



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

**Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**Ευαισθητοποίηση σε τροφικά και εισπνεόμενα
αλλεργιογόνα σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΑΡΙΑ ΔΑΚΟΥΤΡΟΥ

(Α.Μ. 20160839)

Παιδίατρος

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ: Καθηγήτρια Αικατερίνη Τυλιγάδα
Εργαστήριο Φαρμακολογίας
Τομέας Βασικών Ιατρικών Επιστημών – Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Αικατερίνη Χλίβα
Αλλεργιολόγος – Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ
Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος» - Π.Γ.Ν. «Αττικών»
Β' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων - Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ Ιούνιος 2019



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

**Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**Ευαισθητοποίηση σε τροφικά και εισπνεόμενα
αλλεργιογόνα σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΑΡΙΑ ΔΑΚΟΥΤΡΟΥ

(Α.Μ. 20160839)

Παιδίατρος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Αικατερίνη Τυλιγάδα, Καθηγήτρια Ιατρικής ΕΚΠΑ
2. Δημήτριος Ρηγόπουλος, Καθηγητής Ιατρικής ΕΚΠΑ
3. Αλέξανδρος Κατούλης, Αν. Καθηγητής Ιατρικής ΕΚΠΑ

ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος» - Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Β' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων – Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Διευθύντρια Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ευαγγελία Παπαδαυίδ

& Εργαστήριο Φαρμακολογίας – Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Πάντος

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ: Καθηγήτρια Αικατερίνη Τυλιγάδα

Εργαστήριο Φαρμακολογίας

Τομέας Βασικών Ιατρικών Επιστημών – Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Αικατερίνη Χλίβα

Αλλεργιολόγος – Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος» - Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΑΘΗΝΑ 4/6/2019

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η συλλογή στοιχείων για την εκπόνηση της εργασίας πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος», Π.Γ.Νοσοκομείο «Αττικών» κατά την περίοδο 9/2017-1/2018.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Φαρμακολογίας Αικατερίνη Τυλιγάδα για την ανάθεση της εργασίας, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την ενθάρρυνση και το ενδιαφέρον της, καθώς και τις πολύ εποικοδομητικές συμβουλές της. Με πρωτοβουλία της συμμετείχα στις επιστημονικές συναντήσεις της ερευνητικής της ομάδας, είχα την ευκαιρία να συζητήσω και να μάθω πάνω σε θέματα ανοσοφαρμακολογίας, αλλά και γενικότερα σε θέματα που αφορούν τη διεξαγωγή έρευνας. Η συνεργασία μαζί της ήταν πολύ διδακτική, καθώς η μεγάλη αγάπη της για την επιστήμη, η συνεχής διάθεση να μεταδώσει τις γνώσεις της και το ήθος της ήταν πηγή έμπνευσης για εμένα.

Ευχαριστώ πολύ την Επιμελήτρια της Μονάδας Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος» του Π.Γ.Ν. «Αττικών» Αικατερίνη Χλίβα, που με την πρωτοβουλία της, την πολύτιμη συμβολή της στην οργάνωση και το σχεδιασμό αυτής της μελέτης, τη σημαντική ενθάρρυνση και στήριξή της, καθώς και τη συμβουλευτική καθοδήγησή της, κατάφερα να εκπονήσω την εργασία αυτή. Η κλινική σκέψη και το παράδειγμά της ως ιατρός, αλλά και ως άνθρωπος θα με εμπνέουν και θα με συνοδεύουν στην επαγγελματική μου πορεία.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Δερματολογίας Δημήτριο Ρηγόπουλο και Διευθυντή της Α' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ που μου επέτρεψε να εκπονήσω την εργασία, καθώς και γενικότερα για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα, που ήταν άρτια οργανωμένο, ενημερωμένο και πολύ εκπαιδευτικό.

Επίσης ευχαριστώ την Διευθύντρια της Β' Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ευαγγελία Παπαδαυίδ που μου επέτρεψε να συνεχίσω την εκπόνηση της εργασίας στην Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος» όταν ανέλαβε τη Διεύθυνση της Κλινικής.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τους ιατρούς της Μονάδας Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος» που κατέγραψαν τα στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη και τους συνεργάτες του «Δωματίου 21» για τα εύστοχα σχόλια στην παρουσίαση για την πρόοδο της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ το σύζυγό μου Μιχάλη για την πολύ σημαντική ενθάρρυνση, κατανόηση, συμπαράστασή του και την έμπρακτη συνεισφορά του στην εκπόνηση αυτής της εργασίας, θυσιάζοντας τον λιγοστό ελεύθερό του χρόνο. Η πολύτιμη στήριξή του με κάνει να τολμώ να θέτω υψηλούς στόχους, και να πλησιάζω όλο και περισσότερο στα όνειρά μου.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Μαρία Δακουτρού
Ημερομηνία & Τόπος γέννησης: 28/03/1985, Χολαργός Αττικής
E-mail: mariadak@yahoo.com

Εκπαίδευση

2002 - 2008 Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, με βαθμό «Λίαν Καλώς» (7/10)

Εκπαιδευτικά σεμινάρια (τελευταία 5 έτη)

2015 “APLS (Advanced Pediatric Life Support)”, Αθήνα
2015 “NLS (Neonatal Life Support)”, Αθήνα
2013 «Εισαγωγή στη Βιοστατιστική και Επιδημιολογία», CLEO, Αθήνα

Επαγγελματική εμπειρία-μετεκπαίδευση

11/2018-σήμερα Επιμελήτρια Β' Παιδιατρικής, Κ.Υ. Σπάτων, Α' ΥΠΕ
11/2011-11/2015 Ειδικευόμενη ιατρός Παιδιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»
3/2014-8/2014 Ειδικευόμενη ιατρός, Παιδονευρολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Great Ormond Street Hospital for Children», Λονδίνο, UK

Διδακτική εμπειρία

2010-2011 Εκπαιδύτρια μαθήματος Α' Βοηθειών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
2010-2011 Εκπαιδύτρια προγράμματος “First Aid Trainer” Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Δημοσιεύσεις

- Karageorgos S, Miligkos M, Dakoutrou M, Tsioutis K. Clinical effectiveness, safety profile and pharmacokinetics of daptomycin in paediatric patients: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5:446–457.

Παρουσιάσεις σε συνέδρια

- Δακουτρού Μ, Μητρομάρα Κ, Αντωνιάδη Κ, Πονς Μ, Παλαμίδου Φ, Μαλλιαρού Μ. Σύνδρομο (PRESS) σε έφηβο 13 ετών με λοίμωξη αναπνευστικού από MRSA. 53^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 5/2015, Θεσσαλονίκη.

Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια: 5 (1^η συγγραφέας: 1)

Ανακοινώσεις σε πανελλήνια συνέδρια: 5 (1^η συγγραφέας: 2)

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΔ	Ατοπική Δερματίτιδα
ΒΑ	Βρογχικό Άσθμα
μL	Microlitre
πΧ	προ Χριστού
AMP	Antimicrobial Peptides
CI	Confidence Interval
DBPCFC	Double blinded placebo controlled food trial
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FLG	Filagrin
HSV	Herpes Simplex Virus
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukins
IQR	Interquartile range
IR	Index of Reactivity
IU	International Unit
IUIS	International Union of Immunological Societies
kDa	KiloDalton
kg	Kilogram
KIU	KiloUnits
L	Litre
mg	Miligram
ml	Millilitre
mm	Millimetre
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus
NMF	Natural Moisturizer Factor
Q	Quartile
RAST	Radioallergosorbent test
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SD	Standard Deviation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SPT	Skin Prick Tests
Th	T helper
TLR	Toll like receptors
TPMT	Thiopurine S-methyltransferase
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
WHO	World Health Organization
UV	Ultraviolet

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
A.1. Αλλεργία.....	1
A.2. Αλλεργιογόνο	1
A.3. Ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνο	3
A.4. Ατοπία	3
A.5. Ατοπική δερματίτιδα.....	4
A.5.1. Επιδημιολογία.....	4
A.5.2. Παθογένεση.....	5
A.5.2.1. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες	5
A.5.2.2. Διαταραχές του επιδερμικού φραγμού.....	5
A.5.2.3. Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος.....	8
A.5.2.4. Διαταραχή της χλωρίδας του δέρματος	9
A.5.2.5. Γενετικοί παράγοντες.....	10
A.5.3. Κλινική εικόνα	11
A.5.4. Διάγνωση.....	13
A.5.6. Διαφορική διάγνωση.....	18
A.5.7. Θεραπεία.....	19
A.5.8. Κλινική πορεία – επιπλοκές	27
A.5.9. Συννοσηρότητες	28
A.6. Ατοπική πορεία	29
A.6.1. Επιδημιολογικά δεδομένα	30
A.6.2. Παθοφυσιολογία.....	32
A.6.3. Πρόληψη	33
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	37
B.1. Σκοπός της μελέτης	37
B.2. Ασθενείς/Υλικά.....	37
B.3. Μεθοδολογία	37
B.4. Ανάλυση και στατιστική επεξεργασία αποτελεσμάτων	40
B.5. Αποτελέσματα	40
B.5.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.....	40
B.5.2. Ευαισθητοποίηση σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα	41
B.5.3 Ποσοτικός προσδιορισμός ηωσινοφίλων και ολικής IgE	44
B.5.4. Σύγκριση χαρακτηριστικών μεταξύ ευαισθητοποιημένων και μη ευαισθητοποιημένων παιδιών με ατοπική δερματίτιδα.....	46
B.5.5. Δοκιμασίες πρόκλησης σε τροφικά αλλεργιογόνα	54

B.7. Συμπεράσματα	57
Βιβλιογραφικές αναφορές	58

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος, που προσβάλλει περίπου 15-20% των παιδιών παγκοσμίως, με έναρξη συνήθως στη βρεφική και προσχολική ηλικία. Σηματοδοτεί συχνά την έναρξη της «ατοπικής πορείας», αφού το 80% των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζουν αλλεργική ρινίτιδα ή/και βρογχικό άσθμα στο μέλλον. Σκοπός της εργασίας ήταν η καταγραφή των ευαισθητοποιήσεων σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα σε παιδιά ≤ 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα. Έγινε αναδρομική συλλογή και καταγραφή δεδομένων από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών που προσήλθαν για διερεύνηση αλλεργίας, στο Παιδοαλλεργιολογικό Ιατρείο της Μονάδας Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος» του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» κατά τα έτη 2015-2017. Η ύπαρξη IgE ευαισθητοποίησης στα μείζονα τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα διερευνήθηκε είτε *in vivo* με δερματικές δοκιμασίες νυγμού είτε *in vitro* με τον προσδιορισμό ειδικών IgE στο αίμα. Η κλινική σημασία των ευαισθητοποιήσεων στις τροφές αξιολογήθηκε με ανοιχτή δοκιμασία πρόκλησης. Η επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα SPSS. Συνολικά αξιολογήθηκαν στοιχεία από 139 παιδιά διάμεσης ηλικίας 2,7 ετών (ενδοτεταρτημοριακό εύρος: 1,3–4,1), εκ των οποίων το 48,2% ήταν αγόρια. Η πλειονότητα των παιδιών παρουσίαζε ήπια ατοπική δερματίτιδα (93%) και 72% των παιδιών είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Τα περισσότερα παιδιά θήλαζαν (89%), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ευαισθητοποιημένων/μη ευαισθητοποιημένων παιδιών. Περίπου 31% των παιδιών είχαν ευαισθητοποιηθεί σε τουλάχιστον ένα αλλεργιογόνο: 20,3% σε τροφικό, 13,8% σε εισπνεόμενο και 3,2% και στους δύο τύπους αλλεργιογόνων. Τα συχνότερα τροφικά αλλεργιογόνα ήταν το αυγό, το κάσιους, το γάλα αγελάδος και το ψάρι, ενώ από τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα συχνότερα ήταν τα ακάρεα της οικιακής σκόνης και η γύρη της ελιάς. Σε 11 ευαισθητοποιημένους ασθενείς σε τροφικό αλλεργιογόνο έγινε δοκιμασία πρόκλησης, η οποία στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν αρνητική (72,7%). Στα παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ανευρίσκεται συχνά IgE ευαισθητοποίηση στα μείζονα τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, όμως η κλινική της σημασία θα πρέπει να αξιολογείται.

Sensitization to food and inhaled allergens in children with atopic dermatitis

Master Thesis

MARIA DAKOUTROU (No 20160839) – Pediatrician

SUPERVISOR:

Professor Ekaterini Tiligada, Department of Basic Medical Sciences,
Laboratory of Pharmacology - Medical School NKUA

SCIENTIFIC ADVISOR

Dr Caterina Chliva, Consultant Allergist, Allergy Unit "D. Kalogeromitros",
U.G.H 'Attikon'

ATHENS 2019

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disorder affecting almost 15-20% of children worldwide and usually starts in infancy and early childhood. Atopic dermatitis often represents the beginning of the “atopic march” because up to 80% of the affected children develop allergic rhinitis and/or asthma later in childhood. The aim of this study was to assess the prevalence of sensitization in food and inhaled allergens among children up to 5 years of age, with atopic dermatitis. We retrospectively collected data from children with atopic dermatitis who were assessed at the Allergy Unit 'D. Kalogeromitros', Medical School, National and Kapodistrian University of Athens during the period 2015-2017. IgE sensitization in major food and inhalant allergens was evaluated in vivo with skin prick tests and/or in vitro with specific IgE measurement. The clinical significance of food sensitization was assessed with open oral food challenge. The statistical analysis was conducted using SPSS. In

total, data from 139 children (48.2% male) were recorded, with median age 2.7 years (IQR 1.3 – 4.1). The majority of children had mild atopic dermatitis (93%) and 72% had positive family history of atopic disease. Most of the children (89%) were breastfed with similar proportions between sensitized and non sensitized. Almost 31% of children were found sensitized to at least one allergen: 20,3% in food allergen, 13,8% in air allergen and 3,2% in both. The most frequent food allergens were the egg, cashews, cow's milk and fish and the most frequent airborne allergens were the house dust mites and olea. Oral food challenge was performed in 11 patients sensitized to food allergen and in the majority of them it was negative (72.7%). In conclusion, IgE sensitization is frequent among children with atopic dermatitis and its clinical significance has to be assessed.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1. Αλλεργία

Ο όρος «αλλεργία» είναι σύνθετη λέξη που προέρχεται από τα συνθετικά «άλλος» (διαφορετικός από το φυσιολογικό) και «έργο» (δράση του οργανισμού). Συνεπώς, αλλεργία ουσιαστικά σημαίνει «λάθος δράση», είναι μια ειδικά τροποποιημένη αντιδραστικότητα του οργανισμού έναντι αβλαβών -ουσιαστικά- περιβαλλοντικών ουσιών που ορίζονται ως αλλεργιογόνα. Πρόκειται για αντίδραση υπερευαισθησίας επαγόμενη από ανοσολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι μπορεί να είναι χυμικοί (μέσω παραγωγής IgE αντισωμάτων) ή κυτταρικοί (μέσω ειδικών T λεμφοκυτταρικών πληθυσμών) (Johansson *et al*, 2004; von Pirquet *et al*, 1906).

A.2. Αλλεργιογόνο

Αλλεργιογόνο είναι το αντιγόνο που προκαλεί αλλεργία. Τα περισσότερα αλλεργιογόνα που αντιδρούν με IgE και IgG αντισώματα είναι πρωτεΐνες και συχνά φέρουν υδατανθρακικές πλευρικές αλυσίδες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αμιγείς υδατάνθρακες έχουν επίσης θεωρηθεί ως αλλεργιογόνα. Πιο σπάνια, χημικές ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους, π.χ. ισοκυανιούχα και ανυδρίτες που δρουν ως απτίνες, θεωρούνται επίσης ως αλλεργιογόνα (Johansson *et al*, 2001). Οι βάσεις δεδομένων για τα αλλεργιογόνα είναι οργανωμένες με βάση τον τύπο του αλλεργιογόνου και την οδό έκθεσης σε αυτά. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) και η Διεθνής Ένωση των Ανοσολογικών Εταιρειών IUIS (International Union of Immunological Societies) ορίζουν μέσω ενός συστήματος ονοματοδοσίας (Linnean system of nomenclature) τη βιοχημεία των αλλεργιογόνων. Ο David Marsh (John Hopkins University) ήταν ο πρώτος που αναφέρθηκε στη συστηματική ονοματοδοσία των αλλεργιογόνων το 1970. Περιέγραψε τη δομή των αλλεργιογόνων, την ανοσολογική απάντηση και την ανοσογενετική και έδωσε τους πρώτους ορισμούς για τα μείζονα και τα ελάσσονα αλλεργιογόνα (Marsh *et al*, 1975). Αυτή η ονοματοδοσία υιοθετήθηκε από τον WHO και την IUIS, όπου τα ονόματα των αλλεργιογόνων είχαν τα τρία πρώτα γράμματα του γένους τους και ακολουθούσε ένα γράμμα για το είδος και ένα νούμερο που υποδηλώνει τη χρονολογική σειρά που βρέθηκε, πχ το μείζον αλλεργιογόνο του τριχώματος της

γάτας αναφέρεται ως Fel d 1 (Chapman *et al*, 2007).

Τα αλλεργιογόνα, ως πρωτεΐνες, ασκούν διάφορες δράσεις, όπως γλυκοζυλίωση και σύνδεση με λιπίδια, αλληλεπιδρώντας με το μη ειδικό ανοσιακό σύστημα του οργανισμού. Τα αλλεργιογόνα Bet v 1 και τα ομόλογά τους, τα αλλεργιογόνα της ομάδας 2 των ακάρεων οικιακής σκόνης, οι λιποκαλίνες που βρίσκονται στα κατοικίδια ζώα, οι λιπομεταφορικές πρωτεΐνες που βρίσκονται στα φυτά, είναι παραδείγματα αλλεργιογόνων που συνδέονται με λιπίδια, ενώ τα αλλεργιογόνα Ara h 1 που βρίσκονται στα φιστίκια και τα Phl p 1 της γύρης των αγρωστωδών έχουν δράση γλυκοπρωτεΐνης. Οι λιπιδικοί τους συνδέτες και οι συζευγμένες γλυκάνες φαίνεται να αλληλεπιδρούν με τους Toll-like υποδοχείς (Toll like receptors) και τις C τύπου λεκτίνες που αναγνωρίζουν παθογόνα και βρίσκονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Έτσι, το ανοσιακό σύστημα οδηγείται σε Th2 τύπου αντίδραση και παραγωγή IgE αντισωμάτων. Επίσης, μια άλλη δράση κάποιων αλλεργιογόνων είναι αυτή της πρωτεάσης, για παράδειγμα η πρωτεάση της κυστίνης Der p 1 έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί προς Th2 τύπου αντίδραση (Thomas *et al*, 2013; Chapman *et al*. 2007; Vieths *et al*, 2002).

Η αλλεργιογονικότητα μιας ουσίας καθορίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η γενετική προδιάθεση του ξενιστή, η διαλυτότητα, το μέγεθος, η σταθερότητα, η συγκέντρωσή της και η ικανότητά της να διασπά τους φυσικούς μηχανισμούς άμυνας και να αποκτά πρόσβαση στο ανοσιακό σύστημα (Thomas *et al*, 2013).

Τα αλλεργιογόνα διακρίνονται με βάση την οδό έκθεσης του οργανισμού σε αυτά, στις εξής κατηγορίες: εισπνεόμενα, τροφικά, εξ επαφής και ενιέμενα αλλεργιογόνα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ενδεικτικά αλλεργιογόνα

Κατηγορία	Παραδείγματα
Αερομεταφερόμενα - εισπνεόμενα αλλεργιογόνα	Γύρεις, ακάρεα οικιακής σκόνης, μύκητες, επιθήλια ζώων
Τροφικά αλλεργιογόνα	Γάλα, αυγό, ψάρι, ξηροί καρποί
Επαγγελματικά αλλεργιογόνα	Λάστιχο, αλεύρι, ισοκυανικές ενώσεις
Φάρμακα	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, πενικιλίνη
Δηλητήρια Υμενοπτέρων	Δηλητήριο μέλισσας, σφήκας
Μέταλλα, χημικές ουσίες	Νικέλιο, κοβάλτιο, βάλαμο του Περού

A.3. Ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνο

Η ευαισθητοποίηση σε συγκεκριμένο αλλεργιογόνο είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτού και του οργανισμού σε συγκεκριμένες περιβαλλοντικές συνθήκες. Ορίζεται ως η αντίχνευση ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών ή ειδικών T λεμφοκυττάρων, έναντι του συγκεκριμένου αλλεργιογόνου, όταν μιλάμε για άμεσου ή επιβραδυνόμενου τύπου αλλεργία, αντίστοιχα. Οι ενδογενείς ιδιότητες των αλλεργιογόνων σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες παίζουν ρόλο στην κλινική έκφραση της ευαισθητοποίησης, αλλά ο πιο σημαντικός παράγοντας είναι η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Ο ανοσοβιολογικός μηχανισμός της ευαισθητοποίησης είναι μια αλληλεπίδραση των αλλεργιογόνων με συγκεκριμένες δομές και κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, όπως αυτά του φυσικού φραγμού του δέρματος, τα επιθηλιακά κύτταρα, τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και κυρίως τα δενδριτικά, τα T βοηθητικά κύτταρα και τα B κύτταρα (van Ree *et al*, 2014).

A.4. Ατοπία

Ατοπία είναι μια ατομική ή οικογενής τάση, προς ευαισθητοποίηση και παραγωγή IgE αντισωμάτων, ως απάντηση στη συνήθη έκθεση σε αλλεργιογόνα (συνήθως πρωτεΐνες). Ως αποτέλεσμα, τα άτομα αυτά αναπτύσσουν τυπικά συμπτώματα άσθματος, ρινοεπιπεφυκίτιδας ή έκζεμα. Οι όροι «ατοπία» και «ατοπικός» θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της γενετικής προδιάθεσης προς IgE-ευαισθητοποίηση σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, στα οποία όλοι εκτίθενται αλλά το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού δεν αναπτύσσει IgE απάντηση (Johansson *et al*, 2004). Η τεκμηρίωση της IgE ευαισθητοποίησης έναντι συγκεκριμένου αλλεργιογόνου, γίνεται είτε με την αντίχνευση της ειδικής IgE ανοσοσφαιρίνης στον ορό του αίματος του ασθενούς, είτε μέσω της θετικής δερματικής δοκιμασίας νυγμού (Skin Prick Test, SPT) για το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο (Johansson *et al*, 2004).

Κλινικά, η ατοπία εκφράζεται με τρία κυρίως νοσήματα, την ατοπική δερματίτιδα, την IgE-μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία και την αλλεργία σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (αλλεργική ρινο-επιπεφυκίτιδα και αλλεργικό άσθμα). Οι κλινικές εκδηλώσεις της ατοπίας έχουν αναφερθεί και στο μακρινό

παρελθόν, πχ σε κινέζικα βιβλία (2698 πΧ). Ιστορικά, ο πρώτος ασθενής με ατοπία φαίνεται να ήταν ο αυτοκράτορας Οκταβιανός Αύγουστος, με συμπτώματα κνησμού και επακόλουθων δερματικών ξηρών βλαβών, εποχιακής ρινίτιδας και επεισοδίων δύσπνοιας, ενώ ο εγγονός του, αυτοκράτορας Κλαύδιος είχε συμπτώματα χρόνιας ρινίτιδας και επιπεφυκίτιδας (Kramer *et al*, 2017).

A.5. Ατοπική δερματίτιδα

Μια κλινική έκφραση της ατοπίας είναι η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ), η οποία είναι μια χρόνια κνησμώδης φλεγμονώδης νόσος του δέρματος με εξάρσεις και υφέσεις. Η ΑΔ αναφέρεται και ως έκζεμα, αν και ο όρος «έκζεμα» είναι πιο γενικός και περιγράφεται και σε άλλες οντότητες, όπως η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής και η ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής (Waldman *et al*, 2018). Η ΑΔ αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα της παγκόσμιας υγείας, λόγω της αυξανόμενης επίπτωσής της τα τελευταία χρόνια, των επιπτώσεων που έχει στην ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά και λόγω της συσχέτισής της με άλλα αλλεργικά νοσήματα κατά τη λεγόμενη «ατοπική πορεία» (βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα/επιπεφυκίτιδα) (Dharmage *et al*, 2014).

A.5.1. Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της ΑΔ υπολογίζεται σε 15-20% στα παιδιά και 1-3% στους ενήλικες παγκοσμίως, με αυξανόμενη επίπτωση τα τελευταία έτη, ιδίως στις αναπτυγμένες χώρες και στις αστικές περιοχές, ενώ η επίπτωση της νόσου φαίνεται να αυξάνεται και στις αναπτυσσόμενες χώρες (Simpson *et al*, 2016; Weidinger and Novak, 2016). Μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριέλαβε επιδημιολογικές μελέτες ανέδειξε αυξανόμενη επίπτωση στις χώρες της Δυτικής και Βόρειας Ευρώπης (πχ. Ηνωμένο Βασίλειο), της Αφρικής και της Ανατολικής Ασίας κατά τα έτη 1990-2010 (Deckers *et al*, 2012), ενώ το υψηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο φαίνεται να παίζει ρόλο στην εμφάνιση της ΑΔ (Simpson *et al*, 2016; Jackson *et al*, 2013). Η αιτιολογία πάντως αυτής της αυξανόμενης επίπτωσης αναζητείται μέσα από πολυάριθμες μελέτες τόσο ως προς το ρόλο των γενετικών όσο και των περιβαλλοντικών παραγόντων (Silverberg and Simpson, 2014).

A.5.2. Παθογένεση

Η αιτιοπαθογένεια της ΑΔ είναι πολυπαραγοντική και τόσο περιβαλλοντικοί όσο γενετικοί παράγοντες συντελούν στην εμφάνιση της νόσου. Παράγοντες που έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται με την εμφάνιση ΑΔ είναι:

1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες – θεωρία της υγιεινής
2. Διαταραχές του επιδερμικού φραγμού
3. Διαταραχές του ανοσιακού συστήματος
4. Διαταραχή της χλωρίδας του δέρματος
5. Γενετικοί παράγοντες

A.5.2.1. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Έχει προταθεί ότι η μεγαλύτερη επίπτωση της ΑΔ που παρατηρείται στις αναπτυγμένες χώρες και κυρίως στις αστικές περιοχές, πιθανόν να εξηγείται από τη θεωρία της υγιεινής (hygiene hypothesis). Η παρούσα θεωρία διατυπώθηκε αρχικά από τον David Strachan το 1989. Τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης που διεξήγαγε ανέδειξαν πιθανή θετική συσχέτιση του αριθμού των παιδιών σε μια οικογένεια και της εμφάνισης αλλεργικής ρινίτιδας σε αυτά. Η θεωρία υποστηρίζει πως τα παιδιά με μεγαλύτερα αδέρφια εκτίθενται από νωρίς σε αντιγονικά ερεθίσματα (πχ. ιογενείς λοιμώξεις) και εκδηλώνουν πιο σπάνια αλλεργικές νόσους σε σχέση με παιδιά που δεν έχουν την ίδια έκθεση (Strachan *et al*, 1989). Ο «δυτικός» τρόπος ζωής με τη βελτίωση των συνθηκών υγιεινής, την υγειονομική πρόληψη και τη σμίκρυνση του μεγέθους της οικογένειας, μείωσε κατά πολύ το μικροβιακό φορτίο στην πρώτη παιδική ηλικία και η μείωση αυτή έπαιξε καταλυτικό ρόλο στην αύξηση των αλλεργικών νοσημάτων.

Επιπροσθέτως, σε μια συστηματική ανασκόπηση το 2011 βρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση της έκθεσης σε αντιγόνα του περιβάλλοντος (ζώα της φάρμας, κατοικίδια, παράσιτα) και της εμφάνισης της ΑΔ (Flohr *et al*, 2011).

A.5.2.2. Διαταραχές του επιδερμικού φραγμού

Η επιδερμίδα είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού απέναντι στο εξωτερικό περιβάλλον. Ρόλος του φραγμού είναι να διατηρηθούν τα εσωτερικά υγρά του σώματος και να αποτραπεί η είσοδος ξένων ουσιών στον οργανισμό (ερεθιστικές ουσίες, αλλεργιογόνα, μικρόβια).

Η δράση του δέρματος ως φραγμός έναντι των περιβαλλοντικών

αντιγόνων επιτυγχάνεται μέσω της λειτουργίας δυο φραγμών που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους:

- i. της κερατίνης στιβάδας και
- ii. των στενοσυνδέσμων.

Φραγμός της κερατίνης στιβάδας

Η κερατίνη στιβάδα αποτελείται από επιπεδωμένα απύρρηνα κερατινοκύτταρα με κεραμωτή αλληλουχία που περιέχουν νημάτια κερατίνης και επικάθονται σε συστατικά αποδόμησης της φιλαγγρίνης (Elias *and* Wakefield, 2014). Τα κερατινοκύτταρα περιβάλλονται από εξωκυττάρια ύλη πλούσια σε κεραμίδια, χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα που προέρχονται από τα κοκκία της κοκκώδους στιβάδας (lamellar bodies) (Feingold *and* Elias, 2014).

Η διαπερατότητα της επιδερμίδας εξαρτάται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφοροποιημένων κερατινοκυττάρων, των δομικών πρωτεϊνών, όπως η φιλαγγρίνη, και των λιπιδίων. Η έλλειψη φιλαγγρίνης είναι ένα από τα πιο σημαντικά αίτια δυσλειτουργίας του δερματικού φραγμού (Irvine *et al*, 2011): Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στη δυσλειτουργία του φραγμού είναι η διαταραχή ισορροπίας μεταξύ των πρωτεασών της κερατίνης στιβάδας και των αναστολέων των πρωτεασών, ο αποικισμός με διάφορα μικρόβια και η απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Leung, 2013).

Οι ασθενείς με ΑΔ έχουν γενετικά καθορισμένη διαταραχή του φραγμού του δέρματος (Seidenari *et al*, 1995). Εκείνοι οι οποίοι έχουν αυξημένη διαδερμική απώλεια ύδατος φαίνεται ότι πάσχουν από σοβαρότερη μορφή ΑΔ (Flohr *et al*, 2010; Gupta *et al*, 2008).

Φιλαγγρίνη

Η φιλαγγρίνη είναι μια πρωτεΐνη που προέρχεται από τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και κωδικοποιείται από το γονίδιο FLG στο χρωμόσωμα 1q21 (Sandilands *et al*, 2009). Η έλλειψη φιλαγγρίνης επηρεάζει τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, το σχηματισμό των στενοσυνδέσμων, τη διατήρηση των εσωτερικών υγρών του σώματος και του pH του δέρματος, το σχηματισμό λιπιδίων και ευνοεί τη διείσδυση μικροοργανισμών και ερεθιστικών

ή αλλεργιογόνων ουσιών.

Η προφιλαγγρίνη είναι μια πρωτεΐνη πρόδρομος της φιλαγγρίνης και βρίσκεται στα κοκκία των κυττάρων της κοκκώδους στιβάδας, μαζί με άλλα πρωτεϊνικά στοιχεία που βοηθούν στο σχηματισμό του φραγμού. Η προφιλαγγρίνη μετά από εκτεταμένη φωσφορυλίωση, εναποτίθεται στα κοκκία κερατοϋαλίνης και μετέπειτα αποφωσφορυλιώνεται, σχηματίζοντας τη φιλαγγρίνη. Τα υγροσκοπικά ελεύθερα αμινοξέα και τα συστατικά που προέρχονται από την αποδόμηση της φιλαγγρίνης είναι βασικά συστατικά του φυσικού ενυδατικού παράγοντα (natural moisturizer factor - NMF) (Sandilands *et al*, 2009). Ο ρόλος του NMF είναι η διατήρηση του ύδατος στην κερατίνη στιβάδα (ενυδάτωση του δέρματος) σε συνθήκες χαμηλής περιβαλλοντικής υγρασίας (Rawlings *et al*, 2004).

Στο φραγμό της κερατίνης στιβάδας παίζουν ρόλο και άλλες πρωτεΐνες, όπως η δεσμογλεΐνη 1, η δεσμοκολίνη 1, κτλ. Δυσλειτουργία αυτών των πρωτεϊνών μπορεί επίσης να έχει ως συνέπεια την εμφάνιση της ΑΔ (Broccardo *et al*, 2011).

Φραγμός των στενοσυνδέσμων

Ο φραγμός αυτός εντοπίζεται στην κοκκώδη στιβάδα της επιδερμίδας και σχηματίζεται από διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες καταλαμβάνουν το χώρο μεταξύ των κερατινοκυττάρων. Ο φραγμός αυτός, εκτός του ότι δρα ως «φυσικό εμπόδιο» εισόδου ουσιών, έχει την ιδιότητα να είναι εκλεκτικός ως προς τα ιόντα και το μέγεθος των ουσιών που διαπερνούν τη στιβάδα. Η λειτουργικότητα αυτού του φραγμού εξαρτάται από τη «στεγανότητά» του ανάλογα με τον τύπο των κυττάρων και τη φυσιολογία του δέρματος τη δεδομένη στιγμή, επιτρέποντας τη δυναμική ρύθμιση των ουσιών που εισέρχονται και εξέρχονται από αυτόν (Tsukita *and* Furuse, 2002)

Η σημασία αυτού του φραγμού στην επιδερμίδα των θηλαστικών πρωτοδιαπιστώθηκε όταν αναγνωρίστηκαν οι κλωδίνες (clodines) ως ακέραιες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες. Σε μελέτες που έγιναν σε knock out ποντίκια (claudin-1) και διαγονιδιακά ποντίκια (claudin-6) διαπιστώθηκε διαταραγμένη διαπερατότητα της επιδερμίδας, προσθέτοντας επιπλέον στοιχεία υπέρ της κλινικής του σημασίας (Furuse *et al*, 2002; Turksen *and* Troy, 2002).

Διαταραχές αυτών των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών (πχ. μειωμένη

έκφραση της claudin 1) έχουν βρεθεί ακόμα και σε φαινοτυπικά υγιές δέρμα ατόμων που πάσχουν από ΑΔ (De Benedetto *et al*, 2011).

A.5.2.3. Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Φυσική ανοσία

Η φυσική ανοσία είναι ο πρώτος μηχανισμός άμυνας απέναντι στην είσοδο μικροβίων στον οργανισμό. Αποτελείται από τα εξής στοιχεία: τον φυσικό φραγμό, τα αντιμικροβιακά πεπτίδια (AMP), τις κυτταροκίνες, τις χημειοκίνες, τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα κερατινοκύτταρα, τα ιστιοκύτταρα, τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος (Kuo *et al*, 2013).

Τα κερατινοκύτταρα και τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στο δέρμα εκφράζουν κάποιους ανοσολογικούς υποδοχείς που ονομάζονται υποδοχείς αναγνώρισης προτύπου (pattern recognition receptors), όπως τους Toll like receptors (TLRs). Σε περίπτωση ιστικής βλάβης ή εισόδου μικροβίου μέσω του δέρματος, διεγείρονται οι TLRs με αποτέλεσμα να απελευθερώνονται ευρέος φάσματος φλεγμονώδεις μεσολαβητές (AMP, κυτταροκίνες, χημειοκίνες), να ενισχύεται ο φραγμός των στενοσυνδέσμων και έτσι να περιορίζεται η διείσδυση μικροοργανισμών και αλλεργιογόνων (Kuo *et al*, 2013). Μια επιπλέον λειτουργία των TLRs είναι να ευνοείται η ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων, καθορίζοντας την ειδική ανοσιακή απάντηση (De Benedetto *et al*, 2009).

Οι ασθενείς με ΑΔ έχει βρεθεί ότι έχουν μειωμένη λειτουργία TLR2 και TLR9 (Kuo *et al*, 2013; De Benedetto *et al*, 2009). Στην περίπτωση διαταραχής επιδιόρθωσης του επιδερμικού φραγμού μέσω αυτών των ανοσολογικών διαδικασιών, διαταράσσεται η φυσιολογική χλωρίδα και η φλεγμονή γίνεται πιο έντονη. Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει στους ασθενείς με ΑΔ που αποικίζονται με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus aureus*) (Kong *et al*, 2012). Επιπλέον, ενώ στο φυσιολογικό δέρμα η παραγωγή AMP ρυθμίζεται από δύο κυτταροκίνες, την IL-17 και την IL-22, που εκκρίνονται από τα Th17 και Th22 κύτταρα, στο atopικό δέρμα αυτές αναστέλλονται από την παρουσία των κυτταροκινών Th2 (Macias *et al*, 2011).

Ειδική ανοσία

Στους ασθενείς με ΑΔ φαίνεται να υπάρχει στροφή της ανοσολογικής

απάντησης σε Th2 λόγω διαταραχής του φραγμού και αυξημένης εισόδου αλλεργιογόνων (Boguniewicz *and* Leung, 2011). Η οξεία φάση της νόσου χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση των Th2, Th22 και Th17 κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες Th2 και Th22 (IL-4, IL-13, IL-31 και IL-22) φαίνεται να ρυθμίζουν τον επιδερμικό φραγμό καταστέλλοντας την έκφραση των τελικών γονιδίων διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων (π.χ. FLG, λορικρίνη, ινβολουκρίνη), αναστέλλοντας την παραγωγή των AMP και προάγοντας την υπερπλασία της επιδερμίδας (Leung, 2013).

Θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (TSLP)

Η TSLP είναι μια κυτταροκίνη τύπου IL-7 που εκφράζεται ιδίως στα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος, του εντέρου και των πνευμόνων. Η TSLP προάγει την εξέλιξη των παρθένων T βοηθητικών κυττάρων σε φλεγμονώδη κύτταρα Th2 και φαίνεται ότι είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ ελαττωματικού φραγμού και Th2 απάντησης στην έκθεση σε αλλεργιογόνα (Takai *et al*, 2012; Ziegler *and* Artis, 2010).

A.5.2.4. Διαταραχή της χλωρίδας του δέρματος

Οι ασθενείς με ΑΔ έχουν τάση να αποικίζονται από συγκεκριμένους μικροοργανισμούς. Χαρακτηριστικότερο παράδειγμα αποτελεί ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο οποίος απομονώνεται μέχρι και στο 90% των δερματικών βλαβών, ενώ μπορεί να αποικίσει και το μακροσκοπικώς φυσιολογικό δέρμα (Cho *et al*, 2001). Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος μπορεί να επιδεινώσει ή να συνεισφέρει στην εμμένουσα δερματική φλεγμονή της ΑΔ παράγοντας τοξίνες που ενεργοποιούν διάφορα ανοσολογικά μονοπάτια (Schlievert *et al*, 2010).

Οι παραπάνω παράγοντες και ιδιαίτερα οι διαταραχές του επιδερμικού φραγμού, της φυσικής και ειδικής ανοσίας και η διαταραχή της χλωρίδας του δέρματος φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο και να αλληλεπιδρούν (Kuo *et al* 2013; Boguniewicz *and* Leung, 2011): Όσον αφορά στη χρονική αλληλουχία των διαταραχών αυτών, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν αρχικά διαταράσσεται ο φραγμός του δέρματος ("outside-in" hypothesis), στην πορεία εξελίσσεται σε φλεγμονή και ακολουθεί περαιτέρω διαταραχή του φραγμού, ή προηγείται η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού ("inside-out" hypothesis) (Elias *and* Steinhoff, 2008).

A.5.2.5. Γενετικοί παράγοντες

Το 70% περίπου των παιδιών με ΑΔ φαίνεται να έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Εάν ένας γονέας έχει ατοπία, το παιδί του φαίνεται να έχει διπλάσιο-τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΑΔ, σε σχέση με ένα παιδί χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό, ενώ εάν και οι δύο γονείς εμφανίζουν ατοπία, ο κίνδυνος αυτός πενταπλασιάζεται (Eichenfield *et al*, 2014).

Η γενετική προδιάθεση φαίνεται πως αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα εμφάνισης ΑΔ. Μελέτες αναφέρουν έως και 80% επίπτωση της ΑΔ σε μονοζυγωτικά δίδυμα (Thomsen *et al*, 2007; Weidinger *et al*, 2006). Έως τώρα, 32 γενετικοί τόποι έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με την εμφάνιση της ΑΔ, παρόλο που εξηγούν μόνο το 20% της γενετικής προδιάθεσης (Weidinger *and* Novak, 2016). Ο πιο σημαντικός είναι εκείνος του χρωμοσώματος 1q21 που βρίσκεται το γονίδιο της φιλαγγρίνης και φαίνεται να συσχετίζεται με πιο επίμονη και σοβαρή νόσο (Rodriguez *et al*, 2009). Δύο μετα-αναλύσεις φαίνεται να επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση μεταλλάξεων στο γονίδιο της φιλαγγρίνης με την ΑΔ (Rodriguez *et al*, 2009; van den Oord *and* Sheikh, 2009). Ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΔ ήταν τουλάχιστον τετραπλάσιος σε άτομα που έφεραν είτε τη μία είτε και τις δύο μεταλλάξεις (R501X και 2282del14), σε σύγκριση με αυτά που δεν είχαν καμία.

Βεβαίως, το 60% περίπου των ατόμων που φέρουν κάποια μετάλλαξη του γονιδίου της φιλαγγρίνης πιθανόν να μην παρουσιάσουν ΑΔ και αντίστροφα, η πλειοψηφία των ασθενών με ΑΔ δε φαίνεται να φέρει κάποια τέτοια μετάλλαξη (Weidinger *and* Novak, 2016).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως οι ασθενείς με ΑΔ που φέρουν μεταλλάξεις της φιλαγγρίνης φαίνεται να παρουσιάζουν πιο επίμονη νόσο (Rodriguez *et al*, 2009), αυξημένη πιθανότητα για επιπλοκές (λοιμώξεις του δέρματος) (Gao *et al*, 2009) και υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ευαισθητοποίησης και άλλων αλλεργικών νοσημάτων της «ατοπικής πορείας», σε σχέση με εκείνους που δε φέρουν αντίστοιχη μετάλλαξη (van den Oord *and* Sheikh, 2009; Weidinger *et al*, 2006). Επίσης, οι ασθενείς που παρουσιάζουν βρογχικό άσθμα και φέρουν τέτοια μετάλλαξη φαίνεται να πάσχουν από βρογχικό άσθμα σοβαρότερης μορφής (Palmer *et al*, 2007).

Ο γονότυπος FLG μπορεί επίσης να επηρεάσει την ανταπόκριση στη

θεραπεία. Σε μια μελέτη κοόρτης 842 παιδιών εγγεγραμμένων στο Μητρώο Παιδιατρικού Εκζέματος με παρακολούθηση κατά μέσο όρο 7,6 χρόνια, οι ασθενείς με ομόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου της φιλαγγρίνης είχαν περισσότερες εξάρσεις ΑΔ, αναφέροντας πιο συχνή χρήση κορτικοστεροειδών, σε σχέση με τους ετεροζυγώτες των μεταλλάξεων αυτών (Chang *et al*, 2017).

Ένα άλλο γονίδιο που έχει διερευνηθεί για τη συσχέτισή του με την ΑΔ είναι το SPINK5, το οποίο κωδικοποιεί τον αναστολέα της πρωτεάσης της σερίνης LEKT1, που συμμετέχει στη μετατροπή προφιλαγγρίνης σε φιλαγγρίνη. Η έλλειψη του LEKT1 οδηγεί σε διαταραχή ισορροπίας πρωτεασών και αναστολέων πρωτεασών με αποτέλεσμα διαταραχή του φραγμού και απολέπιση (Cork *et al*, 2006).

Τέλος, άλλα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με την ΑΔ είναι τα εξής: 20q13 (TNFRSF6B), 5q31 (KIF3A), 11q13 (OVOL1), 19p13 (ADAMTS10 /ACTL9) (Sun *et al*, 2011; Paternoster *et al*, 2011; Esparza-Gordillo *et al*, 2009) και TMEM79 (Saunders *et al*, 2013).

A.5.3. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα ποικίλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και την ενεργότητα της νόσου. Η οξεία φάση χαρακτηρίζεται από έντονα κνησμώδεις ερυθρηματώδεις βλατίδες και φυσαλίδες με εξίδρωμα, ενώ η υποξεία και η χρόνια φάση από ξηρές, λεπιδώδεις ή αποφολιδοτικές βλατίδες. Επίσης, με την πάροδο του χρόνου μπορεί να αναπτυχθεί πάχυνση του δέρματος από χρόνια ξεσμό (λειχνοποίηση) και να δημιουργηθούν ρωγμές.

Οι κλινικοί τύποι της ΑΔ ανάλογα με την ηλικία είναι οι εξής (Kane *et al*, 2009):

1. Βρεφικός τύπος (<2 ετών): εξέρυθρες κνησμώδεις εξιδρωματικές βλάβες με απολέπιση στις εκτατικές επιφάνειες, στις παρειές ή/και στο τριχωτό της κεφαλής. Στην οξεία μορφή μπορεί να παρατηρηθούν φυσαλίδες ή και εξιδρωματικές εφελκιδωποιημένες βλάβες, ιδίως στη σοβαρή μορφή της νόσου.
2. Παιδικός τύπος (2-16 ετών): χρόνιες λειχνοποιημένες βλάβες στις καμπτικές κυρίως επιφάνειες των άκρων, καθώς και σε καρπούς, αστραγάλους και τραχηλική χώρα.

3. Τύπος ενηλίκων: χρόνιες λειχηνοποιημένες βλάβες, πιο εντοπισμένες από τους υπόλοιπους τύπους, κυρίως στις καμπτικές επιφάνειες. Πιο σπάνια, μπορεί να προσβάλλονται το πρόσωπο, η αυχενική χώρα και τα χέρια (Pugliarello *et al*, 2011).

Για την αξιολόγηση της βαρύτητας της ΑΔ έχει χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικές μελέτες η κλίμακα SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis Index), με βαθμολογία <25 για την ήπια, 25-50 για τη μέτρια και >50 για τη σοβαρή ΑΔ (Εικόνα 1) (Charman *et al*, 2000).



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
2^Η ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΠΕΙΡΑΙΩΣ & ΑΙΓΑΙΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
«ΑΤΤΙΚΟΝ»

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ
Δ/ΝΤΡΙΑ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΠΑΠΑΔΑΥΤΑ



ΜΟΝΑΔΑ ΑΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ
"ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΛΟΓΕΡΟΜΗΤΡΟΣ"
ΤΑΚΤΙΚΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ

ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ (SCORAD 2 ΕΤΩΝ)

Όνοματεπώνυμο: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ : / /

A = Επέκταση (%100) =




SCORAD = A/5 + 7*B/2 + C =

B = Ένταση (max 18) =

	0	1	2	3
Ερύθημα				
Οίδημα - βλατίδες				
Οραμμοή				
Εκδορές				
Λεγχινοποίηση				
Ξηρότητα				

C = Συμπτώματα (max 20) =

Κνησμός:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Αϋτία:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ (SCORAD 4 ΕΤΩΝ)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ : / /

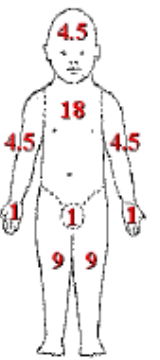
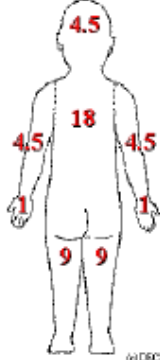
SCORAD = A/5 + 7*B/2 + C =

B = Ένταση (max 18) =

	0	1	2	3
Ερύθημα				
Οίδημα - βλατίδες				
Οραμμοή				
Εκδορές				
Λεγχινοποίηση				
Ξηρότητα				

C = Συμπτώματα (max 20) =

Κνησμός:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Αϋτία:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Εικόνα 1. Κλίμακα αξιολόγησης ΑΔ (SCORAD)

A.5.4. Διάγνωση

Η διάγνωση της ΑΔ είναι κλινική. Αξιολογείται η μορφολογία και η κατανομή των δερματικών βλαβών μαζί με τα συνοδά κλινικά σημεία (Eichenfield *et al*, 2014).

Μια ομάδα ερευνητών από το Ηνωμένο Βασίλειο έχουν δημοσιεύσει τα διαγνωστικά κριτήρια που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 (Williams, 2005; Williams *et al*, 1994).

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια ατοπικής δερματίτιδας κατά Williams

Κνησμός δέρματος συν 3 ή περισσότερα από τα παρακάτω:
1. Ιστορικό προσβολής των δερματικών πτυχών
2. Ιστορικό βρογχικού άσθματος ή αλλεργικής ρινίτιδας (ή ιστορικό ατοπίας σε συγγενή πρώτου βαθμού, για παιδιά <4 ετών)
3. Παρουσία ξηροδερμίας κατά το τελευταίο έτος
4. Έναρξη συμπτωμάτων σε ηλικία κάτω των 2 ετών (για παιδιά > 4 ετών)
5. Εμφανής δερματίτιδα στις καμπτικές επιφάνειες των άκρων (σε παιδιά < 4 ετών: δερματίτιδα που προσβάλλει τις παρειές/το μέτωπο και τις εκτατικές επιφάνειες των άκρων)

Επίσης, χρησιμοποιούνται κάποια άλλα διαγνωστικά κριτήρια, τα οποία θεσπίστηκαν από τους Hanifin and Rajka και παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 (Hanifin *and* Rajka, 1980).

Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια ατοπικής δερματίτιδας κατά Hanifin and Rajka

A. Μείζονα κριτήρια (απαιτούνται τουλάχιστον 3)
1.Κνησμός
2.Τυπική μορφολογία/κατανομή των δερματικών βλαβών
3.Θετικό ατομικό ή/και οικογενειακό ιστορικό ατοπίας
4.Χρόνια υποτροπιάζουσα δερματίτιδα
B. Ελάσσονα κριτήρια (απαιτούνται τουλάχιστον 3)
1. Ξηροδερμία
2. Θυλακική υπερκεράτωση/Ιχθύαση/Επίταση δερματογλυφικών γραμμών στις παλάμες
3. Χειλίτιδα
4. Δερματίτιδα άκρων
5. Δερματίτιδα τριχωτού κεφαλής (περιθυλακική)
6. Λευκή πιτυρίαση (Pityriasis Alba)
7. Γραμμές Dennie Morgan (πτυχώσεις κάτω βλεφάρων)
8. Αυξημένη προδιάθεση για δερματικές λοιμώξεις (από Staph.aureus, HSV)
9. Αυξημένη ολική IgE ορού
10. Θετική δερματική δοκιμασία νυγμού σε αλλεργιογόνα (τύπου 1)
11. Έναρξη συμπτωμάτων νωρίς κατά τη βρεφική ηλικία
12. Έκζεμα θηλής του μαστού
13. Υποτροπιάζουσα επιπεφυκίτιδα
14. Κερατόκωνος
15. Πρόσθιος υποκαψικός καταρράκτης

16. Ωχρότητα/ ερύθημα προσώπου
 17. Σκοτεινή χροιά των οφθαλμικών κόγχων
 18. Κνησμός επί ιδρώτα
 19. Δυσανεξία σε μάλλινα υφάσματα
 20. Δυσανεξία σε τροφές
 21. Επίδραση περιβαλλοντικών/συναισθηματικών παραγόντων
 22. Λευκός δερμογραφισμός
-

Ο εργαστηριακός έλεγχος και η βιοψία δέρματος δε χρησιμοποιούνται ως εξετάσεις ρουτίνας σε παιδιά με πιθανή ΑΔ.

Οι ασθενείς με ΑΔ συχνά έχουν αυξημένα επίπεδα ολικής IgE ορού αίματος και αυτά φαίνεται ότι συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου (Liu *et al*, 2011). Επίσης, σε ένα ποσοστό ασθενών ανευρίσκεται ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα και διήθηση ηωσινοφίλων στις δερματικές βλάβες (Liu *et al*, 2011).

Σε επιλεγμένους ασθενείς που η διάγνωση είναι αμφίβολη, μπορεί να γίνει βιοψία δέρματος, με ευρήματα ενδοεπιδερμικού διακυττάριου οιδήματος (σπογγίωσης), ακάνθωσης, υπερκεράτωσης, συνδυασμένα με λεμφοϊστοκυτταρική διήθηση του χορίου.

A.5.5. Διαγνωστικές δοκιμασίες αλλεργίας σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα

Παιδιά με μέτρια/σοβαρή ΑΔ που δεν ανταποκρίνονται στην περιποίηση και τη θεραπεία και εκείνα που έχουν ιστορικό άμεσης αλλεργικής αντίδρασης σε κάποια τροφή, θα πρέπει να ελέγχονται με διαγνωστικές εξετάσεις για τροφική αλλεργία (Burks *et al*, 2012).

Το λεπτομερές ιστορικό μπορεί να αναδείξει την πιθανή συσχέτιση κάποιας τροφής με άμεσου τύπου αντίδραση, αλλά και με την έξαρση της ΑΔ, αν και σε αυτή την περίπτωση έχει πιο χαμηλή προγνωστική αξία, διότι επιπλέον παράγοντες όπως εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, ερεθιστικές ουσίες, μικροοργανισμοί, καθώς και φυσικοί παράγοντες όπως το στρες μπορεί να οδηγήσουν σε έξαρση ΑΔ (Breuer *et al*, 2004). Σε μια μελέτη από τον Sampson (Sampson, 2003) φάνηκε ότι μόνο στο 35-50% των παιδιών που οι γονείς τους ανέφεραν θετικό ιστορικό τροφικής αλλεργίας, αυτή επιβεβαιώθηκε με διπλή – τυφλή ελεγχόμενη με placebo τροφική πρόκληση (DBPCFC).

Ο διαγνωστικός έλεγχος της IgE μεσολαβούμενης ευαισθητοποίησης περιλαμβάνει τον *in vitro* προσδιορισμό ειδικών IgE έναντι αλλεργιογόνων στον ορό του αίματος και τις *in vivo* δερματικές δοκιμασίες νυγμού (skin prick tests - SPTs). Η επιλογή του αλλεργιογόνου που θα εξεταστεί γίνεται σύμφωνα με το ιστορικό και με βάση τα συχνότερα αλλεργιογόνα για την ηλικιακή ομάδα που ανήκει ο ασθενής. Η ανεύρεση πολλαπλών ευαισθητοποιήσεων είναι συχνή σε παιδιά με ατοπία, χωρίς να έχει πάντα κλινική συσχέτιση. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης εξέτασης πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, διότι επηρεάζονται από την παρουσία πρωτεϊνών που έχουν διασταυρούμενη αντίδραση με τα αλλεργιογόνα που ελέγχονται.

Δερματικές δοκιμασίες νυγμού (Skin Prick Tests, SPTs)

Με τις δερματικές δοκιμασίες νυγμού (SPTs) ανιχνεύεται η ύπαρξη IgE ευαισθητοποίησης έναντι κοινών αλλεργιογόνων, είναι *in vivo* διαγνωστικές δοκιμασίες και γίνονται ως εξής: τοποθετείται σταγόνα εκχυλίσματος αλλεργιογόνου στην επιφάνεια του δέρματος (της έσω επιφάνειας του αντιβραχίου συνήθως), ακολουθεί σκαριφισμός με ειδική βελόνα και το αλλεργιογόνο διαχέεται στους περιβάλλοντες ιστούς. Στους ευαισθητοποιημένους ασθενείς, φαίνεται ότι ειδικά αντισώματα IgE που είναι συνδεδεμένα στους υποδοχείς υψηλής συγγένειας FcεRI πάνω στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, προσδένονται με το αντιγόνο οδηγώντας το μαστοκύτταρο σε αποκοκκίωση, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων μεσολαβητών, με συνέπεια τη δημιουργία πομφού και ερυθήματος (Sampson, 1999). Η δερματική δοκιμασία νυγμού αξιολογείται μετά από 15-20' και θεωρείται θετική όταν ο πομφός που σχηματίζεται είναι ≥ 3 mm, αφού έχει γίνει και ο έλεγχος με τον θετικό και αρνητικό μάρτυρα (ισταμίνη και φυσιολογικός όρος, αντίστοιχα) (Sampson, 1999).

Τα SPTs έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (>95%) αλλά χαμηλή θετική προγνωστική αξία (40%) (Sampson, 1999).

Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει τα εξής μειονεκτήματα (Sampson, 1999):

1. Στα παιδιά κάτω των 2 ετών είναι συχνά χαμηλότερη η αντιδραστικότητα του δέρματος με αποτέλεσμα πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.
2. Στα εμπορικά εκχυλίσματα που χρησιμοποιούνται δεν είναι διαθέσιμα

όλα τα συγκεκριμένα αλλεργιογόνα τα οποία είναι υπεύθυνα για IgE ευαισθητοποίηση.

3. Σε περιπτώσεις δερμογραφισμού, το αποτέλεσμα πιθανόν να είναι ψευδώς θετικό, οπότε είναι δύσκολη η αξιολόγησή του.
4. Η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών, αντιϊσταμινικών ή ηρεμιστικών φαρμάκων οδηγεί σε μειωμένη αντίδραση (ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα).

Προσδιορισμός ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών στον ορό

Χρησιμοποιούνται οι ραδιοανοσολογικές μέθοδοι (RAST), η μέθοδος ανοσοφθορισμού (ImmunoCAP) και ο ανοσοπροσοφθητικός προσδιορισμός με ενζυμική σύνδεση (ELISA). Η γενική αρχή που χρησιμοποιείται σε αυτές τις μεθόδους είναι η ανίχνευση της IgE που προσδένεται σε ένα αλλεργιογόνο, το οποίο είναι συνδεδεμένο σε μια στερεά επιφάνεια. Η μέθοδος επηρεάζεται από την ποσότητα και το είδος του αλλεργιογόνου, από το βαθμό μη ειδικής σύνδεσης της IgE, κλπ. Τα αποτελέσματα είναι ποσοτικά, οι μονάδες μέτρησης είναι kU/L, ενώ συχνά κατηγοριοποιούνται σε τάξεις ανάλογα με τον ποσοτικό προσδιορισμό (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Τάξεις ειδικών έναντι αλλεργιογόνου IgE ανοσοσφαιρινών

Τάξεις ειδικών IgE	Τιμές ειδικών IgE
Κατηγορία 0	<0,35 kU/L
Κατηγορία 1	0,35-0,7 kU/L
Κατηγορία 2	0,7-3,5 kU/L
Κατηγορία 3	3,5-17,5 kU/L
Κατηγορία 4	17,5-50 kU/L
Κατηγορία 5	50-100 kU/L
Κατηγορία 6	>100 kU/L

Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου έναντι των SPTs είναι τα εξής (Sampson, 1999):

1. Τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονται από δερματικές παθήσεις όπως ο δερμογραφισμός και η τοπική έξαρση της ΑΔ.
2. Φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής δε λαμβάνονται υπόψιν για την αξιολόγηση του αποτελέσματος.
3. Είναι πιο ασφαλής μέθοδος σε σχέση με τα SPTs (αποφεύγεται η πιθανότητα αναφυλαξίας).

Όσον αφορά στα μειονεκτήματα της μεθόδου, σε σχέση με τις δερματικές δοκιμασίες, ο προσδιορισμός ειδικών IgE στον ορό έχει μικρότερη ευαισθησία και υψηλότερο κόστος. Βέβαια, κάποιες μελέτες υποστηρίζουν πως η ειδικότητα της μεθόδου είναι μεγαλύτερη όταν λαμβάνεται ως θετικό το αποτέλεσμα της τάξης 3 και πάνω (Sampson,1999). Επίσης, φαίνεται πως η μέθοδος αυτή έχει υψηλή προγνωστική αξία (>90%) για συγκεκριμένα αλλεργιογόνα όπως η γύρη, τα ακάρεα οικιακής σκόνης και το επιθήλιο της γάτας (Sampson *et al*, 2001).

Δίαιτα αποκλεισμού

Όταν μια από τις παραπάνω δοκιμασίες αναδεικνύει ευαισθητοποίηση σε κάποια τροφή, τότε συστήνεται δίαιτα αποκλεισμού της τροφής για 4-6 εβδομάδες προκειμένου να αξιολογηθεί εάν βελτιώνεται η ΑΔ και έπειτα, επανεισαγωγή της τροφής με εκτίμηση για τυχόν επιδείνωση της ΑΔ. Παρόλα αυτά, η δίαιτα αποκλεισμού δεν είναι πάντα αξιόπιστη, διότι η βελτίωση μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες.

Οι παρατεταμένες και μη εξειδικευμένες δίαιτες αποκλεισμού δεν έχει φανεί να βελτιώνουν την ΑΔ και επιπλέον, μπορεί να οδηγήσουν και σε διατροφικές ελλείψεις, οπότε πριν ληφθεί απόφαση για οποιαδήποτε δίαιτα αποκλεισμού, πρέπει να αξιολογηθεί καλά το ιστορικό σε συνδυασμό με τις θετικές δοκιμασίες (Guibas *et al*, 2013; Bath-Hextall *et al*, 2009).

Δοκιμασία πρόκλησης

Η κλινική σημασία της ανεύρεσης IgE ευαισθητοποίησης σε τροφή (είτε με SPTs είτε με RAST) επιβεβαιώνεται με τη δοκιμασία πρόκλησης (Sampson *et al*, 2009). Η δοκιμασία πρόκλησης γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση στο νοσοκομείο. Παρόλο που η “gold standard” μέθοδος για τη διάγνωση της τροφικής αλλεργίας θεωρείται η διπλή τυφλή ελεγχόμενη με placebo πρόκληση (DBPCFC), πρακτικά αυτή δεν είναι πάντα εφικτή και συνήθως πραγματοποιείται εάν η ανοιχτή πρόκληση έχει αμφίβολα αποτελέσματα. Αντενδείξεις για τη δοκιμασία πρόκλησης αποτελούν: το πρόσφατο ιστορικό αντίδρασης στη συγκεκριμένη τροφή, η μεγάλη πιθανότητα να είναι θετική με βάση τα αποτελέσματα του ελέγχου ευαισθητοποίησης, το ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης, το μη ελεγχόμενο άσθμα και η παρουσία οξείας

λοίμωξης.

Άλλες μέθοδοι

Τα τελευταία χρόνια με την ανάπτυξη της μοριακής διαγνωστικής στην αλλεργιολογία είναι πλέον δυνατή μια πιο ειδική και λεπτομερής διάγνωση και ως εκ τούτου γίνεται πιο σωστός ο χειρισμός των αλλεργικών ασθενών. Με τις νέες μοριακές τεχνικές μπορεί να ανιχνευθεί η ύπαρξη ευαισθητοποίησης έναντι συγκεκριμένων επιτόπων ενός αλλεργιογόνου, με αποτέλεσμα την ακριβέστερη διάγνωση της τροφικής αλλεργίας. Έτσι, χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο σε ασθενείς με ΑΔ και πιθανά συσχετιζόμενη τροφική αλλεργία. Η χρήση των ανασυνδυασμένων αλλεργιογόνων προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα, ιδιαίτερα για τη διάκριση της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας μεταξύ αλλεργιογονικών πηγών και την πραγματική πολλαπλή ευαισθητοποίηση (Dang *et al*, 2012; Caubet *et al*, 2011).

Μη IgE ευαισθητοποίηση

Μέθοδος ανίχνευσης μη IgE ευαισθητοποίησης σε παιδιά με ΑΔ είναι οι επιδερμидικές δοκιμασίες εξ επαφής (atopy patch tests), αν και η διαγνωστική τους αξία δεν είναι υψηλή -η θετική τους προγνωστική αξία ποικίλει ανάλογα με το είδος και την ποιότητα (φρέσκο ή μη) του τροφικού αλλεργιογόνου- (Niggemann *et al*, 2000). Παρότι αρχικά υπήρξε μεγάλος ενθουσιασμός για τη χρήση τους στην αξιολόγηση ύπαρξης πιθανής τροφικής αλλεργίας σε ασθενείς με ΑΔ, στην πορεία φάνηκε ότι λόγω χαμηλής ευαισθησίας, τελικά δεν αποτρέπουν την διενέργεια τροφικής πρόκλησης προκειμένου να τεκμηριωθεί η διάγνωση (Mehl *et al*, 2006).

A.5.6. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της ΑΔ περιλαμβάνει τις εξής οντότητες (Weston *et al*, 2018):

- Αλλεργική ή ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής - η συγκεκριμένη εντόπισή της και το ιστορικό έκθεσης σε ερεθιστικές ή αλλεργιογόνες ουσίες και οι θετικές δερματικές δοκιμασίες (patch tests) βοηθούν στη διάγνωση

- Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα - είναι η πιο συχνή διαφορική διάγνωση στα βρέφη. Οι δύο οντότητες μπορεί επίσης να συνυπάρχουν. Η παρουσία ερυθρών πλακών με λιπαρή απολέπιση, η κατανομή των βλαβών (προσβολή τριχωτού κεφαλής) και η απουσία κνησμού υποστηρίζουν τη διάγνωση της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας
- Ψωρίαση - στα βρέφη και μικρά παιδιά, συχνά προσβάλλει την περιγεννητική περιοχή, με σαφώς αφοριζόμενες ερυθρηματώδεις πλάκες και ήπια απολέπιση
- Ψώρα - μπορεί να παρουσιαστεί ως διάχυτο εξάνθημα που μιμείται την ΑΔ. Η συμμετοχή των πτυχών του δέρματος (και στα βρέφη, της περιγεννητικής περιοχής) και η παρουσία φυσαλίδων/φλυκταινών σε παλάμες/ πέλματα υποστηρίζουν τη διάγνωση της ψώρας. Η επίδειξη ακάρεων ή αυγών με απόξεση του δέρματος, η δερματοσκόπηση ή η δοκιμασία με αυτοκόλλητη ταινία μπορεί να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση
- Πιο σπάνια: φαρμακευτικές αντιδράσεις, πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Wiskott-Aldrich και του συνδρόμου υπερ-IgE), διατροφικές ανεπάρκειες, εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα, σύνδρομο Netherton, δερματικό T-λέμφωμα.

A.5.7. Θεραπεία

Η θεραπεία της ΑΔ είναι συμπτωματική και ο σκοπός είναι να προληφθούν και να αντιμετωπιστούν έγκαιρα οι εξάρσεις και οι τυχόν επιπλοκές. Λόγω της χρονιότητας της νόσου, η θεραπεία πρέπει να σχεδιάζεται με μακροχρόνια προοπτική. Η κλιμακωτή θεραπευτική προσέγγιση με βάση τις ευρωπαϊκές οδηγίες απεικονίζεται στον Πίνακα 5. Πιο αναλυτικά, περιλαμβάνει τα εξής:

- Εκπαίδευση γονέων /ασθενούς με οδηγίες περιποίησης του δέρματος και αποφυγή επιβαρυντικών περιβαλλοντικών παραγόντων.

Η συμμόρφωση στη θεραπεία και η κακή ποιότητα ζωής επηρεάζουν την θεραπεία των ασθενών με ΑΔ. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν στόχο να βοηθήσουν τους ασθενείς και τις οικογένειες τους να κατανοήσουν καλύτερα την ασθένεια τους και πώς να την

αντιμετωπίζουν, ώστε να συμμορφωθούν με την θεραπεία και να βελτιώσουν την ποιότητα της ζωής τους, να μειώσουν τις επισκέψεις στον ιατρό, να βελτιώσουν την συνεργασία ανάμεσα στον ιατρό και τον ασθενή, να αποκαταστήσουν την δυναμική της οικογένειας και να μειώσουν μακροχρόνια το κόστος της θεραπείας (Wollenberg *et al*, 2018).

- Τοπική αγωγή:

1. *Ενυδατικά μέσα με αντικνησμώνδεις ιδιότητες.*

Η ενυδάτωση είναι βασική για την αντιμετώπιση της ΑΔ και στις πιο σοβαρές μορφές της συνδυάζεται με άλλες συστηματικές θεραπείες. (Κατσαρού-Κάτσαρη και Κατσάμπας, 2016). Εκτός από τις αντικνησμώνδεις ιδιότητες, φαίνεται ότι τα νεότερα ενυδατικά σκευάσματα είναι εμπλουτισμένα με ουσίες που αποκαθιστούν τον δερματικό φραγμό και το μικροβίωμα του δέρματος μέσω λυσινών (Lysates) που προέρχονται από τα είδη *Aquaphilus dolomiae* ή *Vitreoscilla filiformis* (Gueniche *et al*, 2008). Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι εκτός από τον σταφυλόκοκκο, η διαταραχή στο μικροβίωμα του δέρματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΑΔ. Φαίνεται ότι η καλύτερη κατανόηση του μικροβιώματος του δέρματος είναι πολλά υποσχόμενη ως προς την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών σχημάτων (Wollenberg *et al*, 2018).

2. *Τοπικά κορτικοστεροειδή.*

Χρησιμοποιούνται σε φάσεις έξαρσης και για τη διατήρηση της ύφεσης. Προτείνεται η χρήση των νεότερων κορτικοστεροειδών καθώς έχουν μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης ατροφίας του δέρματος. Η μέγιστη δόση είναι 15 g/μήνα για νεογνά, 30 g/μήνα για παιδιά και 60-90 g/μήνα για τους ενήλικες. Οι δόσεις αυτές θεωρούνται ασφαλείς ακόμα και για τα πιο ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή. Βέβαια, είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια χορήγηση τοπικών κορτικοστεροειδών αυξάνει την παραγωγή τοπικών πρωτεασών που διαταράσσουν τον δερματικό φραγμό κι επιπλέον έχει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ατροφία του δέρματος, ακμή, υπερτρίχωση, ραβδώσεις, υπομελάγχρωση, περιτοματική δερματίτιδα, τηλαγγειεκτασίες (Κατσαρού-Κάτσαρη και Κατσάμπας, 2016).

3. *Αναστολείς καλσινευρίνης (tacrolimus, pimecrolimus) (σε παιδιά >2 ετών).*
Έχουν ανοσορρυθμιστική και αντιφλεγμονώδη δράση, ιδιαίτερα σε υποξεία και χρόνια φάση και για τη διατήρηση της ύφεσης. Έχουν το πλεονέκτημα ότι δεν προκαλούν ατροφία του δέρματος, συγκριτικά με τα τοπικά κορτικοστεροειδή. Συστήνεται να προηγείται η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών για βραχύ χρονικό διάστημα, στις περιπτώσεις εκείνες που η χρήση των αναστολέων της καλσινευρίνης προκαλεί καύσο στο δέρμα (Κατσαρού-Κάτσαρη και Κατσάμπας, 2016).
4. *Τοπικά αντιβιοτικά (αντισταφυλοκοκκικά) και αντισηπτικά προϊόντα.*
Ενδείκνυνται σε περίπτωση επιμόλυνσης από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Τα τοπικά αντιβιοτικά που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι η μουπιροσίνη και το φουσιδικό οξύ, όπως επίσης συνιστώνται και ειδικά επιθέματα (από μεταξωτές ίνες) που διαθέτουν αντιμικροβιακές ιδιότητες και αποτρέπουν τον μηχανικό ερεθισμό που προκαλεί στο δέρμα η τριβή με τα ρούχα (Κατσαρού-Κάτσαρη και Κατσάμπας, 2016). Άλλες πηγές βακτηρίων αποτελούν τα δοχεία όπου διατηρούνται οι κρέμες και οι αλοιφές που χρησιμοποιούν οι ασθενείς, τα οποία όπως φαίνεται είναι αποικισμένα έως και 25% με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Οι ανοιχτές ενυδατικές κρέμες προτείνεται να φυλάσσονται στο ψυγείο, να χρησιμοποιούνται μπουκάλια και αντλίες και όχι βάζα για τις κρέμες, να αποφεύγεται η άμεση επαφή με τα χέρια και να αποφεύγεται η κοινή χρήση αντικειμένων προσωπικής υγιεινής (Chiu *et al*, 2010).
5. *Υγρά επιθέματα.*
Χρησιμοποιούνται σε επίμονη, σοβαρή ΑΔ παρά την θεραπεία με τοπικά αραιωμένα μέτριας ισχύος κορτικοστεροειδή και/ή τοπικούς αναστολείς της καλσινευρίνης, καθώς και σε οξείες, γενικευμένες και σοβαρές εξάρσεις της ΑΔ. Εφαρμόζονται στο δέρμα δύο ή και περισσότερες ώρες ή ακόμα και καθ' όλη την διάρκεια της νύχτας εφόσον γίνονται καλά ανεκτά από τον ασθενή. Εναλλακτικά μπορούν να εφαρμοστούν για μικρότερο χρονικό διάστημα, περίπου 15-30 λεπτά, δύο με τρεις φορές την ημέρα (Devillers *et al*, 2006). Χρησιμοποιούνται βαμβακερά

υφάσματα ή επίδεσμοι, εφαρμόζουν σε διάφορα σημεία του σώματος, ενώ για τα βρέφη και τα νήπια υπάρχουν διαθέσιμα στο εμπόριο ειδικά ολόσωμα ενδύματα. Αποτελούνται από δύο επιφάνειες, την άνω στεγνή επιφάνεια και την κάτω υγρή επιφάνεια που τοποθετείται επάνω σε ενυδατικά μέσα και τοπικά κορτικοστεροειδή επάνω στο δέρμα (Devillers *et al*, 2006). Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: η συστηματική απορρόφηση των τοπικών κορτικοστεροειδών, η θυλακίτιδα και το αίσθημα δυσφορίας. Επίσης, από μελέτες έχει παρατηρηθεί προσωρινή μείωση των πρωινών επιπέδων της κορτιζόλης αίματος, αν και η βραχυπρόθεσμη θεραπεία (< 2 εβδομάδες) με αραιωμένα χαμηλής και μέτριας ισχύος τοπικά κορτικοστεροειδή δεν έχει συσχετισθεί με παρατεταμένη καταστολή του άξονα των επινεφριδίων (Devillers *et al*, 2006).

- Συστηματική αγωγή:

1. *Συστηματικά κορτικοστεροειδή.*

Έχουν ένδειξη στην οξεία φάση σε περίπτωση σοβαρής νόσου. Βραχυχρόνια θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή (έως 1 εβδομάδα) μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην οξεία έξαρση της ΑΔ, αν και η χρήση στα παιδιά χρήζει ιδιαίτερης προσοχής (Drucker *et al*, 2018).

2. *Αντιμικροβιακή θεραπεία.*

Οι ασθενείς με ΑΔ είναι πιο επιρρεπείς σε δευτεροπαθείς λοιμώξεις του δέρματος. Έως και 90% των ασθενών με ΑΔ, ακόμα και αυτών με φυσιολογικό δέρμα, είναι αποικισμένοι με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, ο οποίος προκαλεί φλεγμονή μέσω των τοξινών που παράγει. Στις περιπτώσεις που υπάρχει κλινικά εμφανής λοίμωξη από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ενδείκνυται η βραχείας διάρκειας χρήση συστηματικών αντιβιοτικών, όπως οι κεφαλοσπορίνες. Η μακροχρόνια εφαρμογή τοπικών αντιβιοτικών δεν συστήνεται λόγω του κινδύνου αύξησης της αντοχής, ενώ η θεραπεία με τοπικά αντισηπτικά, συμπεριλαμβανομένων και των αντισηπτικών λουτρών με υποχλωριώδες νάτριο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν υπάρχουν κλινικά σημεία επιλοίμωξης, καθώς και σε ασθενείς με χρόνια, ανθεκτική στη θεραπεία ΑΔ. Επίσης, λοιμώξεις από ιούς, όπως ο απλός έρπητας, ο ιός ανεμοευλογιάς/έρπητα ζωστήρα, η

μολυσματική τέρμινθος, οι ιοί Coxsackie, προκαλούνται πιο συχνά σε ασθενείς με ΑΔ σε σχέση με υγιή άτομα. Κάποιες φορές, οι ιογενείς λοιμώξεις έχουν την τάση να εξαπλώνονται και να προκαλούν συστηματική νόσο. Επομένως, η λοίμωξη από τον ιό του έρπητα θα πρέπει να θεραπεύεται χωρίς καθυστέρηση με συστηματικά αντιικά φάρμακα, όπως η ακυκλοβίρη. Επιπλέον, ο μύκητας *Malassezia spp.* φαίνεται ότι συμμετέχει στην παθογένεια της ΑΔ μέσω διαταραχής της τοπικής ανοσολογικής απάντησης του δέρματος και λειτουργίας του δερματικού φραγμού, αν και ο ακριβής μηχανισμός παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστος. Τοπικά ή συστηματικά αντιμυκητιασικά φάρμακα φαίνεται να είναι αποτελεσματικά σε κάποιους ασθενείς με ΑΔ και ιδιαίτερα σε εκείνους που πάσχουν από ΑΔ κεφαλής και αυχένα ή παρουσιάζουν IgE ευαισθητοποίηση στον μύκητα *Malassezia spp* (Wollenberg *et al*, 2018).

3. Αντιισταμινικά (έναντι των υποδοχέων I της ισταμίνης).

Χρησιμοποιούνται εδώ και πολλές δεκαετίες στην προσπάθεια ανακούφισης του ιδιαίτερα έντονου κνησμού που δεν υποχωρεί με τη συνήθη αγωγή. Δεν υπάρχουν όπως αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη γενικευμένη χρήση των H1-αντιισταμινικών για την αντιμετώπιση του κνησμού στην ΑΔ. Συστήνεται να δοκιμάζεται η βραχυχρόνια χρήση τους στις περιπτώσεις εκείνες που η θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή και τοπικά ενυδατικά μέσα δεν είναι αποτελεσματική για την υποχώρηση του κνησμού (Wollenberg *et al*, 2018).

4. Κυκλοσπορίνη Α.

Χρησιμοποιείται σε εφήβους με χρόνια/ανθεκτική νόσο. Είναι ένα φάρμακο που έχει λάβει άδεια σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες για την θεραπεία της ΑΔ και θεωρείται φάρμακο 1^{ης} γραμμής για τους ασθενείς με σοβαρή ΑΔ που χρειάζονται συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Συστήνεται η χρήση της σε ενήλικες με χρόνια, σοβαρή ΑΔ, με ανώτερη διάρκεια θεραπείας τα 2 χρόνια. Η κυκλοσπορίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά κι εφήβους (off label) με ανθεκτική, σοβαρή ΑΔ. Απαραίτητη είναι η στενή παρακολούθηση του ασθενούς που λαμβάνει θεραπεία με κυκλοσπορίνη για τυχόν επιπλοκές

(νεφροτοξικότητα, υπέρταση). Δεν συστήνεται συνδυασμός της συγκεκριμένης θεραπείας με UV φωτοθεραπεία, ενώ αποτελεσματικά μέτρα προστασίας από την UV ακτινοβολία είναι απαραίτητα καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με κυκλοσπορίνη (Wollenberg *et al*, 2018).

5. Αζαθειοπρίνη.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί (off label) σε ενήλικες και παιδιά με σοβαρή ΑΔ μη ανταποκρινόμενη στην κυκλοσπορίνη ή στις περιπτώσεις εκείνες που η κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για την δραστικότητα του ενζύμου TPMT πριν ξεκινήσουν θεραπεία με αζαθειοπρίνη, ώστε να προσαρμόζεται ανάλογα η δόση για να μειωθεί ο κίνδυνος τοξικότητας του μυελού των οστών. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 1-3 mg/kg βάρους σώματος. Η θεραπεία με αζαθειοπρίνη δεν θα πρέπει να συνδυάζεται με UV φωτοθεραπεία, ενώ θα πρέπει να λαμβάνονται αποτελεσματικά μέτρα προστασίας από την UV ακτινοβολία (Wollenberg *et al*, 2018).

6. Mycophenolate mofetil.

Χρησιμοποιείται (off label) σε ενήλικες, στις περιπτώσεις που η κυκλοσπορίνη δεν είναι αποτελεσματική ή αντενδείκνυται. Το Mycophenolate mofetil μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά κι εφήβους αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την χρήση του σε αυτές τις ηλικίες. Έχει δυνητικά τερατογόνο δράση και επομένως, θα πρέπει να συνδυάζεται με αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης σε άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας (Wollenberg *et al*, 2018).

7. Μεθοτρεξάτη.

Χρησιμοποιείται (off label) σε σοβαρή ΑΔ τόσο σε ενήλικες, όσο και στα παιδιά. Έχει δυνητικά τερατογόνο δράση (Wollenberg *et al*, 2018).

8. Φωτοθεραπεία

Ενδείκνυται σε παιδιά > 6 ετών -για λόγους συμμόρφωσης- κι εφήβους με ανθεκτική ΑΔ που δεν ανταποκρίνεται σε εντατική τοπική θεραπεία με υγρά επιθέματα. Προτείνεται θεραπεία με στενού φάσματος υπεριώδη

ακτινοβολία B (narrow band UVB), τρεις φορές την εβδομάδα, με σταδιακή αύξηση της δόσης της ακτινοβολίας, εφόσον είναι καλά ανεκτή από τον ασθενή. Η στενού φάσματος UVB ακτινοβολία προτιμάται στα παιδιά έναντι άλλων τύπων ακτινοβολίας λόγω του ικανοποιητικού προφίλ ασφάλειας και της ευρείας διαθεσιμότητας της, αν και τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλειά της στα παιδιά είναι περιορισμένα (Eustace *et al*, 2017; Klayton *et al*, 2007; Jury *et al*, 2006). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της στενού φάσματος UVB ακτινοβολίας περιλαμβάνονται το ερύθημα, η δημιουργία φυσαλίδων και η αναζωπύρωση ερπητικής λοίμωξης (Jury *et al*, 2006). Λόγω της πιθανότητας για καρκίνο του δέρματος, προτείνεται ετήσια εξέταση των ασθενών που λαμβάνουν φωτοθεραπεία (Hearn *et al*, 2008).

9. Βιολογικοί παράγοντες.

Το Dupilumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της αλυσίδας του υποδοχέα για την IL4 και την IL13, το οποίο έχει λάβει πρόσφατα άδεια για χρήση σε ενήλικες με σοβαρή ΑΔ. Προτείνεται να χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΑΔ, στους οποίους η τοπική αγωγή δεν είναι αποτελεσματική και οι λοιπές συστηματικές θεραπείες δεν ενδείκνυνται (Wollenberg *et al*, 2018).

10. Ανοσοθεραπεία.

Τα δεδομένα στην βιβλιογραφία σχετικά με την ανοσοθεραπεία στην ΑΔ είναι αντικρουόμενα, αν και φαίνεται ότι μπορεί να είναι αποτελεσματική σε επιλεγμένους ασθενείς με ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα. Τα καλύτερα έως τώρα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με αλλεργία στα ακάρεα της οικιακής σκόνης. Επί του παρόντος, η ανοσοθεραπεία δεν συστήνεται γενικά ως θεραπευτική επιλογή για την ΑΔ, παρά μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς με σοβαρή ΑΔ, με ευαισθητοποίηση στα ακάρεα της οικιακής σκόνης, στη γύρη της σημύδας και στο χόρτο, και ιστορικό έξαρσης της νόσου μετά από έκθεση στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο ή θετική δερματική δοκιμασία patch test (Wollenberg *et al*, 2018).

11. Ψυχολογική υποστήριξη.

Ψυχολογικοί και συναισθηματικοί παράγοντες όπως το στρες και η κατάθλιψη που αποτελούν συχνά συννοσηρότητες, επιδρούν στην κλινική πορεία της ΑΔ, ενώ η πτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία αποτελεί βασική αιτία αποτυχίας των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ως εκ τούτου, ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις, η συμβουλευτική, η συμπεριφορική θεραπεία, οι τεχνικές χαλάρωσης, και οι ψυχολογικές και ψυχοσωματικές παρεμβάσεις συνιστώνται σε επιλεγμένους ασθενείς και αποτελούν σημαντικά επικουρικά μέσα στον χειρισμό των ασθενών με ΑΔ (Wollenberg *et al*, 2018).

12. Αποφυγή αλλεργιογόνων, εφόσον υπάρχει κλινική συσχέτιση.

Όταν υπάρχει υποψία τροφικής αλλεργίας είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση της πριν γίνει η σύσταση για αποφυγή των συγκεκριμένων τροφών, καθώς ειδικά στα παιδιά μπορεί να οδηγήσει σε διατροφικές ελλείψεις (Guibas *et al*, 2013; Bath-Hextall *et al*, 2009).

Πίνακας 5. Κλιμακωτή θεραπευτική προσέγγιση παιδιών με Ατοπική Δερματίτιδα.

ΣΟΒΑΡΗ SCORAD >50	Νοσοκομειακή περίθαλψη, συστ/κά ανοσοκατασταλτικά: κυκλοσπορίνη Α, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, mycophenolate mofetil (off label)
ΜΕΤΡΙΑ SCORAD 25-50	Tacrolimus τοπικά, κορτικοστεροειδή τοπικά, UV φωτοθεραπεία, υγρά επιθέματα, ψυχολογική υποστήριξη
ΗΠΙΑ SCORAD <20	Κορτικοστεροειδή τοπικά, αναστολείς καλσινευρίνης τοπικά, αντισηπτικά
ΒΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	Προγράμματα εκπαίδευσης, ενυδατικά μέσα, ελαιώδη αφρόλουτρα, αποφυγή επιβεβαιωμένων αλλεργιογόνων

*Σε κάθε φάση, μπορεί να χρησιμοποιηθούν περισσότερες θεραπευτικές επιλογές
*Σε περίπτωση επιλοΐμωξης πρέπει να προστεθούν αντισηπτικά/αντιβιοτικά
*Επί μη ανταποκρινόμενης στη θεραπεία νόσου, η συμμόρφωση και η σωστή διάγνωση πρέπει να επανεκτιμηθούν

A.5.8. Κλινική πορεία – επιπλοκές

Η ΑΔ ακολουθεί μια χρόνια υποτροπιάζουσα πορεία. Οι ασθενείς με ήπια νόσο μπορεί να παρουσιάσουν εξάρσεις με αυτόματη ύφεση, αλλά οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΑΔ παρουσιάζουν εξάρσεις που χρήζουν φαρμακευτικής αγωγής.

Η έναρξη της ΑΔ συνήθως γίνεται πριν τα 5 έτη και μάλιστα το 60% κατά τη βρεφική ηλικία (<1 έτους) (Weidinger and Novak, 2016; Eichenfield *et al*, 2014) με ίση περίπου επίπτωση στα δύο φύλα (DaVeiga, 2012).

Στην πλειοψηφία των παιδιών (περίπου 70%) η ΑΔ υποχωρεί πριν την εφηβεία και το 80% περίπου φαίνεται ότι παρουσιάζει ήπιας βαρύτητας νόσο (Weidinger and Novak, 2016). Μια μετα-ανάλυση που έγινε από τους Kim *et al* το 2016 έδειξε ότι μόνο το 20% των παιδιών με ΑΔ είχαν συμπτώματα 8 χρόνια μετά την έναρξη της (Kim *et al*, 2016).

Το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, η πρόωμη έναρξη, η βαρύτητα της νόσου και η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα για επιμονή της ΑΔ (Weidinger and Novak, 2016).

Οι ασθενείς με ΑΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη βακτηριακών και ιογενών δερματικών λοιμώξεων. Φαίνεται ότι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος αποικίζει το 80-100% των ασθενών, επομένως πολύ συχνά οι βλάβες της ΑΔ επιμολύνονται, ιδίως σε φάση έξαρσης της νόσου (Huang *et al*, 2009). Η λοίμωξη από MRSA (χρυσίζων σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στη μεθικιλίνη) δε φαίνεται να είναι συνήθης στα παιδιά με ΑΔ (Balma-Mena *et al*, 2011; Huang *et al* 2009). Ο σταφυλόκοκκος παράγει υπεραντιγονικές τοξίνες οι οποίες ενεργοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα, οδηγούν στην παραγωγή IgE αντισταφυλοκοκκικών αντισωμάτων και αυξάνουν την έκφραση της IL-31 που προκαλεί κνησμό (Cornelissen *et al*, 2012). Ο ξεσμός διευκολύνει τη διείσδυση του σταφυλόκοκκου στο δέρμα και η αυξημένη ποσότητα κεραμιδάσης που παράγεται από αυτόν έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω διαταραχή του δερματικού φραγμού. Επιπλέον, η παραγωγή υπεραντιγόνων αυξάνει την έκφραση επιπλέον υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών που δεν δεσμεύουν τα τοπικά

κορτικοστεροειδή με αποτέλεσμα την αντοχή στη θεραπεία (Schlievert *et al*, 2008). Επίσης, η δημιουργία βιομεμβράνης από τον σταφυλόκοκκο προκαλεί απόφραξη των πόρων των ιδρωτοποιών αδένων που οδηγεί σε φλεγμονή και κνησμό (Allen *et al*, 2014).

Ο ιός του απλού έρπητα (HSV) επίσης προσβάλλει τα παιδιά με ΑΔ. Είναι σπάνια επιπλοκή και αφορά λιγότερο από το 3% των παιδιών με ΑΔ. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες φαίνεται να είναι: η σοβαρή νόσος, τα υψηλά επίπεδα IgE στον ορό και το θετικό ιστορικό ατοπίας (βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, τροφική αλλεργία) (Leung, 2013). Η γενικευμένη λοίμωξη από τον ιό του έρπητα (eczema herpeticum) αποτελεί δυνητικά σοβαρή επιπλοκή της ΑΔ και χρήζει άμεσης αντιμετώπισης με ακυκλοβίρη ή βαλακυκλοβίρη που συνήθως χορηγούνται ενδοφλέβια (Ong and Leung, 2016). Εμφανίζεται με πολλαπλές φουσαλίδες, πυρετό και λεμφαδενίτιδα, ενώ πιθανές επιπλοκές είναι η κερατοεπιπεφυκίτιδα, η μηνιγγίτιδα και η εγκεφαλίτιδα. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η πρώιμη έναρξη ΑΔ, η σοβαρή και η ατελώς θεραπευθείσα ΑΔ, η ανεπάρκεια της φιλαγγρίνης και τα υψηλά επίπεδα ολικής IgE ορού (Wollenberg *et al*, 2003). Η θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο της λοίμωξης, σε αντίθεση με τους αναστολείς της καλσινευρίνης που σε περίπτωση λοίμωξης από τον ιό του απλού έρπητα θα πρέπει η χρήση τους να διακόπτεται άμεσα (Wollenberg, 2012).

Το στέλεχος του ιού Coxsackie A6 προκαλεί άτυπες μορφές λοίμωξης κυρίως στα παιδιά με ενεργείς βλάβες από την ΑΔ ιδίως στον κορμό και τα άκρα. Στο έκζεμα coxsackium οι βλάβες είναι πιο εκτεταμένες κι εντοπίζονται σε περιοχές του δέρματος που είναι ήδη προσβεβλημένες από την ΑΔ (Neri *et al*, 2016). Η θεραπεία είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει τοπικά κορτικοστεροειδή και υγρά επιθέματα (Lynch *et al*, 2015; Johnson *et al*, 2014).

A.5.9. Συννοσηρότητες

Σε ασθενείς με ΑΔ, εκτός από την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης άλλων αλλεργικών νοσημάτων, όπως αλλεργική ρινίτιδα, βρογχικό άσθμα και τροφικές αλλεργίες, παρατηρούνται συχνά και άλλα νοσήματα.

Αναλυτικότερα, οι ασθενείς με ΑΔ παρουσιάζουν σε ποσοστό 10-30% ιχθύαση (Bremmer *et al*, 2008; Tay *et al*, 2002), καθώς και οφθαλμικές παθήσεις όπως η ατοπική κερατοεπιπεφυκίτιδα στους ενήλικες και η εαρινή

κερατοεπιπεφυκίτιδα στα παιδιά που διαμένουν σε θερμά και ξηρά κλίματα. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα αποτελούν ο κνησμός και το αίσθημα καύσου στους οφθαλμούς, η δακρύρροια και οι βλεννώδεις εκκρίσεις, ενώ στις πιθανές επιπλοκές περιλαμβάνονται ο κερατόκωνος, η κερατίτιδα και η βλεφαρίτιδα (Pattnaik *and* Acharya, 2015; Chen *et al*, 2014).

Έχει παρατηρηθεί επίσης συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο με την ΑΔ, αν και τα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνών είναι αντιφατικά και οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι (Silverberg *et al*, 2015; Zhang *et al*, 2015).

Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά με ατοπία, συμπεριλαμβανομένης και της ΑΔ, βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος αναιμίας (Drury *et al*, 2016), χωρίς να είναι εξακριβωμένο αν η αναιμία στα παιδιά αυτά οφείλεται σε χρόνια φλεγμονή ή σε υποσιτισμό λόγω των διατροφικών περιορισμών στους οποίους υποβάλλονται όταν υπάρχει η υποψία τροφικής αλλεργίας.

Επιπλέον, υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις ότι το σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής, η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές παρουσιάζονται πιο συχνά στα παιδιά και στους ενήλικες με ΑΔ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Yaghmaie *et al*, 2013; Lewis-Jones, 2006), κάτι που φαίνεται να συσχετίζεται με παράγοντες όπως ο κνησμός, η έλλειψη ύπνου και η κοινωνική αμηχανία που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής (Slattery *et al*, 2011).

Τέλος, υπάρχουν στην βιβλιογραφία έρευνες που αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο λεμφώματος σε ασθενείς με ΑΔ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Arana *et al*, 2010; Vajdic *et al*, 2009), χωρίς ωστόσο να μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα, κυρίως λόγω της ετερογένειας των ερευνών αυτών ως προς τον σχεδιασμό και τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν χρησιμοποιήσει.

A.6. Ατοπική πορεία

Οι ασθενείς με ΑΔ έχουν αυξημένη πιθανότητα έως και 80% να παρουσιάσουν αλλεργική ρινίτιδα ή/και βρογχικό άσθμα στην πορεία (Eichenfield *et al*, 2003). Ο όρος «ατοπική πορεία» αναφέρεται σε αυτή την αλληλουχία των παθήσεων. Ο «κοινός παρανομαστής» αυτών των νοσημάτων φαίνεται να είναι η παραγωγή IgE αντισωμάτων (ατοπία) έναντι κοινών

περιβαλλοντικών αλλεργιογόνων (Tan and Corren, 2011).

A.6.1. Επιδημιολογικά δεδομένα

Χρονική αλληλουχία «ατοπικής πορείας» - προδιαθεσικοί παράγοντες

Συνήθως η ΑΔ προηγείται της αλλεργικής ρινίτιδας και του βρογχικού άσθματος, αλλά κάποιες φορές η «ατοπική πορεία» δεν έχει αυτή τη συγκεκριμένη αλληλουχία γεγονότων, με την ΑΔ να πρωτοεμφανίζεται αργότερα, στην ενήλικη ζωή (Burgess *et al*, 2008).

Η εμφάνιση ΑΔ και τροφικής αλλεργίας αφορά κυρίως στη βρεφική-προσχολική ηλικία, σε αντίθεση με την αναπνευστική αλλεργία που αφορά παιδιά σχολικής-εφηβικής ηλικίας (Zheng *et al*, 2011; Ker *et al*, 2009).

Η πρώτη μελέτη κοόρτης που ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ ΑΔ πρώιμης έναρξης και βρογχικού άσθματος στο μέλλον ήταν από τους Horwood *et al* το 1985, όπου βρέθηκε ότι η έναρξη της ΑΔ στον 1^ο χρόνο ζωής ήταν παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση βρογχικού άσθματος στην ηλικία των 6 ετών (Horwood *et al*, 1985). Έκτοτε, πολλές προοπτικές μελέτες υποστήριξαν τη συσχέτιση της ΑΔ με την «ατοπική πορεία» (Carlsten *et al*, 2013; Saunes *et al*, 2012; von Kobyletzki *et al*, 2012; Arshad *et al*, 2005; Leynaert *et al*, 2004; Martinez *et al*, 1995).

Σε γενικές γραμμές, φαίνεται ότι η ΑΔ πρώιμης έναρξης, η εμμένουσα και ανθεκτική στη θεραπεία, πιθανόν συσχετίζονται με την εμφάνιση της «ατοπικής πορείας» (Amat *et al*, 2018). Μια μελέτη κοόρτης που περιλάμβανε σχεδόν 4000 παιδιά με τουλάχιστον 3 χρόνια παρακολούθησης διαπίστωσε ότι η επίπτωση της εποχιακής αλλεργίας/ βρογχικού άσθματος κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν υψηλότερη μεταξύ των παιδιών που είχαν έναρξη ΑΔ κατά τα πρώτα 2 χρόνια ζωής, σε σχέση με εκείνα που είχαν έναρξη αργότερα, 3 - 7 ή 8 - 17 ετών (39, 32 και 30%, αντίστοιχα) (Wan *et al*, 2017). Οι Lowe *et al* το 2007 διεξάγοντας μια μελέτη κοόρτης με 552 παιδιά με οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, έδειξαν ότι τα παιδιά με ΑΔ στους πρώτους 6 μήνες ζωής είχαν αυξημένη πιθανότητα για ευαισθητοποίηση έως την ηλικία των 2 ετών (Lowe *et al*, 2007). Επίσης, τα βρέφη με πρώιμη έναρξη ΑΔ πριν τους 3 μήνες ζωής και εκείνα με πιο σοβαρή νόσο είχαν ακόμα μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης αλλεργίας. Σε μια άλλη μελέτη με 834 βρέφη βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της

σοβαρής ΑΔ ή/και της αλλεργίας στο αυγό, με την ευαισθητοποίηση στο φιστίκι (Du Toit *et al*, 2013).

Σύμφωνα με προοπτικές μελέτες κοόρτης, κατά τη βρεφική ηλικία η ευαισθητοποίηση αφορά μόνο ένα αλλεργιογόνο (συνήθως τροφικό) (Chiu *et al*, 2014; Kjaer *et al*, 2009), ενώ σε μεγαλύτερα παιδιά είναι συχνή και η ευαισθητοποίηση σε πολλαπλά αλλεργιογόνα, με αύξηση των εισπνεόμενων αλλεργιογόνων και μείωση των τροφικών αλλεργιογόνων (de Jong *et al*, 2011):

Επιπλέον, σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση των van der Hulst *et al*, τα παιδιά με ΑΔ τα τέσσερα πρώτα χρόνια της ζωής τους, έχουν διπλάσια σχετική πιθανότητα από αυτά που δεν έχουν ΑΔ για εκδήλωση βρογχικού άσθματος στην ηλικία των 6 ετών και άνω, όμως τελικά μόνο 1 στα 3 παιδιά με ΑΔ θα εμφανίσει άσθμα, με τον επιπολασμό του άσθματος να προσεγγίζει το 30% στα παιδιά με ΑΔ (van der Hulst *et al*, 2007).

Τέλος, μια έρευνα από τους Ricci *et al* ανέδειξε ότι η ύπαρξη ευαισθητοποίησης στο αυγό στα παιδιά με ΑΔ, συσχετιζόταν με δυσκολότερη ύφεση της νόσου και με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος και ρινίτιδας-επιπεφυκίτιδας. Επίσης, η αναδρομική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου και η συσχέτιση τους με τις συνακόλουθες αλλεργικές παθήσεις έδειξε ότι η ευαισθητοποίηση στο αυγό, η σοβαρότητα της ΑΔ και η εμφάνιση ρινίτιδας-επιπεφυκίτιδας συσχετιζόνταν θετικά με την ανάπτυξη άσθματος (Ricci *et al*, 2006).

Αιτιολογική συσχέτιση

Η θεωρία της αιτιολογικής συσχέτισης ΑΔ και τροφικής ευαισθητοποίησης/αλλεργίας υποστηρίχθηκε από τους Tsakok *et al* σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση του 2016, στην οποία διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ΑΔ, και τροφικής ευαισθητοποίησης/αλλεργίας, ενώ η σοβαρότητα και χρονιότητα της ΑΔ συσχετίσθηκε ιδιαίτερα με την εμφάνιση τροφικής αλλεργίας. Φάνηκε επίσης, πως η ευαισθητοποίηση σε τροφές συνήθως έπεται της εμφάνισης της ΑΔ, αποτελώντας επιπλέον ένδειξη της αιτιολογικής συσχέτισης ανάμεσα στις δύο αυτές οντότητες (Tsakok *et al*, 2016).

Αντίθετα με τη θεωρία της αιτιολογικής συσχέτισης είναι τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης από τους Illi *et al* (German Multicenter Atopy Study), που παρακολούθησε 1314 παιδιά από την γέννηση

μέχρι την ηλικία των 7 ετών, όπου θεωρήθηκε πως η ΑΔ δεν είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση βρογχικού άσθματος, αλλά ότι ο συριγμός εμφανίζεται νωρίτερα ή ταυτόχρονα με την εμφάνιση της ΑΔ. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η πρόωμη έναρξη συριγμού και η αλλεργική ευαισθητοποίηση αποτελούσαν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση συριγμού κατά την σχολική ηλικία, ανεξαρτήτως της παρουσίας ΑΔ. Αντίθετα, η πρόωμη έναρξη ΑΔ, χωρίς όμως την παρουσία αυτών των παραγόντων, δηλαδή πρόωμη έναρξη συριγμού και αλλεργική ευαισθητοποίηση, δεν αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για την μετέπειτα εμφάνιση συριγμού ή βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (Pill *et al*, 2004).

A.6.2. Παθοφυσιολογία

Γονιδιακές μελέτες έχουν υποδείξει έναν παθοφυσιολογικό μηχανισμό για τη συσχέτιση της ΑΔ με το βρογχικό άσθμα. Οι δύο αυτές νόσοι δε φαίνεται να έχουν κοινούς γονιδιακούς τόπους, παρόλα αυτά, οι πρωτεΐνες που εκφράζονται από αυτούς τους γονιδιακούς τόπους εντοπίζονται κυρίως στους επιθηλιακούς ιστούς (van der Hulst *et al*, 2007).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η περιβαλλοντική έκθεση σε τροφικά αλλεργιογόνα μέσω ενός διαταραγμένου φραγμού είναι ένας πιθανός μηχανισμός τροφικής ευαισθητοποίησης και αλλεργίας (Brough *et al*, 2014; Bartnikas *et al*, 2013). Σε μία μελέτη 512 παιδιών ηλικίας < 15 μηνών με ιστορικό ΑΔ, η έκθεση σε οικιακή σκόνη που περιέχει ίχνη φιστικιού συσχετίστηκε με διπλάσιο κίνδυνο ευαισθητοποίησης/ αλλεργίας στο φιστίκι (Brough *et al*, 2015). Σε μια μελέτη κοόρτης που συμπεριέλαβε 4453 βρέφη, φάνηκε ότι τα βρέφη με ΑΔ είχαν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν αλλεργία στο αυγό και 11 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν αλλεργία στο φιστίκι (επιβεβαιωμένες με δοκιμασία πρόκλησης) στο 1^ο έτος ζωής, σε σχέση με αυτά που δεν είχαν ΑΔ (Martin *et al*, 2015).

Σε μια άλλη μελέτη που έγινε από τους Kelleher *et al* συμπεριελήφθησαν 1260 παιδιά και βρέθηκε ότι εκείνα με αυξημένη διαδερμική απώλεια ύδατος, ακόμα και αν δεν είχαν εκδηλώσει ακόμα ΑΔ, είχαν τετραπλάσιο κίνδυνο για τροφική αλλεργία σε σχέση με εκείνα που δεν είχαν (Kelleher *et al*, 2016).

Η είσοδος αυτή των αλλεργιογόνων, θεωρείται ότι οδηγεί στην διαδερμική ευαισθητοποίηση και κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει τη συσχέτιση

ευαισθητοποίησης σε μικρά παιδιά με ΑΔ, με τη μετέπειτα εμφάνιση βρογχικού άσθματος (Lodge *et al*, 2011; Filipiak-Pittroff *et al*, 2011; Marenholz *et al*, 2009; Warner *et al*, 2001).

Η θεωρία της διαδερμικής ευαισθητοποίησης μελετήθηκε και σε μία μελέτη κοόρτης στη Μ. Βρετανία η οποία ανέδειξε μια ανεξάρτητη συσχέτιση της αλλεργίας στο φιστίκι με τη χρήση τοπικών δερματικών σκευασμάτων που περιείχαν φιστικέλαιο, υποστηρίζοντας ότι μπορεί να γίνει ευαισθητοποίηση στην πρωτεΐνη του φιστικιού μέσω του δέρματος που φλεγμαίνει (Lack *et al*, 2003).

Μια άλλη θεωρία σχετικά με την παθοφυσιολογία της «ατοπικής πορείας» είναι ότι η παραγωγή της θυμικής λεμφοποιητίνης, η οποία είναι μια κυτταροκίνη τύπου IL-7 (keratinocyte-produced thymic stromal lymphopoietin-TSLP), πυροδοτείται από χρόνια βλάβη του δέρματος, μικροβιακή επιμόλυνση και φλεγμονή και φαίνεται ότι συνδέει την ΑΔ με το βρογχικό άσθμα. Μελέτες που έγιναν σε ποντίκια έδειξαν ότι η αύξηση της TSLP στον ορό οδηγεί σε βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, ακόμα κι αν απουσιάζει η διαδερμική ευαισθητοποίηση (Demehri *et al*, 2009).

A.6.3. Πρόληψη

Πρωτογενής πρόληψη

Φαίνεται από μελέτες ότι η προσπάθεια για βελτίωση της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού μπορεί να μειώσει τη διαδερμική είσοδο αλλεργιογόνων και να αποτρέψει την περαιτέρω ευαισθητοποίηση και εξέλιξη της «ατοπικής πορείας», ιδιαίτερα σε παιδιά με θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας (Lowe *et al*, 2018; Zhu *et al*, 2018; Heimall and Spergel, 2012).

Αν θεωρηθεί ότι η διαδερμική ευαισθητοποίηση οδηγεί σε εμφάνιση βρογχικού άσθματος, πιθανολογείται ότι η περιποίηση του δέρματος σε βρέφη μη ευαισθητοποιημένα, μπορεί να προλαμβάνει την εξέλιξη αυτή (Simpson *et al*, 2010).

Μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη από μια ομάδα ερευνητών από τη Μεγάλη Βρετανία και τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής συμπεριέλαβε 124 βρέφη με οικογενειακό ιστορικό ατοπίας και συνέκρινε την ομάδα που έκανε χρήση ενυδατικών μέσων από την πρώιμη νεογνική ηλικία έως την ηλικία των 6 μηνών, με την ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα της ενυδάτωσης, η αθροιστική

συχνότητα εμφάνισης ΑΔ στην ηλικία των 6 μηνών ήταν υποδιπλάσια της συχνότητας στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος = 0,50; 95% CI 0,28 – 0,90) (Simpson *et al*, 2014). Μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη αφορούσε 59 βρέφη με αυξημένο κίνδυνο για ατοπία και συνέκρινε την ομάδα που εφαρμόζε καθημερινή ενυδάτωση κατά τις πρώτες 32 εβδομάδες ζωής με ομάδα ελέγχου, υποδεικνύοντας ότι μειώνεται στατιστικά σημαντικά η πιθανότητα για ΑΔ, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ευαισθητοποίηση (Horimukai *et al*, 2014). Μια τρίτη τυχαιοποιημένη μελέτη (80 βρέφη) που χρησιμοποίησε ενυδατικό μέσο εμπλουτισμένο με κεραμίδια 2 φορές την ημέρα για τους πρώτους 6 μήνες ζωής, έδειξε μειωμένη εμφάνιση ΑΔ και τροφικής ευαισθητοποίησης (διαπίστωση μέσω SPTs) στους 12 μήνες ζωής (Lowe *et al*, 2018).

Σχετικά με την εισαγωγή πιθανών αλλεργιογόνων τροφών στο διαιτολόγιο του βρέφους, κατά τη διάρκεια αυτής της δεκαετίας έχει παρατηρηθεί μια στροφή της βιβλιογραφίας υπέρ της πρώιμης έναρξης, προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα τροφικής αλλεργίας με βάση κλινικο - επιδημιολογικά δεδομένα, σε αντίθεση με προηγούμενα δεδομένα που έδειχναν ότι είναι σκόπιμο να γίνεται καθυστέρηση της έναρξης αυτών των πιθανών αλλεργιογόνων τροφών (Koplin *et al*, 2010; Agostoni *et al*, 2008; Du Toit *et al*, 2008; Greer *et al*, 2008; Host *et al*, 2008). Ειδικά η πρώιμη εισαγωγή του φιστικιού και του αυγού έχει βρεθεί ότι πιθανόν ωφελεί, με βάση τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν γίνει (Fleischer *et al*, 2015). Ο ισχυρισμός ότι η πρώιμη έναρξη των τροφών πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο για τροφική αλλεργία βασίστηκε στο μηχανισμό της διαδερμικής ευαισθητοποίησης σε παιδιά με ΑΔ (Natsume *and* Ohya, 2018). Παρόλα αυτά, οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) το 2014 αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ακόμα είτε για την καθυστέρηση είτε για την πρώιμη έναρξη πιθανών αλλεργιογόνων τροφών στα βρέφη, όπως αυγό και φιστίκι (Muraro *et al*, 2014).

Επιπλέον, μια άλλη πρόταση για την πρόληψη της «ατοπικής πορείας» είναι η χρήση των προ- και πρεβιοτικών (del Giudice *et al*, 2006; Thomas *et al*, 2010). Τα προ- και πρεβιοτικά φάνηκε να υπόσχονται πολλά για τη θεραπεία και πρόληψη της ΑΔ και κάποιες μελέτες έχουν δείξει θετική επίδραση στην πρόληψη της ΑΔ σε παιδιά υψηλού κινδύνου για ατοπία. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία (Boyle

et al, 2008; Betsi *et al*, 2008).

Άλλες προτάσεις για πρωτογενή πρόληψη της ΑΔ και συνεπώς της «ατοπικής πορείας» είναι: η τροποποίηση της διατροφής του βρέφους (σίτιση με γάλα με εκτενώς ή μερικώς υδρολυμένη ορολευκωματίνη ή καζεΐνη) και της μητέρας που θηλάζει (αποφυγή πιθανώς αλλεργιογόνων ουσιών) και η αύξηση πρόσληψης λιπαρών οξέων, όμως επίσης δεν έχει αποδειχθεί η αξία τους (Kramer and Kakuma, 2014; Gamboni *et al*, 2013; Lowe *et al*, 2013; Matheson *et al*, 2012; Du Toit *et al*, 2008).

Τέλος, ο ρόλος της επάρκειας της βιταμίνης D σε σχέση με την εμφάνιση αλλεργίας, δεν έχει διευκρινισθεί επαρκώς από τις έως τώρα διεξαχθείσες μελέτες (Allen *et al*, 2013; Wjst, 2012).

Δευτερογενής πρόληψη

Η δευτερογενής πρόληψη αφορά την έγκαιρη αντιμετώπιση της ΑΔ που έχει ήδη εκδηλωθεί, η οποία πιθανόν να επιδρά θετικά στην πρόληψη της περαιτέρω εκδήλωσης των άλλων αλλεργικών νοσημάτων της «ατοπικής πορείας». Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει αυτή την επίδραση.

Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 3 ετών που μελέτησε 1100 βρέφη με ΑΔ δεν ανέδειξε μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης βρογχικού άσθματος ή αλλεργικής ρινίτιδας σε παιδιά που έλαβαν pimecrolimus σε σχέση με αυτά που έλαβαν placebo (Schneider *et al*, 2016).

Η μελέτη Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) Study αναφέρει ότι τα παιδιά με πρόωμη έναρξη ΑΔ με ευαισθητοποίηση στη γύρη γρασιδιού και στα ακάρεα της οικιακής σκόνης που έλαβαν για 18 μήνες H1-αντιισταμινικό (σετιριζίνη) φαίνεται να είχαν μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση βρογχικού άσθματος (Warner *et al*, 2001).

Επίσης, περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η έκθεση σε τρίχωμα ζώων και ο παιδικός σταθμός πιθανόν να έχουν σχέση με την εμφάνιση αλλεργικής ρινίτιδας και βρογχικού άσθματος σε παιδιά με ΑΔ (Gustafsson *et al*, 2000; Ricci *et al*, 2006; Gaffin *et al*, 2012). Συγκεκριμένα, οι Gaffin *et al* μελέτησαν 299 παιδιά με ΑΔ και οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας ώστε να διερευνήσουν τυχόν συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα και την εμφάνιση άσθματος. Διαπίστωσαν ότι η έκθεση σε σκύλο, ποντίκι, αρουραίο και κατσαρίδα δεν επηρεάζει σημαντικά την εμφάνιση άσθματος, ενώ η έκθεση σε

γάτα και η συμμετοχή σε πρόγραμμα παιδικού σταθμού φαίνεται ότι μειώνουν την πιθανότητα ανάπτυξης άσθματος στην πρώιμη παιδική ηλικία και μάλιστα η συμμετοχή σε πρόγραμμα παιδικού σταθμού μείωνε κατά πολύ τον κίνδυνο για ανάπτυξη άσθματος (Gaffin *et al*, 2012).

Τέλος, οι Gustafsson *et al* μελέτησαν 94 παιδιά με ΑΔ μέχρι την ηλικία των 7 ετών και διαπίστωσαν ότι το 43% ανέπτυξε άσθμα και το 45% αλλεργική ρινίτιδα. Ο κίνδυνος ανάπτυξης άσθματος συσχετίστηκε με το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, ενώ η πρώιμη έναρξη ΑΔ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ευαισθητοποίησης σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και εμφάνιση κνιδωτικού εξανθήματος. Οι πρώιμες αλλεργικές αντιδράσεις σε τροφές συσχετίστηκαν με ευαισθητοποίηση τόσο σε τροφικά όσο και σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, αλλεργική ρινίτιδα και κνίδωση. Η αυξημένη διάρκεια εμπυρέτου των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, κατά την περίοδο καταγραφής τους, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αλλεργικής ρινίτιδας και κνίδωσης. Συμπερασματικά, η έρευνα αυτή επιβεβαιώνει τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας σε παιδιά με ΑΔ και αναδεικνύει ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη άλλων αλλεργικών νοσημάτων ή για την ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα, το οικογενειακό ιστορικό ΑΔ, την ηλικία έναρξης και τη σοβαρότητα της ΑΔ, τις πρώιμες αλλεργικές αντιδράσεις σε τροφές και την ευαισθησία στις λοιμώξεις (Gustafsson *et al*, 2000).

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1. Σκοπός της μελέτης

Ο πρωτεύων σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή της IgE ευαισθητοποίησης στα τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με ΑΔ στη Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος» του Π.Γ.Ν. «Αττικών».

Δευτερεύων σκοπός της μελέτης ήταν η ανάδειξη συσχετίσεων μεταξύ ευαισθητοποιημένων και μη ευαισθητοποιημένων παιδιών ως προς σημαντικές κλινικές, περιβαλλοντικές και εργαστηριακές παραμέτρους.

B.2. Ασθενείς/Υλικά

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη παρατήρησης με αξιολόγηση του αρχειακού υλικού που είχε καταγραφεί κατά το διάστημα 1/2015-12/2017 από παιδιά ηλικίας έως και 5 ετών με ΑΔ που προσήλθαν για διερεύνηση πιθανής αλλεργίας στη Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος» του Π.Γ.Ν. «Αττικών». Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν: η ηλικία μικρότερη ή ίση των 5 ετών και η διάγνωση ΑΔ με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια κατά Hanifin and Rajka (Hanifin and Rajka, 1980). Ο έλεγχος ευαισθητοποίησης είχε συστηθεί σε όλα τα παιδιά με ΑΔ, ανεξαρτήτως βαρύτητας και ατομικού – οικογενειακού ιστορικού.

B.3. Μεθοδολογία

Οι γονείς των παιδιών ενημερώθηκαν ότι το ιατρικό ιστορικό των παιδιών τους θα χρησιμοποιηθεί για σκοπό επιστημονικής έρευνας. Αφού διαβεβαιώθηκαν ότι θα τηρηθεί η ανωνυμία τους, έδωσαν τη συγκατάθεση τους για να συμπεριληφθούν στη μελέτη.

Η συλλογή και καταγραφή των ιατρικών δεδομένων είχε πραγματοποιηθεί από κλινικούς ιατρούς, ειδικευμένους και ειδικευόμενους Αλλεργιολογίας που υπηρετούσαν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο “Αττικών”, στα πλαίσια της καθημερινής κλινικής πρακτικής, με βάση τους ισχύοντες κώδικες ηθικής και δεοντολογίας και τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές που αφορούσαν τη διαγνωστική προσπέλαση παιδιών με ΑΔ.

Τα δεδομένα που καταγράφηκαν ήταν: τα δημογραφικά στοιχεία (ηλικία,

φύλο), η χρονική διάρκεια του θηλασμού (<6 μήνες, >6 μήνες), το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας (τροφική αλλεργία, ατοπική δερματίτιδα, βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα), το ατομικό ιστορικό που συσχετιζόταν με την «ατοπική πορεία» (διαλείπουσα ή εμμένουσα ρινίτιδα και συριγμός/ βρογχικό άσθμα). και η βαρύτητα της ΑΔ, η οποία είχε αξιολογηθεί με βάση την κλίμακα SCORAD, (<25 για την ήπια, 25-50 για τη μέτρια και >50 για τη σοβαρή ΑΔ) (Oranje *et al*, 2007).

Σε όλα τα παιδιά με ΑΔ, είχε πραγματοποιηθεί έλεγχος για ανίχνευση IgE ευαισθητοποιήσεων στα μείζονα τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, είτε *in vivo* με δερματικές δοκιμασίες νυγμού (skin prick tests, SPTs) είτε/και *in vitro* με τον ποσοτικό προσδιορισμό των ειδικών IgE (RAST) στον ορό.

Όσον αφορά στις δερματικές δοκιμασίες, αυτές είχαν διενεργηθεί από τους ιατρούς της Μονάδας Αλλεργιολογίας και τα τροφικά αλλεργιογόνα τα οποία είχαν ελεγχθεί ήταν τα εξής (Alyostal® Prick 100 IR/mL, Stallergenes, Antony Cedex, France) (Πίνακας 6) :

Πίνακας 6. Κύρια τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα που ελέγχθηκαν με SPT/RAST

ΤΡΟΦΙΚΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ	ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ
Ροδάκινο	<i>D.pteronyssinus</i> (ακάρεα οικιακής σκόνης)
Φιστίκι αράπικο	<i>D.farinae</i> (ακάρεα οικιακής σκόνης)
Φουντούκι	Επιθήλιο σκύλου
Καρύδι	Επιθήλιο γάτας
Αμύγδαλο	Αρτεμισία
Βακαλάος	Γύρεις αγρωστωδών
Δημητριακά	Παριετάρια
Σόγια	Γύρη ελιάς
Αυγό ολικό	Γύρη κυπαρισσιού
Γάλα αγελάδος	Μύκητας αλτερνάρια
Κάσιους	

Επιπλέον, είχαν προστεθεί κάποια ακόμα αλλεργιογόνα, όπου υπήρχε ένδειξη ανάλογα με το αναφερόμενο κλινικό ιστορικό. Ως αρνητικός και θετικός μάρτυρας είχε χρησιμοποιηθεί φυσιολογικός ορός και 10mg/mL διϋδροχλωρικής ισταμίνης (Stallergenes, Antony Cedex France), αντίστοιχα. Η αξιολόγηση της αντίδρασης είχε γίνει από τους ιατρούς της Μονάδας μετά από 15 λεπτά από τον νυγμό και θετική θεωρήθηκε η αντίδραση όπου το μέγεθος του πομφού ήταν >3mm, συγκριτικά με τον αρνητικό μάρτυρα.

Κάποια παιδιά που δεν είχαν συνεργαστεί για τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών νυγμού, είτε οι γονείς τους είχαν αρνηθεί να υποβληθούν στη

συγκεκριμένη διαδικασία είχαν παραπεμφθεί για περαιτέρω έλεγχο με ποσοτικό προσδιορισμό των ειδικών IgE έναντι των μείζονων τροφικών και εισπνεόμενων αλλεργιογόνων στον ορό του αίματος. Οι συγκεκριμένες εξετάσεις είχαν συνταγογραφηθεί από τον θεράποντα ιατρό της Μονάδας και πραγματοποιήθηκαν σε εξωτερικό εργαστήριο. Ως θετικό αποτέλεσμα ευαισθητοποίησης θεωρήθηκε όταν η τιμή της ειδικής IgE στον ορό του ασθενούς, έναντι του αλλεργιογόνου ήταν $>0,35$ IU/ML (τάξη I).

Επίσης, έγινε καταγραφή του απόλυτου αριθμού των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα και προσδιορισμός της τιμής της ολικής ανοσοσφαιρίνης IgE στο αίμα. Ο συγκεκριμένος εργαστηριακός έλεγχος είχε συνταγογραφηθεί από τον θεράποντα ιατρό της Μονάδας και επίσης είχε πραγματοποιηθεί σε εξωτερικό εργαστήριο.

Για την αξιολόγηση της κλινικής σημασίας των ευαισθητοποιήσεων στα τροφικά αλλεργιογόνα, είχε διενεργηθεί δοκιμασία πρόκλησης. Οι γονείς των παιδιών που θα έκαναν δοκιμασία πρόκλησης είχαν ενημερωθεί για τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της δοκιμασίας και είχαν υπογράψει έντυπο συγκατάθεσης. Ανοιχτή δοκιμασία πρόκλησης σε τροφικά αλλεργιογόνα είχε πραγματοποιηθεί στις ακόλουθες περιπτώσεις: α) σε παιδιά μη ευαισθητοποιημένα μεν σε κάποιο τρόφιμο, αλλά με ιστορικό πιθανής αλλεργικής αντίδρασης άμεσου ή επιβραδυνόμενου τύπου σε αυτό και β) σε παιδιά με τεκμηριωμένη ευαισθητοποίηση σε τροφές που δεν είχαν όμως ακόμα εισαχθεί στο διαιτολόγιο τους. Πρόκληση δεν είχε γίνει στις ακόλουθες περιπτώσεις: α) όταν υπήρχαν υψηλοί τίτλοι ευαισθητοποίησης στο τρόφιμο, β) όταν υπήρχε θετικό ιστορικό πρόσφατης αντίδρασης στο τρόφιμο, το τελευταίο εξάμηνο και γ) όταν δεν υπήρχε η έγγραφη συγκατάθεση του γονέα. Η πρόκληση ήταν ανοιχτού τύπου, γινόταν ενδονοσοκομειακά από τους ιατρούς της Μονάδας, σύμφωνα με το πρωτόκολλο μίας ημέρας, το οποίο περιλάμβανε σταδιακή χορήγηση της συγκεκριμένης τροφής και παρακολούθηση για άμεσου τύπου αντίδραση. Επίσης, είχε ζητηθεί από τους γονείς των παιδιών να παρακολουθούν για επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και ιδιαίτερα για τυχόν επιδείνωση της ΑΔ (έως και 48-72 ώρες μετά).

Τέλος, για τους σκοπούς της μελέτης, καταγράφηκε αν η ανευρεθείσα ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα είχε κλινική σημασία με βάση το

αποτέλεσμα της δοκιμασίας πρόκλησης και το ιστορικό.

B.4. Ανάλυση και στατιστική επεξεργασία αποτελεσμάτων

Η στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το πρόγραμμα SPSS®, έκδοση 234;4. Η περιγραφική ανάλυση του δείγματος έγινε με τη χρήση εκατοστιαίων ποσοστών για τις κατηγορικές μεταβλητές και μέσης τιμής \pm τυπική απόκλιση (SD) ή διαμέσου (Q1: 1^ο τεταρτημόριο – Q3: 3^ο τεταρτημόριο) για τις κανονικά ή μη κανονικά κατανομημένες συνεχείς μεταβλητές, αντίστοιχα. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμή t (t-test) ή Mann-Whitney για τις συνεχείς μεταβλητές (ανάλογα με την κατανομή της μεταβλητής στον πληθυσμό ή βάσει του κεντρικού οριακού θεωρήματος χρησιμοποιήθηκε κατά περίπτωση παραμετρικό ή μη παραμετρικό τεστ), και με τη δοκιμή Chi-square ή Fisher για τις κατηγορικές μεταβλητές. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας προκαθορίστηκε στο α (alpha error) = 0,05.

B.5. Αποτελέσματα

B.5.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων

Συνολικά, 139 παιδιά (48,2% αγόρια), διάμεσης ηλικίας 2,72 έτη (Q1 25^ο εκατοστημόριο - Q3 75^ο εκατοστημόριο: 1,31 - 4,17 ετών) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και τα δημογραφικά στοιχεία τους παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Δημογραφικά στοιχεία του δείγματος (n=139)

Διάρθρωση ηλικία, έτη (Q1-Q3)	2,7 (1,3 – 4,1)
Φύλο (άρρεν), %	67/139 (48,2)
Θηλασμός, %	116/130 (89,0)
Διάρκεια θηλασμού, %	
<6 μήνες	68/116 (58,6)
>6 μήνες	48/116 (41,4)
Βαρύτητα Ατοπικής Δερματίτιδας, %	
Ήπια	130/139 (93,5)
Μέτρια	7/139 (5,0)
Σοβαρή	2/139 (1,4)
Οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, %	91/126 (72,2)
Διαλείπουσα/εμμένουσα ρινίτιδα, %	26/134 (19,4)
Συριγμός/Άσθμα, %	27/133 (20,3)
Ιστορικό αντίδρασης σε τροφή, %	28/130 (21,5)

Q₁ (1^ο τεταρτημόριο): το σημείο κάτω από το οποίο βρίσκεται το 25% των διατεταγμένων τιμών του δείγματος, Q₃ (3^ο τεταρτημόριο): το σημείο πάνω από το οποίο βρίσκεται το 25% των διατεταγμένων τιμών του δείγματος

Η πλειονότητα των παιδιών (130/139, 93%) παρουσίαζε ήπιας βαρύτητας ατοπική δερματίτιδα, ενώ οι 7/139 (5%) είχαν μέτρια και οι 2/139 (1,4%) σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Τα περισσότερα παιδιά 116/130 (89%) είχαν θηλάσει, με το 41,4% να αναφέρουν χρονική διάρκεια θηλασμού μεγαλύτερη από 6 μήνες και το 58,6% λιγότερο από 6 μήνες.

Από το ατομικό τους αναμνηστικό, τα 26/139 παιδιά (19,4%) ανέφεραν διαλείπουσα ή εμμένουσα ρινίτιδα, τα 27/139 (20,3%) συριγμό/ βρογχικό άσθμα, ενώ το 21,5% των ασθενών ανέφεραν κάποια αντίδραση μετά από λήψη συγκεκριμένου τροφίμου (εξάνθημα, εμέτους ή επιδείνωση της ατοπικής δερματίτιδας).

Ως προς το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, το 72,2% των παιδιών στη μελέτη ανέφερε ότι τουλάχιστον ένας α' βαθμού συγγενής είχε ιστορικό ατοπίας (αναπνευστική αλλεργία, ατοπική δερματίτιδα ή IgE μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία).

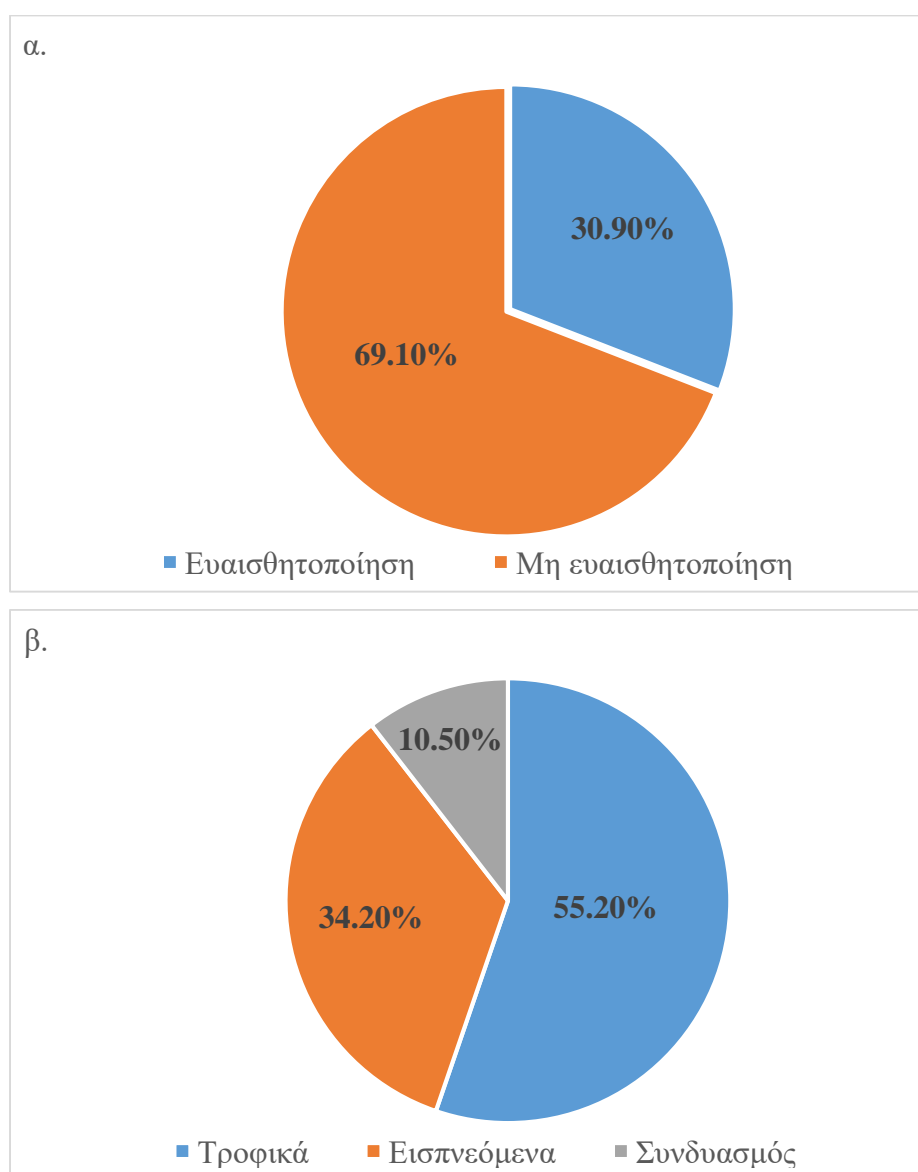
B.5.2. Ευαισθητοποίηση σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα

Από τα 139 παιδιά που καταγράφηκαν, 123 είχαν ελεγχθεί για ύπαρξη IgE ευαισθητοποίησης, ενώ 16 δεν είχαν προσέλθει για τον προγραμματισμένο έλεγχο. Σε 77 παιδιά (62,6%) ο έλεγχος της ευαισθητοποίησης στα τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα έγινε μέσω διενέργειας δερματικών δοκιμασιών

νυγμού, σε 22 (17,9%) παιδιά έγινε με τον ποσοτικό προσδιορισμό ειδικών IgE στον ορό και σε 22 παιδιά (17,9%) έγινε και με τις δύο μεθόδους.

IgE ευαισθητοποίηση σε τουλάχιστον ένα τροφικό ή εισπνεόμενο αλλεργιογόνο ανιχνεύθηκε στα 38 από τα 123 παιδιά της μελέτης (30,9%) και 50% αυτών των παιδιών (19/38) βρέθηκαν ευαισθητοποιημένα σε δύο ή περισσότερα αλλεργιογόνα.

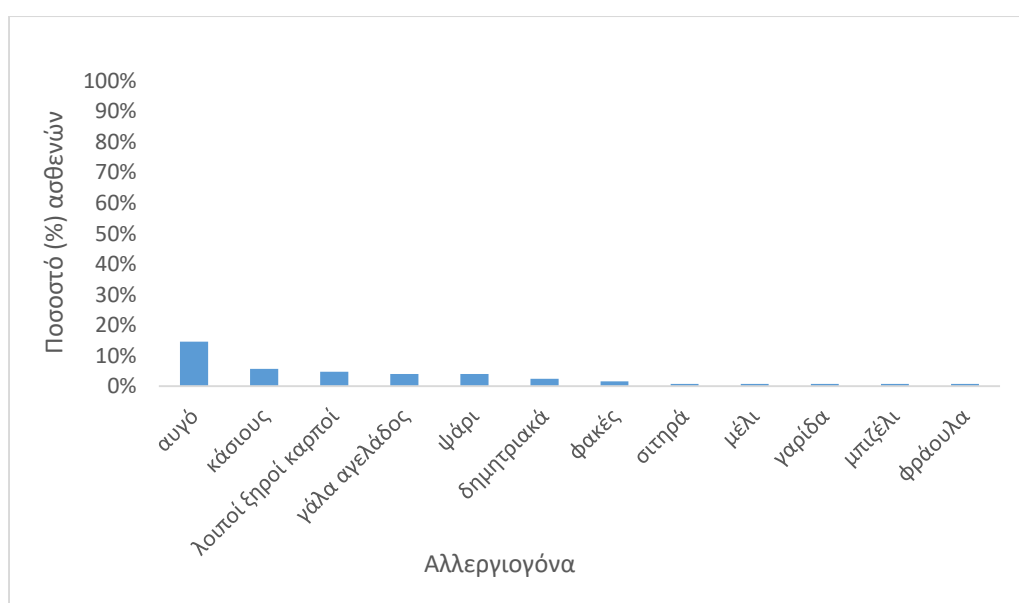
Ευαισθητοποιημένα σε τουλάχιστον ένα τροφικό αλλεργιογόνο βρέθηκαν 25 παιδιά (20,3%), σε τουλάχιστον ένα εισπνεόμενο αλλεργιογόνο 17 παιδιά (13,8%), ενώ 4 από τα παραπάνω παιδιά (3,2%) είχαν ευαισθητοποίηση και στις δυο κατηγορίες αλλεργιογόνων (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. IgE-ευαισθητοποίηση σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα.. Εκατοστιαία αναλογία (%) α) των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα στους οποίους βρέθηκε ευαισθητοποίηση σε τουλάχιστον ένα αλλεργιογόνο (n=123) και

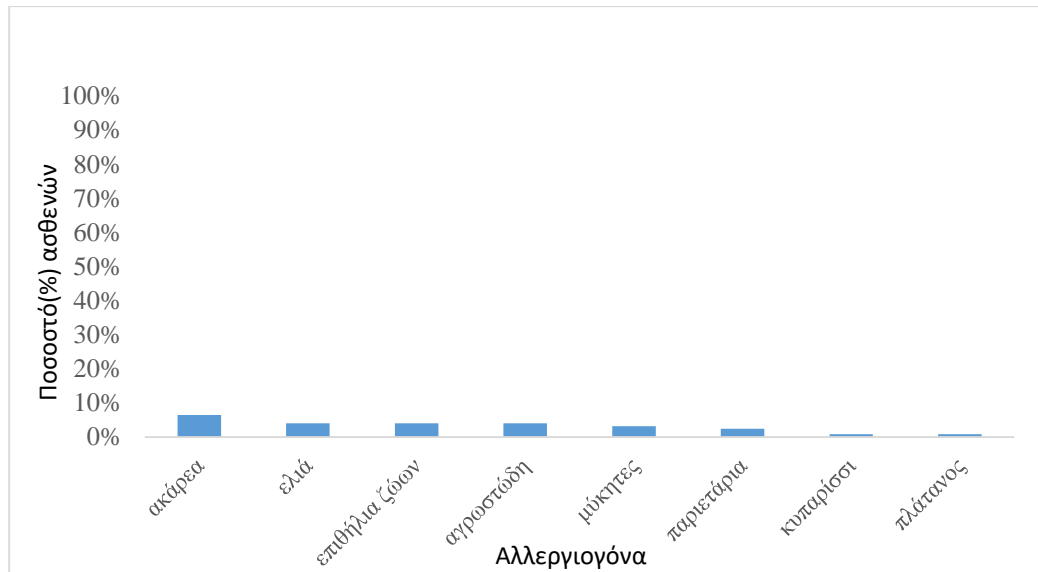
β) των ευαισθητοποιημένων σε αλλεργιογόνα παιδιών με ΑΔ που ήταν θετικά σε τροφικά αλλεργιογόνα, εισπνεόμενα ή συνδυασμό τους (n=38).

Τα συχνότερα τροφικά αλλεργιογόνα στα οποία ανιχνεύθηκε ευαισθητοποίηση ήταν (Εικόνα 3): το αυγό σε 18/123 παιδιά (14,6%), το κάσιους σε 7 παιδιά (5,7%), το γάλα αγελάδος σε 5 παιδιά (4%), το ψάρι σε 5 παιδιά (4%), ενώ 6 παιδιά (4,8%) είχαν ευαισθητοποίηση σε κάποιον από τους υπόλοιπους ξηρούς καρπούς, 3 παιδιά (2,4%) στα δημητριακά, 2 παιδιά (1,6%) στις φακές και από 1 παιδί (0,8%) είχε ευαισθητοποίηση στα σιτηρά, στο μέλι, στη γαρίδα, στον αρακά και στη φράουλα.



Εικόνα 3. Ποσοστά ευαισθητοποίησης στα επιμέρους τροφικά αλλεργιογόνα σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα (n=123).

Τα συχνότερα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα στα οποία βρέθηκε ευαισθητοποίηση ήταν τα ακάρεα της οικιακής σκόνης σε 8/123 παιδιά (6,5%), ακολουθούμενα από τη γύρη της ελιάς σε 5 παιδιά (4%), τα επιθήλια ζώων σε 5 παιδιά (4%) - 3 παιδιά στο σκύλο και 2 στη γάτα-, τα αγρωστώδη σε 5 παιδιά (4%), τους μύκητες σε 4 παιδιά (3,2%) - εκ των οποίων 3 στην αλτερνάρια και 1 στον ασπέργιλλο-, την παριετάρια σε 3 παιδιά (2,4%) και το κυπαρίσσι και τον πλάτανο (n=1 για το κάθε ένα) (Εικόνα 4).

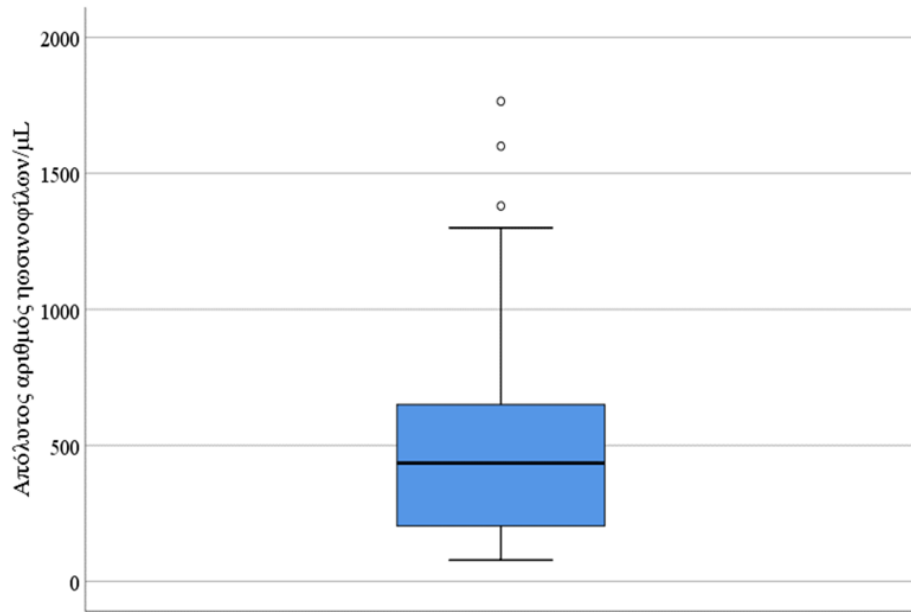


Εικόνα 4. Ποσοστά ευαισθητοποίησης στα επιμέρους εισπνεόμενα αλλεργιογόνα σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα (n=123).

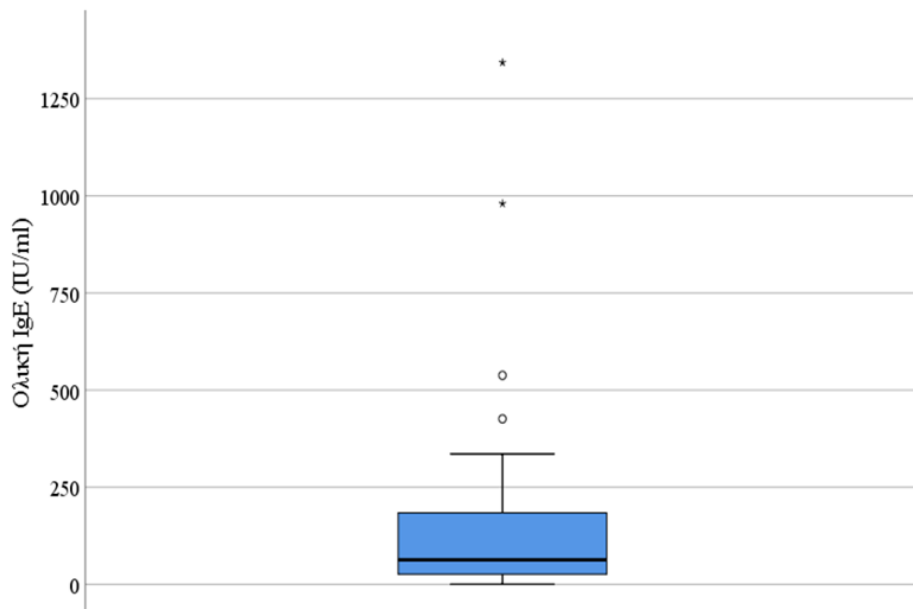
Η διάμεση ηλικία σε έτη, διαπίστωσης ευαισθητοποίησης σε τροφικά αλλεργιογόνα ήταν 1,56 (Q₁ 25^ο εκατοστημόριο - Q₃ 75^ο εκατοστημόριο: 0,73 - 3,91), ενώ η αντίστοιχη ηλικία διαπίστωσης ευαισθητοποίησης σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα ήταν 4,51 (Q₁ 25^ο εκατοστημόριο - Q₃ 75^ο εκατοστημόριο: 3,55- 5,34) ($p < 0,001$).

B.5.3 Ποσοτικός προσδιορισμός ηωσινοφίλων και ολικής IgE

Ο απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων στο αίμα καταγράφηκε σε 35 ασθενείς, με διάμεση τιμή 435/μL (Q₁ 25^ο εκατοστημόριο - Q₃ 75^ο εκατοστημόριο: 177 – 700/μL), ενώ η τιμή της ολικής IgE στο αίμα προσδιορίστηκε σε 46 ασθενείς, με διάμεση τιμή 62,93 IU/ml (Q₁ 25^ο εκατοστημόριο - Q₃ 75^ο εκατοστημόριο: 25,87 – 187,42 IU/ml). Η κατανομή του αριθμού των ηωσινοφίλων και της ολικής IgE παρουσιάζεται σχηματικά στις εικόνες 5 και 6.



Εικόνα 5. Κατανομή του απόλυτου αριθμού ηωσινοφίλων στο αίμα των παιδιών με ΑΔ στους οποίους έγινε μέτρηση ($n=35$). Τα αποτελέσματα είναι εκφρασμένα σε θηκογράμματα (εσωτερική οριζόντια γραμμή: διάμεσος, ύψος σκιασμένου παραλληλογράμμου: ενδοτεταρτημοριακό εύρος Q_1 25^ο εκατοστημόριο - Q_3 75^ο εκατοστημόριο, εξωτερικές οριζόντιες γραμμές: φράκτες ελάχιστης και μέγιστης τιμής της κατανομής). Οι κύκλοι εκτός των φρακτών δείχνουν τις ακραίες τιμές (outliers).



Εικόνα 6. Κατανομή της τιμής της ολικής IgE ορού των παιδιών με ΑΔ, στα οποία έγινε ο ποσοτικός προσδιορισμός της ($n=46$). Τα αποτελέσματα είναι εκφρασμένα σε θηκογράμματα (εσωτερική οριζόντια γραμμή: διάμεσος, ύψος σκιασμένου παραλληλογράμμου: ενδοτεταρτημοριακό εύρος Q_1 25^ο εκατοστημόριο - Q_3 75^ο εκατοστημόριο, εξωτερικές οριζόντιες γραμμές: φράκτες ελάχιστης και μέγιστης τιμής της κατανομής). Οι κύκλοι εκτός των φρακτών δείχνουν τις ακραίες τιμές (outliers).

B.5.4. Σύγκριση χαρακτηριστικών μεταξύ ευαισθητοποιημένων και μη ευαισθητοποιημένων παιδιών με ατοπική δερματίτιδα

Οι ομάδες των ευαισθητοποιημένων και μη ευαισθητοποιημένων ατόμων ($n = 38$ vs. $n = 85$, αντίστοιχα) συγκρίθηκαν ως προς τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά και τα εργαστηριακά ευρήματα (Πίνακας 8).

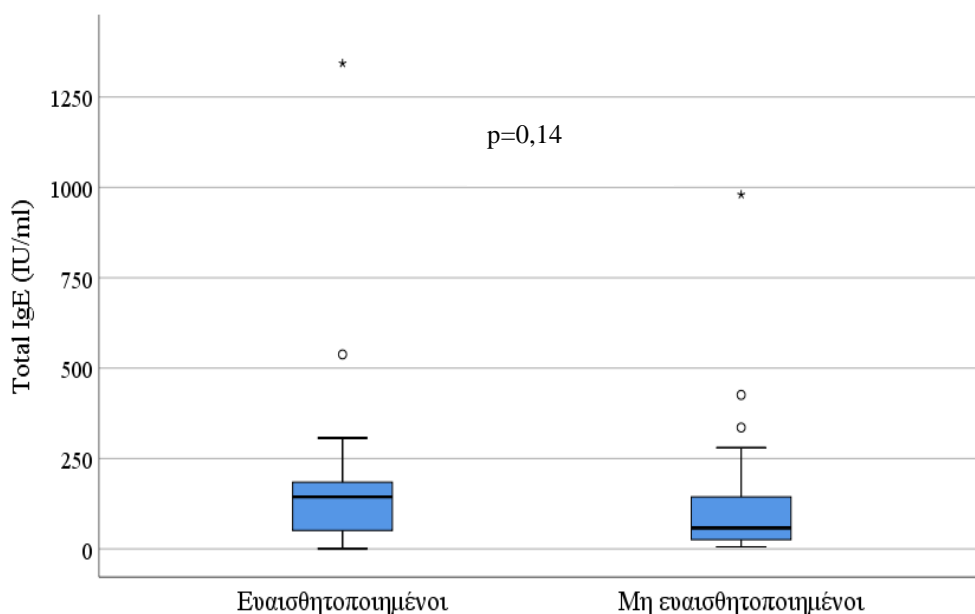
Πίνακας 8. Σύγκριση των χαρακτηριστικών μεταξύ των ευαισθητοποιημένων και των μη ευαισθητοποιημένων σε αλλεργιογόνα, παιδιών με ατοπική δερματίτιδα. Η στατιστική σημαντικότητα εκφράζεται με τις τιμές p μετά από σύγκριση των παραμέτρων

	Ευαισθητοποιημένοι	Μη ευαισθητοποιημένοι	p-value
Φύλο, άρρεν (%)	22/38 (57,9)	40/85 (47,1)	0,27
Μέση ηλικία (SD), έτη	2,99 (1,81)	2,69 (1,64)	0,39
Ηωσινόφιλα, διάμεσος (Q1-Q3), /μL	497,5 (352,5 – 675)	420 (173 – 715)	0,14
Ολική IgE, διάμεσος (Q1-Q3), IU/ml	107,95 (23,95 – 180,97)	42,8 (21,1 – 142,9)	0,29
Θηλασμός, %	35/37 (94,6)	68/78 (87,2)	0,17
Διάρκεια θηλασμού, %			0,31
<6 μήνες	18/35 (51,4)	42/68 (61,8)	
>6 μήνες	17/35 (48,6)	26/68 (38,2)	
Βαρύτητα ΑΔ, %			0,66
Ήπια	34/38 (89,5)	80/85 (94,1)	
Μέτρια	3/38 (7,9)	4/85 (4,7)	
Σοβαρή	1/38 (2,6)	1/85 (1,2)	
Οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, %	26/35 (74,3)	54/77 (70,1)	0,65
Εμμένουσα/ Διαλείπουσα ρινίτιδα, %	10/37 (27)	14/82 (17,1)	0,21
Συριγμός/Ασθμα, %	11/37 (29,7)	13/81 (16,0)	0,09
Αντίδραση σε τροφή/επιδείνωση ΑΔ, %	15/37 (40,5)	12/78 (15,4)	0,003

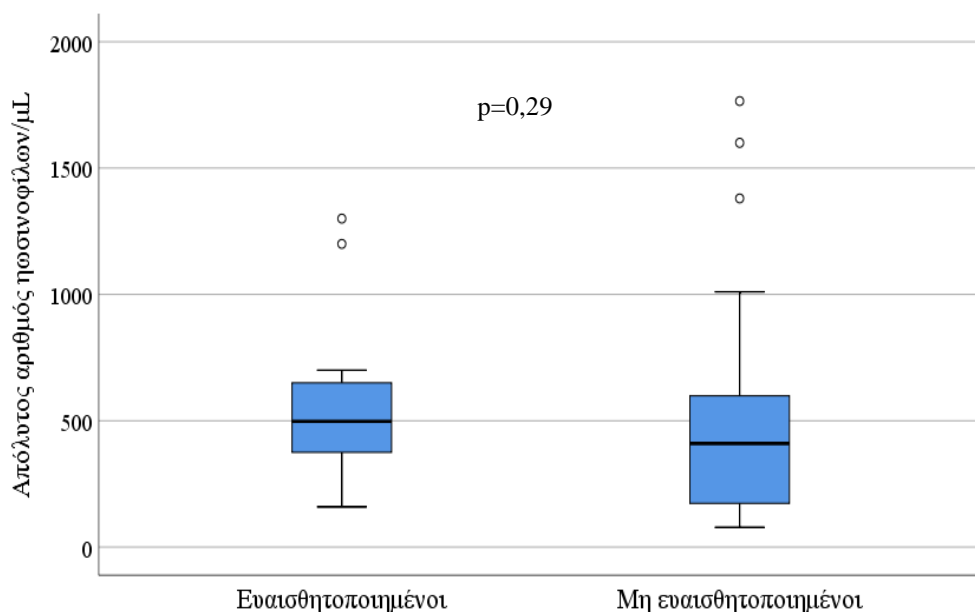
Αντίστοιχη εκατοστιαία αναλογία (%) επί του συνόλου των ευαισθητοποιημένων ή μη παιδιών με ατοπική δερματίτιδα με διαθέσιμα στοιχεία για κάθε παράγοντα, P: επίπεδο σημαντικότητας, Q₁ (1^ο τεταρτημόριο): το σημείο κάτω από το οποίο βρίσκεται το 25% των διατεταγμένων τιμών του δείγματος, Q₃ (3^ο τεταρτημόριο): το σημείο πάνω από το οποίο βρίσκεται το 25% των διατεταγμένων τιμών του δείγματος, SD: τυπική απόκλιση.

Η μέση ηλικία δε διέφερε μεταξύ των δυο ομάδων στατιστικά σημαντικά ($p = 0,39$). Επίσης, τόσο ο αριθμός των ηωσινοφίλων όσο και η τιμή της ολικής IgE στο αίμα δε διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των δυο

ομάδων ($p = 0,14$ και $0,29$, αντίστοιχα) (Εικόνες 7,8).



Εικόνα 7. Τα επίπεδα της ολικής IgE ορού σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ευαισθητοποιημένα ($n=21$) και μη ευαισθητοποιημένα σε αλλεργιογόνα ($n=25$). Τα αποτελέσματα είναι εκφρασμένα σε θηκογράμματα (εσωτερική οριζόντια γραμμή: διάμεσος, ύψος σκιασμένου παραλληλογράμμου: ενδοτεταρτημοριακό εύρος $Q1$ $25o$ εκατοστημόριο - $Q3$ $75o$ εκατοστημόριο, εξωτερικές οριζόντιες γραμμές: φράκτες ελάχιστης και μέγιστης τιμής της κατανομής). Οι κύκλοι εκτός των φρακτών δείχνουν τις ακραίες τιμές (outliers) (Mann-Whitney test).

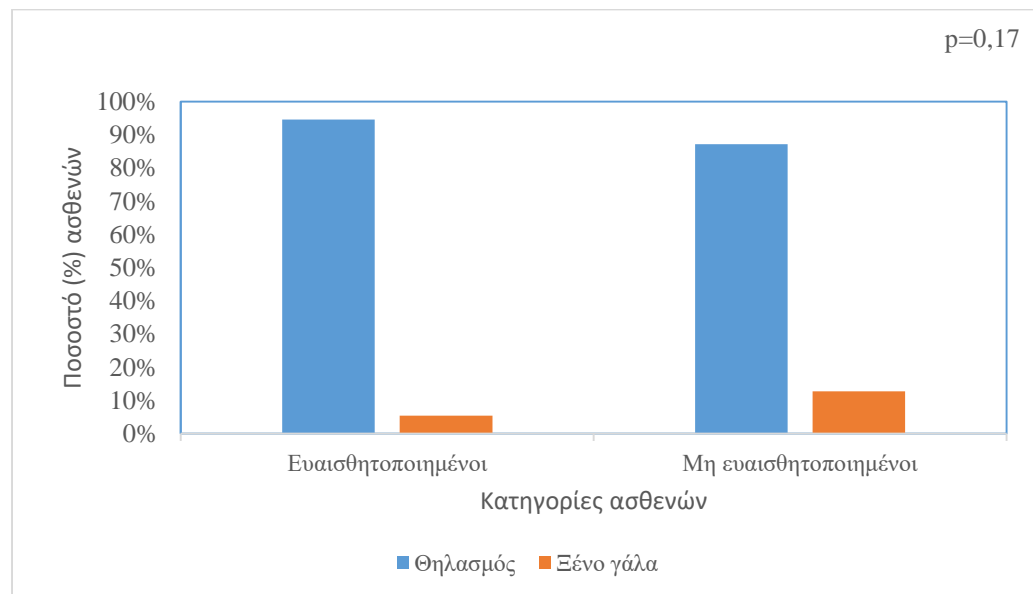


Εικόνα 8. Σύγκριση του απόλυτου αριθμού ηωσινοφίλων στο αίμα σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ευαισθητοποιημένα σε αλλεργιογόνα ($n=12$) και σε μη ευαισθητοποιημένα ($n=23$). Τα αποτελέσματα είναι εκφρασμένα σε θηκογράμματα (εσωτερική οριζόντια

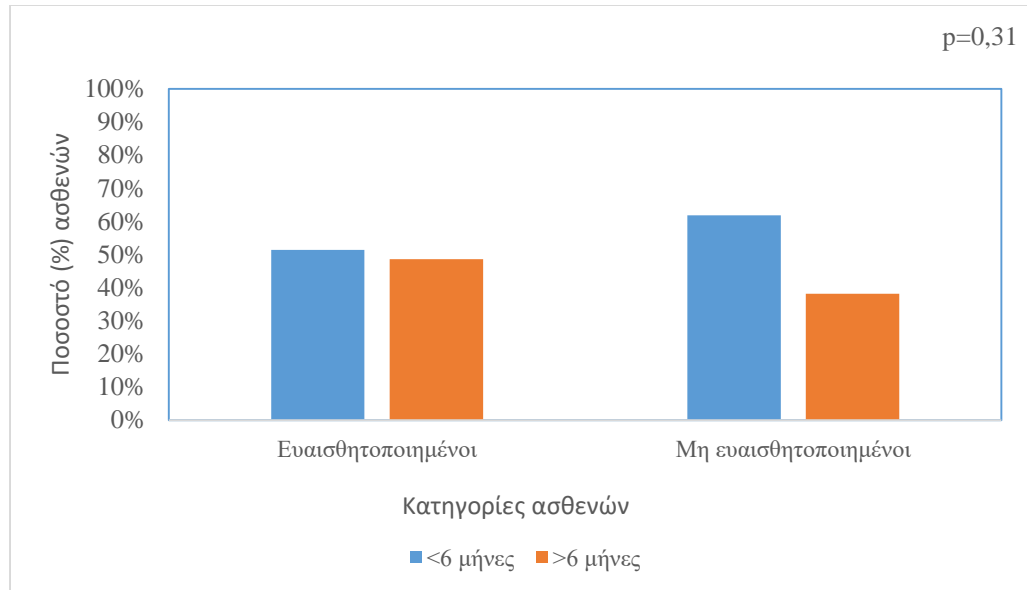
γραμμή: διάμεσος, ύψος σκιασμένου παραλληλογράμιου: ενδοτεταρτημοριακό εύρος $Q1$ 25ο εκατοστημόριο - $Q3$ 75ο εκατοστημόριο, εξωτερικές οριζόντιες γραμμές: φράκτες ελάχιστης και μέγιστης τιμής της κατανομής). Οι κύκλοι εκτός των φρακτών δείχνουν τις ακραίες τιμές (outliers) (Mann-Whitney test).

Οι δυο ομάδες ήταν ισορροπημένες ως προς το φύλο ($p = 0,27$) και την ηλικία ($p=0,39$).

Επίσης, ως προς το ποσοστό θηλασμού, αλλά και τη χρονική διάρκειά του, οι δυο ομάδες δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ($p = 0,17$ και $p = 0,31$, αντίστοιχα) (Εικόνες 9, 10).

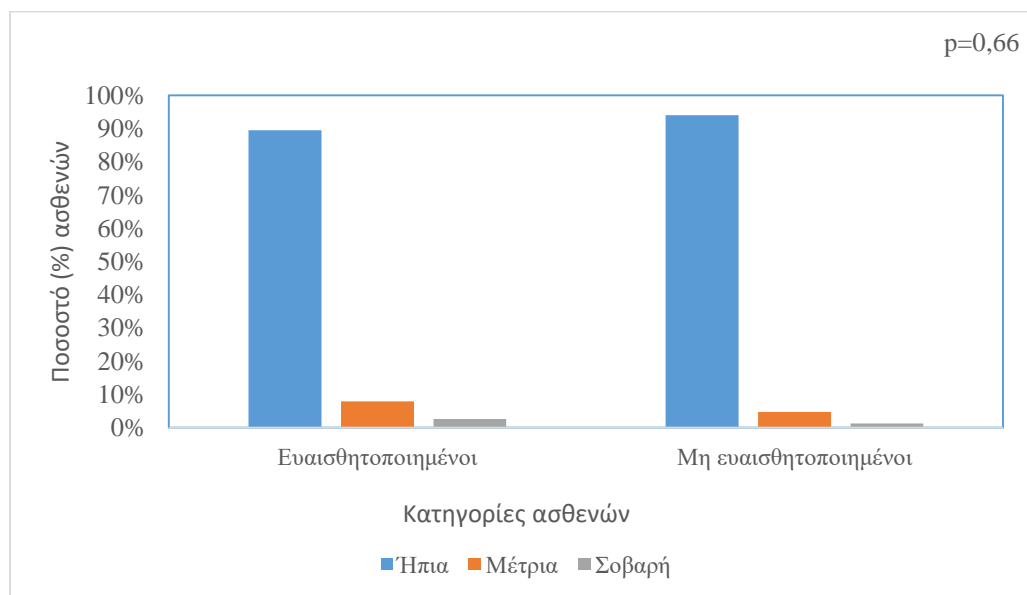


Εικόνα 9. Ποσοστό παιδιών με ατοπική δερματίτιδα που είχαν θηλάσει στην ομάδα των ευαισθητοποιημένων παιδιών ($n=37$) και αυτών που είχαν θηλάσει στα μη ευαισθητοποιημένα παιδιά ($n=78$) (Chi-square test).



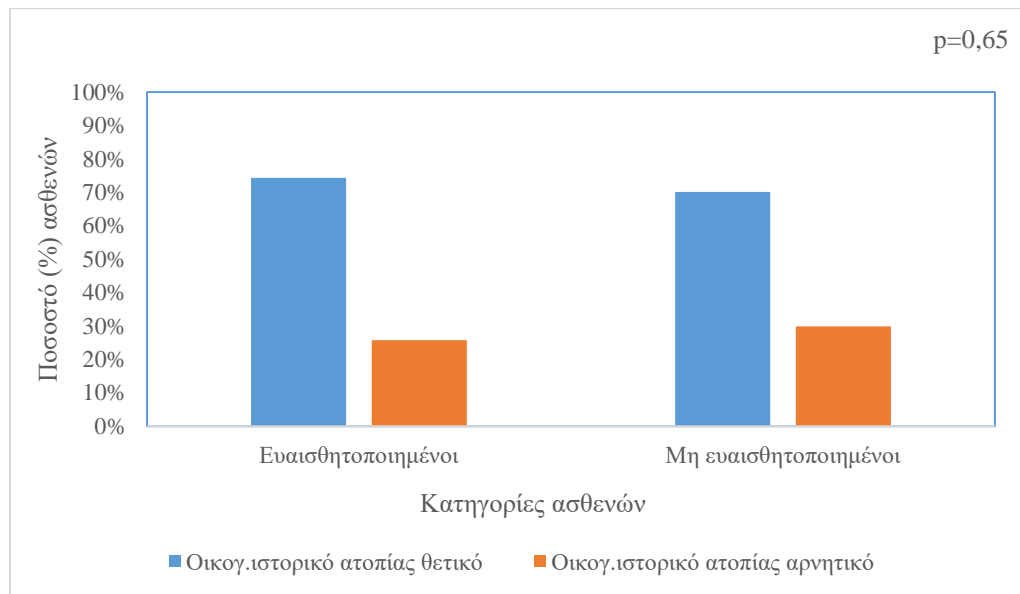
Εικόνα 10. Διάρκεια θηλασμού στα ευαισθητοποιημένα ($n=35$) και μη ευαισθητοποιημένα παιδιά ($n=68$) με ατοπική δερματίτιδα (Chi-square test).

Στην εικόνα 11 απεικονίζονται τα ποσοστά ασθενών με ατοπική δερματίτιδα ανάλογα με τη βαρύτητά της, τα οποία ήταν ισοκατανομημένα μεταξύ των ομάδων ($p = 0,66$).



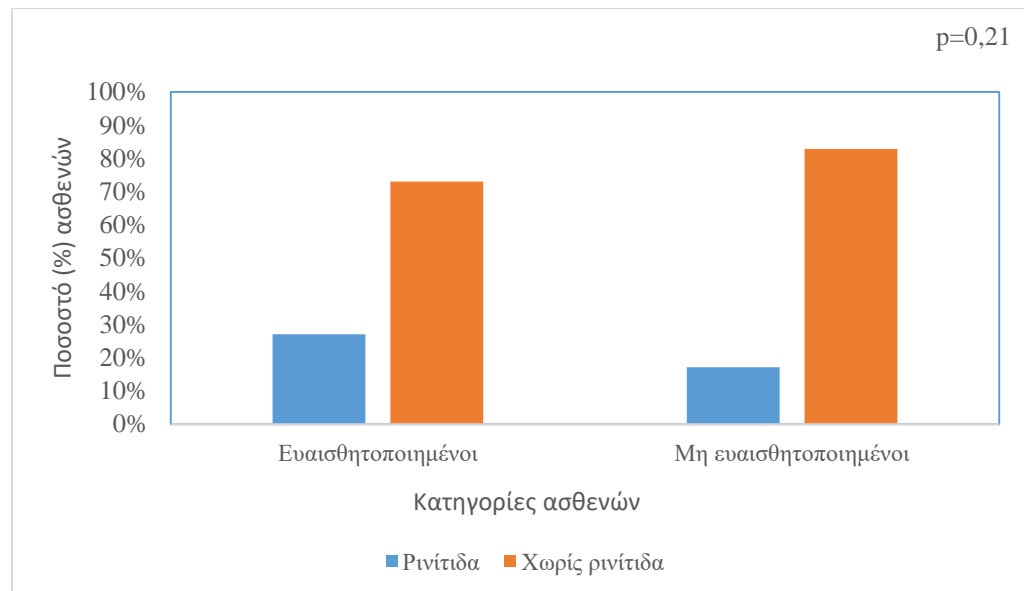
Εικόνα 11. Βαρύτητα ατοπικής δερματίτιδας σε ευαισθητοποιημένα ($n=38$) και μη ευαισθητοποιημένα ($n=85$) σε αλλεργιογόνα, παιδιά (Chi-square test).

Επιπλέον, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά οικογενειακού ιστορικού ατοπίας ($p=0,65$)(Εικόνα 12).



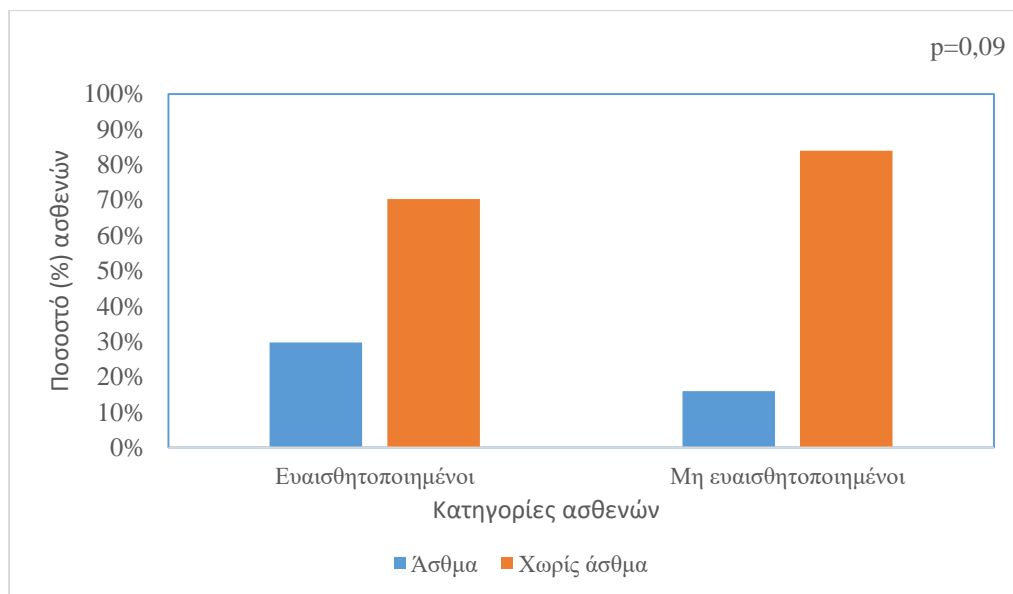
Εικόνα 12. Ποσοστό παιδιών με οικογενειακό ιστορικό ατοπίας στα ευαισθητοποιημένα (n=35) και μη ευαισθητοποιημένα σε αλλεργιογόνα (n=77), παιδιά με ατοπική δερματίτιδα(Chi-square test).

Σχετικά με το ατομικό ιστορικό των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, το ποσοστό διαλείπουσας/εμμένουσας ρινίτιδας στην ομάδα των ευαισθητοποιημένων ήταν μεγαλύτερο από αυτό στην ομάδα των μη ευαισθητοποιημένων παιδιών, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p = 0,21$) (Εικόνα 13).



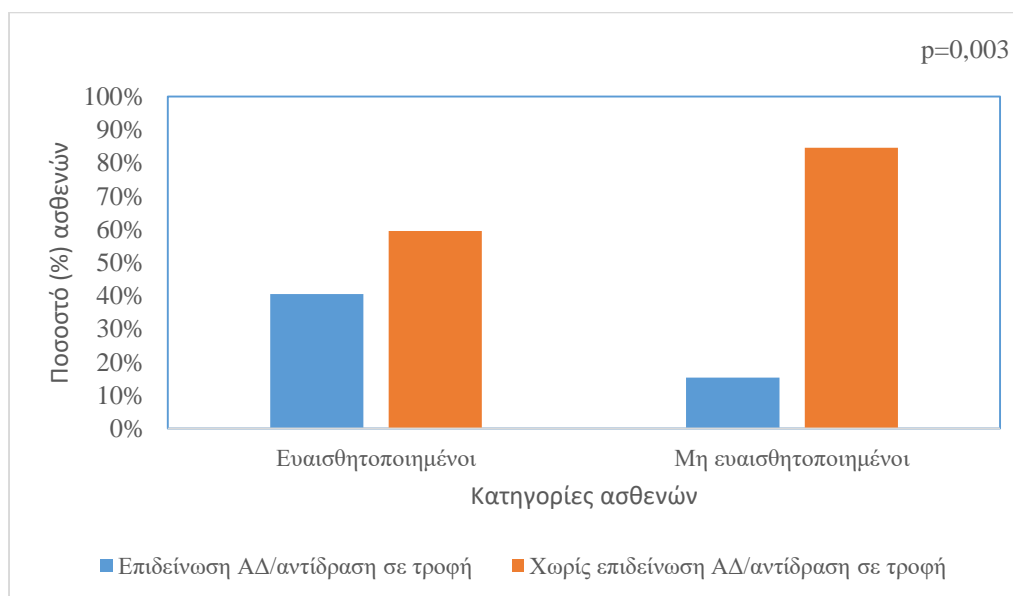
Εικόνα 13. Ατομικό ιστορικό διαλείπουσας/εμμένουσας ρινίτιδας σε ευαισθητοποιημένα ($n=37$) και μη ευαισθητοποιημένα ($n=82$) σε αλλεργιογόνα, παιδιά με ατοπική δερματίτιδα (Chi-square test).

Παρομοίως, τα ευαισθητοποιημένα παιδιά με ιστορικό συριγμού/βρογχικού άσθματος ήταν περισσότερα από τα μη ευαισθητοποιημένα, αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες ($p = 0,09$) (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Ατομικό ιστορικό συριγμού/βρογχικού άσματος σε ευαισθητοποιημένα ($n=37$) και μη ευαισθητοποιημένα ($n=81$) σε αλλεργιογόνα, παιδιά με ατοπική δερματίτιδα(Chi-square test).

Τέλος, σχεδόν τριπλάσιος αριθμός ευαισθητοποιημένων ατόμων ανέφεραν ιστορικό αντίδρασης σε κάποια τροφή σε σχέση με τον αντίστοιχο των μη ευαισθητοποιημένων ατόμων, με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων ($p = 0, 003$) (Εικόνα 15).

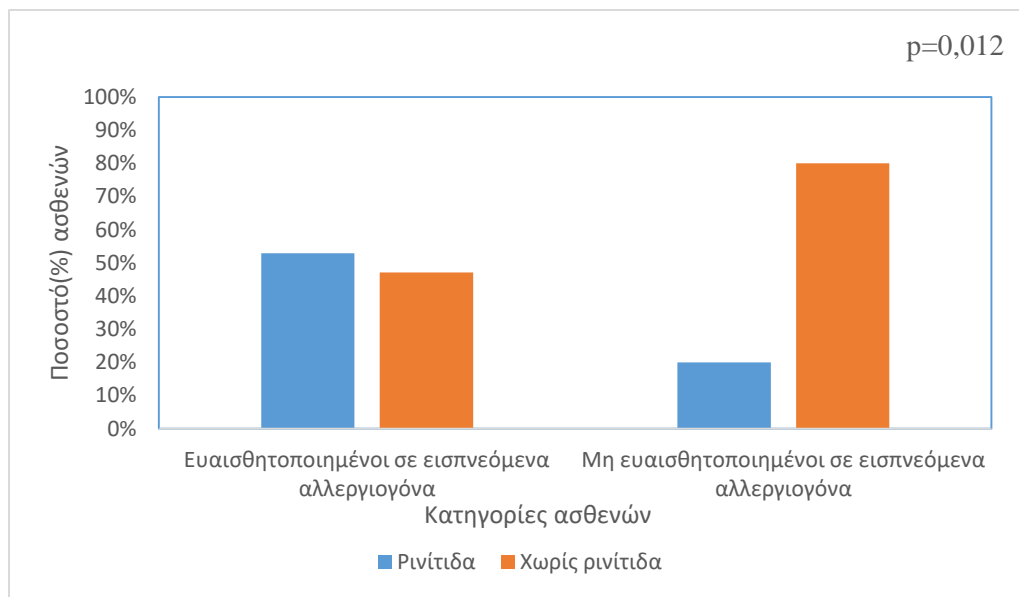


Εικόνα 15. Ατομικό ιστορικό αντίδρασης σε τροφή σε ευαισθητοποιημένα ($n=37$) και μη ευαισθητοποιημένα ($n=78$) σε αλλεργιογόνα, παιδιά με ατοπική δερματίτιδα(Chi-square test).

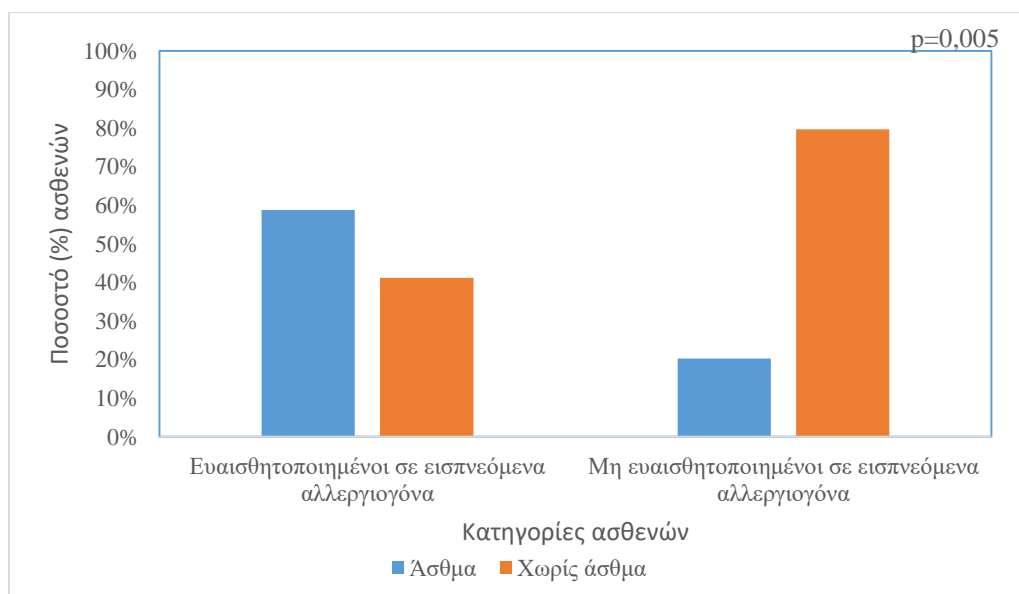
Ανάλυση υποομάδων

Σε μια ανάλυση υποομάδων μελετήθηκε το ποσοστό ιστορικού ρινίτιδος

ή συριγμού/βρογχικού άσθματος στις ομάδες παιδιών με ευαισθητοποίηση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα. Το ποσοστό ιστορικού διαλείπουσας/εμμένουσας ρινίτιδος ή συριγμού/βρογχικού άσθματος ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα των ευαισθητοποιημένων ατόμων σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, σε σύγκριση με το αντίστοιχο στην ομάδα των μη ευαισθητοποιημένων στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (52,9% vs. 20,0%, $p = 0,012$ για τη διαλείπουσα/εμμένουσα ρινίτιδα και 58,8% vs. 20,3%, $p = 0,005$ για το συριγμό/βρογχικό άσθμα) (Εικόνες 16, 17).



Εικόνα 16. Ατομικό ιστορικό διαλείπουσας/εμμένουσας ρινίτιδας σε ευαισθητοποιημένα ($n=17$) και μη ευαισθητοποιημένα σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα ($n=65$), παιδιά με ατοπική δερματίτιδα (Fisher's exact test).



Εικόνα 17. Ατομικό ιστορικό συριγμού/βρογχικού άσθματος σε ευαισθητοποιημένα ($n=17$) και μη ευαισθητοποιημένα ($n=65$), σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, παιδιά με ατοπική δερματίτιδα (Fisher's exact test).

B.5.5. Δοκιμασίες πρόκλησης σε τροφικά αλλεργιογόνα

Ανοιχτή δοκιμασία πρόκλησης σε τροφή πραγματοποιήθηκε συνολικά σε 11 παιδιά (8,9% επί του συνόλου), εκ των οποίων στα 8 είχε βρεθεί ευαισθητοποίηση στην τροφή στην οποία έγινε η πρόκληση, ενώ στα 3 υπήρχε υποψία αντίδρασης στο τρόφιμο από το ιστορικό τους, χωρίς όμως να έχει καταδειχθεί IgE ευαισθητοποίηση. Οι τροφές στις οποίες διενεργήθηκε πρόκληση ήταν: το αυγό σε 8 παιδιά, το γάλα σε 2 παιδιά, το ψάρι σε 1 παιδί και το ακτινίδιο σε 1 παιδί. Η δοκιμασία πρόκλησης ήταν θετική σε 3/11 παιδιά (27%) και πιο συγκεκριμένα, σε δύο παιδιά ήταν στο αυγό και σε ένα παιδί ήταν στο ψάρι (βακαλάο). Σε επιπλέον 7/25 ευαισθητοποιημένα παιδιά (28%) συστήθηκε να υποβληθούν σε δοκιμασία πρόκλησης στο ανάλογο τρόφιμο, στο οποίο ανιχνεύθηκε ευαισθητοποίηση, αλλά δεν προσήλθαν κατά την περίοδο συλλογής των δεδομένων. Τέλος, σε 3/25 ακόμα ευαισθητοποιημένα παιδιά (12%) δεν προτάθηκε να υποβληθούν σε δοκιμασία πρόκλησης, είτε λόγω πρόσφατου ιστορικού αντίδρασης, είτε λόγω υψηλού βαθμού ευαισθητοποίησης στο συγκεκριμένο τρόφιμο που ήταν αντένδειξη για τη διενέργεια δοκιμασίας πρόκλησης, ενώ τα υπόλοιπα 4/25 ευαισθητοποιημένα παιδιά (16%) ανέφεραν ότι έτρωγαν τη συγκεκριμένη τροφή χωρίς πρόβλημα.

B.6. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκε η επίπτωση IgE ευαισθητοποίησης σε μείζονα τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα στα παιδιά προσχολικής ηλικίας με ατοπική δερματίτιδα. Διαπιστώθηκε ότι περίπου το 1/3 των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα ήταν ευαισθητοποιημένα σε ένα τουλάχιστον τροφικό ή εισπνεόμενο αλλεργιογόνο, παρότι στην πλειοψηφία τους παρουσίαζαν ήπιας βαρύτητας ΑΔ. Οι Wahn et al μελέτησαν 2096 παιδιά 13-24 μηνών, εκ των οποίων από εκείνα που παρουσίαζαν ήπια ΑΔ, 1/5 περίπου βρέθηκαν ευαισθητοποιημένα σε ένα τουλάχιστον αλλεργιογόνο (Wahn et al, 2008).

Τα πιο συχνά τροφικά αλλεργιογόνα στα οποία βρέθηκε ευαισθητοποίηση στα παιδιά της μελέτης μας ήταν το αυγό (14,6%), το κάσιους (5,7%), το γάλα αγελάδος (4%) και το ψάρι (4%). Αντιθέτως, σε μια Ελληνική μελέτη από τους Manroudi et al που συμπεριέλαβαν 88 παιδιά με ΑΔ (3μηνών-7 ετών), βρέθηκαν υψηλότερα ποσοστά τροφικής ευαισθητοποίησης. Στο 44% των συμμετεχόντων

ανιχνεύθηκαν IgE ανοσοσφαιρίνες στο αίμα σε τουλάχιστον ένα τροφικό αλλεργιογόνο, με τα πιο συχνά να είναι το γάλα αγελάδος (79%) και το αυγό (56%). Όμως, στη συγκεκριμένη μελέτη το 1/3 περίπου των παιδιών παρουσίαζε σοβαρή ΑΔ, εν αντιθέσει με τη μελέτη μας στην οποία η πλειοψηφία των συμμετεχόντων είχε ήπια νόσο (Mavroudi *et al*, 2017). Μια μελέτη από τους Spergel *et al* που περιελάμβανε περισσότερα από 1000 παιδιά με ΑΔ, ηλικίας 3-18 μηνών, αναφέρει ότι περίπου το 16% των παιδιών είχαν IgE μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία σε τουλάχιστον 1 αλλεργιογόνο, με πιο συχνά το φιστίκι, το γάλα αγελάδος και το αυγό και με το 92% των παιδιών να παρουσιάζουν ήπια/μέτρια ΑΔ (Spergel *et al*, 2015). Σε μια ακόμη πρόσφατη μελέτη από τους Knox *et al* με 85 παιδιά με ΑΔ, τα παιδιά κάτω των 2 ετών είχαν ευαισθητοποιηθεί κυρίως σε τροφικά αλλεργιογόνα (αυγό 60%, γάλα αγελάδος 38%), ποσοστά επίσης υψηλότερα σε σχέση με τη μελέτη μας (Knox *et al*, 2017).

Στη μελέτη μας, 17% των παιδιών βρέθηκαν ευαισθητοποιημένα σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (6,5% ακάρεα οικιακής σκόνης, γύρη ελιάς 4%, αγρωστώδη 4%). Στη μελέτη των Calamelli *et al* με 99 παιδιά, το ποσοστό αυτό ήταν 28% (ακάρεα 9% και αγρωστώδη 5%) (Calamelli *et al*, 2015).

Το ποσοστό των ευαισθητοποιημένων παιδιών σε τροφικό αλλεργιογόνο που προχώρησαν σε δοκιμασία πρόκλησης στη μελέτη μας ήταν σχετικά χαμηλό (44%), διότι σε 7 παιδιά (28%) ενώ συστήθηκε η δοκιμασία πρόκλησης, αυτά δεν προσήλθαν και επιπλέον, 4 παιδιά (16%) έτρωγαν ήδη τις τροφές χωρίς κάποια αναφερόμενη αντίδραση. Από τα 11 παιδιά που έκαναν πρόκληση, μόνο στα 3 (27.2%) ήταν θετική, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο υψηλό ποσοστό παιδιών με ήπια ΑΔ. Στη μελέτη των Mavroudi *et al*, θετική δοκιμασία πρόκλησης είχαν το 39% των παιδιών (Mavroudi *et al*, 2017).

Όσον αφορά στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, λόγω της αδυναμίας διεξαγωγής πρόκλησης που θα επιβεβαίωνε την ύπαρξη αλλεργίας, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ευαισθητοποίησης καθίσταται δυσκολότερη. Παρατηρήθηκε όμως ότι το ποσοστό των ευαισθητοποιημένων ασθενών σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα με ιστορικό διαλείπουσας/εμμένουσας ρινίτιδας ή συριγμού/βρογχικού άσθματος ήταν υψηλότερο σε σχέση με το αντίστοιχο των μη ευαισθητοποιημένων ατόμων.

Επίσης, στα παιδιά που ελέγχθηκαν για ολική IgE και αριθμό

ηωσινοφίλων στο αίμα, οι τιμές τους βρέθηκαν σχετικά χαμηλές, γεγονός που πιθανόν ερμηνεύεται επίσης λόγω της ήπιας βαρύτητας της νόσου στην πλειονότητα των ασθενών της μελέτης. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα αυξημένα επίπεδα ολικής IgE και τα αυξημένα ηωσινόφιλα στο αίμα φαίνεται ότι συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου (Liu *et al*, 2011). Στη δική μας μελέτη τα άτομα με μέτρια βαρύτητα ΑΔ δεν είχαν αυξημένες τιμές ηωσινοφίλων ή ολικής IgE αίματος.

Η πλειοψηφία των παιδιών της μελέτης μας (περίπου 90%) θήλαζαν, με διάρκεια θηλασμού >6 μήνες σε ποσοστό >40%. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ευαισθητοποιημένων και μη ευαισθητοποιημένων παιδιών όσον αφορά στα ποσοστά θηλασμού, αλλά ούτε στη διάρκεια, υποδεικνύοντας ότι ενδεχομένως ο μητρικός θηλασμός δεν επηρεάζει την ευαισθητοποίηση σε παιδιά με ήπια ΑΔ. Στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχει διχογνωμία σχετικά με την επίδραση του μητρικού θηλασμού στην εμφάνιση της ΑΔ. Οι Kull *et al*, σε μια μελέτη που συμπεριέλαβαν 4089 παιδιά που θήλαζαν πάνω από 4 μήνες, ανέδειξε μείωση της επίπτωσης της ΑΔ με συνοδό καθυστέρηση της «ατοπικής πορείας» (Kull *et al*, 2005). Αντιθέτως, σε μια άλλη μελέτη που έγινε από τους Gíwercman *et al*, η οποία όμως συμπεριελάμβανε βρέφη που οι θηλάζουσες μητέρες τους είχαν ιστορικό άσθματος, βρέθηκε ότι ο θηλασμός αύξησε τον κίνδυνο για ΑΔ, αλλά μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης «ατοπικής πορείας» (Gíwercman *et al*, 2010). Το υψηλό ποσοστό των θηλαζόντων στη μελέτη μας ενδεχομένως να οφείλεται στην ευαισθητοποίηση των μητέρων ότι ο θηλασμός προστατεύει από την ανάδειξη αλλεργικών νοσημάτων.

Στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν η αναδρομική φύση της μελέτης, με αποτέλεσμα την έλλειψη δεδομένων σε κάποιους από τους ασθενείς. Επίσης, δεν καταγράφηκε η έναρξη ατοπικής δερματίτιδας και η έναρξη περιποίησης του πάσχοντος δέρματος. Επιπλέον, το γεγονός ότι ο εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε διαφορετικά εργαστήρια πιθανόν να έχει επηρεάσει σε ένα βαθμό τα καταγεγραμμένα δεδομένα και τις διεξαχθείσες αναλύσεις. Τέλος, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι ορισμοί του βρογχικού άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα (≤ 5 ετών) δεν είναι ξεκάθαροι.

B.7. Συμπεράσματα

Ευαισθητοποιήσεις σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα ανιχνεύονται συχνά σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με ιστορικό ατοπικής δερματίτιδας, ακόμα και ήπιας βαρύτητας και είναι σημαντικό να διερευνηθεί αν έχουν κλινική σημασία. Η άσκοπη αποφυγή τροφών από το διαιτολόγιο των παιδιών με ΑΔ καθιστά σημαντική την αναζήτηση ευαισθητοποιήσεων και την τεκμηρίωση της αλλεργίας σε όλα τα παιδιά με ΑΔ ανεξαρτήτως της βαρύτητας, βασισμένη πάντα και στο ιστορικό, καθώς και ο έλεγχος της ενεργότητας της ΑΔ όταν εκδηλωθεί, πιθανόν να προλαμβάνει την εμφάνιση των λοιπών αλλεργικών νοσημάτων της «ατοπικής πορείας», κάτι το οποίο μένει να επαληθευθεί με μεγάλες, καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Βιβλιογραφικές αναφορές

Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; **46**:99-110.

Allen HB, Vaze ND, Choi C, et al. The presence and impact of biofilm producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014; **150**: 260–265.

Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **131**:1109-1116.

Amat F, Soria A, Tallon P, et al. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy* 2018; **48**:919-934.

Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, et al. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. *Br J Dermatol* 2010; **163**:1036-1043.

Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; **26 Suppl 3**:22-31.

Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, et al. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; **127**:502-508.

Balma-Mena A, Lara-Corrales I, Zeller J, et al. Colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *Int J Dermatol* 2011; **50**:682-688.

Barberio G, Pajno GB, Vita D, et al. Does a 'reverse' atopic march exist? *Allergy* 2008; **63**:1630-1632.

Bartnikas LM, Gurish MF, Burton OT, et al. Epicutaneous sensitization results in IgE-dependent intestinal mast cell expansion and food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **131**:451-460.

Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy* 2009; **64**:258-264.

Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol* 2008; **9**:93-103.

Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011; **242**:233-246.

Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; **4**:CD006135.

- Bremner SF, Hanifin JM, Simpson EL. Clinical detection of ichthyosis vulgaris in an atopic dermatitis clinic: implications for allergic respiratory disease and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**:72-78.
- Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; **34**:817-824.
- Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and *Staphylococcus aureus* colonization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**:186-193.
- Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; **135**:164-170.
- Brough HA, Simpson A, Makinson K, et al. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **134**:867-875.
- Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **122**:280-285.
- Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**:906-920.
- Calamelli E, Ricci G, Neri I, et al. Patterns of aeroallergen sensitization predicting risk for asthma in preschool children with atopic dermatitis. *J Asthma* 2015; **52**:458-464.
- Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, et al. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; **110**:24-28.
- Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Wegrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; **11**:210-215.
- Chang J, Mitra N, Hoffstad O, Margolis DJ. Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol* 2017; **153**:275-281.
- Chapman MD, Pomes A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**:414-420.
- Chapman MD, Wünschmann S, Pomés A. Proteases as Th2 adjuvants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; **7**:363-367.
- Charman CR, Williams HC. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol* 2000; **136**:763-769.
- Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol* 2014; **70**:569-575.

- Chiu CY, Huang YL, Tsai MH, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to atopic diseases in early childhood: a birth cohort study. *PLoS One* 2014; **9**:e102809.
- Chiu LS, Chow VC, Ling JM, et al. Staphylococcus aureus carriage in the anterior nares of close contacts of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2010; **146**:748–752.
- Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**:269-274.
- Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2007;**32**:28-33.
- Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118**:3-21.
- Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**: 426–433.
- Dang TD, Tang M, Choo S, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**:1056-1063.
- DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc* 2012; **33**:227-234.
- De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**:773-786.
- De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol* 2009; **129**:14-30.
- Deckers IA, McLean S, Linssen S, et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012; **7**:e39803.
- de Jong AB, Dikkeschei LD, Brand PL. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; **22**:166-171.
- del Giudice MM, Rocco A, Capristo C. Probiotics in the atopic march: highlights and new insights. *Dig Liver Dis* 2006; **38 Suppl 2**:S288-290.
- Demehri S, Morimoto M, Holtzman MJ, Kopan R. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol* 2009; **7**:e1000067.
- Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; **154**:579-585.

Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014; **69**:17-27.

Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018;**178**:768-775.

Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr* 2016; **170**:29-34.

Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **131**:135-143.

Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **122**:984-991.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; **70**:338-351.

Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003; **111**:608-616.

Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **134**:781-791.

Eller E, Kjaer HF, Host A, et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 2009; **64**:1023-1029.

Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 2009; **41**:596-601.

Eustace K, Dolman S, Alsharqi A, et al. Use of Phototherapy in Children. *Pediatr Dermatol*. 2017;**34**:150-155.

Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta* 2014; **1841**:280-294.

Filipiak-Pittroff B, Schnopp C, Berdel D, et al. Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**:1235-1241.

Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *Allergy* 2015; **70**:1193-1195.

Flohr C, England K, Radulovic S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010; **163**:1333-1336.

Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114**:150-158.

Furuse M, Hata M, Furuse K, et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol.* 2002; **156**:1099-1111.

Gaffin JM, Spergel JM, Boguniewicz M, et al. Effect of cat and daycare exposures on the risk of asthma in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2012; **33**:282-288.

Gamboni SE, Allen KJ, Nixon RL. Infant feeding and the development of food allergies and atopic eczema: An update. *Australas J Dermatol* 2013; **54**:85-89.

Gao PS, Rafaels NM, Hand T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **124**:507-513.

Giwerzman C, Halkjaer LB, Jensen SM, et al. Increased risk of eczema but reduced risk of early wheezy disorder from exclusive breast-feeding in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:866-871

Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; **121**:183-191.

Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008; **159**:1357-1363.

Guibas GV, Makris M, Chliva C, et al. Atopic Dermatitis, food allergy and dietary interventions. A tale of controversy. *An Bras Dermatol* 2013; **88**:839-841.

Gupta J, Grube E, Ericksen MB, et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121**:725-730.

Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; **55**:240-245.

Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1980; **Suppl. 92**:44-47.

Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2008; **159**:931-935.

Heimall J, Spergel JM. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; **8**:189-197.

- Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **134**:824-830.
- Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985; **75**:859-868.
- Host A, Halken S, Muraro A, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; **19**:1-4.
- Huang JT, Abrams M, Tlougan B, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009; **123**:808-814.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**:925-931.
- Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; **365**:1315-1327.
- Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief* 2013; **121**:1-8.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**:832-836.
- Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; **56**:813-824.
- Johnson VK, Hayman JL, McCarthy CA, Cardona ID. Successful treatment of eczema coxsackium with wet wrap therapy and low-dose topical corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; **2**: 803–804.
- Jury CS, McHenry P, Burden AD, et al. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol*. 2006; **31**:196-199.
- Kane KS, Lio P, Stratigos A, Johnson RA. *Color Atlas and Synopsis of Pediatric Dermatology*. 2nd edn. New York: McGraw-Hill Education, 2009.
- Κατσαρού-Κάτσαρη Α, Κατσάμπας Α. *Παιδοδερματολογία*, 2η έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.; 2016.
- Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **137**:1111-1116.
- Ker J, Hartert TV. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; **103**:282-289.
- Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016; **75**:681-687.

- Kjaer HF, Eller E, Andersen KE, et al. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; **20**:726-734.
- Knox SM, Erwin EA, Mosser-Goldfarb JL, Scherzer R. Sensitization patterns among patients with atopic dermatitis evaluated in a large tertiary care pediatric center. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; **118**:645-647.
- Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012; **22**:850-859.
- Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**:807-813.
- Kramer, O. N., Strom, M. A., Ladizinski, B., Lio, P. A. The history of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2017; **35**:344-348.
- Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health* 2014; **9**:447-483.
- Kull I, Böhme M, Wahlgren CF, et al. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **116**:657-661
- Kuo IH, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol* 2013; **133**:988-998.
- Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **131**:266-278.
- Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003; **348**:977-985.
- Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013; **62**:151-161.
- Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Res* 2013; **98**:153-157.
- Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; **60**:984-992.
- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**:86-93.
- Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; **41**:298-310.

Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**:782-788.

Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; **120**:145-151.

Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol* 2018; **178**:19-21.

Lowe AJ, Dharmage SC, Allen KJ, et al. The role of partially hydrolyzed whey formula for the prevention of allergic disease: evidence and gaps. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; **9**:31-41.

Lowe AJ, Tang ML, Dharmage SC, et al. A phase I study of daily treatment with a ceramide-dominant triple lipid mixture commencing in neonates. *BMC Dermatol* 2012; **12**:3.

Lowe AJ, Abramson MJ, Hosking CS, et al. The temporal sequence of allergic sensitization and onset of infantile eczema. *Clin Exp Allergy* 2007; **37**:536-542.

Lynch MD, Sears A, Cookson H et al. Disseminated coxsackie virus A6 affecting children with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2015; **40**:525-528.

Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, Safai B. Superantigens in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011; **64**:455-472.

Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**:911-916.

Marsh DG. Allergens and the genetics of allergy. In: Sela M, editor. *The antigens*, Vol. III. New York: Academic Press; 1975. 271-350.

Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy* 2015; **45**:255-264.

Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; **332**:133-138.

Matheson MC, Allen KJ, Tang ML. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin Exp Allergy* 2012; **42**:827-851.

Matiz C, Tom WL, Eichenfield LF, et al. Children with atopic dermatitis appear less likely to be infected with community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the San Diego experience. *Pediatr Dermatol* 2011; **28**:6-11.

Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; **118**:923-929.

Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; **69**:590-601.

- Mavroudi A, Karagiannidou A, Xinias I, et al. Assessment of IgE-mediated food allergies in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017; **45**:77-81.
- Natsume O, Ohya Y. Recent advancement to prevent the development of allergy and allergic diseases and therapeutic strategy in the perspective of barrier dysfunction. *Allergol Int* 2018; **67**:24-31.
- Neri I, Dondi A, Wollenberg A, et al. Atypical forms of hand, foot, and mouth disease: a prospective study of 47 Italian children. *Pediatr Dermatol* 2016; **33** 429–437.
- 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.
- Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; **51**: 329–337.
- Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007; **157**:645-648.
- Palmer CN, Ismail T, Lee SP, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **120**:64-68.
- Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2011; **44**:187-192.
- Pattnaik L, Acharya L. A comprehensive review on vernal keratoconjunctivitis with emphasis on proteomics. *Life Sci* 2015; **128**:47-54.
- Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; **9**:12-20.
- Radauer C, Bublin M, Wagner S, et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121**:847-852.
- Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther* 2004; **17 Suppl 1**:43-48.
- Ricci G, Patrizi A, Baldi E, et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006; **55**:765-771.
- Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**:1361-1370.
- Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; **21**:183-192.

- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **107**:891-896.
- Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **103**:981-989.
- Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci* 2009; **122**:1285-1294.
- Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, et al. Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **132**:1121-1129.
- Saunes M, Oien T, Dotterud CK, et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. *BMC Pediatr* 2012; **12**:168.
- Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 1995; **75**:429-433.
- Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, et al. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**:39-49.
- Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, et al. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 1562–1567.
- Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol* 2016; **33**:388-398.
- Silverberg JI, Becker L, Kwasny M, et al. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2015; **151**:144-152.
- Silverberg JI, Simpson EL. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis* 2014; **25**:107-114.
- Simpson EL Md M, Irvine AD M, Eichenfield LF M, Friedlander SF M. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Disease Course of Atopic Dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2016; **35**:S84-88.
- Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **134**:818-823.
- Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010; **63**:587-593.
- Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**:668-671.
- Spergel, JM, Lio PA, Management of severe atopic dermatitis (eczema) in children. Available at: www.uptodate.com. (Last accessed 25 January 2019).

- Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, et al. Food Allergy in Infants with Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics* 2015; **136**:1530-1538.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; **299**:1259-1260.
- Sun LD, Xiao FL, Li Y, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat Genet* 2011; **43**:690-694.
- Tan RA, Corren J. The relationship of rhinitis and asthma, sinusitis, food allergy, and eczema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; **31**:481-491.
- Tay YK, Kong KH, Khoo L, et al. The prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis in Singapore school children. *Br J Dermatol* 2002; **146**:101-106.
- Thomas WR. Innate affairs of allergens. *Clin Exp Allergy* 2013; **43**:152-163.
- Thomas DW, Greer FR, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; **126**:1217-1231.
- Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc* 2007; **28**:535-539.
- Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **137**:1071-1078.
- Tsukita S, Furuse M. Claudin-based barrier in simple and stratified cellular sheets. *Curr Opin Cell Biol.* 2002; **14**:531-536.
- Turksen K, Troy TC. Permeability barrier dysfunction in transgenic mice overexpressing claudin 6. *Development.* 2002;**129**:1775-1784.
- van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **120**:565-569.
- van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; **339**:b2433.
- van Ree R, Hummelshoj L, Plantinga M, et al. Allergic sensitization: host-immune factors. *Clin Transl Allergy* 2014; **4**:12.
- Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, et al. Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res* 2009; **69**:6482-6489.
- Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of crossreactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002; **964**:47-68.
- von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012; **12**:11.

von Pirquet C. *Allergie* 1906. *Munch Med Wochenschr* 30:1457.

Wahn U, Warner J, Simons FE, et al. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; **19**:332-336.

Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, et al. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev* 2018; **39**:180-193.

Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, et al. Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: A cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017; **77**:634-640.

Warner JO, ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**: 929-937.

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; **387**:1109-1122.

Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118**:214-219.

Weston W, Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. Available at: www.uptodate.com. (Last accessed 18 October 2018).

Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005; **352**:2314-2324.

Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994; **131**:406-416.

Wjst M. Is vitamin D supplementation responsible for the allergy pandemic? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; **12**:257-262.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; **32**:657-682.

Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Chem Immunol Allergy* 2012; **96**: 89-95.

Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**:198-205.

Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **131**:428-433.

Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; **72**:606-616.

Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; **3**:67-73.

Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, et al. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *Br J Dermatol* 2018; **179**:570-581.

Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol* 2010; **11**:289-293.