

Rola bariery skórnej, wybranych czynników środowiskowych i karmienia piersią w atopowym zapaleniu skóry

The role of skin barrier, some environmental factors and breast feeding in atopic dermatitis

Krystyna Romańska-Gocka¹, Jacek Gocki², Waldemar Placek¹, Barbara Zegarska³

¹Katedra i Klinika Dermatologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Waldemar Placek

²Katedra i Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Zbigniew Bartuzi

³Katedra i Zakład Kosmetologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, p.o. kierownika Katedry i Kliniki: dr med. Barbara Zegarska

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 5: 228–233

Streszczenie

Praca przedstawia współczesne poglądy na temat uwarunkowań genetycznych i wpływu niektórych czynników środowiskowych na kliniczny przebieg atopowego zapalenia skóry (AZS). Niezależnie od mutacji genów atopii dysfunkcja bariery naskórkowej u osób genetycznie predysponowanych prowadzi do rozwoju stanu zapalnego skóry pod wpływem czynników drażniących. Rozróżnia się łagodną i umiarkowaną postać AZS, najczęściej bez podwyższonych poziomów IgE, w których najważniejsza jest ochrona skóry za pomocą emolientów oraz eliminacja alergenów i czynników drażniących z otoczenia chorego. W postaci ciężkiej, w której poziom całkowitego IgE i swoiste IgE są zazwyczaj bardzo wysokie, zmiany chorobowe są uznawane przede wszystkim za objaw alergii IgE zależnej. Obserwuje się tendencję do niepotrzebnego eliminowania wielu pokarmów z diety. Dlatego przedstawiono zasady rozpoznawania alergii pokarmowej i wskazania do wprowadzenia diety w AZS. Przedstawiono także aktualne poglądy na znaczenie karmienia naturalnego dzieci obciążonych skazą atopową.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, geny, środowisko, dieta.

Summary

This paper presents the current views on genetic background and the influence of some environmental factors on the clinical course of atopic dermatitis (AD). Independently of atopy gene mutations, epidermal barrier dysfunction in genetically predisposed individuals leads to harmful effects of environmental agents and to skin inflammation. The mild to moderate form of AD is developed, without high IgE level. In this case skin care with emollients, and elimination of allergens and harmful environmental factors is the most important. In severe form of AD, with high levels of total and specific IgE, skin lesions are the symptoms of IgE dependent allergy. The unnecessary tendency to elimination of several foods from the diet is observed. Therefore, we present [RA1] the rules of food allergy diagnosis and the indications for diet. The contemporary view on the role of breast feeding in atopic and non-atopic children is presented too.

Key words: atopic dermatitis, genes, environment, diet.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest definiowane jako genetycznie uwarunkowana nadwrażliwość skóry na czynniki środowiskowe z towarzyszącą nadprodukcją przeciwciał IgE i suchością skóry. Jest powszechnie uważane za schorzenie cywilizacyjne, dotyczące przede wszystkim mieszkańców krajów wysoko uprzemysłowionych i ludzi

wykształconych [1]. Stanowi współcześnie jedno z najczęstszych schorzeń zapalnych wieku dziecięcego, z częstością rozpoznawania 10–15% w krajach rozwiniętych [2].

Ze względu na różny stopień nasilenia zmian chorobowych i niewykrywanie podwyższonych poziomów IgE u części chorych powstaje pytanie, czy łagodna i umiarko-

Adres do korespondencji: dr med. Krystyna Romańska-Gocka, Katedra i Klinika Dermatologii *Collegium Medicum*, ul. Kurpińskiego 5, 85-096 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 45 39, faks +48 52 585 40 18, e-mail: dermatol@pro.onet.pl

wana postać AZS jest tą samą chorobą, co postać ciężko przebiegająca? [3]. U dzieci z łagodną postacią choroby (odmiana wewnątrzpochodna) nie stwierdza się zazwyczaj podwyższonych poziomów całkowitego IgE i swoistych IgE. Postać ta dotyczy ponad 66% przypadków AZS i uważa się, że może to być forma przejściowa choroby. Przeciwnie, u dzieci z ciężką postacią AZS (odmiana zewnątrzpochodna) występują bardzo wysokie poziomy IgE [4].

Nie każdy wyprysk ma charakter atopowy, stąd Światowa Organizacja Alergii (*World Allergy Organization* – WAO) zaleca, aby pojęcie „wyprysk atopowy” było używane wyłącznie wówczas, gdy udowodni się IgE zależne tło zmian chorobowych, na podstawie dodatnich testów punktowych i/lub z surowicy krwi [5].

Uwarunkowania genetyczne

Atopowe zapalenie skóry jest uwarunkowane genetycznie, podobnie jak inne schorzenia z kręgu atopii, dziedziczenie ma charakter wielogenowy. Geny wpływają na zwiększoną syntezę IgE, na dystrybucję i zdolność do aktywacji komórek uczestniczących w patogenezie choroby atopowej [6]. Najważniejsze dla AZS są 4 miejsca na genomie, znajdujące się na chromosomach 1q, 3q, 3p i 17q. Wykryto także wiele innych ważnych loci, np. dla zespołu astma – prurigo: 20p, dla AZS z obecnością swoistych IgE: 3p, 4p i 18q, dla całkowitego poziomu IgE: 16q [7]. Badania potwierdzają, że większe ryzyko wystąpienia wyprysku atopowego u dziecka jest związane z obecnością atopii u matki niż u ojca [7–9]. AZS jest wynikiem interakcji wielu genów i czynników środowiskowych. Im więcej mutacji w głównych genach atopii, tym mniejsza jest rola środowiska w ujawnieniu choroby i odwrotnie [4]. Ze względu na fakt, że u wielu pacjentów z AZS poziomy IgE są prawidłowe, sugeruje się udział jeszcze innej grupy genów w wystąpieniu objawów choroby [4]. Podkreśla się zwłaszcza rolę genu dla endogennej proteazy SCCE (*stratum corneum chymotryptic enzyme*), którego nadmierna ekspresja wynikająca z insercji powoduje nadprodukcję tego enzymu i degradację korneodesmosomów ze wzrostem złuszczenia korneocytów i ścięciem bariery naskórkowej. Udowodniono wyraźną asocjację pomiędzy zmianami w genie SCCE a łagodną odmianą AZS (bez podwyższonych poziomów IgE) i nieistotną statystycznie asocjację u pacjentów z ciężką odmianą choroby (z wysokimi poziomami IgE). Bierze się też pod uwagę mutacje genów kodujących białka adhezyjne, co osłabia zdolność tych protein do utrzymania integralności bariery skórnej [4]. W 1999 r., Taieb zaproponował teorię, że w AZS występuje uszkodzenie genów odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie bariery skórnej [10]. Badania innych autorów potwierdziły tę hipotezę [4]. Genetyczna predyspozycja ułatwia przenikanie alergenów i wzmaga odpowiedź typu Th2. Ułatwiona jest interakcja antygenów i ko-

mórek prezentujących antygen w skórze. Stan zapalny indukuje uwolnienie prozapalnych cytokin z keratynocytów [10]. Hipoteza uszkodzonej bariery skórnej tłumaczy, dlaczego pierwsze zmiany chorobowe w AZS, a także najbardziej uporczywe zmiany dotyczą tych okolic ciała, gdzie warstwa rogowa jest najcieńsza i gdzie alergeny przenikają najłatwiej: powieki, inne okolice twarzy, okolice zauszne, zgięcia stawowe [10].

Rola bariery skórnej

Z immunologicznego punktu widzenia uszkodzenie bariery skórnej jest wtórne do stanu zapalnego powstającego w odpowiedzi na alergeny i czynniki drażniące (*inside-outside hypothesis*) [11]. Alternatywnie uważa się, że suchość skóry i/lub nieprawidłowa przepuszczalność bariery skórnej prowadzi pierwotnie do objawów AZS (*outside-inside hypothesis*) [12]. Wiadomo, że uszkodzenie bariery skórnej, np. laurylosiarczanem sodowym lub strippingiem, powoduje uwolnienie i wytwarzanie cytokin, np. IL-1 α , TNF- α , GM-CSF, co powoduje stan zapalny skóry bez udziału alergenów. Która z hipotez jest prawdziwa? Istnieje prawdopodobieństwo, że obie, co znajduje odzwierciedlenie w łagodnym lub ciężkim przebiegu choroby [4].

Ekspozycja na alergeny środowiskowe i czynniki drażniące (mydło!) nasila genetycznie uwarunkowany defekt bariery skórnej, przyczynia się do przetęczenia odpowiedzi Th1 na Th2, stymuluje produkcję IL-4 i IL-5, nadprodukcję IgE i rozwój alergicznej, zewnętrznej odmiany AZS. Dlatego tak ważne jest wyeliminowanie mydła i innych detergentów, także szamponów, i stosowanie emolientów [4]. Konieczny jest indywidualny dobór kremów emolientów, ponieważ niektóre zawierają duże stężenie surfaktantów i mogą nasilać podrażnienie skóry u niektórych dzieci [13]. Podobnie zniszczenie bariery skórnej powodują miejscowe kortykosteroidy używane zbyt długo lub na delikatne okolice ciała, sprzyjając penetracji czynników drażniących i alergenów [14]. Zaleca się, aby w przypadku zmian łagodnych i średnio nasilonych stosować inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus), które nie niszczą bariery skórnej [14].

Styl życia

Wyniki badań uzyskiwane w różnych ośrodkach są często niejednolite, a nawet sprzeczne [9]. Rola statusu ekonomicznego i socjalnego, rozmiaru rodziny, sposobu karmienia niemowląt czy zanieczyszczeń środowiska odgrywa istotną rolę w jednych badaniach, podczas gdy w drugich nie ma większego znaczenia [9, 15–17].

Autorzy są zgodni, że ekspozycja na alergeny bakterii, zwierząt i roślin we wczesnym dzieciństwie ma korzystny wpływ na profilaktykę chorób atopowych [18]. Zgodnie z hipotezą higieniczną wyprysk atopowy częściej występuje

u dzieci nie mających rodzeństwa, rzadko narażonych na pospolite zakażenia [19]. Hipotezy tej nie potwierdzają badania niektórych autorów, np. badacze niemieccy nie wykazali dodatniej korelacji AZS z wielkością rodziny [9]. Przeciwnie wnioski przedstawili natomiast autorzy węgierscy, wg których wyprysk atopowy statystycznie częściej dotyczył jedynaków. Nie miało natomiast znaczenia, czy dziecko uczęszczało do przedszkola i częściej przechodziło pospolite infekcje, czy też było wychowywane w domu [20]. Na Węgrzech nie zauważono też różnic w częstości zachorowania na wyprysk atopowy u dzieci z miast i wsi [20]. Perkin i Strachan donoszą, że dzieci wychowywane na farmach mają statystycznie rzadziej objawy astmy i sezonowego alergicznego nieżyty nosa, ale nie chorują rzadziej na wyprysk atopowy. Spostrzegli natomiast, że dzieci spożywające niepasteryzowane mleko miały istotnie rzadziej objawy wyprysku, niezależnie od miejsca zamieszkania. Spożywanie tego mleka korelowało z obniżeniem poziomu całkowitego przeciwciał klasy IgE o 58% i wzrostem produkcji interferonu gamma [21].

Wpływ czynników środowiskowych na przebieg i ciężkość wyprysku atopowego znajduje odzwierciedlenie w trudnościach terapeutycznych. Do najważniejszych szkodliwości zalicza się: aeroalergeny (kurz, pyłek roślin, sierść zwierząt domowych, zwłaszcza kota), pokarmy, drobnoustroje (*Staphylococcus aureus* i *Pityrosporum ovale*), alergeny kontaktowe (nikiel, balsam peruwiański, zapachy, konserwanty, lateks) i czynniki drażniące (mydła, detergenty) [22, 23].

Kurz

Kurz jest jednym z najważniejszych alergenów wewnątrzdomowych. Złuszczający się naskórek chorych stanowi szczególnie korzystne warunki dla rozwoju roztoczy [24]. Bytują one w dużych ilościach w systemach grzewczych, wentylacyjnych, materacach, dywanach, meblach tapicerowanych, na roślinach ozdobnych. Zauważono dodatnią korelację między zaostrzaniem się wyprysku atopowego a wilgocią w domu, użytkowaniem kaloryferów elektrycznych, które stwarzają dogodne warunki dla rozwoju roztoczy kurzu, i z użytkowaniem syntetycznych poduszek, w których występuje większe stężenie roztoczy kurzu domowego i alergenów zwierząt [23, 25]. Zauważono też, że u osób używających ochronnych pokrowców na materace zmiany skórne są mniej nasilone w porównaniu z osobami, które ich nie używają [2].

Kurz powoduje zaostrzenie choroby, przedostając się przed drogi oddechowe, jak też poprzez bezpośredni kontakt ze skórą [22]. Roztocza są źródłem ponad 30 protein, które mogą indukować odpowiedź IgE-zależną. Białka o aktywności proteolitycznej mogą powodować reakcje immunologiczne niezwiązane z nadprodukcją IgE przeciwko alergenom Der p 1 i Der p 2, a więc mogą w ten spo-

sób wpływać na stan zapalny skóry [4]. Zaobserwowano, że inhalacja alergenów kurzu domowego może prowokować wypryskowe zmiany skórne u osób predysponowanych [26]. Ryzyko rozwoju wyprysku atopowego o ciężkim przebiegu wzrasta proporcjonalnie do stopnia ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego [24].

Zwierzęta domowe

Posiadanie zwierząt domowych jest uznawane za korzystny czynnik w rozwoju odporności dziecka [2], a część autorów uważa nawet, że kontakt ze zwierzętami od urodzenia działa protekcyjnie na rozwój wyprysku atopowego [27]. Można tę obserwację tłumaczyć faktem, że zwierzęta są częściej obecne w domach, których mieszkańcy nie cierpią na choroby atopowe. Nie ma jednoznacznej opinii, czy obecność zwierząt w domu, w szczególności kota, ma wpływ na ujawnienie się wyprysku atopowego. Według niektórych autorów obecność kota w domu predysponuje do dziecięcego wyprysku atopowego [28]. Według metaanalizy Schafera i wsp. istnieje dodatnia korelacja pomiędzy zwiększonym ryzykiem atopii a obecnością kota w domu, podczas gdy nie ma takiej korelacji w przypadku obecności psa [2]. Zdaniem niektórych autorów, kontakt ze zwierzętami, zwłaszcza psami, chomikami i królikami, do końca 2. roku życia wpływa korzystnie na dojrzewanie układu immunologicznego [29, 30].

Dieta

Autorzy są zgodni, że rola alergenów pokarmowych w zaostrzeniu się wyprysku atopowego jest niejasna. Za alergię pokarmową przemawiają: poprawa stanu skóry u części pacjentów na diecie eliminacyjnej, zaostrzenie stanu skóry po spożyciu niektórych pokarmów, pozytywne wyniki RAST, pozytywne wyniki testów punktowych z alergenami pokarmowymi [31]. Przeciwno istotnej roli alergenów pokarmowych przemawia utrzymywanie się zmian skórnych pomimo diety, możliwość jednoczesnego występowania wielu mechanizmów, często nie stwierdzanie korelacji między poziomami swoistych IgE a nasileniem wyprysku, brak związku pomiędzy pozytywnymi testami punktowymi a objawami choroby [31]. Według badań Young i wsp., 20% badanych dorosłych z wypryskiem atopowym spostrzegło niekorzystny wpływ pokarmów na stan skóry, ale alergię pokarmową udowodniono tylko u 1% [32]. Według Oranje, niepożądane reakcje na pokarmy wpływają na wystąpienie zmian skórnych tylko u dzieci do 5. roku życia, a bezpośredni związek wyprysku atopowego z pokarmem obserwuje się u 1 na 10 dzieci z wypryskiem atopowym [33].

Eliminacja alergenów pokarmowych przyczynia się do poprawy stanu skóry tylko u części chorych dzieci i rzad-

ko u dorosłych [22]. W przypadku udowodnionej alergii na białka mleka krowiego i jaja uzyskuje się korzystne efekty po wyeliminowaniu ich z jadłospisu [34]. Częstym objawem alergii na pokarmy u dzieci z wypryskiem atopowym jest ostra pokrzywka, inne objawy to pokrzywka kontaktowa, zaostrenie wyprysku, wymioty, biegunka, bóle brzucha, a nawet nieżyt nosa, astma i anafilaksja. Ten ostatni, najcięższy objaw dotyczy starszych dzieci [35].

Rola alergenów pokarmowych jest bardzo trudna do udowodnienia, nawet dodatnie testy punktowe z alergenami pokarmowymi wymagają ostrożnej interpretacji. Williams i wsp. wykazali, że tylko 8% ankietowanych dzieci w wieku 8–9 lat uważało, że niektóre pokarmy i napoje zaostrażają zmiany chorobowe. Zaleca się wykonywanie SAFT (*skin application food test*) u dzieci poniżej 4. roku życia i testów punktowych ze świeżymi pokarmami. Wyniki obydwu badań dobrze korelują ze sobą [36]. Na podstawie DBPCFC (*double-blind, placebo-controlled, food challenge*) stwierdza się, że alergeny pokarmowe indukują zmiany skórne u 40% dzieci z wypryskiem atopowym. Najczęstszymi źródłami alergenów są: mleko, jaja, zboża, soja i orzechy arachidowe [37]. Jest to jedyne badanie, na podstawie którego można z całą pewnością potwierdzić IgE-zależny charakter reakcji na pokarmy.

Eliminowanie wielu pokarmów z diety jest szkodliwe i niepotrzebne [38]. Prewencyjne diety eliminacyjne wpływają niekorzystnie na samopoczucie pacjenta, istotnie obniżają jakość życia i generują stres. Zbyt drastyczne ograniczenia dietetyczne przyczyniają się ponadto do hipowitaminozy, utraty wagi, niedoborów wapnia i żelaza [33, 38]. Uważa się, że eliminację pokarmów należy zastosować wówczas, gdy występuje ciężka reakcja na określony pokarm, gdy alergen może być łatwo unikany i jeżeli pacjent lub jego rodzice są w stanie bezwzględnie zastosować się do ograniczeń [38, 39]. Nie istnieje jeden szczególnie rodzaj diety zalecany chorym na wyprysk atopowy [40]. Zaleca się, aby u pacjentów z wypryskiem atopowym ograniczyć spożywanie najczęściej uczulających pokarmów, takich jak mleko, jaja, orzechy i ryby, owoce cytrusowe. Jednak to także stanowi problem dla pacjentów i wymaga pomocy dietetyka, albowiem alergeny tych pokarmów stanowią często ukryte źródło alergii [41].

Alergeny kontaktowe i czynniki drażniące

Mydło, detergenty, twarda woda i kurz są uznane za czynniki w największym stopniu bezpośrednio niszczące barierę skórą, wszechobecne w środowisku domowym i w pracy, a więc wymagające eliminacji ze środowiska chorego [4]. Według badań ankietowych Williams i wsp., 40% dzieci z wypryskiem atopowym zauważyło zaostrenie zmian skórnych po zastosowaniu szamponów i mydeł w płynie [39]. U części pacjentów występuje alerggia kontaktowa na metale [39]. Dodatnie wyniki testów

płatkowych występują częściej u dorosłych (28.–41. rok życia) z wypryskiem atopowym niż u dzieci [42]. Należy podkreślić rolę poradnictwa zawodowego u chorych na wyprysk atopowy i unikanie wykonywania takich zawodów, jak piekarz, fryzjer, murarz, ogrodnik, pracownik służby zdrowia [22].

Karmienie piersią

Karmienie naturalne jest w każdym przypadku zalecane przez pediatrów, m.in. z powodu ochrony niemowlęcia przed zakażeniami oraz ze względu na rozwój więzi między matką i dzieckiem. Uważa się, że wyłączone karmienie piersią do końca 6. mies. życia ma znaczenie profilaktyczne w chorobach atopowych, a zwłaszcza w wyprysku atopowym. Większość autorów na podstawie wyników własnych badań uważa, że wyłączone karmienie piersią przynajmniej przez pierwsze 3 mies. życia zmniejsza ryzyko ujawnienia się alergii lub warunkuje jej łagodniejszy przebieg [43–45]. Badacze szwedzcy przebadali 4089 dzieci pod kątem zależności pomiędzy karmieniem piersią a objawami alergii, w tym wyprysku i astmy, i wnioskuje, że dzieci karmione naturalnie dłużej niż 4 mies. mają rzadziej objawy wyprysku atopowego do 4. roku życia [46].

W literaturze pojawiły się też liczne kontrowersyjne prace, z których wynika, że karmienie piersią nie zapobiega ujawnieniu się choroby atopowej. Zauważono wprawdzie, że u dzieci karmionych piersią rzadziej występuje alerggia na pokarmy, jednak ten korzystny profilaktyczny efekt dotyczy tylko dzieci obciążonych rodzinnie atopią [19, 28]. Według kontrowersyjnych wyników badań Bergmann i wsp., wielomiesięczne karmienie piersią zwiększa ryzyko rozwoju wyprysku atopowego u dzieci obciążonych genetycznie skazą atopową, zwłaszcza jeżeli jest to obciążenie ze strony matki. Podobne dane przytaczają autorzy szwedzcy i nowozelandzcy [30, 47, 48]. Autorzy australijscy uważają nawet, że karmienie piersią może maskować wczesne objawy atopii, jednak ze względu na liczne korzyści karmienia naturalnego dane te wymagają rzetelnej weryfikacji [49]. Prawdopodobnie karmienie piersią może nawet pogorszyć ciężki wyprysk atopowy wczesnego dzieciństwa u dzieci z alergią IgE-zależną na pospolite pokarmy, a zaprzestanie karmienia naturalnego w tej sytuacji *dramatycznie* poprawia stan skóry [43]. Dlatego proponuje się, aby systematycznie kontrolować niemowlęta z grupy ryzyka i w przypadku wystąpienia pierwszych objawów wyprysku atopowego rozważyć przejście na hydrolizaty, co z pewnością złagodzi zmiany skórne, ale niekoniecznie zapobiegnie wystąpieniu innych objawów atopii w starszym wieku. Ze względu na kontrowersyjne wyniki badań z jednej strony, a liczne korzyści dla dziecka z drugiej strony uważa się, że karmienie naturalne powinno być zalecane także u dzieci obciążonych genetycznie skazą atopową [43].

Piśmiennictwo

1. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1462-9.
2. Mohrenschlager M, Darsow U, Schnopp C, et al. Atopic eczema: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 503-11.
3. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 252-62.
4. Cork MJ, Robinson D, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. Gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 3-21.
5. 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: 832-6.
6. Kruszewski J. Genetyczne uwarunkowania atopii. *Post Dermatol Alergol* 2003; 2: 58-64.
7. Morar N, Willis-Owen S, Moffatt M, et al. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 24-34.
8. Ruiz RG, Kemeny DM, Price JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 762-6.
9. Zutavern A, Hirsch T, Leupold W, et al. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol* 2005; 35: 1301-8.
10. Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 177-180.
11. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.
12. Elias PM, Wood LC, Feingold HR. Epidermal pathogenesis of inflammatory diseases. *Am J Contact Dermatol* 1999; 10: 119-26.
13. Cork MJ, Timmins J, Holden C, et al. An audit of adverse drug reactions to aqueous cream in children with atopic eczema. *Pharm J* 2003; 271: 747-8.
14. Cork MJ. Treatment of atopic dermatitis from a skin barrier perspective. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 611-4.
15. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9-19.
16. Kerkhof M, Koopman LP, van Strien RT, et al. Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: the PIAMA study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1336-41.
17. Harris JM, Cullinan P, Williams HC, et al. Environmental associations with eczema in early life. *Br J Dermatol* 2001; 144: 795-802.
18. Schaub B, Launer R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 969-77.
19. Harris JM, Cullinan P, Williams HC, et al. Environmental associations with eczema in early life. *Br J Dermatol* 2001; 144: 795-802.
20. Sebok B, Schneider I, Harangi F. Familiar and environmental factors influencing atopic dermatitis in the childhood. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 418-22.
21. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1374-81.
22. Artik S, Ruzicka T. Complementary therapy for atopic eczema and other allergic skin diseases. *Dermatologic Therapy* 2003; 16: 150-63.
23. Langan SM, Bourke JF, Silcocks, et al. An exploratory prospective observational study of environmental factors exacerbating atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 2006; 154: 979-80.
24. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Alergeny powietrznopochodne i ich znaczenie w powstawaniu zmian skórnych u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Alergia Astma Immunologia* 2001; 6 (suppl. 1): 81-5.
25. McNally NJ, Williams HC, Philips DR. Atopic eczema and home environment. *Br J Dermatol* 2001; 145: 730-6.
26. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J All Clin Immunol* 2006; 118: 209-13.
27. Nafstad P, Magnus P, Gaarder P, et al. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of live. *Allergy* 2001; 56: 307-12.
28. Dunlop AL, Reichrtova E, Palcovicova L, et al. Environmental and dietary risk factors for infantile atopic eczema among a Slovak birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 103-11.
29. Zimigbi A, Franke K, Gehring U, et al. Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study. *Pediatric Allergy Immunol* 2002; 13: 394-401.
30. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, et al. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatric Allergy Immunol* 2005; 16: 201-8.
31. Getmetti C. Diet and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 439-40.
32. Young E, Stoneham MD, Peetrukevitch A, et al. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127-40.
33. Oranje AP, van der Spek FB. Atopic dermatitis and diet. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 437-8.
34. Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, et al. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1986; 114: 117-23.
35. Rance F, Kanny G, Dutau G, et al. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 33-8.
36. Dreborg S. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper. *Allergy* 1989; 44 (Suppl. 19): 1-59.
37. Leung DY, Boguniewicz M. Advances in allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 11: 805-12.
38. Resano A, Crespo E, Fernandez-Benitez M, et al. Atopic dermatitis and food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 271-6.
39. Williams JR, Burr ML, Williams HC. Factors influencing atopic dermatitis – a questionnaire survey of schoolchildren's perceptions. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1154-61.
40. Przybilla B, Ring J. Food allergy and atopic eczema. *Semin Dermatol* 1990; 9: 220-5.

41. Fuglsang G, Madsen G, Halken S, et al. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994; 49: 31-7.
42. Cronin E, McFadden JP. Patients with atopic eczema do become sensitized to contact allergens. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 225-8.
43. Eigenmann PA. Breast-feeding and atopic eczema dermatitis syndrome: protective or harmful? *Allergy* 2004; 59 (Suppl 78): 42-4.
44. Gdalevich M, Mimouni D, David M, et al. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 520-7.
45. Odijk J, Kull I, Borres MP, et al. Breastfeeding and allergic disease: A multidisciplinary review of literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58: 833-43.
46. Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, et al. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J All Clin Immunol* 2005; 116: 657-61.
47. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 205-9.
48. Purvis DJ, Thompson JMD, Clark PM, et al. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3-5 years of age. *Br J Dermatol* 2005; 152: 742-3.
49. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Atopic disease and breast-feeding – cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 682-7.