

Czynniki alergiczne w atopowym zapaleniu skóry

Jean-Christoph Caubet, MD,^{a,b,c} Philippe A. Eigenmann, MD^{a,b,*}

SŁOWA KLUCZOWE

atopowe zapalenie skóry, egzema, czynniki alergiczne, żywność, alergeny wziewne

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest zapalną, przewlekłą, nawrotową chorobą skóry z towarzyszącym silnym świądem. Ta jedna z najczęstszych chorób zapalnych skóry u dzieci jest określana wieloma różnymi nazwami, ze względu na definicję i objawy kliniczne. Miejscowe zapalenie skóry zawsze jest określane terminem *dermatitis*. Termin wyprysk jest zazwyczaj używany do określenia różnych chorób skóry o wspólnym obrazie klinicznym, których podłożem jest genetycznie uwarunkowane uszkodzenie bariery naskórkowej.¹ U dzieci i młodych dorosłych z atopią podłożem stanu zapalnego jest duże miano przeciwciał IgE i reakcja IgE-przeciwciała, co pozwala na używanie w tym przypadku terminu wyprysk atopowy lub atopowe zapalenie skóry. Terminologia wskazuje na potencjalną rolę alergenów jako czynników spustowych w tej chorobie.

W krajach uprzemysłowionych liczba dzieci i dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry jest duża. U ponad 10% dzieci objawy choroby pojawiają się w którymś momencie dzieciństwa.² Początek choroby przed 6 miesiącem życia następuje u 45% chorych dzieci, w ciągu 1 roku życia u 60%, a przed 5 rokiem życia u 85% wszystkich chorych.³ U chorych z ciężką postacią AZS i wczesnym uczuleniem na alergeny objawy są zazwyczaj długotrwałe, czasami trwające do końca życia. AZS u dzieci może być chorobą ograniczającą prawidłowy rozwój, mającą duży wpływ na jakość życia zarówno ich, jak i ich rodziców.

Zapalenie skóry o podłożu nieatopowym (IgE niezależne) jest częstsze u dzieci w wieku przedszkolnym i u dorosłych. Zgodnie z wynikami badań AZS bez podłoża atopowego stanowi 45-60% przypadków u dzieci,^{4,5} ale również u dorosłych może występować w do 40% przypadków.⁶ Ryzyko rozwoju astmy jest mniejsze u dzieci z AZS bez atopii niż u dzieci z AZS o podłożu atopowym. Należy jednak zaznaczyć, że zapalenie skóry u dzieci bez atopii może ewoluować w kierunku pełnoobjawowego AZS.

W tym artykule skupiono się na atopowym zapaleniu skóry, któremu z definicji towarzyszy podwyższone miano przeciwciał IgE. Autorzy określają rolę alergenów w patogenezie AZS, koncentrują się na potencjalnych czynnikach alergicznych w wyprysku, ich wpływie na przebieg kliniczny, diagnozowanie i leczenie atopowego zapalenia skóry.

Rola alergenów w AZS

AZS jest chorobą skóry, w której patogenezie mają znaczenie interakcje między genami, uszkodzenie czynności bariery naskórkowej, swoista odpowiedź immunologiczna i działanie czynników zakaźnych i środowiskowych (ryc. 1).⁷ Chociaż dokładne mechanizmy rozwoju choroby nie są do końca poznane, intensywne badania z ostatnich lat dały pogląd na rolę alergenów w AZS. Badania na poziomie komórkowym i molekularnym przyniosły silne dowody wskazujące na udział czynnika alergicznego w patomechanizmie AZS, szczególnie u dzieci. Uważa się, że wiele różnych alergenów potencjalnie zaostrza chorobę (tab. 1), a najwięcej badań skupia się na alergenach pokarmowych. Rola alergenów wziewnych była badana w mniejszym stopniu i jest omówiona w dalszej części tego artykułu.

^aUniversity Hospitals of Geneva, Geneva, Szwajcaria

^bUniversity of Geneva Medical School, Geneva, Szwajcaria

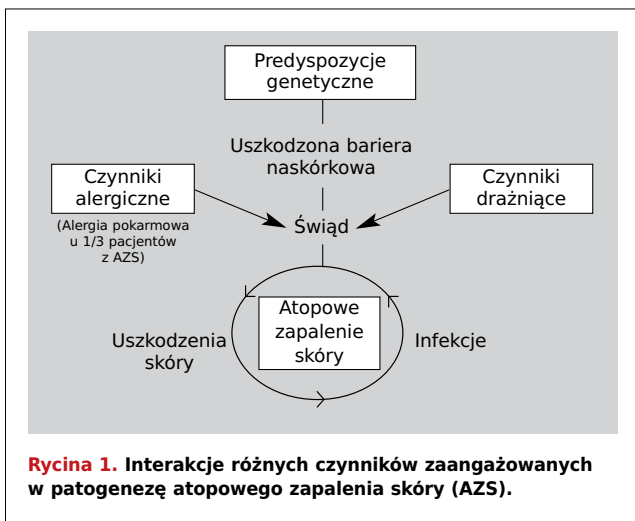
^cDivision of Pediatric Allergy and Immunology, Mount Sinai School of Medicine, Nowy Jork, NY, USA

*Adres do korespondencji: Adult&Child Allergy Unit, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, CH-1211 Geneve 14, Szwajcaria

Adres e-mail: Philippe.Eigenmann@hcuge.ch

Immunol Allergy Clin N Am 2010;30:289-301

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(1):21-37



U genetycznie predysponowanych chorych z AZS dochodzi do dysfunkcji bariery naskórkowej, głównie powodowanej zmniejszeniem ilości ceramidów i utratą funkcji filagryny – kluczowego białka bariery naskórkowej. W rezultacie dochodzi do zwiększenia przeznaskórkowej utraty wody.⁸ Dodatkowo, utrata funkcji barierowej skóry ułatwia wnikanie alergenów środowiskowych i rozwój alergicznej reakcji zapalnej. Do alergenów środowiskowych zaliczamy również alergeny wziewne⁹ i pokarmowe.¹⁰ W niedawnych badaniach stwierdzono, że dzieci, które nie miały kontaktu z alergenami orzeszków ziemnych w czasie życia płodowego i u których wyniki testów w kierunku obecności swoistych IgE w krwi pępowinowej były ujemne, zostały uczulone po porodzie przez aplikacje preparatów z olejem z orzeszków ziemnych na zmienioną zapalnie skórę.¹⁰ Te wyniki sugerują, że do pierwotnego uczulenia na alergeny pokarmowe dochodzi jeszcze przed przyjęciem danego pokarmu, drogą inną niż pokarmowa.

W przypadku alergenów pokarmowych uczulenie następuje najczęściej drogą pokarmową. Wchłanianie bia-

łek do krążenia jest fizjologicznym zjawiskiem, występującym u osób w każdym wieku zarówno z atopią, jak i bez niej.^{11,12} Podobnie jak w przypadku zmienionej bariery skórnej dysfunkcja barierowej funkcji układu pokarmowego może mieć znaczenie u pacjentów z AZS i alergią pokarmową^{13,14} W badaniach wykazano, że ułatwione wchłanianie u chorych z AZS spowodowane obecnością przeciwciał IgE na komórkach nabłonkowych jelita jest poprzedzone wzmocnionym przenikaniem antygenów przez barierę jelit. Wchłonięte w krótkim czasie do krwi białka mogą zapoczątkować i spotęgować odpowiedź immunologiczną w skórze.

Odpowiedź immunologiczna w skórze na alergeny u pacjentów z AZS jest złożona. Zaangażowana jest w nią odpowiedź natychmiastowa mediowana przez IgE i odpowiedź typu opóźnionego zależna od komórek typu T.¹⁵

W wielu badaniach dotyczących patofizjologii AZS zwrócono uwagę na ilość IgE w surowicy, której miano przekracza normę u blisko 85% chorych z atopowym zapaleniem skóry.¹⁶ U około 85% z tych pacjentów stwierdza się obecność przeciwciał IgE swoistych dla alergenów pokarmowych i wziewnych.^{6,16,17} Receptory dla IgE zidentyfikowano na komórkach dendrytycznych, limfocytach T, limfocytach B, monocytach, makrofagach, eozynofilach i płytkach krwi.¹⁸⁻²⁰

Komórki Langerhansa (LC), wiążące na swojej powierzchni przeciwciała IgE swoiste, są liczniejsze w skórze zapalnie zmienionej i zdają się pełnić istotną rolę w prezentacji alergenów limfocytom T2 pomocniczym (Th2). Komórki Langerhansa wiążące IgE ułatwiają wychwycenie alergenu przed jego prezentacją limfocytom T. U osób zdrowych i chorych z alergią oddechową ekspresja receptora FcεRI na komórkach Langerhansa jest mniejsza, a u chorych z AZS większa. Komórki Langerhansa wiążące IgE są 100-1000 razy wydajniejsze w prezentowaniu alergenów limfocytom T (szczególnie typu Th2) i mają zdolność aktywacji proliferacji limfocytów T.²¹ Po związaniu alergenu zaktywowane komórki

Tabela 1. Czynniki alergiczne w AZS

Alergeny pokarmowe	Mikroorganizmy	Alergeny wziewne
Mleko krowie	Bakterie	Pyłki
Jaja	<i>Staphylococcus aureus</i>	Pleśnie
Soja	<i>Streptococcus</i>	Roztocza
Pszenica	Grzyby	Sierść zwierząt
Orzeszki ziemne	<i>Trichophyton</i>	Karaluchy
Orzechy laskowe	<i>Malassezia</i>	
Ryby	<i>Candida</i>	
Skorupiaki		

Dane z Leung D. Pediatric allergy: principles and practice. St Louis: Mosby; 2003

dendrytyczne aktywują limfocyty pamięci Th2 w skórze atopowej, ale mogą również migrować do węzłów chłonnych i pobudzać naiwne limfocyty T do dalszej ekspansji puli układowych limfocytów Th2.

Limfocyty T pełnią kluczową rolę w patogenezie atopowego zapalenia skóry. Ten wniosek został wysunięty po obserwacji pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności komórkowej, u których często wykazywano zwiększone miano IgE w surowicy i zmiany skórne o charakterze wyprysku, które ustępowały po przeszczepieniu szpiku kostnego.^{17,22} Obserwację tę potwierdziło badanie na modelu zwierzęcym, w którym wykazano że zmiany o typie wyprysku nie występują w przypadku braku limfocytów T.²³ Swoiste wobec antygenów pokarmowych²⁴ i wziewnych²⁵ limfocyty T zostały wyizolowane i sklonowane ze skóry z aktywnymi zmianami, jak również ze skóry niezmięnionej chorobowo u pacjentów z AZS. Limfocyty T swoiste wobec antygenów pokarmowych wyizolowano z krwi obwodowej pacjentów z AZS zaostrażającym się po pokarmach zawierających białko.²⁶⁻²⁸ Te swoiste komórki wykazują ekspresję antygenów limfocytów skórnych (CLA), biorącego udział w rekrutacji do skóry limfocytów T swoistych wobec antygenów. Tego zjawiska nie zaobserwowano u innych pacjentów z chorobami alergicznymi, takimi jak astma czy alergia pokarmowa.^{28,29}

W zmianach skórnych o ostrym charakterze naciek z limfocytów T wykazuje ekspresję cytokin Th2 zależnych, interleukiny 4 (IL-4) i interleukiny 13 (IL-13), a w przewlekłych zmianach – interleukiny 5 (IL-5) i interleukiny (IL-12). Zwiększone stężenie cytokin w zmianach skórnych w AZS odpowiada profilowi charakterystycznemu dla reakcji alergicznej. Cytokiny Th2 zależne odpowiedzialne są za przewlekłą alergiczną reakcję zapalną w mechanizmie pobudzania molekuł adhezyjnych na komórkach śródbłonna naczyń, włączając w to naczyniową cząsteczkę adhezyjną 1 (VCAM-1), E-sektynę, i wewnątrzkomórkową cząsteczkę adhezyjną 1 (ICAM-1).³⁰ Kolejnym mechanizmem jest pobudzenie na komórkach Langerhansa i innych komórkach prezentujących antygen receptorów o wysokim powinowactwie do przeciwciał IgE przez chemotaksję komórek stanu zapalnego do miejsca zapalenia, jak również zwiększenie miejscowej produkcji przeciwciał IgE.^{21,31} Cząsteczki adhezyjne nie występują typowo w skórze osób bez atopii, ale znajdują się w skórze niezmięnionej u chorych z AZS. Ich znaczne nagromadzenie stwierdza się w zmianach chorobowych pacjentów z AZS, jak również w skórze poddanej działaniu alergenów u osób uczulonych z AZS.³²

Limfocyty T regulatorowe zostały uznane za kolejny podtyp limfocytów, który może mieć znaczenie w patogenezie AZS. Ten wniosek poparty jest obserwacją, że u osób z zaburzeniami immunologicznymi, poliendokry-

nopatią, enteropatią sprzężoną z chromosomem X-IPEX (zespół charakteryzujący się dużym mianem IgE), alergią pokarmową i wypryskiem występuje mutacja w genie FOXP3, którego ekspresja zachodzi w limfocytach T.³³

Oprócz limfocytów w patogenezę AZS zaangażowane są również eozynofile. Choć naciek z eozynofiliów nie jest wyraźnie zaznaczony w badaniach histopatologicznych wycinków skóry chorych z AZS, tak jak np. u osób z astmą atopową, to barwienia immunohistochemiczne ujawniają depozyty głównego białka zasadowego eozynofiliów i neurotoksyny eozynofilowej w aktywnych zmianach wypryskowych.^{34,35} Główne białko zasadowe jest cytolityczną proteiną wydzielaną prawie wyłącznie przez eozynofile, mającą zdolność niszczenia komórek nabłonkowych i wyzwalania degranulacji mastocytów. Złogów powyższych białek nie wykrywa się w niezmięnionej skórze chorych na AZS.³⁶ Rola eozynofiliów została potwierdzona w teście prowokacji alergenami pokarmowymi u chorych z AZS i alergią na pokarmy. Po teście prowokacji zaobserwowano u tych chorych wyraźny wzrost stężenia histaminy w osoczu,³⁷ aktywację eozynofiliów w osoczu, jak również naciek z eozynofiliów i ich produktów w chorobowo zmienionej skórze. Eozynofile biorą udział w późnej fazie odpowiedzi za pośrednictwem cytokin Th2 zależnych (IL-4, IL-5, IL-13) i eotaksyny-1.^{40,41} W powyższych badaniach uzyskano kolejne dowody na udział komponentu alergicznego w podgrupach chorych na AZS.

W porównaniu do grupy pacjentów z AZS bez alergii pokarmowej lub do grupy kontrolnej u dzieci z AZS i alergią pokarmową ekspozowanych na dane alergeny wykryto w badaniach *in vitro* zwiększone uwalnianie histaminy przez bazofile.⁴² Po rocznym stosowaniu diety eliminacyjnej zmiany skórne znacząco ustąpiły, a uwalnianie histaminy przez bazofile zmniejszyło się. Stwierdzono, że jednojądrzaste komórki krwi obwodowej pacjentów z alergią pokarmową i znacznym uwalnianiem histaminy przez bazofile cechują się zdolnością aktywacji bazofilów przez cytokinę 23 kDa, zwaną czynnikiem uwalniającym histaminę (HRF). To zjawisko występuje jedynie u dzieci uczulonych na alergeny pokarmowe. Przeciwciała IgE występują w formie kilku izoform i przypuszcza się, że HRF wchodzi w interakcję z kilkoma z nich.⁴⁴

Czynnikami wyzwalającymi alergię mogą być również mikroorganizmy. U większości chorych na AZS stwierdza się kolonizację *Staphylococcus aureus* i dochodzi u nich do zaostrzenia objawów choroby po zakażeniu.⁴⁵ W takich przypadkach przeciwciała IgE przeciwko egzotoksynie *S. aureus* występują u blisko 60% chorych z ciężkim lub umiarkowanym AZS.⁴⁶ Przeciwciała IgE przeciwko powyższej egzotoksynie mogą zostać niewykryte u osób zdrowych, u chorych z alergią oddechową

Tabela 2. Częstość występowania alergii pokarmowej u dzieci z AZS określona na podstawie badań prowokacji alergenami pokarmowymi z podwójnie ślepą próbą i zastosowaniem placebo^a

Badanie	Rok	n	Alergia pokarmowa (%)
Sampson i wsp.	1985	113	56
Burks i wsp.	1988	46	33
Sampson i wsp.	1992	320	63
Eigenmann i wsp.	1998	63	37
Burks i wsp.	1998	165	39
Niggenmann i wsp.	1999	107	51
Eigenmann i wsp.	2000	74	34
Breuer i wsp.	2004	64	46

^aDane z Rance F, Boguniewicz M, Lau S. Nowe spojrzenie na atopowe zapalenie skóry: Podsumowanie IPAC i nowe trendy. *Pediatr Allergy Immunol*: 2008;19:17-25.

lub łuszczycą. Egzotoksyny *S. aureus* mogą wywołać odpowiedź immunologiczną nie tylko na drodze aktywacji komórek efektorowych mających receptor FcεRI przez swoiste alergeny, ale również działając jako superantygen i pobudzając dużą liczbę limfocytów T w reakcji niezależnej od MHC.^{46,47} Na podobnej zasadzie dochodzi do wytworzenia przeciwciał IgE przeciwko antygenom gatunku *Malassezia* u chorych z AZS. Tęgo zjawiska nie obserwujemy u chorych na astmę lub alergiczny nieżyt nosa bez współistniejącego AZS.^{48,49}

AZS jest chorobą o złożonej patogenezie, w której występuje uszkodzenie bariery naskórkowej i przewlekły proces zapalny. Ostatnie badania zwracają szczególną uwagę na wpływ czynników alergicznych w AZS na poziomie komórkowym i molekularnym.

AZS i alergia pokarmowa

Rola alergenów pokarmowych w atopowym zapaleniu skóry długo była kontrowersyjna. Na początku XX wieku w kilku opisach przypadków udowodniono ustępowanie zmian skórnych w AZS po eliminacji określonych pokarmów⁵⁰ i ich nawrót po ponownym wprowadzeniu. Później, głównie w ciągu ostatnich dwóch dekad, szeroko zakrojone badania jasno potwierdziły rolę nadwrażliwości na pokarmy w patogenezie AZS u dzieci i młodzieży, jak również poprawę stanu klinicznego po stosowaniu diety eliminacyjnej⁵¹⁻⁵⁵ i prowokowanie zaostrzeń po jej zaprzestaniu.⁵⁶⁻⁵⁹ Potwierdzono również rolę eliminacji pokarmów alergizujących w prewencji choroby.⁶⁰⁻⁶²

ALERGIA POKARMOWA U OSÓB Z AZS

Aby ustalić właściwe rozpoznanie, należy wiedzieć, jak często alergia pokarmowa występuje u chorych z AZS w danej populacji. Tak jak w przypadku innych przewle-

łych chorób atopowych, np. astmy, mnogość czynników alergizujących utrudnia zaplanowanie badań dotyczących częstości występowania danej alergii pokarmowej, jednak w pojedynczych badaniach udało się oszacować ten problem. W państwach zachodnich częstość występowania alergii pokarmowej waha się w granicach 6-8% u dzieci i 2-3% u dorosłych.⁶³ Częstość występowania powyższej alergii u pacjentów z AZS jest dużo większa, a do czynników ryzyka zaliczamy młody wiek i ciężką postać AZS.⁶⁴ W ciągu ostatnich 20 lat opublikowano wiele badań dotyczących doustnej prowokacji metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo (double-blind placebo-controlled food challenges, DBPCFC) w celu potwierdzenia ich znaczenia w AZS (tab. 2). Chociaż częstość występowania może różnić się między badaniami ze względu na ich metodologię, to w przybliżeniu u 30% chorych z ciężkim lub umiarkowanym AZS współwystępuje alergia pokarmowa, potwierdzona w DBPCFC.²¹ W jednym z największych badań potwierdzających związek AZS i alergii pokarmowej Sicherer i Sampson⁶⁵ przeprowadzili ponad 2000 prób DBPCFC, których prawie 40% wyników było dodatnich.

Porównywanie powyższych badań jest niestety trudne ze względu na różne definicje wyniku dodatniego lub rodzaj badania (retrospektywne, prospektywne, porównawcze). Kolejnym problemem był brak systematycznej oceny nasilenia zmian wypryskowych przed prowokacją i dzień po prowokacji alergenami, który mógłby określić późniejszą reakcję na alergeny. Kontrowersje dotyczą również możliwości przeszacowania częstości występowania alergii pokarmowej, ze względu na błąd w selekcji pacjentów, którzy byli rekrutowani przez alergologów. Gdy weźmiemy pod uwagę jedynie pacjentów wybranych przez oddziały dermatologiczne, to częstość występowania alergii jest nieco mniejsza (27%).⁶⁶ Warto zauważyć,

Tabela 3. Pokarmy w alergii pokarmowej zależnie od wieku

Niemowlęta	Dzieci (2-10 r.ż.)	Nastolatki i młodzi dorośli
Mleko krowie	Mleko krowie	Orzeszki ziemne
Jaja kurze	Jaja kurze	Orzechy laskowe
Pszenica	Orzeszki ziemne	Ryby
Soja	Orzechy laskowe	Skorupiaki
	Ryby	Sezam
	Skorupiaki	Pokarmy reagujące krzyżowo z pyłkiem brzozy
	Sezam	
	Kiwi	

Data from Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.

że większość badań została przeprowadzona na oddziałach referencyjnych, na których liczba pacjentów z alergią pokarmową jest większa niż na innych oddziałach.

Brak szeroko zakrojonych badań określających częstość występowania alergii pokarmowej u dorosłych ze względu na zbyt małą grupę chorych. Większość badaczy zgadza się jednak z tezą, że nadwrażliwość na alergeny pokarmowe pełni niewielką rolę u dorosłych chorych z AZS.^{21,67,68} Potwierdzeniem tego jest badanie przeprowadzone przez Woodsa i wsp., w którym w grupie 41 losowo wybranych młodych dorosłych alergii pokarmowa występowała u 1,3%. Badacze z Japonii wykazali dużo większą częstość występowania wyprysku wywołanego pokarmami (44%), które rzadko uznawane są za alergeny (czekolada, kawa, ryż), co może świadczyć o niealergicznym podłożu wywołania zmian.⁷⁰

AZS WYWOŁANE CZYNNIKAMI POKARMOWYMI

Jajo kurze, mleko, pszenica, soja, orzeszki ziemne, orzechy laskowe i ryby są przyczyną ponad 90% przypadków alergii pokarmowej u pacjentów z AZS.⁶⁵ Rodzaje pokarmów, na które pacjent jest uczulony, różnią się zależnie od wieku (tab. 3) Poza białkami z pożywienia, które są klasycznymi alergenami, inne rodzaje pokarmów mogą uczulać indywidualnych pacjentów.⁷¹ Nie jest jednak jasne, czy takie zaostżenia mają charakter alergiczny czy nieimmunologiczny (pseudoalergiczny).⁷² Produkty zawierające cukier, podejrzewane o bycie alergenem pokarmowym, nie wywołują reakcji w testach prowokacyjnych i są jedynie przesadnie uważane za takie przez wielu pacjentów i rodziców.⁷³

U chorych uczulonych na pyłek brzozy wynik testu doustnej prowokacji pokarmowej (oral food challenge, OFC) może być dodatni ze względu na mechanizm reakcji krzyżowej z alergenami pokarmowymi i może dojść u nich do zaostrzenia wyprysku.⁷⁴ Zaostrzenie AZS przez pyłki reagujące krzyżowo z pokarmami najczęściej występuje u nastolatków i dorosłych, nie jest jednak to częste zjawisko.⁷⁵

OBJAWY KLINICZNE REAKCJI NA POKARMY U CHORYCH NA AZS

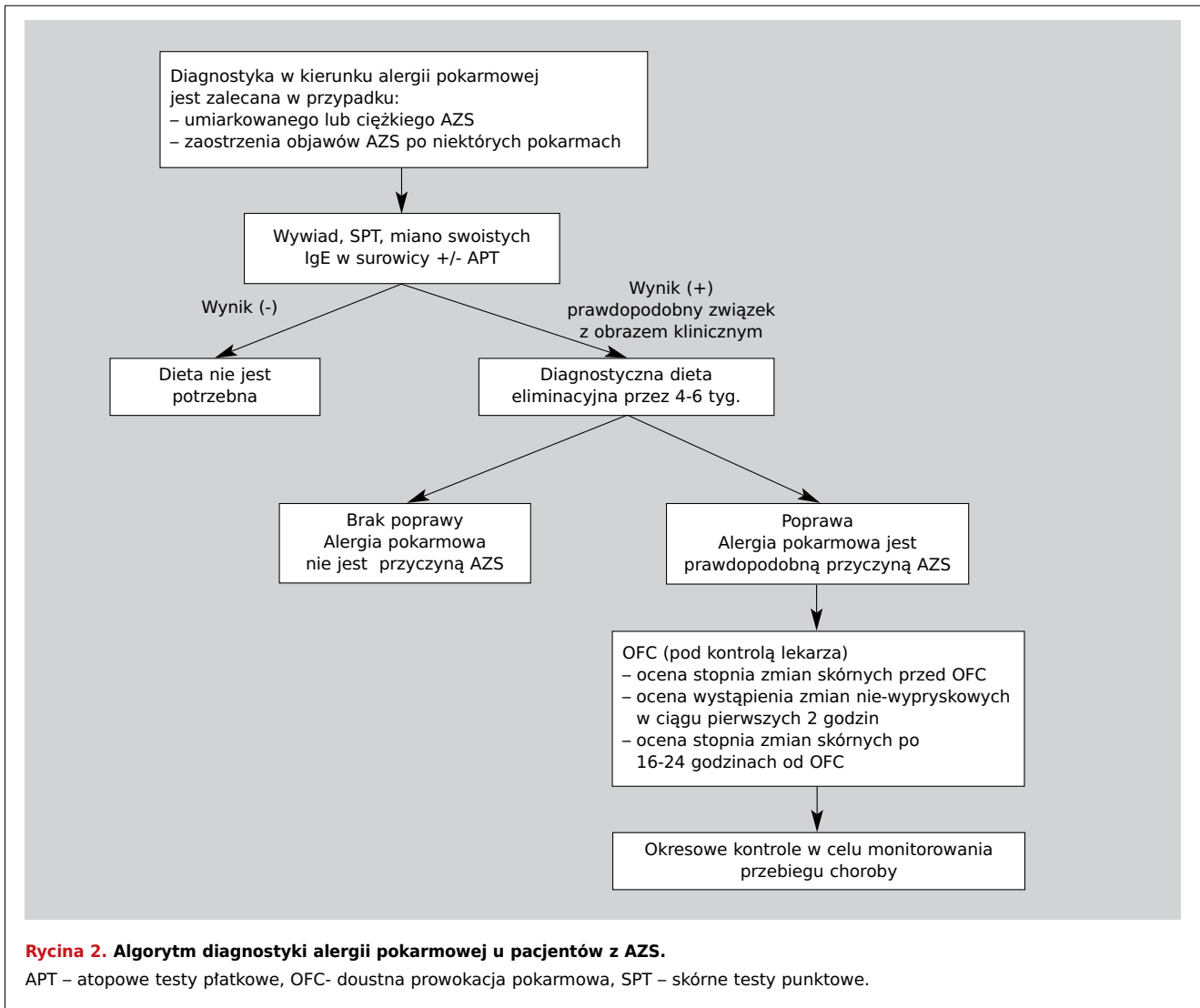
W badaniach przeprowadzonych w dużej grupie chorych wykazano, że po doustnej prowokacji pokarmowej reakcja skórna wystąpiła u 74% z nich, ale izolowane objawy skórne tylko u 30%.²¹ Do reakcji skórnych najczęściej należał świąd, wykwity odropodobne lub plamiste w okolicach predyalekcyjnych dla AZS (głowa, szyja, powieki). Objawy oddechowe lub żołądkowo-jelitowe były rzadsze i występowały odpowiednio w 45 i 50% przypadków.²¹

Po dodatkowej próbie prowokacji reakcja wywołana pokarmem u chorych z AZS może wystąpić w różnym odstępie czasu.⁷⁶ Reakcja natychmiastowa IgE zależna występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin po przyjęciu pokarmu. Badania DBPCFC potwierdzają rozwój tej reakcji u dzieci z AZS.^{21,71,24} Taka wyraźna reakcja powodowana pokarmem rzadko występuje w trakcie naturalnej ekspozycji, ponieważ jedzenie zazwyczaj nie jest przyjmowane na pusty żołądek po wcześniejszym okresie unikania alergenów. Regularne przyjmowanie alergenów pokarmowych obniża nasilenie reakcji natychmiastowej.⁷⁷

Zazwyczaj te dzieci zgłaszają się z pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym, jak również objawami innych reakcji natychmiastowych IgE zależnych dotyczących układu pokarmowego lub oddechowego, lub, rzadziej, wstrząsu anafilaktycznego. U niektórych chorych może wystąpić tylko świąd w ciągu 2 godzin po spożyciu pokarmu, co sugeruje reakcję IgE zależną, która w połączeniu z drapaniem prowadzi do zaostrzenia AZS.

Izolowana reakcja typu opóźnionego zwykle występuje po 6 do 48 godzinach, co sugeruje reakcję alergiczną niezależną od IgE. Późne reakcje na pokarmy są trudniejsze do wykrycia, poświęcono im jedynie kilka badań i wykazano, że w 25% występują po 2 godzinach.^{78,79} Co więcej, u ponad 10% dzieci z dodatnią próbą OFC po 16 godzinach lub później pojawia się izolowana reakcja wypryskowa.⁷⁹

Wczesną reakcję alergiczną i następującą po niej opóźnioną reakcją wypryskową zaobserwowano u po-



nad 40% dzieci z dodatnią próbą OFC.⁷⁶ Reakcja typu opóźnionego rzadko pojawia w postaci izolowanej bądź po wcześniejszej reakcji natychmiastowej. U niektórych pacjentów zaobserwowano epizody świądu i krótkotrwałej osutki odropodobnej po 6-10 godzinach po reakcji natychmiastowej w próbie prowokacyjnej.²¹ Miały one mniejsze nasilenie niż objawy reakcji natychmiastowej, ale utrzymywały się przez kilka godzin. Sugeruje się, że jest to późna faza reakcji mediowanej przeciwciałami IgE.²¹

DIAGNOSTYKA ALERGII POKARMOWEJ U CHORYCH NA AZS

Obecnie nie ma badań pozwalających na jednoznaczne rozpoznanie alergii pokarmowej u chorych z AZS.⁷⁶ Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi zalecane postępowanie jest podobne jak w innych chorobach aler-

gicznych. Diagnostyka alergii pokarmowej powinna rozpocząć się od zebrania szczegółowego wywiadu i badania fizykalnego. Kolejny krok to przeprowadzenie *in vitro* i (lub) *in vivo* testów alergicznych, takich jak pomiar miana IgE swoistych dla danego pokarmu, testy punktowe (skin-prick test, SPT), atopowe testy płatkowe (atopy patch tests, APT); diety eliminacyjnej lub próby prowokacji pokarmowej (ryc. 2).

Przeprowadzenie wywiadu z pacjentem może być bardzo pomocne w ustaleniu potencjalnego związku między wystąpieniem objawów a spożyciem konkretnego pokarmu, zwłaszcza jeśli dotyczy to natychmiastowej IgE zależnej reakcji alergicznej. Prawdopodobieństwo potwierdzenia rozpoznania u osób z dodatnim wywiadem w kierunku wyprysku alergicznego jest mniejsze niż u osób z dodatnim wywiadem w kierunku natychmiastowej reakcji alergicznej na pokarm. Rodzice i chorzy czę-

Tabela 4. Alergeny używane w testach u pacjentów z AZS w zależności od wieku pacjenta

<3-4 roku życia	>3-4 roku życia
<p>Alergeny pokarmowe (ocena związku alergii z AZS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mleko krowie • jajo kurze • orzeszki ziemne, orzechy laskowe, pszenica, ryby 	<p>Alergeny pokarmowe (w przypadku ciężkiego uporczywego AZS do oceny związku alergii z AZS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • mleko krowie • jajo kurze • orzeszki ziemne, orzechy laskowe, ryby
<p>Alergeny wziewne (do określenia ryzyka atopii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • roztocza kurza domowego • sierść kota, psa i innych zwierząt futerkowych • pyłki 	<p>Alergeny wziewne (ocena związku alergii z AZS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • roztocza kurzu domowego • sierść kota, psa i innych zwierząt futerkowych • pyłki
<p><i>Panel alergenów powinien być dostosowany indywidualnie do pacjenta pod względem objawów i ekspozycji. Dane z Host A, Andrae S, Charkin S i wsp. Allergy testing In children: why, who, when and how? Allergy 2003; 58: 559-569.</i></p>	

sto wiążą pojawienie się objawów ze spożyciem konkretnego pokarmu. Ze względu na dużą liczbę innych czynników powodujących reaktywację wyprysku (infekcja *Staphylococcus*, podrażnienie skóry, ciepło, wilgoć itp.) wywiad chorobowy nie jest jednak szczególnie pomocny w postawieniu rozpoznania, zwłaszcza u pacjentów z ciężką postacią AZS.^{51,79,80} Badania Sampsona²¹ wykazały, że tylko 35-40% przypadków zgłaszanych przez rodziców jako alergii pokarmowa zostaje potwierdzonych za pomocą DBPCFC.

Przy podejrzeniu alergii pokarmowej powinno się wykonać badania *in vivo* (np. SPT) lub *in vitro* (np. pomiar swoistych IgE w surowicy), by ocenić występowanie IgE zależnej nadwrażliwości. SPT wykonywane w pierwszej kolejności pozwalają wykryć obecność specyficznych dla różnych pokarmów przeciwciał IgE. Lista testowanych pokarmów powinna być opracowana na podstawie wywiadu chorobowego i wieku pacjenta (tab. 4). Ujemna wartość predykcyjna tych testów jest duża (powyżej 95%), a dodatnia wartość predykcyjna jest mała (około 40%).^{56,57,81} Ujemny wynik SPT jest pomocny przy wykluczaniu alergii, natomiast wynik dodatni nie może być traktowany jako potwierdzenie. W takim przypadku należy wziąć pod uwagę również obraz kliniczny, a jeśli to konieczne, przeprowadzić prowokację pokarmową.

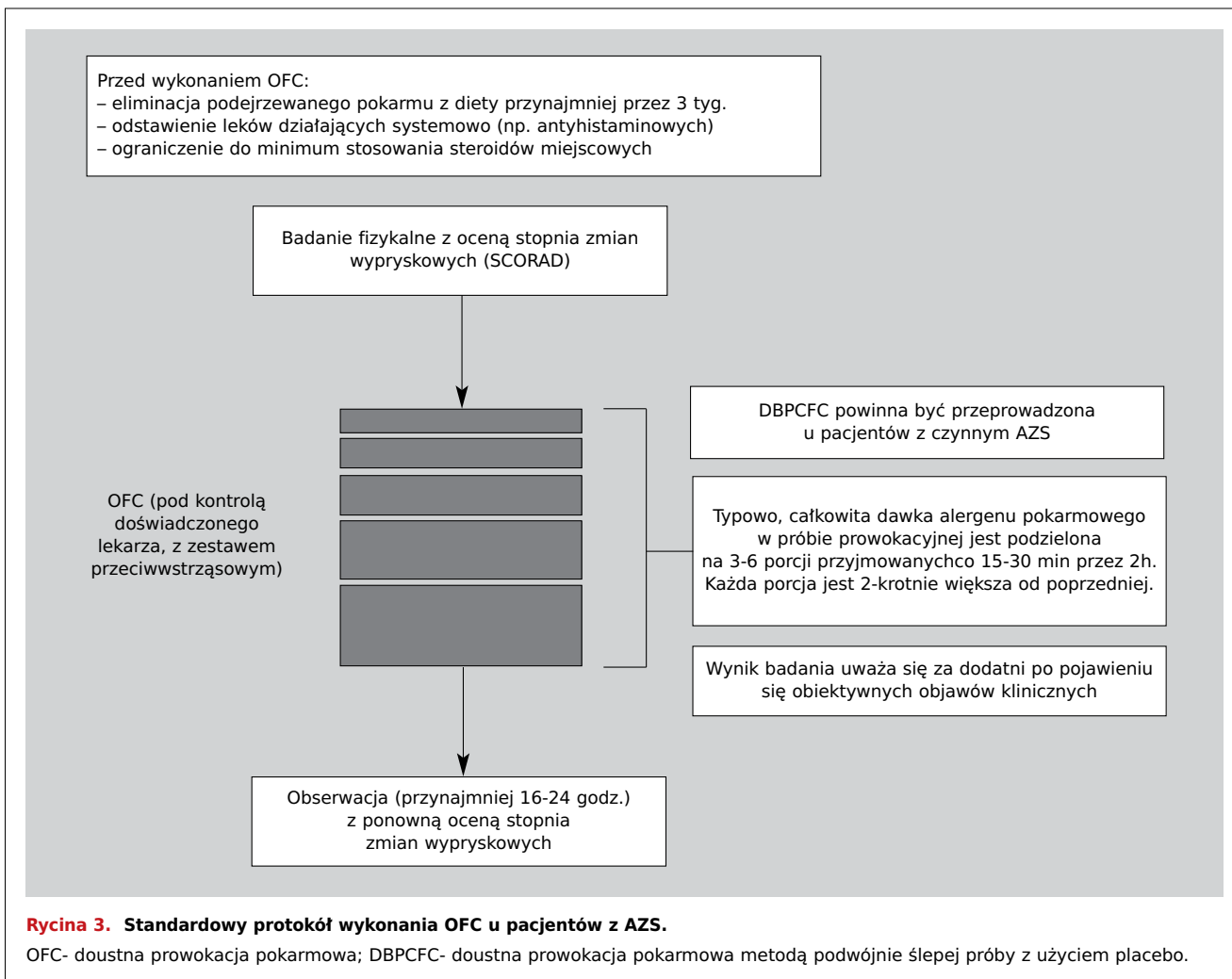
Pomiar miana swoistych IgE we krwi za pomocą obwiązujących standaryzowanych metod jest także pomocny w diagnozowaniu nadwrażliwości na alergen pokarmowe, choć czułość tego badania jest mniejsza niż SPT. Podobnie jak w przypadku testów punktowych wynik ujemny może służyć do wykluczenia IgE zależnej reakcji alergicznej na pokarm, a dodatni wynik ma mniejszą swoistość.²¹ Ilościowe pomiary swoistych dla alergenów pokarmowych IgE wydają się bardziej przydatne w przewidywaniu klinicznego nawrotu objawów. Punktem odcięcia jest wartość, przy której istnieje większa niż 95% pewność obecności objawowej alergii pokarmowej.^{82,83}

Natomiast do potwierdzenia nadwrażliwości pokarmowej u pacjentów z niższymi niż punkt odcięcia wartościami swoistych IgE potrzebne jest wykonanie doustnej prowokacji pokarmowej.

APT z użyciem powszechnych alergenów (mleko, jajo, pszenica i orzechy) może być pomocne w ustaleniu diagnozy alergii pokarmowej u pacjentów z AZS.⁸⁴⁻⁸⁸ APT – może być użyty jako dodatkowe narzędzie diagnostyczne w wyspecjalizowanych centrach, w przypadkach, gdy za pomocą SPT i (lub) pomiaru miana swoistych IgE nie udaje się zidentyfikować pokarmu wywołującego alergię oraz u pacjentów z ciężką lub uporczywą postacią AZS, u których istnieje uzasadnione podejrzenie alergii pokarmowej. APT jest także pomocne u pacjentów z AZS i uczuleniem na wiele różnych alergenów o nieudowodnionym związku z wywoływaniem objawów choroby.⁸⁴ Wynik SPT u dzieci, u których wystąpiła natychmiastowa reakcja alergiczna, zwykle był dodatni. Natomiast u dzieci z późnymi odczynami alergicznymi wynik APT częściej był dodatni (w stosunku do konkretnych pokarmów). Badania wykorzystujące obie techniki – SPT i APT sugerują, że testy te są przydatne u pacjentów z opóźnionym początkiem objawów klinicznych.⁸⁴ APT nie jest jednak badaniem standaryzowanym, dlatego nie jest jeszcze zalecane w rutynowym postępowaniu.

W związku z częstymi nawrotami i dużą liczbą klinicznie nieistotnych dodatnich wyników testów w rutynowej diagnostyce postawienie rozpoznania alergii pokarmowej u pacjentów z AZS na podstawie badań krwi i testów skórnych może być trudne. Wiarygodność dodatnich wyników testów musi zostać potwierdzona za pomocą diety eliminacyjnej i najczęściej kontrolowanej OFC.

Niestety, w większości przypadków dieta eliminacyjna ma początkowo charakter empiryczny.⁶⁵ Jakkolwiek alergen pokarmowe mogą być istotnymi czynnikami wyzwalającymi objawy AZS, niepotrzebnie przeprowa-



dzona dieta eliminacyjna może powodować niedożywienie i znacznie obniżyć jakość życia pacjentów, zwłaszcza dzieci. Dieta eliminacyjna nie powinna być zalecana tylko na podstawie danych z wywiadu chorobowego. Można ją stosować nie dłużej niż 4-6 tygodni, jeśli na podstawie dodatnich wyników testów podejrzewamy alergię na konkretny rodzaj pokarmu.⁷⁶ Jeśli za pomocą testów nie można potwierdzić udziału czynnika pokarmowego w wywoływaniu objawów u pacjentów z uporczywym, umiarkowanym lub ciężkim AZS, pomocne w identyfikacji tego czynnika może okazać się prowadzenie dziennika, w którym notuje się rodzaj spożytego pokarmu, objawy i ich ewentualny związek.^{21,71} Jeżeli jednak nie można wykazać takiego związku (tak jest w większości przypadków), a testy diagnostyczne (SPT, swoiste IgE ±APT) nie pozwalają na postawienie ostatecznej diagnozy u pacjentów z ciężkim AZS, przydatne może okazać się stosowanie diety ubogiej w pokarmy alergizujące trwającej trzy tygodnie. U niemowląt można natomiast

stosować mleko o znacznym stopniu hydrolizy lub dietę elementarną (opartą na aminokwasach). Wprowadzanie restrykcyjnej diety wykluczającej większość produktów rzadko jest potrzebne i należy go unikać.

Ostatecznie standaryzowane OFC nadal pozostaje złotym standardem w diagnostyce alergii pokarmowej u pacjentów z AZS. Jeśli objawy wyprysku utrzymują się lub nawet pogarszają w czasie 4 tygodni stosowania diety eliminacyjnej, jest mało prawdopodobne, że pokarm stanowi czynnik wyzwalający objawy AZS i OFC nie jest konieczne. Natomiast jeśli objawy ustępują, powinno się wykonać OFC, ponieważ poprawa może być przypadkowa lub stanowić efekt placebo, zwłaszcza u dorosłych.^{21,76} Chorzy na AZS, u których potwierdzono natychmiastową reakcję alergiczną na dany pokarm, nie wymagają OFC. U chorych z uaktywnionym AZS zaleca się wykonanie DBPCFC.⁸⁹ Badanie OFC powinno być zawsze przeprowadzane przez dobrze wyszkolonego lekarza i personel, po upewnieniu się, że dostępny jest ze-

staw przeciwwstrząsowy (ryc. 3). Nawet jeśli wystąpienie natychmiastowej reakcji alergicznej jest mało prawdopodobne, pokarm musi być podawany w zwiększających się dawkach, ponieważ może on powodować nagłe, potencjalnie ciężkie odczyny alergiczne, zwłaszcza u chorych na AZS stosujących przez dłuższy czas dietę eliminacyjną.²¹ Badania OFC nie można przeprowadzać u chorych w okresie progresji objawów skórnych. Należy określić stopień nasilenia zmian skórnych, np. za pomocą skali SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), przed przeprowadzeniem OFC i przynajmniej 24 h po nim, w innym wypadku można przeoczyć progresję zmian wypryskowych. Różnica wynosząca co najmniej 10 punktów w skali SCORAD świadczy o dodatnim wyniku OFC.⁷⁶ Inne testy diagnostyczne, takie jak test cytotoxyczności limfocytów, test degranulacji bazofilów czy pomiar IgG swoistych dla konkretnych alergenów pokarmowych, nie zostały zatwierdzone i nie powinny być wykorzystywane w diagnostyce alergii pokarmowej, ponieważ najczęściej indukują nieswoistą reakcję immunologiczną na pokarm, co może być przyczyną mylnych rozpoznań.

LECZENIE ALERGII POKARMOWEJ U CHORYCH NA AZS

Leczenie objawowe w AZS polega na stosowaniu emolientów, miejscowych leków przeciwzapalnych i antybiotyków oraz unikaniu środowiskowych czynników alergizujących. Jedynym dostępnym obecnie leczeniem pacjentów z AZS i alergią pokarmową jest restrykcyjna dieta wykluczająca alergizujący pokarm. Jak stwierdzono wcześniej, długotrwała dieta eliminacyjna powinna być zalecana tylko u pacjentów z dobrze udokumentowanym rozpoznaniem nadwrażliwości pokarmowej i być dokładnie opracowana. Pacjent i jego rodzina muszą nauczyć się czytać etykiety na opakowaniach, aby unikać potencjalnego źródła alergenu. Dodatkowo, pacjenci lub ich rodziny powinni być poinstruowani, jak mają postępować, gdy wystąpi reakcja alergiczna po przypadkowym spożyciu alergenu. Powinni być wyposażeni w zestaw pierwszej pomocy na wypadek anafilaksji (leki przeciwhistaminowe i autostrzykawka z adrenaliną), jeśli istnieje ryzyko ogólnoustrojowej reakcji. Do dziś nie przeprowadzono dobrze zaprojektowanych badań klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i efektywność leczenia alergii pokarmowej za pomocą swoistej immunoterapii, choć prowadzone są obecnie próby doustnej desensytyzacji.

KONTROLA I ROKOWANIE

AZS rozpoczynające się w okresie wczesnego niemowlęctwa może być pierwszym objawem alergii oddechowej, znanej jako marsz alergiczny. Alergia pokarmowa jest jego częstym elementem. W przybliżeniu jedna trze-

cia dzieci z AZS wyrośnie z alergii pokarmowej w ciągu roku-3 lat, w zależności od typu uczulającego pokarmu⁴² Nadwrażliwość na białko jaja, mleko krowie czy pszenicę jest przemijająca u większości pacjentów, podczas gdy uczulenie na orzechy, ryby i owoce morza może być długotrwałe. U dzieci z AZS i alergią pokarmową powinno się regularnie sprawdzać utrzymywanie się nadwrażliwości – np. co 12-18 miesięcy w przypadku alergii na mleko lub jaja. Rzadziej wymagane są kontrole u pacjentów uczulonych na orzechy, ponieważ w tym przypadku nadwrażliwość ma charakter długotrwały. Pomiar miana swoistych IgE w surowicy jest pomocny w ustaleniu rokowania. U pacjentów z początkowo niskim mianem swoistych IgE prawdopodobieństwo samoistnego zaniku nadwrażliwości jest większe niż u pacjentów z wyższym mianem tych przeciwciał. Sugerowanie się dodatnim wynikiem testów punktowych jest błędem, ponieważ mogą one pozostać dodatnie jeszcze przez wiele lat po wygaśnięciu objawów alergii pokarmowej. Sugeruje się, że szanse chorych, którzy niezbyt restrykcyjnie przestrzegają diety eliminacyjnej, na zahamowanie nadwrażliwości są mniejsze.²¹ Do tej pory „żaden z pacjentów nie doświadczył nawrotu alergii lub pogorszenia się objawów wyprysku, gdy alergia pokarmowa została raz pokonana”.²¹

AZS i alergeny wziewne

Po ukończeniu trzeciego roku życia częstość występowania alergii pokarmowej maleje, natomiast nadwrażliwość na antygeny wziewne staje się coraz powszechniejsza.

Obserwuje się, że u pacjentów z ciężką lub umiarkowaną postacią AZS częściej dodatnie są wyniki testów w kierunku alergii na roztocza kurzu domowego (house dust mites, HDM), pleśnie (np. *Alternaria*), drożdżaki (np. *Malassezia*) i inne grzyby niż u pacjentów z astmą i zdrowych ochotników.⁴⁸ Rola tych wziewnych alergenów w patogenezie AZS pozostaje kontrowersyjna. U niektórych pacjentów kontakt z pewnymi wziewnymi alergenami, takimi jak pyłki czy roztocza kurzu domowego (HDM), może jednak indukować zmiany wypryskowe.

DOWODY WSKAZUJĄCE NA ROLĘ ALERGENÓW WZIEWNYCH W WYZWALANIU OBJAWÓW AZS

Rola antygenów wziewnych w patogenezie AZS nie była zbadana tak wnikliwie jak w przypadku alergenów pokarmowych. W 1918 roku Walker⁹⁰ zaobserwował, że u części pacjentów z AZS stwierdzono nawrót choroby po kontakcie z pewnymi alergenami wziewnymi (sierść konia, pyłki ambrozji, tymotki łąkowej). Następnie Tuft odkrył, że u większości dorosłych pacjentów z AZS wyniki testów skórnych na HDM są dodatnie. Zademonstrował, że donosowe podanie alergenu wziewnego może zaostrzyć AZS, a unikanie ekspozycji na HDM powo-

dowało zmniejszenie zmian skórnych.^{91,92} Następnie Tupker i wsp.⁹³ w randomizowanym badaniu kontrolowanym, z podwójnie ślepią próbą wykazali, że prowokacja dooskrzelowa przy użyciu standaryzowanego ekstraktu HDM może wywołać nawrót choroby lub zaostrzyć istniejące objawy skórne. Podsumowując, badania te sugerują, że droga wziewna może odgrywać ważną rolę w indukcji i zaostrzeniu AZS przez alergen wziewny.

APT był najszerzej wykorzystywany w badaniach nad wziewnymi alergenami u chorych z AZS. Aplikacja alergenu na niezmienną chorobowo skórę pacjentów z AZS w trakcie przeprowadzania APT wywołuje reakcję wypryskową u pewnej grupy chorych.^{48,94-98} Dodatkowo reakcje zostały zaobserwowane w przypadku HDM, pyłków, alergenów zwierzęcych i pleśni. Tymczasem chorzy z alergią oddechową oraz zdrowi ochotnicy rzadko uzyskiwali dodatni wynik APT.⁹⁹ Dodatkowo wyniki APT potwierdzają rolę nadwrażliwości kontaktowej na alergen powietrzny u pacjentów z AZS. Nie ma danych ostatecznie wyjaśniających, który z mechanizmów: bezpośredni kontakt ze skórą czy też pośredni – przez drogi oddechowe odgrywa pierwotną rolę w patogenezie uczulenia na alergen wziewny.⁹⁹

Na poziomie komórkowym dowodem potwierdzającym rolę alergenów wziewnych w rozwoju AZS jest obecność w skórze zarówno swoistych dla alergenu przeciwciał IgE, jak i swoistych dla alergenu limfocytów T.¹⁰⁰ W ostatnich badaniach wykazano, że u 95% chorych z AZS występują swoiste IgE przeciw alergenom HDM, podczas gdy ten odsetek u chorych na astmę wynosi 42.⁴⁸ Co więcej, u chorych na AZS miano swoistych dla HDM IgE było co najmniej 20-krotnie wyższe niż u chorych na astmę. Obecność w skórze zmienionej chorobowo i w miejscach dodatnich testów płatkowych HDM swoistych limfocytów T potwierdza teorię, że odpowiedź immunologiczna skóry pacjentów z AZS może być wywołana ekspozycją skóry na alergen wziewny.²⁵ Wykorzystując APT, Langeveld-Wildschut i wsp.¹⁰¹ wykazali, że dodatnia reakcja na HDM była związana z obecnością IgE dodatnich komórek Langerhansa w naskórku pacjentów z AZS. Podsumowując, badania te potwierdzają, na poziomie klinicznym i komórkowym, istotne znaczenie alergenów wziewnych w pewnej grupie chorych na AZS.

POWSZECHNE ALERGENY WZIEWNE WYWOŁUJĄCE AZS

Jak wcześniej stwierdzono, alergen wziewny mogą wpływać na przebieg AZS zarówno przez bezpośredni kontakt ze skórą, jak i przez drogi oddechowe. Najistotniejsze alergen wziewny to: HDM (najczęściej), pyłki i alergen zwierzęcy. Wymienia się również grzyby i prusaki.^{102,103} W prawidłowych kontrolowanych badaniach klinicznych jedynie HDM wydaje się pewnym czynnikiem wywołującym.

ROZPOZNAWANIE ALERII WZIEWNYCH U CHORYCH Z AZS

Diagnostyka jest podobna jak w alergii pokarmowej. Wywiad z pacjentem może być częściowo pomocny w identyfikacji alergenów wywołujących AZS, takich jak pyłki czy alergen zwierzęcy. Kolejnym krokiem są punktowe testy skórne lub pomiar miana swoistych IgE, które są przydatne w wykrywaniu nadwrażliwości na alergen wziewny. Alergen używany w testach powinny być dobierane indywidualnie na podstawie wieku pacjenta i wywiadu chorobowego (tab. 4). Podobnie jak w przypadku alergenów pokarmowych, nasilenie AZS koreluje ze stopniem nadwrażliwości na alergen wziewny.¹⁰⁴

Jako uzupełnienie testów punktowych i pomiaru swoistych IgE stosuje się APT w celu oceny swoistej odpowiedzi skóry na różne alergen wziewny, m. in.: HDM, pyłki, antygen zwierzęcy czy pleśń. W zależności od rodzaju testy płatkowe wywołują reakcję wypryskową u 15-100% chorych z AZS.⁹⁴⁻⁹⁸ Udowodniono, że APT charakteryzuje się większą swoistością, ale mniejszą czułością niż testy punktowe i pomiary ilościowe swoistych IgE.¹⁰⁵ W 2003 roku Kerschenlohr i wsp.¹⁰⁶ uzyskali dodatnie wyniki APT u pacjentów z nieatopowym wypryskiem,¹⁰⁶ co sugerowałoby, że alergen wziewny mogą być istotnymi czynnikami wywołującymi wyprysk nieatopowy, nawet przy braku swoistych IgE w surowicy i ujemnych wynikach SPT.

Ostania Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej (EAACI) opracowała wskazania do wykonania APT.⁸⁴

- podejrzenie alergii na antygen wziewny w razie braku swoistych IgE w surowicy i (lub) ujemnych wyników SPT;
- ciężkie i (lub) odporne na leczenie AZS z nieznanym czynnikiem wywołującym;
- IgE zależna nadwrażliwość na różne alergen u pacjentów z AZS, jeśli nie został udowodniony kliniczny związek między nimi.

APT może stać się ważnym narzędziem diagnostycznym, szczególnie u pacjentów z nieatopową postacią wyprysku, u których SPT i ilościowe pomiary IgE w surowicy nie pozwoliły na identyfikację alergenów. Głównym problemem dotyczącym APT jest różnorodność metod wykonania oraz odczytywania wyników testu, w zależności od wykonującego badanie.^{107,108} Niezbędna jest zatem standaryzacja procedur przeprowadzania testu. Mimo trudności w postawieniu rozpoznania alergii wziewnej spowodowanych brakiem złotego standardu postępowania u pacjentów z dodatnim APT powinno rozważyć się eliminację alergenów ze środowiska.

LECZENIE ALERII WZIEWNEJ U PACJENTÓW Z AZS

Przeprowadzono badania sprawdzające, czy unikanie alergenów wziewnych powoduje poprawę stanu pacjen-

tów z AZS. Większość z nich dotyczyło alergenów roztoczy kurzu domowego i wykazało pozytywny wpływ eliminacji.¹⁰⁵ W dużej części badania te nie były kontrolowane, a pacjenci przebywali w pomieszczeniach bez kurzu, takich jak sale szpitalne, pomieszczenia w których użyto preparatów roztoczobójczych lub odizolowanych od alergenów, co powodowało poprawę stanu.⁹⁹ To zjawisko potwierdziło badanie z podwójnie ślepą próbą i zastosowaniem placebo, w którym użyto kilku środków skutecznie redukujących alergeny kurzu domowego.¹⁰⁹ Dane z piśmiennictwa są kontrowersyjne, ponieważ w niektórych badaniach nie wykazano takiego działania, nawet przy znacznym obniżeniu ilości alergenów.^{110,111}

Oprócz unikania alergenów immunoterapia swoista (SIT) wydaje się efektywną metodą leczenia. Potencjalna rola STI w AZS zastrzonymi alergenami środowiskowymi została określona w kilku opisach przypadków klinicznych, w małych badaniach kohortowych,¹¹² a ostatnio w wielośrodkowym badaniu klinicznym u 51 pacjentów, u których zastosowano immunoterapię alergenami roztoczy.¹¹³ Z powyższych badań wynika, że STI stosowana u chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą może być również stosowana u pacjentów z AZS, ponieważ nie powoduje zaostrzenia zmian skórnych, a najprawdopodobniej przynosi poprawę. Mimo przeprowadzenia kilku badań nie uzyskano jednoznacznych wyników świadczących o skuteczności STI w leczeniu AZS.¹¹² Obecnie trwa badanie prospektywne obejmujące dużą liczbę pacjentów, które może odpowiedzieć, czy AZS może być izolowanym wskazaniem do STI.

Bezpośredni kontakt alergenów ze skórą

Kiedyś uważano, że pacjenci z AZS są mniej podatni na rozwój alergii kontaktowej. Obecnie wiadomo, że częstość występowania reakcji typu opóźnionego na popularne alergeny (mieszanki zapachowe, lateks, gumy, lanoilinę, formaldehyd) u pacjentów z AZS jest taka sama jak u osób bez atopii^{114,115}. Wynika z tego, że od najmłodszych lat pacjenci z AZS powinni unikać ekspozycji na często występujące alergeny, a kontaktowe zapalenie skóry trzeba traktować jako czynnik potencjalnie zaostrzający AZS. Przy podejrzeniu alergii kontaktowej należy wykonać testy płatkowe obejmujące zestaw podstawowy, leki miejscowe, produkty kosmetyczne, a czasami nawet kortykosteroidy miejscowe.

Podsumowanie

Po latach dyskusji i niejasności obecnie wiadomo, że alergeny mogą pełnić znaczącą rolę w patogenezie AZS i stanowić czynnik wyzwalający. Środki terapeutyczne,

takie jak eliminacja alergenów, mogą prowadzić do znaczącej poprawy stanu pacjenta z AZS, szczególnie w przypadkach alergii pokarmowej i wziewnej. U pacjentów należy wykonywać wczesną diagnostykę przy użyciu punktowych testów skórnych, testów płatkowych i testu doustnej prowokacji w razie konieczności.

Copyright © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording or any information retrieval system, without written permission from the publisher. This article from *Immunology and Allergy Clinics of North America*, Volume 30, Issue 3, August 2010 (9781437724585) *Allergic Triggers in Atopic Dermatitis* by Jean-Christoph Caubet, MD, Philippe A. Eigenmann, MD is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być kopiowana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób, czy to elektroniczny, czy fizyczny, w tym fotokopiowana, nagrywana lub przetwarzana bez pisemnej zgody wydawcy. Artykuł z *Immunology and Allergy Clinics of North America*, Volume 30, Issue 3, August 2010 (9781437724585) *Allergic Triggers in Atopic Dermatitis* by Jean-Christoph Caubet, MD, Philippe A. Eigenmann, MD jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

Piśmiennictwo

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832-6.
2. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351(9111):1225-32.
3. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, et al. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(1):35-9.
4. Cabon N, Ducombs G, Mortureux P, et al. Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996;35(1):27-32.
5. Bohme M, Wickman M, Lennart Nordvall S, et al. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy* 2003;33(9):1226-31.
6. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001;56(9):841-9.
7. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):152-69.
8. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):3-21 [quiz: 22-3].
9. Adinoff AD, Tellez P, Clark RA. Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(4):736-42.
10. Lack G, Fox D, Northstone K, et al. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348(11):977-85.
11. Brunner M, Walzer M. Absorption of undigested proteins in human beings: the absorption of unaltered fish protein in adults. *Arch Intern Med* 1928;42:173-9.
12. Walzer M. Absorption of allergens. *J Allergy* 1942;13:554-62.
13. Berin MC, Kiliaan AJ, Yang PC, et al. Rapid transepithelial antigen transport in rat jejunum: impact of sensitization and the hypersensitivity reaction. *Gastroenterology* 1997;113(3):856-64.
14. Berin MC, Kiliaan AJ, Yang PC, et al. The influence of mast cells on pathways of transepithelial antigen transport in rat intestine. *J Immunol* 1998;161(5):2561-6.

15. Prescott VE, Forbes E, Foster PS, et al. Mechanistic analysis of experimental food allergen-induced cutaneous reactions. *J Leukoc Biol* 2006;80(2): 258–66.
16. Sampson HA. Food sensitivity and the pathogenesis of atopic dermatitis. *J R Soc Med* 1997;90(Suppl 30):2–8.
17. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(6 Suppl):S128–39.
18. Spiegelberg HL. Structure and function of Fc receptors for IgE on lymphocytes, monocytes, and macrophages. *Adv Immunol* 1984;35:61–88.
19. Joseph M, Capron A, Ameisen JC, et al. The receptor for IgE on blood platelets. *Eur J Immunol* 1986;16(3):306–12.
20. Capron M, Capron A, Joseph M, et al. IgE receptors on phagocytic cells and immune response to schistosome infection. *Monogr Allergy* 1983;18:33–44.
21. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21(3):183–92.
22. Baud O, Goulet O, Canioni D, et al. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 2001;344(23):1758–62.
23. Spergel JM, Mizoguchi E, Oettgen H, et al. Roles of TH1 and TH2 cytokines in a murine model of allergic dermatitis. *J Clin Invest* 1999;103(8):1103–11.
24. van Reijssen FC, Feliuss A, Wauters EA, et al. T-cell reactivity for a peanut-derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(2 Pt 1):207–9.
25. van Reijssen FC, Bruijnzeel-Koomen CA, Kalthoff FS, et al. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(2):184–93.
26. Reekers R, Beyer K, Niggemann B, et al. The role of circulating food antigen-specific lymphocytes in food allergic children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135(6):935–41.
27. Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, et al. Detection of a kappa-casein-specific lymphocyte response in milk-responsive atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26(12):1380–6.
28. Abernathy-Carver KJ, Sampson HA, Picker LJ, et al. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 1995;95(2):913–8.
29. Beyer K, Castro R, Feidel C, et al. Milk-induced urticaria is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):688–93.
30. Wakita H, Sakamoto T, Tokura Y, et al. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as critical adhesion molecules for infiltration of T lymphocytes and eosinophils in atopic dermatitis. *J Cutan Pathol* 1994;21(1):33–9.
31. Schon MP, Zollner TM, Boehncke WH. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. *J Invest Dermatol* 2003;121(5):951–62.
32. Kallos P, Kallos L. Experimental asthma in guinea pigs revisited. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984;73(1):77–85.
33. Lin W, Truong N, Grossman WJ, et al. Allergic dysregulation and hyperimmunoglobulinemia E in Foxp3 mutant mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(5):1106–15.
34. Kiehl P, Falkenberg K, Vogelbruch M, et al. Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: a morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining. *Br J Dermatol* 2001;145(5):720–9.
35. Pucci N, Lombardi E, Novembre E, et al. Urinary eosinophil protein X and serum eosinophil cationic protein in infants and young children with atopic dermatitis: correlation with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2 Pt 1):353–7.
36. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, et al. Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985;313(5):282–5.
37. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1984;311(6):372–6.
38. Suomalainen H, Soppi E, Isolauri E. Evidence for eosinophil activation in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(1):27–31.
39. Niggemann B, Beyer K, Wahn U. The role of eosinophils and eosinophil cationic protein in monitoring oral challenge tests in children with food-sensitive atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(6 Pt 1):963–71.
40. Schnyder B, Lugli S, Feng N, et al. Interleukin-4 (IL-4) and IL-13 bind to a shared heterodimeric complex on endothelial cells mediating vascular cell adhesion molecule-1 induction in the absence of the common gamma chain. *Blood* 1996;87(10):4286–95.
41. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994;94(2):870–6.
42. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989;321(4):228–32.
43. Sampson HA, MacDonald SM. IgE-dependent histamine-releasing factors. *Springer Semin Immunopathol* 1993;15(1):89–98.
44. Lyczak JB, Zhang K, Saxon A, et al. Expression of novel secreted isoforms of human immunoglobulin E proteins. *J Biol Chem* 1996;271(7):3428–36.
45. Leung DY. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2003;15(4):399–404.
46. Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993;92(3):1374–80.
47. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(1 Pt 1):119–24.
48. Scalabrin DM, Bavbek S, Perzanowski MS, et al. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1273–9.
49. Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):706–9.
50. Schloss OM. Allergy to common foods. *Trans Am Pediatr Soc* 1915;27:62–8.
51. Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, et al. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978;1(8061):401–3.
52. Juto P, Engberg S, Winberg J. Treatment of infantile atopic dermatitis with a strict elimination diet. *Clin Allergy* 1978;8(5):493–500.
53. Hill DJ, Lynch BC. Elemental diet in the management of severe eczema in childhood. *Clin Allergy* 1982;12(3):313–5.
54. Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, et al. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1986;114(1):117–23.
55. Lever R, MacDonald C, Waugh P, et al. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(1):13–9.
56. Bock SA, Lee WY, Remigio L, et al. Appraisal of skin tests with food extracts for diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy* 1978;8(6):559–64.
57. Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71(5):473–80.
58. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107(5):669–75.
59. Sampson HA. Atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;69(6):469–79.
60. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD000133.
61. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990;86(4):541–6.
62. Kajosaari M. Atopy prophylaxis in high-risk infants. Prospective 5-year follow-up study of children with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination. *Adv Exp Med Biol* 1991;310:453–8.
63. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(7):567–73.
64. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol* 1992;128(2):187–92.
65. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3 Pt 2):S114–22.
66. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(2):95–100.
67. Munkvad M, Danielsen L, Hoj L, et al. Antigen-free diet in adult patients with atopic dermatitis. A double-blind controlled study. *Acta Derm Venereol* 1984;64(6):524–8.

68. de Maat-Bleeker F, Bruijnzeel-Koomen C. Food allergy in adults with atopic dermatitis. *Monogr Allergy* 1996;32:157–63.
69. Woods RK, Thien F, Raven J, et al. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88(2):183–9.
70. Uenishi T, Sugiura H, Uehara M. Role of foods in irregular aggravation of atopic dermatitis. *J Dermatol* 2003;30(2):91–7.
71. Werfel T, Erdmann S, Fuchs T, et al. Approach to suspected food allergy in atopic dermatitis. Guideline of the Task Force on Food Allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the Medical Association of German Allergologists (ADA) and the German Society of Pediatric Allergology (GPA). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(3):265–71.
72. Worm M, Ehlers I, Sterry W, et al. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30(3):407–14.
73. Ehlers I, Worm M, Sterry W, et al. Sugar is not an aggravating factor in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001;81(4):282–4.
74. Breuer K, Wulf A, Constien A, et al. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59(9):988–94.
75. Worm M, Forschner K, Lee HH, et al. Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm Venereol* 2006;86(2):119–22.
76. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62(7):723–8.
77. Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatr Res* 1984;18(7):588–94.
78. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35(3):268–73.
79. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34(5):817–24.
80. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29(1):91–6.
81. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74(1):26–33.
82. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):444–51.
83. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5):891–6.
84. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;61(12):1377–84.
85. Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997;52(7):755–9.
86. 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(4):346–51.
87. 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):281–5.
88. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31(3):423–9.
89. Niggemann B. Role of oral food challenges in the diagnostic work-up of food allergy in atopic eczema dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59(Suppl 78):32–4.
90. Walker I. Causation of eczema, urticaria and angioneurotic edema. *J Am Med Assoc* 1918;70:897.
91. Tuft L. Importance of inhalant allergens in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1949;12(4):211–9.
92. Tuft L, Heck VM. Studies in atopic dermatitis. IV. Importance of seasonal inhalant allergens, especially ragweed. *J Allergy* 1952;23(6):528–40.
93. Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, et al. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(5):1064–70.
94. 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(1–3):379–83.
95. Seidenari S, Manzini BM, Danese P. Patch testing with pollens of Gramineae in patients with atopic dermatitis and mucosal atopy. *Contact Dermatitis* 1992;27(2):125–6.
96. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: an approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(3):677–84.
97. Seidenari S, Giusti F, Pellacani G, et al. Frequency and intensity of responses to mite patch tests are lower in nonatopic subjects with respect to patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2003;58(5):426–9.
98. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, 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(12):1318–25.
99. Dai YS. Allergens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33(3):157–66.
100. van der Heijden FL, Wierenga EA, Bos JD, et al. High frequency of IL-4-producing CD41 allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. *J Invest Dermatol* 1991;97(3):389–94.
101. Langeveld-Wildschut EG, Bruijnzeel PL, Mudde GC, et al. Clinical and immunologic variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(5):1008–16.
102. Simon-Nobbe B, Denk U, Poll V, et al. The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;145(1):58–86.
103. Michel S, Yawalkar N, Schnyder B, et al. Eczematous skin reaction to atopy patch testing with cockroach in patients with atopic dermatitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19(3):173–9.
104. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(7): 544–51.
105. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(3):317–28.
106. Kerschenlohr K, Decard S, Przybilla B, et al. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):869–74.
107. Heinemann C, Schliemann-Willers S, Kelterer D, et al. The atopy patch test—reproducibility and comparison of different evaluation methods. *Allergy* 2002;57(7):641–5.
108. Bygum A, Mortz CG, Andersen KE. Atopy patch tests in young adult patients with atopic dermatitis and controls: dose-response relationship, objective reading, reproducibility and clinical interpretation. *Acta Derm Venereol* 2003;83(1):18–23.
109. Tan BB, Weald D, Strickland I, et al. Double-blind controlled trial of effect of house-dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996;347(8993):15–8.
110. Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):500–6.
111. Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, et al. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: effect on symptoms in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(3):307–13.
112. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, et al. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(6):1292–8.
113. Werfel T, Breuer K, Rueff F, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006;61(2):202–5.
114. Lever R, Forsyth A. Allergic contact dermatitis in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;176:95–8.
115. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 1996–1998. *Arch Dermatol* 2000;136(2):272–3.

KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Samochocki**

Katedra i Klinika Dermatologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Atopowe zapalenie skóry (AZS) ujawnia się u genetycznie predysponowanych osób pod wpływem różnych czynników endo- i egzogennych, zwykle nakładających się na siebie. Praca Caubeta i Eigenmanna dotyczy bardzo istotnego klinicznie zagadnienia – znaczenia w tym procesie alergenów białkowych.

Autorzy skupili się głównie na roli alergenów pokarmowych. Omówili patomechanizmy tych reakcji, ich obraz kliniczny a także naturalny przebieg tego zjawiska. Przedstawili algorytm diagnostyczny i zasady leczenia oraz profilaktyki.

Trudności w rozpoznawaniu alergii na pokarmy u chorych na AZS wynikają z bardzo szerokiego wachlarza objawów klinicznych. Szczególnie dotyczy to reakcji wypryskowej, która rozwija się nawet po kilku dniach i mogą na nią wpływać dodatkowo inne zewnętrz- lub wewnątrzpochodne czynniki. Niekiedy ma ona miejsce jedynie po kontakcie z pokarmem, bez jego spożycia. Stosowane testy diagnostyczne (natychmiastowe testy skórne – SPT, oznaczanie stężenia swoistych alergenowo IgE – sIgE, czy naskórkowe testy z atopenami – APT) nie mają zadowalającej czułości i swoistości, ponadto dla APT nie ustalono zasad standaryzacji. Złotym standardem diagnostycznym alergii na pokarmy pozostaje doustna prowokacja przeprowadzona w warunkach podwójnie ślepej próby. Wymaga ona jednak specjalistycznego zaplecza szpitalnego, dlatego jej powszechne wykonywanie jest bardzo trudne.

Niezwykle istotne znaczenie diagnostyczne ma wywiad. Zbierając go, należy pamiętać, że działanie alergenów pokarmowych może być modyfikowane obróbką termiczną lub pH środowiska. Alergeny mięsa ryb są bardzo odporne na wysoką temperaturę. Niektórzy chorzy reagują po zjedzeniu surowego jabłka, natomiast po ugotowaniu jest dobrze przez nich tolerowane. Bywa też, że szkodzi cały owoc, a obranie go nie prowokuje zmian, co jest skutkiem braku nadwrażliwości na tzw. alergeny mięszone przy nietolerancji alergenów skórki owocu. Kontrowersje budzi także żywność modyfikowana genetycznie, jako potencjalne źródło alergenów prowokujących AZS. Należy także

pamiętać o możliwości reakcji krzyżowych. Najczęściej dotyczy to reakcji między jabłkami, brzoskwiniami, wiśniami a pyłkami drzew orzecha laskowego, brzozy, olszy. Uczuleni na pyłek bylicy mogą reagować na anyżek i curry. Opisano także jako możliwe reakcje krzyżowe między mlekiem krowim a wołowiną i cielęciną, czy między alergenami jaja kurzego a mięsem drobiowym. W przypadku reakcji alergicznej ilość pokarmu nie odgrywa roli, natomiast spożycie go z alkoholem czy na czczo ułatwia jego wchłanianie i może wpływać na przebieg objawów klinicznych.

Reakcje niepożądane po pokarmach mogą mieć również podłoże niealergiczne z udziałem lub bez czynnika psychicznego. Duże ilości tuńczyka mogą być natomiast źródłem egzogennej histaminy.

Doświadczenie kliniczne pokazuje, że chociaż zaostrożenie AZS przez pokarmy jest zjawiskiem obserwowanym głównie u dzieci, to nie należy zapominać, że może ono dotyczyć także dorosłych chorych na wyprysk atopowy, szczególnie przy zmianach o znacznym nasileniu.

Wyniki powszechnie stosowanych oznaczeń sIgE i STP są uzupełnieniem wywiadu. W przypadku sIgE podawane są one w cztero- lub sześciostopniowej skali, w której za dodatnią przyjmuje się wartość ≥ 2 . Wynik SPT uznaje się natomiast za dodatni, jeżeli średnica bąbla poalergenowego jest równa lub większa od próby kontrolnej z histaminą. W przypadku próby skórnej należy pamiętać, że jej wynik może być modyfikowany przez stan skóry oraz stosowane uprzednio leczenie ogólne i miejscowe. Dużym problemem w codziennej praktyce lekarskiej jest wykonywanie przez pacjentów testów alergologicznych w ośrodkach niespecjalistycznych (badania komputerowe, medycyna naturalna), których wyniki nie mają żadnej wartości diagnostycznej.

Coraz liczniejsze badania potwierdzają także rolę alergenów wziewnych – głównie roztoczy kurzu domowego – jako czynników prowokujących rozwój AZS. Ważnym odkryciem było wykazanie, że ta grupa alergenów może alergizować nie tylko przez drogi oddechowe, ale także przez kontakt ze skórą. Przyjmuje się, że u chorych na AZS ze współistniejącą astmą atopową właśnie w skórze zachodzi prezentacja alergenu, w wyniku czego dochodzi do rozwoju nadwrażliwości manifestującej się dusznością. Roztocza kurzu domowego są ponadto źródłem egzogennych serynowych proteaz uszkadzających barierę naskórkową. To może tłumaczyć często obserwowaną klinicznie u chorych na AZS nietolerancję kurzu przy ujemnych wynikach

testów alergologicznych. Kolejnym bardzo istotnym alergenem są białka gronkowca złocistego masywnie kolonizującego skórę atopową. Działają one jako superantygen lub prowokują reakcje IgE zależne. Wykazano ponadto, że gronkowiec złocisty jest także źródłem enzymów zaburzających syntezę ceramidów macierzy lipidowej i w ten sposób na drodze nieimmunologicznej może uszkadzać barierę naskórkową.

Eliminacja potencjalnych czynników prowokujących i prawidłowa pielęgnacja skóry to podstawowe postępowanie terapeutyczne u wszystkich chorych na AZS. Szczególnie istotną rolę w postępowaniu pielęgnacyjnym, oprócz aplikacji emolientów, mają kąpiele, w trakcie których nie tylko zostaje uwodniona warstwa rogowa, ale także zostają z niej usunięte czynniki drażniące i alergizujące.