

Alergia kontaktowa – diagnostyka i postępowanie

Contact allergy – diagnosing and treatment

RADOSŁAW ŚPIEWAK

Instytut Dermatologii w Krakowie

Streszczenie

Pojęcie „alergia kontaktowa” jest terminem kłopotliwym. W większości podręczników i słowników fachowych (zarówno polskich, jak i obcojęzycznych) nie jest ono definiowane lub jest traktowane jako synonim alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (ACD). Jednak stawianie znaku równości między tymi pojęciami nie jest uprawnione, ponieważ pierwsze z nich oznacza nadwrażliwość na skutek przestrojenia układu immunologicznego, a drugie – narządowe (skórne) objawy tej nadwrażliwości. Alergia kontaktowa występuje u około 40% dorosłych, oraz u 20-30% dzieci i młodzieży, natomiast chorobowość życiowa na ACD wynosi około 10%. Złotym standardem w diagnostyce alergii kontaktowej są testy płatkowe (syn. naskórkowe). Zastosowanie testów płatkowych zwiększa szansę prawidłowego rozpoznania ACD, ponad 20-krotnie skraca czas oczekiwania na ostateczne rozpoznanie, zmniejsza koszty leczenia, zwiększa szansę powodzenia leczniczego, a zatem podnosi jakość życia chorych. W leczeniu ACD, oprócz unikania kontaktu z haptenami, ugruntowaną pozycję mają glikokortykosteroidy i fototerapia. Aktualnie do leczenia ACD wprowadza się takrolimus.

Słowa kluczowe: *alergia kontaktowa, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, alergiczny wyprysk kontaktowy, diagnostyka, testy płatkowe, leczenie*

Summary

The term “contact allergy” is somewhat problematic. Most textbooks and medical (both Polish and foreign-language) dictionaries do not define this term, or consider it synonymous with allergic contact dermatitis (ACD). However, putting equation mark between these terms is not justified: The term “contact allergy” denotes hypersensitivity as the state of altered immune response, whereas the second term describes symptoms of this hypersensitivity in the target organ (the skin). Contact allergy affects 40% adults and 20-30% children and adolescents, whereas the lifetime prevalence of ACD is around 10%. The golden standard in the diagnosis of contact allergy is patch test (epicutaneous test). Using patch tests increases the probability of accurate ACD diagnosis, makes the time to final diagnosis over 20-fold shorter, reduces the cost of treatment and increases chances for achieving complete remission, thus improves patients' quality of life. In the treatment of ACD, in addition to allergen avoidance, corticosteroids and phototherapy are well-established therapeutic modalities. At present, tacrolimus is being implemented into ACD treatment.

Key words: *contact allergy, allergic contact dermatitis, allergic contact eczema, diagnosis, patch test, treatment*

© *Alergia Astma Immunologia*, 2007, 12(3): 1-6

www.mediton.pl/aa

Nadesłano: 11.04.2007

Zakwalifikowano do druku: 21.06.2007

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Radosław Śpiewak

ul. Lentza 6/17, 31-312 Kraków

tel./fax (12) 636 00 51, e-mail: R.Spiewak@InstytutDermatologii.pl

Motto

Everybody can apply a patch test.

Reading requires an expert.

(Testy płatkowe może złożyć każdy.

Do ich odczytania niezbędny jest ekspert.)

Albert M. Kligman

wypowiedź zacytowana przez Nielsa Hjortha [1]

Alergia kontaktowa to swoista nadwrażliwość organizmu na substancje chemiczne o małej masie cząsteczkowej (hapteny) lub białka, indukowana przez bezpośredni kontakt tych substancji ze skórą. O zapoczątkowaniu odczynu zapalnego w alergii kontaktowej decyduje rozpoznanie alergenu przez receptor swoistego limfocytu, do czego niezbędne jest „pokazanie” alergenu limfocytowi przez komórkę prezentującą antygen (APC – *Antigen Presenting Cells*). Przeciwciała nie wydają się odgrywać roli w inicjowaniu tego typu reakcji, co odróż-

nia alergię kontaktową od innych typów reakcji alergicznych na białka i inne substancje wielkocząsteczkowe (alergia atopowa, w tym wyprysk atopowy).

Tradycyjnie terminy „alergiczne kontaktowe zapalenie skóry” i „alergiczny wyprysk kontaktowy” stosowane są zamiennie. Jednak zgodnie z sugestią Komitetu ds. Nomenklatury Światowej Organizacji Alergii (*World Allergy Organization* – WAO), termin „wyprysk” (*eczema*) powinien być zastrzeżony dla wyprysku atopowego (stan zapalny skóry powstający w wyniku swoistej reakcji alergicznej na substancje wielkocząsteczkowe, w której istotną rolę odgrywają swoiste przeciwciała IgE), natomiast w nazewnictwie pozostałych egzogennych nieinfekcyjnych odczynów zapalnych skóry (zarówno alergicznych, jak i niealergicznych) zaleca się stosowanie terminu „zapalenie skóry” (*dermatitis*) [2]. Terminologia stosowana w niniejszym artykule dostosowana została do zaleceń Komitetu ds. Nomenklatury WAO. Jednak w codziennym języku

lekarzy terminy „wyprysk” i „zapalenie skóry” używane są zamiennie, a zmiana tego nawyku może okazać się trudna. W Polsce (i nie tylko) sporą popularnością wśród lekarzy cieszą się sprzeczne z intencją Komitetu WAO terminy „atopowe zapalenie skóry” oraz „alergiczny wyprysk kontaktowy”. Poza tym, termin „zapalenie skóry” składa się z 6 sylab, a słowo „wyprysk” tylko z dwóch, co zapewne także wpływa na preferencje osób używających tych terminów. Również w oficjalnych publikacjach Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej oraz Światowej Organizacji Alergii nadal spotyka się niezalecaną terminologię, np. „*contact eczema*” (wyprysk kontaktowy).

Definicje pojęć stosowanych w niniejszym artykule podaje tabela I. Pojęcie „alergia kontaktowa” jest terminem kłopotliwym, jako że w większości podręczników i słowników fachowych (zarówno polskich, jak i obcojęzycznych) nie jest ono definiowane lub jest traktowane jako synonim alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Stawianie znaku równości między pojęciami „alergia kontaktowa” i „alergiczne kontaktowe zapalenie skóry” nie jest uprawnione. Relację między tymi terminami można raczej przyrównać do relacji między alergią atopową (nadwrażliwość na skutek przestrojenia układu immunologicznego) a alergicznym nieżytem nosa czy pokrzywką atopową (narządowe objawy nadwrażliwości).

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest najczęstszym, jednak nie jedynym, objawem narządowym alergii kontaktowej. Alergia kontaktowa może także objawiać się powstawaniem zmian chorobowych w obrębie jamy ustnej (*allergic contact stomatitis*) [3,4], spojówek (*allergic contact conjunctivitis*) [5,6], pochwy (*allergic vaginitis*) [7,8], a ponadto może objawiać się w formie reakcji ogólnoustrojowych [9,10]. Alergią kontaktową wyjaśnia się niektóre przypadki odrzucania implantów ortopedycznych [11,12] i stomatologicznych [12], rozruszników serca [14,15] oraz stentów naczyniowych [16]. Sugeruje się ponadto, że alergia kontaktowa może być przyczyną pokrzywki [17,18], astmy [19] i alergicznego nieżytu nosa [20]. W świetle powyższych faktów, bardziej logiczne wydaje się zatem definiowanie alergii kontaktowej jako stanu przestrojenia układu immunologicznego z gotowością do reakcji alergicznej na substancje drobnocząsteczkowe, zaś alergicznego kontaktowego zapalenia skóry jako jednej z postaci narządowych zapalenia alergicznego na podłożu alergii kontaktowej. Dalsza część artykułu poświęcona jest alergii kontaktowej oraz alergicznemu kontaktowemu zapaleniu skóry, jako najczęstszej postaci klinicznej alergii kontaktowej. Inne postaci narządowe zostaną pominięte, ponieważ wiedza na ich temat jest bardzo ograniczona.

Epidemiologia alergii kontaktowej

Alergia kontaktowa występuje u około 40% dorosłych, oraz u 20-30% dzieci i młodzieży. W jednym z nielicznych

Tabela I. Definicje stosowane w artykule

Alergia kontaktowa (*contact allergy*) to swoista nadwrażliwość organizmu na substancje chemiczne o małej masie cząsteczkowej lub (rzadziej) proteiny, indukowana przez bezpośredni kontakt tych substancji ze skórą, w której przebiegu czynnikiem decydującym o inicjacji odczynu zapalnego jest rozpoznanie przez receptor limfocytu alergenu znajdującego się na powierzchni komórki prezentującej antygen.

Zapalenie skóry (*dermatitis*), synonim „wyprysk” (*eczema*) to zespół polimorficznych wykwitów skórnych w przebiegu zapalenia, charakteryzujący się w fazie ostrej obecnością rumienia i pęcherzyków, a w fazie przewlekłej suchością, lichenizacją oraz pękaniem skóry. W badaniu mikroskopowym charakterystyczny dla ostrego wyprysku jest stan gąbczasty (*spongioza*) – międzykomórkowy obrzęk naskórka, który powoduje naprężenie i rozrywanie połączeń między keratynocytami, co ostatecznie prowadzi do powstania „mikropęcherzyków”.

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (*Allergic Contact Dermatitis, ACD*), synonim „alergiczny wyprysk kontaktowy” (*allergic contact eczema*), to stan zapalny skóry powstający w miejscu kontaktu z substancją chemiczną o małej masie cząsteczkowej lub proteiną u osoby z alergią kontaktową na daną substancję.

Systemowe alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (*systemic allergic contact dermatitis*), to stan zapalny skóry powstający po systemowym podaniu substancji (np. leku) na który wcześniej na skutek kontaktu ze skórą rozwinęła się alergia kontaktowa [54].

Hapten to substancja drobnocząsteczkowa, która cechuje się właściwościami antygenowymi, ale nie immunogennymi. Hapten może stać się immunogenem (substancją zdolną do wywołania uczulenia) po połączeniu z białkiem [63].

Lichenizacja (*lichenification*) to zapalne zgrubienie skóry, w wyniku którego dochodzi do uwydatnienia naturalnej rzeźby skóry i pogłębienia fałdów.

badan populacji generalnej, alergię kontaktową rozumianą jako dodatni wynik testu płatkowego (zobacz niżej) z co najmniej jednym haptenem z serii „Standard Europejski” stwierdzono u 40% badanych, w tym u 50% kobiet i 30% mężczyzn [21]. Rozpowszechnienie alergii kontaktowej u dzieci w krajach rozwiniętych szacowane jest na 21-36% [22]. Polska nie wyróżnia się w tym zakresie – dodatnie odczyny w testach płatkowych stwierdzono u 21,6% uczniów szkół podstawowych w wieku 13-15 lat [23] oraz u 28,1% uczniów szkół zawodowych w wieku 18-19 lat [24].

Najczęściej uczulające hapteny

W Polsce, podobnie jak w całej Europie, najczęściej występuje alergia kontaktowa na nikiel, tiomersal oraz substancje zapachowe. Uczulenie na nikiel stwierdza się u 13-17% dorosłych [21,25], 10% młodzieży [24] i 7-9% dzieci [22,23]. Kobiety uczulają się na nikiel bez mała 4 razy częściej niż mężczyźni (20,4% kobiet w porównaniu do 5,8% mężczyzn) [21]. Może to wynikać zarówno z odrębności fizjologicznych, jak i z odmienności narażenia na hapteny [26]. Alergia na nikiel dotyczy ponad 60 milionów obywateli Unii Europejskiej i stanowi istotne wyzwanie dla zdrowia publicznego [27]. Waga tego problemu znalazła odbicie między innymi w obowiązującej na terenie Unii Euro-

pejskiej tzw. „Dyrektywie niklowej”, która zostanie szerzej omówiona na końcu niniejszego artykułu.

Kolejnym w rankingu częstości haptenem jest tiomersal (syn. timerosal, mertiolat). Jest on stosowany jako konserwant w szczepionkach, kosmetykach i innych produktach. Obecność dodatniego testu płatkowego z tiomersalem obserwowano u 5% dorosłych Niemców [21]. Nie posiadamy danych na temat rozpowszechnienia alergii kontaktowej na tiomersal wśród dorosłych Polaków. Wiadomo natomiast, że stwierdzono ją u 8,0% dzieci [23] oraz 18,5% młodzieży [24]. Różnicę między dziećmi a młodzieżą można tłumaczyć postępującym przestrajaniem układu immunologicznego między 13. a 18. rokiem życia, w trakcie kolejnych szczepień obowiązkowych z zastosowaniem szczepionek konserwowanych tiomersalem. Co ciekawe, stwierdzana w testach skórnych nadwrażliwość na tiomersal wydaje się nie powodować objawów skórnych. Mimo powszechności dodatnich odczynów na tiomersal i masowego wykonywania programu szczepień profilaktycznych, opisano zaledwie pojedyncze przypadki odczynów alergicznych na ten konserwant. Niepożądane reakcje poszczepienne występowały u osób uczulonych tylko w przypadku podskórnego podania szczepionki, ale nie po zalecanym przez producentów podaniu domięśniowym. W badaniach prospektywnych osób z alergią kontaktową na tiomersal, żadna z nich nie wykazywała objawów niepożądanych po podaniu szczepionki zawierającej ten konserwant [28,29]. Również w przytoczonych badaniach własnych żadna z osób z dodatnim odczynem na tiomersal nie miała odczynów poszczepiennych, ani nie zgłaszała jakichkolwiek problemów po kontakcie skóry z preparatami zawierającymi tiomersal (płyny do płukania soczewek kontaktowych, płyny do higieny intymnej) [24]. Obserwacje te zwracają uwagę na kwestię istotności klinicznej dodatniego testu płatkowego, co zostanie szerzej omówione w dalszej części artykułu.

W przytoczonych wcześniej badaniach niemieckich, częściej od niklu uczuły substancje zapachowe (*fragrance mix*), na które zareagowało łącznie 15,9% badanych (20,2% kobiet i 11,7% mężczyzn) [21]. Jednak pod nazwą „substancje zapachowe” w Standardzie Europejskim kryje się nie jeden hapten, lecz mieszanina 8 najczęściej uczulających składników perfum. Zestaw „Standard Europejski” obok niklu, tiomersalu i substancji zapachowych zawiera jeszcze 23 inne hapteny najczęściej uczulające na naszym kontynencie (łącznie 26 haptenu).

Epidemiologia alergicznego kontaktowego zapalenia skóry

Dane na temat rozpowszechnienia alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (ACD) w populacji generalnej są bardzo skąpe. Zapadalność na ACD w Niemczech ocenia się na 1,8-7 nowych przypadków na 1000 mieszkańców rocznie [30]. Gdyby przenieść tę obserwację na realia naszego kraju, liczba osób zapadających każdego

roku w Polsce na ACD wynosiłaby co najmniej 64 tys. (mowa tylko o nowych przypadkach choroby). Badając chorobowość wśród młodych polskich dorosłych (18-19 lat) autor stwierdził występowanie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry u 1,6% (chorobowość punktowa – objawy obecne w chwili badania), występowanie objawów ACD w roku poprzedzającym badanie zgłaszało 8,9% (chorobowość roczna), a w ciągu całego życia – 10,9% (chorobowość życiowa). Częstość dodatnich odczynów w testach płatkowych wyniosła w tej grupie 28,1% [31]. Porównywalne wskaźniki epidemiologiczne uzyskano w reprezentatywnej grupie duńskich nastolatków, gdzie chorobowość punktowa wyniosła 0,7%, zaś chorobowość życiowa – 7,2% [32].

Obraz kliniczny

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry cechuje się sekwencyjnym występowaniem wykwitów skórnych, które w miarę postępu procesu chorobowego zanikają lub ulegają przemianom, a jednocześnie dochodzi do powstania wykwitów wtórnych. Wyprysk ostry dzieli się na 5 faz [33]:

1. Faza rumieniowo-obrzękowa – zapalna wysiękowa reakcja naczyniowa objawiająca się zaczerwienieniem i obrzękiem skóry narażonej na kontakt z haptentem. W okolicach cechujących się obecnością w skórze właściwej luźnej tkanki łącznej (np. powieki) obrzęk może być bardzo znaczny.
2. Faza wysiękowa – dochodzi do erozji powierzchni skóry i sączenia. Erozje powstają na skutek pęknięcia pokrywy drobnych pęcherzyków, które powstają w naskórku w przebiegu reakcji zapalnej („stan gąbczasty”).
3. Faza strupienia – wydzielina sącząca się z nadżerek zasycha na powierzchni skóry tworząc strupy. Zwykle są one żółtawe i przezroczyste, jednak w przypadku wtórnej infekcji strupy mogą być ropne, a na skutek miejscowych krwawień mogą przybierać barwę czerwoną lub czarną.
4. Faza złuszczenia – w związku ze stałą odnową naskórka i przemieszczaniem keratynocytów na powierzchnię dochodzi do „oczyszczenia” naskórka z alergenu. W miarę regeneracji dochodzi do stopniowego oddzielenia i złuszczenia uszkodzonych warstw naskórka.
5. Faza gojenia („rumień reszkowy”) – utrzymywanie się rumienia w miejscu wcześniejszych ostrych zmian zapalnych.

Obraz kliniczny wyprysku przewlekłego znacznie różni się od opisanego wyżej wyprysku ostrego. Przewlekłe alergiczne kontaktowe zapalenie skóry może być kontynuacją zapalenia ostrego, jednak nie zawsze musi być poprzedzone fazą ostrą. Przewlekły stan zapalny podtrzymywany jest przez powtarzany kontakt z haptentem. Obraz kliniczny i histologiczny przewlekłego ACD jest róż-

nicowany. W obrębie zgrubiałego naskórka stwierdza się cechy przyspieszonego i nieprawidłowego rogowacenia (akantoza, hiperkeratoza lub parakeratoza). Charakterystyczne jest zjawisko tzw. „synchronicznego polimorfizmu” – rumień, pęcherzyki, nadżerki, strupy, złuszczenie i zapalne zgrubienie warstwy rogowej pojawiają w obrębie danego ogniska jednocześnie. Obecność mediatorów zapalnych stymuluje proliferację komórkową w obrębie skóry, której klinicznym objawem jest lichenizacja (patrz definicja w tabeli I). Charakterystyczne dla przewlekłego ACD jest pojawianie się nowych ognisk chorobowych w innych okolicach ciała, jako wtórny efekt uczulenia.

Alergia kontaktowa a wyprysk powietrzno pochodny

Wyprysk powietrzno pochodny (*airborne dermatitis*) to kontaktowe zapalenie skóry spowodowane przez substancje zawieszone w powietrzu, takie jak: pyły organiczne i nieorganiczne, aerozole lub rozpuszczone w powietrzu lotne olejki eteryczne [34,35]. Substancje te osadzają się na skórze odsłoniętych okolic ciała, prowokując typowy obraz kontaktowego zapalenia skóry [36,37]. Określenie „wyprysk powietrzno pochodny” nie implikuje patomechanizmu, który może być alergiczny lub podrażnieniowy [38,39]. Jak z tego wynika, wyprysk powietrzno pochodny może być także wynikiem alergii kontaktowej na hapteny zawieszone w powietrzu. Opisano między innymi wyprysk powietrzno pochodny na podłożu alergii kontaktowej na nikiel [40], barwniki [41], propolis [42], leki [43], rośliny [44,45], antygeny środowiskowych bakterii i grzybów pleśniowych [46]. Wyprysk powietrzno

chodny twarzy może sprawiać trudności rozpoznawcze, szczególnie łatwo pomylić go z trądzikiem różowatym oraz fotoalergicznym kontaktowym zapaleniem skóry [40].

Diagnostyka – wywiad i badanie lekarskie

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry należy zawsze podejrzewać w przypadku występowania ostrych lub przewlekłych zmian zapalnych skóry o cechach opisanych wcześniej, których lokalizacja ograniczona jest do konkretnej okolicy (wyjątek stanowi systemowe alergiczne kontaktowe zapalenie skóry) lub prowokowanych przez kontakt z określonymi substancjami. Ponieważ obraz kliniczny oraz przebieg choroby nie zawsze są jednoznaczne, w diagnostyce różnicowej należy wykluczyć szereg innych zapalnych chorób skóry o etiologii infekcyjnej i nieinfekcyjnej (tab. II).

Pierwszym etapem diagnostyki ACD jest dokładny wywiad lekarski i badanie przedmiotowe. W wywiadzie należy zwrócić szczególną uwagę na przebieg choroby i okoliczności powstawania zmian (praca, hobby, nowe ubranie, przebywanie w określonych miejscach i sytuacjach, stosowanie leków itp.). Wymienione czynniki należy również rozważyć w odniesieniu do najbliższego otoczenia. Pacjent może uczulać się na przykład na kosmetyki lub leki stosowane przez partnera seksualnego, środki do pielęgnacji dzieci, kleje i farby stosowane przez małżonka-modelarza, hapteny miejsca pracy „przemysłowe” do otoczenia chorego na ubraniu, skórze i włosach domowników itp. [45].

Tabela II. Diagnostyka różnicowa alergicznego kontaktowego zapalenia skóry

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia (syn. toksyczne kontaktowe zapalenie skóry)	W wywiadzie kontakt z substancjami o działaniu drażniącym. Zmiany zapalne ograniczone do miejsca kontaktu. Występowanie podobnych zmian u innych osób narażonych na te same czynniki. Testy płatkowe ujemne lub odczyn charakterystyczny dla reakcji podrażnieniowej. Uwaga: Nie wykonuje się testów z substancjami żrącymi. Wykonanie testów płatkowych z substancjami potencjalnie drażniącymi lub toksycznymi należy zawsze skonsultować z toksykologiem
Wyprysk atopowy	Lokalizacja zmian typowa dla wieku (głowa u małych dzieci, okolice zgięciowe stawów kończyn u młodzieży i dorosłych), spełnione kryteria Hanifina i Rajki. Potwierdzenie alergii IgE-zależnej, współwystępowanie chorób atopowych. Uwaga: wyprysk atopowy i alergiczne kontaktowe zapalenie skóry mogą współistnieć
Grzybica	Zmiany obrączkowate (stan zapalny na obwodzie, wygasanie w części środkowej), szerzące się obwodowo. Rozstrzyga badanie mikologiczne bezpośrednie lub hodowla
„Mykidy”	Podejrzanie mykidy może nasuwać obecność wyprysku tylko na jednej ręce. Rozstrzyga badanie mikologiczne bezpośrednie lub hodowla ze stwierdzonego ogniska grzybiczego (najczęściej stopy). W samym ognisku uznawanym za „wyprysk” zwykle nie stwierdza się czynnika zakaźnego, ponieważ jest ono wyrazem wtórnej alergizacji na alergeny grzybów chorobotwórczych
Wyprysk fotoalergiczny i fototoksyczny	Wystąpienie zmian ograniczone do miejsca zadziałania obu czynników: alergenu oraz promieniowania (zwykle UVA). Ujemne „klasyczne” testy płatkowe, dodatnie testy fotokontaktowe
Inne fotodermatozy (wielopostaciowe osutki świetlne, zmiany skórne w toczniu)	Odrębności morfologiczne oraz przebieg choroby. Ujemne testy płatkowe. Obniżona tolerancja promieniowania UV (<i>minimal erythema dose</i> – MED)
Trądzik różowaty	Obecność grudek i teleangiektazji. Uwaga: trądzik różowaty może współistnieć z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry (m. in. wtórne uczulenie na leki przeciwtrądzikowe).
Wyprysk łojotokowy	Lokalizacja w tzw. „okolicach łojotokowych”: twarz, okolica mostkowa i międzyłopatkowa, cechy nasilonego łojotoku. Uwaga: wyprysk łojotokowy może współistnieć z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry. Niektórzy autorzy wręcz uznają wyprysk łojotokowy za formę alergii kontaktowej na antygeny drożdżaka <i>Malassezia furfur</i> [47].

W trakcie badania należy dokładnie obejrzeć całą powierzchnię skóry pacjenta, ponieważ często chorzy skupiają się tylko na zmianach widocznych dla otoczenia (np. wyprysk twarzy lub rąk). Tymczasem zbadanie stóp może ujawnić alergiczne kontaktowe zapalenie skóry stóp (np. w alergii na hapteny obuwia) lub zakażenie grzybicze stóp, które może wyjaśniać etiologię wyprysku na rękach (tzw. mykid – reakcja alergiczna na antygeny grzybów chorobotwórczych z odległego ogniska zakażenia). W zbieraniu wywiadu oraz podczas badania może się przydać prosty indeks MOAHLFA (tab. III), który wprawdzie został stworzony z myślą o standaryzacji badań populacyjnych [25,48], jednak może być także pomocny w organizowaniu struktury wywiadu i badania konkretnego pacjenta.

Tabela III. Indeks MOAHLFA (wg [25,48], zmodyfikowane)

Rozwinięcie akronimu	Objaśnienie
Male	Płeć badanej osoby
Occupational dermatitis	Związek zapalenia skóry z narażeniem zawodowym
Atopic eczema	Obecność wyprysku atopowego
Hand dermatitis	Obecność wyprysku rąk
Leg dermatitis	Obecność wyprysku podudzi
Face dermatitis	Obecność wyprysku na twarzy
Age 40+	Wiek powyżej 40 r.ż.

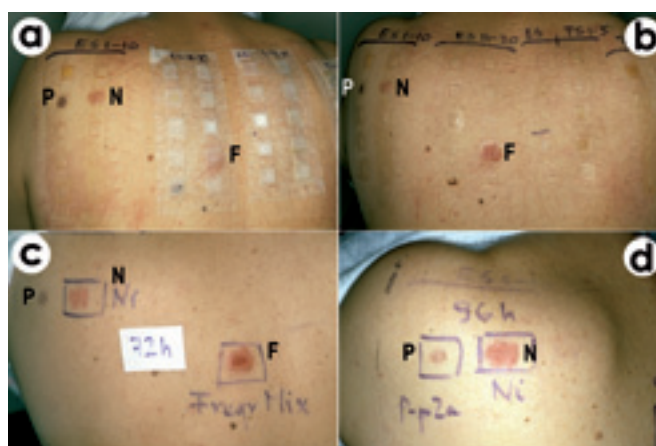
Trudności diagnostyczne

Niekiedy obraz kliniczny ACD nie jest typowy, a rozpoznanie stanowi spore wyzwanie dla lekarza. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry może być wikłane pojawieniem się innej choroby (np. trądzik sterydowy jako skutek przewlekłej miejscowej kortykoterapii alergicznego zapalenia skóry twarzy) [49], może być także wtórnym powikłaniem miejscowego leczenia innej choroby skóry [50]. Nie można także zapominać o możliwości współwystępowania chorób skóry jako zjawisk niezależnych, na przykład ACD i łuszczycy. Zjawisko to nie jest rzadkie, jako że ACD może występować u co najmniej 10% chorych na łuszczycę, a przewlekłe leczenie miejscowe dodatkowo sprzyja rozwojowi alergii kontaktowej [51]. Stwierdzenie ACD w przebiegu łuszczycy jest trudne do rozpoznania, ponieważ w obrębie ognisk wyprysku mogą rozwijać się wykwity łuszczycowe (zjawisko izomorficzne Köbnera), maskując objawy charakterystyczne dla ACD. Zjawisko to zachodzi również w trakcie testów płatkowych – w obrębie dodatnich odczynów w ciągu kilku dni pojawiają się wykwity łuszczycowe [52].

Testy płatkowe

Test płatkowy (synonim: test naskórkowy) pozostaje metodą z wyboru i „złotym standardem” w diagnostyce alergicznego kontaktowego zapalenia skóry [53–55]. Wy-

konanie testów płatkowych polega na aplikacji na skórę określonej ilości haptenu na 48 h i obserwacji reakcji skórnej w ściśle określonych odstępach czasowych, zwykle po 2, 3 i 4 dniach [56]. Dodatkowy odczyt po 7 dniach może ujawnić 10% odczynów dodatnich, które we wcześniejszych odczytach były ujemne. Do typowych haptentów, na które pozytywizacja może zachodzić później niż po 4 dniach należą neomycyna, piwalan tiksokortolu oraz nikiel [57,58]. W swojej istocie test płatkowy polega na wywołaniu ACD w ściśle kontrolowanych warunkach i na bardzo ograniczonej powierzchni skóry (mniej niż 1 cm²). Pojawienie się odczynu zapalnego (czyli reprodukcja wyprysku) w miejscu aplikacji potwierdza nadwrażliwości badanej osoby na dany hapten (ryc. 1). Wynika stąd, że skórne testy płatkowe są zarazem testem przesiewowym i próbą prowokacyjną w narzędzie docelowym, przy czym tę próbę prowokacyjną można wykonać jednocześnie z kilkudziesięcioma haptenami. Aby otrzymać porównywalny zakres informacji np. w alergicznym niezycie nosa, konieczne byłoby wykonanie zarówno punktowych testów skórnych, jak i wykonanie serii prowokacji nosowych z wszystkimi testowanymi alergenami.



Ryc. 1. Testy płatkowe w trakcie (a) i tuż po (b) zdjęciu plastrów, 2 dni od założenia. Widoczny dodatni (++) odczyn na nikiel (N) oraz silnie dodatni (+++) odczyn na mieszankę zapachową (F). Po 3 dniach od założenia (c) potwierdza się poprzednia obserwacja odnośnie reakcji na nikiel i mieszankę zapachową, ponadto w obrębie obszaru testowego z parafenylodwuaminą (P) pojawia się niewielki odczyn (?+). Po 4 dniach (d) widoczne dalsze nasilenie odczynu na nikiel (+++), nastąpiła również pozytywizacja odczynu na parafenylodwuaminę (+). W testach zastosowano komory IQ Chamber (Chemotechnique Diagnostics). Fot. autora, archiwum Instytutu Dermatologii w Krakowie

Korzyści ze stosowania testów płatkowych

Wykonanie testów płatkowych u chorych z podejrzeniem ACD znacząco zmniejsza koszty leczenia i poprawia jakość życia, a ponadto zwiększa odsetek chorych, u których możliwe jest ustalenie ostatecznego rozpoznania (w wielośrodkowych badaniach amerykańskich: z 69% do 88%) oraz ponad 20-krotnie skraca czas oczekiwania

na ostateczne rozpoznanie (przeciętnie z 175 do 8 dni) [59]. Wyniki testów płatkowych pomagają unikać narażenia na zidentyfikowane hapteny, a tym samym pomagają ograniczeniu objawów chorobowych. W przytoczonych wcześniej badaniach amerykańskich zredukowanie objawów chorobowych o 75% lub więcej było możliwe u 66% chorych zbadanych za pomocą testów płatkowych, w porównaniu do 51% osób, u których testów nie wykonano [59]. Swoistość i czułość testów płatkowych zależy od zastosowanych haptenu, z reguły mieszcząc się w zakresie od 70% do 80% [60]. Również powtarzalność testu zależy od rodzaju haptenu i jest wysoka m. in. w przypadku kortykosterydów (powtarzalność 66-100%) i niklu (80%), a stosunkowo niska dla formaldehydu (40%) [61,62]. Co ważne, czułość testu zależy od zastosowanego systemu aplikacji („plastry”), o czym będzie mowa dalej.

Wskazania i przeciwwskazania, działania niepożądane

Wykonanie testów płatkowych jest wskazane u każdego chorego z przewlekłym, swędzącym wypryskiem lub lichenizacją, jeżeli podejrzewa się, że przyczyną lub powikłaniem tej choroby może być alergia kontaktowa [63]. Wykonanie tego badania może także być pomocne w zapalnych chorobach skóry uznawanych za „endogenne”. Wynika to z faktu, że ACD może rozwinąć się w przebiegu innej choroby zapalnej – na przykład na skutek uczulenia na przewlekle stosowane leki miejscowe, a następnie komplikować przebieg choroby podstawowej [56,64]. W tabeli IV wymieniono choroby, w których wykonanie testów płatkowych może przynieść wymierne korzyści dla procesu diagnostycznego i leczniczego. Przeciwwskazania do wykonania testów płatkowych zostały wymienione w tabeli V. W tabeli VI zestawiono działania niepożądane, które mogą wystąpić na skutek wykonania testów płatkowych. Należy przy tym podkreślić, że ryzyko powikłań testów płatkowych jest bardzo małe w przypadku wykonywania testów zgodnie z zaleceniami ekspertów oraz stosowania gotowych substancji diagnostycznych o sprawdzonym profilu bezpieczeństwa (np. dostępne komercyjnie zestawy diagnostyczne firm Chemotechnique Diagnostics, Trolab, Mekos) [65].

Dobór haptenu

Dobór haptenu do testów płatkowych zależy od wywiadu oraz obrazu klinicznego, a także od sytuacji epidemiologicznej na danym obszarze. U każdego chorego z podejrzeniem ACD, równocześnie z innymi haptenami podejrzewanymi na podstawie wywiadu chorobowego, zawsze należy wykonać testy płatkowe z tzw. zestawem standardowym [56]. „Zestaw standardowy” to zestaw haptenu najczęściej uczulających populację na danym obszarze (w Europie jest to Standard Europejski). Częstość uczuleń jest podstawowym kryterium włączenia haptenu do zestawów standardowych – zakłada się, że

Tabela IV. Choroby wypryskowe skóry o podłożu endogennym, w których zaleca się wykonanie testów płatkowych (wg [56,64], zmodyfikowane)

Wyprysk atopowy
Wyprysk hematogeny
Wyprysk pieniążkowy
Łojotokowe zapalenie skóry (jeśli pojawiają się epizody ostrego zapalenia)
Wyprysk na podłożu suchości skóry
Wyprysk na podłożu zastój żylnej
Zmiany zapalne wokół owrzodzeń podudzi
Wyprysk potnicowy
Wyprysk zawodowy
Fotodermatozy
Lichenizacja

Tabela V. Przeciwwskazania do wykonania testów płatkowych (wg [64], zmodyfikowane)

Stan	Komentarz
Aktywna faza zapalenia skóry	Zaleca się wykonanie testów min. 2 tygodnie po wyleczeniu zapalenia skóry rąk i/lub stóp i min. 6 tygodni po ustąpieniu objawów wyprysku uogólnionego
Stosowanie kortykosterydów na obszarze testowym (grzbiet)	Zaleca się wykonanie testów min. 1 tydzień po zaprzestaniu leczenia miejscowego kortykosterydami
Immunosupresja ogólna	Nie wykonywać testów w przypadku leczenia immunosupresyjnego, radioterapii, nowotworów, defektów immunologicznych
Ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe	Zaleca się wykonanie testów min. 6 tygodni po ustaniu ekspozycji (fototerapia, solarium, narażenie zawodowe, kąpiele słoneczne)
Ciąża i okres karmienia piersią	Zgodnie z zasadą maksymalnej ostrożności w okresie ciąży i karmienia
Test płatkowy z danym alergenem w ciągu ostatniego roku	Powtarzanie testów z tym samym alergenem w krótszym odstępie czasu może zwiększać ryzyko uczulenia jatrogennego. Powtórne testowanie dopuszczalne tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem

Tabela VI. Efekty niepożądane testów płatkowych (wg [64], zmodyfikowane)

Nawrót alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w miejscu poprzedniego występowania
Uogólnienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry
„Zespół drażliwych pleców”
Odczyn skórny na plastry montujące
Pokrzywka kontaktowa, anafilaksja (bardzo rzadko)
Pozapalne przebarwienia skóry (bardzo rzadko)
Blizny w miejscu intensywnego odczynu testowego (bardzo rzadko)
Jatrogenne wywołanie uczulenia z powstaniem odczynu zapalnego w miejscu kontaktu z alergenem po 10-20 dniach (bardzo rzadko)
Rozwój prosaków (millia) w miejscu w miejscu silnych odczynów testowych (bardzo rzadko)

wykonanie testu z zestawem standardowym powinno wskazać odpowiedzialny hapten u co najmniej 80% osób z ACD w danej populacji [66,67]. Listy haptenu w zestawach standardowych są okresowo modyfikowane stosownie do aktualnych trendów epidemiologicznych. Tradycyjnie każdy kraj stosował własny zestaw standardowy. W 1970 roku zestaw uwzględniający ówczesne polskie realia zaproponowali Rudzki i Kleniewska [68]. W niektórych krajach nadal stosuje się „standardy narodowe”, co wydaje się coraz mniej zasadne w sytuacji globalizacji produkcji i swobodnego przepływu towarów (a zatem również haptenu). Dlatego Międzynarodowa Grupa Badająca Wyprysk Kontaktowy (ICDRG – *International Contact Dermatitis Research Group*) oraz Europejskie Towarzystwo Wyprysku Kontaktowego (ESCD – *European Society of Contact Dermatitis*) do diagnostyki alergicznego kontaktowego zapalenia skóry u Europejczyków, w tym Polaków, zalecają Standard Europejski – zestaw 26 haptenu najczęściej uczulających na naszym obszarze geograficznym i ekonomicznym (tab. VII) [25,56].

Ośrodki zainteresowane kontynuacją testów ze wszystkimi haptenuami ze „standardu polskiego” powinny uzupełnić Standard Europejski o następujące haptenuy: N,N-difenyloguanidynę 1% waz. (Chemotechnique Diagnostics nr kat. D-022), dziegieć węglowy (prodermina) 5% waz. (C-016), oraz alkohol cetylowy i stearylowy 50:50 20% waz. (C-033A), które razem z obecnymi w Standardzie Europejskim alkoholami wełny W-001 stanowią podstawowe składniki Euceryny® z dawnego standardu polskiego (czwarty składnik Euceryny – wazelina biała praktycznie nie uczula). Nadtlenki terpentyny 0,3% w oliwie (T-024) oraz dziegieć sosnowy 3,0% waz. (P-012) mogą być stosowane jako zamiennik terpentyny, która obecnie zresztą rzadko uczula w związku z ograniczeniem jej stosowania. Tiuram z dawnego polskiego standardu jest obecny w Standardzie Europejskim jako disulfid tetrametylotiuramu (TMTD), który wchodzi w skład mieszanki tiuramów 1% waz. (Mx-01).

Aplikacja testów płatkowych

Nazwa „test płatkowy” wywodzi się z czasów, gdy na skórę nakładano płatki gazy lub bibuły nasączone roztworem badanego haptenu. Obecnie haptenuy aplikuje się za pomocą specjalnych komór, jednak propozycje zmiany nazwy procedury na bardziej odpowiedni „test komorowy” (*chamber test*) nie przyjęły się i nadal stosuje się nazwę historyczną. Testy płatkowe wykonuje się zwykle na plecach. Lokalizacja ta została wybrana głównie z powodu wygody aplikacji oraz stosunkowo najmniejszej kłopotliwości dla pacjenta. Ponieważ cały proces walidacji testów został wykonany na plecach, testy w innych okolicach (np. ramiona i przedramiona, uda, brzuch) powinny być wykonywane tylko w wyjątkowych sytuacjach i tylko przez doświadczonego lekarza (trudności interpretacji).

Tabela VII. Standard Europejski – zestaw 26 haptenu (pojedynczych lub mieszanych) najczęściej uczulających populację naszego kontynentu, zgodny z zaleceniami Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy (ICDRG) [25,56]

Substancja	Stężenie i postać
Dwuchromian potasowy	0,5% waz.
Paraftenylenodwuamina (4-fenylenodiamina)	1,0% waz.
Mieszanka tiuramów	1,0% waz.
monosulfid tetrametylotiuramu (TMTM)	0,25%
disulfid tetrametylotiuramu (TMTD)	0,25%
disulfid tetraetylotiuramu (TETD)	0,25%
disulfid dipentametylenotiuramu (PTD)	0,25%
Siarczan neomycyny	20,0% waz.
Chlorek kobaltu	1,0% waz.
Benzokaina (anestezyna) 5,0% waz.	5,0% waz.
Siarczan niklu	5,0% waz.
Kliochinol (5-chloro-7-jodo-8-chinolinol)	5,0% waz.
Kalafonia	20% waz.
Mieszanka parabenów	16,0% waz.
para hydroksybenzoesan metylu (E 218)	4,0%
para hydroksybenzoesan etylu (E 214)	4,0%
para hydroksybenzoesan propylu (E 216)	4,0%
para hydroksybenzoesan butylu	4,0%
N-izopropylu-N-fenylu-4-fenylenodwuamina (IPPD, Nonox ZA)	0,1% waz.
Alkohole wełny (lanolina)	30,0% waz.
Mieszanka merkaptanów	2,0% waz.
N-cykloheksylobenzotiazolo-2-sulfenamid	0,5%
2-merkaptobenzotiazol	0,5%
disulfid dibenzotiazylu	0,5%
morfolinylomerkaptobenzotiazol	0,5%
Żywica epoksydowa (epidian)	1,0% waz.
Balsam peruwiański (żywica <i>Myroxylon pereirae</i>)	25,0% waz.
Żywica 4-tert-butyloformaldehidowa	1,0% waz.
2-merkaptobenzotiazol	2,0% waz.
Formaldehyd	1,0% wod.
Mieszanka zapachowa	8,0% waz.
Mieszanka seskwiterpenów laktonowych	0,1% waz.
Quaternium 15 (Dowicil 200)	2,0% waz.
Primina	0,01% waz.
Chlorometyloizotiazolinon (Kathon CG)	0,01% wod.
Budezonid	0,01% waz.
Tiksokortolu 21-piwalan	0,1% waz.
Metylodibromoglutaronitryl	0,5% waz.

Zastosowane skróty: waz. – roztwór haptenu w wazelinie, wod. – roztwór wodny haptenu

Najbardziej rozpowszechnione są 3 systemy komór aplikacyjnych: kwadratowe komory IQ wykonane z polietylenu (*IQ Chamber, Chemotechnique Diagnostics AB*), tradycyjne okrągłe aluminiowe miseczki, określane jako komory fińskie (*Finn Chambers, Epitest Oy*) oraz system TRUE Test (*Thin-layer Rapid Use Epicutaneous Test, Mekos Laboratories*). Do komór IQ oraz komór fińskich hapteny wprowadza się przed wykonaniem testu (w przypadku komór IQ możliwe jest wcześniejsze przygotowanie i przechowywanie haptenu w komorach przez kilka dni), natomiast TRUE Test zawiera hapteny fabrycznie zawieszone w hydrofilnym żelu. Duże znaczenie ma materiał, z którego komory są wykonane, a także ich kształt. Aluminium, z którego wykonane są komory fińskie może wchodzić w reakcje chemiczne z testowaną substancją, a ponadto powodować reakcje fałszywie dodatnie u osób uczulonych na ten metal [69-71]. Odpowiedzią producenta komór fińskich na ten problem było przygotowanie specjalnej serii, w których metal komór pokryty jest warstwą polipropylenu. Komory IQ są wykonane ze stabilnego chemicznie, wolnego od dodatków polietylenu, który nie wchodzi w reakcje chemiczne z testowanymi haptenami i nie uczula. Zaletą komór IQ i TRUE jest ich kwadratowy kształt, który ułatwia różnicowanie między odczynami alergicznymi a podrażnieniowymi na testowaną substancję: w reakcji alergicznej naciek zapalny wykracza poza obszar kontaktu powodując zaokrąglenie rogów obszaru zapalnego, natomiast w przypadku reakcji podrażnieniowej odczyn zapalny jest ściśle ograniczony do powierzchni styku z testowaną substancją, zatem jego obrys pozostaje idealnie kwadratowy.

Najczęściej stosuje się roztwory haptenu w wazelinie lub wodzie, w szczególnych sytuacjach hapteny rozcieńcza się w olejach, acetonie, alkoholu i innych rozpuszczalnikach. Standardowo do komór wprowadza się 20 µl roztworu haptenu, a dokładność przy nakładaniu jest jednym z czynników determinujących powtarzalność testu [72]. W przypadku testu TRUE plastry zawierają fabrycznie wprowadzone hapteny, co gwarantuje stałość dawki oraz łatwość użycia, niestety system ten jest drogi i dostępny tylko dla 24 najczęstszych haptenu. W badaniach porównawczych wykazano, że testy aplikowane za pomocą komór IQ (*IQ Chambers*) cechują się wyższą czułością niż TRUE Test [73], z kolei czułość testu TRUE jest nieco lepsza od testów aplikowanych za pomocą komór fińskich (*Finn Chambers*) [74].

Interpretacja wyników

U osób uczulonych na dany hapten, w miejscu wykonania testu rozwija się reakcja zapalna, której nasilenie zapisuje się według zasad Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy (ICDRG) przedstawionych w tabeli VIII oraz na rycinie 2. Wykonanie testów płatkowych nie jest trudne, jednak odczyt, klasyfikacja i interpretacja wyniku wymaga sporej wiedzy i doświadczenia

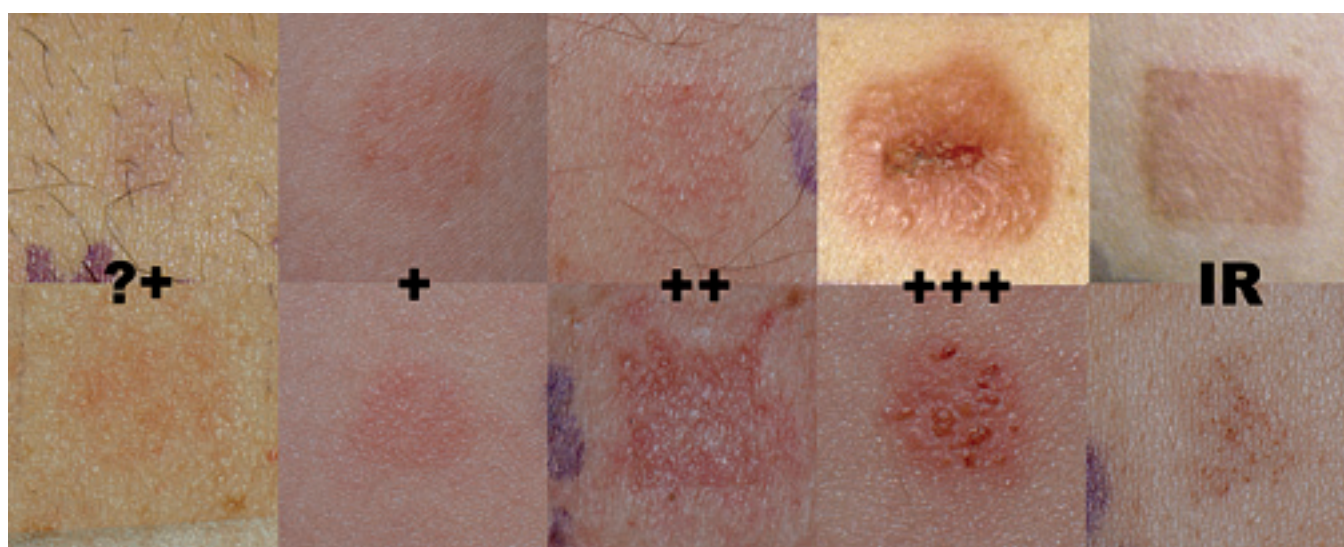
(porównaj motto). W przypadkach wątpliwych niezbędna może być weryfikacja w ośrodku referencyjnym [55]. Dla lekarza odczytującego testy bardzo istotna jest umiejętność rozróżnienia między swoistą reakcją alergiczną a odczynem podrażnieniowym. Na przykład, u około 5% osób testowanych 1% roztworem chlorku kobaltu dochodzi do rozwoju miejscowych zmian skórnych o charakterze wybroczyn krwawych (*petechiae*), które przez nieodświadczonego lekarza mogą zostać zinterpretowane jako alergiczny odczyn zapalny. Podobne wykwity może również prowokować parafenylenodwuamina (PPD), N-izopropyl-N-fenyl-parafenylenodwuamina (IPPD) oraz niektóre leki [56]. W przypadku wykonywania testu z kortykosterydami należy uwzględnić, że oprócz ewentualnego efektu alergizującego, wykazują one jednocześnie działanie hamujące odczyn zapalny. Dlatego odczyn dodatni mogą być w tej sytuacji znacznie słabsze, występować z opóźnieniem i przybierać postać zmian obrączkowatych (mniejsze stężenie, a zatem mniejszy efekt przeciwzapalny na obwodzie obszaru testowego). Jak z tego wynika, prawidłowy odczyt i interpretacja testu wymagają dobrej znajomości semiotyki dermatologicznej, patofizjologii i farmakokinetyki skóry oraz właściwości farmakologicznych i toksykologicznych testowanych substancji. Dlatego w odróżnieniu od skórnych testów punktowych, odczyt i interpretację wyniku testów płatkowych powinien przeprowadzać przeszkolony i doświadczony dermatolog lub alergolog [75]. Lekarz wykonujący testy powinien umieć bezbłędnie rozpoznawać i różnicować następujące typy wykwitów skórnych: rumień, wybroczyna podskórna, obrzęk, naciek, grudka, krostka, pęcherzyk, pęcherz, nadżerka, owrzodzenie, bąbel pokrzywkowy. Bez tej wiedzy nie jest możliwa prawidłowa ocena wyniku testu płatkowego.

Istotność kliniczna testu płatkowego

Dodatni test płatkowy z danym haptenem (alergia kontaktowa) nie jest jednoznaczny z rozpoznaniem alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Niektóre osoby z dodatnim testem płatkowym mogą nigdy nie rozwinąć żadnych objawów klinicznych w sytuacji narażenia na tę substancję (porównaj wcześniej omówiony przykład tiomersalu). Dlatego zawsze w przypadku dodatniego wyniku testu z danym haptenem należy starannie rozważyć kwestię jego klinicznej istotności, czyli odpowiedzieć na pytanie „czy dodatni wynik testu faktycznie wyjaśnia objawy obecne u chorego?” W ocenie istotności klinicznej dodatniego testu pomocny jest podział dodatnich odczynów przedstawiony w tabeli IX [54]. Interpretując wyniki testów należy mieć także na uwadze, że wraz ze wzrostem liczby testowanych haptenu rośnie ryzyko reakcji fałszywie dodatnich oraz „przypadkowo dodatnich”, czyli dodatnich acz nieistotnych klinicznie [76]. Po raz kolejny uświadamia to, jak ważna jest ocena istotności klinicznej każdego dodatniego wyniku.

Tabela VIII. Interpretacja i zapis wyników testu płatkowego [56]. Porównaj z ryc. 2

Zapis	Znaczenie	Komentarz
- lub Ø	Ujemny	—
?+	Odczyn wątpliwy	Subtelny rumień, palpacyjnie niewyczuwalna plama rumieniowa. Tego typu reakcja nie jest uznawana za dowód uczulenia
+	Odczyn słaby (bez grudek i/lub pęcherzyków)	Wyczuwalne palpacyjnie ognisko rumieniowe, sugerujące mierny obrzęk/naciek
++	Silny odczyn (obrzęk, naciek, grudki i/lub pęcherzyki)	
+++	Odczyn skrajnie nasilony (pęcherze lub owrzodzenie)	Pęcherz powstaje przez zlewanie się pęcherzyków
NT (<i>Not Tested</i>)	Nie badano	—
IR (<i>Irritant Reaction</i>)	Odczyn podrażnieniowy	—



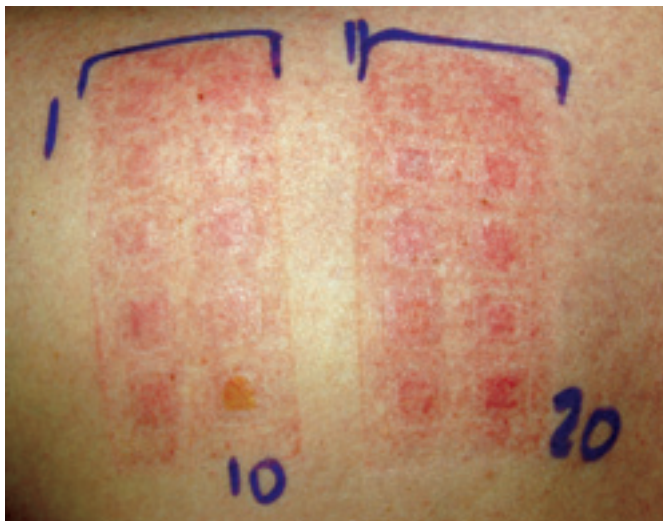
Ryc. 2. Interpretacja odczynów w testach płatkowych, porównaj z tabelą VIII. W testach zastosowano komory IQ Chamber i IQ Ultra (Chemotechnique Diagnostics). Fot. autora, archiwum Instytutu Dermatologii w Krakowie

Ograniczenia testów płatkowych

Jak każde kliniczne badanie czynnościowe, test płatkowy nie jest wolny od ograniczeń, takich jak: różnicowanie oceny nasilenia odczynu w zależności od osoby oceniającej [77], różnic w odczynach testowych w zależności od okolicy wykonania testu [78] oraz zmienności w czasie [79]. Ostateczny wynik interpretacji może zależeć ponadto od czasu dokonania odczytu [57], jakości użytych substancji testowych [80], wcześniejszego narażenia skóry na promieniowanie ultrafioletowe [81], stosowania kortykosteroidów miejscowych [82] i systemowych [83]. W rzadkich przypadkach podrażnienie skóry grzbietu całkowicie uniemożliwia interpretację odczynów skórnych, co określane jest mianem „zespołu drażliwych pleców” (*angry back*) lub „zespołu podrażnionej skóry” (*excited skin syndrome*) [84,85]. Zespół drażliwych pleców należy rozważać zawsze w przypadku wystąpienia 5 lub więcej dodatnich odczynów w trakcie jednego badania (ryc. 3).

Tabela IX. Podział dodatnich odczynów według istotności klinicznej [54]

1	Odczyn istotny dla obecnej choroby (chory miał styczność z alergenem w przebiegu obecnego epizodu choroby i stan skóry uległ poprawie po przerwaniu narażenia)
2	Odczyn istotny w przeszłości (kontakt z alergenem prowokował w przeszłości epizody zapalenia skóry)
3	Istotność trudna do określenia (nie wiadomo, czy narażenie na dany alergen ma lub miało znaczenie dla rozwoju objawów chorobowych)
4	Reakcja krzyżowa (dodatni odczyn wynika z reakcji krzyżowej z faktycznie uczulającą substancją)
5	Dowód narażenia na alergen (wywiad wskazuje na wcześniejsze narażenie na alergen, które jednak nie prowokowało zmian chorobowych, albo brak danych co do wcześniejszego narażenia przy nie budzącym wątpliwości dodatnim odczynie w teście skórnym)



Ryc. 3. Zespół drażliwych pleców. Widoczny odczyn na plastry montujące, a także w miejscu kontaktu ze wszystkimi testowanymi haptenami. Fot. autora, archiwum Instytutu Dermatologii w Krakowie

Test płatkowy a wyprysk atopowy

Przez wiele lat pokutowało przeświadczenie, że atopia i alergia kontaktowa są zjawiskami przeciwnymi i obecność jednego uniemożliwia rozwój drugiego (przegląd w [24]). Swoistym rozwinięciem tego przeświadczenia był stereotyp (jak się wydaje nadal popularny wśród części pediatrów), że wyprysk u dzieci ma zawsze podłoże atopowe, zaś u dorosłych – kontaktowe (przegląd w [22]). Tymczasem nowe badania dostarczają przekonujących dowodów, że atopia i alergia kontaktowa skóry są zjawiskami niezależnymi od siebie i mogą współwystępować [24], a alergia kontaktowa u dzieci wcale nie jest zjawiskiem rzadkim – co więcej, może współwystępować z wypryskiem atopowym [22].

Biorąc pod uwagę podobieństwo nazw, dodatkowym źródłem nieporozumień mogą być lansowane obecnie „atopowe testy płatkowe” (zobacz niżej), które przy identycznej zasadzie wykonania różnią się od „klasycznych” testów płatkowych rodzajem stosowanych alergenów (zamiast haptenu stosuje się alergeny białkowe, np. pyłki roślin wiatropylnych, roztocze kurzu domowego, pokarmy). Należy zatem podkreślić, że w przypadku wyprysku atopowego korzyść choremu może przynieść zarówno wykonanie atopowych testów płatkowych, jak i „klasycznych” testów płatkowych z haptenami. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, sposób wykonania „klasycznego” testu płatkowego u osób z tendencją do wyprysku atopowego nie wymaga modyfikacji [86].

Atopowe testy płatkowe

W ostatniej dekadzie pojawiły się publikacje wskazujące na przydatność testów płatkowych (*Atopy Patch Test*

– APT) z alergenami białkowymi w diagnostyce wyprysku atopowego. Atopowe testy płatkowe wydają się szczególnie przydatne w diagnostyce wyprysku powietrzno-pochodnego (wywołanego np. przez pyłki roślin wiatropylnych czy alergeny roztoczowe) oraz wyprysku prowokowanego przez pokarmy [87]. Sposób wykonania APT jest taki sam, jak w przypadku „klasycznych” testów płatkowych. Inna jest natomiast morfologia wykwitów w obrębie testu (np. grudki w obrębie ujęć gruczołów potowych – przypuszczalnego miejsca wnikania alergenów wielkocząsteczkowych do naskórka oraz bąble o typie pokrzywki kontaktowej). W przypadku odczytu po 48 godzinach, czułość i swoistość atopowego testu płatkowego szacuje się w zależności od testowanego alergenu na 71-97% [88]. Jednak opublikowano także wyniki badań stosunkowo dużych grup dzieci, które podważają przydatność APT w diagnostyce wyprysku [89]. Zatem na obecnym etapie APT nie są jeszcze metodą rutynową – oficjalne stanowisko EAACI podkreśla konieczność dalszych prac nad standaryzacją tej metody [88].

Diagnostyka fotoalergicznego kontaktowego zapalenia skóry

W fotoalergicznym kontaktowym zapaleniu skóry dodatkowym czynnikiem niezbędnym do wywołania reakcji alergicznej jest światło, zwykle promieniowanie ultrafioletowe. Pod wpływem fotoaktywacji dochodzi w skórze do przekształcenia substancji wyjściowej w haptenu albo fotoaktywacja niezbędna jest do zainicjowania reakcji wiązania haptenu z białkiem nośnikowym. Diagnostyka fotoalergii kontaktowej wymaga stosownej modyfikacji testów płatkowych, która polega na wystawieniu testowanego obszaru skóry na promieniowanie ultrafioletowe. Dlatego zestaw testowanych haptenu zakłada się podwójnie, przy czym jeden zestaw poddaje się naświetleniu promieniowaniem ultrafioletowym. Z reguły jest to promieniowanie UVA (długość fali 320-400 nm), w rzadkich przypadkach do wywołania reakcji fotoalergicznego zapalenia skóry niezbędne jest promieniowanie UVB (290-320 nm). Podczas odczytu porównuje się oba powtórzenia: stronę „jasną”, tj. testy płatkowe naświetlane UV ze stroną „ciemną”, tj. testy płatkowe nie poddawane napromienieniu. W naświetlaniu stosuje się dawkę 5 J/cm² UVA albo 1/2 minimalnej dawki rumieniowej (*Minimal Erythema Dose, MED*) oznaczonej indywidualnie dla pacjenta [56,90]. Dodatni odczyn po stronie „jasnej” przy jednoczesnym ujemnym odczynie po stronie „ciemnej” potwierdza obecność fotoalergii, dodatnie odczyny po obu stronach świadczą o obecności „klasycznej” alergii kontaktowej. Niekiedy występują również odczyny mieszane, tj. odczyn po stronie „ciemnej” jest dodatni, ale słabszy niż po stronie „jasnej”. Świadczy to o tym, że dany haptenu może inicjować zarówno „klasyczną” alergię kontaktową, jak i fotoalergię.

Inne testy diagnostyczne

Opisane poniżej testy diagnostyczne powinny być wykonywane w ośrodkach specjalistycznych, ponieważ określenie wskazań i przeciwwskazań oraz interpretacja wymaga wysoce specjalistycznej wiedzy i doświadczenia ze strony wykonującego lekarza, a ponadto wykonanie tych testów jest czasochłonne i kosztowne. Opisane testy wykonuje się w sytuacji, gdy wyniki testów płatkowych są wątpliwe lub niezgodne z wywiadem.

Test śródskórny cechuje się w opinii badaczy większą czułością od testu płatkowego [91,92]. Pozwala on na rozpoznanie alergii kontaktowej na nikiel już po 24 godzinach [93]. Sugerowano ponadto większą przydatność testu śródskórnego w porównaniu z testem płatkowym w diagnostyce alergii kontaktowej na kortykosterydy [94].

W ostatecznym potwierdzeniu istnienia nadwrażliwości i ocenie istotności klinicznej pomocne są „**testy używania**”. Polegają one na kontrolowanym imitowaniu codziennych sytuacji narażenia na dany hapten. Zaproponowano kilka testów tego rodzaju: prowokacyjny test używania PUT (*Provocative Use Test*) [95,96], test powtarzanej otwartej aplikacji ROAT (*Repeated Open Application Test*) [97] oraz test używania (*Use Test*) [98]. Mimo pewnych różnic, wszystkie polegają na powtarzanej 2 razy dziennie aplikacji 0,1 ml substancji testowej w określonej okolicy (np. dół łokciowy, dół pachowy, ramię) przez 14-28 dni, co imituje narażenie na hapten w warunkach życia codziennego lepiej niż pojedyncza aplikacja pod okluzją jak to ma miejsce w testach płatkowych. Testy używania są znacznie bardziej czas- i pracochłonne, dlatego stosuje się je tylko w szczególnych przypadkach.

Test prowokacji doustnej zaproponowano do diagnostyki systemowego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry oraz wyprysku potnicowego (zapalenie skóry rąk lub stóp cechujące się obecnością drobnych pęcherzyków – alergiczna etiologia tego schorzenia dyskusyjna). Testy prowokacji doustnej przeprowadzano między innymi z niklem, złotem, chromem, kobaltom, balsamem peruwiańskim oraz lekami [99-104]. Wykonanie testu wymaga starannego wyważenia między potencjalnymi korzyściami a ryzykiem, ponieważ systemowe podanie haptenu może prowokować erytrodermię – uogólnione, nasilone zapalenie skóry, które wymaga natychmiastowej hospitalizacji i intensywnego leczenia.

Perspektywy diagnostyki laboratoryjnej

Test płatkowy pozostaje metodą z wyboru w diagnostyce alergii kontaktowej. Jednak biorąc pod uwagę wcześniej opisane ograniczenia metody oraz sytuacje wymienione w tabelach IV i V, u niektórych pacjentów wykonanie testu jest niemożliwe, a jedyną dla nich alternatywą byłby test *in vitro*. Jak dotąd żaden z zaproponowanych testów diagnostycznych *in vitro* alergii kontaktowej nie

znalazł zastosowania w rutynowej diagnostyce. Dlatego prowadzone są intensywne prace nad ulepszeniem dostępnych i rozwojem nowych metod. Większość badaczy skupia się na testach stymulacyjnych, tzn. analizie reakcji na testowany hapten w hodowlach komórek pobranych od osoby badanej. Najbardziej obiecujące wydaje się wprowadzenie wysoce czułego testu ELISpot (*Enzyme-Linked Immunospot Assay*), który daje możliwość wykrycia nawet pojedynczego swoistego limfocytu wśród miliona leukocytów [105,106]. Obiecujące są również próby zwiększenia czułości metod *in vitro* przez dodawanie kombinacji czynników wzrostowych do hodowli komórek pacjentów, które w sposób wybiórczy pobudzają limfocyty swoiste wobec haptenu dodawanych do hodowli [106,107]. Wstępne wyniki są bardzo zachęcające i należy mieć nadzieję, że w ciągu kilku lat badania te zaowocują wiarygodnym testem do diagnostyki laboratoryjnej alergii kontaktowej.

Postępowanie terapeutyczne

Unikanie haptenu

Podstawową zasadą leczniczą w alergii jest unikanie kontaktu z alergenem wywołującym objawy chorobowe. Wyniki testów płatkowych, po rozważeniu ich istotności klinicznej, dostarczają istotnych wskazówek odnośnie substancji i przedmiotów, które powinny zostać usunięte z otoczenia chorego. W niektórych przypadkach lekarz musi wykazać się wiedzą z zakresu technologii wytwarzania i materiałoznawstwa oraz posiadać wiedzę na temat występowania i reakcji krzyżowych haptenu. Bez tej wiedzy nie będzie w stanie doradzić choremu np. jak unikać metylodibromoglutaronitrylu, lub czego wystrzegać się w przypadku dodatniego odczynu na chlorometyloizotiazolinon.

Identyfikacja źródeł haptenu

W otoczeniu chorego nie zawsze jest łatwa. Niektóre hapteny można wykrywać za pomocą prostych testów chemicznych. Najbardziej popularny jest test z dimetyloglioksymem, służący do wykrywania stopów metali uwalniających nikiel. W obecności wolnych jonów niklu, dimetyloglioksym tworzy sól o czerwonej barwie. Czułość testu wynosi około 10 ppm, podczas gdy u większości uczulonych osób objawy chorobowe pojawiają dopiero się przy wyższych stężeniach niklu [56]. Test z dimetyloglioksymem jest dostępny komercyjnie pod nazwą Chemo Nickel Test™ i może go wykonać praktycznie każdy po uważnym przeczytaniu instrukcji (stopień skomplikowania porównywalny np. z testem ciążowym). Za pomocą prostych testów można również wykrywać następujące hapteny: chrom (test z difenylokarbazydem), formaldehyd (test z kwasem chromotropowym), żywice epoksydowe (test z kwasem siarkowym), oraz atranorynę (testy z 20% KOH i 2% parafenylenodwuaminą) [108].

Edukacja pacjenta

Unikanie haptenu i stosowna modyfikacja trybu życia możliwa jest wyłącznie przy zaangażowaniu i ścisłej współpracy chorego. Dlatego edukacja i zachęcenie pacjenta jest istotnym elementem procesu terapeutycznego. Proces edukacji rozpoczyna się już w trakcie diagnostyki, np. udzielenie pisemnych zaleceń dla pacjenta jak postępować przed, w trakcie, oraz po wykonaniu testów płatkowych w znaczący sposób wpływa na wiarygodność testów oraz zmniejsza ryzyko powtarzania nieudanych testów lub wyjaśniania dwuznacznych wyników za pomocą testów użytkowych. Po ustaleniu istotnych klinicznie haptenu, pacjentowi należy przekazać szczegółową, pisaną informację na temat natury haptenu, jego występowania, reakcji krzyżowych z innymi substancjami, a także możliwości unikania (np. produkty zastępcze). Dość powszechne jest przekonanie pacjentów, że nie mogło im zaszkodzić coś, czego bez problemu używali przez całe lata. Dlatego kwestia ta wymaga szczególnie starannego wyjaśnienia ze strony lekarza [55]. Przy kolejnych wizytach należy wracać do tematu, upewniać się, czy pacjent zrozumiał i stosuje przekazane informacje, zachęcając go przy tym do dalszych wysiłków na tym polu. Godnym zalecenia rozwiązaniem jest wystawianie choremu tzw. „paszportu alergicznego”, tj. trwałego (tektura, plastik), mieszczącego się w portfelu wykazu uczulających haptenu i alergenów, który pacjent powinien zawsze mieć przy sobie.

Bardzo istotne jest poinformowanie chorego, że alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest chorobą przewlekłą i może nawracać, szczególnie po zaniechaniu działań zapobiegawczych i leczenia. Ważne jest, by pacjent miał świadomość, że nawet w przypadku pełnego wyleczenia („normalny” wygląd skóry) przez następne 6 miesięcy utrzymuje się zwiększona wrażliwość skóry w miejscu uprzednich zmian chorobowych [109].

Farmakoterapia

W ostrej postaci choroby stosuje się przez krótki okres (1-2 tygodnie) silne kortykosterydy (tab. X) w postaci emulsji, roztworu lub żelu. W tej fazie pomocne mogą być również wilgotne okłady oraz kąpiele zawierające garbniki syntetyczne lub naturalne. W fazie wysiękowej zapalenia skóry łatwo dochodzi do nadkażenia bakteryjnego lub drożdżakowego, w związku z czym konieczne może być leczenie antybiotykami, antymikotykami lub roztworami antyseptycznymi. W przewlekłym ACD stosuje się słabsze sterydy, zaleca się ponadto stosowanie terapii naprzemiennej (zobacz niżej). W fazie przewlekłej bardzo ważne jest ponadto natłuszczenie skóry, które wywiera działanie ochronne (zmniejsza penetrację niektórych czynników drażniących), hamuje ucieczkę wody z naskórka oraz sprzyja odbudowie bariery naskórkowej [110]. W przypadku nadmiernego rogowacenia w obrębie ognisk chorobowych stosuje się także leki keratolityczne (maści z zawartością kwasu salicylowego i/lub mocznika). W przy-

padku lichenizacji (definicja w tab. I) pomocne mogą być preparaty dziegciowe, które wykazują również działanie przeciwzapalne. Efekt kliniczny preparatów smoły węglowej jest porównywalny do 1% hydrokortyzonu [111], ich zastosowanie jest jednak ograniczone ze względu na niską akceptację pacjentów (brunatna barwa i zapach dziegciu) oraz obawy odnośnie kancerogennego działania przetworów smoły węglowej [112,113].

Glikokortykosterydy

Podstawą leczenia alergicznego kontaktowego zapalenia skóry są glikokortykosterydy (GKS). Skuteczność leków z tej grupy jest udokumentowana w wiarygodnych badaniach [114,115]. Rodzaj i postać galenową GKS należy wybierać stosownie do stadium choroby. GKS miejscowe i doustne są zwykle dobrze tolerowane w przypadku krótkotrwałej terapii. Jednak długotrwałe stosowanie na znacznych powierzchniach ciała może prowadzić do atrofi, hirsutyizmu, zapalenia mieszków włosowych i trądziku, a także do wchłaniania i działania ogólnoustrojowego [116]. Wchłonięciu przez skórę ulega przeciętnie 1-10% substancji czynnej, jednak w znacznym stopniu zależy to od postaci galenowej preparatu oraz okolicy ciała. Z reguły więcej substancji czynnej wchłania się z maści niż z kremu czy żelu. W różnych okolicach ciała różna jest grubość i przepuszczalność naskórka, na przykład hydrokortyzon wchłania się na podeszwie stopy zaledwie w 0,14%; na dłoni w 0,8%; na czole w 6%; a na powiekach i mosznie aż w 42% [117]. Kortykosterydy na wiele dni gromadzą się w warstwie rogowej naskórka. Dla zminimalizowania działań ubocznych należy zawsze wybierać kortykosterydy o możliwie najmniejszej sile działania. Należy szybko przechodzić z leczenia ciągłego (codzienne smarowanie) na leczenie przerywane lub naprzemienne, polegające na stosowaniu na zmianę preparatu kortykosterydowego oraz odpowiedniego preparatu zawierającego tylko podłoże, tzw. maści bazowej lub kremu bazowego. Zmiany preparatu mogą następować np. co drugi dzień lub co drugi tydzień. Należy pamiętać, że przewlekłe miejscowe stosowanie GKS również doprowadzić do rozwoju alergii kontaktowej na te leki. W przypadku stwierdzenia uczulenia na określony kortykosteryd należy natychmiast zaprzestać leczenia nim, a ponadto unikać stosowania innych GKS z tej samej klasy strukturalnej, ze względu na wysokie ryzyko reakcji krzyżowych (tab. XI). Należy pamiętać, że niekiedy mogą także wystąpić reakcje krzyżowe pomiędzy kortykosterydami z różnych klas (np. przez izomery lub wspólne metabolity).

Fototerapia

Promieniowanie ultrafioletowe wykazuje działanie immunosupresyjne, między innymi zmniejsza liczebność i hamuje migrację komórek Langerhansa [118,119]. Leczenie promieniowaniem ultrafioletowym stosuje się zwykle w przypadkach opornych na kortykoterapię. Dwie odmia-

Tabela X. Glikokortykoidy do stosowania miejscowego – podział według Millera i Munro (wg [110], zmodyfikowane)

Nazwa międzynarodowa	Stężenie substancji czynnej	Postaci	Przykładowe leki dostępne w Polsce (nazwy handlowe zastrzeżone)
I. Bardzo silnie działające			
17-propionian klobetazolu	0,05%	Maść, krem, płyn	Clobederm, Dermklobal, Dermovate
II. Silnie działające			
17,21-dipropionian betametazonu	0,05%	Maść, krem, płyn	Kuterid, Diprolene, Diprosone, Bedicort G (prep. złoż.), Diprogenta (prep. złoż.), Diprosalic (prep. złoż.)
17-walerianian betametazonu	0,122%	Maść, krem, płyn	Betnovate, Betnesol
21-walerianian diflukortolonu	0,1%	Krem	Travocort (prep. złoż.)
Acetonid fluocynolonu	0,025%	Maść, żel	Flucinar, Flucinar N (prep. złoż.)
17-propionian flutikazonu	0,005-0,05%	Maść, krem	Cutivate
17-maślan hydrokortyzonu	0,1%	Maść, krem, krem tłusty, roztwór, emulsja	Laticort, Locoid
Aceponat* metyloprednizolonu	0,1%	Maść, krem, emulsja	Advantan
Pirośluzan mometazonu	0,1%	Maść, krem, płyn	Elocom, Elosone
Acetonid triamcynolonu	0,1%	Maść, krem	Polcortolon
III. O średniej sile działania			
21-piwalan flumetazonu	0,02%	Krem, emulsja	Lorinden, Lorinden N (prep. złoż.)
IV. O małej sile działania			
Octan hydrokortyzonu	0,5%-1%	Maść, krem,	Hydrocortisonum, Hydrocortisonum Aceticum

Uwaga: formy galenowe leków mogą powodować znaczne różnice w sile działania tej samej substancji czynnej

*aceponat = 21-octan-17-propionian

ny fototerapii: fotochemioterapia UVA po doustnym lub miejscowym podaniu związków fotouczulających – psoralenów (PUVA) oraz fototerapia promieniowaniem UVB są skuteczne w leczeniu przewlekłego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry rąk, przy czym PUVA wydaje się skuteczniejsza [120-122]. Ze względu na większą toksyczność leczenia PUVA sugeruje się, aby stosować je dopiero w przypadku braku efektu terapii UVB [123]. Dla uzyskania remisji niezbędna jest długotrwała fototerapia (przeciętnie 5 miesięcy), a podtrzymanie efektu terapeutycznego wymaga powtarzania leczenia [122]. Próby stosowania PUVA i UVB w leczeniu ACD zlokalizowanego w innych okolicach ciała nie dały jednoznacznych wyników [124-126].

Tabela XI. Klasy strukturalne glikokortykosterydów jako potencjalnych haptenu [64]

Klasa A	Hydrokortyzon, metyloprednizolon, octan metyloprednizolonu, piwalan tiksokortolu
Klasa B	Amcynonid, budezonid, acetonid fluocynolonu, fluocynonid, triamcynolon, acetonid triamcynolonu
Klasa C	Betametazon (z wyłączeniem walerianianu i dipropionianu), dezoksymetazon, deksametazon, 21-walerianian diflukortolonu, 21-piwalan flumetazonu, fluokortolon, 21-octan fluprenidenu
Klasa D1	17,21-dipropionian alklometazonu, 17-walerianian betametazonu, 17,21-dipropionian betametazonu, 17-propionian klobetazolu, maślan klobetazolu, 17-propionian flutikazonu, pirośluzan mometazonu
Klasa D2	17-maślan hydrokortyzonu, buteprat hydrokortyzonu, aceponat metyloprednizolonu, prednikarbat

Immunomodulatory

W ostatniej dekadzie pojawiła się nowa klasa miejscowych leków immunosupresyjnych – inhibitory kalcyneuryny. Wspólną cechą leków z tej grupy jest blokowanie białka kalcyneuryny, co uniemożliwia defosforylację i aktywację jądrowego czynnika pobudzonych limfocytów T (NF-AT) – czynnika transkrypcyjnego cytokin zapalnych. Jest to działanie analogiczne do efektu cyklosporyny. Początkowo leki z tej grupy wprowadzono do leczenia wyprysku atopowego. W ostatnich latach podjęto próby leczenia ACD miejscowym inhibitorem kalcyneuryny – takrolimusem. Wyniki dotychczasowych badań przemawiają za skutecznością tego leku w ACD, a jego efekt przeciwzapalny porównywalny jest do 0,1% pirośluzanu mometazonu [127-129]. Takrolimus nie powoduje atrofii skóry, może jednak wywoływać innego rodzaju objawy niepożądane – najczęściej uczucie palenia lub klucia w miejscu stosowania leku [130]. Skuteczność innego inhibitora kalcyneuryny – pimekrolimusu w leczeniu ACD była testowana głównie na zwierzętach, a jedyne dotychczas przeprowadzone badanie u ludzi okazało się słabe metodologicznie [131].

Metody leczenia o niejasnej lub niepotwierdzonej skuteczności

Dość powszechne jest podawanie leków przeciwhistaminowych w celu ograniczenia świądu towarzyszącego ACD. Nie ma dowodów naukowych na skuteczność antyhistaminików w tej chorobie, nie jest również jasne, czy histamina odgrywa jakąkolwiek rolę w patomechanizmie ACD. Obyczaj stosowania leków z tej grupy u cho-

rych na ACD może wywodzić się z czasów, gdy antyhistaminiki pierwszej generacji podawano w celu osiągnięcia efektu nasennego i ograniczenia bezwiednego drapania w czasie snu [132]. Z własnych obserwacji autora wynika jednak, że niektórzy chorzy na ACD są bardzo przekonani o przeciwsładowym działaniu również antyhistaminików nowej generacji i domagają się leczenia tymi lekami.

Podjęmowano próby leczenia alergii kontaktowej na nikiel disulfiramem (Antabus). Disulfiram jest chelatorem jonów metali, dlatego spodziewano się wiązania przez tę substancję niklu w biologicznie nieaktywne kompleksy [133]. Wyniki badań nad skutecznością disulfiramu w ACD w ramach podwójnie ślepej próby nie były jednak zachęcające [134], obserwowano ponadto działania niepożądane leku, głównie uszkodzenie wątroby [135]. Podjęmowano także próby leczenia chorych uczulonych na nikiel siarczanem cynku. W założeniu cynk miał wypierać nikiel ze związków biologicznych [136], oraz wywierać efekt antyproliferacyjny na limfocyty [137]. Jednak mimo obiecujących wyników wstępnych, próby te nigdy nie wyszły poza stadium badań pilotażowych [138]. Wśród leków, których zastosowanie w leczeniu ACD rozważa się póki co teoretycznie, wymienić należy ponadto etanercept i infliksimab (leki biologiczne blokujące działanie TNF-alfa), stosowaną zewnątrznie reduktazę NADH (antyoksydant neutralizujący wolne rodniki tlenowe) oraz mykofenolan mofetylu (MMF, lek blokujący syntezę kwasów nukleinowych w limfocytach) [116].

Próby „odczulania”, czyli wytwarzania tolerancji na hapteny poprzez ich regularne podawanie w kontrolowanych dawkach (doustnie lub domięśniowo) są podejmowane od kilkudziesięciu lat. W modelu zwierzęcym uzyskano wyniki, które mogłyby sugerować, że doustne podawanie niklu myszom uczulonym na ten metal może powodować u nich przejściową „desensytyzację” [139]. W świetle tych badań bardzo atrakcyjna wydaje się koncepcja doustnego odczulania ludzi z alergią kontaktową na nikiel [140]. Jednak dotychczasowe próby doustnego odczulania chorych uczulonych na nikiel dały niejednoznaczne rezultaty [141]. Natomiast staranne i systematyczne próby doustnego i parenteralnego odczulania osób z alergią kontaktową na sumak jadowity wykazały nieskuteczność tej metody [142,143]. Zatem przy obecnym stanie wiedzy brak racjonalnych podstaw do stosowania doustnego lub parenteralnego „odczulania” na hapteny w leczeniu ACD [144].

Diety eliminacyjne w alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry stosowane są głównie w odniesieniu do niklu (dieta uboga w nikiel). Ocenia się, że około 1% chorych na ACD uczulonych na nikiel może reagować objawami systemowymi już przy dawkach niklu zawartych w normalnej diecie (0,22-0,35 mg Ni dziennie) [9]. Dość powszechna jest opinia, że dieta uboga w swoisty haptenu może mieć korzystny wpływ na przebieg ACD, jednak

jest ona oparta głównie na niekontrolowanych obserwacjach klinicznych oraz wynikach 2 badań otwartych [145,146].

Profilaktyka alergii kontaktowej z poziomu polityki społecznej

Około 50-60 milionów ludzi w Unii Europejskiej wykazuje uczulenie na nikiel – metal występujący powszechnie w otoczeniu każdej osoby. Uznając alergię na nikiel za poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, Parlament Europejski i Rada Europy wydały 30 czerwca 1994 Dyrektywę 94/27/WE, potocznie określaną mianem „Dyrektywy niklowej” [147]. W rzeczywistości „Dyrektywa Niklowa” jest nowelizacją Dyrektywy 76/769/EWG nakładającej ograniczenia w obrocie i stosowaniu niektórych substancji i preparatów niebezpiecznych [148]. Nowelizacja z 1994 roku uzupełnia listę substancji niebezpiecznych o nikiel i wprowadza ograniczenia produkcji i sprzedaży na terenie Unii przedmiotów o wysokiej zawartości niklu wchodzących w bliski i długotrwały kontakt ze skórą. W świetle przetwarzającej się okresowo przez media dyskusji nad zawartością i potencjałem uczulającym niklu w monetach Euro warto zauważyć, że monety europejskiej waluty nie podlegają regulacjom zawartym w „Dyrektywie niklowej”. Jednak niektóre państwa członkowskie UE, kierując się troską o zdrowie publiczne, wprowadzają stop beznikłowy o nazwie „nordyckie złoto” w swych systemach walutowych, a zmniejszanie zawartości niklu w monetach uznawane jest przez Komisję Europejską za pożądane [149].

Ograniczenia nałożone przez „Dyrektywę niklową” weszły w życie w czerwcu 2001. Wstępując do Unii Europejskiej dnia 1 maja 2004, Polska przyjęła obowiązek wdrożenia prawa europejskiego, w tym również „Dyrektywy niklowej”. Rozporządzenie Ministra gospodarki i pracy z dnia 5 lipca 2004 r. [150] przenosi ustalenia dotyczące niklu na grunt prawa polskiego, jednak do chwili pisania niniejszego artykułu nie ma stosownych przepisów wykonawczych, nie wiadomo, która instytucja odpowiada za wdrożenie i egzekwowanie postanowień „Dyrektywy niklowej” i jakie sankcje grożą za jej naruszenie [27]. Zgoła odmienne podejście do problemu przyjęto w Danii, gdzie już od 1992 roku obowiązują akty prawne analogiczne do „Dyrektywy niklowej”. Po ich wprowadzeniu częstość uczulenia na nikiel wśród duńskich dziewcząt noszących kolczyki spadła o 64% [151]. Jest to doskonały przykład na to, jak za pomocą przemyślanych działań administracyjnych można osiągnąć istotne ograniczenie chorób alergicznych.

Podsumowanie

Termin „alergia kontaktowa” nie jest synonimem terminu „alergiczne kontaktowe zapalenie skóry”. Pierwszy termin opisuje stan przestrojenia immunologicznego organizmu z gotowością do odpowiedzi alergiczną reakcją za-

palną na kontakt z haptenem, podczas gdy drugi opisuje zespół objawów klinicznych będących skutkiem tej reakcji zapalnej w skórze.

Alergia kontaktowa występuje w populacji generalnej z częstością od 20% (dzieci) do 40% (dorośli), podczas gdy alergiczne kontaktowe zapalenie skóry występuje szacunkowo u ok. 10% populacji.

Metodą z wyboru w diagnostyce alergicznego kontaktowego zapalenia skóry są testy płatkowe, których wykonanie zwiększa szansę prawidłowego rozpoznania, skraca czas oczekiwania na ostateczne rozpoznanie, zwiększa szansę na całkowitą remisję choroby, oraz zmniejsza koszty leczenia. Wszystko to przekłada się na wyższą jakość życia chorych.

Wykonanie testów płatkowych nie jest trudne, jednak prawidłowa interpretacja wyników może narażać na spore trudności, dlatego lekarz wykonujący testy powinien posiadać stosowne umiejętności i doświadczenie.

Wybór leczenia alergicznego zapalenia skóry zależy od fazy choroby. W badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność glikokortykoterapii i fototerapii, a w ostatnim czasie także miejscowego inhibitora kalcyneuryny – takrolimusu. Inne metody lecznicze o (jeszcze) niepotwierdzonej skuteczności obejmują dziegdzie (preparaty smoły węglowej), antyhistaminiki, dietę ubogą w hapteny, oraz szereg nowych leków biologicznych. Jak dotąd nie ma dowodów na skuteczność doustnego „odczulania” haptenami.

Podziękowania:

W zdobyciu literatury wykorzystanej w niniejszym artykule pomagały mi: pani Paulina Przywara, studentka Wydziału Ochrony Zdrowia Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, oraz dr Magdalena Władysław (HTA Consulting, Kraków), za co obu Paniom składam serdeczne podziękowania.

Piśmiennictwo

1. Hjorth N. The development of the patch testing procedure and working for consistency. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 855-7.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R i wsp. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-6.
3. Akhavan A, Alghaithi K, Rabach M i wsp. Allergic contact stomatitis. *Dermatitis.* 2006; 17: 88-90.
4. Pardo J, Rodriguez-Serna M, De La CJ, Fortea JM. Allergic contact stomatitis due to manganese in a dental prosthesis. *Contact Dermatitis.* 2004; 50: 41.
5. Estlander T, Kanerva L, Kari O i wsp. Occupational conjunctivitis associated with type IV allergy to methacrylates. *Allergy.* 1996; 51: 56-9.
6. Caraffini S, Assalve D, Stingeni L, Lisi P. Allergic contact conjunctivitis and blepharitis from tobramycin. *Contact Dermatitis.* 1995; 32: 186-7.
7. Ricer RE, Guthrie RM. Allergic vaginitis, a possibly new syndrome. A case report. *J Reprod. Med.* 1988; 33: 781-3.
8. Quan M. Vaginitis: meeting the clinical challenge. *Clin Cornerstone.* 2000; 3: 36-47.
9. 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.
10. Cusano F, Ferrara G, Crisman G i wsp. Clinicopathologic features of systemic contact dermatitis from ethylenediamine in cetirizine and levocetirizine. *Dermatology.* 2006; 213: 353-5.
11. Śpiewak R, Brewczyński PZ. Powikłania po stabilizacji płytką metalową złamania kości udowej u chorej z alergią kontaktową na chrom, nikiel i kobalt. *Pol Tyg Lek.* 1993; 48: 651-2.
12. Kręcis B, Kieć-Świerczyńska M, Bakowicz-Mitura K. Allergy to metals as a cause of orthopedic implant failure. *Int J Occup Med Environ Health.* 2006; 19: 178-80.
13. Rahilly G, Price N. Nickel allergy and orthodontics. *J Orthod.* 2003; 30: 171-4.
14. Abdallah HI, Balsara RK, O’Riordan AC. Pacemaker contact sensitivity: clinical recognition and management. *Ann Thorac. Surg.* 1994; 57: 1017-8.
15. Skoet R, Tollund C, Bloch-Thomsen PE. Epoxy contact dermatitis due to pacemaker compounds. *Cardiology.* 2003; 99: 112.
16. Koster R, Vieluf D, Kiehn M i wsp. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet.* 2000; 356: 1895-7.
17. Helgesen AL, Austad J. Contact urticaria from aluminium and nickel in the same patient. *Contact Dermatitis.* 1997; 37: 303-4.
18. Guerra L, Rogkakou A, Massacane P i wsp. Role of contact sensitization in chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 88-90.
19. Malo JL, Cartier A, Gagnon G i wsp. Isolated late asthmatic reaction due to nickel sulphate without antibodies to nickel. *Clin Allergy.* 1985; 15: 95-9.
20. Niordson AM. Nickel sensitivity as a cause of rhinitis. *Contact Dermatitis.* 1981; 7: 273-4.
21. Schäfer T, Böhrer E, Ruhdorfer S i wsp. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy.* 2001; 56: 1192-6.
22. Śpiewak R. Allergische Kontaktdermatitis im Kindesalter. Eine Übersicht und Meta-Analyse. *Allergologie.* 2002; 25: 374-81.
23. Sławeta G, Kieć-Świerczyńska M. Alergia kontaktowa u młodzieży kończącej szkołę podstawową. *Przegl Dermatol.* 1999; 86: 143-7.
24. Śpiewak R. Atopy and contact hypersensitivity: a reassessment of the relationship using objective measures. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95: 61-5.
25. Uter W, Hegewald J, Aberer W i wsp. The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 - first results of the European Surveillance System on Contact Allergies. *Contact Dermatitis.* 2005; 53: 136-45.
26. Modjtahedi BS, Modjtahedi SP, Maibach HI. The sex of the individual as a factor in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2004; 50: 53-9.

27. Śpiewak R, Piętownska J, Nikiel - alergen wyjątkowy. Od struktury atomu do regulacji prawnych. *Alergol Immunol.* 2006; 3: 58-62.
28. Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis.* 1991; 24: 6-10.
29. Aberer W, Kränke B. Thimerosal is a frequent sensitizer but is not in the standard series. *Contact Dermatitis.* 1995; 32: 367-8.
30. Straff W, Schnuch A. Umweltbedingte Kontaktallergien. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2006; 49: 796-803.
31. Śpiewak R. Dermatozy zawodowe w rolnictwie: epidemiologia, etiopatogeneza, czynniki ryzyka. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002.
32. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindselev-Jensen C, Andersen KE. Contact allergy and allergic contact dermatitis in adolescents: prevalence measures and associations. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Acta Derm Venereol.* 2002; 82: 352-8.
33. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology.* Springer, Berlin 1991: 331.
34. Björkner BE. Industrial airborne dermatoses. *Dermatol Clin.* 1994; 12: 501-9.
35. Śpiewak R. Monitoring pyłkowy - jego znaczenie kliniczne w praktyce lekarza dermatologa i alergologa. *Przewodnik Lekarza.* 2001; 3: 128-31.
36. Dooms-Goossens A, Deleu H. Airborne contact dermatitis: an update. *Contact Dermatitis.* 1991; 25: 211-7.
37. Huygens S, Goossens A. An update on airborne contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2001; 44: 1-6.
38. Rudzki E, Rebandel P. Nowy rodzaj alergenów kontaktowych: alergeny lotne. *Przegl Dermatol.* 1988; 75: 260-5.
39. Śpiewak R, Skórska C, Dutkiewicz J. Occupational airborne contact dermatitis caused by thyme dust. *Contact Dermatitis.* 2001; 44: 235-9.
40. Kanerva L, Alanko K, Jolanki R, Estlander T. Laboratory assistant's occupational allergic airborne contact dermatitis from nickel presenting as rosacea. *Eur J Dermatol.* 1999; 9: 397-8.
41. Anibarro PC, Brenosa BG, Madoz SE i wsp. Occupational airborne allergic contact dermatitis from disperse dyes. *Contact Dermatitis.* 2000; 43: 44.
42. Garrido FS, Arroabarren AE, Garcia Figueroa BE i wsp. Direct and airborne contact dermatitis from propolis in beekeepers. *Contact Dermatitis.* 2004; 50: 320-1.
43. Kieć-Świerczyńska M, Kręcis B. Occupational airborne allergic contact dermatitis from mesna. *Contact Dermatitis.* 2003; 48: 171.
44. Śpiewak R, Dutkiewicz J. Occupational contact dermatitis to *Phaseolus vulgaris* in a farmer - a case report. *Ann Agric Environ Med.* 2000; 7: 55-9.
45. Śpiewak R, Dutkiewicz J. Occupational airborne and hand dermatitis to hop (*Humulus lupulus*) with non-occupational relapses. *Ann Agric Environ Med.* 2002; 9: 249-52.
46. Śpiewak R, Skórska C, Góra A i wsp. Young farmers with cellular reactivity to airborne microbes suffer more frequently from work-related skin symptoms and allergic dermatitis. *Ann Agric Environ Med.* 2001; 8: 255-9.
47. Gupta AK, Madzia SE, Batra R. Etiology and management of seborrheic dermatitis. *Dermatology.* 2004; 208: 89-93.
48. Schnuch A, Geier J, Uter W i wsp. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis.* 1997; 37: 200-9.
49. Śpiewak R, Dutkiewicz J. A farmer's occupational airborne contact dermatitis masqueraded by coexisting rosacea: delayed diagnosis and legal acknowledgement. *Ann Agric Environ Med.* 2004; 11: 329-33.
50. Śpiewak R. Patch tests with popular topical antifungal drugs in eczema patients. *Int Rev Allergol Clin Immunol.* 2000; 6: 136-8.
51. Heule F, Tahapary GJ, Bello CR, van Joost T. Delayed-type hypersensitivity to contact allergens in psoriasis. A clinical evaluation. *Contact Dermatitis.* 1998; 38: 78-82.
52. Śpiewak R. Köbnerizing occupational contact allergy to thiuram in a farmer with psoriasis. *Contact Dermatitis.* 2004; 51: 214-5.
53. Belsito DV. The diagnostic evaluation, treatment, and prevention of allergic contact dermatitis in the new millennium. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 409-20.
54. Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for care of contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001; 145: 877-85.
55. Mowad CM. Patch testing: pitfalls and performance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6: 340-4.
56. Lachapelle JM, Maibach HI. Patch testing and prick testing. A practical guide. Springer; Berlin 2003: 1-189.
57. Śpiewak R. Problemy interpretacyjne w alergologicznych testach płatkowych: analiza wyników badań 196 chorych z podejrzeniem wyprysku kontaktowego. *Int Rev Allergol Clin Immunol.* 1997; 3(Suppl 2): 36.
58. Jonker MJ, Bruynzeel DP. The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis.* 2000; 42: 330-5.
59. Rajagopalan R, Anderson RT, Sarma S i wsp. An economic evaluation of patch testing in the diagnosis and management of allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermat.* 1998; 9: 149-54.
60. Nethercott JR, Holness DL. Validity of patch test screening trays in the evaluation of patients with allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 568.
61. Brasch J, Henseler T, Aberer W i wsp. Reproducibility of patch tests. A multicenter study of synchronous left-versus right-sided patch tests by the German Contact Dermatitis Research Group. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: 584-91.
62. Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis.* 2006; 17: 137-42.
63. Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Contact dermatitis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97(3 Suppl 2): S1-38.
64. Trautmann A. Allergisches Kontaktekzem. W: *Allergiediagnose/Allergitherapie.* Georg Thieme, Stuttgart 2006: 130-155.
65. Jensen CD, Paulsen E, Andersen KE. Retrospective evaluation of the consequence of alleged patch test sensitization. *Contact Dermatitis.* 2006; 55: 30-5.
66. Menne T, Dooms-Goossens A, Wahlberg JE i wsp. How large a proportion of contact sensitivities are diagnosed with the European standard series? *Contact Dermatitis* 1992; 26: 201-2.
67. Sherertz EF, Swartz SM. Is the screening patch test tray still worth using? *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29: 1057-8.
68. Rudzki E, Kleniewska D. Polski zestaw alergenów kontaktowych. *Przegl Dermatol.* 1970; 57: 751-4.
69. Tosti A, Vincenzi C, Peluso AM. Accidental diagnosis of aluminium sensitivity with Finn Chambers. *Contact Dermatitis.* 1990; 23: 48-9.
70. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A. Aluminium allergy. *Contact Dermatitis.* 1986; 15: 295-7.
71. Veien NK. Routine patch testing with AlCl₃. *Contact Dermatitis.* 1996; 35: 126.

72. Lachapelle JM, Antoine JL. Problems raised by the simultaneous reproducibility of positive allergic patch test reactions in man. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 850-4.
73. Lazarov A, David M, Abraham D, Trattner A. Comparison of reactivity to allergens using the TRUE Test and IQ chamber system. *Contact Dermatitis.* 2007;56:140-5.
74. TRUE Test Study Group. Comparative multicenter studies with TRUE Test and Finn Chambers in eight Swedish hospitals. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 846-9.
75. van der Valk PG, Devos SA, Coenraads PJ. Evidence-based diagnosis in patch testing. *Contact Dermatitis.* 2003; 48:121-5.
76. Diepgen TL, Coenraads PJ. Sensitivity, specificity and positive predictive value of patch testing: the more you test, the more you get? ESCD Working Party on Epidemiology. *Contact Dermatitis.* 2000; 42: 315-7.
77. Bruze M, Isaksson M, Edman B i wsp. A study on expert reading of patch test reactions: inter-individual accordance. *Contact Dermatitis.* 1995; 32: 331-7.
78. van Strien GA, Korstanje MJ. Site variations in patch test responses on the back. *Contact Dermatitis.* 1994; 31: 95-6.
79. Hindsen M, Bruze M, Christensen OB. Individual variation in nickel patch test reactivity. *Am J Contact Dermat.* 1999; 10: 62-7.
80. Aberer W. Die „falsch-positive“ Epikutantest-Reaktion. *Derm Beruf Umwelt.* 1988; 36:13-6.
81. Damian DL, Barnetson RS, Halliday GM. Effects of low-dose ultraviolet radiation on in vivo human cutaneous recall responses. *Australas J Dermatol.* 2001; 42:161-7.
82. Green C. The effect of topically applied corticosteroid on irritant and allergic patch test reactions. *Contact Dermatitis.* 1996; 35: 331-3.
83. Anveden I, Lindberg M, Andersen KE i wsp. Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel. *Contact Dermatitis.* 2004; 50: 298-303.
84. Mitchell JC. The angry back syndrome: eczema creates eczema. *Contact Dermatitis.* 1975; 1:193-4.
85. Bruynzeel DP, van Ketel WG, von Blomberg M i wsp. Angry back or the excited skin syndrome. A prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 8: 392-7.
86. Brasch J, Schnuch A, Uter W. Patch-test reaction patterns in patients with a predisposition to atopic dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2003; 49: 197-201.
87. Czarnecka-Operacz M, Bator-Wegner M, Silny W. Atopy patch test reaction to airborne allergens in the diagnosis of atopic dermatitis. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2005;13: 3-16.
88. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B i wsp. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy.* 2006; 61:1377-84.
89. Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 556-62.
90. Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K i wsp. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18: 679-82.
91. Meneghini C, Angelini G. Intradermal test in contact allergy to metals. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1979; 59:123-4.
92. Moller H. Intradermal testing in doubtful cases of contact allergy to metals. *Contact Dermatitis.* 1989; 20:120-3.
93. Christensen OB, Wall LM. Open, closed and intradermal testing in nickel allergy. *Contact Dermatitis.* 1987; 16: 21-6.
94. Herbst RA, Lauerma AI, Maibach HI. Intradermal testing in the diagnosis of allergic contact dermatitis. A reappraisal. *Contact Dermatitis.* 1993; 29:1-5.
95. Christensen OB, Moller H. External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. *Contact Dermatitis.* 1975; 1:136-41.
96. Wanscher B. Contact dermatitis from propolis. *Br J Dermatol.* 1976; 94: 451-5.
97. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis.* 1986; 14: 221-7.
98. Ale SI, Maibach HI. Clinical relevance in allergic contact dermatitis: an algorithmic approach. *Dermatosen.* 1995; 43: 119-21.
99. Ekelund AG, Moller H. Oral provocation in eczematous contact allergy to neomycin and hydroxy-quinolines. *Acta Derm Venereol.* 1969; 49: 422-6.
100. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A. Oral challenge with metal salts. (I). Vesicular patch-test-negative hand eczema. *Contact Dermatitis.* 1983; 9: 402-6.
101. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A. Oral challenge with metal salts. (II). Various types of eczema. *Contact Dermatitis.* 1983; 9: 407-10.
102. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm N. Oral challenge with balsam of Peru. *Contact Dermatitis.* 1985;12: 104-7.
103. Moller H, Ohlsson K, Linder C i wsp. The flare-up reactions after systemic provocation in contact allergy to nickel and gold. *Contact Dermatitis.* 1999; 40: 200-4.
104. Dorado Bris JM, Aragues MM, Sols CM, Garcia DA. Contact sensitivity to pyrazinobutazone (Carudol) with positive oral provocation test. *Contact Dermatitis.* 1992; 26: 355-6.
105. Lindemann M, Bohmer J, Zabel M, Grosse-Wilde H. ELISpot: a new tool for the detection of nickel sensitization. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33: 992-8.
106. Śpiewak R, Moed H, von Blomberg BME i wsp. Allergic contact dermatitis to nickel: modified in vitro test protocols for better detection of allergen-specific response. *Contact Dermatitis.* 2007; 56: 63-9.
107. Rustemeyer T, von Blomberg BM, van Hoogstraten IM i wsp. Analysis of effector and regulatory immune reactivity to nickel. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34:1458-66.
108. Wall LM. Spot tests and chemical analyses for allergen evaluation. W: *Textbook of Contact Dermatitis.* Rycroft RJ, Menne T, Frosch PJ (red.) Springer, Berlin 1995: 277-285.
109. Moed H, Boorsma DM, Tensen CP i wsp. Increased CCL27-CCR10 expression in allergic contact dermatitis: implications for local skin memory. *J Pathol.* 2004; 204: 39-46.
110. Mutschler E. *Farmakologia i toksykologia.* Urban i Partner, Wrocław 2004: 727-750 (tłum. R Śpiewak i M Wielosz).
111. Munkvad M. A comparative trial of Clinitar versus hydrocortisone cream in the treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1989;121: 763-6.
112. Hansen AM, Poulsen OM, Menne T. Longitudinal study of excretion of metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine from two psoriatic patients. *Acta Derm Venereol.* 1993; 73: 188-90.
113. Pion IA, Koenig KL, Lim HW. Is dermatologic usage of coal tar carcinogenic? A review of the literature. *Dermatol Surg.* 1995; 21: 227-31.

114. Queille-Roussel C, Duteil L, Padilla JM i wsp. Objective assessment of topical anti-inflammatory drug activity on experimentally induced nickel contact dermatitis: comparison between visual scoring, colorimetry, laser Doppler velocimetry and transepidermal water loss. *Skin Pharmacol.* 1990; 3: 248-55.
115. Hachem JP, De Paepe K, Vanpee E i wsp. Combination therapy improves the recovery of the skin barrier function: an experimental model using a contact allergy patch test combined with TEWL measurements. *Dermatology.* 2001; 202: 314-9.
116. Cohen DE, Heidary N. Treatment of irritant and allergic contact dermatitis. *Dermatol Ther.* 2004; 17: 334-40.
117. Feldmann RJ, Maibach HI. Percutaneous penetration of hydrocortisone with urea. *Arch Dermatol.* 1974; 109: 58-9.
118. Rosen K, Jontell M, Mobacken H, Rosdahl I. Epidermal Langerhans' cells in chronic eczematous dermatitis of the palms treated with PUVA and UVB. *Acta Derm Venereol.* 1989; 69: 200-5.
119. Bacci S, Alard P, Streilein JW. Evidence that ultraviolet B radiation transiently inhibits emigration of Langerhans cells from exposed epidermis, thwarting contact hypersensitivity induction. *Eur J Immunol.* 2001; 31: 3588-94.
120. Bruynzeel DP, Boonk WJ, van Ketel WG. Oral psoralen photochemotherapy of allergic contact dermatitis of the hands. *Derm Beruf.Umwelt.* 1982; 30: 16-20.
121. Mork NJ, Austad J. Short-wave ultraviolet light (UVB) treatment of allergic contact dermatitis of the hands. *Acta Derm Venereol.* 1983; 63: 87-9.
122. Rosen K, Mobacken H, Swanbeck G. Chronic eczematous dermatitis of the hands: a comparison of PUVA and UVB treatment. *Acta Derm Venereol.* 1987; 67: 48-54.
123. Simons JR, Bohnen IJ, van der Valk PG. A left-right comparison of UVB phototherapy and topical photochemotherapy in bilateral chronic hand dermatitis after 6 weeks' treatment. *Clin Exp Dermatol.* 1997; 22: 7-10.
124. Jansen CT, Viander M, Kalimo K i wsp. PUVA treatment in chromium hypersensitivity: effect on skin reactivity and lymphocyte functions. *Arch Dermatol Res.* 1981; 270: 255-61.
125. Kalimo K, Lammintausta K, Viander M, Jansen CT. PUVA treatment of nickel contact dermatitis: effect on dermatitis, patch test sensitivity, and lymphocyte transformation reactivity. *Photodermatol.* 1989; 6: 16-9.
126. Dogra S, Parsad D, Handa S. Narrowband ultraviolet B in airborne contact dermatitis: a ray of hope! *Br J Dermatol.* 2004; 150: 373-4.
127. Alomar A, Puig L, Gallardo CM, Valenzuela N. Topical tacrolimus 0.1% ointment (protopic) reverses nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. *Contact Dermatitis.* 2003; 49: 185-8.
128. Belsito D, Wilson DC, Warshaw E i wsp. A prospective randomized clinical trial of 0.1% tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 40-6.
129. Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N i wsp. Tacrolimus ointment in nickel sulphate-induced steroid-resistant allergic contact dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27: 527-31.
130. Saripalli YV, Gadzia JE, Belsito DV. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 477-82.
131. Bhardwaj SS, Jaimes JP, Liu A, Warshaw EM. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study comparing topical immunomodulating agents and corticosteroids for treatment of experimentally induced nickel contact dermatitis. *Dermatitis.* 2007; 18: 26-31.
132. Katz SI. Mechanisms involved in allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 670-1.
133. Kaaber K, Menne T, Tjell JC, Veien N. Antabuse treatment of nickel dermatitis. Chelation - a new principle in the treatment of nickel dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1979; 5: 221-8.
134. Kaaber K, Menne T, Veien N, Hougaard P. Treatment of nickel dermatitis with Antabuse; a double blind study. *Contact Dermatitis.* 1983; 9: 297-9.
135. Kaaber K, Menne T, Veien NK, Baadsgaard O. Some adverse effects of disulfiram in the treatment of nickel-allergic patients. *Derm Beruf Umwelt.* 1987; 35: 209-11.
136. Santucci B, Cannistraci C, Cristaudo A, Picardo M. Interaction of metals in nickel-sensitive patients. *Contact Dermatitis.* 1993; 29: 251-3.
137. Tanaka S, Akaishi E, Hosaka K i wsp. Zinc ions suppress mitogen-activated interleukin-2 production in Jurkat cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 335: 162-7.
138. Santucci B. ZnSO₄ treatment in NiSO₄-positive patients. *Contact Dermatitis.* 1999; 40: 281-2.
139. Artik S, Haarhuis K, Wu X i wsp. Tolerance to nickel: oral nickel administration induces a high frequency of anergic T cells with persistent suppressor activity. *J Immunol.* 2001; 167: 6794-803.
140. Artik S, Gleichmann E, Ruzicka T. Toleranzinduktion gegen Nickel. Vom Tiermodell zum Menschen. *Hautarzt.* 2004; 55: 1052-9.
141. Morris DL. Intradermal testing and sublingual desensitization for nickel. *Cutis* 1998; 61: 129-32.
142. Kligman AM. Hyposensitization against Rhus dermatitis. *AMA Arch Derm.* 1958; 78: 47-72.
143. Marks JG Jr, Trautlein JJ, Epstein WL i wsp. Oral hyposensitization to poison ivy and poison oak. *Arch Dermatol.* 1987; 123: 476-8.
144. Belsito DV. The diagnostic evaluation, treatment, and prevention of allergic contact dermatitis in the new millennium. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 409-20.
145. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Low nickel diet: an open, prospective trial. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29: 1002-7.
146. 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: 235-42.
147. European Parliament and Council Directive 94/27/EC of 30 June 1994 amending for the 12th time Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations. *Official Journal L* 188 , 22.07.1994, 1-2.
148. Council Directive of 27 July 1976 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (76/769/EEC). *Official Journal L* 262, 27.09.1976, 201.
149. Council Regulation (EC) No 975/98 of 3 May 1998 on denominations and technical specifications of Euro coins intended for circulation. *Official Journal L* 139 11.05.1998, 6-8.
150. Rozporządzenie Ministra gospodarki i pracy z dnia 5 lipca 2004 r. w sprawie ograniczeń, zakazów lub warunków produkcji, obrotu lub stosowania substancji niebezpiecznych i preparatów niebezpiecznych oraz zawierających je produktów. *Dziennik Ustaw z 17 lipca 2006, nr 127, poz. 887, 11723-11772.*
151. Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O i wsp. Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 636-42.

Pytania

1. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry:
 - a. może występować u dzieci,
 - b. może współwystępować z wypryskiem atopowym,
 - c. może współwystępować z łuszczycą,
 - d. odpowiedzi „a”, „b” i „c” są fałszywe,
 - e. odpowiedzi „a”, „b” i „c” są prawdziwe.
2. Wskaż zdanie fałszywe.
 - a. terminy „alergiczny wyprysk kontaktowy” i „alergiczne kontaktowe zapalenie skóry” są synonimami,
 - b. stosowanie terminu „alergiczny wyprysk kontaktowy” nie jest zalecane przez Komitet ds. Nomenklatury Światowej Organizacji Alergii (WAO),
 - c. terminy „alergia kontaktowa” i „alergiczne kontaktowe zapalenie skóry” są synonimami,
 - d. alergia kontaktowa to stan przestrojenia układu immunologicznego z gotowością do reakcji alergicznej na substancje drobnocząsteczkowe,
 - e. alergiczne kontaktowe zapalenie skóry to jedna z postaci narządowych zapalenia alergicznego na podłożu alergii kontaktowej.
3. Z etiologicznego punktu widzenia wyprysk powietrzno pochodny to:
 - a. alergiczne kontaktowe zapalenie skóry,
 - b. wyprysk atopowy,
 - c. kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia,
 - d. żadne z wyżej wymienionych,
 - e. możliwe jest każde z wyżej wymienionych.
4. Metodą z wyboru, a zarazem „złotym standardem” w diagnostyce alergicznego kontaktowego zapalenia skóry jest:
 - a. test śródskórny
 - b. ROAT (*Repeated Open Application Test*),
 - c. LPT (*Lymphocyte Proliferation Test*),
 - d. test płatkowy (*Patch Test*),
 - e. ELISpot (*Enzyme-Linked ImmunoSPOT assay*).
5. Wykonanie testów płatkowych u osób z podejrzeniem alergicznego kontaktowego zapalenia skóry:
 - a. zwiększa szansę uzyskania całkowitej remisji,
 - b. skraca czas oczekiwania na ostateczne rozpoznanie,
 - c. zwiększa szansę ustalenia ostatecznego rozpoznania,
 - d. odpowiedzi „a”, „b” i „c” są prawdziwe,
 - e. odpowiedzi „b” i „c” są prawdziwe, zaś odpowiedź „a” jest fałszywa
6. W skład zestawu „Standard Europejski” wchodzi:
 - a. 26 aeroalergenów najczęściej uczulających Europejczyków,
 - b. 26 haptenu (pojedynczych lub mieszanych) najczęściej uczulających Europejczyków,
 - c. 26 substancji drażniących najczęściej stosowanych w Europie,
 - d. 26 substancji i preparatów niebezpiecznych wymienionych w załączniku do Dyrektywy 76/769/EWG,
 - e. 26 alergenów najczęściej występujących w kosmetykach sprzedawanych w Unii Europejskiej.
7. Wskaż najpełniejszą wypowiedź dotyczącą techniki wykonania testów płatkowych:
 - a. odczyt testów płatkowych należy przeprowadzać po 2, 3 i 4 godzinach,
 - b. odczyt testów płatkowych należy przeprowadzać po 2, 3 i 4 dniach,
 - c. odczyt testów płatkowych należy przeprowadzać po 2, 3 i 4 tygodniach,
 - d. wystarcza odczyt po 48 godzinach, gdyż w tym czasie dochodzi do rozwoju pełnego odczynu,
 - e. prawdziwa jest odpowiedź „a”, zaś uzupełniający odczyt po 7 godzinach pozwala wykryć jeszcze dodatkowe 10% dodatnich odczynów.
8. Leki stosowane w terapii alergicznego kontaktowego zapalenia skóry o skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych to:
 - a. glikokortykosterydy,
 - b. antyhistaminiki,
 - c. desensytyzacja haptenu,
 - d. takrolimus,
 - e. prawdziwe są odpowiedzi „a” i „d”.
9. Wybierz stwierdzenie prawdziwe.
 - a. alergia kontaktowa występuje u około 40% dorosłych,
 - b. alergia kontaktowa występuje u około 20-30% dzieci i młodzieży,
 - c. alergia kontaktowa występuje u 30% kobiet i 50% mężczyzn,
 - d. uczulenie na nikiel stwierdza się u 7-9% dzieci,
 - e. prawdziwe są odpowiedzi „a”, „b” i „d”.
10. Wybierz stwierdzenie prawdziwe.
 - a. alergiczne kontaktowe zapalenie skóry należy podejrzewać zawsze w przypadku występowania ostrych lub przewlekłych zmian zapalnych skóry, których lokalizacja ograniczona jest do konkretnej okolicy lub prowokowanych przez kontakt z określonymi substancjami,
 - b. przewlekłe alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest zawsze poprzedzone epizodem ostrego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry,
 - c. pierwszym etapem przewlekłego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry jest faza rumieniowo-obrzękowa, która stopniowo przechodzi w fazę lichenizacji,
 - d. charakterystyczne dla przewlekłego alergicznego zapalenia skóry jest zjawisko tzw. „synchronicznego polimorfizmu”, które polega na tym, że poszczególne rodzaje wykwitów chorobowych pojawiają w obrębie danego ogniska jednocześnie
 - e. prawdziwe są odpowiedzi „a” i „d”.