

## ALERGIJSKE MANIFESTACIJE NA HRANU KOD DJECE S ATOPIJSKIM DERMATITISOM

KARMELA HUSAR\*, JASNA LIPOZENČIĆ\*

*Atopijski dermatitis (AD) je upalna kožna bolest karakterizirana jakim svrbežom, kronično recidivirajućim tijekom i tipičnim smještajem. Poremećaj oba, i humoralnog i celularnog imuniteta dokazani su posljednjih decenija u bolesnika sa AD. AD je glavna manifestacija preosjetljivosti na hranu koja slijedi uz urtikariju i angioedem kod djece s alergijom na hranu. Simptomi poput respiratornih poremećaja, očnih i gastrointestinalnih problema pojavljuju se kasnije. Anafilaksija se uglavnom viđa kod starije djece. Pet alergena (jaje, kravlje mlijeko, kikiriki, soja i brašno) zauzimaju tri četvrtine alergija na hranu kod djece. Kikiriki se pojavljuje kao alergen najčešće kod djece iznad treće godine života. Dijagnozu alergije na hranu je teško postaviti. Anamneza je primarna. Potrebno je saznati sve znakove IgE-posredovanih bolesti na koži, kao i na respiratornom i gastrointestinalnom traktu. Kožni test je ograničen na hranu koja se navodi u anamnezi. Pridruženi testovi, kao RAST, nemaju veću prediktivnu vrijednost od kožnog testa. Konačno, dvostruko-slijepi placebo kontrolirani test na hranu je danas "zlatni standard" u dokazivanju alergije na hranu.*

Ključne riječi: atopijski dermatitis, alergija na hranu

Atopijski dermatitis (AD) je česta kronična upalna bolest kože karakterizirana jakim svrbežom, te kronično-recidivirajućim tijekom i tipičnom distribucijom kožnih promjena (1,2). Veoma je česta u dječjoj dobi (3). Najčešće je AD prva klinička manifestacija atopije u dječjoj dobi (4,5). Incidencija bolesti je u porastu posljednjih nekoliko desetljeća (6). Prevalencija AD u djece se kreće od 0,3% do 40% (7,8). Patogeneza bolesti još nije dovoljno razjašnjena, mada se zna da su uključeni imunološki mehanizmi tipa I i IV reakcije. Kožne promjene sadrže uglavnom CD4<sup>+</sup> limfocite jer postoji deficit CD8 limfocita (9,10). Patofiziološki koncept AD se zasniva na interakciji između genetske predispozicije i brojnih drugih faktora, kao što su: suha i osjetljiva koža, metaboličke promjene (manjak  $\gamma$ -linolenske kiseline),

slabiji celularni odgovor, pojačana produkcija IgE, psihosomatska interakcija i brojni drugi. Provocirajući faktori u AD-u kod genetski predisponiranog djeteta provociraju početak bolesti i utječu na njen tijek. Od provocirajućih faktora navodimo: kontaktne alergene i iritanse, inhalacijske alergene, hranu, mikrobijske faktore, stres i klimatske uvjete (11).

### ALERGIJA NA HRANU (FOOD ALLERGY - FA)

FA je alergija na specifičnu hranu u kojoj učestvuje imuni sustav domaćina i često je praćena povraćanjem, proljevom, otežanim disanjem, otokom dišnih puteva, padom krvnog tlaka i sl. (12).

### NEUOBIČAJENA REAKCIJA NA HRANU (FOOD ADVERSION -FA<sup>d</sup>)

Podloga ove reakcije na hranu je psihološki uvjetovana (12).

### ALERGIJA NA HRANU (FA)

Laboratorijska i klinička istraživanja u posljednja dva desetljeća ukazuju da FA ima značajnu ulogu u patogenezi AD dječje dobi (6,13). Rana senzibilizacija djece sa AD za vrijeme dojenačkog perioda je povezana sa hranom, ali se specifična IgE protutijela u toj ranoj životnoj dobi rjeđe mogu dokazati danas dostupnim laboratorijskim i drugim testovima. Oko 20-40% dojenčadi i male djece sa umjerenim do teškim oblikom AD ima alergiju na hranu (7,12). Dakle, FA igra važnu ulogu u patogenezi AD. Kod djece sa AD i FA viđeni su osim kožnih promjena u vidu dermatitisa i urtikarije, također i znaci preosjetljivosti u vidu gastrointestinalnih, respiratornih, kao i fatalnih anafilaktičkih reakcija (14). Oko 8% djece mlađe od 3 godine i oko 2% odrasle populacije ima hranom provociranu reakciju na hranu. Mogući mehanizam FA uključuje ne samo aler-

\* Klinički bolnički centar i  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Klinika za kožne i spolne bolesti

Adresa za dopisivanje:  
Dr. Karmela Husar  
Klinički bolnički centar i  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
10000 Zagreb, Šalata 4

### NEPODNOŠLJIVOST HRANE (FOOD INTOLERANCE - FI)

FI nije alergija. Ona nije posljedica imunoloških reakcija u domaćina. Često se tijekom nekog vremena poboljša ili nestaje (12).

giju, već i enzimske manjke kao i neimunološke reakcije na tyramine, nitrte i Na-glutamate (15). Kao i u drugim bolestima, iscrpna anamneza je neophodna za otkrivanje mogućeg alergena iz hrane.

Za postavljanje dijagnoze FA potrebno je odrediti:

- o hranu koja je sumnjiva
- o vrijeme između uzimanja hrane i pojave simptoma
- o najmanju količinu hrane koja može proizvesti simptome kod bolesnika
- o učestalost i reproducibilnost reakcije
- o kada je bila posljednja reakcija na hranu
- o opis simptoma kao što su rinitis, urtikarija, otežano disanje, pojačana produkcija sputuma, kašalj, povraćanje, proljev i bolovi u trbuhu

Za postavljanje dijagnoze FA u djece sa AD potrebno je učiniti dodatnu obradu, koja uključuje laboratorijske pretrage kao što su određivanje ukupnog i antigen specifičnih IgE protutijela (RIST, RAST, ELISA test), elektroforezu proteina, diferencijalni i/ili apsolutni broj eozinofila, eozinofilni kationski protein, razinu triptaze, imunske komplekse, komplement i imunoglobuline. Potrebno je učiniti: sublingvalni test, kožni ubodni test (skin prick test-SPT), kožni test krpicom (atopy patch test-APT), test aplikacijom hrane na kožu (skin application food test - SAFT, te dvostruko-slijepi placebo-kontrolirani test na hranu (double-blind placebo-controlled food challenge test-DBPCFC) i ekspozicijski test (open challenge test). U mnogim situacijama dijagnoza se postavlja relativno jednostavno na osnovi anamneze o suspektnoj hrani, tipičnim akutnim simptomima, kao što su "wheezing", koji slijedi nakon uzimanja pojedinačne suspektne hrane, a prate ga pozitivni laboratorijski testovi, kao i SPT i RAST. Međutim, dijagnozu je znatno teže postaviti kod kasne reakcije na hranu, kao i kod ingestije više vrsta namirnica u kratkom periodu.

SPT je koristan u isključivanju prisutne IgE-posredovane preosjetljivosti na hranu ali je loš prediktor kliničke reaktivnosti. Važno je izabrati dobro mjesto testiranja. Za dojenčad se smatraju optimalnim mjestom leđa, a ponekad i volarna strana podlaktica (15).

Negativan rezultat SPT-a dokazuje matu vjerojatnost značajnije reakcije na hranu u djeteta, te nije potrebna eliminacijska dijeta. Pozitivan SPT test slabo do umjerenog predskazuje preosjetljivost na hranu (16,17).

APT je važan za postavljanje dijagnoze FA u djece sa AD, osobito kasne reakcije na hranu (18,19). Djeca sa AD i anamnezom odgođene pojave simptoma nakon uzimanja hrane, negativnim SPT-om i niskom razinom ukupnog IgE-a su kandidati za APT. U 26% dojenčadi preosjetljivost na proteine kravljeg mlijeka može se otkriti samo ovom metodom (19).

SAFT se bazira na mehanizmu sindroma kontaktne urtikarije (contact urticaria syndrome - CUS). Vrlo dobra korelacija sa ekspozicijskim testom ukazuje da je SAFT u djece mlađe od 4 godine jedna vrsta "kožne provokacije" (20).

Dijagnozu FA i određivanje suspektne hrane je vrlo teško postaviti, osobito kada reakcija nije posredovana IgE protutijelima. May je 1976. godine opisao novu metodu, koja je kasnije postala "zlatni standard" za postavljanje dijagnoze preosjetljivosti na hranu, a to je DBPCFC (21). Nakon negativnog rezultata ovog testa uvijek slijedi ekspozicijski test u bolničkim uvjetima uz sve mjere opreza. Pri pozitivnom rezultatu testa eliminira se iz prehrane navedena hrana, a test se, ovisno o prirodi preosjetljivosti i vrsti alergijske reakcije ponavlja svakih 1-3 godine, do postizanja eventualne tolerancije. Praćenjem bolesnika sa AD i FA, kod kojih je provedena striktna dijeta hrane na koju je dijete dokazano preosjetljivo, dovodi do znatnog poboljšanja kliničkih simptoma AD u 75% bolesnika. U ponovljenom DBPCFC-u za godinu dana, preosjetljivost izgubi 26% bolesnika, a tijekom druge godine još 11% bolesnika (15).

#### NAJČEŠĆE ALERGIJE NA HRANU KOD DJECE S AD

Najčešći alergeni koji dovode do preosjetljivosti u dojenačkom razdoblju su proteini kravljeg mlijeka, jaje, riba, pšenično brašno, a kasnije i kikiriki, te školjke (22,23). Djeca, čiji su roditelji atopičari, imaju veći rizik za razvoj FA.

Proteini kravljeg mlijeka su visoko potentni alergeni i oko 2,5% dojenčadi razvije preosjetljivost na kravle mlijeko (KM) tijekom prve godine života (24). Najveći rizik za nastanak preosjetljivosti na KM su pozitivna obiteljska anamneza za AD i rano izlaganje proteinima KM. Kod djece kod kojih se dokaže preosjetljivost na proteine KM, u prehranu se može uvesti sojino mlijeko, mada određeni postotak djece razvije preosjetljivost i na njega. Tada se može u prehranu uključiti hidrolizirana formula. Znatno je sigurnije u prehranu odmah uvesti djelomično ili ekstenzivno hidrolizirane formule kod djece koja imaju visok rizik od atopije, a kao prevenciju alergije na KM (23). Međutim, treba reći da posljednja istraživanja ukazuju da samo ekstenzivno hidrolizirana formula dovodi do značajnog pada prevalencije alergija na KM (23,24). Prevencija FA kod djece sa AD trebala bi biti jedna od važnijih mjera svakog pedijatra i dermatovenerologa alergologa. Alergija na KM i soju su česte i mogu nastati unutar nekoliko dana do mjeseci od poroda. One imaju tendenciju negativiziranja unutar prvih pet godina života (25). Za razliku od njih, preosjetljivost na jaje, kikiriki, orahe i sl., kod nekih bolesnika ostaje doživotno (25). Neobično je važno dati detaljne upute roditeljima i upoznati ih sa bolešću njihovog djeteta.

Prevencija uključuje izbjegavanje određenih namirnica u posljednjim mjesecima trudnoće, kao i tijekom dojenja. Dijeta nikako ne smije biti takva da majku dovodi do deficita bilo koje vrste neophodnih namirnica. Preventivne mjere uključuju i poticanje dojenja, s čime treba započeti već u periodu dok je majka trudna. Također treba eliminirati potencijalne inhalacijske alergene kao i iritanse (9).

#### LITERATURA

1. Sampson HA. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 635-45.
2. Sampson HA, MacCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669-75.
3. Herr TM, Cook PR, Highfill G. In vitro testing in pediatric food allergy. *Otolaryn ol Head Neck Surg* 1999; 120: 233-7.
4. Hofer MF. Atopic dermatitis: the first allergic step in children. *Rev Med Suisse Romande* 2000; 120: 263-7.

5. Isolauri E, Salminen S, Mattila Sandholm T. New functional foods in the treatment of food allergy. *Ann Med* 1999; 31: 299-302.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 114-22.
7. Worm M, Sterry W, Zuberbier T. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 407-14.
8. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: A whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 587-93.
9. Oldžus G, Anjou K, Björkstén B, Moran JR, Kjellman N-IM. Extensively and partially hydrolyzed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 4-10.
10. Hattevig G, Kjellman B, Johansson SG, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. *Clin Allergy* 1984; 14: 551-9.
11. Arshad SH, Hide DW. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 235-41.
12. Sicherer SH. Manifestations of food allergy: evaluation and management. *Am Fam Physician* 1999; 59: 415-4, 429-30.
13. Sampson HA. Food allergy. *JAMA* 1997; 278: 1888-94.
14. Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, Boeker 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.
15. Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 981-9.
16. Williams LW, Bock SA. Skin testing and food challenges in allergy and immunology practice. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17: 323-38.
17. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with AD. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-34.
18. 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.
19. Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997; 52: 755-9.
20. De Waard-van der Spek FB, Elst EF, Mulder PG, Munte K, Devillers AC, Oranje AP. Diagnostic tests in children with atopic dermatitis and food allergy. *Allergy* 1998; 53: 1087-91.
21. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 500-15.
22. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
23. Borkowski TA, Sampson HA. A combined dermatology and allergy approach to the management of suspected food allergy. *Derm Therapy* 1996; 1: 38-50.
24. Businco L, Bruno G, Giampietro PG. Prevention and management of food allergy. *Acta Paediatr Suppl* 1999 8(430): 104-109.
25. Gay G. Treatment and prevention of food allergy. *Allergy Immunol* 1997; 29: 28-32.

### Summary

#### MANIFESTATIONS OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

K. Husar, J. Lipozenčić

*Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disorders characterized by extreme pruritus, chronically relapsing course, and typical distribution. Abnormalities of both humoral and cellular immunity have been described in patients with AD. The prevalence of AD varies from 0.3-40%, and has confirmed the increase of AD in children in the last decades. AD was the main symptom followed by urticaria and angioedema of food allergy in children. The symptoms change over time, with respiratory disorders, oral allergy symptom, ocular and gastrointestinal problems occurring later. Anaphylaxis also occurs mostly in older children. Five allergens (egg, cow's milk, peanut, soy and wheat) are responsible for more than three quarters of food allergies in children. Peanut is the most common allergen in children over the age of 3 years. Diagnostic procedures in food allergy have a poor reputation. History is a primary importance. Physical examination should include search for signs of IgE-mediated disease in the skin, respiratory and gastrointestinal tract. Skin testing is restricted to the foods that are most frequently implicated or those suggested by history to be relevant. Additional tests such as RAST have not proved to be of greater predictive value than skin testing. Finally, the double-blind placebo-controlled food challenge is considered to be the "gold standard" in the assessment of clinically relevant food allergy.*

Key words: atopic dermatitis, food allergy