

MESA REDONDA: AVANCES EN DERMATITIS ATÓPICA

(Moderadora: M.T. Laso Borrego)

Implicación etiológica de los alimentos en la dermatitis atópica: datos a favor

M. Fernández-Benítez

Consultora del Departamento de Alergología e Inmunología Clínica de la Clínica Universitaria. Profesora Adjunta de la Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

RESUMEN

Actualmente se van conociendo algunos de los mecanismos inmunopatológicos implicados en la respuesta IgE; sabemos que en los pacientes con dermatitis atópica existe una activación de los linfocitos Th2 con la producción subsecuente de citocinas IL-4, IL-5, responsables éstas de la producción de IgE y del reclutamiento de eosinófilos. No obstante, la activación de las células T en esta enfermedad se desencadena en dos fases. En una primera fase se activan los Th2 y se producen la IL-4, IL-5, IL-13; esta primera fase se produce cuando se pone de manifiesto la activación inicial inducida por el antígeno. Y una segunda fase característica, cuando existen lesiones crónicas en la que se activan los linfocitos Th1 y se produce IF γ . Esta fase crónica se asocia con la presencia de eosinófilos y macrófagos que expresan y producen IL-12.

Numerosos artículos que ponen de manifiesto la sensibilización alimentaria como factor etiopatogénico de la dermatitis atópica, siendo la prevalencia de la sensibilización variable, dependiendo de la edad del paciente y de la gravedad de la enfermedad. Se ha podido observar cómo niños con dermatitis atópica moderada/grave tienen tests cutáneos positivos y niveles de IgE elevados frente a diferentes alimentos. No obstante, somos conscientes de que no siempre los test cutáneos positivos frente a alimentos en niños con dermatitis atópica indican la responsabilidad de esos alimentos en las manifestaciones clínicas; es más, en ocasiones, en niños con tolerancia posterior a los alimentos, persisten positividades en los tests cutáneos, e IgE específica

elevada. Ahora se sabe que la IgE no sólo participa en la degranulación de las células mastocitarias, sino también en las reacciones mediadas por células T, y otras células presentadoras de antígeno (células dendríticas) con receptores de alta afinidad para la IgE.

Es conocida la respuesta inmediata IgE, pero se sabe que no sólo es la respuesta inmediata la que está implicada, sino también la tardía, puesta de manifiesto por la presencia de células T antígeno específicas frente a alimentos u otros alérgenos como los inhalantes.

Está demostrado que niños con dermatitis atópica y sensibilización alimentaria frente a un tipo de alimentos como leche, huevo, harina de trigo y soja, tras una dieta de exclusión estricta, pueden llegar a desarrollar una tolerancia; de ahí que sea importante volver a provocar con el alimento cada 2-3 años. En niños con sensibilización a otros alimentos, como frutos secos, pescados y mariscos, en ocasiones persiste la sensibilización en la edad adulta, no llegando a hacer una tolerancia.

En conclusión, pueden existir dos grupos de niños con dermatitis atópica. Uno con dermatitis atópica «enfermedad alérgica» que se caracteriza por aparición temprana, clínicamente moderada/grave, con tasas de IgE alta, presencia de IgE antígeno específica frente a alérgenos y antecedentes familiares atópicos. A estos niños es necesario diagnosticarlos precozmente, e instaurar el tratamiento, así como prevenir la evolución de su enfermedad alérgica hacia el asma bronquial. El otro grupo sería aquel con dermatitis clínicamente «atópica» por su localización y morfología, en la que no podemos demostrar enfermedad alérgica, y cuyo control

será diferente de los que presentan enfermedad alérgica.

Palabras clave: Dermatitis atópica. Eccema atópico. Alergia alimentaria.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica, según la definición de Hanifin y Rajka (1), es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, de etiología desconocida, que se caracteriza por intenso prurito, y con frecuencia se asocia a manifestaciones respiratorias de origen alérgico, con elevación de IgE sérica y con eosinofilia tisular.

En cuanto a la etiopatogenia de la enfermedad se barajan múltiples factores desencadenantes: genéticos, alteraciones a nivel de la inmunidad celular que favorecen las infecciones y dan lugar a la cronicación de las lesiones, el papel de los ácidos grasos insaturados en la barrera defensiva de la piel, la colonización epidérmica por *Staphylococcus aureus*, capaz de secretar toxinas conocidas como superantígenos que son capaces de activar a las células T y macrófagos, factores neurovegetativos, psíquicos o emocionales. Por último, el factor en el que me voy a basar, que es la presencia de tasas elevadas de IgE sérica en el 85 % de los pacientes afectados de dermatitis atópica, así como la presencia de otra patología alérgica concomitante, habitualmente con órgano de choque en la mucosa respiratoria (asma bronquial y/o rinitis).

Actualmente se van conociendo algunos de los mecanismos inmunopatológicos implicados en la respuesta IgE; sabemos que en los pacientes con dermatitis atópica existe una activación de los linfocitos Th2 con la producción subsecuente de citocinas IL-4, IL-5, responsables éstas de la producción de IgE y del reclutamiento de eosinófilos. No obstante, la activación de las células T en esta enfermedad se desencadena en dos fases; en una primera fase, se activan los Th2 y se producen la IL-4, IL-5 e IL-13. Esta primera fase se produce cuando se pone de manifiesto la activación inicial inducida por el antígeno, y una segunda fase característica, cuando existen lesiones crónicas en la que se activan los linfocitos Th1 y se produce IF γ . Esta fase crónica se asocia con la presencia de eosinófilos y macrófagos que expresan y producen IL-12.

Los niveles séricos elevados de IgE y la eosinofilia observada en los pacientes con dermatitis atópica reflejan el incremento de esta expresión Th2. Los factores que desencadenan esta activación Th2 son varios, citocinas, factores genéticos, etc., pero es fundamental la presentación del antígeno a las célu-

las Th2. Se sabe que los receptores de alta afinidad para la IgE de estas células en los pacientes con dermatitis atópica están aumentados, y esto facilita la unión del antígeno y la activación de las mismas (2). La explicación de cómo una sensibilización alimentaria podría tener como órgano de choque la piel vendría explicada por los receptores de alta afinidad para la IgE, que tienen los monocitos circulantes y las células dendríticas, de tal manera que las células presentadoras de antígeno, cargadas con el antígeno en el tracto gastrointestinal, pueden infiltrar la piel y activar las células T locales. Los antígenos circulantes pueden activar la degranulación de mastocitos en las vénulas de la dermis y liberar citocinas Th2 tras ser presentado el antígeno por los macrófagos y células dendríticas. Estudios en este sentido, como los de Schade et al (3), ponen de manifiesto cómo niños con dermatitis atópica y sensibilización a proteínas de leche de vaca tienen una respuesta predominante Th2 y niveles de IL-4, IL-5, IL-13 más elevados de forma significativa que aquellos niños con dermatitis atópica sin sensibilización a proteínas lácteas en los que predominaba una respuesta Th1, con niveles más elevados de IF γ que en el otro grupo de niños.

Ante estos hallazgos inmunológicos, y pese a ser una enfermedad multifactorial, la respuesta inmunológica frente a alérgenos, no puede ponerse en duda, y siempre debe de estar presente en los estudios etiológicos.

¿LA ALERGI ALIMENTARIA, PUEDE SER LA CAUSA DE LA DA?

Antes de que se conociera el mecanismo inmunológico, ya los estudiosos del tema se planteaban el papel que la hipersensibilidad frente a alimentos jugaba en la etiopatogenia de la dermatitis atópica. Así, tenemos estudios como los de Tuft y Muriel-Heck (4), Fromer (5) y Oehling y Jerez (6), que destacaban la sensibilización a alimentos como la causa fundamental de la dermatitis atópica en la infancia. Otros autores como Ratner (7) y Morris (8) atribuían a los alimentos un papel coadyuvante junto con otros factores etiopatogénicos.

Numerosos son los artículos de la literatura actual que ponen de manifiesto la sensibilización alimentaria como factor etiopatogénico de la dermatitis atópica, siendo la prevalencia de la sensibilización variable, dependiendo de la edad del paciente y de la gravedad de la enfermedad. Burks et al (9) encuentran 38,7 % de sensibilización alimentaria confirmada por test de provocación en lactantes y niños con dermatitis atópica moderada/ grave. Aunque con frecuencia nos encontramos que referencias de Dermatología no con-

sideran el papel de los alimentos, estudios de Eigenmann (10) en niños con dermatitis atópica moderada/grave remitidos por un Dermatólogo, encuentran una incidencia de 37 %. Guillet et al (11) evalúan 250 niños, observando que pacientes de menor edad y dermatitis atópica de mayor gravedad se relaciona directamente con la presencia de alergia alimentaria. En un estudio realizado por nosotros (12) encontramos que la incidencia de alergia alimentaria en la dermatitis atópica es del 64,9 %, siendo los alérgenos más frecuentes la leche (36,5 %), el huevo (35,1 %) y, en menor frecuencia, el pescado (21,6 %) y frutos secos (6,8 %). En un estudio más reciente (13), realizado en niños con dermatitis atópica, encontramos (40,6 %) de sensibilización a la leche, (23,1 %) al huevo y (5,1 %) a legumbres, existiendo una clara asociación de estas sensibilizaciones en relación a la edad del niño.

Otros autores, como Martorell et al (14), estudian lactantes con dermatitis atópica y encuentran una incidencia del 59 % de sensibilización alimentaria. Estudios como los de Ogura (15) encuentran una incidencia mayor de alergia alimentaria en dermatitis atópica (90,5 %), siendo el huevo el alimento más frecuente (83,5 %), seguido de la leche (51,5 %) y en menor frecuencia soja, harina de trigo y arroz. De esto podemos deducir también que los hábitos alimenticios juegan un papel fundamental en la sensibilización.

Se ha podido observar cómo niños con dermatitis atópica moderada/grave tienen test cutáneos positivos y niveles de IgE elevados frente a diferentes alimentos (16). Un estudio reciente de Sampson (17) en este sentido, afirma que las pruebas cutáneas positivas y la IgE antígeno específica elevada frente a alérgenos alimentarios tales como leche, pescado, huevo, cacahuete, soja o harina de trigo, pueden evitar el llegar a una provocación doble ciego, en niños con dermatitis atópica por sensibilización a estos alimentos.

También se ha demostrado cómo test positivos de provocación oral (18) con antígenos alimentarios en niños con dermatitis atópica se acompañan de un incremento de la concentración de histamina liberada a partir de los basófilos, así como de un incremento de las proteínas procedentes del eosinófilo (19). Niños que con sensibilización alimentaria no siguen una dieta de exclusión, se ha observado que tienen una histaminemia elevada en relación con los que siguen dieta de exclusión.

No obstante, todos somos conscientes de que no siempre los tests cutáneos positivos frente a alimentos en niños con dermatitis atópica son siempre responsables de las manifestaciones clínicas; es más, en ocasiones, en niños con tolerancia posterior a los alimentos, persisten positividades en los test cutáneos, e IgE específica elevada (20). Estas observa-

ciones sugieren que no solamente un mecanismo IgE mediado, es el responsable de las manifestaciones clínicas. En este sentido, nosotros estudiamos otros parámetros inmunológicos como la IgG₄ (21) en niños con dermatitis atópica frente a fracciones de la leche y del huevo, y pudimos observar cómo los pacientes con dermatitis atópica tenían niveles significativamente más altos de IgG₄ que los pacientes controles, y que los pacientes con dermatitis atópica que no estaban sensibilizados al huevo ni leche, también tenían niveles más elevados que la población control frente a la yema, clara y lactoglobulina, pudiendo afirmar que los niveles elevados de estos anticuerpos en pacientes con dermatitis atópica, no implican una sensibilización clínica.

Hoy se sabe que la IgE, no sólo participa en la degranulación de las células mastocitarias, sino también en las reacciones mediadas por células T (22, 23), y otras células presentadoras de antígeno (células dendríticas) con receptores de alta afinidad para la IgE. Si relacionamos los hallazgos inmunológicos con las manifestaciones clínico-histológicas de la dermatitis atópica (20), se ha observado en estudios *in vitro* cómo en la fase aguda exudativa de la dermatitis, el infiltrado inflamatorio está constituido predominantemente por células T de memoria, lo que sugiere un previo contacto con el antígeno. Casi todas estas células expresan niveles de antígeno linfocitario cutáneo que a su vez actúa como receptor de la piel para linfocitos T. En esta fase aguda es raro encontrar eosinófilos, basófilos, o neutrófilos; los mastocitos están normales en número y algunos de ellos se encuentran degranulados. Por el contrario, en la fase de cronificación de la dermatitis, las células de Langerhans portadoras de IgE se encuentran aumentadas en número en la epidermis, y en la dermis predominan los macrófagos. En esta fase es donde existe mayor número de eosinófilos y de las proteínas procedentes de su degranulación. Por el contrario, no se observa que los mastocitos se encuentren degranulados.

De todo lo referido anteriormente podemos decir que la sensibilización a antígenos alimentarios debe ser estudiada en aquellos niños con dermatitis atópica, insistiendo de forma especial en los que presentan dermatitis atópica moderada/grave, siendo conscientes de la importancia que tiene evitar su cronificación.

¿LA ALERGIA ALIMENTARIA PUEDE SER UN DESENCADENANTE DE LAS EXACERBACIONES DE DERMATITIS ATÓPICA?

A la vista de los conocimientos que tenemos sobre la etiopatogenia de la dermatitis atópica, son múlti-

ples los factores que pueden desencadenarla o agravarla, y entre ellos se encuentra el factor alimentario en aquellos niños en los que se demuestra existe una sensibilización, o bien puede ocurrir que favorezca o ponga en marcha la participación de otros factores.

Es ya conocida y ha sido explicada la respuesta inmediata IgE, pero también conocemos que no sólo es la respuesta inmediata, sino también la tardía, puesta de manifiesto por la presencia de células T antígeno específicas frente a alimentos u otros alérgenos como los inhalantes, la que está implicada. Esta respuesta tardía que se desencadena en los test de provocación con alimentos en los niños con dermatitis atópica, en ocasiones es difícil de valorar y se manifiesta generalmente con un incremento del prurito, eritema, erupción morbiliforme, que generalmente tiene predilección por la localización de la dermatitis dependiendo de la edad del niño. Algunos autores (24) han estudiado su correlación *in vitro*, observando que tras la provocación existe una respuesta linfoproliferativa. Autores como Werfel et al (25) encuentran en pacientes con sensibilización a proteínas de leche de vaca y dermatitis atópica, células T antígeno específicas frente a caseína, que no encuentran en pacientes con dermatitis atópica pero sin alergia alimentaria a proteínas lácteas. Esta dificultad en la valoración de la respuesta tardía celular en los niños con alergia alimentaria, que es lo que exacerba la dermatitis, ha llevado a diferentes autores a buscar un test diagnóstico capaz de reproducir la respuesta; tal es el caso de los test epicutáneos realizados con alimentos. Niggemann et al (26) estudian 75 niños con sospecha de alergia alimentaria y dermatitis atópica, realizan test de provocación, tests cutáneos, epicutáneos e IgE antígeno específica; de las provocaciones orales positivas el 86 % tenían IgE antígeno específica frente al alérgeno, el 83 % Prick test positivo y el 55 % test epicutáneo positivo. Las reacciones inmediatas se asociaban con los niños que presentaban IgE antígeno específica y Prick test positivos, mientras que las reacciones tardías se asociaban a los niños con tests epicutáneos positivos frente a alimentos. Estos mismos autores en un estudio más reciente, encuentran que alrededor de un 10 % de provocaciones positivas con alimentos no son mediadas por IgE y tienen una respuesta tardía; esto implica que debe sospecharse una relación alimentaria en aquellos niños con dermatitis atópica especialmente moderada o grave, pese a no poder demostrar un mecanismo IgE, ya que se pueden beneficiar de una dieta de exclusión.

Otros autores (27) han estudiado las modificaciones de la proteína catiónica del eosinófilo, como medida de inflamación, en niños con alergia a proteínas de leche, encontrando que tras la provocación los ni-

ños con dermatitis atópica incrementan de forma transitoria, pero significativa los valores de la PCE; este hecho no lo observan en el grupo control ni en los niños con síntomas gastrointestinales.

Todos los estudios de la bibliografía coinciden que cuando no existe una reacción anafiláctica, la prueba diagnóstica es la provocación con el alimento implicado, siendo los niños con dermatitis atópica los de más difícil valoración. Estudios como los de Scotty et al (28) han tratado de buscar una dosis-respuesta en provocación a doble ciego, encontrando que ni las pruebas cutáneas ni la IgE antígeno específica predicen la gravedad de la reacción, y depende de la población estudiada, siendo diferentes las respuestas frente a diferentes dosis, en niños con IgE antígeno específica frente a alimentos, con o sin dermatitis atópica.

Podríamos concluir que el factor alimentario como desencadenante y/o agravante de la dermatitis atópica, es más frecuente en niños que en adultos. No deberíamos dejar de estudiar una causa de este tipo, llegando al diagnóstico incluso con la provocación, cuando no existan síntomas de reacción inmediata, y sobre todo en los niños con dermatitis atópica moderada/grave, ya que se pueden beneficiar de una dieta de exclusión.

No solamente es el beneficio clínico que supone para el paciente llegar al diagnóstico, sino que es importante el detectar a estos niños de forma precoz, con el fin de prevenir que desarrollen otra enfermedad alérgica. Hay estudios en la bibliografía (29-32) que demuestran no solamente el papel desencadenante de los alimentos como alérgenos, sino que otros alérgenos como los inhalantes, además de poder exacerbar la dermatitis por los mecanismos implicados ya descritos (células dendríticas, queratinocitos, células T, etc.); son un factor de riesgo. Estos niños con sensibilización a inhalantes, junto a otros factores como antecedentes familiares atópicos, aparición temprana de la dermatitis, grado de gravedad etc., pueden favorecer la aparición de otra enfermedad alérgica, con órgano de choque en la mucosa respiratoria (31, 32), como el asma bronquial hasta en el 43 %, o la rinitis alérgica 45 %. Se ha comprobado que estos niños entre los 12 y 24 meses incrementan de forma significativa los niveles de IgE, si lo comparamos con los niños no atópicos. Por otra parte sabemos (19) que niños con dermatitis atópica y anticuerpos específicos IgE frente al huevo, en el 90 % de los casos pueden desarrollar asma bronquial.

¿LA DIETA DE EXCLUSIÓN DE ALIMENTOS PUEDE INFLUIR EN LA EVOLUCIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA?

Si tenemos en cuenta que la dermatitis atópica es multifactorial, solamente la dieta de exclusión no va a ser suficiente, pese a que se haya confirmado una sensibilización alimentaria; son necesarios además, unos cuidados higiénicos de la piel, el control de las infecciones, etc.

Nosotros (12) estudiamos un grupo de 74 pacientes afectados de dermatitis atópica. Además del tratamiento con antihistamínicos, estabilizadores de membrana, corticoides tópicos y antibióticos cuando fue necesario, en un grupo (49 pacientes) que sospechábamos por la historia clínica, así como por los estudios *in vivo* e *in vitro* que tenían sensibilización alimentaria, insistimos en la importancia de la dieta de exclusión de los alimentos que estaban implicados, y en otro grupo no se estableció la dieta (25 pacientes). Se valoraron periódicamente los pacientes durante 3 años, y pudimos observar que los pacientes con dieta de exclusión, tuvieron una evolución más favorable, necesitando menos el uso de corticoides. En el primer año habían evolucionado favorablemente el 31,9 % de los pacientes con dieta frente a un 26,3 %, sin ella, y a los tres años el 71,4 % frente al 20 % respectivamente..

Varios estudios (10, 33-35), comparan la evolución de las lesiones cutáneas mediante un sistema de puntuación, manteniendo el tratamiento habitual de antihistamínicos, corticoides tópicos, etc., en niños con dermatitis atópica y dieta de exclusión, y otros sin dieta, observando diferencias significativas en el grupo con dieta de exclusión. No obstante, todos coinciden en que es necesario llegar al diagnóstico de sensibilización alimentaria.

Está demostrado (36) que niños con dermatitis atópica y sensibilización alimentaria frente a un tipo de alimentos como leche, huevo, harina de trigo y soja, tras una dieta de exclusión estricta, pueden llegar a desarrollar una tolerancia; de ahí que sea importante el volver a provocar con el alimento cada 2-3 años. En niños con sensibilización a otros alimentos como frutos secos, pescados y mariscos, en ocasiones persiste la sensibilización en la edad adulta, no llegando a tolerarlos. En relación a las técnicas diagnósticas (38, 39), tasas elevadas de IgE antígeno específica, pueden indicar una baja probabilidad de desarrollar tolerancia, mientras que la reactividad cutánea no se relaciona con la tolerancia y puede persistir positiva durante años.

En conclusión, de todo lo expuesto puede deducirse que puede haber 2 grupos de niños con dermatitis atópica. Uno serían aquellos niños con dermatitis atópica «enfermedad alérgica» que se caracteriza por aparición temprana, clínicamente moderada/grave, con tasa de IgE elevada, presencia de IgE antígeno específica frente a alérgenos (alimentos, inhalantes)

y antecedentes familiares atópicos. A estos niños es necesario diagnosticarlos precozmente, e instaurar el tratamiento, así como prevenir la evolución de su enfermedad alérgica hacia el asma bronquial. El otro grupo de niños sería aquel con dermatitis clínicamente «atópica» por su localización y morfología, en la que no puede demostrarse enfermedad alérgica, y cuyo control será diferente de los que presentan enfermedad alérgica.

SUMMARY

Some of the immunopathologic mechanisms involved in IgE responses are currently being identified; Th2 lymphocytes are known to be activated in patients with atopic dermatitis with subsequent production of the cytokines interleukin (IL)-4 and IL-5, which are responsible for IgE production and eosinophil recruitment. Nevertheless, T cell activation in this disease takes place in two phases. In the first phase, Th2 cells are activated and IL-4, IL-5 and IL-13 are produced; this first stage is produced with the initial activation induced by the antigen. In the second phase there are chronic lesions, Th1 lymphocytes are activated and IF γ is produced. This chronic phase is associated with the presence of eosinophils and macrophages that produce IL-12.

Numerous articles have demonstrated food sensitization to be an etiopathogenic factor in atopic dermatitis. The prevalence of sensitization varies, depending on the patient's age and the severity of the disease. Children with moderate-to-severe atopic dermatitis have been observed to have a positive skin test and high IgE concentrations to various foods. Nevertheless, a positive skin test to foods in such children does not always implicate these foods as the cause of the clinical manifestations; moreover, in children showing subsequent tolerance to these foods, skin tests can sometimes remain positive and high levels of specific IgE can persist. It is now known that IgE not only participate in the degranulation of mastocyte cells but also in reactions mediated by T cells and other antigen-presenting cells (dendritic cells) which have high-affinity receptors for IgE.

The immediate IgE response is well known but it is also known that in addition to the immediate response, a delayed response is also involved, evidenced by the presence of antigen-specific T cells to foods or other allergens such as inhalant allergens. After a strict exclusion diet, children with atopic dermatitis and sensitivity to foods such as milk, egg,

flour and soya can develop tolerance; for this reason provocation tests with the food in question should be repeated every 2-3 years. In children with sensitivity to other foods such as dried fruits, fish, and shellfish, sensitivity can sometimes persist into adulthood without tolerance being achieved

In conclusion, there are two groups of children with atopic dermatitis. One group consists of those with atopic dermatitis («allergic disease»), which is characterized by early development, high IgE titers, the presence of antigen-specific IgE to allergens and a family history of atopy and which is clinically moderate or severe. Early diagnosis and treatment are important in these children, as is the prevention of progression of the disease to bronchial asthma. The other group consists of children whose dermatitis is clinically «atopic» in terms of its localization and morphology, who have no demonstrable allergic disease and whose management differs from that in children presenting allergic disease

Correspondencia:

Dra. M. Fernández-Benítez
Clínica Universitaria de Navarra
Dpto. de Alergología
Av. Pío XII, s/n
31080 Pamplona

Key words: Atopic dermatitis. Atopic eczema. Food allergy.

BIBLIOGRAFÍA

- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venerol (Stockolm)* 1980;92:44-7.
- Langeveld EG, Bruijnzeel PLB, Mudde GC, Versluis C et al. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1008-16.
- Schade RP, Van Ieperen-Van Dijk AG, Van Reijnsen FC, Versluis C et al. Differences in antigen-specific T cell responses between infants with atopic dermatitis with and without cow's milk allergy: relevance of Th2. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1155-62.
- Tuft L, Muriel -Heck V. Studies in atopic dermatitis. *J Allergy* 1952;23:528.
- Fromer JL. Dermatologic allergy. *Ann Allergy* 1959;17:76.
- Oehling A, Jerez J. Etiopatogenia de la dermatitis atópica. *Allergol et Immunopathol* 1975;3:23-8.
- Ratner B. Allergy factors in infantil eczema. *J Med* 1956; 66:1501.
- Morris GE. Atopic dermatitis. Role of food allergy. *Ann Allergy* 1958;16:599.
- Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998;132:132-6.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen Ba, Sampson HA. Prevalence of IgE mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:108.
- Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992;28:187-92.
- Resano A, Crespo M, Fernández-Benítez M, Sanz ML, Oehling A. Atopic dermatitis and food allergy. *Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:271-6.
- Maselli JP, Año MA, García-Aviles C, Fernández-Benítez M. Prevalencia de dermatitis atópica en una consulta de alergología. Estudio comparativo 1997-2000. *Acta Pediátrica* (in press).
- Martorell A, García C, Febrer I, Rodriguez M, de la Cuadra J. Implicación de la alergia a alimentos en la dermatitis atópica. *Allergol Immunol Clín* 2001;16(supl.2):86-95.
- Ogura Y, Ogura H, Zusi N. The incidence of food allergy in atopic dermatitis. *Arerugi* 2001;50:621-8.
- Johnson E, Irons J, Patterson R, Roberts M. Serum IgE concentration in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54:94-9.
- Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
- Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1984;311:372-6.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S114-22.
- Leung DYM, Atopic dermatitis. New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:860-76.
- García BE, Sanz ML, Fernández-Benítez M, Dieguez I, Oehling A. Value of IgG4 antibodies against foods in atopic dermatitis. *Allergol et Immunopathol* 1990;18:187-90.
- Van Reijnsen FC, Felius A, Wauters EA, Bruijnzeel-Koomen CA, Koppelman SJ. T cell reactivity for a peanut derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:207-9.
- Reekers R, Busche M, Wittman M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:466-72.
- Kondo N, Fukutomi O, Agata H, Yokoyama Y. Proliferative responses of lymphocytes to food antigens are useful for detection of allergens in non-immEDIATE types of food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;99:360-6.
- Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, Bocker M, Kapp A, Neumann C. Milk-responsive atopic dermatitis is associated with a casein-specific lymphocyte response in adolescent and adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:124-33.
- Niggemann B, Reibel S, Whan U. The atopy path test (APT) a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-5.
- Suomalainen H, Soppi E, Isolauri E. Evidence for eosinophil activation in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5:27-31.
- Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:582-6.
- Cantani A. The growing genetic links and the early onset of atopic diseases in children stress the unique role of the atopic march: A meta-analysis. *J. Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 9:314-20.

30. Beck L, Leung D. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(Suppl):258-63.
31. Gustafsson D, Sjöberg 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;55:240-5.
32. Laan MP, Bart AM, Bijl AE, Vredendaal FB et al. Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:944-53.
33. Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998;132:1004-9.
34. Lever R, McDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:13-9.
35. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy* 2001;56(suppl):105-8.
36. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23-7.
37. Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein specific IgE concentrations in two age groups of milk allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:507-12.
38. James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1992;121:371-7.