



## **Etiology and diagnostics of allergic contact dermatitis. Literature overview**

**Gintarė Jonikaitė<sup>1</sup>, Augustina Kraujutaitytė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.*

### **Abstract**

Allergic contact dermatitis is a delayed hypersensitivity reaction in which a foreign substance comes into contact with the skin; skin changes occur after reexposure to the substance. Every day we are surrounded by many potential contact allergens: widely used cosmetics, jewelery, fragrances, preservatives, chemicals, plants and more. Contact allergy is common, affecting 27% of the general population in Europe and most often to nickel. Prevalence in different regions of the world is different and changes due to cultural variations, industrial progress. This disease significantly worsens the quality of life and work activity, especially when face and hands are affected. When diagnosing the disease, it is very important to evaluate the patient's anamnestic data about his daily activities, the possible allergens he is experiencing in work. The most common clinical manifestations are papules, bullae, erythema, vesicles, infiltration; chronic cases may involve lichen with cracks and fissures. Contact allergy is incurable, so identifying and removing allergens is a major disease control task. Allergen patch tests are used to detect allergens when a patient is suspected of having allergic contact dermatitis. This is the most reliable and safest method of research. Closed patch testing involves the application of allergens under occlusion to the skin of the upper aspect of the back for a period of 2 days. Readings are generally performed at that time, with additional delayed readings. Currently Lithuania uses the European baseline patch test series set of allergens, created by the European Society of Contact Dermatitis, which was supplemented in 2017 and consists of 38 substances.

In this article we reviewed the latest scientific literature on the most common contact allergens that cause allergic contact dermatitis, its prevalence, pathogenesis and diagnosis of a chronic hypersensitivity reaction.

**Keywords:** allergic contact dermatitis; contact allergy; allergen patch test.

# Alerginio kontaktinio dermatito etiologija ir diagnostikos principai. Literatūros apžvalga

Gintarė Jonikaitė<sup>1</sup>, Augustina Kraujutaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Medicinos akademija. Medicinos fakultetas

## Santrauka

Alerginis kontaktinis dermatitas yra viena dažniausių kreipimosi į dermatologą priežasčių. Jis pasireiškia dėl lėtosios padidėjusio jautrumo reakcijos cheminėms medžiagoms po kartotinio šių medžiagų sąlyčio su oda. Nuo specifinio alergeno priklausomas įsijautrinimas yra būtina sąlyga alerginio kontaktinio dermatito išsivystymui. Kiekvieną dieną mus supa daugybė potencialių kontaktinių alergenų: plačiai naudojamos kosmetikos priemonės, juvelyriniai dirbiniai, kvapiosios medžiagos, konservantai, cheminės medžiagos, augalai ir kita. Dėl kontaktinės alergijos Europoje kenčia net 27% populiacijos, o dažniausiai įsijautrinimas nustatytas nikelio sulfatui. Paplitimas įvairiuose pasaulio regionuose yra skirtingas ir ilgainiui kinta dėl kultūrinių pokyčių, pramonės progreso. Ši liga ženkliai pablogina gyvenimo kokybę, darbinę veiklą, ypač kai yra pažeidžiamas veidas ar rankos. Diagnozuojant ligą labai svarbu įvertinti anamnestinius paciento duomenis apie jo kasdienę veiklą, galimus alergenus, su kuriais susiduria darbinėje veikloje. Vertinant klinikinį pasireiškimą dažniausiai matoma eritema, papulės, pūslelės, infiltracija, o ligai tampant lėtine vystosi lichenifikacija ir įtrūkimai. Kontaktinė alergija yra neišgydoma, todėl nustatyti alergenus ir juos pašalinti yra pagrindinis ligos kontrolės uždavinys. Alergenams nustatyti, kai pacientui įtariamas alerginis kontaktinis dermatitas, yra naudojami alergenų lopo mėginiai. Tai patikimiausias ir saugiausias tyrimo būdas, auksinis standartas, kurio metu tiriamajam asmeniui ant sveikos odos aplikuojamos medžiagos ir vertinama odos reakcija po 48val ir 72val. Šiuo metu Lietuvoje naudojamas Europos standartinis alergenų rinkinys, sudarytas Europos kontaktinio dermatito draugijos, kuris papildytas 2017m. ir sudarytas iš 38 dažniausiai kontaktinę alergiją sukeliančių medžiagų. Šiame straipsnyje apžvelgėme naujausią mokslinę literatūrą apie dažniausius kontaktinius alergenus, kurie sukelia alerginį kontaktinį dermatitą, jo paplitimą, lėtosios padidėjusio jautrumo reakcijos patogenezę bei diagnostiką.

**Raktiniai žodžiai:** alerginis kontaktinis dermatitas; kontaktinė alergija; alergenų lopo testas.

## Įvadas

Įsijautrinimas įvairiomis medžiagomis yra didėjanti problema visame pasaulyje, kuri yra siejama su vis plačiau naudojamomis cheminėmis, kosmetikos, juvelyrikos ir aromatinėmis medžiagomis buityje bei darbe. Kontaktinis dermatitas – tai uždegiminė odos liga, kuri pasireiškia odos paviršiuje dėl tiesioginio kontaktinio alergeno poveikio [1]. Pagal patogenezę jis yra skirstomas į iritacinį ir alerginį. Iritacinis kontaktinis dermatitas išsivysto staiga dėl toksinio medžiagos poveikio ir dažniausiai pasireiškia raudonomis plokštelėmis, kurias lydi skausmas ir niežėjimas, nesukeldamas imuninių reakcijų [2].

Alerginis kontaktinis dermatitas (AKD) pasireiškia dėl IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijos kontaktiniams alergenams, kurie patenka į jau sensibilizuotą organizmą [3]. Šiandien alerginis kontaktinis dermatitas yra liga, kuri blogina gyvenimo kokybę, yra plačiai susijusi su profesija, dėl ko patiriami ir ekonominiai nuostoliai, ypač kai pažeidžiamas veidas, rankos ir nukenčia darbinė veikla. Pagrindinis AKD kontrolės uždavinys yra nustatyti kontaktinį alergeną (KA) ir jį pašalinti, o patikimiausias ir saugiausias tyrimo metodas KA nustatymui yra alergenų lopo mėginiai [4].

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta literatūros analizė ieškant publikacijų anglų kalba tarptautinėse medicininėse duomenų bazėse PubMed, UpToDate, Medline, Sciences direct. Paieškos metu naudoti raktažodžiai: allergic contact dermatitis; contact hypersensitivity; contact allergy; review; patch test. Išnagrinėta 21 mokslinis straipsnis.

## Etiologija ir epidemiologija

Kontaktinė alergija yra plačiai paplitusi ir naujausiais duomenimis net 27% 18 – 74m. Europos gyventojų pasireiškia bent viena teigiama Europos standartinio alergenų rinkinio reakcija [5]. Nustatyta, kad kliniškai reikšmingai moterys kontaktiniams alergenams įsijautrina dažniau nei vyrai [6]. Literatūroje aprašytų naujausių tyrimų duomenimis dažniausias alergenai yra nikelio sulfatas, o įsijautrinimas jam siekia 14,5 %, todėl 1994m. Europos

Sąjunga apribojo jo naudojimą [7]. 3 kartus retesnis kontaktinis alergenai yra tiomersalis, kuris sukelia alergiją 5% Europos populiacijos. 2,2 % pasireiškia kontaktinė alergija kobalto chloridui. Kiti retesni kontaktiniai alergenai yra šie: aromatų mišinys II ir I atitinkamai 1,9 % ir 1,8 %, hidroksimetilpentilcikloheksenkarboksialdehidai (HICC) 1,4 %, kuris plačiai naudojamas dezodorantų gamyboje, paratertbutilfenolio formaldehido derva 1,3 % ir plaukų dažų sudėtyje esantis parafenilendiaminas (PPD) 1 % [8, 9, 10, 11]. Dažniausiai alergija nustatoma metalams, kiek rečiau konservantams, aromatinėms medžiagoms ir gumos chemikalams [12].

## Patogenezė

Alerginis kontaktinis dermatitas prasideda tada, kai organizmas, kuriame jau yra susidarę specifiniai antikūnai prieš tam tikrą antigeną, kartotinais susiduria su tuo pačiu antigenu [13]. Dar vadinamas lėtąja (IV tipo) padidėjusio jautrumo arba uždelstąja reakcija, kuri susideda iš dviejų fazių: įsijautrinimo ir efektorinės.

Įsijautrinimo, kitaip indukcijos, fazė atsiranda pirmą kartą haptenui kontaktuojant su oda [14]. Kontaktiniai alergenai dėl savo mažos molekulinės masės ir tirpumo riebaluose lengvai prasiskverbia pro epidermio raginį sluoksnį ir gilesniuose sluoksniuose reaguoja su epidermio baltymais [15]. Haptenui yra nevisaverčiai alergenai, kurie vieni patys nesukelia alerginės reakcijos, o jiems susijungus su baltymais antigeną pristatančios molekulės MHC I ir MHC II šiuos kompleksus nuneša į limfmazgius T limfocitams, kurie proliferuoja ir diferencijuojasi į specifinius CD8+ ir CD4+ T limfocitus. Vėliau pastarieji migruoja iš limfmazgių į kraują ir ten cirkuliuoja. Ši fazė dažniausiai yra besimptomė ir dažniausiai trunka 10 – 15 dienų [16].

Efektorinė fazė prasideda, kai tas pats haptenas pakartotinai kontaktuoja su oda. Alergenai specifiniai T limfocitai, susijungę su alergenais, gamina ir išskiria didelius kiekius citokinų, sukeliančių uždegimą. Uždegimo mediatorių gamyba ir infiltrato formavimasis trunka kelias paras [17].

## Diagnostika

AKD diagnozuojamas išsamiai įvertinus paciento anamnezę, klinikinius požymius bei Vertinant anamnezę svarbu demografiniai rodikliai (amžius, lytis, rasė); šeimninė, asmeninė medicininė, darbinė anamnezė; sportas/hobis; asmeninė higiena ir vartojamos kosmetikos priemonės; nešiojami juvelyriniai dirbiniai bei tatuiruotės [18].

Klinikinio pasireiškimo vertinimas susideda iš dermatito lokalizacijos bei pažeidimo morfologijos nustatymo. Ūmiai AKD eigai būdinga eritema, infiltracija, papulės, pūslelės, pūslės, šlapiavimas, šašai, niežėjimas. Simptomams užsitęsęs ilgiau vystosi lichenifikacija ir įtrūkimai [19].

Įsijautrinimo kontaktiniams alergenams diagnostikos „auksinis standartas“ yra alergenų lopo testai. Tai tam tikrų cheminių medžiagų aplikacija tiriamajam asmeniui ant sveikos odos skirta

nustatyti, vieną ar kelias teste esančias medžiagas, sukeliančias lėtąją padidėjusio jautrumo reakciją [20]. Nuo 2017m. Lietuvoje atliekamas Europos standartinis alergenų lopo mėginys su 38 alergenais ( jų sąrašas pateiktas 1 lentelėje).

Ant medicininio pleistro įtaisytos aliumininės kameros pripildomos skysto pavidalo alergenų medžiagos. Pleistrai fiksuojami tiriamajam ant

atlikus įsijautrinimo kontaktiniams alergenams paiešką lopo mėginiais [1]. sausos odos nugaros viršuje. Šios srities oda neturi būti pažeista dermatito, spuogų, pigmentinių apgamų, kitų odos ligų, randų ar tatuiruočių. Odos įsijautrinimas kontaktiniams alergenams įvertinamas gydytojo dermatovenerologo po 48 ir 72 valandų. Testas laikomas teigiamu, jei kontakto vietoje pasirodo silpnai (+), stipriai (++) arba labai stipriai (+++) teigiama odos reakcija. Rezultatas laikomas neigiamu, jei nustatyta abejotina (?+), neigiamas (-) ar iritacinė (IR) odos reakcija [ 5; 21]. Vertinimo simboliai pagal odos reakcijas:

1. Silpnai teigiama (+): eritema, odos infiltracija (sukietėjimas) ar papulės.
2. Stipriai teigiama (++) : eritema, odos infiltracija, papulės ir pūslelės.
3. Labai stipriai teigiama (+++) : ryški eritema, odos infiltracija ir susiliejančios pūslelės.
4. Abejotina (?+) : blanki eritema (odos paraudimas).
5. Neigiamas (-) : nepakitusi oda.
6. Iritacinė reakcija (IR) : petechijos, pustulės, folikulinės eriteminės papulės (rausvos papulės apie plaukų maišelių angas), pūslės ir odos nekrozė su silpna infiltracija.

<b>Medžiaga</b>		<b>Koncentracija ir tirpiklis</b>
Europos pagrindinio rinkinio alergenai		
1.	Kalio dichromatas	0,5 % vaz.
2.	Neomicino sulfatas	20,0 % vaz.
3.	Tiuramų mišinys	1,0 % vaz.
4.	Aromatų mišinys II	14,0 % vaz.
5.	Kobalto chloridas	1,0 % vaz.
6.	Parafenilendiaminas	1,0 % vaz.
7.	Benzokainas	5,0 % vaz.
8.	Formaldehidas	1,0 % aq.
9.	Kanifolija	20,0 % vaz.
10.	Kliokvinolis	5,0 % vaz.
11.	Peru balzamas	25,0 % vaz.
12.	N-izopropil-N'-fenil-parafenilendiaminas	0,1% vaz.

13.	Vilnos alkoholiai (lanolinas)	30,0 % vaz.
14.	Epoksidinė derva	1,0 % vaz.
15.	Merkapto mišinys	1,0 % vaz.
16.	Budesonidas	0,01 % vaz.
17.	Parabenu mišinys	16,0 % vaz.
18.	Paratertbutilfenolio formaldehido derva	1,0 % vaz.
19.	Aromatų mišinys	8,0 % vaz.
20.	Kvaterniumas-15	1,0 % vaz.
21.	Nikelio sulfatas	5,0 % vaz.
22.	(Chlor)-metilzotiazolinai MCI/MI	0,01 % aq.
23.	Merkaptobenzotiazolas MBT	2,0 % vaz.
24.	Seskviterpenlaktonų mišinys	0,1% vaz.
25.	Tiksokortolio pivalatas	1,0 % vaz.
26.	Metildibromoglutaronitrilas	0,3 % vaz.
27.	Hydroksimetilpentilcikloheksenkarboksaldehidas	5,0 % vaz.
28.	Priminas	0,01 % vaz.
29.	Diazolidinilo šlapalas	2,0 % vaz.
30.	Imidazolidinilo šlapalas	2,0 % vaz.
31.	Metilizotiazolinas	0,02 % aq.
32.	Bronopolis	0,25 % vaz.
33.	Propolis	10,0 % vaz.
34.	Paladžio chloridas	2,0 % vaz.
35.	Sandalmedžio aliejus	2,0 % vaz.
36.	Cananga odorata aliejus	2,0 % vaz.
37.	Jazminų aliejus	2,0 % vaz.
38.	Oksiduotas limonenas	0,3 % vaz.

*Santrumpos: vaz. – vazelinas, aq. – vanduo.*

***1 lentelė. Medžiagos, įeinančios į Europos standartinį alergenų lopo testą.***

**Literatūros šaltiniai**

1. Fonacier L, Sher J. Allergic contact dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014;113(1):9-12.
2. Clark SC, Zirwas MJ. Management of occupational dermatitis. *Dermatol Clin*. 2009;27:365e383.
3. Saint-Mezard P, Krasteva M, Chavagnac C, et al. Afferent and efferent phases of allergic Contact Dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD. *J Invest Dermatol*. 2003;120:641-647.
4. Tan C, Rasool S, Johnston G. Contact dermatitis: Allergic and irritant. *Clinics in Dermatology*. 2014;32(1):116-124.
5. Uter W, Werfel T, White I, Johansen J. Contact Allergy: A Review of Current Problems from a Clinical Perspective. *International*

*Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(6):1108.

6. Lagrelius, M.; Wahlgren, C.-F.; Matura, M.; Kull, I.; Lidén, C. High prevalence of contact allergy in

adolescence: Results from the population-based BAMSE birth cohort. *Contact Dermat*. 2016, 74, 44–51.

7. Diepgen T, Ofenloch R, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads P et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *British Journal of Dermatology*. 2015;174(2):319-329.

8. Coenraads PJ, Diepgen T, Smit J. Epidemiology. In: *Contact Dermatitis* (Rycroft RJG, Menn\_e T, Frosch PF, Lepoittevin JP, eds), 5th edn. Berlin: Springer, 2011; 193–211.

9. Naldi L, Cazzaniga S, Gonc\_alo M et al. Prevalence of self-reported skin complaints and avoidance of common daily life consumer

products in selected European regions. *JAMA Dermatol* 2014; 150:154–63.

10. Rossi M, Coenraads P-J, Diepgen T et al. Design and feasibility of an international study assessing the prevalence of contact allergy to fragrances in the general population: the European Dermato Epidemiology Network Fragrance Study. *Dermatology* 2010; 221:267–75.

11. Schnuch A, Geier J, Uter W. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40 000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 1997; 37:200–9.

12. Johansen, J.D.; Aalto-Korte, K.; Agner, T.; Andersen, K.E.; Bircher, A.; Bruze, M.; Cannavó, A.; Giménez-Arnau, A.; Gonçalo, M.; Goossens, A.; et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing—Recommendations on best practice. *Contact Dermat.* 2015, 73, 195–221.

13. Mowad C, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016;74(6):1029-1040.

14. Gittler JK, Kreuger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:300-313.

15. Senschal J, Clark RA, Gehad A, Baecher-Allen CM, Kupper TS. Human epidermal Langerhans cells maintain immune homeostasis in skin by activating skin resident regulatory T cells. *Immunity.* 2012;36:873-884.

16. Stary G, Klein I, Bauer W, et al. Glucocorticosteroids modify Langerhans cells to produce TGF- $\beta$  and expand regulatory T cells. *J Immunol.* 2011;186:103-112.

17. Schwarz A, Navid F, Sparwasser T, Cluasen BE, Schwarz T. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> exerts similar immunosuppressive effects as UVR but is dispensable for local UVR-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol.* 2012;132:2762-2769.

18. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T. The epidemiology of hand eczema in the general population: prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2010;62:75e87.

19. Rietschel RL, Fowler JJ Jr. *Fisher's Contact Dermatitis.* 6th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2008.

20. Lachapelle J, Maibach HI. Patch testing methodology: In: *Patch Testing and Prick Testing*; Springer; 2012, p. 35–77.

21. Lachapelle J, Maibach HI. *Patch Testing and Prick Testing.* 2<sup>nd</sup> ed. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2009.