

## Patogenia de la dermatitis atópica: hallazgos y controversia

Consuelo Martínez-Cócera, María Mesa del Castillo Payá,  
Teresa Robledo Echarren

*Servicio de Alergia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

### **Patogenia de la dermatitis atópica: el puzzle inmunológico**

Desde que en 1980 Hanifin y Rajka<sup>1</sup> publicaron los criterios clínicos de la dermatitis atópica (DA), que han sido universalmente aceptados, se han realizado multitud de estudios que intentan explicar la fisiopatología de esta enfermedad todavía hoy no aclarada.

La DA es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, de etiología multifactorial que combina lesiones eczematosas, con distribución característica, piel seca e intenso prurito, asociada frecuentemente a sintomatología respiratoria por lo general de origen alérgico.

Los altos costes del tratamiento, los costes sociales indirectos y las horas de trabajo utilizadas en la investigación y el tratamiento de esta enfermedad se han calculado en cientos de millones de dólares al año en USA<sup>2</sup>. A pesar de los grandes esfuerzos y la multitud de publicaciones que existen sobre la DA es difícil comprender el concepto patogénico y la etiología de esta enfermedad.

Se trata de una enfermedad bien definida clínicamente que se asocia hasta en un 80% a asma bronquial y a rinoconjuntivitis en la que intervienen tanto factores constitucionales tales como una mayor sensibilidad inmune, alteraciones genéticas así como multitud de factores de exposición que ayudan a mantener y exacerbar los síntomas producidos por la misma. En este puzzle de factores hemos querido realizar una revisión que arroje un poco de luz a la patogenia y etiología siendo comúnmente aceptado en la bibliografía la predisposición constitucional del paciente con dermatitis atópica.

## Histopatología e inmunohistoquímica

La histopatología cutánea no tiene valor en la diferenciación de la DA y otras formas de eczema pues todas ellas tienen como lesión fundamental la espongiosis<sup>3</sup>. Cuando la espongiosis es marcada y el edema es intenso suelen aparecer vesículas y rara vez ampollas por lo que el proceso se convierte en exudativo.

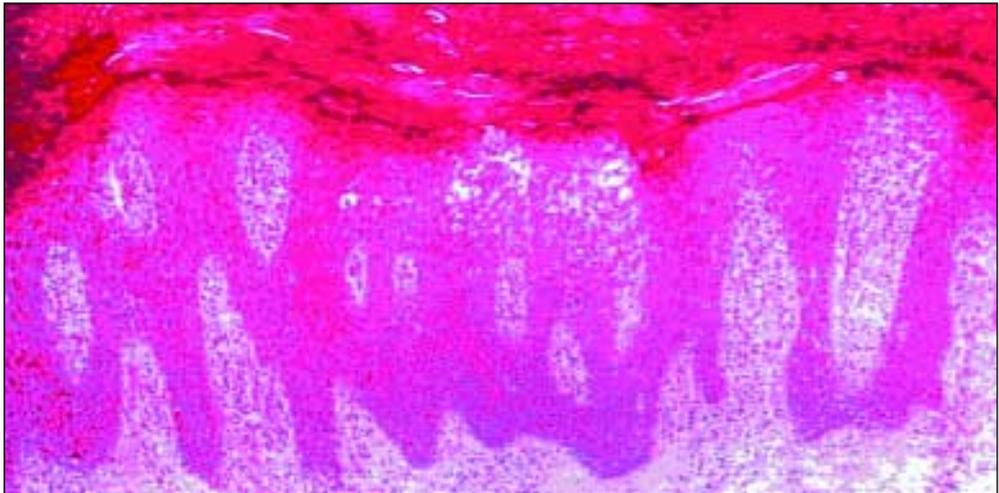
Cuando el eczema es subagudo lo más característico es el engrosamiento epidérmico irregular con acentuación de los mamelones interpapilares, espongiosis y capa córnea para u ortoqueratósica.

En el eczema crónico existe hipertrofia epidérmica con numerosas zonas paraqueratósicas. El cuadro es similar a la liquenificación. Los capilares dérmicos están prominentes y dilatados con intenso infiltrado celular inflamatorio mixto con discreta exocitosis.

Es corriente observar cambios en el eczema agudo sobrepuestos a los de un eczema crónico, sobre todo en la DA tardía.

En las lesiones agudas se observa por inmunohistoquímica infiltrado linfocitario de células T de memoria CD3 y CD4 así como CD45 RO<sup>+</sup><sup>4</sup>. Los eosinófilos, basófilos y neutrófilos no suelen estar presentes en la fase aguda. Los linfocitos T están activados, ya que expresen HLA DR, IL-2R y CD30 que se correlaciona con la actividad de la enfermedad, y son CLA<sup>+</sup> lo que les permite emigrar a la piel<sup>5,6</sup> (figura 1).

En las lesiones crónicas predominan en el infiltrado células de Langerhans, eosinófilos y monocitos<sup>7</sup>. Mediante APT<sup>+</sup> se ha podido observar que los eosinófilos aparecen primeramente en la vénulas dérmicas y a las 48 horas a nivel de la epidermis en contacto directo con las células de Langerhans sugiriendo la existencia de una interacción entre ambas células<sup>8</sup>; los eosinófilos son atraídos al foco infla-



**Figura 1.** Eczema subagudo: Hiperqueratosis con focos de paraqueratosis. Espongiosis discreta. Acantosis con papilomatosis. Infiltrado mononuclear en la parte superior de la dermis. Tomado de: "Dermatitis atópica del adulto. Estudio de hipersensibilidad mediada por la IgE, subgrupos". Robledo T. Tesis doctoral UCM. 1999.

matorio por la producción aumentada de RANTES por los queratinocitos estimulados por el INF  $\gamma$  y el TNF  $\alpha$ . Estos eosinófilos tienen receptores de alta afinidad y podrían jugar un papel importante en la producción de mediadores<sup>9</sup>. Entre estos mediadores se encuentran la proteína básica mayor (MBP), la proteína catiónica de eosinófilo (ECP) y la proteína neurotóxica (NEP) que degranulan a los mastocitos y pueden pasar a sangre periférica donde su concentración se correlaciona positivamente con la actividad de la enfermedad<sup>10,11,12</sup>.

Los mastocitos lesionales experimentan degranulaciones intermitentes<sup>13</sup> que conducen a la hiperplasia epidérmica y a la expresión de ICAM 1 en los queratinocitos<sup>14</sup> probablemente a través de la liberación de histamina y de TNF  $\alpha$ . Estas moléculas de adhesión (ICAM 1 y VCAM 1) no sólo están aumentadas en lesiones sino también en piel aparentemente sana de sujetos con DA. Cuando se estimula inespecíficamente la piel sana por raspado aumentan todavía más su expresión y aparece un aumento de ELAM 1 incluso antes de que aparezca el infiltrado inflamatorio<sup>15,16</sup>. Los niveles séricos de ELAM 1 e ICAM 1 están también elevados y se correlacionan con la severidad de la enfermedad<sup>17,18</sup>.

Finalmente en la lesiones se han encontrado altas concentraciones tanto de histamina como de acetilcolina, siendo esta última, para algunos autores<sup>19</sup>, la principal mediadora del prurito. Así mismo se han descrito anomalías en los neuropeptidos cutáneos<sup>20</sup>; la sustancia P intralesional tiene efectos inmunoreguladores (proliferación linfocitaria y liberación de citoquinas) y algunos autores la encuentran también ligada a receptores de los linfocitos T sanguíneos<sup>21</sup>, lo que pudiera tener importancia patológica. Los vasos y los queratinocitos de la lesiones de DA expresan receptores para la sustancia P del tipo Nk-1<sup>22</sup>.

## **Inmunopatología**

Los patrones inmunológicos que se observan en los pacientes con DA nos indican que esta enfermedad se debe tanto a factores genéticos como a factores basados en la exposición; algunos estudios muestran cómo el trasplante de médula ósea de un atópico a un paciente no atópico conduce al desarrollo de prick test positivos y síntomas de DA que previamente no existían<sup>23</sup>, lo que induce a pensar en que el componente constitucional y genético tiene gran importancia.

Se han descrito una variedad importante de alteraciones inmunitarias como respuesta defectuosa a la sensibilidad retardada, aumento de la susceptibilidad a determinadas infecciones por defectuosa generación de respuesta citotóxica por parte de los linfocitos T *in vitro*, disminución de la capacidad de fagocitosis y quimiotaxis de neutrófilos. Existe un desbalance inmunológico que conduce a una disregulación de la síntesis de Ig E<sup>24,25</sup> como algo muy característico de la mayoría de los pacientes con DA.

## **Anormalidades de la sangre periférica**

Las anomalías observadas, hasta en un 80% de los pacientes, incluyen ele-

vación de la IgE sérica total, eosinofilia, activación de macrófagos que inducen aumento sérico del factor de crecimiento de colonias de macrófagos-granulocitos (GM-CSF), de la prostaglandina E<sub>2</sub> y de la IL-10<sup>26</sup>, que a su vez darían lugar a la producción de IL-4 y suprimirían la de INF- $\gamma$  e IL-12. Asimismo se han encontrado altas concentraciones de proteína catiónica de eosinófilos (ECP) y de E-selectina en suero (marcador de adhesión leucocitaria endotelial) y sus niveles séricos se han correlacionado con la actividad de la enfermedad y con la eosinofilia sanguínea<sup>28</sup>. Las altas concentraciones de IgE y eosinofilia reflejan la expresión de citoquinas Th2, observándose una correlación inversa entre el INF  $\gamma$  *in vitro* y la IgE total sérica *in vivo*<sup>29</sup>. Numerosos estudios han demostrado que las células T alérgico específicas producen niveles aumentados de IL-4 e IL-5 y niveles disminuidos de INF- $\gamma$  en la sangre periférica y en lesiones de pacientes con dermatitis atópica<sup>30</sup>. La mayoría de estos linfocitos T alérgico específicos son fundamentalmente Th2 poco productores de INF $\gamma$  en respuesta a antígenos<sup>31</sup>. Esta disminución en la producción de INF $\gamma$  por las células sanguíneas se debe, tanto a una disminución en el número de células, como a una reducción de INF $\gamma$  producida por cada célula. Este defecto afecta tanto a los linfocitos TCD4 como a los TCD8 y las células NK. Su mecanismo es desconocido y no es debido a una falta de respuesta a diversas citoquinas, como IL12, IL15, IL18 y CD-28, ni a la presencia de citoquinas de los linfocitos T que antagonizan el INF $\gamma$ <sup>32-33</sup>.

Para algunos autores, los linfocitos T sanguíneos efectores y de memoria, (CD45) RO+ y CLA+ de sujetos con DA del adulto, además de estar activados y ser Th2, gracias a la secreción fundamentalmente de IL-13, inducen la producción de IgE por los linfocitos B. En cambio los linfocitos T de memoria, CD45 RO+ y CLA- de los mismos sujetos y de controles no atópicos, pueden ejercer propiedades inmunoprotectoras hacia el alérgico mediante la secreción de INF $\gamma$  y la producción de IgG4<sup>34</sup>.

### ***Patrón bifásico citoquinico en las lesiones de la DA. Respuesta bifásica TH1/TH2***

El patrón de citoquinas expresado intralesionalmente juega un importante papel en la inflamación y está en función de la cronicidad de la lesión. Hamid et al<sup>35</sup> han estudiado por técnicas de hibridación de RNAm, biopsias de piel normal, lesiones agudas (menos de 3 días de duración) y lesiones crónicas (más de 3 días de duración) en sujetos controles y con DA.

En la piel sana de pacientes con DA se ha observado un aumento de expresión de RNAm para IL-4 e IL13 que no existe en piel sana de pacientes control. Asimismo en lesiones agudas se han encontrado numerosas células que expresan RNAm para IL-4, IL-13 e IL-5 en mayores cantidades que en la piel sana de los sujetos atópicos y de los controles. Por otra parte, en lesiones agudas se ha encontrado mayor expresión de IL-16 que sería responsable de la infiltración de células CD4<sup>37</sup>.

En las lesiones crónicas la expresión de RNAm de IL-4, IL-5, IL-13 e INF $\gamma$  es significativamente superior que en la piel sana de sujeto atópico y control pero, comparando las lesiones agudas y crónicas, estas últimas presentan niveles signifi-

cativamente más bajos de RNAm para IL-4 e IL-13 y superiores para IL-5 e INF $\gamma$ . En otros estudios<sup>38</sup> se ha demostrado también excesiva expresión de IL-12 y GM-CSF en las lesiones crónicas y esto último facilitaría la supervivencia de eosinófilos y macrófagos en las lesiones.

El límite entre el patrón Th2 y Th1 lo establece Hamid en más de 48 horas. El pico de expresión de RNAm de INF $\gamma$  precede al pico de IL-12 (RNAm) lo que puede sugerir que la IL-12 juega un papel importante en el desarrollo de la respuesta Th1 en lesiones crónicas. Asimismo el pico de IL-12 coincide con la infiltración de macrófagos y eosinófilos.

Este patrón bifásico ha sido demostrado también en biopsias de parches positivos en pacientes con dermatitis atópica típica, observándose que en las primeras 24 horas existe sobreexpresión de IL-4 que, posteriormente, a las 48-72 horas declina y aumenta el RNAm de INF $\gamma$ <sup>39</sup>.

## **Factores constitucionales**

### ***Alteraciones genéticas***

Existe un vacío de conocimiento acerca de los genes implicados en la patogenia de la DA. Se han efectuado diversos estudios de ligamiento genético en familias de pacientes atópicos y se han descubierto diversas regiones de consenso localizadas en los cromosomas 2,4,5,6,7,11,12,13,16<sup>40</sup>. Algunas de estas regiones contienen genes candidatos a los que puede atribuirse un papel importante en la predisposición genética de la atopía.

La asociación del gen 5q31.1 que codifica la IL-4 ha sido relacionada con altas concentraciones de IgE total en suero<sup>41</sup>, aunque este punto no ha sido confirmado por otros investigadores. El gen 11q13 que codifica la cadena  $\beta$  del receptor de alta afinidad de la IgE (Fc $\epsilon$ R1b) ha sido asociado a padecer dermatitis atópica, asma y niveles elevados de IgE. La presencia de polimorfismo en esta región ha sido confirmada por varios grupos de investigadores<sup>42-44</sup>.

Un gen que ha recabado gran atención en la DA por no existir en otras enfermedades atópicas ha sido el 14q11.2 que codifica la quinasa de los mastocitos<sup>45</sup>. Posteriormente otros autores no afirman tal asociación<sup>46</sup>. Otro gen investigado es el 16p11.2-12.1 que codifica la cadena  $\alpha$  del receptor de la IL-4<sup>47</sup>. Inicialmente se supone que una mutación puntual en esta región incrementaría la actividad del receptor de la IL-4 que sería el responsable del aumento de la IgE sérica total<sup>48</sup>.

Nuestros estudios han demostrado que existe asociación entre HLA DR4 y dermatitis atópica (33% frente a 19,5%;  $p=0,03$ ); más específicamente éste se encontraba aumentado en las dermatitis extrínsecas<sup>49</sup>.

Se ha observado que la expresión del receptor B 7.2 en células B (CD86) es significativamente mayor en pacientes con DA que en los que tienen psoriasis y sujetos controles. Se ha relacionado positivamente el nivel de IgE total en suero con la mayor expresión en dicho receptor<sup>50</sup>. Por otro lado, se ha constatado que las células de Langerhans que expresan el receptor inducen una respuesta Th2 mucho más intensa<sup>51</sup>.

Realizando una reflexión sobre los numerosos genes que se han implicado en la patogenia de la atopia, nos induce a pensar en el gran componente constitucional, aunque se necesitan más estudios que avalen los que existen.

### **Autorreactividad IgE**

La presencia de autoanticuerpos ha sido supuesta e investigada en múltiples ocasiones. Recientemente se ha encontrado en pacientes con DA anticuerpos IgE antiproteínas humanas que no han sido detectadas en otras enfermedades como la urticaria crónica, lupus eritematoso sistémico o en controles sanos<sup>52</sup>. Cinco de estos autoanticuerpos que representan proteínas citoplasmáticas en queratinocitos se han clonado y denominado Hom s1 a Hom s5. Esto sugiere que mientras que la respuesta IgE mediada por alérgenos externos puede iniciar la inflamación, ésta puede ser mantenida por antígenos endógenos.

Nawata et al descubrieron la presencia de una IgG antiIgE en el 87% de los pacientes con eczema atópico. El nivel de éstos se correlacionaría directamente con la concentración de IgE<sup>53</sup>. El significado de estos autoanticuerpos es desconocido, pero es posible que el complejo IgE-autoanticuerpo pudiese reaccionar con receptores Fc de algunas células (linfocitos T, B, monocitos, macrófagos y plaquetas) y afectar a la respuesta inmunitaria. Otros estudios han demostrado que exponiendo neutrófilos humanos al complejo IgE-antiIgE *in vitro* se producía un debilitamiento de la quimiotaxis<sup>54</sup>.

### **Teoría $\beta$ -adrenérgica: anomalías del AMPc**

El AMPc es el segundo mensajero intracelular que proviene del ATP; la histamina, la prostaglandina E, los agonistas  $\beta$  adrenérgicos, los quimiotácticos, los factores de crecimiento y los humorales tienen la habilidad de ligarse a receptores de superficie celular que están unidos a la adenilciclase, la cual se activa y comienza a convertir el ATP intracelular en AMPc, por medio de la fosfodiesterasa. Este AMPc soluble actúa como segundo mensajero que activa enzimas como las proteinquinasas que fosforilan proteínas que alteran el estado funcional celular.

En el caso de los leucocitos, como los linfocitos T y B, los neutrófilos, los basófilos y las células cebadas, el aumento del AMPc conduce a una disminución de la liberación de mediadores o de función celular.

Según la teoría propuesta por Szentivanyi<sup>55</sup> los pacientes con DA poseen una respuesta alterada, consistente en un bloqueo  $\beta$  adrenérgico. En los leucocitos de estos pacientes se han hallado concentraciones anormalmente bajas de AMPc en respuesta a isoproterenol, PGE1 e histamina, lo que parece indicar que el defecto no se circunscribe únicamente al receptor  $\beta$  adrenérgico.

Posteriormente Hanifin en varios estudios<sup>56,57,58</sup> sobre cinética enzimática en mononucleares sanguíneos demostró un aumento en la fosfodiesterasa del AMPc, que disminuiría los niveles de AMPc y consecuentemente mayor formación de PGE2 en los pacientes atópicos, habiéndose demostrado que la PGE2 inhibe las

respuestas Th1 e incrementa la producción de IL-4 por las células Th2<sup>59</sup>. Varios trabajos confirman estos hallazgos y, en una experiencia realizada por Robledo y cols, se detecta actividad elevada de la fosfodiesterasa - AMPc en sujetos con DA sobre sujetos sanos, que se hacía altamente significativa en los pacientes con DA extrínseca ( $22,75 \pm 2,34$  versus  $16,11 \pm 1,10$ ), realizándose también una determinación en parientes sanos de estos mismos pacientes y encontrando niveles de FDA significativamente mayores ( $21,54 \pm 2,33$ ) que el valor medio de los controles<sup>49</sup>.

Los niveles elevados de fosfodiesterasa no se correlacionan con la actividad y severidad de la DA, pero sí con la facilidad de liberar histamina por los basófilos. Ante estos resultados Hanifin y col sugirieron que fosfodiesterasa-AMPc elevada en los mononucleados sanguíneos podría ser marcador de atopía y, al mismo tiempo, podía ser responsable de una regulación inmunológica defectuosa.

Otros autores también han pensado en un defecto primario, pues se encuentra elevada en sangre de cordón umbilical de hijos de padres atópicos, pero no todos los investigadores avalan estas afirmaciones<sup>60</sup>.

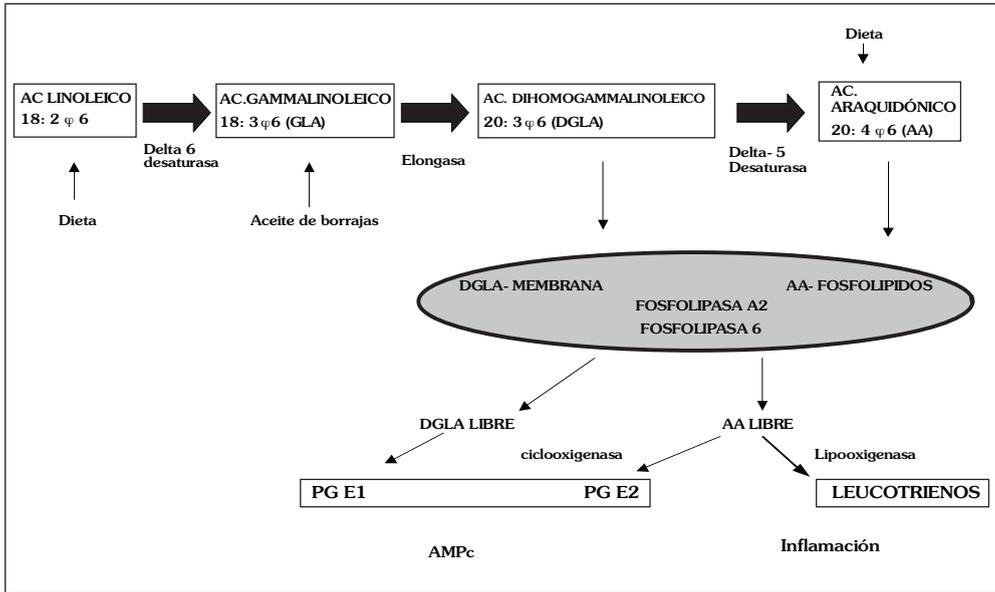
### **Alteraciones en los omega-6-ácidos grasos**

Los ácidos grasos esenciales tienen doble función estructural y funcional, son componentes importantes de los fosfolípidos de membrana, determinando su permeabilidad y están integrados en lipoproteínas con funciones como receptores, transportadores o enzimas especializadas.

Cuando se mantiene animales jóvenes (roedores) con una dieta deficiente en ácidos grasos esenciales, singularmente ácido linoleico y análogos, se produce una dermatitis descamativa por aumento de permeabilidad, síntesis de IgE policlonal exagerada y alteraciones en el desarrollo del timo. La aplicación tópica y vía oral de estos ácidos grasos restaura la función de barrera en pocos días y normaliza el grosor epidérmico. Estudios de Di Nardo y cols<sup>61</sup> han encontrado disminución de ceramida 1 y 3 y un aumento de colesterol en el estrato córneo de pacientes con DA activa en relación con controles sanos.

Numerosos estudios avalan la posibilidad de un funcionamiento defectuoso del metabolismo de los ácidos grasos omega-6 en pacientes con DA.

Los ácidos grasos esenciales deben ser aportados directamente por la alimentación; su fórmula química es  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  (ácido linoleico C18:2n-6). Existen dos grandes familias de ácidos grasos esenciales, la familia de los omega 6 (ácido linoleico) y la familia de los omega 3 (ácido alfa-linoleico). Los primeros se aportan en aceites vegetales y los segundos en aceites de pescado. Estos son almacenados en los fosfolípidos de membranas y son liberados por la fosfolipasa A-2 y C para ser metabolizados a eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos). En esta transformación intervienen enzimas desaturasas y elongasas para formar ácido araquidónico y ácido eicosapentanoico (EPO) respectivamente<sup>62</sup>. El ácido araquidónico, mayoritariamente derivado de la grasa animal, es metabolizado a PG-E2 y LT, mientras que el DGLA (ácido dihomogamalinoleico), procedente del GLA (ácido gammalinoleico) se encuentra disminuido en pacientes con DA y se metaboliza principalmente hacia PGE1<sup>63</sup>. Se ha demostrado un defecto de acción



**Figura 2.** Metabolismo de los ácidos grasos omega-6. Tomado de Melnik K et al<sup>65</sup>.

de la delta 6 desaturasa en estos pacientes, como demuestra el encontrar concentraciones elevadas de ácido linoleico, mientras que sus metabolitos GLA, DGLA y ácido araquidónico se encuentran disminuidos<sup>64</sup> (figura 2).

Así pues, la piel atópica sana y enferma parece deficiente en PGE según Melnik<sup>65</sup>. Esta deficiencia de PGE hace que haya una producción mayor de LTB4 por los neutrófilos y una mayor degranulación de los mastocitos, por tanto una producción aumentada de IgE. Sin embargo, Leonhardt y cols<sup>66</sup> encuentran una formación normal endógena de PGE1 y PGE2 en pacientes con DA y Chan y cols<sup>59</sup> observan que los monocitos y sujetos con DA producen más cantidad de PGE2 que lleva a un aumento de la producción de IL4, probablemente explicado por los niveles disminuidos de AMPc.

El mecanismo exacto de cómo actúa la PGE en la disregulación inmunológica IgE no es bien conocido. Hay diversas hipótesis pero se necesitan más estudios antes de llegar a conclusiones definitivas.

### **Disfunción frente a la infección**

La presencia de *Staphylococcus aureus* en la piel atópica es casi constante y precisamente este hecho constituye una de las características de la DA<sup>67</sup>. Se acepta que alrededor del 90% de las lesiones en fase de liquenificación están colonizadas por estafilococo, pero su localización no se limita a la piel afectada, también se halla en extensas zonas de piel sana, por lo que podría establecerse una relación directa entre la fase evolutiva de la DA y el grado de colonización cutánea por estafilococo<sup>68</sup>.

Existen estudios que afirman que la actuación como superantígeno de las enterotoxinas del estafilococo agravan y mantienen la cronicidad de las lesiones. Las enterotoxinas A y B penetran a través de la capa córnea y estimulan los linfocitos T y los queratinocitos aumentando la expresión por estos últimos de moléculas ICAM-1<sup>69</sup>. La mayoría de los pacientes presentan anticuerpos de tipo IgE anti toxinas estafilocócicas<sup>70</sup> y se demuestra que existe correlación entre la severidad de la DA y la presencia de IgE antisuperantígeno<sup>71,72</sup>. También se sabe que activan la expresión del receptor CLA en los linfocitos a través de la IL-12<sup>73</sup> y pueden aumentar la síntesis de IgE específica frente a diversos alérgenos mediante el aumento de expresión del receptor B7.2 en la célula B<sup>74</sup>.

En cuanto al *Pytirosporum orbiculare* podría jugar algún papel en el mantenimiento de las lesiones de DA. A menudo se encuentra en la sangre de pacientes IgE específica frente al mismo y linfocitos T intralesionales específicos que proliferan produciendo una patrón citoquínico Th2<sup>75</sup>.

## **Factores de exposición**

### ***Papel de los alérgenos***

Como ya se ha señalado hasta un 80% de los pacientes presentan asma y/o rinoconjuntivitis de origen extrínseco. De hecho en recientes estudios se ha subdividido la DA en extrínseca e intrínseca, en función de la sensibilización a diferentes alérgenos por mecanismo tipo I. Los factores ambientales podrían influir de forma importante, ya que se ha demostrado que el modificar la carga antigénica del domicilio del paciente conduce a una mejoría de las lesiones en los alérgicos a ácaros<sup>76</sup>. Asimismo también se observan exacerbaciones estacionales de la DA en algunos pacientes alérgicos a polen<sup>77</sup>.

La penetración por vía inhalativa del alérgeno puede exacerbar la dermatitis atópica. Mediante provocaciones bronquiales específicas con ácaros en pacientes con DA alérgicos a los mismos se producían exacerbaciones de la DA<sup>78</sup>; otros trabajos realizan provocaciones inhaladas con ovoalbúmina en pacientes sensibilizados por vía cutánea, demostrando que se incrementa el número de células en el BAL respecto a los controles, fundamentalmente a expensas de eosinófilos<sup>79</sup>. Sin embargo, muchos autores explican este fenómeno por la relación, demostrada en numerosos estudios, entre la dermatitis atópica y la hiperreactividad bronquial inespecífica. Corbo y cols.<sup>80</sup> realizan un estudio en el que el 72% de sus pacientes con DA respondían a la metacolina y tan sólo el 20% presentaban síntomas de asma bronquial. La intensidad de la dermatitis no se correlaciona con la respuesta a la metacolina pero sí existe relación directa entre esta respuesta y el inicio precoz de la dermatitis.

Por otra parte, desde que Mitchell y cols.<sup>81</sup> en 1982 estudiaron 10 pacientes con dermatitis atópica y prick positivo a ácaros y obtuvieron un 100% de parches positivos con este antígeno sobre piel sana eliminando la capa córnea, han adquirido gran importancia los estudios sobre la sensibilización a alérgenos inhalantes por vía cutánea. El mecanismo por el cuál un alérgeno inhalante es capaz de sen-

sibilizar a un individuo afectado de DA por vía transcutánea parece estar relacionado con la propia lesión; esto sugiere que nos hallamos ante una dermatitis de contacto<sup>82</sup>. La interpretación de estas lesiones no ha sido unánime; para unos, es de carácter irritativo y, para otros, se trata de un verdadero eczema alérgico de contacto. Con objeto de estudiar la respuesta irritativa, Deuleran<sup>83</sup> realiza parches con un extracto de polvo de casa con una actividad enzimática semejante a la papaína y posiblemente a las serín-proteasas, con extractos purificados de Der p1 y Der p2 y con tripsina y papaína, indicando que las positivities a extractos purificados son menos frecuentes que las positivities a extractos no purificados.

En la mayoría de estudios encontrados se realizan *peelings* sobre la piel previos al parche para que el antígeno penetre mejor, encontrando mayores positivities cuantos más *peelings* se realizan e incluso se han obtenido reacciones positivas sin aplicar antígeno; esto puede ser explicado por que tan sólo con el rascado aumenta la expresión de ICAM-1 y de ELAM-1<sup>16</sup>.

Martínez-Molero y cols. realizan un trabajo en el que comparan dos métodos de prueba epicutánea en piel sana tras la realización de *peelings* o sin aplicar éstos y encuentra mayor número de positivities en pieles sin tratar cuando se aumenta la concentración del antígeno con una especificidad de la prueba mucho mayor<sup>84</sup>.

Hoy en día, todavía existe cierta confusión en cuanto a la técnica y concentración del alérgeno en el parche así como la preparación previa de la piel y el vehículo del antígeno. La mayor parte de los estudios utilizan extractos de ácaros aunque también se documentan con polen de gramíneas, epitelios de animales, hongos e incluso alimentos<sup>82,84,85</sup>. En un estudio reciente multicéntrico sobre 253 pacientes con DA encontraron un porcentaje de parches positivos de un 44% con ácaro *D. pteronissinus* y un 5% con ambrosía, siendo las concentraciones óptimas de 5000 PNU para gramíneas y de 7000 PNU para *D. pteronissinus* y epitelio de gato. Comprueban que la especificidad del parche está en función de los alérgenos utilizados<sup>86</sup>.

Parece existir unanimidad entre la aparición de parches positivos, prick test positivo y niveles elevados de IgE, si bien algunos autores describen matices en cuanto que los niveles de IgE son menos elevados en los pacientes que tienen parches positivos en lectura tardía sobre los que presentan positivities a los 20 minutos<sup>87</sup>.

Todavía se necesitan más estudios que aclaren la utilidad de patch test en el diagnóstico de la sensibilidad a alérgenos inhalantes y alimentos en pacientes con dermatitis atópica.

El papel de los alérgenos alimentarios es controvertido, pues es cierto que puede hallarse cierta sensibilización cutánea (prick test positivo) a diversos alimentos que carezcan de importancia clínica, por lo que debe profundizarse en el estudio mediante pruebas de provocación doble ciego. Burk encuentra que tan solo un 48% de los pacientes con DA polisensibilizados a alérgenos alimentarios respondían a un solo alimento en pruebas de provocación oral, el 36% a dos y el 14% a tres, siendo muchas veces alimentos de una misma familia o relacionados<sup>88</sup>.

En todo caso no parece existir una relación directa entre la gravedad de la dermatitis y la presencia de una sensibilización alimentaria. Los alimentos mayoritariamente responsables de la sensibilización son el cacahuete, la leche de vaca y el

huevo, y parece que la sensibilización a este último podría considerarse un marcador de atopía preferente en la dermatitis atópica<sup>89</sup>. En el caso de que haya podido detectarse una sensibilización específica a un determinado alimento (mediante prick test, IgE específica y prueba de provocación oral), la ingesta de dicho alimento puede desencadenar un brote eczematoso o exacerbar una dermatitis atópica ya existente. La ingesta de ese alimento ocasiona también reacciones gastrointestinales y/o respiratorias. No se descarta que el mecanismo remoto de esta reacción sea el paso masivo de macromoléculas debido a un incremento de la permeabilidad intestinal en pacientes con DA<sup>90</sup>.

Por otra parte, existe de un 16 a un 25%, según autores<sup>91, 92</sup>, de DA no asociada a enfermedades atópicas como asma y/o rinoconjuntivitis. Estos pacientes presentan fenotipo acorde con los criterios de Hanifin y Rajka<sup>1</sup>. Sin embargo, el prick test o intradermorreacción es negativo frente a alérgenos inhalantes y alimentos<sup>93</sup>, presentan niveles de IgE total normales e IgE específica no detectable frente a determinados alérgenos<sup>91</sup>. Este tipo de DA ha sido denominada DA intrínseca<sup>94</sup>. Parece que una de las diferencias observadas con la DA extrínseca es que esta última presenta un comienzo precoz, aunque los antecedentes de atopía suelen coincidir<sup>49,95</sup>.

### **Otros factores de exposición**

– *Polución atmosférica*: Es una creencia común que el incremento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas se debe a un aumento de la polución atmosférica, sin embargo no existen datos científicos que apoyen esta creencia. En el estudio ISAAC<sup>96</sup> se indica que los contaminantes aéreos no parecen tener relación causal con el incremento de las enfermedades alérgicas.

Por otra parte existen estudios que avalan que las partículas de combustibles fósiles (de los motores diesel) estimulan la formación de IgE tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>97</sup>. No se han aportado datos epidemiológicos al respecto e incluso existen estudios que no encuentran relación entre la exposición al tráfico y la prevalencia de polinosis y/o asma<sup>98</sup>.

– *Humo del tabaco*: Este factor cobra gran importancia ya que se ha comprobado que el humo de tabaco administrado a ratas aumenta la formación de IgE<sup>99</sup>. Estudios posteriores han señalado que este efecto probablemente se deba a la formación aumentada de IL-4; se ha encontrado que niños expuestos a un ambiente de humo de tabaco tienen eosinofilia, incremento de los niveles de IgE sérica y de IL-4<sup>100,101</sup> e incluso se ha demostrado que ser fumador pasivo durante o después del embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de enfermedades atópicas<sup>102</sup>.

– *Disminución de la frecuencia de infecciones bacteriana y virales*: En numerosos estudios se ha hipotetizado sobre que las infecciones virales o bacterianas tempranas podrían proteger del desarrollo de enfermedades atópicas; en niños suecos se encontró que la prevalencia de atopía se correlacionaba positivamente con con la vacunación de la triple vírica (parotiditis, sarampión y rubéola) y con administración temprana de antibióticos<sup>103</sup>, aunque existen trabajos sobre la vacuna de



Existen en la literatura muchos otros posibles factores como los cambios en la flora intestinal, cambios en los hábitos alimentarios, nuevos alérgenos introducidos en ambientes extraños, etc, que podrían conducir al desbalance Th1/Th2; además todos estos factores se distribuirían en la naturaleza de tal forma que podrían explicar las diferencias observadas de prevalencia de enfermedades atópicas entre ricos y pobres y entre zonas rurales y urbanas.

## Consideraciones finales

Todavía hoy no sabemos cómo se produce el eczema atópico; cada vez existen más interpretaciones sobre los diversos factores que integran esta complicada patogenia, pero no conocemos cómo se relacionan unos con otros. Con razón Hanifin, en 1996, habla del puzzle de la dermatitis atópica.

A cada nuevo conocimiento le sigue una nueva interpretación, sin que por el momento hayamos podido llegar a una conclusión definitiva.

## Bibliografía

1. HANIFIN JM, RAJKA G. Diagnosis features of atopic dermatitis. *Acta Dermato Venerol* (Stockh) 1980; 92 (suppl): 44-7.
2. LAPIDUS CS, SCHWARZ DF, HONIG PJ. Atopic dermatitis in children: who cares? Who pays? *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 699-703.
3. MARKS R. The pathology and pathogenesis of the eczematous reaction. In *eczemas R. Mark*. Marin Dinitz Ltd London NIH 1. OAE 1992: 21.
4. BOS JD, HAGENARA C, DAS PK, KRIEG SR, WOORN WJ, KAPSENBERG ML. Predominance of memory T cells (CD4+, CD45R+) in both normal arial disease human skin. *Arch Dermatol Res* 1989; 81: 24-30.
5. PILETTA PA, WIRTH S, HOMMEL L, SAURAT JH. Hauser Circulating skin homing T cells in atopic dermatitis. Selective up regulation of HLA-DR, interleukin-2-R and CD-30 and decrease after combined UV-B phototherapy. *Arch Derm* 1996; 132: 1171-6.
6. REEKERS R, BEYERK, NIGGEMANN B, WAHN U, FREIHORST I, KAPP A, WERFER T: The role of circulating food antigen specific lymphocytes in food allergic children with atopic dermatitis. *Brit J Derm* 1996; 135: 935-41.
7. DONALD YM, LEUNG MD. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (pt 2): 599-108.
8. YAMADE N, WAKUGAWA M, KUWATA S, NAKAGAWA H, TAMAKI R. Changes in eosinophil and leukocyte infiltration and expression of IL-6 and IL-7 messenger RNA in mite allergen pacht test reaction in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (6) Pt 2: 5201-6.
9. BARATA LT, YING S, GRANT JA, HUMBERT M, BARKAUS J, MENGES Q, DURHAN SR, KAY AB. Allergen induced recruitment of Fc $\epsilon$ RI+ eosinophils in human atopic skin. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1236-41.
10. KAPP A. The role of eosinophils in the patogenesis of atopic dermatitis, eosinophils granule protein as marker of disease activity. *Allergy* 1993; 48: 1-5.
11. HALMERBARNER G, FRISCHER T, KOLLER DY. Monitoring of disease activity by measurement of inflammatory marker in atopic dermatitis in childhood. *Allergy* 1977; 52: 765-69.

12. PUCCI N, LOMBARDI E, NOVEMBRE J, FARINA S, BERNARDINI R, ROSSI E. Urinary eosinophil protein and serum eosinophil cationic protein in infant and young children with atopic dermatitis correlation with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 353-57.
13. DAMSGAARD TE, SCHIOTZ PO, THESTRUP-PEDERSEN K, SORENSEN FB, OLESEN AB. Mast cells and atopic dermatitis. Stereological quantification of mast cells in atopic dermatitis and normal human skin. *Arch Derm Res* 1997; 289(5): 256-60.
14. ACKERMAN L, HARVIMA LI, Mast cell of psoriatic and atopic dermatitis skin are positive for TNF $\alpha$  and their degranulation is associated with expression of ICAM-1 in the epidermis. *Arch Derm Res* 1998; 290 (7): 353-59.
15. MATSUNAGA T, KATAYAMA I, YOKOZEKIN H, HISHIOKA K. ICAM-1 expression on keratinocytes in medicalle- injured skin of a patien with atopic dermatitis. *J Derm Sci* 1996; 12(3): 219-26.
16. JUNG K, LINSE F, HELLER R, MOTHS C, GOEBEL R, NEUMAN C. Adhesion molecules in atopic dermatitis: VCAM-1 and ICAM-1 expression is increased in healthy appearing skin. *Allergy* 1996; 51(7): 452-60.
17. HIRAI S, KAGESHITA T, KIMURA T, TSUJISAKI M, OKAJIMA K, IMAI K, ONO T. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble E-Selectin levels in oatiens with atopic dermatitis. *Brit J Derm* 1996; 134 (4): 657-61.
18. KAGI MK, LOLLER- JEMELKA H, WITHRICH B. Soluble E- Selectina correlates with disease activity in ciclosporin A treated patients with atopic dermatitis. *Allergy* 1999; 54 (1): 57-63.
19. HEYER G, HORSTEIN OP, VOLGELSENG M. Acetylcholine is a induced of itching in patiens with atopic eczema. *J Dermatol* 1997 24(10): 621-5.
20. GIANNETTI A, FANTINI F, CIMITIAM A, PINCELLI C. Vasoactive intestinal polypeptide and SP in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1992; 176: 90-96.
21. OSTLERE LS, HOLDEN CA, PEREIRA RS, RUSTIN MH, AYLIFFE MJ, GORDON DJ. Sustance P binding to peripheral blood mononuclear leukocytes in atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1997; 77 (4): 260-3.
22. STANICK V, MISERY L, SCHMITH D, CLANDY A, RING J, DOUTREMEPUICH YD, ODIA SG, VOCKS E, LIEBICH C. Modulation of cutaneous SP receptor in atopic dermatitis after UVA irradiation. *Acta Derm Venerol* 1998; 78(2): 92-4.
23. AGOSTI JM, SPRENGER JD, LUM LG et al. Transfer of allergen -especific IgE mediated hipersensibility with allogenetis narrow trasplantation. *N Engl J Med* 1998; 319: 1623-28.
24. MACKIE RM. The immunology of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 (Suppl. 1): 290-3.
25. LEMANSKE RF, KLINER M. Late phase allergy reaction. *Int J Dermatol* 1982; 22: 401-03
26. DONALD YM, LEUNG MD, NICCHOLAS A, SOTER MD. Cellular and immunologic mechanism in atopic dermatitis. *J Acad Dermatol* 2001; 44 (1): S1-S12.
27. SNIJDERS A, KAPSENBERG ML, BOS JD, ZONNEVELD IM, WIDJAJA P, WORMUESSTER J, ENGEL M, VAN DER POWW KRAAN TC. Enhanced prostaglandin E2 production of monocytes in atopic dermatitis is not accompanied by enhanced production of IL-6, IL- 10 or IL-12. *Clin Exp Immunol* 1998; 11 (3): 472-6.
28. FURNE MF, KOGA T, YAMASHITA N. Soluble E- selectine and eosonophil cationic protein are distinct serum markers that differentially represent clinical features of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 67-72.
29. REINHOLD U, PAWELEC G, WERHMAUN W, HEROLD M, WERNET P, KREYSEL HW. Immunoglobulin E and immunoglobulin G subclass distribution in vivo and relationship to in vitro generation of interferon gamma and neopterin in patiens with severe atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1998; 87: 120-6

30. VAN REIJSEN FC, BRUIJZEEL- KOOMEN CA, HALTHOFF FS, MAGGI E, ROMAGNANI S, WESTLAND JK et al. Skin- derived aeroallergens specific T- cells clones of the Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 184-93.
31. CAMPBELL DE, KEMP AS. Proliferation and production of interferon gamma and IL-4 in response to staphylococcus aureus and staphylococcal superantigen in childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1997; 107 (2): 392-7.
32. JUNG T, WITZAK K, DICCUHOFF K, ZACHMENN K, HEIDRICH S, AVERSA G, NEUMANN C. INF-gamma is only partially restored by co-stimulation with IL- 12, IL-2, IL-15, IL-18 or engagement of CD28. *Clin and Exp Allergy* 1999; 29 (2): 207-16
33. CAMPBELL DE, FRYGA AS, BOL S, KENEP AS. Intracellular INF- gamma production in normal children and children with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1999; 115 (3): 377-82.
34. AKDIS M, AKDIS CA, WEIGL L, DISCH R, BLASER K. Skin homing CLA+ memory cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by and IL-13 dominate cytokine pattern. *J Immunol* 1997; 159: 4611-19.
35. HAMID Q, NASEER T, MINSHALL EM, SONG YL, BOGUNIEWICZ M, LEUNG DYM. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 225-31.
36. HAMID Q, BOGUNIEWICZ M, CENTER DM, LEUNG DYM. Differential in situ cytokine gene expression in acute vs chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94: 870-6.
37. LABERGE S, GHAFAR O, BOGUNIEWICZ M, CENTER DM, LEUNG DYM, HAMID Q. Association of increased CD4+ T-cell infiltration with increase IL-16 gene expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 642-50.
38. BALTON DL, HAMID Q, BOGUNIEWICZ M, DOLERTY DE, KAILEY JM, LEUNG DYM. Granulocyte macrophage colony- stimulating factor contributes to enhanced monocyte survival in chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1995; 95: 211-8.
39. GREWE M, BRUIJZEEL- KOOMEN CA, SCHOPF E, THEPEN T, LANGEVELD-WILDSCHUT AG, RUZICKA T et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998; 19: 359-61.
40. COOKSON W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999; 402: B5-11.
41. DOULL IJ, LAWRENCE S, WATSON M et al. Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1280-84.
42. COOKSON W, SHARP PA, FAUX JA, HOPKIN JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989; i: 1292-95.
43. FOLSTER HOLST R, MOISES HW, YANG L, FRITSCH W, WEISSENBACH J, CHRISTOPHERS E. Linkage between atopy and the IgE high affinity receptor gene a 11q13 in atopic dermatitis families. *Hum Genet* 1998; 102: 236-39.
44. HIZAWA N, YAMAGUCHI E, OHE M et al. Lack of linkage between atopy and locus 11q13. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1065-69.
45. MAO XQ, SHIRAKAWA T, YOSHIKAWA T et al. Association between genetics variants of mast cell chymase and eczema. *Lancet* 1996; 348: 581-83.
46. TANAKA K, SUGIURA H, VEHARA M et al. Association between mast cell chymase genotype and atopic eczema alone and those with atopic eczema and atopic respiratory disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 800-803.
47. PRITCHARD MA, BAKER E, WHITMORE SA et al. The interleukin- 4 receptor gene (IL-4R) maps to 16p11.2-16p12.1 in human and to the distal region of mouse chromosome 7. *Genomics* 1991; 10: 801-806.
48. HERSHEY GK, FRIEDICH MF, ESSWEIN LA, THOMAS ML, CHATILA TA. The association of

- atopy with again of function mutation in the alpha subunit of the interleukin 4 receptor. *N Engl J Med* 1997; 337: 1720-25.
49. ROBLEDO T. Heterogeneidad inmunológica, bioquímica y genética de la dermatitis atópica. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 17-37.
  50. KUCHROO VK, DAS MP, BROWN JA, RANGER AM, ZAMVIL SS, SOBEL RA et al. B7.1 and B7.2 costimulatory molecules activate differentially the Th1/ Th2 development pathways: application to autoimmune disease therapy. *Cell* 1995; 80: 707-18.
  51. RATTIS FM, PEGUET- NAVARRO J, STAQUET MJ, DEZUTTER- DAMBUYANT C, COURTELLEMOT P, REDZINIAK G et al. Expression and function of B7.1 (CD80) and B7.2 (CD86) on human epidermal Langerhans cells. *Eur J Immunol* 1996; 26: 449-53.
  52. VALENTA R, MANIER D, STEINER R. Inmunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 203-208.
  53. NAWATA Y, STALL AM, HERZENBERG LA, ENGUI EM, ALLISON AC. Surface immunoglobulin ligands and cytokines differentially affect proliferation and antibody production by human CD and CD5-B lymphocytes. *Int Immunol* 1990; 2: 603-614.
  54. ITO S, SHINOMIYA K, MIKAWA H. Suppressive effect of IgE soluble immune complex on neutrophil chemotaxis. *Clin Exp Immunol* 1983; 51: 407-12.
  55. SZENTIVANYI A, HEIM O, SCHULTZE P, SZENTIVANYI J. Adrenoreceptor binding studies with H (dihydroalprenolol) and H (dihydroergocryptine) on membranes of lymphocytes from patients with atopic disease. *Acta Derm Venerol* 1980; 92: 19-21.
  56. HANIFIN JM. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 211-22.
  57. HANIFIN JM. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 9: 43-55.
  58. HANIFIN JM, CHAN SC, CHEN JB et al. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro antiinflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 51-56.
  59. CHAN S, HENDERSON WRJR, LI SH, HANIFIN JM. Prostaglandin E2 control of T- cell cytokine production is functionally related to the reduced lymphocyte proliferation in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97 (1Pt1): 85-94.
  60. GANTNER F, TENOR H, GEKELER V, SCHUDT C, WENDEL A, HATZELMANN. Phosphodiesterase profiles of highly purified human peripheral blood leukocyte populations from normal and atopic individuals. A comparative study. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 527-35.
  61. DI'NARDO A, SEIDENARI S, GIANETTI A, WORTZ P. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1998; 78(1): 27-30.
  62. MARIN A, DORDAL MT, ESEVERRI JL, BOTEY J. Acidos grasos omega 6 y omega 3 en la modificación de la respuesta inflamatoria de la piel. *Rev Esp Alergol Inmunol* 1993; 8: 29-38.
  63. BJORNEBOE A, SOPYLAND E, BJORNEBOE GA. Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1987; 56: 463-69.
  64. ZIBOH VA, CHAPKINS RS. Biologic significance of polyunsaturated fatty acid in the skin. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1686-90.
  65. MELNIK K, BOLDO AND PLEWIG GED. Are disturbances of 6- fatty metabolism involved in the pathogenesis of atopic dermatitis?. *Acta Derm Venerol (Stockl)* 1992; 176 (suppl): 77-85.
  66. LEONHART A, KRAUSS M, GIELER V, SCHWEER H, HAPPLE R, SEYBERTH HW. In vivo formation of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 in atopic dermatitis. *Br J Derm* 1997; 136 (3): 337-40.
  67. MCFADEN JP, NOBLE WC, CAMP RDR. Superantigenic exotoxin secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993; 128: 631-32.

68. STRANGE P, SKOV L, LISBYS M. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 27-33.
69. WAKITA H, TOKURA Y, FURUKAWA F, TAKIGAWA M. Staphylococcal enterotoxin B upregulates expression of ICAM-1, INF $\gamma$  treated keratinocytes and keratinocyte cell lines. *J Invest Derm* 1995; 150: 536-42.
70. BUNIKOWSKI R, MIELKE MEA, SKARABIS H, WORM H, ANAGNOSTOPOULUS I, KOLDE G et al. Evidence of disease promoting effect of staphylococcus aureus derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 814-9.
71. NOMURA J, TANAKA K, TOMITA H, KATSUNUMA J, OHYA Y, JKEDE N et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxin and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 441-6.
72. BUNIKOWSKI R, MIELKE MEA, SKARABISH H, HERZ U, BERGMENN RL, WAHN U et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the staphylococcus aureus derived supeantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 119-24.
73. LEUNG DYM, GATELY M, TRUMBLE A, FERGUSON-DARNELL B, SCHLIEVERT PM, PICKER LJ. Bacterial superantigens include T cell expression of the skin selectine homing receptor, the cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA). *J Exp Med* 1995; 181: 747-53.
74. HOFER MF, HARBECK RJ, SCHLIEVERT PM, LEUNG MYD. Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergens. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 171-6.
75. TENGVALL LINDER M, SCHEYRIUS A, HARFOLT B, HOLM L, BENGTSSON A, JOHANSSON C. Pytissporum orbiculare reactive T- cell lines in atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Scand J Immunol* 1998; 47(2): 152-8.
76. BRUIN S, KNOLL EF, BRULJNZEEL- KOOMEN CAFM. Atopy patch resting a diagnosis tool?. *Allergy* 1999; 54: 784-791
77. DARSOW U, BEHRENDT H, RINF J. Gramineae pollen as trigger factors of atopic eczema: evaluation of diagnosis measures using the atopy patch test. *Br J Dermatol* 1997; 137: 201-7.
78. TUPKER RA, DE MONCHY JC, COENRAD PJ et al. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1064-77.
79. BRINKMAN L, ASLANDER MM, RAAIJMAKER JA et al. Bronchial and cutaneous responses in atopic dermatitis patients after allergens inhalation challenge. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1043- 51.
80. CORBO GM, FERRANTE E, MACCIOCCHI B, FORESI A, DE ANGELIS V, FABRIZI G et al. Bronchial hypersensitivity in atopic dermatitis. *Allergy* 1989; 44: 595-98.
81. MITCHELL EB, CROW J, CHAPMAN MD, JOUHAL SS, POPE FM, PLATTS-MILLS TAE. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1982; 1: 127-30.
82. GROOT AC, YOUNG E. The role of contact allergy to aeroallergens in atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 209-14.
83. DEULERAN M, ELLINGSENN AR, PALUDAN K, SCHOV C et al. Purified Dp1 and p2 patch test in patients with atopic dermatitis: Evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy. *Acta Derm Venerol* 1998; 78: 241-3
84. MARTÍNEZ-MOLERO I. Diagnóstico in vivo de la Dermatitis Atópica. *Alergol Immunol Clin* 2000; 15: 26-32.
85. MAJAMA H, MOISIO P, HÖLM K et al. Wheat allergy diagnostic accuracy of skin prick and patch test and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 851-56.
86. DARSOW U, VIELUF D, RING J. Evaluating the relevance of aeroallergens sensitization in the atopic eczema with the atopy patch test: a randomized double blinded multicenter study (atopy patch test study group). *J Am Acad Derm* 1999; 40: 187-93.

87. RING J, DARSOW U, GLEESER M, VIELUF D. The "atopy patch test" in evaluating the role of aeroallergens in AD. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 13: 379-83.
88. BURK W, JAMES JM, HIEGEL A et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reaction. *J of Pediatr* 1998; 132: 132-36.
89. ISOLAURI E, TURJAMMAA K. Combined skin prick test and patch testing enhances identification of food allergy in infancy with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.
90. SAMPSON HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 635-45.
91. SCHÄFFER T, HEINRICH J, WIST M et al. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in school children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1280-84.
92. SCHÄFFER T, DOCKERY D, KRAMER U, BEHRENDT H, RING J. Experience with the severity scoring of atopic dermatitis in a population of German preschool children. *Br J Dermatol* 1997; 137: 558-62.
93. KARINKE U, WÜTHRICH B. Clinical and allergologic-immunologic parameters in patients with atopic dermatitis. A prospective study (1989-1997). Abstract. *Dermatology* 1997; 195-91.
94. SCHMID P, SIMON D, SIMON HU, AKDIS CA, WÜTHRICH B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non IgE-mediated) type of atopic dermatitis. *Constitutional dermatitis. Allergy* 2001; 56: 841-49.
95. 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.
96. INTERNACIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD (ISAAC). Steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
97. PETERSON B, SAXON A. Global increases in allergic respiratory disease: the possible role of diesel exhaust particles. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 4: 263-8.
98. WALDRON G, POTTLE B, DOD J. Asthma and the motorways- one district's experience. *J Public Health Med* 1995; 17: 85-9.
99. ZETTERSTRÖM O, NORDVALL SL, BJÖRKSTÉN B, AHLSTEDT S, SELANDER M. Increased antibody responses in rats exposed to tobacco smoke. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 594-8.
100. EL- NAWAWY A, SOLIMAN AT, EL- AZZOUNI O, EL- AMER S, DEMIAN S, EL SAYED M. Effect of the passive smoking on frequency respiratory illnesses and serum immunoglobulin E (IgE) and interleukin 4 (IL-4) concentrations in exposed children. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 166-9.
101. KABESCH M, VON MUTIUS E. Adverse health effects of environmental tobacco smoke exposure in childhood. *ACI Int* 2000; 12: 146-5.
102. HALKEN S, HOST A, NILSSON L, TAUDORF E. Passive smoking as a risk factor for the development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 1995; 50: 97-105.
103. ALM JS, SWARTZ J, LILJA G, SCHEYNIUS A, PERSHAGEN G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485-8.
104. FAROOQI IS, HOPKIN JM. Early childhood infection and atopic disorders. *Thorax* 1998; 53: 927-32.
105. ALM JS, SWARTZ J, LILJA G, SCHEYNIUS A, PERSHAGEN G. Early BCG vaccination and development of allergy. *Lancet* 1997; 350: 400-3.
106. SHIRAKAWA T, ENOMOTO T, SHIMAZU S, HOPKIN JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-9.

107. STRANNEGARD IL, LARSON LO, WENNERGREN GW, STRANNEGARD Ö. Prevalence of allergy in children relation to prior BCG vaccination and infection with atypical micobacteria. *Allergy* 1998; 53: 249-54.
108. YILMAZ M, BINGÖL G, ALTINAS D, KENDIRLI SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000; 55: 664-7.
109. STRACHAN DP, HARKINS LS, JOHNSTON ID, ANDERSON HR. Childhood antecedents of allergic sensibilitation in young british adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 6-12.
110. VON MUTIUS E, MARTÍNEZ F, FRITSCH C, NICOLAI T, REITMEIR P, THIEMANN HH. Skin test reactivity and number of siblings. *Br Med J* 1994; 308: 692.
111. MATRICARDI PM, ROSMINI F, FERRIGNO L et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military study with antibodies against hepatitis A virus. *Br Med J* 1998; 314: 999-1003.
112. SHAHEEN S, AABY P, HALL AJ et al. Measles and atopy in Guinea Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-6.
113. CELLO J, STRANNEGARD Ö, SVENNERHOLM B. A study of the cellular immune response to enteroviruses in human: identification of cross reactive T- cell epitopes on the structural protein of enteroviruses. *J Gen Virol* 1996; 77: 2097-108.
114. SIGURS N, BJARNASON R, SIGURBERGSSON F, KJELLMAN B, BJÖRKSTEN B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory sincitial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-5.
115. SIGURS N, BJARNASON R, SIGURBERGSSON F, KJELLMAN B. Respiratory sincitial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-7.
116. WOLLENBERG A, BIEBER T. From the genes to the skin. *Allergy* 2000; 55(3): 205-13.