

# ATOPICKÉ EPIKUTÁNNÍ TESTY U ATOPICKÉ DERMATITIDY

MUDr. Alena Machovcová, MBA, MUDr. Gabriela Janoušková, MUDr. Kateřina Švarcová

Dermatovenerologické oddělení FN v Motole, Praha

Atopické epikutánní testy (APT) jsou vyšetřovací metodou, která je zaváděna do vyšetřovacího arzenálu u pacientů s atopickou dermatitidou (AD) v posledních desetiletích. Metoda využívá skutečnosti, že inhalační nebo potravinové alergen jsou schopny vyvolat při epikutánní aplikaci pozitivní reakci ekzémového typu i přesto, že se jedná o vysokomolekulární alergen proteinového typu. Metoda byla již částečně standardizována. Výběr příslušných alergenů, jejich koncentrace a zejména korelace s prick testy a hladinou specifických IgE protilátek jsou stále předmětem diskuzí.

**Klíčová slova:** atopické epikutánní testy, atopická dermatitida, diagnostika, hodnocení reakcí, indikace k vyšetření.

## ATOPIC EPICUTANEOUS TESTS IN CONSTITUTIONAL DERMATITIS

Atopic epicutaneous tests (APT) are a diagnostic method that has been introduced into examination armory of patients with constitutional dermatitis in recent decenium. The method is based on principal that inhalation or food allergens are able to trigger during epicutaneous application positive reaction of eczema type in spite of the fact that the allergen is high molecular and protein like. The method has been standardized. Indication to APT, the choice of individual allergens and mainly their correlation with prick tests and the level of IgE antibodies has been always a matter of discussion.

**Key words:** atopic epicutaneous tests, constitutional dermatitis, diagnostic approach, evaluation of reactions, indication of examination.

Pediatr. prax, 2008; 5: 268–270

### Úvod

Atopická dermatitida (AD) je chronicky probíhající, zánětlivá, recidivující, neinfekční, intenzivně svědčící onemocnění kůže. S prevalencí výskytu mezi 2–5% (u dětí a mladistvých až 15%) se řadí mezi nejčastější kožní onemocnění. Zatím neexistuje spolehlivá jednoduchá vyšetřovací metoda, která by stanovila diagnózu AD. Diagnóza je obvykle stanovena na základě anamnestických údajů, klinického obrazu a provedených vyšetření (prick testy, hladina celkových a specifických IgE protilátek). Mezi základní klinické projevy AD patří typická distribuce ekzémových projevů vázaná na věk postižené osoby, chronický nebo relabující průběh a přítomnost dalších znaků atopie u postiženého nebo v rodině. Existuje řada tzv. minor známek AD (přes 20) (2, 7, 16). Z epidemiologických důvodů byla navržena další kritéria (svědění kůže opakovaně v posledních 12 měsících, vznik onemocnění do 2 let věku dítěte, anamnéza nebo přítomnost projevů v kožních záhybech, xeróza kůže, jiné atopické onemocnění) (18). Tyto typické projevy v rámci AD mohou, ale někdy nejsou doprovázeny elevací celkové hladiny IgE nebo specifických IgE protilátek proti potravinovým nebo inhalačním alergenům (6, 9). Pacienti s AD často mají zvýšenou hladinu IgE, která může korelovat s tíží onemocnění. Odhaduje se, že asi u 20% pacientů s diagnostikovanou AD nejsou detekovány vyšší hodnoty specifických nebo celkových IgE. Proto se AD začala dělit na 2 velké skupiny: „extrinsic“ (alergická, smíšená forma) a „intrinsic“ (nealergická, tzv. čistá forma) AD. Alergická, extrinsic forma AD je doprovázena zvýšenými celkovými nebo specifickými IgE protilátkami a/nebo pozitivními prick

testy. Obvykle se vyskytují i další atopické choroby (astma, alergická rýma). Vyskytuje se asi u 70% pacientů s AD. U tzv. čisté, intrinsic formy AD chybí pozitivita laboratorních nebo jiných vyšetřovacích metod, přidruženost jiných atopických onemocnění. Nicméně klinicky se zcela nepochybně jedná o atopickou dermatitidu. Výskyt této formy se udává mezi 16–45% v závislosti na zemi a zadaných kritériích (16). Mezi alergenů, které se nepochybně podílí na vzplanutích AD, jsou významné potravinové alergen (hlavně u dětí) a inhalační alergen (aeroalergen), které, jak bylo zjištěno, mohou u podskupiny pacientů s AD vést k relapsům onemocnění při přímém kontaktu s kůží/sliznicemi. Navíc důsledně vyvarování se příčinným alergenům, zejména roztočům, vede ke zlepšení projevů AD. Metoda, při které se aplikuje proteinový alergen na kůži, podobně jako u epikutánních testů, se nazývá atopické epikutánní testy.

Atopické epikutánní testy (atopy patch test – APT) jsou kožní náplastové testy s alergenem I. typu alergické reakce podle Coomse a Gella, které obvykle vyvolávají IgE mediovou reakci. Řada studií dokázala, že lze vyvolat ekzémovou reakci na normálním kůži pacientů s AD kožními testy s vysokomolekulární bílkovinným alergenem, jenž penetruje do kůže pacientů, kteří mají porušenou epidermální bariéru (2, 3, 16, 17).

### Historický podklad

Epikutánní testy s aeroalergenem byly poprvé publikovány v roce 1937 (15). V roce 1982 Mitchell et al (12) zveřejnili článek o epikutánních testech s aeroalergenem u pacientů s AD. Od té doby byla publikována

řada prací, došlo ke standardizaci vyšetřovací metody a porovnání účinnosti ve srovnání s ostatními vyšetřovacími metodami u pacientů s projevy AD (3, 6, 16).

### Imunologický podklad APT

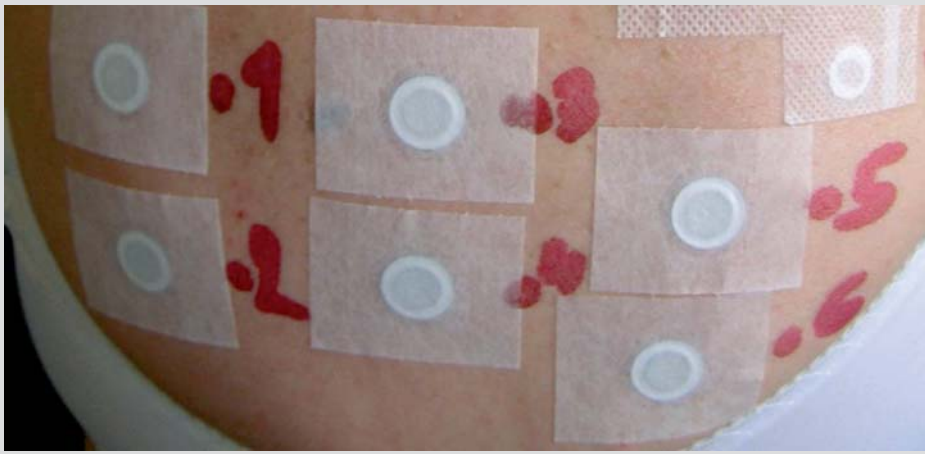
V časných lézích (do 24 hodin) v bioptických vzorcích byl zjištěn klon specifických T lymfocytů, které vykazují infiltrát Th2 subpopulace s Th0 cytokinovou odpovědí (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF). Po 48 hodinách dochází k posunu na Th1 subpopulaci T lymfocytů s produkcí zejména interferonu  $\gamma$  a IL-12 (stejně jako chronických ekzémových lézí) (16).

### Indikace k APT

- podezření na potravinovou alergii
- těžká forma a/nebo perzistující forma AD bez známého zhoršujícího faktoru
- AD s projevy převážně v tzv. aerogenní distribuci
- AD s pozitivní nebo suspektní anamnézou zhoršování aerogenními vlivy
- nález řady pozitivních specifických IgE protilátek bez zřejmé klinické relevance (aeroalergen, potravinové alergen).

U dětí jsou relapsy AD častěji asociovány s potravinovou alergií, avšak nedaří se vždy tuto alergii prokázat prick testy či zvýšenou hladinou IgE. V některých případech bývají APT dokonce pozitivní dříve než prick testy. Testovány by měly být děti s podezřením na potravinovou alergii, avšak s negativními ostatními typy testů (prick testy, s-IgE). Neexistuje žádný důvod pro extenzivní eliminační dietu bez

Obrázek 1. Atopické epikutánny testy



předchozího diagnostikování alergie. Podezření na alergii či intoleranci jídla vychází z anamnézy pacienta a/nebo nedostatečnou léčebnou odpověď na standardní léčbu. Nejčastějšími alergeny (80–90%) jsou slepičí vejce, kravské mléko a mléčné výrobky, pšeničná mouka, sója, ořechy (různé druhy, ale zejména arašidy) a ryby. Vysoká relevancie je popisovaná u pšeničné mouky. Je nutné připomenout i možnost zkřížené potravinové alergie na jablka, celer s pylovou alergií. Ta je významná i u dospělých.

APT s aeroalergeny jsou indikovány u závažných forem AD s nejasným vyvolávajícím faktorem a poly-

senzibilizace bez jasné klinické relevance, zejména pokud je AD lokalizována v tzv. aerogenní lokalizaci. Nejčastějšími aeroalergeny jsou roztoci, zvířecí epitelie, pylly, trávy (1, 3-6, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17).

#### Technika APT

Technika APT je obdobná klasickým epikutánním testům určeným k diagnostice kontaktní alergie. Spočívá v aplikaci standardizovaného aeroalergenu v doporučené koncentraci na neošetřovanou neabradovanou kůži zad na dobu zpravidla 48 hodin. Aeroalergeny jsou k dispozici v Evropě ve standardizo-

Obrázek 2. Pozitivní výsledek APT



vané formě, kdy lyofilizovaný alergen je v koncentraci 200 IR/g (Stallerpatch, Stallergens, Antony, France) nebo v koncentraci 5000 nebo 7000 PNU/g ve vazelinovém základu. K dispozici jsou alergeny roztoců *Dermatophagoides (D.) pteronyssinus* (Der p) a *D. farinae* (Der f), alergeny pylových zrn (bojínek, srha, pelyněk, směs 5 trav, bříza, jitrocel – jediný v koncentraci 500 IC/g), zvířecí srsti (pes, kočka). Kromě

## Vždy bližšie nutričnému a fyziologickému účinku materského mlieka

NOVÁ hypoalergénna BEBA

### Účinná ochrana už od narodenia

- Prospešné baktérie Bifidus BL zabezpečujú rozvoj zdravej črevnej flóry a posilňujú obranyschopnosť
- LC-PUFA podporujú vývoj mozgu a zraku
- Znížený obsah bielkovín pomáha redukovať metabolickú záťaž na ešte nevzreté orgány<sup>1</sup>

Materské mlieko je najvhodnejším zdrojom výživy dojčiat, pretože ho chráni pred alergiami a črevnými infekciami, rovnako ako moduluje jeho imunitný systém v prvom roku života. Pokiaľ nie je dojčenie možné, je potrebné dieťaťu podať výživu, ktorá sa so svojimi nutričnými a fyziologickými vlastnosťami čo najviac podobá účinku materského mlieka.

Nestlé predstavuje úplne unikátnu hypoalergénnu dojčenskú výživu, ktorá dojča účinne chráni už od narodenia.<sup>2</sup>

Nová rada Nestlé BEBA H.A. má unikátne zloženie živín, ktoré v celej rade kombinujú obsah aktívnych probiotických kultúr Bifidus B<sub>1</sub>, znížený obsah bielkoviny, ktorá je čiastočne hydrolyzovaná. Ďalej LC-PUFA v pomere **DHA/ARA 1:1**, rovnako ako je tomu v materskom mlieku<sup>3, 4</sup> a nukleotidy, a tým vytvára účinnú ochranu v prvom roku života dieťaťa.

Nová Nestlé BEBA 1 H.A. je vôbec prvá hypoalergénna počiatočná dojčenská výživa, ktorá ako jediná získala uznanie EFSA pre svoj **nízky obsah bielkovín (1,9 g / 100 kcal)**<sup>5</sup> bližšie materskému mlieku.

Vďaka tejto úprave môže zaistiť nielen optimálny rast a zdravý fyzický a intelektuálny vývoj dieťaťa, ale tiež môže **znižovať riziko vzniku obezity v neskoršom období**.<sup>6, 7</sup>

**Tak majú zdravé deti možnosť stať sa zdravými dospelými.**

BEBA HA je v súlade s novou smernicou EU<sup>8</sup>



#### Informácia určená len pre pracovníkov v zdravotníctve

DÔLEŽITÉ UPOZORNENIE: Dojčenie je v priebehu prvých mesiacov života dieťaťa najlepším spôsobom výživy, preto mu dávame prednosť pred výrobkami kojeneckej výživy. Potravinová určená pre zvláštnu výživu. Viac info na [www.nestle-nutrition.sk](http://www.nestle-nutrition.sk) alebo [www.dojckenskavyziva.sk](http://www.dojckenskavyziva.sk)

1. Raiha NCR, Fazzolari-Nesici A, Cajazzo C et al. Protein quality in infant formula: closer to the reference. Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program. Nestlé Ltd/Lippicott Williams and Wilkins 2002; 47. 2. Von Berg, A., Koletzko, S., Filipiak-Pittroff, B. et al.: Certain hydrolysed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: Three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. J Allergy Clin Immunol 119 (3), 2007, S. 718-725. 3. Harbige LS. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. Lipids 2003; 38: 323-41. 4. Lauritzen L, Hansen HS et al. The essentiality of long-chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. Prog Lipid Res 2001; 40 (1-2): 1-94. 5. EFSA approval for NAN HA (BEBA HA) low protein – Request No EFSA-Q-2005-040 adopted on 5 October 2005. 6. Ziegler E, Jeter JM et al. Formula with reduced content of improved, partially hydrolysed protein and probiotics: infant growth and health. Monatsschr Kinderheilkd 2005; 151 (supp 1): 365-71. 7. Steenhout P, Haschke F, Ziegler EE. Partially hydrolyzed whey formula with reduced protein content: Impact on IGF-1 and leptin levels. Pediatric American Society Meeting (PAS), Washington 2005; 33: 4902. 8. smernice Komise 2006/141/ES o počáteční a pokračovací kojenecké výživě, implementovaná ve Sbírce zákonů, ve vyhlášce MZ č. 157/2008 ze dne 24. dubna 2008, kterou se mění vyhláška č. 54/2004 Sb. o potravinách

čistých aeroalergenů je k dispozici také směs alergenů – Dermatophagoides mix (30% vas., Chemotechnique® Diagnostics, Vellinge, Sweden). Jako vehikulum se používá vazelina, původně se testoval i vodný roztok alergenů. Od přípravy kůže stripováním nebo abradováním se upustilo ve snaze minimalizovat počet iritačních reakcí. EAACI vypracovala metodu aplikace APT, ve kterých je doporučeno používat standardizovaný alergen k APT ve vazelinovém základě (17). APT se aplikují na klinicky zdravou, neošetřenou kůži zad na dobu 48 hodin. K testování se používá testovací náplast s testovacím terčem o průměru 12 mm (je větší než u „klasických“ epikutánních testů) (Finn Chamber® on Scanpor, Large, Epitest Ltd Oy, Tuusula, Finland) (obrázek 1) (17).

U APT s potravinovými alergeny je situace složitější, protože stále není k dispozici standardizovaný alergen pro více potravin (ve Francii je k dispozici standardizovaný alergen kravského mléka (Diallerstest®)), proto se stále testují čerstvé potraviny v 10% koncentraci ve vodě nebo vazelině. Vyšetřování APT s potravinovými alergeny probíhá dlouhou dobu, je nutná přísná hypoalergenní eliminační dieta před plánovanými testy, poté provedení testů s čerstvě připravenými alergeny (většinou 10% ve vazelině nebo vodném roztoku). Pozitivní výsledek testů musí být verifikován dvojité slepým placebem kontrolovaným expozičním testem. I přes řadu studií s pozitivními výsledky APT s potravinami stále zůstávají spíše experimentální vyšetřovací metodou, protože vyšetřovací schéma je komplikované, zdlouhavé a vyžaduje trpělivost ze strany pacientů i vyšetřujícího lékaře (1, 3, 8, 16, 17).

### Hodnocení reakcí

Testy se hodnotí v obdobném schématu jako epikutánní testy (obvykle po 48 a 72 hodinách, zřídka déle), hodnotící škála je však odlišná.

- negativní
- ? – pouze erytém
- + – erytém s infiltrací

- ++ – erytém s papulkami (do 3)
- +++ – erytém a papuly (více než 4)
- ++++ – erytém a papulky šířící se mimo testovací pole
- +++++ – erytém, papuly, vezikuly

Kromě alergenu je vždy doporučeno testovat jako negativní kontrolu vehikulum (vazelinu) (3, 16, 17).

### Výsledky APT

Zjištění pozitivní reakce (obrázek 2, 3) během hodnocení v APT (po 48–72 hodinách) lze užít jako diagnostický nástroj u pacientů se zhoršujícími se projevy AD v závislosti na potravinovém nebo inhalačním alergenu. Zhoršování ekzému nenastává u všech pacientů s AD.

Nejčastěji zjišťovanými pozitivními alergeny jsou roztoči domácího prachu (36,1–44%), dále pylu trav (16,7–23,8%), kočičí epitele (15–22%).

Na rozdíl od APT s potravinovými alergeny není k dispozici žádný „zlatý“ standard k provokačním testům s aeroalergeny u AD. K hodnocení klinické relevance pozitivních reakcí v APT se užívají anamnestické údaje a lokalizace ekzémových projevů. Signifikantně vyšší frekvence pozitivních reakcí byla zachycena u pacientů s pozitivní anamnézou exacerbací ekzému v jarních či letních měsících, po kontaktu se zvířecí srstí, projevy v aerogenní lokalizaci (10, 11).

### Senzitivita a specifita APT

Samozřejmě existují variace v hodnocení senzitivity a specifity APT a prick testů. Senzitivita APT v porovnání s prick testy proti jednotlivým potravinovým alergenům se pohybuje v závislosti na alergenu od 50% (sója) do 89% (vejce), specifita testů od 53% (pšeničná mouka) do 90% (sója). U aeroalergenů se senzitivita prick testů pohybuje mezi 68–80%, u APT mezi 14–45%. Specifita prick testů v multicentrické studii byla 50–71%, u APT 64–91% (vztaženo ke klinickým projevům a anamnéze) (1, 3, 14, 16).

Obrázek 3. Detail pozitivní reakce



### Vedlejší účinky APT

Závažné vedlejší účinky nebyly popsány. Objevilo se zhoršení ekzémových projevů po aplikaci APT (spíše u inhalačních alergenů) a kopřivkové pupence (lokalizované či generalizované) se svěděním po aplikaci potravinových alergenů (zejména vajec). Doba objevení kolísala od 15 minut od aplikace testů až do několika dnů. Současně bylo popsáno přetřívání pozitivních reakcí v APT na několik týdnů. Velmi vzácně se objevilo bronchiální astma a celkové reakce. Iritaci reakce po lepidlech v testovacích náplastech se mohou také objevit. V literatuře nebyla popsána senzibilizace po APT (3, 16, 17).

### Budoucnost

Určení vyvolávajících a udržovacích vlivů AD bývá u jednotlivých pacientů často obtížné. Stejně tak není jednoduché najít jednoduchou a levnou vyšetřovací metodu, která by pokryla celou problematiku AD a jejích zhoršujících faktorů. Zdá se, že APT doplní spektrum stávajících vyšetřovacích metod u AD. U potravinových alergenů jsou nezbytné další klinické studie pro standardizaci vyšetřovacích metod a stanovení přesné skupiny pacientů, u kterých jsou APT s potravinovými alergeny indikovány.

### MUDr. Alena Machovcová, MBA

Dermatovenerologické oddělení FN v Motole  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
e-mail: alena.machovcova@fnmotol.cz

### Literatura

1. Čelakovská J, Ettlerová K, Ettler K, Vaněčková J. Atopické epikutánní testy – metodika a význam. *Čes-slov Derm*, 2008; 83: 62–68.
2. Darsow U, Lübke J, Tadeb A, Seidenari S et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *JEADV* 2005; 19: 286–295.
3. Darsow U, Ring J. Atopy Patch Testiny with Aeroallergens and Food Proteins. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP, eds. *Contact Dermatitis*. 4th ed. Springer-Verlag Berlin 2006, 391–399.
4. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitisation in atopic eczema with atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 187–193.
5. Darsow U, Vieluf D, Ring J. The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an airexposed pattern of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996; 135: 182–186.
6. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 544–551.
7. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stock)* 1980; 92(Suppl.): 44–47.
8. Jeseňák M, Jakušová L, Havlíčeková Z, Bánovčin P. Epikutánní atopické patch testy v diagnostice potravinové alergie u dětí s atopickou dermatitidou. *Dermatol. praxi* 2007; 1: 160–164.
9. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 86–88.

10. Machovcová A. Atopy patch test with aeroallergens in patients with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008; 58 (Suppl. 1), 60.
11. Machovcová A, Janušková H, Švarcová K. Role atopických epikutánních testů v diagnostice atopického ekzému. *Zborník abstraktů IV. Kongresu slovenských a českých dermatovenerologů*, SR, Bratislava, 5. 6.–7. 6. 2008, 8.
12. Mitchell E, Chapman M, Pope F, Crow J et al. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1982; i: 127–130.
13. Nečas M. Atopické epikutánní testy aerogenními alergeny. *Dermatol. praxi* 2007; 1: 10–11.
14. Nečas M, Dastychová E. Význam atopických epikutánních testů při vyšetřování pacientů s atopickým ekzémem. *Čes.-slov. Derm*. 2007; 82, 254–259.
15. Rostenberg A, Sulzberger MD. Some results of patch tests. *Arch Dermatol* 1937; 35: 433–454.
16. Ruzicka T, Ring J, Przybilla B eds. *Handbook of atopic eczema*. Springer-Verlag, Heidelberg, 2005.
17. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN Position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377–1384.
18. Williams HC, Burney PJG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. *Br J Dermatol* 1996; 135: 12–17.