



Systemowe kontaktowe zapalenie skóry

– znaczenie nadwrażliwości komórkowej typu 1. (IVa)

Systemic contact dermatitis - the importance of type 1 (IVa) cellular inflammation

S U M M A R Y

Systemic contact dermatitis (SCD) is an inflammation of the patient's skin, observed after systemic administration of a low molecular weight allergen (hapten), which previously caused a local contact allergic reaction during contact with the skin. Hypersensitivity reactions typical for SCD most often occur after absorption of haptens from food or aerosol, also after intramuscular and rectal application of the drug. Haptens occur primarily in the form of metals and chemical compounds included natural resins, preservatives, food thickeners, fragrances and medicines. Food allergens may be responsible for uncontrolled or persistent symptoms in patients with contact dermatitis who do not respond to avoidance of local contact with allergens. The main role in the complex pathomechanism of SCD is played by type IV cellular hypersensitivity reactions according to the Gell and Coombs classification, but other types of hypersensitivity are also likely to overlap. Diagnostic methods for SCD are mainly based on the patch test, oral challenge test, elimination diet and lymphocyte stimulation test. There are many varieties of skin inflammatory reactions caused by the mechanism of systemic action of haptens in the form of various clinical phenotypes of the disease.

Systemowe kontaktowe zapalenie skóry (SKZS) to stan zapalny skóry pacjenta, obserwowany po systemowym podaniu alergenu o małej masie cząsteczkowej (haptenu), który wcześniej w kontakcie ze skórą wywołał miejscową kontaktową reakcję alergiczną. Reakcje nadwrażliwości charakterystyczne dla SKZS zachodzą najczęściej po wchłonięciu haptenu z pokarmu lub aerozolu, także po aplikacji domięśniowej i doodbytniczej aplikacji leku. Hapteny występują przede wszystkim w postaci metali (stopy, sole) i związków chemicznych wchodzących w skład naturalnych żywic, konserwantów, środków zagęszczających produkty spożywcze, substancji zapachowych i leków. Alergeny pokarmowe mogą być odpowiedzialne za niekontrolowane lub utrzymujące się objawy u pacjentów z kontaktowym zapaleniem skóry, którzy nie reagują pozytywnie na unikanie kontaktu miejscowego. Główną rolę złożonego patomechanizmu SKZS odgrywają reakcje nadwrażliwości typu IV komórkowego według podziału Gella i Coombsa, ale prawdopodobne jest również nakładanie się innych typów nadwrażliwości. Metody diagnostyczne SKZS opierają się głównie na teście płatkowym, doustnym teście prowokacyjnym, diecie eliminacyjnej oraz teście stymulacji limfocytów. Istnieje wiele odmian reakcji zapalnych skóry, wywołanych mechanizmem systemowego działania haptenu w postaci różnych fenotypów klinicznych choroby.

Panaszek B: Systemowe kontaktowe zapalenie skóry – znaczenie nadwrażliwości komórkowej typu 1. (IVa). *Alergia*, 2024, 3; 15-18

Wstęp

Kontaktowe zapalenie skóry (KZS) jest częstą chorobą zapalną skóry spowodowaną narażeniem na alergeny kontaktowe i substancje drażniące [1]. Oprócz dwóch głównych fenotypów KZS to jest alergiczne kontaktowe zapalenie skóry i kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia znajduje się również SKZS charakteryzujące się, poza typowymi zmianami skórnymi, wieloma objawami ogólnoustrojowymi z reakcjami anafilaktycznymi włącznie [3,4].

Ze względu na złożony mechanizm i różnorodny obraz kliniczny SKZS cechują również rozbieżno-

ści nomenklaturowe wyrażane przez równoważne, zamienne nazwy tego zespołu takie jak:

- **zespół alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (ang. ACDS - allergic contact dermatitis syndrome)**
- **zespół pawiana (ang. Baboon syndrome)**
- **symetryczna, wyspieniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem (ang. SDRIFE - symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema) [5].**

Objawy SKZS występują w następstwie reakcji uogólnionej wskutek działania alergenów kontaktowych drogą pokarmową lub oddechową, które wcześniej



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek
ORCID
0000-0002-6763-8012

Collegium Witelona
Uczelnia Państwowa
Legnica

Słowa kluczowe:

SKZS, hapteny, komórkowe reakcje zapalne, limfocyty TH1

Key words:

SCD, haptens, cellular inflammatory reactions, lymphocytes TH1

w fazie indukcyjnej po kontakcie ze skórą wywołują nadwrażliwość alergiczną w sposób bezpośredni, jak również w mechanizmie alergii krzyżowej [4]. Drogi ekspozycji parenteralnej na dany alergen mogą być różnorodne związane z interwencją terapeutyczną domięśniową, dożylną, doodbytniczą albo wchłaniają się przez skórę, bądź z materiału implantowanego (protezy), zawierającego różne metale [3].

Objawy reakcji alergicznej zwykle pojawiają się po kilku godzinach do dwóch dni po ogólnoustrojowym kontakcie z alergenem, kiedy obserwuje się powierzchowny stan zapalny skóry ze zmianami w postaci grudek wysiękowych na podłożu rumieniowym, umiejscawiających się, najczęściej symetrycznie, na twarzy, szyi oraz na dłoniach i stopach [6]. Zmiany grudkowo-wysiękowe obejmują często powierzchnie wyprostne okolicy stawów łokciowych i kolanowych, a rumienie w okolicach zgięciowych oraz dystalnych częściach kończyn [7]. Wyjątkowo SKZS towarzyszą objawy ogólne w postaci bólu głowy, osłabienia, zaburzeń jelitowych, oddechowych lub zmian o charakterze zapalenia naczyń [8].

Czynniki wywołujące SKZS

Wśród alergenów wywołujących SKZS wyróżnia się metale, m.in. nikiel, chrom, cynk, kobalt, pallad i złoto, które obficie występują w wielu produktach spożywczych, w wodzie i aerozolach (Tab. 1) [2]. Podobne znaczenie patogenetyczne mają konserwanty (aspartam, kwas sorbinowy, glikol propylenowy), wiele produktów leczniczych (aspiryna, diklofenak, kodeina, pseudoefedryna, penicylina, erytromycyna, nystatyna) a także substancje roślinne bogate w seskwiterpeny laktonowe (złocień maruna, rumianek, sałata, cykoria, słonecznik, bylica, mniszek, jeżówka, inne zioła) oraz żywice naturalne (balsam peruwiański, urushiol, propolis, czosnek) [4].

Do haptentów najczęściej wywołujących SKZS należą metale, a najbardziej rozpowszechniony w środowisku naturalnym jest nikiel wykorzystywany do produkcji m.in. sztucznej biżuterii, ponadto obecny w wielu produktach spożywczych, szczególnie w ziarnach kakaowca, orzechach, fasoli, soczewicy, szpinaku, soi, suszonych owocach oraz skorupiakach [8]. Nadwrażliwość na nikiel często współlistnieje z uczuleniem na kobalt, który występuje w pokarmach takich jak wątroba wołowa, orzechy brazylijskie, gryka, czekolada, siemię lniane, a także w preparatach ziołowych i homeopatycznych [2]. Wywołuje reakcje alergiczne również po dostaniu się do organizmu drogą oddechową, wywołując systemowe reakcje po wziewnym kontakcie z pyłem kobaltowym wśród pracowników przemysłu metalurgicznego [3]. Innym metalem wywołującym SKZS jest chrom, a najczęściej jego sole. Są one używane do produkcji rozmaitych barwników zarówno przemysłowych (farby, szkliwa, tekstylia), jak i kosmetycznych (farby do włosów, cienie do powiek, barwniki do tatuażu). Wśród produktów pokarmowych, zawierających chrom dominują ziemniaki, wędliny i winogrona. Sole chromu są także składnikiem suplementów diety [4].

Należy podkreślić, że związki metali oraz ich stopy są szeroko stosowane w medycynie do produkcji aparatów ortodontycznych, protez stawowych, elementów wykorzystywanych w kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej oraz ginekologii (wkładki wewnątrzmaciczne, jajowodowe) stanowiąc potencjalne źródło alergenów wywołujących SKZS. Innym przykładem haptentów trudnych do wyeliminowania ze środowiska są produkty kory woniawca peruwiańskiego - źródła balsamu peruwiańskiego, substancji aromatycznej o niezwykle szerokich zastosowaniach. Używa się jej m.in. do poprawiania smaku (cynamonowy, waniliowy) napojów, potraw i przypraw, ponadto jako substancji zapachowej w perfumach i kosmetykach, a także w wielu produktach leczniczych [9].

1 Tab. Alergeny o małej masie cząsteczkowej najczęściej wywołujące systemowe kontaktowe zapalenie skóry [Wg. 4].				
Leki	Metale (występujące w wodzie, produktach spożywczych, aerozolu)	Dodatki do żywności	Rośliny	
			seskwiterpeny laktonowe	żywice naturalne
Aspiryna	Nikiel	Aspartam	Złocień maruna Rumianek	Urushiol
Diklofenak	Chrom	Kwas sorbinowy	Cykoria	Balsam peruwiański
Kodeina	Kobalt	Glikol propylenowy	Sałata	Propolis
Pseudoefedryna	Pallad		Słonecznik	Czosnek
Penicylina	Cynk		Bylica	
Erytromycyna	Złoto		Mniszek	
Nystatyna			Jeżówka	



Patomechanizm SKZS – zapalenie immunologiczne typu 1, komórkowego.

Hapteny, które wywołują SKZS nazywa się również alergenami niepełnowartościowymi, ponieważ same nie są zdolne do indukowania odpowiedzi immunologicznej, a dopiero po związaniu z makrocząsteczkami, głównie białkami skóry, tworząc kompleks hapten-nośnik uzyskują właściwości wywołania reakcji zapalnej [10].

SKZS powstaje w wyniku swoistego procesu zapalnego, w który zaangażowany jest układ immunologiczny, z ewentualnym przejściem miejscowej odpowiedzi immunologicznej w odpowiedź ogólnoustrojową.

Ze względu na mnogość czynników zaangażowanych w mechanizmy immunologiczne, przede wszystkim w fazie indukcji, zaklasyfikowanie przebiegających reakcji wyłącznie do typu IV według podziału Gella i Coombsa nie oddaje dokładnie przebiegu odpowiedzi układu odpornościowego [11]. Również późniejsza próba modyfikacji podziału IV typu odpowiedzi wg Gella – Coombsa przez Pichlera [12] na IVa, IVb i IVc nie rozwiązała problemu nomenklaturowego, ponieważ reakcje te są niezwykle zróżnicowane, przebiegają zarówno jako procesy humoralne oraz za pośrednictwem komórek, wśród których znaczącą rolę odgrywają różne grupy uczulonych limfocytów T. Rozwój wiedzy pozwala obecnie na istotne uporządkowanie tych zjawisk, ich wzajemnych relacji na poziomie molekularnym, pewniejsze określenie endotypów schorzeń ze świadomością jednak, że zachodzenie, nakładanie się i wpływ aktywnych elementów komórkowych oraz ich przekaźników (cytokin, chemokin), uniemożliwia precyzyjne powiązanie większości fenotypów i endotypów chorób, związanych z nadwrażliwością alergiczną z konkretną reakcją immunologiczną.

Wydaje się, że w KZS i SKZS dominuje typ IVa zapalenia komórkowego (typ komórkowy 1) stymulowany przez uczulone komórki/limfocyty pamięci CD4+ - TH1, komórki/limfocyty cytotoksyczne pamięci CD8+ - TC1 oraz wrodzone komórki limfoidalne typu 1. - ILC1 (innate lymphoid cell type 1), komórki NK (natural killer), komórki NK-T (natural killer T cells), kooperujące z makrofagami i neutrofilami, odpowiadające nie tylko za KZS i SKZS ale również za zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych, celiakię, ponadto endotypy astmy, alergiczny nieżyt nosa i zatok i atopowe zapalenie skóry nie wykazujące biomarkerów zapalenia typu 2 – IVb [13]. Skutkiem aktywności tego typu zapalenia immunologicznego są cytokiny efektorowe INF- γ , TNF- α , granzymy B i perforyny oraz prozapalne czynniki uwalniane z aktywnych makrofagów, głównie wolne rodniki tlenowe (ROS – radical oxygen species) i proteazy, które powodują uszkodzenie tkanek. Niektóre badania sugerują prawdopodobieństwo udziału również typu III reakcji immunologicznej z aktywacją dopełniacza przez kompleksy hapten-nośnik białkowy (albumina) oraz typu I, natychmiastowego wg podziału Gella i Coombsa, zależnego od IgE z udziałem limfocytów B [8].

Dokładny patomechanizm SKZS pozostaje wciąż niewyjaśniony, choć od wielu lat trwają intensywne badania nad jego poznaniem. Nakładające się i zachodzące na siebie różne typy zapalenia immunologicznego zwiększają stopień trudności klasyfikacji i określenia znaczenia danej reakcji nadwrażliwości w etiopatogenezie zespołu. Kazyjstka opisuje przypadki zbieżności wielu chorób alergicznych, zależnych od różnych typów odpowiedzi immunologicznej: I, III i IV według klasyfikacji Gella i Coombsa. Przykładem może być przypadek pacjentki u której wystąpiła dodatnia reakcja miejscowa i uogólniona na metale, takie jak kobalt i pallad związana z nadwrażliwością typu IV (dodatnie testy płatkowe), u której ponadto stwierdzono przewlekły alergiczny nieżyt nosa z dodatnimi testami skórnymi punktowymi z alergenami wziewnymi (typ I), autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (typ III) oraz nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne – AESD – aspiryn exacerbated skin disease (obrzęk naczynioruchowy) zależny prawdopodobnie od bezpośredniej aktywacji komórek przez receptor MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2) [2, 14]

Diagnostyka SKZS

Naskórkowe testy płatkowe doskonale sprawdzają się w rozpoznaniu KZS, są metodą z wyboru i stanowią tzw. „złoty standard” diagnostyczny [15]. Jednak w przypadku SKZS testy płatkowe wykazują pewne ograniczenia, ponieważ nie odzwierciedlają w pełni skutków prezentacji antygeny przez komórki błony śluzowej układu oddechowego i pokarmowego oraz aktywności limfocytów T znajdujących się w tych strukturach. Testy naskórkowe informują jedynie o występowaniu alergii kontaktowej, chociaż sporadycznie są obserwowane fałszywie pozytywne lub negatywne wyniki testów płatkowych [2].

Wiarygodną powszechnie stosowaną metodą diagnostyczną jest doustny test prowokacyjny z haptentem, ponieważ jego wynik dodatni pewnie przemawia za rozpoznaniem SKZS.

Można wówczas zaobserwować w warunkach klinicznych m.in. nasilenie odczynów skórnych na testy płatkowe z uczulającą substancją po doustnym podaniu danej substancji. Wykonuje się go m.in. z użyciem niklu, kobaltu, chromu, cynku, balsamu peruwiańskiego, czy leków. Ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia uogólnionej reakcji skórnej (erytrodemii) test ten należy przeprowadzać w warunkach szpitalnych. Zawsze konieczne jest rozważenie potencjalnych korzyści do ryzyka związanego z systemowym podaniem haptentu [6,17].

Ponadto w diagnostyce SKZS wykorzystuje się testy in vitro, do których należy test stymulacji limfocytów (LST – lymphocyte stimulation test), opisywany także jako test transformacji limfocytów (LTT - lymphocyte transformation test) lub test proliferacji limfocytów (LPT – lymphocyte proliferation test). LST polega na ocenie odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów aktywowanych antygenem białkowym lub haptentem [17]. Wśród badań

in vitro wyróżnia się również test aktywacji komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC – peripheral blood monocyte cell) z oceną profilu cytokin Th1 i Th2, ponieważ wyniki wielu badań dowodzą, że ważną rolę w patogenezie SKZS odgrywają właśnie cytokiny wytwarzane przez te limfocyty, takie jak IFN- γ czy IL-5. Testy in vitro nie są jednak stosowane w rutynowej diagnostyce z powodu niedostatecznej ich optymalizacji i laboratoryjnych trudności logistycznych, ale intensywne prace nad ich rozwojem są bardzo obiecujące, mogą upowszechnić ich stosowanie w praktyce klinicznej [18].

Warto podkreślić, że uzyskane wyniki badań diagnostycznych zawsze należy skorelować z obrazem klinicznym ze względu na częstość występowania wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych, albo zbyt małą obiektywizację niektórych metod. Zwykle potwierdzeniem rozpoznania jest znaczna poprawa stanu klinicznego pacjenta po usunięciu narażenia na systemową ekspozycję na dany hapten po zastosowaniu diety eliminacyjnej [4].

Profilaktyka i leczenie

Główną metodą leczenia jest unikanie bezpośredniego kontaktu z haptenami przede wszystkim metalami oraz ich stopami i związkami, zalecenie pacjentowi natychmiastowego zaprzestania noszenia biżuterii zawierającej nikiel, chrom, kobalt i pallad. Ważne jest, aby środki spożywcze i suplementy diety nie zawierały haptentów [16]. Dieta eliminacyjna jest podstawową metodą terapii SKZS spowodowanego antygenem przyjmowanym drogą pokarmową, a poprawa kondycji skóry jest jednocześnie wiarygodnym potwierdzeniem rozpoznania. [4]. Opisywane są przypadki SKZS, spowodowane kobaltem i palladem w których po zastosowaniu diety eliminacyjnej, z której usunięto produkty spożywcze, zawierające duże ilości tych metali (siemię lniane, ciecierzycza, kasza gryczana, czekolada, orzechy brazylijskie, wątróbka wołowa, preparaty ziołowe i homeopatyczne) uzyskano całkowitą regresję zmian skórnych, z możliwością odstąpienia od leczenia farmakologicznego [2].

Prace nadesłano
20.08.2024
Zaakceptowano do
druku 3.09.2024

Adres do korespondencji:
Bernard Panaszek
Gabinet Internistyczno -
Alergologiczny
50-434 Wrocław,
ul. Generała Ignacego
Prądzyńskiego 14/1A
e-mail:

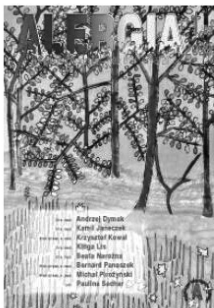
bernard.panaszek@gmail.com

Nie zgłaszam konfliktu interesów

Piśmiennictwo: 1. Li Y, Li L. Contact Dermatitis: Classifications and Management. Clin Rev Allergy Immunol. 2021;61:245-281. 2. Panaszek B, Nowak D, Cieślak K, Dziemiszczek P, et al. Systemic contact dermatitis caused by cobalt chloride and palladium in a 26-year-old woman with allergic type I reactions, non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity and autoimmune thyroiditis. Postepy Dermatol Alergol. 2017 ;34:388-390 3. Nowak D, Panaszek B. Anaphylactic reactions to low-molecular weight chemicals. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015 ;69:197-206. 4. Nowak D, Gomulka K, Dziemiszczek P, et al. Systemic contact dermatitis. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2016 Feb 25;70:124-34. 5. Aquino M, Rosner G. Systemic Contact Dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56:9-18. 6. Śpiewak R. Alergia kontaktowa – diagnostyka i postępowanie. Alergia Astma Immunologia, 2007; 12: 109-127 7. Winnicki M., Shear N.H.: A systematic approach to systemic contact dermatitis and symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): a closer look at these conditions and an approach to intertriginous eruptions. Am. J. Clin. Dermatol., 2011; 12: 171-180 8. Fabbro S., Zirwas M.: Systemic contact dermatitis to foods: nickel, BOP and more. Curr. Allergy Asthma Reports, 2014; 14: 463 9. Tewari A, Khan I, Ostlere L. Type I and type IV systemic contact dermatitis to balsam of Peru with a particular reaction to cinnamyl alcohol. Clin Exp Dermatol. 2021 ;46:342-343. 10. Aleksic M, Meng X. Protein Haptentation and Its Role in Allergy. Chem Res Toxicol. 2024 ;37:850-872. 11. Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: RR Gell, ed. Clinical Aspects of Immunology, Oxford University Press; 1968: 575-596. 12. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med. 2003; 139: 683-693. 13. Panaszek B. Plejotropowe działanie leków biologicznych w endotypach chorób alergicznych związanych z zapaleniem immunologicznym typu 2. Alergia 2024;2:8 14. Kühn H, Kolkhir P, Babina M, et al. Mas-related G protein-coupled receptor X2 and its activators in dermatologic allergies. J Allergy Clin Immunol. 2021;147:456-469. 15. Alikhan A., Maibach H.I.: Allergic contact dermatitis. Chem. Immunol. Allergy, 2014; 100: 97-100 16. De Marchi S, Cecchin E, De Marchi SU. Systemic allergic dermatitis resulting from oral administration of chromium with a food supplement. Contact Dermatitis. 2014;70:123-5. 17. Yoshihisa Y, Shimizu T. Metal allergy and systemic contact dermatitis: an overview. Dermatol. Res. Pract., 2012; 2012: 749561 18. Yoshihisa Y, Rehman MU, Yamakoshi-Shibutani T, et al. In vitro effects of zinc on the cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with zinc allergy. Springerplus. 2015;4:404.

ALERGIA

START WYDAWNICTWO ▾ ARTYKUŁY ▾ SZUKAJ



Szukaj nas pod adresem:
www.alergia.org.pl