

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem habilitační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité zdroje informací. Dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde byla použita ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

MUDr. Jarmila Čelakovská, Ph.D.

Práce vznikla za podpory Grantové agentury GAUG - výzkumný úkol “Sledování některých imunologických parametrů u nemocných s atopickým ekzémem a vypracování metodiky atopických epikutánních testů ” - grantová podpora GAUK 80/05/C v letech 2005 – 2006

Práce vznikla také v rámci projektů PROGRES Q 40/10 Univerzity Karlovy.

## **Poděkování**

Děkuji kolektivu pracovníků **Kliniky nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty v Hradci Králové**. Velmi ráda bych zvláště poděkovala doc. MUDr. Karlu Ettlerovi, CSc., který mě přivedl k tématu práce vyšetřování potravinové alergie u pacientů s atopickou dermatitidou. Děkuji MUDr. Jaroslavě Vaněčkové za spolupráci při vyšetřování pacientů pomocí atopických epikutánních testů v poradně pro profesionální dermatózy. Děkuji současnému přednostovi doc. MUDr. Miloslavu Salavcovi, CSc. za podporu v tomto výzkumu. Velký dík patří sekretářkám Olze Sitařové a Jitce Čapkové za administrativní spolupráci.

Děkuji MUDr. Květuši Ettlerové z **alergologické a imunologické ambulance Polikliniky I v Hradci Králové** za alergologické vyšetření pacientů.

Za statistické zpracování výsledků děkuji Ing. Josefu Bukačovi, MS, Ph.D. z **Ústavu biofyziky na Lékařské fakultě v Hradci Králové**.

Děkuji prof. RNDr. Janu Krejskovi, CSc. a doc. RNDr. Ctiradu Andrýsovi, CSc. z **Ústavu lékařské imunologie a alergologie Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty v Hradci Králové** za cenné rady a připomínky v oboru lékařské imunologie. Z tohoto pracoviště také děkuji prim. MUDr. Ireně Krčmové, CSc. za alergologické vyšetření pacientů.

## Obsah

<b>Koncepce habilitační práce .....</b>	<b>5</b>
<b>Seznam zkratk .....</b>	<b>6</b>
<b>Vliv potravinových a inhalačních alergenů na průběh atopické dermatitidy, vztah k dalším projevům atopie – úvod do problematiky .....</b>	<b>7</b>
<b>Atopická onemocnění, atopický pochod</b>	
<b>Reakce na potraviny u pacientů s atopickou dermatitidou</b>	
<b>Inhalační alergen</b>	
<b>Atopická dermatitida a eosinofilní leukocyty</b>	
<b>Východiska a cíle práce.....</b>	<b>13</b>
<b>Komentáře výsledků prací.....</b>	<b>16</b>
<b>Shrnutí publikovaných výsledků a závěry pro praxi.....</b>	<b>26</b>
<b>Literatura .....</b>	<b>30</b>
<b>Publikace autora v PDF formátu .....</b>	<b>46</b>

1. Severity of atopic dermatitis in relation to food and inhalant allergy in adults and adolescents
2. The severity of atopic dermatitis and analysis of the food hypersensitivity reactions.
3. Food allergy in patients suffering from atopic dermatitis - association with concomitant allergic diseases.
4. Food hypersensitivity reactions in atopic dermatitis patients and analysis of concomitant diseases.
5. Vliv diagnostické hypoalergenní diety u pacientů s atopickým ekzémem na intenzitu zánětu, svědění a nespavost.
6. Význam diagnostické hypoalergenní diety u pacientů s atopickým ekzémem.
7. Food allergy, asthma bronchiale, and rhinitis in atopic dermatitis patients with total immunoglobulin E under and above 200 IU/ml.
8. Sensitization to aeroallergens in atopic dermatitis patients: association with concomitant allergic diseases.
9. Atopic march, food allergy and food hypersensitivity in children and adolescents suffering from atopic dermatitis.
10. Evaluation of food allergy to wheat, cow milk, egg, soy and peanuts in patients suffering from atopic dermatitis.

11. Egg allergy in patients over 14 years of age suffering from atopic eczema.
12. Evaluation of allergy to soy in patients with atopic dermatitis older than 14 years of age.
13. The peanut allergy in patients suffering from atopic dermatitis over 14 years of age.
14. The severity of atopic dermatitis evaluated with the SCORAD index and the occurrence of bronchial asthma and rhinitis, and the duration of atopic dermatitis.
15. Eosinophils in patients suffering from atopic dermatitis and the relation to the occurrence of food allergy and other atopic diseases.
16. Food hypersensitivity reactions and peripheral blood eosinophilia in patients suffering from atopic dermatitis.
17. Sensitivity and specificity of specific IgE, skin prick test and atopy patch test in examination of food allergy
18. Sensitisation to fungi in atopic dermatitis patients older 14 years of age and the relation to the occurrence of food hypersensitivity reactions
19. Could food allergy testing be beneficial in adult patients with atopic dermatitis? Three case – reports.
20. Food allergy to egg with the onset at adult age.
21. Allergy to peanuts in atopic dermatitis patients older 14 years of age and analysis of the association with the occurrence of food hypersensitivity reactions, sensitisation to inhalant allergens and asthma bronchiale and rhinitis.

## Koncepce habilitační práce

Habilitační práce „Vliv potravinových a inhalačních alergenů na průběh atopické dermatitidy, vztah k dalším projevům atopie“ je koncipována jako soubor komentovaných publikací.

Habilitační práce zahrnuje celkem 21 prací – jde o 19 původních prací, jeden přehledový článek a jednu kasuistiku; 18 publikací je v časopisech s impakt faktorem. Kandidát je u všech prací prvoautorem.

Jedna původní práce v impaktovaném časopise Indian Journal of Dermatology je nyní v tisku, potvrzení o přijetí je přiloženo. Dalších 17 zařazených prací bylo publikováno v impaktovaných mezinárodních časopisech v následujícím zastoupení – jedna původní práce v časopise Mycoses, jedna původní práce v časopise Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology, jedna původní práce v časopise International Journal of Dermatology, dvě práce v časopise Revue francaise d 'allergologie, 11 původních prací v časopise Food and Agricultural Immunology a jeden přehledový článek v časopise Food and Agricultural Immunology.

Další dvě původní práce byly publikovány v časopise Česko – slovenská dermatologie (práce byly oceněny jako nejlepší publikace za rok 2011 a 2012).

Jedna původní práce byla publikována v časopise Allergy & Rhinology, časopis je veden ve WoS, zatím bez impakt faktoru.

Společným jmenovatelem zařazených publikací je výzkum zaměřený na vyhodnocení potravinových vlivů (potravinová alergie a potravinová intolerance) u pacientů s atopickou dermatitidou pomocí komplexní diagnostické metody včetně expozičních testů, a dále vyhodnocení vztahu potravinových vlivů k výskytu dalších atopických onemocnění v rámci tzv. atopického pochodu. Hodnotili jsme význam inhalačních alergenů, a to zvláště vzhledem k závažnosti atopické dermatitidy a vzhledem k výskytu dalších atopických onemocnění, dále jsem hodnotili význam zkřížené alergie. Zaměřili jsme se také na hodnocení hladiny eosinofilních leukocytů v periferní krvi u této skupiny pacientů.

## Seznam zkratek

<b>AD</b>	Atopická dermatitida
<b>APT</b>	Atopy patch test, atopické epikutánní testy
<b>DBPCFC</b>	Double-blind, placebo controlled food challenge Dvojitě slepý, placebem kontrolovaný expoziční test
<b>ECP</b>	Eosinophil cationic protein, eosinofilní kationický protein
<b>FH reaction</b>	Food hypersensitivity reaction, potravinové hypersenzitivní reakce
<b>GM - CSF</b>	Granulocyte – macrophage colony – stimulating factor Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
<b>IgE, sIgE</b>	Imunoglobuliny IgE, sIgE – specifický imunoglobulin E
<b>IFN gama</b>	Interferon gama
<b>IL</b>	Interleukin
<b>LTC4</b>	Leukotrien C 4
<b>MBP</b>	Major basic protein, hlavní bazický protein
<b>OAS</b>	Orální alergický syndrom
<b>OET</b>	Otevřený expoziční test
<b>PAR - 2</b>	Proteinase – activated receptors – 2, proteiny aktivující receptor
<b>SCORAD</b>	Scoring Index of Atopic Dermatitis, systém k hodnocení závažnosti atopického ekzému
<b>SPT</b>	Skin prick test, kožní prick test
<b>TGF</b>	Transforming growth factor, transformující růstový faktor
<b>TNF</b>	Tumor necrosis factor, faktor nádorové nekrózy
<b>T<sub>H</sub>2</b>	Subset 2 pomocných T-lymfocytů
<b>TSLP</b>	Thymus stromal lymphopoetin

# **Vliv potravinových a inhalačních alergenů na průběh atopické dermatitidy, vztah k dalším projevům atopie – úvod do problematiky**

## **Atopická onemocnění, atopický pochod**

Atopická dermatitida (AD) spolu s bronchiálním astmatem a alergickou rýmou patří do tzv. atopických onemocnění. Atopická dermatitida je chronické silně svědivé zánětlivé onemocnění kůže. V etiopatogeneze tohoto onemocnění se uplatňuje genetická predispozice, abnormální imunitní reakce a defekt kožní bariéry. Na průběh onemocnění mají vliv faktory zevního prostředí (alergeny potravinové a inhalační, infekční agens, mechanické a chemické podněty), vnitřní vlivy (hormonální vlivy, stres). Zájem o toto onemocnění neustále vzrůstá, a to pro jeho stoupající prevalenci a pro nepříznivé ovlivnění kvality života. Prevalence v západních zemích je v dětském věku 10-20 %, u dospělých 1-3 %. Atopická dermatitida byla původně považována zvláště za onemocnění dětského věku při nerovnováze mezi  $T_H2$  odpovědí a vystupňovanou IgE odpovědí na alergeny zevního prostředí. Dnes je atopická dermatitida hodnocena jako dlouhodobé onemocnění s různou klinickou manifestací a expresivitou, kde ústřední roli má porucha epidermální bariéry. Porucha kožní bariéry s sebou nese poruchy hydratace, reparace a pohotovost k nespecifickému zánětu; je zde vyšší náchylnost k bakteriální kolonizaci a virovým infekcím. Porucha kožní bariéry vzniká následkem genetického defektu pro filagrin, involucrin a lorikrin. Tento genetický defekt také zvyšuje riziko vzniku bronchiálního astmatu u pacientů s AD a zvyšuje také riziko vzniku alergické rýmy jak u pacientů s AD, tak také bez AD. Dalším možným patogenetickým principem poruchy epidermální bariéry je zvýšená aktivita intrakorneálních proteáz, které rozpouštějí korneodezmozómová spojení mezi korneocyty.

Jak je uvedeno výše, na průběh onemocnění mají vliv faktory zevního prostředí (zvláště alergeny potravinové a inhalační). Abnormální exprese epidermálních proteinů způsobených alergeny  $T_H2$ -typu bílkovinných cytokinů může zvýšit riziko sensibilizace na tyto alergeny a přispět tak k rozvoji atopické dermatitidy.  $T_H2$  cytokiny jako IL-4 a IL-5 hrají klíčovou roli jak v sensibilizaci, tak při rozvoji alergického zánětu kůže. V poslední době byla popsána role také dalších cytokinů včetně IL-16, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, IL-33, IL-35 a TSLP (thymus stromal lymphopoetin). IL-31 prodlužuje přežívání hematopoetických buněk, stimuluje tvorbu prozánětlivých cytokinů a je v současnosti považován za hlavní patogenetický faktor pruritu u AD. V imunopatogenezi kožního zánětu se podílí IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IFN- $\gamma$  a TGF- $\beta$ .

Na počátku je v raném dětství dítě s AD bez sensibilizace – intrinsická fáze, poté dochází k sensibilizaci na alergeny potravin a zevního prostředí – extrinsická fáze, a nakonec dochází k sensibilizaci na autologní proteiny a vzniku autoimunity – autoimunitní fáze.

Rozvoj atopických onemocnění od AD v časném dětství k rozvoji alergické rýmy a bronchiálního astmatu se nazývá atopický pochod, event. alergický pochod (atopic march). V současné době je pouze málo informací o faktorech, které zvyšují riziko vzniku astma bronchiale a alergické rýmy u dětí s AD; výsledky některých studií naznačují, že význam má IgE sensibilizace. Studie na zvířatech prokázaly, že defekt kožní bariéry může vést k systémové sensibilizaci na alergeny - kožní buněčné cytokiny jako thymus stromal lymphopoetin (TSLP), IL-33, a IL-25 mohou řídit přechod od AD k astmatu a potravinové alergii. Je odhadováno, že bronchiální astma se vyvine u jedné třetiny pacientů s AD a alergická rýma u dvou třetin pacientů s AD. Eosinofilní zánět bronchiální sliznice a zvýšená bronchiální pohotovost jsou klíčovými patofysiologickými faktory u astmatu. U pacientů s AD je zvýšená bronchiální pohotovost, aniž by bylo bronchiální astma diagnostikováno; dokonce se uvádí, že zvýšená bronchiální pohotovost a mírná forma bronchiálního astmatu zůstávají často nerozpoznány. Rizikové faktory pro zvýšenou bronchiální pohotovost a vznik bronchiálního astmatu nejsou ještě zcela objasněny, ale je pravděpodobné, že zvýšené riziko s sebou nese pozitivní rodinná anamnéza, časný vznik AD, těžká forma AD a mnohočetná IgE sensibilizace. Časový průběh atopických onemocnění je zajímavý, protože nás může informovat o možných iritačních faktorech z okolního prostředí a o možném „časovém oknu“, kdy je možno rozvoji atopických onemocnění zabránit. U pacientů s atopickou dermatitidou trvá určitou dobu (dokonce roky), než symptomy naznačující astma bronchiale jsou skutečně diagnostikovány. Je proto důležité zkrátit toto období, protože časná intervence může modifikovat průběh atopického pochodu a dokonce předejít rozvoji bronchiálního astmatu u pacientů s časnou manifestací atopie, zejména tedy u pacientů s atopickou dermatitidou. Časné dětství je považováno za klíčové období při prevenci atopického pochodu a adolescence je dalším klíčovým obdobím pro prevenci rekurencí.

Atopická onemocnění bývají většinou spojena se zvýšenou hladinou celkového IgE. Teorie popisující atopická onemocnění jako vysoce IgE dependentní přetrvávala dlouhou dobu, ale určitá skupina pacientů s těmito chorobami má hladinu celkového IgE v normě, to vedlo k vytvoření pojmu tzv. intrinsitní, nealergická forma atopických onemocnění. Mechanismy vedoucí k této formě onemocnění jsou stále předmětem výzkumu, což vede k otázce, jaká je přesně role IgE. Obecně se tedy atopická onemocnění dělí na dvě formy – extrinsitní,

alergická forma, která je spojena se sensibilizací k inhalačním a potravinovým alergenům, a intrinsitní, nealergická forma, u které není patrná sensibilizace k těmto alergenům, a která je spojena s nízkou hladinou celkového IgE v séru. Dle posledních studií však neexistuje shoda v definici intrinsitní formy; je však zřejmé, že obě formy vykazují specifické klinické a imunologické znaky. Někteří autoři uvádí, že rozlišení mezi intrinsitní a extrinsitní formou není možné, protože intrinsitní forma může časem přejít v extrinsitní formu. Hypotézu o dynamickém vztahu mezi těmito formami podporují údaje zabývající se hodnocením atopické dermatitidy při rozvoji respiračních alergických chorob. Zatím nejsou studie zabývající se zhodnocením, jaká je pravděpodobnost vzniku dalších atopických chorob u pacientů s hladinou celkového IgE  $\leq 200$  IU/ml.

### **Reakce na potraviny u pacientů s atopickou dermatitidou**

U pacientů s atopickou dermatitidou se mohou projevit reakce na potraviny (food hypersensitivity reaction – FH reaction) stejně jako obecně v populaci, z nichž významněji a častěji se však projevuje potravinová alergie a potravinová intolerance. Potravinové alergie jsou reakce zprostředkované imunitním mechanismem. Potravinové intolerance jsou vyvolané neimunitním mechanismem.

#### *Potravinová intolerance*

Jde o nežádoucí reakce na potraviny, které mají příčiny enzymové nebo farmakologické a jsou tedy neimunologicky podmíněné. Patří sem získané deficity střevních enzymů – např. deficit laktázy, a histaminoliberační účinky některých potravinových mediátorů. Prevalence potravinové intolerance je téměř totožná s prevalencí potravinové alergie, pohybuje se kolem 3 % .

#### *Potravinová alergie*

Potravinová alergie postihuje převážně děti trpící AD a představuje spíše přechodný fenomén z důvodu nástupu tolerance na tyto potraviny. U dospělých pacientů s AD jsou studie zabývající se vlivem potravin na průběh AD i z tohoto důvodu řídké, a přesná data o výskytu potravinové alergie u této skupiny pacientů nejsou k dispozici.

Obecně se uvádí, že u většiny dospělých pacientů s AD se na exacerbacích onemocnění podílí spíše alergeny inhalační než potravinové. U pacientů s AD, kteří trpí alergií na inhalační alergeny, je však vhodné pátrat po možných provokačních faktorech i v jejich jídelníčku.

V rámci zkřížené alergie s inhalačními alergeny dochází k výskytu jak kožních, tak celkových reakcí, nejčastěji po požití různých druhů ovoce, zeleniny, koření a ořechů.

Cílem diagnostického postupu při hodnocení potravinové alergie je odhalit provokující potravinu, která je zodpovědná za obtíže nemocného a sestavit účinnou a po nutriční stránce plnohodnotnou eliminační dietu. Diagnostika potravinové alergie spočívá ve správném zhodnocení anamnestických údajů, zhodnocení sérových specifických IgE protilátek (sIgE), kožních prick testů (skin prick test - SPT) a atopických epikutánních testů (atopy patch test - APT). Součástí vyšetřovacího postupu je eliminační, popřípadě diagnostická hypoalergenní dieta, která vychází z těchto výsledků vyšetření. Za zlatý standard je v diagnostice potravinové alergie považován dvojitě slepý, placebem kontrolovaný expoziční test (DBPCFC - double blind, placebo controlled food challenge). V klinické praxi je však snadněji proveditelný otevřený expoziční test s podezřelou potravinou (OET).

#### *Pylově asociovaná potravinová alergie*

U pacientů senzibilizovaných na pylové alergeny se často rozvíjí IgE odpověď na zkříženě reagující potravinové alergeny. Uvádí se, že 50 - 70 % pacientů se slizničními příznaky na pyly břízy také vykazuje okamžité příznaky po podání potravin zkříženě reagujících s pylem břízy. K těmto potravinám patří zvláště jablko, lískový ořech, mrkev a celer; tyto potraviny indukují alergické symptomy jako orální alergický syndrom (OAS), urtikarii, angioedém, rhinokonjunktivitidu, asthma, nebo dokonce anafylaktický šok. Ačkoliv kravské mléko, vejce, pšeničná mouka a sója jsou častými alergeny u dětí s atopickou dermatitidou, potraviny zkříženě reagující s pylem mají větší význam u dospělých. Senzibilizace na inhalační alergeny se běžně rozvíjí od 3.-4. roku věku, ale některé děti jsou senzibilizovány na pyly již mnohem dříve během prvních měsíců života. Děti s inhalační alergií senzibilizované na pyl břízy často trpí okamžitými příznaky po podání zkříženě reagujících potravin .

#### **Inhalační alergeny**

Klinická pozorování potvrzují, že vzdušné alergeny (roztoči, pyl, plísně, zvířecí alergeny) jsou významným spouštěčem atopické dermatitidy. K senzibilizaci a exacerbaci AD může docházet po vdechování aeroalergenů, ale i po kontaktu s kůží. Nejvýznamnějším vzdušným alergenem jsou zřejmě roztoči. Význam aeroalergenů pro AD se zvyšuje u starších dětí,

dospívajících a dospělých. U každého nemocného je však nutné individuálně posoudit, do jaké míry se u něho aeroalergen podílí na provokaci AD.

Inhalační alergeny mají schopnost pronikat do epidermis a zhoršovat průběh atopické dermatitidy těmito způsoby: proteolytickou enzymovou aktivitou, aktivací receptorů PAR-2 (proteinase-activated receptors-2) a vazbou s IgE, což vede k prohloubení zánětu. V naší práci jsme se zabývali těmito inhalačními alergeny: roztoči, prach, peří, plísňe a srst zvířat.

Hlavními druhy roztočů jsou *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* – hlavními alergeny u těchto druhů jsou skupiny 1 alergenů: Der p 1 a Der f 1. Tyto alergeny jsou proteolytické enzymy přítomny ve fekálních částicích roztočů. Primárním zdrojem hlavního alergenu koček, Fel d 1, jsou mazové žlázy kůže; Fel d 1 je přenášen do vzduchu, kde zůstává rozptýlen po dlouhou dobu. U psů jsou hlavní alergeny přítomny ve slinách, v epidermálních šupinách a v moči. Domácí prach zahrnuje alergeny z prachu roztočů (Der p 1, Der f 1), zvířat (Can f 1 od psů, Fel d 1 od koček). Co se týče peří, to obsahuje směs organického prachu – kousky peří, kůže, potravin, exkretů, bakterie a endotoxiny.

V naší práci jsme také sledovali význam sensibilizace na plísňe. Plísňe (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* a *Aspergillus* species) jsou významným zdrojem molekul alergenů zahrnující různé molekulární struktury včetně enzymů, toxinů, složek buněčných stěn a vysoce konzervovaných zkříženě reagujících proteinů. Plísňe jsou velmi běžné v prostředí a expozice inhalačním plísňovým alergenům je téměř stálá během celého roku. Plísňe také mohou kolonizovat lidské tělo a mohou poškodit dýchací cesty produkcí toxinů, proteáz, enzymů a dalších organických složek. Při alergii na plísňe se uplatňují reakce typu I, II, III a IV; spektrum alergických příznaků na plísňe jsou rýma, astma a atopická dermatitida. Velká část pacientů s alergií na plísňe má sensibilizaci také na pyly a potraviny.

### **Atopická dermatitida a eosinofilní leukocyty**

V naší práci jsme také hodnotili hladinu eosinofilních leukocytů u pacientů s atopickou dermatitidou a potravinovou alergií. Eosinofily jsou nejvýznamnějšími buňkami pozdní fáze alergické reakce, zodpovídají za vznik tzv. alergického zánětu. Jsou produkovány v kostní dřeni pod vlivem diferenciačních faktorů: např. IL-3, IL-5 a GM-CSF. Tyto cytokiny mají význam také pro přežívání eosinofilů ve tkáni a jsou zapojeny do jejich aktivace. Eosinofily se za fyziologických okolností vyskytují jen v submukose trávicího traktu a v kůži nejsou přítomny. Předpokladem jejich akumulace v perivaskulárním zánětlivém infiltrátu při AD je chemotaxe a úspěšná migrace přes cévní stěnu. Mechanismem migrace eosinofilů do tkání se

významně neliší od mechanismu migrace jiných buněk zánětu. Hypereosinofilie v krvi a příměs eosinofilů v zánětlivém ložisku jsou charakteristickými znaky extrinsitní formy AD a úzce korelují se závažností choroby. Pokud se onemocnění léčí a přejde z akutní fáze do remise, eosinofily se v periferní krvi sníží na rozdíl od koncentrace IgE. IL-5 produkovaný aktivovanými T<sub>H</sub>2 lymfocyty je hlavním růstovým faktorem eosinofilů. Vyvrcholením aktivace eosinofilů je degranulace, při které se uvolňují vysoce účinné substance jako eozinofilní kationický protein (ECP - eosinofil cationic protein), hlavní bazický protein (MBP - major basic protein) a neurotoxiny. Protože ECP a MBP jsou významné aktivátory zánětu a mohou mít přímé cytotoxické účinky na epitel, aktivace eosinofilů je dvoustupňová a musí být přísně kontrolována. Eosinofily mají potenciál produkovat velmi širokou škálu imunoregulačních cytokinů, které mají většinou prozánětlivou aktivitu, pozitivní vliv na diferenciaci T lymfocytů a reparativní pochody ve tkáních. Eosinofily produkují tyto cytokiny: TNF (tumor necrosis factor), TGF (transforming growth factor), IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10 a GM-CSF. Eosinofily jsou také významným zdrojem metabolitů 5-lipoxygenázy, zejména LTC<sub>4</sub> (leukotrien C<sub>4</sub>), což má význam pro bronchokonstrikci a sekreci hlenu.

## Východiska a cíle práce

Důležitou oblastí výzkumu atopické dermatitidy a dalších atopických chorob je sledování faktorů zevního prostředí, které ovlivňují atopický pochod. Mezi tyto faktory patří alergenové potraviny a inhalační.

Rozsáhlejší studie zabývající se zhodnocením potravinové alergie a potravinové intolerance pomocí expozičních testů u dospívajících a dospělých pacientů trpících AD zatím nejsou ve světě popsány. Proto jsme chtěli odpovědět na otázku, jaký význam mají potravinová alergie a potravinová intolerance u této skupiny pacientů, jak významně se podílí na zhoršení kožního nálezu, a zda je souvislost těchto reakcí k dalším projevům atopie, jako je bronchiální astma, alergická rýma a některé další parametry.

Kromě reakcí na potraviny se na zhoršení kožního nálezu mohou podílet i alergenové inhalační. Zatím není zcela objasněno, zda inhalační alergenové mají hlavní význam skrz přímý kontakt s kůží pacienta nebo skrz inhalaci a absorpci v dýchacích cestách. Proto je doporučeno provádět studie mezi dospělými, kde je brána do úvahy porušená kožní bariéra. Z tohoto důvodu jsme se také zabývali otázkou, jak se podílí vliv inhalačních alergenů na zhoršení kožního nálezu, a jaká je souvislost inhalačních alergenů k dalším projevům atopie u dospívajících a dospělých pacientů s AD.

V letech 2005–2017 jsme vytvořili unikátní soubor pacientů s atopickou dermatitidou ve věku 14 let a více; u těchto pacientů bylo provedeno komplexní dermatologické a alergologické vyšetření, včetně laboratorního vyšetření. Zabývali jsme se problémem potravinové alergie, potravinové intolerance a sensibilizací na inhalační alergenové. Dle výsledků alergologického vyšetření jsme zaznamenali výskyt bronchiálního astmatu, alergické rýmy, pylové alergie. Při dermatologickém vyšetření jsme hodnotili závažnost atopické dermatitidy v pravidelných intervalech pomocí indexu SCORAD, trvání ekzémových ložisek, věk prvních projevů atopické dermatitidy, výskyt atopie v rodinné anamnéze, hladinu eosinofilních leukocytů v periferní krvi a hladinu celkového a specifického IgE na sledované potravinové a inhalační alergenové.

## **Cíle práce**

1. Zhodnotit, zda existuje závislost mezi závažností atopické dermatitidy (hodnoceno indexem SCORAD) a výskytem potravinových hypersensitivních reakcí (potravinová alergie, potravinová intolerance).
2. Vyhodnotit, zda výskyt potravinové alergie u pacientů s atopickou dermatitidou souvisí s výskytem dalších parametrů, jako je bronchiální astma, alergická rýma, trvání ekzémových projevů, rodinná anamnéza o atopii, výskyt pylové alergie a věk pacienta, kdy vznikly první ekzémové projevy.
3. Vyhodnotit potravinové hypersensitivní reakce (potravinová alergie, potravinová intolerance) u pacientů s atopickou dermatitidou a zjistit, zda existuje závislost mezi těmito reakcemi a dalšími parametry, jako je bronchiální astma, alergická rýma, trvání ložisek atopické dermatitidy, rodinná anamnéza o atopii a období vzniku prvních ekzémových příznaků.
4. Zhodnotit, jak u pacientů s atopickou dermatitidou ovlivní diagnostická hypoalergenní dieta intenzitu onemocnění a subjektivní příznaky (nespavost a svědění).
5. Zhodnotit závislost mezi hodnotou celkového IgE a výskytem potravinové alergie, sensibilizací na potraviny, bronchiálního astmatu, alergické rýmy, obdobím vzniku atopické dermatitidy (do pěti let věku nebo později) a rodinné anamnézy o atopii, dále s projevy ložisek AD v posledním roce (zda v posledním roce trvala ložiska AD souvisle nebo docházelo k odhojení na dobu minimálně jednoho měsíce).
6. Vyšetřit sensibilizaci na běžné inhalační alergeny (prach, roztoči, peří ptáků, srst zvířat) u pacientů s atopickou dermatitidou a zhodnotit, zda existuje závislost mezi touto sensibilizací a výskytem bronchiálního astmatu, alergické rýmy, rodinné anamnézy o atopii, vznikem AD a projevy ložisek AD v posledním roce.
7. Zjistit, zda se závažností atopické dermatitidy (hodnoceno indexem SCORAD) souvisí výskyt bronchiálního astmatu, alergické rýmy a přetrvávání ložisek AD v posledním roce (zda v posledním roce trvala ložiska AD souvisle nebo docházelo k odhojení na dobu minimálně jednoho měsíce).

8. Vyhodnotit, zda se závažností atopické dermatitidy souvisí výskyt sensibilizace na inhalační alergeny.

9. Vyhodnotit u pacientů s AD hladinu eosinofilních leukocytů v periferní krvi a porovnat ji s výskytem potravinové alergie a potravinové intolerance u těchto pacientů. Vyhodnotit, zda hladina eosinofilních leukocytů v periferní krvi u pacientů s atopickou dermatidou souvisí s dalšími parametry atopie, jako jsou bronchiální astma, alergická rýma, pozitivní rodinná anamnéza o atopii, přetrvávání ekzémových ložisek, hladina celkového IgE, začátek AD (před pátým rokem života nebo později). Vyhodnotit, zda hladina eosinofilních leukocytů významně souvisí se závažností AD (hodnoceno indexem SCORAD jako mírná, středně těžká a těžká forma).

10. Vyhodnotit sensitivitu a specificku vyšetřovacích metod (specifického sérového IgE, kožních prick testů, atopických epikutánních testů) při vyšetření potravinové alergie na kravské mléko, pšeničnou mouku, vejce, sóju a arašídny.

11. Vyhodnotit vztah mezi výskytem sensibilizace na inhalační alergeny - plísňe (zevní, vnitřní) a výskytem potravinových hypersensitivních reakcí.

## Komentáře výsledků prací

**1. Celakovska, J., Bukac, J. Severity of atopic dermatitis in relation to food and inhalant allergy in adults and adolescents. Food and Agricultural Immunology, 2017, 28, 1, 121–133**

Hodnotili jsme, zda existuje závislost mezi závažností atopické dermatitidy dle indexu SCORAD a výskytem potravinové alergie na základní potravinové alergenů (kravské mléko, pšeničná mouka, sója, arašídů, vejce) a inhalační alergenů (srst zvířat, prach, roztoči, peří ptáků). Do studie bylo zahrnuto 283 pacientů – 89 mužů a 194 žen. Provedli jsme statistické vyhodnocení závislosti mezi závažností atopické dermatitidy a výskytem alergie na potravinové a inhalační alergenů. **Závěr:** Se závažností AD významně souvisí sensibilizace na vyšetřované inhalační alergenů. Pacienti se středně těžkou a těžkou formou AD trpí významně častěji sensibilizací na prach, roztoče, srst zvířat a peří. Při rozdělení potravinové alergie na reakce časné, pozdní a kombinované byla zjištěna závislost – pacienti s pozdními reakcemi na potraviny trpí významně častěji závažnější formou AD, u pacientů s mírnou formou AD jsou významně častější časné potravinové reakce.

**2. Celakovska, J., Bukac, J. The severity of atopic dermatitis and analysis of the food hypersensitivity reactions. Food and Agricultural Immunology, 2015, 26, 6, 896-908**

Hodnotili jsme, zda existuje závislost mezi závažností atopické dermatitidy dle indexu SCORAD a výskytem potravinových hypersenzitivních reakcí (potravinová alergie, potravinová intolerance). Vyšetřili jsme 285 pacientů - 90 mužů a 195 žen; u 222 (78 %) byly prokázány potravinové hypersenzitivní reakce. Při celkovém hodnocení výskytu těchto reakcí a závažnosti atopické dermatitidy byla prokázána závislost - pacienti s lehkou formou atopické dermatitidy trpí těmito reakcemi v 81 %, u středně těžko formy v 73 % a u těžké formy je výskyt těchto reakcí u 96 % pacientů. Při zhodnocení reakcí na jednotlivé potraviny byla zjištěna významná závislost mezi závažností atopické dermatitidy a výskytem reakcí na ořechy, jablka a ryby. Zajímavým zjištěním bylo vyhodnocení závislosti mezi závažností atopické dermatitidy a potravinovými hypersenzitivními reakcemi na jablko. U pacientů s lehkou formou atopické dermatitidy se vyskytuje reakce na jablka v 25 %, u pacientů se středně těžkou formou ve 12 % a u pacientů s těžkou formou pouze v 8 %. Naopak při zhodnocení výskytu reakcí na ořechy a ryby je patrná závislost opačná, to znamená, že se

závažností atopické dermatitidy stoupá významně výskyt reakcí na ořechy a ryby. Reakce na ořechy se vyskytují od mírné ke středně těžké a těžké formě AD v 34 %, 25 % a 48 %, reakce na ryby v 8 %, 8 % a 28 %. **Závěr:** Při celkovém hodnocení výskytu potravinových hypersensitivních reakcí a závažnosti atopické dermatitidy byla prokázána závislost – u pacientů s potravinovými hypersensitivními reakcemi se významně častěji vyskytuje středně těžká až těžká forma atopické dermatitidy. Při hodnocení reakcí na jednotlivé potraviny byla zjištěna závislost mezi závažností atopické dermatitidy a výskytem reakcí na ořechy, jablka a ryby.

### **3. Celakovska, Jarmila; Bukac, Josef. Food allergy in patients suffering from atopic dermatitis – association with concomitant allergic diseases. Food and Agricultural Immunology, 2015, 26, 3, 325-339**

Hodnotili jsme, zda výskyt potravinové alergie u pacientů s atopickou dermatitidou souvisí s výskytem dalších parametrů (bronchiální astma, alergická rýma, projevy ložisek AD v posledním roce, rodinná anamnéza o atopii, výskyt pylové alergie a začátek atopické dermatitidy). Vyšetřovali jsme potravinovou alergii na pšeničnou mouku, kravské mléko, arašídy, sóju, a vejce. Bylo zahrnuto 272 pacientů - 87 mužů a 185 žen. Prokázali jsme významnou souvislost potravinové alergie s výskytem bronchiálního astmatu, alergické rýmy, pozitivní rodinné anamnézy o atopii, trváním ekzémových ložisek a výskytem pylové alergie. Nebyla prokázána závislost mezi výskytem potravinové alergie a obdobím vzniku atopické dermatitidy. Při hodnocení závislosti mezi sensibilizací na potravinové alergeny a těmito parametry bylo zjištěno, že existuje významná závislost mezi sensibilizací na potraviny obecně a alergickou rýmou a pylovou alergií. Při zhodnocení jednotlivých potravin byla zjištěna závislost mezi výskytem potravinové alergie na pšeničnou mouku a pylovou alergií a pozitivní rodinnou anamnézou o atopii; u pacientů se sensibilizací na pšeničnou mouku se významně častěji vyskytuje také pylová alergie; dále je u těchto nemocných významně častější vznik atopické dermatitidy po pátém roce života. U pacientů s alergií a sensibilizací na sóju se významně častěji vyskytuje pylová alergie. U pacientů s potravinovou alergií na arašídy je významně častější alergická rýma. **Závěr:** Byla prokázána závislost mezi výskytem potravinové alergie obecně a výskytem bronchiálního astmatu, alergické rýmy, pozitivní rodinné anamnéze o atopii, trváním ložisek a výskytem pylové alergie. Při hodnocení závislosti mezi sensibilizací na potravinové alergeny a těmito parametry bylo zjištěno, že existuje významná závislost mezi sensibilizací na potraviny obecně a výskytem

alergické rýmy a pylové alergie. Z jednotlivých potravin byla prokázána významná závislost mezi některými ze sledovaných parametrů a potravinovou alergií na pšeničnou mouku, sóju a arašídů.

**4. Celakovska, Jarmila; Bukac, Josef; Ettlér, Karel. Food hypersensitivity reactions in atopic dermatitis patients and analysis of concomitant diseases. Food and Agricultural Immunology, 2015, 26, 2, 260-270**

Zhodnotili jsme výskyt potravinových hypersensitivních reakcí u pacientů s atopickou dermatitidou a sledovali, zda existuje závislost mezi těmito reakcemi a dalšími parametry – bronchiální astma, alergická rýma, trvání ložisek atopické dermatitidy, rodinná anamnéza o atopii a začátek atopické dermatitidy. Do této studie bylo zahrnuto 235 pacientů - 75 mužů a 160 žen. U 196 pacientů (83 %) byl zaznamenán výskyt potravinových hypersensitivních reakcí. Nejčastějšími potravinami, které způsobovaly různé typy reakcí (orální alergický syndrom, svědění kůže, gastrointestinální příznaky, urtikarii, respirační obtíže a kontaktní alergickou reakci) byly ořechy, rajská jablka, kiwi, jablka, koření, mandarinky, pomeranče, paprika, ryby, celer a mrkev. Prokázali jsme, že pacienti s potravinovými hypersensitivními reakcemi obecně trpí častěji alergickou rýmou a trvalými ekzémovými ložisky; dále jsme prokázali vztah mezi výskytem potravinových reakcí na ořechy, kiwi, ryby a jablka se sledovanými parametry. Pacienti s reakcemi na ořechy trpí významně častěji bronchiálním astmatem a alergickou rýmou, reakce na kiwi a ryby je častější u pacientů s trvalými ekzémovými ložisky, reakce na jablka je významně častěji spojena s alergickou rýmou. **Závěr:** U pacientů s atopickou dermatitidou je výskyt potravinových hypersensitivních reakcí spojen s významně vyšším výskytem bronchiálního astmatu a alergické rýmy.

**5. Čelakovská J., Ettlérová K., Vaněčková J., Ettlér K., Bukač J: Vliv diagnostické hypoalergenní diety u pacientů s atopickým ekzémem na intenzitu zánětu, svědění a nespavost. Čes - slov. Derm, 2012, 87, 3, 81-124**

Pacientům v rámci diagnostiky potravinové alergie byla doporučena diagnostická hypoalergenní dieta na dobu tří týdnů. Cílem této práce bylo zhodnotit, jak ovlivní diagnostická hypoalergenní dieta intenzitu onemocnění a subjektivní parametry. Intenzita onemocnění (erytém, edém, krusty, exkoriace, lichenifikace, suchost) a subjektivní parametry (nespavost a svědění) v rámci SCORAD vyšetření byly u všech pacientů vyhodoceny před zahájením diety a po jejím ukončení. Do této studie bylo zahrnuto 149 osob - 41 mužů a 108

žen. Po ukončení diety došlo k významnému zlepšení všech sledovaných parametrů intenzity onemocnění kromě lichenifikace, dále významně ustoupilo svědění a zmírnila se nespavost. **Závěr:** Na základě našich výsledků doporučujeme u pacientů s AD zavedení diagnostické hypoalergenní diety ke snížení intenzity zánětu a ke zmírnění pruritu a nespavosti.

**6. Čelakovská J., Ettllová K., Vaněčková J., Ettler K., Bukač J: Význam diagnostické hypoalergenní diety u pacientů s atopickým ekzémem. Čes - slov. Derm, 2011, 86, 3, 138 – 143**

Cílem práce bylo zhodnotit vliv diagnostické hypoalergenní diety na závažnost AD u pacientů starších 14 let. Do této studie bylo zahrnuto 149 osob - 41 mužů a 108 žen. Pacientům byla doporučena diagnostická hypoalergenní dieta na dobu tří týdnů. Závažnost AD byla hodnocena indexem SCORAD na počátku a na konci diagnostické hypoalergenní diety (SCORAD I, SCORAD II); rozdíl mezi SCORAD I a SCORAD II byl statisticky vyhodnocen jako významný. **Závěr:** Na základě našich výsledků doporučujeme zavedení diagnostické hypoalergenní diety jako přechodné léčebné opatření u pacientů s těžkou a středně těžkou formou AD, a dále jako součást diagnostického postupu při zjišťování potravinové alergie zvláště u pacientů s těžkou formou AD.

**7. Celakovska, Jarmila; Ettllova, Kvetuse; Ettler, Karel; et al. Food allergy, asthma bronchiale, and rhinitis in atopic dermatitis patients with total immunoglobulin E under and above 200 IU/ml. Food and Agricultural Immunology, 2015, 26, 5, 671-681**

Sledovali jsme závislost mezi hodnotou celkového IgE (celkové IgE  $\leq$  200 IU/ml a celkové IgE  $>$  200 IU/ml) u pacientů s AD a výskytem těchto parametrů - potravinová alergie, sensibilizace na potraviny, pylová alergie, bronchiální astma, alergická rýma, období vzniku atopické dermatitidy, rodinná anamnéza o atopii a trvání ekzémových projevů. Do studie bylo zahrnuto 277 pacientů - 87 mužů, 190 žen. U 92 pacientů (33 %) byla hladina celkového IgE  $\leq$  200 IU/ml, u těchto pacientů byl zjištěn významně nižší výskyt bronchiálního astmatu, alergické rýmy, rodinné anamnézy o atopii, potravinové alergie, sensibilizace na potraviny, pylové alergie. Tito pacienti také významně méně popisovali dlouhodobě trvající ekzémové projevy a začátek AD byl u nich zaznamenán významně častěji až po pátém roce věku. **Závěr:** Hladina celkového IgE je významným parametrem ke zhodnocení dalších projevů atopie u pacientů s atopickou dermatitidou. U pacientů s hodnotou celkového IgE  $>$  200

IU/ml se významně častěji vyskytují bronchiální astma, alergická rýma, pozitivní rodinná anamnéza o atopii, potravinová alergie, sensibilizace na potraviny, dlouhodobě trvající ekzémové projevy; u těchto pacientů s hladinou celkového IgE > 200 IU/ml se významně častěji vyskytuje začátek AD před pátým rokem života.

**8. Celakovska, J.; Ettlrova, K.; Ettler, K.; et al. Sensitization to aeroallergens in atopic dermatitis patients: association with concomitant allergic diseases. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015, 29, 8, 1500-1505**

Hodnotili jsme sensibilizaci na běžné inhalační alergeny (prach, roztoči, peří ptáků a srst zvířat) u pacientů s AD. Zjišťovali jsme, zda existuje závislost mezi sensibilizací na inhalační alergeny a výskytem bronchiálního astmatu, alergické rýmy, trváním ekzémových ložisek (ložiska trvalého charakteru nebo příležitostná), výskytem rodinné anamnézy o atopii a začátkem AD (vznik do pěti let věku nebo později). Do této studie bylo zahrnuto 288 pacientů - 90 mužů a 198 žen. Prokázali jsme, že pacienti se sensibilizací na roztoče a srst zvířat trpí významně častěji bronchiálním astmatem, alergickou rýmou, trvalými ekzémovými projevy a mají také významně častěji pozitivní rodinnou anamnézu o atopii. Pacienti se sensibilizací na srst zvířat mají významně častěji začátek AD po pátém roce života. U pacientů se sensibilizací na prach se významně častěji vyskytuje alergická rýma; souvislost mezi výskytem astma bronchiale a sensibilizací na prach nebyla prokázána. **Závěr:** IgE sensibilizace na sledované inhalační alergeny zvyšuje riziko vzniku bronchiálního astmatu a alergické rýmy. U pacientů se sensibilizací na peří ptáků se vyskytuje významně častěji vznik AD po pátém roce života a u těchto pacientů nebyla prokázána souvislost s výskytem pozitivní rodinné anamnézy.

**9. Celakovska, Jarmila. Atopic march, food allergy and food hypersensitivity in children and adolescents suffering from atopic dermatitis. Food and Agricultural Immunology, 2015, 26, 4, 590-600**

Tato práce shrnuje dosavadní poznatky o atopickém pochodu, potravinové alergii a potravinové intoleranci u dětí a dospívajících pacientů s AD. Časně dětství je považováno za klíčové období pro prevenci atopického pochodu a adolescence je dalším důležitým obdobím, kdy lze zabránit rekurencím. Prevence rekurencí by mohla snížit výskyt atopických chorob v dospělosti.

**10. Celakovska, J.; Ettlerova, K.; Ettler, K.; et al. Evaluation of food allergy to wheat, cow milk, egg, soy and peanuts in patients suffering from atopic dermatitis. Food and Agricultural Immunology, 2015, 26, 1, 26-37**

Za cíl naší práce jsme si dali vyhodnotit výskyt potravinové alergie na základní potraviny, jako jsou pšeničná mouka, kravské mléko, vejce, sója a arašídny u většího souboru dospívajících a dospělých pacientů s AD. Bylo vyšetřeno 240 pacientů - 170 žen, 70 mužů. Hodnotili jsme, zda se potravinová alergie podílí na zhoršení kožního nálezu. **Závěr:** Potravinová alergie na pšeničnou mouku, sóju, vejce, arašídny a mléko se vyskytuje u 27 % pacientů trpících AD, dalších 32 % má prokázanou sensibilizaci na tyto potraviny bez klinických příznaků. Na zhoršení závažnosti AD se potravinová alergie podílí u 7 % pacientů. V diagnostice potravinové alergie je nutno kromě laboratorních vyšetření použít také eliminační dietu a expoziční test.

**11. Celakovska, J., Ettlerova, K., Ettler, K., Vanecková, J. Egg allergy in patients over 14 years old suffering from atopic eczema. International Journal of Dermatology, 2011, 50, 811 – 818**

V této práci jsme se zvláště věnovali potravinové alergii na vejce u skupiny pacientů s atopickou dermatidou. Bylo celkem vyšetřeno 179 pacientů – 51 mužů a 128 žen. Bylo provedeno kompletní dermatologické a alergologické vyšetření včetně zavedení diagnostické hypoalergenní diety a provedení expozičního testu s vejcem. **Závěr:** Potravinová alergie na vejce byla prokázána u 6 % pacientů, u dalších 28 % pacientů byla prokázána sensibilizace. U pacientů s prokázanou potravinovou alergií na vejce došlo po eliminaci této potraviny z jídelníčku ke zlepšení kožního nálezu.

**12. Čelakovská J., Ettlerová K., Vaněčková J., Ettler K: The peanut allergy in patients suffering from atopic dermatitis over 14 years of age. Food and Agricultural Immunology, 2011, 22 (3), 195-204**

V této práci jsme se věnovali potravinové alergii na arašídny u skupiny pacientů s atopickou dermatidou. Bylo celkem vyšetřeno 175 pacientů - 51 mužů, 124 žen , u kterých bylo provedeno kompletní dermatologické a alergologické vyšetření. Potravinová alergie na arašídny byla hodnocena dle anamnestických údajů a výsledků vyšetření (specifické IgE, kožní prick testy a a atopické epikutánní testy); expoziční testy nebyly prováděny z důvodu

nebezpečí anafylaktické reakce. **Závěr:** Potravinová alergie na arašídy byla prokázána u 23 % pacientů, u dalších 16 % pacientů byla prokázána sensibilizace. Prokázali jsme statisticky významnou závislost mezi výskytem potravinové alergie na arašídy a pylovou alergií (Bet v 1, Bet v 2).

**13. Čelakovská J.; Ettlerova, K.; Ettler, K.; Vaneckova, J.; Bukac, J. Evaluation of allergy to soy in patients with atopic dermatitis older than 14 years of age. Food and Agricultural Immunology, 2015, 26, 1, 60-70**

V této práci jsme se zvláště věnovali potravinové alergii na sóju u pacientů s atopickou dermatitidou. Vyšetřili jsme celkem 228 pacientů - 70 mužů, 158 žen, u kterých bylo provedeno kompletní dermatologické a alergologické vyšetření včetně zavedení diagnostické hypoalergenní diety a provedení expozičního testu se sójou. **Závěr:** Potravinová alergie na sóju byla prokázána u 3,5 % pacientů, u dalších 20 % pacientů byla prokázána sensibilizace. Prokázali jsme statisticky významnou závislost potravinové alergie a potravinové sensibilizace na sóju s výskytem pylové alergie (Bet v 1, Bet v 2).

**14. Celakovska, Jarmila; Bukac, Josef. The severity of atopic dermatitis evaluated with the SCORAD index and the occurrence of bronchial asthma and rhinitis, and the duration of atopic dermatitis. Allergy & Rhinology, 2016, 7, 1, e8-e13**

Zabývali jsme se zhodnocením, zda je významný vztah mezi závažností AD (hodnoceno indexem SCORAD) a výskytem bronchiálního astmatu, alergické rýmy a trváním ekzémových ložisek. Do této studie bylo zahrnuto 283 pacientů - 89 mužů a 194 žen. Dle našich výsledků byla prokázána významná závislost mezi závažností AD a výskytem sledovaných parametrů. Výskyt asthma bronchiale, alergické rýmy a trvalých ekzémových ložisek je vyšší u pacientů se středně těžkou a těžkou formou AD. **Závěr:** Významná souvislost byla prokázána mezi závažností AD a výskytem bronchiálního astmatu, alergické rýmy a trváním ekzémových ložisek.

**15. Celakovska, J., Bukac, J. Eosinophils in patients suffering from atopic dermatitis and the relation to the occurrence of food allergy and other atopic diseases. Food and Agricultural Immunology, 2016, 27, 5, 700 – 710**

Cílem této práce bylo vyhodnotit vztah mezi hladinou eosinofilních leukocytů v periferní krvi u pacientů s AD a výskytem bronchiálního astmatu, alergické rýmy, potravinové alergie, rodinné anamnézy o atopii, trváním ekzémových ložisek, hladinou celkového IgE, vznikem AD a závažností AD (hodnoceno indexem SCORAD). Zahrnuto bylo 172 pacientů - 60 mužů, 112 žen. Významný rozdíl byl zjištěn v hladině eosinofilních leukocytů mezi pacienty s hodnotou celkového IgE  $\leq 200$  IU/ml a hodnotou  $> 200$  IU/ml. Vyšší hladina eosinofilních leukocytů byla zjištěna u pacientů, kteří trpí bronchiálním astmatem, potravinovou alergií, pozitivní rodinnou anamnézou o atopii, s trvalými ekzémovými projevy, se začátkem AD před pátým rokem života a u pacientů se středně těžkou a těžkou formou AD, ale dle statistického zpracování rozdíl v hladině eosinofilních leukocytů není významný ve srovnání s pacienty, kde nebyly pozitivní údaje o těchto dalších parametrech. Ačkoliv nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v hladině eosinofilních leukocytů mezi pacienty s lehkou, středně těžkou a těžkou formou AD, tato hladina je u pacientů s mírnou formou 4,22 %, u pacientů se středně těžkou formou 5,68 % a u pacientů s těžkou formou 6,73 %. **Závěr:** Naše výsledky potvrzují, že hladina eosinofilních leukocytů může být použita jako jedno z kritérií pro odlišení intrinsitní a extrinsitní formy AD.

**16. Celakovska, J., Bukac, J. Food hypersensitivity reactions and peripheral blood eosinophilia in patients suffering from atopic dermatitis. Food and Agricultural Immunology, 2017, 28, 1, 35-43**

Cílem této práce bylo vyhodnotit u pacientů s AD hladinu eosinofilních leukocytů v periferní krvi a porovnat ji s výskytem potravinových hypersensitivních reakcí u těchto pacientů. Zahrnuto bylo 212 pacientů - 90 mužů, 122 žen. Hladina eosinofilních leukocytů u pacientů s potravinovými hypersensitivními reakcemi je vyšší (5,8 %) ve srovnání s pacienty bez těchto reakcí (4 %), ale rozdíl není statisticky významný. Při vyhodnocení vztahu mezi výskytem potravinových hypersensitivních reakcí na jednotlivé potraviny a hladinou eosinofilních leukocytů bylo zjištěno, že pacienti s reakcemi na mrkev mají hladinu eosinofilních leukocytů významně vyšší. U pacientů s reakcí na mrkev je zjištěna hladina eosinofilních leukocytů 9,2 %, u pacientů bez reakce na mrkev je tato hladina 5,1 %. **Závěr:**

Nebyl zjištěn významný rozdíl v hladině eosinofilních leukocytů u pacientů s potravinovými hypersensitivními reakcemi v porovnání s pacienty, kteří těmito reakcemi netrpí.

**17. Čelakovská J, Krčmová I, Bukač J, Vaněčková, J. Sensitivity and specificity of specific IgE, skin prick test and atopy patch test in examination of food allergy. Food and Agricultural Immunology, 2017, 28, 2, 238 – 247**

Cílem této práce bylo zhodnocení sensitivity a specificity vyšetřovacích metod (specifického sérového IgE, kožních prick testů a atopických epikutánních testů) při vyšetření potravinové alergie u pacientů s AD. Do studie bylo zahrnuto 301 pacientů – 110 mužů a 191 žen, potravinová alergie na arašidy byla prokázána u 62 pacientů (20 %), na vejce u 16 pacientů (5 %), na sóju u 9 pacientů (3 %), na pšeničnou mouku u 12 pacientů (4 %) a na kravské mléko u 6 pacientů (2 %). **Závěr:** Specificita kožních prick testů a atopických epikutánních testů byla vyhodnocena jako dobrá; sensitivity atopických epikutánních testů je nízká. Sensitivity a specificita jednotlivých vyšetřovacích metod u sledovaných potravin je v publikaci uvedena. Pro potvrzení potravinové alergie je nutno provádět expoziční testy; samotné vyšetřovací metody (specifické sérové IgE, kožní prick testy a atopické epikutánní testy) slouží jako pomocné metody ke stanovení sensibilizace.

**18. Čelakovská J, Bukač J, Ettlér K, Vaněčková, J, Ettlérova K, Krčmova I. Sensitisation to fungi in atopic dermatitis patients older 14 years of age and the relation to the occurrence of food hypersensitivity reactions. Mycoses 2018, 61 (2), 88 -95**

Cílem této práce bylo vyhodnocení vztahu mezi sensibilizací na směs plísní (zevní a vnitřní plísně) a výskytem potravinových hypersensitivních reakcí. Bylo vyšetřeno 331 pacientů - 110 mužů a 221 žen. Sensibilizace na směs plísní byla prokázána u 100 pacientů (30 %), výskyt potravinových hypersensitivních reakcí u 261 pacientů (79 %). Pacienti se sensibilizací na směs plísní trpí významně častěji potravinovými hypersensitivními reakcemi na ořechy a ryby, nebyl prokázán vztah mezi sensibilizací na plísně a výskytem hypersensitivních reakcí na další potraviny jako rajčata, kiwi, jablka, koření, citrusy, paprika, celer a mrkev. **Závěr:** V publikaci jsou diskutovány důvody závislosti mezi sensibilizací na plísně a výskytem potravinových hypersensitivních reakcí na ořechy a ryby.

**19. Čelakovská J., Ettlrová K. Could food allergy testing be beneficial in adult patients with atopic dermatitis? Three case – reports. Revue française d'allergologie. 2009, 49, 593-599**

V této publikaci jsou popsány tři případy pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy.

Při vyšetření potravinové alergie pomocí komplexního diagnostického postupu včetně zavedení diagnostické hypoalergenní diety a expozičních testů byla u těchto pacientů potvrzena potravinová alergie. **Závěr:** Dlouhodobé sledování závažnosti atopické dermatitidy po vyloučení potravinových alergenů potvrdilo významné zlepšení kožního nálezu.

**20. Čelakovská J., Ettlrová K., Ettler K, Krcmova, I. Food allergy to egg with the onset at adult age. Revue française d'allergologie. 2010, 50, 628 – 633**

V této publikaci je popsán případ pacientky s atopickou dermatitidou a s potravinovou alergií na vejce v rámci tzv. syndromu pták – vejce (bird – egg syndrom).

**21. Čelakovská J., Ettlrová K., Ettler K., Vaněčková J., Bukač J. Allergy to peanuts in atopic dermatitis patients older 14 years of age and analysis of the association with the occurrence of food hypersensitivity reactions, sensitisation to inhalant allergens and asthma bronchiale and rhinitis. Indian Journal of Dermatology, 2018, v tisku**

Cílem této práce bylo vyhodnotit, zda potravinová alergie na arašídny souvisí s výskytem alergie na inhalační alergeny a s výskytem dalších potravinových hypersensitivních reakcí.

Do studie bylo zahrnuto 332 pacientů - 120 mužů a 212 žen; prokázali jsme významnou závislost mezi potravinovou alergií na arašídny a výskytem potravinových hypersensitivních reakcí na rajská jablka, kiwi, jablka, pomeranče, mrkev a výskytem senzibilizace na trávy, stromy, roztoče a výskytem alergické rýmy. V publikaci jsou diskutovány možné příčiny těchto závislostí.

## **Shrnutí publikovaných výsledků a závěry pro praxi**

1. Pacienti s potravinovou alergií s reakcemi pozdního typu trpí významně častěji středně těžkou a těžkou formou AD, u pacientů s mírnou formou AD jsou významně častější časné alergické reakce na potraviny. U pacientů s atopickou dermatitidou, kteří trpí potravinovými hypersensitivními reakcemi, se významně častěji vyskytuje středně těžká a těžká forma atopické dermatitidy.

### **Závěr pro praxi**

**U středně těžké a těžké formy AD doporučujeme vyšetřit, zda se na zhoršení kožního nálezu nepodílí pozdní typ alergické reakce na potraviny. U pacientů se středně těžkou a těžkou formou AD doporučujeme zaměřit se na výskyt potravinové intolerance. U pacientů s lehkou formou AD je vhodné zjišťovat výskyt časné reakce na potraviny.**

2. U pacientů s atopickou dermatitidou, kteří trpí potravinovou alergií, se významně častěji vyskytuje bronchiální astma, alergická rýma, pozitivní rodinná anamnéza o atopii, pylová alergie a perzistující ložiska atopické dermatitidy. U pacientů se sensibilizací na potravinové alergeny se významně častěji vyskytuje alergická rýma a pylová alergie. Z jednotlivých potravin byla prokázána významná závislost mezi některými ze sledovaných parametrů a potravinovou alergií na pšeničnou mouku, sóju a arašídy.

### **Závěr pro praxi**

**U pacientů s AD a potravinovou alergií doporučujeme vyšetřit, zda pacient netrpí bronchiálním astmatem a alergickou rýmou. U pacientů se sensibilizací na potraviny doporučujeme zaměřit se na vyšetření pylové alergie.**

3. Pacienti s potravinovými hypersensitivními reakcemi na ořechy trpí významně častěji bronchiálním astmatem a alergickou rýmou, reakce na kiwi a ryby je častější u pacientů s trvalými ekzémovými ložisky, reakce na jablka je významně častěji spojena s alergickou rýmou.

### **Závěr pro praxi**

**Ořechy, jablka, ryby a kiwi patří mezi potraviny s nejčastěji popisovanými reakcemi potravinové hypersensitivity.**

4. Potravinová alergie na pšeničnou mouku, sóju, vejce, arašídy a mléko se vyskytuje u 27 % pacientů trpících atopickým ekzémem, dalších 32 % má prokázanou sensibilizaci na tyto potraviny – tito pacienti jsou bez klinických příznaků. Na zhoršení závažnosti atopické dermatitidy se potravinová alergie podílí u 7 % pacientů. Diagnostika potravinové alergie by měla obsahovat kromě laboratorních vyšetření také eliminační dietu a expoziční test.

#### **Závěr pro praxi**

**Doporučujeme zavedení diagnostické hypoalergenní diety ke snížení intenzity zánětu a ke zmírnění pruritu a nespavosti u pacientů s AD. Dále doporučujeme zavedení diagnostické hypoalergenní diety jako přechodné léčebné opatření u pacientů s těžkou a středně těžkou formou AD a jako součást diagnostického postupu při zjišťování potravinové alergie zvláště u pacientů s těžkou formou AD.**

5. Hladina celkového IgE je významným parametrem ke zhodnocení přítomnosti dalších atopických chorob u pacientů s AD. U pacientů s hodnotou celkového IgE > 200 IU/ml se významně častěji vyskytuje bronchiální astma, alergická rýma, pozitivní rodinná anamnéza o atopii, potravinová alergie, sensibilizace na potraviny, dlouhodobě trvající ekzémové projevy; u těchto pacientů s hladinou celkového IgE > 200 IU/ml se významně častěji vyskytuje začátek atopické dermatitidy před pátým rokem věku.

#### **Závěr pro praxi**

**Hladina celkového IgE je významným parametrem ke zhodnocení dalších projevů atopie u pacientů s atopickou dermatitidou. Hladina celkového IgE  $\leq$  200 IU/ml byla potvrzena u 33 % pacientů s atopickou dermatitidou; 7 % pacientů nemá prokázanou sensibilizaci k potravinovým ani inhalačním alergenům a netrpí respiračními atopickými chorobami.**

6. Atopická dermatitida, bronchiální astma a alergická rýma mají svoji vlastní souvislost k sensibilizaci na inhalační alergeny. IgE sensibilizace na inhalační alergeny u pacientů s AD zvyšuje riziko vzniku bronchiálního astmatu a alergické rýmy. U pacientů se sensibilizací na peří ptáků se vyskytuje významně častěji vznik AD po pátém roce věku a u těchto pacientů nebyla prokázána souvislost s výskytem pozitivní rodinné anamnézy.

### **Závěr pro praxi**

Časné dětství je považováno za klíčové období při prevenci atopického pochodu a adolescence je dalším klíčovým obdobím pro prevenci rekurencí. Větší pravděpodobnost rozvoje dalších alergických onemocnění se vyskytuje u těch pacientů s AD, kteří jsou sensibilizováni na roztoče, srst zvířat a prach. Včasná léčba AD a alergií na inhalační alergeny v časném dětství může být úspěšnou metodou pro prevenci atopického pochodu.

7. Významným faktorem, který urychluje atopický pochod, je zhoršená epidermální bariéra. Potvrdili jsme, že s těžkou formou AD významně souvisí vyšší výskyt alergické rýmy a bronchiálního astmatu. K sensibilizaci dochází skrz kůži u inhalačních alergenů; cestou gastrointestinálního traktu a také skrz kůži u potravinových alergenů.

### **Závěr pro praxi**

**S těžkou formou AD významně souvisí vyšší výskyt alergické rýmy a bronchiálního astmatu. Vzhledem k atopickému pochodu je vhodná každodenní péče o kůži u všech pacientů s AD. Základem je péče o suchou kůži emoliencii, která zlepšují kožní bariéru.**

8. Mezi závažností atopické dermatitidy a výskytem sensibilizace na některé inhalační alergeny existuje významná závislost; sensibilizace na roztoče, prach, srst zvířat a peří významně stoupá se závažností atopické dermatitidy.

### **Závěr pro praxi**

**Vzhledem k atopickému pochodu je vhodné zavést protiroztočový režim u dětí a dospívajících i s lehkou formou AD v rámci preventivního opatření.**

9. Významný rozdíl v hladině eosinofilních leukocytů v periferní krvi je mezi pacienty s hodnotou celkového IgE  $\leq 200$  IU/ml hodnotou celkového IgE  $> 200$  IU/ml. Vyšší hladina eosinofilních leukocytů (nad 5 % v periferní krvi) se vyskytuje u pacientů, kteří trpí bronchiálním astmatem, potravinovou alergií, pozitivní rodinnou anamnézou o atopii, u pacientů s trvalými ekzémovými projevy, se začátkem AD před pátým rokem života a dále u pacientů se středně těžkou a těžkou formou AD; dle statistického zpracování však rozdíl v hladině eosinofilních leukocytů není významný ve srovnání s pacienty, kde nebyly pozitivní údaje o těchto parametrech. Ačkoliv nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v hladině eosinofilních leukocytů mezi pacienty s lehkou, středně těžkou a těžkou formou atopické

dermatitidy, tato hladina je u pacientů s mírnou formou atopické dermatitidy 4,22 %, u pacientů se středně těžkou formou 5,68 % a u pacientů s těžkou formou je 6,73 %. Hladina eosinofilních leukocytů u pacientů s reakcemi potravinové hypersensitivity je vyšší (5,8 %) ve srovnání s pacienty bez těchto reakcí (4 %), ale rozdíl není statisticky významný.

**Závěr pro praxi:**

**Hladina eosinofilních leukocytů v periferní krvi může být použita jako jedno z kritérií pro odlišení intrinsitní a extrinsitní formy atopické dermatitidy.**

10. Specificita kožních prick testů a atopických epikutánních testů byla vyhodnocena jako dobrá; senzitivita atopických epikutánních testů je nízká. Senzitivita a specificita jednotlivých vyšetřovacích metod u sledovaných potravin je v publikaci uvedena. Pro potvrzení potravinové alergie je nutno provádět expoziční testy; samotné vyšetřovací metody (specifické sérové IgE, kožní prick testy a atopické epikutánní testy) slouží jako pomocné metody ke stanovení sensibilizace.

**Závěr pro praxi:**

**Pro potvrzení potravinové alergie doporučujeme zavedení diagnostické hypoalergenní diety, provedení expozičních testů a dlouhodobé sledování závažnosti AD po vyloučení potravinového alergenu z jídelníčku. Samotné vyšetřovací metody (specifické sérové IgE, kožní prick testy a atopické epikutánní testy) slouží jako pomocné metody ke stanovení sensibilizace.**

11. Pacienti se sensibilizací na směs plísní trpí významně častěji potravinovými hypersensitivními reakcemi na ořechy a ryby, nebyl prokázán vztah mezi sensibilizací na plísně a výskytem hypersensitivních reakcí na další potraviny jako rajčata, kiwi, jablka, koření, citrusy, paprika, celer a mrkev.

**Závěr pro praxi:**

**Pacienti se sensibilizací na směs plísní trpí významně častěji potravinovými hypersensitivními reakcemi na ořechy a ryby.**

## Literatura

ALLEN, K., DHARMAGE, S. The role of food allergy in the atopic march. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40, 1439–1441.

ASERO, R., MISTRELLO, G., RONCAROLO, D., ET AL. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy*, 2002, 57, 900–906.

ARLIAN, L., PLATTS - MILLS, T. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107 (3 Suppl), 406 – 413.

ARSHAD, S.H. Does exposure to indoor allergens contribute to the development of asthma and allergy? *Current Allergy and Asthma Reports*, 2010, 10(1), 49–55.

ARSHAD, S., KURUKULAARATCHY, R., FENN, M., MATTHEWS, S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest*, 2005, 127, 502–508.

BALLMER – WEBER, B. VIETHS, S. Soy allergy in perspective. *Curr Opinion Allergy Clin Immunol*, 2008, 8(3), 270 – 275.

BARBERIO, G., PAJNO, G. VITA, D., CAMINITI, L., CANONICA, G., PASSALACQUA, G. Does a ‘reverse’ atopic march exist? *Allergy*, 2008, 63, 1630–1632.

BARKER, J., PALMER, C., ZHAO, Y., ET AL. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol*, 2007, 127, 564–7.

BAR-SELA, S., TEICHTAHL, H., LUTSKY, I. Occupational asthma in poultry workers. *J Allergy Clin Immunol*, 1984, 73(2), 271–5.

BATTAIS, F., COURCOUX, P., POPINEAU, Y., KANNY, G., MONERET-VAUTRIN, D., DENERY-PAPINI, S. Food allergy to wheat: differences in immunoglobulin E-binding proteins as a function of age or symptoms. *J Cereal Sci*, 2005, 42, 109–117.

BAUR, X., DEGENS, P., SANDER, I. Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 102, 984–997.

BEASLEY, R., CRANE, J., LAI, C.K., PEARCE, N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 105 (suppl), 466–72.

BENÁKOVÁ, N. Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých. *Med.Pro Praxi*, 2010, 7 (5), 221-228.

BIEBER, T, CORK M, REITAMO S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy*, 2012, 40, 969–975.

BIEBER, T., LEUNG, D. In: Atopic dermatitis. Marcel Dekker, New York, 2002, 365.

BIEBER, T., LEUNG, D. In: Atopic dermatitis. Marcel Dekker, New York, 2002, 360.

BOGUNIEWICZ, M, LEUNG, D. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*, 2001, 242, 233–246.

BOGUNIEWICZ, M., LEUNG, D. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125, 4–13 (quiz 4-5).

BOS, J. D., VAN LEENT, E.J., SILLEVIS, S.J. The millennium criteria for the diagnosis of AD. *Exp Dermatol*, 1998, 7, 132–138.

BOYCE, J, ASSA'AD A, BURKS, A. ET AL. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126, 1–58.

BUCHVALD, D., BUCHVALD, D. Lipophilic yeasts of the genus *Malassezia* and skin diseases. II. Atopic dermatitis. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*, 2010, 4 (59), 197 - 204.

BURGESS, J., DHARMAGE, C., BYRNES, G., MATHESON, M., GURRIN, L., WHARTON, C. ET AL. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122, 280–285.

BURGESS, J., WALTERS, E., BYRNES, G., MATHESON, M., JENKINS, M., WHARTON, C. ET AL. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120, 863–869.

BURROWS, B., MARTINEZ, F.D., HALONEN, M., BARBEE, R.A., CLINE, M.G. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*, 1989, 230, 271–7.

BUSSMANN, C., BÖCKENHOFF, A., HENKE, H., WERFEL, T., NOVAK, N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(6), 1292–1298.

CABON, N., DUCOMBS, G., MORTUREUX, P., PERROMAT, M., TAIEB, A. Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1996, 35, 27–32.

CARLSTEN, C., DIMICH-WARD, H., FERGUSON, A, WATSON, W., ROUSSEAU, R., DYBUNCIO, A. et al. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 110, 24–28.

CARSWELL, F, THOMPSON, S. Does natural sensitisation in eczema occur through the skin? *Lancet*, 1986, 2, 13–15.

CORK, M., ROBINSON, D., VASILOPOULOS, Y., FERGUSON, A., MOUSTAFA, M., TAZI-AHNINI, R., WARD, S. Treatment of atopic dermatitis from a skin barrier perspective. *J Invest Dermatol*, 2005, 125, 611.

CUSTOVIC, A., SIMPSON, A., WOODCOCK, A. Importance of indoor allergens in the induction of allergy and elicitation of allergic disease. *Allergy*, 1998, 53 (48 Suppl), 115-20.

[DAI, Y.](#) Allergens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2007, 33(3), 157-66.

DASTYCHOVÁ, E.: Profesionální dermatózy ekzémového charakteru - vyšetřovací postupy. *Alergie*, 2000, 2, 198-201.

DHARMAGE SC, LOWE AJ, MATHESON MC, BURGESS, J.A., ALLEN, K.J., et al . Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*, 2014, 69(1), 17-27.

DELEURAN, M., ELLINGSEN, E., PALULDAN, K. ET AL . Purified Der p1 and p2 patch tests in patients with atopic dermatitis: evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy. *Acta Derm-Venereol*, 1998, 78, 241–243.

DIAZ-PERALES, A., LOMBARDERO, M., SANCHEZ-MONGE, R., ET AL. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and Rosaceae fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy*, 2000, 30, 1403–1410.

DU TOIT G, FOONG R. Prevention of food allergy - Early dietary interventions. *Allergol Int* 2016, 65(4), 370-377

CHROMEJ, I.: *Atopický ekzém*, Dali Banská Bystrica, Bratislava, 2007, ISBN.

EIGENMANN, P., SICHERER, S., BORKOWSKI, T., COHEN, B., SAMPSON, H. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*, 1998, 101, E8.

EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index (consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, 1993, 186, 23–31.

FALLON, P., SASAKI, T., SANDILANDS, A., ET AL. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet*, 2009, 41, 602–8.

FÖLSTER – HOLST, R., PAPE, M., BUSS, Y., L., CHRISTOPHERS E., WEICHENTHAL M. Low prevalence of the intrinsic form of atopic dermatitis among adult patients. *Allergy*, 2006, 61, 629-632.

FREIDHOFF, L., EHRLICH-KAUTZKY, E., GRANT, J., MEYERS, D., MARSH, D. A study of the human immune response to *Lolium perenne* (rye) pollen and its components, Lol p I and Lol p II (rye I and rye II). I. Prevalence of reactivity to the allergens and correlations among skin test, IgE antibody, and IgG antibody data. *J Allergy Clin Immunol*, 1986, 78(6), 1190-201.

GEHRING, U., HEINRICH, J., JACOB, B., RICHTER, K., FAHLBUSCH, B., SCHLENVOIGT, G., BISCHOF, W., WICHMANN, H. Indoor Factors and Genetics in Asthma (INGA) Study Group Respiratory symptoms in relation to indoor exposure to mite and cat allergens and endotoxins. Indoor Factors and Genetics in Asthma (INGA) Study Group. *Eur Respir J*, 2001, 18(3), 555-563.

FUCHS, M. Mouka - imunologické reakce přecitlivělosti, *Alergie*, 2005, 3, 222-229.

FUCHS, M. Přecitlivělost (hypersenzitivita) na kravské mléko. Alergie a intolerance. *Alergie*, 2007, 2, 149-159.

FUCHS, M. et al. Potravinová alergie a intolerance. 2016, ISBN 978-80-204-3757-0, vydalo nakladatelství Mladá fronta.

GELMETTI, C., COLONNA, C. The value of SCORAD and beyond. Towards a standardized evaluation of severity? *Allergy*, 2004, 59 (Suppl. 78), 61–5.

GENT, J., BELANGER, K., TRICHE, E., BRACKEN, M., BECKETT, W., LEADERER, B. Association of pediatric asthma severity with exposure to common household dust allergens. *Environ Res*, 2009, 109(6), 768 - 74.

GUILBERT, T., MORGAN, W., ZEIGER, R., BACHARIER, L., BOEHMER, S., KRAWIEC, M., LARSEN, G., LEMANSKE, R., LIU, A., MAUGER, D., SORKNESS, C., SZEFLER, S., STRUNK, R., TAUSSIG, L., MARTINEZ, F. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J*

*Allergy Clin Immunol*, 2004, 114, 1282–1287.

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, 240–245.

GUTGESELL, C., HEISE, S., SEUBERT, S., SEUBERT, A., DOMHOF, S., BRUNNER, E. ET AL. Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2001, 145, 70–74.

HANIFIN, J., RAJKA, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 1980, 92, 44-47.

HARRIS, J., WILLIAMS, H., WHITE, C. ET AL. Early allergen exposure and atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2007, 156, 698–704.

HE, R., KIM, H., YOON, J., OYOSHI, M., MACGINNITIE, A., GOYA, S., FREYSCHMIDT, E., BRYCE, P., MCKENZIE, A., UMETSU, D., OETTGEN, H., GEHA, R. Exaggerated IL-17 response to epicutaneous sensitization mediates airway inflammation in the absence of IL-4 and IL-13. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124, 761–770.

HERATIZADEH, A., WICHMANN, K., WERFEL, T. Food allergy and atopic dermatitis: how are they connected? *Current Allergy and Asthma reports*, 2011, 11, 284-291.

HILL, D., HOSKING, C., DE BENEDICTIS, F. ET AL. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38, 161–8.

HOWELL, M., KIM, B., GAO, P., GRANT, A., BOGUNIEWICZ, M., DEBENEDETTO, A. et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120, 150–155.

INOMATA, N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, 9, 238–43.

ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. Identification of gamma E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*, 1967, 99, 1187–98.

JEONG, S., KIM, H., YOUM, J. ET AL. Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. *J Invest Dermatol*, 2008, 128 (8), 1930–1939.

KECK- GASSENMEIER, B., BENET, S., ROSA, C., HISCHENHUBER, C. *Food and Agricultural Immunology*, 1999, 3, 243- 250.

KHAN, M., ANJUM, F., DIN, A., HUSSAIN, S., SHABBIR, M., NADEEM, M. Immunochemical characteristics of wheat proteins. *Food and Agricultural Immunology*, 2010, 4, 279- 294.

KIM, B., LEUNG, D., BOGUNIEWICZ, M., HOWELL, M. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*, 2008, 126, 332–337.

KING, T., HOFFMAN, D., LOWENSTEIN, H., MARSH, D., PLATTS-MILLS, T., THOMAS, W. Allergen nomenclature. *Allergy*, 1995, 50(9), 765-74.

KLEINE-TEBBE, J., VOGEL, L., CROWELL, D., ET AL. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1- related PR-10 protein in soybean. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110, 797–804.

KREJSEK, J., KOPECKÝ, O.: *Klinická imunologie*, Nucleus 2004, Hradec Králové, ISBN 80-86225-50-X.

KUNZ, B., ORANJE, A., LABRÉZE, L., STALDER, J., RING, J., TAIEB, A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, 1997, 195 (1), 10-9.

KUTLU, A., KARABACAK, E., AYDIN, E., OZTURK, S., TASKAPAN, O., AYDINOZ, S., BOZKURT, B. Relationship between skin prick and atopic patch test reactivity to

aeroallergens and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol*, 2013, 41(6), 369-73.

[LASKE, N.](#), [NIGGEMANN, B.](#) Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol*, 2004, 15(1), 86-8.

[LEE, J.](#), [NOH, G.](#), [LEE, S.](#), [YOUN, Y.](#), [RHIM, J.](#) Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis-- part I: cytokines in atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2012, 6(3): 222-47.

[LEUNG, D.](#), [BIEBER, T.](#) Atopic dermatitis. *Lancet*, 2003, 361, 151–160.

[LEYNAERT, B.](#), [NEUKIRCH, C.](#), [KONY, S.](#), [GUENEGOU, A.](#), [BOUSQUET, J.](#), [AUBIER, M.](#) ET AL. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113, 86–93.

[LIEW, W.](#), [WILLIAMSON, E.](#), [TANG, M.](#) Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123, 434–442.

[MANAM, S.](#), [TSAKOK, T.](#), [TILL, S.](#), [FLOHR, C.](#) The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 14(5), 423-9.

[MITTAG, D.](#), [VIETHS, S.](#), [VOGEL, L.](#) Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: Clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113, 148-54.

[MITTAG, D.](#), [AKKERDAAS, J.](#), [BALMER – WEBER, B.](#), [VOGEL, L.](#), [WENSING, M.](#), [BECKER, W.](#), [KOPPELMAN, S.](#), [KNULST, A.](#), [HELBLING, A.](#), [HEFLE, S.](#), [VAN REE, R.](#), [VIETHS, S.](#) Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114 (6), 1410-7.

MORI, T., ISHIDA, K., MUKUMOTO, S., YAMADA, Y., IMOKAWA, G., KABASHIMA, K., KOBAYASHI, M., BITO, T., NAKAMURA, M., OGASAWARA, K., TOKURA, Y. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2010, 162(1), 83–90.

MORITA, H., NOMURA, I., MATSUDA, A, SAITO, H., MATSUMOTO, K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int*, 2013, 62, 297–307.

MORTZ, C., ANDERSEN, K., BINDSLEV-JENSEN, C. The prevalence of peanut sensitization and the association to pollen sensitization in a cohort of unselected adolescents-- The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Pediatr Allergy Immunol.*, 2005, 16, 501– 6.

NEČAS, M., DASTYCHOVÁ, E. Srovnání výsledků atopických epikutánních testů s ostatními metodami identifikace aeroalergenů jako spouštěčů atopického ekzému. *Čs. Derm.*, 2007, 209.

NEČAS, M., DASTYCHOVÁ, E. Význam atopických epikutánních testů při vyšetřování pacientů s atopickým ekzémem. *Čs. Derm*, 2007, 254-259.

NEMOTO-HASEBE, I., AKIYAMA, M., NOMURA, T., ET AL. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol*, 2009, 129, 682–9.

[NIGGEMANN, B.](#), [SCHMITZ, R.](#), [SCHLAUD, M.](#) The high prevalence of peanut sensitization in childhood is due to cross-reactivity to pollen. *Allergy*, 2011, 66(7), 980-1.

NOVAK, N., BIEBER T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 112 (2), 252- 262. NOVEMBRE, E., CIANFERONI, A., LOMBARDI, E., BERNARDINI, R., PUCCI, N., VIERUCCI, A. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy*, 2001, 56(5), 452-3.

ONG, P. Association between egg and staphylococcal superantigen IgE sensitizations in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35(4), 346-8.

- OSTBLOM, E., LILJA, G., PERSHAGEN, G., VAN HAGE, M., WICKMAN, M.  
Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38, 1325-32.
- OTT, H., STANZEL, S. ET AL. Total serum IgE as a parameter to differentiate between intrinsic and extrinsic AD in children. *Acta Derm Venereal*, 2009, 89, 257–261.
- PALACIN, A., QUIRCE, S., ARMENTIA, A., ET AL. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120, 1132–1138.
- PALACIN, A., VARELA, J., QUIRCE, S. ET AL. Recombinant lipid transfer protein Tri a 14: a novel heat and proteolytic resistant tool for the diagnosis of baker's asthma. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39, 1267–1276.
- PALMER, C., IRVINE, A., TERRON-KWIATKOWSKI, A., ZHAO, Y., LIAO, H., LEE, S. ET AL. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2006, 38, 441–446.
- PALOUSO, K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003, 3, 205–209.
- PANZNER, P., VLAS, T., VACHOVA, M., VITOVCOVA P. Pollen sensitisation profiles of allergic patients in a Central European region. [\*Clin Transl Allergy\*](#), 2014, 4 (Suppl 2), 38.
- PANZNER, P., VACHOVA, M., VITOVCOVA, P., VLAS, T. Pollen sensitization profiles of allergic patients in a middle European region. [\*World Allergy Organ J\*](#), 2015, 8(Suppl 1), A153.
- PASTORELLO, E., FARIOLI, L., CONTI, A, ET AL. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients:  $\alpha$ -amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 144, 10–22.
- PASTORELLO, E., ROBINO, A. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res*, 2004, 48, 356–362.

PENARD-MORAND, C., RAHERISON, C., KOPFERSCHMITT, C. ET AL. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren.

*Allergy*, 2005, 60, 1165-71.

POULOS, L., WATERS, A., CORRELL, P., LOBLAY, R., MARKS, G. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120, 878–884.

RICCI, G., DONDI, A., NERI, I., RICCI, L., PATRIZI, A., PESSI, A. Atopic dermatitis phenotypes in childhood. *Ital J Pediatr*, 2014, 40, 46.

RICCI, G., PATRIZI, A., BALDI, E., MENNA, G., TABANELLI, M., MASI, M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55, 765–771.

RICCI, G., PATRIZI, A., GIANNETTI, A., DONDI, A., BENDANDI, B., MASI, M. Does improvement management of atopic dermatitis influence the appearance of respiratory allergic diseases? A follow-up study. *Clin Mol Allergy*, 2010, 8, 8.

RICCI, G., PATRIZI, A., SPECCHIA, F., MENNA, L., BOTTAU, P., D'ANGELO, V. ET AL. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2000, 143, 379–384.

RING, J., PRZYBILLA, B., RUZICKA, T. Handbook of atopic eczema. ISBN 3- 540-23133-1, Springer – Verlag Berlin Heidelberg New York.

RÖCKMANN, H., VAN GEEL, M., KNULST, A., HUISKES, J., BRUIJNZEEL-KOOMEN, C., DE BRUIN-WELLER, M. Food allergen sensitization pattern in adults in relation to severity of atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*, 2014, 28, 4(1), 9.

ROGUEDAS – CONTI, A., MISERY, L. What is intrinsic atopic dermatitis? *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011, 41(3), 233-6.

SCADDING, G. Further marches: allergic and non-allergic. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(4), 485–487.

SCALABRIN, D., BAVBEK, S., PERZANOWSKI, M., WILSON, B., PLATTS-MILLS, T., WHEATLEY, L. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(6), 1273-9.

SCIBILIA, J., PASTORELLO, E., ZISA, G., OTTOLENGHI, A., BINDSLEV-JENSEN, C., PRAVETTONI, V., SCOVENA, E., ROBINO, A., ORTOLANI, C. Wheat allergy: a double-blind, placebo-controlled study in adults. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117, 433–9.

SHAABAN, R., ZUREIK, M., SOUSSAN, D., NEUKIRCH, C., HEINRICH, J., SUNYE, R. J. ET AL. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*, 2008, 372, 1049–1057.

SHEWRY, P. Wheat. *J Exp Bot*, 2009, 60, 1537–1553.

SCHÄFER, T., DOCKERY, D., KRAMER, U., BEHRENDT, H., RING, J. Experiences with the severity scoring of atopic dermatitis in a population of German pre-school children. *Br J Dermatol*, 1997, 137, 558–562.

SCHÄFER, T., HEINRICH, J., WJST, M., ET AL. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104, 1280–1284.

SCHÄFER, T. The impact of allergy on atopic eczema from data from epidemiological studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8, 418–422.

SCHÄFER, T., STIEGER, B., POLZIUS, R., KRAUSPE, A. Association between cat keeping, allergen exposure, allergic sensitisation and atopic diseases: results from the Children of Lübeck Allergy and Environment Study (KLAUS). *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20, 353 – 357.

SCHMID – GRENDMEIER, P., SIMON, D., SIMON, H.-U., AKDIS, C., WÜTHRICH, B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the „intrinsic“ (non-IgE- mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*, 2001, 56, 841- 849.

[SMALLWOOD, J.](#), [OWNBY, D.](#) Exposure to dog allergens and subsequent allergic sensitization: an updated review. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2012, 12(5), 24-8.

SMART, I., TUDDENHAM, W., KNOX, R. Aerobiology of grass pollen in the city atmosphere of Melbourne: effects of weather parameters and pollen sources. *Aust J Bot* , 1979, 27, 333-42.

SOMOS, Z. & SCHNEIDER, I. Serum and secretory immunoglobulins in atopic dermatitis. *Orv Hetil*, 1993, 134, 1359–1361.

SPERGEL, J. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2010, 30, 269–280.

SPERGEL, J., MIZOGUCHI, E., BREWER, J., MARTIN, T., BHAN, A.K, GEHA, R. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest*, 1998, 101, 1614–1622.

STELMACH, I., BOBROWSKA-KORZENIOWSKA, M., SMEJDA, K., MAJAK, P., JERZYNSKA, J., STELMACH, W, POLAŃSKA, K, SOBALA W, KRYSICKA J, HANKE W. Risk factors for the development of atopic dermatitis and early wheeze. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35(5), 382-9.

STIEFEL, G., ROBERTS, G. How to use serum-specific IgE measurements in diagnosing and monitoring food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 1212, 97, 29–36.

SUNYER, J., ANTO, J.M., SABRIA, J., ET AL. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1995, 95, 699–706.

SWIDERSKA-KIĘLBIK, S., KRAKOWIAK, A., WISZNIEWSKA, M., DUDEK, W., KOWALCZYK, M., WALUSIAK-SKORUPA, J., ET AL. Workrelated respiratory

symptoms in bird zoo-keepers-questionnaire data. *Int J Occup Med Environ Health*, 2009, 22(4), 393–9.

ŠPIČÁK, V., PANZNER, P.: *Alergologie*. Galén 2004, Praha, 1.vydání, ISBN 80-7262-265-X.

ŠPIČÁK, V.: Hygienická hypotéza - možnost nebo dogma? *Alergie*, 2005, 3, s. 185-189.

TAN, B., WEALD, D., STRICKLAND, I., FRIEDMANN, P. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet*, 1996, 347, 15–18.

TAN, J., SMITH, W. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2, 355–7.

TANG, T., BIEBER, T., WILLIAMS, H. Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis?. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129, 1209–1215.

TATHAM, A., SHEWRY, P. Allergens in wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38, 1712–1726.

TAUER-REICH, I., FRUHMANN, G., CZUPPON, A., BAUR, X. Allergens causing bird fancier’s asthma. *Allergy*, 1994, 49, 448–53.

THOMAS, W., SMITH, W., HALES, B., MILLS, K., AND O’BRIEN, R. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002, 129, 1–18.

TUPKER, R., DE MONCHY, J., COENRAADS, P. ET AL. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 97, 1064–1070.

TURNBULL, J., ADAMS, H., GORARD, D. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(1), 3-25.

VALENTA, R., MITTERMANN, I., WERFEL, T., GARN, H., RENZ, H. Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol*, 2009, 30, 109–116.

VAN DEN OORD R.A, SHEIKH, A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009, 339, b2433.

VAN DER HULST, A., KLIP, H., BRAND, P. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120, 565–569.

VON KOBYLETZKI, L., BORNEHAG, C., HASSELGREN, M., LINDSTROM, C. et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol*, 2012,12, 11.

WAN, H., WINTON, H., SOELLER, C., TAYLOR, G., GRUENERT, D., THOMPSON, P. et al. The transmembrane protein occludin of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31, 279–294.

WAN, H., WINTON, H., SOELLER, C., TOVEY, E., GRUENERT, D., THOMPSON, P. et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest*, 1999, 104, 123–133.

WASSMANN, A., WERFEL, T. Atopic eczema and food allergy. *Chem Immunol Allergy*, 2015, 101, 181-90.

WEBER, R. Patterns of pollen cross-allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(2), 229-39.

WEIDINGER, S., ILLIG, T., BAURECHT, H., IRVINE, A.D., RODRIGUEZ, E., DIAZ-LACAVA, A. ET AL. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118, 214–219.

WERFEL, T. & KAPP, A. What do we know about the etiopathology of the intrinsic type of atopic dermatitis? *Curr Probl Dermatol*, 1999, 28, 29–36.

WERFEL, T., BREUER, K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004, 4, 379-385.

WISNIEWSKI, J. AGRAWAL, R., MINNICOZZI, S., XIN, W., PATRIE, J., HEYMAN, P., WORKMAN, L., PLATTS-MILLS, T., SONG, T., MOLONEY, M., WOODFOLK, J. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(10), 1160-70.

WÜTHRICH B. Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatologica*, 1989, 178, 51–53.

WÜTHRICH B. What is atopy? Condition, disease or a syndrome? *Curr Probl Dermatol*, 1999, 28, 1–8.

WÜTHRICH, B., SCHINDLER, C., LEUENBERGER, P., ACKERMANN-LIEBRICH, P. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). *Int Arch Allergy Immunol*, 1995, 106(2), 149-56.

WÜTHRICH, B., SCHMID-GRENDELMEIER, P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2003, 3, 1–5.

ZEPPA, L, BELLINI, V, LISI P. Atopic dermatitis in adults. *Dermatitis*, 2011, 22, 40–46.

ZUIDMEER, L., GOLDHAHN, K., RONA, R., GISLASON, D., MADSEN, C., SUMMERS, C., SODERGREN, E., DAHLSTROM, J., LINDNER, T., SIGURDARDOTTIR, S., MCBRIDE, D., KEIL, T. (2008). The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121, 1210–8.

**Publikace autora v PDF formátu**