

Rola alergenów pokarmowych w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry

Trophoallergens in the aetiopathogenesis of atopic dermatitis

Anna Rosińska¹, Iwona Stajkowska², Wojciech Cichy¹

¹Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Cichy

²Oddział Dermatologii Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu, ordynator Szpitala: lek. med. Małgorzata Jędrzejczak-Kopaczyńska

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 5: 224–232

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekłe, zapalne schorzenie naskórka i skóry właściwej, występujące u ok. 5% dzieci. W etiopatogenezie AZS, szczególnie u dzieci, ważną rolę odgrywają alergeny pokarmowe. Uczulenie na trofoalergeny może być czynnikiem, który przy odpowiednim podłożu genetycznym może spowodować wystąpienie zjawiska tzw. marszu alergicznego – od alergii pokarmowej, przez AZS, po astmę. Przebieg kliniczny AZS w odpowiedzi na zawarte w pożywieniu alergeny pokarmowe zależy od wielu czynników, m.in. sprawności układu immunologicznego, dojrzałości przewodu pokarmowego, wieku oraz sposobu karmienia dziecka. W profilaktyce chorób atopowych zaleca się zachowanie optymalnego czasu karmienia piersią (4–6 mies.) i niewprowadzanie pokarmów stałych przed 6. mies. życia. W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się badaniom nad profilaktyczną i leczniczą rolą probiotyków w łagodzeniu stanu zapalnego w obrębie jelit i skóry.

Słowa kluczowe: AZS, dzieci, alergia pokarmowa, karmienie naturalne, żywienie, profilaktyka.

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, inflammatory disease, affecting the epidermis and the dermis. AD is a very common disease – it is recognized to affect 5% of children. Trophoallergens, particularly in children, seem to play a key role in the aetiopathogenesis of AD. Sensitization to food allergens seems to be a triggering factor for the so-called allergic march phenomenon – from food allergy to AD and then to asthma. Clinical outcome of the disease depends on the immunological system, the age of the child, and whether it was breast-fed or not. Due to the immaturity of the immune and digestive system in infants, breast-feeding up to 4-6 months and avoiding solid food until the 6th month of life are optimal. Recently, a lot of attention has been paid to the possible role of probiotics in the treatment and prevention of inflammatory diseases of intestines and skin.

Key words: AD, infants, food allergy, breastfeeding, nutrition, prevention.

Wprowadzenie

Termin *alergia*, zastosowany już w 1906 r. przez Klemensa von Pirqueta, miał na celu odróżnienie reakcji immunologicznych szkodliwych od korzystnych dla ustroju [1, 2]. Z kolei pojęcie *atopia*, użyte po raz pierwszy przez Coca i Cooke'a w 1923 r., oznacza dziedziczną skłonność do rozwoju reakcji nadwrażliwości typu I, co wiąże się z wytwarzaniem przeciwciał IgE w odpowiedzi na powszechnie występujące w środowisku antygeny – hete-

rogenne białka [1, 2]. Do chorób atopowych zalicza się atopowe zapalenie skóry, astmę oskrzelową, alergiczne zapalenie spojówek i alergiczny nieżyt nosa.

Definicja

Atopowe zapalenie skóry definiuje się jako przewlekłą, zapalną chorobę naskórka i skóry właściwej, przebiegającą z nasilonym świądem, typowym umiejscowieniem i morfologią zmian, współistniejącą z innymi chorobami

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Rosińska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: annarosinska@poczta.onet.pl

atopowymi u chorego lub w jego rodzinie [3]. Wykwitem pierwotnym w AZS jest grudka sącząca o podłożu rumieniowym, natomiast z wykwitów wtórnych obserwowane są przeczasy, rozpadliny i strupy. Główne objawy rozpoznawcze AZS zostały zebrane przez Hanifina oraz Rajkę i podzielone na 2 grupy, oznaczone jako kryteria większe – 4 cechy – oraz mniejsze – 23 cechy (tab. 1.).

Epidemiologia

Częstość występowania AZS w populacji dzieci szacuje się na ok. 5%. U ponad połowy z nich pierwsze objawy pojawiają się do 1. roku życia, a u 90% przed 5. rokiem życia [1, 4]. Ocenia się, że u 90% dzieci objawy AZS samostannie ustępują do okresu pokwitania, niemniej w tej grupie pacjentów może także dojść do zmiany profilu alergenów uczulających na powietrzno pochodny [1, 4].

Etiologia

Czynniki genetyczne odgrywają zasadniczą rolę w etiopatogenezie AZS, choć dotychczas nie udało się zidentyfikować jednego genu odpowiedzialnego za atopię. Ryzyko wystąpienia atopii u dzieci zdrowych rodziców wynosi ok. 5–15%, ale już 20–40%, jeśli chorobę stwierdza się u jednego z rodziców i nawet 60–80%, jeżeli oboje rodzice mają obciążony wywiad alergiczny. Częstość występowania choroby atopowej u bliźniąt jednojajowych wynosi ponad 70%, w porównaniu z ok. 20% u bliźniąt dwujajowych [1–4]. Choroby atopowe częściej dotyczą osoby pochodzące z krajów uprzemysłowionych, a ich liczba w ostatnich latach wzrasta, co wiąże się m.in. z coraz większym zanieczyszczeniem środowiska. Główne **czynniki środowiskowe** oddziałujące na ustrój człowieka, wpływające na wystąpienie i późniejszy przebieg AZS to czynniki klimatyczne, zanieczyszczenie środowiska, alergeny pokarmowe i powietrzno pochodne oraz czynniki psychiczne i sytuacje stresowe [1–4].

Alergeny powietrzno pochodne (aeroalergeny) odgrywają kluczową rolę w przebiegu AZS u dorosłych – cechy nadwrażliwości stwierdza się u 50–90% badanych chorych [3]. U dorosłych i starszych dzieci największe znaczenie przypisuje się antygenom roztoczy kurzu domowego, pyłków traw, pleśni, pyłków kwiatowych i chwastów oraz antygenom pochodzenia zwierzęcego (sierść psów i kotów). Ponadto skóra chorych z osłabioną barierą immunologiczną łatwo ulega nadkażeniom, co tłumaczy znamieny wpływ na przebieg choroby antygenów i superantygenów bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych [3].

Alergeny pokarmowe (trofoalergeny) to grupa substancji, która odgrywa istotną rolę w patogenezie AZS, choć głównie u dzieci, zwykle do ok. 5. roku życia. Wśród pacjentów chorych na AZS poniżej 3. roku życia alergię pokarmową stwierdza się – wg różnych danych – u 25–50% z nich [1–5]. Do alergenów najczęściej uczulających dzieci zalicza

Tab. 1. Kryteria większe i mniejsze rozpoznania AZS wg Hanifina i Rajki

Kryteria większe (4)
świąd
przewlekły, nawrotowy przebieg choroby
typowe umiejscowienie zmian skórnych
wywiad atopowy u chorego i/lub członków rodziny
Kryteria mniejsze (23)
wczesny początek zmian
podwyższone IgE (atopia)
nietolerancja wełny
dotądnie testy punktowe
nietolerancja pokarmu
nawracające zakażenia skóry
nawrotowe zapalenie spojówek
rybia łuska
suchość skóry
wyprysk rąk/stóp
wyprysk sutków
łupież biały
zapalenie czerwieni wargowej
rogowacenie przymieszkowe
biały dermatografizm
świąd skóry po spoceniu
przebarwienie powiek i skóry wokół oczu
zaostżenia związane ze stresem
stożek rogówki
zaćma
dotądkiowy fałd skóry poniżej powieki dolnej (objaw Dennie-Morgana)
przedni fałd szyjny
rumień twarzy

się białka mleka krowiego, jaj, orzeszków ziemnych, ryb, soi i pszenicy [6].

Alergia pokarmowa a AZS

Alergeny pokarmowe stanowią istotną z punktu widzenia etiopatogenezy AZS grupę substancji, które przy odpowiednim podłożu genetycznym mogą sprzyjać rozwinięciu się lub też prowokować zaostżenia atopowego procesu chorobowego. Szacuje się, że alergia pokarmowa dotyczy ok. 3–5% dzieci oraz 2–4% dorosłych [7]. Największe ryzyko alergizacji występuje od urodzenia do 2. roku życia, przy czym szczyt częstości występowania alergii pokarmowej odnoto-

wuje się w 1. roku życia [8, 9]. Zjawisko to tłumaczyć można m.in. mniejszym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku, niedojrzałym układem immunologicznym przewodu pokarmowego, tzw. GALT (ang. *gut associated lymphoid tissue*) [10] oraz różnicami we florze jelitowej stwierdzanymi u dzieci w tym okresie życia w porównaniu z dorosłymi [11]. Spektrum najczęściej uczulających alergenów zależy m.in. od położenia geograficznego (rodzaj dostępnych pokarmów) i uwarunkowań kulturowych (stosowana dieta, sposób przyrządzania posiłków). Wśród pokarmów najczęściej alergizujących dzieci wymienia się białka mleka krowiego, jaja kurzego, orzeszków ziemnych, pszenicy, soi oraz mięsa ryb [8] – alergeny zawarte w wymienionych pokarmach odpowiadają za 90% przypadków alergii pokarmowej w tej grupie chorych. Alergenami pokarmowymi, które najczęściej uczulają osoby dorosłe w Europie, są z kolei białka zawarte w pszenicy, jabłkach, orzechach, soi, kiwi, selerze, marchwi i wiśniach [12, 13]. Wśród dorosłych mieszkańców USA przeważa nadwrażliwość na alergeny występujące w orzeszkach ziemnych, orzechach włoskich, rybach i skorupiakach, natomiast w Australii dominują reakcje alergiczne na owoce morza [12–14]. Choć wydawać by się mogło, że wraz z biegiem lat spożywane przez nas pokarmy zawierają coraz więcej antygenów, które mogą powodować reakcje uczuleniowe, to analiza przeprowadzona przez Ellmanna i wsp. [15] dowodzi, że na przestrzeni ubiegłej dekady profil alergenów najczęściej uczulających nie zmienił się, a nawet staje się coraz bardziej jednolity, co ma zapewne związek ze swoistą globalizacją diety i zwyczajów żywieniowych.

Pojawienie się u niemowlęcia alergii pokarmowej obserwowane jest jako pierwszy przejaw atopii. U niemowląt najczęściej obserwuje się alergię na białka mleka krowiego (ang. *cow's milk protein allergy* – CMPA). Heine i wsp. [16] szacują, że uczulenie na białko mleka krowiego występuje u ok. 2% zdrowych dzieci poniżej 2. roku życia. Korol i Kaczmarek [17] dowiedli, że CMPA częściej pojawia się u dzieci z obciążonym wywiadem alergicznym. Na 180 przebadanych dzieci z nadwrażliwością na mleko krowie wraz z ich rodzinami, chorobę alergiczną stwierdzono u 91,1% rodzin, przy czym 45% dzieci pochodziło z rodzin, w których 2–4 krewnych cierpiało z powodu choroby alergicznej. CMPA może się objawiać – choć rzadko – w postaci pokrzywki lub obrzęku naczyniowo-nerwowego. W przebiegu CMPA dominują późne mechanizmy reakcji alergicznej, leżące u podstaw objawów ze strony skóry, przewodu pokarmowego i układu oddechowego.

U dzieci chorych na AZS alergii pokarmowa występuje częściej niż w zdrowej populacji [4]. Eigenmann i wsp. [18] podają, że problem nadwrażliwości pokarmowej dotyczy ok. 30% dzieci chorych na AZS. Sicherer i wsp. [19] oszacowali to zjawisko na ok. 40% dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią tej choroby. Kaczmarek i wsp. [20] wykazali, że CMPA występuje u ok. 40% dzieci chorych na AZS. Według oceny Miklaszewskiej i wsp. [4] alergii pokarmowa może dotyczyć nawet 96% chorych dzieci do 2. roku życia z ciężką postacią AZS oraz ok. 70% cho-

rych dzieci do 7. roku życia. Dowiedziono, że u dzieci z AZS, u których białka mleka powodują zaostrzenie, zwiększona jest populacja limfocytów T z receptorem CLA (ang. *cutaneous lymphocyte antigen*). Receptor ten ułatwia rozpoznawanie komórek endotelium oraz przechodzenie limfocytów T do otaczających tkanek [21]. Przeprowadzone przez Guilleta i wsp. [22] badania w grupie 251 dorosłych i dzieci z AZS wykazały, iż alergii pokarmowa stanowiła czynnik pogarszający przebieg choroby – ujawniono ją u 96% badanych dzieci (w wieku 2–15 lat) i 81% dorosłych z ciężkimi postaciami AZS. Pokarmami najczęściej uczulającymi były kolejno jaja kurze, orzeszki ziemne, owoce morza, mleko, mąka, ryby oraz soja. Podobne wyniki opublikowali Hill i wsp. [23], którzy przebadali 559 niemowląt z obciążonym wywiadem rodzinnym, w wieku 6 i 12 mies. Stwierdzono, że częstość występowania AZS w tej grupie dzieci wynosiła ok. 24%. Większość dzieci w kohorcie z objawami klinicznymi AZS w wieku 6 i 12 mies. miała dodatnie wyniki skórnych testów punktowych w kierunku białek mleka krowiego, jaj i orzeszków ziemnych. IgE-zależna alergii pokarmowa była przyczyną rozwinęcia się zmian o charakterze atopowego zapalenia skóry aż w 64% przypadków. Udowodniono też, że objawy alergii pokarmowej ze strony przewodu pokarmowego, takie jak ulewianie, zwracanie pokarmu, wymioty czy biegunka częściej występują u dzieci z nasilonymi zmianami skórnymi w przebiegu AZS [24].

Alergia pokarmowa może również manifestować się zaburzeniami ze strony układu oddechowego, takimi jak alergiczny nieżyt nosa, nadreaktywność oskrzeli, zespół astmatyczny czy zaostrzenia astmy oskrzelowej. Tego typu nieprawidłowości niezwykle rzadko są jedynym przejawem alergii pokarmowej [25, 26]. Według najnowszych danych alergii pokarmowa dotyczyć może nawet 2–8% dzieci z astmą oskrzelową, powodując groźne dla zdrowia i życia zaostrzenia [26]. W tej grupie zaleca się wykonanie możliwie wcześniej diagnostyki w kierunku alergii pokarmowej. Ryzyko wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego jest też stosunkowo duże u niemowląt z alergią na mleko krowie (29%), a także u pacjentów chorych na AZS (17–27%) [26, 27].

W analizie powiązań pokarmowo-skórnych w przebiegu AZS należy zwrócić szczególną uwagę na funkcję układu immunologicznego. Niedojrzały układ immunologiczny płodu i niemowlęcia funkcjonuje odmiennie niż u kilkuletniego dziecka czy osoby dorosłej. U niemowlęcia zdecydowanie łatwiej dochodzi do uczulenia, z następowym wyzwoleniem reakcji alergicznej przez wzmożoną produkcję przeciwciał IgE w odpowiedzi na dane białko niż wytworzenia tolerancji wobec czynnika alergizującego. Dowiedziono, że poziom asIgE w surowicy może korelować ze stopniem nasilenia AZS (stwierdzone wartości asIgE są wyższe u dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią choroby) oraz wiekiem dziecka (wysokie poziomy asIgE częściej stwierdza się u niemowląt) [28]. Niektórzy badacze, zajmujący się od lat problemem alergii pokarmowej, jak

np. Hill i wsp. [14], sugerują jednak, że alergia na poszczególne składniki pokarmowe w okresie niemowlęcym i we wczesnym dzieciństwie jest po prostu fizjologicznym etapem w prawidłowym rozwoju układu immunologicznego dziecka. Zeiger i Heller [29] oceniali w prospektywnym badaniu z randomizacją wpływ stosowania diety pozbawionej pokarmów najczęściej alergizujących (mleka krowiego, jaj kurzych, orzeszków i ryb) przez matkę w ostatnim trymestrze ciąży i w okresie karmienia dziecka piersią oraz przez ich dzieci do 3. roku życia. U dzieci w grupie stosującej dietę zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania uczulenia na pokarmy i składniki mleka krowiego, ale w 7. roku życia nie zaobserwowano różnic między obiema grupami w częstości występowania atopowego zapalenia skóry, alergii pokarmowej, alergicznego nieżytu nosa, astmy oskrzelowej, stężenia IgE w surowicy i nadwrażliwości na alergeny wziewne. Jednakże u dzieci, u których wystąpiła alergia pokarmowa przed 4. rokiem życia, w wieku 7 lat częściej występowała astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa. Dane zaprezentowane przez wspomnianych autorów potwierdzają tendencję do występowania po sobie kolejnych chorób atopowych u osób preysponowanych genetycznie do atopii.

Alergia pokarmowa – diagnostyka

Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology* – EAACI), rozpoznanie AZS na tle alergii pokarmowej i wprowadzenie diety eliminacyjnej wymaga przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki. Wstępna diagnostyka alergologiczna obejmuje wykonanie skórnych testów punktowych (ang. *skin prick test* – SPT), oznaczenie IgE i asIgE, przeprowadzenie atopowych testów płatkowych (ang. *atopy patch test* – APT) lub natychmiastowych ekspozycyjnych testów pokarmowych (ang. *skin application food test* – SAFT) [8, 11]. Wyniki ww. testów powinny być potwierdzone za pomocą prób prowokacyjnych z pokarmem podejrzanym o prowokowanie objawów nadwrażliwości [11]. Odpowiedź immunologiczna na alergeny pokarmowe obejmuje reakcje natychmiastowe IgE-zależne (typ I reakcji wg Gella i Coombsa, z fazą wczesną i późną) oraz reakcje IgE-niezależne (typ II, III i IV reakcji immunologicznej wg Gella i Coombsa) [1–4]. Reakcje mediowane przez IgE określa się mianem prawdziwej alergii pokarmowej, podczas gdy reakcje IgE-niezależne wiążą się z objawami nietolerancji pokarmowych. Standardowa diagnostyka alergologiczna (SPT, APT, SAFT, oznaczenie asIgE) pozwala wykryć jedynie reakcje IgE-niezależne, nie wykaże jednak reakcji IgG-zależnych lub mediowanych przez limfocyty T.

Liczne badania potwierdzają, że stężenia w surowicy całkowitego IgE i swoistych antygenowo IgE są zdecydowanie wyższe u dzieci chorych na AZS w porównaniu z dziećmi w zdrowej populacji [1, 2, 4]. W 1998 r. w USA przeprowadzono badanie prospektywne, polegające na ocenie metodą immunofluorescencyjną stężenia

asIgE w kierunku najczęstszych alergenów pokarmowych u dzieci chorych na AZS w wieku średnio 2,8 roku [30]. Choć u 22 z 63 badanych dzieci nie stwierdzono dodatniego miana przeciwciał asIgE, to u 1/3 z pozostałych 42 dzieci zaobserwowano podwyższone stężenia asIgE przeciwko najczęstszemu alergenowi pokarmowemu. Ponadto alergia pokarmowa wśród dzieci chorych na AZS występowała znamienne częściej niż w zdrowej populacji. Z kolei w badaniu epidemiologicznym w grupie prawie 500 niemowląt udokumentowano istnienie silnego związku między IgE-zależną alergią pokarmową a występowaniem AZS. Wraz ze wzrostem nasilenia choroby w badanych grupach zwiększała się częstość alergii pokarmowej na najczęstsze alergeny (mleko, jaja, orzeszki ziemne) [31].

Od kilku lat coraz więcej uwagi poświęca się testom typu SAFT [32, 33]. Ten natychmiastowy ekspozycyjny naskórkowy test pokarmowy, ze względu na bezbolesny charakter i szybki odczyt testu (po 1, 5, 15 i 30 min), zaleca się głównie dzieciom poniżej 3. roku życia. Uważa się, że czułość SAFT w odniesieniu do alergenów najczęściej uczulających dzieci jest porównywalna z podwójnie ślepą próbą prowokacyjną kontrolowaną *placebo* (ang. *double blind placebo controlled food challenge* – DBPCFC), która mimo wielu niedoskonałości pozostaje złotym *standardem* w diagnostyce alergii pokarmowej [11]. Według standardów europejskich jedynie dodatni wynik DBPCFC upoważnia do wprowadzenia diety eliminującej pokarm uczulający pacjenta. Prawidłowo zastosowana dieta eliminacyjna powinna spowodować wyciszenie objawów alergii pokarmowej. Zbyt pochopne zalecanie uciążliwej dla dziecka i matki diety może prowadzić jedynie do niedoborów pokarmowych, niebezpiecznych dla rozwijającego się organizmu [11].

Nową metodą we wczesnej diagnostyce chorób alergicznych może być oznaczanie eozynofilowego białka kationowego (ang. *eosinophil cationic protein* – ECP) w mleku karmiącej matki. Obecność eozynofili w pokarmie naturalnym (zwykle nie są w nim stwierdzane) wiązano dotychczas z atopią u matki i rozwojem alergii na mleko krowie u dziecka karmionego piersią. Na podstawie oceny stężenia ECP w mleku 94 kobiet karmiących piersią (58 z atopią i 36 bez atopii w wywiadzie) oraz liczby leukocytów w mleku i krwi obwodowej wykazano, że obecność ECP w mleku kobiecym wiązała się z rozwojem alergii na β -laktoglobulinę mleka krowiego i AZS u dzieci karmionych piersią. Nie zaobserwowano jednak związku między stężeniami ECP w mleku i atopią u matki [34]. Maciorkowska i Kaczmarski [35] wykazali z kolei, że stężenie ECP nie oddaje jednoznacznie stopnia nasilenia zmian w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego u przebiegu alergii pokarmowej u dzieci.

Naturalny przebieg alergii pokarmowej

Ujawnienie alergii pokarmowej w okresie niemowlęcym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia alergii powietrzno pochodnej lub astmy oskrzelowej w wieku póź-

niejszym. Choć u większości dzieci dochodzi do ustąpienia objawów alergii pokarmowej po 5. roku życia, to u części z nich może dojść do zmiany profilu uczulających alergenów na powietrzno pochodny. Wraz z wiekiem dojrzewa przewód pokarmowy oraz układ immunologiczny dziecka, dzięki czemu dochodzi do uszczelnienia błony śluzowej jelit. Proces wytwarzania tolerancji w odniesieniu do alergenów pokarmowych najczęściej uczulających dzieci (mleka krowiego, pszenicy oraz białka jaja kurzego) obserwuje się u większości dzieci z rozpoznaną alergią pokarmową. Host i wsp. [36] na podstawie wieloletniej obserwacji grupy 276 dzieci z najczęstszą wśród niemowląt alergią, jaką jest CMPA, dowiedli, że prognoza dotycząca tej alergii pokarmowej u niemowląt jest dobra: w 1. roku życia objawy cofały się u 56% dzieci, w 2. – u 77%, w 3. – u 87%, natomiast w 5. i 10. roku życia objawów nie obserwowano już u 97% dzieci. Odnotowali też, że mimo ustępowania wraz z wiekiem objawów alergii pokarmowej, u 31% dzieci poniżej 10. roku życia wystąpiły objawy zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, natomiast u 41% dzieci rozwinęła się atopowa astma oskrzelowa [37]. Udokumentowali również, że w sumie u 20% badanych dzieci z CMPA w wieku 1,5 roku, 14% w wieku 5 lat oraz u 25% w wieku 10 lat wystąpiła jedna z chorób atopowych. Z kolei uczulenie na alergeny orzeszków ziemnych, orzechów (włoskich, brazylijskich, pistacji) czy ryb i owoców morza utrzymuje się zwykle przez całe życie [38]. Niedawno dowiedziano jednak, że ok. 20% dzieci z alergią na białka zawarte w orzeszkach ziemnych nie prezentuje żadnych objawów po ich spożyciu w wieku dorosłym [8, 38].

AZS a pokarmy stałe

Mleko matki, będące swoistym gatunkowo, zaspokaja potrzeby dziecka do 6. mies. życia, dlatego nie zaleca się wcześniejszego wprowadzania do diety niemowląt pokarmów stałych. Uważa się, że niestosowanie się do tych zaleceń może sprzyjać występowaniu AZS w pierwszych 12 mies. życia. Wprowadzenie pokarmów stałych przed 6. mies. życia wiąże się też z większym ryzykiem rozwoju choroby atopowej, szczególnie u wcześniaków, nawet przy nieobciążonym wywiadzie alergicznym [39]. W badaniu bez randomizacji z 10-letnią obserwacją wykazano liniową zależność między liczbą nowych pokarmów stałych wprowadzanych przed 4. mies. życia a następowym AZS, które 3-krotnie częściej występowało u dzieci powyżej 10. roku życia, jeżeli już przed 4. mies. życia podawano im pokarmy stałe [40]. Kajosaari i wsp. [41] w badaniu bez randomizacji porównywali częstość występowania AZS i korzyści z wprowadzenia pokarmów stałych w 3. i 6. mies. życia. Autorzy ci dowiedli, że AZS i alergia pokarmowa zdecydowanie rzadziej występowały w grupie dzieci karmionych wyłącznie piersią do 6. mies. życia.

Mówiąc o roli składników pokarmowych w etiopatogenezie AZS, należy też wspomnieć o powszechnie stosowanych w przemyśle substancjach konserwujących i poprawiających właściwości organoleptyczne pożywienia (barwniki, dodatki smakowe). Wielokrotnie potwierdzono, że substan-

cje te mają związek z indukcją i zaostrzeniem chorób atopowych. Badanie przeprowadzone w 2003 r. przez Zagorecką i wsp. [42] (ponad 5 tys. dzieci w wieku 6–16 lat) miało na celu ocenę subiektywnych objawów nadwrażliwości na określone dodatki pokarmowe. Stwierdzono, że tego typu dolegliwości zgłasza 9,8% dzieci, przy czym u dzieci z alergią lub nietolerancją pokarmową odsetek ten był istotnie statystycznie wyższy niż u dzieci zdrowych.

Poniżej podano kilka przykładów *pro* i *contra* oceniających zależność między karmieniem piersią a alergią pokarmową i AZS.

Karmienie piersią zmniejsza ryzyko alergii

Według zaleceń EAACI zaleca się karmienie wyłącznie piersią do 4.–6. mies. życia w ramach profilaktyki alergii. Mleko matki zawiera m.in. lizozym (działający przeciwbakteryjnie), laktoferynę (czynnik stymulujący wzrost prawidłowej flory jelitowej) oraz przeciwciała klasy IgA (pierwsza linia obrony przed patogenami). Dzieci karmione piersią do 2. roku życia, nawet przy obciążonym wywiadzie alergicznym u rodziców, rzadko zapadają w tym okresie na AZS. Zawarta w mleku matki laktoferyna pobudza rozwój prawidłowej flory jelitowej, która stymuluje procesy odpornościowe, odgrywając tym samym ważną rolę w profilaktyce alergii. Badanie kohortowe, przeprowadzone w Szwecji w grupie ponad 4 tys. dzieci karmionych częściowo i wyłącznie piersią do 2. roku życia, wykazało jego korzystny wpływ na zmniejszanie ryzyka alergii. W grupie karmionej naturalnie przez co najmniej 4 mies. ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej, AZS i alergicznego nieżytu nosa było mniejsze niż u dzieci karmionych sztucznie [43]. W 1995 r. opublikowano wyniki 17-letniej obserwacji 150 dzieci, podzielonych na 3 grupy – niekarmionych piersią w ogóle lub krócej niż 1 mies., karmionych 1–6 mies. oraz dłużej niż 6 mies. – badanych regularnie w 1., 3., 5., 10. i 17. roku życia. [44]. Autorzy potwierdzili profilaktyczny wpływ karmienia piersią w zakresie chorób atopowych (astmy, alergii pokarmowej i wziewnej). Choroby atopowe częściej występowały w grupie dzieci najkrócej karmionych piersią, a AZS najrzadziej stwierdzano między 1.–3. rokiem życia u dzieci najdłużej karmionych piersią. W grupie dzieci karmionych piersią jedynie do 1. mies. życia lub karmionych sztucznie najczęściej występowała alergia pokarmowa, a w drugiej kolejności wziewna, którą stwierdzono u 65% dzieci z tej grupy w 17. roku życia. W opublikowanej w 2001 r. metaanalizie Gdalevicha i wsp. [45] wykazano ochronny wpływ karmienia piersią na ryzyko rozwoju alergii, szczególnie w populacji dzieci rodziców z obciążonym wywiadem alergicznym – matkom tych dzieci zaleca się wyłączenie z diety pokarmów będących silnymi alergenami.

Karmienie piersią nie zmniejsza ryzyka wystąpienia AZS

Część autorów podważa ochronny wpływ karmienia piersią, polegający na zmniejszeniu ryzyka wystąpienia

chorób atopowych w dzieciństwie. Purvis i wsp. [46] przebadali grupę ponad 800 dzieci w 1., 3. i 5. roku życia i stwierdzili, że ryzyko wystąpienia AZS u dzieci karmionych piersią do 6. mies. życia było mniejsze niż u karmionych dłużej niż 6 mies. Najniższe ryzyko wystąpienia AZS odnotowano u dzieci karmionych sztucznie. Ludvigsson i wsp. [47] oceniali ryzyko wystąpienia AZS w grupie ponad 8 tys. dzieci karmionych wyłącznie piersią do 4. mies. życia i powyżej 4. mies. życia. W 1. roku życia 20% wszystkich badanych dzieci prezentowało objawy AZS. Na podstawie wyników własnej analizy autorzy dowodzą, że dłuższe (powyżej 4. mies.) karmienie piersią nie zmniejsza ryzyka wystąpienia AZS w 1. roku życia. Zauważono też, iż dzieci z rodzin mających zwierzęta domowe rzadziej zapadały na atopowe zapalenie skóry. W 1998 r. Jong i wsp. [48] przeprowadzili badanie z randomizacją, obejmujące ponad 1500 noworodków karmionych naturalnie przez co najmniej 6 tyg. i otrzymujących dodatkowo mleko krowie lub *placebo* 3 razy dziennie. Chorobę atopową stwierdzono u 10% niemowląt przyjmujących mleko krowie i u 9,3% – *placebo*, natomiast w 2. roku życia odsetek ten wynosił odpowiednio 9,6 i 10,2%. Na podstawie przytoczonych wyników naukowcy zanegowali wyższość karmienia piersią nad stosowaniem preparatów opartych na mleku krowim. W ostatnim czasie pojawiło się kilka doniesień negujących pozytywny wpływ karmienia w profilaktyce alergii. Sariachvili i wsp. [49] na podstawie obserwacji 1128 niemowląt (od 5. mies. ciąży) wykazali brak znaczenia czynnika, jakim było karmienie piersią, w rozwoju objawów AZS w 1. roku życia dziecka. Z kolei Brandt i wsp. [50] poddali w wątpliwość dowody, na podstawie których opracowano obecne rekomendacje dietetyczne dla noworodków i niemowląt.

AZS i alergia pokarmowa a probiotyki

Probiotyki to kultury bakterii występujące w prawidłowej florze jelitowej. Zaburzenia w obrębie składu naturalnej flory jelitowej sprzyjają wchłanianiu antygenów pokarmowych, które mogą powodować alergię pokarmową. U 4-miesięcznych niemowląt oceniano skład flory jelitowej oraz miano cIgE i asIgE, nie stwierdzając żadnej zależności między odsetkiem *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. lub *Clostridium* spp. w jelicie. U dzieci, u których *Bacteroides* stanowiły ponad 10% mikroflory jelitowej, znamienne częściej stwierdzano podwyższony poziom asIgE dla białka jaja kurzego [51]. Wielu autorów podkreśla duży potencjał probiotyków stosowanych w profilaktyce i wspomaganiu leczenia alergii pokarmowych. W przeprowadzonym w 2001 r. badaniu z randomizacją [52] potwierdzono korzystny wpływ probiotyków w zapobieganiu wystąpieniu AZS u dzieci matek z obciążonym wywiadem alergicznym. Przez 2–4 tyg. przed rozwiązaniem oraz 6 mies. po porodzie podawano matkom kapsułki zawierające *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus GG*). Wyniki były bardzo obiecujące – po 2 latach obser-

wacji u dzieci matek otrzymujących probiotyk AZS stwierdzano 2-krotnie rzadziej, niż w grupie otrzymującej *placebo* (23 vs 46%). Podobne badanie z randomizacją przeprowadzone w Australii [53] również wykazało korzystny wpływ suplementacji *Lactobacillus fermentum* przez 8 tyg. u niemowląt (w wieku 6–18 mies.) z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS. Zaobserwowano istotne zmniejszenie nasilenia i rozległości zmian na podstawie skali SCORAD (ang. *severity scoring of atopic dermatitis*) w porównaniu z grupą otrzymującą *placebo*. Probiotyki wykazują pozytywny wpływ na wyciszanie procesów zapalnych w obrębie błony śluzowej jelit, dlatego też powszechnie stosuje się je w leczeniu biegunek i chorób zapalnych jelit. Viljanen i wsp. [54] przeprowadzili w 2005 r. w Helsinkach badanie z randomizacją, oceniające wpływ suplementacji probiotyków na markery stanu zapalnego w stolcu (TNF- α , IgA, α_1 -antytrypsyna, ECP). W grupie, która otrzymywała przez 4 tyg. *Lactobacillus GG*, stwierdzono obniżenie odczynów zapalnych u dzieci chorych na AZS oraz z alergią na białka mleka krowiego w porównaniu z grupą dzieci otrzymującą *placebo*.

Pierwotna profilaktyka AZS

Nawet u 80% dzieci chorych na AZS w okresie niemowlęcym może później rozwinąć się alergiczny nieżyt nosa lub astma oskrzelowa, przy jednoczesnym ustąpieniu objawów skórnych u większości z nich [37, 55]. EAACI w ramach pierwotnej profilaktyki chorób atopowych zaleca karmienie dziecka wyłącznie piersią przez co najmniej 4–6 mies. Na podstawie dostępnych obecnie wyników badań uważa się, że takie postępowanie zmniejsza kumulacyjną częstość występowania alergii na białka mleka krowiego do 18. mies. życia, niemniej przedłużanie czasu karmienia naturalnego powyżej 6. mies. nie wykazuje działania ochronnego [55]. Korzystny efekt chroniący dziecko przed rozwojem chorób atopowych związany z karmieniem naturalnym może utrzymać się jeszcze w 1. dekadzie życia. Autorzy, promujący karmienie piersią, podkreślają, że zawarte w mleku matki substancje pobudzają wzrost określonej flory jelitowej – *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* – zmniejszając tym samym ryzyko rozwoju alergii pokarmowej [53, 55]. Nie zaleca się wprowadzania do diety niemowlęcia pokarmów stałych – potencjalnych nowych alergenów – przed ukończeniem 6. mies. życia. Pokarmy, zawierające silnie uczulające alergeny pokarmowe, takie jak jaja, ryby czy orzechy, najlepiej wprowadzać po 2. roku życia. [56]. Tego typu ograniczenia zmniejszają ryzyko wystąpienia alergii w pierwszych latach życia, choć nie mają istotnego wpływu na ujawnienie się choroby atopowej u dzieci w wieku szkolnym [57]. Stosowanie preparatów zawierających hydrolizaty białek mleka krowiego zaleca się, gdy karmienie naturalne jest niemożliwe lub u dzieci z grupy ryzyka wystąpienia alergii (obciążony wywiad atopowy w rodzinie, podwyższone miano cIgE) [55, 56]. Liczne badania potwierdzają, że stosowanie hydro-

lizatów mleka krowiego w znacznym stopniu wpływa na poprawę stanu klinicznego skóry niemowlęcia chorego na AZS w przebiegu CMPA, jednocześnie pokrywając w pełni zapotrzebowanie dziecka na składniki odżywcze [55, 56]. Według najnowszych zaleceń grupy ekspertów z EAACI nie zaleca się, aby kobiety ciężarne lub w okresie laktacji stosowały jakąkolwiek dietę eliminacyjną w ramach profilaktyki pierwotnej alergii pokarmowej, ze względu na brak przekonujących dowodów o celowości takiego postępowania. Korzystny efekt diety udokumentowano bowiem jedynie u matek dzieci z obciążonym wywiadem alergicznym (co najmniej jedno z rodziców z udokumentowaną chorobą alergiczną) [55, 56].

Podsumowanie

Alergeny pokarmowe, przy odpowiedniej podatności genetycznej, mogą być czynnikiem prowokującym wystąpienie objawów atopii u niemowląt. Uczulenie na najsilniejsze alergeny pokarmowe w 1. roku życia i długotrwała ekspozycja na alergeny pokarmowe w 2 pierwszych latach życia, a także pojawienie się AZS we wczesnym dzieciństwie stanowią czynniki predykcyjne do wystąpienia alergicznego choroby układu oddechowego. Alergia pokarmowa jest pierwszym objawem atopii i zwykle początkowym etapem tzw. marszu alergicznego. Ze względu na brak skutecznego leczenia przyczynowego AZS, coraz większą rolę przypisuje się pierwotnej profilaktyce alergii, która ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia tej choroby i marszu alergicznego. W ramach pierwotnej profilaktyki alergii zaleca się karmienie dziecka wyłącznie piersią przynajmniej do 4. mies. życia, niewprowadzanie pokarmów stałych przed 6. mies. życia, a pokarmów będących silnymi alergenami (np. owoców cytrusowych, orzeszków ziemnych, ryb i owoców morza) przed 2. rokiem życia. U dzieci z rozpoznaną alergią na białka mleka krowiego i obciążonym wywiadem alergicznym, u których utrzymują się zmiany skórne mimo stosowania przez matkę restrykcyjnej diety, zaleca się wprowadzenie karmienia sztucznego preparatami mlekozastępczymi. W miarę możliwości należy dążyć do identyfikacji i unikania alergenów pokarmowych, stosując odpowiednie diety eliminacyjne. Mimo wielu niedoskonałości, *złotym standardem* w diagnostyce alergii pokarmowej nadal pozostaje podwójnie ślepa próba prowokacyjna kontrolowana *placebo*. Jednoznaczne określenie roli stosowania probiotyków w okresie perinatalnym, jako substancji mogących zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób atopowych w dzieciństwie, wymaga dalszych szczegółowych badań.

Wielu autorów zauważa jednak, że warto sceptycznie podchodzić do obserwacji rodziców w kwestii występowania alergii pokarmowej u ich dzieci. Thompson i wsp. [58] dowodzą, że 90% rodziców jest przekonanych o obecności alergii pokarmowej u swoich dzieci, z którą wiąże pogorszenie stanu skóry. Tymczasem przeprowadzenie w ramach diagnostyki DBPCFC dowodzi, że częstość aler-

gii pokarmowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci jest mniejsza. Błędne sugestie rodziców wynikają jednak po części z faktu, iż 63% lekarzy (79% pediatrów i 18% lekarzy poz), u których zasięgali porady, sugerowało alergię pokarmową jako główną przyczynę wyprysku, bez przeprowadzenia specjalistycznej diagnostyki. Warto też zwrócić uwagę na rozbieżności między rodzajami pokarmów, które rodzice podejrzewają o wywoływanie niepożądaných reakcji u dzieci (owoce cytrusowe – 42%, mleko – 12%, jajo kurze – 10%), a faktycznymi, potwierdzonymi za pomocą testów trofoalergenami (jajo kurze, orzeszki ziemne, pszenica, jabłko, kiwi, pszenica, marchew) [59].

Piśmiennictwo

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH i wsp. Stany zapalne skóry. W: Dermatologia. Tom I. Gliški W, Wolska H (red.). Czelej, Lublin 2002; 474-4.
- Grevers G, Rocken M. Taschenatlas der Alergologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2001.
- Gliški W, Kruszewski J, Silny W i wsp. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii. Merk Lek 2004; 17: 2-15.
- Miklaszewska M, Wąsik F. Dermatozy wypryskowe u dzieci. W: Dermatologia pediatryczna. Tom I. Miklaszewska M, Wąsik F (red.). Volumed, Wrocław, 1999: 297-312.
- Kaczmarek M, Zagorecka E, Daniluk U i wsp. Environmental factors as a cause of food allergy in childhood. Przegł Lek 2004; 61: 18-21.
- Dynowska D, Kolarzyk E, Schlegel-Zawadzka M i wsp. The contribution of food and airborne allergens in the pathogenesis of atopic dermatitis. Przegł Lek 2002; 59: 453-6.
- www.who.org.
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Immunology. Allergy 2004; 59: 690-7.
- Wood RA. The natural history of food allergy. Pediatrics 2003; 111: 1631-7.
- Wąsowska-Królikowska K, Toporowska-Kowalska E. Układ immunologiczny jako modulator czynności motorycznej przewodu pokarmowego. Pediaatria współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka 2003; 5: 237-40.
- Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 103-11.
- Roehr C, Edenharter G, Reimann S, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1534-41.
- Burks W, Ballmer-Weber B. Food allergy. Mol Nutr Food Res 2006; 50: 595-603.
- Hill DJ, Hosking CS, Heine RG. Clinical spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment. Ann Med 1999; 31: 272-81.
- Ellman LK, Chatchatee P, Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity in two groups of children and young adults with atopic dermatitis evaluated a decade apart. Pediatr Allergy Immunol 2002; 13: 295-8.

16. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 217-25.
17. Korol D, Kaczmarek M. Positive family history of allergy in children with hypersensitivity to cow's milk. *Med Sci Monit* 2001; 7: 966-70.
18. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 95-100.
19. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 582-6.
20. Kaczmarek M, Wasilewska J, Lasota M. Hypersensitivity to hydrolyzed cow's milk protein formula in infants and young children with atopic eczema/dermatitis syndrome with cow's milk protein allergy. *Rocz Akad Med Białymst* 2005; 50: 274-8.
21. 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: 913-8.
22. Guillet MH, Guillet G. Allergologic survey in 251 patients with moderate or severe dermatitis. Incidence and value of the detection of contact eczema, food allergy or sensitization to air-borne allergens. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 157-64.
23. Hill DJ, Sporik R, Thorburn J, Hosking CS. The association of atopic dermatitis in infancy with immunoglobulin E food sensitization. *J Pediatr* 2000; 137: 475-9.
24. Caffarelli C, Cavagni G, Deriu FM, et al. Gastrointestinal symptoms in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1998; 78: 230-4.
25. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
26. Spergel J, Fiedler J. Food allergy and additives: triggers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 149-67.
27. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003; 111: 1662-71.
28. Han DK, Kim MK, Yoo JE, et al. Food sensitization in infants and young children with atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2004; 45: 803-9.
29. Zeiger R, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-90.
30. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
31. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 421-7.
32. James JM. Food allergy: opportunities and challenges in clinical practice of allergy and immunology. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27: 105-14.
33. Wainstein BK, Yee A, Jelley D, et al. Combining skin prick, immediate skin application and specific-IgE testing in the diagnosis of peanut allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 231-9.
34. Osterlund P, Smedberg T, Hakulinen A, et al. Eosinophil cationic protein in human milk is associated with development of cow's milk allergy and atopic eczema in breast-fed infants. *Pediatr Res* 2004; 55: 296-301.
35. Maciorkowska E, Kaczmarek M. Eosinophil cationic protein in serum of children with food allergy. *Pol Merk Lek* 2003; 14: 13-6.
36. Host A, Jacobsen H, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 (Suppl 1): S13-8.
37. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl 15): 23-8.
38. Ballmer-Weber BK. Kutane Symptome nach Genuss pollenassoziierter Nahrungsmittel. *Hautarzt* 2006; 57: 108-15.
39. Morgan J, Williams P, Norris F, et al. Eczema and early solid feeding in preterm infants. *Arch Dis Child* 2004; 89: 309-14.
40. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990; 86: 541-6.
41. Kajosaari M, Saarinen UM. Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination. Evaluation of 135 exclusively breast-fed infants of atopic families. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 411-4.
42. Zagorecka E, Kaczmarek M, Piotrowska-Jastrzębska J. Subiektywne postrzeganie nadwrażliwości na wybrane pokarmy zawierające substancje dodatkowe wśród dzieci i młodzieży ze szkół białostockich. *Pol Merk Lek* 2003; 15: 222-5.
43. Kull I, Wickman M, Lilja G, et al. Breast feeding and allergic diseases in infants – a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child* 2002; 87: 478-81.
44. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 21: 1065-69.
45. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 520-7.
46. Purvis D, Thompson JM, Clark PM, et al. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol* 2005; 152: 742-9.
47. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 201-8.
48. de Jong MH, Scharp-van der Linden VT, Aalberse RC, et al. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 126-30.
49. Sariachvili M, Droste J, Dom S, et al. Is breast-feeding a risk factor for eczema during the first year of life? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 410-7.
50. Brandt PL, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE. Dietary prevention of allergic disease in children: are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 475-9.
51. Nambu M, Shintaku N, Ohta S. Intestinal microflora at 4 months of age and the development of allergy. *Allergology Int* 2004; 53: 121-6.
52. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 7: 1076-9.
53. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; 90: 892-7.
54. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, et al. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 65-71.

55. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 291-307.
56. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 196-205.
57. van Odijk J, Kull I, Borres MP, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58: 833-43.
58. Thompson MM, Tofte SJ, Simpson EL, Hanifin JM. Patterns of care and referral in children with atopic dermatitis and concern for food allergy. *Dermatol Ther* 2006; 19: 91-6.
59. 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: 119-22.