

Received: 2015.02.15
Accepted: 2015.10.30
Published: 2016.02.25

Systemowe kontaktowe zapalenie skóry

Systemic contact dermatitis

Daria Nowak, Krzysztof Gomułka, Paulina Dziemieszonek, Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Systemowe kontaktowe zapalenie skóry (SKZS) to stan zapalny skóry pacjenta po systemowym podaniu haptenu, który wcześniej w kontakcie ze skórą wywołał bezpośrednią kontaktową reakcję alergiczną. Reakcje nadwrażliwości charakterystyczne dla SKZS zachodzą najczęściej po wchłonięciu haptenu z pokarmem lub drogą oddechową. Hapteny występują przede wszystkim w postaci metali i związków chemicznych wchodzących w skład naturalnych żywic, konserwantów, środków zagęszczających produkty spożywcze, substancji zapachowych i leków. Od wielu lat są prowadzone liczne badania nad poznaniem złożonego patomechanizmu SKZS, w którym obserwuje się reakcje nadwrażliwości typu IV opóźnionego i typu I natychmiastowego, czyli odpowiedzi komórkowej i humoralnej układu immunologicznego. Podejrzewa się również udział składników układu dopełniacza. Podstawowe znaczenie w patogenezie SKZS mają limfocyty T pomocnicze (Th) typu Th1 i Th2, limfocyty T cytotoksyczne (Tc), jak również komórki NK, wydzielające wiele prozapalnych cytokin. Ponadto limfocyty T regulatorowe (Treg) odgrywają ważną rolę, ponieważ kontrolują i ograniczają aktywność układu odpornościowego podczas stanu zapalnego. Uwalniają cytokiny supresorowe, a także oddziałują bezpośrednio z komórką docelową dzięki prezentacji na ich powierzchni cząstek immunosupresyjnych. 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.

Słowa kluczowe:

systemowe kontaktowe zapalenie skóry • hapteny • limfocyty T • typy reakcji komórkowej i humoralnej

Summary

Systemic contact dermatitis (SCD) is a skin inflammation occurring in a patient after systemic administration of a hapten, which previously caused an allergic contact skin reaction in the same person. Most frequently, hypersensitivity reactions typical for SCD occur after absorption of haptens with food or inhalation. Haptens occur mainly in the forms of metals and compounds present in natural resins, preservatives, food thickeners, flavorings and medicines. For many years, several studies have been conducted on understanding the pathogenesis of SCD in which both delayed type hypersensitivity (type IV) and immediate type I are observed. Components of the complement system are also suspected to attend there. Helper T cells (Th) (Th1 and Th2), cytotoxic T lymphocytes (Tc), and NK cells play a crucial role in the pathogenesis of SCD. They secrete a number of pro-inflammatory cytokines. In addition, regulatory T cells (Tregs) have an important role. They control and inhibit activity of the immune system during inflammation. Tregs release suppressor cytokines and interact directly with a target cell through presentation of immunosuppressive particles at the cell surface. Diagnostic methods are generally the patch test, oral provocation test, elimination diet and lymphocyte stimulation test. There are many kinds of inflammatory skin reactions caused by systemic haptens' distribution. They are manifested in a variety of clinical phenotypes of the disease.

Keywords:

systemic contact dermatitis • haptens • T cells • cellular and humoral reaction types



Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1195845>

Word count: 3866

Tables: 1

Figures: 1

References: 92

Adres autorki: mgr inż. Daria Nowak, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 66, 50-369 Wrocław; e-mail: daria.k.nowak@gmail.com

Wykaz skrótów: **APC** – komórka prezentująca antygen (antigen presenting cell), **BS** – zespół pawiana (baboon syndrome), **CLA** – antygen limfocytów skórnych (cutaneous lymphocyte antigen), **DTH** – nadwrażliwość typu późnego (delayed-type hypersensitivity), **Foxp3** – czynnik transkrypcyjny FOXP3 (forkhead box p3), **ICAM** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule), **IFN** – interferon, **IL** – interleukina, **IPEX** – zespół immunodysregulacji, poliendokrynopatii, enteropatii, związany z chromosomem X (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome), **LFA** – antygen związany z czynnością limfocytów (lymphocyte function antigen), **LPT** – test proliferacji limfocytów (lymphocyte proliferation test), **LST** – test stymulacji limfocytów (lymphocyte stimulation test), **LTT** – test transformacji limfocytów (lymphocyte transformation test), **MHC** – białka głównego układu zgodności tkankowej (major histocompatibility complex), **NK** – naturalne komórki cytotoksyczne (natural killer T-cells), **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne, **PBMC** – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cell), **SDRIFE** – symetryczna, wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema), **SI** – wskaźnik stymulacji (stimulation index), **SKZS** – systemowe kontaktowe zapalenie skóry, **SSSS** – gronkowcowy zespół oparzonej skóry (staphylococcal scaled skin syndrome), **Tc** – limfocyty T cytotoksyczne, **TCR** – receptor komórek T (T-cell receptor), **Th** – limfocyty T pomocnicze, **Th3** – limfocyty pomocnicze typu 3 (helper T-cells type 3), **TNF** – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor), **Tr1** – limfocyty regulatorowe typu 1 (regulatory T-cells type 1), **Treg** – limfocyty T regulatorowe, **VCAM** – cząsteczka adhezyjna śródbłonna naczyniowego (vascular cell adhesion molecule), **VLA** – bardzo późny antygen aktywacji limfocytów (very late activation antigen).

DEFINICJA I ROZPOZNIANIE SYSTEMOWEGO KONTAKTOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

Systemowe kontaktowe zapalenie skóry (SKZS) występuje w następstwie reakcji uogólnionej wskutek działania alergenów kontaktowych drogą pokarmową lub oddechową (aerozole), które wcześniej w fazie indukcyjnej po kontakcie ze skórą wywołały nadwrażliwość alergiczną w sposób bezpośredni, jak również w mechanizmie alergii krzyżowej [40,58]. SKZS zwykle ujawnia się po dwóch godzinach do dwóch dni po ogólnoustrojowym kontakcie z alergenem i rzadko wywołuje anafilaktyczne objawy systemowe [40].

Następstwem reakcji alergicznej jest 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. Zmiany grudkowo-wysiękowe obejmują często powierzchnie wyprostne okolicy stawów łokciowych i kolanowych, a rumienie w okolicach zgięciowych oraz dystalnych częściach kończyn [90]. Niekiedy obserwuje się pokrzywkę uogólnioną, plamicę krwotoczną lub zmiany podobne do rumienia wielopostaciowego [91]. Wyjątkowo SKZS towarzyszą objawy ogólne w postaci

bólu głowy, poczucia choroby, osłabienia, zaburzeń jelitowych, oddechowych lub zmian o charakterze zapalenia naczyń [29].

SKZS zatem to szerszy aspekt alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, ale we współczesnym nazewnictwie z przyczyn praktycznych zwykle omija się kontekst alergiczny. W praktyce klinicznej rozpoznaje się SKZS u pacjenta z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry, stwierdzonym na podstawie dodatniego testu płatkowego, u którego postępowanie konwencjonalne, polegające na unikaniu kontaktu alergenów ze skórą i leczeniu farmakologicznym nie jest skuteczne, co sugeruje inną, np. pokarmową lub oddechową, drogę dostania się alergenu do organizmu. Najbardziej przekonującym zjawiskiem, przemawiającym za rozpoznaniem SKZS, jest pojawienie się opisanych wyżej objawów na skórze zdrowej, która nie kontaktuje się w danej chwili z alergenem, po spożyciu pokarmu obfitującego w któryś z alergenów, wywołujących SKZS.

DROGI EKSPOZYCJI ALERGENU

Drogi ekspozycji parenteralnej na dany alergen mogą być różnorodne. Obserwuje się reakcje alergiczne

zarówno po dostaniu się antygeny do organizmu drogą pokarmową, oddechową (inhalacje, aerozole), domięśniową, dożylną, doodbytniczą, jak i wchłaniania przezskórnego bądź z materiału implantowanego (protezy), zawierającego różne metale [40]. Obserwuje się różną dystrybucję alergenu, którą należy uwzględnić po systemowym jego podaniu. Veien zauważył, że ilość niklu zawartego w dziennym pożywieniu, która jest transportowana do skóry może zależeć od wielu czynników, m.in. czasu po jego spożyciu, indywidualnych różnic w absorpcji zewnętrznej i wewnętrznej, wpływu innych składników mineralnych w diecie na absorpcję, a także stężenia metalu w wydzielanym pocie, co prowadzi do różnicowanego umiejscowienia i nasilenia zapalenia skóry [84].

Alergeny indukujące reakcje charakterystyczne dla SKZS występują w różnych postaciach: metali, związków chemicznych, żywic, konserwantów, środków zagęszczających produkty spożywcze i substancji zapachowych. Znajdują się powszechnie w naszym środowisku pracy czy gospodarstwie domowym, wchodzą w skład środków czystości, higieny osobistej oraz kosmetyków i mogą wywoływać różnorodne objawy działając w odmienny sposób [40,58].

Związki wywołujące reakcje nadwrażliwości u danego pacjenta zawarte w pokarmach czy lekach mogą spowodować zniesienie wytworzonej wcześniej tolerancji organizmu i nasilać objawy na poprzednio zmienionej chorobowo skórze. Dość charakterystycznym objawem jest pojawienie się zmian wypryskowych w miejscach, które dawno miały kontakt z alergenem użytym do diagnostycznych testów płatkowych [29].

ALERGENY WYWOŁUJĄCE SYSTEMOWE KONTAKTOWE ZAPALENIE SKÓRY

Alergeny o małej masie cząsteczkowej, hapteny, które wywołują SKZS stanowią pewną grupę antygenów o masie cząsteczkowej poniżej 500 Da [62]. Nazywa się je również alergenami niepełnowartościowymi, ponieważ same nie są zdolne do indukowania odpowiedzi immunologicznej organizmu, a dopiero po związaniu z makrocząsteczkami, głównie białkami skóry, tworząc kompleks haptenu-nośnika [46]. Wśród alergenów wywołujących SKZS wyróżnia się metale, m.in. nikiel [35,65], chrom [26], cynk [70], kobalt [8] czy złoto [56], które obficie występują w wielu produktach spożywczych. Podobne znaczenie patogenetyczne mają konserwanty [44], wiele produktów leczniczych [11], a także substancje roślinne i zioła m.in. złocien maruna [61] czy pochodne balsamu peruwiańskiego [72], które również odpowiadają za indukcję reakcji immunologicznych wywołujących zmiany chorobowe skóry. Alergeny najczęściej wywołujące SKZS zostały zebrane w tabeli 1.

Do alergenów wywołujących SKZS należą najczęściej metale, a najbardziej rozpowszechniony w środowisku naturalnym jest nikiel. Opisano wiele przypadków reakcji systemowych, wywołanych przez ten metal [35,65], wykorzystywany w przemyśle do produkcji stali i innych metalowych stopów, z których może być wytwarzana m.in. sztuczna biżuteria. Ponadto znajduje się w wielu produktach spożywczych, szczególnie w ziarnach kakaowca, orzechach, fasoli, soczewicy, szpinaku, soi, suszonych owocach oraz skorupiakach [91].

Nadwrażliwość na nikiel często współistnieje z uczuleniem na kobalt. Metal ten występuje w pokarmach,

Tabela 1. Alergeny najczęściej wywołujące systemowe kontaktowe zapalenie skóry

Leki	Metale (występujące w wodzie, produktach spożywczych, aerozolu)	Dodatki do żywności	Rośliny	
			seskwiterpeny laktonowe	żywice naturalne
Aspiryna	Nikiel	Aspartam	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			Jezówka	



takich jak wątroba wołowa, orzechy brazylijskie, gryka, czekolada, siemię lniane, a także w preparatach ziołowych i homeopatycznych [77]. Wywołuje reakcje alergiczne również po dostaniu się do organizmu drogą oddechową. Systemowe reakcje po wziewnym kontakcie z pyłem kobaltowym zaobserwowano wśród pracowników przemysłu metalurgicznego [91].

Innym metalem wywołującym SKZS jest chrom [26]. Właściwości uczulające wykazują najczęściej jego sole. Są 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 składnikami suplementów diety. Ponadto chrom w postaci metalicznej znajduje się w implantach medycznych [91]. Obecnie większość implantów ortopedycznych jest wykonana ze stopów chromu i kobaltu z małą zawartością niklu [1].

Warto również zwrócić uwagę na cynk, który jest mikroelementem niezbędnym do funkcjonowania m.in. białek regulatorowych, czynników transkrypcyjnych i wielu enzymów, przez co ma znaczący wpływ na metabolizm organizmu. Szczególnie bogate w cynk są migdały, czekolada, sery, ostrygi [71]. Znaczne ilości cynku zawierają niekiedy wypełnienia stosowane w stomatologii, które mogą powodować zarówno alergiczne reakcje miejscowe, jak i systemowe [70]. Należy pamiętać, że cynk mimo wszystko jest metalem bardzo rzadko powodującym nadwrażliwość kontaktową.

Natomiast w przypadku nadwrażliwości na rtęć SKZS częściej rozwija się po ekspozycji na aerozole rtęci, powstające m.in. po uszkodzeniu termometru rtęciowego, niż w przypadku kontaktu z bogatym w rtęć amalgamatem stomatologicznym [91].

Złoto, oprócz tradycyjnego zastosowania jako materiał jubilerski czy stomatologiczny, jest także elementem stentów wewnątrznaczyniowych, co może doprowadzić do SKZS [56,91].

Związki metali oraz ich stopy coraz szerzej są stosowane w medycynie. Aparaty ortodontyczne, protezy stawów, elementy wykorzystywane w kardiologii i chirurgii naczyniowej oraz wkładki wewnątrzmaciczne czy jajowodowe stanowią potencjalne źródło alergenów wywołujących SKZS.

SKZS mogą wywołać również substancje pochodzenia roślinnego, zwłaszcza takie, które zawierają seskwiterpeny laktonowe, jak zioła, przyprawy, środki spożywcze oraz rośliny z rodziny astrowatych, np. rumianek, chryzantema, cykoria, sałaty, jeżówka, podbiał czy mniszek. Rumianek, który stosuje się często w postaci naparu może powodować SKZS, a jego obecność w wielu preparatach do pielęgnacji skóry – alergiczne kontaktowe zapalenie skóry [23,68]. Oczywiście w odniesieniu do

substancji roślinnych możliwa jest także wziewna droga przedostania się czynnika uczulającego do organizmu, jak w przypadku partenium (*Parthenium hysterophorus*) tropikalnej rośliny z rodziny astrowatych, która nadmiernie rozpowszechniła się na terenach Indii. Jest silnie toksyczna z powodu wydzielanych seskwiterpenów, które po zainhalowaniu do dróg oddechowych powodują SKZS np. u rolników [51].

Istnieje też możliwość reakcji krzyżowych. Rośliny z rodziny sumaków (*Toxicodendron pubescens* i *Toxicodendron diversilobum*) są znane z wywoływania kontaktowego zapalenia skóry, czasem o bardzo dramatycznym przebiegu [84]. Urushiol – oleista substancja wydzielana przez te rośliny wykazuje duże podobieństwo do alergenów zawartych w różnorodnych produktach roślinnych, np. skorupkach orzechów nerkowca, skórce owoców mango czy mięszu owoców miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*) [31].

Z kory woniawca peruwiańskiego (*Myroxylon pereirae*) produkowany jest balsam peruwiański, aromatyczna substancja 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. Wobec tak wielu możliwości ekspozycji, bardzo trudno uniknąć narażenia na balsam peruwiański, co oczywiście stwarza duże zagrożenie pojawienia się reakcji z nadwrażliwością z uwzględnieniem SKZS [84].

Podobnie kit pszczeli (propolis), który bywa stosowany zarówno zewnętrznie, jak i doustnie może wywołać systemowe reakcje uczuleniowe skóry [47].

Ponadto w literaturze opisywano liczne przypadki SKZS po przyjęciu leków stosowanych systemowo oraz miejscowo. W celu zapobiegania takim reakcjom należy unikać jednoczesnego stosowania preparatów tego samego leku miejscowo i systemowo. Najczęściej wymienia się szeroko stosowane substancje, takie jak kwas acetylosalicylowy [39], pseudoefedryna [80], hydroksyzyna [9], leki o działaniu przeciwbólowym np. diklofenak [5], kodeina [25], niektóre antybiotyki i leki przeciwgrzybiczne, a wśród nich penicylinę [59], erytromycynę [30], nystatynę [49] oraz witaminę C [54] i B6 [12]). SKZS może być spowodowane przez dawkowe doustnie prednizon [79].

PATOMECHANIZM SYSTEMOWEGO KONTAKTOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

Dokładny patomechanizm SKZS pozostaje wciąż niewyjaśniony, choć od wielu lat trwają intensywne badania nad jego poznaniem. Schorzenie to 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. Reakcje te są niezwykle zróżnicowane, przebiegają zarówno jako procesy humoralne oraz za pośrednictwem komórek, wśród których znaczącą rolę odgrywają różne grupy limfocytów. Niektóre badania sugerują prawdopodobieństwo udziału również typu III reakcji immunologicznej z aktywacją dopełniacza przez kompleksy haptenu-nośnik białkowy (albumina) oraz typu I, natychmiastowego, zależnego od IgE (ryc. 1) [15,29].

Udowodniono, że podanie doustne haptenu powoduje zarówno skórne objawy natychmiastowe w ciągu kilkudziesięciu minut i opóźnione w ciągu kilku dni, co wskazuje na fazowość patomechanizmu SKZS oraz udział w nim kilku typów odpowiedzi immunologicznej [43,79]. Badacze sugerują, że mechanizm immunologiczny zaangażowany przede wszystkim w początkową fazę uwrażliwienia (indukcji) warunkuje występowanie różnorodnych i zmieniających się fenotypów tej choroby.

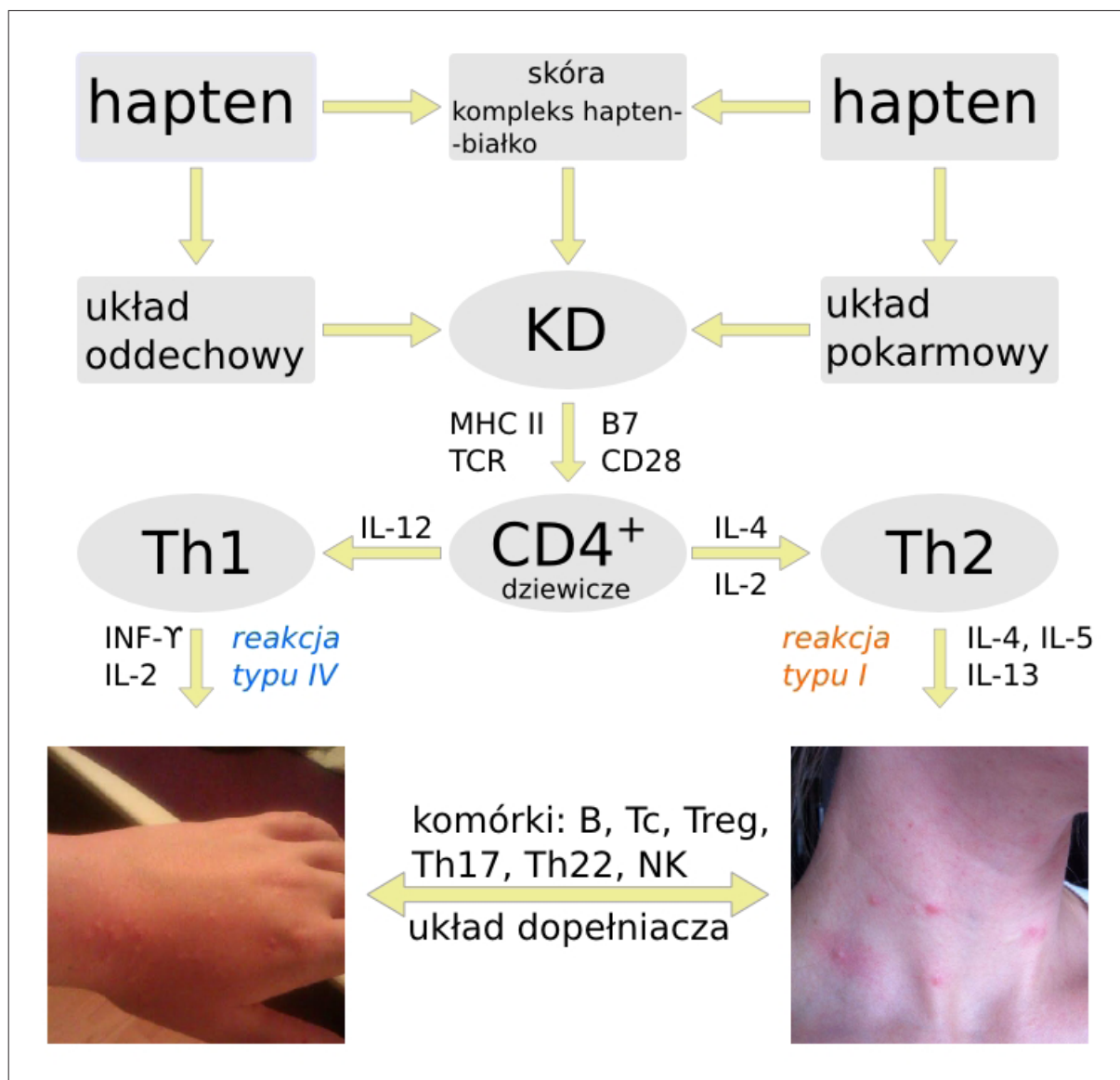
Podstawowe znaczenie efektorowe i regulatorowe w przebiegu kontaktowego uczulenia mają limfocyty T, a zwłaszcza limfocyty pomocnicze (Th) CD4⁺. Swiste haptenu komórki są aktywowane w regionalnych węzłach chłonnych przez komórki prezentujące antygen (APC), głównie przez komórki Langerhansa naskórka, które migrują przez naczynia limfatyczne do węzłów chłonnych i prezentują antygen (w tym przypadku haptenu) limfocytom. Po trwającej 10-14 dni fazy uczulania, limfocyty przechodzą do krwi obwodowej i są ponownie rekrutowane do skóry jako komórki pamięci Th CD4⁺ po reekspozycji na haptenu. Proces, w przebiegu którego znajdują się w układzie krążenia komórki migrują do istotnych miejsc jest określany jako „homing” i opiera się na związaniu cząsteczek adhezyjnych ulegających ekspresji na komórkach śródbłonna z ich ligandami prezentowanymi na powierzchni limfocytów Th. Na komórkach Th ujawnia się tzw. receptor „homingowy”, prawdopodobnie jest to antygen limfocytów skórnych (CLA), który jest ligandem selektyny E ulegającej ekspresji na komórkach śródbłonna skóry. Inne, niezbędne dla „homingu” limfocytów pary cząstek adhezyjnych to cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1) wykazująca interakcje z integrzynami – antygenem związanym z czynnością limfocytów 1 (LFA-1), a także cząsteczką adhezyjną śródbłonna naczyniowego 1 (VCAM-1), wykazującą interakcje z bardzo późnym antygenem aktywacji limfocytów (VLA-4). Dodatkowo wzmacnia się migracja makrofagów i uwalnianie są cytokiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-6, czynnik martwicy nowotworów α (TNF – α). Dowodzi to, że do wywołania alergicznego odczynu zapalnego w czasie SKZS układ immunologiczny dysponuje wieloma mechanizmami, takimi jak toksyczność komórkowa, rekrutacja dodatkowych komórek zapalnych i bezpośredni wpływ uwolnionych cytokin [20,45,75].

Mediowana przez limfocyty T reakcja zapalna charakterystyczna dla fazy efektorowej SKZS pojawia się po około 48-72 godzinach po kolejnej ekspozycji na haptenu, co klinicznie daje obraz późnej reakcji nadwrażliwości typu IV (DTH). Badania na modelach zwierzęcych [69,85,86] ujawniły, iż w przeciwieństwie do typowej reakcji typu DTH, gdzie komórkami efektorowymi są limfocyty Th CD4⁺, w przebiegu SKZS są nimi głównie cytotoksyczne limfocyty T (Tc) CD8⁺, które ulegają aktywacji nawet w wypadku nieobecności limfocytów Th i są mediatorami reakcji nadwrażliwości kontaktowej. Istnieje również potwierdzona eksperymentalnie możliwość wywołania apoptozy komórek Th przez limfocyty Tc podczas kontaktowego uczulenia, co zapewnia dominację tej subpopulacji limfocytów w czasie fazy efektorowej SKZS [52].

Warto podkreślić, iż istotną rolę w patogenezie SKZS odgrywają liczne cytokiny potencjalnie zaangażowane w proliferację i aktywację limfocytów Th1 [14]. Po stymulacji alergenem kontaktowym IL-12, wytwarzana przez APC, wzmacnia reakcję nadwrażliwości przez supresję wytwarzania cytokin o właściwościach regulujących, takich jak IL-4 i IL-10, a także prowadzi do proliferacji limfocytów T w kierunku fenotypu Th1 i promuje ich rozwój nasilając wydzielanie interferonu- γ (IFN- γ) przez limfocyty T [57,66]. IFN- γ wytwarzany jest przez limfocyty Th1, a w nadwrażliwości kontaktowej również przez komórki Tc. Cytokina jest istotnym elementem odpowiedzi zapalnej w przebiegu SKZS, gdyż powoduje indukcję nacieku komórek jednojądrzastych, wzmacnia ekspresję ICAM-1, nasila epidermotropizm komórek, a także indukuje wzrost ekspresji białek głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy I, istotnych w procesie prezentacji antygenów [34,74].

Dotychczas sądzono, iż SKZS jest procesem przebiegającym niezależnie od limfocytów B i przeciwciał, a prezentacja haptenu jest wystarczająca do syntezy cytokin, rekrutacji limfocytów T i rozwoju odpowiedzi zapalnej. Badania oparte na modelach mysich [15,82,83] przeczą jednak temu przekonaniu. Dowiedzono między innymi, że usunięcie z surowicy krwi składnika C5a układu dopełniacza upośledza wytwarzanie nadwrażliwości kontaktowej i zmniejsza chemotaksję leukocytów. Osobniki pozbawione limfocytów B wykazują znacząco mniejszą odpowiedź na haptenu, która ulega normalizacji przez podanie antygenowoswoistych przeciwciał monoklonalnych klasy IgM, transfer limfocytów B lub podanie prawidłowej surowicy. Na ważną rolę populacji komórek B w przebiegu nadwrażliwości kontaktowej wskazuje również to, że podczas aferentnej fazy uczulenia ulegają one aktywacji w ciągu 24 godzin i wytwarzają antygenowoswoiste przeciwciała klasy IgM. Ponadto, w odpowiedzi na haptenu, proliferujące limfocyty B aktywują układ dopełniacza przez składnik C5a, który wzmacnia alergiczny kontaktowy odczyn zapalny przez wiązanie z receptorem na komórkach tucznych i płytkach krwi, co powoduje uwolnienie prozapalnych cytokin (m.in. TNF- α) i rekrutację efektorowych limfocytów T [10,83].





Ryc. 1. Schemat złożonego patomechanizmu systemowego kontaktowego zapalenia skóry. Komórki dendrytyczne (KD) przez immunogeny peptyd związane z cząsteczkami MHC klasy II i cząsteczkami kostymulującymi (B7, CD28) oraz cytokiny przekazują dzięki receptorowi TCR sygnał do komórek CD4⁺ do różnicowania się w kierunku zarówno limfocytów pomocniczych (Th) typu Th1, jak i Th2. Możliwy jest również udział limfocytów T regulatorowych (Treg), pomocniczych: Th17, Th22, cytotoksycznych (Tc), komórek NK oraz układu dopełniacza

Inną grupą limfocytów będących istotnymi składnikami komórkowej odpowiedzi immunologicznej w przebiegu SKZS są limfocyty T NK. Ten podtyp limfocytów nie przechodzi przemian w odpowiedzi na antygen, ale charakteryzuje się ekspresją cząsteczki CD161 oraz obecnością łańcuchów α/β receptora T [53]. Pobudzone limfocyty T NK wydzielają wiele cytokin, np. IL-2, TNF- α , IL-4, IFN- γ , a także mają właściwości cytotoksyczne podobne do komórek T CD8⁺ [3,33]. W przebiegu nadwrażliwości kontaktowej aplikacja haptenu na powłoki skórne powoduje proliferację tych komórek w wątrobie, a także aktywację limfocytów B zachodzącą za pośrednictwem IL-4 wytwarzanej przez komórki NKT [17,18,19].

Istnieją także mechanizmy istotne w kontrolowaniu i ograniczaniu aktywności układu immunologicznego podczas SKZS. Głównym podtypem komórek w nie zaangażowanych są limfocyty T regulatorowe (Treg). Są niejednorodną fenotypowo grupą komórek pełniących ważną rolę w immunologii nowotworów, przeszczepów allogenicznych, zakażeń oraz chorób o podłożu alergicznym [32,41,48]. Wyodrębniono kilka ich subpopulacji, m. in. limfocyty Tr1, limfocyty Th3 czy najlepiej poznane limfocyty o profilu CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺. Komórki Treg hamują proliferację limfocytów efektorowych oraz sekrecję cytokin prozapalnych, co może się odbywać przez uwalnianie cytokin o działaniu supresorowym (np. IL-10, TGF- β) bądź też w wyniku bezpośredniego

oddziaływania z komórką docelową (cell-to-cell) przez prezentację na ich powierzchni cząstek immunosupresyjnych. Badania ostatnich lat wskazują na istotną rolę jaką pełnią limfocyty Treg nie tylko w przebiegu alergii natychmiastowej, ale także w uczuleniu kontaktowym, gdzie ich działanie supresyjne polega przede wszystkim na sekrecji cytokin, zwłaszcza IL-10 [21,67,78,92]. Znaczącą funkcję w patogenezie SKZS pełni zaburzenie czynności komórek Treg. Mutacja genu FoxP3 eliminuje naturalnie występujące limfocyty Treg o profilu CD4⁺CD25⁺, co powoduje występowanie zespołu IPEX charakteryzującego się autoimmunologiczną enteropatią i egzemą [60].

W obrazie klinicznym SKZS dominują opóźnione reakcje nadwrażliwości typu IV skóry, ale mogą się pojawiać także objawy ze strony układu pokarmowego oraz inne zmiany skórne np. pokrzywka. Komórki błony śluzowej wymagają specjalnych warunków do wywołania odpowiedzi immunologicznej na antygen. Hammerschmidt i wsp. wykazali na modelu mysim, że węzły chłonne odprowadzające limfę do skóry w obecności kwasu *trans*-retinowego mogą zachowywać się jak jelitowe kępki Peyera i wytwarzać limfocyty B oraz T, występujące zarówno w jelicie cienkim, jak i w skórze. Jak dotąd nie wyjaśniono warunków pozwalających na wystąpienie tych zjawisk, jednak SKZS, rozwijające się w odpowiedzi na spożywany antygen z założenia musi obejmować zarówno uczulenie skórne, jak i przez błony śluzowe [36]. Ważna może być zatem rola limfocytów w aspekcie powiązań ekspozycji na haptent drogą pokarmową lub przez układ oddechowy, a ujawnieniem się zmian skórnych w przebiegu SKZS. Wiadomo, iż wchłanianie pewnych haptentów z pokarmem (np. cynk, nikiel, kobalt, chrom) lub przez układ oddechowy (np. mieszanki zapachowe, niektóre metale ciężkie) może zaostreć zmiany skórne, a nawet stać się przyczyną ciężkich uogólnionych zapaleń skóry zwykle o charakterze nawrotnym. W literaturze są opisy przypadków pacjentów [70,71,91], u których rozpoznano kontaktowe zapalenie skóry spowodowane powyższymi haptentami, spożywanymi w codziennej diecie, a po wprowadzeniu diety eliminacyjnej wykwitły skórne uległy stopniowej regresji. Przyпуска się, iż w tych przypadkach prezentacja haptentów w drogach oddechowych czy w przewodzie pokarmowym przez komórki immunokompetentne limfocytom Th1 uruchamia kaskadę wydzielania cytokin (m.in. INF- γ , IL-2), a ponadto dochodzi do aktywacji limfocytów Th2, co doprowadza do wysiewu opóźnionych i natychmiastowych zmian skórnych. Udział limfocytów Th2 w patomechanizmie reakcji natychmiastowych w SKZS podkreślają wyniki badań, wskazujące na zależny od dawki wzrost IL-5, markera tej subpopulacji komórek, w surowicy krwi ludzi po doustnej ekspozycji na nikiel [42]. Obserwacje, wynikające z eksperymentów na zwierzętach wykazały wzrost stężenia IgE oraz IL-4 w surowicy myszy uczulanych nikiem, co świadczy o ważnej roli limfocytów Th2 zarówno w systemowych, jak i skórnych objawach SKZS [29].

DIAGNOSTYKA I METODY TERAPII

Naskórkowe testy płatkowe doskonale sprawdzają się w rozpoznaniu alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, są metodą z wyboru i stanowią tzw. „złoty standard” diagnostyczny [4]. 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 rejonach. Testy naskórkowe informują jedynie o występowaniu alergii kontaktowej. Stosunkowo często są obserwowane fałszywie pozytywne lub negatywne reakcje u pacjentów z zapaleniem skóry [91].

Natomiast 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 (nawet erytrodemii) test ten należy przeprowadzać w warunkach szpitalnych. Zawsze konieczne jest rozważenie potencjalnych korzyści do ryzyka związanego z systemowym podaniem haptentu [76,91].

Ponadto w diagnostyce SKZS wykorzystuje się testy *in vitro*, do których należy test stymulacji limfocytów (LST). Jest opisywany także jako test transformacji limfocytów (LTT) lub test proliferacji limfocytów (LPT). LST polega na ocenie odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów aktywowanych antygenem białkowym lub haptentem. Jest wykorzystywany w diagnostyce kontaktowego zapalenia skóry [91], nadwrażliwości na leki [63], a także boreliozy [87]. Wyizolowane limfocyty i monocyty z próbki heparynizowanej krwi pacjenta są umieszczane na płytkach do hodowli komórkowej, następnie dodawany jest badany alergen. Po 5 dniach inkubacji dodaje się znakowaną radioaktywnie ³H-tymidynę i za pomocą scyntylometru dokonuje się pomiaru jej promieniowania. Wynik jest podawany jako wskaźnik stymulacji (SI), czyli stosunek proliferacji komórek z antygenem do tych bez niego [63]. Metoda ma pewną przewagę nad testami płatkowymi oraz doustną prowokacją haptentem, ponieważ nie ma działań niepożądanych dla pacjenta, wobec czego test może być przeprowadzany w sytuacjach, gdy testy *in vivo* są przeciwwskazane [91]. Niestety jest to metoda o małej swoistości, opisywano wiele przypadków fałszywie dodatnich wyników [71]. Wśród badań *in vitro* wyróżnia się również test aktywacji komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) 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 INF- γ czy IL-5. Do próbki krwi pacjenta są dodawane sole metali, np. niklu, kobaltu czy chromu, co prowadzi



do aktywacji PBMC i sekrecji poszczególnych cytokin u osób z nadwrażliwością na hapten. Testy *in vitro* nie są jednak stosowane w rutynowej diagnostyce z powodu niedostatecznej ich optymalizacji. Prowadzone są natomiast intensywne prace nad ich rozwojem, a dotychczasowe doniesienia są bardzo obiecujące [91].

Warto pamiętać, że uzyskane wyniki badań diagnostycznych zawsze należy skorelować z obrazem klinicznym ze względu na częstość występowania wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych czy 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. Jest podstawową metodą terapii SKZS spowodowanego antygenem przyjmowanym drogą pokarmową. W takim przypadku poprawa kondycji skóry jest jednocześnie wiarygodnym potwierdzeniem rozpoznania. Opisywane są przypadki SKZS, w których po zastosowaniu diety eliminacyjnej uzyskano całkowitą regresję zmian skórnych, z możliwością odstąpienia od leczenia farmakologicznego. Sakai i wsp. opisali przypadek kobiety z rozpoznaniem SKZS, wywołanego cynkiem, w którym zastosowano dietę z wyłączeniem produktów bogatych w ten metal (migdałów, czekolady, serów, wątróbki, ostryg), uzyskując całkowitą remisję zmian i odstawienie leczenia farmakologicznego [71].

Natomiast Stuckert i Nedorost zaproponowali stosowanie diety z małą zawartością kobaltu, opartej na badaniach przeprowadzonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych ub.w. Porcjom poszczególnych pokarmów w tej diecie przypisano odpowiednią liczbę punktów: 1, 2, 3, 5 lub 7 oraz wymieniono produkty z dużą zawartością tego metalu (siemię lniane, ciecierzycy, kasza gryczana, czekolada), a także te szczególnie bogate w kobalt, których należy unikać: orzechy brazylijskie, wątróbka wołowa, preparaty ziołowe i homeopatyczne. Pacjenci z SKZS z nadwrażliwością na kobalt nie powinni spożywać więcej niż 12 mg kobaltu na dobę, co odpowiada 12 punktom. Pokarmy nieuwzględnione na liście mogą być przyjmowane bez ograniczeń. Należy zaznaczyć, że dopuszczalna dobową dawką kobaltu jest zależna także od środowiska, w którym mieszka pacjent, czyli zawartości tego metalu w powietrzu, glebie i wodzie. Warto wspomnieć, że proponowana dieta jest jednocześnie uboga w nikiel, co jest bardzo ważne ze względu na częstą koincydencję uczuleń na kobalt i nikiel [77].

RELACJE SYSTEMOWEGO KONTAKTOWEGO ZAPALENIA SKÓRY Z INNYMI CHOROZAMI SKÓRY

W wielu pracach podaje się występowanie wielu odmian reakcji zapalnych skóry, wywołanych mechanizmem systemowego działania haptenu w postaci różnych fenotypów klinicznych choroby. Wśród nich wyróżnia się m.in. zespół pawiana (BS) powstały przede wszystkim

w odpowiedzi na substancje aktywne wielu leków. Już w latach 80 ub.w. zaobserwowano, że ostro odgraniczony rumień w okolicach pośladków i narządów płciowych, jak i obszarów narażonych na zginanie, czasami również z krostami, powstaje po ogólnoustrojowej ekspozycji na hapten, np. drogą pokarmową bądź dożylną. Jako pierwszy BS nazwał i opisał w 1984 r. Andersen i wsp. Przedstawili przypadki występowania tego syndromu po narażeniu na ampicylinę, nikiel oraz rtęć pochodzącą z rozbitego termometru [6].

Objawy te jednak nie są swoiste ani zarezerwowane wyłącznie dla jednej sytuacji klinicznej. BS określa wiele zróżnicowanych przypadków, dlatego Miyahara zaproponował podział tej choroby na cztery typy [55]. Jako klasyczny BS indukowany alergenem kontaktowym określono stan, w którym wyżej opisane zmiany skórne występują po narażeniu systemowym na daną substancję, przy czym musi ono być poprzedzone kontaktowym uczuleniem inicjującym. Klasyczny BS najczęściej wywołany jest przez rtęć, rzadziej nikiel, balsam peruwiański czy sumak jadowity (*Toxicodendron pubescens*). Dla reakcji po podaniu leków zarezerwowano określenie – BS indukowany lekami miejscowymi (topical drug-induced BS) oraz BS indukowany lekami systemowymi (systemic drug-induced BS). Opisane przypadki BS wywołanego miejscowym stosowaniem leków dotyczą niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub miejscowo znieczulających podawanych w okolicy anogenitalnej. Przykłady leków wywołujących BS to stosowane doustnie neomycyna, nystatyna, erytromycyna oraz leki steroidowe, np. hydrokortyzon, prednizolon, metyloprednizolon [55].

Zaproponowane przez Häusermanna określenie SDRIFE opisuje symetryczną, wyspieniową i zgięciową osutkę wywołaną lekiem podanym ogólnoustrojowo, bez towarzyszących objawów systemowych, a w odróżnieniu od BS, bez uprzedniej sensytyzacji danym lekiem. Według klasyfikacji Miyahary SDRIFE można określić jako niekontaktowy alergiczny BS indukowany lekami [38,55]. Do leków wywołujących SDRIFE należą antybiotyki (zwłaszcza β -laktamowe [16,27,37]), NLPZ, np. paracetamol [50], bufeksamac [64], kortykosteroidy [81], jodowe środki kontrastowe [7], przeciwciała monoklonalne [28,73], neuroleptyki [2,88] czy leki przeciwwirusowe jak walacyclovir [24].

Należy pamiętać, że opisywany wyżej rumień okolicy anogenitalnej lub pachwinowej nie musi być związany z żadną z wymienionych sytuacji, a może być spowodowany przez inne czynniki, np. rumień wielopostaciowy. Występuje po przebyciu alergicznego kontaktowego zapalenia skóry indukowanego przez silne alergeny, takie jak *p*-fenylenodiamina, żywica epoksydowa czy toksyna bluszczu. Dokładny patomechanizm nie jest znany, aczkolwiek badania sugerują, że reakcje immunologiczne indukowane są zarówno za pośrednictwem cytotoksycznych limfocytów T, jak i podczas odpowiedzi humoralnej [13,89]. Ponadto kandydoza, róża, wyprze-

nia, pieluszkowe zapalenie skóry czy gronkowcowy zespół oparzonej skóry (SSSS) mogą również dawać podobne objawy [55].

W literaturze można zatem odnaleźć wiele opisów zmian skórnych w przebiegu SKZS. Należy zaznaczyć, że właściwie żaden z nich nie jest swoisty dla rozpoznania, większość przypomina zmiany w przebiegu kontaktowego

zapalenia skóry, ale także i inne schorzenia dermatologiczne, wymagające wnikliwej diagnostyki różnicowej.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują lek. Katarzynie Cieślik za bezcenną pomoc we wstępnym przygotowaniu fragmentów tekstu.

PIŚMIENICTWO

- [1] Afolaranmi G.A., Tettey J., Meek R.M., Grant M.H.: Release of chromium from orthopaedic arthroplasties. *Open Orthop. J.*, 2008; 2: 1-18
- [2] Akay B.N., Sanli H.: Systemic drug related intertriginous and flexural exanthem due to oral risperidone. *Pediatr. Dermatol.*, 2009; 26: 214-216
- [3] Akbari O., Faul J.L., Hoyte E.G., Berry G.J., Wahlström J., Kronenberg M., DeKruyff R.H., Umetsu D.T.: CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1117-1129
- [4] Alikhan A., Maibach H.I.: Allergic contact dermatitis. *Chem. Immunol. Allergy*, 2014; 100: 97-100
- [5] Alonso R., Enrique E., Cisteró A.: Positive patch test to diclofenac in Stevens-Johnson syndrome. *Contact Dermatitis*, 2000; 42: 367
- [6] Andersen K.E., Hjorth N., Menné T.: The baboon syndrome: systemically-induced allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1984; 10: 97-100
- [7] Arnold A.W., Hausermann P., Bach S., Bircher A.J.: Recurrent flexural exanthema (SDRIFE or baboon syndrome) after administration of two different iodinated radio contrast media. *Dermatology*, 2007; 214: 89-93
- [8] Asano Y., Makino T., Norisugi O., Shimizu T.: Occupational cobalt induced systemic contact dermatitis. *Eur. J. Dermatol.*, 2009; 19: 166-167
- [9] Ash S., Scheman A.J.: Systemic contact dermatitis to hydroxyzine. *Am. J. Contact Dermat.*, 1997; 8: 2-5
- [10] Askenase P.W., Szczepanik M., Itakura A., Kiener C., Campos R.A.: Extravascular T-cell recruitment requires initiation begun by $\alpha 14$ +NKT cells and B-1 B cells. *Trends Immunol.*, 2004; 25: 441-449
- [11] Baeck M., Goossens A.: Systemic contact dermatitis to corticosteroids. *Allergy*, 2012; 67: 1580-1585
- [12] Bajaj A.K., Rastogi S., Misra A., Misra K., Bajaj S.: Occupational and systemic contact dermatitis with photosensitivity due to vitamin B6. *Contact Dermatitis*, 2001; 44: 184
- [13] Balato A., Patrucco C., Balato N., Gallo L., Ayala F.: Erythema multiforme-like eruption because of para-phenylenediamine. *Contact Dermatitis*, 2008; 58: 65-66
- [14] Banerjee G., Damodaran A., Devi N., Dharmalingam K., Raman G.: Role of keratinocytes in antigen presentation and polarization of human T lymphocytes. *Scand. J. Immunol.*, 2004; 59: 385-394
- [15] Barrington R., Zhang M., Fischer M., Carroll M.C.: The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol. Rev.*, 2001; 180: 5-15
- [16] Blackmur J.P., Lammy S., Baring D.E.: Baboon syndrome: an unusual complication arising from antibiotic treatment of tonsillitis and review of the literature. *BMJ Case Rep.*, 2013; 28: 2013
- [17] Campos R.A., Szczepanik M., Itakura A., Akahira-Azuma M., Sidobre S., Kronenberg M., Askenase P.W.: Cutaneous immunization rapidly activates liver invariant $\alpha 14$ NKT cells stimulating B-1 B cells to initiate T cell recruitment for elicitation of contact sensitivity. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 1785-1796
- [18] Campos R.A., Szczepanik M., Itakura A., Lisbonne M., Dey N., Leite-de-Moraes M.C., Askenase P.W.: Interleukin-4-dependent innate collaboration between iNKT cells and B-1 B cells controls adaptive contact sensitivity. *Immunology*, 2006; 117: 536-547
- [19] Campos R.A., Szczepanik M., Lisbonne M., Itakura A., Leite-de-Moraes M., Askenase P.W.: Invariant NKT cells rapidly activated via immunization with diverse contact antigens collaborate in vitro with B-1 cells initiate contact sensitivity. *J. Immunol.*, 2006; 177: 3686-3694
- [20] Cavani A.: Immune regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis and contact sensitization. *Chem. Immunol. Allergy*, 2008; 94: 93-100
- [21] Cavani A., Nasorri F., Ottaviani C., Sebastiani S., De Pittà O., Girolomoni G.: Human CD25+ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. *J. Immunol.*, 2003; 171: 5760-5768
- [22] Cho E., Lee J.D., Cho S.H.: Systemic contact dermatitis from propolis ingestion. *Ann. Dermatol.*, 2011; 23: 85-88
- [23] Cusack C., Buckley C.: Compositae dermatitis in herbal medicine enthusiasts. *Contact Dermatitis*, 2005; 53: 120-121
- [24] Daito J., Hanada K., Katoh N., Katoh S., Sakamoto K., Asai J., Takenaka H., Kishimoto S.: Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema caused by valacyclovir. *Dermatology*, 2009; 218: 60-62
- [25] de Groot A.C., Conemans J.: Allergic urticarial rash from oral codeine. *Contact Dermatitis*, 1986; 14: 209-214
- [26] de Marchi S., Cecchin E., De Marchi S.U.: Systemic allergic dermatitis resulting from oral administration of chromium with a food supplement. *Contact Dermatitis*, 2014; 70: 123-125
- [27] Dogru M., Ozmen S., Giniş T., Duman H., Bostancı I.: Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (baboon syndrome) induced by amoxicillin-clavulanate. *Pediatr. Dermatol.*, 2012; 29: 770-771
- [28] Elmariah S.B., Cheung W., Wang N., Kamino H., Pomeranz M.K.: Systemic drug related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *Dermatol. Online J.*, 2009; 15: 3
- [29] Fabbro S., Zirwas M.: Systemic contact dermatitis to foods: nickel, BOP and more. *Curr. Allergy Asthma Reports*, 2014; 14: 463
- [30] Fernandez Redondo V., Casas L., Taboada M., Toribio J.: Systemic contact dermatitis from erythromycin. *Contact Dermatitis*, 1994; 30: 311
- [31] Fisher A., Fowler J.: Fisher's Contact Dermatitis Pmph USA Ltd Series, PMPH-USA, 2008
- [32] Foley S.C., Préfontaine D., D'Antoni M., Hamid Q.: Images in allergy and immunology: Regulatory T cells in allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 120: 482-486
- [33] Gober M.D., Gaspari A.A.: Allergic contact dermatitis. *W: Der-*



- matologic Immunity. Nickloff B.J., Nestle F.O. (red.). *Curr. Dir. Autoimmun.* Basel, Karger, 2008; 10: 1-26
- [34] Gorbachev A.V., Dilulio N.A., Fairchild R.L.: IL-12 augments CD8+ T cell development for contact hypersensitivity responses and circumvents anti-CD154 antibody-mediated inhibition. *J. Immunol.*, 2001; 167: 156-162
- [35] Grieco T., Faina V., Alei L., Dies L., Milana M., Calvieri S.: Systemic contact dermatitis (SCD) due to dietary nickel. *Clin. Ter.*, 2012; 163: e127-e128
- [36] Hammerschmidt S.I., Friedrichsen M., Boelter J., Lyszkiewicz M., Kremmer E., Pabst O., Förster R.: Retinoic acid induces homing of protective T and B cells to the gut after subcutaneous immunization in mice. *J. Clin. Invest.*, 2011; 121: 3051-3061
- [37] Handisurya A., Stingl G., Wöhrl S.: SDRIFE (baboon syndrome) induced by penicillin. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009; 34: 355-357
- [38] Häusermann P., Harr T., Bircher A.J.: Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome. *Contact Dermatitis.*, 2004; 51: 297-310
- [39] Hindson C.: Contact eczema from methyl salicylate reproducer by oral aspirin/acetosalicylic acid. *Contact Dermatitis*, 1977; 3: 348-349
- [40] Jacob S.E., Zapolanski T.: Systemic contact dermatitis. *Dermatitis*, 2008; 19: 9-15
- [41] Jagła M., Cichoń-Jarosz E.: Limfocyty regulatorowe. *Alergia Astma Immunologia*, 2007; 12: 22-29
- [42] Jensen C.S., Lisby S., Larsen J.K., Veien N.K., Menné T.: Characterization of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel-sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. *Contact Dermatitis*, 2004; 50: 31-38
- [43] Jensen C.S., Menné T., Johansen J.D.: Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis*, 2006; 54: 79-86
- [44] Kaur-Knudsen D., Menné T., Christina Carlsen B.: Systemic allergic dermatitis following airborne exposure to 1,2-benzisothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis*, 2012; 67: 310-312
- [45] Kieć-Świerczyńska M.: Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. *Patomechanizm. Alergia*, 2009; 1: 33-37
- [46] Kindt T.J., Goldsby R.A., Osborne B.A., Kuby J.: *Kuby Immunology*. W.H. Freeman, 2007
- [47] Komericki P., Kranke B.: Maculopapular exanthem from propolis: case report and review of systemic cutaneous and non-cutaneous reactions. *Contact Dermatitis*, 2009; 61: 353-355
- [48] Lan R.Y., Ansari A.A., Lian Z.X., Gershwin M.E.: Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2005; 4: 351-363
- [49] Lechner T., Grytzmann B., Baurle G.: Hamatogenes allergische Kontaktexzem nach oraler Gabe von Nystatin. *Mykosen*, 1987; 30: 142-146
- [50] Lugović-Mihić L., Duvančić T., Vučić M., Situm M., Kolić M., Mihić J.: SDRIFE (baboon syndrome) due to paracetamol: case report. *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 2013; 21: 113-117
- [51] Mahajan V.K., Sharm N.L., Sharma R.C.: Pathenium dermatitis: is it a systemic contact dermatitis or an airborne contact dermatitis? *Contact Dermatitis*, 2004; 51: 231-234
- [52] Matrin S.F., Dudda J.C., Delattre V., Bachtanian E., Leicht C., Burger B., Weltzien H.U., Simon J.C.: Fas-mediated inhibition of CD4+ T cell priming results in dominance of type 1 CD8+ T cells in the immune response to the contact sensitizer trinitrophenyl. *J. Immunol.*, 2004; 173: 3178-3185
- [53] Mercer J.C., Ragin M.J., August A.: Natural killer T cells: rapid responders controlling immunity and disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2005; 37: 1337-1343
- [54] Metz J., Hundertmark U., Pevny I.: Vitamin C allergy of delayed type. *Contact Dermatitis*, 1980; 6: 172-174
- [55] Miyahara A., Kawashima H., Okubo Y., Hoshika A.: A new proposal for a clinical-oriented sub classification of baboon syndrome and a review of baboon syndrome. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2011; 29: 150-160
- [56] Möller H.: Contact allergy to gold as a model for clinical-experimental research. *Contact Dermatitis*, 2010; 62: 193-200
- [57] Neis M.M., Peters B., Dreuw A., Wenzel J., Bieber T., Mauch C., Krieg T., Stanzel S., Heinrich P.C., Merk H.F., Bosio A., Baron J.M., Hermanns H.M.: Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-3 in atopic and allergic contact dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 118: 930-937
- [58] Nijhawan R.I., Molenda M., Zirwas M.J., Jacob S.E.: Systemic contact dermatitis. *Dermatol. Clin.*, 2009; J27: 355-364
- [59] Panhans-Gross A., Gall H.I., Peter R.U.: Baboon syndrome after oral penicillin. *Contact Dermatitis*, 1999; 41: 362-353
- [60] Passerini L., Di Nunzio S., Gregori S., Gambineri E., Cecconi M., Seidel M.G., Cazzola G., Perroni L., Tommasini A., Vignola S., Guidi L., Roncarolo M.G., Bacchetta R.: Functional type 1 regulatory T cells develop regardless of FOXP3 mutations in patients with IPEX syndrome. *Eur. J. Immunol.*, 2011; 41: 1120-1131
- [61] Paulsen E., Christensen L.P., Fretté X.C., Andersen K.E.: Patch test reactivity to feverfew-containing creams in feverfew-allergic patients. *Contact Dermatitis*, 2010; 63: 146-150
- [62] Peiser M.: Role of Th17 cells in skin inflammation of allergic contact dermatitis. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013; 2013: 261037
- [63] Pichler W.J., Tilch J.: The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*, 2004; 59: 809-820
- [64] Proske S., Uter W., Schnuch A., Hartschuh W.: Severe allergic contact dermatitis with generalized spread due to bufexamac presenting as the „baboon“ syndrome. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2003; 128: 545-547
- [65] Ricciardi L., Arena A., Arena E., Zambito M., Ingrassia A., Valenti G., Loschiavo G., D'Angelo A., Saitta S.: Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergy units. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2014; 27: 131-136
- [66] Riemann H., Schwarz A., Grabbe S., Aragane Y., Luger T.A., Wysocka M., Kubin M., Trinchieri G., Schwarz T.: Neutralization of IL-12 in vivo prevents induction of contact hypersensitivity and induces hapten-specific tolerance. *J. Immunol.*, 1996; 156: 1799-1803
- [67] Ring S., Schäfer S.C., Mahnke K., Lehr H.A., Enk A.H.: CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions by blocking influx of effector T cells into inflamed tissue. *Eur. J. Immunol.*, 2006; 36: 2981-2992
- [68] Rycroft R.J.: Recurrent facial dermatitis from chamomile tea. *Contact Dermatitis*, 2003; 48: 229
- [69] Saint-Mezard P., Chavagnac C., Vocanson M., Kehren J., Rozières A., Bosset S., Ionescu M., Dubois B., Kaiserlian D., Nicolas J.F., Bérard F.: Deficient contact hypersensitivity reaction in CD4⁻ mice is because of impaired hapten-specific CD8⁺ T cell functions. *J. Invest. Dermatol.*, 2005; 124: 562-569
- [70] Saito N., Yamane N., Matsumura W., Fujita Y., Inokuma D., Kuroshima S., Hamasaka K., Shimizu H.: Generalized exacerbation of systemic allergic dermatitis due to zinc patch test and dental treatments. *Contact Dermatitis*, 2010; 62: 372-373
- [71] Sakai T., Hatano Y., Fujiwara S.: Systemic contact dermatitis due to zinc successfully treated with a zinc-restricted diet: a case report. *Allergol. Int.*, 2013; 62: 265-267
- [72] Salam T.N., Fowler J.F.Jr.: Balsam-related systemic contact dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001; 45: 377-381

- [73] Sans V., Jouary T., Hubiche T., Smith D., Milpied B., Taieb A.: Baboon syndrome induced by cetuximab. *Arch. Dermatol.*, 2008; 144: 272-274
- [74] Saulnier M., Huang S., Aguet M., Ryffel B.: Role of interferon- γ in contact hypersensitivity assessed in interferon- γ receptor-deficient mice. *Toxicology*, 1995; 102: 301-312
- [75] Seiffert I., Granstein R.D.: Neuroendocrine regulation of skin dendritic cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2006; 1088: 195-206
- [76] Śpiewak R.: Alergia kontaktowa – diagnostyka i postępowanie. *Alergia Astma Immunologia*, 2007; 12: 109-127
- [77] Stuckert J., Nedorost S.: Low-cobalt diet for dyshidrotic eczema patients. *Contact Dermatitis*, 2008; 59: 361-365
- [78] Taams L., Palmer D., Akbar A., Robinson D.S., Brown Z., Hawrylowicz C.M.: Regulatory T cells in human disease and their potential for therapeutic manipulation. *Immunology*, 2006; 118: 1-9
- [79] Thyssen J.P., Maibach H.I.: Drug-elicited systemic allergic (contact) dermatitis – update and possible pathomechanisms. *Contact Dermatitis*, 2008; 59: 195-202
- [80] Tomb R., Lepoittevin J.P., Espinassouze F., Heid E., Foussereau J.: Systemic contact dermatitis from pseudoephedrine. *Contact Dermatitis*, 1991; 24: 86-88
- [81] Treudler R., Simon J.C.: Symmetric, drug-related, intertriginous, and flexural exanthema in a patient with polyvalent intolerance to corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 118: 965-967
- [82] Tsuji R.F., Kawikova I., Ramabhadran R., Akahira-Azuma M., Taub D., Hugli T.E., Gerard C., Askenase P.W.: Early local generation of C5a initiates the elicitation of contact sensitivity by leading to early T cell recruitment. *J. Immunol.*, 2000; 165: 1588-1598
- [83] Tsuji R.F., Szczepanik M., Kawikova I., Paliwal V., Campos R.A., Itakura A., Akahira-Azuma M., Baumgarth N., Herzenberg L.A., Askenase P.W.: B-cell-dependent T cell responses: IgM antibodies are required to elicit contact sensitivity. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 1277-1290
- [84] Veien N.K.: Ingested food in systemic allergic contact dermatitis. *Clin. Dermatol.*, 1997; 15: 547-555
- [85] Vocanson M., Hennino A., Chavagnac C., Saint-Mezard P., Dubois B., Kaiserlian D., Nicolas J.F.: Contribution of CD4+ and CD8+ T-cells in contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2005; 1: 75-86
- [86] Vocanson M., Hennino A., Cluzel-Tailhardat M., Saint-Mezard P., Benetiere J., Chavagnac C., Berard F., Kaiserlian D., Nicolas J.: Cd8+ T cells are effector cells of contact dermatitis to common skin allergens in mice. *J. Invest. Dermatol.*, 2006; 126: 815-820
- [87] von Baehr V., Doebis C., Volk H.D., von Baehr R.: The lymphocyte transformation test for borrelia detects active lyme borreliosis and verifies effective antibiotic treatment. *Open Neurol. J.*, 2012; 6: 104-112
- [88] Watanabe T., Yamada N., Yoshida Y., Yamamoto O.: A case of symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema induced by loflazepate ethyl. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2010; 24: 357-358
- [89] Wiedemeyer K., Enk A., Jappe U.: Erythema multiforme following allergic contact dermatitis: case report and literature review. *Acta Derm. Venereol.*, 2007; 87: 559-561
- [90] 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
- [91] Yoshihisa Y., Shimizu T.: Metal allergy and systemic contact dermatitis: an overview. *Dermatol. Res. Pract.*, 2012; 2012: 749561
- [92] Zu Y., Li C., Zheng Y.J., Deng J.K., Fu X.L.: The role of CD4+CD25+ regulatory cells in the pathogenesis of asthma in children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006; 86: 35-38

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

