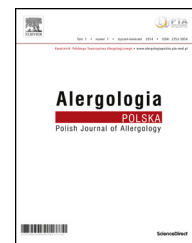


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca pogładowa/Review

Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy



Contact allergy and allergic contact dermatitis

Radosław Śpiewak*

Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 28.10.2014

Zaakceptowano: 03.11.2014

Dostępne online: 15.11.2014

Słowa kluczowe:

- alergia kontaktowa
- alergiczny wyprysk kontaktowy
- patomechanizm
- objawy kliniczne
- diagnoza
- testy płatkowe
- leczenie

Keywords:

- Contact allergy
- Allergic contact dermatitis
- Pathomechanisms
- Clinical manifestations
- Diagnosis
- Patch tests
- Treatment

ABSTRACT

Contact allergy is specific hypersensitivity reaction of delayed type to low molecular weight substances, referred to as haptens. The hypersensitivity is induced by a direct exposure of the skin to the hapten with a range of co-factors required to breach immune tolerance. Subsequent reactions may be provoked either by direct contact to the skin or by systemic exposure. The most frequent clinical manifestation of contact allergy is allergic contact dermatitis (ACD), which is among the three most common diseases from the spectrum of eczema. As various eczemas frequently co-exist and are very hard (or even impossible) to differentiate based merely upon clinical symptoms, the diagnosis of ACD should be considered in each case of chronic or recurrent eczema, including routine patch testing. The present article discusses the current knowledge on the pathomechanisms and clinical picture of ACD. Patch test is the only method available and a gold standard for the detection of contact allergy and diagnosis of the ACD. In Poland, the mainstay of the routine diagnosis of patients with eczema is the Polish Baseline Series, which is discussed here along with its recent updates. Additional testing according to patient's exposure is always to be considered, with special attention required to patient's own topical drugs and cosmetics, including emollients and moisturizers. Furthermore, the treatment options for ACD are discussed with stressing the importance of avoiding offending haptens as the first line of therapy.

© 2014 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii UJ CM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska.
Tel.: +48 12 620 58 30; fax: +48 12 620 56 45.

Adres email: spiewak.eu@gmail.com.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2014.11.001>

2353-3854/© 2014 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Alergia kontaktowa to swoista nadwrażliwość typu opóźnionego na substancje o niskiej masie cząsteczkowej (hapteny) indukowana na drodze kontaktu ze skórą. Kolejne reakcje mogą być następstwem ekspozycji systemowej. Zakres terminu „alergia kontaktowa” obejmuje dwa z czterech aktualnie wyróżnianych podtypów reakcji nadwrażliwości opóźnionej (alergii typu IV). Najczęstszą chorobą na podłożu alergii kontaktowej jest alergiczny wyprysk kontaktowy (*allergic contact dermatitis*; ACD). Ze względu na podobieństwo objawów oraz częste współwystępowanie, w każdym przypadku przewlekłego lub nawracającego wyprysku należy podejrzewać ACD i wykonać testy płatkowe.

Terminologia

Alergia kontaktowa to w najprostszym ujęciu alergia indukowana przez substancje drobnocząsteczkowe na drodze kontaktu ze skórą, zaliczana do reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego (typ IV reakcji alergicznych wg Gella i Coombsa). W ostatnich latach stało się jasne, że w obrębie IV typu alergii można wyodrębnić podtypy, które różnią się między sobą

zarówno mechanizmami, jak i do pewnego stopnia objawami klinicznymi. Alergia kontaktowa rozumiana jako zaburzenia immunologiczne leżące u podłoża alergicznego wyprysku kontaktowego pokrywa się głównie z zakresem podtypu IV c oraz częściowo IV a (Tab. I). Wspólną cechą wszystkich podtypów wyróżnionych w zakresie reakcji nadwrażliwości opóźnionej (typ IV wg Gella i Coombsa) jest swoista nadwrażliwość na hapteny – drobnocząsteczkowe związki o masie cząsteczkowej nieprzekraczającej 500 daltonów. Ma to istotne znaczenie, między innymi z uwagi na fakt, że w odróżnieniu od alergenów hapteny mogą przenikać przez nieuszkodzoną barierę naskórkową. Hapteny są zarazem zbyt małe, aby mogły je rozpoznać przeciwciała lub receptory komórek układu odpornościowego. Faktycznym antygenem w reakcjach nadwrażliwości typu IV są własne białka organizmu, których konformacja przestrzenna na skutek połączenia z haptentem ulega na tyle znacznej modyfikacji, że układ immunologiczny zaczyna traktować je jako struktury obce. Takie kompleksy endogennych białek z egzogennymi haptentami powstają nieustannie w organizmie każdego człowieka, jednak odpowiedzią układu odpornościowego na ich obecność jest z reguły tolerancja immunologiczna (podobnie zresztą jak w przypadku większości alergenów egzogennych). Dopiero koincydencja z innymi procesami immunologicznymi (np. zapalenie wywołane przez inne czynniki) może skutkować indukcją nadwrażliwości [1].

Tabela I – Podtypy reakcji nadwrażliwości typu IV (nadwrażliwość opóźniona) na podstawie [5], zmodyfikowane i rozszerzone

Table I – Subtypes of type IV hypersensitivity reactions (delayed hypersensitivity) based on [5], modified and extended

Podtyp	IV a	IV b	IV c	IV d
Komórki pamięci	Limfocyty Th1	Limfocyty Th2	Limfocyty cytotoksyczne (CTL)	Limfocyty T
Główne mediatory komórek pamięci	IFN γ , TNF α	IL-4, IL-5, IL-13	Perforyna, Granzym B	CXCL-8 (IL-8), GM-CSF
Przeważające (pierwotne) komórki efektorowe	Makrofagi	Eozynofile	Limfocyty cytotoksyczne (CTL)	Neutrofile
Główne mediatory i mechanizmy efektorowe	Chemokiny, cytokiny prozapalne (TNF α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23), ekspresja MHC II, prezentacja antygeny limfocytom T, cytotoxyczność, uszkodzenie tkanek	Cytokiny (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNF α); czynniki zapalne – leukotrieny (m. in. LTC4, LTD4, LTE4) i prostaglandyny (m. in. PGE2); białka ziarnistości (MBP, ECP, EDN, EPO), wolne rodniki tlenowe,	Liza keratynocytów opłaszczonych haptentem	Mieloperoksydaza, BPI, defensyny, elastaza neutrofilowa, katepsyna G, fosfataza alkaliczna, lizozym, żelatynaza, oksydaza NADPH, kolagenoza, laktoferyna i katelicydyna (LL-37), ekspresja MHC II, prostaglandyny i leukotrieny
Choroby skóry	- Gruźlica skóry (odczyn tuberkulinowy) - ACD (razem z IV c)	Polekowe osutki grudkowo-plamiste z eozynofilią	- ACD (razem IV a) - Wyprysk atopowy - Polekowe osutki grudkowo-plamiste i pęcherzowe	- AGEP - Choroba Behçeta - Łuszczyca
Choroby innych narządów	Gruźlica pozaskórna	- Przewlekła astma - Przewlekły alergiczny nieżyt nosa	Polekowe zapalenie wątroby	Reumatoidalne zapalenie stawów

Skróty: ACD (*allergic contact dermatitis*) – alergiczny wyprysk kontaktowy; AGEP (*acute generalized exanthematous pustulosis*) – ostra uogólniona osutka krostkowa; BPI (*bactericidal/permeability-increasing protein*) – białko bakteriobójcze i zwiększające przepuszczalność błonową; ECP (*eosinophil cationic protein*) – eozynofilowe białko kationowe; EDN (*eosinophil-derived neurotoxin*) – neurotoksyna eozynofilowa; EPO (*eosinophil peroxidase*) – peroksydaza eozynofilowa; MBP (*major basic protein*) – główne białko zasadowe

Niniejszy artykuł jest poświęcony głównie „alergii kontaktowej” w jej potocznym rozumieniu, czyli nadwrażliwości na hapteny wykrywanej za pomocą testów płatkowych, która w przypadku kontaktu skóry z uczulającym haptenem prowadzi do rozwoju alergicznego wyprysku kontaktowego. Warto jednak pamiętać, że jest to tylko fragment szerszego spektrum reakcji alergii typu opóźnionego.

Epidemiologia

Niektórzy autorzy używają pojęć „alergia kontaktowa” i „alergiczny wyprysk kontaktowy” jako synonimów. Jest to kardynalny błąd, ponieważ „alergia kontaktowa” to określenie nadreaktywności immunologicznej, czyli gotowości do reagowania odczynem zapalnym na kontakt z określonymi haptenami. Nie każda osoba ze stwierdzoną alergią kontaktową rozwinie w ciągu życia na tym tle chorobę, np. alergiczny wyprysk kontaktowy, podobnie jak nie każda osoba z atopią zachoruje na alergiczny nieżyt nosa. Różnicę pomiędzy alergią kontaktową (zaburzenie immunologiczne) a alergicznym wypryskiem kontaktowym (choroba) uzmysławiają też dane epidemiologiczne: Częstość występowania alergii kontaktowej w populacji generalnej ocenia się na 10–40%, częściej u kobiet (14–50%) niż mężczyzn (5–30%). Wśród ogółu dzieci częstość występowania alergii kontaktowej mieści się w zakresie 13–25%, częściej u dziewcząt (12–28%) niż chłopców (10–20%). Natomiast częstość zachorowań jest znacznie niższa – na alergiczny wyprysk kontaktowy przynajmniej raz w życiu chorowało 7% wszystkich dzieci oraz 17,5% wszystkich dorosłych [2]. Inaczej mówiąc, na alergiczny wyprysk kontaktowy na jakimś etapie życia zapada jedna spośród dwóch–trzech osób z alergią kontaktową. Nie jest jasne, czy pozostałe osoby z alergią kontaktową faktycznie nigdy nie chorują, czy też objawy kliniczne są u nich na tyle nieznaczne lub sporadyczne, że pozostają niezauważone.

Diagnostyka

W diagnostyce przewlekłego i nawracającego wyprysku złotym standardem są testy płatkowe, przy czym nie należy bynajmniej ich stosowania ograniczać do pacjentów, u których wywiad lub obraz chorobowy nasuwa przypuszczenie alergicznego wyprysku kontaktowego [3]. Taka zachowawcza postawa niosłaby za sobą zbyt duże ryzyko niezdiagnozowania znaczącej liczby chorych, głównie ze względu na duże podobieństwo obrazu klinicznego i częste współwystępowanie ACD z innymi przewlekłymi dermatozami zapalnymi, takimi jak atopowe zapalenie skóry (wysokie ryzyko jatrogennego uczulenia na leki zewnętrzne, w tym glikokortykosteroidy, a także emolienty) czy wyprysk kontaktowy z podrażnienia [4]. Składy serii podstawowych, czyli zestawów haptenów rutynowo stosowanych w diagnostyce wszystkich pacjentów z wypryskiem uwzględniają najczęstsze uczulacze w poszczególnych populacjach. Powinny one być okresowo modyfikowane stosownie do nieustannie zmieniających się narażeń środowiskowych. Aktualizacja serii podstawowych polega głównie na rozszerzaniu, choć niekiedy w miarę rozwoju wiedzy z serii podstawowych usuwa się

składniki dobrane nietrafnie lub takie, które okazały się szkodliwe. Można posłużyć się tu przykładem Europejskiej Serii Podstawowej, z której w ostatnich trzech dekadach wycofano szereg substancji, a mimo to skład całej serii rozrósł się w związku z dodaniem szeregu haptenów, których znaczenie ujawniło się w tym czasie (Tab. II). W naszym kraju minimum diagnostyczne do rutynowego testowania pacjentów chorych na wyprysk stanowi Polska Seria Podstawowa. Jej aktualny skład jest efektem dostosowania do standardów praktyki klinicznej obowiązujących w Unii Europejskiej oraz uwzględnienia specyficznych potrzeb lokalnych. Dlatego aktualna wersja Polskiej Serii Podstawowej powstała w 2010 roku [6] na drodze uzupełnienia najnowszej wersji Europejskiej Serii Podstawowej o bardzo często uczulające w Polsce pallad i propolis (Tab. III).

Ograniczanie liczby haptenów testowanych w ramach rutynowej diagnostyki wyprysku należy uznać za błąd w sztuce, który skutkuje wysokim ryzykiem nieprawidłowej diagnozy oraz przeoczenia istotnych dla pacjenta alergii kontaktowych. Za pomocą serii złożonej z 10 haptenów (minimalne wymaganie stawiane przez NFZ alergologom na kontrakcie) wykrywa się u chorych na wyprysk 6 razy mniej uczuleń niż za pomocą Polskiej Serii Podstawowej [10]. W większości krajów Europy Zachodniej oraz w USA obserwuje się tendencję do rozszerzania serii podstawowych, w USA nowa seria stosowana rutynowo u chorych na wyprysk obejmuje 65 substancji testowych (pojedynczych haptenów lub mieszanek). Warto przy tym uświadomić sobie znaczenie słowa „podstawowa” w nazwie tej serii – oznacza ono, że wykonanie testów z tą serią to zaledwie podstawowy etap diagnostyki i w każdym przypadku należy rozważyć dodatkowe testy na podstawie wywiadu i indywidualnych objawów, a także przynależności pacjenta do określonych grup narażenia. W opinii autora, u każdego pacjenta z przewlekłym wypryskiem należy wykonywać testy z własnymi lekami zewnętrznymi i kosmetykami – nierzadko to właśnie one okazują się ukrytą, niekiedy jatrogenną przyczyną choroby. Należy przy tym pamiętać, że tak bardzo propagowane „emolienty” to w istocie zwykle kosmetyki podlegające tym samym regulacjom prawnym, co kremy do golenia i woski do depilacji. Dotyczy to także „kosmeceutyków” czy „dermokosmetyków” zachwalanych przez niektórych producentów jako „prawie leki” [11]. W niedawnej analizie „emolientów” sprzedawanych w aptekach, zaledwie 21% produktów było wolne od składników o znanym potencjale uczulającym [12]. Z tego powodu kosmetyki, w tym stosowane przez chorych „emolienty”, „kosmeceutyki” czy „dermokosmetyki”, należy zawsze zamieszczać na liście możliwych przyczyn aktualnego wyprysku, niezależnie od podejrzewanej etiologii pierwotnej choroby.

Fotoalergia kontaktowa i wyprysk fotoalergiczny jest częstszy, niż się powszechnie uważa. Mechanizmy są tu takie same jak w przypadku „klasycznej” alergii kontaktowej, energia dostarczona przez promieniowanie służy albo przekształceniu prehaptenu w uczulający fotohapten lub dostarcza energii wiązania między haptenem a endogennym białkiem. Wielu lekarzy wydaje się nie wiedzieć, że reakcje fotoalergiczne na leki są równie częste, a nawet częstsze od reakcji fototoksycznych, a wiedza na ich temat jest bardzo słabo rozpowszechniona [13]. W konsekwencji diagnostykę fotoalergii wykonuje

Tabela II – Udoskonalenia w składzie Europejskiej Serii Podstawowej (będącej także podstawą Polskiej Serii Podstawowej) na przestrzeni ostatnich trzech dekad**Table II – Improvements in the composition of the European Baseline Series (which is also the basis of the Polish Baseline Series) over the last three decades**

Substancja testowa (hapteny lub mieszaniny haptenów)	Rok	Zmiana	Komentarz
Primina (2-metoksy-6-n-pentylo-4-benzochinon)	1984	Dodana	Uczulenie na ten hapten wykazuje około 1% testowanych
Mieszanina pochodnych węglowych	1988	Wycofana	Zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich, wycofana z serii podstawowej ze względu na małą skuteczność diagnostyczną i obawy o działanie mutagenne
Mieszanina czarnej gumy	1995	Wycofana	Zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich, mieszanina czarnej gumy została zastąpiona przez istotnie uczulający składnik N-izopropiło-N-fenilo-4-fenilenodwuaminę (IPPD)
N-izopropiło-N-fenilo-4-fenilenodwuamina, IPPD	1995	Dodana	Wprowadzona zamiast mieszaniny czarnej gumy zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich
Etylenodiaminy dichlorowodorek	1995	Wycofana	Hapten wycofany jako nieistotny, zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich
Mieszanina chinolin	1995	Wycofana	Zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich, zastąpiona przez istotnie uczulający składnik kliochoin
Kliochoin	1995	Dodany	Zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich, wprowadzony zamiast mieszaniny chinolin
Mieszanina seskwiterpenów laktonowych	1995	Dodana	Dodana zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich, dodatnie odczyny na ten hapten obserwuje się u około 1% testowanych
Tiksokortol	2000	Dodany	Glikokortykosteroid tiksokortol został dodany do europejskiej serii podstawowej, zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich, jako dobry marker alergii kontaktowej na kortykosteroidy z grupy strukturalnej A
Budezonid	2000	Dodany	Dodany do europejskiej serii podstawowej, zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich, jako dobry marker w alergii na kortykosteroidy z grupy strukturalnej B
Metylodibromoglutaronitryl	2005	Dodany	Dodany zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich, dodatnie odczyny na ten hapten obserwowano u 1–4% testowanych
Mieszanina zapachowa II	2008	Dodana	Dodana do europejskiej serii podstawowej zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich, ponieważ do 5% testowanych wykazuje uczulenie na składniki tej mieszaniny
Lyrat	2008	Dodany	Dodany do europejskiej serii podstawowej zgodnie z zaleceniem ekspertów europejskich, ponieważ 1,5–3% testowanych wykazuje uczulenie na ten hapten
Dodatkowe hapteny w Polskiej Serii Podstawowej			
Pallad	2010	Dodany	Dodany do Polskiej Serii Podstawowej w związku z obserwowaną w tym czasie wysoką częstością uczuleń w populacji polskiej (15,6%) [6]
Propolis	2010	Dodany	Dodany do Polskiej Serii Podstawowej w związku z obserwowaną w tym czasie wysoką częstością uczuleń w populacji polskiej (dorośli: 15,1%; dzieci: 16,5%) [6]

się zaledwie w trzech ośrodkach w Polsce (Kraków, Poznań, Łódź), a zdecydowana większość reakcji fotoalergiczych pozostaje nierozpoznana lub po postawieniu pseudodiagnozy „alergii na słońce” leczona antyhistaminikami, które w tym wypadku są zupełnie nieskuteczne. Część przypadków fotoalergii może wreszcie zostać błędnie rozpoznawana i zgłaszana jako „reakcje fototoksyczne” na leki, co może skutkować wprowadzaniem niepotrzebnych ograniczeń stosowania w okresach słonecznych leków, które w istocie działania fototoksycznego nie wykazują. W odróżnieniu od fototoksyczności, która jest nierozdzielnie związana z właściwościami leku, reakcje fotoalergiczne zależą od indywidualnych cech chorego i są rzadkie. Zatem w przypadku błędnego narzucenia ograniczeń stosowania danego leku w okresach słonecznych uzyskuje się efekt niekorzystny z punktu widzenia zdrowia publicznego – znacznie ograniczenie dostępu populacji do potencjalnych korzyści ze stosowania przy poprawie bezpieczeństwa odczuwalnej zaledwie przez pojedyncze jednostki [14]. Wśród fotohaptenu powodujących reakcje fotoalergiczne dominują leki, głównie niesterydowe leki przeciwpalne, oraz – co może wydać się paradoksem – organiczne filtry słoneczne. **Tabela IV** przedstawia stosowaną przez autora

serię do rutynowej diagnostyki fotoalergii obejmującą najczęstsze fotohapteny. Od roku 2013 dostępne są też gotowe serie komercyjne do diagnostyki fotoalergii (Chemotechnique Diagnostics).

Testy i fototesty płatkowe powinny być wykonywane przez wykwalifikowany personel medyczny, czas obserwacji reakcji skórnej powinien wynosić minimum 5 dni (zalecane 7 dni), a co najmniej dwa odczyty w tym czasie powinien wykonać przeszkolony specjalista dermatolog lub alergolog mający doświadczenie w zakresie odczytywania i interpretacji testów płatkowych. W związku z tym, że technika wykonywania i interpretacji testów płatkowych przekracza zakres niniejszego artykułu, autor zachęca zainteresowanych do zapoznania się z literaturą poświęconą temu tematowi [6] oraz udziału w praktycznych kursach testów płatkowych.

Diagnostyka różnicowa

U niektórych pacjentów objawy kliniczne prawie nie pozostawiają wątpliwości diagnostycznych, np. w przypadku ognisk wyprysku ograniczonych do miejsca kontaktu skóry

Tabela III – Skład aktualnej Polskiej Serii Podstawowej obowiązujący od stycznia 2014 (POL-1000, Chemotechnique Diagnostics) oraz dane na temat częstości reakcji dodatnich w testach płatkowych na podstawie wieloośrodkowych badań europejskich ESSCA [7] oraz polskich badań wieloośrodkowych KRAK dzieci [8] i dorosłych [9]
Table III – The composition of the current Polish Baseline Series in force as of January 2014 (POL-1000, Chemotechnique Diagnostics), and data on the frequency of positive reactions in patch tests on the basis of a multicentre European study ESSCA [7] and the Polish multicenter Krak study of children [8] and adults [9]

LP	Substancja testowa	Częstość reakcji dodatnich
1	Dwuchromian potasu 0,5% waz.	5,0–8,7%
2	Parafenylendwuamina (PPD) 1% waz.	3,3–6,9%
3	Mieszanek tiuramów 1% waz. (monosulfid tetrametylotiuramu, disulfid tetrametylotiuramu, disulfid tetraetylotiuramu, disulfid dipentametylenotiuramu)	1,1–3,2%
4	Siarczan neomycyny 20% waz.	2,1–4,4%
5	Chlorek kobaltu 1% waz.	9,8–14,6%
6	Benzokaina 5% waz.	0,4–1,6%
7	Siarczan niklu 5% waz.	21,3–27,2%
8	Kalafonia 20% waz.	0,7–2,5%
9	Mieszanek parabenów 16% waz. (parahydroksybenzoesan metylu, parahydroksybenzoesan etylu, parahydroksybenzoesan propylu, parahydroksybenzoesan butylu)	0,4–1,9%
10	N-izopropyl-N-fenyl-4-fenylendwuamina (IPPD) 0,1% waz.	0,9–2,8%
11	Alkohole wełny (lanolina) 30% waz.	0,5–2,2%
12	Mieszanek merkaptanów 2% waz. (N-cykloheksylobenzotiazolo-2-sulfenamid, 2-merkaptobenzotiazol, disulfid dibenzotiazylu, morfolinylomerkaptobenzotiazol)	0,0–0,7%
13	Żywica epoksydowa 1% waz.	0,6–2,4%
14	Balsam peruwiański (Myroxylon pereirae) 25% waz.	3,6–6,5%
15	Żywica 4-tert-butyloformaldehidowa (PTBF) 1% waz.	0,1–1,1%
16	2-merkaptobenzotiazol (MBT) 2% waz.	0,4–2,1%
17	Mieszanek zapachowa I (FM I) 8% waz. (alkohol cynamonowy, aldehyd cynamonowy, hydroksycytronellal, aldehyd amyłowocynamonowy, geraniol, eugenol, izoeugenol, absolut mchu dębowego, seskwioleiny sorbitanu)	4,5–7,6%
18	Mieszanek seskwiterpenów laktonowych 0,1% waz.	0,2–1,4%
19	Quaternium 15 (Dowicil 200) 2% waz.	0,8–2,8%
20	2-metoksy-6-n-pentylo-4-benzochinon (primina) 0,01% waz.	0,0–0,5%
21	Budezonid 0,01% waz.	0,7–2,6%
22	21-piwalan tiksokortolu 0,1% waz.	0,3–1,7%
23	Metylodibromoglutaronitryl (MDBGN) 0,5% waz.	1,4–3,4%
24	Mieszanek zapachowa II (FM II) 14% waz. (cytronelol, cytral, kumaryna, lyral, farnesol, aldehyd alfa-heksylocynamonowy)	1,5–3,5%
25	Karboksyaldehyd hydroksyizoheksyl-3-cykloheksenowy (Lyrall) 5% waz.	0,0–1,4%
26	Chlorek palladu 2% waz.	9,4–11,4%
27	Propolis 10% waz.	4,6–17,2%
28	Metyloizotiazolinon 0,2% wod.	1,5–3,3%
29	Formaldehyd 2% wod.	2,3–4,9%*
30	Metylochlooroizotiazolinon/metyloizotiazolinon 3:1 (Kathon CG) 0,01% wod.	0,4–2,0%

waz. – roztwór wazelinowy, wod. – roztwór wodny, *dane epidemiologiczne dla stężenia 1% (stężenie zwiększono w celu poprawy skuteczności diagnostycznej testów). Obecny w Europejskiej Serii Podstawowej kliochnol usunięto z Polskiej Serii Podstawowej w związku z brakiem istotnych klinicznie odczynów (jeszcze nieopublikowane wyniki badań wieloośrodkowych z udziałem ponad 2 tys. pacjentów) oraz intencją nieprzekraczania liczby 30 substancji testowych.

z metalowymi nitami lub guzikami lub obrzęku i wyprysku wokół miejsca założenia kolczyka. Jednak u większości pacjentów czynnik prowokujący pozostaje ukryty, szczególnie w przypadku systemowej reaktywacji alergicznego wyprysku kontaktowego (systemic reactivation of allergic contact dermatitis, SRACD) [17, 18] (Tab. V). Lokalizacja wyprysku ograniczona do fałdów i okolic zgięć nie jest rzadka w przebiegu SRACD, choć zdarza się również jako efekt narażenia zewnętrznego w „zwykłym” ACD (przegląd w [4]). Dlatego tak jak wywiad w kierunku ACD i wykonanie testów płatkowych należy rozważyć w każdym przypadku przewlekłej lub nawracającej dermatozy zapalnej, w przypadku podejrzenia alergicznego

wyprysku kontaktowego należy brać pod uwagę te same choroby jako potencjalne rozpoznania różnicowe. Innymi słowy, alergiczny wyprysk kontaktowy należy różnicować z wszystkimi innymi chorobami z kręgu wyprysku [19] oraz innymi przewlekłymi zapalnymi chorobami skóry, z których najistotniejsze zostały omówione w tabeli VI.

Leczenie

Podobnie jak w przypadku wszystkich chorób alergicznych, w chorobach na podłożu alergii kontaktowej najważniejsze

Tabela IV – Stosowana przez autora seria do rutynowych fototestów płatkowych oraz dane na temat częstości odczynów dodatnich (na podstawie badań własnych [15] i europejskich [16])
Table IV – A series used by the author in routine fotopatch testing and data on the frequency of positive reactions (on the basis of own [15] and European studies [16])

LP	Substancja testowa	Częstość reakcji dodatnich
1	Butylo metoksydibenzoilometan 10% waz.	1,7%
2	Homosalat 10% waz.	0,1%
3	3-(4'-metylobenzylideno)-d-1-kamfora 10% waz.	0,3%
4	Benzofenon-3 (oksybenzon) 10% waz.	3,6%
5	Kwas etyloheksylo-metoksycynamonowy (kwas oktylometoksycyna-monowy) 10% waz.	0,7%
6	Benzofenon-4 (sulizobenzon) 2% waz.	0,3%
7	Trisiloksan drometrizolu; Drometrizol trisiloksanu 10% waz.	0,1%
8	Oktokrylen 10% waz.	4,0%
9	Salicylan etyloheksyloowy; Salicylan oktylu 10% waz.	0,2%
10	Etyloheksylotriasion (oktylotriazon) 10% waz.	0,3%
11	p-Metoksycynamonian izoamylu 10% waz.	1,0%
12	bis-Etyloheksylo oksyfenilo metoksyfenylotriazyna 10% waz.	0,3%
13	Metyleno-bis-benzotriazolilo tetrametylobutylofenol (bisoktrizol) 10% waz.	0,5%
14	Ester heksylowy kwasu 2-(4-dietyloamino hydroksybenzoilo) benzoeso-wego 10% waz.	0,4%
15	Tetrasulfonian dwusodowy fenylodibenzyloimidazolu 10% waz.	0,3%
16	Ketoprofen 1% waz.	12,4%
17	Etofenamat 2% waz.	5,7%
18	Piroksykam 1% waz.	0,5%
19	Diklofenak 5% waz.	0,2%
20	Ibuprofen 10% waz.	0,4%

waz. – roztwór wazelinowy, wod. – roztwór wodny

jest ustalenie wszystkich haptenurow prowokujących reakcję alergiczną – zarówno tych, które nadwrażliwość wywołały, jak i tych, które mogą reagować z nimi krzyżowo i podtrzymywać chorobę nawet przy ustaniu narażenia na pierwotny uczulacz. Przykładem może być tutaj alergia kontaktowa na tekstylne barwniki azowe 4-amino-4'-nitroazobenzen (oranż zawieszinowy 3) oraz 4-aminoazobenzen

(żółcień rozpuszczalna 1), która u dzieci często ujawnia się pod postacią dodatnich testów skórnych na parafenylendiaminę – ta reakcja krzyżowa może w ich przyszłym życiu skutkować dramatycznymi reakcjami po pierwszym farbowaniu włosów, a także nadwrażliwością na składniki czarnej gumy [20].

Wykrycie wszystkich alergii kontaktowych wymaga od lekarza zebrania bardzo starannego wywiadu, zdobycia odpowiedniej wiedzy na temat haptenurow, ich reakcji krzyżowych i współuczuleń, niezbędne jest także przeprowadzenie szeroko zakrojonych testów płatkowych. Rzetelne wykonanie tego etapu postępowania lekarskiego i zidentyfikowanie wszystkich uczuleń daje pacjentowi szansę na pełne uwolnienie się od objawów poprzez unikanie czynników wywołających, bez konieczności sięgania po leki. Mimo podejmowanych od stulecia prób, jak dotąd nie zaproponowano skutecznej metody odczulania w alergii kontaktowej. Należy przy tym zwrócić uwagę nie tylko na brak skuteczności, ale wręcz ryzyko wywołania systemowej reaktywacji alergicznego wyprysku kontaktowego (SRACD) u osób poddawanych takim „odczulanom” niklem lub innymi haptenuami (przegląd w [1]).

Dostępne w literaturze wytyczne farmakoterapii alergicznego wyprysku kontaktowego pochodzą z USA [21], Niemiec [22] oraz Wielkiej Brytanii [23]. Autorzy wszystkich wymienionych wytycznych jako pierwszą linię terapii wymieniają miejscowe glikokortykosteroidy, a w dalszej kolejności zewnętrzne leki barierowe (emolienty), fotochemioterapię (PUVA) oraz doustne preparaty cyklosporyny A. Eksperci amerykańscy i niemieccy zalecają w leczeniu chorych z nasilonym lub uogólnionym alergicznym wypryskiem kontaktowym doustne glikokortykosteroidy, a eksperci amerykańscy

Tabela V – Alergiczny wyprysk kontaktowy (ACD) – postaci kliniczne
Table V – Allergic contact dermatitis (ACD) – clinical form

Postać ograniczona	Objawy skórne ograniczone do miejsca (miejsc) kontaktu z wywołującym haptenuem
Postać z lokalnym rozszerzeniem	Rozsiew „satelitarnych” wykwitów zapalnych poza miejsca pierwotnego kontaktu na skutek rozprzestrzenienia haptenu drogą okolicznych naczyń chłonnych
Postać uogólniona (hematogenna)	Wyprysk rozsiany lub uogólniony na skutek hematogennej rozprzestrzenienia haptenu z miejsca pierwotnego kontaktu ze skórą (uogólnienie poprzedzone pierwotnym ogniskiem wyprysku w miejscu kontaktu z haptenuem)
Systemowa reaktywacja alergicznego wyprysku kontaktowego	Nawrót alergicznego wyprysku kontaktowego na skutek ekspozycji na uczulający haptenu drogą pozaskórną (iniekcje, wchłonięcie haptenu przez błony śluzowe przewodu pokarmowego lub oddechowego)

Tabela VI – Diagnostyka różnicowa alergicznego wyprysku kontaktowego
Table VI – Differential diagnosis of allergic contact dermatitis

Rozpoznanie różnicowe	Komentarz
Wyprysk atopowy (atopie eczema; AE)	Trudne do zróżnicowania na podstawie objawów klinicznych. U dzieci częstość obu chorób jest zbliżona, częste współwystępowanie. U dorosłych atopowe zapalenie skóry znacznie rzadsze. Istotny klinicznie dodatni wynik testu płatkowego potwierdza obecność ACD, ale nie wyklucza współwystępowania AE.
Chłoniak skóry (postać erythrodermiczna, zespół Sezary'ego)	Trudny do odróżnienia od uogólnionego ACD, rozstrzyga badanie histopatologiczne biopsji skóry.
Okołoodbytnicze paciorkowcowe zapalenie skóry (perianal streptococcal dermatitis)	Trudne do odróżnienia od ACD w przypadku uczulenia na wilgotne chusteczki (np. metyloizotiazolinon), rozstrzyga wynik posiewu i całkowite ustąpienie objawów po celowanej antybiotykoterapii.
Liszaj czerwony płaski	Obecność czerwonych, płaskich, wielokątnych grudek (często zajmują okolice fałdów nadgarstkowych), charakterystyczne „drzewkowate” zbieżenia śluzówki policzków. Uwaga: ACD może niekiedy przybierać postać imitującą liszaj czerwony płaski.
Łojotokowe zapalenie skóry (seborrheic dermatitis)	W pierwszych miesiącach życia łojotokowe zapalenie skóry jest najczęstszą dermatozą zapalną u dzieci i wykazuje tendencję do samoistnego wygasania. U dorosłych zmiany są typowo zlokalizowane w tzw. okolicach łojotokowych – twarz, okolica mostkowa, okolica międzyłopatkowa, często towarzyszy mu łupież łojotokowy. Za rozpoznaniem łojotokowego zapalenia skóry przemawia ustąpienie zmian (zwykle przejściowe) po leczeniu przeciwdrożdżakowym.
Łuszczyca	W przypadku typowej łuszczycy plackowatej z obecnością grubej, parakeratotycznej łuski ryzyko pomyłki jest z reguły niewielkie. Trudności pojawiają się w przypadku erythrodermii łuszczykowej, łuszczycy ograniczonej do fałdów skóry, a ponadto w postaci dziecięcej łuszczycy, w której łuska może stosunkowo skąpa. Rozstrzyga potwierdzenie w testach płatkowych istotnej klinicznie alergii kontaktowej, przy czym należy pamiętać, że obie choroby mogą współistnieć.
Wyprysk pieniążkowaty („mikrobowy”)	ACD może przebiegać pod postacią „pienążkowatą”, dlatego rozróżnienie może być bardzo trudne. Za wypryskiem pieniążkowatym mogą przemawiać nawroty lub nasilenia prowokowane przez infekcje. Za rozpoznaniem ACD przemawia wykrycie istotnej klinicznie alergii kontaktowej w testach płatkowych.
Wyprysk potnicowy	ACD może przebiegać pod postacią wyprysku potnicowego, rozstrzyga potwierdzenie istotnej klinicznie alergii kontaktowej w testach płatkowych.
Grzybica skóry gładkiej	Pojedyncze lub niezbyt liczne, zwykle niesymetryczne ogniska z tendencją do wygasania w części środkowej i stopniowego szerzenia się na obwód. Rozstrzyga wynik badania mikologicznego w obrębie zmian oraz ustąpienie po leczeniu przeciwgrzybiczym.

i brytyjczy – azatioprynę. W leczeniu miejscowym eksperci brytyjscy zalecali ponadto miejscowe preparaty inhibitorów kalcyneuryny, a niemieccy – preparaty dziegiowe. Należy przy tym zwrócić uwagę na znaczny rozdźwięk między rekomendacjami ekspertów a dowodami skuteczności rekomendowanych leków oraz zakresem ich dopuszczalnego stosowania w Polsce. Spośród rekomendowanych przez ekspertów leków, do obrotu w Polsce jest dopuszczonych 148 produktów leczniczych zawierających 26 substancji aktywnych, a także 20 emolientów. Z tej puli 40 produktów leczniczych zawierających 12 substancji aktywnych i 3 emolienty mają wyszczególnione w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) wskazanie rejestracyjne do leczenia tej choroby w Polsce. Spośród leków rekomendowanych przez ekspertów, a zarazem dopuszczonych do obrotu w Polsce, żaden nie zawiera substancji aktywnej o skuteczności w leczeniu ACD potwierdzonej w badaniach klinicznych wysokiej lub choćby średniej jakości. W grupie rekomendowanych produktów leczniczych, które są dopuszczone do obrotu w Polsce, jednak niezarejestrowane do leczenia alergicznego wyprysku kontaktowego, jest 5 preparatów miejscowych takrolimusu, którego skuteczność w leczeniu ACD potwierdzono w badaniach klinicznych średniej jakości (przegląd badań w [24]). Warto podkreślić, że eksperci nie rekomendują stosowania leków przeciwhistaminowych w chorobach na

tle alergii kontaktowej, nie ma też dowodów ich skuteczności w tym wskazaniu. Stosowanie antyhistaminików w alergicznym wyprysku kontaktowym należy zatem traktować jako błąd, niezależnie od faktu, że jeden z leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji (hydroksyzyna) ma w Polsce takie wskazanie rejestracyjne [25].

Podsumowanie

Alergiczny wyprysk kontaktowy jest najczęstszą chorobą na podłożu alergii kontaktowej i jedną z najczęstszych w zakresie całego spektrum reakcji nadwrażliwości opóźnionej (typ IV reakcji alergicznej). Ze względu na znaczne podobieństwo objawów klinicznych i częste współwystępowanie, diagnostykę w kierunku alergii kontaktowej i alergicznego wyprysku kontaktowego należy przeprowadzić w każdym przypadku przewlekłego lub nawracającego wyprysku, niezależnie od podejrzewanej etiologii. Fundamentem diagnostyki są testy płatkowe z Polską Serią Podstawową, w procesie diagnostycznym należy dodatkowo uwzględnić kosmetyki i leki zewnętrzne stosowane przez pacjenta, które często okazują się źródłem wtórnych uczuleń. Podstawą leczenia alergicznego wyprysku kontaktowego jest unikanie odpowiedzialnych haptenu, pierwszą linię farmakoterapii

stanowią glikokortykosteroidy miejscowe, a następnie szereg leków immunosupresyjnych (azatiopryna, inhibitory kalcyneuryny, fotochemioterapia), z których żaden nie jest w Polsce zarejestrowany do leczenia alergicznego wyprysku kontaktowego (leczenie *off-label*). Antyhistaminiki nie są zalecane w tym wskazaniu ze względu na brak dowodów skuteczności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Autor jest ekspertem polskiego dystrybutora wyrobów medycznych firmy Chemotechnique Diagnostics w zakresie klinicznych zastosowań testów płytkowych.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Śpiewak R. Immunotherapy of allergic contact dermatitis. *Immunotherapy* 2011;3(8):979-996.
- [2] Doryńska A, Śpiewak R. Epidemiology of skin diseases from the spectrum of dermatitis and eczema. *Malaysian J Dermatol* 2012;29:1-11.
- [3] Śpiewak R. Patch testing for contact allergy and allergic contact dermatitis. *Open Allergy J* 2008;1:42-51.
- [4] Śpiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(5):491-497.
- [5] Pichler WJ. Neues und Relevantes zur Medikamentenallergie. *Allergologie* 2009;32(9):331-339.
- [6] Śpiewak R. Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy. W: Fal AM, red. *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011. p. 371-391.
- [7] Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC, Fernandez-Vozmediano JM, Ayala F, Balato A, et al. Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007-2008. *Contact Dermatitis* 2012;67(1):9-19.
- [8] Śpiewak R, Grubska-Suchanek E, Pańnicki M. Contact allergy and allergic contact dermatitis in children and adolescents with chronic eczema. *Allergy* 2012;67(Suppl 96):472.
- [9] Śpiewak R, Gregorius A, Grubska-Suchanek E, Cisowska A, Jędrzejewska-Jurga K, Pańnicki M, et al. KRAK: first multi-centre study of the new Polish baseline series. *Contact Dermatitis* 2012;66(Suppl 2):55.
- [10] Gregorius A, Śpiewak R. Porównanie wyników testów płytkowych z zastosowaniem Europejskiej Serii Podstawowej, Polskiej Serii Podstawowej oraz rozszerzonej serii autorskiej w diagnostyce chorych z podejrzeniem alergii kontaktowej. *Alergoprofil* 2011;7(3):25-31.
- [11] Rzeźnik SZ, Kordus K, Śpiewak R. „Kosmeceutyki” i „dermokosmetyki” – unikalna kategoria produktów do pielęgnacji skóry czy zwykły chwyt marketingowy? *Estetol Med Kosmetol* 2012;2(4):101-104.
- [12] Kordus K, Śpiewak R. Emolienty z apteki – pomoc czy zagrożenie dla chorych na wyprysk? *Alergia Astma Immunol* 2012;17(3):147-153.
- [13] Śpiewak R. Fotoalergie. *Post Dermatol Alergol* 2009;26(5):347-349.
- [14] Śpiewak R. The substantial differences between photoallergic and phototoxic reactions. *Ann Agric Environ Med* 2012;19(4):888-889.
- [15] Śpiewak R. The frequency and causes of photoallergic contact dermatitis among dermatology outpatients. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013;21(4):230-235.
- [16] The European Multicentre Photopatch Test Study (EMCPPTS) Taskforce. A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1002-1009.
- [17] Lachapelle JM. The spectrum of diseases for which patch testing is recommended. Patients who should be investigated. W: Lachapelle JM, Maibach HI, reds. *Patch testing and prick testing. A practical guide*. Berlin: Springer; 2003. p. 7-26.
- [18] Śpiewak R. Food-provoked eczema: A hypothesis on the possible role of systemic contact allergy to haptens present in both cosmetics and foods. *Estetol Med Kosmetol* 2011;1(1):35-40.
- [19] Śpiewak R, Kordus K. Podział i definicje chorób z kręgu wyprysku. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 2012;18(4):210-222.
- [20] Śpiewak R. Paraphenylenediamine positive patch tests, foot dermatitis, and azo dyes. *Contact Dermatitis* 2012;66(Suppl 2):42-43.
- [21] American Academy of Allergy, Asthma, & Immunology, American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Contact dermatitis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(3 Suppl 2):S1-S38.
- [22] Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, Kranke B, Denzer-Furst S, et al. Contact dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(10):943-951.
- [23] Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. *Br J Dermatol* 2009;160(5):946-954.
- [24] Kordus K. Farmakoterapia chorób z kręgu wyprysku w oparciu o analizę zgodności aktualnych wytycznych, dokumentów rejestracyjnych oraz dowodów skuteczności rekomendowanych leków. Rozprawa doktorska (promotor: R. Śpiewak). Kraków: Wydział Farmaceutyczny UJ; 2013.
- [25] Kordus K, Plichta D, Śpiewak R. Farmakoterapia alergicznego wyprysku kontaktowego w czasach hegemonii. *Charakterystyki Produktu Leczniczego. Pol Merkuriusz Lek* 2013;34(199):18-23.