

Marsz alergiczny w okresie dzieciństwa

Allergic march in childhood

Ewa Duczmał¹, Anna Bręborowicz², Tomasz Duczmał³

¹Poradnia Alergologiczna NZPiSOZ „Ars Medica” w Ostrzeszowie,
kierownik Poradni: dr n. med. Ewa Duczmał

²Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Bręborowicz

³student Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 4: 231–237

Streszczenie

Wprowadzenie: Marsz alergiczny jest naturalną historią chorób atopowych, następującym z wiekiem przechodzeniem od jednego obrazu klinicznego do drugiego. Przebieg chorób alergicznych charakteryzuje się typową kolejnością i progresją objawów takich schorzeń, jak: alergia pokarmowa (AP), atopowe zapalenie skóry (AZS), astma oskrzelowa (AO) i alergiczny nieżyt nosa (ANN). Obecnie poglądy na temat istnienia marszu alergicznego lub jednoczesnego współistnienia chorób są zróżnicowane.

Cel pracy: Ocena przebiegu chorób alergicznych w okresie dzieciństwa i czynników wpływających na wystąpienie marszu alergicznego.

Materiał i metody: W badaniu retrospektywnym przeanalizowano 273 pacjentów (zakres wieku 0–18 lat) Poradni Alergologicznej, u których ustalono rozpoznanie co najmniej jednej z następujących chorób: AZS, ANN, AO i AP. Przebieg choroby oceniono na podstawie kwestionariusza, dokumentacji Poradni Alergologicznej, dokumentacji podstawowej opieki zdrowotnej, książeczki zdrowia oraz karty szczepień.

Wyniki: Marsz alergiczny był widoczny u 74% badanych, w tym u 38% stwierdzono marsz klasyczny, a u 36% marsz odmienny. Nie było podstaw do rozpoznania marszu alergicznego u 26% osób. U 49,5% dzieci z fenotypem marszu alergicznego AZS poprzedzało AO. Większość ocenianych czynników środowiskowych nie miała wpływu na przebieg chorób alergicznych z rozwojem marszu alergicznego. Marsz klasyczny rozwijał się częściej u dzieci narażonych wewnątrzmacicznie na bierne palenie tytoniu (OR 2,60, 95% CI 1,03–6,57, $p = 0,038$), natomiast marsz odmienny występował częściej u dzieci z ciąż patologicznych (OR 0,55, 95% CI 0,31–0,96, $p = 0,036$).

Wnioski: U większości badanych dzieci z objawami chorób alergicznych występuje w dzieciństwie marsz alergiczny.

Słowa kluczowe: marsz alergiczny, naturalna historia chorób atopowych, atopia.

Abstract

Introduction: The allergic march is defined as a natural history of atopic diseases, such as allergic dermatitis, food allergy, allergic rhinitis and asthma, in which one clinical manifestation precedes and predicts another. The opposing theory, the coexistence of allergic diseases, is an equally popular alternative.

Aim: To assess the course of allergic diseases and the influence of different factors on the occurrence of allergic march in childhood.

Material and methods: In a retrospective study 273 patients with allergic diseases were included. The course of the disease, in the retrospective study, was evaluated on the basis of questionnaires, health books and documentation of vaccinations.

Results: In the retrospective study, allergic march was observed in 74% of patients, from which 38% manifested classical march and 36% the different march. Atopic dermatitis preceded asthma in 49.5% of patients with the allergic march phenotype. Environmental factors influencing the development of the allergic march phenotype have not been identified. Patients exposed to passive smoking during pregnancy (OR 2.60, 95% CI 1.03–6.57, $p = 0.038$) had greater

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Duczmał, Poradnia Alergologiczna NZPiSOZ „Ars Medica” w Ostrzeszowie, e-mail: ed@ecis.pl

prevalence of the classical march, whereas the different march was observed more often in patients from complicated pregnancies (OR 0.55, 95% CI 0.31–0.96, $p = 0.036$).

Conclusions: Most children with allergic diseases have allergic march in childhood.

Key words: allergic march, natural history of atopic diseases, atopy.

Wprowadzenie

Marsz alergiczny jest naturalną historią chorób atopowych, następującym z wiekiem przechodzeniem od jednego obrazu klinicznego do drugiego [1]. Różne objawy chorób alergicznych pojawiają się w określonej sekwencji czasowej, stanowiąc element marszu alergicznego [2, 3]. Naturalny przebieg chorób alergicznych charakteryzuje się typową kolejnością i progresją objawów alergicznych, takich jak alergia pokarmowa (AP), atopowe zapalenie skóry (AZS), astma oskrzelowa (AO) i alergiczny nieżyt nosa (ANN). Bardzo istotne okazują się kolejność występowania po sobie chorób oraz wiek, w którym się rozwiną [4, 5]. W klasycznej definicji marszu alergicznego chorobami rozpoczynającymi marsz są alergia przewodu pokarmowego i AZS z uczuleniem na alergeny pokarmowe i największym nasileniem w pierwszych 2 latach życia. W wieku przedszkolnym u części dzieci ustępują objawy skórne i pokarmowe, co bywa interpretowane jako „wyrastanie” z choroby. Częstość występowania incydentów uczulenia na pokarmy w 1. roku życia sięgająca 10% zmniejsza się do 3% w wieku 6 lat, natomiast uczulenie na alergeny wziewne zwiększa się od 1,5% w 1. roku życia do 8% w 6. roku życia [6]. Z nadreaktywności pokarmowej, szczególnie na białka mleka krowiego i jaja, „wyrasta” 85% dzieci [7]. Przemijający charakter ma także często uczulenie na soję, natomiast nadreaktywność pokarmowa na orzechy i ryby ma tendencję do przetrwania aż do wieku dorosłego [8]. Rozwój uczulenia na alergeny środowiskowe wewnątrzdomowe i zewnątrzdomowe wymaga dłuższego czasu, z reguły od 1. do 10. urodzin dziecka. Maksymalny poziom alergizacji występuje między 9. a 14. rokiem życia dziecka [4]. W marszu alergicznym pierwszymi objawami mogą być również inne choroby alergiczne, np. nieżyt nosa z progresją do astmy [9, 10]. Inną sekwencję pojawiania się chorób alergicznych nazywa się często marszem odmiennym.

Mechanizmem wyjaśniającym marsz alergiczny jest wg Spergela skórna prezentacja antygenów, będąca kluczem do stymulacji odpowiedzi Th2 i promocji marszu [9]. Skóra pacjentów z AZS zawiera dużą liczbę komórek Langerhansa i komórek dendrytycznych, ze zwiększoną ekspresją receptorów wysokiego powinowactwa dla IgE. W ostatnich latach pojawiły się także poglądy odmienne od teorii marszu alergicznego. Autorzy badania MAS (*Multicentre Allergy Study*) stwierdzili jednoczesne współistnienie różnych chorób atopowych we wczesnym wieku [11]. Również inni autorzy skłaniają się ku hipotezie współwystępowania chorób [12, 13]. Kohortę pochodzącą z Australii wykorzystano do weryfikacji dwóch hipotez naturalnego przebiegu chorób alergicznych w okresie dzieciństwa, a mianowicie hipotezy marszu alergicznego i hipotezy współistnienia chorób. W badaniu kohorty MACS stwierdzono objawy marszu alergicznego, lecz tylko u chłopców [14]. W badaniach innych kohort również stwierdza się marsz alergiczny, ale bez widocznej zależności od płci [5, 15]. W dyskusji między zwolennikami i przeciwnikami teorii marszu wykorzystuje się także wyniki badań genetycznych. Koncepcja marszu alergicznego jest podważana przez niektórych autorów z uwagi na brak podobieństwa genów *loci* AZS i astmy, a istnienie podobieństwa między genami AZS i tuszczycy [13, 16]. Zwolennicy teorii marszu alergicznego powołują się natomiast na badania genetyczne mutacji filagryny w skórze i błonach śluzowych, związanych ze zwiększeniem ryzyka rozwoju AZS i astmy następczej [14, 17].

Cel pracy

Ocena przebiegu chorób alergicznych w okresie dzieciństwa i czynników wpływających na wystąpienie marszu alergicznego.

Materiał i metody

Badaniem retrospektywnym objęto 273 pacjentów w wieku 0–18 lat, leczonych w Poradni Alergologicznej w Ostrzeszowie w latach 2006–2007 (tab. 1). Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem AO (kryteria GINA 2002), AZS (kryteria Hanifina i Rajki), ANN (kryteria ARIA), AP (kryteria: ustąpienie objawów chorobowych po 2 próbach eliminacji alergenu pokarmowego z diety, nawrót objawów po prowokacji alergenem pokarmowym, wykluczenie możliwych reakcji niealergicznych) [18]. U 269 dzieci rozpoznanie choroby alergicznej było udokumentowane punktowymi testami skórnymi (Allergopharma, ALK). U 4 dzieci oznaczono stężenie t IgE i as IgE (ELISA). U cho-

Tab. 1. Charakterystyka grupy badanej

Cecha		N	%
liczebność		273	100,0
płeć	męska	172	63,0
	żeńską	101	37,0
miejsce zamieszkania	wieś	147	54,0
	miasto	126	46,0
grupa wiekowa [lata]	0–5	33	12,1
	6–14	136	49,8
	15–18	104	38,1

rych na astmę wykonywano badania czynnościowe płuc spirometrem Pneumo RS (producent abcMED, Kraków).

Źródłami informacji na temat badanej populacji były:

- 1) badania ankietowe dotyczące: wywiadu rodzinnego, okresu prenatalnego, porodu, przebiegu choroby dziecka, ze szczególnym uwzględnieniem kolejności objawów chorobowych, diety dziecka, kontaktu z dymem tytoniowym i ze zwierzętami, warunków mieszkaniowych oraz socjoekonomicznych (156 pytań);
- 2) dokumentacja lekarska – karta choroby z poradni dziecięcej i książeczka zdrowia dziecka;
- 3) karta szczepień;
- 4) dokumentacja z Poradni Alergologicznej.

Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez Wickmana przeprowadzono kwalifikację przebiegu choroby w zależności od rodzaju choroby rozpoczynającej marsz, wieku jej wystąpienia i następowania po sobie kolejnych schorzeń [4]. Przyjęto następujące przedziały wiekowe ujawnienia się pierwszych objawów: AZS (3.–48. mies.), AP (4.–36. mies.), AO (8.–48. mies.) i ANN (4.–12. rok) życia. Pacjenci z pojedynczą jednostką chorobową lub z jednoczesnym współistnieniem 2 chorób stanowili odrębną grupę, bez marszu alergicznego. W marszu pełnoobjawowym wystąpiły co najmniej 3 choroby alergiczne, a w marszu skróconym 2 jednostki chorobowe. Wyróżniono marsz klasyczny (prosty) i marsz odmienny. Marsz klasyczny rozpoczynał się przed 2. rokiem życia objawami AZS i/lub AP, od 2. roku życia lub później występowały objawy astmy, a po 4. roku życia nieżyt nosa. Marszem odmiennym nazwano przebieg choroby inny od powyżej opisanego. W grupie marszu odmiennego wyodrębniono:

- marsz pełnoobjawowy o początku klasycznym (rozpoczyna się AZS czy AP, następnie występują inne jednostki chorobowe, lecz w innym wieku i kolejności niż w marszu klasycznym);
- marsz pełnoobjawowy o początku nieklasycznym (rozpoczyna się inną chorobą niż AZS czy AP);
- marsz skrócony (2 jednostki chorobowe w różnym wieku i kolejności).

Analiza statystyczna

Opracowanie wyników badań opierało się na analizie statystycznej dla cech mierzalnych (ilościowych) oraz analizie statystycznej cech niemierzalnych (jakościowych) z wykorzystaniem testów niezależności χ^2 Pearsona i Fishera. Dla tabel wielodzzielczych (kontyngencyjnych) określono poziomy istotności p oraz ilorazy szans (*odds ratio* – OR). Dla wszystkich parametrów ilościowych (liczba osób/pokój, masa urodzeniowa) sprawdzono zgodność ich rozkładu z rozkładem normalnym. Ocena zgodności przeprowadzono testem Kołmogorowa-Smirnowa na poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Istotność różnic wartości średnich w 2 próbach dla parametrów o rozkładzie normalnym i jednorodnych wariancjach sprawdzono

no testem t -Studenta, a jednorodność wariancji testem Bartletta.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programów SPSS i arkusza kalkulacyjnego Excel.

Wyniki

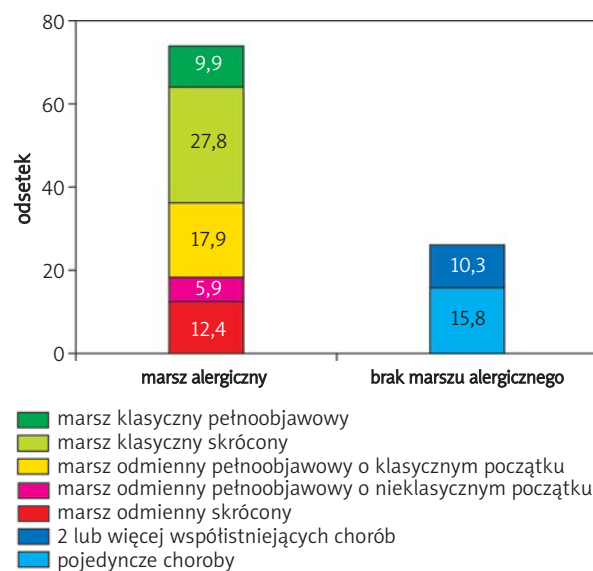
W analizowanej grupie dzieci widoczna była przewaga pacjentów z marszem alergicznym (74%, 202 badanych). Tylko u 71 badanych (26%) nie było podstaw do rozpoznania marszu (różnice istotne statystycznie, $p < 0,001$).

Na ryc. 1. przedstawiono rozkład fenotypów marszu alergicznego wśród badanych dzieci. Marsz klasyczny występował u 38% (103 pacjentów), a odmienny u 36% (99 dzieci). Cechą charakterystyczną marszu alergicznego jest ustępowanie jednej jednostki chorobowej i pojawianie się innej. W tab. 2. zaprezentowano zmiany obrazu klinicznego chorób alergicznych w badanej grupie chorych.

U 49,5% pacjentów (100 dzieci) AZS poprzedziło AO. Przeważali wśród nich chłopcy, z wczesnym początkiem choroby (do 2. roku życia). Pacjenci, u których wystąpiła AO po ANN, stanowili ok. 9,4% wszystkich osób badanych z marszem. Rozwój AO po ANN był charakterystyczny dla starszych grup wiekowych, z przewagą późnego początku choroby.

W przedstawianej grupie pacjentów u 67,7% (185 badanych) manifestacja alergii rozpoczynała się pojedynczą jednostką chorobową (z grupy AZS, AP, AO i ANN, ryc. 2.).

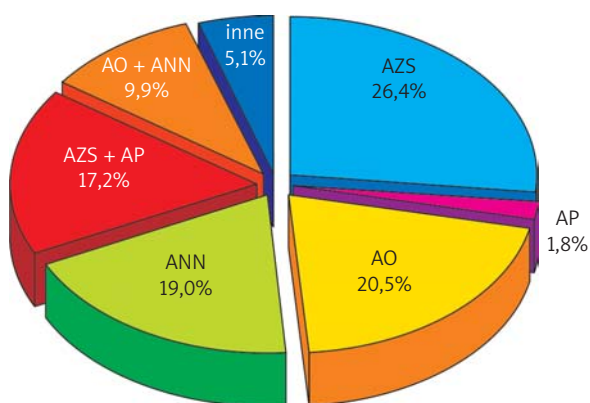
Najrzadziej pojedynczą jednostką chorobową rozpoczynającą choroby alergiczne była AP (różnice istotne statystycznie, $p < 0,001$). W badanej grupie pacjentów przeważał wczesny początek chorób alergicznych.



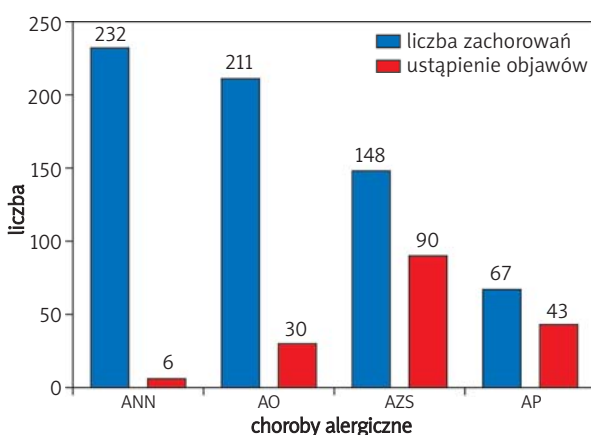
Ryc. 1. Występowanie marszu i współistnienia chorób (braku marszu)

Tab. 2. Zmiana objawów chorób alergicznych

Grupa		Ogółem (N = 202)	Płeć		Grupy wiekowe [lata]			Wczesny początek
			męska	żeńska	0–5	6–14	≥ 15	
AZS → AO	n	100	66	34	9	63	28	96
	%	49,5	66,0	34,0	9,0	63,0	28,0	96,0
AZS → ANN	n	16	11	5	0	8	8	15
	%	7,9	68,8	31,2	0,0	50,0	50,0	93,8
ANN → AO	n	19	10	9	0	5	14	5
	%	9,4	52,6	47,4	0,0	26,3	73,7	26,0
AO → ANN	n	35	23	12	0	12	23	17
	%	17,3	65,7	34,3	0,0	34,3	65,7	48,0
AO → AZS	n	4	2	2	1	3	0	1
	%	1,9	50,0	50,0	25,0	75,0	0,0	25,0
inne	n	28	14	14	1	14	13	20
	%	14,3	50,0	50,0	3,5	50,0	46,4	69,0



Ryc. 2. Pierwsze objawy choroby alergicznej



Ryc. 3. Występowanie chorób alergicznych w ocenianej retrospektywnie grupie chorych (liczby bezwzględne) i ich ustąpienie w okresie objętej oceną

Do 2. roku życia chorobę alergiczną prezentowało 63,7% (174 pacjentów), a do 6. roku życia 85,3% osób badanych (233 pacjentów).

Wśród 273 osób włączonych do badania ANN wystąpił w 232 przypadkach, AO zaobserwowano w 211 przypadkach, AZS w 148 przypadkach, a AP u 67 osób badanych. Zauważalne było ustępowanie części chorób wraz z rozwojem dziecka (ryc. 3).

Z objawów AP „wyrosto” 64,2%, a z objawów AZS 60,8% badanych (odpowiednio 43 i 90 dzieci). Objawy astmy ustąpiły u 14,2%, a objawy ANN tylko u 2,6% dzieci (odpowiednio 30 i 6 badanych). Przeanalizowano czynniki prenatalne i perinatalne, środowiskowe, wywiad atopowy, czynniki socjoekonomiczne, rodzaj odżywiania i tryb życia u pacjentów rozwijających marsz alergiczny w okresie dzieciństwa. Nie stwierdzono istotnych różnic między obiema grupami dotyczących większości analizowanych czynników. Obciążenie rodzinne atopią nie zmieniało przebiegu chorób alergicznych. Płeć, wskaźniki antropometryczne przy porodzie, wiek i wykształcenie matki, status socjoekonomiczny nie wpływały na przebieg choroby. Większość czynników środowiskowych również nie decydowała o rozwoju marszu. Dzieci bez marszu alergicznego mieszkaly częściej w szczelnych budynkach (różnice istotne statystycznie OR 1,8, 95% CI 1,03–3,18, $p=0,038$). Ta sama grupa dzieci miała nieznacznie większy stopień alergizacji na pleśnie (różnice nieistotne statystycznie). Dzieci, u których stwierdzono marsz alergiczny, były częściej na diecie hipoalergicznej. Tryb życia dzieci, kontakt z innymi rodzajami alergenów (zwierzęta domowe i hodowlane), opieka w żłobkach, przedszkolach, karmienie piersią nie miały wpływu na rozwój marszu alergicznego. Marsz klasyczny i odmienny wystąpiły z porów-

nywalną częstością. O przebiegu marszu decydowały czynniki związane z przebiegiem ciąży – u dzieci z ciężymi patologicznymi częściej odnotowano marsz odmienny (OR 0,55, 95% CI 0,31–0,91, $p = 0,036$). Wśród dzieci narażonych na palenie bierne w życiu wewnątrzmacicznym częściej występował marsz klasyczny (OR 2,60, 95% CI 1,03–6,57, $p = 0,038$). Dzieci, u których stwierdzono marsz klasyczny, częściej były zwolnione z zajęć wychowania fizycznego (OR 2,58, 95% CI 1,07–7,62, $p = 0,031$). Pozostałe badane czynniki prenatalne, perinatalne, środowiskowe i żywieniowe nie wpływały na rodzaj marszu alergicznego.

Omówienie wyników

Analiza retrospektywna przeprowadzona wśród dzieci w przedziale wiekowym 0–18 lat potwierdziła zjawisko marszu alergicznego. Trzykrotnie więcej dzieci prezentowało w dzieciństwie fenotyp marszu alergicznego niż współistnienia chorób. Również w piśmiennictwie obserwacje przebiegu chorób alergicznych pod kątem sekwencji czasowej i kolejności pojawiania się schorzeń wykazują marsz alergiczny u większości badanych dzieci [4, 5, 15, 19]. Analogiczne wnioski prezentuje Spergel, stwierdzając, że nadal jest więcej dowodów na występowanie marszu alergicznego niż współistnienia chorób [9]. Oba rodzaje marszu są opisywane przez Spergela i wsp. [9, 15], a marsz odmienny jest przedmiotem najnowszych doniesień autorów włoskich [10]. Wyniki australijskiej kohorty urodzeniowej MACS opublikowane w 2008 r. po 7-letniej obserwacji potwierdzają występowanie marszu alergicznego, lecz tylko wśród chłopców [14]. W grupie dzieci z fenotypem marszu alergicznego najczęściej, bo u ok. 50%, AZS przechodziło w AO, co odpowiada definicji marszu klasycznego i wskazuje, że u niemowląt z wypryskiem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia astmy. Wśród tych dzieci zauważono przewagę chłopców z wczesnym początkiem choroby. Podobne wyniki osiągnięto w badaniu szwedzkiej kohorty, w której u 47% dzieci po AZS rozwinęła się AO [20], a także w innych doniesieniach [15, 21]. Zależność od płci jest również widoczna w badaniu Möhnnenschlagera i wsp., w którym wyprysk rozpoczynający się u chłopców w pierwszych 2 latach życia wykazywał progresję do astmy [22]. Możliwym wytłumaczeniem tego zjawiska jest fakt, że u dziewczynek częściej występuje wyprysk nieatopowy, związany z odmiennymi właściwościami skóry [22, 23]. Dodatkowym wytłumaczeniem przewagi chłopców wśród dzieci, u których rozwinęła się astma po AZS, jest przewaga płci męskiej wśród wszystkich dzieci uczestniczących w badaniu. Hipotezą wyjaśniającą marsz rozpoczynający się we wczesnym dzieciństwie AZS jest teoria Scaddinga wyróżniająca dwa typy marszu – pierwszy z mocnym komponentem genetycznym, z wczesnym początkiem w postaci AZS i możliwym uczuleniem drogą przezskórną oraz drugi, w którym występuje późny początek, a proces alergizacji następuje

drogą oddechową [24]. Drugi typ marszu rozpoznaje się przy przejściu z nieżyty nosa do AO i w grupie wiekowej 0–18 lat wystąpił tylko u 9,4% dzieci z marszem. Taki przebieg choroby zaobserwowano głównie w starszych grupach wiekowych, wśród badanych z późnym początkiem choroby. Podobne wyniki uzyskano w badaniu japońskim – pacjenci, u których rozwijała się AO po nieżycie nosa, stanowili 10% badanych [25].

Większość czynników środowiskowych nie zmieniała przebiegu choroby, tylko mieszkanie w szczelnym, docieplonym domu sprzyjało przebiegowi choroby bez marszu alergicznego. W powyższej grupie wiekowej analiza wpływu czynników środowiskowych wykazała rozwój marszu klasycznego wśród dzieci narażonych na kontakt z dymem tytoniowym w życiu wewnątrzmacicznym. W piśmiennictwie niejednokrotnie są przedstawiane sprzeczne doniesienia odnośnie do wpływu kontaktu z dymem tytoniowym w okresie prenatalnym. Doniesienia te sugerowały zwiększenie alergizacji [26] oraz zmniejszenie jej i świszczącego oddechu [27, 28]. U dzieci urodzonych z ciężkimi patologicznymi częściej występował marsz odmienny. Pozostałe czynniki środowiskowe i żywieniowe nie wpływały na rozwój marszu klasycznego lub odmiennego. Dzieci z marszem klasycznym były częściej zwolnione z zajęć wychowania fizycznego, co mogło być skutkiem marszu klasycznego, czyli rozwoju astmy w wieku szkolnym. W polskich warunkach nauczania istnieje duża presja ze strony rodziców i nauczycieli do zwalniania dzieci chorych na AO z zajęć wychowania fizycznego.

W przedstawianym badaniu widoczne jest charakterystyczne dla marszu alergicznego „wyrastanie” z pewnych chorób i nabywanie innych. Wśród pacjentów w przedziale wiekowym 0–18 lat najwięcej chorych „wyrastało” z AP, a mianowicie 64,2%. W doniesieniach z piśmiennictwa podobne wyniki opisują Liu [8] i Kulig i wsp. [6]. Jeszcze częstsze „wyrastanie” z AP (do 85% chorych) opisują Thong i Hourihane [7]. Do spontanicznej remisji z wiekiem dochodzi również w innych jednostkach chorobowych. Z AZS w grupie wiekowej 0–18 lat w niniejszym badaniu „wyrastało” 60,8% dzieci. W badaniu MAS u 43,2% dzieci w wieku 3 lat nie obserwowano już objawów AZS [11]. Ohshima i wsp. obserwowali ustępowanie objawów u 34% badanych w wieku 4 lat [29]. Podobnie wyrastanie z AZS jest widoczne w badaniu Rhodesa i wsp. [19]. W przedstawianym badaniu „wyrastanie” z AZS jest częstsze prawdopodobnie z powodu szerszego przedziału wiekowego badanych. Wielokrotnie mniej pacjentów przestało zgłaszać objawy AO. Całkowicie objawów chorobowych pozbyło się 14,2% dzieci. Zjawisko „wyrastania” z objawów AO jest również opisywane w badaniu dotyczącym chorych obserwowanych do 42. roku życia – objawów nie stwierdzono u 25% badanych [30]. Najmniej, bo tylko 2,6%, dzieci w przedstawianym badaniu „wyrastało” z ANN, zgodnie z przewidywaniem Liu [21], że ANN ma tendencję do przetrwania do okresu dorosłości. Większość badanych w omawianym przedziale wiekowym (0–18 lat)

zaczęta chorować we wczesnym dzieciństwie. Do 2. roku życia u 63,7% badanych wystąpiły objawy choroby alergicznej, a do 5. roku życia chorowało już 85,3% osób badanych. Wczesny początek chorób alergicznych jest charakterystyczny dla marszu alergicznego wg Hahn i Bachariera [2], którzy opisują marsz alergiczny jako IgE-zależne AZS, czasami z towarzyszącymi objawami ze strony przewodu pokarmowego rozpoczynającymi się w niemowlęctwie, i wykazujące progresję do alergii oddechowej. Późny początek choroby, po 6. roku życia, wśród badanych dzieci stwierdzono tylko u 14,7% pacjentów. Podobnie niewielki odsetek badanych (11,2%) o późnym początku choroby, po 10. roku życia, jest opisywany w badaniu z *Ile of Wight* [12]. Wśród badanych dzieci u 67% choroby alergiczne rozpoczynały się pojedynczą jednostką chorobową. W piśmiennictwie taki początek, a nie jednocześnie współistnienie kilku chorób przemawia za występowaniem marszu alergicznego w badanej grupie dzieci [2, 11]. Atopowe zapalenie skóry jest najczęstszą pierwszą manifestacją chorób atopowych wg Spergela i Paller [15] oraz Illi i wsp. [11]. Schorzenie to występujące pojedynczo lub jako choroba dodatkowa stwierdzono u 48,8% badanych. Podobny początek chorób atopowych jest opisywany w piśmiennictwie [31–33].

Na podstawie badania kohorty urodzeniowej MACS wśród niemowląt z obciążonym wywiadem atopowym, Lowe i wsp. opisują możliwość uczulenia przez uszkodzoną skórę [5]. Badania genetyczne dotyczące białek naskórkowych wskazują na ich znaczenie dla rozwoju AZS i ryzyka uczulenia z wejściem na drogę marszu alergicznego. Badania Marenholza i wsp. nad mutacjami filagryny, odgrywającej kluczową rolę w barierze naskórkowej, wykazały, że przy uszkodzonej skórze łatwiej dochodzi do uczuleń na alergeny środowiskowe [17]. W piśmiennictwie są opisywane również badania genetyczne dotyczące mutacji filagryny skóry i błon śluzowych nosa związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia wyprysku z następczą astmą [14, 34]. Możliwe, że wyniki tych badań będą pomocne w wyjaśnieniu popularnej hipotezy marszu alergicznego i kluczowego dla definicji marszu alergicznego stwierdzenia, że u niemowląt z wypryskiem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia astmy [2]. Na modelach zwierzęcych udowodniono rolę uczulenia przezskórnego, które może prowadzić do uogólnionej odpowiedzi alergicznej i uczulenia w drogach oddechowych [15]. Dysfunkcja barierowa skóry wg koncepcji Biebera [16, 35] może doprowadzać do wczesnego uczulenia oraz ewentualnego autouczulenia. W piśmiennictwie jest opisywana możliwość uczulenia przez skórę i rozwinięcie prostego, klasycznego marszu alergicznego. Beck i Leung opisują skórę jako narząd o wyjątkowej aktywności immunologicznej, gdzie przezskórne uczulenie może dać ogólną alergiczną odpowiedź ze wzrostem systemowej odpowiedzi komórek Th2 i wzrostem IgE, dzięki czemu jest możliwe przejście między AZS i astmą [33].

Z hipotezą marszu alergicznego polemizują Illi i wsp. [11], podważając zasadność jego istnienia. Na podstawie badania MAS autorzy proponują rewizję teorii marszu alergicznego, stwierdzając, że AZS i astma rozwijają się spontanicznie i żadna z chorób nie poprzedza drugiej, lecz u większości dzieci współistnieją jednocześnie różne fenotypy chorób atopowych. Do podobnych wniosków dochodzą Williams i wsp., zadając pytanie o istnienie marszu alergicznego i skłaniając się ku hipotezie współistnienia chorób [13]. Krytycznie do istnienia klasycznego marszu alergicznego odnoszą się również inni autorzy badań nad naturą marszu, a mianowicie Kurukulaarachy i wsp. [12]. Badacze ci stwierdzają, że prosty marsz alergiczny jest uproszczeniem naturalnej historii dziecięcej atopii [12]. W metaanalizie Hulst i wsp. oceniającej kohorty urodzeniowe i kohorty AZS od 1950 r. do 2006 r. pod kątem przejścia AZS do AO stwierdzono istnienie takiego ryzyka tylko u 1/3 badanych [36]. Interpretacja wyników badania MAS podważająca teorię marszu alergicznego jest krytykowana przez autorów amerykańskich i australijskich. Lowe i wsp. stwierdzają, że w badaniu MAS nie oszacowano czasowej kolejności początku świszczącego oddechu, uczulenia i wyprysku. Badacze ci podkreślają znaczenie czasowej sekwencji chorób [5]. Spergel polemizuje z interpretacją wyników kohorty MAS, twierdząc, że w wynikach jest widoczny marsz, AZS poprzedza świszczący oddech u 56% badanych, a choroby współistnieją tylko u 11% badanych [9]. W 2008 r. opublikowano wyniki badania australijskiej kohorty urodzeniowej MACS, którego celem było oszacowanie dowodów na obie hipotezy – marszu alergicznego i współistnienia chorób [14]. Wyniki potwierdzają występowanie marszu alergicznego wśród chłopców z kohorty urodzeniowej z obciążonym wywiadem atopowym, obserwowanej do 7. roku życia. Wyniki badań autorów niniejszego opracowania również przemawiają za występowaniem marszu alergicznego w grupie dzieci 0–18 lat.

Wnioski

U większości badanych dzieci z objawami chorób alergicznych występował w dzieciństwie marsz alergiczny – klasyczny u 38%, a odmienny u 36% badanych osób. Wśród dzieci z fenotypem marszu alergicznego w badaniu retrospektywnym AZS poprzedzało AO u połowy badanych.

Piśmiennictwo

1. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591-9.
2. Hahn EL, Bacharier LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 231-46.
3. Ker J, Hartert TV. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 282-9.
4. Wickman M. When allergies complicate allergies. *Allergy* 2005; 60 (Suppl 79): 14-8.

5. Lowe AJ, Abramson MJ, Hosking CS, et al. The temporal sequence of allergic sensitization and onset of infantile eczema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 536-42.
6. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1173-9.
7. Thong BY, Hourihane JO. Monitoring of IgE-mediated food allergy in childhood. *Acta Paediatr* 2004; 93: 759-64.
8. Liu AH. Hygiene theory and allergy and asthma prevention. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21 (Suppl 3): 2-7.
9. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 17-21.
10. Barberio G, Pajno GB, Vita D, et al. Does a "reverse" atopic march exist? *Allergy* 2008; 63: 1630-2.
11. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al.; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-31.
12. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005; 60: 1280-6.
13. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 209-13.
14. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1190-5.
15. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (6 Suppl): S118-27.
16. Bieber T. A novel view on the natural history of atopic dermatitis. Proceedings of the 4th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis, Arcachon, France, September.
17. Marenholz I, Nickel R, Rüschemdorf F, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 118: 866-71.
18. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl 15): 23-8.
19. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, et al. Early life factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720-5.
20. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55: 240-5.
21. Liu AH. The allergic march in childhood. *Med Sci Update* 2006; 23: 1-7.
22. Möhnen Schlager M, Schäfer T, Huss-Marp J, et al. The course of eczema in children aged 5-7 years and its relation to atopy: differences between boys and girls. *Br J Dermatol* 2006; 154: 505-13.
23. Kusel M, Holt P, de Klerk N, et al. Support for 2 variants of eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1067-72.
24. Scadding GK. Further marches: allergic and non-allergic. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 485-7.
25. Shimojo N, Suzuki S, Tomiita M, et al. Allergic rhinitis in children: association with asthma. *Clin Exp Allergy Rev* 2004; 4: 21-5.
26. Kulig M, Luck W, Lau S, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999; 54: 220-8.
27. Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 733-40.
28. Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, et al.; PIAMA Study Group. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: the PIAMA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 10-8.
29. Ohshima Y, Yamada A, Hiraoka M, et al. Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year followup study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 265-70.
30. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years: a 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1830-7.
31. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 651-7.
32. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 608-16.
33. Beck LA, Leung DY. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (5 Suppl): S258-63.
34. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b2433.
35. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 252-62.
36. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 565-9.