

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Contact dermatitis: etiology, pathophysiology, clinical features and diagnostics

Ernesta Pranskaitytė¹, Laura Malinauskienė¹

¹ *Clinic of Chest Diseases, Immunology and Allergology, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. Contact dermatitis (CD) is a common skin disease with an increasing prevalence. It is a non-infectious skin inflammation that occurs after contact with an allergen or irritant. Based on pathophysiological mechanism, CD is divided into allergic CD (ACD) and irritant CD (ICD). ACD and ICD can co-exist due to the use of both the allergens and irritants, which leads to impaired skin barrier and promotes the development of CD. CD usually manifests as erythema, oedema, papules, pustules, and itchy skin. CD is diagnosed from a medical history, symptoms, and by performing patch testing. Dermatitis can be prevented by identifying and avoiding CD causing substances.

Aim: to review an aetiology, risk factors, pathophysiology, diagnostics, clinical features of CD, ACD and ICD comorbidity.

Methods: the review of literature was conducted using „PubMed“ and „UpToDate“ databases, using the keywords "Contact dermatitis", "Allergic contact dermatitis", "Contact allergy", "Irritant contact dermatitis", "Irritants", "Allergens".

Keywords: contact dermatitis, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, allergens, irritants.

Kontaktinis dermatitas: etiologija, patofiziologija, klinikiniai požymiai ir diagnostika

Ernesta Pranskaitytė¹, Laura Malinauskienė¹

1 Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Kontaktinis dermatitas (KD) – dažna odos liga, kurios paplitimas didėja. Tai neinfekcinis odos uždegimas, atsirandantis po kontakto su alergenu ar dirginančia medžiaga, pagal atsiradimo mechanizmą skirstomas į alerginį KD (AKD) ir iritacinį KD (IKD). Galimas ir AKD bei IKD komorbidiškumas, kurį lemia tiek alergenų, tiek odą dirginančių medžiagų naudojimas, lemiantis barjerinės odos funkcijos sutrikdymą bei per įvairius mechanizmus paskatinantis AKD išsivystymą. KD pasireiškia odos paraudimu, edema, papulėmis, pūslelėmis, būdingas odos niežėjimas. KD diagnozuojamas iš anamnezės, klinikos ir atliekant odos lopo mėginius. Nustačius KD sukeliančias medžiagas ir jų vengiant, dermatito galima išvengti.

Tikslas: KD etiologijos, rizikos veiksnių, patofiziologijos, diagnostikos, klinikos bei AKD ir IKD komorbidiškumo literatūros šaltinių analizė.

Metodai: literatūros apžvalga atlikta naudojantis „PubMed“ ir „UpToDate“ duomenų bazėmis, paieškos metu buvo naudoti raktažodžiai „Contact dermatitis“, „Allergic contact dermatitis“, „Contact allergy“, „Irritant contact dermatitis“, „Irritants“, „Allergens“.

Raktažodžiai: kontaktinis dermatitas, alerginis kontaktinis dermatitas, iritacinis kontaktinis dermatitas, alergenai, dirginančios medžiagos.

Įvadas

Kontaktinis dermatitas (KD) – tai neinfekcinis odos uždegimas, pasireiškiantis paraudimu ir edema po kontakto su alergenu ar dirginančia medžiaga. KD pagal trukmę skirstomas į ūmų ir lėtinį, pagal patofiziologinį mechanizmą – į alerginį KD (AKD) ir iritacinį KD (IKD). Tiek AKD, tiek IKD sergamumo rodikliai didėja, o plaštakų KD yra vienas dažniausiai diagnozuojamų profesinių susirgimų [1].

Manoma, jog apie penktadalis žmonių yra įsijautrinę bent vienam kontaktiniam alergenui, tuo tarpu dirginančių medžiagų sukeltas dermatitas yra dar dažnesnis [2]. Įvairių tyrimų duomenimis, AKD ir IKD komorbidiškumas sudaro apie 6,4 – 15,2% KD atvejų [3, 4]. KD yra susirgimas, sukiamas išorinių veiksnių, todėl tinkamai jį diagnozavus, nustačius ligą sukeliančius faktorius ir juos pašalinus, galima jo

išvengti arba sumažinti pasireiškimo dažnį. Šiame straipsnyje aptarsime KD etiologiją, patofiziologiją, diagnostiką ir kliniką.

Etiologija

KD pasireikšti būtinas kontaktas su išoriniu veiksniumi, galinčiu inicijuoti odos uždegimą. AKD išsivysto po kontakto su alergenu, kuriam organizmas anksčiau įsijautrino. Alergenai įprastai yra metalų jonai arba mažos molekulinės masės medžiagos, haptentai, nevisaverčiai antigenai, kurie jungiasi su didesnės molekulinės masės baltymais. Dažniausiai AKD sukeliantys alergenai Europoje – nikelis, kvapiosios medžiagos, kobaltas ir metilchlorozotiazolinonas/ metilizotiazolinonas [5].

IKD sukelia medžiagos, dėl įvairių savo savybių galinčios dirginti odą. Tai įvairūs surfaktantai, tirpikliai, skalbikliai, muilai, rūgštys ar bazės. Kasdienėje aplinkoje dažniausiai sutinkamos neretai sutinkama įvairių haptentų (pavyzdžiui, metalų arba kvapiųjų medžiagų) ir dirginančių medžiagų – įvairių ploviklių, muilų, detergentų – kombinacija. Tai muilai, veido, kūno prausikliai, šampūnai, dantų pasta, indų plovikliai, buitinė chemija ir kt. Jau 1956 metais iškelta mintis, jog dirginančios medžiagos, naudojamos kartu su alergenais, gali sustiprinti odos reakcijas. Atliktame tyrime tiriamiesiems, alergiškiems nikeliui ar chromui, buvo užklijuoti odos lopo testai su šiais alergenais bei su alergenais,

dirginančios medžiagos yra įvairūs anijoniniai surfaktantai. Tai riebiųjų rūgščių druskos, naudojamos muiluose, bei sintetiniai surfaktantai, tokie kaip alkilfosfatai, alkilsulfosukcinatai ar alkilsulfatai, pavyzdžiui, natrio laurilsulfatas [6]. Surfaktantai geba sumažinti odos paviršiaus įtempimą bei pašalinti nešvarumus juos emulsifikuodami. Anijoniniai surfaktantai yra stipriai odą dirginančios medžiagos, galinčios sukelti odos eritemą, uždegimą ir iritacinę kontaktinę dermatitą [7]. Itin didelę IKD riziką patiria kirpėjai, medikai, dirbantieji su aršiomis medžiagomis [8-10]. Rizika šioms profesijoms didelė ne tik dėl dirginančių medžiagų, bet ir dėl ilgo kontakto su drėgme arba dažno (daugiau nei 20 kartų per parą) rankų plovimo [3].

AKD ir IKD komorbidiškumą lemia tai, kad pacientai namų ir darbo aplinkoje sąveikauja tiek su alergenais, tiek su dirginančiomis medžiagomis. Buityje

ištirpdytais natrio laurilsulfate, gautos stipresnės odos reakcijos su natrio laurilsulfatu [11]. Odą dirginančios medžiagos, veikdamos kartu su alergenais, gali ne tik sustiprinti odos reakciją, bet ir indukuoti AKD – tyrime, atliktame su natrio laurilsulfatu ir konservantu metildibromo gliutaronitrilu, alerginė reakcija tiriamiesiems, kartu naudojant dirginančią medžiagą, išprovokuota prie mažesnių alergeno koncentracijų [12].

Patofiziologija

AKD lemianti lėtoji padidėjusio jautrumo reakcija susideda iš dviejų fazių – įsijautrinimo ir efektorinės. Įsijautrinimo fazės metu antigenas, patekęs ant odos, praeina epidermį ir susijungia su baltymais, esančiais dermoje. Dermoje esančios antigeną pateikiančios (Langerhanso arba dendritinės) ląstelės susijungia su hapteno-baltymo kompleksu per pagrindinio audinių suderinamumo kompleksą (angl. *major histocompatibility complex*, MHC) molekules ir migruoja į artimiausią limfmazgį, kuriame per audinių suderinamumo kompleksą II receptoriais pateikia antigeną T naiviesiems limfocitams. Antigeną pateikianti ląstelė, prisijungusi prie naiviųjų T limfocitų, išskiria citokinus, tokius kaip interleukinas 12 (IL-12), aktyvuojančius naivaus T limfocito brendimą. Aktyvuotas naivusis T limfocitas proliferuoja ir diferencijuojasi į haptenui specifiskus CD8⁺ ir CD4⁺ T limfocitus. Šios ląstelės migruoja į kontakto su antigenu/haptenu vietą, aktyvuoja makrofagus ir išskiria citokinus (TNF- α , INF- γ , IL-2, perforinus), sukeldamas dermatitą [13]. CD4⁺ ir CD8⁺ atminties T limfocitai išlieka odoje ilgą laiką, todėl po pakartotinio kontakto su antigenu (efektorinės fazės metu) odos uždegimas pasireiškia greičiau [14]. CD4⁺ atminties T limfocitai išskiria IL-2 ir INF- γ , aktyvuodami neutrofilus, bazofilus ir eozinofilus išskirti uždegimo mediatorius. CD8⁺ citotoksiniai T limfocitai sunaikina su antigenu kontaktavusias audinių ląsteles, o aktyvuoti makrofagai išskiria jas lizuojančius fermentus.

Pagrindiniai IKD patogenezės skirtumai – jam pasireikšti nereikalinga įsijautrinimo fazė, o procese nedalyvauja atminties limfocitai [15].

IKD atsiradimą sąlygoja keli veiksniai: filagriną koduojančio geno mutacija, lemianti lengvai pažeidžiamą odos barjerą, odos paviršiaus lipidų ir vandenį sulaukančių molekulių pašalinimas, keratino denaturacija, ląstelių membranų pažeidimas ar tiesioginis dirginančios medžiagos citotoksinis poveikis [16]. Dirginančios medžiagos pažeidžia keratinocitus, kurie išskiria IL-1, IL-8, TNF- α bei aktyvuoja antigeną pateikiančias ir endotelio ląsteles. Į kontakto su dirginančia medžiaga vietą migruoja uždegiminės ląstelės (neutrofilai, limfocitai, makrofagai), o jų išskiriami citokinai bei chemokinai sukelia keratinocitų nekrozę [17].

Nors patofiziologiniai AKD ir IKD mechanizmai skiriasi, yra atrasta sąsajų, kurios paaiškina, kaip alergenai ir dirginančios medžiagos, veikdamos kartu, gali sukelti stipresnę odos reakciją. Visų pirma, AKD patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka pažeistas odos barjeras, o odą dirginančios medžiagos, sukeldamos IKD, gali 1) pašalinti *stratum corneum* apsauginį lipidų sluoksnį; 2) padidinti transepiderminį vandens netekimą; 3) jungtis su baltymais bei sukelti odoje esančio keratino denaturaciją [18, 19]. Visi šie mechanizmai gali pažeisti odos barjerą, jis tampa pralaidesnis įvairioms molekulėms, tarp jų – ir haptenums. Dirginančių medžiagų sukeltas dermatitas gali paskatinti AKD išsivystymą, kadangi uždegimo metu yra aktyvuojamos antigeną pateikiančios ląstelės, išskiriami uždegiminiai citokinai, aktyvuojamas „pavojaus signalas“, kuris būtinas tam, kad įvyktų įsijautrinimas alergenui [20]. Be to, daugelis haptenuų gali veikti ir kaip dirginančios medžiagos, aktyvuodami įgimto imuniteto ląsteles (pavyzdžiui, neutrofilus) ir sukeldami uždegimą [21]. AKD ir IKD komorbidiškumą

gali nulemti ir genetiniai veiksniai – filagrino geno mutacija dažniau nustatyta žmonėms, kuriems diagnozuotas tiek AKD, tiek IKD [22]. Filagrinas yra raginio odos sluoksnio struktūrinis baltymas, kurio mutacijos gali lemti keratinizacijos sutrikimą ir pažeistą odos barjerą [23].

Diagnostika ir klinika

KD diagnozuojamas iš anamnezės, klinikos ir atliekant odos lopo mėginius. AKD diagnozei svarbu išsiaiškinti galimą kontaktą su alergenais. Paciento klausama apie jo profesiją, darbo priemones (metalus, kljus, dažus ir kt.), naudojamas higienos ir grožio priemones (šampūnus, kremus, kvepalus, plaukų dažus ir kt.), vietiskai naudojamus vaistus, kitas naudojamas priemones. Būtina išsiaiškinti, ar pacientui anksčiau atlikti odos lopo mėginiai ir ar buvo nustatytas įsijautrinimas tam tikriems alergenams. Jei pacientas serga atopiniu dermatitu, svarbu atkreipti dėmesį į paciento vartojamus vietinio poveikio vaistus, pavyzdžiui, kortikosteroidus, kadangi atopiniu dermatitu sergantiesiems dažniau nustatomas įsijautrinimas jiems [24]. Pagal paciento pateiktą informaciją yra parenkamos medžiagos, su kuriomis toliau bus atliekami odos lopo mėginiai. Renkant anamnezę, būtina išsiaiškinti, ar pacientas pastebėjo sąryšį su naudota medžiaga ir bėrimo atsiradimu. Įprastai bėrimas po kontakto su alergenu atsiranda ne anksčiau kaip po 24-48 valandų [25].

Įtariant IKD, paciento klausama apie naudojamas priemones, pavyzdžiui, aršius ploviklius, tirpiklius, muilus, rūgštis, šarmus ir kt., apie darbo pobūdį – rizika išsivystyti IKD padidėja, jei rankos ilgai (daugiau nei dvi valandas per parą) kontaktuoja su vandeniu arba išlieka drėgnos po pirštinių, taip pat jei yra plaunamos dažniau nei 20 kartų per parą. Svarbu nustatyti, ar simptomai palengvėja nutraukus kontaktą su tam tikromis medžiagomis arba nebūnant darbe [26]. IKD bėrimas gali atsirasti praėjus keliomis minutėmis ar valandoms po kontakto su dirginančia medžiaga. Renkant anamnezę paciento klausama, ar jis neserga kitomis odos ligomis, pavyzdžiui, atopiniu dermatitu, didinančiu riziką išsivystyti IKD [27].

Apžiūros radiniai esant AKD priklauso nuo to, ar procesas ūmus, ar lėtinis. Ūmiam AKD būdinga eritema ar odos edema, įprastai bėrimo vietą niežti. Vėliau gali būti stebimos papulės, pūslelės, šlapiavimas. AKD pereinant į lėtinę fazę, bėrimo vieta gali pleiskanoti, atsiranda lichenifikacija, niežulys tampa ne toks išreikštas. Dažniausiai AKD bėrimas yra neryškių ribų, gali išplisti ir už kontakto su alergenu ribų.

IKD bėrimai įprastai neniežtintys arba niežulys nėra intensyvus, pacientas gali jausti deginimo jausmą, skausmą. Ūmiam IKD būdinga eritema, edema, odos šlapiavimas. Vėliau gali atsirasti odos įtrūkimai, deskvamacija. I lentelėje pateikti pagrindiniai AKD ir IKD klinikos skirtumai.

1 Lentelė. AKD ir IKD klinikinis pasireiškimas

	Alerginis kontaktinis dermatitas	Iritacinis kontaktinis dermatitas
Sukeliančios medžiagos	Metalai, kvapiosios medžiagos, kosmetikos priemonės, vaistai, odontologinės medžiagos, tekstilės dažai	Surfaktantai, tirpikliai, skalbikliai, muilai, vanduo, rūgštys, bazės
Bėrimo pradžia	24-72 valandos po kontakto	Kelios minutės-valandos po kontakto
Simptomai	Niežulys bėrimo vietoje	Deginimas, dilgčiojimas, niežulys, skausmas
Bėrimo morfologija	Eritema, edema, papulės, vezikulės, pūslės, deskvamacija, hiperpigmentacija, lichenifikacija	Eritema, edema, odos įtrūkimai, deskvamacija
Bėrimo išplitimas	Įprastai bėrimas atsiranda kontakto su alergenu vietoje, tačiau gali išplisti	Bėrimas atitinka kontakto su dirginančia medžiaga ribas, neplinta

Įtariant AKD yra atliekami odos lopo mėginiai. Tyrimas gali būti atliekamas su Europos standartine serija, su specializuotomis alergenų serijomis (kosmetikos, odontologinių medžiagų ir kt.), ar/ir su paciento naudojamomis priemonėmis, vaistais. Rinkinys ar rinkiniai parenkami pagal paciento anamnezę, kontaktinius alergenus namų ir darbo aplinkoje. Mėginiai su alergenais šulinėliuose užklijuojami ant paciento nugaros, nuklijuojami po 48 valandų. Reakcija vertinama po 48, 72-96 valandų ir 7 parų. Odos lopo mėginiai gali patvirtinti AKD, jei nustatoma reakcija yra kliniškai reikšminga, tačiau nebūtinai atmesti IKD diagnozę – AKD ir IKD neretai persidengia, kadangi pacientai buityje ar darbe turi kontaktą tiek su alergenais, tiek su dirginančiomis medžiagomis, o kai kurie alergenai didelėmis koncentracijomis gali dirginti [28, 29]. Nustačius

įsijautrinimą alergenai ar alergenams, įvertinama, ar reakcijos yra kliniškai reikšmingos; pacientui suteikiama informacija, kokiuose produktuose galima rasti šių alergenų bei kaip jų išvengti.

Siekiant diagnozuoti AKD ir IKD komorbidiškumą, būtina nustatyti veiksnius anamnezėje, tinkančius abiem susirgimams, kliniškai reikšmingą įsijautrinimą alergenai/alergenams, nustatytą odos lopo mėginiais, kliniškai reikšmingą kontaktą su dirginančiomis medžiagomis ir ilgalaikį kontaktą su drėgme ir/ar dažną (daugiau nei 20 kartų per parą) rankų plovimą [3]. Dažniausiai abiejų rūšių dermatitas tuo pačiu metu pasireiškia plaštakų srityje, ant pirštų ar pirštų galiukų. AKD ir IKD komorbidiškumo sunkumas vertinant pagal rankų egzemos sunkumo indeksą (angl. *Hand eczema severity index, HECSI*) nebūtinai turi būti didesnis, nei esant tik AKD [4].

Išvados

KD yra susirgimas, paliečiantis nemažą dalį žmonių, jo dažnis didėja. Tiek AKD, tiek IKD išsivysto po kontakto su dermatitą sukeliančiu veiksniumi esant pažeistam odos barjerui, tačiau IKD patogenezėje nėra AKD būtinos įsijautrinimo fazės. Klinikinis KD pasireiškimas – eritema, edema, niežulys bėrimo vietoje. Įtariant KD, jį diagnozuoti padeda detali anamnezė, bėrimo įvertinimas ir odos lopo mėginiai su alergenais. Vienas svarbiausių tikslų yra diferencijuoti AKD ir IKD bei nustatyti, kokie veiksniai – alergenai ir/ar dirginančios medžiagos – sukelia dermatitą. Svarbu nepamiršti, jog galimas AKD ir IKD komorbidiškumas, kurį lemia alergenų ir dirginančių medžiagų naudojimas kartu.

Literatūra

1. Pacheco KA. Occupational dermatitis: How to identify the exposures, make the diagnosis, and treat the disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Jun;120(6):583-591.
2. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2019 Feb;80(2):77-85.
3. Schwensen JF, Menné T, Johansen JD. The combined diagnosis of allergic and irritant contact dermatitis in a retrospective cohort of 1000 consecutive patients with occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2014 Dec;71(6):356-63.
4. Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Bruynzeel DP, Frosch P, Gonçalves M, Goossens A, Le Coz CJ, Rustemeyer T, White IR, Agner T; European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. *Br J Dermatol.* 2009 Feb;160(2):353-8.
5. Oosterhaven JAF, Uter W, Aberer W, et al. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): Contact allergies in relation to body sites in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2019;80(5):263-272.
6. Seweryn A. Interactions between surfactants and the skin - Theory and practice. *Adv Colloid Interface Sci.* 2018 Jun;256:242-255.
7. Effendy I, Maibach HI. Surfactants and experimental irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1995 Oct;33(4):217-25.
8. Steengaard SS, Bregnhøj A, Johansen JD. Hand eczema among hairdressing apprentices in Denmark following a nationwide prospective intervention programme: 6-year follow-up. *Contact Dermatitis.* 2016 Jul;75(1):32-40.
9. Erdem Y, Altunay IK, Aksu Çerman A, Inal S, Ugurer E, Sivaz O, Kaya HE, Gulsunay IE, Sekerlisoy G, Vural O, Özkaya E. The risk of hand eczema in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: Do we need specific attention or prevention strategies? *Contact Dermatitis.* 2020 Nov;83(5):422-423.
10. Hamnerius N, Svedman C, Bergendorff O, Björk J, Bruze M, Pontén A. Wet work exposure and hand eczema among healthcare workers: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2018 Feb;178(2):452-461.

11. Kvorning SA, Svendsen IB. A synthetic detergent as a provocative agent in patch tests. *J Invest Dermatol.* 1956 May;26(5):421-6.
12. Pedersen LK, Haslund P, Johansen JD, Held E, Vølund A, Agner T. Influence of a detergent on skin response to methyl dibromo glutaronitrile in sensitized individuals. *Contact Dermatitis.* 2004 Jan;50(1):1-5.
13. Silvestre MC, Sato MN, Reis VMSD. Innate immunity and effector and regulatory mechanisms involved in allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2018 Mar;93(2):242-250.
14. Gamradt P, Laoubi L, Nosbaum A, Mutez V, Lenief V, Grande S, Redoulès D, Schmitt AM, Nicolas JF, Vocanson M. Inhibitory checkpoint receptors control CD8⁺ resident memory T cells to prevent skin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jun;143(6):2147-2157.e9.
15. Ale IS, Maibach HI. Irritant contact dermatitis. *Rev Environ Health.* 2014;29(3):195-206.
16. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee P. McKee's pathology of the skin. 5th Ed. 2020. pp. 201-240.
17. Dhingra N, Gulati N, Guttman-Yassky E. Mechanisms of contact sensitization offer insights into the role of barrier defects vs. intrinsic immune abnormalities as drivers of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2013 Oct;133(10):2311-2314.
18. Ananthapadmanabhan KP, Mukherjee S, Chandar P. Stratum corneum fatty acids: their critical role in preserving barrier integrity during cleansing. *Int J Cosmet Sci.* 2013 Aug;35(4):337-45.
19. Yanase K, Hatta I. Disruption of human stratum corneum lipid structure by sodium dodecyl sulphate. *Int J Cosmet Sci.* 2018 Feb;40(1):44-49.
20. McFadden JP, Basketter DA. Contact allergy, irritancy and 'danger'. *Contact Dermatitis.* 2000 Mar;42(3):123-7.
21. Weber FC, Németh T, Csepregi JZ, et al. Neutrophils are required for both the sensitization and elicitation phase of contact hypersensitivity. *J Exp Med.* 2015;212(1):15-22.
22. Molin S, Vollmer S, Weiss EH, Ruzicka T, Prinz JC. Filaggrin mutations may confer susceptibility to chronic hand eczema characterized by combined allergic and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009 Oct;161(4):801-7.
23. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:1-7.
24. Teo Y, McFadden JP, White IR, Lynch M, Banerjee P. Allergic contact dermatitis in atopic individuals: Results of a 30-year retrospective study. *Contact Dermatitis.* 2019 Dec;81(6):409-416.
25. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihić L. Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. *Acta Clin Croat.* 2018;57(4):713-720.
26. Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant Contact Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Feb;56(1):99-109.
27. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15-26.

28. De Rentiis AMA, Pink M, Verma N, Schmitz-Spanke S. Assessment of the different skin sensitization potentials of irritants and allergens as single substances and in combination using the KeratinoSens assay. *Contact Dermatitis*. 2021 May;84(5):317-325.
29. McLelland J, Shuster S, Matthews JNS. 'Irritants' Increase the Response to an Allergen in Allergic Contact Dermatitis. *Arch Dermatol*. 1991;127(7):1016-1019.