

EPIKUTÁNNÉ ATOPICKÉ PATCH TESTY V DIAGNOSTIKE POTRAVINOVEJ ALERGIE U DETÍ S ATOPICKOU DERMATITÍDOU

MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MUDr. Ľubica Jakušová, PhD., MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD.,
prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.

Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Martin

Epikutánne atopické patch testy (APT) sa zaradili v posledných rokoch medzi cenné diagnostické prostriedky potravinovej alergie. Medzi najčastejšie príznaky potravinovej alergie patrí postihnutie kože. Približne 40 % detí s atopickou dermatitídou trpí klinickou relevantnou potravinovou alergiou. Makro- i mikroskopické podobnosti medzi reakčnými miestami pri APT a kožnými zmenami pri atopickej dermatitíde naznačuje, že APT sú vhodným diagnostickým prostriedkom pre odhaľovanie kauzálneho alergénu pri tomto ochorení, pričom v detskom veku dominujú potravinové a v dospelom aerogénne (inhalačné) alergény.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, epikutánne atopické patch testy, potravinová alergia, diagnostika.

FOOD ATOPY PATCH TESTS IN THE DIAGNOSIS OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Atopy patch test (APT) has developed into valuable diagnostic tool in the management of food allergy. To the most common clinical symptoms of food allergy belongs also the involvement of skin. About 40 % children with atopic dermatitis has clinically relevant food allergy. Macro- and microscopic similarities between APT reaction sites and skin changes in atopic dermatitis show that APT is suitable diagnostic tool for diagnosis of causal allergen in this disease. While in children the most common are food allergens, in adults dominate inhalant allergens (aeroallergens).

Key words: atopic dermatitis, atopy patch test, food allergy, diagnosis.

Dermatol. praxi 2007; 1(4): 160–164

Úvod

Atopická dermatitída (*atopic eczema/dermatitis syndrome*, AEDS) je jedno z najčastejších chronických kožných ochorení detského veku. Je to komplexná, chronicky relapsujúca, zápalová choroba charakterizovaná rekurentným intenzívnym pruritom (spôsobujúcim nespavosť) a typickou morfológiou a distribúciou kožných lézií vzhľadom na vek. Obyčajne začína v skorom detskom veku a má časté remisie a exacerbácie. Postihuje približne 10–12 % detí a 1–3 % dospelých (11). V ostatných dvoch desaťročiach sa prevalencia AEDS v priemyselných krajinách zdvoj- až strojnásobila, ale stále zostáva pomerne nízka v poľnohospodárskych oblastiach ako je Čína, Východná Európa, prípadne Afrika (11). Oveľa častejšia je vo vyšších spoločenských vrstvách. AEDS je veľmi často asociovaná s pozitívnou rodinnou anamnézou atopických ochorení. Na jednej strane ide o geneticky podmienené ochorenie, ale na samotný vznik ochorenia vplyva množstvo iných faktorov ako napr. inhalácia aeroalergénov, ingescia potravín, mikroorganizmy (*Staphylococcus aureus*), po- hlavné choroby, stres, zvýšené potenie, klimatické podnebie alebo porušená bariérová funkcia kože (12). AEDS je multifaktoriálne ochorenie vznikajúce kombináciou vnútorných abnormalít (imunologické, farmakologické, genetické) a faktorov vonkajšieho prostredia.

Patofyziológia atopickej dermatitídy

V patofyziológii AEDS je rozhodujúci vplyv ele- vovaných, antigén-špecifických protilátok z triedy IgE s účasťou celulóarnej imunity (11, 17). Významný vplyv na vznik ochorenia má genetická predispo- zícia. Jednoznačne ide o ochorenie vznikajúce na podklade imunologických abnormalít, čo potvrdzuje aj pozorovanie, že u primárnych T-bunkových imu- nodeficitov sú často elevované IgE a ekzematózne kožné lézie vymiznú po úspešnej transplantácii kost- nej drene. Asi u pätiny detí s AEDS v etiológii och- orenia dominujú neimunologické mechanizmy (farma- kologické, idiopatické). U väčšiny pacientov s AEDS sa pozoruje v periférnej krvi eozinofília a zvýšená koncentrácia IgE. U asi 80 % detí s AEDS sa vyvi- nie alergická rinitída alebo bronchiálna astma, čo naznačuje, že perkutánnu alergickú senzitiizáciu predisponuje týchto jedincov na vznik respiračných alergických ochorení (11).

Atopická dermatitída ver- sus potravinová alergia

Je známe, že prevalencia potravinovej alergie (PA) je vyššia u pacientov s AEDS, kedy klinicky re- levantnou potravinovou alergiou trpí približne jedna tretina postihnutých jedincov (2, 6, 7). Vo viacerých štúdiách bola dokázaná PA až u 30–70 % pacientov s miernou až stredne ťažkou AEDS pomocou dvojito slepého, placebom kontrolovaného, záťažového tes-

tu. AEDS je asociovaná s PA najmä v detskom veku (4, 17), pričom býva jedným z najčastejších preja- vom PA (7). Okrem AEDS má PA aj mnohé iné kožné prejavy, a preto je vyšetrenie kože veľmi dôležitou súčasťou fyzikálneho vyšetrenia dieťaťa, u ktorého predpokladáme diagnózu PA (tabuľka 1) (17, 18). Spomenuté kožné príznaky nasledujúce po ingescii danej potraviny však nemusia vzniknúť výhradne na imunologickom podklade, a preto môžu byť rovnako prejavom aj rôznych druhov potravinovej intolerancie (farmakologické/toxické reakcie, biochemické vlast- nosti jedla, enzymatické reakcie, obsah histamino- liberátorov v potravinách). Čím ťažšia býva AEDS, tým väčšia je pravdepodobnosť, že dieťa trpí na PA (18). Jednotlivé potravinové alergény môžu spustiť

Tabuľka 1. Kožné prejavy potravinovej alergie

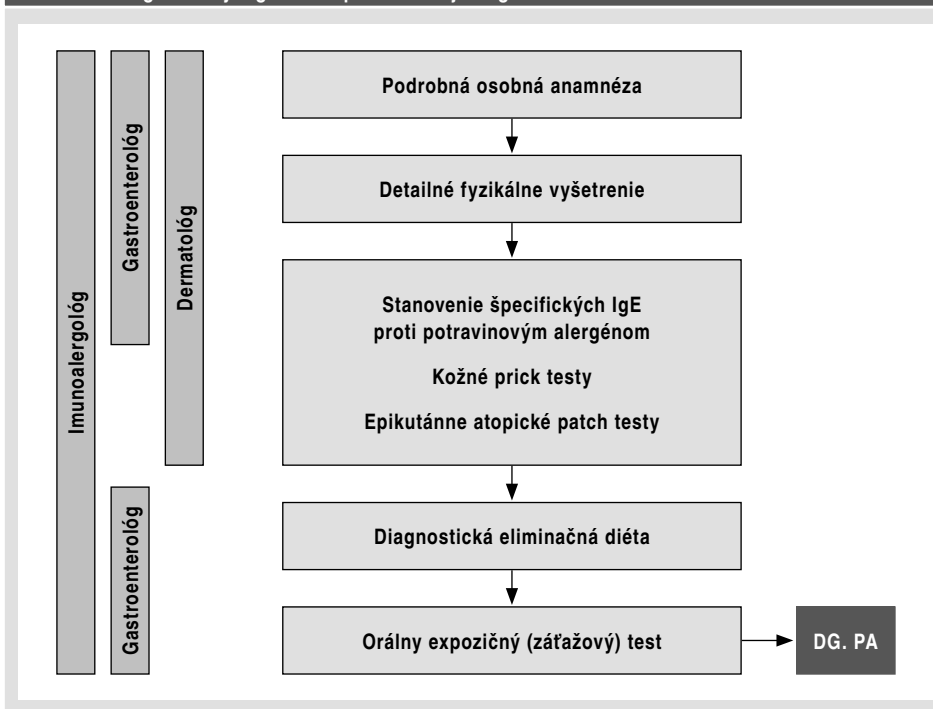
IgE sprostredkované (I. typ alergickej reakcie)
• Urtikária (akútna i chronická) • Angioedém • Morbiliiformný raš a iné recidivujúce exantémy • Erytém
Sprostredkované bunkovou imunitou (IV. typ alergickej reakcie)
• Kontaktná dermatitída • Dermatitis herpetiformis Dühring (pri celiakii)
Zmiešané (IgE + bunková imunita)
• Atopická dermatitída
Imunokomplexové a cytotoxické reakcie (II. a III. typ alergickej reakcie)
• Vaskulitídy, purpura

tak akútnu, ako aj oneskorenú kožnú ekzematóznou odpoveď. Ústredným mechanizmom v patogenéze AEDS je hypersenzitivita na rôzne alergény, pričom potravinové alergény sú najdôležitejšími jednoduchými environmentálnymi alergénmi v detstvom veku, v dospelom veku prevládajú inhalačné alergény (či už po inhalácii alebo kontakte s kožou) (10) a niektoré potraviny skrížene reagujúce s aeroalergénmi (1). Vzťah medzi alergénnou expozíciou a exacerbáciou AEDS bol dokázaný pomerne skoro, pričom epikutánne atopické patch testy sa javia byť vhodnou metódou pre skúmanie týchto súvislostí, keďže ekzematózna reakcia môže byť vyprovokovaná práve epikutánnou aplikáciou aeroalergénov alebo potravín (20).

Diagnostika potravinovej alergie

Diagnostika potravinovej alergie patrí aj napriek viacerým diagnostickým možnostiam stále medzi komplikované kapitoly imunoalergológie a gastroenterológie detského veku. Mala by byť realizovaná v spolupráci imunoalergológa, gastroenterológa a v niektorých prípadoch aj dermatológa. Klinická diagnóza je stanovená na základe výsledkov jednotlivých štandardizovaných diagnostických metód *in vivo* aj *in vitro*, avšak ani jedna z nich

Schéma 1. Diagnostický algoritmus potravinovej alergie



nemá pri negatívite výsledku 100% schopnosť PA definitívne vylúčiť (15). PA musí mať imunologický podklad a úlohou špecialistu je ho objektivizovať. Samotná existencia imunologickej hypersenzitivity

(senzitized) ešte diagnózu PA neurčuje. Musí byť potvrdená príčinná súvislosť medzi laboratórnym nálezom, požitím suspektnej potraviny a klinickými príznakmi pacienta. Na diagnostiku PA máme

v klinickej praxi k dispozícii panel vyšetrení, ktoré sa navzájom rozlišujú svojou špecificitou, senzitivitou, prediktabilitou, reprodukcibilitou, klinickou využiteľnosťou a praktickosťou (7). Mnohé z vyšetrení v algoritmoch diagnostiky PA sú štandardizované, majú jasne definovaný postup, ako ich v klinickej či ambulantnej praxi realizovať a zároveň majú presne daný návod na hodnotenie odpovede organizmu, určenie pozitívneho alebo negatívneho výsledku, prípadne aj odlišenie falošne pozitívnych či negatívnych odpovedí (15, 17). Pri diagnostike potravinovej alergie okrem detailnej osobnej anamnézy (vrátane tzv. potravinových denníkov) a podrobného fyzikálneho vyšetrenia pacienta využívame aj panel viacerých štandardizovaných testov: vyšetrenie špecifických protilátok izotypu IgE proti potravinovým alergénom, kožné testy (prick a epikutánne atopické patch testy), eliminačné diéty a orálne záťažové testy (schéma 1). Ak predpokladáme účasť špecifických IgE, vhodnými testmi sú kožné prick testy (SPT) a stanovenie špecifických IgE (sIgE) v krvi (event. niektoré novšie testy ako test aktivácie a degranulácie bazofilov). Ak máme podozrenie na iné imunologické mechanizmy (bunková imunita), volíme atopické patch testy (APT) a eliminačné diéty (15). Definitívne potvrdenie alebo vylúčenie PA je však až na základe výsledkov orálnych záťažových testov.

Epikutánne atopické patch testy

Medzi štandardizované diagnostické metódy potravinovej alergie dnes patrí okrem kožných prick testov aj ďalší druh kožných testov – **epikutánne atopické patch testy (APT)**. Na rozdiel od klasických epikutánnych testov (využívaných predovšetkým v dermatológii a pracovnom lekárstve), pri ktorých sa používajú alergény vo forme hapténov (kovy, chemikálie, kozmetické prísady, čiže 4. typ alergénov), pri APT sa aplikujú pomocou testovacích setov na kožu intaktné proteínové alergény (potravinové, inhalačné), čiže 1. typ alergénov používaných aj pri SPT na diagnostiku IgE sprostredkovaných reakcií (13, 21). Princípom APT je epikutánna aplikácia potravinových alebo inhalačných alergénov vyvolávajúcej kožnú reakciu s jej zhodnotením po 24 až 72 hodinách (16).

Primárne boli APT určené a skúmané pre inhalačné alergény (aeroalergény) a prvá zmienka o použití potravín pochádza od fínskych autorov. Rostenberg a Sulzberg v 1937 ako prví použili epikutánnu aplikáciu inhalačných alergénov s cieľom vyvolať kožnú ekzematóznú reakciu. V roku 1982 Mitchel a kol. začali používať APT s inhalačnými alergénmi (aeroalergénmi) u pacientov s atopickou dermatitídou (1. kontrolovaná klinická štúdia). Dokázali, že epikutánnu aplikáciu niektorých alergénov na nepostihnutú, abradovanú kožu u pacientov

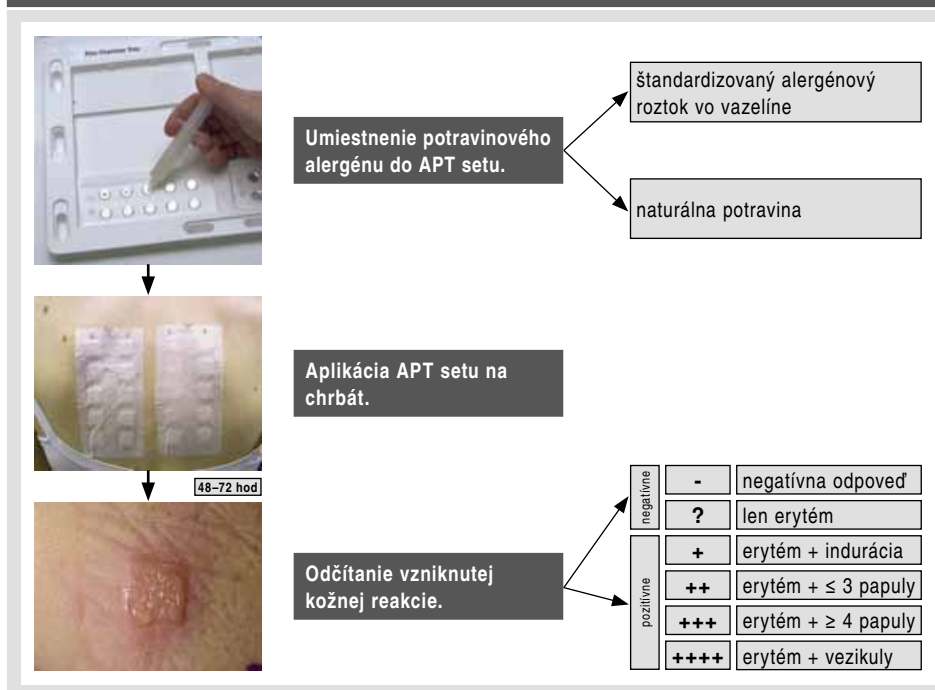
Tabuľka 2. Protokol pre APT testovanie ETFAD (European Task Force on Atopic Dermatitis)

- Testovacia plocha: horná časť chrbta.
- Čas naloženia 48 hod.
- Zdravá koža bez ekzematózných lézií.
- Koža bez predchádzajúcej prípravy (abrázia skalpelom, lepiaca páska, acetón, dimethylsulfoxid...).
- Testovacie komôrky Finn Chambers (Epitest Ltd. Oy, Tuusula, Fínsko) s priemerom 12 mm na hypoalergénnej náplasti (Scanpor tape, Alapharma AS, Norgesplaster, Vennesla, Nórsko).
- Štandardizovaná koncentrácia alergénu v biologických jednotkách (200 IR/g), proteínových nitrogénových jednotkách (5000–7000 PNU/g) alebo v µg/ml (obsah hlavného alergénu).
- Odčítanie reakcie 20 min po naložení a 48 a 72 hodín od začiatku testovania podľa schémy ETFAD.

Podmienky pre APT testovanie

- testovacie miesto bez topickej kortikoterapie aspoň 7 dní
- testovacie miesto bez UV liečby aspoň 4 týždne
- pacient bez perorálnej terapie kortikoidmi, cyklosporínom A a takrolimom
- pacient bez antihistaminík aspoň 5–7 dní
- pacient mimo gravidity

Schéma 2. APT testovanie



s ťažkou formou AEDS môže indukovať ekzematóznú reakciu u pacientov, ktorí pozitívne reagovali aj na SPT s rovnakým typom alergénu. Termín „*atopy patch test*“ pochádza od Ringa z roku 1989. V tom istom roku Brenemann a kol. sledovali imunopatológiu kožnej odpovede po epikutánnej aplikácii potravinových alergénov. V roku 1996 Isolauri a kol. ako prví použili pri APT testovaní potravinové alergény s cieľom odhaliť kauzálnu potravinu u pacientov s AEDS a podozrivou PA (9, 21).

Diagnostika IgE mediových reakcií PA je pomerne jednoduchá, pretože kombináciou sIgE, SPT a OET sa dá kauzálna potravina pomerne jednoducho detegovať. Ak však ide o reakcie bunkovej imunity, prípadne kombinovanú etiológiu (AEDS), môže byť diagnostika pomocou týchto metód pomerne zložitá. Nové možnosti ponúka práve APT testovanie, predovšetkým u detí s AEDS (8, 14) alebo eozinofilnou ezofagitídou (19). Hoci sa APT stali celkom populárne na identifikáciu PA u pacientov s AEDS, prediktívna hodnota tohto testu stále ostáva kontroverzná.

Variabilita v diagnostickej výpovednej hodnote APT je spôsobená mnohými faktormi, na základe ktorých sa jednotlivé publikované štúdie líšia:

- **Technické parametre:** druh použitého APT setu (veľkosť a tvar komôrky, materiál setu, typ náplasti), zdroj alergénu, druh alergénu, použité rozpúšťadlo, koncentrácia použitého alergénu, množstvo aplikovaného alergénu;
- **Realizácia testovania:** miesto aplikácie, čas oklúzie a odčítavania odpovede, spôsob úpravy kože pred testovaním;
- **Hodnotenie výsledku:** druh použitého skórovacieho systému, interpretácia výsledkov, rozlišovanie alergickej a iritačnej reakcie, hodnota slabopozitívnych a otázných odpovedí, skúsenosti lekára s týmto testom;
- **Okolnosti testovania:** lokálne variácie v kožnej absorpcii a reaktivite, menštruačný cyklus a gravidita, systémová a lokálna terapia, kožné a iné choroby ovplyvňujúce kožnú reaktivitu, expozícia slnku resp. UV žiareniu, aktívna dermatitída,

kožná hyporeaktivita (*silent back syndrome*) a hyperreaktivita (*angry back syndrome*), kritéria na selekciu pacientov, vek pacienta.

Imunológia kožnej reakcie pri APT

Kinetika kožných zmien (na bunkovej a molekulárnej úrovni) pri APT je veľmi podobná tej, ktorá sa pozoruje pri AEDS. Mikroskopicky sa pozoruje akantóza a spongióza. Charakteristickým je lymfohistiocytárny infiltrát pozostávajúci z mononukleárov, bazofilov, eozinofilov (v aktivovanom stave), neutrofilov a histiocytov. Počas prvých 24 hodín testovania je pozorovaná typická predomnancia T_H2 a T_H0 cytokínovej odpovede: IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF (podobnosť s akútnymi léziami pri AEDS). Po 48 hodinách dochádza k posunu na T_H1 bunkovú produkciu cytokínov, predovšetkým interferónu γ a IL-12 (zhoda s chronickými kožnými léziami pri AEDS) (3, 11, 20). Tento typ cytokínovej odpovede sa niekedy označuje ako dichotomický. Práve T-bunková odpoveď hrá esenciálnu úlohu v koži postihnutej AEDS ako aj v mieste APT testovania. Pomer IL-4/IFN- γ v koži z APT reakčného miesta je porovnateľný s pomerom v koži z lézií AEDS (5). V koži v neskoršej fáze prevládajú IFN- γ pozitívne bunky (najmä $CD3^+$, $CD4^+$, potom $CD8^+$, RFD-1 bunky, čiže dendritické bunky a RFD-7, čo sú zrelé makrofágy) nad IL-4 pozitívnymi bunkami. Podobne aj v patogenéze AEDS hrajú dôležitú úlohu IgE a T_H2 bunky produkujúce najmä IL-4 a IL-5 (20). Počas prvých 24 hodín sa pozoruje vrchol $CD8^+$ T-lymfocytov, ktorý do 48 hodín vystrieda vrchol $CD4^+$ T buniek. Maximálny vtok RFD-1 (dendritické bunky) a RFD-7 buniek (zrelé makrofágy) je pozorovaný počas prvých 24 hodín od naloženia testu a platí je dosiahnuté do 48 hodín. Eozinofilná infiltrácia je zahájená 2–6 hodín od začiatku testovania a jej vrchol je dosiahnutý medzi 24 a 48 hodinami, mastocyty zostávajú naopak stabilné. Infiltrujúce eozinofily strácajú obsah svojich granúl, čiže sú v aktivovanom stave (na podklade IL-5, doštičkového aktivačného faktora, GM-CSF a tumor-nekrotizujúceho faktora- α), čo vyplýva z pozorovaných depozitov eozinofilového kationického proteínu, eozinofilovej peroxidázy a hlavného bázičného proteínu. Pri porovnaní bunkového infiltrátu pri APT medzi atopickými a neatopickými subjektami neboli pozorované signifikantné rozdiely. V bode 24 hodín sa dosiahol všeobecný vrchol bunkovej APT odpovede a celularita sa nelíšila výraznejšie od kože z lézií pri AEDS (5).

Na rozvoji kožnej odpovede pri APT testovaní sa podieľajú tak IgE ako aj non-IgE sprostredkované mechanizmy (všetky štyri typy alergickej reakcie podľa Gella a Coombsa). APT predstavuje vhodný model na štúdium patofyziologických zmien pri AEDS (vzhľadom na makro- i mikroskopickú podobnosť až zhodu v celularnej aj cytokínovej odpovedi) (20).

Štandardizácia metodiky APT

Štandardizácia APT pre inhalačné alergény bola detailne vypracovaná Ringom a Darsowom (4). Následne sa veľká pozornosť venovala štandardizácii potravinového APT testovania (9). Štandardizovaný protokol pre APT testovanie bol vypracovaný Európskou spoločnosťou pre alergológiu a klinickú imunológiu (tabuľka 2) (21). Sety sa aplikujú na zdravú kožu hornej časti chrbta bez predchádzajúcej chemickej alebo mechanickej prípravy testovacieho miesta. Používajú sa testovacie komôrky *Finn Chambers* umiestnené na hypoalergénnej náplasti. Čas naloženia je 48 hodín a odpoveď sa odčítava 20 minút od začiatku testovania, 20 minút po zložení setu a definitívny výsledok hodnotíme po 72 hodinách od začiatku testovania. Ako pozitívnu odpoveď hodnotíme prítomnosť erytému s palpovateľnou induráciou alebo vezikulami v mieste kontaktu kože s alergénom (schéma 2).

Hlavným problémom potravinového APT testovania (podobne ako aj pri aerogénnych alergénoch) aj naďalej ostáva otázka použitého alergénu. Vzhľadom na to, že ETFAD (*European Task Force on Atopic Dermatitis*) odporúča testovacie zmesi vo vazeline sú pomerne zle dostupné, drahé a navyše sa v nich nachádza obyčajne len jeden hlavný, alergén z danej potraviny, aj naďalej sa odporúča používať prírodné potraviny v rôznej forme, napr. v čerstvej: vaječný žĺtok a bielok, plnotučné kravské mlieko (3,5% tuku), sójové mlieko, arašidy, paradajka, alebo sušené potraviny rozpustené v danom pomere (múka 1g/10ml fyziologického roztoku, kravské mlieko 3g/ml fyziologického roztoku alebo akákoľvek sušená potravina 1g/ml fyziologického roztoku) (14, 16, 19). Odporúča sa používať presne definované, komerčne dostupné potraviny v prášku od definovaných výrobcov, aby bolo možné výsledky z jednotlivých štúdií porovnávať. Existuje aj možnosť použiť roztoky určené pre SPT testovanie (ide však najmä o inhalačné alergény). Pre vyvolanie pozitívnej APT reakcie je potrebná koncentrácia alergénu 10 až 1 000krát vyššia ako pre SPT (10). Výsledná reakcia závisí od koncentrácie alergénu v testovacej zmesi, pretože pri vyššej koncentrácii sa pozoruje viac pozitívnych reakcií. Ide o priamoúmernú závislosť počtu a intenzity pozitívnych reakcií od dávky alergénu. Vzhľadom na štandardizáciu je nevyhnutné pri použití roztokov alergénov definovať koncentráciu hlavného alergénu v zmesi, buď v proteínových dusíkových jednotkách (*protein nitrogen unit*, PNU), alergénových jednotkách (*allergen unit*, AU) alebo indexom reaktivity (*reactivity index*, RI) v danom objeme roztoku (9). U mladších detí oproti starším je možné použiť polovičnú alergénovú koncentráciu pri zachovaní počtu a intenzity kožných reakcií. Pri koncentrácii 7 000 PNU/g a 200 RI/g (biologická

jednotka) bola dosiahnutá výborná konkordancia s klinickou anamnézou pacientov: 71–73% APT potvrdilo pozitívnu alebo negatívnu anamnézu exacerbácie AEDS po kontakte s daným alergénom. Pri použití testovacích zmesí od rôznych distribútorov sa môžu pozorovať nejednotné APT výsledky. Druh, koncentrácia, rozpúšťadlo a príprava jednotlivých testovacích zmesí sa líšia v závislosti od štúdie alebo autora. Čerstvé potraviny sa javia byť pre APT vhodnejšie ako potravinové extrakty vzhľadom na to, že ich možno následne použiť aj pri SPT a orálnom záťažovom teste, čo umožňuje lepšie porovnanie výsledkov týchto jednotlivých vyšetrení (14). Výhodou APT je možnosť použitia akéhokoľvek jedla (19), najmä pri nedostupnosti testovacej zmesi pre SPT alebo nemožnosti vyšetrenia slgE, pričom najčastejšie testovanými alergénmi stále zostávajú kravské mlieko, slepačie vajce, pšeničná múka a sója (14). Stále však ostáva otázka koncentrácie daných alergénov v prírodných, čerstvých potravinách a mnohé iné faktory (kontaminácia aditívami a látkami z prostredia, vzťah koncentrácie alergénu v závislosti od stravy zvierat resp. ročného obdobia, zmiešanie žltka a bielka), čo výrazne komplikuje štandardizáciu tejto diagnostikovej metódy. Samotná kvalita alergénu je extrémne dôležitá, pretože výrazne ovplyvňuje výsledok testu.

Záver

Epikutánne atopické patch testy sa v poslednom desaťročí stali cennou metódou v diagnostike potravinovej alergie najmä v detskom veku. Medzi hlavné klinické príznaky potravinovej alergie patria aj kožné prejavy, medzi ktorými dominuje atopická dermatitída. APT s potravinovými alergénmi by sa mali preto spolu s inhalačnými alergénmi stať súčasťou diagnostického algoritmu zameraného na odhalenie kauzálneho alergénu u pacientov s atopickou dermatitídou. Makro- a mikroskopická podobnosť kožných zmien počas APT testovania s akútnymi a chronickými kožnými léziami pri atopickej dermatitíde iba podčiarkuje vhodnosť tohto testu práve u pacientov s touto chorobou. Aj napriek veľkým snahám dokončiť štandardizáciu tejto metodiky, niektoré aspekty testovania ešte stále ostávajú nedoriešené, a to predovšetkým druh a koncentrácia použitého alergénu. Aj napriek tomu už dnes možno na základe výsledkov viacerých publikovaných štúdií odporučiť APT s prírodnými potravinami ako vhodnú súčasť diagnostického algoritmu u pacientov s atopickou dermatitídou vznikajúcou na podklade potravinovej alergie.

MUDr. Miloš Jeseňák, PhD.

Klinika detí a dorastu JLF UK a MFN
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: jesenak@gmail.com

Literatúra

1. Breuer K, Kapp A, Werfel T. The impact of food allergy in patients with atopic dermatitis. *Hautarzt*. 2003; 54: 121–129.
2. Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, Zuerlein N. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr*. 1998; 132: 132–136.
3. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25: 544–551.
4. Darsow U, Ring J. Atopie-Patch-Test mit Aeroallergenen und Nahrungsmitteln. *Hautarzt*. 2005; 56: 1133–1140.
5. De Bruin-Weller MS, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA. Atopy patch testing – a diagnostic tool? *Allergy*. 1999; 54: 784–791.
6. Eigenmann P, Sicherer S, Borowski T, Cohen B, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998; 101: e8.
7. Fuchs M. Potravinová alergie. *Causa subita*. 2002; 5: 408–411.
8. Jeseňák M, Bánovčin P. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2006; 49: 199–201.
9. Kerschelo K, Darsow U, Burgdorf WHC, Ring J, Wollenberg W. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004; 4: 285–289.
10. Langeveld-Wildschut EG, van Marion AMW, Thepen T, Mudde GC, Bruijnzeel PLB, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Evaluation of variables influencing the outcome of atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96: 66–73.
11. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003; 361: 151–160.
12. Morren MA, Przybilla B, Banelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreffe H. Atopic dermatitis: triggering factors. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 467–473.
13. Niggemann B. Evolving role of the atopy patch test in the diagnosis of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 2: 253–256.
14. Niggemann B. The role of atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001; Suppl 14/12: 37–40.
15. Niggemann B, Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy*. 2004; 60: 104–107.
16. 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: 281–285.
17. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunology*. 2003; 111: S540–547.
18. Sampson HA. Clinical manifestations of adverse food reactions. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995; Suppl 8/6: 29–37.
19. Spergel JM, Brown-Whitehorn T. The use of patch testing in the diagnosis of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005; 5: 86–90.
20. Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, van Wichen DF, van Reijssen FC, Mudde GC, Bruijnzeel-Koomen CA. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial T_H2 response to a T_H1 response in situ: An immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97: 828–837.
21. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA²LEN Position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy*. 2006; 61: 1377–1384.