

Alergia kontaktowa u osób w podeszłym wieku

Anna Balato, MD, PhD, Nicola Balato, MD, Luisa Di Constanzo, MD, Fabio Ayala, MD

Department of
Dermatology, University
of Naples Federico II,
via S. Pansini n. 5, 80131,
Neapol, Włochy

Autor korespondujący:
Anna Balato;
e-mail: annabalato@
yahoo.it

Clinics in Dermatology
(2011) 29; 24–30

Dermatologia po
Dyplomie 2012;3(4):16-24

STRESZCZENIE

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia i alergiczne jest przyczyną 6-10% wszystkich konsultacji dermatologicznych. Liczba chorych zwiększa się co generuje wysokie koszty leczenia. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest reakcją zapalną, w rozwoju której pośredniczą limfocyty T, i występuje u predysponowanych osób jako wynik ekspozycji środowiskowej na alergeny. Ze względu na zjawisko immunosenescencji wraz ze starzeniem się organizmu zmienia się częstość i typ alergii kontaktowej. Na całym świecie populacja się starzeje. W tym artykule przeprowadzono przegląd podstawowych wyników opublikowanych badań epidemiologicznych dotyczących alergii kontaktowej w populacji osób w podeszłym wieku. We wszystkich analizowanych badaniach testy płatkowe zostały przeprowadzone u osób z problemami skórnymi, prawdopodobnie związanymi z kontaktowym zapaleniem skóry. Częstość występowania kontaktowego zapalenia skóry u osób w podeszłym wieku waha się od 33 do 64%. Ustalenie najczęstszych alergenów odpowiedzialnych za alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest trudnym zadaniem. Do najpowszechniejszych alergenów należą siarczan niklu, mieszanina zapachowa, diaminodifenylolektan, alkohole lanolinowe, mieszanina parabenów, Euxyl K400, mieszanina chinoliny i balsam peruwiański. Autorzy uważają, że monitorowanie alergenów jest potrzebne do określenia „standardu alergenów dla osób w podeszłym wieku”, który byłby przydatnym dopełnieniem diagnostyki alergii kontaktowej, pomocnym w leczeniu każdego pacjenta.

Wprowadzenie

W ostatnich dekadach w krajach uprzemysłowionych konsekwentnie wzrasta oczekiwana długość życia. W Stanach Zjednoczonych odsetek osób w wieku 65 lat i starszych wzrósł z 4 w 1900 roku do około 12 w roku 2000. W 1900 roku, tylko około 3 milionów Amerykanów osiągnęło wiek 65 lat. Do 2000 roku ich liczba wzrosła do około 35 milionów. Szacuje się, że w 2020 roku ponad 50 milionów Amerykanów – około 17% populacji – osiągnie 65 lat lub więcej.¹ Liczba osób w podeszłym wieku na całym świecie zwiększa się, stąd też zabezpieczenie i standardy opieki zdrowotnej ulegają zmianie.

Patogeneza alergicznego kontaktowego zapalenia skóry

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (allergic contact dermatitis, ACD), jedna z najczęściej występujących chorób skóry, mająca duże znaczenie społeczno-ekonomiczne, jest zapalną reakcją, w rozwoju której pośredniczą limfocyty T (reakcja nadwrażliwości typu opóźnionego) występującą w miejscu ekspozycji na alergen kontaktowy (hapten) u osób uczulonych.² Podobnie jak we wszystkich reakcjach nadwrażliwości typu IV, na patofizjologię ACD składają się dwie odrębne fazy: faza rozwoju nadwrażliwości (uczulenia) i faza wyzwiania reakcji alergicznej, które wydają się zachodzić w innym czasie i miejscu.

Faza uczulenia rozpoczyna się, gdy hapteny penetrują do skóry. Są one opłaszczane i transportowane przez komórki prezentujące antygeny (antigen presenting cell, APC) do drenujących węzłów chłonnych, gdzie na cząsteczkach głównego układu zgodności tkankowej (MHC klasy I i II) dochodzi do prezentacji haptenuwanych peptydów, co prowadzi do pobudzenia swoistych dla haptenuwanych limfocytów T CD8+ i CD4+. Etap rozwoju nadwrażliwości u ludzi trwa 8-15 dni i uważa się, że nie niesie ze sobą żadnych konsekwencji klinicznych.^{2,3} W fazie efektorowej lub fazie wyzwalania reakcji alergicznej obecność nawet jednego swoistego antygenowo limfocytu T w miejscu ponownego wprowadzenia antygeny do skóry wyzwała swoistą antygenowo odpowiedź immunologiczną, mającą na celu usunięcie antygeny za pomocą stanu zapalnego i uszkodzenia tkanek, manifestujących się jako objawy ACD, takie jak rumień, obrzęk, a nawet tworzenie pęcherzy.² Faza eferentna trwa u ludzi 48-72 godzin.

Reakcja zapalna utrzymuje się przez kilka dni i stopniowo zmniejsza się pod wpływem fizjologicznych mechanizmów hamujących.²

W rozwój objawów ACD zaangażowane są nie tylko limfocyty Th1 i Th2 ale także NKT (natural killer T-cell), NK (natural killer) oraz limfocyty B1.³⁻⁵

Na modelach mysich wykazano, że limfocyty Th17 (linia limfocytów T inna niż Th1 i Th2) są kolejnymi komórkami biorącymi udział w wystąpieniu nadwrażliwości kontaktowej (contact hypersensitivity, CHS). Interleukina 17 (IL-17), cytokina wytwarzana przez tę populację komórek została wykryta w ludzkich klonach limfocytów T swoistych dla niklu,⁶ a odpowiedź immunologiczna na alergeny kontaktowe była upośledzona u myszy jej pozbawionych.⁷

Obecnie uważa się, że limfocyty Th1 są głównymi komórkami efektorowymi, podczas gdy limfocyty Th2 mają mniejsze znaczenie w rozwoju ACD/CHS.³ Większość haptenuwanych chemicznych, takich jak dinitrofluorobenzen (DNFB), trinitrochlorobenzen (TNCB) i oksazolony, pobudza odpowiedź Th1, natomiast tylko niektóre, takie jak bezwodnik trimelitowy, prowokują CHS z dominacją Th2.

Scharakteryzowanie nowej linii limfocytów Th17 oraz zbadanie jej znaczenia w rozwoju ACD u ludzi i CHS u myszy pomogły w zdefiniowaniu głównych komórek efektorowych choroby. Swoiste dla niklu klony limfocytów CD4+ wyizolowane od ludzi mogą wytwarzać IL-17, co może nasilać miejscowy stan zapalny w ACD przez rekrutację innych komórek i pobudzenie keratynocytów do wytwarzania cytokin prozapal-

nych.^{3,6} Komórki, które wytwarzają IL-17, są istotnymi składowymi nacieku zapalnego i dlatego mogą być ważne w fazie wyzwalania reakcji alergicznej w przebiegu ACD u ludzi.³

Chociaż w pewnych układach eksperymentalnych limfocyty T CD4+ okazały się pośredniczyć w odpowiedziach typu CHS,^{2,8} to w ostatnich doniesieniach podkreślano główną rolę limfocytów T CD8+ jako komórek pierwotnie efektorowych w rozwoju ACD/CHS.⁹ Natomiast limfocyty T CD4+ odgrywają rolę regulatorową.^{3,10} Obydwie populacje tych limfocytów mają zdolność do wytwarzania IL-17 i są w znacznej liczbie obecne w nacieku.³

Postuluje się, że ACD jest wywoływane przez ekspozycję na haptenuwanych u osób uczulonych, ale dowody kliniczne wskazują na to, że pierwotne ACD może wystąpić u wcześniej nieuczulonych pacjentów. Reakcje te, znane jako pierwotne reakcje alergiczne lub aktywne uczulenie, rozwijają się w ciągu 7-15 dni po kontakcie skóry z silnymi alergenami kontaktowymi, takimi jak CNFB, urushiol czy primina.¹¹⁻¹³ Zmiany wypryskowe są morfologicznie nie do odróżnienia od typowego ACD i charakteryzują się taką samą kinetyką amplifikacji i spontanicznej regresji stanu zapalnego skóry, co sugeruje podobne efektorowe i hamujące mechanizmy zaangażowane w klasyczną i pierwotną odpowiedź typu ACD. Związek między pierwotnym a klasycznym ACD nigdy nie został dokładnie ustalony.²

Immunosenescencja

Uważa się, że układ immunologiczny osób w podeszłym wieku charakteryzuje się zmniejszoną precyzją i skutecznością, co zwiększa podatność na choroby zakaźne i patologiczne reakcje związane z zapaleniem i autoreaktywnością.¹⁴ Immunosenescencja jest terminem stosowanym do opisu zmian w układzie immunologicznym związanych ze starzeniem się ustroju.¹⁵

System odpornościowy jest tradycyjnie pojmowany jako dwa oddzielne, ale współdziałające ze sobą układy: wrodzony i nabyty. Odporność wrodzona jest postrzegana jako podstawowa lub pierwsza odpowiedź immunologiczna, podczas gdy odporność nabyta jako układ bardziej wyspecjalizowany. Immunosenescencja wpływa zarówno na wrodzony, jak i nabyty układ immunologiczny. Starzenie się jest związane z obniżoną czynnością obronną bariery skórno-naskórkowej oraz nabłonkowej płuc i układu pokarmowego. Powoduje to łatwiejszą penetrację patogenów, co stanowi większe

wyzwanie dla starzejącego się wrodzonego układu immunologicznego.¹⁶

Komórki fagocytujące (neutrofile, monocyty, makrofagi i komórki dendrytyczne), komórki NK, mediatory rozpuszczalne takie jak cytokiny, chemokiny, hormony i wolne rodniki tlenowe, są ważnym elementem wrodzonego układu immunologicznego. Zmiany związane z wiekiem zachodzące w neutrofilach i makrofagach obejmują zmniejszenie zdolności oksydacyjnej i fagocytarnej oraz aktywności bakteriobójczej.

Komórki dendrytyczne są zaangażowane w prawidłowe czynności wrodzonego systemu immunologicznego. Opisano komórki APC zdolne do wychwytywania i obróbki antygenów oraz wytwarzania różnych cytokin. Dotąd nie wiadomo, jak wiek wpływa na komórki dendrytyczne. Dane z badań *in vivo* przeprowadzonych na myszach sugerują, że zdolność starych komórek dendrytycznych do pobudzania swoistych antygenowo limfocytów T jest upośledzona, a ponadto ich przemieszczanie się *in vivo* do drenujących węzłów chłonnych zmienia się wraz z wiekiem. Ponieważ receptory powierzchniowe tych komórek są porównywalne u osób młodych i starszych, wydaje się, że defekt dotyczy ścieżek sygnałowych.¹⁷⁻¹⁹

Komórki NK odgrywają ważną rolę w rozpoznawaniu komórek zakażonych wirusem i w odrzucaniu guza. Są one zdolne do bezpośredniego zabijania komórek przez uwalnianie enzymów o działaniu cytotoksycznym. W starych komórkach dochodzi do zmniejszenia ich zdolności cytotoksycznych i zmniejszenia wytwarzania interferonu γ . Zaburzenia czynnościowe NK są częściowo kompensowane przez zwiększoną liczbę komórek dojrzałych.^{16,20} Te związane z wiekiem defekty w migracji, fagocytozie i zabijaniu mogą składać się na upośledzenie odporności w podeszłym wieku.¹⁶

W nabytym systemie odpornościowym wraz z wiekiem dochodzi do zmniejszenia zarówno całkowitej liczby limfocytów T, jak i ich aktywności oraz zmian proporcji poszczególnych subpopulacji tych komórek.¹⁵ Obserwuje się nagromadzenie limfocytów T swoistych alergenowo i obniżenie liczby naiwnych limfocytów T zdolnych do odpowiedzi na nowe antygeny.^{15,21} Inne czynniki prowadzące do dysregulacji obejmują związane z wiekiem zmiany w ekspresji cząsteczek powierzchniowych, zmiany w przekazywaniu śródkomórkowym, zwiększony wskaźnik apoptozy i zmniejszoną zdolność proliferacyjną. Zwiększone stężenia IL-6, IL-1 β oraz czynnika martwicy nowotworu (TNF) α zostały opisane w starszych populacjach i postuluje się, że są to mar-

kery predykcyjne niepełnosprawności czynnościowej, osłabienia i umieralności.^{16,17}

Proces starzenia wpływa również na limfocyty B. Doprowadza to do zmiany proporcji między poszczególnymi subpopulacjami tych komórek, powinowactwa z przeciwciałami i zaburzeń kooperacji z limfocytami T.^{16,25-29}

Przeciwciała wytworzone w podeszłym wieku charakteryzują się niższym powinowactwem ze względu na zmianę ich izotypów z immunoglobulin klasy G na klasę M.¹⁶ Mieszkowe komórki dendrytyczne pobudzają limfocyty B pochodzące od osób starszych o 70% mniej skutecznie w porównaniu z limfocytami B pochodzącymi od młodych osób, co sugeruje utratę funkcji limfocytów B w wyniku zmniejszonej ekspresji cząsteczek kostymulujących, takich jak CD40 czy CD27.²⁸ Stare limfocyty T CD4+ wytwarzają mniej IL-2 i wykazują mniejszą ekspresję CD40L, która ma kluczowe znaczenie w interakcji między limfocytami B i T. Mniej skuteczna pomoc limfocytów T i zmienione środowisko cytokin składa się na upośledzenie produkcji przeciwciał.^{16,29}

Alergia kontaktowa u osób w podeszłym wieku

Kontaktowe zapalenie skóry zarówno z podrażnienia, jak i alergiczne jest przyczyną 6-10% wszystkich konsultacji dermatologicznych. Częstość występowania choroby narasta, co generuje znaczne koszty. Dodatkowym obciążeniem jest to, że alergia kontaktowa nie jest chorobą uleczalną i wymaga długotrwałego unikania alergenów w prewencji wtórnej.^{30,31}

Starzenie się koreluje z częstością występowania i typem alergii kontaktowej, ale tylko w kilku badaniach oceniono reaktywność testów płatkowych w odpowiednio dużej populacji. Zakres wieku badanych wynosił od 69 do 76 lat. We wszystkich ocenianych badaniach testy płatkowe zostały przeprowadzone u pacjentów z objawami skórnymi prawdopodobnie związanymi z kontaktowym zapaleniem skóry.³²⁻³⁷ Częstość występowania ACD u dorosłych podawana w piśmiennictwie jest różna i waha się od 33 do 64%.

Według badania przeprowadzonego w Austrii w 1996 roku częstość występowania dodatnich reakcji u osób w podeszłym wieku wynosiła 33% u mężczyzn i 35% u kobiet.³³ Zespół badawczy z północnych Włoch podał, że u 40,7% populacji osób w podeszłym wieku odpowiedź w testach płatkowych jest dodatnia, przy czym spośród nich 68,2% stanowią kobiety, a 31,8%

mężczyźni.³⁴ Grupa badaczy z południowych Włoch wykazała wcześniej, że co najmniej jeden wynik dodatni obserwowano u 41% osób bez istotnych różnic w zależności od płci.³⁵ Inna grupa ze środkowych Włoch stwierdziła, że częstość dodatnich wyników u starszych pacjentów wynosiła 43%, przy czym 64,5% stanowiły kobiety, a 38,5% mężczyźni.³² W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii 59% wyników było dodatnich.³⁶ W 2003 roku, inny zespół z Austrii wykazał dodatnie wyniki u 34,9% badanych w grupie powyżej 70 r.ż.³⁷

Alergeny

Ustalenie najczęstszych alergenów odpowiedzialnych za ACD u starszych osób jest trudnym zadaniem. Przytoczono tu częstość występowania podawaną we wcześniej opublikowanych badaniach dotyczących kontaktowego zapalenia skóry u starszych osób, koncentrując się na najpowszechniejszych alergenach. Badano zależność dodatnich wyników testów płatkowych od wieku i płci u 234 dzieci, 1200 osób dorosłych i 295 osób w podeszłym wieku. Najczęstszymi haptenami były siarczan niklu i balsam peruwiański, z odpowiednio 11,2 i 6,7% dodatnich reakcji u mężczyzn w podeszłym wieku, i odpowiednio 12,6 i 9,7% wyników dodatnich u kobiet w tym samym wieku.³³

Grupa brytyjska porównywała wyniki testów płatkowych u osób w podeszłym wieku wykonanych w 1982 roku i po 15 latach – w 1997 roku. W 1982 roku najczęstszymi alergenami były miejscowe środki przeciwbakteryjne (20%), przyspieszacze wulkanizacji (15%), substancje zapachowe i balsamy (13%) oraz nikiel (5%). W 1997 roku zaobserwowano zmniejszenie reakcji z miejscowymi środkami przeciwbakteryjnymi (9%), przyspieszaczami wulkanizacji (10%) oraz domowymi środkami antyseptycznymi oraz gwałtowny wzrost reakcji z substancjami zapachowymi i balsamami (37%), jak również niklem (9%).³⁶

W 2003 roku badacze z Austrii przeprowadzili testy płatkowe u 2776 kolejnych pacjentów (76,5% kobiet) z lokalnym zestawem standardowym 34 alergenów kontaktowych – wyniki analizowano pod względem różnic zależnych od wieku i płci. Najczęstszymi haptenami u starszych pacjentów były mieszanina zapachowa (11,2%), rtęć metaliczna (8,6), siarczan niklu (8,6), balsam peruwiański (5,3) oraz etylen rtęci (3,5%).³⁷ Wskaźnik wyników dodatnich z niklem i tiomersalem zmniejszał się wraz z wiekiem, podczas gdy nadwrażliwość na mieszaninę zapachową i rtęć metaliczną

pozostawały na tym samym poziomie we wszystkich grupach. Reakcje na nikiel, kobalt i pallad były istotnie częstsze u kobiet.³⁷

W badaniu retrospektywnym 272 osób w podeszłym wieku wykazano, że nikiel był najczęstszym alergenem, przed mieszaną zapachową, parafenylendiaminą i neomycyną.³⁸ Zespół badawczy ze środkowych Włoch, na podstawie retrospektywnego badania przeprowadzonego u 224 osób w podeszłym wieku wykazał, że najczęstszymi alergenami kolejno były siarczan niklu (szczególnie u kobiet), balsam peruwiański oraz leki miejscowe, (bez różnicy między płciami), dwuchromian potasu, (szczególnie u mężczyzn) i mieszanina zapachowa (głównie u kobiet).³²

Grupa z północnych Włoch przebadła 1444 osób w podeszłym wieku i porównała wyniki z grupą kontrolną składającą się z chorych między 20 a 40 rokiem życia z podejrzeniem ACD. Częstość występowania dodatnich wyników testów płatkowych z co najmniej jednym haptenem była istotnie mniejsza u osób w podeszłym wieku w porównaniu z grupą dorosłych badanych (40,7 vs 47,8%). Najczęstszymi alergenami kontaktowymi w tym badaniu były siarczan niklu (6,9%), mieszanina zapachowa (4,8%), balsam peruwiański (4,6%) i dwuchromian potasu (4,5%). Ponadto wykazano, że niektóre alergen (np. primina, diaminodifenylometan, neomycyna, alkohole lanolinowe, mieszanina parabenów, Euxyl K400 i mieszanina chinolin) wykazują się zwiększonym wskaźnikiem sensytyzacji u starszych osób w porównaniu z dorosłymi.³⁴

W innej pracy autorzy przedstawili dane dotyczące 117 starszych pacjentów, z których u 48 (41%) doszło do rozwoju co najmniej jednej dodatniej reakcji. W tym badaniu ACD zostało rozpoznane u 13% osób. Do pięciu najczęstszych alergenów należał siarczan niklu (13,7%), dwuchromian potasu (11,1%), chlorek kobaltu (7,7%), parafenylendiamina (5,2%) oraz balsam peruwiański (4,3%).³⁵ W niedawno przeprowadzonym badaniu testom płatkowym poddano 2076 osób (1375 kobiet i 701 mężczyzn). Związane z wiekiem tendencje dotyczące nadwrażliwości u mężczyzn i kobiet łącznie i oddzielnie wykazały, że alergia kontaktowa na siarczan niklu i chlorek kobaltu zmniejszała się z wiekiem, a na balsam peruwiański zwiększała się. Alergia kontaktowa na neomycynę, mieszaninę tiuramów i kalafonię zwiększała się z wiekiem u kobiet, podczas gdy u mężczyzn tylko częstość alergii na kalafonię zwiększała się z wiekiem, a na neomycynę pozostawała na tym samym poziomie. Częstość nad-

wrażliwości na parafenylenodiaminę nie uległa zmianie u obojga płci.³⁹

Różnice obserwowane w tych badaniach mogły zależeć od różnych parametrów. Znaczenie wieku, płci, rasy oraz zawodu jest dobrze ustalone, tu stanowią one granice potrzebne do porównania wyników różnych badań. Czynniki geograficzne, atopowe zapalenie skóry, a nawet parametry sezonowe mogą również wpływać na reaktywność skóry.³⁷⁻⁴¹ Niektóre częste substancje uczulające są istotne na całym świecie i stanowią podstawę standardów alergologicznych, ale pewne alergeny kontaktowe, takie jak tiomersal, nie są jednakowo ważne na wszystkich obszarach, dlatego standardowe zestawy są lokalnie modyfikowane. Siarczan nikielu^{32,35,38,39} i mieszanina zapachowa^{33,34,37} są najbardziej rozpowszechnionymi haptenami. Najczęstsze alergeny u osób w podeszłym wieku zostały podsumowane w tabeli.

Siarczan nikielu

Siarczan nikielu jest jednym z najczęstszych alergenów u osób w podeszłym wieku. Może być to wyjaśniane jego powszechnością w środowisku, ale istnieje możliwość uczulenia w przeszłości na nikiel ze źródeł, które obecnie nie występują w środowisku albo już nie są istotne klinicznie.³² Nadwrażliwość na metale: nikiel, kobalt, pallad oraz miedź stopniowo zmniejszała się z wiekiem w populacji austriackiej.³⁷ Dane te potwierdzają badania z północnych Włoch, gdzie opisano mniejszą częstość występowania nadwrażliwości na nikiel u starszych pacjentów w porównaniu z osobami dorosłymi (6,9 vs 24,2%).³⁴ Podobne wyniki autorzy otrzymali również w badaniu, w którym dodatnie wyniki z niklem odnotowano u 13,7% u osób starszych i 24,6% u dorosłych.³⁵

Mieszanina zapachowa

Uważa się, że uczulenie na chemiczne substancje zapachowe jest wynikiem powtarzającej się ekspozycji na produkty perfumowane, które występują powszechnie w codziennym życiu. Z powodu kumulacyjnej ekspozycji można oczekiwać, że częstość alergii na substancje zapachowe może zwiększać się wraz z wiekiem.⁴²

Zaobserwowano nagły wzrost wskaźnika sensytyzacji na substancje zapachowe w testach płatkowych u kobiet w siódmej i mężczyzn w ósmej dekadzie

Tabela. Najczęstsze alergeny u osób w podeszłym wieku według różnych badań

Pierwszy autor	Wynik
Wantke, ³³ 1996	Siarczan nikielu (11,2%), balsam peruwiański (6,7%; mężczyźni); siarczan nikielu (12,6%), balsam peruwiański (9,7%; kobiety)
Gupta, ³⁶ 1982	Miejscowe preparaty przeciwbakteryjne (20%), przyspieszacz wulkanizacji (15%), substancje zapachowe i balsamy (13%), siarczan nikielu (5%)
Gupta, ³⁶ 1997	Substancje zapachowe i balsamy (37%), przyspieszacz wulkanizacji (10%), miejscowe preparaty przeciwbakteryjne (9%), domowe środki antyseptyczne; i siarczan nikielu (9%)
Wohrl, ³⁷ 2003	Mieszanina zapachowa (11,2%), rtęć metaliczna (8,6%), siarczan nikielu (8,6%), balsam peruwiański (5,3%), etylen rtęci (3,5%)
Onder, ³⁸ 2003	Nikiel był najczęstszym alergenem, wyprzedzając mieszaninę zapachową, parafenylenodiaminę i neomycynę
Tosti, ³² 2004	Balsam peruwiański i miejscowe preparaty lecznicze (niezależnie od płci); siarczan nikielu i mieszanina zapachowa (kobiety); dwuchromian potasu (mężczyźni)
Piaserico, ³⁴ 2004	Siarczan nikielu (6,9%), mieszanina zapachowa (4,8%), balsam peruwiański (4,6%) i dwuchromian potasowy (4,5%)
Balato, ³⁵ 2008	Siarczan nikielu (13,7%), dwuchromian potasu (11,1%), chlorek kobaltu (7,7%), parafenylenodiamina (5,2%) i balsam peruwiański (4,3%)

życia. Możliwe wyjaśnienia tego zjawiska mogą obejmować upośledzoną barierę skórną, wyprysk asteatyczny na kończynach dolnych i zwiększone używanie miejscowych leków, które mogą zawierać substancje zapachowe. Ważne jest podkreślenie, że u osób w bardzo podeszłym wieku obserwuje się spadek wskaźnika sensytyzacji. Wcześniej uczuleni chorzy być może nie byli w stanie rozwinąć odpowiedzi immunologicznej na substancję zapachową. Nie jest możliwe, aby u tych osób nagle rozwinęła się czynna tolerancja, a bardziej prawdopodobne, że jest to objaw upośledzenia fazy in-

dukcji i wyzwalania reakcji alergicznej ACD, która występuje u osób w starszym wieku.^{15,16,42}

Leki stosowane miejscowo

Alergeny, takie jak diaminodifenylometan, alkohole lanoliny, mieszanina parabenów, Euxyl K400, mieszanina chinolin oraz balsam peruwiański, wykazują wyższy wskaźnik sensytyzacji w osób podeszłym wieku w porównaniu z dorosłymi. Diaminodifenylometan jest wykorzystywany w produktach gumowych i może być składnikiem elastycznych bandaży używanych w leczeniu stasis dermatitis.³⁴ Alkohole lanolinowe były od wielu wieków stosowane jako produkty lecznicze i pielęgnacyjne,⁴³ a parabeny i Euxyl K400 są ważnymi konserwantami.⁴⁴ Wyniki kilku badań wskazują na to, że częstość występowania alergii kontaktowej na te hapteny jest mała u zdrowych osób,⁴⁵ ale wzrasta, kiedy substancje te wchodzi w kontakt z zmienioną zapalnie skórą lub z owrzodzeniem.^{43,44}

Neomycyna, klio chinol i kwas fusydowy są antybiotykami stosowanymi w praktyce dermatologicznej.⁴⁶ Badanie z 2002 roku porównywało częstość występowania reakcji alergicznych na te trzy leki.⁴⁶ Częstość występowania alergii na neomycynę była około 5 razy częstsza niż na klio chinol i 10 razy częstsza niż na kwas fusydowy. Dane demograficzne były podobne dla wszystkich trzech antybiotyków, a miejscowa nadwrażliwość na preparaty przeciwbakteryjne najczęściej występowała u kobiet, z wyjątkiem klio chinolu, być może z powodu słabej akceptacji kremów barwiących na żółto.⁴⁶

Alergia kontaktowa u pacjentów w podeszłym wieku z owrzodzeniami kończyn dolnych

Owrzodzenia kończyn dolnych są przewlekłą chorobą obejmującą ponad 1,7% populacji osób powyżej 65 r.ż.⁴⁷ Do leczenia stosuje się jest wiele preparatów miejscowych. Niektórzy autorzy uważają, że u pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami kończyn dolnych ze względu na bardzo wysokie ryzyko alergii kontaktowej powinno się przeprowadzać testy płatkowe. Częstość uczulenia w tej grupie chorych wzrasta wraz z czasem utrzymywania się przewlekłych owrzodzeń kończyn dolnych. Spośród 1185 pacjentów opisanych od 1991 do 2003 roku u 72% wyniki testów płatkowych były dodatnie. Metaanalizą objęto badania przeprowadzone od 1 stycznia 1975 roku do 30 lipca 2003 roku. Głównymi

haptenami u 3043 badanych (1858 pacjentów [1975-90] vs 1185 pacjentów [1991-2003]) były lanolina (22,9 vs 17,5%), balsam peruwiański (16 vs 25,4%), aminoglikozydy (13,1 vs 13,9%), mieszanina zapachowa (10,7 vs 18,8%) i mieszanina tiuramów (3,1 vs 5,5%).⁴⁸

Częstość uczulenia na alergeny u chorych z owrzodzeniami kończyn dolnych lub owrzodzeniami kończyn dolnych w wywiadzie porównano z wynikami badania europejskiego i bazą danych North American Contact Dermatitis Group (NACDG). Ich wyniki wykazały, że 63% badanych było uczulonych na co najmniej jeden alergen.^{49,50} Na podstawie bazy danych NACDG, wykazano że pacjenci z owrzodzeniami kończyn dolnych częściej mieli dodatnie wyniki testów z balsamem peruwiańskim (30 vs 12%), bacytracyną (24 vs 9%), mieszaną zapachową (20 vs 11%), glikolem propylenowym (14 vs 4%) i mieszaną karbaminianów (11 vs 5%). Częstość alergii kontaktowej na nikiel była wyższa w bazie danych NACDG (16 vs 11%). Porównano również najczęściej występujące alergeny w ich grupie badanej z badaniami europejskimi i wykazano następujące różnice we wrażliwości na alergeny: balsam peruwiański (30 vs 3,4-40%), bacytracyna (24 vs 13,1%), mieszanina zapachowa (20 vs 7,4-28%), mieszanina dziegci drzewnych (20 vs 1,8-15,0%), glikol propylenowy (14 vs 0-8,3%), neomycyna (13 vs 2-34,0%), chlorek benzalkonium (13 vs 2,8-15,32%), mieszanina karbaminianów (11 vs 1,7-8,6%), nikiel (11 vs 0-16,7%), formaldehyd (9 vs 0,67-8,0%), Quaternium-15 (9 vs 0-4,9%), lanolina (9 vs 8,5-33,3%), Euxyl K400 (9 vs 0%) i hydrożel z glikolem propylenowym (9 vs 8,3%).⁴⁹

Cechy alergii kontaktowej u osób w podeszłym wieku

Ten rozdział podsumowuje główne wyniki opublikowanych badań epidemiologicznych dotyczących alergii kontaktowej w starszych populacjach. Alergia kontaktowa jest wywoływana przez kontakt skóry z niskocząsteczkowymi haptenami, które mogą przechodzić w alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, jeśli ekspozycja przekracza indywidualny próg wrażliwości. Może być dokuczliwą chorobą skóry, przyczyną nieobecności w pracy oraz wzrostu wydatków na ochronę zdrowia. Rozpoznanie alergii kontaktowej jest głównie determinowane wynikiem testów płatkowych. Dodatni wynik testów płatkowych nie musi być koniecznym wskaźnikiem choroby, jaką jest ACD, ponieważ testy płatkowe jedynie mierzą to, czy dana osoba jest uczulona.⁵¹

Poszukując przyczyny kontaktowego zapalenia skóry u osoby w podeszłym wieku, lekarz musi nie tylko zapytać o nowe czynniki kontaktowe, ale dokładnie prześledzić substancje, na które pacjent był ekspozycyjny od dziesięcioleci. Zaskakujące, jak często starsi pacjenci uczulają się na czynniki kontaktowe, na które byli z przerwami ekspozycyjni w ciągu życia i nie wywoływały one u nich reakcji wypryskowej. Poprawnie przeprowadzone testy płatkowe są przydatne w wykrywaniu czynników wywołujących ACD również u osób w tej grupie wiekowej.⁵²

Choroba u starszych osób, nawet w stadium ostrym, może wiązać się ze stosunkowo niewielkim ostrym stanem zapalnym. Złuszczenie jest często widoczną cechą wszystkich faz kontaktowego zapalenia skóry u osób dorosłych. Pogrubienie skóry, przebarwienia i lichenifikacja występują często, a świąd jest zwykle nasilony. Zarówno wyprysk alergiczny, jak i wyprysk z podrażnienia mają tendencję do utrzymywania się i oporności na leczenie u starszych osób w porównaniu z młodszymi.

Hipoteza spowolnionej reaktywności u osób w podeszłym wieku pasuje do wzorca przebiegu reakcji dynamicznej. Można wyróżnić trzy wzorce takiej reakcji: stabilny (stopień nasilenia zmian w dniu 2 = w dniu 3), nasilający się (stopień w dniu 2 < w dniu 3) i zmniejszający się (stopień w dniu 2 > w dniu 3). W badaniu przeprowadzonym przez autorów 64% pacjentów wykazywało dynamiczny wzorec reakcji ze wzrastającym nasileniem (dzień 2 < dzień 3), zgodnie z obserwacją grupy z północnych Włoch, która wykazała ten wzorec u 60% starszych pacjentów w porównaniu z 53% w populacji młodszej.^{34,35} Ponieważ starzenie się jest związane ze upośledzeniem czynności immunologicznych, zdolność człowieka do reagowania na alergen kontaktowy może być spowolniona i powinno się rozważyć dodatkowy odczyt testów płatkowych między 5 a 7 dniem.³⁴⁻³⁶

Podsumowanie

Przytoczone wyniki badań pokazują, że alergia kontaktowa jest obciążającym problemem osób w podeszłym wieku. Monitorowanie alergenów jest potrzebne, aby wprowadzić w życie standard alergologiczny dla osób w tej grupie wiekowej jako działanie pomocnicze w rozpoznawaniu alergii kontaktowej, umożliwiające dopasowanie leczenia do każdego pacjenta.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved. Reprinted from Clinics in Dermatology (2011) 29, 24-30 Anna Balato, MD, PhD, Nicola Balato, MD, Luisa Di Costanzo, MD, Fabio Ayala, MD Contact sensitization in the elderly with permission from Elsevier.

Piśmiennictwo

1. Spraggins RE, Meyer JA, Hetzel LI, Smith DI. Age-sex structure of the United States in 2000: early results from Census 2000. *Popul Res Policy Rev* 2002;21:73-90.
2. 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;120:641-7.
3. Zhao Y, Balato A, Fischelevich R, et al. Th17/Tc17 infiltration and associated cytokine gene expression in elicitation phase of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2009;161:1301-6.
4. Kerfoot SM, Szczepanik M, Tung JW, et al. Identification of initiator B cells, a novel subset of activation-induced deaminase-dependent B-1-like cells that mediate initiation of contact sensitivity. *J Immunol* 2008;181:1717-27.
5. Gober MD, Fischelevich R, Zhao Y, et al. Human natural killer T cells infiltrate into the skin at elicitation sites of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008;128:1460-9.
6. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, et al. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000;115:81-7.
7. Nakae S, Komiyama Y, Nambu A, et al. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity* 2002;17:375-87.
8. Gocinski BL, Tigelaar R. Roles of CD4+ and CD8+ T cells in murine contact sensitivity revealed by in vivo monoclonal antibody depletion. *J Immunol* 1990;144:4121-5.
9. Wang B, Fujisawa H, Zhuang L, et al. CD4+ Th1 and CD8+ type 1 cytotoxic T cells both play a crucial role in the full development of contact hypersensitivity. *J Immunol* 2000;165:6783-90.
10. He D, Wu L, Kim HK, et al. CD8+ IL-17-producing T cells are important in effector functions for the elicitation of contact hypersensitivity responses. *J Immunol* 2006;177:6852-8.
11. Adams R, Fischer T. Diagnostic patch testing. In: Adams R, editor. *Occupational skin disease*. Philadelphia: Saunders; 1990. p. 223-53.
12. Kanerva L, Tarvainen K, Pinola A, et al. A single accidental exposure may result in a chemical burn, primary sensitization and allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1994;31:229-35.
13. Vigan M, Girardin P, Adessi B, et al. Late reading of patch tests. *Eur J Dermatol* 1997;7:574-6.
14. Caruso C, Buffa S, Candore G, et al. Mechanisms of immunosenescence. *Immun Ageing* 2009;6:10.
15. Senchina DS, Kohut ML. Immunological outcomes of exercise in older adults. *Clin Interv Aging* 2007;2:3-16.
16. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loeben B. The aging of the immune system. *Transpl Int* 2009;22:1041-50.
17. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000;51:245-70.
18. Agrawal A, Agrawal S, Gupta S. Dendritic cells in human aging. *Exp Gerontol* 2007;42:421-6.
19. Grolleau-Julius A, Harning EK, Abernathy LM, et al. Impaired dendritic cell function in aging leads to defective antitumor immunity. *Cancer Res* 2008;68:6341-9.
20. Solana R, Alonso MC, Pena J. Natural killer cells in healthy aging. *Exp Gerontol* 1999;34:435-43.
21. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908:244-54.
22. Hong MS, Dan JM, Choi JY, et al. Age-associated changes in the frequency of naive, memory, and effector CD8+ T cells. *Mech Aging Dev* 2004;125:615-8.
23. Naylor K, Li G, Vallejo AN, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol* 2005;174:7446-52.
24. Gupta S. Molecular steps of cell suicide: an insight into immune senescence. *J Clin Immunol* 2000;20:229-39.

25. Chong Y, Ikematsu H, Yamaji K, et al. CD27(+) (memory) B cell decrease and apoptosis-resistant CD27(-) (naive) B cell increase in aged humans: implications for age-related peripheral B cell developmental disturbances. *Int Immunol* 2005;17:383-90.
26. Weksler ME, Szabo P. The effect of age on the B-cell repertoire. *J Clin Immunol* 2000;20:240-9.
27. Aydar Y, Balogh P, Tew JG, et al. Age-related depression of FDC accessory functions and CD21 ligand mediated repair of co-stimulation. *Eur J Immunol* 2002;32:2817-26.
28. Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, et al. B cells in the aged: CD27, CD5, and CD40 expression. *Mech Ageing Dev* 2003;124:389-93.
29. Lazuardi L, Jenewein B, Wolf AM, et al. Age-related loss of naive T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes. *Immunology* 2005;114:37-43.
30. Krob AH, Fleischer Jr AB, D'Agostino R, et al. Prevalence and relevance of contact dermatitis allergens: a meta-analysis of 15 years of published T.R.U.E. Test data. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:349-53.
31. Uter W, Schnuch A, Geier J, et al. Epidemiology of contact dermatitis. The information network of departments of dermatology (IVDK) in Germany. *Eur J Dermatol* 1998;8:36-40.
32. Tosti A, Pazzaglia M, Silvani S, et al. The spectrum of allergic contact dermatitis in the elderly. *Contact Dermatitis* 2004;50:379-81.
33. Wantke F, Hemmer W, Jarisch R, Gotz M. Patch test reaction in children, adults and the elderly. *Contact Dermatitis* 1996;34:316-9.
34. Piaserico S, Larese F, Recchia GP, et al. Allergic contact sensitivity in elderly patients. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:221-5.
35. Balato A, Balato N, Di Costanzo L, Ayala F. Contact sensitization of older patients in an academic department in Naples, Italy. *Dermatitis* 2008;19:209-12.
36. Gupta G, Dawn G, Forsyth A. The trend of allergic contact dermatitis in the elderly population over a 15-year period. *Contact Dermatitis* 1999;41:48-50.
37. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, et al. Patch Testing in Children, adults, and elderly: Influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol* 2003;20:119-23.
38. Onder M, Orhan Oztas M. Contact dermatitis in the elderly. *Contact Dermatitis* 2003;48:232-3.
39. Garg S, McDonagh AJG, Gawkrödger DJ. Age- and sex-related variations in allergic contact dermatitis to common allergens. *Contact Dermatitis* 2009;61:46-7.
40. Goh CL. Prevalence of contact allergy by sex, race and age. *Contact Dermatitis* 1986;14:237-40.
41. Basketter DA, Griffiths HA, Wang XM, et al. Individual, ethnic and seasonal variability in irritant susceptibility of skin: the implication for a predictive human patch test. *Contact Dermatitis* 1996;35:208-13.
42. Buckley DA, Rycroft RJG, White IR, et al. The frequency of fragrance allergy in patch-tested patients increases with their age. *Br J Dermatol* 2003;149:986-9.
43. Wakelin SH, Smith H, White IR, et al. A retrospective analysis of contact allergy to lanolin. *Br J Dermatol* 2001;145:28-31.
44. Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A. Contact sensitization to Euxyl K-400. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:201-4.
45. Johansen JD, Veien N, Laurberg G, et al. Decreasing trends in methyl dibromo glutaronitrile contact allergy—following regulatory intervention. *Contact Dermatitis* 2008;59:48-51.
46. Morris SD, Rycroft RJ, White IR, et al. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol* 2002;146:1047-51.
47. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, et al. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:381-6.
48. Machel L, Couhé C, Perrinaud A, et al. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol* 2004;150:929-35.
49. Saap L, Fahim S, Arsenault E, et al. Contact sensitivity in patients with leg ulcerations: a North American study. *Arch Dermatol* 2004;140:1241-6.
50. Marks Jr JG, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 1998 to 2000. *Am J Contact Dermatitis* 2003;14:59-62.
51. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, et al. The epidemiology of contact allergy in the general population—prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2007;57:287-99.
52. Rietschel R, Fowler J. Fisher's contact dermatitis. 6th ed. Hamilton, ON, Canada: BC Decker Inc; 2008. p. 43-5.

KOMENTARZ



Dr n. med. Paweł Rebandel
Zakład Anatomii Prawidłowej
i Klinicznej CB WUM

➤ Autorzy tego interesującego artykułu zajęli się jednym z istotnych problemów wyprysku kontaktowego – jego specyfiką u osób w podeszłym wieku. Zestawili ciekawe rozważania immunologiczne i wyniki testów płatkowych wykonanych w róż-

nych ośrodkach badawczych u stosunkowo dużych grup chorych na wyprysk kontaktowy. W tych badaniach stwierdzono wiele odmienności typowych dla starszych chorych.

Podobne wyniki uzyskano także w badaniach przeprowadzonych w latach 2002-2005 w Warszawie u 2247 kolejnych chorych na wyprysk. Uczulenie na balsam peruwiański stwierdzono u 4,45% badanych i u 13,1% badanych, którzy ukończyli 60 r.ż. Te dane warto zestawić z wynikami innymi badań przeprowadzonych również w Warszawie 10 lat wcześniej. Odsetek uczulonych na balsam peruwiański wśród kolejnych chorych na wyprysk wynosił tylko 2,8, natomiast w grupie 300 testowanych

kolejnych pacjentów z wypryskiem podudzi na balsam peruwiański reagowało aż 30,0%. Średni wiek uczulonych na balsam peruwiański, dwuchromian potasu i siarczan niklu wynosił odpowiednio 43,4, 32,5 i 26,1 roku.

Na powstawanie i przebieg wyprysku kontaktowego może wpływać bardzo wiele czynników nie tylko medycznych, ale i gospodarczych. Potwierdza to obserwacja, że przed laty opisywano w Polsce liczne krajowe osobliwości wyprysku kontaktowego w porównaniu z krajami Europy Zachodniej. Po integracji z Unią Europejską uległy one prawie całkowitemu zatarciu.

Do porównywania różnych grup chorych na wyprysk kontaktowy zaproponowano stosowanie wskaźnika MOAHLFA, który uwzględnia: płeć, zawód, wiek, zajęcie rąk, zajęcie podudzi, zajęcie twarzy, wywiad atopowy, a także poziom wykształcenia pacjentów. Wszystkie te parametry istotnie wpływają na obraz wyprysku kontaktowego. Ten wskaźnik nie uwzględnia jednak wszystkich czynników, takich jak stopień rozwoju gospodarczego (kosmetyki, konserwanty, barwniki), regionalne zwyczaje lecznicze medycyny ludowej (kit pszczeli, rumianek, aloes itp.), czy drobne odrębności w postępowaniu terapeutycznym poszczególnych ośrodków dermatologicznych (na przykład na pewnym okresie ogromna popularność preparatu Oxycort w Polsce).

Warto też zwrócić uwagę, że ze względu na możliwość utrzymywania się dodatnich prób kontakto-

wych u poszczególnych chorych przez dziesięciolecia bez udokumentowanego kolejnego kontaktu z alergenem część obserwowanych u starszych osób odczynów może mieć charakter „blizny immunologicznej” po przebytej nadwrażliwości na alergen. Kontakt z nim już dawno ustał i nie ma żadnego znaczenia dla aktualnie występujących zmian skórnych.

Propozycja stworzenia specjalnego zestawu alergenów kontaktowych dla osób w podeszłym wieku wpisuje się w dawne propozycje tworzenia odrębnych zestawów np: pediatrycznych, dla poszczególnych zawodów czy odmian wyprysku. Wydaje się, że zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy wszyscy chorzy z wypryskiem powinni być testowani zestawem podstawowym alergenów kontaktowych (sukcesywnie modyfikowanym), a następnie ewentualnie badanie powinno być rozszerzone o zestawy dodatkowe dobrane indywidualnie dla konkretnego pacjenta, z uwzględnieniem wszystkich czynników mogących wpływać na przebieg choroby.

Natomiast propozycja wydłużenia obserwacji ewolucji odczynu w próbie kontaktowej, może mieć istotne znaczenie w ocenie niektórych prób kontaktowych (np. nadwrażliwość na glikokortykosteroidy, antybiotyki aminoglikozydowe). Wprowadzenie obligatoryjnego „trzeciego” odczytu prób kontaktowych może jednak nadmiernie utrudnić wykonywanie badań zestawem podstawowym.