

## LE PATOLOGIE ALLERGICHE NASCOSTE

### Indicazioni sul percorso e gli strumenti diagnostici più appropriati

LA DIAGNOSI DI ALLERGIA PUÒ ESSERE AGEVOLE, MA PUÒ ANCHE COSTITUIRE UN AUTENTICO PUZZLE. GLI AUTORI DEL LAVORO FORNISCONO IL RAZIONALE PER RICERCARE L'ALLERGIA ANCHE QUANDO SEMBRA NON ESSERCI

**L**a diagnosi di allergia può essere anche molto complessa. Se per esempio i sintomi di rinocongiuntivite in un paziente si presentano caratteristicamente nei mesi da aprile a giugno e il prick test è positivo per polline di graminacee la diagnosi è ovvia. Se invece un paziente ci descrive la stessa sintomatologia, però presente da settembre a fine novembre, e i test sono positivi per polline di betulle e di cipresso (che hanno tutt'altro periodo di fioritura) la diagnosi diventa complessa. Possiamo, d'altro canto, trovarci di fronte a un paziente la cui storia è iniziata già in età pediatrica ed è documentata da precedenti test che indicavano una monosensibilizzazione (cioè la positività a un solo allergene), che con il progredire dell'età si è tramutata in una polisensibilizzazione [1]. In quest'ultima evenienza ovviamente,

i test sia cutanei che sierologici possono concordare con la storia clinica, ma possono anche essere confondenti e meritare un'attenta valutazione anamnestico-clinica. Si deve sempre tenere presente che sensibilizzazione e allergia clinica non coincidono, quindi una positività dei test non associata a sintomi nel periodo di esposizione a quell'allergene non ha significato clinico. Resta, poi, la difficoltà dinanzi al paziente con sintomatologia di durata prolungata e polisensibilizzato [2]: pensiamo al soggetto con rinocongiuntivite grave che va ben oltre la cosiddetta stagionalità, con disturbi (naso chiuso, respirazione orale, persistenza di muco nasale e tosse) che si manifesta in tutte le stagioni, mentre il prick test è positivo per acari, gatto e pollini. All'estremo opposto, la positività del prick test può contraddire la storia di un paziente che non ha rinite, né congiuntivite, né asma: siamo alle cosiddette false positività in soggetto "asintomatico" [3]. Recentemente un prezioso contributo è stato offerto dalla tecnica della "component resolved diagnosis" (CRD) che valorizza le singole molecole allergeniche, ciò che permette di identificare il genuino reale responsabile differenziandolo da altri componenti cross-reattivi che non hanno significatività clinica [4]. Un ulteriore problema diagnostico si

presenta nel momento in cui i tradizionali test non riescono a individuare l'allergene in causa. In tal caso è quanto mai opportuno, o meglio necessario, pensare alla mucosa nasale che, dotata di particolare autonomia dal punto di vista immunologico, è in grado di produrre IgE specifiche che consentono il riscontro di anticorpi in situ; così come non possiamo non tener conto di quelle manifestazioni allergiche la cui matrice non è IgE mediata. È ovvio che non considerare queste possibilità di patologie comunque allergiche, negando al paziente test aggiuntivi appropriati, porta a definire come non allergica la sintomatologia considerata e quindi preclude la prescrizione di una terapia adeguata.

#### LA RINITE ALLERGICA LOCALE

Già dagli anni '70 sappiamo che la mucosa nasale è in grado di produrre IgE specifiche localmente [5] e nel tempo vari studi [6-8] hanno confermato questa scoperta. Nel 2003 è stata proposta la definizione di questi quadri clinici quali espressione di "entopia" per differenziarli dall'allergia [8], ma più recentemente Rondon e coll. hanno introdotto la denominazione di "local allergic rhinitis" (LAR) cioè rinite allergica locale, che appare scientificamente più coerente [9]. Il gruppo di Rondon ha offerto un notevole contributo in termini di prevalenza della LAR: in uno studio effettuato su 3.860 pazienti, afferiti al loro servizio allergologico, 456 dei quali con rinite, la LAR era diagnosticata nel 25,7 per cento dei soggetti studiati, mentre nel 63,1 per cento si faceva diagnosi di rinite allergica comune e nell'11,2 per cento si giungeva a diagnosi di rinite non allergica [10]. La diagnosi di LAR si raggiungeva a conclusio-

**Nicola Fuiano<sup>1</sup>, Cristoforo Incorvaia<sup>2</sup>,  
Giorgio Walter Canonica<sup>3</sup>**

1. Allergologia Pediatrica, ASL FG, Torremaggiore

2. Allergologia/Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

3. Allergologia e Malattie Respiratorie, DIMI, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova

ne di un percorso costituito da negatività di prick test e IgE specifiche, ma con test di provocazione nasale positivo. In più di un terzo dei soggetti con LAR, l'esordio della rinite era avvenuto in età pediatrica. L'acaro della polvere di casa rappresentava l'allergene più frequentemente in causa sia nella LAR sia nella rinite allergica comune. Tutto ciò dimostra come la LAR non sia poi così rara nei pazienti con rinite, e che la definizione di LAR consente di identificare come allergici non pochi soggetti che diversamente sarebbero diagnosticati come non allergici. Oltre al test di provocazione nasale, esiste un'altra tecnica, introdotta da Marucci e Sensi, che si fonda sul riscontro di IgE specifiche nella mucosa nasale [6]. Con il test delle IgE specifiche nasali, l'allergene, legato a un supporto in cellulosa, viene posizionato in un punto preciso della mucosa nasale (il tratto posteriore dell'ostio interno) e tenuto in sede per 10 minuti. Il risultato del test viene espresso dalla lettura con metodo colorimetrico basato su una scala da 0 (negativo) a 4 (estremamente positivo) (**Figura 1**). Un recente studio ha confrontato il test di provocazione nasale e la presenza di IgE specifiche nasali in 55 soggetti pediatrici affetti da rinite nei mesi di presenza di spore di *Alternaria* nell'atmosfera. Ben il 70 per cento dei pazienti presentava concomitante positività del test di provocazione e delle IgE specifiche nasali per *Alternaria*, mentre la positività concomitante di test di provocazione e prick test era presente solo nel 27 per cento dei pazienti, con una differenza estremamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Tale osservazione induce a considerare che la sensibilizzazione ad *Alternaria* è documentata molto spesso dalla produzione di IgE specifiche nella mucosa nasale [11]. Altra osservazione di interesse è rappresentata dal fatto che una polisensibilizzazione ad aeroallergeni clinicamente rilevante può riscontrarsi in soggetti rinitici con LAR e può essere svelata da multipli test di provocazione nasale [12].

**Figura 1**



### **Fisiopatologia della LAR**

Gli aspetti fisiopatologici della LAR non sono del tutto noti, comunque disponiamo di un certo numero di evidenze che chiariscono i meccanismi alla base della produzione di IgE in situ. Tra questi, è stato dimostrato che i linfociti B nasali esprimono geni trascrizionali e mRNA per la catena pesante delle IgE [13]. In pazienti con risposta negativa al test per IgE specifiche è stato possibile mettere in evidenza grazie alla tecnica di ibridizzazione in situ un pattern infiammatorio di tipo Th2, con incrementato numero di cellule B IgE+, mastociti ed eosinofili [14]. Una flogosi nasale Th2 IgE-mediata è stata confermata in pazienti con LAR, nei quali la valutazione citometrica del liquido di lavaggio nasale ha evidenziato un fenotipo leucocito-linfocito con aumentato numero di mastociti, basofili, eosinofili, T-cellule CD3+ e CD4+ durante naturale esposizione all'allergene responsabile (graminacee) paragonabile a quello dei pazienti con rinite allergica comune [15]. Nello stesso studio, il test di provocazione con graminacee scatenava una risposta di tipo immediato (associata al rilascio di triptasi) e una risposta di tipo ritardato, a supporto di una produzione locale delle IgE. Resta non risolto un aspetto interessante relativo alla comprensione di quali siano in realtà i fattori che vanno a differenziare la produzione sistemica delle IgE, che si realizza nei soggetti con rinite allergica tradizionale, dalla produzione esclusivamente locale

delle IgE che si verifica nei soggetti con LAR. È interessante considerare che i soggetti con test positivi per IgE, ma clinicamente asintomatici, noti come atopici asintomatici, non presentano IgE specifiche nella mucosa nasale [16]. Del resto, è comprensibile che i soggetti con presenza di IgE specifiche a livello nasale, e al tempo stesso negativi a prick test e IgE specifiche, siano clinicamente sintomatici a differenza di quelli che presentano positività ai comuni test, ma non hanno IgE specifiche nasali, cioè nella sede di malattia.

### **L'ALLERGIA RESPIRATORIA SOSTENUTA DA MECCANISMI CELLULO-MEDIATI**

In letteratura da alcuni anni sono stati registrati non pochi contributi finalizzati alla comprensione del ruolo della componente cellulosa-mediata, coinvolta non solo nei soggetti con dermatite atopica (DA), ma anche nei soggetti con patologia respiratoria (rinite, rinosinusite, asma) laddove i prick test o le IgE specifiche risultino negativi.

### **Fisiopatologia della dermatite atopica e il ruolo degli acari della polvere**

È comprensibile che l'allergene più frequentemente in causa e, pertanto, positivo al test risulti essere l'acaro della polvere, e soprattutto *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* (entrambi appartenenti alla famiglia dei Pyroglyphidae) le cui feci sono abbondantemente presenti nella polvere di casa, nell'arredo dei letti, nei tendaggi e nei tappeti. Gli acari sono gli allergeni più frequentemente presenti in tutti i continenti, venendo risparmiate solo l'alta montagna (oltre 2.000 metri) e le regioni polari. In Italia la prevalenza del *D. pteronyssinus*, in termini di positività al prick test, è mediamente del 12 per cento. Conosciamo ben 22 componenti allergeniche degli acari, taluni di maggiore interesse e importanza perché responsabili della produzione di più del 50 per cento

delle IgE presenti nei soggetti sensibilizzati agli acari (allergeni maggiori). Molti dei suddetti allergeni sono enzimi proteolitici, noti come Der p 1 e Der p 2 per il *D. pteronyssinus* e rispettivamente Der f 1 e Der f 2 per il *D. farinae* [17]. Grazie all'attività proteolitica, i Dermatophagoides riescono a realizzare agevolmente il percorso che porta prima alla sensibilizzazione e poi all'allergia perché facilitati nell'attraversare la cute, a partire dallo strato corneo, dalla presenza di alterazioni a carico dei cheratinociti, soprattutto nei soggetti con DA e specialmente se in età pediatrica [18]. Un ulteriore vantaggio per gli acari è offerto dalle disfunzioni cutanee secondarie alle mutazioni del gene di filaggrina presenti nel 9 per cento della popolazione europea. La filaggrina, presente nello strato granuloso dell'epidermide, è una proteina chiave che deriva dalle pro-filaggrine, metabolizzata dalla capsasi-14 nelle cellule costituenti lo strato corneo, dove viene degradata in aminoacidi liberi essenziali per la normale idratazione della cute e per il mantenimento della corretta osmolarità della cute stessa [19]. Studi recenti hanno dimostrato che le mutazioni con perdita di funzione del gene che codifica la filaggrina sono associate con lo sviluppo di DA [20]. Gli acari vedono poi facilitato il lavoro di sensibilizzazione prima e di allergizzazione poi in virtù del legame con le IgE. Infatti l'alterata funzionalità dei cheratinociti, la diminuita capacità di barriera dello strato corneo verso batteri, virus, muffe, e anche allergeni, porta a una pronta interazione con le cellule deputate in loco a gestire il sistema immunitario. Prendono così avvio le reazioni immunologiche sia di tipo immediato, sia di tipo ritardato e quindi cellulomediato. Questi meccanismi sono utili alla comprensione del ruolo più importante che dobbiamo riconoscere all'acaro della polvere che, più di altri allergeni, prende parte nel processo di fisiopatologia della DA. Deve essere sottolineato che nella sensibilizzazione e allergizzazione propriamente detta, gli acari si avvalgono più facilmente di meccanismi cellulomediati [17].

**Strumenti diagnostici: l'atopy patch test**  
Tutto ciò rende comprensibile come nell'ambito delle chance diagnostiche uti-

**Figura 2**

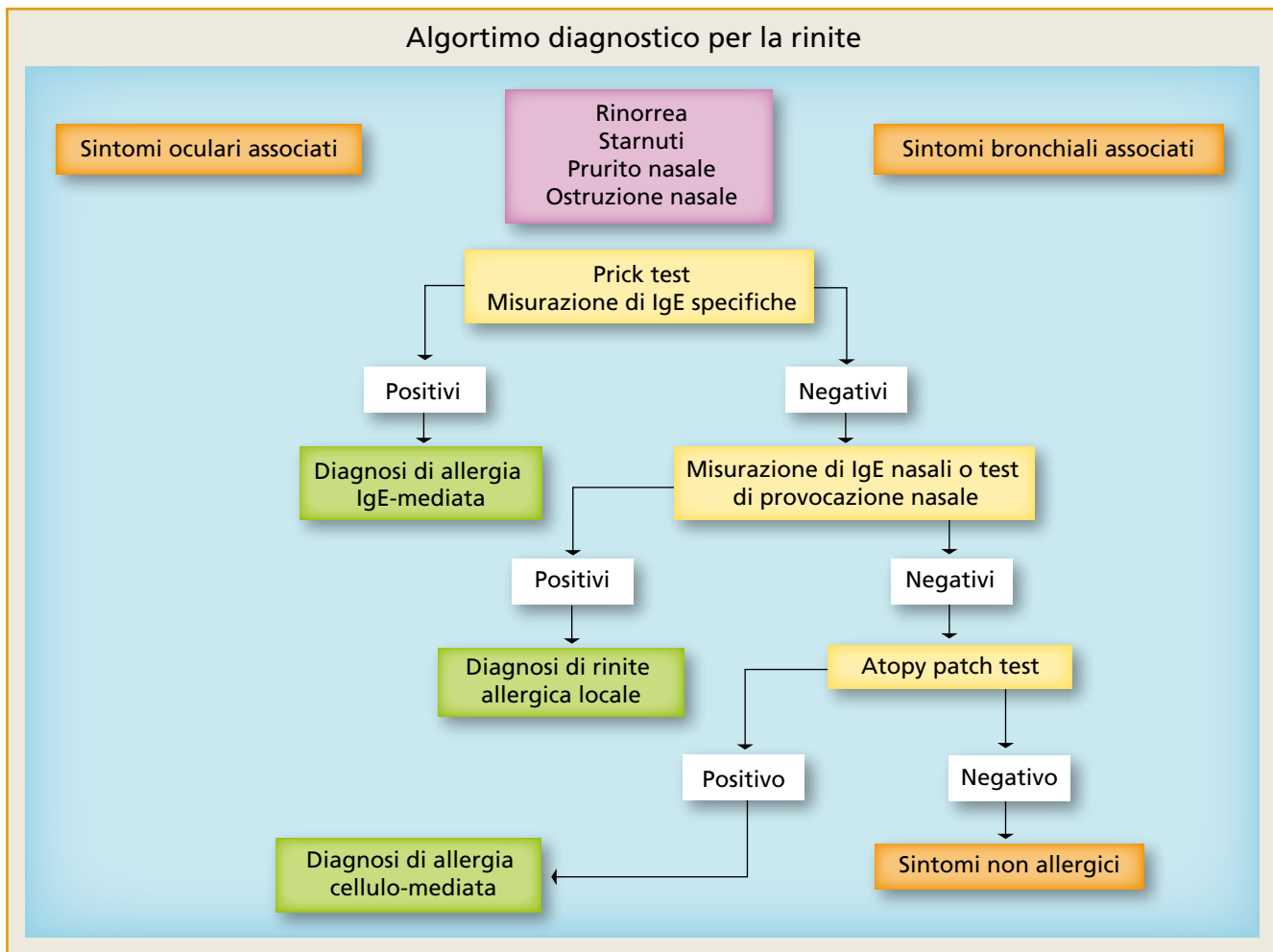
## Modalità di applicazione e risultato positivo dell'atopy patch test



lizzabili in campo allergologico sia il prick test sia il dosaggio delle IgE specifiche soffrono di evidenti limiti. Mentre è quanto mai opportuno considerare il reale ruolo dell'atopy patch test (APT), che vanta solo un quarto di secolo di storia per essere stato proposto nel 1989 da Ring [21]. In realtà l'APT, eseguito con la stessa tecnica del patch test per le dermatiti da contatto (Figura 2), ci consente di esplorare, attraverso meccanismi cellulomediati di ipersensibilità ritardata, il ruolo che gli aeroallergeni possono assumere in soggetti con DA. Dimostrazioni di tipo istologico evidenziano come in soggetti sottoposti ad APT, dopo 24 ore dall'effettuazione del test, si possa osservare tramite biopsia un pattern citochinico di tipo Th2, mentre alla successiva osservazione, a distanza di 48 ore dal test, ci si trova a rilevare le chiare stimate di tipo Th1, evidenza quest'ultima dell'avvenuto shift Th2→Th1 [22]. Non sarà superfluo ricordare che il pattern Th1 caratterizza la DA di tipo cronico. Studi specifici hanno documentato come dopo aver applicato il cerotto per APT sulla cute dei nostri pazienti portatori di DA si sia

registrata una marcata presenza di cellule infiammatorie dendritiche dell'epidermide [23]. Sicuramente l'impiego dell'APT riesce a trovare un giusto inquadramento dei tanti pazienti che, già classificati come portatori di DA di tipo "intrinseco" perché negativi a prick test e IgE specifiche, dimostrano di avere un APT positivo per gli acari. Uno studio di Darsow e coll. ha riportato un dato di grande interesse, documentando come nel 7 per cento di un gruppo di pazienti con DA si registrava positività ad APT mentre prick test e IgE specifiche erano negativi [24]. Altri contributi scientifici hanno conferito ulteriore spessore scientifico all'impiego dell'APT indicando come questo test possa trovare un razionale non solo nei pazienti con DA, ma anche in soggetti che, con anamnesi positiva per DA, presentino sintomatologia respiratoria di tipo rinite o asma: studi italiani hanno registrato una più elevata frequenza di positività di APT che non di prick test non solo nei pazienti con DA, ma anche nei pazienti con soli sintomi respiratori [25, 26]. Questi studi ci portano a considerare il reale ruolo dei fattori alla base del risultato positivo ad APT nei pazienti affetti da patologia respiratoria. In realtà, in soggetti con rinite e/o asma si riscontrava una positività ad APT per acari fortemente associata a storia clinica di DA attuale o anamnestica, mentre non pochi soggetti con patologia respiratoria, ma senza evidenza alcuna di DA presentavano positività al prick test. L'analisi multivariata evidenziava come particolarmente elevata sia la probabilità di avere DA in pazienti con APT positivo (*Odds Ratio*, OR 21,9, p 0,006) sia la probabilità di registrare APT positivo in soggetti con DA (OR 17,4, p <0,001) e in soggetti con DA e patologia respiratoria (OR 21,9, p 0,006), come anche in pazienti con DA anamnestica e sintomatologia respiratoria (OR 22,8, p <0,001). Ciò rende evidente che i soggetti con DA hanno due diversi pattern di risposta allergica agli allergeni, una IgE-mediata (come indicato dalla positività al prick test), l'altra cellulomediata (come indicato dalla positività ad APT). Il primo tipo di risposta diventa più frequente con lo sviluppo di sintomi respiratori, in parallelo con l'età, ma decresce quando la DA non è più presente clinicamente.

Figura 3



In contrasto, il secondo tipo di risposta persiste anche dopo la remissione della DA ed è probabilmente implicato nella patogenesi dell'allergia respiratoria quando non sono identificabili IgE specifiche. Da qui, un'importante messaggio che ci porta a considerare come nei pazienti che anamnesticamente non abbiano una storia di DA la sensibilizzazione all'allergene, e in particolare all'acaro, possa prendere le mosse dalle vie respiratorie per realizzare un percorso caratterizzato dallo sviluppo di un pattern di tipo Th2 che conduce alla produzione di IgE specifiche e quindi al realizzarsi di risposte positive in termini di prick test e dosaggio di IgE specifiche [27]. I risultati di questi studi non possono non interessare quanti si occupano quotidianamente di diagnostica allergologica, che dovrebbero attentamente considerare l'impiego dell'APT laddove prick test e IgE

specifiche negativi porterebbero a escludere una diagnosi di allergia in un paziente la cui anamnesi documenta una pregressa DA, mentre l'anamnesi presente indica la patologia respiratoria.

La storia della diagnostica allergologica ci fa considerare che è sempre più necessario promuovere ulteriori studi che permettano di superare quello che, oggi, resta un vero vuoto: non disponiamo, infatti, di studi che dimostrino che in soggetti negativi ai test per IgE si possa registrare un'isolata risposta ritardata al test di provocazione con l'allergene. Sicuramente sono necessari ulteriori studi finalizzati a conferire maggiore significato all'impiego diagnostico dell'APT, e ci piace pensare a studi che vogliano prendersi cura del risultato in sede di APT dopo esposizione all'allergene, così come resta da esplorare in termini comparativi l'APT con il test nasale.

#### QUALE GESTIONE PER IL SOGGETTO CON VEROSIMILE PATOLOGIA ALLERGICA, MA CON TEST PER IgE NEGATIVI?

Un punto di domanda certamente interessante, stimolante, che non può lasciare indifferente l'allergologo. È più che certo, diremmo scontato, che non tutti gli "allergici" sono poi realmente allergici, come non si può pensare a ogni rinite e a ogni asma in termini di allergia. Se pensiamo ai dati epidemiologici, quelli più recenti ci autorizzano a stimare "intrinseco" (cioè non allergico) l'asma nel 10-33 per cento del totale della popolazione degli asmatici [28]; quanto poi ai rinitici, i dati USA documentano l'8 per cento della popolazione generale statunitense quale coinvolta da rinite non allergica [29]; stima questa non lontana dai dati riferiti da Rondon che

valuta la rinite non allergica in misura dell'11 per cento nel territorio spagnolo [10]. Va de sé che resta un fondamentale punto di domanda: sono queste stime davvero reali? Potremmo avere ben altri dati laddove la ricerca da parte dell'allergologo non si limitasse al prick test e al dosaggio delle IgE specifiche? Si tratti di asma o di rinite, c'è da pensare che realmente la popolazione dei non allergici possa vedersi ridimensionata nel momento in cui si ponga attenzione a test aggiuntivi. Rondon ha descritto la LAR con caratteristiche cliniche ben delineate che, ai fini della definizione diagnostica, rendono necessario un test di provocazione nasale o il dosaggio delle IgE nasali. Inoltre, più recentemente la letteratura ci ha messo a disposizione contributi che evidenziano il ruolo della diagnostica molecolare fondata sulla ricerca e identificazione dei singoli componenti allergenici, che possono essere estremamente utili nel rafforzare il significato delle osservazioni [30]. Inoltre, dobbiamo considerare che da circa tre lustri si registrano sempre più evidenze che documentano come rinite e/o asma possano trovare la loro logica nell'ottica di meccanismi mediati da T-cellule. Gli scenari che possiamo vivere nei nostri ambulatori ci portano a conoscere soggetti la cui storia ci parla di DA vuoi attuale, vuoi pregressa, mentre i test per IgE negano ogni ipotesi di allergia. In queste circostanze non possiamo a priori escludere in termini di fisiopatologia un meccanismo mediato da cellule T, di ipersensibilità ritardata, che è alla base dei sintomi e che trova opportuno riscontro nell'esecuzione dell'APT. Certamente, l'allergene più frequentemente in causa è l'acaro, per i meccanismi precedentemente menzionati, ma l'APT può evidenziare positività anche per altri allergeni (graminacee, *Alternaria*, composite, cipresso, *Parietaria*, gatto). Pertanto riesce utile e pratico rifarsi alla **figura 3** che mostra un algoritmo da considerare nella pratica quotidiana per giungere a una compiuta diagnosi allergologica che ci consenta di riconoscere in maniera attenta il nostro paziente come "allergico" o "non allergico" soprattutto nel momento in cui è forte l'evidenza della storia clinica mentre i test per IgE sembrano volerla negare. In tal caso dovremo valutare la

possibilità di una LAR, che richiede ovviamente un completamento diagnostico, così come non possiamo escludere che alla base della storia del nostro paziente ci sia una patogenesi cellulo-mediata.

Giungere a conclusione di un percorso diagnostico che serva a evitare di considerare "non allergico" un paziente conduce a una corretta gestione dello stesso paziente, per poter realizzare ogni opportuna strategia finalizzata all'allontanamento dell'allergene e alla realizzazione di un'adeguata prevenzione, valorizzando al tempo stesso questa evidenza diagnostica per un autentico intervento educativo e, perché no, per orientarsi e motivarsi per l'approccio all'immunoterapia specifica.

## BIBLIOGRAFIA

- Silvestri M, Rossi GA et al. *Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 335-340.
- Ciprandi G, Alesina R et al. *Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2008; 40: 77-83.
- Bousquet J, Antò JM et al. *Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens. A GA2LEN project*. Allergy 2006; 61: 671-680.
- Melioli G, Compalati E et al. *The added value of allergen microarray technique to the management of poly-sensitized allergic patients*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012; 12: 434-439.
- Huggins KG, Brostoff J. *Local production of specific IgE antibodies in allergic rhinitis patients with negative skin tests*. Lancet 1975; 2: 148-150.
- Marcucci F, Sensi L. *A new method for IgE detection in nasal mucosa*. Clin Exp Allergy 1989; 19: 157-162.
- Powe DG, Jagger C et al. *"Entropy": localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy*. Clin Exp Allergy 2003; 33: 1374-1379.
- Fuiano N, Incorvaia C. *The importance of measuring nasal IgE in children and adults with rhinitis and negative skin tests*. It J Allergy Clin Immunol 2007; 17: 58-61.
- Rondón C, Canto G et al. *Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 1-7.
- Rondón C, Campo P et al. *Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis*. Allergy 2012; 67:1282-1288.
- Fuiano N, Fusilli S et al. *A role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of Alternaria-induced rhinitis in children*. Allergol Immunopathol (Madr) 2012; 40: 71-74.
- Rondón C, Campo P et al. *Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 1192-1197.
- Durham SR, Gould HJ et al. *Expression of the epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid*. Eur J Immunol 1997; 27: 2899-2906.
- Powe DG, Huskisson RS et al. *Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis*. Clin Exp Allergy 2001; 31: 864-872.
- Rondón C, Doña I et al. *Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response*. Allergy 2008; 63: 1352-1358.
- Fuiano N, Fusilli S et al. *Allergen-specific immunoglobulin E in the skin and nasal mucosa of symptomatic and asymptomatic children sensitized to aeroallergens*. J Invest Allergol Clin Immunol 2010; 20: 425-430.
- Bessot JC, Pauli G. *House dust mites allergens*. Rev Mal Respir 2011; 28: 475-495.
- Gupta J, Grube E et al. *Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity*. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 725-730.
- Leung DYM. *Our evolving understanding of the functional role of filaggrin in atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 494-495.
- Palmer CN, Irvine AD et al. *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis*. Nat Genet 2006; 38: 441-446.
- Ring J, Kunz B et al. *The "atopy patch test" with aeroallergens in atopic eczema*. J Allergy Clin Immunol 1989; 82: 195.
- Wistokat-Wulffing A, Schmidt P 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.
- Kerschenlohr K, Decard S et al. *Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells (IDEC) in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis patients*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 869-874.
- Darsow U, Laifouji J et al. *The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study*. Allergy 2004; 59: 1318-1325.
- Fuiano N, Incorvaia C et al. *Relationship between the atopy patch test and clinical expression of the disease in children with atopic eczema/dermatitis syndrome and respiratory symptoms*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101: 174-178.
- Fuiano N, Fusilli S et al. *House dust mite-related allergic diseases: role of the skin prick test, atopy patch test, and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy*. Eur J Pediatr 2010; 169: 819-824.
- Fuiano N, Incorvaia C. *The atopy patch test: is it time to redefine its significance?* Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 106: 278-282.
- Novak N, Bieber T. *Allergic and nonallergic forms of atopic diseases*. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 252-262.
- Settipane RA, Charnock DR. *Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic*. Clin Allergy Immunol 2007; 19: 23-34.
- Reisacher WR. *Detecting local immunoglobulin E from mucosal brush biopsy of the inferior turbinates using microarray analysis*. Int Forum Allergy Rhinol 2013; 3: 399-403.