



# Atopisch Dermatitis en Voedselallergie: Een Pediatrische benadering

Natalia Cartledge<sup>1,2</sup>, en Susan Chan<sup>3,4</sup>

*1Royal Surrey County Hospital, Egerton Rd, Guildford, GU2 7XX, United Kingdom; 2 Great Ormond Street Hospital for Children, Great Ormond Street, London, WC1N 3JH; 3Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, Westminster Bridge Road, London, SE1 7EH, United Kingdom; 4King's College London School of Life Course Sciences & School of Immunology & Microbial Sciences, King's Health Partners, London, United Kingdom*

## Samenvatting:

Atopische Dermatitis (AD) en voedselallergie (VA) zijn veel voorkomende aandoeningen in de kindertijd die nauw zijn met elkaar verbonden. 30% van de kinderen met matig tot ernstig eczeem heeft last van voedselallergie en dat zich kan presenteren met verschillende soorten reacties: onmiddellijke of IgE-gemedieerde reacties, vertraagd of niet-IgE gemedieerde eczematuze opvlammingen, of een combinatie van beide.

Een gedetailleerde geschiedenis is erg! belangrijk bij het naderen van dergelijke patiënten. De aanwezigheid van IgE-gemedieerde symptomen rechtvaardigt onderzoek en vereist vermijdingbeheer van het uitlokkende allergeen, een spoedeisend zorgplan en passende follow-up.

Niet-IgE-gemedieerde reacties kunnen moeilijker zijn om te diagnosticeren en onderzoeken zijn moeilijker te interpreteren.

Topische (plaatselijke) behandeling is van het grootste belang bij alle patiënten met atopische dermatitis, terwijl voedselverwijderingsdiëten de steunpilaar blijven van het beheer bij voedselallergie, en moet worden gedaan onder toezicht van een specialist. In dit review bespreken we het huidige begrip van atopische dermatitis en voedselallergie, de rol van onderzoeken en het beheer van pediatrische patiënten met beide aandoeningen. We stellen een algoritme voor dat kan worden gebruikt door kinderartsen bij het omgaan met kinderen met voedselallergie en atopisch dermatitis.

## 1. INLEIDING

Atopische dermatitis of ook wel atopisch eczeem genoemd is een chronische inflammatoire (*inflammatoir betekent ontstoken*) huidaandoening. De meeste kinderen lijden aan milde ziekte, maar matige tot ernstige AD heeft een significant negatieve impact op de kwaliteit van leven van de getroffen kinderen én hun families. Het is bekend dat kinderen met AD een hoger risico lopen op voedselallergieën (VA), met maximaal een derde van de kinderen matige tot ernstige AD met door IgE gemedieerde voedselallergieën <sup>[1, 2]</sup>.



Atopische dermatitis en voedselallergie zijn nauw met elkaar verbonden. Prospectieve studies uit de jaren tachtig leidden tot de hypothese dat totale eliminatie van vast voedsel gedurende de eerste 6 maanden van het leven nuttig kan zijn bij het voorkomen van AD [3, 4]. Echter, het huidige bewijs laat zien dat AD vóór de ontwikkeling van voedselsensibilisatie ontstaat en voedselallergie wordt geassocieerd met atopische dermatitis met verhoogde ernst en chroniciteit [5, 6]. In dit review bespreken we de rol van voedselallergieën bij atopische dermatitis en wordt een algoritme voorgesteld voor de behandeling van een kind met AD. Er moet ook aan worden herinnerd dat aeroallergens zoals huisstofmijt en pollen meer een rol in AD kunnen hebben bij oudere kinderen. Beperking van blootstelling kan worden bepleit, maar dit kan moeilijker zijn [48-50].

## 2. PREVALENTIE EN EPIDEMIOLOGIE

Zowel AD als VA zijn veel voorkomende omstandigheden in de kindertijd. AD is naar verluidt een incidentie van 10-20% bij kinderen in de ontwikkelde wereld [7]. AD begint meestal vóór de leeftijd van vijf en volgt een relapsing-remitting patroon (*gekenmerkt door duidelijk omschreven, acute opflakkingen met geheel of gedeeltelijk herstel en zonder progressie van de ziekte tussen de opflakkingen*), verbetering spontaan in de meerderheid tegen adolescentie [8]. Meer dan 80% van de kinderen met AD lijden aan een milde ziekte [9].

Wereldwijd is VA in opkomst, met een geschatte prevalentie in de kindertijd in de ontwikkelde wereld van 3-10% [10, 11]. VA hebben een aanzienlijke impact op de algehele kwaliteit van leven, hoewel VA-geassocieerde mortaliteit laag is. VA en AD beïnvloeden beide geslachten met een lichte mannelijke overheersing.

## 3. ATOPISCHE DERMATITIS: PATHOFITHYSIOLOGIE EN DIAGNOSE

Een abnormale epidermale barrière is het kenmerk van AD. Factoren zoals filaggrinmutaties, lage luchtvochtigheid en cutane (*huid*) cytokine-onbalans veroorzaakt een vermindering van filaggrine-expressie die verschillende routes beïnvloedt die relevant zijn voor de epidermale (*opperhuid*) barrière functie. De defecte huidbarrière maakt penetratie van allergenen, irriterende stoffen en micro-organismen die dan interageren met het immuunsysteem. AD is geassocieerd met geactiveerd T-cel subsets, voornamelijk TH2, maar in toenemende mate de rollen van de TH22-, TH17- en TH1-cytokineroutes zijn erkend [12]. De Th2-reactie wordt gekenmerkt door overproductie van IL-4, IL-5, IL-13; dit leidt tot verhoogde productie van IgE en perifere eosinofilie [13]. Epidermale barrièreproblemen en huidontsteking zijn wederkerig activiteiten in de pathogenese (*ziekteproces*) van AD en beide resulteren in de "jeuk-krascyclus". De diagnose van atopische dermatitis is klinisch. De diagnostische criteria (*in Groot Brittannië*) voor atopische dermatitis werden geïntroduceerd in 1994, en



bestaan uit één verplichte en vijf belangrijke criteria. Deze criteria zijn gevalideerd en op grote schaal gebruikt voor epidemiologische onderzoeken wereldwijd; ze zijn eenvoudig uit te voeren in de dagelijkse praktijk <sup>[14]</sup> (Tabel 1). Hoewel de diagnose AD bijna altijd rechttoe rechtaan is, het kan lijken op en / of geassocieerd zijn met andere voorwaarden. De differentiële diagnose van AD omvat andere soorten dermatitis, huidinfecties, verstoringen van keratinisatie (*verhoorning van de huid*), zeldzame aangeboren immuundeficiënties, metabole stoornissen en neoplastische omstandigheden (tabel 2). Eczeem kan worden geclassificeerd als een milde, matige en ernstige ziekte en artsen moeten de impact ervan proberen te beoordelen de kwaliteit van het leven van het kind en de familie, zelfs bij een milde ziekte kan een significant effect hebben <sup>[15, 16]</sup>. Er zijn verschillende formele manieren om bij ziekten de ernst en kwaliteit van het leven van het kind te meten. EASI (Eczema-gebied en Severity Index), SCORAD (Severity Scoring van Atopic Dermatitis Index), POEM (Patient Oriented Eczema Measure) zijn scores die zijn gevalideerd en algemeen worden gebruikt in de klinische proeven. Echter, bij kinderen kan in de klinische praktijk het gebruik van voorgeschreven scoresystemen tijdrovend zijn, en daarom beperkt worden gemaakt van hun gebruik.

**Table 1. United Kingdom Working Party diagnostic criteria of atopic dermatitis.**

| History of itchy skin plus at least 3 of the following:   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visible flexural dermatitis involving the skin creases, such as the bends of the elbows</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal history of flexural dermatitis (or dermatitis on the cheeks and/or extensor areas in children aged 18 months or under)</li> </ul>             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal history of dry skin in the last 12 months</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal history of asthma or allergic rhinitis (or history of atopic disease in a first degree relative of children aged under four years)</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Onset of signs and symptoms under the age of two years</li> </ul>  |

**Table 2. Differential diagnosis of atopic dermatitis.**

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Other types of dermatitis (seborrheic dermatitis, irritant contact dermatitis, nummular dermatitis, allergic contact dermatitis)</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoriasis</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skin Infections (impetigo, scabies, and fungal infections)</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Congenital immunodeficiencies (Omenn syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome, Hyper IgE syndrome)</li> </ul>                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutritional deficiency (zinc deficiency)</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolic disturbances (phenylketonuria)</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genodermatosis (ichthyosis vulgaris, Netherton's syndrome)</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignancies (Langerhans cell histiocytosis, cutaneous T-cell lymphoma)</li> </ul>  |

#### 4. VOEDSELALLERGIE: PATHOFITHYSIOLOGIE EN DIAGNOSE

Bijwerkingen op voedsel kunnen immuun en niet-immuun zijn gemedieerd (Fig. 1) [17]. Voedselallergieën vallen onder de categorie immuun-gemedieerde reacties.



Ze zijn 'een nadelig gezondheidseffect als gevolg van een specifiek immuunrespons dat komt reproduceerbaar voor bij blootstelling aan een bepaald

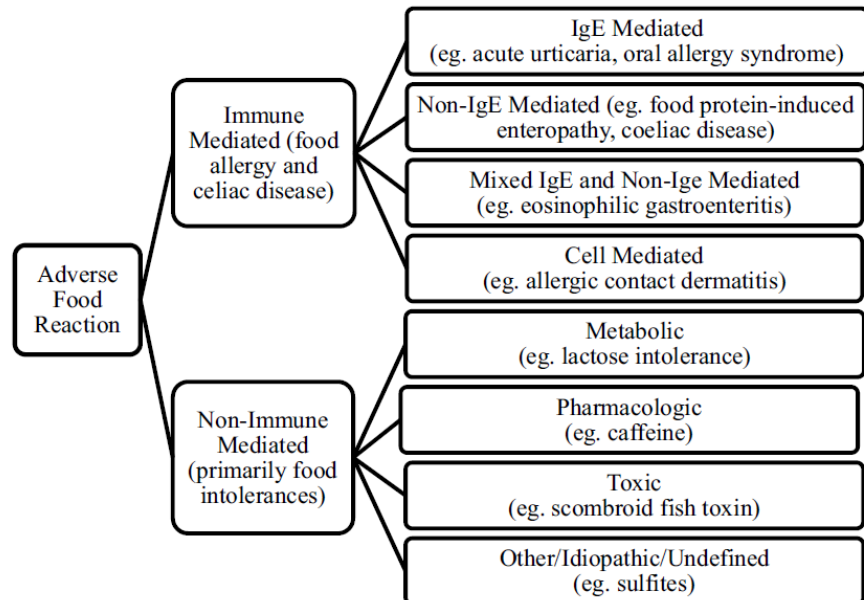


Fig. (1). Types of adverse reactions to food.

levensmiddel' [18]. Voedselallergieën kunnen a) IgE-gemedieerd zijn, b) niet-IgE-gemedieerd, of c) een combinatie van zowel IgE als niet-IgE hebben gemedieerde functies. Door IgE gemedieerde FA veroorzaakt klassieke symptomen binnen 2 uur na inname. Onmiddellijke door IgE gemedieerde reacties treden op wanneer allergenen binden aan Immunoglobuline E-antilichamen gebonden aan mastcellen, resulterend in de afgifte van histamine en andere ontstekingsmediators. Dit resulteert in acute huid-, ademhalings- en ademhalingsproblemen gastro-intestinale symptomen. Niet-IgE gemedieerde FA kan manifesteren als aandoeningen zoals AD, door voedselproteïne geïnduceerde enterocolitis en eosinofiele enterocolitis [19]. In dit artikel zullen we ons concentreren op AD naast elkaar met IgE-gemedieerde voedselallergieën en niet-IgE-gemedieerd voedsel geïnduceerd eczeem, dat vertraagd en subtieler is begin. Er zijn geen gevalideerde tests voor de meerderheid van niet-Door IgE gemedieerde allergieën, en ze kunnen daarom een uitdaging vormen diagnosticeren.

## 5. KLINISCHE GESCHIEDENIS

### 5.1. IgE-gemedieerde (onmiddellijke) allergie

De diagnose van door IgE gemedieerde voedselallergie is redelijk rechtdoorzee. De meerderheid van de IgE-gemedieerde reacties zijn te wijten aan koemelk, kippenei, tarwe, soja, pinda en noten, vis en schaaldieren [20, 21]. Er is vaak een overtuigende



geschiedenis van symptomen, meestal onmiddellijk voorkomend, maar af en toe tot 2 uur na blootstelling aan de schuldigen allergeen. Onmiddellijke reacties komen het vaakst voor de huid, gevolgd door het maag-darmkanaal en het minst vaak ademhalings symptomen omvatten. Typisch, kinderen met IgE-gemedieerde allergie ontwikkelen de volgende symptomen [22]:

- Cutaan: erytheem, pruritus, urticaria, morbilliform uitbarsting, angio-oedeem
- Oculair: Pruritus, conjunctivaal erytheem, tranen, periorbitaal zwelling
- Bovenste luchtwegen: verstopte neus, pruritus, rhinorrhea, niezen, larynxoedeem, heesheid, droog hoesten
- Lagere luchtwegen: hoest, benauwdheid op de borst, piepende ademhaling, ademhalingsproblemen
- Gastro-intestinaal (oraal): angio-oedeem van de lippen, tong of gehemelte, zwelling van de tong
- Gastro-intestinaal (lager): Misselijkheid, braken, diarree,
- Buikpijn
- Cardiovasculair: tachycardie, hypotensie, duizeligheid, flauwvallen, verlies van bewustzijn
- Neurologisch: prikkelbaarheid, lethargie, gevoel van "dreigend doom" In ernstige gevallen kan een allergische reactie voortschrijden tot anafylaxie - een ernstige, levensbedreigende gegeneraliseerd of systemisch overgevoelighedsreactie.

AD bij jonge kinderen is een sterke risicofactor voor IgE-gemedieerd voedselallergie: baby's met AD zijn zes keer meer waarschijnlijk allergie voor eieren en 11 keer meer kans op hebben pinda-allergie op 12 maanden oud dan baby's zonder eczeem [23]. De barrièrefunctie van de huid is belangrijk in de ontwikkeling en persistentie van FA: filaggrin loss-of-function mutaties worden geassocieerd met FA in de kindertijd en adolescentie.

## 5.2. Niet-IgE gemedieerde (vertraagde) allergie

Het kan moeilijker zijn om het veroorzakende allergeen te vinden gevallen van vertraagde eczematuze reacties veroorzaakt door voedsel. EEN geschiedenis is belangrijk maar identificeert de dader mogelijk niet, zoals de gevoeligheid van de geschiedenis bij niet-IgE gemedieerde reacties kan zo laag zijn als 25% [24]. Reacties kunnen met uren worden vertraagd dagen, het maken van een verband met het allergeen minder eenvoudig; wanneer een voedingsmiddel regelmatig wordt ingenomen, kunnen symptomen optreden chronisch worden en minder gemakkelijk worden gekoppeld aan de overtreders eten [24, 25]. Bij de jonge baby kan er een identificeerbare link zijn tussen koemelkvoeding of spenen tot vast voedsel, en het begin van symptomen. Er kan een verband zijn met het dieet van de moeder tijdens de borstvoeding, als overgebleven allergeen kan via de moedermelk in het babydieet terecht komen [26]. Andere aanwijzingen in de geschiedenis zijn onder meer een vroege leeftijd van aanvang van eczeem symptomen, geassocieerd niet-IgE





gemedieerd gastro-intestinaal functies en een persoonlijke en familiegeschiedenis van atopie. Echter, sommige gastro-intestinale kenmerken bij zuigelingen met niet-IgE gemedieerde FA, zoals braken, dunne ontlasting of constipatie, kan worden waargenomen bij normaal normale baby's. Veel gezonde baby's ervaren bijvoorbeeld moeiteloos ook braken en leveren van gastro-oesofageale reflux als aanvallen van koliek. Dus de diagnose van voedselallergie berust op herkenning van karakteristieke patronen van meerdere en vaak meer ernstige symptomen, die mogelijk niet reageren op de standaard beheer. Baby's met allergie voor koemelk als voorbeeld, kan ellendig, prikkelbaar zijn, met aanhoudend schreeuwen, terug arching, voedsel aversie en weigering, en blijven niet reageren naar standaard anti-refluxtherapie [27]. Oudere kinderen aanwezig met buikpijn, misselijkheid, braken, dunne ontlasting (met of zonder bloed en / of slijm), bleekheid, vermoeidheid en in extreme gevallen, haperende groei [19, 28]. Voedseldagboeken kunnen behulpzaam zijn bij het proberen een mogelijk te maken voedsel trigger. De geschiedenis kan die voedingsmanipulatie onthullen is geprobeerd thuis. Bijvoorbeeld in een koemelk allergische baby, de introductie van een koemelkformule vervanging bij fles gevoede baby's en / of het elimineren van koemelk van het moederdieet van een zuigeling die borstvoeding heeft kan leiden resolutie van symptomen; wanneer zuivel opnieuw wordt geïntroduceerd, symptomen terugkeren. Totdat een allergie is ontgroeid, zullen de symptomen reproduceerbaar zijn bij herhaalde blootstelling aan het aanstootgevende voedsel. Echter, er kan een drempeldosis zijn, waaronder symptomen worden niet uitgelokt. Dit kan worden geïdentificeerd door een zorgvuldige geschiedenis.

### 5.3. Gecombineerd direct en laat eczemateus Reactie

Kinderen kunnen gecombineerde reacties op een dader ervaren voedsel, met aanvankelijke onmiddellijke allergische symptomen bij inslikken, 174 Huidige pediatrie beoordelingen, 2018, Vol. 14, nr. 3 Cartledge en Chan die vervolgens evolueren naar een verergering van eczeem, sommige uren later. In een studie vijfenveertig procent van de positieve uitdagingen waren geassocieerd met late eczemateuze reacties, na directe-type reacties. (24) Gecombineerde reacties kan alleen cutaan zijn of kan het gastro-intestinaal omvatten darmkanaal.

## 6. ROL VAN ONDERZOEKEN

De meerderheid van de kinderen heeft milde eczeem (> 80%). In de afwezigheid van geschiedenis van onmiddellijke reacties, doen ze niet mandaatonderzoek voor voedselallergie. De Europese Academie voor Allergie en Klinische Immunologie (EAACI) position paper over late eczemateuze reacties naar voedsel in AD beveelt nader onderzoek aan in het volgende omstandigheden [25]:

- I. AD en een geschiedenis van een onmiddellijke reactie tegen een of meer voedingsmiddelen;



- II. Aanhoudende, matige tot ernstige AD, geen geschiedenis van onmiddellijke reacties op voedsel, geen vermoedelijke eczemateuze reacties op voedsel;
- III. Voedsel wordt door patiënten of ouders vermoed als trigger factor van persisterende AE (zonder duidelijke onmiddellijke reacties).

Het National Institute of Clinical Excellence (NICE) richtlijnen (Verenigd Koninkrijk) met betrekking tot AD in onder de 12 jaar komt overeen dat kinderen met matig of ernstig atopisch eczeem en vermoedelijke voedselallergie moet worden verwezen voor specialistisch onderzoek en het beheer van de AD en allergie, in het bijzonder als het geassocieerd is met dysmotiliteit van de darm of met falen om gedijen [29]. Er zijn twee onderzoeken die vaak worden gebruikt om te onderzoeken voedselallergie: de voedingsspecifieke immunoglobulinen E (SpIgE) en de Skin Prick Test (SPT). De dubbelblinde placebo-gecontroleerde voedseluitdaging is de gouden standaard voor diagnose van voedselallergie, maar vereist zowel tijd als middelen presteren. Verhoogde serum-IgE-antilichamen tegen een of meer voedingsmiddelen of allergenen aangetoond in vivo (huidpriktest) of in vitro (bepaling van specifieke IgE's) zijn markers voor sensibilisatie. Sensibilisatie voor een allergeen is niet synoniem aan zijn allergisch voor dat allergeen, omdat individuen kunnen produceren IgE voor een bepaalde stof, zonder symptomen te ontwikkelen bij blootstelling aan die stof. Ze moeten daarom zijn geïnterpreteerd in de context van andere informatie.

### 6.1. Specifiek IgE

In-vitrotests in serum voor individueel voeding specifiek IgE antilichamen kunnen op een bloedmonster worden beoordeeld en zijn wijdverspreid beschikbaar. Ze kunnen nuttig zijn bij het diagnosticeren of uitsluiten Door IgE gemedieerde voedselallergie [30]. Het is conventioneel geaccepteerd dat 0,35 kU / l de "cutoff" is niveau "voor een positieve in-vitro-test van specifiek IgE. Echter 95% voorspellende waarden werden vastgesteld om de waarschijnlijkheid te voorspellen van een onmiddellijke reactie op veel allergene voedingsmiddelen, waaronder eieren, melk, tarwe, pinda's, soja en vis, en zijn nuttiger in het klinische scenario (figuur 2) [31]. Bij directe allergie is de negatief voorspellende waarde van specifieke IgE's is meer dan 90%, terwijl de specificiteit en positief voorspellende waarden zijn 40-60%. Zoals specifiek verheven IgE's hebben een hoog percentage foutpositieve resultaten en zijn negatief resultaten

sluiten allergie niet volledig uit, resultaten zouden moeten zijn geïnterpreteerd in het

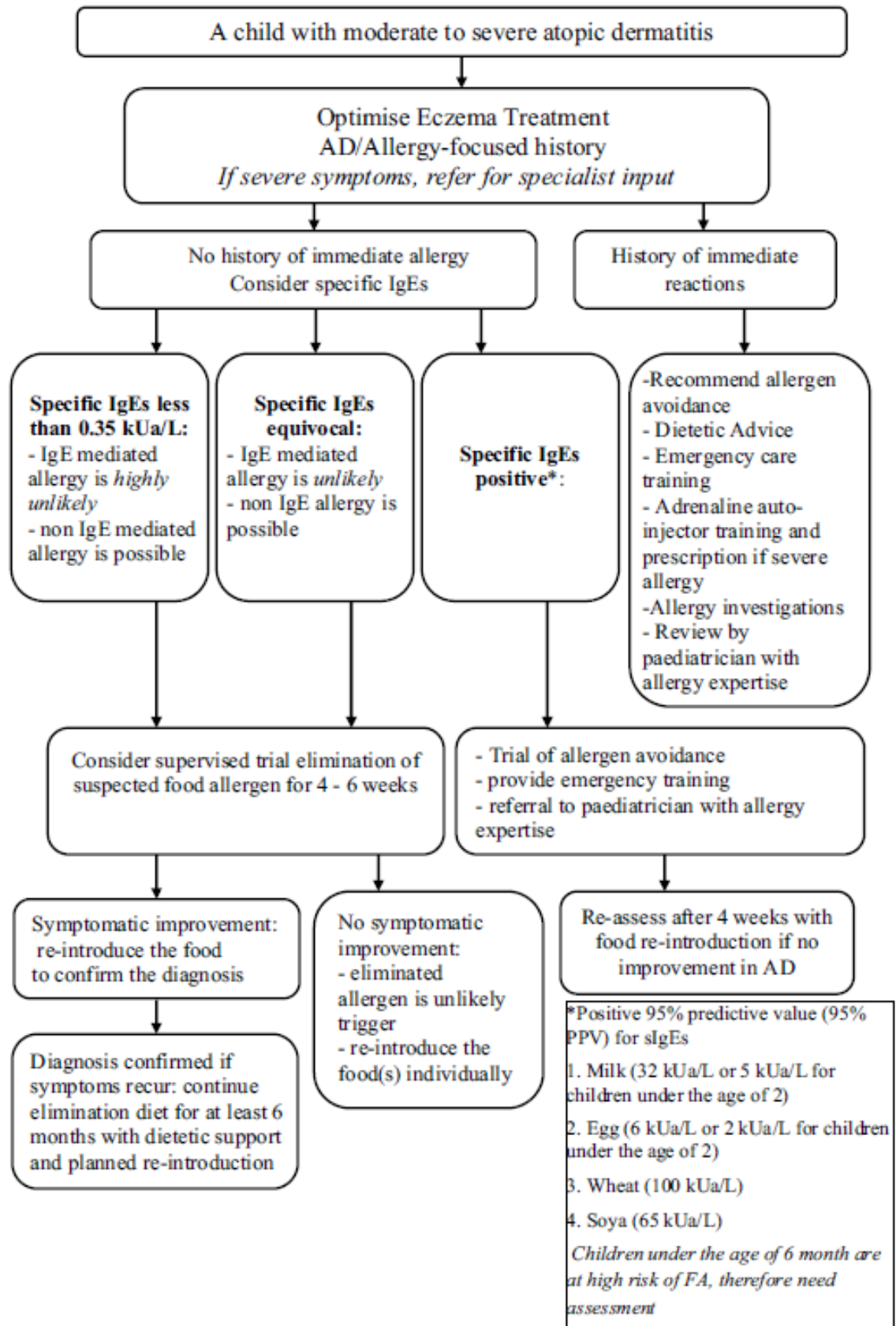


Fig. (2). Proposed algorithm: How to approach a child with moderate to severe atopic dermatitis and possible food allergy.





licht van andere klinische informatie.

## 6.2. Skin Prick Tests

Skin Prick Tests zijn een eenvoudige nachttest die dat kan zijn uitgevoerd in de polikliniek met de juiste faciliteiten en personeel dat een training heeft gevolgd. De huid priktest introduceert een kleine hoeveelheid allergeen in de huid, het teweegbrengen van allergeen specifiek IgE verbonden aan mestcellen in de huid te degranuleren, waardoor een kleine, lokale allergie wordt opgewekt reactie in de vorm van een wheal en flare op de site van testen. 95% positief voorspellende waarden zijn ook vastgesteld voor directe allergieën voor gewone voedingsmiddelen [32]. Skin Prick Tests hebben een negatieve voorspellende waarde van meer dan 90% voor met uitzondering van IgE-gemedieerde voedselallergie.

## 6.3. Interpretatie van resultaten

Zowel huidpriktests als specifieke IgE's moeten worden geïnterpreteerd in de context van de klinische geschiedenis [33]. 95% positief voorspellende waarden van specifieke IgE- en huidpriktesten zijn gecorreleerd met een hoge waarschijnlijkheid van een klinische reactie en de diagnose van door IgE gemedieerde voedselallergie. echter, de grootte van het antwoord voorspelt niet de ernst van een mogelijk reactie [34, 35]. In tegenstelling tot IgE-gemedieerde allergie, beide specifieke IgE's en huidpriktesten kunnen negatief, dubbelzinnig of positief zijn non-IgE gemedieerde FA, dit kan een diagnostisch dilemma vormen in niet-IgE gemedieerde allergieën, en daarom moeten deze testen geïnterpreteerd worden in samenhang met de geschiedenis en waar relevant, een diagnostisch eliminatiedieet [36] (figuur 2). Negatieve resultaten kunnen een weerspiegeling zijn van een onderliggende waarde niet-IgE gemedieerde pathologie en sluit voedsel geïnduceerde niet uit ADVERTENTIE. Aan de andere kant kunnen lage positieve resultaten aangeven sensitatie, die niet noodzakelijkerwijs geassocieerd is met klinische voedselallergie [37]. Daarom onnodige eliminatie diëten op basis van dubbelzinnige resultaten van allergietests alleen moet worden vermeden. Sterk positieve resultaten bij afwezigheid van onmiddellijke symptomen moeten zorgvuldig worden beheerd en zijn dat ook behandeld in de sectie over management.

## 6.4. Voedseluitdagingen

Een dubbelblinde, Placebo-gecontroleerde voedseluitdaging (DBPCFC) blijft de gouden standaard voor de diagnose van voedselallergie. In een DBPCFC krijgt de patiënt toenemende doses van het verdachte voedselallergeen of een placebo, op 2 gescheiden gelegenheden [38]. Het allergeen kan worden gegeven als een uittreksel van de eiwit in een capsule of kan worden vermomd met natuurlijke voedingsmiddelen. Natuurlijke voedingsmiddelen worden gebruikt om het



vermoedelijke voedselallergeen te verbergen, maar dit kan moeilijk zijn vanwege de geur, textuur en smaak van bepaalde voedingsmiddelen. DBPCFC is tijdrovend, resource intensief en vaak onpraktisch, en zijn op grote schaal vervangen door open voedseluitdagingen. Mondelinge voedseluitdagingen (OFC) hebben een rol als de klinische geschiedenis niet overeen komt met resultaten van de huidpriktesten en specifieke IgE's, of wanneer tolerantie of allergie voor een voedsel moet worden bevestigd [38]. Bij niet-IgE gemedieerde allergieën, waar een diagnose eliminatiedieet 4-6 weken met het (de) vermoedelijke voedsel geprobeerd, dan moet een OFC worden uitgevoerd om te bevestigen de diagnose [25]. Dit wordt gedetailleerd beschreven in het management sectie. Zowel DBPCFC als OFC's moeten worden uitgevoerd in faciliteiten met het personeel en apparatuur om allergisch te zijn reacties.

## 6.5. Andere tests

De Atopy-pleistertest (APT) omvat het gebruik van voedsel direct afleiden naar de huid van de patiënt en vervolgens beoordelen voor erytheem en infiltratie na 48-72 uur. APT heeft high gevoeligheid maar lage specificiteit. De EAACI-richtlijnen schetsen hoe de APT een rol kan spelen als een aanvullende diagnose hulpmiddel in gespecialiseerde instellingen, maar het is niet overall verkrijgbaar voor algemene kinderartsen [25]. Er is een breed scala aan in de handel verkrijgbare tests die zijn momenteel geen gevalideerde methoden voor het diagnosticeren van voedselallergie [39] (Tabel 3).

**Table 3. Non-standardized test which are *not* recommended for diagnosis of food allergy.**

|                                      |
|--------------------------------------|
| • Lymphocyte stimulation             |
| • Facial thermography                |
| • Gastric juice analysis             |
| • Endoscopic allergen provocation    |
| • Hair analysis                      |
| • Applied kinesiology                |
| • Provocation neutralization         |
| • Allergen-specific IgG <sub>4</sub> |
| • Cytotoxicity assays                |
| • Electrodermal test                 |
| • Mediator release assay             |

## 7. BEHEER

### 7.1 Algemene overwegingen

Zoals bij alle kinderen met chronische aandoeningen, is groeimonitoring is belangrijk. Lengte, gewicht en bij zuigelingen onder de leeftijd van 2 jaar, hoofdomtrek, moet worden gemeten. Het is belangrijk om in gedachten te houden dat voedingstekorten



en groei problemen komen vaker voor bij kinderen met voedselallergieën [40]. Zoals eerder vermeld, hebben zowel FA als AD een negatieve impact op de kwaliteit van leven en kan aanzienlijke gevolgen hebben psychologische problemen, die moeten worden beoordeeld. Voor kinderen die niet reageren op het eerste management, in gevallen van ernstige AD of FA, of waar de diagnose is gesteld onzeker, verwijzing naar een kinderallergist en / of dermatoloog [29].

## 7.2. Huidverzorging

Optimalisatie van huidverzorging speelt een sleutelrol in het management van een kind met AD en FA. AD heeft opnieuw relapsing-relapsing natuurlijk, en kan verbeteren en verergeren zonder een voor de hand liggende trigger. AD wordt gewoonlijk onderbehandeld en veel ouders melden significante verbetering of zelfs resolutie van eczematous laesies met passend lokaal management. Het beheer van AD bij kinderen gaat stapsgewijs aanpak [29]. Topische behandeling omvat de reguliere toepassing van verzachtende middelen om epidermale barrièreherstel te helpen. Ontstekingsremmers therapie heeft de vorm van lokale corticosteroiden, die mild, gematigd, krachtig of zeer krachtig kan zijn; en calcineurine-remmers, die zijn goedgekeurd bij kinderen ouder dan twee [29, 41, 42]. Verzachtende middelen, en op korte termijn, topische steroiden, kunnen dat wel zijn gebruikt in combinatie met verband en verband in chronisch lichenified AE en voor de behandeling van fakkels. Een klein aantal van kinderen zal ondanks zorgvuldigheid niet verbeteren huidverzorging en allergeenvermijding, en kan systemisch vereist zijn behandeling of fotherapie [43, 44]. Andere algemene maatregelen zijn onder meer zeepvervangers voor baden in plaats van gewone zeep en detergents. Bepaalde triggers zoals extreme temperaturen en vochtigheid, wol en synthetisch stoffen, contactallergenen, wasmiddelen en huid microbiële kolonisatie en voedselallergenen kunnen gevolgen hebben sommige kinderen en waar dit het geval is, triggers moet worden vermeden. Het is belangrijk om het gezin te onderwijzen over het belang van compliance en uitgebreid gestructureerde educatieprogramma's blijken te verminderen ernst van de ziekte en verbetering van de kwaliteit van het leven [45].

## 7.3. IgE-gemedieerde voedselallergie

Als er een voorgeschiedenis is van typische acute-onset-symptomen bij ondersteunende onderzoeken, IgE-gemedieerde allergie zou moeten zijn sterk verdacht. Deze kinderen moeten de. Vermijden het beledigen van voedsel, maar kan in de loop van de tijd hun allergie ontgroeien. Kinderen met ernstige reacties en anafylaxie, of die die follow-up nodig hebben om te beoordelen of hun allergie aanhoudt, rechtvaardigen verwijzing naar een kinderarts met een interesse in allergie voor verdere evaluatie en allergietests. Alle gezinnen en kinderen zouden moeten leren herkennen de tekenen van een allergische reactie; ze zouden altijd moeten zijn



hebben antihistaminica beschikbaar in geval van een allergische reactie. Degenen met ernstige systemische symptomen of andere risicofactoren zoals astma, moeten adrenaline auto-injectoren worden voorgeschreven en training over hun gebruik. School of begin van het jaar instellingen moet op de hoogte zijn van de allergie van een kind en zou dat ook moeten zijn geleverd met een uitgebreid persoonlijk zorgplan [19].

#### 7.4. Niet-IgE-gemedieerde voedselallergie

Terwijl kinderen kunnen presenteren met een geschiedenis van verslechtering eczeem bij bepaalde voedingsmiddelen de diagnostische specificiteit hiervan geschiedenis is laag [24, 46]. Bij niet-IgE-gemedieerde allergie, waar kinderen matig zijn tot ernstig eczeem, ondanks een optimale lokale behandeling, diagnostische eliminatie dieet kan worden geprobeerd als er een is sterke verdenking van vertraagde allergie, gebaseerd op de geschiedenis en onderzoeken [47]. Dit houdt eliminatie van de voedsel (en) uit het voedingspatroon gedurende een periode van 4-6 weken. De meest voorkomende dadervoedsel is melk, ei, tarwe en soja [47]. Waar geen trigger is geïdentificeerd, kan een voedingsdagboek zijn nuttig. Als het eczeem ernstig is, maar geen voedsel verdacht is, diagnostisch oligoallergeen dieet kan nuttig zijn. Dit kan zijn bereikt met een uitgebreid gehydrolyseerd of een aminozuur formule bij zuigelingen, of een zorgvuldig op maat gemaakt dieet voor weinig voedsel in oudere kinderen [25]. Als er geen verbetering is in het eczeem van het kind en / of gastro-intestinale symptomen, het geëlimineerde voedsel is onwaarschijnlijk een trigger zijn en opnieuw in het dieet moeten worden geïntroduceerd. Indien aan de andere kant, het eczeem van het kind en andere symptomen verbeteren tijdens het diagnostische eliminatiedieet suggereert dit dat het de trigger kan zijn voor hun eczeem. De verdachte voedsel moet na de proefperiode opnieuw worden ingevoerd, om bevestig de diagnose, aangezien eventuele verbeteringen mogelijk zijn geweest serendipitous. Herintroductie moet de vorm aannemen van een Atopische dermatitis en voedselallergie huidige pediatrie beoordelingen, 2018, Vol. 14, nr. 3 177 OFC. Praktisch gezien de vertraagde aard van de antwoorden, dit kan thuis plaatsvinden. Bij herintroductie, herhaling van symptomen zullen de diagnose bevestigen. In dat geval de schuldige voedsel dient gedurende een periode van minimaal 6 maanden te worden vermeden. Ik dik in deze fase blijft de AD van het kind kalm, de herintroductie van voedsel kan worden beschouwd. Sommige patiënten identificeren meerdere triggers en meerdere voedingsmiddelen kunnen tegelijkertijd tijdens de eliminatie worden uitgesloten dieet. Dit vereist deskundig toezicht met een zorgvuldige voeding toezicht houden. Als er een positief antwoord is op meerdere voedingsmiddelen eliminaties, dan moet men beoordelen of alles, of slechts enkele, van de geëlimineerde voedingsmiddelen zijn triggers voor het eczeem van het kind. De voedsel moet afzonderlijk worden geïntroduceerd, met een interval van 4-7 dagen tussen elk voedsel, om hun impact op de kindereczeem moet worden beoordeeld. Bijvoorbeeld bij zuigelingen met matig tot ernstig eczeem en een overtuigende geschiedenis van Cow's Milk Protein Allergy (CMPA), kan koemelk worden vervangen door een alternatief, zoals uitgebreid gehydrolyseerd of aminozuur



formule, voor een periode van 4-6 weken. Bij zuigelingen die borstvoeding geven, eliminatie koemelk van het moederlijk dieet kan ook nodig zijn. Als symptomen verbeteren niet, CMPA is onwaarschijnlijk en de gebruikelijke formule moet opnieuw worden ingevoerd. Als de symptomen verbeteren, maar komen terug wanneer ze opnieuw proberen koeienmelk te introduceren zuigelingenvoeding, niet-IgE-allergie is hoogst waarschijnlijk. Volgend op niet-succesvolle herintroductie, koemelkformule en indien nodig, koemelkproducten, moet voor minstens 6 worden vermeden maanden, of tot de leeftijd van 9-12 maanden. Herinvoering kan dan worden overwogen. Wanneer thuisherintroductie veilig wordt geacht, koemelk herintroductie kan stapsgewijs worden uitgevoerd, voor bijvoorbeeld met behulp van de "Melkladder" [28]. Dit maakt koeien mogelijk melk geleidelijk opnieuw worden ingebracht in de voeding en is gebaseerd op het principe dat warmte de melkeiwitstructuur verandert, zodat kinderen de melk in de gebakken vorm vóór vers verdragen melk, omdat ze uit de allergie voor koeienmelk groeien. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan kinderen die dat wel hebben positieve SPT- of SplgE-resultaten maar consumeer het voedsel in de afwezigheid van onmiddellijke reacties. Wanneer een diagnostische eliminatie dieet wordt geprobeerd, de tijdlijnen voor herintroductie moet strikt worden nageleefd, om het risico van ontwikkeling te voorkomen onmiddellijke symptomen [47].

## 7.5. Dieettoezicht

Eliminatiediëten zijn een pijler van het management van kinderen met allergieën. Ze moeten echter zorgvuldig worden beheerd om ongepaste voedingsbeperkingen te voorkomen. Bij kinderen die borstvoeding krijgen, moet het verdachte voedsel misschien worden geëlimineerd uit het dieet van hun moeder als het in de moedermelk terechtkomt in hoeveelheden die een klinische reactie bij het kind oproepen. Terwijl het ondergaan van eliminatiediëten, kinderen en waar gepast, hun moeders die borstvoeding geven, moeten gepast zijn voedingsondersteuning van hun arts en / of diëtist. Voedingsevaluatie en regelmatige groei monitoring zijn essentieel om het risico op ondervoeding te voorkomen en ervoor te zorgen ze zijn op passende wijze uitgerust met substituten voor de geëlimineerd voedsel. Ongecontroleerde eliminatiediëten zijn geweest bleek te leiden tot ondervoeding, groeiachterstand, vitaminetekorten en zelfs kwashiorkor [48-52].

### "Stof tot nadenken"

Er zijn aanwijzingen dat tolerantiewegen mogelijk vereist zijn voortdurende consumptie van het voedselallergeen. Vermijden voor een tijdsperiode kan leiden tot verlies van tolerantie en toegenomen risico op het ontwikkelen van directe type allergie en zelfs anafylaxie voor het vermeden voedsel [47, 53]. Dit zou moeten zijn herkend wanneer patiënten zonder een bevestigde diagnose van voedsel-gemedieerde allergie wordt overwogen voor eliminatiediëten de basis van sensibilisatie op de huidpriktesten en / of specifiek IgE's alleen. Over het algemeen zijn kinderen die op eliminatiediëten gaan, aanwezig hoger risico op voedingstekorten en groeifalen [54, 55]. Met bewijs dat voedsel-eliminatiediëten tot kunnen leiden verlies van tolerantie, is het erg belangrijk om te zorgen voor een





adequate voeding supervisie en bespreek deze problemen met de ouders, zodat ze worden ondersteund tijdens perioden van langdurige voedselvermijding.

## 8. PROGNOSE EN FOLLOW-UP

De meeste kinderen met onmiddellijke allergie voor koemelk, kippenei, soja en tarwe hebben de neiging om die voedingsmiddelen te verdragen ouder worden, maar bij sommige kinderen kan het tot in de volwassenheid blijven bestaan [56-59]. Pinda-, noot- en visallergie hebben de neiging om in de puberteit te blijven en volwassenheid [57, 60-62]. Niet-IgE-gemedieerde allergieën hebben zelfs een betere prognose algemeen, met tolerantie vaak bereikt op de leeftijd van 5 [63]. De mogelijkheid moet worden geboden om het dieet van het kind uit te breiden wanneer ze hun allergie zijn ontgroeid [19]. EAACI-richtlijnen over het beheer van voedselallergie aanbevelen herziening kinderen met koemelk en kippeneiallergie op 6-12 maandelijks intervallen, terwijl allergische kinderen met pinda's of boomnoten kan om de 2 jaar worden herzien in afwezigheid van een ongeluk reacties [19]. Milde, goed gecontroleerde AD verbetert ook in de loop van de tijd maar degenen met een ernstige, slecht gecontroleerde ziekte hebben dit misschien nodig systemische immunosuppressieve behandeling en kinderarts verwijzing naar dermatologie. Kinderen zullen sneller ontgroeien hun FA als AD het enige symptoom is van hun allergie [64]. FA en AD kunnen in verband worden gebracht met andere allergische aandoeningen, zoals rhinoconjunctivitis en astma en kinderen moet worden gecontroleerd op de manifestatie van die ziekten [65].

## SAMENVATTING EN CONCLUSIE

Samenvattend, FA komt vaak voor bij kinderen met matige tot ernstige AD. Bij het naderen van dergelijke patiënten, een grondige geschiedenis is belangrijk. De aanwezigheid van acute symptomen garandeert dat een allergie werkt, inclusief specifieke IgE's en de huid priktests, verwijzing naar een allergiespecialist en strikt vermijden van een boosdoenerallergeen. Niet-IgE-gemedieerde allergie speelt ook een rol bij kinderen met FA, maar laboratoriumtests zijn dat wel minder in staat onderscheid te maken tussen niet-IgE-gemedieerde FA. Patiënten kunnen hebben ook een combinatie van onmiddellijke (IgE-gemedieerde) en vertraagde (niet-IgE gemediteerd) symptomen. Beslissen welke kinderen een onderzoek rechtvaardigen zou moeten zijn op individuele basis worden genomen. De klinische geschiedenis, leeftijd van de kind, ernst van AD en aantal mogelijke allergenen moet in overweging worden genomen. Allergie testen in indii178 Huidige pediatrie beoordelingen, 2018, Vol. 14, nr. 3 Cartledge en Chan personen zonder acute symptomen moeten worden geïnterpreteerd met de nodige voorzichtigheid. Topische behandeling is de 1e stap bij de behandeling van AD. Voedsel eliminatiediëten vormen de ruggengraat van het management van voedselallergieën, maar moet worden uitgevoerd onder zorgvuldig toezicht.



## REFERENCES

- [1] Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101(3): E8.
- [2] Mavroudi A, Karagiannidou A, Xinias I, *et al.* Assessment of IgE-mediated Food allergies in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 45(1): 77-81.
- [3] Kajosaari M, Saarinen UM. Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination. Evaluation of 135 exclusively breast-fed infants of atopic families. *Acta Paediatr Scand* 1983;72(3): 411-4.
- [4] Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: A 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990; 86(4): 541-6.
- [5] Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: Results from the DARC cohort. *Allergy* 2009; 64(7): 1023-9.
- [6] Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, *et al.* Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(4): 1071-8.
- [7] Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: A systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012; 7(7): e39803.
- [8] Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(4): 681-7.
- [9] Ballardini N, Kull I, Söderhäll C, Lilja G, Wickman M, Wahlgren CF. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: A report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol* 2013; 168(3): 588-94.
- [10] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S470-5.
- [11] Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, *et al.* A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013; 6(1): 21.
- [12] Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(4S): S65-76.
- [13] Howell MD, Kim BE, Gao P, *et al.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): R7-R12.
- [14] Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994; 131(3): 406-16.
- [15] Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: Impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol* 2005; 22(3): 192-9.
- [16] Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: The misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60(8): 984-92.
- [17] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, *et al.* A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9): 813-24.
- [18] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6)(Suppl.): S1-S58.
- [19] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, *et al.* EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69(8): 1008-25.
- [20] Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69(8): 992-1007.
- [21] Sampson HA, Aceves S, Bock SA, *et al.* Food allergy: A practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(5): 1016-25.
- [22] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6): S1-S58.
- [23] Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, *et al.* Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(1): 255-64.
- [24] Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, *et al.* Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(5): 817-24.
- [25] Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, *et al.* Eczematous reactions to food in atopic eczema: Position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62(7): 723-8.
- [26] Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999; 134(1): 27-32.
- [27] Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, Douwes AC. Infantile colic: Crying time reduction with a whey hydrolysate: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2000; 106(6): 1349-54.
- [28] Luyt D, Ball H, Makwana N, *et al.* BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(5): 642-72.
- [29] Lewis-Jones S, Muggleston MA. Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: Summary of NICE guidance. *BMJ* 2007; 335(7632): 1263-4.
- [30] Roberts G, Ollert M, Aalberse R, *et al.* A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy* 2016; 71(11): 1540-51.
- [31] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(5): 891-6.
- [32] Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11): 1540-6.
- [33] Stukus DR, Mikhail I. Pearls and Pitfalls in Diagnosing IgE Mediated Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(5): 34.



- [34] Ta V, Weldon B, Yu G, Humblet O, Neale-May S, Nadeau K. Use of Specific IgE and Skin Prick Test to Determine Clinical Reaction Severity. *Br J Med Med Res* 2011; 1(4): 410-29.
- [35] Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(3): 582-6.
- [36] Fleischer DM, Bock SA, Spears GC, *et al.* Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr* 2011; 158(4): 578-83.
- [37] Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield LF. Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics* 2015;136(6): e1530-8.
- [38] Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, *et al.* Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(6): 1260-74.
- [39] Burks AW, Jones SM, Boyce JA, *et al.* NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: Applications in the pediatric population. *Pediatrics* 2011; 128(5): 955-65.
- [40] Meyer R, De Koker C, Dziubak R, *et al.* Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27(3): 227-35.
- [41] Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr* 2016; 16: 75.
- [42] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387(10023): 1109-22.
- [43] Ring J, Alomar A, Bieber T, *et al.* Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(8): 1045-60.
- [44] Ring J, Alomar A, Bieber T, *et al.* Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(9): 1176-93.
- [45] Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, *et al.* Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1): CD004054.
- [46] Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(1): 91-6.
- [47] Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural history of foodtriggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(2): 229-36.
- [48] Gutgesell C, Heise S, Seubert S, *et al.* Double-blind placebocontrolled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 145(1): 70-4.
- [49] Hon KL, Wang SS, Wong WL, Poon WK, Mak KY, Leung TF. Skin prick testing in atopic eczema: Atopic to what and at what age? *World J Pediatr* 2012; 8(2): 164-8.
- [50] Sybilski AJ, Zalewska M, Furma\_czyk K, Lipiec A, Krzych-Fa\_ta E, Samoli\_ski B. The prevalence of sensitization to inhalant allergens in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(5): e81-5.
- [51] Liu T, Howard RM, Mancini AJ, *et al.* Kwashiorkor in the United States: Fat diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. *Arch Dermatol* 2001; 137(5): 630-6.
- [52] Roesler TA, Barry PC, Bock SA. Factitious food allergy and failure to thrive. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(11): 1150-5.
- [53] David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema. *Arch Dis Child* 1984; 59(10): 983-6.
- [54] Hobbs CB, Skinner AC, Burks AW, Vickery BP. Food allergies affect growth in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(1): 133-4.
- [55] Flammarión S, Santos C, Guimber D, *et al.* Diet and nutritional status of children with food allergies *Pediatric allergy and immunology: Official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2011; 22(2): 161-5.
- [56] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5): 1172-7.
- [57] Savage J, Johns CB. Food allergy: Epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35(1): 45-59.
- [58] Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(3): 683-6.
- [59] Kotaniemi-Syrjanen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Makela MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatric allergy and immunology: Official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2010; 21: e421-8.
- [60] Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(5): 900-4.
- [61] Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): 367-74.
- [62] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(5): 1087-93.
- [63] Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatric allergy and immunology: Official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2017; 28(1): 6-17.
- [64] Gupta RS, Lau CH, Sita EE, Smith B, Greenhawt MJ. Factors associated with reported food allergy tolerance among US children. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2013; 111(3): 194-8.
- [65] Ballardini N, Bergström A, Böhme M, *et al.* Infantile eczema: Prognosis and risk of asthma and rhinitis in preadolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 594-6.