

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 alergenys 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 decennium. 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. pro Praxi 2008; 9(4): 248–252

Úvod

Atopická dermatitida (AD) je chronicky probíhající, zánětlivá, recidivující, neinfekční, intenzivně svědící 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 alergeny, které se nepochybně podílí na vzniku AD, jsou významné potravinové alergenys (hlavně u dětí) a inhalační alergenys (aeroalergenys), které, jak bylo zjištěno, mohou u podskupiny pacientů s AD vést k relapsům onemocnění při přímém kontaktu s kůží/sliznicemi. Navíc důsledné 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 mediovanou reakci. Řada studií dokázala, že lze vyvolat ekzémovou reakci na normálním kůži pacientů s AD kožními testy s vysokomolekulárním bílkovinným alergenem, jenž penetruje do kůže pacientů, kteří mají porušenou epidermální bariéru (2, 3, 16, 17).

Historický podklad

Epikutánní testy s aeroalergenys byly poprvé publikovány v roce 1937 (15). V roce 1982 Mitchell et al

(12) zveřejnili článek o epikutánních testech s aeroalergenys 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 projevem AD (3, 6, 16).

Imunologický podklad APT

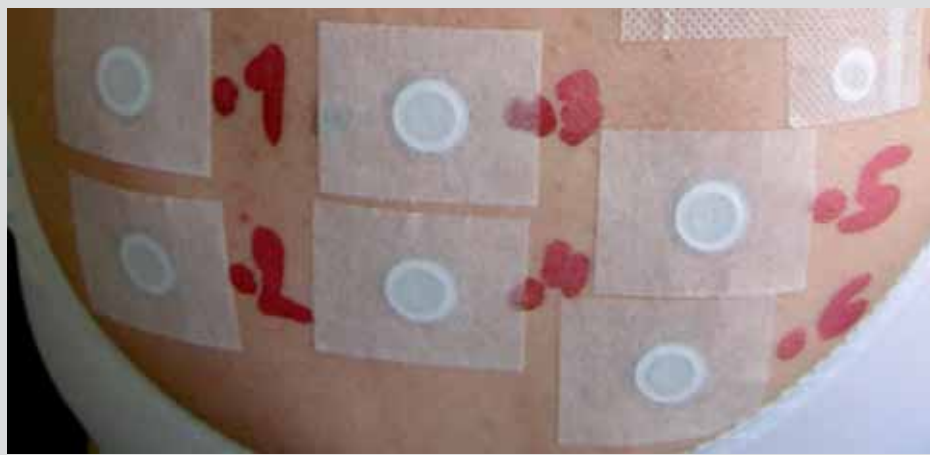
V časných lézích (do 24 hodin) v biotických vzorcích byl zjištěn klon specifických T lymfocytů, které vykazují infiltrát Th2 subpopulace s Th0 cytokinovou odpovědí (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF). Po 48 hodinách dochází k posunu na Th1 subpopulaci T lymfocytů s produkcí zejména interferonu γ a IL-12 (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 (aeroalergenys, potravinové alergenys).

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

Obrázek 1. Atopické epikutánní testy



s podezřením na potravinovou alergii, avšak s negativními ostatními typy testů (prick testy, s-IgE). Neexistuje žádný důvod pro extenzivní eliminační dietu bez 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 arašídů) a ryby. Vysoká relevance 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 polysenzibilizace bez jasné klinické relevance, zejména pokud je AD lokalizována v tzv. aerogenní lokalizaci. Nejčastějšími aeroalergeny jsou roztoci, zvířecí epitelie, pyl, 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 standardizované formě, kdy lyofilizovaný alergen je v koncentraci 200 IR/g (Stallerpatch, Stallergens, Antony, France) nebo v koncentraci 5 000 nebo 7 000 PNU/g ve vazelinovém základu. K dispozici jsou alergeny roztoců *Dermatophagoides (D.) pteronyssinus* (Der p) a *D. farinae* (Der f), alergeny pylových zrn (bojíněk, srha, pelyněk, směs 5 trav, bříza, jitrocel – jediný v koncentraci 500 IC/g), zvířecí srsti (pes, kočka). Kromě 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 metodiku 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 (Dialler-test®)), 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 dvojitě 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)

Obrázek 2. Pozitivní výsledek APT



Obrázek 3. Detail pozitivní reakce



- ++++ – 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 roztoci domácího prachu (36,1–44 %), dále pyl trávy (16,7–23,8 %), kočičí epitelie (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).

Vedlejší účinky APT

Závažné vedlejší účinky nebyly popsány. Objevilo se zhoršení ekzémových projevů po aplikaci

APT (spíše u inhalačních alergenů) a kopřivkové pu-pence (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 přetrvávání pozitivních reakcí v APT na několik týdnů. Velmi vzácně se objevilo bronchiální astma a celkové reakce. Iritační 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 vyšetřovací metody a stanovení přesné skupiny pacientů, u kterých jsou APT s potravinovými alergeny indikovány.

*Projekt je podporován VZ FNM MZO
00064203/6904.*

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, Lübbe J, Tañeb 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 atopic 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, Havlíčková 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, Janoušková 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.