

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry Uczulenie na metale cz. 1

Prof. dr hab. n. med.
**Marta Kieć-
Świerczyńska**

Instytut Medycyny Pracy im.
prof. J. Nofera, Łódź

A N T Y G E N Y

Allergic contact dermatitis. Allergy to metals. p. 1

S U M M A R Y

Allergic contact dermatitis is a frequent disease, manifested by pruritus, typical location, erythematous papulovesicular skin lesions followed by scaling in acute type and lichenification in chronic type of dermatitis. Skin lesions are usually located on the back of hands, forearms, face, feet and sites of contact with sensitizing objects.

Common contact sensitizers are metals (nickel, chromium, cobalt, mercury, gold, palladium), fragrances, rubber chemicals, plastics (epoxy resins, acrylates), para-amino compounds, preservatives. Nickel is the most frequent contact allergen. Sensitization to nickel occurs first of all in young women as an effect of contact with metal objects. Since EU Nickel Directive came into force, a decrease of nickel sensitization has been observed in some European countries. We have not observed such tendency in Łódź yet. Allergy to chromium is mainly of occupational origin and affects men working as bricklayers, construction workers, locksmiths, tanners, shoemakers, leather workers, dyers, varnishers and laboratory workers. In some individuals it turns out to be difficult to find a source of sensitization. Allergy to cobalt usually coexists with sensitization to chromium in men and hypersensitivity to nickel in women. Polyvalent allergy to these metals manifests itself by eczematous lesions involving hands and the course of eczema is usually protracted. Positive patch test to organic mercury compound – thimerosal - used as a preservative in vaccines, usually is not clinically relevant but thimerosal may be an occupational allergen. Sensitization to gold is very rare. Allergy to this metal may be relevant in patients with coronary stents with gold plating. Hypersensitivity to palladium is frequently associated with allergy to nickel.

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (ACD) to schorzenie często występujące, charakteryzujące się świądem, typowym umiejscowieniem (powierzchnie grzbietowe rąk, przedramiona, twarz, stopy, miejsca przylegania uczulających przedmiotów), występowaniem wykwitów rumieniowo-pęcherzykowych, wykazujących wielopostaciowość ewolucyjną z następowym złuszczeniem w odmianie ostrej oraz zliszajowaceniem w odmianie przewlekłej. Uczulenie kontaktowe wywołują przede wszystkim metale (nikiel, chrom, kobalt, rtęć, złoto, pallad), środki zapachowe, związki chemiczne wchodzące w skład gumy, tworzywa sztuczne (epoksydy, akrylany), związki paragrafy, konserwanty. Nikiel jest najczęstszym alergenem kontaktowym. Uczulają się przede wszystkim kobiety, zwłaszcza młode w wyniku

styczności z przedmiotami metalowymi. Wprowadzenie Dyrektywy Niklowej w Unii Europejskiej spowodowało w niektórych krajach spadek częstość uczulenia. W Łodzi jeszcze nie obserwuje się takiej tendencji. Chrom uczula głównie zawodowo mężczyzn zatrudnionych w charakterze murarzy, ślusarzy, garbarzy, szewców, kaletników, farbiarzy i lakierników, laborantów. U części osób uczulonych trudno jest wykryć źródła alergii. Uczulenie na kobalt zwykle towarzyszy alergii na chrom u mężczyzn i na nikiel u kobiet, i wówczas zmiany skórne częściej dotyczą skóry rąk i wyprysk ma bardziej przewlekły przebieg. Stwierdzenie alergii na organiczne połączenia rtęci (timerosal) zawarte w szczepionkach odpornościowych zwykle ma ograniczoną wartość kliniczną, ale alergia taka może mieć etiologię zawodową. Uczulenie na złoto jest znacznie rzadsze. Ostatnio podkreśla się rolę nadwrażliwości na ten metal u chorych ze stentami naczyń wieńcowych. Uczulenie na pallad najczęściej towarzyszy silnej nadwrażliwości na nikiel.

Kieć-Świerczyńska M.: Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Uczulenie na metale cz. 1. Alergia, 2009, 3: 5-10

Obraz kliniczny

Typowe umiejscowienie zmian skórnych w alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry (ACD) (alergiczny wyprysk kontaktowy) to powierzchnie grzbietowe rąk, przedramiona po stronie zginaczy i prostowników, stopy, miejsca przylegania uczulających przedmiotów, a także twarz, szyja, dekol w przypadku zapalenia skóry wywołanego przez alergeny obecne w powietrzu (airborne dermatitis).

Wykwitem pierwotnym jest grudka wysiękowa, która zazwyczaj przekształca się w drobny pęcherzyk. Zejściem pękających pęcherzyków są małe nadżerki. Charakterystyczną cechą wyprysku jest zlewanie się poszczególnych grudek i pęcherzyków w większe ogniska rumieniowo-wysiękowe. Ogniska te są najczęściej źle odgraniczone od otoczenia. Niekiedy dołącza się wtórne zakażenie, klinicznie przejawiające się obecnością szarożółtych strupów. Obrzęk może być różnie nasilony. Dotyczy skóry właściwej i tkanki podskórnej. Największe nasilenie osiąga na twarzy, rękach, mosznie. Obrzęki w okolicy oczodołów mogą utrudniać otwieranie powiek.

W wyprysku przewlekłym obrzęk i zaczerwienienie zmniejszają się, nadżerki są wygojone i następuje pozapalne złuszczenie naskórka. Nie obserwuje się sączenia ani wtórnego zakażenia. Często, zwłaszcza w miejscach kilkakrotnych nawrotów, dochodzi do zliszajowacenia skóry. Polega ono na zgrubieniu skóry, upośledzeniu jej sprężystości, a zwłaszcza wzmożonym poletkowaniu powierzchni. Niekiedy powstają zlewne lub ogniskowe przebarwienia, znacznie rzadziej odbarwienia. Częste są postaci pośrednie, w których współistnieją objawy ostrego i przewlekłego zapalenia. Niepowikłany wyprysk przebiega bez objawów ogólnych. Zawsze natomiast towarzyszy mu świąd skóry, różnie nasilony, zwykle wyprzedzający pojawianie się wykwitów chorobowych, okresowo odczuwany także w obrębie skóry niezmięnionej, utrzymujący się po ustąpieniu czynnych zmian.

Do nierzadkich powikłań kontaktowego alergicznego zapalenia skóry zalicza się wtórną impetiginizację (zakażenie gronkowcowo-paciorkowcowe) oraz dodatkowe uczulenie na inne alergeny obecne w środowisku. Rozległe powierzchnie skóry pozbawione naskórka ułatwiają wnikanie bakterii ropotwórczych, a także kolejnych alergizujących związków chemicznych. Rzadziej wyprysk ma tendencję do uogólniania się, prowadząc do erytrodermii.

Obraz histopatologiczny ACD

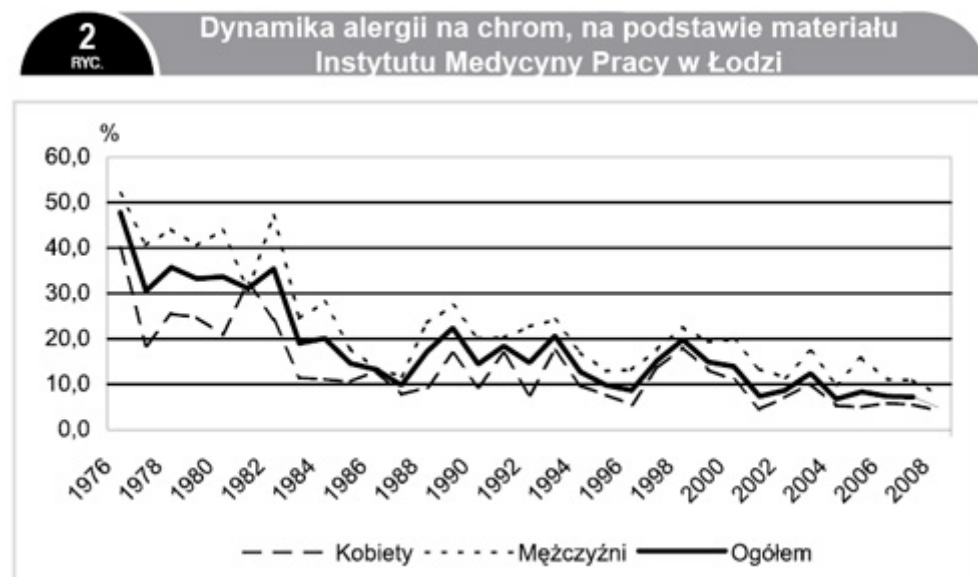
Jest charakterystyczny, cechuje się obrzękiem (spongioza) i przerostem warstwy kolczystej naskórka (akantozą), niepełnym rogowaceniem (parakeratoza) oraz naciekami limfocytarnymi w górnych warstwach skóry właściwej.

Przenikanie związków chemicznych do ustroju przez skórę może odbywać się przez przestrzenie międzykomórkowe i same komórki naskórka lub przez gruczoły łojowe i mieszki włosowe. Wchłanianie przez gruczoły potowe jest nieznaczne. Zdolność wchłaniania związków chemicznych zależy od ich właściwości fizykochemicznych, stężenia, rodzaju substancji nośnej, a także od okolicy skóry, przez którą następuje wchłanianie. Absorbencję wzmagają promienie nadfioletowe i podczerwone, podwyższona temperatura skóry, zwiększone pocenie oraz stan zapalny skóry. Przenikanie związków chemicznych zwiększa się w wyniku wstępnego działania rozpuszczalników organicznych i detergentów anionowych.

Przyczyny ACD

ACD powodują liczne proste związki chemiczne o masie cząsteczkowej poniżej 500 daltonów. Uczulenie kontaktowe wykrywane jest na podstawie dodatnich wyników testów naskórkowych (płatkowych, patch tests). Alergeny kontaktowe to hapteny, które muszą ulec związaniu z białkami skóry (nośnikami) aby uzyskać zdolność antygenową. Nienaruszona powierzchnia skóry zmniejsza jej przepuszczalność, podczas gdy maceracja skóry poprzez pot, okluzję lub zanurzenia w ciepłej wodzie zwiększa łatwość przenikania antygenów i środków drażniących.

Hapteny tworzą połączenia chemiczne z endogennymi białkami skóry. A zatem rozpoznanie przez układ odpornościowy dotyczy zmienionych białek własnych. Chemiczna modyfikacja własnych molekuł przez hapteny obcego pochodzenia powoduje, że molekuły te nabierają właściwości antygenowych i mogą wywołać swoistą odpowiedź



immunologiczną. Reakcja chemiczna zachodzi pomiędzy elektrofilnymi składowymi haptenu i nukleofilowymi łańcuchami bocznymi docelowego białka w skórze.

Związki chemiczne zawierające składowe elektrofilne to aldehydy, ketony, amidy, kationy metali (np. Ni²⁺). Najbardziej reaktywne nukleofilowe grupy łańcuchów bocznych białek (the most reactive amino acid nucleophilic side chains) znajdują się w lizynie, cysteinie i histydynie.

Ich stopień jonizacji i nukleofilność zależy od pH mikrośrodowiska, a to z kolei zależy od otaczających aminokwasów i lokalizacji białek w obrębie nabłonka (1). Przewidywanie właściwości haptenowych cząsteczek oraz identyfikacja białek zaangażowanych w tworzenie kompleksów haptenu-białko jest przedmiotem badań. Jednym z czynników komplikujących zagadnienie jest fakt, że związki pierwotnie nieelektrofilne mogą zostać przekształcone w potencjalne hapteny wskutek utleniania lub procesów metabolicznych w skórze (1). Rola haptenu w ACD zależy też od jego trójwymiarowej struktury chemicznej, lipofilności, zdolności wiązania białek. Poza tym dawka i czas trwania ekspozycji oraz nasilenie odpowiedzi immunologicznej są elementami decydującymi o rozwoju ACD, które stanowi specyficzną dla haptenu odpowiedź immunologiczną.

Częstość alergii kontaktowej w populacji generalnej jest również bardzo wysoka.

W Niemczech aż 40% dorosłych reaguje na przynajmniej 1 z alergenów kontaktowych, najczęściej na środki zapachowe (15,9%), nikiel (13,1%), timerosal (4,7%) i balsam peruwiański (3,8%). W Ameryce Północnej i krajach Europy Zachodniej uczulenie na przynajmniej 1 związek chemiczny dotyczy 12,5–40,6% populacji (mediana: 21,2%) (2).

Kobiety uczulają się częściej niż mężczyźni (50,2% vs 29,9%) (3). Jest zgodność, że w większości krajów najczęściej uczulają nikiel i środki zapachowe (4). Ponadto częsta jest nadwrażliwość na inne metale, poza niklem (chrom, kobalt, rtęć, złoto, pallad), związki chemiczne wchodzące w skład gumy, tworzywa sztuczne (epoksydy, akrylany), związki paragrafy, konserwanty.

Rodzaj i częstość uczulenia kontaktowego zależy od wielu czynników, zwłaszcza od rozpowszechnienia alergenów w środowisku zawodowym i pozazawodowym, nawyków stosowania środków ochrony skóry, a także od indywidualnych predyspozycji badanych. Dane dotyczące tego zagadnienia pochodzące z różnych krajów i regionów różnią się między sobą, obserwuje się również okresowe zmiany częstości uczulenia w tych samych ośrodkach (tab. 1). W niektórych rejonach Ameryki Północnej najczęstszą przyczyną alergicznego kontaktowego zapalenia skóry są rośliny, a zwłaszcza dąb jadowity (poison oak) i sumak jadowity (poison ivy). W większości krajów najczęściej uczulenie powoduje jednak nikiel.

Opisano już wiele tysięcy związków chemicznych, które spowodowały odczyny alergiczne. Spośród nich 350-400 uczula dość często i te wchodzi w skład zestawów dodatkowych do badania alergii kontaktowej; natomiast tylko około 30 alergizuje bardzo często. Te ostatnie przeznaczone są do skryningowej diagnostyki uczulenia u każdego pacjenta z podejrzeniem nadwrażliwości kontaktowej (zestawy standardowe, podstawowe).

Metale

Należą do podstawowych czynników przyczynowych alergii kontaktowej. Uczula głównie nikiel, chrom, kobalt, rtęć i pallad. Nadwrażliwość na miedź, złoto, glin i cynk jest znacznie rzadsza. Metale te należą (z wyjątkiem glinu) do tzw. metali przejściowych (niekompletne zapełnienie powłok elektronowych), cechujących się wysoką reaktywnością chemiczną.

Nikiel

Klinicznie alergia na nikiel może objawiać się jako alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, zapalenie spojówek, zapalenie śluzówki nosa, astma oraz ogólnoustrojowe uczulenie na nikiel (5).

Jest alergenem najczęściej powodującym uczulenie u kobiet, zwłaszcza młodych. Przewaga uczulonych kobiet nad mężczyznami, w niektórych krajach, jest aż 13-krotna (6). Ostatnio ustalono, że częstość uczulenia na nikiel u osób z atopią nie odbiega od częstości takiej nadwrażliwości u chorych bez cech atopii, a zatem atopia nie jest czynnikiem ryzyka alergii na ten metal (7). Ocenia się, iż 20% populacji kobiet i 6% mężczyzn w Europie Zachodniej jest uczulonych na ten metal (3). Z danych literaturowych wynika również, iż nikiel jest czynnikiem etiologicznym wyprysku skóry u 15–25% kobiet oraz, że 30–40% takich pacjentek ma zmiany na skórze rąk (8–10). Uczulenie powstaje w wyniku styczności z biżuterią, metalowymi częściami maszyn, narzędziami, monetami, kopertami i bransoletkami zegarków, oprawkami okularów, sprzączkami, guzikami, telefonami komórkowymi, igłami, nożyczkami, nożami i naczyniami kuchennymi. Pierwotną przyczyną alergii jest zwykle przekłuwanie uszu i noszenie tanich metalowych kolczyków. Wśród fińskich studentek 42% z przekłuciami skóry jest uczulonych na nikiel (11). Wchodzi on w skład wielu stopów metali.

Stal zawiera 0,5-30% niklu, białe złoto – 10-15%, stopy niklowo-srebrne – 10-15%, a niklowo-miedziowe – 30%.

Stopy mało odporne na korozję łatwo uwalniają duże ilości niklu i są silnie alergizujące. Stal nierdzewna o wysokiej zawartości siarki łatwiej uwalnia nikiel niż stal o niskiej zawartości tego pierwiastka (12–16). Badano wpływ uwalniania się metali ze stentów do naczyń wieńcowych, wykonanych ze stali szlachetnej. Nadwrażliwość na nikiel i molibden miała zapoczątkowywać proces zapalny (17). Dotychczas uzyskane wyniki nie są jednak jednoznaczne. Hillen i wsp. (18) w grupie 43 chorych z restenozą naczyń wieńcowych tylko u 4 osób stwierdzili uczulenie na nikiel. W powstawaniu nickel dermatitis odgrywają też rolę własności osobnicze potu. Pot z wyższą zawartością chlorków posiada silniejsze własności korodujące (19,20).

Jakkolwiek nikiel częściej uczula pozazawodowo, wg Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy (International Contact Dermatitis Research Group – ICDRG) tylko 25% ogółu uczuleń to alergia zawodowa, istnieją pewne źródła uczulenia zawodowego (kąpiele galwanizerskie, elektromodelowanie, katalizatory niklowe stosowane w przemyśle chemicznym i spożywczym, styczność z narzędziami i częściami maszyn, instrumentami muzycznymi, monetami) (21–26). Stwierdzono ponadto, że zatrudnienie w zawodach wymagających stałego kontaktu z wodą i środkami chemicznymi sprzyja uwalnianiu niklu i wchłanianiu przez zmacerowaną skórę. Dotyczy to sprzątaczek, salowych, fryzjerek i pracowników gastronomii. Trudności orzecznicze w diagnostyce chorób zawodowych dotyczą kobiet, które uczuliły się w wyniku styczności z metalową biżuterią, a jednocześnie pracują w narażeniu na kontakt z metalami i cierpią na wyprysk rąk, który powstał później niż zmiany chorobowe w miejscu przylegania przedmiotów osobistego użytku. W takich przypadkach jesteśmy zdania, że istnieją podstawy do uznania zawodowej etiologii wyprysku rąk, zwłaszcza u szwaczek, fryzjerek, pielęgniarek, salowych, laborantek, kasjerek itp. (27). Nikiel deponuje się w skórze i jej przydatkach (28). Stwierdzono to stolarzy, ślusarzy i kasjerów (29). Wykazano również, że zawodową ekspozycję na nikiel może odzwierciedlać stężenie metalu w płytkach paznokciowych rąk. Zależy ono od wielkości ekspozycji, a nie od czasu jej trwania. Zawartość pierwiastka w paznokciach powyżej 8 µg/g świadczy o pewnej ekspozycji zawodowej, a od 1 do 8 µg/g — o prawdopodobnej (30).

Wchłanianie niklu z pokarmem i wodą lub przez układ oddechowy może zaostrzać zmiany

skórne, powodować potnicę rąk lub wysiewy uogólnionej osutki. Metal obecny jest w większych ilościach w roślinach strączkowych, orzechach, czekoladzie, kakao, niektórych rybach, owocach morza, piwie, winie (zwłaszcza czerwonym) i żywności konserwowanej w metalowych opakowaniach.

Gotowanie potraw o niskim pH w metalowych naczyniach zwiększa zawartość alergenu. Epidemia alergii na nikiel spowodowała podjęcie energicznych środków zapobiegawczych. W Unii Europejskiej od 2001 r. obowiązuje Dyrektywa Niklowa ograniczająca zawartość alergenu w przedmiotach tkwiących w skórze po jej przekłuciu oraz w przedmiotach przylegających do skóry. Wprowadzenie jej zaowocowało w niektórych krajach spadkiem alergii na nikiel (31). My takiej prawidłowości jeszcze nie obserwujemy (ryc. 1).

Chrom

Uczulenie na związki chromu jest jedną z najczęstszych przyczyn zawodowego wyprysku kontaktowego. Alergia dotyczy głównie mężczyzn. U chorych z zapaleniem skóry częstość nadwrażliwości waha się od 5% w krajach UE (32) do 20,5% w Indiach (33) i 38% w Singapurze (34). W ostatnich latach spada częstość tego uczulenia, co związane jest z poprawą warunków pracy w budownictwie, większą automatyzacją czynności oraz obniżeniem, w niektórych krajach, zawartości alergizujących związków chromu w cemencie (35). W Polsce również liczba uczulonych się zmniejsza, jakkolwiek nadal stosuje się cement z dużą zawartością uczulających chromianów, wiązać to można z regresją gospodarczą w budownictwie (ryc. 2). Obserwujemy ponadto obniżanie się średniego wieku uczulonych, zarówno mężczyzn, jak i kobiet.

Najsilniejsze właściwości uczulające ma chrom sześciowartościowy, który łatwo dyfunduje przez błony biologiczne.

Związki trójwartościowe są słabo wchłaniane i słabiej uczulają (36). Chrom metaliczny nie alergizuje, dotychczas sądzono nawet, że pacjenci uczuleni dobrze tolerują przedmioty chromowane bezpośrednio przylegające do skóry. Ostatnio okazało się, że u osób nadwrażliwych na chromiany, przedmioty takie mogą powodować występowanie ognisk zapalnych w miejscu przylegania ich do skóry (37).

Głównie źródła narażenia zawodowego na chrom to: cement, piaski formierskie, zużyte smary i oleje przemysłowe, płyny galwanizerskie, środki do garbowania skóry, popioły powstające przy spalaniu węgla, chromianka do mycia szkła laboratoryjnego, odczynniki do badania jakości mleka, chłodziwa, środki do impregnacji drewna, płyny antykorozyjne, farby podkładowe, lakiery, zużyte smary i oleje maszynowe, gazy i dymy spawalnicze. Pozazawodowo może uczulać w wyniku styczności z wyrobami ze skóry garbowanej, a także z zapalnikami, farbami, barwnikami i metalowymi implantami (38,39).

Dyskutowany jest problem alergii na chrom pochodzący z detergentów. Część autorów jest zdania, że istnieje takie źródło pierwotnego uczulenia (40,41). W Indiach natomiast w detergentach stwierdzono obecność tylko chromu trójwartościowego i były one dobrze tolerowane przez pacjentów z nadwrażliwością na chrom (42). Ogółem jest zgodność, że ostatnio coraz trudniej jest wykryć źródła nadwrażliwości. My w ostatnich latach obserwujemy wzrost częstości uczulenia na chrom u kobiet — pracownic służby zdrowia i jak dotąd nie udało się znaleźć przyczyny tego uczulenia. Chromiany powodują długotrwałe utrzymywanie się zmian skórnych. Nadwrażliwość powstaje po kontakcie z niewielkimi ilościami alergenu, które stanowią nierzadko tylko zanieczyszczenie różnych produktów, co utrudnia ustalenie przyczyn alergizacji (43). Inaktywacja

sześciowartościowego chromu w cemencie siarczanem żelaza zmniejsza jego wchłanianie (44).

Nadmierne ilości chromu w pożywieniu mogą być powodem zaostrożenia wyprysku chromowego powstałego na drodze kontaktowej. Poleca się ograniczenie spożycia pełnoziarnistej mąki, jaj, przypraw, herbaty, piwa, wina, kakao, czekolady, ziemniaków, pieczarek, cebuli, jabłek i żywności z metalowych puszek.

TABELA 1 Częstość alergii na niektóre związki chemiczne zestawu podstawowego w 26 ośrodkach dermatologicznych ESSCA* i w Instytucie Medycyny Pracy (IMP) w Łodzi (4)

Alergen	% dodatnich wyników patch testów	
	ESSCA	IMP
Nikiel	20,1	25,9
Środki zapachowe	7,6	8,5
Kobalt	6,7	9,4
Balsam peruwiański	6,0	5,5
Chrom	4,4	7,1
Parafenylenodiamina	4,0	6,0
Kalafonia	3,7	2,5
Tiuramy	2,6	3,1
Neomycyna	2,1	5,0
Formaldehyd	2,0	5,1
Żywica epoksydowa	1,1	1,1
Benzokaina	1,1	0,2

Parabeny	1,0	1,3
Primina	0,8	0,3
Laktony seskwiterpenowe	0,7	1,3
N-izopropyl-N-fenyl-parafenylenodiamina	0,7	0,3
2-Merkaptobenzotiazol	0,6	0,0

*ESSCA (The European Surveillance System on Contact Allergies) należy do niej 11 europejskich krajów (Niemcy, W. Brytania, Austria, Włochy, Litwa, Szwajcaria, Hiszpania, Holandia, Dania, Finlandia, Polska - IMP Łódź)

Kobalt

Kobalt może być przyczyną uczulenia kontaktowego, powodując alergiczne kontaktowe zapalenie skóry i często wyprysk potnicowy oraz alergii natychmiastowej, wywołując pokrzywkę, astmę a nawet anafilaksję (45).

Alergia na kobalt zwykle współistnieje z uczuleniem na chrom u mężczyzn i na nikiel u kobiet. Są opinie, że spowodowane jest to reakcjami krzyżowymi w obrębie metali. Badania innych autorów wskazują jednak na uczulenie współistniejące, wynikające z łącznej ekspozycji na różne metale (46,47). Dotyczy ono 2,5% populacji ogólnej (3) oraz 5% pacjentów z wypryskiem w Niemczech (9) i 28,2% w Polsce (48). Izolowane uczulenie na ten metal jest rzadkie. Tlenki kobaltu słabo rozpuszczają się w wodzie i pocie, a zatem nie przenikają przez naskórek. Stają się rozpuszczalne w wysięku pęcherzyków zawierającym wolne aminokwasy, dlatego alergia na kobalt łatwiej powstaje u osób z już istniejącym stanem zapalnym skóry. U pacjentów z wtórną alergią na kobalt częściej występują zmiany na rękach. Wyprysk rąk jest bardziej nasilony i dłużej się utrzymuje (49,50).

Źródła zawodowego uczulenia to: przemysł metali twardych (hard metals) — jest tam używany jako czynnik wiążący stopy metali bardzo odporne na zużycie, zawartość kobaltu w tych stopach sięga 10%; produkcja żywic poliestrowych — naftenian kobaltu, katalizator; farby olejne i werniksy; farby do zdobienia szkła i porcelany; farby drukarskie; cement — 30-50% pacjentów z alergią na chrom jest dodatkowo uczulonych na kobalt; pasze dla zwierząt; zawodowa ekspozycja na nikiel (38,51).

Powstawaniu alergii zawodowej szczególnie sprzyja praca w przemyśle metali twardych (52). Częściej niż w innych zawodach bywa to alergia izolowana. Ten rodzaj nadwrażliwości spotyka się również po inkorporacji przedmiotów metalowych, np. odłamków metali, stopów metali używanych do osteosyntezy i protez stawowych. U uczulonych w ten sposób stwierdzano różne objawy kliniczne — martwicę kości, rozluźnienie wstawionych protez, wyprysk i rozsiane zmiany rumieniowe (38).

Dla osób uczulonych na kobalt, zwłaszcza z wypryskiem potnicowym zaleca się dietę ubogą w kobalt (53).

Rtęć

Jest ona stosowana w wielu gałęziach przemysłu, zwłaszcza w produkcji insektydów, fungicydów, papieru, farb, biżuterii i sody kaustycznej. Wykorzystywana była w medycynie jako środek diuretyczny, działający miejscowo przeciwbakteryjnie, wybielająco, przeciwłuszczycowo, zaś w stomatologii jako wypełnienia próchnicznych ubytków zębów

(amalgamat). Znane jest toksyczne działanie rtęci metalicznej i jej połączeń nieorganicznych. Te jednak rzadko powodują uczulenia.

Alergizujące działanie wykazują natomiast nietoksyczne organiczne związki rtęci, do których należy timerosal (mertiolat, tiomersal) — sól sodowa etylortęciotiosalicylanu — syntetyzowana z chlorku etylortęciowego i kwasu tiosalicylowego.

Timerosal wykazuje działanie bakteriostatyczne w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz grzybów i drożdży chorobotwórczych. Własności te wykorzystano, stosując mertiolat jako środek do konserwacji kosmetyków, leków działających miejscowo (maści, krople do oczu i uszu), płynów do przechowywania soczewek kontaktowych, szczepionek i surowic odpornościowych. Stężenie timerosalu w tych produktach waha się od 0,001 do 0,1% (54). Stosowany zewnętrznie może powodować zapalenie skóry, spojówek i ucha (55-57).

Podstawową jednak przyczyną pierwotnej alergii na mertiolat są szczepienia ochronne, zwłaszcza przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, grypie, wirusowemu zapaleniu wątroby i wirusowemu zapaleniu mózgu (58). Szczególnie niebezpieczne jest wstrzykiwanie szczepionki podskórną, a nie domięśniowo.

Częstość alergii na mertiolat jest różnie oceniana i wynosi od 1,3% w Holandii (54), 5% w Polsce (59), do 21% w Austrii (60). Jest zgodność, że alergia dotyczy zwłaszcza osób młodych, w tym dzieci w wieku szkolnym.

Dotychczas brak jednoznacznych opinii co do skutków klinicznych uczulenia na mertiolat podawany w szczepionkach ochronnych (61). U większości badanych nie stwierdza się zmian skórnych. U części jednak obserwowano rumień i obrzęk w miejscu następnym wstrzyknięć szczepionek, a niekiedy uogólnione zapalenie skóry (60,62).

Donoszono o wyraźnym zaostrzeniu zmian skórnych u dzieci z atopowym zapaleniem skóry po szczepieniach ochronnych.

Dzieci te reagowały w testach naskórkowych już na stężenia 0,01% timerosalu (63). Problem zależności alergii na mertiolat od szczepień profilaktycznych jest szczególnie aktualny w tych krajach zachodnich, gdzie powszechne są szczepienia przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu oraz wirusowemu zapaleniu wątroby. W Austrii corocznie przeciw zapaleniu mózgu i opon szczepi się 1,6–1,8 mln mieszkańców. Dotychczas zaszczepiono już 70% populacji tego kraju (60).

W Polsce, podobnie jak w innych krajach, dostępne są leki i szczepionki konserwowane mertiolem. Powszechne są szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby preparatami Engerix B (SmithKline Beecham, Pharmaceuticals, Belgia) i Euvax B (Aventis Pasteur, Francja), a przeciw wirusowi grypy szczepionkami Inluvac (Solvay, Pharmaceuticals, Holandia) i Vaxigrip (Aventis Pasteur, Francja). Wytwórnia Surowic i Szczepionek w Krakowie produkuje środki zawierające timerosal do stężenia 0,01%, w tym anatoksynę tężcową (Te), anatoksynę błoniczą (Di), anatoksynę błoniczą z anatoksyną tężcową (DiTe), szczepionkę błoniczo-tężcowo-krztuścową (DTP), anatoksynę tężcową z anatoksyną błoniczą dla młodzieży i dorosłych (Td). Wytwarza również Catalet — alergen pyłkowy do swoistej immunoterapii chorych uczulonych na pyłki roślin, który zawiera mertiolat. Stosowanie tego preparatu u łódzkich studentów z alergicznym zapaleniem nosa spowodowało alergizację 30% leczonych (59). Zawodowe zapalenie skóry rąk w wyniku kontaktu z timerosalem zawartym w szczepionkach obserwowaliśmy u pielęgniarki wykonującej szczepienia ochronne u dzieci (64). Podkreśla się również fakt światłouczulenia na niesteroidowe leki przeciwzapalne (piroxicam) u pacjentów z alergią na timerosal (65,66).

Złoto

Stosowane od wielu tysięcy lat nigdy nie było uważane za szkodliwe, zarówno dla osób noszących wyroby ze złota, jak i dla górników w kopalniach tego kruszcu. Później znane były przypadki nietolerancji leków zawierających preparaty złota, stosowane zwłaszcza w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, pod postacią osutek plamistogrudkowych, wypryskowych, liszajowatych.

Alergia na złoto wyrobów jubilerskich, częstsza u kobiet, opisywana jest dopiero od początku lat 90. ubiegłego stulecia (67,68). Zaczęto wówczas szeroko wykonywać próby skórne ze złotem i rozpoznawać liczne przypadki nadwrażliwości na ten metal (67,69). Złoto uznano za jeden z najczęstszych alergenów kontaktowych i włączono do zestawu przeznaczonego do testowania wszystkich chorych na wyprysk. Do wykrywania uczulenia używano 0,5% sól sodową tiosiarczanu złota lub 0,1% dicyjanozłocian potasu. Jednak dodatnie wyniki testów naskórkowych w niektórych przypadkach nie mają odpowiednika klinicznego. Część pacjentów dobrze toleruje przedmioty ze złota, część natomiast zgłasza obecność zmian skórnych po kontakcie, zwłaszcza z kolczykami i pierścionkami. Zmiany skórne zwykle dotyczą skóry rąk, szyi, powiek, uszu. Przekuwanie uszu i noszenie kolczyków zwiększa ryzyko, nie tylko alergii na nikiel, ale i na złoto (70). Czasami nawet powstają ziarniniaki płatków usznych (71). W niektórych przypadkach uczulenie jest przyczyną wysiewu licznych wykwitów grudkowych z długo utrzymującymi się dodatnimi testami naskórkowymi (72).

Wykazano ponadto, że u pacjentów posiadających uzupełnienia stomatologiczne ze złota częściej dochodzi do rozwoju nadwrażliwości kontaktowej (73,74).

Ostatnio zwraca się uwagę na korelację pomiędzy uczuleniem na złoto i koniecznością restenozы naczyń wieńcowych u osób ze stentami zawierającymi ten metal (75). Stwierdzono ponadto zwiększone uwalnianie złota z tych stentów i u osób uczulonych wzrost stężenia złota we krwi (76).

Pallad

Pallad należy do metali, dość często uczulających, zwłaszcza błonę śluzową jamy ustnej. Wchodzi w skład stopów dentystycznych w ilości 4-82% (77). W ostatnich latach znalazł szersze zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu, w tym w telekomunikacji i przemyśle samolotowym. W produkcji biżuterii zastępuje niekiedy droższe kruszce, np. złoto lub platynę.

Zwykle nadwrażliwość na pallad towarzyszy alergii na inne metale, zwłaszcza na nikiel (46,78).

W 132-osobowej grupie młodzieży z alergią na nikiel, dodatkowe uczulenie na pallad stwierdzono u 48 badanych (79). Uczulenie jednoważne na ten metal występuje sporadycznie (80,81).

Podobnie jak złoto, pallad może być przyczyną ziarniniaków u osób noszących kolczyki (82).

Jednoczesne występowanie alergii na pallad i nikiel nasunęło hipotezę, że pomiędzy tymi metalami zachodzą odczyny krzyżowe, spowodowane przynależnością do tej samej, VIII grupy w układzie okresowym pierwiastków (83). Istnieją również sugestie, że dwuważne uczulenie na nikiel i pallad wynika z łącznego występowania tych pierwiastków w niektórych stopach metali albo z występowania zanieczyszczeń niklowych w materiałach do testowania palladem (84).

Piśmiennictwo: 1. Divkovic M., Pease C.K., Gerberick G.F. i wsp.: Hapten-protein binding: from theory to practical application in the in vivo prediction of skin sensitization. *Contact Dermatitis* 2005;53:189-200. 2. Thyssen J.P., Linneberg A., Menné T. i wsp.: The epidemiology of contact allergy in general population — prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2007;57:287-299. 3. Schäfer T., Böhrer E., Ruhdorfer S. i wsp.: Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001;56:1192-1196. 4. The ESSCA Writing Group.: The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *JEADV* 2008;22:174-181. 5. Antoszczyk G., Obtulowicz K.: Systemowe działanie niklu. *Post. Dermatol. Alergol.* 2005;22:29-36. 6. Dawn G., Gupta G., Forsyth A.: The trend of nickel allergy from a Scottish tertiary referral centre. *Contact Dermatitis* 2000;43:27-30.

7. Uter W., Pfahlberg A., Gefeller O. i wsp.: Risk factors for contact allergy to nickel — results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis* 2003;48:33–38. 8. Nielsen N.H., Menné T.: Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup allergy study, Denmark. *Acta Derm. Venereol.* 1992;72:456–460. 9. 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;37:200–209. 10. Johansen J., Menné T., Christophersen J. i wsp.: Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985–86 and 1997–98, with a special view to the effect of preventive strategies. *Br. J. Dermatol.* 2000;142:490–495. 11. Mattila L., Kilpeläinen M., Terho E.O. i wsp.: Prevalence of nickel allergy among Finnish university students 1995. *Contact Dermatitis* 2001;44:218–223. 12. Lindén C.: Nickel in jewellery and associated products. *Contact Dermatitis* 1992;26:73–75. 13. Lindén C., Johnsson S.: Nickel on the Swedish market before the Nickel Directive. *Contact Dermatitis* 2001;44:7–12. 14. Kerosuo H., Kanerva L.: Systemic contact dermatitis caused by nickel in a stainless steel orthodontic appliance. *Contact Dermatitis* 1997;36:112–113. 15. Schubert H.J.: Airborne nickel dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000;42:118–119. 16. Mancuso G., Berdondini R.M.: Eyelid dermatitis and conjunctivitis as sole manifestations of allergy to nickel in an orthodontic appliance. *Contact Dermatitis* 2002;46:245. 17. Köster R., Vieluf D., Kiehn M. i wsp.: Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 2000;105:2974–2980. 18. Hillen U., Haude M., Erbel R. i wsp.: Evaluation of metal allergies in patients with coronary stents. *Contact Dermatitis* 2002;47:353–356. 19. Hemingway J.D., Molokhia M.M.: The dissolution of metallic nickel in artificial sweat. *Contact Dermatitis* 1987;16:99–105. 20. Lindén C., Carter S.: Nickel release from coins. *Contact Dermatitis* 2001;44:160–165. 21. Schubert H., Berova N., Czernielewski A. i wsp.: Epidemiology of nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1987;16:122–128. 22. Shah M., Lewis F.M., Gawkrödger D.J.: Nickel as an occupational allergen. *Arch. Dermatol.* 1998;134:1231–1236. 23. Sanz-Sánchez T., Sánchez-Pérez J., Córdoaba S. i wsp.: Occupational nickel dermatitis in fritter making. *Contact Dermatitis* 2001;45:46. 24. Cherry N., Meyer J.D., Adisesh A. i wsp.: Surveillance of occupational skin disease: EPIDERM and OPRA. *Br. J. Dermatol.* 2000;142:1128–1134. 25. Thomas P., Rueff F., Przybilla B.: Cheilitis due to nickel contact allergy in a trumpet player. *Contact Dermatitis* 2000;42:351–352. 26. Pazzaglia M., Lucente P., Vincenzi C. i wsp.: Contact dermatitis from nickel in mobile phones. *Contact Dermatitis* 2000;42:362. 27. Kieć-Świerczyńska M.: Trudności diagnostyczne-orzecznice w chorobach zawodowych skóry u kobiet uczulonych na nikiel. *Przegl. Dermatol.* 1990;77:7–13. 28. Lidén C., Skare L., Vahter M.: Release of nickel from coins and deposition onto skin from coin handling — comparing euro coins and SEK. *Contact Dermatitis* 2008;59:31–37. 29. Lidén C., Skare L., Nise G. i wsp.: Deposition of nickel, chromium, and cobalt on the skin in some occupations — assessment by acid wipe sampling. *Contact Dermatitis* 2008;58:347–354. 30. Peters K., Gammelgaard B., Menné T.: Nickel concentrations in fingernails as a measure of occupational exposure to nickel. *Contact Dermatitis* 1991;25:237–241. 31. Jensen C.S., Lisby S., Baadsgaard O. i wsp.: Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of nickel-exposure regulation. *Br. J. Dermatol.* 2002;146:636–642. 32. Carlsen B.C., Andersen K.E., Menné T. i wsp.: Patients with multiple contact allergies: a review. *Contact Dermatitis* 2008;58:1–8. 33. Sharma V.K., Chakrabarti A.: Common contact sensitizers in Chandigarh, India. A study of 200 patients with the European standard series. *Contact Dermatitis* 1998;38:127–131. 34. Goon A.T.-J., Goh C.-L.: Epidemiology of occupational skin disease in Singapore 1989–1998. *Contact Dermatitis* 2000;43:133–136. 35. Zachariae C.O., Agnes T., Menné T.: Chromium allergy in consecutive patients in a country where ferrous sulfate has been added to cement since 1981. *Contact Dermatitis* 1996;35:83–85. 36. Gammelgaard B., Fullerton A., Avnstorp Ch. i wsp.: Permeation of chromium salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis* 1992;27:302–310. 37. Geier J., Lessmann, Hellweg B. i wsp.: Chromated metal products may be hazardous to patients with chromate allergy. *Contact Dermatitis* 2009;60:199–202. 38. Kanerva L., Elsnor P., Wahlberg J.E. i wsp.: Handbook of occupational dermatology. Springer-Verlag, Berlin 2000. 39. Kanerva L., Förström L.: Allergic nickel and chromate hand dermatitis induced by orthopaedic metal implant. *Contact Dermatitis* 2001;44:103–104. 40. Ingber A., Gammelgaard B., David M.: Detergents and bleaches are sources of chromium contact dermatitis in Israel. *Contact Dermatitis* 1998;38:101–104. 41. Kim M.-H., Choi Y.-W., Choi H.-Y. i wsp.: Prurigo pigmentosa from contact allergy to chrome in detergent. *Contact Dermatitis* 2001;44:289–292. 42. Iyer V.J., Banerjee G., Govindram C.B. i wsp.: Role of different valence states of chromium in the elicitation of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2002;47:357–360. 43. Basketter D., Horev L., Slodovnik D. i wsp.: Investigation of the threshold for allergic reactivity to chromium. *Contact Dermatitis* 2001;44:70–74. 44. Chou T.-C., Chang H.-Y., Chen C.-J. i wsp.: Effect of hand dermatitis on the total body burden of chromium after ferrous sulfate application in cement among cement workers. *Contact Dermatitis* 2008;59:151–156. 45. Krecisz B., Kieć-Świerczyńska M., Krawczyk P. i wsp.: Cobalt-induced anaphylaxis, contact urticaria, and delayed allergy in a ceramics decorator. *Contact Dermatitis* 2009;60:173–174. 46. Lisi P., Brunelli L., Stingeni L.: Co-sensitivity between cobalt and other transition metals. *Contact Dermatitis* 2003;48:172–173. 47. Hindsén M., Persson L., Gruberger B.: Allergic contact dermatitis from cobalt in jewellery. *Contact Dermatitis* 2005;53:350–351. 48. Kieć-Świerczyńska M.: Allergy to chromate, cobalt and nickel in Łódź 1977–1988. *Contact Dermatitis* 1990;22:229–231. 49. Rystedt I., Fischer T.: Relationship between nickel and cobalt sensitization in hard metal workers. *Contact Dermatitis* 1983;9:195–200. 50. Julander A., Hindsén M., Skare L. i wsp.: Cobalt-containing alloys and their ability to release cobalt and cause dermatitis. *Contact Dermatitis* 2009;60:165–170. 51. Goossens A., Bedert R., Zimerson E.: Allergic contact dermatitis caused by nickel and cobalt in green plastic shoes. *Contact Dermatitis* 2001;45:172. 52. Fischer T., Rystedt I.: Cobalt allergy in hard metal workers. *Contact Dermatitis* 1983;9:115–121. 53. Stuckert J., Nedorost S.: Low-cobalt diet for dyshidrotic eczema patients. *Contact Dermatitis* 2008;59:361–365. 54. Van't Veen A.J., van Joast Th.: Sensitization to thimerosal (Merthiolate) is still present today. *Contact Dermatitis* 1994;31:293–298. 55. Zemtsov A., Balton G.G.: Thimerosal — induced bullous contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1994;30:57. 56. Ortiz F.J., Postigo C., Ivars J. i wsp.: Allergic contact dermatitis from pilocarpine and thimerosal. *Contact Dermatitis* 1991;25:203–204. 57. Tosti A., Tosti G.: Thimerosal: A hidden allergen in ophthalmology. *Contact Dermatitis* 1988;18:268–273. 58. Aberer W.: Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis* 1991;24:6–10. 59. Kieć-Świerczyńska M., Świerczyńska-Machura D., Sławeta G. i wsp.: Uczulenie na timerosal w różnych grupach wiekowych — związek z odczulaniem Cataletem. *Alerg. Astma Immun.* 1999;4:178–182. 60. Wantke F., Demmer C.M., Götz M., Jarisch R.: Contact dermatitis from thimerosal. 2 years experience with ethylmercuric chloride in patch testing thimerosal-sensitive patients. *Contact Dermatitis* 1994;30:115–117. 61. Suneja T., Belisto D.V.: Thimerosal in the detection of clinically relevant allergic contact reactions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001;45:23–27. 62. McKenna K.E.: Eczematous reaction to hepatitis B vaccine. *Contact Dermatitis* 1999;40:158–159. 63. Patrizi A., Rizzoli L., Vincenzi C., Trevisi P., Tosti A.: Sensitization to thimerosal in atopic children. *Contact Dermatitis* 1999;40:94–97. 64. Kieć-Świerczyńska M., Krecisz B., Świerczyńska-Machura D.: Occupational allergic contact dermatitis due to thimerosal. *Contact Dermatitis* 2003;48:337–338. 65. Trujillo M.J., de Barrio M., Rodríguez A. i wsp.: Piroxicam-induced photodermatitis. Cross-reactivity among oxicams. A case report. *Allergol. Immunopathol.* 2001;29:133–136. 66. Cirne de Castro J.L., Freitas J.P., Menezes Brandao F. i wsp.: Sensitivity to thimerosal and photosensitivity to piroxam. *Contact Dermatitis* 1991;24:187–192. 67. Björkner B., Bruze M., Möller H.: High frequency of contact allergy to gold sodium thiosulfate. An indication of gold allergy? *Contact Dermatitis* 1994;30:144–151. 68. Ahnild I., Björkner B., Bruze M. i wsp.: Exposure to metallic gold in patients with contact allergy to gold sodium thiosulfate. *Contact Dermatitis* 2000;43:344–350. 69. Tsuruta K., Matsunaga K., Suzuki K. i wsp.: Female predominance of gold allergy. *Contact Dermatitis* 2001;44:55–56. 70. Nakada T., Iijima M., Nakayama H. i wsp.: Role of ear piercing in metal allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1997;36:233–236. 71. Armstrong D.K., Walsh B., Dawson J.F.: Granulomatous contact dermatitis due to gold earrings. *Br. J. Dermatol.* 1997;136:776–778. 72. Sperber B.R., Allee J., Elenitsas R. i wsp.: Papular dermatitis and a persistent patch test reaction to gold sodium thiosulfate. *Contact Dermatitis* 2003;48:204–208. 73. Ahlgren C., Ahnild I., Björkner B. i wsp.: Contact allergy to gold is correlated to dental gold. *Acta Derm. Venereol.* 2002;82:41–44. 74. Tvinnereim H.M., Lundekvam B.F., Morken T. i wsp.: Allergic contact reactions to dental gold. *Contact Dermatitis* 2003;48:288–289. 75. Svedman C., Ekqvist S., Möller H. i wsp.: A correlation found between contact allergy to stent material and restenosis of the coronary arteries. *Contact Dermatitis* 2009;60:158–164. 76. Ekqvist S., Svedman C., Lundh T. i wsp.: A correlation found between gold concentration in blood and patch test reaction in patients with coronary stents. *Contact Dermatitis* 2009;59:137–142. 77. Koch P., Baum H.P.: Contact stomatitis due to palladium and platinum in dental alloys. *Contact Dermatitis* 1996;34:253–257. 78. Vincenzi C., Tosti A., Guerra L. i wsp.: Contact dermatitis to palladium: a study of 2300 patients. *Am. J. Contact Dermatitis* 1995;6:110–112. 79. Kanerva L., Kerosuo H., Kullaa A. i wsp.: Allergic patch test reactions to palladium chloride in schoolchildren. *Contact Dermatitis* 1996;34:39–42. 80. Katoh N., Hirano S., Kishimoto S. i wsp.: Dermal contact dermatitis caused by allergy to palladium. *Contact Dermatitis* 1999;40:226–227. 81. Suhonen R., Kanerva L.: Allergic contact dermatitis caused by palladium on titanium spectacle frames. *Contact Dermatitis* 2001;44:257–258. 82. Jappe U., Bonnekoh B., Gollnick H.: Persistent granulomatous contact dermatitis due to palladium body-piercing ornaments. *Contact Dermatitis* 1999;40:111–112. 83. Wahlberg J.E., Boman A.: Pallidium chloride — A potent sensitizer in the guinea pig. *Am. J. Contact Dermatitis* 1990;1:112–113. 84. Eedy D.J., Burrows D., McMaster D.: The nickel content of certain commercially available metallic patch test materials and its relevance in nickel-sensitive subjects. *Contact Dermatitis* 1991;24:11–15. Adres autorki: Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera 91-348 Łódź, ul. Św. Teresy 8

Zamknij

Drukuj