

Radosław ŚPIEWAK

Interwencje dietetyczne w alergicznym wyprysku kontaktowym – kiedy mają uzasadnienie?

Dietetic interventions in allergic contact dermatitis – when are they reasonable?

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

Kierownik:

Dr hab. n. med. Radosław Śpiwak, prof. UJ

Dodatkowe słowa kluczowe:

wyprysk
alergia kontaktowa
alergia pokarmowa
alergiczny wyprysk kontaktowy
alergeny pokarmowe
hapteny pokarmowe
systemowa reaktywacja alergicznego wyprysku kontaktowego
diety
nikiel

Additional key words:

eczema
contact allergy
food allergy
allergic contact dermatitis
food allergens, food haptens
systemic reactivation of allergic contact dermatitis
nickel
diet

Niniejszy artykuł poświęcony jest trzem zagadnieniom z zakresu interwencji dietetycznych w alergicznym wyprysku kontaktowym: 1) w jakich przypadkach można podejrzewać, że hapten prowokujący odczyn alergiczny dociera do organizmu drogą pokarmową, 2) jak zweryfikować związek przyczynowo-skutkowy między haptentem i bieżącą chorobą pacjenta, oraz 3) kiedy wprowadzanie reżymu dietetycznego ma uzasadnienie? Przedstawione w artykule wyniki badań, obserwacji klinicznych oraz argumenty przemawiają za tym, że alergię kontaktową na hapteny pokarmowe można rozważać w przypadku występowania objawów systemowej reaktywacji wyprysku kontaktowego lub fotoalergii systemowej. Do potwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego między doustnym przyjęciem haptenu i wypryskiem nie wystarcza dodatni wynik testu płatkowego, kolejnym etapem powinna być weryfikacja istotności klinicznej odczynu za pomocą kontrolowanych placebo prób prowokacyjnych z podejrzanym haptentem. W warunkach praktyki klinicznej, w przypadku braku możliwości wykonania kontrolowanych prowokacji, pośrednim potwierdzeniem takiego związku może być ustąpienie objawów choroby po wdrożeniu diety o zminimalizowanej zawartości danego haptenu i brak nawrotu mimo zaprzestania farmakoterapii przez okres minimum 4 tygodni oraz nawrót objawów po ponownym wprowadzeniu pokarmów zawierających dany hapten. Tzw. diety „bezniklowe” lub „ubogoniklowe” są w zdecydowanej większości przypadków rażącym przykładem wdrażania bezzasadnych ograniczeń dietetycznych. Nikiel jest piątym co do częstości występowania pierwiastkiem na ziemi i nawet najbardziej restrykcyjne diety pozwalają zredukować jego podaż najwyżej o 50%. Korzyści ze stosowania diety „ubogoniklowej” można spodziewać się u zaledwie 1-11% osób z alergią na nikiel, która w samej Unii Europejskiej dotyczy 65 milionów ludzi. Zestawienie tych liczb uświadamia obciążenia, jakie dla jednostki i społeczeństwa wynikają z bezkrytycznego zalecania diet „ubogoniklowych” tylko na podstawie dodatniego wyniku testu płatkowego.

This paper focuses on three questions of dietetic interventions in allergic contact dermatitis: 1) in which cases it is justified to suspect that an ingested hapten causes allergic reaction, 2) how to verify the causal relationship between the hapten and current disease, and 3) in which cases dietary interventions are justified? Clinical studies, cases, and reasoning collated in this article indicate that contact allergy to food haptens should be suspected when symptoms are consistent with the clinical picture of systemic reactivation of allergic contact dermatitis or systemic photoallergy. Positive patch test result is not sufficient as confirmation of causality – the clinical relevance should be judged by means of double-blind placebo-controlled provocation with hapten in question. If such challenge appears not feasible, the relevance may be confirmed indirectly by the clearance of symptoms after introducing a low-hapten diet with remission lasting for at least 4 weeks after withdrawal of pharmacotherapy, and the recurrence of symptoms following the return to the old diet. In the majority of cases, “nickel-free” or “low nickel” diets are burdensome and with no real benefit. Nickel is the fifth most abundant element on Earth and even most restrictive diets could reduce nickel load by 50% at best. In the EU alone, 65 million people are allergic to nickel, while only 1-11% of patients with clinical nickel allergy will experience benefits from “nickel-free” diets. Indiscriminate introduction of such dietary regimens based merely on positive patch test results poses a considerable burden to individuals and society, therefore, it is not recommended.

Adres do korespondencji:

Radosław Śpiwak
Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii UJ CM
ul. Medyczna 9,
30-688 Kraków
E-mail: spiwak.eu@gmail.com

Jedzenie zajmuje centralne miejsce w świadomości ludzi jako czynność podtrzymująca życie, a zarazem istotny element kultury. Być może jest to jeden z powodów silnej asocjacji między jedzeniem a zdrowiem. Trudnej wyjaśnić silne powiązanie w świadomości ludzkiej między pokarmem i chorobami skóry – doświadczenie z pracy z chorymi uczy, że pacjenci często dopatrują się przyczyn swoich problemów skórnych w spożywanym pokarmie i domagają się od lekarza wskazówek na temat diety, która miałaby ich uwolnić od choroby. Tymczasem zdecydowana większość pospolitych chorób skóry nie ma, lub ma zaledwie pośredni związek z dietą. Wśród pacjentów z podejrzeniem reakcji natychmiastowych na pokarmy, szczegółowa diagnostyka alergologiczna potwierdza takie domniemanie zaledwie w połowie przypadków [1]. W wyprysku atopowym większy odstęp czasowy między spożyciem przypuszczalnego alergenu a powstaniem objawów, brak adekwatnych i wiarygodnych testów in vitro, a ponadto ograniczenia testów skórnych powodują, że wykazanie bezspornego związku przyczynowo-skutkowego jest znacznie trudniejsze i wymaga kontrolowanych placebo, podwójnie ślepych prób prowokacyjnych z 24-godzinny okres obserwacji [2]. W przypadku reakcji na podłożu alergii kontaktowej sytuacja jest podobna, z tym jednak zastrzeżeniem, że złożoność mechanizmów reakcji alergicznej typu opóźnionego przekłada się na dłuższy odstęp między ekspozycją i pojawieniem się objawów, co należy uwzględnić w planie prowokacji doustnej.

Alergia kontaktowa (alergia typu opóźnionego, alergia typu IV) jest nabytą gotowością organizmu do swoistej reakcji zapalnej w odpowiedzi na hapteny, czyli ksenobiotyki o masie cząsteczkowej poniżej 1000 daltonów. Dzięki małym rozmiarom hapteny, w odróżnieniu od alergenów, bez trudu przenikają przez nieuszkodzoną barierę naskórkową [3]. Ponieważ hapten jest zbyt mały, aby mógł być rozpoznany przez układ odpornościowy, antygenem inicjującym reakcję immunologiczną są kompleksy haptenu z białkami endogennymi. Najczęstszym objawem narządowym alergii kontaktowej jest alergiczny wyprysk kontaktowy (allergic contact dermatitis, ACD), jednak na podłożu alergii kontaktowej może rozwijać się także zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (allergic contact stomatitis), spojówek (allergic conjunctivitis), pochwy (allergic vaginitis), alergia kontaktowa może ponadto objawiać się w formie reakcji ogólnoustrojowych, odrzucania implantów ortopedycznych i stomatologicznych, rozruszników serca i stentów naczyniowych, a niekiedy również pokrzywki, astmy i alergicznego nieżytu nosa [4]. Alergiczny wyprysk kontaktowy (alergiczne kontaktowe zapalenie skóry) to odmiana wyprysku inicjowana przez swoistą reakcję immunologiczną na hapten związany z białkami endogennymi. Choroba ta występuje u osób z alergią kontaktową nabytą podczas wcześniejszych ekspozycji skóry na dany hapten [3].

W jakich przypadkach można podejrzewać, że hapten prowokujący odczyn

alergiczny dociera do organizmu drogą pokarmową?

W spektrum postaci klinicznych alergicznego wyprysku kontaktowego (Tab. I) mieści się zespół objawów określanych jako systemowa reaktywacja alergicznego wyprysku kontaktowego (*systemic reactivation of allergic contact dermatitis*, SRACD). Jest to szczególna odmiana ACD, w której do wywołania objawów (*elicytacji*) dochodzi na skutek pozaskórnej ekspozycji na wywołujący hapten (w tym drogą pokarmową). Mechanizmy zaangażowane w te procesy zostały omówione we wcześniejszej publikacji [6]. W literaturze opisy SRACD można spotkać pod starszymi i mniej precyzyjnymi określeniami, takimi jak „wyprysk hematogeny” (*hematogenous eczema*), „zespół pawiana” (*baboon syndrome*), „systemowy wyprysk kontaktowy” (*systemic contact dermatitis*), SDRIFE (*symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema*) [3]. Zróżnicowane nazewnictwo stosowane w literaturze medycznej jest jednym z powodów, dla których niewtajemniczony czytelnik może odnieść błędne wrażenie, jakoby systemowa reaktywacja alergicznego wyprysku kontaktowego była zjawiskiem rzadkim. W typowym obrazie klinicznym SRACD obserwuje się obecność ognisk wyprysku rozsianych na całym ciele, wyprysk rozlany i zajmujący rozległe obszary skóry, często stwierdza się tendencję do lokalizowania zmian zapalnych w okolicach zgięć i fałdów

[3]. Warto przy tym uświadomić sobie, że wbrew obiegowej opinii lokalizacja wyprysku w okolicach zgięciowych bynajmniej nie jest zarezerwowana dla atopowego zapalenia skóry i taki rozkład zmian występuje także w innych chorobach zapalnych skóry [7]. W odróżnieniu od postaci hematogennej ACD, w SRACD nie obserwuje się ogniska pierwotnego (Tab. I). SRACD może niekiedy przyjmować postać uogólnionego rumienia wielopostaciowego [8]. Reakcje polekowe są prawdopodobnie najlepiej opisaną podgrupą SRACD, zwykle autorzy w odniesieniu do reakcji polekowych w tym mechanizmie preferują akronim SDRIFE [9].

W każdym przypadku obrazu klinicznego sugerującego SRACD konieczne jest rozważenie, czy choroba ta może być efektem alergii kontaktowej na hapteny obecne w pokarmach. Hapteny mogą występować w pokarmach jako naturalne składniki (Tab. II), dodatki lub zanieczyszczenia. Niektóre pokarmy, pospolicie kojarzone z alergią typu I oraz problemami skórnymi, są naturalnym źródłem haptenu powodującego alergiczny wyprysk kontaktowy. Pomidory zawierają szereg haptenu identycznych z balsmem peruwiańskim: kwas benzoowy, alkohol benzylowy, alkohol cynamonowy, cynamoniany cynamylowy, alkohol koniferylowy, eugenol, izoeugenol i cynamoniany metylu [10], obserwowano ponadto reakcje krzyżowe między balsmem peruwiańskim i owocami cytrusowymi [11]. Chrom wystę-

Tabela I

Postaci kliniczne alergicznego wyprysku kontaktowego [5].

Clinical forms of allergic contact dermatitis [5].

Postać ograniczona	Objawy skórne ograniczone do miejsca (miejsc) kontaktu z wyzwalającym haptenu
Postać z lokalnym rozsiewem	Rozsiew „satelitarny” 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 haptenu)
Systemowa reaktywacja alergicznego wyprysku kontaktowego	Nawrót alergicznego wyprysku kontaktowego na skutek ekspozycji na uczulający hapten drogą pozaskórną (iniekcje, wchłonięcie haptenu przez błony śluzowe przewodu pokarmowego lub oddechowego)

Tabela II

Pokarmy i środki spożywcze powodujące systemową reaktywację alergicznego wyprysku kontaktowego*.

Foods and food additives that provoke systemic reactivation of allergic contact dermatitis.

• Aspartam (metabolizowany do formaldehydu) • Balsam Peruwiański • Bazylia • Cykoria • Cynamon • Cynamonowiec wonny • Curry • Czarnuszka • Czosnek • Gałka muszkatołowa • Glikol propylenowy • Goździki • Grzyby jadalne • Grzyb shiitake (Twardnik japoński) • Imbir • Jeżówka (Echinacea) • Kakao • Kardamon • Kminek • Kolendra	• Korzennik (pimenta) • Kwas sorbowy • Laka (żywica <i>Toxicodendron vernicifluum</i>) • Lebidka pospolita (oregano) • Liść laurowy • Majeranek • Mango • Melonowiec właściwy (papaja) • Mięta • Oregano • Orzech nerkowca (orzech nerczowy) • Papryka • Pieprz kajeński • Preparaty do żywienia dojelitowego • Propolis • Rumianek • Sałata • Szparagi • Tokoferol (witamina E, E306) • Wanilia
---	---

*Piśmiennictwo u autora

puje w większych ilościach w ziemniakach, mięsie, herbach i kawie, kobalt w czekoladzie i orzechach, nikiel w czekoladzie, kakao i owocach morza (patrz niżej). Często kojarzone przez laików z alergiami skórnymi truskawki zawierają karwon - monoterpen o znanym działaniu uczulającym, obecny także w kminku i mięcie zielonej. Warto wspomnieć o możliwości rozwoju SRACD pod wpływem suplementów diety – między innymi chromu, cynku, kobaltu, a także zarejestrowanego również jako dodatek spożywczy tokoferolu (witamina E, E306). Jeżówka (Echinacea) - popularny ziołowy środek na wzmocnienie odporności zawiera alergizujące seskwiterpeny laktonowe, podobnie jak sałata oraz cykoria [11].

Jak zweryfikować związek przyczynowo-skutkowy między haptenem a bieżącą chorobą pacjenta?

Dodatni odczynu w testach płatkowych potwierdza wprawdzie nadwrażliwość na dany hapten, jednak nie dowodzi, że wykryte uczulenie jest przyczyną bieżących dolegliwości chorego [5]. Kolejnym obowiązkowym etapem diagnostyki alergologicznej jest ocena istotności klinicznej stwierdzonej nadwrażliwości, czyli poszukiwanie najbardziej prawdopodobnej odpowiedzi na pytanie, „czy stwierdzona nadwrażliwość jest przyczyną aktualnych dolegliwości chorego?” [12]. W postaci ograniczonej ACD posiadający odpowiednią wiedzę lekarz może zazwyczaj odpowiedzieć na to pytanie w oparciu o wywiad oraz lokalizację wyprysku [13]. W przypadku ekspozycji doustnej ocena związku przyczynowo-skutkowego jest znacznie trudniejsza – dystrybucja spożytego haptenu drogą krwi powoduje, że narażona na niego jest cała skóra. Dodatkowym utrudnieniem jest złożoność narażeń środowiskowych – podejrzane hapteny stanowią zwykle śladową domieszkę w spożywanych pokarmach. Dlatego podobnie jak w alergii pokarmowej typu I jedynym rozstrzygającym sposobem potwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego jest kontrolowana placebo podwójnie ślepa próba

prowokacyjna (*double-blind, placebo-controlled provocation*, DBPCP) [2]. W trakcie prowokacji pacjent nie może wiedzieć, czy otrzymuje w danym momencie placebo czy podejrzewany hapten, ponieważ istotne miary skutku prowokacji (np. świąd) mają charakter subiektywny. Również badacz oceniający reakcję kliniczną nie powinien tego wiedzieć – wyprysk jest wprawdzie zjawiskiem obiektywnym, jednak już ocena jego nasilenia opiera się subiektywnych kryteriach (np. intensywność rumienia, obecność pęcherzyków, grudek surowiczych, rozległość wyprysku) i może ulec zaburzeniu przez oczekiwania lekarza.

Przegląd badań opartych na metodologii doustnych DBPCP z haptenami przedstawia tabela III. W literaturze naukowej dominują badania nad SRACD prowokowaną przez nikiel w pokarmach. W badaniach tych uderzają znaczne różnice między stosowanymi metodami prowokacji, co unaocznia zestawienie dwóch przykładowych protokołów: Antico i Soana [23] stosowali kapsułki z 10 i 20 mg sześciowodnego siarczynu niklu (co odpowiada 2,23 mg i 4,47 mg czystego niklu) oraz 3 identycznie wyglądające kapsułki placebo. Podczas pięciodniowej prowokacji pacjenci codziennie przyjmowali po śniadaniu jedną kapsułkę w losowej kolejności, z tym zastrzeżeniem, że kapsułki z niklem musiały być rozdzielone co najmniej 1 kapsułką placebo. W tym protokole na uznanie zasługuje sposób randomizacji i aż trzykrotne podanie placebo, natomiast zastrzeżenia budzi krótki odstęp między kolejnymi dawkami placebo i niklu, co może zaburzać interpretację wyniku. W świetle mechanizmów alergii opóźnionej bardziej zasadny wydaje się trzydniowy odstęp między prowokacjami tak, jak to zaproponowali Kaaber i wsp. [24], zastrzeżenia budzi jednak fakt, że autorzy ci zawsze rozpoczynali prowokację od placebo, a zaślepienie badań uzyskiwali przez wykonanie fotografii zmian skórnych, które w ramach oceny porównywała osoba nie wiedząca które zdjęcie zostało wykonane po placebo, a które po prowokacji niklem (2,5 mg). Dokumentacja fotograficzna daje

wprawdzie możliwość wielokrotnej oceny w dogodnych dla badacza warunkach, jednak wynik tej oceny pozostaje miarą subiektywną [25], wątpliwe jest przy tym, czy zdjęcie jest w stanie oddać wszystkie istotne cechy morfologiczne zmian skórnych (np. obrzęk, naciek, obecność płynu w grudek surowiczych). W opinii autora optymalny protokół prowokacji doustnej haptenami mógłby łączyć dobre cechy obu opisanych metod: losowe i naprzemienne stosowanie kapsulek z zawartością placebo lub podejrzanego haptenu z trzydniowymi odstępami między kolejnymi podaniami w celu uniknięcia efektu kumulacji dawki haptenu oraz ocena efektu prowokacji przez pacjenta i lekarza nie wiedzących, co na danym etapie prowokacji pacjent otrzymywał.

Kiedy wprowadzanie رژیمu dietetycznego ma uzasadnienie?

Należy podkreślić, że samo stwierdzenie dodatniego testu płatkowego na dany hapten nie daje jeszcze podstaw do wprowadzania diet z ograniczeniem domniemanego haptenu. Przesłanie to ma szczególną wagę w odniesieniu do niklu, ponieważ „diety bezniklowe” czy też „ubogoniklowe” cieszą się sporą popularnością. W Internecie można znaleźć listy pokarmów, których rzekomo powinny unikać osoby uczulone na nikiel, zdarzają się również lekarze, w tym dermatolodzy i alergolodzy, którzy bezkrytycznie zalecają takie diety każdemu pacjentowi z dodatnim odczynem na nikiel w testach płatkowych. Tymczasem analizy naukowe uświadomiamy, że wprawdzie konsumpcja pokarmów o wysokiej zawartości niklu (np. puszkowana żywność, owoce morza) może być czynnikiem ryzyka rozwoju objawowej alergii na nikiel [26], to wśród pacjentów uczulonych nikiel zaledwie 1-11% rozwija objawy wyprysku na skutek pokarmowego narażenia na ten pierwiastek [27,28]. Warto również uświadomić sobie, że dawki niklu niezbędne do wywołania objawów w trakcie prowokacji doustnej są znacznie wyższe od typowego codziennego narażenia na ten pierwiastek (0,22-0,35 mg Ni/dzień)

Tabela III

Przegląd podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo prowokacji doustnych z haptenami.

An overview of double-blind, placebo-controlled oral provocations with haptens.

Badanie	Hapten	Prowokacja	Czas obserwacji	Liczba badanych	Wynik
Christensen i Moller 1975 [14]	Ni	5,6 mg	30 h	12	Nasilenie świądu u 9, zaostrenie wyprysku u 7
Jordan i King 1979 [15]	Ni	1 mg	2 dni	10	Nasilenie wyprysku u 1 osoby
Burrows i wsp. 1981 [16]	Ni	4 mg	3 dni	10	Nasilenie wyprysku: u 6 po Ni, u 2 po placebo, u 2 po Ni i placebo
Veien i wsp. 1985 [17]	Balsam peruwiański (Myroxylon pereirae)	1 g	4 dni	65	Nasilenie wyprysku: u 45 po balsamie (lec nie po placebo), u 20 po placebo lub po balsamie i placebo
Gawkrodger i wsp. 1986 [18]	Ni	5,6 mg	3 dni	6	Nasilenie wyprysku: u 4 po Ni, u 2 po Ni i placebo
Veien i wsp. 1987 [19]	Ni	2,5 mg	3 dni	131	Nasilenie wyprysku: u 55 po Ni (lec nie po placebo), u 23 po placebo lub po Ni i placebo
Veien i wsp. 1987 [19]	Co	1 mg	3 dni	13	Nasilenie wyprysku: u 7 po Co (lec nie po placebo), u 6 po placebo lub po Co i placebo
Roduner i wsp. 1987 [20]	Ni	2,5 mg	2 dni	19	Nasilenie wyprysku: u 8 po Ni (lec nie po placebo)
Veien i wsp. 1994 [21]	Cr	2,5 mg	3 dni	30	Nasilenie wyprysku: u 17 po Cr (lec nie po placebo), u 2 po Cr i placebo, 4 po placebo (lec nie Cr), u 7 brak reakcji
Veien i wsp. 1996 [22]	Paraben*	200 mg*	7 dni	14	Nasilenie wyprysku: u 2 po parabenach (lec nie po placebo), u 1 po parabenach i placebo, u 11 brak reakcji

* 100 mg p-hydroksybenzoenu metylu + 100 mg p-hydroksybenzoenu propylu

[29] i wynoszą co najmniej 1 mg (Tab. III), przy czym polscy badacze stosowali dawki do 11 mg [30]. Szacuje się, że 65 milionów Europejczyków jest uczulonych na nikiel, co uświadamia skalę problemu oraz społeczne i ekonomiczne skutki bezkrytycznego zalecania „diety ubogoniklowych” każdemu pacjentowi z dodatnim wynikiem testu na nikiel [31]. Wdrożenie prawdziwie „bezniklowej” diety jest zresztą praktycznie niemożliwe, ponieważ nikiel jest pierwiastkiem powszechnie występującym w wodzie i pokarmach. Najbardziej rygorystyczne diety pozwalają zredukować dzienną dawkę Ni co najwyżej o 50%, ale nawet w przypadku faktycznego obniżenia stężenia niklu w surowicy i moczu chorego nie ma gwarancji poprawy stanu klinicznego [32]. Dlatego wprowadzanie diet z ograniczeniem niklu powinno być zastrzeżone tylko do starannie wyselekcjonowanych przypadków, w których są realne przesłanki przemawiające za tym, że pacjent odniesie z nich korzyść, a ich efektywność powinna być przedmiotem starannej weryfikacji po 4 tygodniach. W swojej praktyce autor niejednokrotnie stykał się z pacjentami, którzy z polecenia lekarzy przez długie lata utrzymywali diety „ubogoniklowe” kosztem sporych nakładów finansowych i wyrzeczeń osobistych, nie odnosząc przy tym zauważalnych korzyści. Dlatego decyzja o wdrożeniu diety powinna być oparta na wyniku kontrolowanej placebo, podwójnie ślepej próby (DBPCP). W badaniach Veiena i wsp. [33] około 2/3 pacjentów z dodatnim wynikiem DBPCP odniosło korzyść ze stosowania diety ubogoniklowej, przy czym pacjenci z silnymi odczynami na nikiel w testach płatkowych rzadziej odczuwali poprawę. W związku z możliwością wyników fałszywie ujemnych, dodatni wynik testów płatkowych z niklem nie jest bezwzględnie warunkiem wykonania prowokacji i zdarzają się pacjenci z ujemnymi wynikami testów, którzy reagują na prowokację doustną [34], takie przypadki wymagają jednak szczególnie ostrożnej interpretacji.

Wykonanie DBPCP w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej jest dość uciążliwe, dlatego w przypadku przekonania o systemowej alergii na nikiel niekiedy stosuje się próbę eliminacji i reekspozycji na nikiel w diecie jako alternatywę dla DBPCP. Ewentualna ocena efektywności diety ubogoniklowej powinna być przeprowadzana co najmniej po miesiącu konsekwentnego jej stosowania [33]. Warto przy tym zdać sobie sprawę, że samo ustalenie, które pokarmy faktycznie zawierają mniej niklu jest sporym wyzwaniem, gdyż zawartość tego pierwiastka zależy m. in. od jego stężenia w glebie i wodzie w miejscu uprawy lub hodowli, a nie tylko od rodzaju produktu, jak to zdają się implikować dostępne listy pokarmów o „dużej” bądź „małej” zawartości niklu [23]. Według najlepszej wiedzy autora nie ma zaleceń dietetycznych opartych na faktycznej zawartości haptenu w produktach żywnościowych dostępnych w Polsce. W Danii stosunkowo wysoką zawartość niklu stwierdzono w krewetkach, małżach, fasoli, grochu i zielonym groszku, jarmużu, porze, soczewicy, sałacie, szpinaku, kielkach grochu i lucerny, produktach zbożowych, gryce, kaszy jaglanej, owsiance, otrębach, musli, pieczywie

wielozłazistym, fidze, ananasie, malinach i śliwkach, czekoladzie, kakao, marcepanie, migdałach, proszku do pieczenia, siemieniu lnianym, orzechach laskowych, orzeszkach ziemnych, przetworach sojowych, ziarnach słonecznika i lukrecji [29]. Zaleca się ponadto unikać suplementów diety zawierających nikiel oraz potraw o odczynie kwaśnym gotowanych w naczyniach ze stali, żywności puszkowanej oraz ciepłych napojów z automatów i podajników. Należy przy tym podkreślić, że w warunkach polskich zawartość niklu w produktach może odbiegać od przytoczonych danych duńskich. Veien i Andersen [29] sugerowali utrzymywanie diety o ograniczonej zawartości niklu przez miesiąc, po czym powinna nastąpić ocena jej efektywności. Osobom, które nie odczuły korzyści nie zalecali jej kontynuacji, osobom które poprawę odczuły zalecali powolne i stopniowe wprowadzanie wycofanych pokarmów tak, by uczynić dietę bardziej znośną, a w przypadku nawrotów zidentyfikować prowokujące pokarmy. Ze względu na możliwość samoistnych remisji przewlekłego wyprysku i subiektywność oceny nasilenia choroby, a zatem wysokie ryzyko wpływu sugestii, za potwierdzenie skuteczności takiej diety można uznać jedynie pełne ustąpienie lub znaczną poprawę wyprysku i utrzymywanie się takiego stanu przez co najmniej 4 tygodnie po zaprzestaniu farmakoterapii, oraz nawrót choroby po powrocie do dawnej diety. W przypadku zaniechania DBPCP rzadko udaje się uzyskać pewność odnośnie do związku przyczynowo-skutkowego wyłącznie na podstawie eliminacji i reekspozycji, tym bardziej że nawet w DBPCP zdarzają się przypadki „pozytywnych reakcji” na placebo (Tab. III). Dlatego w wątpliwych sytuacjach uznanie, że nikiel w diecie nie powoduje objawów u danego chorego jest obciążone znacznie mniejszym ryzykiem błędu niż założenie przeciwne, a ponadto nie pociąga za sobą uciążliwych i kosztownych interwencji oraz obniżających jakość życia pacjenta ograniczeń i wyrzeczeń. Rudzki i wsp. podkreślają, że próby doustnej prowokacji metalami powinny być wykonywane przez lekarzy posiadających odpowiednie doświadczenie [30]. W prowokacjach należy stosować hapteny wolne od niebezpiecznych domieszek – w idealnej sytuacji powinny to być substancje posiadające status produktu leczniczego, suplementu diety, wyrobu medycznego, ewentualnie dodatku spożywczego lub surowca farmaceutycznego do stosowania wewnętrznego. W każdym przypadku niezbędna jest dogłębna analiza bezpieczeństwa podania takiej substancji, a w związku z nieuregulowanym statusem prawnym takiej prowokacji zaleca się uzyskanie świadomej zgody badanego. W odniesieniu do pozostałych haptenu mamy znacznie mniej danych niż w przypadku niklu, dlatego na obecnym etapie rozsądne wydaje się przyjęcie strategii analogicznej do przedstawionego powyżej podejścia do systemowej alergii na nikiel. W roku 2011 autor zaproponował skład serii haptenu pokarmowych do testów płatkowych [35], a w roku 2013 – jej wersję dostosowaną do polskich warunków [6]. Wstępne doświadczenia własne oraz współpracujących ośrodków wskazują, że faktycznie jest ona pomocna

w diagnostyce przypadków SRACD prowokowanej przez pokarmy.

Składniki pokarmu a fotoalergia i fototoksyczność

Fotoalergia kontaktowa i wyprysk fotoalergiczny są częstsze niż się powszechnie uważa. Mechanizmy są takie same jak w przypadku „klasycznej” alergii kontaktowej, zaś energia fotonu dostarcza energii potrzebnej do wytworzenia wiązania kowalencyjnego między fotohaptemem i endogennym białkiem lub przekształcenia prehaptenu w uczulający fotohapten [5]. Temat reakcji fotoalergiczych na hapteny pokarmowe nie był dotychczas przedmiotem systematycznych badań, jednak istnieją przesłanki przemawiające za taką możliwością. Na przykładzie leków udokumentowano występowanie reakcji fotoalergiczych po doustnym przyjęciu haptenu, co określa się mianem systemowego wyprysku fotoalergicznego [36,37]. Działanie fotouczulające wykazują niektóre pestycydy, przyspieszające wzrostu stosowane w hodowli przemysłowej zwierząt oraz leki weterynaryjne, a ich domieszki w produktach końcowych mogą wywoływać fotoalergię u konsumentów [38-40]. Dotychczas nieprzebadaną pod tym kątem grupą potencjalnych fotohaptenu są dodatki spożywcze, szczególnie barwniki i aromaty. Można przypuszczać, że pewna podgrupa pacjentów z „alergią na słońce” choruje w istocie na wyprysk fotoalergiczny prowokowany przez fotohapteny obecne w pokarmach. Badania w tym zakresie podjęto w Zakładzie Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii UJ.

Podsumowanie

Alergię kontaktową na hapteny pokarmowe należy podejrzewać w przypadku występowania objawów systemowej reaktywacji alergicznej wyprysku kontaktowego (wyprysk rozsiany, wyprysk uogólniony, wyprysk okolic zgięciowych i fałdów), ewentualnie również w przypadku objawów systemowej fotoalergii (rozsiany wyprysk okolic narażonych na promieniowanie słoneczne). Dodatni wynik testu płatkowego nie wystarcza jako potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego między spożytym haptemem i wypryskiem, kolejnym etapem powinna być weryfikacja istotności klinicznej odczynu za pomocą podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo prób prowokacyjnych. W przypadku niemożności wykonania prowokacji, w warunkach praktyki klinicznej za pośrednie potwierdzenie takiego związku może służyć ustąpienie objawów choroby po wdrożeniu diety o zminimalizowanej zawartości danego haptenu i brak nawrotu na diecie mimo zaprzestania farmakoterapii przez okres minimum 4 tygodni, oraz nawrót objawów po ponownym wdrożeniu pokarmów zawierających dany hapten. Bezkrzytyczne zalecanie diet „ubogoniklowych” tylko na podstawie dodatniego testu płatkowego z niklem należy uznać za błąd, ponieważ u zdecydowanej większości pacjentów to postępowanie nie przyniesie oczekiwanych korzyści.

Piśmiennictwo

1. Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Brocker EB, Trautmann A: Food allergy in adults: an over- or

- underrated problem? *Dtsch Arztebl Int.* 2008; 105: 715-723.
2. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F. et al: Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62: 723-728.
 3. Śpiewak R: Definicje. W: Śpiewak R (red.): *Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy*. Mediton. Łódź, 2015: 7-9.
 4. Śpiewak R: Patch testing for contact allergy and allergic contact dermatitis. *Open Allergy J.* 2008; 1: 42-51.
 5. Śpiewak R: Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy. *Allegol Pol. – Pol J Allergol.* 2014; 1: 150-157.
 6. Śpiewak R: Wyprysk i alergia pokarmowa - czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy? *Przegl Lek.* 2013; 70: 1051-1055.
 7. Jacob SE, Goldenberg A, Nedorost S, Thyssen JP, Fonacier L, Śpiewak R: Flexural eczema versus atopic dermatitis. *Dermatitis* 2015; 26: 109-115.
 8. Nosbaum A, Ben Said B, Halpern SJ, Nicolas JF, Berard F: Systemic allergic contact dermatitis to black cumin essential oil expressing as generalized erythema multiforme. *Eur J Dermatol.* 2011; 21: 447-448.
 9. Winnicki M, Shear NH: A systematic approach to systemic contact dermatitis and symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): a closer look at these conditions and an approach to intertriginous eruptions. *Am. J Clin Dermatol.* 2011; 12: 171-180.
 10. Srivastava D, Cohen DE: Identification of the constituents of balsam of Peru in tomatoes. *Dermatitis* 2009; 20: 99-105.
 11. Fabbro SK, Zirwas MJ: Systemic contact dermatitis to foods: nickel, BOP, and more. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14: 463.
 12. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A. et al: European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 195-221.
 13. Śpiewak R: Diagnostyka alergicznego wyprysku kontaktowego. W: Śpiewak R (red.): *Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy*. Mediton. Łódź, 2015: 25-34.
 14. Christensen OB, Moller H: External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 136-141.
 15. Jordan WP Jr, King SE: Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema. *J Am Acad Dermatol.* 1979; 1: 506-508.
 16. Burrows D, Creswell S, Merrett JD: Nickel, hands and hip prostheses. *Br J Dermatol.* 1981; 105: 437-444.
 17. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm N: Oral challenge with balsam of Peru. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 104-107.
 18. Gawkrödger DJ, Cook SW, Fell GS, Hunter JA: Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *Br J Dermatol.* 1986; 115: 33-38.
 19. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A: Oral challenge with nickel and cobalt in patients with positive patch tests to nickel and/or cobalt. *Acta Derm Venereol Stockh.* 1987; 67: 321-325.
 20. Roduner J, Haudenschield-Falb E, Kunz E, Hunziker T, Krebs A: Perorale nickelprovokation bei nichtdyshydrosiformem und dyshydrosiformem nickelekzem. *Hautarzt.* 1987; 38: 262-266.
 21. Veien NK, Hattel T, Laurberg G: Chromate-allergic patients challenged orally with potassium dichromate. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 137-139.
 22. Veien NK, Hattel T, Laurberg G: Oral challenge with parabens in paraben-sensitive patients. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 433.
 23. Antico A, Soana R: Chronic allergic-like dermatopathies in nickel-sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20: 235-242.
 24. Kaaber K, Veien NK, Tjell JC: Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. *Br J Dermatol.* 1978; 98: 197-201.
 25. Śpiewak R: Ocena skuteczności zabiegów w estetyce medycznej i kosmetyce: jak zmierzyć obiektywnie wrażenia subiektywne? *Acad Aesthet Anti-Aging Med.* 2013; 4: 3-12.
 26. Boonchai W, Chaiwanon O, Kasemsarn P: Risk assessment for nickel contact allergy. *J Dermatol.* 2014; 41: 1065-1068.
 27. Jensen CS, Menne T, Johansen JD: Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 79-86.
 28. Antico A, Soana R: Nickel sensitization and dietary nickel are a substantial cause of symptoms provocation in patients with chronic allergic-like dermatitis syndromes. *Allergy Rhinol. (Providence)* 2015; 6: 56-63.
 29. Veien NK, Andersen MR: Nickel in Danish food. *Acta Derm Venereol.* 1986; 66: 502-509.
 30. Rudzki E, Chlebus E, Szmurło A, Rebandel P: Doustne podawanie metali jako metoda wykrywania przyczyn wyprysku kontaktowego. *Przegl Dermatol.* 1991; 78: 85-87.
 31. Śpiewak R, Piętowska J, Curzytek K: Nickel: a unique allergen - from molecular structure to European legislation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007; 3: 851-859.
 32. Burrows D: Is systemic nickel important? *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 632-635.
 33. Veien NK, Hattel T, Laurberg G: Low nickel diet: an open, prospective trial. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29: 1002-1007.
 34. Hindsen M: Clinical and experimental studies in nickel allergy. *Acta Derm. Venereol.* 1999; 204: 1-22.
 35. 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: 35-40.
 36. Śpiewak R: Systemic photoallergy to terbinafine. *Allergy* 2010; 65: 1071-1072.
 37. Śpiewak R: The frequency and causes of photoallergic contact dermatitis among dermatology outpatients. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2013; 21: 230-235.
 38. Higo A, Ohtake N, Saruwatari K, Kanzaki T: Photoallergic contact dermatitis from mancozeb, an agricultural fungicide. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 183.
 39. Emmert B, Schauder S, Palm H, Hallier E, Emmert S: Disabling work-related persistent photosensitivity following photoallergic contact dermatitis from chlorpromazine and olaquinox in a pig breeder. *Ann Agric Environ Med.* 2007; 14: 329-333.
 40. Kerr AC, Muller F, Ferguson J, Dawe RS: Occupational carprofen photoallergic contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 1303-1308.