

Zmodyfikowana terminologia alergologiczna: raport Komitetu ds. Nazewnictwa Światowej Organizacji Alergii, październik 2003

Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003

S.G.O. JOHANSSON^{1/}, THOMAS BIEBER, RONALD DAHL, PETER S. FRIEDMANN, BOBBY Q. LANIER, RICHARD F. LOCKEY, CASSIM MOTALA, JOSE A. ORTEGA MARTELL, THOMAS A. E. PLATTS-MILLS, JOHANNES RING, FRANK THIEN, PAUL VAN CAUWENBERGE, HYWEL C. WILLIAMS

^{1/} Department of Medicine, Unit of Clinical Immunology and Allergy, Karolinska University Hospital, L2:04, S-171 76 Stockholm, Sweden

Terminologia zaproponowana w październiku 2003 roku w raporcie Komitetu ds. Nazewnictwa Światowej Organizacji Alergii jest uaktualnieniem terminologii zawartej w raporcie „Zmodyfikowana terminologia alergologiczna” Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, opublikowanym w 2001 roku. Proponowane nazewnictwo oparte jest na mechanizmach inicjujących i uczestniczących w reakcji alergicznej i może być stosowane niezależnie od organu objętego procesem chorobowym czy grupy wiekowej. Ponieważ wiedza na temat przyczyn i mechanizmów jest coraz szersza, prawdopodobnie poniższa terminologia będzie wymagała kolejnych modyfikacji.

Alergia Astma Immunologia, 2004, 9(2), 55-60

Słowa kluczowe: terminologia, alergia, nadwrażliwość, IgE, atopia, astma, zapalenie skóry, wyprysk, nieżyt nosa, anafilaksja

The nomenclature proposed in the October 2003 report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization is an update of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Revised Nomenclature for Allergy Position Statement published in 2001. The nomenclature can be used independently of target organ or patient age group and is based on the mechanisms that initiate and mediate allergic reactions. It is assumed that as knowledge about basic causes and mechanisms improves, the nomenclature will need further review.

Alergia Astma Immunologia, 2004, 9(2), 55-60

Key words: nomenclature, allergy, hypersensitivity, IgE, atopy, asthma, dermatitis, eczema, rhinitis, anaphylaxis

Terminologia stosowana w opisie alergicznych i niealergicznych reakcji jest myląca. Bez zrozumienia i ścisłego stosowania terminów definiujących choroby alergiczne, ani badania naukowe, ani opieka nad pacjentem nie mogą być optymalne. W późnych latach 90., Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) powołała grupę ekspertów, której zadaniem była standaryzacja terminologii alergologicznej. Raport tej grupy, opublikowany w 2001 roku jako oficjalny dokument EAACI pod tytułem „Zmodyfikowana terminologia alergologiczna” zyskał międzynarodowe uznanie. Obecnie dostępny jest w pełnej lub skróconej formie w ponad 10 językach.

Na stronach internetowych EAACI znajduje się słownik słów kluczowych przetłumaczony na 24 języki.

Światowa Organizacja Astmy (WAO)-IAACI wykonywała poprawione nazewnictwo w internetowych materiałach edukacyjnych oraz we wspólnym projekcie WAO i WHO Prewencja Alergii i Astmy. Przed rozpoczęciem promowania na świecie nowego nazewnictwa, WAO stworzyła Komitet ds. Nazewnictwa w celu zrewidowania zmodyfikowanej terminologii EAACI i przedstawienia ogólnie akceptowanego nazewnictwa alergologicznego. Głównym celem Komitetu była poprawa komunikacji w dziedzinie alergii. Szczególną uwagę zwrócono na prowizoryczne określenia niektórych alergicznych chorób skóry, wprowadzone w „Zmodyfikowanej terminologii alergologicznej”. W celu dokładniejszego zapoznania z nazewnictwem EAACI, odsyłamy do dokumentu EAACI [1]. Mamy

nadzieję, że poniższe podsumowanie będzie akceptowane i wykorzystywane nie tylko przez lekarzy i osoby związane z opieką zdrowotną, ale także przez pacjentów i inne osoby zainteresowane problemami alergii.

Pojęcia ogólne

Poprawione nazewnictwo zaproponowane przez EAACI skupia się na mechanizmach, zwykle zapalnych, które inicjują proces chorobowy i wywołują objawy choroby alergicznej. Ponieważ bardzo często podobne typy zapalenia i manifestacje kliniczne mogą być zapoczątkowane przez różne mechanizmy, istotne jest więc ich zrozumienie przez badacza, lekarza, czy pacjenta. Niezrozumienie może prowadzić do wyciągnięcia nieprawidłowych wniosków, udzielania niewłaściwych porad dotyczących zapobiegania oraz do braku skuteczności stosowanego leczenia.

Pojęcie nadwrażliwość (*hypersensitivity*) powinno być wykorzystywane do opisu obiektywnie powtarzalnych objawów zainicjowanych przez ekspozycję na określony bodziec obecny w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby. Użycie pojęcia „wrażliwość” (*sensitivity*) jest dopuszczalne w pewnych określonych okolicznościach. W konsekwencji tej ścisłej definicji, jednostki zaliczane do tzw. medycyny środowiskowej, takie jak ogólna nadwrażliwość na (wszystkie) leki, wrażliwość na chemikalia [2] oraz wielobjawowe reakcje wywołane np. wypełnieniami amalgamatowymi [3] i falami elektrycznymi [4] nie spełniają wszystkich kryteriów, tak więc nie mogą być nazywane nadwrażliwością.

Alergia jest reakcją nadwrażliwości zapoczątkowaną przez swoiste mechanizmy immunologiczne. Jeżeli można udowodnić inny mechanizm, jak np. w nadwrażliwości na aspirynę [5], powinno się używać terminu „nadwrażliwość niealergiczna”.

Alergia może być mediowana przez przeciwciała lub komórki. U większości pacjentów z objawami alergicznymi ze strony błon śluzowych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, przeciwciała te należą do izotypu IgE, a pacjenci ci cierpią na alergię IgE-zależną. IgE w tym kontekście odnosi się do przeciwciał klasy IgE swoistych dla alergenu. Ponieważ nieznana jest aktywność biologiczna cząstek IgE poza funkcją przeciwciał, nie można diagnozować alergii na podstawie podwyższonego całkowitego poziomu IgE określanego jako IgE całkowite lub na podstawie obecności IgE na powierzchni komórki. Wydaje się możliwe, że w bardziej przewlekłych, zaawansowanych formach choroby zapoczątkowanej przez przeciwciała IgE, reakcja immunologiczna powodująca objawy jest zdominowana przez swoiste alergenowo limfocyty. Ze względu na nadreaktywność związaną z zapaleniem alergicznym, objawy alergii mogą być wywołane lub zaostrome przez czynniki nieimmunologiczne, takie jak

infekcja, czynniki drażniące, wysiłek fizyczny itd. Umiarkowane poziomy przeciwciał IgE przeciw antygenowi lub dodatni test stymulacji limfocytów ze średnimi do wysokich ($>1 \mu\text{g/mL}$) stężeniami alergenów nie koniecznie są oznakami choroby alergicznej.

W grupie alergii IgE-niezależnej, zapalenie może być mediowane przez alergenowo-swoiste limfocyty, jak w kontaktowym zapaleniu skóry lub przez przeciwciała klasy IgG, jak w anafilaksji wywołanej kompleksami immunologicznymi zawierającymi dekstran [6] oraz w klasycznej, rzadko występującej chorobie posurowiczej, co pozwala na użycie terminu alergia [7]. Zarówno przeciwciała IgE jak i IgG odgrywają rolę w patogenezie alergicznej oskrzelowo-płucnej aspergillozy [8]. Przeciwciała IgG swoiste dla antygenów środowiskowych są często wykrywane, ale nie powodują objawów choroby. Niemniej, po przewlekłym narażeniu na wysokie stężenia pewnych materiałów zawierających białka np. pochodzących z termofilnego szczepu *Actinomyces* i pewnych pleśni (płuco farmera) [9] i odchodów ptasich (płuco hodowcy ptaków) mogą pojawić się objawy zapalenia pęcherzyków płucnych lub alergiczne zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych [10]. W opisie tych chorób należy stosować termin „alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych”.

Atopia oznacza osobniczą lub rodzinną tendencję, zwykle występującą w wieku dziecięcym lub dorastania, do rozwoju uczulenia i produkcji przeciwciał IgE w odpowiedzi na zwykłą ekspozycję na alergeny zwykle białkowe. W konsekwencji u osób tych mogą się rozwinąć typowe objawy, takie jak astma, nieżyt nosa i spojówek lub wyprysk. Pojęcie atopia powinno być zarezerwowane do opisu genetycznej predyspozycji do rozwoju uczulenia IgE-zależnego na alergeny powszechnie występujące w środowisku, na które narażony jest każdy, ale na które ekspozycja u większości osób nie wywołuje przedłużonej odpowiedzi IgE. Tak więc atopia jest klinicznym opisem osoby odpowiadającej na antygen wysoką produkcją IgE. Termin atopia nie może być używany dopóki nie zostanie udowodnione uczulenie IgE-zależne poprzez wykrycie IgE w surowicy lub za pomocą dodatnich testów skórnych. Objawy alergiczne występujące u osoby z atopią można określić jako atopowe, np. atopowy nieżyt nosa. Dodatkne testy skórne lub obecność IgE w surowicy swoistych dla mniej powszechnie występujących alergenów, zwłaszcza w związku z większą ekspozycją lub gdy ekspozycja nie ma miejsca przez błony śluzowe, nie są kryterium diagnostycznym atopii. Typowym przykładem jest alergia na jad owadów błonkoskrzydłych i większość alergii na leki. Pacjenci ci powinni być określani jako osoby z dodatnimi wynikami testów skórnych lub IgE uczuleni z udziałem IgE.

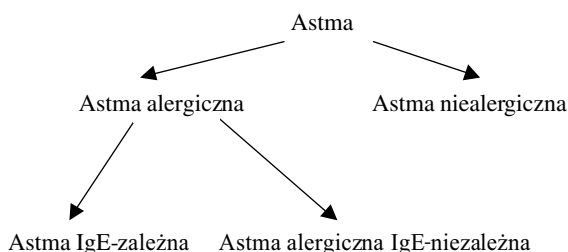
Antygen wywołujący chorobę alergiczną nazywamy alergenem. Dokładne określenia antygenów dostępne są na stronach internetowych dotyczących alergenów [11].

Immunoterapia alergenowa lub szczepienia [12], które są swoistą alergenową modyfikacją układu immunologicznego, powinny być określane jako immunoterapia swoista-alergenowa. Wstrzyknięcie monoklonalnych przeciwciał anty IgE [13] może być określane jako immunoterapia anty-IgE.

Choroby alergiczne

Astma

Astma [14] wywołana przez reakcje immunologiczne powinna być określana astmą alergiczną (ryc. 1). W większości przypadków zapoczątkowana jest przez przeciwciała klasy IgE, i jeżeli chce się podkreślić ten fakt, można używać pojęcia „astma alergiczna IgE-zależna”. Rola innych mechanizmów immunologicznych inicjujących zapalenie związane z astmą alergiczną wymaga dalszych wyjaśnień. 80% astmy wieku dziecięcego [15,16] i ponad 50% astmy u ludzi dorosłych ma podłoże alergiczne. Mechanizmy wywołujące astmę niealergiczną nie są dobrze zdefiniowane, chociaż zmiany zapalne obserwowane w obu postaciach choroby są podobne. Częstość występowania astmy alergicznnej wzrasta [17] wraz ze wzrostem częstości zachorowań na alergię.



Ryc 1. Astma alergiczna i niealergiczna. Podgrupa pacjentów z astmą alergiczną IgE-niezależną jest prawdopodobnie bardzo nieliczna

Nieżyt nosa

Jeżeli objawy nadwrażliwości ze strony błony śluzowej nosa, takie jak świąd, kichanie, nasilona wydzielina i blokada nosa związane są z mechanizmami immunologicznymi powinny być określane mianem alergicznego nieżyty nosa. Ponieważ w większości przypadków związane są z przeciwciałami klasy IgE powinny być nazywane „IgE zależnym alergicznym nieżytem nosa”. Jeżeli objawy występują sezonowo np. w pyłkowicy, właściwym terminem jest sezonowy alergiczny nieżyt nosa. Światowa Organizacja Zdrowia w dokumencie ARIA zaproponowała nową klasyfikację alergicznego nieżyty nosa opartą na czasie trwania i ciężkości objawów [18]. Tak więc przymiotniki sporadyczny i przewlekły opisują czas trwania, a lekki, umiarkowany i ciężki określają wpływ objawów na sen, pracę i inne aktywności życiowe pacjenta.

Wszelkie inne różnorodne postaci nieżyty nosa należy określać pojęciem niealergicznego nieżyty nosa.

Zapalenie spojówek

IgE-zależne alergiczne zapalenie spojówek zwykle towarzyszy alergicznemu nieżyty nosa, tak więc powinno się używać pojęcia alergicznego nieżyty nosa i spojówek. Oprócz IgE-zależnego zapalenia spojówek występuje również kontaktowe zapalenie spojówek związane z limfocytami Th1 [19]. Niealergiczne zapalenie spojówek często towarzyszy niealergicznemu nieżyty nosa. Związek pomiędzy alergicznym i niealergicznym zapaleniem spojówek i atopowym zapaleniem rogówki i spojówek i brodawkowym zapaleniem rogówki i spojówki [20] wymaga dalszych badań.

Zapalenie skóry

Pojęciem-parasolem dla miejscowych stanów zapalnych skóry powinno być zapalenie skóry (*dermatitis*) (ryc. 2).



Ryc 2. Uzgodnione pojęcie nadrzędne „zapalenie skóry”, „wyprysk” zastępuje przejściowy termin „atopowego wyprysku/zapalenia skóry” (*atopic eczema/dermatitis syndrome*). Wyprysk atopowy oznacza wyprysk u osoby atopowej

Wyprysk

Proponuje się, żeby pojęcie wyprysku (*eczema*) zastąpiło termin zespół atopowego wyprysku zapalenia skóry [1]. Od momentu rozpoczęcia prac grupy ekspertów EAACI do spraw nowego nazewnictwa zwiększa się akceptacja pojęcia, które obejmowałoby choroby skóry o pewnej wspólnej charakterystyce klinicznej, związane z genetycznie uwarunkowanym defektem bariery skóry [21-23]. Ta uwarunkowana genetycznie wrażliwość [24] narządu jest podstawą rozpoznania wyprysku i jest prawdziwa w odniesieniu do astmy i nieżyty nosa. U dzieci i młodych dorosłych o cechach atopii, zapalenie będące podłożem choroby ma charakter związany z przeciwciałami klasy IgE, co pozwala nam na użycie pojęcia wyprysk atopowy. W niektórych krajach odpowiednim terminem będzie atopowe zapalenie skóry, które to pojęcie

nie jest całkowicie zgodne z nowym nazewnictwem. Dopóki immunologiczny mechanizm leżący u podłoża wyprysku nie jest do końca potwierdzony, powinno używać się pojęcia wyprysk. Należy pamiętać, że klasyfikacja atopii, a więc także atopowego wyprysku opiera się na uczuleniu IgE-zależnym, tak więc nie można postawić takiego rozpoznania bez wykonania testów skórnych lub potwierdzenia obecności przeciwciał IgE w surowicy. W przypadkach o przewlekłym przebiegu mechanizmy IgE-zależne zdają się mieć mniejsze znaczenie, a dominującą w biopsjach populację komórek stają się limfocyty. Mechanizmy inicjujące zmiany skórne w nieatopowym wyprysku wymagają dalszych wyjaśnień.

Wyprysk bez żadnych oznak konstytucji atopowej jest częsty u dzieci w wieku przedszkolnym [26]. Ostatnie badania wskazują na 45-64% częstość występowania wyprysku, ale nawet u osób dorosłych donoszono o tak wysokiej częstości jak 40% [29]. Dzieci bez atopii z wypryskiem mają mniejsze ryzyko zachorowania na astmę w wieku dorosłym niż dzieci z atopią i wypryskiem [30,31]. Niemniej wyprysk nieatopowy u dzieci może przekształcić się wyprysk atopowy. Wyodrębnienie wyprysku atopowego z grupy wyprysków wydaje się mieć znaczenie prognostyczne.

Kontaktowe zapalenie skóry

Bliski kontakt z cząsteczkami o małej masie cząsteczkowej lub czynnikami drażniącymi może prowokować miejscowe reakcje zapalne skóry. Jeżeli w reakcji uczestniczą mechanizmy immunologiczne, głównie limfocyty Th1, powinna być używana nazwa alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Typowe alergeny działające jako hapteny to: nikiel, jony chromu, substancje zapachowe, konserwanty, urushiol pochodzący z bluszczu amerykańskiego (*poison ivy*). Ekspozycja może mieć również miejsce poprzez drogę doustną – tzw. kontaktowe układowe alergiczne zapalenie skóry. Jeżeli żaden mechanizm immunologiczny nie uczestniczy w patogenezie choroby, wskazane jest stosowanie pojęcia niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry, ale takie terminy jak zapalenie skóry toksyczne/z podrażnienia może również być stosowane.

Zapalenie kontaktowe skóry wywołane białkami prawdopodobnie jest reakcją IgE zależną, spowodowaną absorpcją białek przez uszkodzoną skórę [32]. Jednostka ta może być określana mianem alergicznego białkowego kontaktowego zapalenia skóry lub, w celu podkreślenia roli przeciwciał klasy IgE jako IgE-zależne alergiczne białkowe kontaktowe zapalenie skóry. Określenie związku tej choroby z wypryskiem wymaga dalszych badań.

Inne postacie zapalenia skóry

Pojęcie to obejmuje takie jednostki jak zapalenie skóry pieniążkowe i zapalenie skóry z nadwrażliwością na światło, ale także choroby nazywane wypryskowymi, np.

wyprysk potnicowy czy wyprysk łojotokowy. Chociaż nie jest celem komitetu ds. Nazewnictwa dyskusowanie terminologii patofizjologii tych jednostek, logicznym wydaje się stosowanie w tym przypadku określenia zapalenie skóry.

Pokrzywka

Jeżeli pokrzywka ma podłoże immunologiczne, powinno się ją określać mianem pokrzywki alergicznej; zwykle jest ona IgE-zależna, ale może być również związana z kompleksami immunologicznymi. Te różne mechanizmy można podkreślić używając pojęcia np. alergiczna pokrzywka związana z kompleksami immunologicznymi. Pokrzywka może pojawić się pod wpływem miejscowego kontaktu z alergenem, na przykład na dłoniach osób uczulonych na lateks [33,34] i noszących lateksowe rękawiczki [33,34] lub u osób uczulonych na alergeny psa i polizanych przez psa. Taka pokrzywka, która może być IgE-zależną, powinna być nazywana alergiczną kontaktową pokrzywką. W pewnych przypadkach przewlekłej pokrzywki zaangażowane mogą być autoprzeciwciała [35] – taka powinna być traktowana jako odmiana pokrzywki alergicznej.

Nadwrażliwość pokarmowa

Jeżeli mechanizm immunologiczny został wykazany, prawidłowym terminem jest alergia pokarmowa. Znajdujące się w osoczu przeciwciała klasy IgG swoiste dla pokarmów nie są istotne klinicznie, ale mogą wskazywać na uprzedni kontakt z pokarmem. Jeżeli przeciwciała IgE są zaangażowane w reakcję to właściwym terminem jest alergia pokarmowa IgE-zależna. Wszystkie pozostałe reakcje powinny być określane jako niealergiczne nadwrażliwości pokarmowe.

Nadwrażliwość na leki

Jeżeli został udowodniony mechanizm immunologiczny, związany z przeciwciałami bądź komórkami, reakcja taka powinna być nazywana alergią na leki. Dodając przymiotnik natychmiastowa lub opóźniona opisujemy początek objawów i wskazujemy prawdopodobny mechanizm immunologiczny odpowiednio IgE-zależny lub komórkowy [38]. Alergie na leki IgE-zależne reprezentują małą część nadwrażliwości na leki w porównaniu do niealergicznych nadwrażliwości na leki. Mechanizm immunologiczny często trudno udowodnić, ponieważ alergen może być molekułą o niskiej masie cząsteczkowej, który jest haptentem. Dodatni wynik testu śródskórnego, słaby (<3mm) wynik testu punktowego lub test aktywacji bazo-filów z bardzo wysokimi stężeniami leku (np >=1 mg/L) nie są wystarczające do identyfikacji prawdziwego mechanizmu immunologicznego. Podobnie wykrycie przeciwciał IgG lub dodatni test stymulacji limfocytów jedynie wskazuje na uprzednią ekspozycję, chyba że dawka alergenu do stymulacji jest bardzo niska (<1 µg/ml).

Nadwrażliwość na użądlenia lub ugryzienie przez owady Anafilaksja

Jad owadów lub nadwrażliwość na ślinę, jeżeli jest mediowana przez mechanizmy immunologiczne powinna być nazywana alergią na jad lub ślinę np. alergią na jad pszczoły. W celu podkreślenia roli przeciwciał klasy IgE powinno się używać pojęcia alergii na jad pszczoły IgE-zależna. Ekspozycję na dużą dawkę alergenu zawartą w jadzie można porównać do długoletniego narażenia na alergeny wziewne pyłków. To uczulenie na wysokie dawki alergenu prawdopodobnie wyjaśnia, dlaczego częstość atopii wśród pacjentów uczulonych na jady jest prawie taka sama jak w populacji ogólnej [39].

Lekarze na całym świecie stosują pojęcie anafilaksji w różnych przypadkach [40]. Proponuje się, żeby anafilaksja była terminem-parasolem dla ostrych reakcji zdefiniowanych jak poniżej: anafilaksja jest ciężką, zagrażającą życiu uogólnioną lub układową reakcją nadwrażliwości. Pojęcie anafilaksja alergiczna powinno być używane, jeżeli reakcja jest mediowana przez mechanizmy immunologiczne np. IgE, IgG i kompleksy immunologiczne związane z dopełniaczem, tak jak w anafilaksji wywołanej spożyciem orzeszków ziemnych; w tych przypadkach można stosować nazwę IgE-zależna anafilaksja alergiczna. Anafilaksja wywołana jakąkolwiek inną nieimmunologiczną przyczyną powinna być nazywana anafilaksją niealergiczną.

Piśmiennictwo

- Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J i wsp. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
- Gots RE, Hamosh TD, Flamm WG, Carr CJ. Multiple chemical sensitivities: a symposium on the state of the science. *Regul Toxicol Pharmacol* 1993; 18: 61-78.
- Lubbe J, Wüthrich B. Amalgamallergie und Amalgamkontroverse. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 661-665.
- Lidén S. Sensitivity to electricity – a newcomer among environmental epidemics. *Allergy* 1996; 51: 519-544.
- Szczeklik A. Mechanisms of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52: 613-619.
- 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.
- Von Pirquet C. Allergie. *Munch Med Wochenschr* 1906; 30: 1457.
- Patterson R, Greenberger PA, Halwig HN et al. ABPA natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med* 1986; 146: 916-921.
- Pepys J, Jenkins P, Festenstein G et al. Farmer's lung: thermophilic actinomycetes as a source of „farmer's lung” hay antigen. *Lancet* 1963; 11: 607.
- Salvaggio JE, Buechner HA, Seabury H. Bagassosis I. precipitins against extracts of crude bagasse in the serum of patients with bagassosis. *Ann Intern Med* 1966; 64: 748-754.
- International Nomenclature Committee of Allergens. Available at: <http://www.allergen.org>.
- Allergy* 1998; 44: 1-42.
- Fick RB, Jardieu PM. IgE and anti-IgE therapy in asthma and allergic disease. Marcel Dekker, New York 2002.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2002. Available at: <http://www.ginasthma.com>.
- Aas K. The biochemical and immunological basis of bronchial asthma. Charles C. Thomas, Springfield (IL) 1972.
- Haahtela T, Heiskala M, Suoniemi I. Allergic disorders and immediate skin test reactivity in Finnish adolescents. *Allergy* 1980; 35: 433-441.
- Haahtela T, Klaukka T, Koskela K i wsp. Working Group of the Asthma Programme in Finland 1994-2004. Asthma programme in Finland: a community problem needs community solutions. *Thorax* 2001; 56: 806-814.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-334.
- Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye, part 2: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1019-1032.
- Montan PG, Scheynius A, Van der Ploeg I. Similar T helper Th2-like cytokine mRNA expression in vernal keratoconjunctivitis regardless of atopic constitution. *Allergy* 2002; 57: 436-441.
- Johansson SGO, Bieber T. New diagnostic classification of allergic skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 403-406.
- Wise F, Sulzberger MB. Footnote on problems of eczema, neurodermatitis and lichenification. In *The 1993 year book of dermatology and syphilology*. Wise F, Sulzberger MB (eds.). Year Book Publishers, Chicago, IL 1993: 38-39.
- Williams HC. Defining cases. In *The challenge of dermatology epidemiology*, eds Williams HC and Strachan DP. CRC Press, Boca Raton, FL 1997: 13-23.
- Wüthrich B. Zur Immunopathologie der Neurodermitis constitutionalis. Eine klinisch-immunologische Studie mit besonderer Berücksichtigung der Immunoglobuline E und der spezifischen Reagine im zeitlichen Verlauf. Hans Huber, Bern 1975: 92-124.
- Darsow U, Ring J. Atopic eczema, allergy and the atopy patch test. *Allergy Clin Immunol Int* 2002; 14: 170-173.
- Schäfer T, Krämer U, Vieluf D, Abeck H, Behrendt H, Ring J. The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type. *Br J Dermatol* 2000; 143: 992-998.
- Cabon N, Ducombs G, Mortureux P, Perromat M, Taieb A. Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 27-32.
- Böhme M, Wickman M, Nordvall SL, Svartengren M, Wahlgren C-F. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to four years. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1226-1231.
- Schmid Grendelmeier P, Simon D, Simon H-U, Adkiss CA, Wüthrich B. Epidemiology, clinical features and immunology of the „intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841-849.

30. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of „intrinsic” atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56: 452-453.
31. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier. Natural history of AEDS. *Allergy* 2002; 57: 267-268.
32. Hjort N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 28-42.
33. Poley GE, Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1054-1062.
34. Turjanmaa K, Alenius H, Mäkinen-Kiljunen S i wsp. Natural rubber latex allergy. *Allergy* 1996; 51: 593-602.
35. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-672.
36. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D i wsp. Adverse reactions to food: position paper. *Allergy* 1995; 50: 623-635.
37. Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U i wsp. Controversial aspects of adverse reactions to food: position paper. *Allergy* 1999; 55: 27-45.
38. Pichler WJ, Schnyder B, Zanni MP, Hari Y, Von Greyerz S. Role of T cells in drug allergies. *Allergy* 1998; 53: 225-232.
39. Birnbaum H, Vervloet D, Charpin D. Atopy and systemic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1994; 15: 49-52.
40. Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17: 387-399.