



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Haptenos, proteínas y dermatitis atópica

V. Amat-Samaranch^{a,*} y J.F. Silvestre Salvador^b



^a Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 30 de agosto de 2022; aceptado el 15 de noviembre de 2022

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica;
Dermatitis de
contacto;
Epicutáneas;
Dupilumab;
Prick test

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Contact dermatitis;
Patch test;
Dupilumab;
Prick test

Resumen La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial. La dermatitis de contacto alérgica (DCA) y la dermatitis de contacto por proteínas (DCP) son patologías alérgicas que pueden ser comórbidas a la DA y ser causa de algunas de las exacerbaciones. Aunque la DCA tiene una prevalencia similar en pacientes atópicos que en la población general, debemos considerarla una comorbilidad frecuente en la DA por la disrupción de la barrera cutánea. Por ello, se recomienda la realización de pruebas epicutáneas a los pacientes atópicos. Dupilumab podría ser útil para el tratamiento de la DCA mediada por vía Th2 y exacerbar aquellas que ocurren por vía Th1, aunque se precisan más estudios para establecer conclusiones. El mecanismo por el que la exposición a proteínas ambientales produce exacerbaciones en la DA es controvertido, pero es un fenómeno habitual en la práctica clínica diaria. Se recomienda estudio mediante *prick test* a pacientes con clínica sugestiva y recomendar conductas evitativas ante pacientes sintomáticos y pruebas positivas.

© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Haptens, Proteins, and Atopic Dermatitis

Abstract Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease that is multifactorial in nature. Allergic contact dermatitis and protein contact dermatitis are allergic conditions that may occur in the context of atopic dermatitis and be the cause of exacerbations. Although the prevalence of allergic contact dermatitis is similar in atopic patients and the general population, these 2 conditions are frequently associated because atopic inflammation disrupts the skin barrier. Skin tests are therefore recommended in atopic individuals. Dupilumab could be useful for treating allergic contact dermatitis if it is mediated by type 2 helper T cells but could exacerbate inflammation if mediated by Th1 cells: further study is needed before conclusions can be drawn. Although the mechanism by which exposure to environmental proteins exacerbates atopic dermatitis remains under discussion, such exacerbations are routinely seen in clinical practice.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vamat@clinic.cat (V. Amat-Samaranch).

Prick testing is recommended in symptomatic atopic dermatitis. When prick-test findings are positive, patients should be advised to avoid the culprit substances.

© 2022 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea crónica que combina un defecto de la barrera cutánea con una respuesta inmunológica alterada en individuos genéticamente predispuestos en la que la exposición a agentes ambientales externos juega un papel importante^{1,2}. El deterioro de la barrera cutánea facilita la penetración de agentes microbianos, sustancias irritantes y alérgenos, tanto haptenos como proteínas.

La asociación de DA con dermatitis de contacto irritativa es muy frecuente y comúnmente aceptada. Por otro lado, gran parte de las dermatitis de contacto alérgicas (DCA) se dan en pacientes con dermatitis de contacto irritativa preexistente. Siguiendo esta lógica, los pacientes con DA deberían ser más proclives a presentar DCA. Sin embargo, clásicamente se ha afirmado lo contrario, que la DCA en pacientes atópicos es menos frecuente. Dado que la DCA depende de una respuesta principalmente Th1, se creía que la predominancia de la respuesta Th2 en pacientes atópicos, de alguna manera los «proteja» de la sensibilización a haptenos y explicaba la menor sensibilización³. Sin embargo, en las consultas observamos muchos pacientes con DA que asocian una DCA como complicación.

El papel que juega la alergia a proteínas en los pacientes con determinadas enfermedades atópicas, tales como el asma, la rinitis, la esofagitis eosinofílica y la alergia alimentaria es bien conocido⁴. También, se acepta la dermatitis de contacto por proteínas (DCP), la cual es más frecuente en pacientes atópicos con eczema crónico de manos y suele ocurrir en ambiente laboral tras exposición a proteínas de origen animal o vegetal. Sin embargo, la implicación de las proteínas en las exacerbaciones de DA o el papel de la inmunoterapia como tratamiento de la DA son temas más controvertidos.

En este artículo pretendemos realizar una actualización que incluye los últimos avances fisiopatogénicos, clínicos y terapéuticos que han permitido comprender mejor esta relación tan compleja entre DA, haptenos y proteínas.

Dermatitis atópica y haptenos

La DA afecta a un 15-20% de niños y un 1-10% de adultos a nivel mundial^{1,2}. Las formas de presentación clínicas son muy variables, pero generalmente incluye el eccema. Las manifestaciones clínicas cambian en función de la edad y puede cursar a brotes o tener una presentación persistente. Está frecuentemente asociada a niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE) sérica, historia personal o familiar de reacciones de hipersensibilidad tipo I, rinitis alérgica y asma. El diagnóstico es clínico⁵ y se han descrito distintos criterios diagnósticos que pueden ser de utilidad en los casos más complicados⁶.

La DCA es una reacción de hipersensibilidad retardada a alérgenos de contacto, normalmente sustancias de pequeño peso molecular (haptenos) capaces de atravesar la barrera cutánea. Su presentación clínica es en forma de eccema, por lo que la diferenciación entre DA y DCA es difícil⁷. El estudio histológico no es útil para diferenciarlas, ya que ambos casos presentan un patrón histológico similar. En brotes agudos, encontraremos predominancia de espongiosis y vesiculación, en cambio, en formas crónicas, predominará un patrón de acantosis con hiperqueratosis y menos espongiosis. Las pruebas epicutáneas son el patrón oro para el diagnóstico de DCA^{8,9} y su realización es imprescindible ante un paciente con eczema crónico en el que pretendemos distinguir si tiene una DA, una DCA o una DA complicada con una DA.

En cuanto a la fisiopatología de la DCA, inicialmente se pensaba que presentaba una polarización inflamatoria predominantemente Th1¹⁰. Sin embargo, en pacientes sanos se ha observado diversidad en el tipo de polarización inflamatoria tras la sensibilización, con linfocitos efectores productores de citocinas tipo 1 (IFN γ , TNF), tipo 17 (IL-17), tipo 22 (IL-22) y también tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13)¹⁰. La variabilidad en la polarización parece estar relacionada con el tipo de alérgeno y su capacidad de activar vías específicas de la inmunidad innata, aunque es posible que haya otros factores determinantes que están aún por esclarecer. Por ejemplo, el níquel es un potente inductor de las vías Th1, Th17 y Th22, mientras que las fragancias y las gomas presentan mayor actividad de Th2 con menos participación de Th1 y Th17¹¹.

Prevalencia de DCA en pacientes con DA

A pesar de la inicial propuesta relación inversa entre DA y DCA, la coexistencia frecuente de ambas entidades lleva a pensar que podría haber una relación positiva entre ambas entidades. El defecto de función barrera y aumento de pérdida transepidermica de agua, hace que la DA sea más predisponente a padecer dermatitis de contacto irritativa¹², y esta aumenta la probabilidad de penetración de alérgenos^{13,14}.

Clásicamente, se había considerado que los pacientes con DA sufrían menos reacciones de hipersensibilidad tipo IV mediada por linfocitos Th1 debido a su polarización Th2. Esta idea quedaba reforzada por estudios en los se observaba una incapacidad para sensibilizar a los pacientes con DA tras exposiciones repetidas con dinitroclorobenceno (DNCB)¹⁵. Recientemente, Newel et al. compararon la respuesta clínica e inmunológica a la sensibilización a DNBCB en pacientes sanos y en pacientes atópicos. Observaron que los pacientes sanos tuvieron una mayor respuesta clínica a la exposición a DNBCB con una polarización de la respuesta inflamatoria hacia

Tabla 1 Cuándo considerar la realización de pruebas epicutáneas en pacientes atópicos

1. DA que empeora, cambia de distribución, no responde a tratamiento tópico o emolientes o que rebrota inmediatamente tras suspender el tratamiento tópico
2. Distribución atípica de las lesiones de DA o patrón sugestivo de DCA: patrón predominante en cara y cuello, afectación de manos y pies, afectación predominante de párpados o región perioral/queilitis
3. Eccema de manos resistente a tratamiento en población trabajadora
4. DA de comienzo en el adulto o adolescente sin antecedentes de DA en la infancia
5. Cualquier paciente con DA severa antes de iniciar tratamiento inmunosupresor

Th1. En cambio, los pacientes con DA presentaron menos respuesta clínica a la exposición a DNCB, con una polarización de la respuesta inflamatoria hacia Th2 y una mayor proporción de IL-10 que los controles¹⁶. Es decir, que DNCB sí es capaz de producir sensibilización en los pacientes con DA, pero por vía Th2 y con una expresión clínica de menor intensidad.

La prevalencia de DCA en pacientes con DA se ha estudiado en diferentes poblaciones mediante estudios retrospectivos que concluyen que los atópicos tienen igual o mayor predisposición a padecer DCA que la población general. En una revisión sistemática se muestra una prevalencia significativamente mayor de DCA a al menos 1 alérgeno en pacientes pediátricos atópicos que en no atópicos (46,6% y 41,7% respectivamente)¹⁷. Otra revisión sistemática y metaanálisis que incluye 74 estudios no encontró diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de DCA entre pacientes con y sin DA¹⁸. Además, se observó un aumento de la tasa de resultados positivos en pacientes con DA grave, que los autores atribuyen a que son principalmente los pacientes graves los que se derivan a hacer las pruebas¹⁸. En otros estudios se ha observado que la prevalencia de DCA es más alta en pacientes con DA leve que DA grave^{19,20}, se postula que este fenómeno es debido a que los pacientes con DA grave tienen un umbral de provocación más alto para la sensibilización por contacto¹⁸. Otro dato que apoya la relación positiva entre DA y DCA es que la presencia de polisensibilización (≥ 3) es más frecuente en pacientes atópicos que en pacientes sanos (28,7% vs. 14,5%, $P = 0,002$)¹⁴. La práctica clínica diaria nos demuestra que ambas entidades están asociadas, encontrándonos frecuentemente DA agravadas con DCA (fig. 1).

Pruebas epicutáneas en DA: cuándo realizarlas y cómo interpretarlas

La realización de pruebas epicutáneas es altamente recomendable en los pacientes con sospecha clínica de DA, en pacientes con una distribución atípica del eccema o un cambio en las áreas afectadas, así como en DA resistentes al tratamiento. En la tabla 1 quedan reflejadas las recomendaciones realizadas por un grupo de expertos en la Reunión de la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto realizada en Denver en 2014²¹.

En nuestra opinión, los pacientes con DA, tanto niños como adultos, son candidatos a esta técnica al menos una vez en su vida. Sin embargo, en algunos pacientes con DA grave, o con eccema que afecta espalda y brazos, no se presenta la oportunidad de realizar pruebas epicutáneas en condiciones óptimas. Llevarlas a cabo en contexto de un brote de DA puede disminuir la respuesta o aumentarla (por irritación), dando lugar a resultados falsamente negativos o positivos²¹. En estos casos, se recomienda hacer las pruebas cuando sea posible, interpretando los resultados con cautela²². En los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor también puede verse alterada la lectura de las pruebas, por lo que se recomienda reducir al mínimo posible la dosis de fármaco y realizar lecturas tardías (7-10 días) para evitar falsos negativos^{21,23}.

También debe tenerse en cuenta que los pacientes con DA tienen más tendencia a hacer respuestas irritativas que podrían ser interpretadas como falsos positivos. La oclusión de los parches y el esparadrapo durante 48 h, sobre todo en áreas geográficas cálidas o durante el verano, suele provocar irritación y foliculitis. Además, la concentración utilizada en las baterías estandarizadas para determinados alérgenos, especialmente a metales (cromo y cobalto), fragancias, formaldehído y lanolina, puede provocar irritación en las pieles más sensibles²¹.

Por otro lado, la respuesta alérgica en los pacientes con DA puede ser más débil y menos duradera. El aumento progresivo de la respuesta a lo largo de los días en las reacciones alérgicas (patrón *in crescendo*) no está tan presente en pacientes atópicos, por lo que hay que observar detenidamente los resultados positivos, incluso de intensidad débil, en la primera lectura²¹. Esta respuesta inflamatoria alterada o atenuada en la DA, se cree que puede estar relacionada con diferencias en las vías de activación del sistema inmune innato¹⁶. Se ha observado que pacientes con DA y DCA tienen una menor cantidad de células dendríticas (CD1a+, CD1c+) y células de Langerhans (langherina+), lo que podría respaldar la teoría de que los pacientes atópicos tienen una deficiente presentación de antígenos por una falta de células dendríticas en el contexto de una entrada masiva de alérgenos de forma percutánea²⁴. Otra explicación para esta respuesta alterada es la expresión diferencial de las vías implicadas en la sensibilización alérgica. El aumento de las vías inflamatorias Th17 y Th2 en la DA podría resultar en la atenuación de la vía Th1, posiblemente resultando en una disminución de la intensidad de la respuesta alérgica²⁴. Además, la demostración de un aumento de los niveles de quimiocinas antiinflamatorias (como IL-10) también puede tener un papel en esta respuesta alterada²⁴.

En resumen, se recomienda realizar pruebas epicutáneas en los pacientes con DA, pero la elección del momento y la interpretación de las mismas puede ser complicada. En la tabla 2 quedan reflejadas las consideraciones a tener en cuenta cuando realizamos pruebas epicutáneas a estos pacientes²¹.

Alérgenos implicados en la DCA en los pacientes con DA

La mayoría de los alérgenos implicados en la DCA en pacientes atópicos, tanto en niños como en adultos, son sustancias

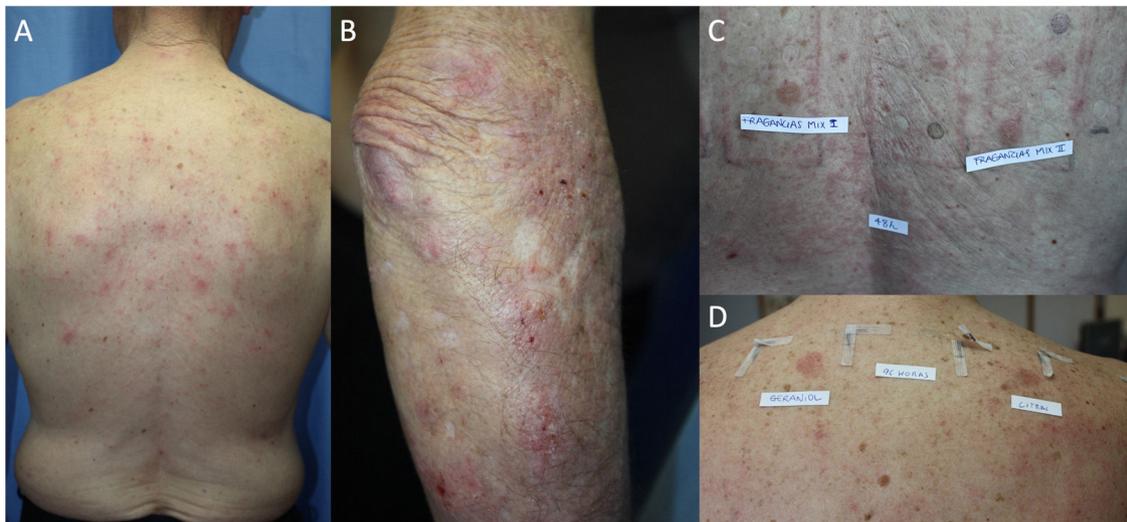


Figura 1 Varón de 74 años con dermatitis atópica del adulto agravada por alergia de contacto a fragancias. A y B) Ecema en tronco posterior y brazo derecho. C) Resultado de pruebas epicutáneas (batería estándar GEIDAC) a las 48 h: mezcla de fragancias I + + + y mezcla de fragancias II + + +. D) Resultado de pruebas epicutáneas (batería de fragancias) a las 96 h: geraniol + + , citral + + . Tras instaurar conductas evitativas, se logró control parcial de DA.

Tabla 2 Interpretación de las pruebas epicutáneas en pacientes con DA

1. Las reacciones irritativas son frecuentes, sobre todo a metales (cromo y cobalto), fragancias, formaldehído y lanolina
2. Productos propios «rinse-off» pueden causar reacciones irritativas, especialmente si no se diluyen adecuadamente
3. El patrón *in crescendo* entre lecturas no está tan presente en pacientes con DA
4. Aplicar los parches en el transcurso de un brote de DA puede disminuir la respuesta dando lugar a falsos negativos. También hay más riesgo de inducir un aumento de irritación cutánea
5. El tratamiento inmunosupresor puede inducir falsos negativos, por lo que deberían realizarse las pruebas sin el fármaco o a la dosis mínima posible. Si no se puede suspender el fármaco, se recomienda repetir las pruebas más adelante cuando se consiga controlar la enfermedad y suspenderlo
6. Mayor susceptibilidad a los cambios climáticos, en épocas de más calor pueden aumentar las respuestas irritativas

Tabla 3 Alérgenos más frecuentes en pacientes adultos con DA

Sulfato de níquel
 Mezcla de fragancias I
 Metilisotiazolinona y metilcloroisotiazolinona
 Bálsamo del Perú
 Tiomersal
 Cloruro de cobalto
 Dicromato potásico
 Etilenediamina
 Parafenilenediamina
 Formaldehído
 Sulfato de neomicina
 Colofonia
 Mezcla de tiuram
 Budesonida
 Mezcla gomas negras
 Benzocaína
 4-tert-Butylphenol
 Mezcla parabenos
 Quaternium 15
 Mezcla mercapto

presentes en la medicación tópica que utilizan o en sus productos de higiene o cosméticos⁴⁴, muchos de ellos etiquetados como hipoalérgicos^{18,25,26}. Los factores de riesgo para desarrollar sensibilización a productos propios son: inicio de DA antes de los 6 meses, IgE elevada y presentar una DA moderada-grave²⁶.

En múltiples estudios se ha identificado una prevalencia aumentada de sensibilización a alérgenos como fragancias, conservantes, plantas, antisépticos, corticoides, antibióticos tópicos, surfactantes, entre otros, en comparación con la población sana^{26–36}. En la **tablas 3 y 4** se encuentran representados los alérgenos más frecuentes en adultos y niños con DA^{26,35,36}. El sulfato de níquel es el alérgeno más frecuente

en la DA al igual que en la población general, aunque existen estudios que han observado tasas de sensibilización más bajas, más altas o similares que en la población sana^{18,35,37}. En múltiples estudios se ha encontrado un aumento de sensibilización a las lactonas sesquiterpénicas en atópicos pero en la mayoría de las ocasiones es de relevancia desconocida³⁵.

Se ha observado, que los pacientes atópicos tienen menos tasa de sensibilización a alérgenos potentes (metilcloroisotiazolinona, cobalto y dicromato potásico)²⁷ y en contrapartida tienen más tasa de sensibilización a alérgenos débiles (propilenglicol, eugenol, vainilla, parabenos...) que la población general²⁸. Se cree que los alérgenos débiles son capaces de producir más sensibilización en DA por la

Tabla 4 Alérgenos más frecuentes en pacientes pediátricos con DA

Sulfato de níquel
Mezcla de fragancias I
Bálsamo del Perú
Bacitracina
Formaldehído
Betaína de cocamidopropyl
Propilenglicol
Alcoholes de la lana
Lanolina
Bronopol
Sulfato de neomicina
Quaternium 15
Colofonia
Tixocortil-12-pivalato
Metilisotiazolinona y metilcloroisotiazolinona
Cobalto
Mezcla de fragancias II
Dicromato potásico
Compositae mix
Partenolido

disrupción de la barrera cutánea, que favorece la penetración y el desbalance inmunológico²⁸. Los alérgenos potentes son capaces de sensibilizar a pacientes sanos por vía Th1, pero el desbalance inmunológico de la DA parece que induce una «hiporreactividad» con consecuente menor respuesta^{24,28}. Una mayor sensibilización a haptenos por vía Th2 (tales como fragancias y gomas) que por vía Th1 también podría explicar estas diferencias de sensibilización en DA.

Se recomienda incluir en las pruebas epicutáneas, como mínimo, la batería estándar española o europea (TRUE test® puede ser insuficiente) y los productos propios del paciente, tanto de uso personal como tratamientos tópicos²¹. No es recomendable parchear los productos que se enjuagan (*rinse-off*) por la irritación que pueden producir⁵.

Dupilumab: eficacia en el tratamiento de la DCA e influencia sobre las pruebas epicutáneas

Recientemente se ha aprobado dupilumab para el tratamiento de la DA moderada a grave³⁸. También se ha empleado para el tratamiento de la DCA con resultados dispares. Una reciente revisión sistemática recoge 47 pacientes con DCA tratada con dupilumab, encontrando 9 respuestas completas, 31 respuestas parciales, 4 ausencias de respuesta y 3 empeoramientos³⁹. Se ha postulado que podría ser útil para el tratamiento de la DCA a alérgenos mediados vía Th2, ya que se han observado mejorías clínicas de DCA a fragancias, gomas, y colorantes textiles, entre otros³⁹⁻⁴¹. En cambio, dupilumab podría empeorar aquellas DCA producidas por alérgenos que actúan vía Th1, habiendo casos descritos con metilisotiazolinona, liberadores de formaldehído y fenilguanidinas⁴². Otros estudios, no han encontrado diferencias estadísticamente significativas a la respuesta a dupilumab en pacientes atópicos con y sin DCA^{43,44}.

En resumen, existe una importante variabilidad en la respuesta al tratamiento de la DCA con dupilumab, con unos resultados independientes del alérgeno y de la vía Th supuestamente implicada. La variabilidad de resultados hallada en la clínica no puede explicarse solamente por los distintos patrones de inflamación generados por los diferentes alérgenos como han sostenido algunos autores⁴⁵. La división categórica estricta de los alérgenos en sensibilizantes vía Th1 o Th2 podría ser inadecuada. Es posible que, en la polarización hacia una vía, además de las características del alérgeno, influyan factores del paciente, como denota la mayor tendencia a hacer reacciones Th2-mediadas en pacientes atópicos. Quizá el ambiente inmunológico en el que se produce la sensibilización (dependiendo de si el paciente se encuentra durante un brote de DA o no) pueda influir en la polarización hacia Th1 o Th2. Además, la mejoría de la barrera cutánea propiciada por dupilumab podría mejorar la clínica independientemente de la vía implicada. Dupilumab podría plantearse como opción terapéutica en casos en los que evitar el alérgeno sea imposible y se trate de una dermatitis grave⁴⁶. Además, debe considerarse en pacientes atópicos con DCA concomitante por su efecto en la enfermedad de base⁴⁶.

Por otro lado, también se está estudiando si dupilumab podría influir en los resultados de las pruebas epicutáneas. En un estudio se analizaron los resultados de pruebas epicutáneas antes, durante y después del tratamiento con dupilumab. Se observó que de los 144 alérgenos parcheados antes y después, 17 perdieron positividad tras el tratamiento, entre ellos, fragancias y bálsamo del Perú que son alérgenos con una conocida polarización Th2³⁹. Por contrapartida, un reciente estudio retrospectivo en el que se realizaron epicutáneas antes y después del tratamiento, obtuvo una persistencia de resultados positivos en el 51,2% (64/125) y una pérdida de resultados positivos solamente en el 10,4% (13/125)⁴³. Entre los alérgenos con pérdida de positividad, se encontraban emulsificantes, fragancias, metales, fotoprotectores, medicamentos, resinas y conservantes. El 73,1% de los resultados positivos a fragancias antes del tratamiento se mantuvieron en las pruebas postratamiento. Los autores concluyeron que dupilumab no parece tener un impacto importante en los resultados de las pruebas⁴³. Sin embargo, obtuvieron resultados no concluyentes en el 38,4% de los casos, por lo que, en nuestra opinión, sigue en duda su capacidad de modificación de los resultados de las pruebas epicutáneas.

Dermatitis atópica y proteínas

Las proteínas son un reconocido alérgeno en las reacciones de hipersensibilidad tipo I, cuyas manifestaciones cutáneas son los habones y/o el angioedema. Clásicamente no se relacionaban con las lesiones de eccema, pues por su elevado peso molecular no se creía que fueran capaces de atravesar la barrera cutánea y provocar una respuesta tipo IV. Hace unas décadas, se describió la DCP, una entidad que asocia reacción de hipersensibilidad tipo I y tipo IV y que abre el camino para poder entender cómo las proteínas alimentarias o ambientales juegan un papel en determinadas exacerbaciones de la DA, tanto en niños como en adultos.



Figura 2 Dermatitis de contacto por proteínas a carne de pollo. A) Eccema crónico de manos. B) Resultado positivo del *prick-prick* con carne de pollo.

Dermatitis de contacto por proteínas

La DCP es una reacción de hipersensibilidad tipo I y IV. Los pacientes presentan prurito inmediato tras la exposición al alérgeno con posterior desarrollo de lesiones eczematosas. Pueden manifestar lesiones tipo urticaria de contacto y después desarrollar las lesiones eczematosas en la misma localización⁴⁷. La localización más habitual es en manos y antebrazos, suelen tener un eccema crónico de manos y son, generalmente, pacientes atópicos (fig. 2). La mayoría de los casos son de origen profesional y en contacto con proteínas vegetales o animales (manipuladores de alimentos). Es importante descartar que no tengan sintomatología oral al entrar en contacto con esos alimentos (síndrome de alergia oral) pues podrían sufrir una anafilaxia tras su ingesta⁴⁸.

Para el diagnóstico de la DCP es necesaria la realización de *prick test*. La metodología consiste en aplicar una gota de cada alérgeno a estudio en el antebrazo, para posteriormente hacer una punción en la piel con una lanceta. Debe usarse siempre un control positivo con histamina (que debe producir un habón de ≥ 3 mm) y un control negativo con suero. La lectura se realiza a los 15 min y una reacción debe considerarse positiva si se obtiene un habón de ≥ 3 mm⁴⁹. La utilización de extractos de alimentos ya preparados suele dar falsos negativos por lo que es recomendable la realización de *prick-prick* con alimentos frescos²². Es recomendable la realización de lecturas tardías del *prick* al tratarse de una reacción de hipersensibilidad tipo I y IV.

En nuestra opinión, el término DCP podría emplearse también para las exacerbaciones generalizadas o con patrón aerotransportado de la DA en aquellos pacientes sensibilizados a proteínas (con *prick test* positivo).

Proteínas y exacerbaciones de DA

En los pacientes con DA, las proteínas son capaces de penetrar en la epidermis a pesar de su gran peso molecular debido al defecto de la función barrera, donde interaccionan con células inflamatorias locales para desencadenar una reacción de hipersensibilidad tipo I y tipo IV⁵⁰. Las células presentadoras de antígenos, tanto epidérmicas como dérmicas presentan en superficie una alta densidad receptor de la fracción constante de la IgE (Fc ϵ RI) y tras

captar las proteínas, migran a los ganglios linfáticos donde inducen respuesta linfocitaria específica Th2 y B, con producción de IgE específica⁵¹. Esto explicaría ambas reacciones de hipersensibilidad, y la coexistencia de lesiones urticariformes y eczematosas.

En los pacientes atópicos pediátricos, los alérgenos más frecuentes son los alimentos. Se sensibilizan en los primeros meses de vida durante su introducción en la dieta al penetrar de forma percutánea en la piel en contexto de eccemas periorales⁵². Por ello es importante instruir, tanto a pediatras como a padres, para tratar el eccema perioral de forma adecuada hasta control completo con corticoides tópicos. Hasta un tercio de niños atópicos reportan empeoramiento de la dermatitis asociado a exposición a alimentos, los más frecuentes son el huevo, la leche y el trigo⁵³. Debe sospecharse DCP a alimentos en pacientes pediátricos con brotes generalizados o graves de DA desencadenados con exposición alimentaria, por lo que es imprescindible una buena anamnesis con los padres.

Los aeroalérgenos son más frecuentes en adultos, siendo los más habituales los ácaros del polvo, caspa animal, pólenes y cucarachas⁵⁰. Estos también son capaces de empeorar la DA a través de su capacidad proteolítica inherente que empeora la alteración de la función barrera (actúan también como irritantes o pseudoalérgenos)⁵⁰. Debe sospecharse DCP en atópicos adultos que presenten eccemas con un patrón aerotransportado, en áreas como la cara (con afectación de párpados), cuello (con afectación de la región retroauricular) y zonas expuestas de extremidades superiores y flexuras (axilas y fosa antecubital) (fig. 3)²². En adultos, la DCP a alimentos es menos frecuente, aunque algunos alérgenos como la zanahoria, avellanas y apio tienen reacciones cruzadas con aeroalérgenos y pueden desencadenar brotes en pacientes sensibilizados al polen²².

Para el diagnóstico de DCP en pacientes atópicos, se recomienda realizar *prick test* ante sospecha clínica y no usarlo de forma indiscriminada, estableciendo siempre una relevancia clínica, pues muchos pacientes están sensibilizados a aeroalérgenos y alimentos: sensibilización no es sinónimo de implicación²². El *atopy patch test* se planteó inicialmente como método diagnóstico útil pero actualmente no forma parte de las recomendaciones en las guías de práctica clínica^{21,22}. Consiste en aplicar de forma epicutánea proteínas como alimentos, ácaros del polvo, caspa animal, o



Figura 3 Dermatitis atópica del adulto agravada por dermatitis de contacto alérgica por proteínas aerotransportada por epitelio de gato. A) Dermatitis eczematosas con patrón aerotransportado. B y C) Eccemas diseminados en tronco posterior glúteos y pliegue interglúteo.

polen seguido de la evaluación de la respuesta eczematosas entre las 24 y 72 h. Es una prueba que no se ha conseguido estandarizar y ofrece dificultades para distinguir entre resultado irritativo y alérgico (especialmente a ácaros del polvo). La determinación de IgE específica en suero también puede ser útil aunque un resultado negativo no excluye el diagnóstico⁴⁸.

En cuanto al tratamiento, se ha observado que la evitación del alérgeno puede mejorar la clínica, pero no es suficiente para detener las exacerbaciones de DA ya que se trata de una enfermedad multifactorial⁵⁴. De hecho, solo la mitad de los adultos sensibilizados a 1 o más alimentos experimentan mejoría clínica al eliminarlo de la dieta²². En niños, la eliminación del alimento que causa los brotes de DA puede inducir una mejoría clínica de las lesiones cutáneas pero puede inducir el desarrollo de una alergia IgE mediada⁵⁵.

La inmunoterapia específica está indicada en el tratamiento de asma alérgica, rinoconjuntivitis alérgica y alergia a veneno de himenópteros. Actualmente no está indicada para el tratamiento de la DA. No se han obtenido resultados satisfactorios para evitar los brotes de DA en pacientes sensibilizados a proteínas^{22,54}, probablemente porque se ha instaurado con el objetivo de evitar todas las exacerbaciones que presenta el paciente, y no únicamente obtener una mejoría parcial de la DA. El principal alérgeno estudiado son los ácaros del polvo⁵⁶. Los resultados de diferentes ensayos y metaanálisis son muy dispares, concluyendo que la inmunoterapia no tiene suficiente evidencia científica como para recomendarse de forma general para el tratamiento de pacientes atópicos⁵⁷. Sin embargo, las guías europeas de DA recomiendan considerar la inmunoterapia en pacientes seleccionados: con sensibilización demostrada (*prick test*

o IgE específica en suero) y con brotes de DA desencadenados por exposición al alérgeno (principalmente ácaros del polvo, polen de abedul o gramíneas)⁵⁷⁻⁵⁹. A diferencia de las guías europeas, las americanas no recomiendan la inmunoterapia para el tratamiento de la DA⁶⁰. Se recomienda esperar a lograr un buen control de la DA para iniciarla. No debería indicarse si el paciente está recibiendo tratamiento inmunosupresor, aunque parece que podría introducirse si el paciente recibe tratamiento con dupilumab o tralokinumab⁶¹.

Omalizumab está actualmente aprobado para el tratamiento del asma alérgica, la rinosinusitis crónica con pólipos nasales y la urticaria crónica espontánea⁶². Su uso en dermatitis atópica no ha demostrado resultados suficientemente satisfactorios⁶³. Sin embargo, actualmente está en vías de investigación su uso para el tratamiento de alergias alimentarias, en las que parece que es eficaz tanto en monoterapia como en combinación con la inmunoterapia oral^{62,64}. Ligelizumab también está en vías de estudio para el tratamiento de la alergia alimentaria⁶⁵.

Conclusión

La DA es una enfermedad compleja y multifactorial. La DCA y la DCP son patologías alérgicas que pueden ser comórbidas a la DA y ser causa de algunas de las exacerbaciones. Es importante conocer ambas entidades y el procedimiento diagnóstico para poder evitar los alérgenos desencadenantes y lograr un mejor control de la enfermedad de base. Los nuevos tratamientos para DA dirigidos contra dianas específicas de la vía de Th2 pueden ser útiles para tratar determinadas

DCA asociadas, pero también podrían modificar los resultados de las pruebas diagnósticas.

Financiación

El presente artículo no ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1251–8e23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.009>.
- Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1132–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.031>.
- Borok J, Matiz C, Goldenberg A, Jacob SE. Contact Dermatitis in Atopic Dermatitis Children-Past, Present, and Future. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:86–98, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-018-8711-2>.
- Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:144–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2019.04.020>.
- Owen JL, Vakharia PP, Silverberg JI. The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:293–302, <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-017-0340-7>.
- Reynolds M, Gorelick J, Bruno M. Atopic Dermatitis: A Review of Current Diagnostic Criteria and a Proposed Update to Management. *J Drugs Dermatol*. 2020;19:244–8.
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73:195–221, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12432>.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Dermatover*. 1980;Suppl. 92:44-47. <https://doi.org/10.2340/00015555924447>.
- Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1029–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1139>.
- Scheinman PL, Vocanson M, Thyssen JP, Johansen JD, Nixon RL, Dear K, et al. Contact dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:38, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00271-4>.
- Dhingra N, Shemer A, Correa da Rosa J, Rozenblit M, Fuentes-Duculan J, Gittler JK, et al. Molecular profiling of contact dermatitis skin identifies allergen-dependent differences in immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:362–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.009>.
- Aquino M, Fonacier L. The role of contact dermatitis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:382–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.05.004>.
- Rundle CW, Bergman D, Goldenberg A, Jacob SE. Contact dermatitis considerations in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35:367–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.009>.
- Rastogi S, Patel KR, Singam V, Silverberg JI. Allergic contact dermatitis to personal care products and topical medications in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1028–33.e6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.017>.
- Rees J, Friedmann PS, Matthews JN. Contact sensitivity to dinitrochlorobenzene is impaired in atopic subjects. *Controversy revisited*. *Arch Dermatol*. 1990;126:1173–5.
- Newell L, Polak ME, Perera J, Owen C, Boyd P, Pickard C, et al. Sensitization via healthy skin programs Th2 responses in individuals with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2372–80, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.148>.
- Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Sommerlund M. Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017;177:395–405, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15628>.
- Hamann CR, Hamann D, Egeberg A, Johansen JD, Silverberg J, Thyssen JP. Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:70–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.001>.
- Uehara M, Sawai T. A Longitudinal Study of Contact Sensitivity in Patients With Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol*. 1989;125:366–8, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1989.01670150056006>.
- Forsbeck M, Hovmark A, Skog E. Patch testing, tuberculin testing and sensitization with dinitrochlorobenzene and nitrosodimethylanilini of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1976;56:135–8, doi: 10.2340/000155555135138.
- Chen JK, Jacob SE, Nedorost ST, Hanifin JM, Simpson EL, Boguniewicz M, et al. A Pragmatic Approach to Patch Testing Atopic Dermatitis Patients: Clinical Recommendations Based on Expert Consensus Opinion. *Dermatitis*. 2016;27:186–92, <http://dx.doi.org/10.1097/DER.0000000000000208>.
- Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27:78–88, <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0138>.
- Fowler JF, Maibach HI, Zirwas M, Taylor JS, Dekoven JG, Sasseville D, et al. Effects of immunomodulatory agents on patch testing: expert opinion 2012. *Dermatitis*. 2012;23:301–3, <http://dx.doi.org/10.1097/DER.0b013e318275969f>.
- Correa da Rosa J, Malajian D, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, et al. Patients with atopic dermatitis have attenuated and distinct contact hypersensitivity responses to common allergens in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:712–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.017>.
- Xu S, Kwa M, Lohman ME, Evers-Meltzer R, Silverberg JI. Consumer Preferences, Product Characteristics, and Potentially Allergenic Ingredients in Best-selling Moisturizers. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1099–105, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3046>.
- Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rancé F, Paul C, Giordano-Labadie F. Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy*. 2009;64:801–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01890.x>.
- Jacob SE, McGowan M, Silverberg NB, Pelletier JL, Fonacier L, Mousdicas N, et al. Pediatric Contact Dermatitis Registry Data on Contact Allergy in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:765–70, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.6136>.
- Kohli N, Nedorost S. Inflamed skin predisposes to sensitization to less potent allergens. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:312–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.010>.
- Shaughnessy CN, Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis:

- reactivity to surfactants. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:704–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.009>.
30. Paulsen E, Andersen KE. Sensitization patterns in Compositae-allergic patients with current or past atopic dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2013;68:277–85, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12035>.
 31. Warshaw EM, Nelsen DD, Maibach HI, Marks JG, Zug KA, Taylor JS, et al., Positive patch test reactions to lanolin: cross-sectional data from the north american contact dermatitis group, 1994 to 2006. *Dermatitis*. 2009;20:79–88.
 32. Vind-Kezunovic D, Johansen JD, Carlsen BC. Prevalence of and factors influencing sensitization to corticosteroids in a Danish patch test population. *Contact Dermatitis*. 2011;64:325–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01898.x>.
 33. Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Ueda S, Nakamura N, Hotta E, Hattori J, et al. Contact sensitivity in patients with recalcitrant atopic dermatitis. *The Journal of Dermatology*. 2015;42:720–2, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.12866>.
 34. Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:232–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.03.012>.
 35. Teo Y, McFadden JP, White IR, Lynch M, Banerjee P. Allergic contact dermatitis in atopic individuals: Results of a 30-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2019;81:409–16, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13363>.
 36. Tagka A, Lambrou GI, Nicolaidou E, Gregoriou SG, Katsarou-Katsari A, Rigopoulos D. The Effect of Atopy in the Prevalence of Contact Sensitization: The Experience of a Greek Referral Center. *Dermatol Res Pract*. 2020;2020:3946084, <http://dx.doi.org/10.1155/2020/3946084>.
 37. Ross-Hansen K, Østergaard O, Tanassi JT, Thyssen JP, Johansen JD, Menné T, et al. Filaggrin is a predominant member of the denaturation-resistant nickel-binding proteome of human epidermis. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1164–6, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.445>.
 38. Ficha tecnica Dupixent 300 mg solucion inyectable en jeringa precargada. [consultado 12 Jun 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html.
 39. Jo CE, Mufti A, Sachdeva M, Pratt M, Yeung J. Effect of dupilumab on allergic contact dermatitis and patch testing. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1772–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.02.044>.
 40. Machler BC, Sung CT, Darwin E, Jacob SE. Dupilumab use in allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:280–1.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.043>.
 41. Goldminz AM, Scheinman PL. A case series of dupilumab-treated allergic contact dermatitis patients. *Dermatol Ther*. 2018;31:e12701, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12701>.
 42. Crepy MN, Nosbaum A, Bensefa-Colas L. Blocking type 2 inflammation by dupilumab does not control classic (type 1-driven) allergic contact dermatitis in chronic hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2019;81:145–7, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13266>.
 43. Raffi J, Suresh R, Botto N, Murase JE. The impact of dupilumab on patch testing and the prevalence of comorbid allergic contact dermatitis in recalcitrant atopic dermatitis: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:132–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.028>.
 44. Chipalkatti N, Lee N, Zancanaro P, Dumont N, Kachuk C, Rosmarin D. A retrospective review of dupilumab for atopic dermatitis patients with allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1166–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.048>.
 45. Stout M, Silverberg JI. Variable impact of dupilumab on patch testing results and allergic contact dermatitis in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:157–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.020>.
 46. Shah P, Milam EC, Lo Sicco KI, Cohen DE. Dupilumab for allergic contact dermatitis and implications for patch testing: Irreconcilable differences. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:e215–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.036>.
 47. Walter A, Seegräber M, Wollenberg A. Food-Related Contact Dermatitis, Contact Urticaria, and Atopy Patch Test with Food. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:19–31, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-018-8687-y>.
 48. Hernández-Bel P, de la Cuadra J, García R, Alegre V. [Protein contact dermatitis: review of 27 cases]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:336–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.02.005>.
 49. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18–24, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>.
 50. Hostetler SG, Kaffenberger B, Hostetler T, Zirwas MJ. The Role of Airborne Proteins in Atopic Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3:22–31.
 51. Novak N, Valenta R, Bohle B, Laffer S, Haberstick J, Kraft S, Bieber T. FcεRI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:949–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.02.005>.
 52. Tham EH, Rajakulendran M, Lee BW, Van Bever HPS. Epicutaneous sensitization to food allergens in atopic dermatitis: What do we know? *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:7–18, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13127>.
 53. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy*. 2000;55:281–5, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00464.x>.
 54. Bumbacea RS, Corcea SL, Ali S, Dinica LC, Fanfaret IS, Boda D. Mite allergy and atopic dermatitis: Is there a clear link? (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20:3554–60, <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2020.9120>.
 55. Robison RG, Singh AM. Controversies in Allergy: Food Testing and Dietary Avoidance in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:35–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.006>.
 56. Zhou J, Chen S, Song Z. Analysis of the long-term efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy for atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42:e47–54, <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2021.42.200126>.
 57. Rizk P, Rodenas M, De Benedetto A. Allergen Immunotherapy and Atopic Dermatitis: the Good, the Bad, and the Unknown. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19:57, <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-019-0893-z>.
 58. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:657–82, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14891>.
 59. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2717–44, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16892>.
 60. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S49–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.009>.

61. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70:897–909, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12638>.
62. Arasi S, Mennini M, Cafarotti A, Fiocchi A. Omalizumab as monotherapy for food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21:286–91, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000744>.
63. Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organ J*. 2021;14:100519, <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100519>.
64. Dantzer JA, Wood RA. Update on omalizumab in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21:559–68, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000781>.
65. Wood RA, Chinthrajah RS, Eggel A, Bottoli I, Gautier A, Woisetschlaeger M, et al. The rationale for development of ligelizumab in food allergy. *World Allergy Organ J*. 2022;15:100690, <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100690>.