku APT powinna być zweryfikowana testami prowokacji pokarmowej. *Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(3), 133-138*

Słowa kluczowe: *alergia na mleko krowie, atopowe testy płatkowe, testy skórne, testy prowokacji pokarmowej*

Introduction. Immediate and late-phase immunological reactions are implicated in the pathogenesis of food allergy. The atopy patch test (APT) has been introduced into the diagnostic procedure for delayed allergic reactions. Diagnostic accuracy of APT remains still disputable because the methodology of APT has not been standardised.

Aim of the study. The aim of study was to verify the hypothesis that APT value for diagnosing cow's milk allergy is low.

Material and methods. 27 children aged 5-36 months (18.15±10.03) with suspected milk-related skin and digestive symptoms were examined by skin-prick tests, atopy patch test and the open oral food challenge. Sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive value of APT were calculated.

Results. A positive challenge response to milk was found in 59.3% children; in 18.8% as immediate-type and in 81.3% of patients as delayed-type reactions. Positive APT to milk were noted in 48.1% patients; in 76.9% of them the results were verified by positive oral food challenge. Positive APT were found in 37.0% children with negative skin-prick tests to milk; late-phase reactions were confirmed by food challenge in most of them. Sensitivity of APT was 82%, specificity 69%, PPV 64%. For skin-prick test, the corresponding figures were: 91%/25%; for sIgE 91%/38%.

Conclusions. APT was found to be more specific method than skin-prick test and sIgE, thus making it possible to detect dietary allergies in infants with delayed cow's milk allergy and negative skin-prick tests. Because of lower sensitivity of APT in comparison to other diagnostic tests, the APT diagnosis of food allergy should be confirmed by oral food challenge.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(3), 133-138

Key words: *cow's milk allergy, atopy patch test, skin-prick test, oral food challenge*

Skróty:

WA – wyprysk atopowy

APT – atopowe testy płatkowe (*atopic patch tests*)

CI – przedział ufności (*confidence interval*)

DBPCFC – podwójnie ślepa próba prowokacji pokarmowej kontrolowana placebo (*Double-Blind Placebo Controlled Food Challenge*)

LR – wskaźnik wiarygodności – iloraz prawdopodobieństwa (*likelihood ratio*)

- NPV – wartość predykcyjna wyniku negatywnego (*Negative Predictive Value*)
 PPV – wartość predykcyjna wyniku dodatniego (*Positive Predictive Value*)
 sIgE – immunoglobulina E swoista
 SPT – testy naskórkowe (*skin-prick test*)

WPROWADZENIE

Nadwrażliwość pokarmowa jest najczęstszą i często pierwszą manifestacją choroby alergicznej, z jaką spotykamy się w rozwoju ontogenetycznym dziecka. Wg różnych danych epidemiologicznych dotyczy ona 4-8% dzieci [1]; w tym 4,5% niemowląt [2]. Głównymi alergenami, z którymi dziecko styka się w pierwszym okresie swojego życia, są białka mleka krowiego, odpowiedzialne za wystąpienie szeregu objawów klinicznych u około 1,8-7,5% dzieci w wieku 0-3 lata [3]. Pomimo postępu w rozumieniu mechanizmów patogenetycznych nadwrażliwości pokarmowej i ciągłego doskonalenia metod diagnostycznych, nadal brak jest uniwersalnego, pewnego testu diagnostycznego pozwalającego na rozpoznanie tego schorzenia, zwłaszcza u najmłodszych dzieci. Przyczyną tego faktu jest między innymi złożoność mechanizmów patogenetycznych dotyczących wg Chandra 28% pacjentów z alergią pokarmową [3]. Najłatwiej jest rozpoznawać reakcje natychmiastowe (IgE-zależne), w których objawy chorobowe pojawiają się natychmiast po spożyciu lub jeszcze w trakcie spożywania pokarmu i cechują się powtarzalnością. Poza testami prowokacji pokarmowej, będącymi badaniem rozstrzygającym o rozpoznaniu nadwrażliwości pokarmowej, udział alergenów w tych reakcjach możemy potwierdzić w oparciu o testy skórne (SPT) i oznaczenie przeciwciał alergenowo swoistych (sIgE) [4]. Diagnostyka reakcji opóźnionych i późnych nastęca znacznie więcej trudności, ponieważ ujemny wynik testów nie wyklucza alergii, a wywiad nie zawsze pozwala na ustalenie bezpośredniego związku pomiędzy spożyciem konkretnego pokarmu a wystąpieniem objawów klinicznych. Dlatego też coraz więcej ośrodków klinicznych próbuje poszerzyć panel diagnostyczny nadwrażliwości pokarmowej o naskórkowe, atopowe testy płatkowe (APT – *atopy patch test*) z alergenami pokarmowymi, pozwalające na wykrywanie reakcji immunologicznych typu późnego (typ IV wg Gella-Coombsa). Argumentem przemawiającym za ich wykorzystaniem jest znajomość roli limfocytów T w patogenezie alergii i korelacja z późną fazą reakcji alergicznej, zwłaszcza u chorych z wypryskiem atopowym [5]. Za objawy kliniczne odpowiedzialne są w tych przypadkach wydzielane przez limfocyty T cytokiny, które aktywują inne komórki układu immunologicznego [3]. Pierwsze doniesienia dotyczyły przede wszystkim badań z wykorzystaniem alergenów kontaktowych i powietrzno pochodnych [6]; ostatnie lata to próby zasto-

sowania APT w diagnostyce alergii pokarmowej [5,7]. Wyniki tych badań wskazują na wiele rozbieżności i są nadal kontrowersyjne. Obok prac wskazujących na brak korelacji APT z testami prowokacji pokarmowej [8], wiele jest również takich, które zachęcają do wykorzystania tej metody w diagnostyce nadwrażliwości pokarmowej [5,7,9]. Celem pracy była weryfikacja hipotezy mówiącej o niskiej przydatności APT w diagnostyce dzieci z objawami nadwrażliwości pokarmowej na mleko krowie.

PACJENCI I METODY

Pacjenci

Do prospektywnych badań klinicznych zakwalifikowano 27 dzieci (23 chłopców, 4 dziewczynki) w wieku od 5 do 36 miesięcy, hospitalizowanych w III Klinice Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 2003-2004 z powodu objawów klinicznych sugerujących nadwrażliwość pokarmową na mleko krowie. Za kryteria włączenia przyjęto: wiek do 3 r.ż., objawy kliniczne ze strony skóry i/lub przewodu pokarmowego, wywiad chorobowy wskazujący na istnienie związku pomiędzy spożyciem mleka a wystąpieniem dolegliwości klinicznych. Za kryteria wyłączenia przyjęto: obecność zmian skórnych na plecach i przedramionach uniemożliwiających wykonanie testów skórnych i płatkowych, obecność infekcji układu pokarmowego (dodatnie wskaźniki ostrej fazy, badania bakteriologiczne kału) i nietolerancji laktozy

Tabela I. Charakterystyka kliniczna badanej grupy dzieci (n=27)

Badana grupa dzieci n = 27	n (%)
Wiek 5-36 miesięcy	
Średnia:	18,15±10,03
(CI 95%)	(14,17-22,12)
Chłopcy (n, %)	23 (85, 1%)
Alergia pokarmowa w rodzinie (n, %)	7 (25, 9%)
Atopia w rodzinie (n, %)	11 (40, 7%)
Czas karmienia naturalnego	
min-max (miesiące):	1-12
średnia:	4,46±2,49
(CI 95%)	(3,46-5,47)
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	
min-max (miesiące):	1-24
średnia:	4,59±5,20
(CI 95%)	(2,54-6,65)
Objawy ze strony skóry (n, %)	20 (74, 1%)
Objawy ze strony przewodu pokarmowego (n, %)	15 (55, 6%)
Dieta eliminacyjna bezmleczna (n, %)	24 (88, 9%)

(test Kerry'ego), podaż leków p/histaminowych i p/alergicznych (w tym kortykosteroidów systemowych) w trakcie badania i w okresie bezpośrednio poprzedzającym (w zależności od okresu półtrwania określonych leków), stosowanie na skórę pleców i przedramion maści zawierających kortykoidy (do 48 godzin). Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli I.

Testy skórne

Testy skórne z alergenami mleka krowiego zostały wykonane u wszystkich badanych dzieci wg zasad opracowanych przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej [10]. Do testów wykorzystywano mleko krowie z 3% zawartością tłuszczu, które w postaci kropli było nakładane na wewnętrzną stronę przedramienia. Kontrolę pozytywną stanowił roztwór 9% Kodeiny; kontrolę negatywną – roztwór soli fizjologicznej. Wynik odczytywano po 15 minutach; jako reakcję pozytywną traktowano średnicę bąbla >3 mm.

Atopowe testy płatkowe

Płatkowe testy skórne były zakładane na plecach, bez wcześniejszego przygotowywania skóry i wykonywane wg zasad opracowanych przez Isolauri i Turjanmaa [11]. Badania wykonywano z wykorzystaniem standardowych plastrów testowych z komorami aluminiowymi o średnicy wewnętrznej 8 mm (Finn Chamber, Epitest Ltd., Finland). Do testów przygotowywano zawiesinę złożoną z mleka krowiego w proszku i roztworu soli fizjologicznej (około 300 mg proszku/0,2 ml soli). W komorze aluminiowej umieszczano około 20 mg zawiesiny. Kontrolę negatywną stanowiła mikroceluloza krystaliczna. Wyniki odczytywane były po 48 godzinach (usunięcie założonych alergenów z powierzchni pleców i wstępny odczyt po 15 minutach) oraz 72 godzinach (ostateczny odczyt). Wynik badania interpretowano zgodnie z zasadami odczytywania APT: 0 – brak reakcji; + – rumień – reakcja ujemna lub wątpliwa, ++ – rumień, naciek/pojedyncze grudki – reakcja dodatnia; +++ – rumień, intensywny naciek, grudki/pojedyncze pęcherzyki – reakcja silnie dodatnia. Przy bardzo nasilonych reakcjach, tj.: rumień, intensywny obrzęk, liczne zlewające się grudki i pęcherzyki, wynik zapisywano jako ++++. Reakcje 0, + oraz wątpliwe (podrażnienie, rumień bez nacieku) były traktowane jako negatywne.

Ocena całkowitego poziomu immunoglobuliny E i przeciwciał alergenowo swoistych

W celu oceny całkowitego stężenia IgE w surowicy krwi oraz oznaczenia przeciwciał alergenowo swoistych pobierano jednorazowo około 2 ml surowicy. Badanie wykonywano z alergenami mleka firmy Pharmacia Upjohn metodą fluoroimmunoenzymatyczną (UniCAP) wg zasad opracowanych przez producenta. Za wynik pozytywny przyjęto wartości >0,7 kU/l.

Testy prowokacji pokarmowej

Testy prowokacji pokarmowej przeprowadzano wg standardów opracowanych przez Moneret-Vautrin [12], zwiększając dawki mleka co 30 minut i modyfikując ich objętość w zależności od wieku dziecka. Ze względu na wiek badanych dzieci była to próba otwarta, każdorazowo poprzedzona testami prowokacji wargowej. Okres diety eliminacyjnej bezmlecznej, poprzedzający wykonanie badania, wynosił minimum 4 tygodnie. Za reakcje natychmiastowe przyjęto występowanie objawów do 2 godzin od podania ostatniej dawki mleka. Dalsza obserwacja trwała do 24 godzin; następnie próbę prowokacji kontynuowano w warunkach domowych. Pacjenci pozostawali pod nadzorem medycznym lekarza prowadzącego.

Analiza statystyczna

Obliczono następujące parametry: czułość, swoistość, PPV, NPV oraz LR dla SPT, sIgE i APT. Dokonano analizy powyższych wartości dla każdej z metod oddzielnie oraz sumarycznie (SPT, sIgE, APT) w odniesieniu do reakcji późnych oraz łącznie wczesnych i późnych. Ze względu na brak rozkładu normalnego wartości IgE, zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitney'a do porównania stężenia IgE w surowicy krwi dzieci z dodatnimi i ujemnymi wynikami testów prowokacji. Przyjęto przedział ufności 95% do określenia stopnia precyzji poszczególnych oznaczeń. Za wartość istotną statystycznie przyjęto $p < 0,05$. Do analizy statystycznej wykorzystano program statystyczny SPSS dla Windows (wersja 8.0; PL).

WYNIKI

U 16/27 dzieci (59,3%) uzyskano wynik dodatni testów prowokacji pokarmowej. Spośród reakcji pozytywnych 3/16 (18,8%) zinterpretowano jako reakcje natychmiastowe. U jednego dziecka było to wystąpienie bólów brzucha i wymiotów, u dwojga pozostałych – nasilenie zmian skórnych (rumień, grudki, świąd). U 13/16 (81,3%) chorych obserwowano reakcje późne, z czego u 12 dzieci pod postacią zaostrzenia zmian skórnych (ocena wg skali SCORAD), z jednoczesnym wystąpieniem dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, stolce z domieszką śluzu) u trójki z nich; u jednego chorego stwierdzano izolowane objawy dyspeptyczne (ból brzucha, luźne stolce).

U 13/27 (48,1%) dzieci uzyskano dodatnie wyniki APT z alergenami mleka krowiego (tab. II). W tej grupie badanych u 10/13 (76,9%) dzieci uzyskano dodatni wynik testu prowokacji pokarmowej (reakcje późne); u 1/13 (7,7%) dziecka obserwowano reakcję natychmiastową. APT były dodatnie u 11/20 (55,0%) badanych z AEDS oraz u 7/15 (46,7%) z objawami z przewodu pokarmowego.

Dodatknie SPT na mleko stwierdzono u 5/27 (18,5%) dzieci, zaś obecność przeciwciał sIgE na mleko u 7/27 (25,9%) (tab. II). W tej grupie pacjentów u 3/7 (42,9%) badanych obserwowano opisywane powyżej reakcje natychmiastowe po spożyciu mleka. U 3/27 (11,1%) dzieci wyniki badań wskazywały na współdziałanie reakcji natychmiastowych i późnych (dodatnie SPT i/lub sIgE, dodatnie APT). U 10/27 (37,0%) dzieci z ujemnymi wynikami SPT uzyskano dodatnie wyniki na mleko w APT, z czego w 9/10 przypadków potwierdzono nadwrażliwość typu późnego w oparciu o testy prowokacji pokarmowej. Stężenie IgE było znamienne wyższe w grupie dzieci z dodatnimi wynikami testów prowokacji pokarmowej ($p < 0,0177$) (tab. III). U 7/27 (25,9%) badanych nie potwierdzono żadnym z wykonanych badań związku pomiędzy spożyciem mleka a wystąpieniem objawów klinicznych.

Tabela II. Odsetek wyników dodatnich z alergenem mleka w różnych testach w badanej grupie dzieci (n=27)

Alergeny	SPT	n (%)	sIgE	n (%)	APT	n (%)
mleko	5/27	(18,5%)	7/27	(25,9%)	13/27	(48,1%)

Tabela III. Całkowity poziom IgE w surowicy krwi dzieci z dodatnim i ujemnym wynikiem testu prowokacji

Cała grupa (n=27)	Średnie stężenie IgE (IU/ml)		p
	dodatni wynik prowokacji (n=16)	ujemny wynik prowokacji (n=11)	
140,51 ± 250,96 (41,24-239,79)	40,0	160,0	0,0177

Czułość APT u dzieci z alergią na mleko krowie (reakcje wczesne i późne) wynosiła 82%, swoistość – 69%. Dla SPT wartości te wynosiły odpowiednio: 91%/25%; dla sIgE 91%/38%. Przy jednoczesnym zastosowaniu 3 metod badawczych, tj.: SPT, sIgE i APT, czułość wynosiła 73%, swoistość – 94%. Wartość PPV wzrosła z 64% do 89%. (tab. IV i V).

DYSKUSJA

Nadwrażliwość na mleko krowie jest głównym problemem klinicznym u najmłodszych dzieci i najczęstszą przyczyną dolegliwości ze strony skóry i przewodu pokarmowego w tej grupie wiekowej [3]. Szybkie ustalenie rozpoznania jest warunkiem wdrożenia właściwego postępowania dietetycznego i farmakologicznego. Ze względu na złożoność patomechanizmu oraz zmienność wraz z wiekiem obrazu klinicznego choroby, za badanie rozstrzy-

gające o rozpoznaniu nadwrażliwości pokarmowej uważa się podwójnie ślepa próbę prowokacji pokarmowej (DBPCFC – *double-blind, placebo-controlled food challenge*) [4].

Diagnostyka wstępna opiera się zwykle na ustaleniu związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy spożyciem pokarmu a wystąpieniem dolegliwości klinicznych (dane z wywiadu) oraz wykonaniu testów skórnych i oznaczeniu przeciwciał alergenowo swoistych. Badania te pozwalają na wykrycie nadwrażliwości pokarmowej typu natychmiastowego, IgE-zależnego. W wielu jednak przypadkach u podłoża alergii pokarmowej leżą również reakcje nadwrażliwości typu późnego (IV), przebiegające z dominacją odpowiedzi komórkowej [3]. Testami pozwalającymi na wykrycie alergii typu późnego są APT. Liczne doniesienia kliniczne wskazują na ich przydatność w diagnostyce chorych z wypryskiem atopowym i nadwrażliwością na alergeny powietrzno pochodne [6,13]. Wykorzystanie APT w diagnostyce nadwrażliwości pokarmowej pozostaje nadal kontrowersyjne [14,15].

Uzyskane przez nas wyniki badań oraz ich analiza statystyczna pozwalają na odrzucenie hipotezy o braku przydatności APT w diagnostyce alergii na mleko u najmłodszych dzieci. Hipoteza ta była podsumowaniem badań

Tabela IV. Czułość, swoistość, PPV, NPV oraz LR u dzieci z dodatnimi wynikami testów prowokacji (reakcje wczesne i późne)

	Czułość (%)	Swoistość (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
SPT	91	25	45	20	1,21	0,36
sIgE	91	38	50	14	1,45	0,24
APT	82	69	64	15	2,62	0,26

PPV – wartość predykcyjna wyniku dodatniego

NPV – wartość predykcyjna wyniku ujemnego

LR+ – wskaźnik wiarygodności (iloraz prawdopodobieństwa) otrzymania wyniku dodatniego

LR- – iloraz prawdopodobieństwa otrzymania wyniku ujemnego

Tabela V. Czułość, swoistość, PPV, NPV oraz LR dla SPT, sIgE i APT u dzieci z dodatnimi wynikami testów prowokacji na mleko

	Czułość (%)	Swoistość (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
A	82	69	64	15	2,62	0,26
B	79	77	79	23	3,4	0,28
C	73	94	89	17	11,64	0,29
D	57	92	89	33	7,43	0,46

A – APT (reakcje wczesne i późne)

B – APT (reakcje późne)

C – SPT+sIgE+APT (reakcje wczesne i późne)

D – SPT+sIgE+APT (reakcje późne)

klinicznych prowadzonych przez Osterballe i wsp. w grupie ponad 400 dzieci do 3 r.ż. z /lub bez wyprysku atopowego. Wartość PPV w alergii na mleko wynosiła 45% dla SPT oraz 0% dla APT, przy wysokiej ich swoistości (odpowiednio 99%/100%). Wydaje się, że przyczyną tak niskiej wartości predykcyjnej dla wyników dodatnich jest losowy dobór grupy badanej, w której znalazły się zarówno dzieci chore, jak i zdrowe. Wskazują na to również wyniki testów prowokacji, w których potwierdzono alergię na mleko krowie tylko u 0,6% badanych. Wysoki wskaźnik PPV (64%) uzyskany w naszych badaniach wynika z faktu, że prowadzono je w grupie dzieci wyselekcjonowanych, spełniających określone kryteria włączenia. Potwierdza to, że APT nie są badaniem screeningowym, ale zarezerwowanym do diagnostyki dzieci z podejrzeniem choroby alergicznej [16].

Przez wielu autorów APT opisywane są jako metoda o wysokiej czułości (60-78%) i swoistości (95-97%), pozwalająca na identyfikację późnych reakcji immunologicznych. Najwięcej opracowań naukowych dotyczy zastosowania APT w diagnostyce wyprysku atopowego [11,15,16,17,18]. Wynika to ze znajomości udziału limfocytów T w patogenezie tej choroby. W badanej przez nas grupie dodatnie wyniki APT otrzymano u 55% dzieci z wypryskiem atopowym; u 72,7% z nich testy prowokacji na mleko były dodatnie. APT wykorzystuje się także w diagnostyce alergii na mleko manifestującej się objawami ze strony przewodu pokarmowego. Czułość i swoistość APT u takich chorych wynosi 79% i 91% [7]. W badanej grupie u 55,6% dzieci z objawami z przewodu pokarmowego po spożyciu mleka, u 46,7% z nich stwierdzono dodatnie APT.

APT są szczególnie wskazane u dzieci z ujemnymi wynikami SPT oraz wówczas, gdy objawy kliniczne po spożyciu pokarmów nie mają charakteru reakcji natychmiastowych. Poszerzenie panelu diagnostycznego o APT zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia alergii na mleko [11]. W badaniach Isolauri i Turjanmaa czułość APT i SPT zwiększa się do 81% z 47% (testy skórne) i 59% (APT) [11,19].

Wg Roehra i Niggemana łączna wartość predykcyjna wyniku dodatniego APT i sIgE wynosi 100% w alergii na mleko i 94% w alergii na białko jaja kurzego [5,9]. Pozwoliło to na wysunięcie przez tych autorów odważnej hipotezy o zbędności wykonywania testów prowokacji pokarmowej w powyższych przypadkach. W badaniach własnych tylko u 2 dzieci stwierdziliśmy jednocześnie podwyższone stężenie IgE na mleko i dodatnie APT, co korelowało z dodatnim wynikiem testu prowokacji pokarmowej.

Na konieczność potwierdzania dodatniego wyniku APT na mleko, testami prowokacji, wskazuje również uzyskana w naszych badaniach, stosunkowo niska czułość APT (82%) w stosunku do SPT i sIgE (91%). Taka różnica pomiędzy wynikami APT oraz SPT i sIgE może

wynikać z faktu małej liczebności chorych demonstrujących reakcje natychmiastowe po spożyciu mleka (18,8%). Korzystny efekt osiągnięto natomiast przy skojarzeniu powyższych metod diagnostycznych, uzyskując wzrost PPV z 64% do 89%.

Udowodniono, że jednoczesne zastosowanie dwóch testów badawczych: jednego o wysokiej czułości, pozwalającego na wykrycie potencjalnych przypadków choroby (sIgE), drugiego o wysokiej swoistości potwierdzającego chorobę (APT), zwiększa szansę wykrycia patologii i zminimalizowania odsetka wyników fałszywie dodatnich [9,11].

Większość wyników badań klinicznych wskazuje na większą czułość APT w stosunku do SPT [9,16]. W innych publikacjach APT cechują się większą swoistością w odniesieniu do SPT i sIgE. Taka rozbieżność wynika przede wszystkim ze zróżnicowanych kryteriów doboru grupy badanej (badania populacyjne lub w grupie wyselekcjonowanej), jej liczebności oraz interpretacji wyników. Swoistość APT wzrasta w przypadku odniesienia wyników do odpowiedzi późnych w testach prowokacji pokarmowej. W naszych badaniach obserwowano wzrost swoistości z 69% do 77%; przy wzroście PPV z 64% do 79% (Tabela V). Wyniki te pozostają w korelacji z cytowanymi przez Niggemana, który stosował takie same kryteria interpretacji wyników [18].

Za jedną z innych przyczyn powyższych rozbieżności uważa się brak standaryzacji APT. Zarówno ilość aplikowanego do komór alergenu, wielkość krążków aluminiowych, czas okluzji oraz sposób interpretacji wyników są różne. W naszych badaniach opieraliśmy się na standardach opracowanych przez Isolauri i Turjanmaa [11,15]. Ze względu na wiek pacjentów, wykorzystywaliśmy krążki o średnicy wewnętrznej 8 mm, stosując okluzję przez 48 godzin. Większość ośrodków wykorzystuje komory aluminiowe o średnicy 12 mm (zwłaszcza u dzieci >3 r.ż.). Badania porównawcze przeprowadzone przez Niggemana wskazują, że czułość i swoistość APT z wykorzystaniem komór o średnicy 12 mm jest większa aniżeli o średnicy 6 mm [20]. Inne badania potwierdzają także, że czas okluzji (kontakt z alergenem) powinien wynosić 48 godzin [21]. Wydaje się, że wartość diagnostyczną i czułość APT można by podnieść poprzez standaryzację alergenów wykorzystywanych do tego badania, jednakże zastąpienie alergenów natywnych komercyjnymi niesie ze sobą ryzyko zmniejszenia ich swoistości [22].

Konieczność pełnej diagnostyki potwierdza również fakt, że u 25,9% badanych nie potwierdzono żadnym z wykonanych badań związku pomiędzy spożyciem mleka a wystąpieniem objawów klinicznych. Opieranie się tylko na wyniku jednego z badań dodatkowych niesłoby ze sobą ryzyko postawienia niewłaściwego rozpoznania. W oparciu o SPT częstość występowania alergii na mleko wynosiłaby w badanej grupie 18,5%; w oparciu o APT

– 48,1%. Przed rozpoczęciem badania u 88,9% dzieci stosowano dietę eliminacyjną bezmleczną; po jego zakończeniu wskazania takie dotyczyły 20/27 (74,1%) badanych.

Podsumowując należy stwierdzić, że APT stanowią przydatną metodę w rozpoznawaniu nadwrażliwości po-

karmowej, zwłaszcza wspólnie z wykonanymi SPT i sIgE. Pozwalają one na uniknięcie restrykcyjnej diety, będącej następstwem niewłaściwej interpretacji dolegliwości klinicznych. Nadal jednak testy prowokacji pokarmowej oraz DBPCFC pozostają metodą nadrzędną i rozstrzygającą o rozpoznaniu alergii pokarmowej.

Piśmiennictwo

1. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(10): 1534-1541.
2. Kaczmarek M, Cudowska B, Bandzul K i wsp. Częstość występowania nadwrażliwości pokarmowej u niemowląt w regionie płu-wsch Polski. *Nowa Pediatria* 1999; 4: 26-28.
3. Kaczmarek M. Alergia na białka mleka krowiego. (w.) Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów „Alergia i nietolerancja pokarmowa” Kaczmarek M. (red.). 1997: 11-12.
4. Wasilewska J, Cudowska B, Kaczmarek M. Trudności diagnostyczne u dzieci z nadwrażliwością pokarmową. *Alergia* 2001; 4: 33-37.
5. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 (suppl. 14): 37-40.
6. Ring J, Darsow U, Gfesser M et al. The atopy patch test in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 379-383.
7. De Boissieu D, Wagué JC, Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2004; 145 (5): 715-716.
8. Hansen TK, Host A, Bindslev-Jensen C. An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (5): 428-434.
9. Roehr ChC, Reibel S, Ziegert M et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 3: 548-553.
10. Basomba A, Bousquet J, Dreborg S et al. Alergen standardization and skin tests. In: Derborg s, Frew A, editors. Position paper. Prepared by the Sub-committee in Skin tests within the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48: 49-82.
11. 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.
12. Moneret-Vautrin DA. Guide du praticien en immuno-allergologie. Masson, 1994.
13. Heinemann C, Schliemann-Willers S, Kelterer D et al. The atopy patch test – reproducibility and comparison of different evaluation methods. *Allergy* 2002; 57: 641-645.
14. Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (4): 556-562.
15. Turjanmaa K. Atopy patch tests in the diagnosis of delayed food hypersensitivity. *Allerg Immunol* 2002; 34 (3): 95-97.
16. Strömberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic/eczema dermatitis syndrome. *Acta Pediatr* 2002; 91: 1044-1049.
17. Rance F, Giordano-Labadie. Interet des tests epicutanes dans la deramite atopique du nourrisson. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001; 41: 373-381.
18. 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 (3): 281-285.
19. Majamaa H, Moisiö P, Holm K et al. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 346-351.
20. 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; 9: 515-516.
21. Rance F. What is optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (1): 93-96.
22. Dreborg S. Diagnosis of food allergy: tests in vivo and in vitro. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(suppl. 14): 24-30.