

Význam atopických epikutánních testů a dalších vyšetřovacích metod v diagnostice potravinové alergie na kravské mléko a pšeničnou mouku u pacientů s atopickým ekzémem ve věku nad 14 let

Čelakovská, J.¹, Ettlerová, K.², Ettler, K.¹, Vaněčková, J.¹, Bukač, J.³

¹Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové
přednosta doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

²Ambulance klinické imunologie a alergologie, Hradec Králové
vedoucí MUDr. Květuše Ettlerová

³Ústav lékařské biofyziky LF UK Hradec Králové, přednosta doc. Ing. Josef Hanuš, CSc.

Souhrn

Význam atopických epikutánních testů a dalších vyšetřovacích metod v diagnostice potravinové alergie na kravské mléko a pšeničnou mouku u pacientů s atopickým ekzémem ve věku nad 14 let

Význam potravinové alergie u dětí s atopickým ekzémem, zvláště u dětí do tří let věku, byl prokázán rozsáhlými klinickými studiemi. Naproti tomu u dospělých jedinců s atopickým ekzémem rozsáhlá studie zaměřená na potravinovou alergii zatím nebyla provedena. Přibývá však dokladů, že i u dospělých jedinců s atopickým ekzémem může hrát potravinová alergie významnou úlohu.

Cílem naší práce bylo vyhodnotit význam atopických epikutánních testů a dalších vyšetřovacích postupů v diagnostice potravinové alergie u pacientů s atopickým ekzémem starších 14 let v porovnání s dvojitě slepým, placebem kontrolovaným expozičním testem, který je považován za zlatý standard v diagnostice potravinové alergie.

V souboru 149 pacientů jsme prokázali alergii na pšeničnou mouku a kravské mléko současně u jednoho pacienta, na pšeničnou mouku u čtyř pacientů. V průběhu jednoho roku eliminační diety se prokázalo významné zlepšení kožního nálezu. Naše pilotní studie prokázala souvislost výsledků kožních prick testů na kravské mléko a výsledků specifického IgE na pšeničnou mouku vzhledem ke skutečně prokázané potravinové alergii pomocí dvojitě slepého, placebem kontrolovaného expozičního testu. Neprokázali jsme diagnostický význam atopických epikutánních testů v diagnostice potravinové alergie na tyto dvě základní potraviny. U dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou formou atopického ekzému orální expoziční testy a dvojitě slepý, placebem kontrolovaný expoziční test, mohou zabránit předepisování zbytečných restriktivních diet založených na nesprávné diagnostice.

Klíčová slova: atopický ekzém – atopické epikutánní testy – potravinová alergie

Summary

Significance of Atopic Patch Tests and Other Diagnostic Methods in the Diagnostics of Food Allergy to Cow's Milk and Wheat Flour in Patients with Atopic Eczema Older Than 14 Years

The significance of food allergy in children with atopic eczema, especially those younger than 3 years was confirmed by extensive studies. On the contrary, extensive study of food allergy in adults with atopic eczema is not available.

The aim of our study was to evaluate the importance of atopy patch test and other diagnostic methods in the diagnostics of food allergy in patients with atopic eczema older than 14 years in comparison with double-blind, placebo-controlled food challenge – a gold standard in the diagnostics of food allergy.

Results showed food allergy to cow's milk and wheat flour in one patient at the same time and to wheat flour in four patients of 149 patients. During one year of elimination diet the important improvement of skin involvement was observed.

This pilot study proved that the double-blind, placebo-controlled food challenge is the most important for the diagnosis of food allergy. Regarding cow's milk, relation between skin prick tests positivity with confirmed food allergy was found, on the contrary, wheat showed relation between specific IgE positivity with confirmed food allergy, only. Atopy patch tests were not helpful in diagnosis of this type of food allergy and, in our opinion, are not suitable, as separated tests, for the determination of food allergy in adult patients with moderate to severe atopic eczema. Oral food challenge test and double-blind, placebo-controlled food challenge may help to prevent unnecessary restrictive diets based on improper diagnostics.

Key words: atopic eczema – atopy patch test – food allergy

Seznam zkratk:

AE – atopický ekzém; APT – atopy patch test – atopické epikutánní testy; ETFAD – European Task Force on Atopic Dermatitis; OET – otevřený expoziční test; SPT – skin prick test – kožní prick testy; specifické IgE – hladina sérových specifických IgE protilátek; DBPCFC – double blind placebo controlled food challenge – dvojité slepý, placebem kontrolovaný expoziční test; SCORAD index – systém hodnocení závažnosti atopického ekzému; OAS – orální alergický syndrom; n.d. – not done–neprovedeno;

ÚVOD

Prevalence potravinové alergie v evropské populaci bez zohlednění věku se uvádí 2–3,2 % (30). U dětí do tří let je u jedné třetiny nemocných s atopickým ekzémem prokázána potravinová alergie na kravské mléko a vejce. U více než 80 % z nich však nastupuje po 3. roce tolerance na tyto potraviny. Význam potravinové alergie u adolescentů a dospělých pacientů s AE zůstává nedořešen, existuje pouze málo studií zabývajících se významem potravinové alergie u pacientů s AE. Význam potravin je laicky dokonce přeceňován. Odborná literatura jej nepodceňuje, ale potravinové vlivy hrají malou roli. Může se jednat i o nealergické reakce – histaminoliberální a farmakologické, které se souhrnně označují jako potravinová intolerance, reakce psychosomatické a reakce způsobené toxickými účinky potravin (endotoxiny hub, plísní, ryb).

Cílem diagnostického postupu při hodnocení potravinové alergie je odhalit provokující potraviny, která je zodpovědná za obtíže nemocného, a sestavit účinnou a po nutriční stránce plnohodnotnou eliminační dietu. V diagnostice neexistuje žádná jednoduchá a přítom spolehlivá diagnostická metoda ke stanovení potravinové alergie. Diagnostika potravinové alergie spočívá ve správném zhodnocení anamnestických údajů, zhodnocení sérových specifických IgE protilátek, kožních prick testů (skin prick test – SPT) a atopických epikutánních testů (atopy patch test – APT). Za zlatý standard je v diagnostice potravinové alergie považován dvojité slepý, placebem kontrolovaný expoziční test (DBPCFC – double blind placebo controlled food challenge).

Cílem naší práce bylo vypracovat metodiku atopických epikutánních testů s potravinovými alergeny a ověřit přínos tohoto vyšetření v klinické praxi pro diagnostiku potravinové alergie u nemocných ve věku nad 14 let, kteří trpí atopickým ekzémem, a porovnat výsledky atopických epikutánních testů provedených s těmito potravinami s ostatními vyšetřovacími postupy. K nim patří anamnéza, stanovení sérové hladiny specifického IgE, kožní prick testy, diagnostická eliminační dieta a potravinové expoziční testy.

Při průkazu potravinové alergie pomocí uvedených diagnostických metod bylo naším dalším cílem sledování závažnosti atopického ekzému u pacientů s prokázanou potravinovou alergií na kravské mléko a pšeničnou mouku po úpravě dietního režimu v průběhu jednoho roku (hodnoceno pomocí SCORAD indexu).

I když spektrum vyšetřovaných potravin v naší studii bylo širší – sója, žloutek, bílek, arašídý a popřípadě další potraviny podle podezření pacienta, otevřené expoziční testy a dvojité slepé, placebem kontrolované expoziční testy byly prováděny pouze s kravským mlékem a pšeničnou moukou. Z tohoto důvodu hodnotíme v této studii význam potravinové alergie na tyto dvě základní potraviny a význam vyšetřovacích metod v diagnostice potravinové alergie také na tyto dvě základní potraviny. Vyhodnocení významu potravinové alergie na další potraviny je tématem jiné práce.

METODIKA

Výběr pacientů do studie

Do studie byli zahrnuti nemocní s atopickým ekzémem, kteří přišli k ambulantnímu vyšetření nebo k hospitalizaci na Kliniku nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice a Lékařské Fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové v letech 2005–2008. Nemocní vyplnili dotazník, ve kterém odpovídali na cílené dotazy týkající se možného zhoršení kožního nálezu po podání určitých potravin, subjektivně hodnotili závažnost atopického ekzému a uváděli další projevy atopie. Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří splňovali výběrová následující kritéria: věk nad 14 let, přítomnost středně až těžce závažné formy atopického ekzému (hodnoceno objektivně indexem SCORAD); pacienti s lehkou formou atopického ekzému byli zahrnuti do studie pouze v případě podezření na výskyt potravinové alergie.

U všech pacientů bylo provedeno komplexní dermatologické a alergologické vyšetření.

Vyšetření pacientů zahrnutých do studie

Při odebírání anamnestických údajů bylo zvláště dbáno na údaje, které se týkají potravin jako zhoršujícího faktoru pro průběh atopického ekzému. Šlo o upřesnění údajů, uvedených již v dotazníku, který nemocní vyplnili před zařazením do studie.

U všech pacientů byly dále pečlivě odebrány anamnestické údaje týkající se výskytu slizničních příznaků atopie a výskytu asthma bronchiale.

Klinické dermatologické vyšetření pak hodnotilo rozsah a závažnost klinických projevů atopického ekzému včetně intenzity subjektivních příznaků pomocí indexu SCORAD (11).

Všichni pacienti předtím podepsali Informovaný souhlas s účastí ve studii.

Kožní prick testy (SPT)

U všech nemocných bylo provedeno alergologické vyšetření s provedením kožních prick testů na sledované potraviny: kravské mléko, pšeničná mouka. Kožní prick testy byly provedeny standardizovanou metodikou za použití kopíčka o délce hrotu 1 mm a za použití diagnostických potravinových extraktů Alyostal (Stallergenes, Francie) pro pšeničnou mouku a Soluprik (ALK Dánsko) pro kravské mléko. Jako pozitivní prick test byla odečtena reakce charakteru pupenu o průměru větším než 3 mm ve srovnání s negativní kontrolou. Bylo dbáno na to, aby nemocný nejméně 5 dní před testy vyloučil léčbu antihistaminiky a aby testovaná kůže (volární strana předloktí nebo záda) nebyla ošetřena lokálními kortikosteroidy či fototerapií.

Sérové specifické IgE

Hladina specifického sérového IgE na kravské mléko a pšeničnou mouku byla vyšetřena metodou FEIA (fluorescenční enzymatická imunoanalýza) (Pharmacia CAP systém, Švédsko). Za pozitivní specifické IgE byla považována hodnota vyšší než 0,35 kU/l.

Atopické epikutánní testy (APT)

Pacientům byly aplikovány atopické epikutánní testy s nativními potravinami.

K provedení atopických epikutánních testů jsme použili testovací náplasti určené pro běžné epikutánní testování CURATEST (firmy Lohmann &, Rauscher International GmbH & Co., Germany). K samotnému testování jsme použili tyto čerstvé potraviny: mléko polotučné i plnotučné z běžné obchodní sítě, a pšeničnou mouku v koncentraci 1g/10 ml destilované vody. Jako kontrolu jsme použili destilovanou vodu. Všechny tyto látky byly aplikovány na kůži formou běžného epikutánního testování pomocí testovacích náplastí, kde je alergen umístěn v testovacím poli kruhového tvaru o průměru 12 mm. Tyto atopické epikutánní testy byly ponechány na zádech po dobu 48 hodin, první odečet reakce se uskutečnil 30 minut po sejmutí testů a další reakce byla odečtena za dobu 72 hodin od nalepení testů. Jako pozitivní reakce bylo hodnoceno zarudnu-

tí se silnější infiltrací, popřípadě s papulkami a puchýřky. Samotný erytém nebyl hodnocen jako pozitivní reakce, přesto jsme výskyt erytému zaznamenávali.

Reakce na potravinové alergeny v atopických epikutánních testech byly hodnoceny podle doporučení EFTAD (European task force on atopic dermatitis – consensus meetings) (10):

- kožní nález v místě aplikace APT beze změny, ? erytém, + erytém s infiltrací, ++ erytém s infiltrací a papulkami (do 3 papulek), +++ erytém, infiltrace se 4 a více papulkami.

Vyšetřili jsme dále pomocí atopických epikutánních testů stejným způsobem 30 jedinců bez příznaků atopie jako kontrolní skupinu – 20 žen, 10 mužů ve věku průměrně 22,6 let (směrodatná odchylka = 1,5)

Diagnostická eliminační dieta

Dalším diagnostickým krokem bylo zavedení diagnostické eliminační diety v trvání minimálně 14 dní. Dieta byla koncipována jako hypoalergenní a nedráždivá. Byly vyloučeny všechny sledované potraviny a potraviny, na které vzniklo podezření na základě výsledku anamnézy, atopických epikutánních testů, kožních prick testů a specifického IgE. Dále bylo vyloučeno syrové ovoce a zelenina (ev. ponechán jeden druh anamnesticky nepodezřelý), koření a potraviny s obsahem přídatných látek, tzv. potravinových aditiv. Základem diety byla tepelně upravená zelenina a ovoce, rýže a kukuřice obdobně jako u bezlepkové diety a maso hovězí, vepřové a kuřecí. V průběhu diety si pacient zaznamenával intenzitu obtíží. Na začátku a na konci diagnostické eliminační diety byla klinicky zhodnocena intenzita atopického ekzému pomocí indexu SCORAD.

Otevřený expoziční test

U všech pacientů zahrnutých do studie byl následně po eliminační dietě proveden otevřený expoziční test (OET) s kravským mlékem a pšeničnou moukou. Nemocný požil danou potravinu ve třech běžných porcích během dvou dnů. Jedna porce kravského mléka představovala sklenku (200 ml) nesvařeného, polotučného (neochuceného) kravského mléka. Pšeničná mouka byla testována ve formě nudlí připravených z pšeničné mouky, soli a vody. První porce byla požitá nalačno, v postupně se zvyšující dávkou, ve 20minutovém intervalu mezi dávkami, tři hodiny po testu nemocný nejedl a zaznamenával případné zhoršení atopického ekzému. Další dvě porce následovaly za 12 a 24 hodin od první porce, pokud nedošlo k jednoznačnému zhoršení kožního nálezu po předchozí dávce. Pokud nedošlo během 48 hodin od začátku testu k jednoznačnému zhoršení atopického ekzému, byl otevřený expoziční test s potravinou považován za negativní a nemocný danou potravinu zařadil do jídelníčku. Pokud byl test na pšeničnou mouku nebo kravské mléko pozitivní, nemocný ponechal potravinu nadále vyloučenou z jídelníčku a následoval dvoji-

tě slepý, placebem kontrovaný orální expoziční test s těmito potravinami.

V případě, že nemocný v minulosti nikdy neprodělal akutní systémovou anafylaktickou reakci a potravinu měl před nastavením diety běžně v jídelníčku, byl proveden test v domácím prostředí. Nemocný byl přesně písemně informován, jak test provést. Pokud šlo o nemocného s těžší formou asthma bronchiale a/nebo prodělal systémovou anafylaktickou reakci v minulosti, byl přijat k provedení testu za krátkodobé hospitalizace.

Dvojitě slepý, placebem kontrovaný potravinový test

Test probíhal ve dvou sériích, a to s potravinou a placebem. Testovaná potravina (kravské mléko, pšeničná mouka) byla zamaskována v želatinových kapslích. Jedna kapsle obsahovala 250 mg pšeničné mouky, popř. lyofilizovaného polotučného kravského mléka nebo 500 mg glukózy jako placebo. Lyofilizaci provedla firma ITEST plus, s.r.o., se sídlem v Hradci Králové. Obdobně jako u otevřeného expozičního testu byly v jedné sérii podány tři dávky kapslí: ráno, večer a druhý den ráno. Jedna dávka představovala 31 kapslí. Celková podaná dávka byla 23,250 g lyofilizovaného kravského mléka (odpovídá 300 ml) a 23,250 g pšeničné mouky. Druhá série kapslí byla dána v jednotýdenním odstupu. První dávka kapslí v každé sérii byla podána pod dohledem lékaře, nalačno, s postupně se zvyšujícím počtem kapslí ve 20 minutovém intervalu. Nemocný zůstal pod dohledem lékaře 2 hodiny po spolkání kapslí celé jedné dávky. Po té byla zhodnocena časná reakce. Dále probíhal test v domácím prostředí.

Zpracování výsledků

Výsledky našich vyšetření jsme zpracovali do tabulek, kde u každého pacienta jsme se zvláště zaměřili na porovnání anamnestických údajů o potravinové alergii s výsledky kožních prick testů, specifického IgE, atopických epikutánních testů a s výsledky expozičních testů. Dvojitě slepý, placebem kontrovaný expoziční test byl prováděn pouze při pozitivním výsledku otevřeného expozičního testu na kravské mléko a pšeničnou mouku k definitivnímu potvrzení alergie na tyto potraviny.

Námi získané výsledky byly předány ke statistickému zhodnocení Výpočetnímu středisku Lékařské Fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Statisticky byla vyhodnocena významnost jednotlivých diagnostických metod vzhledem ke skutečně prokázané potravinové alergii (potvrzeno DBPCFC) na kravské mléko a pšeničnou mouku. Dále bylo statisticky vyhodnoceny hodnoty SCORAD (závažnosti atopického ekzému) u pacientů s potvrzenou potravinovou alergií při dlouhodobém sledování. Sledovali jsme také skutečnost, zda u pacientů s pozitivním výsledkem na pšeničnou mouku v kožních prick testech a v hladině sérového specifického IgE se nevyskytuje významně častěji asthma bronchiale či rhinokonjunktivitida.

VÝSLEDKY

Celkem 274 nemocných s atopickým ekzémem vyplnilo v období od ledna 2005 do června 2008 dotazník zaměřený na potravinovou alergii jako zhoršující faktor atopického ekzému. Na základě stanovených výběrových kritérií bylo do studie zařazeno 149 osob starších 14 let, u kterých bylo podezření na potravinovou alergii a trpěli lehkou formou atopického ekzému nebo měli střední až těžkou formu atopického ekzému. Z celkového počtu 149 osob zařazených do studie bylo 40 mužů a 109 žen (průměrný věk 26,16, směrodatná odchylka = 9,6, minimální věk 14 a maximální věk 63 let), průměrný SCORAD při zařazení do studie činil 32,9 bodů – SCORAD I (směrodatná odchylka = 14), po skončení diagnostické hypoalergenní diety činil 24,5 bodů – SCORAD II (směrodatná odchylka = 9,99).

Na kravské mléko byla zjištěna pozitivní reakce v APT u 3 pacientů, v kožních prick testech u 6 pacientů, sérové specifické IgE bylo pozitivní na kravské mléko u 9 pacientů, otevřený expoziční test u osmi pacientů. Anamnestické podezření na potravinovou alergii na kravské mléko mělo 14 pacientů, ani u jednoho z těchto pacientů však potravinová alergie prokázána nebyla. Potravinová alergie byla prokázána pouze v jednom případě (pomocí DBPCFC) u pacienta bez anamnestického podezření.

Na pšeničnou mouku byl zjištěn pozitivní výsledek v APT u 7 pacientů, v kožních prick testech u 13, sérové specifické IgE bylo pozitivní na pšeničnou mouku u 3 pacientů, otevřený expoziční test byl pozitivní u 13 pacientů. Anamnestické podezření na potravinovou alergii na pšeničnou mouku mělo 5 pacientů. Potravinová alergie na pšeničnou mouku byla prokázána pomocí DBPCFC u 5 pacientů, ale pouze u jednoho z nich bylo anamnestické podezření.

V tabulce 1 a 2 uvádíme přehled pacientů s pozitivními výsledky ve dvojitě slepém, placebem kontrolovaném expozičním testu a v otevřeném expozičním testu s kravským mlékem (resp. pšeničnou moukou) a s pozitivními výsledky v atopických epikutánních testech na kravské mléko (resp. na pšeničnou mouku) ve srovnání s výsledky dalších diagnostických metod.

Atopické epikutánní testy byly hodnoceny jako pozitivní u 10 pacientů: u 8 pacientů byly hodnoceny jako pozitivní (označeno + erytém, infiltrace), ale otevřený expoziční test byl u těchto pacientů negativní. U 2 pacientů byla reakce v APT hodnocena jako erytém s papulkami a infiltrací – v těchto případech byl otevřený expoziční test pozitivní, ale DBPCFC nebyl proveden z důvodu gravidity u jedné pacientky a pro intoleranci želatinových kapslí u další pacientky. Pacientka s intolerancí želatinových kapslí popisovala nauzeu po podání mléčných výrobků, a proto je eliminovala z jídelníčku. Gravidní pacientka, která již nyní porodila, vyloučila pšeničnou mouku z jídelníčku a je bez ekzémových projevů.

U dalších pěti pacientů jsme zaznamenali reakce v APT na kravské mléko nebo pšeničnou mouku jako sporné – erytém v místě aplikace testů. Při porovnání s anamnestickými

Tab. 1. Pacienti s pozitivními výsledky ve dvojitě slepém, placebem kontrolovaném expozičním testu (DBPCFC), v otevřeném expozičním testu (OET) a v atopických epikutánních testech (APT) na kravské mléko v porovnání s výsledky dalších diagnostických metod (specifické IgE, kožní prick testy, anamnestické údaje)

Pacient	DBPCFC	OET	APT	Spec. IgE	SPT	Anamnéza
1	+	+	-	0,67	nelze hodnotit	-
2	-	+	-	-	-	-
3	-	+	-	-	-	-
4	-	+	-	-	-	-
5	intolerance	+	++	-	-	nauzea
6	n.d.	-	+	1,29	-	-
7	-	+	-	-	-	-
8	odmítla	+	-	0,81	-	-
9	OAS	+	-	-	slabě	OAS
10	n.d.	-	+	-	-	pruritus

Vysvětlení:

- - negativní reakce, + pozitivní reakce
- specifické IgE – hladina sérových specifických IgE protilátek – uváděny hodnoty vyšší než 0,35 kU/l
- OAS – orální alergický syndrom
- n.d. – not done – neprovedeno

Tab. 2. Pacienti s pozitivními výsledky ve dvojitě slepém, placebem kontrolovaném expozičním testu (DBPCFC), v otevřeném expozičním testu (OET) a v atopických epikutánních testech (APT) na pšeničnou mouku v porovnání s výsledky dalších diagnostických metod (specifické IgE, kožní prick testy, anamnestické údaje)

Pacient	DBPCFC	OET	APT	Spec. IgE	SPT	Anamnéza
1	+	+	-	0,48	nelze hodnotit	-
2	-	+	-	-	-	-
5	intolerance	+	-	-	-	-
6	+	+	-	1,0	-	-
11	+	+	-	-	-	-
12	n.d. gravidní	+	+++	-	-	-
13	+	+	-	-	-	pruritus
14	-	+	iritace	-	-	-
15	-	+	-	-	-	-
16	-	+	-	-	-	-
17	-	+	-	-	slabě	-
18	-	+	-	-	slabě	-
19	-	+	-	-	-	-
20	n.d.	-	+	-	-	-
21	n.d.	-	+	-	-	-
22	n.d.	-	+	4,84	slabě	-
23	n.d.	-	+	-	slabě	-
24	n.d.	-	+	-	-	-
25	n.d.	-	+	-	slabě	-

Vysvětlení:

- - negativní reakce, + pozitivní reakce
- specifické IgE – hladina sérových specifických IgE protilátek – uváděny hodnoty vyšší než 0,35 kU/l
- n.d. – not done – neprovedeno

údaji, výsledky specifického IgE, kožních prick testů a zvláště otevřeného expozičního testu jsme uzavřeli tyto reakce jako negativní. Vedlejší reakce, jako podráždění po náplastí, bylo zaznamenáno u jednoho pacienta ze 149, svědění v místě aplikovaných testů bylo zaznamenáno u tří pacientů.

Iritiční reakce byly zaznamenány u jedné pacientky – šlo o reakce charakteru erytému a infiltrace ve všech testovaných polích včetně políčka s negativní kontrolou, tyto reakce do 96 hodin od aplikace testů vymizely.

V kontrolní skupině 30 zdravých jedinců byly atopické epikutánní testy se sledovanými potravinami provedeny stejným způsobem jako u vyšetřovaných pacientů, pouze u jednoho pacienta byl zaznamenán erytém po mléce, jiné reakce pozorovány nebyly.

Otevřený expoziční test s pšeničnou moukou a kravským mlékem provedlo 149 pacientů. U 18 pacientů byl tento test pozitivní v 21 reakcích (3 pacienti reagovali v otevřeném expozičním testu na obě sledované potra-

viny), z toho u 13 z nich na pšeničnou mouku, 8 na kravské mléko. Z 13 pozitivních OET s pšeničnou moukou byla v 5 případech alergie na pšeničnou mouku potvrzena ve DBPCFC, v 7 případech nebyla alergie na pšeničnou mouku v DBPCFC potvrzena, u jedné pacientky se vzhledem k těhotenství tento test neprováděl.

Z 8 pozitivních OET na kravské mléko byla v jednom případě alergie na kravské mléko v DBPCFC potvrzena, ve 4 případech vyvrácena, v jednom případě byl pozorován orální alergický syndrom, v jednom případě intolerance želatinových kapslí a v jednom případě pacientka toto vyšetření odmítla.

Zaznamenali jsme reakce pozorované během DBPCFC a otevřeného expozičního testu se sledovanými potravinami. Na kravské mléko byla pozorována časná reakce u dvou pacientů jako svědění kolem úst a zarudnutí na obličej, v jednom případě nauzea, u jednoho pacienta orální alergický syndrom. Pozdní reakce po 7 hodinách po podání doporučené dávky potraviny byla pozorována u jednoho pacienta jako zhoršení atopického ekzému.

Na pšeničnou mouku byla popsána časná reakce u 4 pacientů jako papulky kolem dutiny ústní a u jednoho nemocného dušnost. V 5 případech došlo ke vzniku pozdní reakce – exacerbaci atopického ekzému, u jednoho pacienta se objevila zácpa.

U všech pacientů s prokázanou potravinovou alergií byl hodnocen opakovaně kožní nález za 3, 6, 9 a 12 měsíců po eliminaci potraviny z jídelníčku – viz tabulku 3. U všech pacientů došlo k významnému zlepšení kožního nálezu během 1 roku po vyloučení potraviny z jídelníčku (hodnoceno SCORAD indexem).

Statistické zhodnocení výpovědí hodnoty jednotlivých vyšetření vzhledem k výsledku DBPCFC

Pro statistické zhodnocení anamnestických údajů, specifického IgE, kožních prick testů a atopických epikutánních testů pro diagnostiku potravinové alergie, kde za skutečně prokázanou potravinovou alergii se považuje pozitivní výsledek DBPCFC, byl použit Fisherův exaktní test (Fisher's exact test), s hladinou významnosti 5 %. Tento test byl použit pro průkaz nezávislosti DBPCFC na některých diagnostických metodách.

Vyhodnocení jednotlivých diagnostických metod k průkazu potravinové alergie na kravské mléko

1. **Anamnestické údaje** – byla potvrzena nezávislost

vyšetřovacích metod tímto testem, hodnota $p = 1,000$. Nebyla prokázána závislost DBPCFC na anamnestických údajích.

2. **Specifické IgE** – byla potvrzena nezávislost vyšetřovacích metod tímto testem, hodnota $p = 0,06$. Nebyla prokázána závislost DBPCFC na výsledku specifického IgE.
3. **SPT** – byla potvrzena závislost vyšetřovacích metod, hodnota $p = 0,034$. Výsledek SPT odpovídá výsledku skutečně prokázané potravinové alergie. Vzhledem k malému počtu pacientů však tento výsledek považujeme za pilotní, závislost je pouze naznačena.
4. **APT** – byla potvrzena nezávislost vyšetřovacích metod, hodnota $p = 1,000$. Nebyla prokázána závislost DBPCFC na výsledku APT.

Vyhodnocení jednotlivých diagnostických metod k průkazu potravinové alergie na pšeničnou mouku

1. **Anamnestické údaje** – byla potvrzena nezávislost vyšetřovacích metod tímto testem, hodnota $p = 0,159$. Nebyla prokázána závislost DBPCFC na anamnestických údajích.
2. **Specifické IgE** – byla potvrzena závislost vyšetřovacích metod tímto testem, hodnota $p = 0,0027$. Výsledek specifického IgE odpovídá skutečně prokázané potravinové alergii. Vzhledem k malému počtu pacientů však tento výsledek považujeme za pilotní, tímto výsledkem je závislost pouze naznačena.
3. **SPT** – byla potvrzena nezávislost vyšetřovacích metod, hodnota $p = 0,371$. Nebyla prokázána závislost DBPCFC na výsledku SPT.
4. **APT** – byla potvrzena nezávislost vyšetřovacích metod, hodnota $p = 1,000$. Nebyla prokázána závislost DBPCFC na výsledku APT.

V případech, kdy nebyla prokázána závislost, nemá smysl zkoumat specifitu a senzitivitu, protože specifita a senzitivita jsou vyjádřeny pouze v případech závislosti – tedy v případě specifického IgE u pšeničné mouky a v případě SPT u kravského mléka.

Senzitivita SPT pro kravské mléko se nepočítala vzhledem k tomu, že pouze jeden pacient měl skutečně alergii na kravské mléko. Specifita SPT pro kravské mléko činila 97,3 %, senzitivita specifického IgE pro pšeničnou mouku činila 40 % a specifita specifického IgE pro pšeničnou mouku činila 99,3 %.

Tab. 3. SCORAD u pacientů s potvrzenou potravinovou alergií před zahájením eliminační diety (v závorce SCORAD dva měsíce před vstupem do studie) a za 3, 6, 9, 12 měsíců po eliminaci potravinového alergenu

Pořadové číslo pacienta	SCORAD I před eliminační dietou	SCORAD 3. měsíc	SCORAD 6. měsíc	SCORAD 9. měsíc	SCORAD 12. měsíc
1	53,5 (62)	28,2	25	24	20
2	35,0 (33)	30	12	10	10
11	18,4 (18)	10,5	8	4	5
13	44,5 (45)	30,4	15	18	18
6	36,1 (37)	20	15	15	15

Vyhodnocení SCORAD před zahájením diety a po stanovení potravinové alergie po vyloučení potravin z jídelníčku

U pacientů s prokázanou potravinovou alergií (1krát na kravské mléko, 5krát na pšeničnou mouku) byla statisticky vyhodnocena hodnota SCORAD. Index SCORAD byl hodnocen před zahájením diety a dále po stanovení potravinové alergie, kdy byla sledovaná potravinová vyloučena z jídelníčku. SCORAD byl po vyloučení potravin hodnocen za 3, 6, 9 a 12 měsíců. Pro zhodnocení byl použit párový T test, kde byla nulová hypotéza formulována následovně: hodnoty SCORAD jsou před stanovením a po stanovení potravinové alergie stejné. Alternativní hypotéza – hodnoty SCORAD jsou po vyloučení potravin z jídelníčku nižší. Prokázali jsme statisticky významný pokles SCORAD před zahájením diety vzhledem k hodnotě SCORAD po průkazu potravinové alergie se zavedením dietního režimu (hodnota $p = 0,018$).

Vyhodnocení závislosti pozitivního výsledku specifického IgE na pšeničnou mouku a výskytem polinózy a asthma bronchiale

Tato závislost byla hodnocena pomocí kontingenčních tabulek a χ^2 testu – závislost prokázána nebyla (hodnota $p = 0,33$). Vzhledem k nízkému počtu pacientů s pozitivním specifickým IgE na pšeničnou mouku jsme dále ke zhodnocení použili Fisherův exaktní test (Fisher's exact test), tímto testem také nebyla prokázána závislost (hodnota $p = 0,308$).

Vyhodnocení závislosti pozitivního výsledku SPT na pšeničnou mouku a výskytem polinózy a asthma bronchiale

Tato závislost byla hodnocena pomocí kontingenčních tabulek a χ^2 testu – závislost prokázána nebyla (hodnota $p = 0,309$). Vzhledem k nízkému počtu pacientů s pozitivním SPT na pšeničnou mouku jsme dále ke zhodnocení použili Fisherův exaktní test (Fisher's exact test), tímto testem také nebyla prokázána závislost (hodnota $p = 0,396$).

DISKUSE

Z našich prvních výsledků lze potvrdit všeobecně známý fakt, že potravinová alergie u dospělých s atopickým ekzémem se vyskytuje méně často než u dětí. Podařilo se nám v našem souboru zachytit alergii na pšeničnou mouku a kravské mléko a jejich relevanci potvrdit dvojitě slepým, placebem kontrolovaným expozičním testem. V průběhu jednoho roku eliminační diety se prokázalo významné zlepšení kožního nálezu.

Studie zaměřené na potravinovou alergii u nemocných s atopickým ekzémem jsou téměř výhradně cíleny na dětskou populaci, protože všeobecně se uznává význam potravinové alergie především u dětí, zvláště u dětí do tří let věku. Atopický ekzém těchto dětí je až v jedné třetině případů (6, 8, 16) zhoršován právě potravinovou alergií. Dostatečně rozsáhlá studie zaměřená na potravinovou alergii u dospělých jedinců s atopickým ekzémem zatím neby-

la provedena. Přibývá však dokladů, že i u dospělých jedinců s atopickým ekzémem může hrát potravinová alergie významnou úlohu (kromě nealergických reakcí na potraviny – intolerančních, histaminoliberačních). Závažná je zejména alergie na potraviny zkřížené reagující s pyly, která může průběh atopického ekzému zhoršovat. V usnesení Evropské akademie alergologie a klinické imunologie z roku 2007 se uvádí, že potraviny jako kravské mléko a vejce mohou být relevantním spouštěcím faktorem perzistujícího středně závažného až závažného atopického ekzému u adolescentů a dospělých pacientů s atopickým ekzémem (33). Na druhé straně však dieta, která je založena pouze na jednotlivých výsledcích vyšetření bez klinické korelace v expozičních testech, může vést k malnutrici a dalšímu psychickému stresu u pacientů, kteří trpí atopickým ekzémem.

Spolehlivé metody pro identifikaci pacientů s atopickým ekzémem provokovaným potravinovou alergií stále chybějí (32). Vztah potravinové alergie a atopického ekzému je složitý – uplatňují se zde všechny typy imunopatologických reakcí, od časných až po pozdní, s latencí po expoziční alergeny přesahující 24 hodin.

U imunitních reakcí zprostředkovaných IgE protilátkami využíváme metody, průkazem specifických IgE protilátek, jako jsou kožní prick testy a stanovení sérové hladiny specifického IgE. Při hodnocení je nutné počítat s falešně pozitivními i falešně negativními výsledky.

Studie Niggemanna (17–21) ukázaly diagnostickou spolehlivost atopického epikutánního testu s potravinami u dětí s atopickým ekzémem a pozdním vznikem příznaků. U jedinců s časnou reakcí byla pozorována korelace s pozitivním kožním prick testem, zatímco pozdní reakce na požitou potraviny korelovala s pozitivním výsledkem APT. Zkušenosti potvrzují, že kombinace použití SPT a APT zlepšuje diagnostiku potravinové alergie u atopického ekzému u dětí do šesti let. Roehr dospěl ve své studii s atopickými epikutánními testy k závěru, že u dětí s pozitivními výsledky na kravské mléko a vejce v atopických epikutánních testech společně s pozitivními výsledky hladiny specifických IgE protilátek není nutno provádět dvojitě slepý, placebem kontrolovaný expoziční test (24).

Podle výsledků dalších studií (13) je doporučeno u dětí odečítat jako pozitivní reakci v atopických epikutánních testech reakce s infiltrací a minimálně 7 papulkami – tyto reakce byly v souladu s výsledky dvojitě slepého, placebem kontrolovaného expozičního testu. Erytém s mírnou infiltrací a bez přítomnosti papulek nebyl považován za pozitivní reakci. V další studii (15), ve které bylo vyšetřeno 437 dětí a provedeno 1700 atopických epikutánních testů s potravinami, se stal dvojitě slepý, placebem kontrolovaný expoziční test nadbytečným pouze u 0,5 %–14 % pacientů studie na základě zhodnocení výsledků v atopických epikutánních testech, kožních prick testech či hladinách specifických IgE protilátek.

Poslední zprávy z literatury zdůrazňují další výzkum v oblasti atopických epikutánních testů. Chybí studie o významu APT s potravinami u dospívajících dětí

a dospělých pacientů s atopickým ekzémem. Na našem pracovišti jsme vypracovali metodiku použití atopických epikutánních testů v diagnostice potravinové alergie u této skupiny nemocných.

Podle posledního usnesení Evropské akademie alergologie a klinické imunologie (32) mohou zlepšit atopické epikutánní testy diagnostiku potravinové alergie zvláště v těchto případech:

1. podezření na potravinovou alergii bez prokázání pozitivních hodnot sérových specifických IgE protilátek nebo bez pozitivních výsledků v kožních prick testech,
2. těžká perzistující forma atopického ekzému bez známého provokačního faktoru,
3. mnohočetná IgE senzibilizace bez prokázaných klinických projevů u pacientů s atopickým ekzémem.

V současnosti se však atopické epikutánní testy nedoporučují používat pro běžnou diagnostiku potravinové alergie. Podle posledních výzkumů prováděných na velkém počtu dětí s atopickým ekzémem se neprokázalo, že by tyto testy vedly k významnému snížení v počtu provádění expozičních testů (32).

V diagnostice potravinové alergie na kravské mléko vykazují u dětí kožní prick testy a APT téměř stejnou senzitivitu (0,53, resp. 0,51) a specificitu (0,81, resp. 0,89) (25). V jiných studiích se však senzitivita pohybuje u SPT od 0,14 do 0,78 a v APT od 0,18 do 0,89, což může být způsobeno rozdíly v populaci studie a (nebo) rozdíly v testovacích materiálech a metodikách (23). Nová technika pro provádění APT s mlékem byla zavedena ve Francii v komerčně dostupném testu (Diallertest). Testování tímto způsobem bylo porovnáno s atopickými epikutánními testy u 49 dětí s alergií na kravské mléko (14), výsledky této studie vykazují dobrou specificitu a senzitivitu bez vedlejších nežádoucích účinků.

Atopické epikutánní testy v našem souboru pacientů ke zlepšení diagnostiky potravinové alergie na sledované potraviny nepřispěly – reakce hodnocené jako erytém s infiltrací nebyly v souladu s výsledky otevřeného expozičního testu, u dalších dvou pacientek reakce hodnocené jako erytém, infiltrace a papulky nebylo možno ověřit pomocí DBPCFC. Pacientka s intolerancí želatinových kapslí dlouhodobě eliminuje z jídelníčku mléčné výrobky. Gravidní pacientka, která již nyní porodila, vyloučila pšeničnou mouku z jídelníčku a je bez ekzémových projevů.

Na základě našich dosavadních výsledků je pravděpodobné, že jako pozitivní reakce v atopických epikutánních testech je nutno odečítat reakce s vícečetnými papulkami.

Přínos anamnézy v diagnostice nelze podceňovat, i když řada studií (22, 25) potvrdila, že anamnestický údaj o podezřelé potravíně je zatížen velkou chybou a jen asi ve 40 % případů je potvrzen dvojité slepým, placebem kontrolovaným expozičním testem. Také další práce potvrzují, že anamnestické údaje, které pacienti udávají, často nekorelují s nálezem po expozičním testu (2, 12, 19). Breuer ve své studii zjistil nízkou prediktivní přesnost anamnézy, zvláště v případě vzniku ekzémových projevů, které ke svému vzniku potřebují několik hodin (7).

V naší studii nebyla prokázána závislost skutečně prokázané potravinové alergie na kravské mléko a pšeničnou mouku na anamnestických údajích. Z 14 pacientů, kteří měli podezření na alergii na kravské mléko, byl prokázán orální alergický syndrom na mléko u jednoho pacienta a u další pacientky byla psychosomatická averze, u dalších pacientů nebyla potravinová alergie na kravské mléko prokázána. U pěti pacientů byl zaznamenán anamnestický údaj o podezření na potravinovou alergii na pšeničnou mouku, pouze u jednoho z nich se však potravinová alergie skutečně prokázala.

K průkazu specifického IgE vůči potravině jsou používány kožní prick testy a stanovení sérového specifického IgE (ELISA, Pharmacia CAP systém).

V našem souboru pacientů byla zaznamenána pozitivní hodnota specifického IgE na kravské mléko u 9 pacientů, pouze u jednoho však byla prokázána potravinová alergie pomocí DBPCFC. V kožních prick testech byla pozitivita na kravské mléko zaznamenána u 5 pacientů, potravinová alergie prokázána pouze u jednoho z nich. Pozitivní hodnota specifického IgE na pšeničnou mouku byla u 3 pacientů, z nichž u 2 byla prokázána potravinová alergie skutečně (za skutečnou potravinovou alergii považujeme pozitivní výsledek DBPCFC). U dalších 3 pacientů se skutečně prokázanou potravinovou alergií na pšeničnou mouku bylo specifické IgE negativní. V kožních prick testech reagovalo na pšeničnou mouku pozitivně 13 pacientů, pouze u jednoho z nich byla skutečně potravinová alergie prokázána. U dalších 4 pacientů s prokázanou alergií na pšeničnou mouku byly kožní prick testy negativní.

Statistikem byla tato studie označena jako pilotní. Na malém počtu pacientů jsme prokázali pouze závislost výsledků SPT pro kravské mléko a výsledků specifického IgE pro pšeničnou mouku na skutečně prokázané potravinové alergii.

Pozitivní prediktivní hodnota specifického IgE je podle Breuera 33 % pro ekzémové pozdní reakce, což znamená, že pouze jedna třetina všech expozičních testů spojených s pozitivním specifickým IgE vyústila v exacerbaci atopického ekzému (7).

Zajímalo nás, zda pacienti s pozitivními hodnotami specifického IgE a pozitivními kožními prick testy nejsou pylovými alergiky a astmatiky, závislost zde však prokázána nebyla.

Specifické IgE protilátky na potravinové alergeny jsou detekovatelné u většiny dětí s atopickým ekzémem, které reagují klinickými příznaky. Avšak Werfel a Breuer (32) našli specifické IgE protilátky u méně než 50 % dospělých pacientů s atopickým ekzémem, kteří reagovali na expoziční test s kravským mlékem. U těchto pacientů byly zjištěny produkty specifických T-lymfocytů – cytokiny indukované interferonem γ , ale ne interleukin 4. Výsledky studií o atopickém ekzému ukazují, že non IgE mechanismy mají u některých pacientů významnou úlohu při vzniku ekzémových reakcí na potraviny, kde výraznou patofyziologickou roli mají alergen-specifické T-lymfocyty (1).

Stěžejní místo v diagnostice potravinové alergie mají

diagnostická eliminační dieta a expoziční testy (27, 28). V diagnostice klasické potravinové alergie se používá orální expoziční test v různých variantách: otevřený expoziční test (potravina je požitá v běžné formě), jednoduše slepý expoziční test (pacient neví, co požije), dvojité slepý, placebem kontrolovaný expoziční test (pacient ani lékař nevědí, zda je testována potravina nebo placebo).

Wütrich popisuje tři typy reakcí na potraviny u pacientů s atopickým ekzémem po expozičním testu (34):

1. Okamžitá reakce, jako je kopřivka, angioedém a erytém, běžně se vyskytující několik minut po podání potravin, bez exacerbace atopického ekzému. Mohou se dále vyskytovat příznaky postižení trávicího ústrojí, dechové obtíže a kardiovaskulární příznaky.
2. Pruritus s následnými exkoriacemi vede k rozšíření ložisek atopického ekzému.
3. Exacerbace atopického ekzému v průběhu 6–48 hodin – tzv. pozdní reakce. Tato pozdní reakce může následovat i po okamžitém typu odpovědi.

DBPCFC je považován za zlatý standard v diagnostice potravinové alergie. V roce 1988 byl publikován první návod, jak tento test provádět, a od té doby se technika provedení testu vylepšila (3, 4, 5). DBPCFC se používá jako zlatý standard ve 2 různých případech: v diagnostice potravinové alergie u jednotlivých pacientů a jako referenční srovnávací test, vůči kterému se hodnotí nový vyšetřovací způsob. Cílem naší práce bylo určit význam potravinové alergie na kravské mléko a pšeničnou mouku u adolescentů a dospělých pacientů s atopickým ekzémem pomocí tohoto testu, tento test však také sloužil jako test srovnávací k vyhodnocení významu atopických epikutánních testů v diagnostice potravinové alergie. V naší práci nás zajímal zvláště význam potravinové alergie na kravské mléko a pšeničnou mouku v souvislosti se vznikem ekzémových, tedy pozdních reakcí. Při expozičním testu je nejdůležitější zhodnotit stav kůže před expozičním testem a 24 hodin a více po expozičním testu (33). Problémem většiny publikovaných klinických hodnocení významu potravinové alergie u pacientů s atopickým ekzémem je fakt, že ekzémové projevy vznikající obvykle den nebo i později po expozičním testu nebyly systematicky sledovány a popisovány den před expozicí a den po expozici potravinovému alergenu. Ve studiích s omezeným počtem pacientů bylo prokázáno, že těžká forma atopického ekzému může být zhoršena po potravinách také i v dospělosti (23, 30, 31, 32). To má zvláště význam pro potraviny zkříženě reagující s pyly. Do současné doby existuje pouze jedna studie, která se zabývala významem potravinové alergie u adolescentů a dospělých pacientů s atopickým ekzémem (33). V naší studii jsme se zaměřili zvláště na vyhodnocení pozdních ekzémových reakcí v průběhu expozičního testu, ekzémové reakce byly popsány u všech pacientů s prokázanou potravinovou alergií na kravské mléko a pšeničnou mouku, u všech těchto pacientů byly zaznamenány i reakce časné – tedy reakce vznikající do dvou hodin od podání testu. U jednoho pacienta s prokázanou alergií na pšeničnou mouku a kravské

mléko byla zaznamenána časná reakce již v průběhu testu jako svědění kolem úst a zarudnutí kolem úst, přesto pacient test dokončil, reakce při dalším podání se opakovala a do 24 hodin došlo ke zhoršení atopického ekzému, jak je ukázáno v tabulce 1. U jednoho pacienta s podezřením na alergii na kravské mléko nemohl být dvojitě slepý pokus proveden pro orální alergický syndrom po požití mléka.

V provádění tohoto testu je však několik úskalí. Navíc je DBPCFC test rizikový a časově náročný jak pro lékaře, tak pro pacienta. Proto je snaha zlepšovat diagnostiku potravinové alergie a zhodnotit, zda DBPCFC nemůže být nahrazen alternativními vyšetřovacími způsoby (9, 17).

ZÁVĚR

Prokázali jsme potravinovou alergii na kravské mléko a pšeničnou mouku u dospělých pacientů s atopickým ekzémem a vyhodnotili význam jednotlivých vyšetřovacích metod. Jde o pilotní studii, kde jsme na malém počtu pacientů prokázali pouze závislost výsledků kožních prick testů pro kravské mléko a výsledků specifického IgE na pšeničnou mouku vzhledem ke skutečně prokázané potravinové alergii pomocí dvojité slepého, placebem kontrolovaného expozičního testu. Nepodařilo se nám zatím prokázat přínos atopických epikutánních testů v diagnostice potravinové alergie na kravské mléko a pšeničnou mouku.

Tyto výsledky nás vedou k zamyšlení, co se týká výpočetní hodnoty jednotlivých diagnostických metod. Na výskyt potravinové alergie na kravské mléko a pšeničnou mouku u pacientů s atopickým ekzémem nelze usuzovat ze samotných výsledků specifického IgE, atopických epikutánních testů a kožních prick testů. Pozitivní výsledek z těchto jednotlivých vyšetření bez ověření klinické korelace může vést k doporučení nepotřebného dietního režimu, k eventuální malnutrici a k dalšímu omezení kvality života u nemocných s atopickým ekzémem.

LITERATURA

1. ABERNATHY-CARVER, KJ., SAMPSON, HA., et al. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 109, p. 688-693.
2. ATHERTON, DJ., SEWELL, M., SOOTHILL, JF., WELLS, S. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet*, 1978, 1, p. 401-403.
3. BINDSLEV-JENSEN, C., BALLMER-WEBER, BK., BENGTTSSON, U., et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, 2004, 59, p. 690-697.
4. BINDSLEV-JENSEN, C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy*, 2001, 56 Suppl 67:S 83-5.
5. BOCK, SA. Food challenges in the diagnosis of food hypersensitivity In: De Weck AL, Sampson HA, editors. *Intestin-*

- al immunology and food allergy*. New York: Raven Press; 1995, p. 105-17.
6. BEYER, K., TEUBER, SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2005, 5, p. 261-266.
 7. BREUER, K., HERATIZADEH, A., WULF, A., et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34, p. 817- 824.
 8. BURKS, AW. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics*, 2003, 111, p. 1617- 1624.
 9. CELIK-BILGILI, S., MEHL, A., VERSTEGE, A., STADEN, U., NOCON, M., BEYER, K., NIGGEMANN, B. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*, 35, 2005, p. 268-273.
 10. DARSOW, U., LAIFAOU, J., KERSCHENLOHR, K., WOLLENBERG, A., PRZYBILLA, B., WÜTHRICH, B., BORELLI, S., GIUSTI, F., SEIDENARI, S., DRZIMALLA, K., SIMON, D., DISCH, R. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergen and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy*, 2004, 59, 12, p. 1318-1325.
 11. ETTLER, K. Indexy v klinickém hodnocení psoriázy a atopického ekzému. *Čs. Derm*, 1995, 70, 1, p. 45-47.
 12. HAMMAR, N. Provocation with cow's milk and cereals in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 1977, 57, p. 159-163.
 13. HEINE, RG., VERSTEGE, A., MEHL, A., STADEN, U., ROLINCK-WERNINGHAUS, C., NIGGEMANN, B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2006, 17, p. 213-217.
 14. KALACH, N., SOULAINES, P., DE BOISSIEU, D., DUPONT, C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116, p. 1321-1326.
 15. MEHL, A., ROLINCK –WERNINGHAUS, C., STADEN, U. The atopy patch test in the diagnostic work-up of suspected food related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118, p. 923-929.
 16. METCALFE, DD., SAMPSON, HA. Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J. Allergy Clin. Immunol*, 1990, 86, p. 421-442.
 17. NIGGEMANN, B., ROLINCK-WEMINGHAUS, C., MEHL, A., BINDER, C., ZIEGERT, M., BEYER, K. Controlled oral food challenges in children – when indicated, when superfluous? *Allergy*, 2005, 60 (7), p. 865.
 18. 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, p. 91-96.
 19. 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), p. 32-34.
 20. NIGGEMANN, B., ZIEGERT, M., REIBEL, S. : Importance of chamber size for the outcome of atopy patch testing in children with atopic dermatitis and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110, p. 515-516.
 21. 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, p. 281-285.
 22. ORTOLANI, C., ISPANO, M. Foods and chronic urticaria. *Clin. Rev. Allergy*, 1992, 10, p. 325-347.
 23. REEKERS, R., BUSCHE, M., WITTMANN, M., KAPP, A., WERFEL, T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol*, 104, 1999, p. 466-472.
 24. ROEHR, CH. C., REIBEL, S., ZIEGERT, M., SOMMERFELD, CH., WAHN, U., NIGGEMANN, B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin Immunol*, 2001, 107, p. 548-553.
 25. ROGER, A., PENA, M., BOTTEY, J., ESEVERRI, JL., MARIN, A. The prick test and specific IgE (RAST and MAST-CLA) compared with the oral challenge test with milk, eggs and nuts. *J. Invest Allergol Clin Immunol*, 1994, 4, p. 178-181.
 26. SAARINEN, KM., SUOMALAINEN, H., SAVILATHI, 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, p. 423-429.
 27. SAMPSON, HA. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 100, p. 444-451.
 28. SAMPSON, HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113, p. 5.
 29. ŠPIČÁK, V., PANZNER, P. *Alergologie*. Praha, Galén, 2004, 1. vyd., ISBN 80-7262-265-X.
 30. WERFEL, T., AHLERS, G., SCHMIDT P. et al. Milk-responsive atopic dermatitis is associated with a casein-specific lymphocyte response in adolescent and adult patients. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99, p. 124-133.
 31. WERFEL, T., BREUER, K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004, 4, p. 379-385.
 32. WERFEL, T., BALLMER-WEBER, B., EIGENMANN, P.A., NIGGEMANN, B., RANCÉ, F., TURJANMAA, K., WORM, M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN, *Allergy*, 2007, 62, p. 723-728.
 33. WORM, M., FORSCHNER, K., LEE, H., ROEHR, C., EDENHARTER, G., NIGGEMANN, B. et al. Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm Venereol*, 2006, 86, p. 119-122.
 34. WÜTHRICH, B. Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy*, 1998, 53 (Suppl), p. 131-135.

Práce byla podporována grantem GAUK č. 80/05/C

Došlo do redakce: 31. 3. 2009

MUDr. Jarmila Čelakovská
 Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK
 Sokolská 581
 500 05 Hradec Králové
 E-mail: jarmila.celakovska@seznam.cz