

Alergia kontaktowa u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

Contact allergy in children with atopic dermatitis

Leszek Bartoszak, Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 3: 120–126

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) należy do najczęstszych chorób skóry wieku dziecięcego. Jest to choroba cechująca się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem, obejmująca naskórek i skórę właściwą. Zmianom o morfologii wyprysku umiejscawiającym się w typowej lokalizacji towarzyszy zwykle nasilony świąd. AZS często współistnieje z innymi chorobami z kręgu atopii. Alergiczny wyprysk kontaktowy (AWK) – podobnie jak AZS – objawia się zmianami wypryskowymi, jednak wywołany jest przez odmienne mechanizmy immunologiczne. Zmiany powstają w miejscu kontaktu skóry z substancjami o niskiej masie cząsteczkowej (haptunami), w odniesieniu do których doszło do uczulenia podczas wcześniejszej ekspozycji. Mimo że AZS i AWK są jednostkami o różnej etiologii, w wielu pracach próbowano określić wzajemny związek między tymi chorobami. W przeszłości uważano, że AZS zmniejsza ryzyko wystąpienia AWK. Wielu autorów wykazywało również, że AWK występuje rzadko u dzieci. Wyniki najnowszych badań dowodzą jednak, że problem alergii kontaktowej u osób chorych na AZS, w tym u dzieci, jest znacznie istotniejszy niż do tej pory sądzono. W niniejszym artykule zaprezentowano przegląd obecnej wiedzy na temat klinicznych oraz immunologicznych zależności pomiędzy AZS i AWK u dzieci.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, alergia kontaktowa, dzieci.

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common skin diseases in children. It is a chronic and recurrent disease involving the epidermis and dermis. It is highly pruritic and skin lesions present typical eczematous morphology as well as characteristic localizations. AD is often associated with other atopic diseases. Allergic contact dermatitis (ACD), like AD, is an eczematous disease. However, it is mediated through immune mechanisms different from those of AD. ACD is a skin disorder that occurs at sites of contact with small chemical haptens in only those individuals who have been previously exposed to, and immunologically sensitized to, a particular chemical. Despite different etiologies, AD and contact dermatitis have been the focus of many studies examining the potential association of the two conditions. In the past it was believed that patients suffering from AD were less likely to suffer from ACD. Previously it was also common to believe that ACD was rare in children. However, recent studies demonstrate that the frequency of contact allergies in the course of AD, and also the frequency of contact allergies in children, is underestimated in general. This article presents current views on the clinical and immunological association of AD and ACD in children.

Key words: atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, children.

Zarówno atopowe zapalenie skóry (AZS), jak i kontaktowe alergiczne zapalenie skóry są chorobami manifestującymi się klinicznie objawami wyprysku oraz świądem skóry. Jednostki te różnią się jednak mechanizmem powstawania oraz czynnikami wywołującymi objawy kliniczne.

Większość chorych na AZS prezentuje IgE-zależną reakcję alergiczną w odniesieniu do alergenów powietrzno-pochodnych, takich jak alergeny pyłku roślin, roztocza kurzu domowego, grzyby pleśniowe oraz alergeny pokarmowe. Choroba rozpoczyna się najczęściej w okresie

Adres do korespondencji: lek. med. Leszek Bartoszak, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 896 12 85

wczesnego dzieciństwa i występuje zwykle rodzinie. Zmiany skórne o typowej morfologii wyprysku umiejscawiają się charakterystycznie w zgięciach łokciowych i kolanowych, na skórze twarzy oraz szyi.

W kontaktowym alergicznym zapaleniu skóry zmiany skórne typu wyprysku pojawiają się w miejscu kontaktu z uczulającym alergenem. Jest to typ IV odpowiedzi immunologicznej. Pacjenci uczuleni są głównie na metale (chrom, nikiel, kobalt), składniki gumy (przyspieszacze wulkanizacji i antyutleniające), epoksydy (utwardzacze) oraz związki paragrafury (barwniki, odczynniki fotograficzne).

Przez długi czas panował pogląd, że AZS zmniejsza ryzyko wystąpienia alergii kontaktowej. Sądzono też, że alergiczny wyprysk kontaktowy należy do rzadkości u młodych pacjentów. Nowsze badania wykazują, że alergologia kontaktowa stanowi poważny problem kliniczny u dzieci, w tym także u dzieci chorych na AZS. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd obecnej wiedzy na temat zjawisk immunologicznych oraz aspektów klinicznych kontaktowego zapalenia skóry u dzieci chorych na AZS.

Immunologiczne aspekty alergii kontaktowej oraz atopowego zapalenia skóry

Układ immunologiczny człowieka tradycyjnie dzieli się na wrodzony (odporność nieswoista) oraz nabyty (odporność swoista). Odporność swoista wiąże się z szeregiem zjawisk prowadzących do pobudzenia limfocytów T i B przeciwko antygenom rozpoznawanym przez organizm jako obce. Jednym z istotnych elementów odpowiedzi immunologicznej nabytej jest przetworzenie antygeny oraz jego ekspozycja za pośrednictwem komórek prezentujących antygen. Reakcja w zakresie odporności nabytej jest wysoce swoista, wymaga jednak więcej czasu niż odpowiedź układu odpornościowego wrodzonego. Układ immunologiczny wrodzony zapewnia natychmiastową eliminację czynników szkodliwych. Genetycznie zakodowane receptory (PRRs – *pattern-recognition receptors*) wchodzące w skład układu odpornościowego wrodzonego rozpoznają antygeny będące składowymi drobnoustrojów (PAMPs – *pathogen associated molecular patterns*) [1]. Do antygenów rozpoznawanych przez PRRs należą lipopolisacharydy, peptydoglikan, kwas lipotejchowy oraz zymosan występujące nieswoiście w obrębie ściany komórkowej różnych gatunków bakterii i grzybów. Efektem stymulacji układu odpornościowego nieswoistego jest produkcja białek skierowanych bezpośrednio przeciwko drobnoustrojom (AMP – *antimicrobial peptides*), a także cytokin i chemokin oddziałujących poprzez leukocyty [2].

W przebiegu alergicznego kontaktowego zapalenia skóry do zaburzeń dochodzi głównie w zakresie układu odpornościowego nabytego. Zmiany skórne o morfologii wyprysku powstają na podłożu odpowiedzi immunologicznej typu IV (reakcja opóźniona). Stwierdzono, że w alergicznym wyprysku kontaktowym istotną rolę odgrywają limfocyty Th1 będące źródłem cytokin prozapalnych – IL-2, IFN- γ oraz

TNF- α . Przeprowadzone badania wykazały, że zarówno pacjenci prezentujący objawy chorób atopowych, jak i osoby bez cech atopii prezentują takie same reakcje immunologiczne w przypadku pojawienia się u nich wyprysku kontaktowego [3]. Pod wpływem kontaktu z siarczanem niklowym u pacjentów chorych na AZS, jak i u pacjentów bez cech atopii doszło do podobnego wzrostu ekspresji mRNA kodującego IL-2, IL-4 oraz IFN- γ w skórze. Jedyną zarejestrowaną różnicą w odpowiedzi immunologicznej między obiema grupami był wzrost IL-10 w obrębie zmian skórnych, który pojawił się tylko u chorych na AZS.

Atopowe zapalenie skóry wiąże się z zaburzeniami w zakresie odporności swoistej i nieswoistej. Do efektywnego funkcjonowania układu immunologicznego wrodzonego w obrębie skóry niezbędna jest prawidłowa struktura warstwy rogowej naskórka. W przebiegu AZS dochodzi do jej uszkodzenia na skutek oddziaływania szeregu czynników. Do najważniejszych z nich należą zwiększony poziom endogennej proteazy SCCE (*stratum corneum chymotryptic enzyme*) uszkadzającej korneodesmosomy, egzogenne proteazy wytwarzane przez roztocza kurzu domowego i paciorkowce, zaburzenia struktury filagryny oraz zmniejszona ilość lipidów w obrębie naskórka [4, 5]. W odniesieniu do zaburzeń odporności nieswoistej w przebiegu AZS istotną rolę przypisuje się także nieprawidłowej funkcji neutrofilów [6]. Fakt ten tłumaczy częstsze występowanie infekcji bakteryjnych i wirusowych w obrębie skóry chorych na AZS.

W przebiegu AZS w zakresie układu odpornościowego nabytego objawy kliniczne są skutkiem odpowiedzi immunologicznej typu I (reakcja natychmiastowa). Dominującą rolę przypisuje się cytokinom produkowanym przez limfocyty Th2 – interleukinom IL-4, IL-5 oraz IL-6. Czynniki te odgrywają podstawową rolę, zwłaszcza w ostrym okresie choroby [7]. Interleukiny IL-4 oraz IL-5 odpowiadają za wzrost produkcji IgE, będący częstym zjawiskiem u pacjentów cierpiących na choroby atopowe. Przyczynę wzrostu aktywności limfocytów Th2 w ostrej fazie AZS stanowi zmniejszone stężenie IL-12 i IFN- γ w obrębie zmian skórnych [8, 9]. Cytokiny te odpowiadają za prawidłowe dojrzewanie populacji limfocytów T. Na podstawie badań cytogenetycznych stwierdzono, że limfocyty Th2 w odniesieniu do etapów dojrzewania krwinek białych stanowią wcześniejsze stadium niż limfocyty Th1. Niski poziom IL-12 i IFN- γ prowadzi do nagromadzenia się nadmiernej liczby limfocytów Th2, uniemożliwiając prawidłowe różnicowanie się limfocytów Th1.

Z kolei w przewlekłej fazie AZS zasadniczą rolę odgrywają limfocyty Th1 [10, 11]. Za wzrost aktywności tej subpopulacji limfocytów T w przewlekłym okresie atopowego zapalenia skóry odpowiedzialne są cytokiny wytwarzane przez makrofagi, głównie IL-12.

Zwraca też uwagę rola interleukiny IL-18 w wywoływaniu nawrotów AZS. Cytokina produkowana przez makrofagi i keratynocyty pobudza limfocyty Th2 do wytwarzania czynników prozapalnych. Interleukina 18 wywołuje także wzrost poziomu IgE oraz stężenia histaminy w surowicy [12].

Ostatnio pojawia się coraz więcej publikacji poświęconych chemokinom oraz badaniom nad ich wpływem na zakres migracji komórek układu odpornościowego ze światła naczyń do skóry zmienionej chorobowo. Chemokiny to małe białka o budowie zbliżonej do cytokin. Odpowiadają one za mechanizmy związane z odpornością wrodzoną oraz nabytą [13]. Do tej pory zidentyfikowano 45 chemokin występujących w organizmie człowieka. Chemokiny CCL1 i CCL18 powodują gromadzenie się leukocytów w obrębie zmian zapalnych skóry. Inicjują one i nasilają proces chorobowy u pacjentów cierpiących na AZS [14]. W odniesieniu do chemokin wywołujących chemotaksję komórek dendrytycznych oraz migrację tych komórek ze światła naczyń do skóry wyróżnia się następujące ligandy: CCL1, CCL2, CCL5, CCL13, CCL20 oraz CXCL1. Stwierdzono, że chemokiny CCL5, CCL11, CCL13 oraz CCL26 wykazują powinowactwo do komórek kwasochłonnych, wywołując ich aktywację i chemotaksję. Z dotychczasowych publikacji wynika, że chemokiny pełnią istotną rolę zarówno w przebiegu AZS, jak i alergii kontaktowej. Niezbędne są jednak dalsze badania dotyczące tego zjawiska.

Zjawisko alergii kontaktowej u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

Duże zainteresowanie w ostatnich latach budzi problem alergii kontaktowej w wieku dziecięcym. Mimo to częstość występowania alergicznego wyprysku kontaktowego u dzieci nie jest jednoznacznie określona. Niewielu autorów opisuje, jaka część spośród pacjentów prezentujących dodatnie wyniki naskórkowych testów płatkowych (NTP) wykazuje kliniczne objawy alergii. Z publikacji wynika, że w populacji badanych zdrowych dzieci uczulenie kontakto-

we występuje u 13,3–24,5% [15], natomiast w populacji dzieci ze zmianami o morfologii wyprysku u 35–66%. Weston i wsp. [16] twierdzą, że alergię kontaktową można uznać za przyczynę 20% wszystkich przypadków zapalnych zmian skórnych występujących w dzieciństwie. Spośród 1146 zdrowych duńskich uczniów w wieku 12–14 lat przebadanych przez Mortza [17] u 174 (15,2%) stwierdzono co najmniej jeden dodatni wynik NTP. Spośród nich 83 pacjentów (47,7%) prezentowało objawy kliniczne alergii kontaktowej. W innym badaniu z udziałem 85 zdrowych dzieci w wieku od 6 mies. do 5 lat dodatni wynik testów płatkowych uzyskano w 20 przypadkach (24,5%) [18].

Częstość występowania alergii kontaktowej w populacji dzieci chorych na AZS jest określana w szerokich ramach – od 14,9% [19] do 64,2% [20]. Foti i wsp. [19] wykonali testy naskórkowe u 71 pacjentów w wieku 5–12 lat, którzy co najmniej przez 6 mies. w trakcie poprzedzających 2 lat leczenia byli miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi (MGKS). W badaniu zastosowano 20 alergenów o standardowym stężeniu, a wynik odczytywano po 48, 72 i 96 godz. od aplikacji alergenu w celu wykluczenia odczynów z podrażnienia. Dziesięcioro dzieci (14,9%) wykazało co najmniej jeden dodatni wynik NTP. Natomiast badanie, które przeprowadził Roul [20], polegało na retrospektywnej ocenie wyników NTP u 337 francuskich dzieci w wieku od roku do 15 lat z podejrzeniem alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. 226 (76%) dzieci w badanej populacji chorowało na AZS. Do badania użyto zestawu 34 alergenów, a u dzieci poniżej 5. roku życia zastosowano w testach 17 substancji. W przypadku podejrzenia alergii kontaktowej w zakresie alergenów nieobjętych w standardowym zestawie używano dodatkowych alergenów celowanych. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry stwierdzono u 165 dzieci (64,2%).

Tab. 1. Częstość występowania alergii kontaktowej wśród dzieci prezentujących objawy chorób atopowych w porównaniu z dziećmi bez cech atopii

Grupa badana (wiek, rozpoznanie)	Liczba	A/NA*	AWK u A/AWK u NA**	Uwagi
7.–12. rok życia, zdrowi, przypadkowo dobrani uczniowie [21]	424	212/212	28,8/17,9%	AWK częstszy u dzieci z A
1.–15. rok życia, dzieci z podejrzeniem alergii kontaktowej [20]	337	257/120	64,2/70%	AWK nie częstszy u dzieci z A
12.–16. rok życia, zdrowi, przypadkowo dobrani uczniowie [25]	1501	306/1195	OR=1,13*** CI 0,79–1,63 p=0,501	AWK nie częstszy u dzieci z A
3 mies.–2 lat, z objawami wypryskowymi [24]	52	39/13	64/50%	AWK nie częstszy u dzieci z A
AZS (n=94) 3–17 lat; grupa kontrolna (n=100) 16–17 lat [22]	194	94/100	55/15%	AWK częstszy u dzieci z A
7 mies.–12 lat, dzieci z podejrzeniem alergii kontaktowej [23]	1094	404/690	55,2/50,3%	AWK nie częstszy u dzieci z A

*A – liczba przebadanych dzieci prezentujących objawy chorób atopowych, NA – liczba dzieci bez cech atopii

**częstość występowania alergicznego wyprysku kontaktowego (AWK) u dzieci prezentujących objawy chorób atopowych i u dzieci bez cech atopii

***dostępne jedynie wyniki statystyczne badania

W innych badaniach częstość występowania alergii kontaktowej, określona na podstawie co najmniej jednego dodatniego wyniku NTP, wynosiła dla przypadkowo dobranej populacji dzieci chorych na AZS od 28,8 do 55% [21, 22], a dla dzieci chorych na AZS, u których podejrzewano wyprysk kontaktowy, od 55,2 do 64% [24, 25]. Wielu autorów próbuje odpowiedzieć na pytanie, czy alergia kontaktowa jest częstsza u dzieci chorych na AZS w porównaniu z dziećmi wykazującymi objawy wyprysku, jednak bez cech AZS. Z tab. 1. wynika, że częstość występowania alergii kontaktowej jest podobna w obu grupach [20, 22, 25, 26] lub częstsza u dzieci cierpiących na AZS [21, 22].

Niektórzy autorzy wykazują, że ciężkie postacie AZS ograniczają częstość występowania alergii kontaktowej [26]. Uehara przeprowadził NTP u 150 pacjentów chorych na AZS w wieku 14–49 lat, stosując silnie uczulającą substancję dinitrochlorobenzen (DNCB). Wśród pacjentów z ciężkim przebiegiem AZS (powyżej 70% skóry objętej procesem chorobowym) dodatni wynik testu stwierdził w 33% (8/24). U pacjentów z umiarkowanym przebiegiem choroby (10–70% zajętej skóry) 95% (82/86) zareagowało pozytywnie na testy, natomiast wynik testów okazał się dodatni u wszystkich chorych (40/40) z łagodnym przebiegiem AZS (zajęte poniżej 10% powierzchni ciała). W przypadku pozostałych 20 osób z grupy badanej wynik NTP był ujemny, przy czym 18 pacjentów po intensywnym leczeniu i cofnięciu się zmian chorobowych typowych dla AZS zaprezentowało dodatnią reakcję na DNCB. Jedynie u 2 chorych, u których nie udało się opanować procesu chorobowego, testy w dalszym ciągu były ujemne. Z kolei inni autorzy w badaniach przeprowadzonych u dzieci chorych na AZS nie potwierdzają zależności między występowaniem alergicznego wyprysku kontaktowego a nasileniem zmian chorobowych w AZS. Giordano-Labadie wykonał naskórkowe testy płatkowe u 137 dzieci chorych na AZS w wieku poniżej 16. roku życia [27]. W badaniu zastosowano zestaw 16 alergenów. Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy, w zależności od nasilenia zmian chorobowych w przebiegu AZS. Wyodrębniono 14 (10,3%) chorych z ciężkim przebiegiem AZS (SCORAD >50), 65 (47%) chorych z umiarkowanym przebiegiem AZS (SCORAD pomiędzy 25 a 50) oraz 58 (42,7%) chorych z łagodnym przebiegiem atopowego zapalenia skóry (SCORAD <25). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do częstości występowania dodatnich wyników NTP pomiędzy poszczególnymi grupami.

Problem alergii kontaktowej u chorych na AZS poruszyła w pracy doktorskiej Żmudzińska [28] z Katedry i Kliniki Dermatologii UM w Poznaniu. W grupie 30 dorosłych chorych na AZS przynajmniej jeden dodatni wynik NTP uzyskało 9 chorych (30%), z czego w 6 przypadkach stwierdzono alergię poliwalentną. Związki metali, w tym dwuchromian potasu i siarczan niklawy, następnie mieszanina alergenów zapachowych oraz alkohole wietny stanowiły grupę alergenów odpowiedzialnych za wywołanie reakcji alergicznej typu opóźnionego w badanej populacji

chorych. Uzyskane wyniki w dużej mierze zgadzają się z wynikami innych publikacji dotyczących częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne substancje u dzieci chorych na AZS [19, 24, 27].

Najczęstsze alergeny kontaktowe powodujące uczulenie u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

Spośród badań przeprowadzonych do tej pory wynika, że dzieci chore na AZS prezentują najczęściej alergię kontaktową na siarczan niklawy, chlorek kobaltawy, dwuchromian potasu, mieszaninę zapachową, alkohole wietny i tiomersal. Częstość występowania alergii kontaktowej na poszczególne alergeny u dzieci chorych na AZS przedstawiono w tab. 2. Jedynie w badaniu Giordano-Labadie [27] zaprezentowano, jaka część spośród przebadanych pacjentów prezentujących dodatnie wyniki NTP wykazywała kliniczne objawy alergii. Autor ocenił bardzo wysoko kliniczną istotność wykonanych NTP (na 100%). Po 6 tyg. unikania substancji, na które wg NTP uczulone były dzieci, u wszystkich doszło do statystycznie znaczącej poprawy stanu klinicznego, mierzonej w skali SCORAD. Z kolei inni autorzy określają istotność kliniczną NTP u dzieci na 56,4–93,3% [29].

Siarczan niklawy to najczęstszy alergen kontaktowy uczulający dzieci chore na AZS. Występuje on na pierwszym miejscu we wszystkich trzech przedstawionych poniżej badaniach. Nikiel jest również najczęstszym alergenem uczulającym kontaktowo w globalnej populacji dzieci [15], a także dorosłych [30, 31]. Niklowana biżuteria (kolczyki) jest jedną z głównych przyczyn uczulenia na nikiel, dlatego też alergia na ten metal jest częstsza u dziewczynek niż u chłopców [23, 27]. Z powodu coraz wcześniejszego przebijania uszu może pojawić się nawet w wieku niemowlęcym [32]. Nikiel występuje też np. w metalowych spinkach, guzikach i nitach dżinsowych.

Z najczęstszych alergenów kontaktowych na uwagę zasługuje również tiomersal. Jest to substancja zawierająca rtęć, używana do produkcji kropli do oczu, szczepionek oraz płynu do konserwacji soczewek kontaktowych. Patrizi i wsp. [33] przebadali 5 dzieci chorych na AZS (wiek 7–28 mies.), u których doszło do pojawienia się zmian skórnych po podaniu szczepionek. Wynik NTP był dodatni u wszystkich badanych.

Dzieci chore na AZS są przewlekłe leczone preparatami stosowanymi miejscowo. Z przeprowadzonych do tej pory badań wynika jednak, że alergia kontaktowa na leki stosowane zewnętrznie nie jest częsta. Spośród 71 dzieci z AZS przebadanych przez Fotiego [19] u 18 nie było poprawy lub nastąpiło pogorszenie po zastosowaniu MGKS. Tylko u jednego z nich wynik NTP z alergenami MGKS był dodatni. W badaniu Giordano-Labadie [27] wszystkie wyniki NTP przeprowadzonych z MGKS u dzieci chorych na AZS były ujemne. Alergię kontaktową na leki stosowane miejscowo należy podejrzewać w przypadku braku poprawy po zastosowaniu silnych preparatów przeciwzapal-

nych albo też w przypadku nasilenia się zmian skórnych w miejscu aplikacji leku.

W zakresie alergicznej reakcji kontaktowej na miejscowe leki przeciwzapalne interesujące wydają się ostatnie doniesienia na temat alergii kontaktowej na miejscowo stosowane inhibitory kalcineuryny. Znany jest przypadek 9-letniego chłopca chorego na AZS, u którego doszło do pogorszenia się zmian skórnych w miejscu stosowania 0,1% takrolimusu w maści [34]. U pacjenta wykonano NTP z substancją czynną leku oraz ze składnikami podłoża, a także przeprowadzono próbę prowokacyjną. Badania te wykazały alergię kontaktową na substancję czynną preparatu. Pojawiły się też publikacje dotyczące alergicznego wyprysku kontaktowego u osób dorosłych po zastosowaniu pimekrolimusu. Saita i Brancaccio [35] opisują przypadek, gdzie doszło do nasilenia zmian chorobowych po zastosowaniu pimekrolimusu w postaci kremu. Wykonane testy naskórkowe wykazały uczulenie na substancję czynną, podczas gdy testy ze składnikami podłoża były ujemne. Znane jest też doniesienie o możliwości wystąpienia uczulenia na składniki podłoża preparatu pimekrolimusu [36]. Są to jednak przypadki, które należy traktować jako kazuistykę.

Częstość występowania uczulenia kontaktowego w zależności od wieku wśród dzieci chorych na AZS

Do niedawna uważano, że alergja kontaktowa rozwija się wraz z wiekiem, i że rzadko występuje u dzieci. Uważano, że u dzieci niedojrzały system immunologiczny

w ograniczonym stopniu może reagować na alergeny kontaktowe. Twierdzono też, że dzieci są w niewielkim stopniu narażone na ekspozycję na powszechne alergeny kontaktowe, w tym przede wszystkim na alergeny zawodowe. Współczesne badania wykazują jednak, że alergja kontaktowa wbrew wcześniejszym założeniom nie jest rzadka u dzieci. Spośród 2776 przebadanych pacjentów w wieku od 2 do 89 lat najwięcej przypadków alergii kontaktowej zarejestrowano u osób poniżej 10. roku życia [31].

Do tej pory przeprowadzono niewiele badań na temat rozkładu częstości występowania alergii kontaktowej u dzieci chorych na AZS w poszczególnych grupach wiekowych. Z dwóch publikacji spośród trzech wynika, że alergiczny wyprysk kontaktowy najczęściej pojawia się u dzieci poniżej 3. roku życia [20, 23]. Jedno badanie wskazuje natomiast, że spośród dzieci chorych na AZS alergja kontaktowa występuje częściej powyżej 5. roku życia [27]. Wyniki tych badań przedstawia tab. 3.

Lokalizacja zmian skórnych u dzieci chorych na AZS z alergią kontaktową

Niewiele jest również badań, poruszających problem wpływu alergii kontaktowej u dzieci chorych na AZS na lokalizację zmian skórnych. Temat ten poruszają Giusti i wsp. w badaniu 1098 dzieci w wieku 2–12 lat, z których 431 cierpiało na AZS [37]. Po wykonaniu NTP z siedmioma barwnikami używanymi przy produkcji odzieży dodatni wynik uzyskano u 51 pacjentów. Autorzy porównali następnie lokalizację zmian skórnych w poszczególnych grupach pa-

Tab. 2. Częstość występowania alergii kontaktowej na poszczególne substancje u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

Badanie	Giordano-Labadie i wsp., 1999 r. [27]	Foti i wsp., 2005 r. [19]	Stokute i wsp., 2005 r. [22]
liczba badanych dzieci	114	71	94
wiek	<16. roku życia	5–12 lat	3–17 lat
częstość alergii kontaktowej	43%	14,9%	55%
odsetek dodatnich wyników NTP	siarczan niklu 14,9%, dwuchromian potasu 2,6%, chlorek kobaltu 1,7%, mieszanina substancji zapachowych 4,4%, balsam peruwiański 2,6%, lanolina 4,4%, siarczan neomycyny 2,6%, emollient 2,6%, <i>sesquiterpenes lactons</i> 1,7%, formaldehyd 0,9%, <i>quaternium</i> 15 0,9%, żywica epoksydowa 0,9%, (Cl)-methyl. 0,9%, izotiazolinon 0%, <i>testy opcjonalne</i> : amerchol L-10 1,7%, pozostałe 8,8%	siarczan niklu 5,6%, dwuchromian potasu 2,8%, żywica epoksydowa 2,8%, piwalan tiksokortolu 1,4%, 17-maślan hydrokortyzonu 1,4%, 2-merkaptobenzotiazol 2,8%, lanolina 2,8%, siarczan neomycyny 0%, alkohole wełny 0%, thiuram mix 0%, N-isopropyl-N-phenyl-parafenylenodwuamina 0%, mieszanina substancji zapachowych 0%, balsam peruwiański 0%, mieszanina barwników niebieskich (124/106) 0%, kalafonia 0%, benzokaina 0%, euxyl K400 0%, carba mix 0%, ammoniated mercury 0%, chlorowodorek etylenodwuaminy 0%, (Cl)-methyl. izotiazolinon 0%, dimetylamino-propylamina 0%	siarczan niklu 18,2%, mieszanina substancji zapachowych 11,8 %, dwuchromian potasu 12,8 %, siarczan neomycyny 2,0%, thiuram mix 1,1%, tiomersal 10,8%, parafenylenodwuamina 1,1%, chlorek kobaltu 13,8%, benzokaina 1,1%, formaldehyd 9,4%, kalafonia 6,7%, kliochninol 1,1%, balsam peruwiański 9,8%, alkohole wełny 11,8%, mercapto mix 1,5%, żywica epoksydowa 0,4%, parabeny 1,1%, formaldehyd 1,1%, (Cl)-methyl. izotiazolinon 2,0%, 2-merkaptobenzotiazol 1,1 %, primin 0%, sesquiterpenes lactons 0%

Tab. 3. Rozkład częstości alergii kontaktowej wśród dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry w zależności od wieku

Publikacja	Grupa badana	Odsetek dzieci z przynajmniej jednym dodatnim wynikiem testu płatkowego			
		poniżej 5. roku życia		powyżej 5. roku życia	
Giordano-Labadie i wsp., Francja 1999 [27]	137 badanych w wieku od 4 mies. do 16 lat	38,4%		54,2%	
Seidenari i wsp., Włochy 2005 [23]	404 badanych w wieku od 7 mies. do 12 lat	7 mies.–3 lat	4–8 lat	9–12 lat	
		68,8%*	50,5%	47,4%	
Roul i wsp., Francja 1999 [20]	257 badanych w wieku od 1. roku do 15 lat	poniżej 3. roku życia	3–5 lat	6–10 lat	10–15 lat
		88,7%**	73,4%	51,2%	43,3%

*różnica statystycznie istotna między grupą wiekową poniżej 3. roku życia a pozostałymi grupami

**różnica statystycznie istotna między grupą wiekową poniżej 3. roku życia a pozostałymi grupami

cientów, wydzielając następujące podgrupy – dzieci chore na alergiczny wyprysk kontaktowy, dzieci chore na alergiczny wyprysk kontaktowy i AZS oraz dzieci chore tylko na AZS. Autorzy publikacji nie określili jednak, czy różnice w częstości występowania zmian zapalnych skóry w poszczególnych okolicach ciała pomiędzy wyodrębnionymi grupami były statystycznie istotne. Statystyczną istotność wyników zamieszczonych w oryginalnym badaniu określili autorzy niniejszej pracy, używając do tego celu programu GraphPad InStat 3. Wykazano, że dzieci chore na alergiczny wyprysk kontaktowy, w stosunku do dzieci chorych na alergiczny wyprysk kontaktowy oraz AZS, częściej mają zajęte procesem chorobowym twarz, stopy, pachwiny oraz doły pachowe, natomiast rzadziej zmiany skórne umiejscawiają się u nich w obrębie zgięć łokciowych i kolanowych. Z kolei dzieci chore na alergiczny wyprysk kontaktowy i AZS, w stosunku do dzieci chorych jedynie na AZS, istotnie częściej prezentują zmiany o charakterze wyprysku w obrębie zgięć łokciowych i kolanowych. Twarz, ręce, kończyny górne i kończyny dolne są częściej zajęte u dzieci chorych jedynie na AZS, niż u dzieci chorych zarówno na AZS, jak i alergię kontaktową.

Seidenari pisze o różnym umiejscowieniu zmian zapalnych w obrębie skóry u dzieci w zależności od rodzaju alergenu kontaktowego [23]. W przebadanej grupie 36,6% chorowało na AZS. Zmiany w obrębie twarzy występowały częściej u dzieci uczulonych na propolis, podczas gdy skórę szyi obejmowały zmiany głównie u dzieci uczulonych na metylchloroizotiazolinone i dwuchromian potasu. Zgięcia łokciowe i kolanowe częściej były zajęte u pacjentów uczulonych na nikiel i metylchloroizotiazolinone niż u dzieci uczulonych na neomycynę.

Podsumowanie

Zjawisko alergii kontaktowej obserwowane u chorych na AZS jest zagadnieniem badanym od niedawna. Jedynie nieliczne publikacje poświęcone są występowaniu tego problemu w wieku dziecięcym. Wyniki tych prac po-

szerzają wiedzę na temat współistnienia AZS i alergicznego wyprysku kontaktowego u młodych pacjentów, jednak zdecydowanie nie wyczerpują tego tematu. Zarówno częstość występowania, charakterystyka alergenowa, jak i czynniki predysponujące do rozwoju immunologicznej reakcji typu IV u dzieci oraz u osób dorosłych chorych na AZS wymagają dalszych badań.

Obecnie w Katedrze i Klinice Dermatologii UM w Poznaniu trwają prace mające na celu opracowanie optymalnego zestawu alergenów kontaktowych używanych do diagnostyki alergii kontaktowej u dzieci. Prowadzone są również szeroko zakrojone badania w zakresie występowania zjawiska alergii kontaktowej u dzieci chorych na AZS leczonych w tutejszej Klinice.

Piśmiennictwo

1. Janeway CA. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1989; 54: 1-13.
2. Esche C, Stellato C, Beck LA. Chemokines: key players in innate and adaptive immunity. J Invest Dermatol 2005; 125: 615-28.
3. Szepietowski JC, McKenzie RC, Keohane SG, et al. Atopic and non-atopic react to nickel challenge in a similar way. A study of the cytokine profile in nickel-induced contact dermatitis. Br J Dermatol 1997; 137: 195-200.
4. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 3-21.
5. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major factor predisposing for atopic dermatitis. Nat Genet 2006; 38: 399-400.
6. Michaelsson G. Decreased phagocytic capacity of the neutrophil leucocytes in patients with atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 1973; 53: 279-82.
7. Bos J. Atopic dermatitis – T cells. 19th World Congress of Dermatology, 15-20 June 1997, Sydney; workshop – 13.
8. Mastrandrea F, Minardi A, Coradduzza G, et al. Atopic dermatitis: towards a plausible pathogenetic model. Ital J Allergy Clin Immunol 1998; 8: 503-17.

9. Mastrandrea F. Immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 49-63.
10. Cooper KD. Atopic dermatitis: the basis of management. *Hamilton Island Symposium*, Novartis, 1997; 74.
11. Krutmann J. Atopic dermatitis – cytokines. 19th World Congress of Dermatology, 15-20 June 1997, Sydney; workshop – 13.
12. Novak N, Kruse S, Potreck J, et al. Single nucleotide polymorphisms of the IL-18 gene are associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 828-33.
13. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000; 12: 121-7.
14. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 178-89.
15. Śpiewak R. Alergiczne kontaktozowe zapalenie skóry u dzieci. *Nowa Medycyna* 2001; 8: 23-6.
16. Weston WL, Weston JA. Allergic contact dermatitis in children. *Am J Dis Child* 1984; 138: 932-6.
17. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 523-32.
18. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics* 2000; 105: e3.
19. Foti C, Bonifaci E, Casulli C, et al. Contact allergy to topical corticosteroids in children with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 162-3.
20. Roul S, Ducombs G, Taieb A. Usefulness of the European standard series for patch testing in children. A 3-year single-centre study of 337 patients. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 232-5.
21. Dotterund LK, Falk ES. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren. *Acta Paediatr* 1995; 84: 402-6.
22. Stodkute L, Dubakiene A, Tamodiunas VA. Allergic contact dermatitis and patch testing in children. *Acta Medica Lituanica* 2005; 12: 71-4.
23. Seidenari S, Giusti F, Pepe P, Mantovani L. Contact sensitization in 1094 children undergoing patch testing over a 7-year period. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 1-5.
24. Manzini BM, Motolese A, Donini M, et al. Patch Testing in Infants. *Am J Contact Dermat* 1995; 6: 153-6.
25. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-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.
26. Uehara M, Sawai T. A longitudinal study of contact sensitivity in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1989; 125: 366-8.
27. Giordano-Labadie F, Rance F, Pellegrin F, et al. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 192-5.
28. Żmudzińska M. Analiza reakcji alergicznej typu opóźnionego u chorych na przewlekłe owrzodzenia podudzi. *Rozprawa doktorska*, Poznań 2004
29. Mortz CG, Andersen KE. Allergic contact dermatitis in children and adolescents. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 121-30.
30. Makela L, Lammintausta K, Kalimo K. Contact sensitivity and atopic dermatitis: association with prognosis, a follow-up study in 801 atopic patients. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 76-80.
31. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, et al. Patch testing in children, adults and the elderly: influence of age and sex of sensitization patterns. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 119-23.
32. Cohen P, Cardullo AC, Ruzkowsky AM, DeLeo AV. Allergic contact dermatitis to nickel in children with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1990; 65: 73-9.
33. Patrizi A, Rizzoli L, Vincenzi C, et al. Sensitization to thimerosal in atopic children. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 94-7.
34. Shaw DW, Eichenfield LF, Shainhouse T, Maibach HI. Allergic contact dermatitis from tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 962-5.
35. Saitta P, Brancaccio R. Allergic contact dermatitis to pimecrolimus. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 43-4.
36. Andersen KE, Broesby-Olsen S. Allergic contact dermatitis from oleyl alcohol in Elidel cream. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 354-6.
37. Giusti F, Massone F, Bertoni L, et al. Contact sensitization to disperse dyes in children. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 393-7.