

# Zmodyfikowana terminologia alergologiczna \*

## Stanowisko Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej

### A revised nomenclature for allergy \*

#### An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force

S. G. O. JOHANSSON<sup>1/</sup>, J. O'B HOURIHANE<sup>2/</sup>, J. BOUSQUET<sup>3/</sup>, C. BRUIJNZEEL-KOOMEN<sup>4/</sup>, S. DREBORG<sup>5/</sup>, T. HAAHTELA<sup>6/</sup>, M. L. KOWALSKI<sup>7/</sup>, N. MYGIND<sup>8/</sup>, J. RING<sup>9/</sup>, P. VAN CAUWENBERGE<sup>10/</sup>, M. VAN HAGE-HAMSTEN<sup>1/</sup>, B. WÜTHRICH<sup>11/</sup>

<sup>1/</sup> Department of Medicine, Unit of Clinical Immunology and Allergy, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

<sup>2/</sup> Allergy and Inflammation Sciences Division, University of Southampton, Southampton, UK

<sup>3/</sup> Service des Maladies Respiratoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

<sup>4/</sup> Department of Dermatology, State University Hospital, Utrecht, The Netherlands

<sup>5/</sup> Voksentoppen, Oslo, Norway

<sup>6/</sup> Division of Allergy, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

<sup>7/</sup> Department of Clinical Immunology and Allergy, Faculty of Medicine, Łódź, Poland

<sup>8/</sup> Department of Respiratory Diseases, University Hospital of Aarhus, Aarhus, Denmark

<sup>9/</sup> Klinik und Poliklinik Dermatologie/Allergologie, Technische Universität München, Munich, Germany

<sup>10/</sup> Department of Oto-Rhino-Laryngology, University Hospital, Ghent, Belgium

<sup>11/</sup> Department of Dermatology, Allergy Unit, University Hospital, Zurich, Switzerland

Poniższy raport został przygotowany przez grupę ekspertów EAACI, reprezentującą 5 Sekcji i Komitet Wykonawczy EAACI, złożoną ze specjalistów w dziedzinie alergologii i pokrewnych specjalności. Celem poniższego raportu jest zaproponowanie poprawionego nazewnictwa obejmującego choroby alergiczne i pokrewne, które mogłyby być stosowane niezależnie od wieku pacjenta i zajętego narządu. Nowa terminologia została oparta na aktualnej wiedzy dotyczącej mechanizmów inicjujących i pośredniczących w powstawaniu reakcji alergicznych. Intencją nie było poprawianie nazewnictwa dotyczącego nadwrażliwości niealergicznych.

*Alergia Astma Immunologia, 2002, 7(1), 1-12*

This report has been prepared by an EAACI task force representing the five EAACI Sections and the EAACI Executive Committee composed of specialists that reflect the broad opinion on allergy expressed by various clinical and basic specialties dealing with allergy. The aim of this report is to propose a revised nomenclature for allergic and related reactions that can be used independently of target organ or patient age group. The nomenclature is based on the present knowledge of the mechanisms which initiate and mediate allergic reactions. However, the intention has not been to revise the nomenclature of nonallergic hypersensitivity.

*Alergia Astma Immunologia, 2002, 7(1), 1-12*

Reprinted from: **Allergy 2001; 56: 813-824**

### Wstęp

Reakcje alergiczne mogą dotyczyć wielu różnych narządów i każdej grupy wiekowej. Choroby alergiczne wywierają istotny wpływ na zdrowie emocjonalne i społeczne pacjentów i ich rodzin. Szerokie rozpowszechnienie chorób alergicznych i udoskonalone procedury diagnostyczne i terapeutyczne mają istotne znaczenie w zapewnieniu pacjentom opieki medycznej. Lekarze wszystkich specjalności stykają się z pacjentami, u których manifestacja kliniczna

choroby jest, lub może być, związana z podłożem alergicznym. Aby uniknąć opaczności rozumienia przez pacjentów i kolegów lekarzy, powinno się używać bardzo precyzyjnej terminologii chorób alergicznych i posługiwać się nią zarówno w kontaktach zawodowych, jak i publicznych.

Na początku lat 20. XX-go wieku Coca i Cooke [20] wprowadzili termin „atopia”, aby opisać pewne zjawiska nadwrażliwości u człowieka. Pojęcie to obejmowało następujące cechy:

\* Opublikowano w *Allergy 2001; 56: 813-824* i przedrukowano za pozwoleniem i dzięki uprzejmości Munksgaard

\* Reprinted from *Allergy 2001; 56: 813-824* with kind permission of Munksgaard

- 1) dziedziczność,
- 2) ograniczone było do małej grupy pacjentów,
- 3) różniło się od „anafilaksji” oznaczającej brak ochrony i od „alergii” oznaczającej zwiększoną reaktywność,
- 4) oznaczało „jakościowo nieprawidłową odpowiedź” występującą tylko u określonych pacjentów,
- 5) klinicznie manifestowało się katarem siennym i astmą oskrzelową,
- 6) związane było z reakcjami skórnymi typu natychmiastowego.

W tym czasie autorzy byli ewidentnie nieświadomi pracy Prausnitsza i Küstnera [73] opublikowanej w 1921 roku, dotyczącej przeniesienia natychmiastowej nadwrażliwości przez transfuzję osocza ludzkiego. W swojej oryginalnej definicji „atopii” Coca i Cooke zawarli tylko dwie jednostki chorobowe-alergiczną nieżyt nosa i astmę oskrzelową. Wise & Sulzberger zaproponowali termin „atopowe zapalenie skóry”, aby określić „mieszane typy miejscowego i uogólnionego zliszajcowacenia, uogólnionego neurodermatitu lub manifestacji atopii” [93].

Coca i Grove badając dalej atopię [21], rzucili światło na niektóre jej istotne aspekty, ale wyciągnęli równocześnie błędne wnioski [70]. Odkryli obecność „termolabilnych ciał”, które nazwali „reaginami” ze względu na ich podobieństwo do termolabilnych reagin (dopełniacza) w odczynie Wassermana. Uznali, że „w chwili obecnej pożądane jest unikanie terminu 'przeciwciała' ponieważ nie ma dowodów na to, że ciała te pojawiają się jako rezultat stymulacji immunologicznej”.

W następnych dekadach przeprowadzono wiele badań populacyjnych. Badania prowadzone przez Schwartz [81] i Schnydera [80] oraz badania prospektywne dzieci z pierwotnie wykrytym wypryskiem dziecięcym [60,83] wykazały ścisły związek pomiędzy występowaniem wyprysku atopowego a późniejszą zwiększoną zachorowalnością badanych dzieci na klasyczne choroby alergiczne, takie jak astma, katar sienny, całoroczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry i alergię pokarmowe. Później wykazano, że u osób z atopowym zapaleniem skóry [46,64] poziom IgE w osoczu jest zwykle podwyższony [42] i że wzrost całkowitych IgE jest związany ze wzrostem swoistych IgE skierowanych przeciw pewnym środowiskowym alergenom [35,96,107]. Niemniej, u niektórych pacjentów z łagodną lub umiarkowaną, a czasem nawet ciężką postacią „atopowego zapalenia skóry” bez współistniejącej astmy i nieżyty nosa, poziomy IgE mieścił się w granicach normy [79,106].

W ciągu ostatnich 50 lat nasza wiedza na temat alergii gwałtownie poszerzyła się. Znajomość mechanizmów immunologicznych i skutku farmakologicznego leków znacznie ułatwiła zrozumienie istoty choroby [61]. Bardzo przydatne okazało się klasyczne nazewnictwo reakcji alergicznych (4 typy nadwrażliwości) wprowadzone przez Gella i Coombsa w 1963 roku, chociaż kładziono w nim

zbyt duży nacisk na odmienną i wzajemnie wykluczającą się rolę przeciwciał i komórek immunokompetentnych. Dychotomii tej nie odzwierciedla aktualna wiedza na temat dynamiki reakcji alergicznych, obejmujących zarówno komórki dendrytyczne, jak i limfocyty T pomocnicze oraz mediowanych przez różne komórki efektorowe, przeciwciała, chemokiny i cytokiny. Ostatnie 2 grupy związków zostały w większości zidentyfikowane już po utworzeniu przez Gella i Coombsa klasyfikacji reakcji alergicznych. Dlatego też potrzebne jest nowe, udoskonalone nazewnictwo.

W 1963 roku Międzynarodowe Centrum Referencyjne WHO do Spraw Immunoglobulin (*the WHO International Reference Center for Immunoglobulins*) stwierdziło, że istnieje wystarczająca ilość dowodów na potwierdzenie obecności piątej klasy przeciwciał – izotypu IgE [12]. Klasyczna „aktywność reaginowa” może być więc związana z obecnością IgE [41,82]. Jak dotąd nie rozwiązano problemu, czy u człowieka obecne są inne typy molekuł o aktywności uczulającej tkanki, takie jak obecne u zwierząt „przeciwciała krótko uczulające” [67].

W połowie lat 70. Pepys użył nazwy „alergia atopowa” dla określenia klasycznych, IgE-zależnych reakcji alergicznych na alergeny wziewne [69]. Termin „atopowy” używany jest dziś przez większość lekarzy i naukowców równoległe z pojęciem „IgE-zależne” i jest traktowany jako ściśle związany z alergią. Niemniej lekarze innych specjalności, zwłaszcza pediatrzy i dermatolodzy, traktują atopię „jako pewną konstytucjonalną cechę”. Uważają, że pojęcie to jest przydatne klinicznie ponieważ IgE-zależne reakcje często występują u dzieci i młodych dorosłych, oraz wykazują tendencję do występowania rodzinnego.

Klasyczne objawy alergii, określane ogólnie mianem „chorób atopowych”, obejmują astmę, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, objawy żołądkowo-jelitowe, charakterystyczne zmiany skórne (nowa terminologia niektórych jednostek chorobowych została podana poniżej). Typowo, u pacjenta atopowego rozwija się, wraz z wiekiem, całe spektrum „chorób atopowych”, niekiedy zjawisko to nazywa się „marszem alergicznym”. W ciągu pierwszych lat życia zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zmiany zapalne skóry głównie spowodowane są alergenami pokarmowymi. Później, w odpowiedzi na alergeny wziewne, rozwija się astma i alergiczny nieżyt nosa.

Atopia jest zjawiskiem dziedzicznym. Ryzyko rozwoju alergii IgE-zależnej u dziecka, którego obydwój rodzice są atopowcy wynosi 40-60%. Jeżeli żadne z rodziców nie jest atopowcem ryzyko to wynosi 5-10% [49], ale procent ten rośnie. U „wysoko atopowych” dzieci, uczulenie IgE-zależne i choroby atopowe rozwijają się już we wczesnym okresie życia. Donoszono o związku między astmą a niektórymi loci genowymi, wysokimi poziomami IgE i innymi czynnikami [10,52]. Niemniej, jak dotąd nie zidentyfikowano swoistych markerów atopii; najprawdopodobniej atopia jest zaburzeniem wielogenowym.

Niektórzy pacjenci, których nie można zakwalifikować do grupy pacjentów atopowych, unikają uczulenia na powszechne alergeny w dzieciństwie, ale IgE-zależna alergologia powstaje w późniejszym okresie życia, pod wpływem ekspozycji na wysokie dawki alergenu, zwykle w połączeniu z jakimś adjuwantem, np. dymem tytoniowym [66]. Sytuację tę ilustrują liczne przypadki alergii zawodowej [74], na zwierzęta laboratoryjne, np. myszy [90], enzymy takie jak alfa-amylaza [11,101], proteazy *Bacillus subtilis* [95] oraz alergologia na rośliny domowe np. *Ficus benjamina* [7,78]. Niektóre zjawiska, takie jak np. wyzwalający wpływ wysiłku fizycznego, występowanie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli u pacjentów z astmą czy zaburzenie funkcji barierowych w skórze atopików sugerują, że atopia oprócz związku z IgE, związana jest również ze zmienioną wrażliwością narządów.

Bez markera genetycznego niemożliwe jest rozpoznanie atopii przed powstaniem nadwrażliwości IgE-zależnej. Niektórzy lekarze, nie będący specjalistami w dziedzinie alergologii nie uświadamiają sobie, że obecność przeciwciał IgE, niekoniecznie jest równoznaczna z aktywną klinicznie chorobą, chociaż obecność ich wiąże się, w określonych warunkach (na przykład pod wpływem ekspozycji na alergen oraz istnienia czynników promujących, takich jak wysiłek fizyczny czy infekcja) ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby. Dodatkowo, obecność przeciwciał IgE może mieć wartość w przewidywaniu rozwoju alergii. Stwierdzono, że nawet bezobjawowa obecność IgE swoistych skierowanych przeciw białku jaja kurzego we wczesnym dzieciństwie umożliwia przewidzenie wystąpienia objawów atopii w wieku 7-10 lat [31,62].

Zazwyczaj, dawka alergenu wziewnego koniecznego do wywołania uczulenia jest bardzo mała. Dane szacunkowe dotyczące liczby pyłków wskazują na roczną dawkę wynoszącą kilka mikrogramów [57], natomiast uczulenie na alergen Fel d 1 może wystąpić [88] przy poziomie alergenu wynoszącym 25ng na gram kurzu. Poziomy alergenów zwierzęcych w budynkach publicznych, takich jak szkoły, znajdują się w granicach nanogramów na metr sześcienny, czyli są zbliżone do poziomu ekspozycji na pyłki.

IgE-zależna alergologia na jady owadów [58,59] i niektóre leki [87] w równym stopniu występuje u osób atopowych, jak i nieatopowych. W zakażeniach pasożytami jelitowymi stwierdza się wysokie poziomy IgE i obecność swoistych IgE [36,43,77]. W tych przypadkach korzystna funkcja IgE związana jest z ochroną przed zakażeniem. Niezbędne są dalsze badania dotyczące roli IgE w zakażeniach pasożytniczych.

Swoiste przeciwciała IgE mogą reprezentować całym dużym procentem z całej puli IgE, w niektórych przypadkach alergicznego nieżyty nosa aż 50-60% IgE w surowicy stanowią przeciwciała przeciw pyłkom [44]. W innych chorobach np. w IgE-zależnym „atopowym” zapaleniu skóry swoiste IgE stanowią poniżej 2% całkowitej puli

IgE [99,106], w chorobie tej rozważano poliklonalny mechanizm produkcji IgE.

Według obecnie uznawanej hipotezy kontroli układu immunologicznego istnieje równowaga pomiędzy komórkami typu Th1 i Th2. Komórki Th1 promują ochronę immunologiczną przed zakażeniami bakteryjnym i wirusowym, natomiast Th2 chronią organizm przed infekcjami pasożytniczymi oraz prawdopodobnie mają wpływ na utrzymanie ciąży [37]. Powinno się pamiętać, że komórki i mediatory układu immunologicznego odnajdywane są również w biopatchach tkanek objętych zapaleniem – jako, że reakcje immunologiczne są oczywiście związane z mediowaniem i inicjacją procesu zapalnego, a nie tylko z reakcjami alergicznymi. Reakcje immunologiczne – głównie związane z limfocytami Th2 – są zaangażowane w reakcje obronne np. przeciw pasożytom, a eozynofilia może być stymulowana przez infekcje bakteryjne i wirusowe. Różne typy reakcji zapalnych, a szczególnie zapalenie eozynofilowe, mają fundamentalne znaczenie w patogenezie reakcji alergicznych. Tak więc, obecność w tkankach czy krążeniu zwiększonej liczby eozynofili, IL5 czy nawet poliklonalnych IgE, bez obecności swoistych przeciwciał niekoniecznie wskazuje na reakcję alergiczną. Z drugiej strony obecność swoistych IgE przeciw klasycznym alergenom zawsze jest znakiem sugerującym potencjalnie istotną reakcję alergiczną.

Te same cytokiny produkowane przez komórki Th2 odpowiadają za zarówno szkodliwe, jak i korzystne efekty ich działania. Wiele substancji może działać jako adjuwanty czy też poliklonalne stymulatory IgE. Na przykład enterotoksyny *Staphylococcus aureus* – czasem określane mianem „superantygenu” – wydają się mieć wpływ na rozwój eozynofilowego zapalenia i poliklonalną aktywację IgE w „atopowym zapaleniu skóry” [53], a także w typowych, niealergicznym polipach nosa [8]. Innymi przykładami są: dym tytoniowy [26], zakażenia cytomegalowirusem (CMV) [63] i choroba *graft versus host* (GVHD) [76]. Obraz mikroskopowy śluzówki oskrzeli z biopatchów w astmie alergicznej (poprzednio określanej jako zewnątrzpochodna lub egzogenna) jest podobny do obserwowanego w astmie niealergicznym (wewnątrzpochodnej, endogennej) [16,38]. To samo dotyczy alergicznego i niealergicznego nieżyty nosa i różnych postaci zapalenia skóry [5,51,79,89].

W następnych rozdziałach proponujemy używanie pojęcia „nadwrażliwość” (*hypersensitivity*) jako określenia nadrzędnego (*parasola*), natomiast termin alergologia będzie zarezerwowany dla tych klinicznych reakcji, w których mechanizm immunologiczny został udokumentowany i jest ściśle związany z objawami.

Pojęcie „atopii” dyskutowane powyżej, również zostało zrewidowane. Proponujemy, by termin „atopia” był używany do określenia rodzinnej lub osobniczej predyspozycji do produkcji swoistych alergenowo IgE w odpowiedzi na ekspozycję na alergeny środowiskowe oraz obecności typowych alergicznych objawów.

## 1. Nadwrażliwość

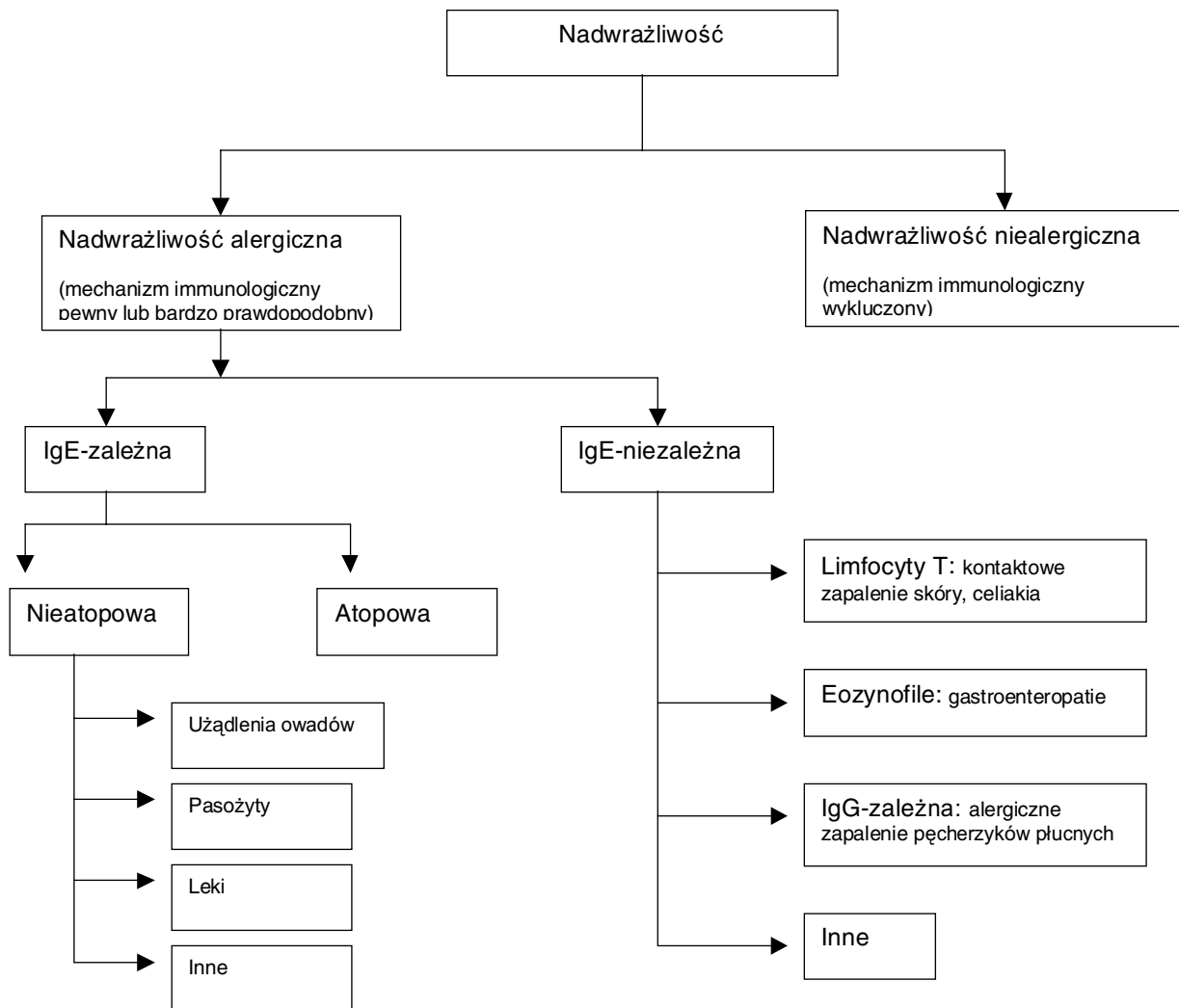
W ciągu ostatnich kilku dekad dało się zauważyć tendencję do stosowania terminu „alergia” w celu opisu nie tylko alergii w znaczeniu takim, jak podano poniżej, ale także w celu określenia wszystkich rodzajów nieoczekiwanych reakcji dotyczących skóry i błon śluzowych, w tym wszelkich rodzajów kontrowersyjnych niepożądanych reakcji po spożyciu pokarmów i dodatków spożywczych [17,65], ubocznych reakcji polekowych, reakcji psychosomatycznych wyzwalanych czynnikami środowiskowymi („alergia na elektryczność”) [54], zaburzeń behawioralnych i innych.

Proponujemy używanie terminu *nadwrażliwość* jako określenia nadrzędnego, ogólnego, obejmującego wszystkie reakcje tego typu (ryc. 1) podając poniższą definicję:

***Nadwrażliwość oznacza obiektywnie powtarzalne objawy, wywoływane przez ekspozycję na określony bodziec, obecny w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby.***

Definicja ta nie obejmuje klasycznych odpowiedzi na infekcje, zjawisk autoimmunologicznych i reakcji toksycznych. Warto podkreślić, że nadwrażliwość jest zjawiskiem powtarzalnym, w tym sensie iż istnieje potwierdzony w wywiadzie, badaniu przedmiotowym lub badaniach dodatkowych związek pomiędzy objawami a wyzwalającymi czynnikami środowiskowymi, z którymi pacjent wiąże pojawienie się danych objawów. W tym kontekście „powtarzalny” nie oznacza, że test prowokacji z produktem spożywczym u danego pacjenta musi być dodatni za każdym razem. Nie jest potrzebny uprzednio używany termin „idiosynkrazji”. Nadwrażliwości nie należy mylić z nadreaktywnością, które to pojęcie oznacza nadmierną, normalną reakcję na dany bodziec.

Konsekwencją tej ścisłej definicji jest fakt że wiele reakcji z dziedziny „medycyny środowiskowej”, takich jak „wrażliwość na wszystkie leki”, czy też wrażliwość na liczne środki chemiczne [27], a także reakcje na wypełnienia amalgamatowe [55] i fale elektromagnetyczne nie powinny być klasyfikowane jako nadwrażliwość.



Ryc. 1.

Proponujemy używać pojęcia **niealergiczna nadwrażliwość** w przypadku, gdy mechanizm immunologiczny reakcji nie został potwierdzony, np. w nadwrażliwości na aspirynę [84]. Termin „pseudoalergia”, wprowadzony wiele lat temu [22] i ciągle będący w użyciu w niektórych krajach europejskich, nie powinien być więcej stosowany.

Pojęcie „niealergicznej nadwrażliwości” obejmuje wiele różnych zaburzeń. Niemniej nie leży w gestii naszej grupy ekspertów klasyfikowanie tych jednostek.

## 2. Atopia

Proponujemy następującą definicję atopii:

**Atopia oznacza osobniczą lub rodzinną predyspozycję do produkowania przeciwciał klasy IgE w odpowiedzi na niskie dawki alergenów, zwykle białek, oraz do rozwoju typowych objawów, takich jak astma, nieżyt nosa i spojówek lub wyprysk/zapalenie skóry.**

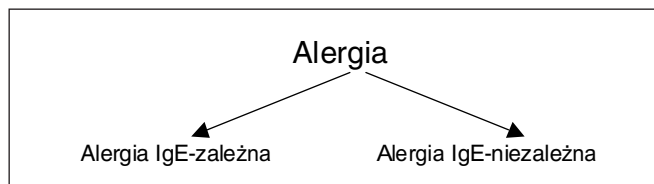
Proponujemy, żeby terminy atopia i atopowy zarezerwować dla opisu klinicznych cech i predyspozycji, a nie w celu opisu chorób. Pierwszą manifestacją atopii w wieku dziecięcym są objawy „alergiczne”, takie jak biegunka, świsły czy wysypki skórne; odpowiedzialne za powyższe objawy przeciwciała IgE mogą być wykryte dopiero później. Należy zachować ostrożność w używaniu pojęcia „atopii” do czasu wykrycia swoistych IgE. Objawy alergii u typowego pacjenta z atopią mogą być określane jako atopowe, tak jak w atopowej astmie. Niemniej, ogólnie rzecz biorąc IgE-zależna astma nie powinna być nazywana „astmą atopową”, to samo odnosi się do innych klinicznych manifestacji. Tak samo jedynie obecny dodatni wynik testu skórniego lub obecność swoistych przeciwciał IgE *per se* nie powinny być kryterium rozpoznania atopii. Pacjenci tacy winni być określani jako „pacjenci z dodatnimi wynikami testów skórnych” lub „pacjenci ze swoistymi IgE w surowicy”.

### 3.1. Alergia

**Alergia jest reakcją nadwrażliwości zapoczątkowaną przez mechanizmy immunologiczne.**

Alergia może być mediowana zarówno przez przeciwciała, jak i komórki. U większości pacjentów, przeciwciała typowo odpowiedzialne za rozwój reakcji alergicznej należą do izotypu IgE, pacjenci ci mogą cierpieć na **IgE-zależną alergię** (ryc. 2). Należy zwrócić uwagę, że nie wszystkie reakcje alergiczne związane z IgE występują u pacjentów atopowych; tak jak podaje klasyfikacja chorób poniżej.

W alergii **nie mediowanej przez IgE**, przeciwciała mogą należeć do izotypu IgG np. w anafilaksji spowodowanej kompleksami immunologicznymi zawierającymi dekstran [32] oraz w klasycznej, obecnie rzadko występującej, chorobie posurowiczej – poprzednio zaliczanej do reakcji typu III [25]. Natomiast w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej stwierdzana jest obecność przeciwciał zarówno klasy IgE, jak i IgG. [68]



Ryc. 2.

Wdychanie dużej ilości białek, takich jak pleśnie, pył zbożowy etc. stymuluje układ immunologiczny do produkcji przeciwciał głównie klas IgG, IgA oraz IgM. Ich stężenie w osoczu jest często wystarczająco wysokie do wykrycia przeciwciał, historycznie zwanych „precypitynami”, które precypitują w żelu w odpowiedzi na reakcję z antygenem. Istnieje korelacja pomiędzy stopniem ekspozycji i stężeniem przeciwciał. Donoszono również o obecności w osoczu przeciwciał klas IgA, IgM, a zwłaszcza IgG swoistych dla antygenów, takich jak mleko krowie i jajo kurcze, będących wynikiem ekspozycji na alergen, ale nie pełniących żadnej oczywistej patogennej roli [39]. Podobnie mogą być obecne swoiste dla alergenu limfocyty T, które wykrywane są za pomocą testów stymulacji limfocytów swoistym antygenem [50,71].

U niektórych osób z wysokim mianem IgG w rezultacie przewlekłego wdychania dużych ilości pewnych substancji zawierających białka np. *Actinomyces* i pleśni (płuco farmera) i odchodów ptasich (choroba hodowców gołębi) mogą, pod wpływem ekspozycji, występować objawy ze strony układu oddechowego określane jako „zapalenie pęcherzyków płucnych”. W odniesieniu do chorób tego typu proponujemy używanie terminu **alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych**.

Alergia może być też uwarunkowana obecnością komórek, jak np. w kontaktowym zapaleniu skóry, w rozwoju którego główną rolę pełnią uczulone limfocyty. Podobne mechanizmy immunologiczne zdają się odgrywać istotną rolę także w celiakii [29] oraz niezwiązanym z IgE „wyprysku atopowym/atopowym zapaleniu skóry” (patrz niżej). Dlatego też proponujemy podzielenie IgE-niezależnych reakcji alergicznych na inicjowane głównie przez mechanizmy związane z obecnością swoistych przeciwciał innych niż IgE oraz na te, w których dominuje odpowiedź typu komórkowego.

### 3.2. Alergeny

Antygeny wywołujące nadwrażliwość, w której pośredniczą mechanizmy immunologiczne (zdefiniowane powyżej jako alergia) określamy mianem **alergenów**. Większość alergenów, które reagują z przeciwciałami IgG lub IgE ma budowę białkową i zwykle posiada boczne łańcuchy wodorowęglanowe [1,56]; w niektórych okolicznościach czyste wodorowęglany, mogą być uznane za alergeny [2,24]. W rzadkich przypadkach, molekuly o niskiej masie cząsteczkowej, takie jak izocyjaniany, bezwodniki kwasowe działające jako hapteny mogą być określane jako

alergeny dla przeciwciał IgE [47]. Pewne leki są rozpoznawane przez limfocyty T w sposób zależny od MHC. W przypadku zapalenia kontaktowego skóry klasycznymi alergenami są molekuly o niskiej masie cząsteczkowej, takie jak chrom, nikiel czy formaldehyd, które działają jako hapteny i reagują z limfocytami T.

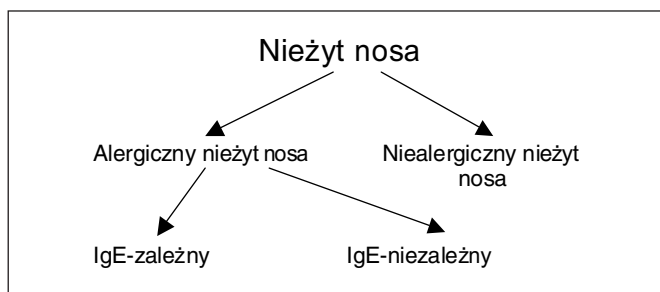
### Terminologia chorób alergicznych

Poniżej podajemy klasyfikację powszechnie występujących chorób alergicznych. Zastosowaliśmy podobny schemat do każdej jednostki chorobowej w celu ujednoczenia opisu powiązanych ze sobą chorób, często występujących u jednego pacjenta.

#### 4. Nieżyt nosa

Objawy wynikające z wywołanej mechanizmem immunologicznym reakcji nadwrażliwości dotyczące błony śluzowej nosa należy nazywać **alergicznym nieżytem nosa** (ryc. 3). Jeżeli chcemy podkreślić rolę IgE należy używać terminów **nieżyt nosa IgE-zależny** lub **alergiczny nieżyt nosa IgE-zależny**. Nie jest jasne czy IgE-niezależne formy alergicznego nieżytu nosa powinny być dalej definiowane [97]. Być może użyteczne jest rozróżnianie podgrup w IgE-zależnym nieżycie nosa w zależności od czasu trwania objawów. Dokument WHO „Alergiczny Nieżyt Nosa i Jego Wpływ na Astmę” („*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA*”) proponuje żeby stare terminy „sezonowy” i „całoroczny”, nieużyteczne w przypadku, gdy sezony klimatyczne trwają cały rok, zostały zastąpione terminami **sporadyczny** i **przewlekły** alergiczny nieżyt nosa. Niemniej, opisując objawy występujące w okresie pylenia w przypadku wywołanego przez pyłki alergicznego nieżytu nosa można używać terminu „sezonowy alergiczny nieżyt nosa”.

Wszystkie pozostałe postacie nieżytu nosa powinny być nazywane **niealergicznym nieżytem nosa**, który czasami oznacza rynopatię odruchową (*hyperreflexory rhinopathy*), włączając w to nadwrażliwość na aspirynę, reakcje na zakażenia, efekty uboczne po lekach stosowanych systemowo, lub reakcje po nadużyciu miejscowo działających leków obkurczających. Nie jest celem naszej grupy ekspertów rozważanie szczegółów dotyczą-

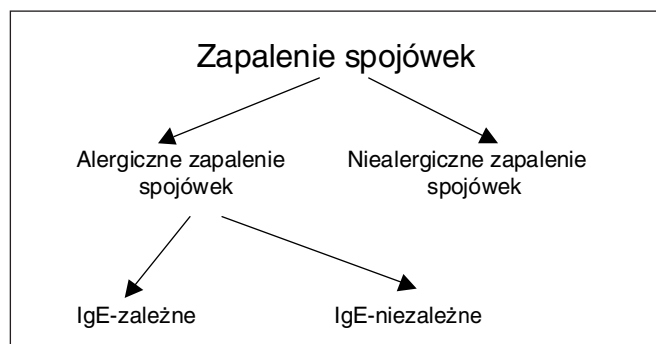


Ryc. 3.

czych nazewnictwa tych chorób, wychodzących poza wysoko definiowaną alergologię (ryc. 3).

#### 5. Zapalenie spojówek

Nieżytni nosa często towarzyszy zapalenie spojówek. Logiczne więc jest używanie nazewnictwa takiego samego, jak w przypadku nieżytni nosa. Z **IgE-zależnego zapalenia spojówek** (ryc. 4), stanowiącego podgrupy alergicznego zapalenia spojówek, mogą zostać wyodrębnione, podobnie jak w alergicznym nieżycie nosa, następujące podgrupy – **sporadyczne i przewlekłe zapalenie spojówek**. Gdy jest to niezbędne określenie alergicznego zapalenia spojówek może być łączone z alergicznym nieżytem nosa jako alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ang. *allergic rhinoconjunctivitis*). Opisywano kontaktową alergię spojówek na krople do oczu [40]. Nie jest jasne, czy można zdefiniować inne postacie IgE-niezależnego zapalenia spojówek.



Ryc. 4.

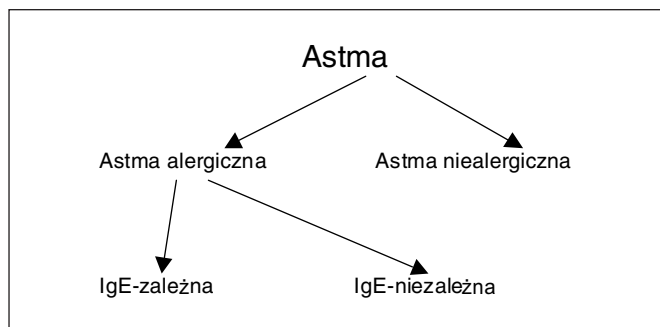
Przetrwale alergiczne zapalenie spojówek można podzielić na dwie podgrupy, które różnią się morfologicznie [4]. Mechanizm powstania zarówno „brodawkowatego zapalenia rogówki i spojówek”, jak i „atopowego zapalenia rogówki i spojówek” częściowo można wyjaśnić reakcjami IgE-zależnymi, a więc możemy te jednostki zaliczyć do IgE-zależnego zapalenia spojówek.

„Atopowe zapalenie rogówki i spojówek” jest oczną manifestacją „atopowego zapalenia skóry” i termin „atopowy” używany jest w podobnym znaczeniu jak w „atopowym zapaleniu skóry”. Wszystkie inne postacie zapaleń spojówek należy zaliczyć do **niealergicznym zapaleń spojówek** i określać w zależności od sugestii specjalistów w tej dziedzinie.

#### 6. Astma

Mechanizmy alergiczne są przyczyną rozwoju astmy u 80% pacjentów w wieku dziecięcym [8,28] i u 40-50% dorosłych [48]. Proponujemy używać terminu **astma alergiczna** (ryc. 5) jako terminu podstawowego dla określenia astmy wywołanej przez mechanizmy immunologiczne. Jeżeli została potwierdzona rola IgE w rozwoju choroby

należy używać pojęcia **astma IgE-zależna**. Przeciwciała klasy IgE mogą inicjować reakcje typu natychmiastowego, jak i późnego. Podobnie jak w innych chorobach alergicznych, mechanizmy związane z limfocytami T wydają się mieć znaczenie w rozwoju reakcji opóźnionych i reakcji późnej fazy. Nie wiadomo, czy można wyodrębnić inne postacie astmy alergicznej. Inne nieimmunologiczne postacie astmy powinny być nazywane **astmą niealergiczną**. Poprzednio używane pojęcia „wewnątrzpochodna”, „zewnątrzpochodna”, „endogenna” i „egzogenna” nie powinny być dłużej używane.



Ryc. 5.

## 7. Choroby skóry

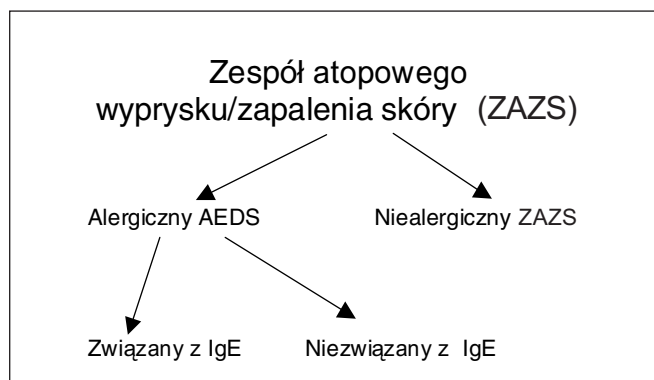
W przeciwieństwie do chorób dotyczących układu oddechowego, których nazewnictwo jest raczej zunifikowane, istnieje wiele postaci chorób skóry wyraźnie różniących się patogenezą. Poniżej rozważać będziemy jedynie najpowszechniej występujące alergiczne choroby skóry – pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, alergiczny kontaktowy wyprysk/zapalenie skóry, atopowy wyprysk/zapalenie skóry oraz polekowe zmiany skórne. Nie zostaną natomiast omówione choroby alergiczne manifestujące się zapaleniem naczyń i plamicą oraz alergiczne „ziarniniakowate” reakcje skórne.

Ponieważ pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy są często pierwszymi objawami rozwijającej się reakcji anafilaktycznej, problemy te omawiane będą łącznie poniżej. Terminy wyprysk i zapalenie skóry są używane wymiennie w literaturze, chociaż niektórzy autorzy rezerwują pojęcie zapalenia skóry do ostrych przypadków, a wyprysk do zmian o charakterze przewlekłym. W poniższej dyskusji nie rozróżniamy pojęć wyprysku i zapalenia skóry.

W literaturze wyprysk i zapalenie skóry dzieli się na następujące podgrupy – kontaktowy wyprysk/zapalenie skóry (podrażnieniowe lub alergiczne), atopowe wyprysk/zapalenie skóry, wyprysk/zapalenie skóry obrączkowe oraz łojotokowy wyprysk/zapalenie skóry. Patogeneza wyprysku obrączkowego i łojotokowego nie jest dokładnie poznana. Te i inne niealergiczne choroby skóry nie będą dalej omawiane.

### 7.1 Zespół atopowego wyprysku/zapalenia skóry (*the atopie eczema/dermatitis syndrome – AEDS*)

Największym wyzwaniem dla grupy ekspertów było osiągnięcie konsensusu w sprawie dermatologicznych aspektów chorób alergicznych. Obecnie stosowanymi terminami określającymi wypryskowe reakcje nadwrażliwości skórnej – analogicznie do terminologii stosowanej dla nieżyty nosa i astmy jest określenie „wyprysk atopowy/atopowe zapalenie skóry”. Słowo „atopowe” w określeniu „atopowe zapalenie skóry” pozwala na odróżnienie tej jednostki od pojęcia wyprysku/zapalenia skóry (patrz powyżej). W określeniu tym przymiotnik „atopowy” ma inne znaczenie [92,105] niż atopia zdefiniowana powyżej. Jak stwierdził Rajka [75], „jest to niefortunny dobór terminu, nawet jeżeli jest on rozważany w kontekście definicji (...atopii...) wprowadzonej przez Cocę w 1953 roku [19]. Z ostatnio przeprowadzonych badań wynika, iż choroba ta nie może być dłużej traktowana jako typowa choroba atopowa. Co więcej, jeszcze bardziej mylące jest jedno z czterech głównych kryteriów rozpoznania „wyprysku atopowego/atopowego zapalenia skóry” – rozpoznanie atopii (definicja powyżej). Tak więc możliwe jest wyodrębnienie grupy pacjentów z atopowym wypryskiem/zapaleniem skóry, u których nie stwierdza się IgE-zależnego mechanizmu choroby [79,105]. Ta wewnętrzna sprzeczność i niespójność musi zostać rozważona w najbliższej przyszłości, pomimo zakorzenienia i przyzwyczajenia do obecnej definicji. Zastąpienie pojęcia „wprysk atopowy/atopowe zapalenie skóry” pojęciami „zewnątrzpochodne”/„wewnątrzpochodne” przez analogię do porzuczonego podziału astmy nie byłoby w zgodzie z nową proponowaną nomenklaturą. W dodatku, w podgrupie IgE-zależnej opisywano udział w reakcji antygenowo-swoistych limfocytów T [91] i obecność zjawisk autoimmunologicznych [86]. Taki więc przypadek zostałby mylnie sklasyfikowany jako „zewnątrzpochodny” – który to termin nie jest odpowiedni do określenia zjawisk autoimmunologicznych (ryc. 6).



Ryc. 6.

Sugeruje się, że u osób predysponowanych do wystąpienia „chorób atopowych” na długo przedtem zanim rozwinię się choroba, można zauważyć wczesne zmiany skórne (tak zwane wczesne objawy lub małe kryteria) [30,102]. Tak więc, obecnie w dermatologii „atopia” jest rozpoznaniem klinicznym, a pacjent może zostać nazwany atopowym bez wykazania obecności IgE swoistych w surowicy lub dodatnich wyników testów skórnych.

Ponieważ celem pracy naszej grupy jest ujednoczenie i dopasowanie terminologii alergologicznej w kontekście różnych dziedzin, konieczne jest stworzenie nowego pojęcia zastępującego „wyprysk atopowy/atopowe zapalenie skóry”. W niektórych krajach (Francji, Niemczech, Szwajcarii i Austrii) można się spotkać z terminem „*neurodermatitis*” lub „*neurodermitis*”, który jest używany głównie przez laików. Inne synonimy, takie jak „świad skazowy” [15], „świad Besniera” [13], „wyprysk endogeny”, „wyprysk wysiękowy”, „zespół wyprysk-astma” i wiele innych nie nadają się do zastosowania w międzynarodowej klasyfikacji. Kompromisem mogłoby być używanie pojęcia „wyprysku konstytucjonalnego” zaproponowanego przez Wüthricha [98], ponieważ pojęcie to odzwierciedla rodzinne występowanie oraz obecność objawów niezależnych od IgE. Niemniej, w okresie przejściowym należałoby podkreślać rozpowszechniony pogląd iż „atopowe zapalenie skóry” nie jest jedną odrębną jednostką chorobową, ale raczej szeregiem chorób o pewnej wspólnej manifestacji klinicznej [94].

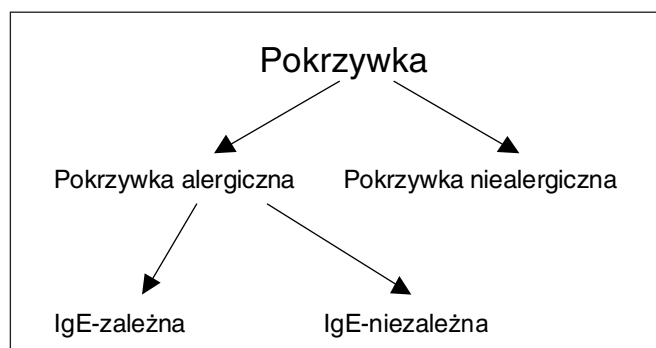
Proponujemy używać terminu **zespół atopowego wyprysku/zapalenia skóry – ZAZS** (*the atopic eczema/dermatitis syndrome – AEDS*), aby określić to co obecnie jest określane mianem „atopowego wyprysku/atopowego zapalenia skóry” (*atopic eczema/dermatitis*).

**Alergiczny ZAZS** będzie obejmować przypadki związane z IgE, to jest przypadki „atopowego zapalenia skóry” wg jednego z kryteriów Hanifina i Rajki: „wywiad rodzinny lub równoczesne pojawianie się objawów atopii” [75]. Jeżeli mamy do czynienia z dobrze określonymi mechanizmami immunologicznymi, także należy używać pojęcia **ZAZS związany z IgE**. Ponieważ niewiele wiadomo na temat udziału IgE w wyzwaniu choroby, tymczasowo używamy słowa „związany”. Następna podgrupa wiąże się z zaangażowaniem mechanizmów komórkowych [33]. U pacjentów tych stwierdza się dodatnie wyniki testów płatkowych dla alergenów wziewnych i pokarmowych lub obecność alergenowo-swoistych limfocytów T w krwi obwodowej lub bioptatach skóry, przy braku swoistych przeciwciał klasy IgE przeciw tym alergenom. W tym przypadku wskazane jest używanie terminu **ZAZS związany z limfocytami T**. Pojęcie „wewnętrzny wariant AEDS” powinien zostać zastąpiony terminem **niealergiczny ZAZS**. Być może w przyszłości wszystkie powyższe grupy zostaną lepiej zdefiniowane poprzez dokładniejszą charakterystykę immunologiczną – podobnie jak stało się w przypadku klasyfikacji cho-

rób pęcherzowych skóry, które podzielono ze względu na obraz mikroskopowy zmian.

## 7.2 Pokrzywka

„Ostra pokrzywka” może charakteryzować się gwałtowną dynamiką pojawiania i zanikania zmian oraz towarzyszy jej nasilony świąd. Proponujemy termin **pokrzywka alergiczna** dla określenia pokrzywki związanej z mechanizmami immunologicznymi. Jeżeli zaangażowany jest mechanizm IgE zależny – wskazane jest używanie pojęcia **pokrzywka IgE-zależna** (ryc. 7). „Pokrzywka przewlekła” powinna być określana mianem **pokrzywki niealergicznej** do czasu udowodnienia jej immunologicznego podłoża. Niekiedy pokrzywka IgE-zależna może rozwinąć się na skutek miejscowego kontaktu z alergenem, np. po kontakcie z lateksem u osób uczulonych [72,85] lub po polizaniu przez psa osoby uczulonej na antygeny psa. Tak więc terminem używanym powinien być **kontaktowa pokrzywka alergiczna – IgE-zależna lub nie-zależna**, lub **kontaktowa pokrzywka niealergiczna** w przypadku nie udowodnionego podłoża immunologicznego.



Ryc. 7.

## 7.3 Wyprysk kontaktowy/kontaktowe zapalenie skóry

Termin **wyprysk kontaktowy/kontaktowe zapalenie skóry** opisuje skórne reakcje nadwrażliwości pojawiające się w określonych okolicznościach po bliskim kontakcie z drobnocząsteczkowymi związkami chemicznymi lub czynnikami drażniącymi. Jeżeli reakcje te są związane z mechanizmami immunologicznymi – głównie komórkowymi (Th1), powinny być nazywane alergicznym wypryskiem kontaktowym zapaleniem skóry. Jeżeli nie stwierdza się podłoża immunologicznego zmian – najlepszym określeniem jest **podrażnieniowy/toksyczny wyprysk kontaktowy**.

Jedną z postaci wyprysku kontaktowego jest **zapalenie kontaktowe skóry wywołane kontaktem z białkami**, jest ona prawdopodobnie związana z przeciwciałami IgE i wywołana resorpcją białek przez uszkodzoną skórę. W tym przypadku możemy używać terminu **alergiczny białkowy wyprysk/zapalenie skóry lub kontaktowy wyprysk/zapalenie skóry związane z IgE**. Zwykle jest to choroba zawodowa wywołana np. ekspozycją na osocze wołowe u rzeźników lub mąkę u piekarzy [34,103].



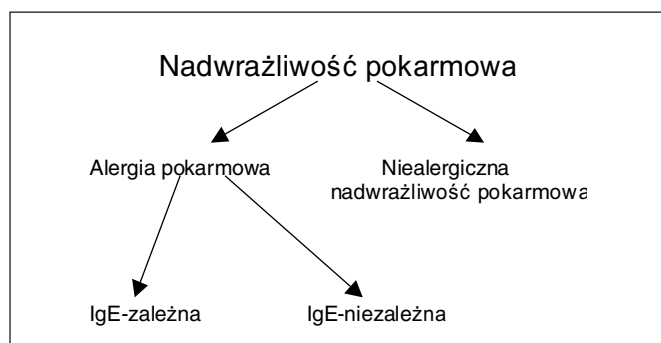
## 8. Reakcje na pokarmy, leki i jady

Bywają sytuacje, w których klasyfikacja oparta na lokalizacji narządowej zmiany bywa nieadekwatna. Niektóre alergeny powodują reakcje nadwrażliwości, które trudno włączyć do którejś z grup klasyfikacji. Główną przyczyną jest pojawianie się różnorodnych objawów ze strony różnych układów na skutek ekspozycji na duże dawki alergenu (miligramy do gramów) poprzez błony śluzowe – tak jak ma to miejsce w przypadku pokarmów i leków, lub też poprzez wstrzyknięcie jadów owadów błonkoskrzydłych lub leków. U osób nie wykazujących uprzednio tendencji do rozwijania gwałtownych reakcji IgE-zależnych, mogą się one rozwijać po powtarzającej się stymulacji dużymi dawkami alergenu. Objawy kliniczne obejmują całe spektrum zmian, od miejscowych do uogólnionych, takich jak wstrząs anafilaktyczny.

U osób z pyłkownicą objawy mogą wystąpić po ekspozycji na niektóre alergeny pokarmowe, wykazujące podobieństwo strukturalne do alergenów pyłków. Można podać kilka przykładów takich reakcji krzyżowych [23,45,65] np. pomiędzy alergenami pyłków brzozy i jabłka lub orzechów [23,104] lub też pomiędzy alergenami bylicy pospolitej i selera [9,100]. Dlatego też, te alergie pokarmowe mogą manifestować się w innych narządach, co nie usprawiedliwia rozpoznania anafilaksji (patrz poniżej).

### 8.1 Alergia pokarmowa

Proponujemy, aby niepożądane reakcje po spożyciu pokarmów nazywać **nadwrażliwością na pokarm** (ryc. 8). Jeżeli mamy do czynienia z mechanizmami immunologicznymi należy używać pojęcia **alergia pokarmowa**, lub **IgE-zależna alergologia pokarmowa** – dla podkreślenia roli IgE. Wszystkie pozostałe reakcje, poprzednio nazywane nietolerancją pokarmową, należy nazywać „niealergiczną nadwrażliwością na pokarm” [17,65]. Ciężkie, uogólnione alergiczne reakcje należy sklasyfikować jako anafilaksję (patrz poniżej).

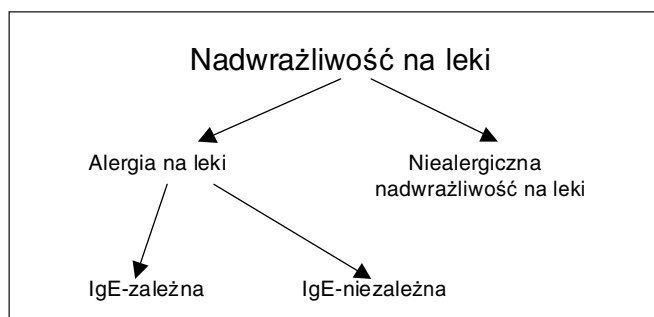


Ryc. 8.

### 8.2 Alergia na leki

Ubożne objawy polekowe o charakterze omawianym w poniższym raporcie winny być nazywane **nadwrażliwością na leki** (ryc. 9). Jeżeli udowodniono me-

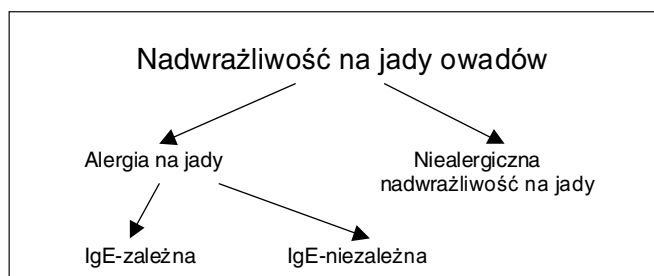
chanizm immunologiczny związany bądź to z przeciwciałami bądź z komórkami, reakcje te powinny być nazywane **alergią na leki**. Dodanie przymiotnika **natychmiastowy, późny** lub **opóźniony** może pomóc opisać kinetykę występowania objawów oraz wskazać prawdopodobny patomechanizm – zależny od IgE lub limfocytów [71]. Dla podkreślenia udziału IgE możemy nazywać te reakcje **alergiami IgE-zależnymi**. Wszystkie pozostałe reakcje należy określać mianem **niealergicznym nadwrażliwości na leki**. Reakcje te mogą wynikać, np. z niedoboru G6PD lub z nieznanymi patomechanizmami. Dodatni wynik testu śródskórnego lub słabo-dodatni wynik testu naskórkowego (< 3 mm) nie jest obiektywnym ani wystarczającym dowodem na rolę reakcji immunologicznej, np. przez analogię do bezpośredniego uwalniania mediatorów przez niektóre neuropeptydy i zasadowe stymulatory komórek tucznych np. cząsteczkę 48/80 [18] – i nie powinny być akceptowane jako jedyny dowód możliwego mechanizmu immunologicznego.



Ryc. 9.

### 8.3 Alergia na jady owadów

Tak, jak w przypadku leków, osoby uzależnione przez owady błonkoskrzydłe są ekspozowane na wysokie dawki [58] – to jest kilka mikrogramów alergenu, ilości porównywalnej do rocznej dawki wdychanego pyłku. Jest to prawdopodobnie przyczyną, dla której częstość występowania atopii jest taka sama w grupie pacjentów z uczuleniem na jady, jak w pozostałej populacji [14]. Proponujemy, aby każdą **nadwrażliwość na jady** (ryc. 10), w której uczestniczą mechanizmy immunologiczne nazywać **alergią**, np. **alergią na jad pszczoły**. Aby podkreślić rolę IgE można używać nazwy **IgE-zależna alergologia na jady**. Pojęcie **niealergiczną nadwrażliwość na jady** powinno być używane w przypadku reakcji innego typu.



Ryc. 10.

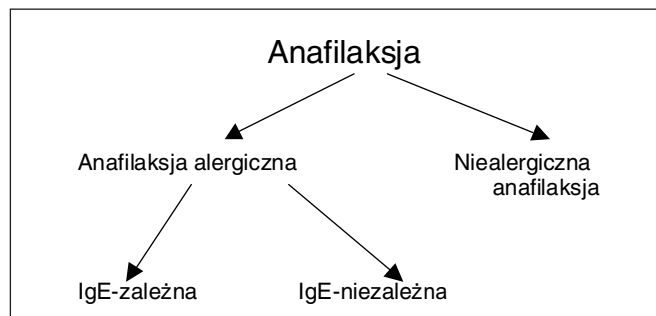
## 9. Anafilaksja

Termin „anafilaksja” jest stosowany w różnych regionach dla opisu odmiennych obrazów klinicznych i mechanizmów immunologicznych. Niektórzy lekarze ograniczają użycie słowa „anafilaksja” do reakcji, w których można stwierdzić krytyczny spadek ciśnienia – wstrząsu anafilaktycznego mediowanego przez IgE. Niektórzy rozszerzają to pojęcie na ciężkie, zagrażające życiu postacię skurczu oskrzeli. Natomiast inni lekarze opisują tym terminem inne uogólnione lub systemowe reakcje, nawet pod nieobecność spadku ciśnienia i skurczu oskrzeli. Proponujemy poniższą definicję

**Anafilaksja jest to ciężka, zagrażająca życiu, uogólniona lub systemowa reakcja nadwrażliwości.**

Zazwyczaj reakcja ta rozwija się stopniowo, zwykle zaczyna się świądem dziąseł, gardła, dłoni i podeszew oraz miejscową pokrzywką, następnie obejmuje liczne narządy, najczęściej towarzyszą jej objawy napadu astmatycznego oraz spadek ciśnienia i wstrząs. Niemniej obecność spadku ciśnienia i skurczu oskrzeli nie jest konieczna do rozpoznania anafilaksji.

Termin **alergiczna anafilaksja** (ryc. 11) powinien być stosowany w przypadku, w którym istotną rolę odgrywa-



Ryc. 11.

ją mechanizmy immunologiczne np. kompleksy immunologiczne IgG, mechanizmy związane z dopełniaczem i limfocytami – lub jeśli niejasna jest rola IgE. IgE-zależne reakcje anafilaktyczne jak np. anafilaksja wywołana orzeszkami ziemnymi lub użądleniem przez owada mogą być nazywane **anafilaksją IgE-zależną**. Wszelkie inne postaci anafilaksji należy określać mianem anafilaksji niealergiczej. Należy natomiast unikać terminu reakcja anafilaktoidalna.

Thumaczyła: lek. med. Anna Makowska

## Piśmiennictwo

- Aalberse RC, van Ree R. Crossreactive carbohydrate determinants. Clin Rev Allergy Immunol 1997; 15: 375-387.
- Aalberse RC, Akkerdaas JH, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. Allergy 2001; 56: 478-490.
- Aas K. The biochemical and immunological basis of bronchial asthma. Charles C Thomas, 1972.
- Abelson MB, editor. Allergic diseases of the eye. WB Saunders, 2000.
- Adkiss CA, Adkiss M, Simon D i wsp. T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. J Invest Dermatol 1999; 113: 628-634.
- Amin K, Rinne J, Haahtela T i wsp. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 249-257.
- Axelsson IGK, Johansson SGO, Zetterström O. Occupational allergy to weeping fig in plant keepers. Allergy 1987; 42: 161-167.
- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 607-614.
- Ballmer-Weber B, Vieths S, Lüttkopf D i wsp. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 373-378.
- Barnes KC. Atopy and asthma genes – where do we stand? Allergy 2000; 55: 803-817.
- Baur X, Posch A. Characterized allergens causing baker's asthma. Allergy 1998; 53: 562-566.
- Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SGO i wsp. Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulin. Bull World Health Organ 1968; 38: 151-152.
- Besnier ME. Première note et observations préliminaires pour servir d'introduction à l'étude des prurigos diathésiques (dermatites multiformes prurigineuses chroniques exacerbantes et paroxystiques, du type prurigo de Hebra). Ann Dermatol Syph (Paris) 1982; 3: 634-648.
- Birnbaum J, Vervloet D, Charpin D. Atopy and systemic reactions to Hymenoptera stings. Allergy Proc 1994; 15: 49-52.
- Brocq L. Quelques aperçus sur les dermatoses prurigineuses et sur les anciens lichens. Ann Dermatol Syph (Paris) 1982; 3: 1100-1117.
- Bruijnzeel P, Hamelink M, Prins J i wsp. Immunological aspects of extrinsic and intrinsic asthma. Agents Actions Suppl 1989; 28: 233-238.
- Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C i wsp. Adverse reactions to food. Position paper. Allergy 1995; 50: 623-635.
- Church MK, El-Lati S, Caulfield JP. Neuropeptide-induced secretion from human skin mast cells. Int Arch Allergy Appl Immunol 1991; 94: 310-318.
- Coca AF. Familial non-reaginic food allergy. Springfield: Thomas, 1953.
- Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J Immunol 1923; 8: 163-182.
- Coca AF, Grove EF. Studies in hypersensitiveness. XIII. A study of the atopic reagins. J Immunol 1925; 10: 445-464.
- Dukor P, Kallós P, Schlumberger HD, West GB, editors. w: PAR pseudo-allergic reactions. Involvement of drugs and chemicals. Vol. I. Genetic aspects and anaphylactoid reactions. Basel: Karger, 1980.
- Eriksson NE. Food sensitivity reported by patients with asthma and hay fever. A relationship between food sensitivity and birch pollen-allergy and between food sensitivity and acetylsalicylic acid intolerance. Allergy 1978; 33: 189-196.

24. Fötisch K, Altmann F, Haustein D, Vieths S. Involvement of carbohydrate epitopes in the IgE response of celery-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 30-42.
25. Gell PGH, Coombs RRA. Clinical aspects of immunology. 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1968: 575-596.
26. Gerrard JW, Heiner DC, Ko CG i wsp. Immunoglobulin levels in smokers and non-smokers. *Ann Allergy* 1980; 44: 261-262.
27. Gots RE, Hamosh TD, Flamm WG i wsp. Multiple chemical sensitivities: a symposium on the state of the science. *Regul Toxicol Pharmacol* 1993; 18: 61-78.
28. Haahtela T, Heiskala M, Suoniemi I. Allergic disorders and immediate skin test reactivity in Finnish adolescents. *Allergy* 1980; 35: 433-441.
29. Halstensen TS, Brandtzaeg P. Activated T lymphocytes in the celiac lesion: non-proliferative activation (CD25) of CD4 + alpha/beta cells in the lamina propria and proliferation (Ki-67) of alpha/beta and gamma/delta cells in the epithelium. *Eur J Immunol* 1993; 23: 505-510.
30. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980; 92: 44-47.
31. Hattevig G, Kjellman B, Johansson SGO, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. *Clin Allergy* 1984; 14: 551-559.
32. Hedin H, Richter W, Ring J. Dextran-induced anaphylactoid reactions in man. Role of dextran reactive antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976; 52: 145-159.
33. Herz U, Bunikowski R, Renz H. Role of T cells in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 179-190.
34. Hjort N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 28-42.
35. Hoffman DR, Yamamoto FY, Geller B, Haddid Z. Specific IgE antibodies in atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 55: 256-267.
36. Hogarth-Scott RS, Johansson SGO, Bennich H. Antibodies to *Toxocara* in the sera of visceral larva migrans patients: the significance of raised levels of IgE. *Clin Exp Immunol* 1969; 5: 619-625.
37. Holt PG, Jones CA. The immunology of fetuses and infants. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* 2000; 55: 688-697.
38. Humbert M, Menz G, Ying S i wsp. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20: 528-533.
39. Husby S. Dietary antigens: uptake and humoral immunity in man. *APMIS Suppl* 1988; 1: 1-40.
40. Iliev D, Wüthrich B. Conjunctivitis to thimerosal mistaken as hay fever. *Allergy* 1998; 53: 333-334.
41. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with  $\gamma$ E-globulin antibody. *J Immunol* 1966; 97: 840.
42. Johansson SGO. Serum IgND levels in healthy children and adults. *Int Arch Allergy* 1968; 34: 1-8.
43. Johansson SGO, Mellbin T, Vahlquist B. Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). *Lancet* 1968; 25: 1118-1121.
44. Johansson SGO. Unpublished observation, 2001.
45. Juhlin-Dannfeldt C. On the significance of exposure and provocation tests in allergic diagnostics. *Acta Med Scand* 1946; 130 Suppl 206: 320-327.
46. Juhlin L, Johansson SGO, Bennich H i wsp. Immunoglobulin E in dermatoses: levels in atopic dermatitis and urticaria. *Arch Dermatol* 1969; 100: 12-16.
47. Karol MH, Ioset HH, Alarie YC. Toluyl-specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to toluene diisocyanate. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978; 39: 454-458.
48. Kiviloog J, Irnell L, Eklund G. The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in smokers and non-smokers in a representative local Swedish population. *Scand J Respir Dis* 1974; 55: 262-269.
49. Kjellman N-IM. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 465-471.
50. Kondo N, Agata H, Fkutomi O i wsp. Lymphocyte responses to food antigens in patients with atopic dermatitis who are sensitive to foods. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 253-260.
51. Kägi MK, Wüthrich B, Montano E i wsp. Differential cytokine profiles in peripheral blood lymphocyte supernatants and skin biopsies from patients with different forms of atopic dermatitis, psoriasis and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104: 332-340.
52. Laitinen T, Daly MJ, Rioux JD i wsp. A susceptibility locus for asthma – related traits on chromosome 7 revealed by genome-wide scan in a founder population. *Nat Genet* 2001; 28: 87-91.
53. Leung DY, Harbeck R, Bina P i wsp. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1993; 92: 1374-1380.
54. Lidén S. Sensitivity to electricity – a newcomer among environmental epidemics. *Allergy* 1996; 51: 519-544.
55. Lübke J, Wüthrich B. Amalgamallergie und Amalgamkontroverse. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 661-665.
56. Lüttkopf D, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B i wsp. Celery allergens in patients with positive double-blind placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 390-399.
57. Marsh DG. Allergens. w: Sela M, editor. The antigens. New York: Academic Press 1975: 271-359.
58. Müller UR. Insect sting allergy. Clinical pictures, diagnosis and treatment. Gustav Stuttgart: Fischer 1990.
59. Müller UR. New developments in the diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 447-453.
60. Musgrove K, Morgan JK. Infantile eczema: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol* 1967; 95: 365-372.
61. Mygind N, Dahl R, Pedersen S i wsp. Essential allergy. 2nd ed. Blackwell Science 1996.
62. Nickel R, Kulig M, Forster J i wsp. Sensitisation to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitisation to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 613-617.
63. Nordbring F, Johansson SGO. IgM in cytomegalovirus mononucleosis. *Scand J Infect Dis* 1971; 3: 87-90.
64. Ogawa M, Berger PA, McIntyre OR i wsp. IgE in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1971; 103: 575-580.
65. Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U i wsp. Controversial aspects of adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1999; 55: 27-45.
66. Osterman K, Zetterström O, Johansson SGO. Coffee worker's allergy. *Allergy* 1982; 37: 313-322.
67. Parish WE. Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet* 1970; 2: 791.

68. Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM i wsp. ABPA natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med* 1986; 146: 916-921.
69. Pepys J. Atopy. In: Gill PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, editors. *Clinical aspects of immunology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific 1975: 877-902.
70. Pepys J. „Atopy“: a study in definition [Editorial]. *Allergy* 1994; 49: 397-399.
71. Pichler WJ, Schnyder B, Zanni MP i wsp. Role of T cells in drug allergies. *Allergy* 1998; 53: 225-232.
72. Poley GE, Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1054-1062.
73. Prausnitz C, Küstner H. Studien über die Überempfindlichkeit. *Zentralbl Bakt Parasits Infect I Abt Orig* 1921; 86: 160-169.
74. Quirce S, Sastre J. Occupational asthma. *Allergy* 1998; 53: 633-641.
75. Rajka G. Atopic dermatitis. WB Saunders, 1975.
76. Ringdén O, Persson U, Johansson SGO i wsp. Markedly elevated serum IgE levels following allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1983; 61: 1190-1195.
77. Rosenberg EB, Whalen GE, Bennich H, Johansson SGO. Increased circulating IgE in a new parasitic disease – human intestinal capillariasis. *N Engl J Med* 1970; 283: 1148-1149.
78. Schmid P, Stöger P, Wüthrich B. Severe isolated allergy to *Ficus benjamina* after bedroom exposure. *Allergy* 1993; 48: 466-467.
79. Schmid (-Grendelmeier) P, Simon D, Simon H-U i wsp. Epidemiology, clinical features and immunology of the „intrinsic“ (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841-849.
80. Schnyder UW. Neurodermitis – Asthma – Rhinitis. Eine genetisch-allergologische Studie. *Int Arch Allergy* 1960; 178 (Suppl): 1-106.
81. Schwartz M. Heredity in bronchial asthma: a clinical and genetic study of 191 asthma probands and 50 probands with baker's asthma. *Acta Allergol* 1952; 5 Suppl 2.
82. Stanworth DR, Humphrey JH, Bennich H, Johansson SGO. Specific inhibition of the Prausnitz-Kustner reaction by an atypical human myeloma protein. *Lancet* 1967; ii: 330-332.
83. Stiffler WC. A 21-year follow-up of infantile eczema. *J Pediatr* 1965; 66: 166-169.
84. Szczeklik A. Mechanisms of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52: 619-619.
85. Turjanmaa K, Alenius H, Makinen-Kiljunen S i wsp. Natural rubber latex allergy. *Allergy* 1996; 51: 593-602.
86. Valenta R, Maurer D, Steiner R i wsp. Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 203-208.
87. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511-1514.
88. Wahn U, Lau S, Bergmann R i wsp. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitisation during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-769.
89. Walker C, Kägi MK, Ingold P i wsp. Atopic dermatitis: correlation of peripheral blood T cell activation, eosinophilia and serum factors with clinical severity. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 45-154.
90. Weissenbach T, Wüthrich B, Weihe WH. Labortier-Allergie. Eine epidemiologische, allergologische Studie bei Labortier-exponierten Personen. *Schweiz Med Wochenschr* 1988; 118: 930-938.
91. Werfel T, Ahlers G, Schmidt P i wsp. Detection of a kappa-casein-specific lymphocyte response in milk-responsive atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1380-1386.
92. Williams HC, editor. *What is atopic dermatitis and how should it be defined in epidemiological studies?* Cambridge University Press, 2000.
93. Wise F, Sulzberger MB. Footnote on problem of eczema, neurodermatitis and lichenification. w: Wise F, Sulzberger MB, editors. *The 1933 Year Book of Dermatology and Syphilology*. Chicago: Year Book Publishers 1993: 38-39.
94. Wollenber A, Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55: 205-213.
95. Wüthrich B, Schwarz-Speck M. Asthma bronchiale nach beruflicher Exposition mit proteolytischen Enzymen (*Bacillus subtilis*-Proteasen). *Schweiz Med Wochenschr* 1970; 100: 1908-1914.
96. Wüthrich B. Allergen-spezifische IgE im Radio-Allergo-Sorbens-Test bei Neurodermitis. *Hautarzt* 1974; 25: 603-605.
97. Wüthrich B, Gilliet F, Hitzig WH. Pollinosis als Überempfindlichkeit vom Spättyp. *Schweiz Med Wochenschr* 1974; 104: 534-539.
98. Wüthrich B. Zur Immunpathologie der Neurodermitis constitutionalis. Eine klinisch-immunologische Studie mit besonderer Berücksichtigung der Immunglobuline E und der spezifischen Reagine im zeitlichen Verlauf. Bern: Hans Huber 1975: 92-124.
99. Wüthrich B. Serum IgE in atopic dermatitis. Relationship to severity of cutaneous involvement and course of diseases as well as coexistence of atopic respiratory diseases. *Clin Allergy* 1978; 8: 241-248.
100. Wüthrich B, Stager J, Johansson SGO. Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy* 1990; 45: 566-571.
101. Wüthrich B, Baur X. Backmittel, insbesondere Alpha-Amylase, als berufliche Inhalationsallergene in der Backwarenindustrie. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 446-450.
102. Wüthrich B. Minimal forms of atopic eczema. w: Ruzicka T, Ring J, Przybilla B, editors. *Handbook of atopic eczema*. Berlin: Springer 1991: 46-53.
103. Wüthrich B. Protein contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 332-333.
104. Wüthrich B, Straumann F. Pollen cross-reactivity. Can we establish a link between the in vitro results and the clinical situation? *Allergy* 1997; 52: 1187-1193.
105. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 464-470.
106. Ohman S, Johansson SGO, Juhlin L. Immunoglobulins in atopic dermatitis. *Proceedings of the VIII European Congress of Allergology* 1971. *Excerpta Medica International Congress Series*, 251: 119-126.
107. Ohman S, Johansson SGO. Allergen-specific IgE in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stock)* 1974; 55: 283-290.