

Leszek Bartoszak

# **Alergia kontaktowa u dzieci i młodzieży chorych na atopowe zapalenie skóry**

Rozprawa doktorska wykonana  
w Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Promotor:  
prof. dr hab. Wojciech Silny

Poznań 2011

*Składam serdeczne podziękowania  
Panu Promotorowi prof. dr. hab. Wojciechowi Silnemu  
za poświęcony czas, okazaną życzliwość oraz cenne  
rady w trakcie przygotowywania niniejszej pracy*

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	7
1.0. Wstęp .....	9
1.1. Informacje wstępne .....	9
1.2. Interferencja zjawisk w patomechanizmie atopowego zapalenia skóry i alergii kontaktowej .....	11
1.3. Zjawisko alergii kontaktowej u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry ...	16
1.4. Najczęstsze alergenów kontaktowe powodujące uczulenie u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	18
1.5. Częstość występowania uczulenia kontaktowego w zależności od wieku w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	23
1.6. Lokalizacja zmian skórnych u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry z alergią kontaktową .....	26
2.0. Założenia i cel pracy .....	28
3.0. Materiał i metodyka .....	29
3.1. Materiał .....	29
3.1.1. Charakterystyka grupy dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	29
3.1.2. Charakterystyka pierwszej grupy kontrolnej .....	30
3.1.3. Charakterystyka drugiej grupy kontrolnej .....	31
3.2. Metodyka .....	32
3.2.1. Badanie podmiotowe .....	32
3.2.2. Badanie przedmiotowe .....	32
3.2.3. Badania dodatkowe .....	34
3.2.3.1. Naskórkowe testy płatkowe .....	34
3.2.3.2. Skórne testy punktowe .....	38
3.2.3.3. Całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy .....	39
3.2.4. Analiza statystyczna .....	39
4.0. Wyniki .....	41
4.1. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego .....	41
4.1.1. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	41
4.1.1.1. Wyniki badania podmiotowego w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	41

4.1.1.2. Wyniki oceny nasilenia procesu chorobowego w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	44
4.1.1.3. Wyniki oceny umiejscowienia zmian skórnych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	45
4.1.2. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w pierwszej grupie kontrolnej.....	48
4.1.3. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w drugiej grupie kontrolnej.....	48
4.2. Wyniki badań dodatkowych.....	49
4.2.1. Wyniki skórnych testów punktowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry.....	49
4.2.2. Wyniki oznaczeń całkowitego stężenia IgE w surowicy krwi dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	51
4.2.3. Wyniki oceny częstości występowania alergii kontaktowej w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry oraz w grupach kontrolnych.....	52
4.2.3.1. Wyniki oceny częstości występowania alergii kontaktowej w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	52
4.2.3.2. Wyniki oceny częstości występowania alergii kontaktowej w pierwszej grupie kontrolnej .....	55
4.2.3.3. Wyniki oceny częstości występowania alergii kontaktowej w drugiej grupie kontrolnej .....	55
4.2.3.4. Analiza porównawcza częstości występowania alergii kontaktowej w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry oraz w grupach kontrolnych .....	57
4.2.4. Wyniki oceny częstości występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do poszczególnych alergenów w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry oraz w grupach kontrolnych .....	59
4.2.4.1. Wyniki naskórkowych testów płatkowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	59
4.2.4.2. Wyniki naskórkowych testów płatkowych w pierwszej grupie kontrolnej .....	62
4.2.4.3. Wyniki naskórkowych testów płatkowych w drugiej grupie kontrolnej .....	62

4.2.4.4. Analiza porównawcza częstości występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do najczęstszych alergenów w grupie chorych na atopowe zapalenie skóry oraz w grupach kontrolnych .....	63
4.2.5. Wyniki oceny zależności pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej oraz charakterystyką uczulających alergenów a wybranymi parametrami klinicznymi oraz wynikami badań dodatkowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry.....	65
4.2.5.1. Zależność pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej a długością trwania atopowego zapalenia skóry .....	65
4.2.5.2. Zależność pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej oraz charakterystyką uczulających alergenów a współistnieniem dodatniego wywiadu osobniczego w kierunku innych chorób z kręgu atopii w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	65
4.2.5.3. Zależność pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej a nasileniem procesu chorobowego w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	66
4.2.5.4. Zależność pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej oraz charakterystyką uczulających alergenów a umiejscowieniem zmian skórnych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry .....	68
5.0. Omówienie wyników i dyskusja .....	71
5.1. Omówienie wyników badania podmiotowego, przedmiotowego oraz wybranych parametrów w zakresie badań dodatkowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry.....	71
5.2. Omówienie oceny częstości występowania dodatnich wyników naskórkowych testów płatkowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry oraz w grupach kontrolnych.....	73
5.3. Omówienie wyników naskórkowych testów płatkowych w odniesieniu do najczęstszych alergenów kontaktowych w grupie dzieci chorych na AZS oraz w grupach kontrolnych.....	80
5.4. Omówienie oceny zależności pomiędzy wynikami naskórkowych testów płatkowych a parametrami w zakresie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry...	85
5.5. Podsumowanie.....	89
6.0. Wnioski .....	90

7.0. Streszczenie .....	91
8.0. Piśmiennictwo.....	95

## WYKAZ SKRÓTÓW

AMP	Antimicrobial Peptides- peptydy o działaniu przeciwdrobnoustrojowym
ANN	alergiczny nieżyt nosa
ANS	alergiczny nieżyt spojówek
AWK	alergiczny wyprysk kontaktowy
AZS	atopowe zapalenie skóry
CD	Cluster of Differentiation- cząsteczka różnicowania komórek
CCR4	receptor chemokiny C-C typu 4
clgE	całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy
CLA	Cutaneous Lymphocyte Antigen- antygen zasiedlania limfocytów
DNCB	dinitrochlorobenzen
DNFB	dinitrofluorobenzen
EASI	Eczema Area and Severity Index- wskaźnik powierzchni i stopnia nasilenia wyprysku
FcεRI	receptor dla immunoglobuliny IgE o wysokim powinowactwie
FITC	Fluorescein Isothiocyanate- izotiocyanian fluoresceiny
FLG	Filaggrin Gene- gen kodujący filagrynę
ICAM	Intracellular Adhesion Molecule- cząsteczka adhezji międzykomórkowej
ICDRG	International Contact Dermatitis Research Group- Międzynarodowa Grupa Badawcza Kontaktowego Zapalenia Skóry
ICE	Interleukin-1-beta Converting Enzyme- enzym konwertujący IL1 $\beta$ (syn. kapaza I)
IFN	interferon
Ig	immunoglobuliny
IL	interleukina
IPPD	N-izopropylo-N-fenilo-4-fenylendiamina
KL	komórki Langerhansa
limf B	limfocyty B

limf T	limfocyty T
LFA	Lymphocyte Function Antigen- antygen związany z funkcją limfocytów
ŁZS	łojotokowe zapalenie skóry
MCI/MI	metylchloroizotiazolinon/ metylizotiazolinon
mgks	miejscowe preparaty glikokortykosteroidów
MHC	Major Histocompatibility Complex- główny układ zgodności tkankowej
mRNA	matrycowy kwas rybonukleinowy
NTP	naskórkowe testy płatkowe
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns- wzorce molekularne związane z patogenami
PAR2	Protease Activated Receptor 2- receptor aktywowany proteinazą typu 2
PRRs	Pattern Recognition Receptors- receptory rozpoznające wzorce
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis- skala oceny ciężkości przebiegu AZS
SLS	Sodium Lauryl Sulphate- laurylosiarczan sodowy
Tc	limfocyty T cytotoksyczne
TEWL	Transepidermal Water Loss- przeznaskórkowa utrata wody
TCR	receptor limfocyty T dla antygeny
Th	limfocyty T pomocnicze (helper)
TNF	Tumor Necrosis Factor- czynnik martwicy guza
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoetin- limfopoetyna zrębu grasicy
Treg	limfocyty T regulatorowe
t-UCA	Trans-Urocanic Acid- kwas trans-urokainowy
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule- cząsteczka adhezyjna komórek śródbłona
W-AZS	punktowy wskaźnik oceny rozległości i nasilenia stanu zapalnego skóry u chorych na AZS



## 1.0. WSTĘP

### 1.1. Informacje wstępne

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jak i kontaktowe alergiczne zapalenie skóry są chorobami manifestującymi się klinicznie objawami wyprysku oraz świądem. Zarówno morfologia wykwitów jak i obraz histologiczny zmian skórnych w przypadku obydwu jednostek są zbliżone. Różnice pomiędzy AZS oraz alergicznym wypryskiem kontaktowym (AWK) wiążą się przede wszystkim z mechanizmem powstawania oraz czynnikami wywołującymi objawy kliniczne.

Pierwsze opisy chorób odpowiadające rozpoznaniu AZS pochodzą ze starożytności. Swetoniusz w dziele *De Vita Caesarum* opisał swędzące zmiany skórne, którym towarzyszyły sezonowe napady duszności oraz nieżyty nosa u cesarza Oktawiana Augusta (Ring J 1985). Na przestrzeni dziejów wykwity o morfologii AZS określane były różnymi nazwami. Ujednolicenie nomenklatury i wprowadzenie pojęcia atopowego zapalenia skóry zaproponowali Wise i Sulzberger w 1933r. (Wallach D 2004). Obowiązujące obecnie kryteria diagnostyczne AZS wprowadzili Hannifin i Rajka w 1980r. (Hanifin JM 1980). Większość chorych na AZS prezentuje IgE-zależną reakcję alergiczną w odniesieniu do alergenów powietrznych takich jak alergeny pyłku roślin, roztocza kurzu domowego, grzybów pleśniowych, sierści zwierząt oraz pokarmów (Silny W 2000, Silny W 2001, Silny P 2004). Choroba rozpoczyna się najczęściej w okresie wczesnego dzieciństwa i ma udowodnione podłoże genetyczne. Zmiany skórne o typowej morfologii wyprysku umiejscawiają się charakterystycznie w zgięciach łokciowych i kolanowych, na skórze twarzy oraz szyi. AZS często współistnieje z innymi chorobami z kręgu atopii takimi jak alergiczny nieżyt nosa (ANN), alergiczny nieżyt spojówek (ANS) oraz astma. Wyprysk atopowy cechuje się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji (Silny W 1999, Czarnecka-Operacz M 2002, Silny W 2003). Częstość występowania AZS jest różna w poszczególnych krajach i zależy od wieku. W odniesieniu do populacji dziecięcej, badanie przeprowadzone w 56 krajach wykazało zakres częstości występowania AZS od 1,1% do 16% u dzieci w wieku 6-7 lat oraz od 1% do 17% u dzieci w wieku 13-14 lat (Williams H 1999).

Z kolei AWK stanowi kliniczną manifestację alergii kontaktowej. Przeniknięcie alergenu przez naskórek wyzwała immunologiczną reakcję typu IV wg Gella i Coombsa prowadząc do powstania zmian o morfologii wyprysku. Dotychczas opisano ponad 3000 alergenów kontaktowych (Gliński W 2002). Najczęstszymi substancjami uczulającymi kontaktowo są metale (nikiel, chrom, kobalt), składniki gumy (przyspieszacze wulkanizacji, antyutleniacze), epoksydy (utwardzacze), związki paragrafy (barwniki, odczynniki fotograficzne) oraz substancje zapachowe (Krob HA 2004, Thyssen JP 2007, Zug KA 2009). Czas trwania alergii kontaktowej jest wieloletni. Unikanie ekspozycji w odniesieniu do alergenu ma niewielki wpływ na zmniejszenie stopnia uczulenia (Lee PW 2009). Przez długi czas panował pogląd, że zjawisko alergii kontaktowej jest rzadkie u dzieci. Nowsze badania wykazują, że alergologia kontaktowa stanowi poważny problem kliniczny w populacji dziecięcej, nie wykluczając pacjentów poniżej 3 r. ż., w tym także noworodków (Michiko A 1988, Motolese A 1995, Patrizi A 1999, Bruckner AL 2000, Jøhnke H 2004). Częstość występowania AWK u dzieci nie jest jednoznacznie określona. Niewielu autorów opisuje, jaka część spośród pacjentów prezentujących dodatnie wyniki naskórkowych testów płatkowych (NTP) wykazuje kliniczne objawy AWK. Z publikacji wynika, że w populacji badanych zdrowych dzieci uczulenie kontaktowe występuje u 13,3-24,5% (Śpiewak R 2001). Natomiast w populacji dzieci ze zmianami o morfologii wyprysku u 35,3-66% stwierdza się alergię kontaktową (Ayala F 1992, Roul S 1999). Weston i wsp. wykazują, że alergię kontaktową można uznać za przyczynę 20% wszystkich przypadków zapalnych zmian skórnych występujących w dzieciństwie (Weston WL 1984). Wśród 1146 zdrowych duńskich uczniów w wieku 12-14 lat przebadanych przez Mortza, u 174 (15,2%) stwierdzono co najmniej jeden dodatni wynik NTP (Mortz CG 2001). Na podstawie wywiadu ustalono, że spośród dzieci prezentujących dodatnie wyniki NTP, u 83 pacjentów (47,7%) występowały objawy kliniczne AWK. W innym badaniu po wykonaniu NTP u 85 zdrowych dzieci w wieku od 6 m-cy do 5 lat, alergię kontaktową stwierdzono w 20 przypadkach (24,5%) (Bruckner AL 2000). W odniesieniu do przypadkowo dobranej populacji dzieci chorych na AZS częstość alergii kontaktowej ocenia się na 28,8-55% (Dotterund LK 1995, Stoðkutė L 2005).

## **1.2. Interferencja zjawisk w patomechanizmie atopowego zapalenia skóry i alergii kontaktowej**

Jedną z podstawowych funkcji skóry jest obrona organizmu przed szkodliwym wpływem czynników środowiskowych. Bierną ochronę zapewnia bariera skórno-naskórkowa, która zapobiega przenikaniu drobnoustrojów oraz niweluje negatywne oddziaływanie czynników chemicznych i fizycznych. Właściwości ochronne bariery związane są z obecnością kwaśnego płaszcza lipidowego, warstw rogowej i podrogowej naskórka oraz elementów łącznotkankowych skóry właściwej (Elias PM 2005, Elias PM 2007). Czynniki, które przeniknęły przez barierę skórno-naskórkową i są rozpoznawane przez organizm jako obce, ulegają eliminacji za pośrednictwem układu immunologicznego. Tradycyjnie układ immunologiczny człowieka dzieli się na wrodzony (odporność nieswoista) oraz nabyty (odporność swoista) (Gołąb J 2007).

Układ immunologiczny wrodzony zapewnia natychmiastową eliminację czynników szkodliwych. Genetycznie zakodowane receptory rozpoznające wzorce (Pattern Recognition Receptors- PRRs), wchodzące w skład układu odpornościowego wrodzonego, rozpoznają antygeny wzorców molekularnych związanych z patogenami (Pathogen Associated Molecular Patterns- PAMPs) (Jeneway CA 1989). Do antygenów rozpoznawanych przez PRRs należą lipopolisacharydy, peptydoglikan, kwas lipotejchowy oraz zymosan, występujące nieswoiście w obrębie ściany komórkowej różnych gatunków bakterii i grzybów. Efektem stymulacji układu odpornościowego wrodzonego jest produkcja białek skierowanych bezpośrednio przeciwko drobnoustrojom (Antimicrobial Peptides- AMP), a także cytokin i chemokin oddziałujących poprzez leukocyty (Esche C 2005, Tosi MF 2005).

Odporność nabyta związana jest z eliminacją antygenów poprzez szereg zjawisk prowadzących do pobudzenia limfocytów B (limf B) i limfocytów T (limf T). Jednym z istotnych elementów odpowiedzi immunologicznej nabytej jest przetworzenie antygeny oraz jego ekspozycja za pośrednictwem komórek prezentujących antygen. Reakcja w zakresie odporności nabytej jest wysoce swoista, jednak wymaga więcej czasu niż odpowiedź układu odpornościowego wrodzonego (Gołąb J 2007). Niektóre zaburzenia dotyczące układu odpornościowego wrodzonego oraz nabytej odpowiedzi immunologicznej występujące w przebiegu

AZS, mogą istotnie wpływać na zjawiska związane z patomechanizmem alergii kontaktowej.

Jednym z głównych czynników w etiopatogenezie AZS jest genetycznie uwarunkowany defekt bariery skórno-naskórkowej. Wrodzone zaburzenie związane z nadmierną czynnością proteazy serynowej w zewnętrznych warstwach naskórka, prowadzi do zmniejszenia grubości warstwy rogowej oraz defektu wytwarzania ceramidów (Imokawa G 1991, Di Nardo A 1998). Nieprawidłowości dotyczące płaszcza lipidowego w przebiegu nadczynności proteazy serynowej wynikają z degradacji zewnątrzkomórkowych enzymów przetwarzających tłuszczoce ( $\beta$ -glukocerebrozydazy, kwaśnej sfingomielinazy) oraz zmniejszenia wydzielania ciałek lamelarnych za pośrednictwem receptora aktywowanego proteinazą typu 2 (Protease Activated Receptor 2- PAR2) (Hachem JP 2006). Innym zaburzeniem w odniesieniu do uszkodzenia bariery skórno-naskórkowej, zidentyfikowanym u części pacjentów chorych na AZS, jest defekt genu kodującego filagrynę (Filaggrin Gene- FLG) (Irvine AD 2006, Palmer CN 2006, Sandilands A 2007). Zaburzenia w zakresie FLG prowadzą do zmiany struktury przestrzennej keratynocytów oraz zmniejszenia wytwarzania kwasu trans-urokainowego (t-UCA), który jest istotnym endogennym czynnikiem zakwaszającym naskórek (Scott IR 1986). Wzrost pH wraz ze zmniejszonym uwodnieniem warstwy rogowej mogą wpływać na różnice w przepuszczalności naskórka w odniesieniu do alergenów kontaktowych u pacjentów chorych na AZS w stosunku do osób zdrowych (Krien P 2000). Defekt strukturalny bariery skórno-naskórkowej może prowadzić do przenikania haptenu różniących się lipofilnością oraz substancji o masie cząsteczkowej powyżej 500 D, uważanej za graniczną w przypadku osób bez cech atopii (Bos JD 2000, Berard F 2003).

Innym istotnym zagadnieniem jest interferencja zjawisk immunologicznych w przebiegu AZS oraz AWK. Alergiczny wyprysk kontaktowy związany jest z reakcją immunologiczną typu opóźnionego. Odpowiedź związana jest z dwiema fazami- fazą indukcji oraz fazą ujawniania (Gliński W 2002, Saint-Mezard P 2004). Podczas **fazy indukcji** dochodzi do swoistego uczulenia limf T w stosunku do alergenów prezentowanych przez komórki Langerhansa (KL) (Cruz PD Jr 1990). Antygen związany z powierzchnią KL za pośrednictwem cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej MHC klasy II (Major Histocompatibility Complex) łączy się przy współdziałaniu cząsteczki CD4 z receptorem limfocyty T (TCR). Ścisły kontakt pomiędzy KL oraz limf T zapewniają interakcje molekuł adhezyjnych w tym między

innymi cząsteczką adhezji międzykomórkowej- ICAM1 (Intracellular Adhesion Molecule) oraz antygen związany z funkcją limfocytów- LFA1 (Lymphocyte Function Antigen) (Lawson C 2009). Reakcja zachodzi w regionalnych węzłach chłonnych. Głównymi cytokinami pobudzającymi fazę indukcji są interleukina IL-2, czynnik martwicy guza  $TNF\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) oraz powstająca z prekursora pod wpływem kapazy I (Interleukin-1-beta Converting Enzyme- ICE) interleukina IL-1 $\beta$ , która oddziałując na E kadheryny, umożliwia migrację KL w głąb skóry i prezentację antygenów limf T (Cumberbatch M 1997, Gliński W 2002). Rolę hamującą powyższy proces przypisuje się interleukinie IL-10 (Enk AH 1993). Faza indukcji prowadzi ostatecznie do namnożenia dużej liczby limfocytów T pamięci, które penetrują tkanki drogą naczyń limfatycznych i chłonnych oraz migrują do wszystkich węzłów chłonnych organizmu. W przypadku ponownej ekspozycji na uczulający alergen następuje **faza ujawniania**. Swoiście aktywowane limf T pamięci, posiadające na swojej powierzchni antygen zasiedlania limfocytów (Cutaneous Lymphocyte Antigen- CLA), wydostają się poza naczynia włosowate skóry i pod wpływem działania KL inicjują proces zapalny (Santamaria Babi LF 1995). Pobudzeniu ulegają również keratynocyty, które na skutek ekspresji cząsteczek MHC klasy II, pełnią funkcję komórek prezentujących antygen. W procesie AWK zaangażowane są przede wszystkim CD4+ limfocyty Th1 (pomocnicze) oraz CD8+ limfocyty Tc (cytotoksyczne). W zakresie cytokin głównymi czynnikami efektorowymi AWK są interferon  $IFN\gamma$  oraz interleukiny IL-2 i IL-12, tradycyjnie nazywane cytokinami „typu 1” (Gliński W 2002, Girolomoni G 2004, Saint-Mezard P 2004).

W patomechanizmie AZS biorą udział czynniki immunologiczne związane z I i IV typem reakcji alergicznej wg klasyfikacji Gella i Coombsa oraz różnorodne czynniki niealergiczne. W przeciwieństwie do innych chorób z kręgu atopii, objawy w przebiegu AZS nie mają tendencji do szybkiej remisji na skutek eliminacji uczulającego alergenu i utrzymują się długotrwale. Zarówno obraz makroskopowy jak i mikroskopowy wykwitów wykazuje cechy charakterystyczne dla odpowiedzi immunologicznej typu opóźnionego (Gliński W 2002, Czarnecka-Operacz M 2005, Sehgal VN 2010). Dopiero odkrycie przez Bruijnzeel-Coomen na powierzchni KL obecności receptorów dla immunoglobuliny IgE o wysokim powinowactwie (FceRI) oraz opisanie mechanizmu tzw. wyprysku IgE- zależnego, umożliwiło zrozumienie etiopatogenezy przewlekłego charakteru zmian skórnych w przebiegu AZS (Bruijnzeel-Coomen CA 1989). Głównymi antygenami odpowiedzialnymi za

powstawanie odpowiedzi immunologicznej w przebiegu AZS są powietrznopochodne oraz pokarmowe wielkocząsteczkowe alergeny białkowe. Alergeny te łączą się w obrębie naskórka z antygenowo swoistymi IgE, związanymi z powierzchnią KL za pośrednictwem cząsteczki FcεRI. Następnie kompleks IgE- alergen prezentowany w jest w węzle chłonny limfocytom T, co prowadzi do zróżnicowania i namnożenia swoiście uczulonych CD4+ limfocytów Th2. Po przeniknięciu do skóry, Th2 wywołują wzrost stężenia cytokin „typu 2”, będących głównymi mediatorami procesu zapalnego w przebiegu AZS: IL-4, IL-5 oraz IL-13. Czynniki te działając wielokierunkowo m. in. stymulują limfocyty B do wytwarzania antygenowo swoistych IgE, pobudzają degranulację mastocytów oraz aktywują CD8+ Tc (Gliński W 2002, Allam JP 2006, Bieber T 2009, Semper AE 2003).

W literaturze istnieje szereg doniesień opisujących interferencję zjawisk immunologicznych pomiędzy AZS i AWK. W badaniu Szepietowskiego i wsp. wykazano podobne zmiany ekspresji cytokin w skórze zarówno pacjentów chorych na AZS jak i osób bez cech atopii po kontakcie z siarczanem niklu (Szepietowski JC 1997). Wszyscy badani prezentowali wcześniej udokumentowaną alergię kontaktową w odniesieniu do soli niklu. W obydwu grupach zaobserwowano podobny wzrost ekspresji mRNA kodującego interleukiny IL-2, IL-4 oraz IFN $\gamma$ . Jedynie w odniesieniu do IL-10 wzrost ekspresji mRNA wykazano tylko w grupie osób bez objawów AZS. Autorzy zgodnie z wcześniejszymi publikacjami zwrócili uwagę na udział cytokin zarówno „1-typu” jak i „2-typu” w procesie AWK.

Inni badacze wykazali, że przewaga w zakresie odpowiedzi pomiędzy Th1 a Th2 w przebiegu AWK zależy od właściwości alergenu kontaktowego. W przypadku uczulenia na dinitrofluorobenzen (DNFB), dominujący udział w procesie zapalnym przypisuje się Th1, izotiocyjanian fluoresceiny (FITC) wywołuje reakcję głównie ze strony Th2, natomiast metylchloroizotiazolinon/ metylizotiazolinon (MCI/MI) oraz sole metali prowadzą do pobudzenia obu populacji limfocytów pomocniczych (Masjedi K 2003, Takeshita K 2004).

W odniesieniu do AZS nowsze badania wykazują, że podobnie jak w przypadku AWK, zakres udziału Th1 i Th2 oraz cytokin związanych z obiema populacjami limfocytów jest zmienny. Różnice w dominacji „typu-1” bądź „typu-2” cytokin zależą od czasu trwania reakcji zapalnej. Wzrost stężenia cytokin produkowanych przez Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) w porównaniu z osobami zdrowymi obserwuje się w fazie ostrej wyprysku atopowego. Z kolei w przypadku zmian

przewlekłych, w wyniku napływu eozynofili, makrofagów i komórek dendrytycznych, dochodzi w obrębie zmian skórnych do zwiększenia stężenia IL-12 odpowiedzialnej za wzrost ekspresji między innymi IFN $\gamma$ - cytokiny wytwarzanej przez Th1 (Gliński W 2002, Antúnez C 2004).

Opisano szereg mechanizmów mogących hamować rozwój odpowiedzi immunologicznej typu opóźnionego w przebiegu AZS. Nadmierna ekspresja limfopoetyny zrębu grasicy (Thymic Stromal Lymphopoietin- TSLP) w obrębie keratynocytów u pacjentów chorych na AZS, za pośrednictwem receptora CCR4 powoduje pobudzenie Th2 oraz, poprzez działanie komórek dendrytycznych, zmniejszenie ekspresji IFN $\gamma$ . W przebiegu AZS komórki prezentujące antygen wywołują także spadek wydzielania interleukin IL-12, IL-18 oraz wzrost ekspresji interleukiny IL-10 (Soumelis V 2002). We krwi obwodowej pacjentów chorych na AZS wykazano większą ilość CD4+CD25+ limfocytów T regulatorowych (Treg) w stosunku do pacjentów chorych na astmę oraz osób zdrowych. Komórki Treg wywierają efekt hamujący w odniesieniu do limfocytów pomocniczych, który jest dużo większy w zakresie Th1 niż Th2 (Ling EM 2004, Ou LS 2004). Z kolei autorzy innych badań wykazali nawet pobudzający wpływ Treg w odniesieniu do limfocytów Th2 (Suto A 2001).

W zakresie odpowiedzi immunologicznej w przebiegu AZS wykazano także obecność zjawisk predysponujących do rozwoju alergii kontaktowej. Zwiększona aktywność ICE poprzez wpływ interleukiny IL-1 $\beta$  na keratynocyty wzmacnia fazę indukcji nadwrażliwości typu opóźnionego (Watanabe H 2007, Dai X 2011). Ponadto wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych komórek śródbłonka VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) na powierzchni zarówno komórek dendrytycznych jak i komórek śródbłonka w przebiegu AZS może być istotnym czynnikiem wzmagającym AWK na drodze aktywacji limf T (Groves RW 1993).

Czynnikiem predysponującym do powstania AWK jest współistnienie nieswoistego stanu zapalnego w miejscu kontaktu z uczulającym alergenem (McLellan AD 2000, Zhang L 2000). Dzięki właściwościom drażniącym niektóre substancje, działając na skórę w odpowiednio wysokich stężeniach, mogą samodzielnie wywoływać przejściowy odczyn zapalny prowadzący do klinicznej manifestacji alergii kontaktowej. Pozostałe alergeny do wywołania AWK wymagają współdziałania czynników zewnętrznych. Wykazano, że dinitrochlorobenzen (DNCB) w wysokich stężeniach samodzielnie prowadził do ujawnienia AWK u myszy. W

przypadku niższych stężeń DNCB, nie wywołujących podrażnienia, do ujawnienia się alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, konieczne było współdziałanie substancji drażniącej np. laurylosiarczanu sodowego (SLS) (Cumberbatch M 1993). Nieswoisty stan zapalny skóry w przebiegu AZS może stanowić czynnik ułatwiający rozwój reakcji immunologicznej typu IV w miejscu kontaktu z alergenem.

Związek pomiędzy AZS i AWK w zakresie mechanizmów odporności wrodzonej oraz nabytej jest złożony. Przytoczone dane wykazują, że część elementów sprzyja występowaniu zjawiska alergii kontaktowej u pacjentów chorych na AZS. Istnieje również szereg czynników mogących osłabić odpowiedź typu opóźnionego w przebiegu wyprysku atopowego.

### **1.3. Zjawisko alergii kontaktowej u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry**

Częstość występowania alergii kontaktowej w populacji dzieci chorych na AZS jest określana w szerokich ramach od 14,9% do 64,2% (Roul S 1999, Foti C 2005). Foti i wsp. wykonali testy naskórkowe u 71 pacjentów w wieku 5-12 r. ż., którzy co najmniej przez 6 miesięcy w trakcie poprzedzających 2 lat leczenia byli miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi (mgks) (Foti C 2005). W badaniu zastosowano 20 alergenów o standardowym stężeniu, a odczytu dokonano po 48, 72 i 96 godzinach od aplikacji alergenu w celu wykluczenia odczynów z podrażnienia. Dziesięcioro dzieci (14,9%) wykazało co najmniej jeden dodatni wynik NTP. Natomiast badanie, które przeprowadził Roul polegało na retrospektywnej ocenie wyników NTP u 337 francuskich dzieci w wieku od 1 do 15 r. ż. z podejrzeniem alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (Roul S 1999). 257 dzieci (76%) w badanej populacji chorowało na AZS. Do badania użyto zestawu 34 alergenów, a u dzieci poniżej 5 r. ż. zastosowano testy składające się z 17 substancji. W przypadku podejrzenia alergii kontaktowej w zakresie alergenów nieobjętych w standardowym zestawie, używano dodatkowych alergenów celowanych. Dodatni wynik NTP wykazano u 165 dzieci (64,2%) chorych na AZS.

W innych badaniach częstość występowania alergii kontaktowej, określona na podstawie co najmniej jednego dodatniego wyniku NTP, wynosiła dla przypadkowo dobranej populacji dzieci chorych na AZS od 28,8% do 55%, a dla dzieci chorych na AZS, u których dodatkowo podejrzewano alergiczny wyprysk kontaktowy od 55,2% do 64,2% (Dotterund LK 1995, Roul S 1999, Seidenari S 2005,



Stoðkutě L 2005). Wielu autorów próbuje odpowiedzieć na pytanie, czy alergia kontaktowa jest częstsza u dzieci chorych na AZS w porównaniu z dziećmi bez cech atopii. Z tabeli 1 wynika, że częstość występowania alergii kontaktowej jest podobna w obu grupach lub częstsza u dzieci cierpiących na AZS bądź inne choroby atopowe.

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

<b>GRUPA BADANA- WIEK, ROZPOZNANIE (BADANIE)</b>	<b>LICZBA</b>	<b>A / NA*</b>	<b>ALERGIA KONTAKTOWA A / NA**</b>	<b>UWAGI</b>
7-12 R. Ź. ZDROWI PRZYPADKOWO DOBRANI UCZNIOWIE (DOTTERUND LK 1995)	424	212/212	28,8% / 17,9%	Alergia kontaktowa częstsza u dzieci z atopią
1-15 R. Ź. DZIECI Z PODEJRZENIEM ALERGII KONTAKTOWEJ (ROUL S 1999)	337	257/80	64,2% / 70%	Alergia kontaktowa nie częstsza u dzieci z atopią
12-16 R. Ź. ZDROWI, PRZYPADKOWO DOBRANI UCZNIOWIE (MORTZ CG 2002)	1501	306/1195	OR 1,13 *** CI 0,79-1,63 P 0,501	Alergia kontaktowa nie częstsza u dzieci z atopią
3 MCE- 2 R. Ź. DZIECI Z OBJAWAMI WYPRYSKOWYMI (MOTOLESE A 1995)	52	39/13	64% / 50%	Alergia kontaktowa nie częstsza u dzieci z atopią
AZS (n=94) 3-17 R. Ź. GR.KONTROLNA (n=100) 16-17 R. Ź. (STOÐKUTĚ L 2005)	194	94/100	55% / 15%	Alergia kontaktowa częstsza u dzieci z atopią
7 MCY-12 R. Ź. DZIECI Z PODEJRZENIEM ALERGII KONTAKTOWEJ (SEIDENARI S 2005)	1094	404/690	55,2% / 50,3%	Alergia kontaktowa nie częstsza u dzieci z atopią

\* A- liczba przebadanych dzieci prezentujących objawy chorób atopowych

NA- liczba przebadanych dzieci bez cech atopii

\*\* częstość występowania alergii kontaktowej u dzieci prezentujących objawy chorób atopowych i u dzieci bez cech atopii

\*\*\* dostępne jedynie wyniki statystyczne badania

#### **1.4. Najczęstsze alergeny kontaktowe powodujące uczulenie u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry**

Spośród badań przeprowadzonych do tej pory wynika, że dzieci chore na AZS prezentują najczęściej alergię kontaktową w odniesieniu do siarczanu niklu, chlorku kobaltu, dwuchromianu potasu, mieszaniny zapachowej, balsamu peruwiańskiego, alkoholi wełny i tiomersalu (Giordano-Labadie F 1999, Foti C 2005, Stožkutė L 2005). Częstość występowania alergii kontaktowej na poszczególne alergeny u dzieci chorych na AZS przedstawiono w tabeli 2. Jedynie w badaniu Giordano-Labadie określono swoistość wykonanych NTP, którą autor ocenił bardzo wysoko (na 100%) (Giordano-Labadie F 1999). Na podstawie wywiadu lekarskiego w badaniu tym stwierdzono, że wszystkie substancje powodujące dodatnie wyniki NTP odpowiedzialne były w przeszłości za rozwój zmian skórnych o charakterze AWK. Wykazano także statystycznie istotną poprawę stanu klinicznego w przebiegu AZS, mierzoną w skali SCORAD, po 6 tygodniach unikania uczulających alergenów kontaktowych. Z kolei inni autorzy określają swoistość NTP u dzieci chorych na AZS na 56,4-93,3% (Mortz CG 1999).

Siarczan niklu jest najczęstszym alergenem kontaktowym uczulającym dzieci chore na AZS i występuje na pierwszym miejscu we wszystkich trzech przedstawionych powyżej badaniach. Sole niklu stanowią również najczęstszą substancję uczulającą kontaktowo w globalnej populacji dzieci, a także dorosłych (Śpiewak R 2001, Mortz CG 2003, Wöhrl S 2003, Makela L 2007). Alergen ten stanowi składnik lub zanieczyszczenie wielu stopów metali. Niklowana biżuteria (kolczyki) jest jedną z głównych przyczyn uczulenia na nikiel, dlatego też alergia na ten metal jest częstsza u dziewczynek niż u chłopców (Brasch J 1997, Wöhrl S 2003, Beattie PE 2007). Z powodu coraz wcześniejszego przebijania uszu może pojawić się nawet w wieku niemowlęcym (Ho VC 1986, Jøhnke H 2004). Nikiel występuje również w metalowych spinkach, guzikach, nitach dżinsowych, bransoletach, napastrkach, klamrach do pasków, naszyjnikach, klamkach, sztuczkach oraz wielu innych przedmiotach codziennego użytku (Garner LA 2004, Schram SE 2010, Thyssen JP 2010). Pocieranie skóry oraz spocenie wywołuje wzrost uwalniania niklu z tych przedmiotów, dlatego nasilenie objawów nadwrażliwości kontaktowej w zakresie tego alergenu obserwuje się w okresie ciepłych pór roku. Nikiel w ilości śladowej występuje także w powietrzu atmosferycznym, glebie oraz wodzie, w tym także w wodzie pitnej. U pacjentów silnie uczulonych nikiel może wywoływać objawy

kliniczne w wyniku przedostania się do organizmu drogą pokarmową. Wywołuje wówczas nasilenie uprzednio istniejących objawów wyprysku, potnicę dłoni lub wysiew uogólnionej osutki. Do produktów spożywczych zawierających dużą ilość niklu należą rośliny strączkowe, margaryny oraz potrawy gotowane w metalowych garnkach (Gliński W 2002).

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

BADANIE	GIORDANO-LABADIE F 1999	FOTI C 2005	STOĐKUTĚ L 2005
LICZBA BADANYCH DZIECI	137	71	94
WIEK	4 m-ce-16 r. Ź.	5-12 r. Ź.	3-17 r. Ź.
CZĘSTOŚĆ ALERGII KONTAKTOWEJ	43%	14,9%	55%
ODSETEK DODATNICH WYNIKÓW NTP	siarczan niklu 14,9% miesz.subst.zapach.4,4% lanolina 4,4% dwuchromian potasu 2,6% balsam peruwiański 2,6% siarczan neomycyny 2,6% emolient 2,6% chlorek kobaltu 1,7% seskwiterpeny laktonowe 1,7% formaldehyd 0,9% Quaternium 15 0,9% żywica epoksydowa 0,9% MCI 0%  <i>testy opcjonalne:</i> amerchol L-10 1,7% pozostałe 8,8%	siarczan niklu 5,6% dwuchromian potasu 2,8% żywica epoksydowa 2,8% merkaptobenzotiazol 2,8% lanolina 2,8% piwalan tiksokortolu 1,4 % 17-maślan hydrokortyzonu 1,4% siarczan neomycyny 0% alkohole wełny 0% tiuramy 0% N-isopropyllo-N-fenyllo- fenylodwuamina 0% miesz.subst.zapach. 0% balsam peruwiański 0% mieszanina barwników niebieskich (124/106) 0% kalafonia 0% benzokaina 0% euxyl K400 0% carba mix 0%. amidochlorek rtęci 0% chlorowodorek etylenodwuaminy 0% MCI 0% dimetylamino-propylamina 0%	siarczan niklu 18,2% chlorek kobaltu 13,8% dwuchromian potasu 12,8 % miesz.subst.zapach. 11,8% alkohole wełny 11,8 % tiomersal 10,8 % balsam peruwiański 9,8% formaldehyd 9,4% kalafonia 6,7% MCI 2,0% siarczan neomycyny 2,0% merkaptany 1,5% parabeny 1,1% benzokaina 1,1% formaldehyd 1,1% kliochochol 1,1% parafenylenodwuamina 1,1% merkaptobenzotiazol 1,1% tiuramy 1,1% żywica epoksydowa 0,4% primina 0% seskwiterpeny laktonowe 0%

Alergii kontaktowej w odniesieniu do siarczanu niklu może towarzyszyć uczulenie na chlorek kobaltu (Albert MR 1999, Ehrlich A 2001). Izolowana nadwrażliwość kontaktowa wyłącznie w odniesieniu do kobaltu występuje rzadko, ponieważ alergen ten zazwyczaj uczula jednocześnie z innymi metalami. Poza współwystępowaniem uczulenia na kobalt i nikiel, często obserwuje się także równoczesną alergię w zakresie kobaltu i chromu. Według hipotezy Fregerta chlorek kobaltu nie wywołuje nadwrażliwości kontaktowej samodzielnie, a jedynie w połączeniu z aminokwasami (Fregert S 1978). Dlatego też według autora, uczulenie na ten metal pojawia się w przypadku osób prezentujących objawy wyprysku spowodowanego nadwrażliwością na chrom lub nikiel. Zmianom zapalnym skóry towarzyszy wysięk zawierający wolne aminokwasy, które po połączeniu z cząsteczkami kobaltu wywołują alergiczną reakcję kontaktową. Kobalt naturalnie występuje w rudzie z niklem i może być nim zanieczyszczony. Stanowi ważny składnik stali zwiększający jej wytrzymałość. Podobnie do niklu, kobalt występuje w metalowych elementach odzieży i biżuterii a także cemente, farbach i produktach ceramicznych (Garner LA 2004, Thyssen JP 2010).

Kolejnym metalem stanowiącym częstą przyczynę alergii kontaktowej jest dwuchromian potasu. Metaliczny chrom jest alergenem o bardzo niewielkim potencjale uczulającym i może powodować nadwrażliwość kontaktową głównie przy współdziałaniu śliny, potu lub płynu wysiękowego. Za powstanie alergii kontaktowej odpowiedzialne są przede wszystkim sole chromu trójwartościowego i sześciowartościowego (Gliński W 2002). Chrom trójwartościowy bardzo powoli przenika przez naskórek i łączy się z białkami skóry właściwej tworząc alergen pełnowartościowy. Z kolei związki chromu sześciowartościowego w postaci chromianów lub dwuchromianów bardzo szybko przenikają przez naskórek, jednak w celu połączenia się z białkami i wywołania alergicznej reakcji kontaktowej, wymagają redukcji przez aminokwasy skóry. Główne źródło chromu w warunkach pozazawodowych stanowią przedmioty skórzane, garbowane substancjami zawierającymi ten metal. Należy do nich przede wszystkim skórzane obuwie, a także takie elementy odzieży wykonane ze skóry jak rękawice, kurtki, paski od zegarków czy ozdobne rzemyki. Chrom wchodzi ponadto w skład cementu, stanowiąc główny alergen zawodowy u murarzy. Występuje także w barwnikach, klejach, wywoływaczach fotograficznych, zapalkach oraz substancjach pirotechnicznych (Rudzki E 1980, Gliński W 2002, Garner LA 2004, Warshaw EM 2007, Thyssen JP

2010). Charakterystyczne jest uporczywe utrzymywanie się objawów alergii kontaktowej na chrom przez długi czas po zaprzestaniu kontaktu z czynnikami wyzwalającymi reakcję nadwrażliwości. Istotną rolę w tym zjawisku przypisuje się powolnemu eliminowaniu soli chromu trójwartościowego ze skóry właściwej.

Trudnymi do unikania czynnikami, stanowiącymi częstą przyczynę alergii kontaktowej także w najmłodszych grupach wiekowych, są substancje zapachowe zarówno syntetyczne jak i pochodzenia naturalnego. Do drugiej grupy należą olejki eteryczne oraz pozyskiwany z kory drzewa woniawca balsamowego (*Myroxolon balsamum*) balsam peruwiański, posiadający znaczne właściwości uczulające, wynikające ze złożonego składu (Grzywa Z 1983). Do głównych źródeł substancji zapachowych należą kosmetyki oraz środki higieny osobistej takie jak perfumy, wody kolońskie, dezodoranty, mydła, pomadki do ust, płyny do płukania jamy ustnej, pasty do zębów oraz perfumowany papier toaletowy czy chusteczki. W przemyśle perfumeryjnym używa się około 3 tys. związków zapachowych, a pojedynczy produkt może zawierać od 10 do 300 tych substancji (Kieć-Świerczyńska M 2004). Ponadto substancje zapachowe powszechnie występują w produktach przemysłowych oraz środkach chemii gospodarczej, do których należą m. in. perfumowana guma i tworzywa sztuczne, farby, odświeżacze powietrza, detergenty, preparaty zmiękczające używane podczas prania ubrań oraz środki czyszczące (de Groot AC 1997, Wöhrl S 2001). Według danych duńskich autorów, przeciętnie 59 produktów chemicznych wykorzystywanych w gospodarstwach domowych zawiera związki zapachowe (Rastogi SC 2001). W celu diagnostyki nadwrażliwości kontaktowej w odniesieniu do substancji zapachowych używa się czterech związków lub mieszanek alergenów wchodzących w skład zestawu NTP należącego do Europejskiej Serii Podstawowej: mieszanki zapachowej I i II, balsamu peruwiańskiego oraz liryalu.

Innym składnikiem kosmetyków, stanowiącym częsty alergen kontaktowy, jest lanolina. Substancję tę pozyskuje się z łoju wełny owczej i wykorzystuje do produkcji leków miejscowych, kosmetyków oraz emolientów, posiadających właściwości nawilżające oraz poprawiające funkcję barierową naskórka. Obecnie wielu producentów unika stosowania lanoliny w preparatach przeznaczonych do pielęgnacji skóry zmienionej zapalnie z powodu właściwości alergizujących a także drażniących tego związku, zwłaszcza w odniesieniu do skóry pacjentów chorych na AZS. Ponadto znane są również ukryte źródła lanoliny, którymi są oleje przemysłowe, woski do smarowania nart, substancje czyszczące, mydła, tusz

drukarski, politura meblowa, emalie, preparaty służące do impregnacji skóry i tekstyliów a także izolatory przewodów elektrycznych. Alergenów lanoliny nie udało się dotąd jednoznacznie rozpoznać. Stanowić je mogą alkohole alifatyczne, zbudowane z łańcuchów składających się z kilkunastu atomów węgla, które stanowią 4–17% lanoliny. Nie wykazano dotychczas także różnic w potencjale uczulającym poszczególnych alkoholi. W pojedynczych przypadkach stwierdzono z kolei nadwrażliwość w odniesieniu do kwasów tłuszczowych oraz mieszaniny steroli. W surowcu pierwotnym występuje ponad trzydzieści zarówno alkoholi alifatycznych o dużej masie cząsteczkowej jak i kwasów tłuszczowych, tworzących ze sobą różne estry. Potencjał uczulający lanoliny część badaczy przypisuje także zanieczyszczeniom detergentami, używanymi podczas wstępnej obróbki wełny (Henderson CA 1995, Wakelin SH 2001, Gliński W 2002, Lee B 2008, Matiz C 2011).

Spośród najczęstszych alergenów kontaktowych na uwagę zasługuje również tiomersal. Substancja ta jest organicznym związkiem rtęci, posiadającym silne właściwości antymikotyczne oraz bakteriobójcze. Tiomersal jako sól sodowa etylotiosalicylanu jest konserwantem używanym do produkcji szczepionek, cieni do powiek oraz płynów służących do przechowywania soczewek kontaktowych (Breithaup A 2008, Kramarz P 2010). W piśmiennictwie znane są przypadki uczulenia kontaktowego na tiomersal wśród młodszych dzieci, w tym u niemowląt. Patrizi i wsp. przebadali pięcioro dzieci chorych na AZS w wieku 7-28 m-cy, u których doszło do pojawienia się zmian skórnych po podaniu szczepionek w formie iniekcji (Patrizi A 1999). Wynik NTP w zakresie tiomersalu był dodatni u wszystkich badanych. Objawy kliniczne związane z uczuleniem kontaktowym w odniesieniu do tiomersalu zawartego w szczepionkach, pojawiają się zazwyczaj w miejscu wkłucia. Bardzo rzadko mają one natomiast charakter uogólnionego wyprysku. Osoby nadwrażliwe w odniesieniu do tiomersalu, które używają soczewek kontaktowych przechowywanych w płynie zawierającym ten konserwant, mogą prezentować objawy alergicznego kontaktowego zapalenia spojówek oraz skóry powiek.

Dzieci chore na AZS są przewlekle leczone przeciwzapalnymi preparatami stosowanymi miejscowo. Z przeprowadzonych do tej pory badań wynika jednak, że alergologia kontaktowa na immunosupresyjne leki stosowane zewnętrznie nie jest częsta. Spośród 71 dzieci chorych na AZS przebadanych przez Foti, u 18 nie było poprawy lub nastąpiło pogorszenie po zastosowaniu mgks (Foti C 2005). Tylko u jednego z nich wynik NTP z alergenami mgks był dodatni. Natomiast w badaniu Giordano-

Labadie wszystkie wyniki NTP przeprowadzonych z mgks u dzieci chorych na AZS były ujemne (Giordano-Labadie F 1999). Pod względem budowy chemicznej mgks są syntetycznymi pochodnymi hormonów kory nadnerczy, w związku z tym przez dłuższy czas nie podejrzewano ich o możliwość wywoływania odczynów alergicznych. Pomimo tego, o nadwrażliwości kontaktowej w zakresie mgks należy myśleć w przypadku braku poprawy lub w przypadku nasilenia się zmian skórnych w miejscu aplikacji leku. Reakcja immunologiczna typu opóźnionego w odniesieniu do mgks może być zarówno związana ze stosowaniem preparatów na powierzchnię skóry, ale także może nastąpić w wyniku użycia leków donosowych, stosowanych przez chorych na ANN oraz postaci wziewnych, używanych przez chorych na astmę. U tych pacjentów objawy uczulenia kontaktowego mają charakter wyprysku zlokalizowanego najczęściej w okolicach twarzy, powiek, czerwieni wargowej i skrzydełek nosa. Glikokortykosteroidy, podobnie do pozostałych alergenów kontaktowych, są haptenami i do wywołania reakcji nadwrażliwości wymagają związania z białkami ustroju. W budowie chemicznej tych związków wyróżnia się kilka miejsc reaktywnych, które umożliwiają połączenie ze wspomnianymi proteinami organizmu. Uważa się, że istnieje możliwość przejścia podstawnika z pozycji węgla C17 w glikoksal OHC-COH. Forma ta umożliwia wytworzenie nieodwracalnego wiązania pomiędzy łańcuchem bocznym przy węglu C17 a arginina. Pierścień A glikokortykosteroidu zawiera podwójne wiązanie, mogące połączyć się z grupą NH<sub>2</sub> lub SH cząsteczki białka. Kolejnym miejscem, które umożliwia łączenie z nukleofilowymi grupami protein podczas procesu transestryfikacji, stanowi grupa alkoholowa przechodząca w octanową przy węglu C21 (Wilkinson SM 1991, Wilkinson SM 1994).

### **1.5. Częstość występowania uczulenia kontaktowego w zależności od wieku w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry**

Do niedawna panował pogląd mówiący o tym, że alergia kontaktowa rozwija się wraz z wiekiem i że jest rzadka u dzieci. Uważano, że niedojrzały system immunologiczny dzieci w ograniczonym stopniu może reagować na substancje uczulające kontaktowo. Twierdzono też, że młody wiek stanowi niewielkie ryzyko narażenia na ekspozycję w zakresie alergenów kontaktowych, w tym przede wszystkim alergenów zawodowych. Współczesne badania wykazują jednak, że alergia kontaktowa, wbrew wcześniejszym założeniom, nie jest rzadka u dzieci.

Spośród 2776 przebadanych pacjentów w wieku 2-89 r. ż., najwięcej przypadków alergii kontaktowej zarejestrowano u osób poniżej 10 r. ż. (Wöhrl S 2003).

Niewiele przeprowadzono do tej pory badań na temat rozkładu częstości występowania alergii kontaktowej u dzieci chorych na AZS w zależności od wieku badanych. Wyniki dostępnych publikacji przedstawiono w tabeli 3. Z trzech badań spośród czterech wynika, że nadwrażliwość typu opóźnionego najczęściej pojawia się u dzieci poniżej 3 r. ż. (Manzini BM 1998, Roul S 1999, Seidenari S 2005). Jedna publikacja wskazuje natomiast, że u dzieci chorych na AZS alergja kontaktowa występuje częściej powyżej 5 r. ż. (Giordano-Labadie F 1999). Giordano-Labadie wykonał NTP u 137 przypadkowo dobranych dzieci chorych na AZS w wieku od 4 m-cy do 16 lat. Alergię kontaktową stwierdził u 43% pacjentów. Wśród dzieci poniżej 5 r. ż. dodatni wynik NTP uzyskał u 34,8% badanych, a w populacji powyżej 5 r. ż. u 54,2%. Różnica w częstości występowania alergii kontaktowej pomiędzy obiema grupami wiekowymi była statystycznie istotna. Na uwagę zwraca fakt, że w badaniu nie uwzględniono przeprowadzenia NTP w grupie kontrolnej.

Seidenari wykonała z kolei NTP u 404 chorych na AZS oraz 690 dzieci bez cech atopii w wieku 7 m-cy-12 lat, u których podejrzewano występowanie AWK (Seidenari S 2005). Dodatni wynik NTP uzyskano u 55,2% chorych na AZS oraz u 50,3% pozostałych badanych. Po wyróżnieniu trzech podgrup wiekowych wśród chorych na AZS, stwierdzono następującą częstość występowania alergii kontaktowej w poszczególnych populacjach: 68,8% u dzieci w wieku 7 m-cy-3 r. ż., 50,5% u dzieci w wieku 4-8 r. ż. oraz 47,4% u dzieci w wieku 9-12 r. ż. Wykazano statystycznie istotną różnicę w odsetku dodatnich wyników NTP pomiędzy populacją dzieci najmłodszych a pozostałymi podgrupami wiekowymi. Także wśród dzieci zdrowych, częstość występowania alergii kontaktowej była statystycznie istotnie większa u badanych w wieku poniżej 3 lat, w stosunku do dzieci należących do dwóch pozostałych subpopulacji wiekowych. Uzyskano następujący odsetek dodatnich wyników NTP wśród dzieci bez cech atopii: 60% u dzieci w wieku 7 m-cy-3 r. ż., 47,1% u dzieci w wieku 4-8 r. ż. oraz 44,6% u dzieci w wieku 9-12 r. ż. Podobnie do Seidenari, również badanie przeprowadzone przez Roula wykazało, że wśród dzieci chorych na AZS alergja kontaktowa najczęściej pojawia się poniżej 3 r. ż. (Roul S 1999). Autor dokonał retrospektywnej oceny wyników NTP, wykonanych u 257 pacjentów chorych na AZS oraz 80 dzieci bez cech atopii w wieku 1-15 r. ż., u których podejrzewano występowanie AWK. Dodatni wynik NTP stwierdzono u 64,2%



chorych na AZS oraz u 70% badanych bez objawów chorób atopowych. Wyszczególniono cztery podgrupy wiekowe, wykazując u pacjentów chorych na AZS następującą częstość występowania alergii kontaktowej: 88,7% u dzieci w wieku 1-3 r. ż., 73,4% u dzieci w wieku 3-5 r. ż., 51,2% u dzieci w wieku 6-10 r. ż. oraz 43,3% u dzieci w wieku 10-15 r. ż. Różnica w częstości występowania alergii kontaktowej pomiędzy populacją dzieci chorych na AZS w wieku poniżej 3 lat a pozostałymi podgrupami wiekowymi była statystycznie istotna. W publikacji nie ujawniono natomiast odsetka dodatnich wyników NTP w poszczególnych podgrupach wiekowych u dzieci bez cech atopii. Z kolei w badaniu Manzini i wsp. wykonano NTP u 506 dzieci chorych na AZS w wieku 6 m-cy-12 lat oraz u 164 dzieci z objawami wyprysku jednak bez objawów atopii (Manzini BM 1998). Dodatni wynik NTP uzyskano u 41,3% chorych na AZS oraz u 44,51% pozostałych badanych. Wyszczególniono trzy podgrupy wiekowe, uzyskując u pacjentów chorych na AZS następującą częstość występowania alergii kontaktowej: 51,4% u dzieci w wieku 6 m-cy-3 r. ż., 36,3% u dzieci w wieku 4-8 r. ż. oraz 31,2% u dzieci w wieku 9-12 r. ż. Z kolei wśród osób z objawami wyprysku, jednak bez cech atopii stwierdzono następujący odsetek dodatnich wyników NTP: 52,4% u dzieci w wieku 6 m-cy-3 r. ż., 39,3% u dzieci w wieku 4-8 r. ż. oraz 39% u dzieci w wieku 9-12 r. ż. W publikacji nie są dostępne dane dotyczące istotności statystycznych, dotyczących różnic w częstości występowania alergii kontaktowej pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami wiekowymi zarówno w odniesieniu do populacji chorych na AZS, jak również grupy dzieci bez cech atopii.

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

PUBLIKACJA	GRUPA BADANA	ODSETEK DZIECI Z PRZYNAJMNIEJ JEDNYM DODATNIM WYNIKIEM TESTU PŁATKOWEGO			
		Poniżej 5 r. ż.		Powyżej 5 r. ż.	
Giordano-Labadie i wsp. Francja 1999	137 badanych w wieku 4 m-cy-16 r. ż.				
		34,8%*		54,2%	
Seidenari i wsp. Włochy 2005	404 badanych w wieku 7 m-cy-12 r. ż.	7 m-cy-3 r. ż.	4-8 r. ż.	9-12 r. ż.	
		68,8%**	50,5%	47,4%	
Roul i wsp. Francja 1999	257 badanych w wieku 1-15 r. ż.	Poniżej 3 r. ż.	3-5 r. ż.	6-10 r. ż.	10-15 r. ż.
		88,7%***	73,4%	51,2%	43,3%
Manzini i wsp. Włochy 1998****	506 badanych w wieku 6 m-cy-12 r. ż.	6 m-cy-3 r. ż.	4-8 r. ż.	9-12 r. ż.	
		51,4%	36,3%	31,2%	

\* różnica statystycznie istotna pomiędzy grupą wiekową poniżej 5 r. ż. a grupą powyżej 5 r. ż.

\*\* różnica statystycznie istotna pomiędzy grupą wiekową poniżej 3 r. ż. a pozostałymi grupami

\*\*\* różnica statystycznie istotna pomiędzy grupą wiekową poniżej 3 r. ż. a pozostałymi grupami

\*\*\*\* brak danych dotyczących istotności statystycznych w zakresie różnic pomiędzy przedstawionymi wynikami

### 1.6. Lokalizacja zmian skórnych u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry z alergią kontaktową

Niewiele jest również badań poruszających problem wpływu występowania alergii kontaktowej u dzieci chorych na AZS na lokalizację zmian skórnych. Temat ten poruszył Giusti i wsp. w badaniu 1098 dzieci w wieku 2-12 r. ż., z których 431 cierpiało na AZS (Giusti F 2003). Po wykonaniu NTP z siedmioma barwnikami

używanymi przy produkcji odzieży, dodatni wynik uzyskano u 51 pacjentów. Autorzy porównali następnie lokalizację zmian skórnych w poszczególnych grupach pacjentów, wydzielając następujące podgrupy: dzieci chore na AWK, dzieci chore zarówno na AWK jak i na AZS oraz dzieci chore tylko na AZS. Wykazano, że dzieci chore na AWK, w stosunku do dzieci chorych jednocześnie na AWK oraz AZS, statystycznie istotnie częściej prezentowały objawy w zakresie twarzy, stóp, pachwin oraz dołów pachowych, natomiast rzadziej w obrębie zgięć łokciowych i kolanowych. Z kolei dzieci chore zarówno na AWK jak i na AZS, w stosunku do dzieci chorych jedynie na AZS, statystycznie istotnie częściej prezentowały zmiany o charakterze wyprysku w obrębie zgięć łokciowych i kolanowych. Twarz, ręce, kończyny górne i kończyny dolne częściej były zajęte u dzieci chorych jedynie na AZS niż u dzieci chorych jednocześnie na AZS oraz na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry.

Seidenari pisze o różnym umiejscowieniu zapalnych zmian skóry u dzieci w zależności od rodzaju uczulającego alergenu kontaktowego (Seidenari S 2005). W przebadanej grupie dzieci u 36,6% stwierdzono AZS. Zmiany w obrębie twarzy występowały częściej u pacjentów nadwrażliwych na propolis, podczas gdy skóra szyi była częściej zajęta procesem chorobowym u dzieci uczulonych na Kathon CG i dwuchromian potasu. Zmiany wypryskowe częściej lokalizowały się w obrębie zgięć łokciowych i kolanowych u pacjentów uczulonych na nikiel i Kathon CG niż u dzieci nadwrażliwych w zakresie neomycyny.

## 2.0. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Doniesienia literaturowe na temat alergii kontaktowej u dzieci chorych na AZS są niejednoznaczne. Chociaż większość autorów zwraca uwagę na istotne implikacje kliniczne problemu, częstość występowania zjawiska pozostaje niejasna i w zależności od doboru populacji badanej określana jest w szerokich ramach od 14,9% do 64,2% (Roul S 1999, Foti C 2005). Rozbieżności dotyczą także wykazu najczęstszych alergenów kontaktowych oraz wpływu przebiegu AZS na rozwój alergii kontaktowej. Celem podjętych badań była ocena znaczenia reakcji alergicznej typu opóźnionego u dzieci i młodzieży chorych na AZS.

Główne cele pracy:

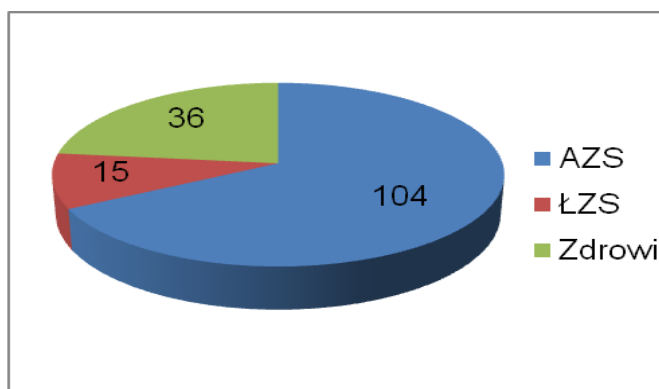
1. Zbadanie częstości występowania alergii kontaktowej u dzieci i młodzieży chorych na AZS i porównanie wyników z populacją chorych na łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS) oraz odpowiednią grupą osób zdrowych.
2. Określenie, które z badanych alergenów najczęściej wywołują alergiczną reakcję kontaktową w populacji badanej i porównanie wyników z grupami kontrolnymi.
3. Ocena częstości występowania alergii kontaktowej oraz charakterystyka najczęstszych alergenów w zależności od wieku oraz płci dzieci w populacji chorych na AZS oraz w grupach kontrolnych.
4. Ocena ewentualnej zależności pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej oraz charakterystyką uczulających alergenów u dzieci i młodzieży chorych na AZS a następującymi parametrami:
  - długością trwania objawów AZS
  - dodatnim wywiadem osobniczym w kierunku występowania innych chorób z kręgu atopii
  - ciężkością stanu klinicznego w momencie przeprowadzania badania
  - umiejscowieniem wykwitów skórnych.

### 3.0. MATERIAŁ I METODYKA

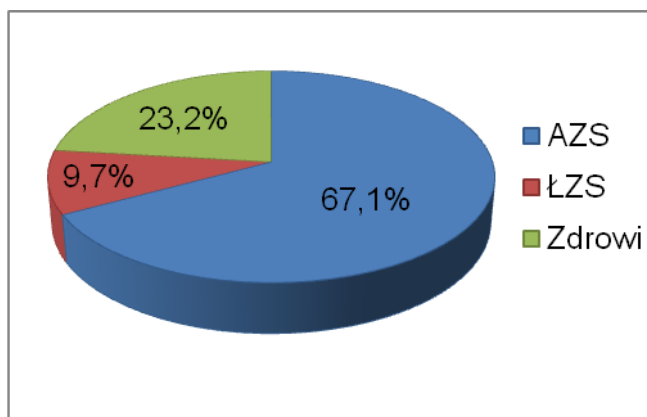
#### 3.1. Materiał

Badaniu poddano 104 dzieci chore na AZS. Pierwszą grupę kontrolną stanowiło 15 dzieci chorych na ŁZS, natomiast drugą grupę kontrolną stanowiło 36 dzieci zdrowych (Ryc.1. i Ryc.2.).

Ryc. 1. Liczba pacjentów w poszczególnych grupach



Ryc. 2. Procentowy udział poszczególnych grup



#### 3.1.1. Charakterystyka grupy dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry.

Do badania zakwalifikowano 104 dzieci leczone z powodu AZS w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W grupie tej znalazło się 51 chłopców (49%) oraz 53 dziewczęta (51%) w wieku od 1 do 20 lat. Średnia wieku wynosiła 8,2 lat.

Rozpoznanie AZS postawiono w oparciu o kryteria Hanifina i Rajki (Hanifin JM 1980). Z badania wyłączono pacjentów prezentujących zmiany skórne w obrębie górnej części grzbietu. Względnie stabilny stan kliniczny umożliwił odstawienie leków przeciwhistaminowych co najmniej dwa tygodnie przez zaplanowanymi NTP.

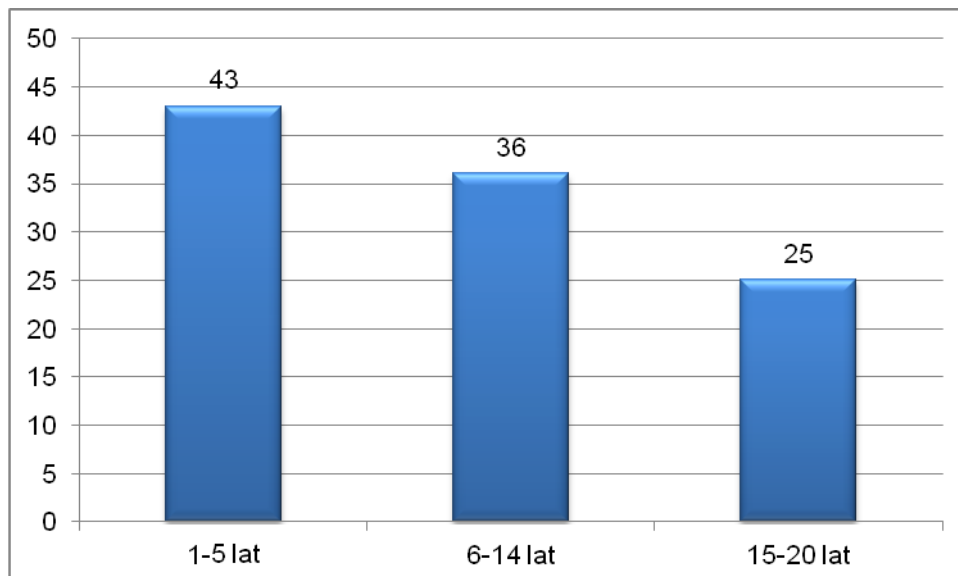
W obrębie grupy badanej wyodrębniono trzy następujące podgrupy wiekowe: dzieci od 1 do 5 r. ż., dzieci od 6 do 14 r. ż. oraz młodzież od 15 do 20 r. ż. Strukturę wieku pacjentów w grupie badanej przedstawia rycina 3.

Przebadano 43 dzieci chore na AZS w wieku 1-5 lat. W grupie tej znalazło się 20 dziewcząt (46,5%) oraz 23 chłopców (53,5%). Średnia wieku wynosiła 2,9 lata.

Grupa pacjentów w wieku 6-14 lat liczyła 36 osób. W grupie tej znalazło się 18 dziewcząt (50%) oraz 18 chłopców (50%). Średnia wieku wynosiła 8,7 lat.

Natomiast wśród młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat przebadano 25 osób. Grupa ta składała się z 15 dziewcząt (60%) oraz 10 chłopców (40%). Średnia wieku wynosiła 17,2 lat.

Ryc. 3. Struktura wieku pacjentów w grupie chorych na AZS



### 3.1.2. Charakterystyka pierwszej grupy kontrolnej

Pierwsza grupa kontrolna złożona była z 15 dzieci chorych na ŁZS. Z badania wykluczono pacjentów, którzy prezentowali zmiany skórne w obrębie grzbietu.

W pierwszej grupie kontrolnej znalazło się 8 dziewcząt (53,3%) oraz 7 chłopców (46,7%). Średni wiek chorych wynosił 17,5 lat. Najmłodsza osoba miała 15 a najstarsza 20 lat.

### 3.1.3. Charakterystyka drugiej grupy kontrolnej

Przebadano 36 zdrowych dzieci z ujemnym wywiadem osobniczym w odniesieniu do chorób przewlekłych, alergii oraz pobierania leków. W grupie tej znalazło się 19 dziewcząt (52,8%) oraz 17 chłopców (47,2%). Średni wiek badanych wynosił 8,1 lat. Najmłodsza osoba miała 1 rok, a najstarsza 20 lat.

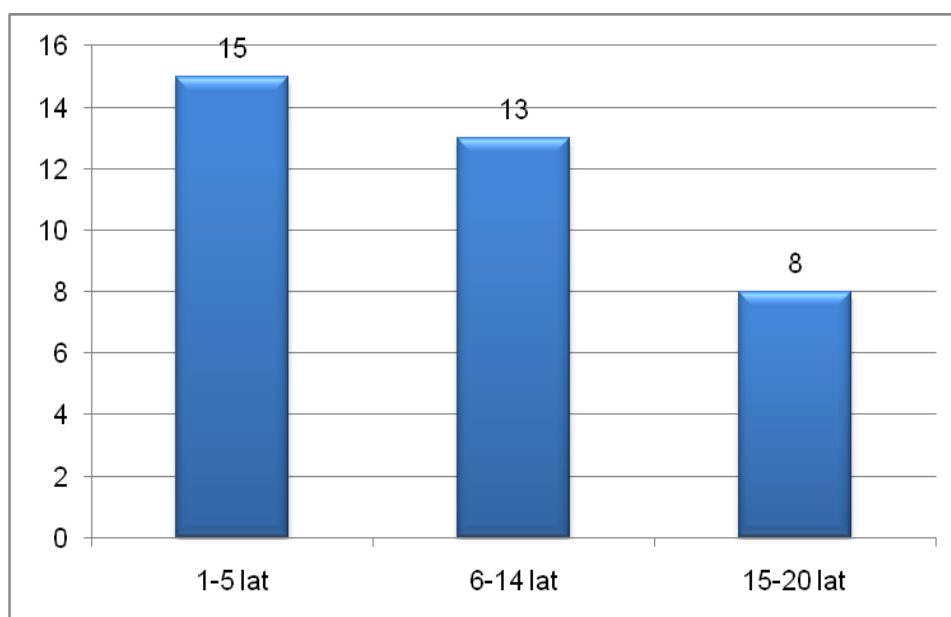
W obrębie drugiej grupy kontrolnej wyodrębniono trzy następujące podgrupy wiekowe: dzieci od 1 do 5 r. ż., dzieci od 6 do 14 r. ż. oraz młodzież od 15 do 20 r. ż. Strukturę wieku osób w drugiej grupie kontrolnej przedstawia rycina 4.

Przebadano 15 zdrowych dzieci w wieku 1-5 lat. Grupa ta składała się z 6 dziewcząt (40%) oraz 9 chłopców (60%), a średnia wieku w tej populacji wynosiła 3 lata.

Grupa dzieci zdrowych w wieku 6-14 lat liczyła 13 osób. W tej populacji znalazło się 7 dziewcząt (53,8%) oraz 6 chłopców (46,2%). Średnia wieku wynosiła 8,1 lat.

Wśród młodzieży zdrowej w wieku 15-20 lat przebadano 8 osób. W skład tej grupy weszło 6 dziewcząt (75%) oraz 2 chłopców (25%). Średnia wieku wynosiła 17,5 lat.

Ryc. 4. Struktura wieku osób w drugiej grupie kontrolnej



## **3.2. Metodyka**

### **3.2.1. Badanie podmiotowe**

W grupie chorych na AZS przeprowadzony został szczegółowy wywiad uwzględniający:

- początek, przebieg oraz charakterystykę objawów AZS
- czynniki zaostrzające objawy AZS
- osobnicze występowanie innych chorób z kręgu atopii (astma, alergiczny nieżyt nosa, alergiczny nieżyt spojówek)
- występowanie chorób atopowych w rodzinie.

W grupie chorych na ŁZS przeprowadzony został wywiad uwzględniający:

- początek, przebieg oraz charakterystykę objawów ŁZS
- osobnicze występowanie chorób skóry oraz chorób alergicznych
- występowanie chorób skóry oraz chorób alergicznych w rodzinie.

W grupie dzieci zdrowych został przeprowadzony wywiad uwzględniający:

- osobnicze występowanie chorób skóry oraz chorób alergicznych
- występowanie chorób skóry oraz chorób alergicznych w rodzinie.

### **3.2.2. Badanie przedmiotowe**

W grupie chorych na AZS przeprowadzono badanie przedmiotowe uwzględniające lokalizację wykwitów oraz stopień nasilenia procesu chorobowego.

Oceniono występowanie lub brak występowania zmian skórnych o morfologii wyprysku w obrębie następujących lokalizacji:

1. twarz
2. szyja
3. tułów
4. zgięcia łokciowe i kolanowe
5. nadgarstki
6. grzbiety rąk
7. dłonie



8. okolice stawów skokowych
9. grzbiety stóp
10. podeszwy

Nasilenie procesu chorobowego oceniono w skalach W-AZS oraz EASI:

Wskaźnik W-AZS umożliwia ocenę nasilenia stanu zapalnego skóry oraz pozwala zróżnicować zmiany charakterystyczne dla wyprysku ostrego, podostrego i przewlekłego (Silny W 2005). Dodatkowo ocenie podlegają objawy podmiotowe takie jak nasilenie świądu oraz stopień zaburzeń snu. W przypadku świądu pod uwagę bierze się zarówno jego rozległość, częstotliwość jak i nasilenie. W zależności od nasilenia dolegliwości świądowych chory może uzyskać 0–22 pkt. Stopień nasilenia zaburzeń snu przejawiających się trudnościami w zasypianiu, przebudzeniami w nocy bądź też bezsennością, oceniany jest w skali 0–12 pkt. Ocena stanu zapalnego skóry polega na określeniu zarówno nasilenia jak i rozległości zmian skórnych. Rozległość zmian skórnych bada się za pomocą reguły dziesiątek, dzieląc całą powierzchnię skóry na 12 okolic, a następnie określając procent zajęcia poszczególnych lokalizacji przez stan zapalny. Punktowy wskaźnik rozległości zmian skórnych uzyskuje się przypisując danemu procentowi odpowiednią liczbę punktów: dla 1–10% – 1 pkt., dla 11–30% – 2 pkt., dla 31–100% – 3 pkt. Nasilenie stanu zapalnego określa się, oceniając poszczególne wykwity skórne w skali 4-stopniowej, przyjmując: 0 – dla braku zmian, 1 – dla słabego nasilenia, 2 – dla średniego nasilenia i 3 – dla znacznego nasilenia. Dla poszczególnych wykwitów stosuje się odpowiednie mnożniki. W przypadku wykwitów charakterystycznych dla ostrego stanu zapalnego, czyli w odniesieniu do rumienia, grudek obrzękowych, pęcherzyków i nadżerek, stosuje się mnożnik 3. Natomiast w przypadku wykwitów charakterystycznych dla podostrego lub przewlekłego stanu zapalnego – odpowiednio mnożnik 2 lub 1. Po zsumowaniu liczby punktów poszczególnych wykwitów, pomnożeniu przez punkty określające stopień zajęcia danej okolicy ciała oraz podzieleniu przez 10, a następnie zsumowaniu wszystkich punktów, uzyskuje się całkowitą wartość punktową rozległości i nasilenia stanu zapalnego skóry u chorego na AZS. Na koniec sumuje się punkty uzyskane dla objawów podmiotowych (maks. 34 pkt.) i przedmiotowych (maks. 178,2 pkt.), otrzymując ostateczną wartość wskaźnika W-AZS, która maksymalnie może wynosić 212,2 pkt.

**EASI** (Eczema Area and Severity Index) jest wskaźnikiem określającym nasilenie stanu klinicznego w przebiegu AZS w zależności od charakteru oraz rozległości zmian skórnych w obrębie czterech wyszczególnionych okolic ciała: głowy i szyi, kończyn górnych, tułowia oraz kończyn dolnych (Hanifin 2001). Wykwity podlegają ocenie w zakresie nasilenia rumienia, obecności przeczosów, grubości naskórka oraz stopnia lichenifikacji. Punktowy wskaźnik w 4-stopniowej skali nasilenia zmian skórnych uzyskuje się poprzez przypisanie: 0 – brakowi wykwitów, 1 – słabemu nasileniu, 2 – średniemu nasileniu, 3 – znacznemu nasileniu zmian chorobowych. Każda z poszczególnych okolic ciała określana jest sumą punktów odpowiadających stopniom nasilenia, podlegających ocenie wykwitów. Uzyskane wyniki są mnożone przez czynnik, którego wartość zależy od okolicy i wynosi odpowiednio: 0,1 - dla głowy i szyi (0,2 u dzieci poniżej 7 r. ż.), 0,2 - dla kończyn górnych, 0,3 - dla tułowia, 0,4 - dla kończyn dolnych (0,3 u dzieci poniżej 7 r. ż.). Następnie każdy z iloczynów mnożony jest przez wskaźnik rozległości stanu zapalnego określany dla poszczególnych okolic. Punktowy wskaźnik rozległości zmian skórnych uzyskuje się przypisując danemu procentowi zajętej powierzchni odpowiednią liczbę punktów: 0 dla 0%, 1 dla 1-9%, 2 dla 10-29%, 3 dla 30-49%, 4 dla 50-69%, 5 dla 70-89% oraz 6 dla 90-100%. Ostateczny wynik stanowiący sumę uzyskanych wcześniej iloczynów mieści się w zakresie od 0 do 72 pkt.

W grupie chorych na ŁZS przeprowadzono badanie przedmiotowe uwzględniające charakter i lokalizację zmian skórnych oraz nasilenie procesu chorobowego.

W grupie dzieci zdrowych przeprowadzono badanie przedmiotowe w celu wykluczenia występowania zmian skórnych.

### **3.2.3. Badania dodatkowe**

#### **3.2.3.1. Naskórkowe testy płatkowe**

W grupie dzieci chorych na AZS oraz w grupach kontrolnych wykonano NTP celem diagnostyki alergii kontaktowej. U pacjentów w wieku 6-14 r. ż. oraz 15-20 r. ż. zastosowany został zestaw 28 alergenów wchodzących w skład Europejskiej Serii Podstawowej firmy Chemotechnique Diagnostics (Szwecja) (Ryc. 5.). Listę haptentów, przyporządkowanych im substancji testowych oraz podłoży wchodzących

w skład Europejskiej Serii Podstawowej przedstawiono w tabeli 4. Wartość stężenia poszczególnych alergenów została podana w procentach.

Tab. 4. Zestaw alergenów kontaktowych. Europejska Seria Podstawowa

Alergen	Substancja testowa	Podłoże	Stężenie (%)
<b>Benzokaina</b>	Benzokaina	Wazelina	5
<b>Kobalt</b>	Chlorek kobaltu (II) x 6 H <sub>2</sub> O	Wazelina	1
<b>Seskwiterpeny laktonowe</b>	Mieszanka seskwiterpenów laktonowych	Wazelina	0,1
<b>Kalafonia</b>	Kalafonia	Wazelina	20
<b>Żywica epoksydowa</b>	Żywica epoksydowa	Wazelina	1
<b>Mieszanka zapachowa I</b>	Mieszanka zapachowa I	Wazelina	8
<b>Formaldehyd</b>	Formaldehyd	Woda	1
<b>N-izopropyl-N-fenyl-4-fenylendiamina (IPPD)</b>	N-izopropyl-N-fenyl-4-fenylendiamina	Wazelina	0,1
<b>Merkaptobenzotiazol</b>	2-merkaptobenzotiazol	Wazelina	2
<b>Merkaptany</b>	Merkaptany	Wazelina	2
<b>Chlorometyloizotiazolinon</b>	5-chloro-2-metylo-4-izotiazolin-3-on (Cl+ Me-izotiazolinon)	Woda	0,01
<b>Neomycyna</b>	Siarczan neomycyny	Wazelina	20
<b>Nikiel</b>	Siarczan niklu x 6H <sub>2</sub> O	Wazelina	5
<b>Parafenyldwuamina</b>	4-fenylendwuamina	Wazelina	1
<b>Chrom</b>	Dwuchromian potasu	Wazelina	0,5
<b>Balsam peruwiański</b>	Balsam peruwiański	Wazelina	25
<b>Żywica 4-tert-butyloformaldehydowa</b>	Żywica 4-tert-butyloformaldehydowa	Wazelina	1
<b>Parabeny</b>	Mieszanka parabenów	Wazelina	16
<b>Tiuramy</b>	Mieszanka tiuramów	Wazelina	1,0
<b>Primina</b>	2-metoksy-6-n-pentylo-4-benzochinon	Wazelina	0,01
<b>Alkohole wełny</b>	Alkohole wełny	Wazelina	30
<b>Klio chinol</b>	Klio chinol	Wazelina	5
<b>Lyral</b>	Lyral	Wazelina	5
<b>Quaternium 15</b>	Chlorek 1-(3-chloroalilo) - 3,5,7-triazo -1-azoniaadamantanu	Wazelina	1
<b>Budezonid</b>	Budezonid	Wazelina	0,01
<b>Tiksokortol</b>	21-piwalan tiksokortolu	Wazelina	0,1
<b>Metylodibromoglutaronitryl</b>	Metylodibromoglutaronitryl	Wazelina	0,5
<b>Mieszanka zapachowa II</b>	Mieszanka zapachowa II	Wazelina	14,0

Ryc. 5. Zestaw naskórkowych testów płatkowych wchodzących w skład Europejskiej Serii Podstawowej



Z uwagi na niewielką powierzchnię skóry pleców u dzieci w wieku 1-5 r. ż. zastosowano dziecięcy zestaw NTP, składający się z 12 alergenów kontaktowych, opracowany w Katedrze i Klinice Dermatologii UM w Poznaniu. Listę alergenów oraz przyporządkowanych im podłoży wchodzących w skład dziecięcego zestawu NTP przedstawiono w tabeli 5.

Alergeny kontaktowe umieszczano w specjalnych komorach Finn Chamber on Scanpor firmy SmartPractice (USA). Następnie komory przytwierdzano na okres 48 godzin do górnej części skóry grzbietu za pomocą plastrów. Pierwszego odczytu wyników dokonywano około pół godziny od zdjęcia testów, po ustąpieniu rumienia, który może stanowić objaw nieswoistego podrażnienia skóry w wyniku reakcji na nałożone plastry. Drugi odczyt miał miejsce po 72 godzinach od nałożenia NTP.

Tab. 5. Naskórkowe testy płytkowe. Dziecięcy zestaw alergenów kontaktowych

Alergen	Substancja testowa	Podłoże	Stężenie (%)
<b>Kobalt</b>	Chlorek kobaltu (II) x 6 H <sub>2</sub> O	Wazelina	1
<b>Seskwiterpeny laktonowe</b>	Mieszanka seskwiterpenów laktonowych	Wazelina	0,1
<b>Kalafonia</b>	Kalafonia	Wazelina	20
<b>Żywica epoksydowa</b>	Żywica epoksydowa	Wazelina	1
<b>Mieszanka zapachowa I</b>	Mieszanka zapachowa I	Wazelina	8
<b>Merkaptobenzotiazol</b>	2-merkaptobenzotiazol	Wazelina	2
<b>Nikiel</b>	Siarczan niklu x 6H <sub>2</sub> O	Wazelina	5
<b>Parafenyldwuamina</b>	4-fenylenodwuamina	Wazelina	1
<b>Chrom</b>	Dwuchromian potasu	Wazelina	0,5
<b>Balsam peruwiański</b>	Balsam peruwiański	Wazelina	25
<b>Parabeny</b>	Mieszanka parabenów	Wazelina	16
<b>Alkohole wełny</b>	Alkohole wełny	Wazelina	30

W zależności od obecności wykwitów w miejscu kontaktu haptenu z powierzchnią skóry, odczytywano wynik NTP w 4-stopniowej skali plusowej od zera do trzech plusów, przypisując odpowiednio:

- 0 - brak wykwitu
- + - rumień
- ++ - rumień oraz grudki
- +++ - rumień, grudki, naciek oraz pęcherzyki

Za wynik dodatni uznawano jedynie odczyn odpowiadający dwóm oraz trzem plusom. Obecność samego rumienia oraz brak reakcji oceniano jako wynik ujemny. Zastosowana interpretacja jest zgodna z zaleceniami Międzynarodowej Grupy Badawczej Kontaktowego Zapalenia Skóry (ICDRG- International Contact Dermatitis Research Group) (Ryc. 6).

Ryc. 6. Dodatni wynik NTP. Odczyn grudkowy na podłożu rumieniowym po 72 godzinach (++)



### 3.2.3.2. Skórne testy punktowe

W grupie dzieci i młodzieży chorych na AZS w wieku 6-14 r. ż. oraz 15-20 r. ż. wykonano skórne testy punktowe (STP) z zestawem grupowych alergenów powietrzno pochodnych firmy Allergopharma Joachim Ganzer KG (Reinbeck, Niemcy). W przypadku dodatnich STP w odniesieniu do alergenów grupowych, wykonano STP z alergenami szczegółowymi wchodzącymi w skład danej grupy.

#### Lista alergenów grupowych

trawy/ zboża  
drzewa I (wczesnopyłące)  
drzewa II (późnopyłące)  
chwasty  
sierść  
pleśnie  
Dermatophagoides farinae  
Dermatophagoides pteronyssinus

#### Lista alergenów szczegółowych

żyto, kupkówka, kłosówka, tymotka, rajgras  
olcha, leszczyna  
brzoza  
bylica, babka  
sierść kota, sierść psa  
Cladosporium herbarum, Alternaria tenuis

STP wykonywano na skórze przedniej powierzchni przedramion, przy zachowaniu odległości 3-5 cm od dołu łokciowego i około 5 cm od nadgarstka. Do nakłuwania skóry użyto lancetów Morrow-Browna, a wyniki odczytywane były po upływie 20 minut od założenia testów. Każdorazowo przeprowadzano dwie próby kontrolne: kontrolę ujemną z płynem, którego użyto do przygotowania zawiesiny alergenów oraz kontrolę dodatnią z histaminą w stężeniu 1 mg/ml. Ocenę wyników prowadzono w odniesieniu do powyższych prób kontrolnych i przedstawiono ją w pięciostopniowej skali plusowej do „zera” do „czterech plusów”, przypisując:

- 0 - średnica bąbla alergenowego równa lub mniejsza od średnicy bąbla kontroli ujemnej
  - +
  - ++
  - +++
  - ++++
- średnica bąbla alergenowego większa od średnicy bąbla kontroli ujemnej a mniejsza od połowy średnicy bąbla kontroli dodatniej
- średnica bąbla alergenowego równa lub większa od połowy średnicy ale mniejsza od całej średnicy bąbla kontroli dodatniej
- średnica bąbla alergenowego równa lub nieco większa od średnicy bąbla kontroli dodatniej
- średnica bąbla alergenowego co najmniej dwukrotnie większa od średnicy bąbla kontroli dodatniej

Za wynik dodatni przyjęto odczyn odpowiadający trzem lub czterem plusom, natomiast za wynik ujemny przyjęto odczyn zerowy lub odpowiadający jednemu plusowi. Odczyn odpowiadający dwóm plusom uznawano za wątpliwy.

### 3.2.3.3. Całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy

Dzieciom i młodzieży chorym na AZS oznaczono całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy (cIgE) metodą fluoroimmunoenzymatyczną ImmunoCAP Total IgE firmy Phadia. Uzyskane wyniki określone zostały w tysiącach jednostek IgE na litr (kU IgE/l). Prawidłowe stężenie IgE w surowicy jest zależne od wieku i zgodnie z zastosowaną metodą wynosi odpowiednio:

Stężenie cIgE (kU/l)	wiek (rok życia)
12	- 1
23	- 2
32	- 3
40	- 4
48	- 5
56	- 6
63	- 7
71	- 8
78	- 9
85	- 10
100	- powyżej 10

Wyniki nie mieszczące się w zakresie normy odpowiedniej dla wieku określone zostały jako dodatnie.

### 3.2.4. Analiza statystyczna

Czas trwania objawów wyrażony w latach oraz stężenie cIgE opisano średnią arytmetyczną, odchyleniem standardowym, medianą, pomiarem minimalnym i maksymalnym, a następnie sprawdzono zgodność ww. parametrów w grupach z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Ponieważ nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym, w większości przypadków do porównań między grupami użyto testu nieparametrycznego Manna-Whitney'a.

Ocenę nasilenia stanu klinicznego wyrażonego w skalach W-AZS i EASI jako ocenę punktową opisano medianą, pomiarem minimalnym i maksymalnym. Do porównania grup zastosowano test nieparametryczny Mana-Whitneya.

Występowanie alergii kontaktowej, wielokrotnie dodatnich wyników NTP, uczulenia w odniesieniu do najczęstszych alergenów kontaktowych, dodatnich wyników STP, dodatniego wywiadu osobniczego w kierunku występowania innych chorób atopowych oraz rodzinnego w zakresie występowania atopii, a także lokalizację zmian skórnych w wybranych okolicach opisano liczebnością i odpowiadającą jej wartością procentową. Do wykazania, czy jest zależność między analizowanymi parametrami, zastosowano test chi-kwadrat lub test dokładny Fishera.

Wyznaczono również iloraz szans z 95% przedziałem ufności dla potencjalnych czynników ryzyka występowania alergii kontaktowej (występowania AZS w stosunku do braku występowania chorób skóry oraz występowania AZS w stosunku do występowania ŁZS).

Przyjęto poziom istotności  $\alpha=0,05$ .

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA (data analysis software system), v 9.0. oraz pakietu Cytel Studio -StatXact-8.

**Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wyraziła zgodę na przeprowadzenie badań w orzeczeniu nr 645/09.**



## 4.0. WYNIKI

### 4.1. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego

#### 4.1.1. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

##### 4.1.1.1. Wyniki badania podmiotowego w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

W grupie badanej złożonej z 104 dzieci chorych na AZS, znalazło się 51 chłopców (49%) oraz 53 dziewczęta (51%) w wieku od 1 do 20 lat. Średnia wieku wynosiła 8,2 lat.

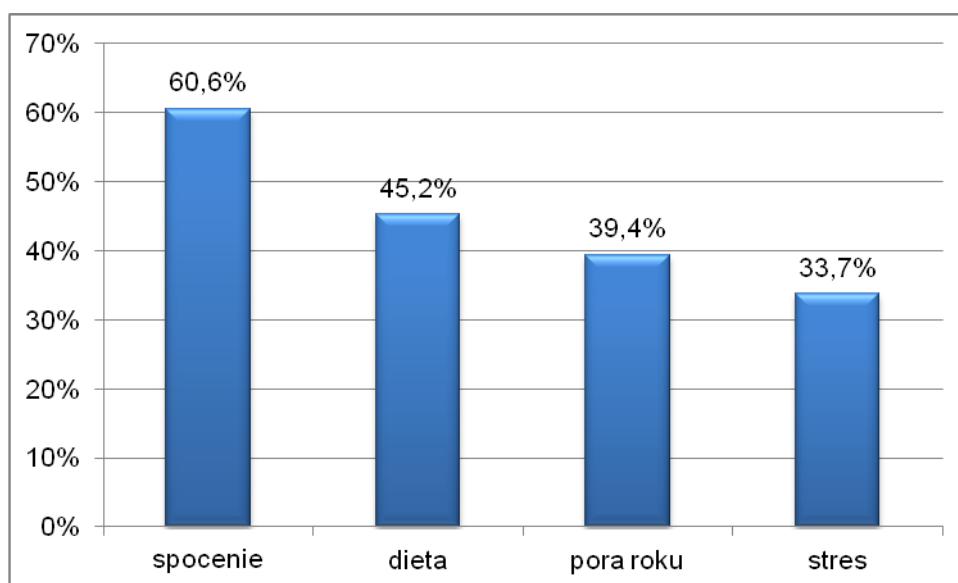
Analizując czas trwania AZS w populacji badanej stwierdzono, że wynosił on od 1 roku do 19 lat, a objawy utrzymywały się średnio 5,8 lat. W odniesieniu do dzieci w wieku 1-5 lat długość trwania AZS wynosiła od 1 roku do 5 lat, natomiast objawy wyprysku atopowego utrzymywały się w tej podgrupie wiekowej średnio przez 2,1 lata. Wśród dzieci należących do badanej populacji w wieku 6-14 lat, czas trwania choroby wynosił od 1 roku do 13 lat, podczas gdy średnia długość utrzymywania się objawów AZS wynosiła 6 lat. Z kolei w grupie młodzieży chorej na wyprysk atopowy w wieku 6-14 lat odnotowano, że czas trwania AZS mieścił się w zakresie od 1 roku do 19 lat. Średni okres utrzymywania się objawów w tej populacji wynosił 11,6 lat (Tab. 6.).

Tab. 6. Wyniki oceny czasu trwania choroby w grupie dzieci chorych na AZS oraz w obrębie wyszczególnionych podgrup wiekowych populacji badanej

Grupa badana	Liczba (n)	(%)	$X \pm SD$ (lata)	Mediana (lata)	Minimalny czas trwania objawów (lata)	Maksymalny czas trwania objawów (lata)
Chorzy na AZS	104	100	$5,8 \pm 5,2$	4	1	19
Chorzy na AZS w wieku 1-5 lat	43	41,3	$2,1 \pm 1,1$	2	1	5
Chorzy na AZS w wieku 6-14 lat	36	34,7	$6 \pm 3,3$	6	1	13
Chorzy na AZS w wieku 15-20 lat	25	25	$11,6 \pm 6,2$	15	1	19

Na podstawie badania podmiotowego stwierdzono także czynniki powodujące zaostrzenie zmian skórnych w grupie dzieci chorych na AZS. Najczęściej wymienianymi przez rodziców przyczynami pogorszenia się stanu klinicznego u dzieci były: wysiłek fizyczny i spocenie u 63 chorych (60,6%), dieta u 47 pacjentów (45,2%), sezonowość zależna od pory roku u 41 (39,4%) oraz stres u 35 badanych (33,7%) (Ryc.7.).

Ryc.7. Częstość wymienionych w badaniu podmiotowym czynników prowadzących do zaostrzenia przebiegu AZS w populacji badanej

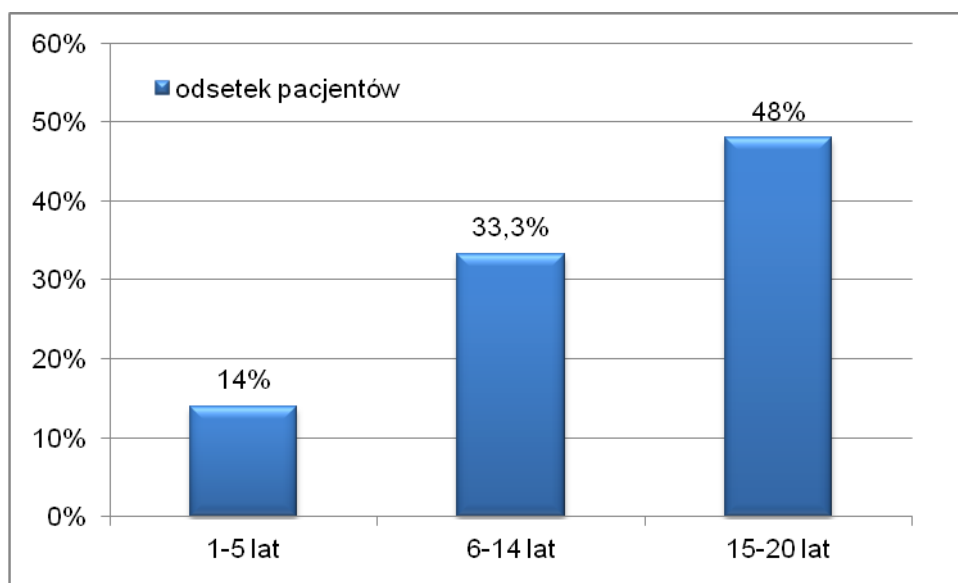


Następnie w populacji dzieci chorych na AZS przeprowadzono wywiad osobniczy w kierunku występowania innych chorób z kręgu atopii. Obecność takich chorób stwierdzono u 30 badanych (28,8%), natomiast w 74 przypadkach (71,2%) nie odnotowano występowania innych chorób atopowych poza AZS.

Po uwzględnieniu podziału populacji badanej na podgrupy wiekowe, uzyskano następujące wyniki wywiadu osobniczego w odniesieniu do występowania innych chorób atopowych: wśród dzieci w wieku 1-5 lat wywiad dodatni odnotowano u 6 (14%), a ujemny u 37 pacjentów (86%), w grupie osób w wieku 6-14 lat dodatni wywiad stwierdzono w 12 (33,3%), natomiast ujemny w 26 przypadkach (66,7%), podczas gdy w populacji młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat występowanie innych chorób atopowych odnotowano u 12 badanych (48%), a wywiad ujemny u 13 osób (52%). Rozkład częstości występowania dodatniego wywiadu osobniczego w kierunku innych chorób z kręgu atopii w grupie dzieci chorych na AZS przedstawia rycina 8.

Dokonując analizy występowania poszczególnych chorób z kręgu atopii u dzieci chorych na AZS, stwierdzono obecność ANN u 20 badanych (19,2%), ANS u 16 (15,4%), natomiast astmy u 12 chorych (11,5%). Jednoczesne objawy ANS oraz ANN prezentowało 10 dzieci (9,6%), 3 pacjentów (2,9%) prezentowało objawy ANN i astmy, podczas gdy u 2 chorych (1,9%) stwierdzono objawy ANS i astmy. W przypadku 2 dzieci (1,9%) odnotowano występowanie objawów zarówno ANN, ANS jak i astmy.

Ryc.8. Rozkład częstości występowania dodatniego wywiadu osobniczego w kierunku innych chorób z kręgu atopii w grupie dzieci chorych na AZS



W grupie dzieci chorych na AZS przeprowadzono również badanie podmiotowe w kierunku występowania chorób atopowych wśród rodziców oraz rodzeństwa badanych. U 42 dzieci (40,4%) stwierdzono dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób z kręgu atopii, natomiast w 62 przypadkach (59,6%) badanie podmiotowe w tym zakresie było ujemne. Dokonując analizy występowania chorób o podłożu atopowym wśród rodziców dzieci chorych na AZS, obecność takich chorób stwierdzono u 19 ojców (18,3%) oraz u 16 matek (15,4%). Dodatni wywiad rodzinny w zakresie występowania chorób z kręgu atopii u obojga rodziców wykazano w 7 przypadkach (6,7%). Z kolei występowanie chorób o podłożu atopowym wśród rodzeństwa dzieci chorych na AZS odnotowano u 23 badanych (21,2%).

Przeprowadzone badanie podmiotowe w grupie chorych na ŁZS oraz w grupie dzieci zdrowych umożliwiło wyeliminowanie przypadków, w których

stwierdzono dodatni wywiad rodzinny lub osobniczy w kierunku występowania chorób z kręgu atopii.

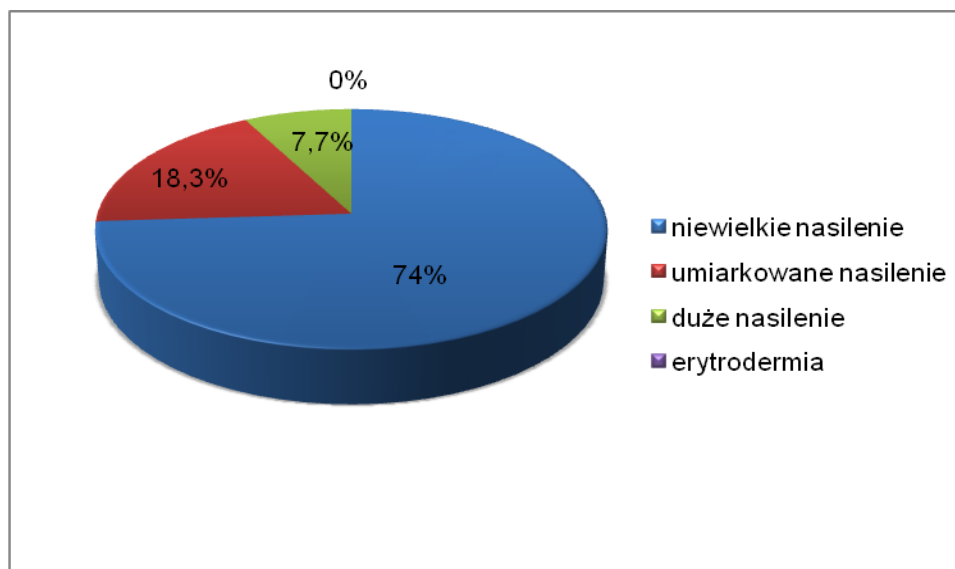
#### 4.1.1.2. Wyniki oceny nasilenia procesu chorobowego w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

W grupie dzieci chorych na AZS mediana wartości W-AZS wynosiła 31,95 pkt., przy minimalnej uzyskanej wartości 0 pkt. i maksymalnej 170,2 pkt. Z kolei w skali EASI mediana wartości wynosiła 12 pkt., minimalna wartość 0 pkt., a maksymalna 60,2 pkt. (Tab. 7). Nasilenie stanu zapalnego skóry wg W-AZS i EASI przedstawiono na rycinach 9 i 10.

Tab. 7. Wartości W-AZS i EASI w grupie badanej dzieci chorych na AZS

Grupa badanych	Liczebność grupy (n)	Wskaźnik	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	Wartość min. [pkt.]	Wartość maks. [pkt.]
AZS	104	W-AZS	31,95	15	51,95	0	170,2
		EASI	12	4,7	18,3	0	60,2

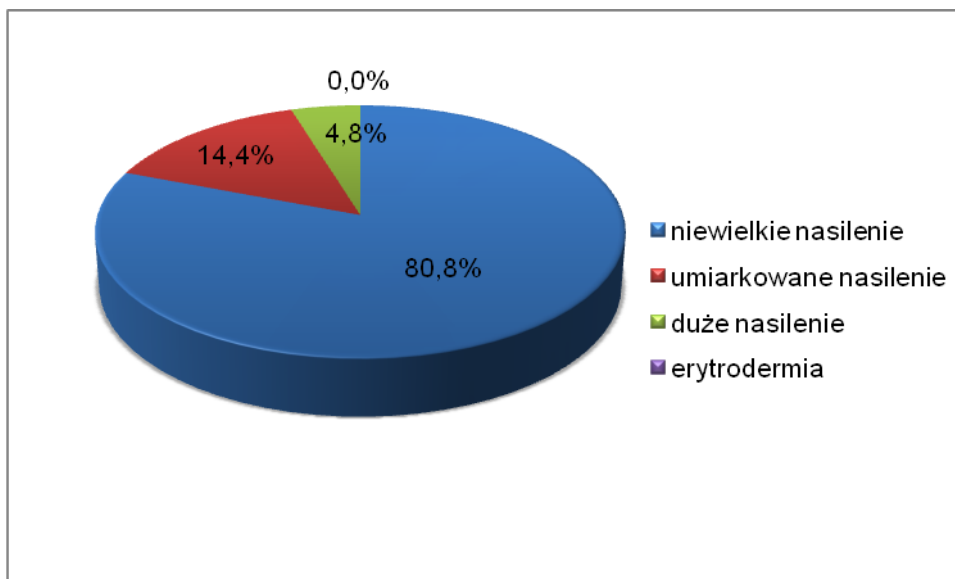
Ryc. 9. Nasilenie stanu zapalnego w grupie dzieci chorych na AZS w skali W-AZS



Nasilenie zmian zapalnych w skali W-AZS w grupie chorych na AZS (punkty):

- 0-50            brak objawów lub niewielkie nasilenie
- 51-100        umiarkowane nasilenie
- 101-180      duże nasilenie
- 181-212,2    erythrodermia

Ryc. 10. Nasilenie stanu zapalnego w grupie dzieci chorych na AZS w skali EASI



Nasilenie zmian zapalnych w skali EASI w grupie chorych na AZS (punkty):

0-18 brak objawów lub niewielkie nasilenie

19-37 umiarkowane nasilenie

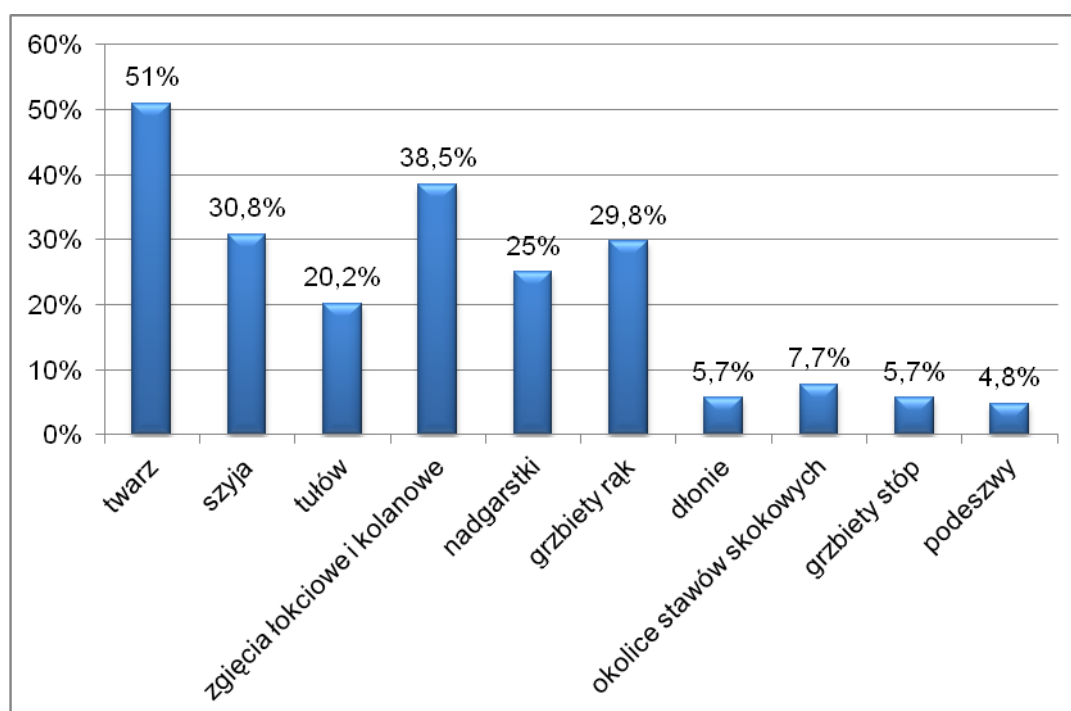
38-55 duże nasilenie

56-72 erythrodermia

#### 4.1.1.3. Wyniki oceny umiejscowienia zmian skórnych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

Analizując lokalizację zmian skórnych w populacji dzieci chorych na AZS, stwierdzono zajęcie poszczególnych okolic ciała w następującym odsetku przypadków: twarz 51% (53 pacjentów), szyja 30,8% (32 pacjentów), tułów 20,2% (21 pacjentów), zgięcia łokciowe i kolanowe 38,5% (40 pacjentów), nadgarstki 25% (26 pacjentów), grzbiety rąk 29,8% (31 pacjentów), dłonie 5,7% (6 pacjentów), okolice stawów skokowych 7,7% (8 pacjentów), grzbiety stóp 5,7% (6 pacjentów), podeszwy 4,8% (5 pacjentów) (Ryc.11.).

Ryc. 11. Lokalizacja zmian skórnych w grupie dzieci chorych na AZS



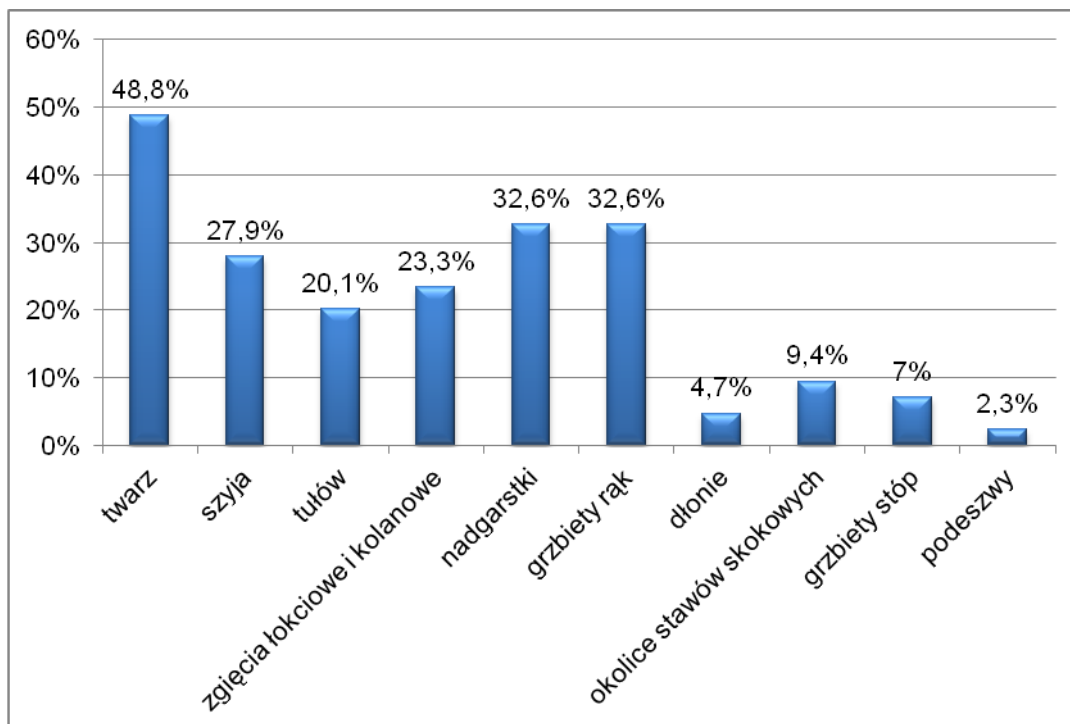
Następnie dokonano analizy lokalizacji wykwitów w odniesieniu do poszczególnych podgrup wiekowych badanej populacji (Ryc. 12-14.). W grupie dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 r. ż. stwierdzono umiejscowienie zmian skórnych w obrębie poniższych okolic w następującym odsetku przypadków: twarz 48,8% (21 pacjentów), szyja 27,9% (12 pacjentów), tułów 20,1% (9 pacjentów), zgięcia łokciowe i kolanowe 23,3% (10 pacjentów), nadgarstki 32,6% (14 pacjentów), grzbiety rąk 32,6% (14 pacjentów), dłonie 4,7% (2 pacjentów), okolice stawów skokowych 9,4% (4 pacjentów), grzbiety stóp 7% (3 pacjentów), podeszwy 2,3% (1 pacjent).

Wśród dzieci chorych na AZS w wieku 6-14 r. ż. umiejscowienie zmian skórnych w poszczególnych lokalizacjach prezentował następujący odsetek badanych: twarz 55,5% (20 pacjentów), szyja 36,1% (13 pacjentów), tułów 19,4% (7 pacjentów), zgięcia łokciowe i kolanowe 44,4% (16 pacjentów), nadgarstki 22,2% (8 pacjentów), grzbiety rąk 22,2% (8 pacjentów), dłonie 5,5% (2 pacjentów), okolice stawów skokowych 8,3% (3 pacjentów), grzbiety stóp 5,5% (2 pacjentów), podeszwy 11,1% (4 pacjentów).

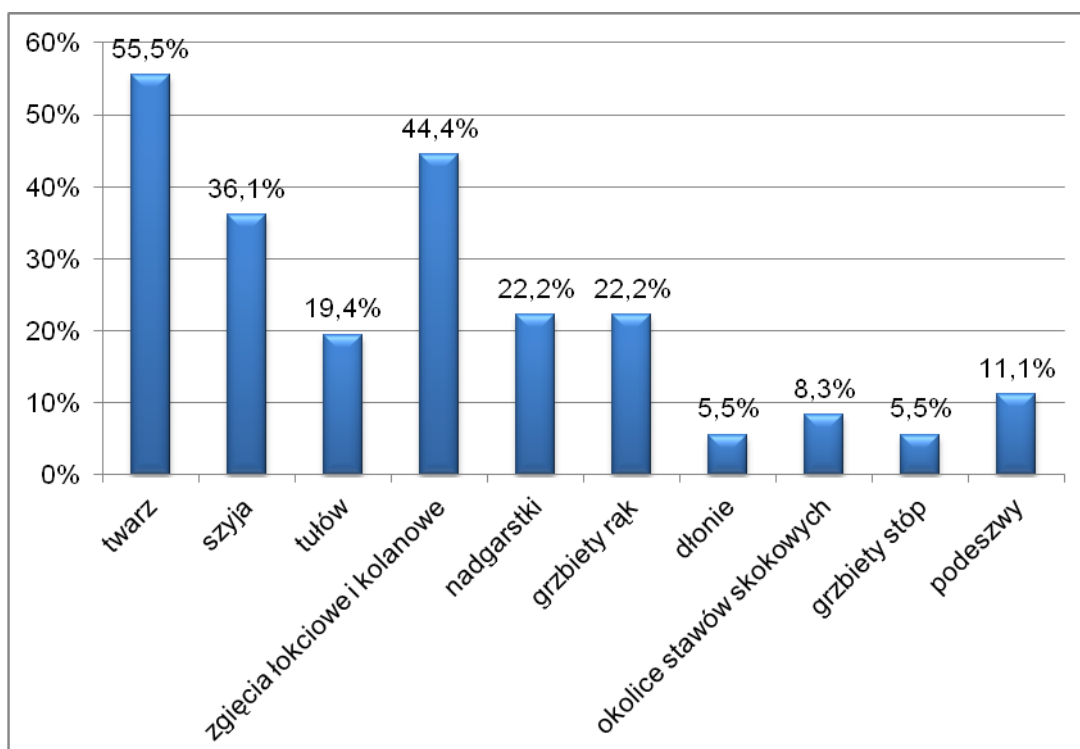
Natomiast w odniesieniu do populacji młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 r. ż. odnotowano zajęcie procesem chorobowym poszczególnych okolic ciała w następującym odsetku przypadków: twarz 48% (12 pacjentów), szyja 28% (7 pacjentów), tułów 20% (5 pacjentów), zgięcia łokciowe i kolanowe 56% (14

pacjentów), nadgarstki 16% (4 pacjentów), grzbiety rąk 36% (9 pacjentów), dłonie 8% (2 pacjentów), okolice stawów skokowych 4% (1 pacjentów), grzbiety stóp 4% (1 pacjent), podszwy 0% (0 pacjentów).

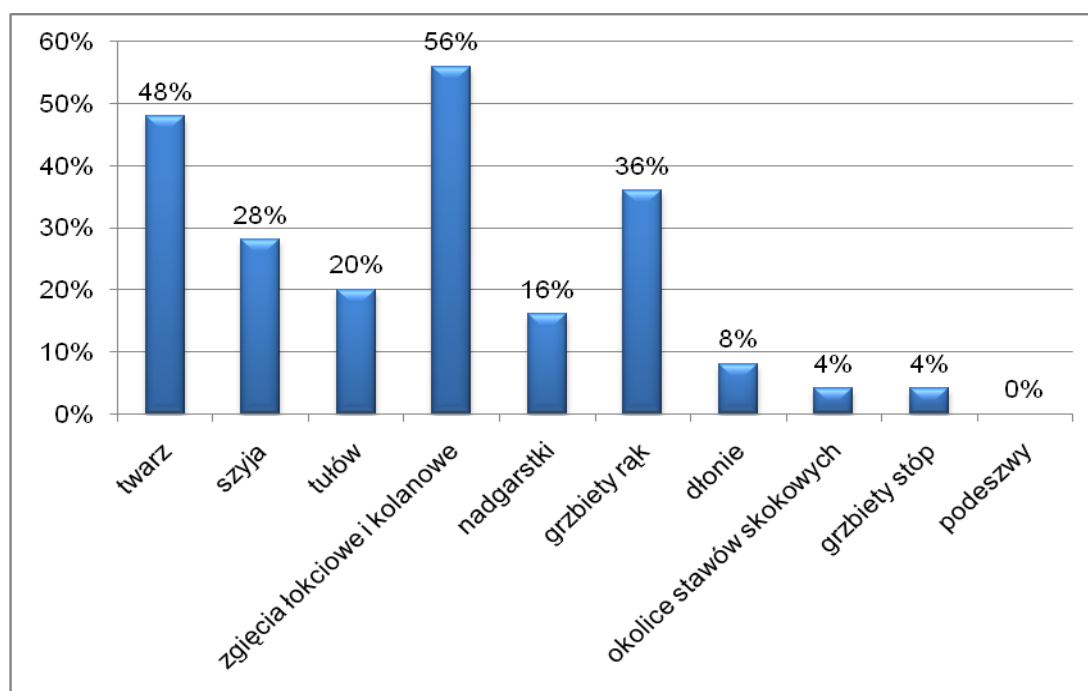
Ryc. 12. Lokalizacja zmian skórnych w grupie dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat



Ryc. 13. Lokalizacja zmian skórnych w grupie dzieci chorych na AZS w wieku 6-14 lat



Ryc. 14. Lokalizacja zmian skórnych w grupie młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat



#### 4.1.2. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w pierwszej grupie kontrolnej

W pierwszej grupie kontrolnej złożonej z 15 chorych na ŁZS znalazło się 8 dziewcząt (53,3%) oraz 7 chłopców (46,7%). Pacjenci byli w wieku od 15 do 20 lat. Średnia wieku wynosiła 17,5 lat. Objawy ŁZS utrzymywały się od 1 roku do 6 lat, a średni czas trwania choroby wynosił 3,1 lata.

Na podstawie przeprowadzonego wywiadu oraz badania przedmiotowego u pacjentów należących do pierwszej grupy kontrolnej, wykluczono objawy chorób atopowych. Warunkiem zakwalifikowania chorych na ŁZS do badania był brak zmian skórnych w obrębie grzbietu.

#### 4.1.3. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w drugiej grupie kontrolnej

W drugiej grupie kontrolnej złożonej z 36 dzieci zdrowych znalazło się 19 dziewcząt (52,8%) oraz 17 chłopców (47,2%) w wieku od 1 do 20 lat. Średnia wieku wynosiła 8,1 lat. Na podstawie przeprowadzonego badania przedmiotowego i podmiotowego wykluczono obecność chorób skóry oraz chorób alergicznych z kręgu atopii.



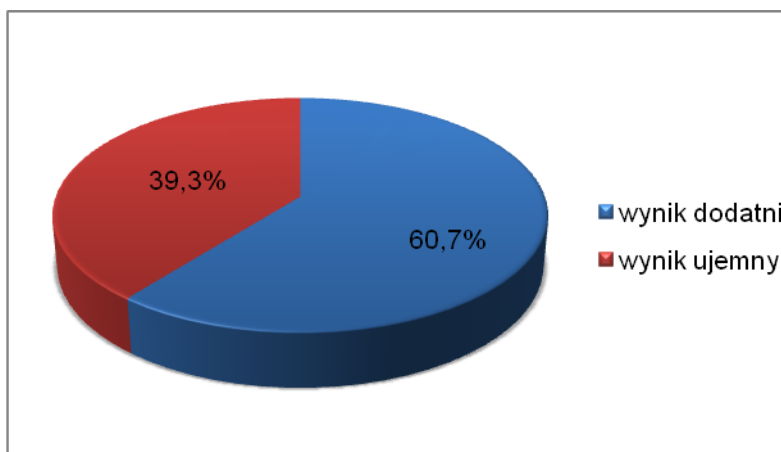
## 4.2. Wyniki badań dodatkowych

### 4.2.1. Wyniki skórnych testów punktowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

STP przeprowadzone zostały u dzieci chorych na AZS w wieku 6-14 lat oraz 15-20 lat. U pacjentów w wieku 1-5 lat, zgodnie z obowiązującymi standardami, odstąpiono od wykonania STP z powodu trudności technicznych, polegających na braku współpracy dzieci w tym przedziale wiekowym podczas wykonywania badania. Wśród dzieci w wieku 6-14 lat należących do populacji badanej, u 63,9% (23 osoby) stwierdzono dodatni wynik STP, z kolei u 36,1% (13 osób) wynik badania był ujemny. Z kolei wśród młodzieży w wieku 15-20 lat dodatni wynik STP prezentowało 56% (14 osób), podczas gdy wynik ujemny STP odnotowano u 44% badanych (11 osób).

Reasumując, wśród pacjentów, u których wykonano STP, 60,7% chorych (37 osób) prezentowało dodatni wynik w zakresie jednego lub większej liczby alergenów grupowych, natomiast u 39,3% (24 osoby) STP były ujemne. (Ryc. 15.).

Ryc. 15. Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników STP w populacji dzieci i młodzieży chorych na AZS w wieku 6-14 oraz 15-20 lat



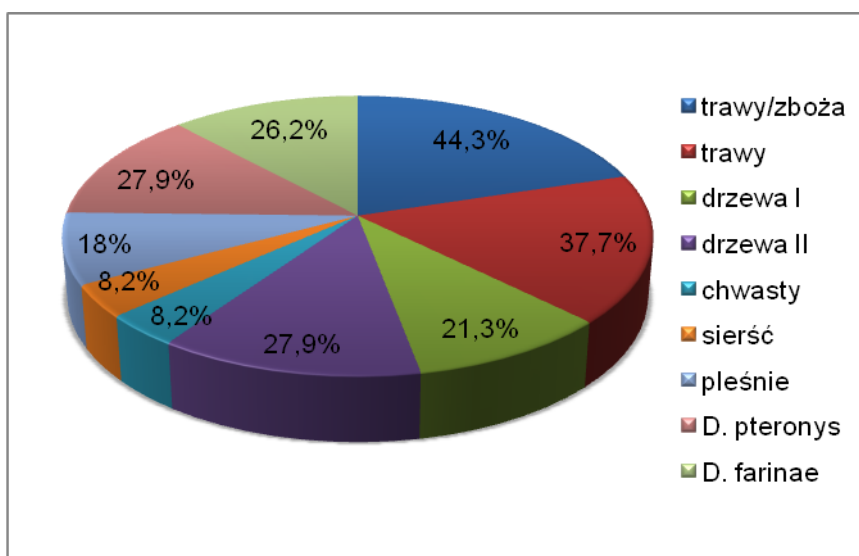
W populacji pacjentów, u których wykonano STP, stwierdzono następujący odsetek wyników dodatnich w zakresie poszczególnych alergenów grupowych: trawy / zboża 44,3% (27 osób), trawy 37,7% (23 osoby), drzewa I 21,3% (13 osób), drzewa II 27,9% (17 osób), chwasty 8,2% (5 osób), sierść 8,2% (5 osób), pleśń 18% (11 osób), D. pteronyssinus 27,9% (17 osób), D. farinae 26,2% (16 osób) (Ryc.16.).

W odniesieniu do chorych na AZS w wieku 6-14 lat wykonane STP ujawniły wyniki dodatnie w zakresie alergenów grupowych w następującym odsetku przypadków: trawy / zboża 47,2% (17 osób), trawy 41,6% (15 osób), drzewa I 16,7% (6 osób), drzewa II 27,8% (10 osób), chwasty 11,1% (4 osoby), sierść 8,3% (3 osoby), pleśnie 19,4% (7 osób), D. pteronyssinus 25% (9 osób), D. farinae 22,2% (8 osób).

Z kolei wśród młodzieży w wieku 15-20 r. ż. stwierdzono następujący odsetek dodatnich wyników STP w zakresie poszczególnych grup alergenów: trawy / zboża 40% (10 osób), trawy 32% (8 osób), drzewa I 28% (7 osób), drzewa II 28% (7 osób), chwasty 4% (1 osoba), sierść 8% (2 osoby), pleśnie 16% (4 osoby), D. pteronyssinus 32% (8 osób), D. farinae 32% (8 osób).

W przypadku dodatnich STP w zakresie alergenów grupowych, wykonano STP z alergenami szczegółowymi wchodzącymi w skład danej grupy. Stwierdzono następujący odsetek dodatnich wyników testów w odniesieni do alergenów szczegółowych w badanej populacji: żyto 24,5% (15 osób), kupkówka 31,1% (19 osób), kłosówka 29,5% (18 osób), tymotka 26,2% (16 osób), rajgras 32,8% (20 osób), olcha 13,1% (8 osób), leszczyna 16,4% (10 osób), brzoza 19,7% (12 osób), bylica 11,5% (7 osób), babka 6,6% (4 osoby), sierść kota 9,8% (6 osób), sierść psa 1,6% (1 osoba), Cladosporium herbarum 6,6% (4 osoby), Alternaria tenuis 13,1% (8 osób).

Ryc. 16. Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów stwierdzona na podstawie wyników STP w populacji dzieci i młodzieży chorych na AZS w wieku 6-14 lat oraz 15-20 lat



Analizując STP w odniesieniu do alergenów szczegółowych w grupie dzieci chorych na AZS w wieku 6-14 lat stwierdzono następujący odsetek dodatnich wyników: żyto 22,2% (8 osób), kupkówka 27,8% (10 osób), kłosówka 27,8% (10 osób), tymotka 25% (9 osób), rajgras 33,3% (12 osób), olcha 5,6% (2 osoby), leszczyna 11,1% (4 osoby), brzoza 19,4% (7 osób), bylica 16,7% (6 osób), babka 8,3% (3 osoby), sierść kota 5,6% (2 osoby), sierść psa 2,8 (1 osoba), Cladosporium herbarum 2,8% (1 osoba), Alternaria tenuis 13,9% (5 osób).

Natomiast wśród wykonanych STP w grupie młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat, wykazano następujący odsetek wyników dodatnich w odniesieniu do poszczególnych alergenów: żyto 28% (7 osób), kupkówka 36% (9 osób), kłosówka 32% (8 osób), tymotka 28% (7 osób), rajgras 32% (8 osób), olcha 25% (6 osób), leszczyna 25% (6 osób), brzoza 20% (5 osób), bylica 4% (1 osoba), babka 4% (1 osoba), sierść kota 16% (4 osoby), sierść psa 0% (0 osób), Cladosporium herbarum 12% (3 osoby), Alternaria tenuis 12% (3 osoby).

#### **4.2.2. Wyniki oznaczeń całkowitego stężenia IgE w surowicy krwi dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry**

Oznaczenie surowiczego stężenia cIgE zostało przeprowadzone w całej populacji chorych na AZS. Spośród 104 przebadanych dzieci, 55 pacjentów (52,9%) prezentowało podwyższone wartości stężenia cIgE, natomiast u 49 badanych (47,1%) stężenie cIgE mieściło się w zakresie normy zależnej od wieku dziecka. W całej grupie badanej średnie stężenie cIgE wynosiło 399 kU/l, przy minimalnej uzyskanej wartości 2 kU/l oraz maksymalnej ponad 5000 kU/l.

Wśród dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 r. ż. 26 pacjentów (60,5%) prezentowało podwyższone wartości stężenia cIgE, natomiast u 17 badanych (39,5%) stężenie cIgE było prawidłowe. Średnia uzyskana wartość stężenia cIgE w tej grupie wynosiła 229,1 kU/l, minimalna 2 kU/l, a maksymalna ponad 5000 kU/l.

W odniesieniu do grupy chorych na AZS w wieku 6-14 r. ż., u 15 pacjentów (41,7%) stwierdzono podwyższone wartości stężenia cIgE, a u 21 dzieci (58,3%) stężenie cIgE mieściło się w zakresie normy. Średnie stężenie cIgE w tej grupie wynosiło 456,3 kU/l, minimalne 9,3 kU/l, a maksymalne 4120 kU/l.

Z kolei analizując stężenie cIgE wśród młodzieży w wieku 15-20 r. ż., dodatni wynik stwierdzono u 14 badanych (56%), podczas gdy u 11 osób (44%) stężenie cIgE mieściło się w zakresie normy. Średnia uzyskana wartość stężenia

clgE w tej populacji wynosiła 609 kU/l, minimalna 6,6 kU/l, a maksymalna ponad 5000 kU/l (Tab. 8.).

Tab. 8. Wyniki oznaczeń wartości surowiczego stężenia clgE w grupie dzieci chorych na AZS oraz w obrębie poszczególnych podgrup wiekowych populacji badanej

Grupa badana	Liczba (n)	(%)	clgE (kU/l) X ± SD	Mediana (kU/l)	Minimalne stężenie clgE (kU/l)	Maksymalne stężenie clgE (kU/l)
Chorzy na AZS	104	100	399 ± 915,9	63,1	2	> 5000
Chorzy na AZS w wieku 1-5 lat	43	41,3	229,1 ± 770,7	30,8	2	> 5000
Chorzy na AZS w wieku 6-14 lat	36	34,7	456,3 ± 862,5	63,1	9,3	4120
Chorzy na AZS w wieku 15-20 lat	25	25	609 ± 1171,8	176	6,6	> 5000

#### 4.2.3. Wyniki oceny częstości występowania alergii kontaktowej w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry oraz w grupach kontrolnych

W grupie dzieci chorych na AZS oraz w obydwu grupach kontrolnych w wieku 6-20 lat (łącznie 97 osób) wykonano NTP z zestawem alergenów wchodzących w skład Europejskiej Serii Podstawowej. Z kolei dzieci należące do populacji badanej oraz obydwu grup kontrolnych w wieku 1-5 r. ż. (łącznie 58 osób), wykonane miały NTP z dziecięcym zestawem alergenów kontaktowych. U wszystkich 155 osób poddanych badaniu przeprowadzono zatem diagnostykę reakcji typu IV wg klasyfikacji Gela i Coombsa.

##### 4.2.3.1. Wyniki oceny częstości występowania alergii kontaktowej w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

W grupie 104 dzieci chorych na AZS wykonano NTP uzyskując wynik dodatni u 47 pacjentów (45,2%), natomiast u 57 badanych (54,8%) wynik był ujemny. W populacji chorych, u których wykazano alergię kontaktową, znalazło się 25 dziewcząt oraz 22 chłopców, co stanowiło odpowiednio 47,2% i 43,1%

przedstawicieli obu płci. U pozostałych 28 dziewcząt (52,8%) oraz 29 chłopców (56,9%) wynik NTP był ujemny.

Po wyszczególnieniu trzech podgrup wiekowych, wśród dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat alergię kontaktową stwierdzono u 30 pacjentów (69,8%) - 16 dziewcząt (80% wszystkich dziewcząt chorych na AZS w tej grupie wiekowej) oraz 14 chłopców (56% wszystkich chłopców chorych na AZS w tej grupie wiekowej), natomiast wynik NTP był ujemny u 13 badanych (30,2%) - 4 dziewcząt (20%) i 9 chłopców (44%). W grupie dzieci w wieku 6-14 lat alergię kontaktową ujawniono u 13 chorych (36,1%) - 5 dziewcząt (27,8%) i 8 chłopców (44,4%), natomiast u 23 dzieci (63,9%) - 13 dziewcząt (72,2%) i 10 chłopców (55,6%) nie stwierdzono uczulenia w odniesieniu do badanych alergenów. Z kolei w populacji młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat dodatkowo wyniki NTP prezentowało 4 pacjentów (16%), spośród których wszyscy byli płci żeńskiej (26,7%), podczas gdy u 21 chorych (84%) - 11 dziewcząt (73,3%) i wszystkich 10 chłopców należących do tej podgrupy wiekowej (100%), NTP były ujemne. Częstość występowania alergii kontaktowej w grupie dzieci chorych na AZS oraz w zakresie poszczególnych podgrup wiekowych populacji badanej przedstawia tabela 9.

Tab. 9. Częstość występowania dodatnich i ujemnych wyników NTP w grupie dzieci chorych na AZS oraz w obrębie poszczególnych podgrup wiekowych populacji badanej

<b>Grupa badana</b>	<b>Liczebność grupy (n)</b>	<b>Liczba dodatnich wyników NTP</b>	<b>Odsetek dodatnich wyników NTP (%)</b>	<b>Liczba ujemnych wyników NTP</b>	<b>Odsetek ujemnych wyników NTP (%)</b>
Chorzy na AZS	104	47	45,2	57	54,8
Chorzy na AZS w wieku 1-5 lat	43	30	69,8	13	30,2
Chorzy na AZS w wieku 6-14 lat	36	13	36,1	23	63,9
Chorzy na AZS w wieku 15-20 lat	25	4	16	21	84

Szczegółowa analiza uzyskanych wyników wykazała, że spośród 47 dzieci chorych na AZS z dodatnim wynikiem NTP, u 29 pacjentów (61,7%) alergologia kontaktowa odnosiła się do co najmniej dwóch alergenów, natomiast 18 chorych

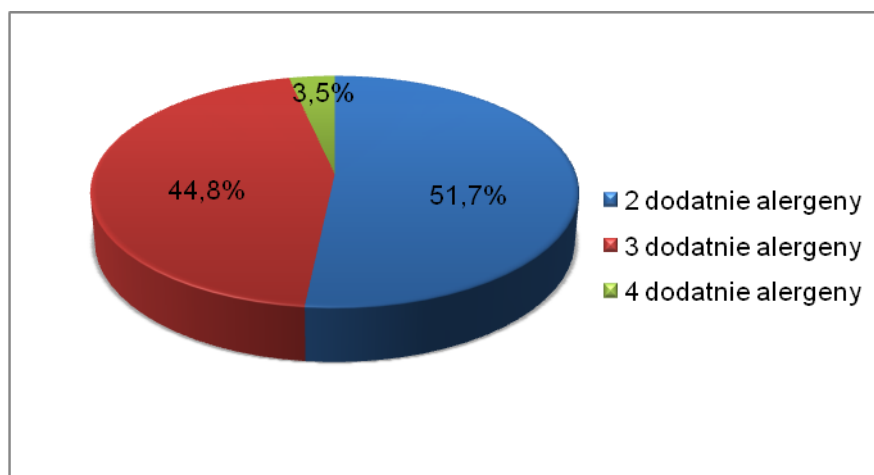
(38,3%) prezentowało dodatni wynik w odniesieniu do jednej substancji. Po wyszczególnieniu podgrup wiekowych, wśród dzieci w wieku 1-5 lat z dodatnim wynikiem NTP alergię kontaktową w zakresie dwóch lub większej liczby alergenów stwierdzono u 17 pacjentów (56,7%), a w stosunku do jednego alergenu u 13 badanych (43,3%). W grupie dzieci w wieku 6-14 lat dodatni wynik NTP w zakresie co najmniej dwóch alergenów wykazano u 10 chorych (76,9%), podczas gdy u 3 badanych (23,1%) uzyskano pojedynczy dodatni wynik NTP. Z kolei wśród młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat wielokrotnie dodatni wynik NTP stwierdzono w 2 przypadkach (50%), podobnie też u 2 badanych (50%) wykazano reakcję typu opóźnionego w zakresie jednej testowanej substancji. Częstość występowania alergii kontaktowej w stosunku do jednego alergenu oraz dwóch lub większej liczby testowanych substancji w grupie dzieci chorych na AZS z uwzględnieniem podziału na podgrupy wiekowe przedstawiono w tabeli 10.

Tab. 10. Częstość występowania alergii kontaktowej w stosunku do jednego alergenu oraz dwóch lub większej liczby substancji w grupie dzieci chorych na AZS oraz w obrębie wyszczególnionych podgrup wiekowych populacji badanej

<b>Populacja</b>	<b>Liczebność grupy (n)</b>	<b>Liczba dodatnich wyników NTP w zakresie co najmniej dwóch substancji</b>	<b>Odsetek dodatnich wyników NTP w zakresie co najmniej dwóch substancji (%)</b>	<b>Liczba dodatnich wyników NTP w zakresie jednej substancji</b>	<b>Odsetek dodatnich wyników NTP w zakresie jednej substancji (%)</b>
Chorzy na AZS z dodatnim wynikiem NTP	47	29	61,7	18	38,3
Chorzy na AZS w wieku 1-5 lat z dodatnim wynikiem NTP	30	17	56,7	13	43,3
Chorzy na AZS w wieku 6-14 lat z dodatnim wynikiem NTP	13	10	76,9	3	23,1
Chorzy na AZS w wieku 15-20 lat z dodatnim wynikiem NTP	4	2	50	2	50

Następnie szczegółowej analizie poddano zjawisko występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do co najmniej dwóch alergenów. Największą liczbę dodatnich wyników NTP uzyskano w zakresie 2 (15 przypadków, 51,7%) oraz 3 alergenów (13 przypadków, 44,8%). U 1 pacjenta (3,5%) stwierdzono natomiast dodatni wynik NTP w odniesieniu do 4 substancji (Ryc. 17.).

Ryc. 17. Odsetkowy rozkład wielokrotnie dodatnich wyników NTP w populacji dzieci chorych na AZS prezentujących alergię kontaktową w odniesieniu do co najmniej dwóch substancji



#### **4.2.3.2. Wyniki oceny częstości występowania alergii kontaktowej w pierwszej grupie kontrolnej**

W grupie 15 pacjentów chorych na ŁZS wykonano NTP uzyskując wynik dodatni jedynie w jednym przypadku (6,7%) - u jednego chłopca (14,3% spośród wszystkich chłopców należących do pierwszej grupy kontrolnej). Natomiast u pozostałych 14 badanych (93,3%) - 8 dziewcząt (100% dziewcząt należących do pierwszej grupy kontrolnej) oraz 6 chłopców (85,7%) zarejestrowano wynik ujemny. Wykazana alergia kontaktowa związana była z uczuleniem w odniesieniu do jednego alergenu. Nie odnotowano występowania wielokrotnie dodatnich wyników NTP.

#### **4.2.3.3. Wyniki oceny częstości występowania alergii kontaktowej w drugiej grupie kontrolnej**

W drugiej grupie kontrolnej wykonano NTP uzyskując wynik dodatni w 5 przypadkach (13,9%) - u 3 dziewcząt (15,8%) i u 2 chłopców (11,8%), natomiast u 31 badanych (86,1%) - 16 dziewcząt (84,2%) i 15 chłopców (88,2%) zarejestrowano wynik ujemny. Po wyszczególnieniu trzech podgrup wiekowych, wśród dzieci zdrowych w wieku 1-5 lat, alergię kontaktową stwierdzono u 3 osób

(20%) - 1 dziewczynki (16,7%) i 2 chłopców (22,2%), natomiast ujemny wynik NTP wykazano u 12 badanych (80%) - 5 dziewcząt (83,3%) i 7 chłopców (77,8%). W grupie dzieci zdrowych w wieku 6-14 lat alergię kontaktową ujawniono w 2 przypadkach (15,4%) - u 2 dziewcząt (28,6%), natomiast u 11 osób (84,6%) - 5 dziewcząt (71,4%) i 6 chłopców (100%) nie wykazano uczulenia w odniesieniu do badanych substancji. Z kolei w populacji młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat nie stwierdzono dodatnich wyników NTP. W grupie tej u wszystkich 8 osób (100%) - 6 dziewcząt (100%) i 2 chłopców (100%) wyniki NTP były ujemne. Częstość występowania alergii kontaktowej w drugiej grupie kontrolnej oraz w zakresie poszczególnych podgrup wiekowych populacji dzieci zdrowych przedstawiono w tabeli 11.

Tab. 11. Częstość występowania dodatnich i ujemnych wyników NTP w drugiej grupie kontrolnej oraz w obrębie poszczególnych podgrup wiekowych populacji dzieci zdrowych

<b>Grupa</b>	<b>Liczebność grupy (n)</b>	<b>Liczba dodatnich wyników NTP</b>	<b>Odsetek dodatnich wyników NTP (%)</b>	<b>Liczba ujemnych wyników NTP</b>	<b>Odsetek ujemnych wyników NTP (%)</b>
Populacja zdrowa	36	5	13,9	31	86,1
Dzieci zdrowe w wieku 1-5 lat	15	3	20	12	80
Dzieci zdrowe w wieku 6-14 lat	13	2	15,4	11	84,6
Młodzież zdrowa w wieku 15-20 lat	8	0	0	8	100

Szczegółowa analiza uzyskanych wyników wykazała, że spośród 5 zdrowych dzieci, u których stwierdzono występowanie alergii kontaktowej, w 3 przypadkach (60%) odnotowano wielokrotnie dodatnie wyniki NTP, natomiast u 2 badanych (40%) dodatni wynik NTP uzyskano w odniesieniu do jednego alergenu. Spośród dzieci zdrowych w wieku 1-5 lat, wielokrotnie dodatnie wyniki NTP stwierdzono u 1 osoby (33,3%), natomiast uczulenie na jeden alergen odnotowano u 2 badanych (66,7%). U obojga dzieci należących do grupy zdrowej w wieku 6-14 lat, wykazana alergologia kontaktowa związana była z wielokrotnie dodatnimi wynikami NTP.



We wszystkich przypadkach wielokrotnie dodatnich wyników NTP w drugiej grupie kontrolnej, uczulenie kontaktowe odnosiło się do 2 substancji.

#### **4.2.3.4. Analiza porównawcza częstości występowania alergii kontaktowej w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry oraz w grupach kontrolnych**

Następnie dokonano analizy porównawczej częstości występowania alergii kontaktowej pomiędzy populacją badaną dzieci chorych na AZS a grupami kontrolnymi. Zarówno niniejsza analiza jak i wszystkie następne, które dotyczą porównania grupy chorych na ŁZS z grupą chorych na AZS oraz z grupą osób zdrowych, odnoszą się do subpopulacji grupy badanej oraz drugiej grupy kontrolnej w wieku 15-20 lat, w celu ujednoczenia przedziału wiekowego porównywanych przypadków. W grupie dzieci chorych na AZS wykazano statystycznie istotnie częstsze występowanie alergicznej reakcji typu opóźnionego w stosunku do grupy chorych na ŁZS ( $p=0,0041$ ; iloraz szans wynosił  $OR=11,5$  przy 95% przedziale ufności 1,463-91,1) oraz populacji dzieci zdrowych ( $p=0,0007$ ; iloraz szans wynosił  $OR=5,112$  przy 95% przedziale ufności 1,842-14,187). W grupie dzieci chorych na AZS szansa na występowanie alergicznej reakcji typu opóźnionego okazała się zatem 5,1 krotnie większa w stosunku do dzieci zdrowych oraz 11,5 krotnie większa w porównaniu z chorymi na ŁZS. Dokonano także analizy częstości występowania alergii kontaktowej pomiędzy analogicznymi podgrupami wiekowymi populacji badanej oraz dzieci zdrowych. Statystycznie istotnie większą ilość dodatnich wyników NTP stwierdzono jedynie u dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat niż u dzieci zdrowych w podobnym przedziale wiekowym ( $p=0,0017$ ). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy pozostałymi analogicznymi podgrupami wiekowymi, należącymi do populacji dzieci chorych na AZS oraz dzieci zdrowych.

Przeprowadzona w dalszej kolejności analiza porównawcza częstości występowania dodatnich wyników NTP pomiędzy grupami kontrolnymi nie ujawniła statystycznie istotnych różnic.

Następnie przeprowadzono analizę porównawczą częstości występowania nadwrażliwości kontaktowej pomiędzy trzema podgrupami wiekowymi w obrębie populacji badanej oraz w grupie dzieci zdrowych. Reakcja nadwrażliwości typu IV statystycznie istotnie częściej występowała w podgrupie dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat niż wśród pacjentów w wieku 6-14 lat ( $p=0,0034$ ) oraz 15-20 lat

( $p=0,0001$ ). Nie wykazano natomiast statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania alergii kontaktowej pomiędzy pacjentami chorymi na AZS w wieku 6-14 lat oraz 15-20 lat. Statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania nadwrażliwości typu opóźnionego nie wykazano także pomiędzy poszczególnymi podgrupami wiekowymi populacji dzieci zdrowych (Tab. 12.).

Tab. 12. Analiza porównawcza częstości występowania alergii kontaktowej pomiędzy grupą badaną i grupami kontrolnymi, pomiędzy grupami kontrolnymi, pomiędzy podgrupami wiekowymi populacji badanej oraz pomiędzy podgrupami wiekowymi populacji dzieci zdrowych

Porównywane podgrupy	Poziom istotności
Chorzy na AZS (15-20 r. ż.) / Chorzy na ŁZS	<b>0,0001</b>
Chorzy na AZS / Zdrowi	<b>0,0006</b>
Chorzy na AZS (1-5 r. ż.) / Zdrowi (1-5 r. ż.)	<b>0,0017</b>
Chorzy na AZS (6-14 r. ż.) / Zdrowi (6-14 r. ż.)	0,2925
Chorzy na AZS (15-20 r. ż.) / Zdrowi (15-20 r. ż.)	0,5503
Chorzy na ŁZS / zdrowi (15-20 r. ż.)	1,0000
Chorzy na AZS (1-5 r. ż.) / Chorzy na AZS (6-14 r. ż.)	<b>0,0034</b>
Chorzy na AZS (1-5 r. ż.) / Chorzy na AZS (15-20 r. ż.)	<b>0,0001</b>
Chorzy na AZS (6-14 r. ż.) / Chorzy na AZS (15-20 r. ż.)	0,1454
Zdrowi (1-5 r. ż.) / Zdrowi (6-14 r. ż.)	1,000
Zdrowi (1-5 r. ż.) / Zdrowi (15-20 r. ż.)	0,5256
Zdrowi (6-14 r. ż.) / Zdrowi (15-20 r. ż.)	0,5047

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę porównawczą w zakresie częstości występowania wielokrotnie dodatnich wyników NTP pomiędzy grupą dzieci chorych na AZS oraz populacjami kontrolnymi, następnie pomiędzy grupami kontrolnymi, a także pomiędzy poszczególnymi podgrupami wiekowymi wśród dzieci chorych na AZS oraz w populacji dzieci zdrowych. Powyższa analiza nie wykazała różnic istotnych statystycznie.

Kolejna analiza porównawcza, określająca częstość występowania alergii kontaktowej pomiędzy dziewczętami a chłopcami w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży chorych na AZS oraz w obrębie grup kontrolnych, również nie wykazała statystycznie istotnej różnicy.

#### **4.2.4. Wyniki oceny częstości występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do poszczególnych alergenów w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry oraz w grupach kontrolnych**

##### **4.2.4.1. Wyniki naskórkowych testów płatkowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry**

Na podstawie wykonanych NTP w grupie dzieci chorych na AZS, w 26 przypadkach stwierdzono nadwrażliwość kontaktową w odniesieniu do siarczanu niklu, co stanowi 25% ogółu badanych. U 25 pacjentów (24%) potwierdzono reakcję alergiczną w odniesieniu do chlorku kobaltu, natomiast u 22 osób (21,2%) uzyskano dodatni wynik NTP z dwuchromianem potasu. U 21 dzieci chorych na AZS (20,2%) stwierdzono uczulenie kontaktowe w odniesieniu do co najmniej dwóch metali. Wykazane wielokrotnie dodatnie wyniki NTP w zakresie metali odnosiły się w 5 przypadkach (4,8%) do uczulenia jednocześnie na nikiel oraz chrom, w 4 przypadkach (3,8%) na nikiel oraz kobalt, w 3 (2,9%) na kobalt oraz chrom, natomiast aż u 9 badanych (8,7%) stwierdzono uczulenie kontaktowe w stosunku do wszystkich trzech metali. Dodatnie wyniki NTP u dzieci chorych na AZS przedstawiają ryciny 18 i 19. Liczbę oraz odsetek wielokrotnie dodatnich wyników NTP w stosunku do soli metali w populacji dzieci chorych na AZS przedstawiono na rycinie 20.

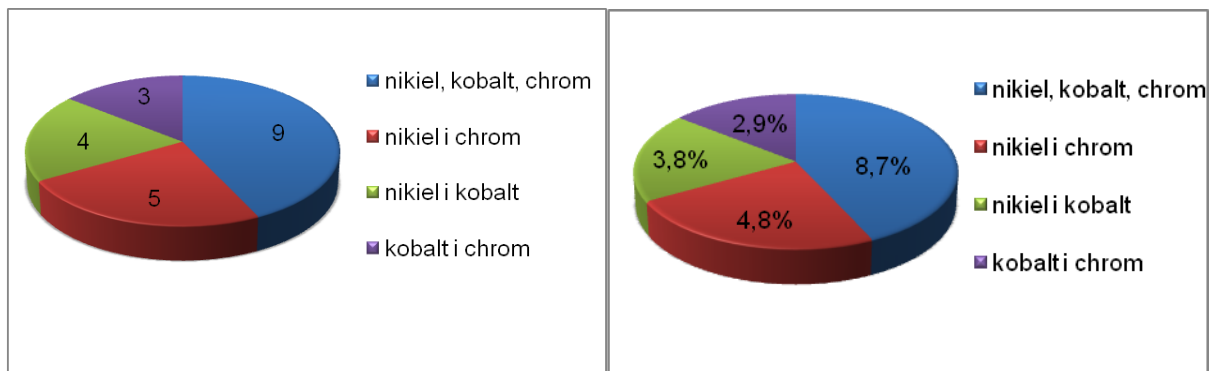
Ryc. 18. Dodatni wynik NTP w zakresie siarczanu niklu (+++), chlorku kobaltu (++) oraz dwuchromianu potasu (++) u 15- miesięcznego dziecka chorego na AZS. Odczyt dokonywany po 72 godzinach od nałożenia testów



Ryc. 19. Dodatni wynik NTP w zakresie parafenylenodwuaminy (+++), siarczanu niklu (++) oraz dwuchromianu potasu (++) u 7- letniej dziewczynki chorej na AZS. Odczyt dokonywany po 72 godzinach od nałożenia testów



Ryc. 20. Liczba oraz odsetek wielokrotnie dodatnich wyników NTP w stosunku do soli metali w populacji dzieci chorych na AZS



W odniesieniu do pozostałych alergenów, u 3 chorych (2,9%) stwierdzono nadwrażliwość typu IV w zakresie mieszanki zapachowej I, podczas gdy u 2 dzieci (1,9%) potwierdzono alergię kontaktową w odniesieniu do merkaptobenzotiazolu, parafenylenodwuaminy, balsamu peruwiańskiego, merkaptanu, neomycyny oraz lyralu. W pojedynczych przypadkach (1%) uzyskano dodatnie wyniki z żywicą epoksydową, formaldehydem, Quaternium 15 oraz alergenami mieszanki zapachowej II. Natomiast w zakresie pozostałych alergenów kontaktowych u wszystkich badanych pacjentów uzyskano wyniki ujemne.

Analiza płci dzieci chorych na AZS, u których stwierdzono dodatnie wyniki NTP z najczęstszymi alergenami kontaktowymi tj. solami metali wykazała, że spośród 26 osób uczulonych na nikiel 12 stanowiły dziewczęta (22,6% wszystkich dziewcząt grupy badanej), a 14 chłopcy (27,5% wszystkich chłopców populacji badanej). Wśród 25 pacjentów, u których stwierdzono alergię w odniesieniu do chlorku kobaltu znalazło się 13 dziewcząt (25,5%) oraz 11 chłopców (21,6%), natomiast wśród 22 dzieci uczulonych na dwuchromian potasu 11 było płci żeńskiej (26,2%), a 11 męskiej (21,6%).

Następnie dokonano analizy wyników NTP w poszczególnych podgrupach wiekowych populacji badanej. Wśród dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat wykonane NTP z dziecięcym zestawem alergenów kontaktowych potwierdziły u 19 pacjentów (44,2%) nadwrażliwość typu opóźnionego w stosunku do siarczanu niklu, u 18 osób (41,9%) w odniesieniu do chlorku kobaltu oraz w 17 przypadkach (39,6%) w zakresie dwuchromianu potasu. U 2 dzieci (4,6%) stwierdzono dodatnie NTP z merkaptobenzotiazolem, natomiast u pojedynczych pacjentów (2,3%) wykazano alergię kontaktową w odniesieniu do żywicy epoksydowej oraz parafenylenodwuaminy.

Z kolei w grupie dzieci chorych na AZS w wieku 6-14 lat najwięcej dodatnich wyników NTP odnotowano w zakresie chlorku kobaltu, potwierdzając uczulenie w stosunku do tego metalu u 7 badanych (19,4%). Następnie, u 6 pacjentów (16,7%) wykazano alergię kontaktową na siarczan niklu oraz u 5 chorych (13,9%) w odniesieniu do dwuchromianu potasu. W 2 przypadkach (5,6%) stwierdzono dodatnie wyniki NTP z mieszanką zapachową I, balsamem peruwiańskim oraz neomycyną, podczas gdy w pojedynczych przypadkach (2,8%) ujawniono alergiczną reakcję kontaktową w odniesieniu do parafenylenodwuaminy, formaldehydu oraz merkaptanów.

W populacji młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat u 2 badanych (8%) wykonane NTP potwierdziły nadwrażliwość w zakresie lylalu, natomiast w pojedynczych przypadkach (4%) wykazano alergię kontaktową w stosunku do siarczanu niklu, mieszanek zapachowych I i II, Quaternium 15 a także merkaptanów. Wyniki NTP wykonanych w grupie dzieci chorych na AZS oraz w obrębie poszczególnych podgrup wiekowych populacji badanej przedstawiono w tabeli 13.

Tab. 13. Częstość występowania uczulenia na poszczególne alergeny kontaktowe w grupie dzieci chorych na AZS oraz w obrębie podgrup wiekowych populacji badanej

Alergen	Liczba oraz odsetek dzieci chorych na AZS z dodatnim wynikiem NTP	Liczba oraz odsetek dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat z dodatnim wynikiem NTP	Liczba oraz odsetek dzieci chorych na AZS w wieku 6-14 lat z dodatnim wynikiem NTP	Liczba oraz odsetek młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat z dodatnim wynikiem NTP
<b>Nikiel</b>	26 (25%)	19 (44,2%)	6 (16,7%)	1 (4%)
<b>Kobalt</b>	25 (24%)	18 (41,9%)	7 (19,4%)	0 (0%)
<b>Chrom</b>	22 (21,2%)	17 (39,5%)	5 (13,9%)	0 (0%)
<b>Mieszanka zapachowa I</b>	3 (2,9%)	0 (0%)	2 (5,6%)	1 (4%)
<b>Merkaptobenzotiazol</b>	2 (1,9%)	2 (4,7%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Balsam peruwiański</b>	2 (1,9%)	0 (0%)	2 (5,6%)	0 (0%)
<b>Parafenylenodwuamina</b>	2 (1,9%)	1 (2,3%)	1 (2,8%)	0 (0%)
<b>Żywica epoksydowa</b>	1 (1%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Merkaptany</b>	2 (1,9%)	-	1 (2,8%)	1 (4%)
<b>Neomycyna</b>	2 (1,9%)	-	2 (5,6%)	0 (0%)
<b>Lyril</b>	2 (1,9%)	-	0 (0%)	2 (8%)
<b>Quaternium 15</b>	1 (1%)	-	0 (0%)	1 (1%)
<b>Mieszanka zapachowa II</b>	1 (1%)	-	0 (0%)	1 (1%)
<b>Formaldehyd</b>	1 (1%)	-	1 (2,8%)	0 (0%)

#### 4.2.4.2. Wyniki naskórkowych testów płatkowych w pierwszej grupie kontrolnej

W grupie chorych na ŁZS uzyskano u jednego chłopca dodatni wynik NTP z siarczanem niklu, co stanowi 14,3% wszystkich osób płci męskiej oraz 6,7% ogółu pacjentów należących do pierwszej grupy kontrolnej. Nie stwierdzono w tej grupie nadwrażliwości w stosunku do pozostałych alergenów kontaktowych.

#### 4.2.4.3. Wyniki naskórkowych testów płatkowych w drugiej grupie kontrolnej

Na podstawie wykonanych NTP w populacji dzieci zdrowych, u 5 badanych (13,9%) stwierdzono alergię kontaktową w zakresie siarczanu niklu (3 dziewczęta - 15,8% oraz 2 chłopcy - 11,8%), natomiast w 3 przypadkach (8,3%) wykazano nadwrażliwość na dwuchromian potasu (2 dziewczęta - 10,6% oraz 1 chłopiec - 5,9%). Wyniki NTP w odniesieniu do pozostałych testowanych alergenów były ujemne. Wśród dzieci w wieku 1-5 lat uzyskano 3 dodatnie wyniki NTP (20%) w

stosunku do siarczanu niklu oraz 1 dodatni wynik (6,7%) w odniesieniu do chromu. Natomiast w populacji dzieci zdrowych w wieku 6-14 lat uczulenie na dwuchromian potasu wykazano u 2 badanych (15,4%), jak również u 2 osób (15,4%) w tej grupie stwierdzono alergię kontaktową w stosunku do siarczanu niklu. Nie stwierdzono uczulenia kontaktowego w zakresie testowanych alergenów wśród młodzieży zdrowej w wieku 15-20 lat.

#### **4.2.4.4. Analiza porównawcza częstości występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do najczęstszych alergenów w grupie chorych na atopowe zapalenie skóry oraz w grupach kontrolnych**

Następnie przeprowadzono analizę porównawczą częstości występowania nadwrażliwości typu opóźnionego w zakresie grupy badanej oraz obydwu grup kontrolnych w stosunku do soli metali, będących najczęstszymi alergenami we wszystkich trzech populacjach. Analizą porównawczą nie objęto pozostałych testowanych alergenów z uwagi na zbyt niską ilość dodatnich wyników NTP z tymi substancjami, która uniemożliwiła oznaczenie statystycznej istotności.

Wykazano statystycznie istotnie częstsze występowanie uczulenia kontaktowego w odniesieniu do siarczanu niklu w grupie dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat w stosunku do populacji badanej w wieku 6-14 lat ( $p=0,0143$ ) oraz w porównaniu z dziećmi w wieku 15-20 lat ( $p=0,0003$ ). W odniesieniu do chlorku kobaltu nadwrażliwość typu opóźnionego istotnie statystycznie częściej obserwowano w grupie dzieci chorych na AZS niż u dzieci zdrowych ( $p=0,0028$ ), następnie w podgrupie populacji badanej w wieku 1-5 lat w stosunku do młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat ( $p=0,0001$ ), wśród dzieci należących do populacji badanej w wieku 6-14 lat w stosunku do młodzieży chorej na AZS w wieku 15-20 lat ( $p=0,0348$ ), a także u dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat w porównaniu do osób zdrowych w analogicznym przedziale wiekowym ( $p=0,0124$ ). Z kolei częstość występowania alergii kontaktowej w zakresie dwuchromianu potasu statystycznie istotnie częściej występowała w populacji badanej w stosunku do dzieci zdrowych ( $p=0,0390$ ), w grupie dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat w stosunku do chorych na AZS w wieku 6-14 lat ( $p=0,0129$ ) oraz pacjentów w wieku 15-20 lat ( $p=0,0001$ ), a także w grupie populacji badanej w wieku 1-5 lat w porównaniu do dzieci zdrowych w analogicznym przedziale wiekowym ( $p=0,0026$ ). Wyniki analizy porównawczej dotyczącej częstości występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do najczęstszych alergenów kontaktowych pomiędzy grupą badaną i grupami

kontrolnymi, pomiędzy grupami kontrolnymi, a także pomiędzy podgrupami wiekowymi populacji badanej oraz populacji zdrowej przedstawiono w tabeli 14.

Tab. 14. Analiza porównawcza częstości występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do najczęstszych alergenów kontaktowych pomiędzy grupą badaną i grupami kontrolnymi, pomiędzy grupami kontrolnymi, pomiędzy podgrupami wiekowymi populacji badanej oraz pomiędzy podgrupami wiekowymi populacji dzieci zdrowych

Porównywane podgrupy	Poziom istotności-nikiel	Poziom istotności-kobalt	Poziom istotności-chrom
Chorzy na AZS (15-20 r. ż.) / Chorzy na ŁZS	1,000	1,000	1,000
Chorzy na AZS / Zdrowi	0,2437	<b>0,0028</b>	<b>0,0390</b>
Chorzy na AZS (1-5 r. ż.) / Zdrowi (1-5 r. ż.)	0,1280	<b>0,0124</b>	<b>0,0026</b>
Chorzy na AZS (6-14 r. ż.) / Zdrowi (6-14 r. ż.)	1,000	0,1667	1,000
Chorzy na AZS (15-20 r. ż.) / Zdrowi (15-20 r. ż.)	1,000	1,000	1,000
Chorzy na ŁZS / Zdrowi (15-20 r. ż.)	1,000	1,000	1,000
Chorzy na AZS (1-5 r. ż.) / Chorzy na AZS (6-14 r. ż.)	<b>0,0143</b>	0,0511	<b>0,0129</b>
Chorzy na AZS (1-5 r. ż.) / Chorzy na AZS (15-20 r. ż.)	<b>0,0003</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>
Chorzy na AZS (6-14 r. ż.) / Chorzy na AZS (15-20 r. ż.)	0,2231	<b>0,0348</b>	0,0723
Zdrowi (1-5 r. ż.) / Zdrowi (6-14 r. ż.)	1,000	1,000	0,2063
Zdrowi (1-5 r. ż.) / Zdrowi (15-20 r. ż.)	0,5256	1,000	1,000
Zdrowi (6-14 r. ż.) / Zdrowi (15-20 r. ż.)	1,000	0,5047	0,5047



W dalszej kolejności przeprowadzono analizę porównawczą dotyczącą częstości występowania alergicznej reakcji kontaktowej w odniesieniu do niklu, kobaltu oraz chromu pomiędzy dziewczętami a chłopcami w populacji badanej oraz w obrębie grup kontrolnych wykazując brak różnic istotnych statystycznie.

#### **4.2.5. Wyniki oceny zależności pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej oraz charakterystyką uczulających alergenów a wybranymi parametrami klinicznymi oraz wynikami badań dodatkowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry**

##### **4.2.5.1. Zależność pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej a długością trwania atopowego zapalenia skóry**

Następnie przeprowadzono analizę zależności pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej a czasem trwania AZS w populacji badanej. Wykazano statystycznie istotnie krótszy czas trwania AZS wśród dzieci, u których stwierdzono występowanie nadwrażliwości kontaktowej, w stosunku do pacjentów prezentujących ujemne wyniki NTP ( $p=0,0001$ ).

##### **4.2.5.2. Zależność pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej oraz charakterystyką uczulających alergenów a współistnieniem dodatniego wywiadu osobniczego w kierunku innych chorób z kręgu atopii w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry**

Przeprowadzona w dalszej kolejności analiza zależności pomiędzy częstością występowania uczulenia kontaktowego a obecnością dodatniego wywiadu osobniczego w kierunku innych chorób atopowych wykazała statystycznie istotnie częstsze występowanie dodatnich wyników NTP w grupie dzieci chorych na AZS, które równocześnie prezentowały objawy jednej z następujących chorób: ANN, ANS lub astmy ( $p=0,0049$ ). Szczegółowa analiza zależności pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej oraz współistnieniem objawów atopii ze strony innych poza skórą narządów wykazała statystycznie istotne częstsze występowanie nadwrażliwości typu opóźnionego u dzieci chorych jednocześnie na AZS oraz ANN ( $p=0,0317$ ).

W odniesieniu do alergenów soli metali, stwierdzono statystycznie istotnie częstsze występowanie alergii kontaktowej na kobalt u dzieci, które oprócz AZS prezentowały objawy innych chorób atopowych ( $p=0,0423$ ), w tym ANN ( $p=0,0383$ ). Wykazano także statystycznie istotnie częstsze występowanie uczulenia

kontaktowego w zakresie chromu u dzieci chorych na AZS oraz jednocześnie prezentujących objawy innych chorób z kręgu atopii ( $p=0,0317$ ), w tym ANN ( $p=0,0061$ ) oraz ANS ( $p=0,0208$ ). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie zależności w odniesieniu do częstości występowania uczulenia kontaktowego na nikiel oraz obecności innych chorób z kręgu atopii w grupie dzieci chorych na AZS (Tab. 15.).

Tab. 15. Analiza częstości występowania alergii kontaktowej oraz uczulenia kontaktowego w odniesieniu do poszczególnych soli metali w zależności od występowania innych chorób z kręgu atopii w populacji dzieci i młodzieży chorych na AZS

	Występowanie alergii kontaktowej	Występowanie uczulenia kontaktowego w zakresie niklu	Występowanie uczulenia kontaktowego w zakresie kobaltu	Występowanie uczulenia kontaktowego w zakresie chromu
Występowanie innych chorób atopowych	<b>0,0049</b>	0,3174	<b>0,0423</b>	<b>0,0317</b>
Występowanie ANN	<b>0,0317</b>	0,1479	<b>0,0383</b>	<b>0,0061</b>
Występowanie ANS	0,1031	0,7553	0,1094	<b>0,0208</b>
Występowanie astmy	0,2171	1,0000	0,2852	1,0000

#### 4.2.5.3. Zależność pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej a nasileniem procesu chorobowego w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

Następnie przeprowadzono analizę zależności pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej a nasileniem procesu chorobowego, mierzonego w skalach W-AZS oraz EASI.

W grupie dzieci chorych na AZS, u których nie stwierdzono alergii kontaktowej, mediana wartości W-AZS wynosiła 35,2, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 pkt. i maksymalnej 170,2 pkt. Z kolei w populacji dzieci chorych na AZS, u

których wykazano nadwrażliwość typu opóźnionego, mediana wartości W-AZS wynosiła 28,5 pkt., przy minimalnej uzyskanej wartości 0 pkt. i maksymalnej 56,8 pkt. (Tab. 16.). Ocena zależności pomiędzy częstością występowania dodatnich wyników NTP, a stopniem ciężkości AZS mierzonym w skali W-AZS nie wykazała różnicy istotnej statystycznie ( $p=0,3302$ ).

Tab. 16. Wyniki oceny nasilenia procesu chorobowego mierzonego w skali W-AZS w grupie dzieci chorych na AZS w zależności od występowania alergii kontaktowej

Grupa	Liczebność grupy (n)	W-AZS Mediana	W-AZS Dolny kwartył	W-AZS Górny kwartył	W-AZS Wartość min. [pkt.]	W-AZS Wartość maks. [pkt.]
Chorzy na AZS z ujemnym wynikiem NTP	57	35,2	15	58,7	0	170,2
Chorzy na AZS z dodatnim wynikiem NTP	47	28,5	15	47,8	0	56,8
Ogół chorych na AZS	104	31,95	15	51,95	0	170,2

W odniesieniu do nasilenia procesu chorobowego mierzonego w skali EASI w grupie dzieci chorych na AZS, u których nie stwierdzono alergii kontaktowej, mediana wartości wynosiła 12,8, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 pkt. i maksymalnej 60,2 pkt. Natomiast w populacji dzieci chorych na AZS, u których uzyskano ujemny wynik NTP, mediana wartości EASI wynosiła 10, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 pkt. i maksymalnej 39,7 pkt. (Tab. 17). Analiza zależności pomiędzy częstością występowania nadwrażliwości typu opóźnionego a stopniem nasilenia stanu zapalnego skóry mierzonym w skali EASI nie wykazała różnicy istotnej statystycznie ( $p=0,4928$ ).

Tab. 17. Wyniki oceny nasilenia procesu chorobowego mierzonego w skali EASI w grupie dzieci chorych na AZS w zależności od występowania alergii kontaktowej

Grupa	Liczebność grupy (n)	EASI Mediana	EASI Dolny kwartył	EASI Górny kwartył	EASI Wartość min. [pkt.]	EASI Wartość maks. [pkt.]
Chorzy na AZS z ujemnym wynikiem NTP	57	12,8	4,3	18,3	0	60,2
Chorzy na AZS z dodatnim wynikiem NTP	47	10	5,2	17,0	0	39,7
Ogół chorych na AZS	104	12	4,7	18,3	0	60,2

#### 4.2.5.4. Zależność pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej oraz charakterystyką uczulających alergenów a umiejscowieniem zmian skórnych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę dotyczącą zależności pomiędzy umiejscowieniem zmian skórnych o morfologii wyprysku oraz występowaniem alergii kontaktowej w populacji badanej. U dzieci chorych na AZS prezentujących dodatnie wyniki NTP wykazano statystycznie istotnie częstsze zajęcie procesem chorobowym skóry w obrębie zgięć łokciowych i kolanowych ( $p=0,0084$ ) oraz okolic podeszwowych ( $p=0,0166$ ).

Analizie poddano także lokalizację wykwitów skórnych w poszczególnych okolicach ciała w zależności od występowania uczulenia w odniesieniu do soli metali. W grupie badanej stwierdzono statystycznie istotnie częstsze występowanie zmian chorobowych w obrębie skóry nadgarstków ( $p=0,0172$ ), stawów skokowych ( $p=0,0185$ ) oraz podeszew ( $p=0,0114$ ) w przypadku stwierdzenia uczulenia na chlorek kobaltu. Z kolei dzieci chore na AZS, u których występowała alergia kontaktowa w zakresie dwuchromianu potasu, statystycznie istotnie częściej prezentowały zmiany skórne o morfologii wyprysku w obrębie dłoni ( $p=0,0174$ ) i nadgarstków ( $p=0,0239$ ). Wyniki analizy dotyczącej częstości występowania alergii kontaktowej oraz uczulenia kontaktowego w odniesieniu do soli metali w zależności od umiejscowienia zmian skórnych przedstawiono w tabeli 18.

Tab. 18. Analiza częstości występowania alergii kontaktowej oraz uczulenia kontaktowego w odniesieniu do soli metali w zależności od lokalizacji zmian skórnych w populacji dzieci i młodzieży chorych na AZS

Lokalizacja wyprysku	Występowanie alergii kontaktowej- poziom istotności	Występowanie alergii kontaktowej na siarczany nikiel- poziom istotności	Występowanie alergii kontaktowej na chlorek kobaltu- poziom istotności	Występowanie alergii kontaktowej na dwuchromian potasu- poziom istotności
Twarz	0,6982	0,3681	1,0000	0,6348
Szyja	0,6699	0,3369	0,46437	1,0000
Tułów	0,4736	0,3982	0,5668	0,3764
Zgięcia łokciowe i kolanowe	<b>0,0084</b>	1,0000	0,1550	0,6247
Nadgarstki	0,1741	0,4425	<b>0,0172</b>	<b>0,0239</b>
Grzbiety rąk	0,3998	0,3236	0,0848	0,4444
Dłonie	0,4052	0,1634	0,1484	<b>0,0174</b>
Okolice stawów skokowych	0,4628	1,0000	<b>0,0185</b>	0,6752
Grzbiety stóp	0,6873	0,6382	0,6286	0,6044
Podeszwy	<b>0,0166</b>	0,0983	<b>0,0114</b>	0,0624

Następnie dokonano analizy porównawczej w zakresie lokalizacji zmian skórnych pomiędzy wyszczególnionymi podgrupami wiekowymi populacji dzieci i młodzieży chorych na AZS. Stwierdzono statystycznie istotnie częstsze zajęcie procesem chorobowym zgięć łokciowych i kolanowych u dzieci w wieku 15-20 lat w stosunku do pacjentów w wieku 1-5 lat ( $p=0,0194$ ).

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę dotyczącą częstości występowania wykwitów skórnych w poszczególnych okolicach ciała w zależności od występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do podgrup wiekowych populacji badanej. W ramach tej analizy szczegółowej, ocenie poddano ponadto lokalizację zmian skórnych w zależności od występowania uczulenia kontaktowego w zakresie metali. Wykazano statystycznie istotnie częstszą lokalizację zmian chorobowych w obrębie zgięć łokciowych i kolanowych ( $p=0,0139$ ) oraz podeszew ( $p=0,0121$ ) w

przypadku występowania uczulenia kontaktowego u dzieci w wieku 6-14 lat. W tej grupie wiekowej wykazano także statystycznie istotnie częstsze występowanie wykwitów wypryskowych w obrębie nadgarstków ( $p=0,0301$ ) oraz podeszew ( $p=0,0178$ ) w przypadku uczulenia kontaktowego na chlorek kobaltu, a także w zakresie dłoni w przypadku występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do dwuchromianu potasu ( $p=0,0231$ ). Z kolei u dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat uczulonych na chlorek kobaltu, stwierdzono statystycznie istotnie częstsze występowanie zmian chorobowych w okolicy stawów skokowych ( $p=0,0248$ ), natomiast w obrębie nadgarstków w przypadku występowania alergii kontaktowej w zakresie dwuchromianu potasu ( $p=0,0436$ ).

## 5.0. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Celem pracy była ocena reakcji alergicznej typu opóźnionego u dzieci i młodzieży chorych na AZS. Szczególną uwagę zwrócono na częstość występowania alergii kontaktowej oraz charakterystykę uczulających substancji w zależności od wybranych parametrów w zakresie badania podmiotowego i przedmiotowego oraz wyników dodatkowych badań alergologicznych w grupie badanej. Dokonano także porównania zjawiska alergii kontaktowej pomiędzy populacją dzieci i młodzieży chorych na AZS a grupami kontrolnymi- populacją zdrową oraz grupą dzieci chorych na ŁZS.

### **5.1. Omówienie wyników badania podmiotowego, przedmiotowego oraz wybranych parametrów w zakresie badań dodatkowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry**

Przebadano populację 155 dzieci i młodzieży składającą się z trzech grup. Grupę badaną stanowiło 104 chorych na AZS, pierwszą grupę kontrolną 15 chorych na ŁZS, natomiast drugą grupę kontrolną 36 dzieci zdrowych. Grupa dzieci chorych na AZS składała się z 53 dziewcząt (51%) oraz 51 chłopców (49%). Objawy AZS utrzymywały się w grupie badanej średnio od 5,8 lat, natomiast średni wiek dzieci wynosił 8,2 lat. Pierwsze objawy AZS wystąpiły średnio w 2,4 r. ż., co odpowiada danym literaturowym (Olsen AB 1996, Herd RM 1996). W celu dokonania analizy zjawiska alergii kontaktowej w zależności od wieku, wyodrębniono w populacji badanej trzy podgrupy pacjentów: dzieci w wieku 1-5 lat, 6-14 lat oraz 15-20 lat.

Natomiast w skład grupy 15 chorych na ŁZS weszło 8 dziewcząt (53,3%) oraz 7 chłopców (46,7%). Średnia wieku w tej populacji wynosiła 17,5 lat, a przedział wiekowy mieścił się w zakresie 15-20 lat i odpowiadał najstarszej podgrupie wiekowej chorych na AZS. Różnice w zakresie średniej wieku jak i przedziału wiekowego osób wchodzących w skład populacji badanej oraz pierwszej grupy kontrolnej wynikają z faktu, że AZS rozpoczyna się najczęściej w pierwszych latach życia, z kolei ŁZS ma związek z okresem dojrzewania, dotyczy głównie młodzieży i młodych dorosłych, a pojawienie się tej choroby w dzieciństwie jest nietypowe i należy do rzadkości. W związku z powyższym, analizy pomiędzy grupą badaną oraz pierwszą grupą kontrolną zostały dokonane w oparciu o najstarszą podgrupę chorych na AZS, co umożliwiło porównanie populacji analogicznych w odniesieniu do wieku.

Z kolei w populacji 36 dzieci zdrowych dziewczęta stanowiły 52,8% (19 osób), a chłopcy 47,2% (17 osób). Średnia wieku w tej grupie, wynosząca 8,1 lat, była zbliżona do średniej wieku w populacji badanej. Wyodrębnione wśród dzieci zdrowych podgrupy wiekowe, odpowiadały analogicznym subpopulacjom dzieci chorych na AZS.

Ocenę nasilenia procesu chorobowego przeprowadzono przy zastosowaniu wskaźnika W-AZS oraz znanego powszechnie wskaźnika EASI. W-AZS jest precyzyjnym wskaźnikiem, który umożliwia bardzo dokładną ocenę stanu klinicznego chorych na AZS (Silny W 2005). Wskaźnik ten pozwala nie tylko ocenić stopień nasilenia zmian skórnych w obrębie powierzchni całego ciała podzielonej na 12 okolic, ale także umożliwia zróżnicować wykwity skórne typowe dla ostrego, podostrego bądź przewlekłego procesu chorobowego, dzięki zastosowaniu odpowiednich mnożników. W-AZS jest ponadto wskaźnikiem oceniającym dodatkowo u pacjentów chorych na AZS takie objawy podmiotowe jak nasilenie świądu oraz stopień zaburzeń snu, które niejednokrotnie pogarszają jakość życia chorych bardziej niż objawy przedmiotowe. Powszechnie stosowany wskaźnik EASI również w sposób szczegółowy ocenia nasilenie stanu zapalnego skóry, jednakże obejmuje on znacznie mniejszą liczbę parametrów niż W-AZS (Hanifin JM 2001). Powierzchnia ciała podlega ocenie wskaźnika EASI po podzieleniu na jedynie 4 okolice. Ponadto wskaźnik EASI nie pozwala na rozróżnienie ostrego procesu chorobowego od przewlekłego, a także nie uwzględnia nasilenia dolegliwości podmiotowych. Zastosowanie obu opisanych powyżej wskaźników umożliwiło porównanie wspomnianych skal używanych do oceny ciężkości AZS.

W grupie dzieci chorych na AZS mediana wartości W-AZS wynosiła 31,95. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci w stanie bezobjawowym lub o niewielkim nasileniu zmian skórnych (74%), następnymi w kolejności byli chorzy o umiarkowanym nasileniu (18,3%) oraz o dużym nasileniu objawów AZS (7,7%). Niewystępowanie w populacji badanej pacjentów w stanie erythrodermii wiązało się z faktem, że chorzy ci wymagają intensywnej terapii polegającej na zastosowaniu ogólnych preparatów przeciwhistaminowych, a w skrajnych przypadkach także immunosupresyjnych, które uniemożliwiłyby przeprowadzenie NTP oraz STP. Pacjenci z uogólnionymi zmianami skórnymi stanowią stosunkowo niewielki odsetek wśród chorych na AZS, dlatego niewystępowanie tych osób w grupie badanej nie powinno istotnie wpływać na wyniki w odniesieniu do całej populacji dzieci chorych na AZS.



Z kolei mediana wartości EASI w grupie badanej wynosiła 12 pkt. W zakresie do tego wskaźnika pacjenci w stanie bezobjawowym lub o niewielkim nasileniu zmian skórnych stanowili 80,8%, o umiarkowanym nasileniu 14,4%, natomiast o dużym nasileniu 4,8%. Ocena ciężkości AZS przeprowadzona przy zastosowaniu dwóch niezależnych wskaźników (W-AZS oraz EASI) wykazała nieznaczne rozbieżności, które wynikają zapewne z brania pod uwagę różnych parametrów używanych do obliczenia każdej ze skal. Uzyskane wyniki, zależnie od zastosowanego wskaźnika, nie wywierają jednak wyraźnego wpływu na kwalifikację pacjentów do różnych grup w zakresie nasilenia procesu AZS.

Oznaczono surowicze stężenie cIgE, którego wartość była podwyższona u 52,9% dzieci chorych na AZS, natomiast w 47,1% przypadków mieściła się w zakresie normy zależnej od wieku dziecka. Średnie stężenie cIgE wynosiło 399 kU/l, przy minimalnej uzyskanej wartości 2 kU/l oraz maksymalnej ponad 5000 kU/l.

Wśród dzieci chorych na AZS, u których wykonano STP, 60,7% chorych prezentowało dodatni wynik w zakresie jednego lub większej liczby alergenów grupowych, natomiast u 39,3% STP były ujemne. Powyższe wyniki potwierdzają występowanie dwóch odmian AZS: typu alergicznego oraz niealergicznego. Częstość występowania obydwu odmian AZS, stwierdzona na podstawie wyników STP z alergenami grupowymi, a także odsetek dodatnich wyników STP w zakresie alergenów szczegółowych, pozostają w zgodności z danymi literaturowymi (Gliński W 2002, Ring J 2006).

## **5.2. Omówienie oceny częstości występowania dodatnich wyników naskórkowych testów płatkowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry oraz w grupach kontrolnych**

W ostatnim okresie w piśmiennictwie coraz większą uwagę zwraca się na występowanie zjawiska alergii kontaktowej w populacji dziecięcej. Przyjmuje się, że problem nadwrażliwości typu opóźnionego dotyczy nawet do 24,5% dzieci zdrowych, natomiast wśród dzieci z objawami wyprysku aż u 66% stwierdza się dodatnie wyniki NTP (Roul S 1999, Śpiewak R 2001). Niewiele natomiast przeprowadzono dotąd badań dotyczących uczulenia kontaktowego w populacji dzieci i młodzieży chorych na AZS, a wyniki w tym zakresie są niejednoznaczne (Dotterund LK 1995, Manzini BM 1998, Giordano-Labadnie F 1999, Roul S 1999, Seidenari S 2005, Stoðkutë L 2005).

W badanej grupie 104 dzieci chorych na AZS stwierdzono dość wysoki odsetek dodatnich wyników NTP, wynoszący 45,2%. Uzyskany wynik jest zbliżony do wyników opublikowanych przez innych autorów, którzy badali dzieci chore na AZS w podobnym przedziale wiekowym. Seidenari wykonując NTP u dzieci z wypryskiem atopowym w wieku od 7 m-cy do 12 lat stwierdziła uczulenie kontaktowe u 55,2% pacjentów. Giordano-Labadie badając dzieci chore na AZS w wieku od 4 m-cy do 16 lat wykazał nadwrażliwość typu opóźnionego w 43%, natomiast Manzini ujawniła dodatni odsetek NTP u 51,4% dzieci chorych na AZS w wieku od 6 m-cy do 7 lat (Giordano-Labadie F 1999, Manzini BM 1998, Seidenari S 2005). Z kolei Roul po dokonaniu retrospektywnej oceny wyników NTP wykonanych u dzieci w wieku 1-15 r. ż. chorych na AZS i jednocześnie podejrzewanych o AWK, dodatni wynik NTP stwierdził u 64,2% badanych (Roul S 1999).

W grupie dzieci chorych na ŁZS w wieku 15-20 r. ż. oraz w populacji dzieci zdrowych w wieku 1-20 r. ż. odsetek dodatnich wyników NTP stwierdzono odpowiednio w 6,7% oraz 13,9% przypadkach. Nie ma w literaturze dostępnych wyników badań na temat częstości występowania alergii kontaktowej wśród dzieci i młodzieży chorych na ŁZS, natomiast stwierdzona w niniejszej pracy częstość odpowiedzi immunologicznej typu IV w populacji dzieci zdrowych mieści się w przedziale częstości stwierdzonych przez innych autorów (Śpiewak R 2001). Wykonanie w niniejszej pracy NTP u dzieci chorych na wyprysk łojotokowy miało na celu ustalenie wpływu przewlekłego stanu zapalnego skóry o etiologii innej niż w przypadku AZS, na rozwój i przebieg nadwrażliwości typu opóźnionego. Ujawniono statystycznie istotnie częstsze występowanie alergii kontaktowej w populacji badanej niż u dzieci chorych na ŁZS, jak również w stosunku do dzieci zdrowych. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że ryzyko wystąpienia nadwrażliwości kontaktowej u dzieci chorych na AZS jest 5,1 razy większe niż u dzieci zdrowych oraz 11,5 razy większe niż w przypadku dzieci chorych na ŁZS. Nie wykazano natomiast statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania alergii kontaktowej pomiędzy grupami kontrolnymi.

Zarówno w odniesieniu do populacji dzieci chorych na AZS jak również w stosunku do obydwu grup kontrolnych nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania nadwrażliwości typu opóźnionego pomiędzy dziewczętami i chłopcami. Powyższa obserwacja pozostaje w zgodności z wynikami opublikowanymi przez część autorów. Badania przeprowadzone przez Seidenari

oraz Brascha wśród dzieci należących do ogólnej populacji pacjentów dermatologicznych wykazały jednakową częstość występowania alergii kontaktowej pomiędzy dziewczętami oraz chłopcami (Brasch J 1997, Seidenari S 2005). Podobną zależność, jednak w odniesieniu do populacji dzieci chorych na AZS wykazał Gioradno-Labadie (Giordano-Labadie F 1999). Z kolei odmiennych obserwacji dokonał Dotterund, który spośród przypadkowo dobranych uczniów w wieku 7-12 lat wydzielił grupę dzieci z dodatnim wywiadem w zakresie występowania chorób z kręgu atopii. Autor stwierdził statystycznie istotnie częstsze występowanie dodatnich wyników NTP u zdrowych dziewcząt (22,3%) niż u zdrowych chłopców (14,4%) oraz w przypadku dziewcząt z dodatnim wywiadem w kierunku chorób atopowych (37,4%) w stosunku do analogicznej populacji chłopców (20%) (Dotterund LK 1995).

Jak już wcześniej wspomniano, doniesienia literaturowe w zakresie różnic dotyczących częstości występowania nadwrażliwości typu opóźnionego pomiędzy grupą dzieci chorych na AZS a populacją dzieci zdrowych są niejednoznaczne. Część autorów wykazuje, że atopia stanowi czynnik predysponujący do rozwoju odpowiedzi immunologicznej typu IV (Manzini BM 1998, Dotterund LK 1995, Stoðkutě L 2005), natomiast autorzy innych badań wskazują, że nie ma związku pomiędzy występowaniem AZS lub pozostałych chorób z kręgu atopii a zwiększeniem ryzyka uczulenia na alergeny kontaktowe (Motolese A 1995, Roul S 1999, Mortz CG 2002, Seidenari S 2005). We wszystkich przytoczonych badaniach w trakcie wykonywania NTP zastosowano stężenia alergenów kontaktowych takie jak u osób dorosłych, natomiast odczyty testów były zgodne z wytycznymi ICDRG. Różnice pomiędzy powyższymi publikacjami wynikały przede wszystkim z liczby testowanych alergenów, a także wieku badanych dzieci. Motolese przebadał najmłodszą populację dzieci chorych na AZS w wieku od 3 m-cy do 2 lat, natomiast najstarsze dzieci zostały zakwalifikowane do badania Stoðkutě i mieściły się w przedziale wiekowym 3-17 lat. Na uwagę zwraca fakt, że badanie przeprowadzone przez Manzini było kontynuacją badania Seidenari. Autorki dokonały retrospektywnej analizy wyników NTP wykonywanych w Oddziale Dermatologii Uniwersytetu w Modenie w analogicznych pod względem wieku populacjach dziecięcych, jednak w różnych przedziałach czasowych tj. w latach 1988-1994 oraz 1995-2001. Wnioski wyciągnięte przez autorki obydwu publikacji, dotyczące różnicy w predyspozycji dzieci chorych na AZS do rozwoju odpowiedzi immunologicznej typu opóźnionego w stosunku do dzieci zdrowych były odmienne.

W niniejszej pracy w celu oceny częstości występowania alergii kontaktowej w zależności od wieku, populacja badana została podzielona na 3 podgrupy wiekowe. Analiza porównawcza odsetka dodatnich wyników NTP pomiędzy poszczególnymi podgrupami wiekowymi ujawniła, że reakcja nadwrażliwości typu IV statystycznie istotnie częściej występowała w grupie dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat niż wśród osób w wieku 6-14 lat oraz 15-20 lat. Stwierdzenie największej częstości występowania alergii kontaktowej w najmłodszej podgrupie wiekowej populacji badanej wydaje się nielogiczne, ponieważ zjawisko odpowiedzi immunologicznej typu opóźnionego nie ma tendencji do samoistnego wygasania. Uczulone limf T pamięci pozostają w stałej gotowości do zainicjowania fazy ujawniania reakcji alergicznej na skutek kontaktu z uczulającą substancją, jeszcze po wielu latach od ostatniej ekspozycji, nierzadko do końca życia pacjenta. Uwagę zwraca jednak fakt, że autorzy innych publikacji, badający częstość występowania alergii kontaktowej wśród dzieci chorych na AZS, także wykazali najwyższy odsetek dodatnich wyników NTP wśród najmłodszych grup wiekowych. Zarówno Roul jak i Seidenari ujawnili statystycznie istotnie częstsze występowanie alergicznej reakcji typu opóźnionego u dzieci w wieku poniżej 3 lat w stosunku do starszych pacjentów (Roul S 1999, Seidenari S 2005). Podobnie Manzini wykazała największy odsetek dodatnich wyników NTP u pacjentów poniżej 3 r. ż. w populacji dzieci chorych na AZS, jednakże nie podając istotności statystycznej uzyskanych wyników. Jedynie badanie Giordano-Labadie ujawniło, że u dzieci chorych na AZS alergia kontaktowa statystycznie istotnie częściej występuje powyżej 5 r. ż. niż u dzieci młodszych (Giordano-Labadie F 1999).

Również w drugiej grupie kontrolnej największy odsetek dodatnich wyników NTP odnotowano u dzieci w wieku 1-5 lat, natomiast najmniejszy u osób w wieku 15-20 lat. Pomimo braku stwierdzenia statystycznej istotności, zaobserwowano więc paradoksalną tendencję do zmniejszania się częstości występowania nadwrażliwości typu opóźnionego wraz ze wzrostem wieku, także wśród dzieci zdrowych.

Co ciekawe, porównując w niniejszej publikacji analogiczne podgrupy wiekowe pomiędzy populacją badaną a grupą dzieci zdrowych, statystycznie istotnie częstsze występowanie nadwrażliwości typu opóźnionego stwierdzono jedynie u dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat w stosunku do zdrowych w tym samym przedziale wiekowym. W odniesieniu do dwóch pozostałych podgrup wiekowych nie

stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie częstości występowania alergii kontaktowej pomiędzy populacją badaną oraz drugą grupą kontrolną. Powyższe obserwacje mogą świadczyć o występowaniu u najmłodszych dzieci chorych na AZS zaburzeń bariery skórno-naskórkowej, podlegających dynamicznym przemianom związanych ze wzrostem wieku pacjentów. Zweryfikowanie powyższej hipotezy wymagałoby jednak przeprowadzenia dalszych, szczegółowych badań. We wstępnie niniejszej pracy opisano odmienności naskórka w przebiegu AZS, związane z m. in. z defektem FLG oraz nadmierną czynnością proteazy serynowej, która prowadzi do zmniejszenia grubości warstwy rogowej oraz występowania zaburzeń w wytwarzaniu ceramidów (Imokawa G 1991, Di Nardo A 1991, Irvine AD 2006, Palmer CN 2006, Sandilands A 2007). Brakuje jednak danych literaturowych charakteryzujących zmienność powyższych zjawisk w zależności od wieku chorych.

Przyczyna występowania największej ilości dodatnich wyników NTP w grupie poniżej 5 r. ż., zarówno wśród dzieci zdrowych jak i chorych na AZS, może być związana między innymi z niedojrzałością bariery skórno-naskórkowej zarówno w aspekcie strukturalnym jak i czynnościowym w pierwszych latach życia dzieci. Dobrze poznane zostały różnice histologiczne w budowie naskórka pomiędzy młodszymi dziećmi a osobami dorosłymi. Grubość warstwy kolczystej naskórka jest przeciętnie o 30% mniejsza, natomiast cały naskórek znajdujący się powyżej brodawek skórnych jest średnio o 20% cieńszy u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat, niż u osób dorosłych (Stamatas GN 2010). Ponadto badanie keratynocytów warstwy ziarnistej przy użyciu laserowego, skaningowego mikroskopu konfokalnego oraz porównawcze pomiary komórek naskórka pobranych przy pomocy taśmy adhezyjnej wykazały, że wielkość keratynocytów jest istotnie mniejsza u dzieci w pierwszych latach życia. Dynamicznym przemianom związanym z dojrzewaniem skóry podlega także stopień uwodnienia oraz skład płaszcza lipidowego bariery skórno-naskórkowej. W chwili urodzenia skóra dziecka jest bardziej sucha, co objawia się zwiększonymi wartościami TEWL w stosunku do skóry osób dorosłych. Z kolei wraz z upływem pierwszych miesięcy, wartość TEWL maleje, a uwodnienie powierzchni ciała rośnie, osiągając szczyt w 12 miesiącu życia i przewyższając stopień uwodnienia skóry osób dorosłych. Ponadto młodsze dzieci mają mniejszą zawartość lipidów oraz naturalnego czynnika nawilżającego, a także wyższe wartości pH naskórka w stosunku do dzieci starszych oraz osób dorosłych (Giusti F 2001, Nikolovski J 2008). Wymienione odmienności skóry dzieci w pierwszych latach życia

w stosunku do skóry dzieci starszych i osób dorosłych, mogą znacząco wpływać na stopień penetracji alergenów kontaktowych oraz ułatwiać rozwój odpowiedzi immunologicznej typu opóźnionego. Dynamiczne zmiany związane z dojrzewaniem bariery skórno-naskórkowej mogą być zatem odpowiedzialne za występowanie nieswoiście dodatnich odczynów NTP, które stają się ujemne w późniejszym okresie życia.

Nadmierna reaktywność skóry dzieci w wieku poniżej 18 miesiąca życia objawiająca się przejściowo dodatnimi wynikami NTP została wykazana przez Jøhnke, który u 542 przypadkowo dobranych dzieci wykonał NTP z mieszaniną zapachową oraz siarczanem niklu w trzech różnych stężeniach: 22  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 66  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  oraz 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (Jøhnke H 2004). Spośród nich u 304 badanie przeprowadzone zostało zarówno w 12 jak i w 18 miesiącu życia. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że aż u 111 badanych (36,5%) stwierdzono jednorazowy, przejściowo dodatni wynik NTP z najwyższym stężeniem siarczanu niklu, które stosowane jest w badaniu osób dorosłych, natomiast jedynie u 26 dzieci (8,6%) uzyskano dodatni w obydwu badaniach, powtarzalny wynik NTP. Spośród tychże 26 dzieci, u 23 wykonano kontrolne badanie NTP w 36 miesiącu życia. Dodatni odczyn testu odnotowano wówczas zaledwie w 11 przypadkach (47,8%), natomiast u 12 dzieci (52,2%) wynik był ujemny. Nie stwierdzono w trakcie całego badania powtarzalnie dodatniego wyniku w odniesieniu do mieszaniny zapachowej. Należy podkreślić, że autor bardzo nisko ocenił swoistość przeprowadzonych testów. Spośród 26 dzieci prezentujących dwukrotnie dodatni wynik NTP z niklem, jedynie w jednym przypadku potwierdzono kliniczne objawy uczulenia kontaktowego w zakresie do tego metalu. Badanie Jøhnke ujawniło nieco częstsze występowanie nadwrażliwości typu opóźnionego w grupie dzieci chorych na AZS w stosunku do populacji zdrowej, jednak bez wykazania w tym zakresie statystycznej istotności. Na podstawie uzyskanych wyników autor uznał stosowane dotąd stężenia siarczanu niklu, podczas wykonywania NTP u młodszych dzieci, za zbyt wysokie. Jøhnke nie zaproponował jednak konkretnego stężenia, które powinno być używane do diagnostyki populacji dziecięcej w zakresie tego metalu. Zwrócił on jednak uwagę na fakt, że niższe stężenie niklu- 66  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , również wywoływało nieswoiście dodatnie odczyny, charakteryzujące się bardzo niską powtarzalnością (1/25).

Z kolei część autorów wskazuje na konieczność stosowania niższych stężeń, również w odniesieniu do innych alergenów kontaktowych, podczas

wykonywania NTP u dzieci. Fisher zaproponował używanie 0,25% wodnego roztworu formaldehydu, a także następujących stężeń substancji znajdujących się na podłożu wazeliny: 0,5% Quaternium 15 oraz 0,25% dwuchromianu potasu (Fisher AA 1994). Z kolei w odniesieniu do składników gumy, autor zalecał wykonywanie NTP z merkaptobenzotiazolem oraz mieszanką tiuramów w stężeniach stosowanych do badania osób dorosłych jedynie u dzieci w wieku powyżej 10 lat. Dzieci młodsze powinny być natomiast według Fishera badane przy użyciu stężeń niższych o połowę. Z kolei z obserwacji Mobley wynika, że u dzieci w wieku powyżej 8 lat można wykonywać NTP z takimi stężeniami formaldehydu oraz niklu jak u osób dorosłych (Mobley SL 1974). Zdaniem autora, dzieci w wieku poniżej 8 lat należy natomiast badać przy użyciu stężeń niższych o połowę. Hjorth stwierdził, że stężenia testowanych alergenów kontaktowych powinny być dostosowane do wieku dzieci (Hjorth N 1981). W przypadku dodatniego wyniku NTP należy zdaniem autora powtórzyć badanie, używając połowy pierwotnego stężenia alergenu. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że część autorów nie stwierdza konieczności redukcji stężeń testowanych substancji, podczas wykonywania NTP w populacji dziecięcej (Ayala F 1992, Motolese A 1995, Stables GI 1996, Brasch J 1997, Manzini BM 1998).

Uzyskany w niniejszym badaniu najwyższy odsetek dodatnich wyników NTP w najmłodszych podgrupach wiekowych zarówno populacji dzieci chorych na AZS, jak również wśród dzieci zdrowych, może świadczyć o występowaniu dużej liczby odczynów nieswoiście dodatnich, związanych z nadmierną wrażliwością skóry w pierwszych latach życia. Wydaje się, że stężenia alergenów kontaktowych wchodzących w skład obecnie stosowanych dziecięcych zestawów NTP są zbyt wysokie i powinny zostać poddane weryfikacji. W celu określenia u najmłodszych dzieci częstości występowania nieswoiście dodatnich wyników NTP, planuje się ponowne przebadanie populacji w wieku 1-5 r. ż. po 5 latach, z zastosowaniem takich samych zestawów alergenów kontaktowych, jak w przypadku pierwszego badania. Z całą pewnością konieczne jest opracowanie dziecięcych zestawów NTP, różniących się od dotychczas stosowanych stężeniami testowanych substancji. Przeprowadzenie w tym zakresie dalszych, zakrojonych na szeroką skalę badań, powinno objąć zarówno ośrodki naukowe, jak również firmy produkujące zestawy do wykonywania NTP.

### **5.3. Omówienie wyników naskórkowych testów płatkowych w odniesieniu do najczęstszych alergenów kontaktowych w grupie dzieci chorych na AZS oraz w grupach kontrolnych**

W odniesieniu do testowanych alergenów kontaktowych substancjami, które zdecydowanie najczęściej wywoływały reakcję nadwrażliwości typu opóźnionego zarówno w grupie dzieci i młodzieży chorych na AZS, jak również w grupach kontrolnych były alergeny metali. W populacji badanej odnotowano największą liczbę dodatnich wyników NTP w zakresie siarczanu niklu, następną w kolejności uczulającą substancją był chlorek kobaltu, natomiast trzecie miejsce zajmował dwuchromianu potasu. Siarczan niklu był również najczęstszym alergenem kontaktowym w populacji dzieci zdrowych oraz jedyną substancją uczulającą w populacji chorych na ŁZS. Chlorek kobaltu zajmował natomiast drugie w kolejności miejsce pod względem częstości wywoływania alergii kontaktowej w drugiej grupie kontrolnej.

W populacji badanej dodatnie wyniki NTP, jednak w dużo mniejszej ilości przypadków, uzyskano także w odniesieniu do alergenów mieszanki zapachowej, balsamu peruwiańskiego, merkaptobenzotiazolu, parafenylenodwuaminy, merkaptanów, neomycyny oraz lylalu. Wykazano także u pojedynczych pacjentów uczulenie kontaktowe w zakresie żywicy epoksydowej, Quaternium 15 oraz formaldehydu. Uzyskane wyniki pozostają w zgodności z danymi literaturowymi, natomiast rozbieżności w odsetkowym udziale poszczególnych alergenów związane są z regionalnymi różnicami w zakresie ekspozycji na wybrane alergeny (Giordano-Labadie F 1999, Foti C 2005, Seidenari S 2005, Stoðkutë L 2005). Autorzy wszystkich przytoczonych publikacji wymieniają siarczan niklu jako najczęstszą substancję uczulającą dzieci chore na AZS. Częstość występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do tego metalu, oceniona w niniejszej pracy na 25%, jest wyższa w stosunku do wartości dotąd publikowanych w piśmiennictwie, gdzie oceniano ją na 5,6-18,2%.

W badaniu Seidenari wykazano, że w populacji dzieci chorych na AZS, występowanie dodatnich wyników NTP z solami niklu jest istotnie statystycznie częstsze niż w grupie dzieci zdrowych (Seidenari S 2005). W niniejszej pracy także stwierdzono częstsze występowanie nadwrażliwości typu opóźnionego w odniesieniu do niklu w populacji badanej niż w grupach kontrolnych, jednak bez różnicy istotnej statystycznie. Na podstawie danych literaturowych oraz obserwacji własnych Rudzki



wyodrębnił trzy grupy osób ze zwiększonym ryzykiem rozwoju uczulenia kontaktowego w stosunku do niklu. W skład jednej z wyodrębnionych przez autora populacji wchodził chorzy na AZS (Rudzki E 1997). Hipotezę, która tłumaczyłaby większą predyspozycję osób chorych na AZS do rozwoju alergii kontaktowej na nikiel przedstawił Thyssen (Thyssen JP 2010). Autor zwraca uwagę na fakt, że mutacje FLG występujące częściej w populacji pacjentów chorych na AZS, prowadzą do zmiany struktury filagryny, która między innymi zapobiega przenikaniu niklu w głąb skóry. Filagryna jest białkiem znajdującym się w powierzchniowych warstwach naskórka, bogatym w cząsteczki histydyny i posiadającym właściwości chelatujące w stosunku do jonów niklu. Nikiel związany z prawidłową cząsteczką filagryny, nie łączy się z komórkami Langerhansa, co zapobiega wyzwoleniu reakcji immunologicznej typu opóźnionego. Autor przebadał 3335 osób dorosłych w wieku 18-69 lat wykonując NTP ze zmodyfikowanym zestawem alergenów wchodzących w skład Europejskiej Serii Podstawowej oraz oznaczając mutacje R501X oraz 2282del4 w zakresie FLG. Stwierdził on, że u kobiet, które nie nosiły kolczyków, mutacje FLG statystycznie istotnie zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia uczulenia kontaktowego na nikiel. Na uwagę zasługuje fakt, że noszenie kolczyków według badania Thyssena, jest czynnikiem znacznie bardziej zwiększającym ryzyko rozwoju alergii kontaktowej w stosunku do niklu niż występowanie mutacji w obrębie FLG. Wpływ mutacji FLG na zwiększenie predyspozycji do wytworzenia nadwrażliwości kontaktowej w odniesieniu do soli niklu udowodniono także w innej publikacji (Novak N 2008). Po przeprowadzeniu badania przedmiotowego i podmiotowego, oznaczeniu mutacji R501X oraz 2282del4 w zakresie FLG oraz wykonaniu NTP u 1502 osób dorosłych, autorka wykazała statystycznie istotną zależność pomiędzy większą częstością występowania uczulenia kontaktowego na nikiel w połączeniu z nietolerancją sztucznej biżuterii u kobiet, większą suchością skóry, lichenizacją skóry dłoni, rogowaceniem mieszkowym oraz występowaniem AZS a mutacją w zakresie FLG. Należy jednak podkreślić, że w literaturze dostępne są także badania wykazujące brak związku pomiędzy występowaniem mutacji FLG a zwiększonym ryzykiem wytworzenia kontaktowej reakcji alergicznej w stosunku do soli niklu (Carlsen BC 2010).

Następnymi w kolejności alergenami pod względem częstości wywoływania reakcji immunologicznej typu opóźnionego w grupie badanej okazały się chlorek kobaltu i dwuchromian potasu. Zaobserwowano również, że substancje te

statystycznie istotnie częściej uczuły pacjentów chorych na AZS niż dzieci zdrowe. Podobny wniosek wyciągnął także Ruff, jednak w zakresie populacji składającej się z osób dorosłych (Ruff CA 2006). Autor stwierdził, że występowanie AZS statystycznie istotnie zwiększa ryzyko rozwoju alergicznej reakcji kontaktowej w stosunku do alergenów wszystkich trzech testowanych metali: niklu, kobaltu i chromu. W niniejszej pracy ujawniono w populacji badanej stosunkowo dużą liczbę wielokrotnie dodatnich wyników NTP w odniesieniu do soli metali: niklu, kobaltu oraz chromu. Podobne obserwacje opisywane są przez innych autorów zarówno w odniesieniu do dzieci chorych na AZS jak i u osób dorosłych (Albert MR 1999, Berndt U 2000, Stoðkutė L 2005). Współistnienie uczulenia w stosunku do różnych metali może być związane z jednoczesnym występowaniem tych substancji w alergizujących przedmiotach. Ruda niklu jest naturalnie zanieczyszczona kobaltem, natomiast w skład stopów metali wchodzi nikiel, żelazo, miedź, mangan, cynk i chrom. Ponadto wszystkie alergizujące metale posiadają również silne właściwości drażniące, wywołując nieswoiście dodatnie odczyny NTP (Gliński W 2002).

Przeprowadzono także analizę porównawczą dotyczącą częstości występowania alergii kontaktowej w odniesieniu do soli metali pomiędzy dziewczętami i chłopcami, zarówno w populacji badanej jak i w grupach kontrolnych, która nie wykazała różnic istotnych statystycznie. Podobnych obserwacji dokonał Stables w zakresie najczęściej uczulającego kontaktowo metalu, którym okazał się siarczan niklu (Stables GI 1996). Autor wykonał NTP u 92 dzieci w wieku od 3 do 14 lat, spośród których 45 prezentowało objawy AZS. Wyniki testów nie wykazały istotnej statystycznie różnicy dotyczącej częstości występowania nadwrażliwości typu opóźnionego pomiędzy dziewczętami oraz chłopcami badanej populacji. Z kolei autorzy pojedynczych publikacji wskazują na częstsze występowanie uczulenia kontaktowego w zakresie niklu u dziewcząt. Spośród przytoczonych wcześniej prac, które wskazywały na brak różnicy w ogólnej częstości występowania dodatnich wyników NTP pomiędzy dziewczętami a chłopcami zarówno w populacji dzieci chorych na AZS jak i ogólnej grupie pacjentów dermatologicznych w populacji dziecięcej, wszystkie trzy badania wykazały częstsze występowanie nadwrażliwości kontaktowej na nikiel u dziewczynek (Brasch J 1997, Giordano-Labadie F 1999, Seidenari S 2005). Autorzy wskazują sztuczną biżuterię, która częściej używana jest przez dziewczęta, jako główne źródło uczulenia na metale w populacji dziecięcej. Dotterund wykazał nawet związek pomiędzy ilością otworów na kolczyki w obrębie

płatków uszu a częstością występowania alergii kontaktowej na sole metali u dzieci (Dotterund LK 1994). W przypadku jednego otworu ocenił ryzyko uczulenia kontaktowego w zakresie metali na 15,8%, w przypadku dwóch na 27,7%, natomiast w przypadku trzech lub większej liczby otworów na 80%. W zakresie alergenów metali większy odsetek dodatnich wyników NTP autor stwierdził u dziewcząt, spośród których 38,8% miało przekłute uszy, w stosunku do 4,9% chłopców.

Składniki kosmetyków oraz podłoża leków stosowanych miejscowo stanowią drugą co do częstości grupę alergenów kontaktowych w populacji dzieci chorych na AZS. Występowanie dodatnich wyników NTP wykonywanych z takimi substancjami jak zapachy, parabeny, parafenylenodwuamina oraz lylal okazało się jednak znacznie rzadsze niż w przypadku metali, co odpowiada danym literaturowym (Seidenari S 2005, Stoðkutë L 2005). Uczulenie kontaktowe w stosunku do składników preparatów stosowanych zewnętrznie może stanowić poważny problem kliniczny, zwłaszcza w przypadku pacjentów chorych na AZS. Podstawę pielęgnacji skóry atopowej stanowi bowiem regularne nawilżanie powłok ciała przy pomocy emolientów, których działanie ma udowodniony wpływ na redukcję stanu zapalnego, zmniejszenie świądu skóry oraz poprawę jakości życia chorych (Silny W 2003). Alergia kontaktowa w odniesieniu do składników tych preparatów może zaostrzyć przebieg choroby, natomiast przyczyna pogorszenia stanu skóry może być trudna do zidentyfikowania, ponieważ morfologia wykwitów skórnych w przebiegu AWK jest podobna do zmian wywołanych AZS. Na rynku dostępnych jest coraz więcej preparatów zewnętrznych, które pozbawione są alergizujących konserwantów oraz substancji zapachowych, dzięki czemu posiadają mniejszy potencjał do wywołania uczulenia kontaktowego.

Na uwagę zasługuje fakt odnotowania niewielkiego odsetka dodatnich wyników NTP w zakresie substancji czynnych leków stosowanych miejscowo w populacji badanej. Jedynie w dwóch przypadkach (1,9%) stwierdzono uczulenie kontaktowe w odniesieniu do neomycyny. Dane literaturowe dotyczące częstości występowania alergii kontaktowej w stosunku do tego antybiotyku wśród dzieci chorych na AZS są dość rozbieżne i mieszczą się w zakresie od 0 do 11,6% (Giordano-Labadie F 1999, Foti C 2005, Seidenari S 2005, Stoðkutë L 2005). Różnice te mogą wynikać z regionalnych odmierności w schematach leczenia zakażeń bakteryjnych skóry u dzieci. Neomycyna stanowi jedyny preparat antybiotykowy wchodzący w skład zestawu alergenów kontaktowych należących do

Europejskiej Serii Podstawowej. Substancja ta wytwarzana jest naturalnie przez *Streptomyces fraidae* i należy do najczęściej stosowanych miejscowych preparatów antybiotykowych zarówno w dermatologii, okulistyce czy otolaryngologii. Neomycyna wymieniana jest również jako jeden z najczęstszych alergenów kontaktowych. Udowodniono, że substancja ta wywołuje reakcje krzyżowe ze wszystkimi antybiotykami aminoglikozydowymi, w tym z amikacyną, gentamycyną oraz kamamycyną (Rudzki E 1996, Gliński W 2002).

Brak stwierdzenia dodatnich wyników NTP w zakresie miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych w populacji badanej potwierdza obserwacje innych autorów (Giordano-Labadie F 1999, Foti C 2005). Jak już wspomniano we wstępie niniejszej pracy, uważa się, że alergia kontaktowa na mgks nie jest częsta. W związku z powyższym, niektórzy autorzy badający zjawisko alergii kontaktowej u dzieci chorych na AZS, wykonywali NTP z zestawami alergenów pozbawionymi mgks (Lisi P 1985, Stoðkutė L 2005). Mgks nie wchodzi również w skład dziecięcego zestawu NTP opracowanego w Katedrze i Klinice Dermatologii UM w Poznaniu, używanego do badania najmłodszych pacjentów z niewielką powierzchnią skóry grzbietu. Natomiast do alergenów kontaktowych testowanych przy użyciu Europejskiej Serii Podstawowej należą budezonid oraz piwalan tiksokortolu. Są to substancje będące reprezentatywnymi związkami dla trzech spośród czterech wyodrębnionych grup mgks, które różnią się zdolnością wywoływania odpowiedzi immunologicznej typu opóźnionego. Budezonid odpowiada właściwościom klinicznym i molekularnym związków należących do grupy B i D o typie odpowiednio triamcynolonu oraz 17-maślanu hydrokortyzonu. Z kolei piwalan tiksokortolu odpowiada preparatom należącym do grupy A o typie hydrokortyzonu (Matura M 2000, Wilkinson SM 2004).

W ostatnim okresie w piśmiennictwie prowadzona jest dyskusja dotycząca standaryzacji NTP w diagnostyce uczulenia kontaktowego na mgks. Istnieją rozbieżne stanowiska autorów w odniesieniu do stosowanych substancji wskaźnikowych, ich stężeń, rodzajów podłoży oraz czasu i interpretacji odczytu wyników. Z jednej strony uważa się, że wysokie stężenie glikokortykosteroidu zwiększa przenikanie alergenu i pomimo silnego działania przeciwzapalnego, umożliwia wykazanie nadwrażliwości. Z drugiej strony natomiast, niższemu stężeniu substancji przypisuje się możliwość wywołania szybszego wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Część autorów uważa także, że wykonywanie odczytu po upływie 72

godz. od nałożenia NTP z alergenami glikokortykosteroidów jest niewystarczające (Bjarnason B 1999, Isaksson M 1999). Stwierdzono bowiem, że w części przypadków w trakcie pierwszego i drugiego odczytu obserwuje się tzw. efekt obrzeża, który jest związany z występowaniem rumienia lub obrzęku na granicy pola przylegania testowanego mgks. Objaw ten może być zwiastunem późniejszego ujawnienia się reakcji nadwrażliwości, dlatego też część autorów postuluje o wykonywanie ponadstandardowych odczytów wyników nawet w 7 dobie od założenia NTP. Bjarnason wykonując NTP z budezonidem stwierdził, że we wszystkich przypadkach, w których zaobserwował rumień lub obrzęk na obrzeżu testu, wynik odczytu wykonanego w 96 godzinie był dodatni (Bjarnason B 1999). W niniejszej pracy nie zaobserwowano efektu obrzeża w przypadku żadnego odczytu NTP zarówno wśród populacji badanej jak również w grupach kontrolnych.

#### **5.4. Omówienie oceny zależności pomiędzy wynikami naskórkowych testów płatkowych a parametrami w zakresie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry**

W populacji badanej stwierdzono statystycznie istotnie krótszy czas trwania AZS u dzieci prezentujących dodatnie wyniki NTP w stosunku do pacjentów z ujemnymi wynikami testów. Powyższa paradoksalna zależność może wynikać z faktu, że największą częstość występowania alergii kontaktowej zaobserwowano, jak już wcześniej wspomniano, w najmłodszej podgrupie wiekowej populacji badanej, w której z oczywistych względów, objawy AZS utrzymywały się najkrócej. Do odmiennych wniosków doszedł Lisi, który przebadał 61 chorych na AZS, spośród których 88,5% było w wieku 6-20 lat. Autor wykazał, że długi okres utrzymywania się objawów choroby, predysponuje do rozwoju nadwrażliwości typu opóźnionego (Lisi P 1985).

Analiza zależności pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej a obecnością innych chorób z kręgu atopii w populacji badanej wykazała interesujące rezultaty. Stwierdzono statystycznie istotnie częstsze występowanie alergii kontaktowej u dzieci, które poza AZS prezentowały objawy innych chorób atopowych. Wykazano statystycznie istotne zależności pomiędzy: obecnością innych chorób z kręgu atopii a występowaniem uczulenia kontaktowego na kobalt, obecnością ANS a występowaniem alergii kontaktowej na chrom oraz obecnością

ANN a ogólnym występowaniem nadwrażliwości typu opóźnionego, w tym alergii kontaktowej w zakresie kobaltu i chromu. Wyniki powyższej analizy są trudne do interpretacji, a ich wyjaśnienie wymagałoby przeprowadzenia dalszych, szczegółowych badań. Przytoczona obserwacja może wynikać z faktu, że u pacjentów chorych na AZS, prezentujących jednocześnie objawy innych chorób z kręgu atopii, przebieg schorzenia jest zazwyczaj ciężki, a znaczne uszkodzenie bariery skórno-naskórkowej sprzyja przenikaniu alergenów kontaktowych.

Przeprowadzona analiza dotycząca zależności pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej u dzieci chorych na AZS a nasileniem procesu chorobowego mierzonego w skalach W-AZS oraz EASI, wykazała nieznacznie wyższy odsetek dodatnich wyników NTP w grupie pacjentów prezentujących lżejszy przebieg choroby. W przypadku obydwu skal, uzyskana zależność nie była jednak istotna statystycznie. Dane literaturowe dotyczące wpływu nasilenia stanu zapalnego skóry w przebiegu AZS na częstość występowania alergii kontaktowej są niejednoznaczne. Uehara wykonał NTP u 150 pacjentów chorych na AZS w wieku od 14 do 49 lat, stosując silnie uczulający alergen DNCB (Uehara M 1999). Wśród pacjentów z ciężkim przebiegiem AZS (powyżej 70% skóry objętej procesem chorobowym) dodatni wynik testów stwierdził w 33% (8/24). Wśród pacjentów z umiarkowanym przebiegiem choroby (10-70% zajętej skóry) 95% (82/86) zareagowało pozytywnie na testy, natomiast wynik NTP okazał się dodatni u wszystkich chorych (40/40) z łagodnym przebiegiem AZS (zajęte poniżej 10% powierzchni ciała). Spośród pozostałych 20 osób z grupy badanej, u których wynik NTP był ujemny, 18 pacjentów po intensywnym leczeniu i cofnięciu się zmian chorobowych typowych dla AZS, zaprezentowało dodatnią reakcję kontaktową na DNCB. Jedynie u 2 chorych, u których nie udało się opanować procesu chorobowego, wyniki NTP w dalszym ciągu były ujemne. Z kolei autorzy innych publikacji nie wykazali wpływu ciężkości stanu klinicznego w przebiegu AZS na częstość występowania nadwrażliwości typu opóźnionego. W badaniu Giordano-Labadie wykonano NTP u 137 dzieci chorych na AZS w wieku poniżej 16 r. ż. (Giordano-Labadie F 1999). Do badania użyto Europejskiego Zestawu Alergenów Standardowych, poszerzonego o piwalan tiksokortolu, budezonid oraz emolient. W przypadku wywiadu wskazującego na możliwość uczulenia na inne alergeny, do testów użyto również dodatkowych substancji. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy w zależności od stopnia nasilenia zmian chorobowych, mierzonego w skali

oceny ciężkości przebiegu AZS- SCORAD. Wyodrębniono 14 chorych (10,3%) z ciężkim przebiegiem AZS (SCORAD >50 pkt.), 65 pacjentów (47%) z umiarkowanym przebiegiem AZS (SCORAD pomiędzy 25 a 50 pkt.) oraz 58 chorych (42,7%) z łagodnym przebiegiem AZS (SCORAD <25 pkt.). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do częstości występowania dodatnich wyników NTP pomiędzy poszczególnymi grupami.

Dotychczas opisano szereg mechanizmów, które mogą hamować rozwój odpowiedzi immunologicznej typu opóźnionego u pacjentów prezentujących ciężkie postaci AZS. Uważa się, że zmniejszona liczba limfocytów Th oraz Treg we krwi obwodowej u chorych na AZS prezentujących nasilony stan zapalny skóry, może zapobiegać rozwojowi reakcji alergicznej typu IV wg Gela i Coombsa (Braathen LR 1985). Ponadto zwiększone stężenie IgE w surowicy hamuje proliferację limfocytów w odpowiedzi na kontakt z antygenem (Geha RS 1986). Wykazano także, że histamina, której stopień uwalniania jest proporcjonalny do ciężkości stanu klinicznego w przebiegu AZS, działa supresyjnie w odniesieniu do zjawisk immunologicznych mediowanych za pośrednictwem limfocytów (Wang SR 1978). Jednoznaczne określenie wpływu stopnia nasilenia stanu zapalnego skóry u chorych na AZS, na częstość występowania nadwrażliwości typu opóźnionego, wymaga z pewnością przeprowadzenia dalszych, szczegółowych badań.

W niniejszej pracy dokonano analizy wpływu występowania alergii kontaktowej na lokalizację zmian skórnych u dzieci chorych na AZS, uwzględniając również podział na podgrupy wiekowe. Ocenie poddano dziesięć okolic ciała, co stanowi największą ich liczbę wśród dostępnych w tym zakresie danych literaturowych. Dokonano także szczegółowej analizy dotyczącej różnic w umiejscowieniu wykwitów skórnych pomiędzy poszczególnymi podgrupami wiekowymi populacji badanej. Wykazano statystycznie istotnie częstsze zajęcie procesem chorobowym zgięć łokciowych i kolanowych u pacjentów w wieku 15-20 lat w stosunku do dzieci w wieku 1-5 lat. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych lokalizacji zmian skórnych pomiędzy poszczególnymi podgrupami wiekowymi populacji badanej. Związana z różnicą wieku dzieci chorych na AZS zmiana miejsc predylekcyjnych w zakresie wykwitów chorobowych jest szeroko opisywana w piśmiennictwie. Uważa się, że typowe zajęcie zgięć łokciowych oraz kolanowych jest charakterystyczne dla dzieci starszych, młodzieży oraz osób dorosłych leczonych z powodu wyprysku atopowego.

Powyższa lokalizacja zmian skórnych jest natomiast rzadka u pacjentów najmłodszych (Ring J 2006).

Analiza statystyczna dotycząca lokalizacji zmian skórnych w populacji dzieci chorych na AZS w zależności od współwystępowania alergii kontaktowej, wykazała statystycznie istotnie częstsze zajęcie procesem chorobowym zgięć łokciowych i kolanowych oraz podeszew u pacjentów prezentujących dodatnie wyniki NTP. Uwagę zwraca fakt, że zgięcia łokciowe i kolanowe nie są typową lokalizacją objawów AZS w grupie najmłodszych chorych, natomiast właśnie wśród tych pacjentów wykazano statystycznie istotnie najczęstsze występowanie alergii kontaktowej. Powyższa obserwacja pozostaje w zgodności z danymi literaturowymi. Giusti stwierdził, że dzieci chore na AWK i AZS, w stosunku do dzieci chorych jedynie na AZS, istotnie częściej prezentowały zmiany o charakterze wyprysku w obrębie zgięć łokciowych i kolanowych (Giusti F 2003).

Przeprowadzono także analizę dotyczącą ewentualnej zależności pomiędzy lokalizacją zmian skórnych a występowaniem uczulenia kontaktowego w zakresie soli metali. W populacji badanej wykazano statystycznie istotnie częstsze zajęcie procesem chorobowym nadgarstków, okolic stawów skokowych oraz podeszew w przypadku alergii na kobalt. Z kolei zmiany o morfologii wyprysku statystycznie istotnie częściej obserwowano w zakresie nadgarstków i dłoni u dzieci prezentujących nadwrażliwość typu opóźnionego w odniesieniu do chromu. Stwierdzono także wynik bliski statystycznej istotności podczas analizy zależności pomiędzy uczuleniem kontaktowym na dwuchromian potasu a występowaniem zmian skórnych w obrębie podeszew. Na uwagę zwraca fakt braku zależności pomiędzy lokalizacją wykwitów chorobowych a uczuleniem w zakresie najczęstszego alergenu kontaktowego tj. siarczanu niklu. Powyższe wyniki są zbieżne z danymi dostępnymi w piśmiennictwie, które odnoszą się do ogółu pacjentów chorych na AWK, a umiejscowienie wykwitów wynika z ekspozycji poszczególnych okolic ciała na produkty zawierające uczulające substancje (Warshaw EM 2007, Thyssen JP 2010). Objawy nadwrażliwości na chrom występują przede wszystkim w okolicy stóp w miejscu kontaktu ze skórzanym obuwiem, do którego produkcji używane są garbniki zawierające ten metal. Wyprysk alergiczny związany z uczuleniem na dwuchromian potasu pojawia się również w miejscach kontaktu z pozostałymi elementami odzieży lub przedmiotami wykonanymi ze skóry. Zmiany skórne w obrębie nadgarstków często wiążą się z ekspozycją na skórzane paski do zegarków



oraz ozdobne rzemyki. Z kolei, jak już wcześniej zostało wspomniane, alergia na chlorek kobaltu stosunkowo rzadko występuje jako izolowana i najczęściej współistnieje z nadwrażliwością na inne metale. Objawy skórne pojawiają się wówczas w miejscach związanych z ekspozycją na pozostałe alergizujące związki takie jak siarczan niklu oraz dwuchromian potasu (Albert MR 1999, Fregert S 1978). W odniesieniu do danych literaturowych dotyczących umiejscowienia zmian skórnych u dzieci chorych na AZS i jednocześnie prezentujących dodatnie wyniki NTP z solami metali, Seidenari zaobserwowała częstsze występowanie zmian o charakterze wyprysku w obrębie szyi u pacjentów nadwrażliwych na dwuchromian potasu (Seidenari S 2005).

### **5.5. Podsumowanie**

Przedstawione wyniki niniejszego badania wskazują, że związane z zaburzeniami immunologicznymi oraz defektem bariery skórno-naskórkowej czynniki patogenetyczne prowadzące do powstania objawów AZS, wydają się również wpływać na aktywację mechanizmów alergicznej reakcji kontaktowej. Z jednej strony, zdiagnozowanie lub nawet podejrzenie współistnienia AWK u chorych na AZS, na podstawie przeprowadzonego badania przedmiotowego, jest bardzo trudne z powodu identycznej morfologii wykwitów skórnych w przypadku obydwu jednostek chorobowych. Z drugiej natomiast strony, wyniki niniejszej pracy ujawniają, że zjawisko nadwrażliwości typu opóźnionego stanowi częste powikłanie AZS w populacji dziecięcej. W związku z powyższym, u wszystkich dzieci chorych na AZS uzasadnione wydaje się rutynowe wykonywanie NTP, stanowiących „złoty standard” w diagnostyce alergii kontaktowej. Prawidłowa interpretacja wyników NTP powinna natomiast uwzględniać uzyskane na podstawie przeprowadzonego wywiadu dane dotyczące występowania zmian chorobowych w miejscu ekspozycji na przedmioty zawierające testowane substancje. Takie postępowanie umożliwia weryfikację fałszywie dodatnich wyników NTP, których duża liczba, szczególnie często obserwowana wśród najmłodszych pacjentów, związana jest najprawdopodobniej ze stosowaniem w tej populacji zbyt wysokich stężeń testowanych alergenów.

## 6.0. WNIOSKI

1. Alergia kontaktowa jest częstym zjawiskiem u dzieci i młodzieży chorych na atopowe zapalenie skóry, dlatego w schematach postępowania diagnostycznego warto uwzględnić rutynowe wykonywanie naskórkowych testów płatkowych w tej grupie pacjentów.
2. Najwyższy odsetek dodatnich wyników naskórkowych testów płatkowych w najmłodszych podgrupach wiekowych zarówno w populacji dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry jak również w populacji dzieci zdrowych, może świadczyć o występowaniu dużej liczby odczynów nieswoiście dodatnich, związanych z niedojrzałością bariery skórnej w pierwszych latach życia.
3. Stężenia alergenów kontaktowych wchodzących w skład obecnie stosowanych dziecięcych zestawów NTP wydają się być zbyt wysokie i powinny zostać poddane weryfikacji.
4. Zaburzenia w zakresie układu immunologicznego oraz defekt bariery skórno-naskórkowej należą do podstawowych mechanizmów patogenetycznych w przebiegu atopowego zapalenia skóry, które również mogą wpływać na rozwój reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego.
5. Grupą substancji, które zdecydowanie najczęściej wywołują reakcję nadwrażliwości typu opóźnionego w populacji dzieci i młodzieży chorych na atopowe zapalenie skóry są metale: nikiel, kobalt oraz chrom.
6. Siarczan niklu stanowi najczęstszy alergen kontaktowy zarówno w ogólnej populacji dzieci zdrowych, jak również w grupach dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry oraz łojotokowe zapalenie skóry.

## 7.0. STRESZCZENIE

Atopowe zapalenie skóry (AZS) należy do najczęstszych chorób skóry wieku dziecięcego. Częstość występowania tej choroby w populacji dziecięcej mieści się w zakresie od 1,1% do 17% i jest zależna od wieku i różnic regionalnych. Obejmujący naskórek i skórę właściwą proces zapalny w przebiegu AZS cechuje się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem. Choroba rozpoczyna się najczęściej w okresie wczesnego dzieciństwa, zwykle występuje rodzinnie i często współistnieje z innymi schorzeniami z kręgu atopii. Zmianom o morfologii wyprysku, umiejscawiającym się w typowej lokalizacji, zwykle towarzyszy nasilony świąd. Dominującą rolę w powstawaniu objawów klinicznych przypisuje się defektowi bariery skórno-naskórkowej oraz zaburzeniom układu odpornościowego, które związane są z reakcją immunologiczną typu natychmiastowego oraz odpowiedzią immunologiczną typu opóźnionego mediowaną przez przeciwciała IgE.

Alergiczny wyprysk kontaktowy (AWK) stanowi kliniczną manifestację alergii kontaktowej. Zmiany o morfologii wyprysku powstają miejscu kontaktu skóry z substancjami o niskiej masie cząsteczkowej (haptenami), w odniesieniu do których doszło do uczulenia podczas wcześniejszej ekspozycji. Czas trwania alergii kontaktowej jest wieloletni, a unikanie kontaktu z uczulającym czynnikiem ma niewielki wpływ na zmniejszenie stopnia nadwrażliwości. Powstawanie objawów klinicznych w przebiegu AWK związane jest z odpowiedzią immunologiczną typu opóźnionego. Częstość występowania alergii kontaktowej w populacji dziecięcej mieści się z zakresie od 13,3% do 24,5%.

Głównym celem pracy była ocena częstości występowania reakcji immunologicznej typu opóźnionego oraz charakterystyka najczęstszych alergenów kontaktowych w populacji dzieci i młodzieży chorych na AZS.

Do badania zakwalifikowano 104 dzieci leczone z powodu AZS w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Grupy kontrolne stanowiły dwie niezależne populacje: 15 dzieci chorych na łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS) oraz 36 dzieci zdrowych, u których w trakcie włączenia do badania nie stwierdzono zmian skórnych o charakterze wyprysku ani występowania chorób o podłożu alergicznym.

W badaniu podmiotowym u dzieci chorych na AZS uwzględniono czas trwania objawów, czynniki zaostrzające przebieg choroby, osobnicze występowanie innych chorób z kręgu atopii oraz obecność chorób atopowych w rodzinie. Podczas

szczegółowej oceny cech AZS w badaniu przedmiotowym, uwzględniono lokalizację wykwitów skórnych oraz stopień nasilenia procesu chorobowego mierzonego w skalach W-AZS oraz EASI.

W grupie badanej oraz w grupach kontrolnych, łącznie u 155 dzieci, wykonano naskórkowe testy płatkowe (NTP) celem diagnostyki reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego. U osób w wieku 6-20 r. ż. do badania użyto 28 alergenów kontaktowych wchodzących w skład Europejskiej Serii Podstawowej. Dzieci w wieku 1-5 r. ż. miały wykonane NTP składające się z dziecięcego zestawu 8 alergenów kontaktowych, opracowanego w Klinice Dermatologii UM w Poznaniu. Ponadto w grupie wszystkich chorych na AZS oznaczono całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy, natomiast u osób w wieku 6-20 lat należących do populacji badanej wykonano skórne testy punktowe (STP).

W populacji badanej odnotowano stosunkowo wysoki odsetek dodatnich wyników NTP, wynoszący 45,2%, spośród których 61,7% stanowiły wyniki wielokrotnie dodatnie. Substancjami, które uczulały zdecydowanie najczęściej w populacji dzieci chorych na AZS były sole metali: nikiel, kobalt oraz chrom. Stwierdzono znacznie mniejszy odsetek dodatnich wyników NTP w zakresie substancji zapachowych (alergenów mieszanki zapachowej, balsamu peruwiańskiego oraz lyralu) a także merkaptobenzotiazolu, parafenylenodwuaminy, merkaptanów, żywicy epoksydowej, neomycyny, formaldehydu i Quaternium 15.

W populacji chorych na ŁZS stwierdzono alergię kontaktową jedynie w jednym przypadku (6,7%), w zakresie siarczanu niklu. W grupie dzieci zdrowych wykazano natomiast dodatni wynik NTP u 13,9% badanych. Najczęstszym alergenem kontaktowym w tej populacji okazał się nikiel, z kolei kobalt zajmował drugie miejsce pod względem częstości wywoływania reakcji immunologicznej typu opóźnionego.

Na podstawie analizy porównawczej wykazano istotnie częstsze występowanie alergicznej reakcji kontaktowej w grupie dzieci chorych na AZS w porównaniu z grupą chorych na ŁZS oraz populacją dzieci zdrowych. Wykazano także statystycznie istotnie większy odsetek dodatnich wyników NTP wśród najmłodszych chorych na AZS w wieku 1-5 lat w stosunku do pacjentów w wieku 6-14 lat oraz 15-20 lat. Nie wykazano natomiast statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania nadwrażliwości typu opóźnionego pomiędzy populacją chorych na ŁZS a grupą dzieci zdrowych. Nie wykazano także statystycznie istotnych

różnic w częstości występowania dodatnich wyników NTP w zależności od płci dzieci zarówno w populacji badanej jak również w obrębie grup kontrolnych.

Przeprowadzona analiza porównawcza dotycząca statystycznie istotnych różnic w częstości występowania uczulenia kontaktowego w odniesieniu do najczęstszych alergenów tj. soli metali wykazała następujące zależności: w zakresie niklu- częstsze występowanie dodatnich wyników NTP u chorych na AZS w wieku 1-5 lat w stosunku do pacjentów w wieku 6-14 lat oraz 15-20 lat, w zakresie kobaltu- częstsze występowanie dodatnich wyników NTP u chorych na AZS w stosunku do dzieci zdrowych, w tym pomiędzy grupami dzieci w wieku 1-5 lat należących do wspomnianych populacji, a także wśród dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat w stosunku do pacjentów w wieku 15-20 lat, jak również u dzieci chorych na AZS w wieku 6-14 lat w stosunku do pacjentów w wieku 15-20 lat, natomiast w zakresie chromu- częstsze występowania dodatnich wyników NTP u chorych na AZS w stosunku do dzieci zdrowych, w tym pomiędzy grupami dzieci w wieku 1-5 lat należącymi do wspomnianych populacji, a także wśród dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat w stosunku do pacjentów w wieku 6-14 lat, jak również u dzieci chorych na AZS w wieku 1-5 lat w stosunku do pacjentów w wieku 15-20 lat.

W populacji badanej stwierdzono statystycznie istotnie krótszy czas trwania AZS u dzieci prezentujących dodatnie wyniki NTP, w stosunku do chorych z ujemnymi wynikami testów.

Analiza zależności pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej a obecnością innych chorób z kręgu atopii w populacji badanej wykazała statystycznie istotnie częstsze występowanie nadwrażliwości typu opóźnionego u dzieci, które poza AZS prezentowały objawy innych chorób atopowych. Wykazano także statystycznie istotne zależności pomiędzy: obecnością innych chorób z kręgu atopii a występowaniem uczulenia kontaktowego na kobalt oraz chrom, obecnością ANS a występowaniem alergii kontaktowej na chrom oraz obecnością ANN a ogólnym występowaniem nadwrażliwości typu opóźnionego, w tym alergii kontaktowej w zakresie kobaltu i chromu.

Przeprowadzona analiza dotycząca zależności pomiędzy częstością występowania alergii kontaktowej w populacji badanej a nasileniem procesu chorobowego mierzonego w skalach W-AZS oraz EASI nie wykazała różnic istotnych statystycznie.

Dokonano także analizy statystycznej dotyczącej różnic w zakresie umiejscowienia zmian skórnych w zależności od wieku dzieci chorych na AZS, która wykazała istotnie częstsze zajęcie procesem chorobowym zgięć łokciowych i kolanowych u pacjentów w wieku 15-20 lat w stosunku do dzieci w wieku 1-5 lat. Z kolei analiza zależności pomiędzy lokalizacją zmian skórnych w populacji badanej a współwystępowaniem alergii kontaktowej wykazała statystycznie istotnie częstsze zajęcie procesem chorobowym zgięć łokciowych i kolanowych oraz podeszew u dzieci prezentujących dodatnie wyniki NTP. Zaobserwowano również statystycznie istotnie częstsze zajęcie procesem chorobowym nadgarstków, okolic stawów skokowych oraz podeszew w przypadku alergii na kobalt, a także statystycznie istotnie częstsze występowanie zmian skórnych w obrębie nadgarstków i dłoni u dzieci prezentujących nadwrażliwość typu opóźnionego w odniesieniu do chromu.

Uzyskane wyniki wskazują, że zjawisko alergii kontaktowej nie należy do rzadkości w populacji dziecięcej. Stosunkowo częste występowanie nadwrażliwości typu opóźnionego w grupie dzieci chorych na AZS może stanowić poważny problem kliniczny. Trudności diagnostyczne w przypadku współwystępowania alergicznego wyprysku kontaktowego u osób chorych na AZS są związane z identyczną morfologią zmian skórnych w przypadku obydwu jednostek chorobowych. Przeprowadzona u dzieci chorych na AZS diagnostyka w zakresie nadwrażliwości typu opóźnionego może wykazać obecność dodatkowej przyczyny zmian zapalnych skóry, związanej ze współistnieniem ważnego powikłania w postaci uczulenia kontaktowego. Unikanie ekspozycji na alergeny kontaktowe może z kolei poprawić stan kliniczny oraz polepszyć jakość życia tych dzieci chorych na AZS, u których jednocześnie występuje zjawisko nadwrażliwości typu opóźnionego.

## 8.0. PIŚMIENICTWO

1. Albert MR, Chang Y, González E. Concomitant positive reactions to allergens in a patch testing standard series from 1988-1997. *Am J Contact Dermat.* 1999; 10:219-223.
2. Allam JP, Novak N. The pathophysiology of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31:89-93.
3. Antúnez C, Torres MJ, Mayorga C et al. Different cytokine production and activation marker profiles in circulating cutaneous-lymphocyte-associated antigen T cells from patients with acute or chronic atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34:559-566.
4. Ayala F, Balato N, Lembo G et al. A multicentre study of contact sensitization in children. Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali (GIRDCA). *Contact Dermatitis.* 1992; 26:307-310.
5. Beattie PE, Green C, Lowet G et al. Which children should we patch test? *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32:6-11.
6. Berard F, Marty JP, Nicolas JF. Allergen penetration through the skin. *Eur J Dermatol.* 2003; 13:324-330.
7. Berndt U, Hinnen U, Iliev D. Hand eczema in metalworker trainees: an analysis of risk factors. *Contact Dermatitis.* 2000; 43:327-332.
8. Bieber T, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis: new developments. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9:291-294.
9. Bjarnason B, Flosadottir E, Fischer T. Reactivity at edges of corticosteroid patch tests may be an indicator of a strong positive test response. *Dermatology.* 1999; 199:130-134.
10. Bos JD, Meinardi MMHM. The 500-Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol.* 2000; 9:165-169.
11. Braathen LR. T-cell subsets in patients with mild and severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol.* 1985; 114:133-136.
12. Brasch J, Geier J. Patch test results in schoolchildren. *Contact dermatitis.* 1997; 37:286-293.
13. Breithaup A, Jacob SE. Thiomersal and the relevance of patch-test reactions in children. *Dermatitis.* 2008; 19:275-277.

14. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics*. 2000; 105:1-4.
15. Bruijnzeel-Koomen CA, Mudde GC, Bruijnzeel PL. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in atopic dermatitis and their significance for its pathogenesis. *Allerg Immunol*. 1989; 2:219-23.
16. Carlsen BC, Johansen JD, Menné T. Filaggrin null mutations and association with contact allergy and allergic contact dermatitis: results from a tertiary dermatology clinic. *Contact Dermatitis*. 2010; 63:89-95.
17. Cruz PD Jr, Bergstresser PR. Antigen processing and presentation by epidermal Langerhans cells. Induction of immunity or unresponsiveness. *Dermatol Clin*. 1990; 8:633-647.
18. Cumberbatch M, Dearman RJ, Kimber I. Langerhans cells require signals from both tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta for migration. *Immunology*. 1997; 92:388-395.
19. Cumberbatch M, Scott RC, Basketter DA. Influence of sodium lauryl sulphate on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced lymph node activation. *Toxicology*. 1993; 77:181-191.
20. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, Silny W. Non-allergic type of atopic dermatitis among patients of Allergic Diseases Diagnostic Center, University of Medical Sciences in Poznań. *Przegl Lek*. 2005; 62:1332-1336.
21. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Atopowe zapalenie skóry- aktualny stan wiedzy. *Post Dermatol Alergol*. 2002; 3:152-160.
22. Dai X, Sayama K, Tohyama M et al. Mite allergen is a danger signal for the skin via activation of inflammasome in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:806-814.
23. De Groot AC, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Dermatitis*. 1997; 36:57-86.
24. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol*. 1998; 78:27-30.
25. Dotterund LK, Falk ES. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren. *Acta Paediatrica*. 1995; 84:402-406.
26. Dotterund LK, Falk ES. Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact dermatitis*. 1994; 31:308-301.



27. Ehrlich A, Kucenic M, Belsito DV. Role of body piercing in the induction of metal allergies. *Am J Contact Dermat.* 2001; 12:151-155.
28. Elias PM. Stratum Corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol.* 2005; 125:183-200.
29. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol.* 2007; 29:3-14.
30. Enk AH, Angeloni VL, Udey MC et al. Inhibition of Langerhans cell antigen-presenting function by IL-10. A role for IL-10 in induction of tolerance. *J Immunol.* 1993; 151:2390-2398.
31. Esche C, Stetallo C, Beck LA. Chemokines: key players in innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol.* 2005; 125:615-628.
32. Fisher AA. Patch testing in children including early infancy. *Cutis.* 1994; 54:387-388.
33. Forsbeck M, Hovmark A, Skog E. Patch testing, tuberculine testing and sensitisation to dinitrochlorobenzene and nitrosodimethylanilini of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol.* 1976; 56:135-138.
34. Foti C, Bonifaci E, Casulli C. Contact allergy to topical corticosteroids in children with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2005; 52:162–163.
35. Fregert S, Gruvberger B. Solubility of cobalt in cement. *Contact Dermatitis.* 1978; 4:14-18.
36. Garner LA. Contact dermatitis to metals. *Dermatol Ther.* 2004; 17:321-327.
37. Geha RS, Leung DYM. Cellular abnormalities in patients with elevated serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 78:995-999.
38. Giordano-Labadie F, Lance F, Pellegrin F et al. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis.* 1999; 40:192-195.
39. Girolomoni G, Gisondi P, Ottaviani C et al. Immunoregulation of allergic contact dermatitis. *J Dermatol.* 2004; 31:264-270.
40. Giusti F, Martella A, Bertoni L et al. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol.* 2001; 18:93–96.
41. Giusti F, Massone F, Bertoni L et al. Contact Sensitization to Disperse Dyes in Children. *Pediatr Dermatol.* 2003; 5:393–397.
42. Gliński W, Rudzki E. *Alergologia dla lekarzy dermatologów.* Czelej. Lublin, Polska 2002.

43. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W et al. Immunologia. Polskie Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa, Polska 2007.
44. Groves RW, Ross EL, Barker JN. Vascular cell adhesion molecule-1: expression in normal and diseased skin and regulation in vivo by interferon gamma. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29:67-72.
45. Grzywa Z. Balsam peruwiański - zastosowanie, alergia, odczyny krzyżowe. *Przeegl Dermatol.* 1983; 70:439-443.
46. Hachem JP, Houben E, Crumrine D et al. Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126:2074-2086.
47. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1980; 92:44-47.
48. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001; 10:11-18.
49. Henderson CA, Highet AS, Shamy HK. The frequency of lanolin contact allergy. *Contact Dermatitis.* 1995; 32:52.
50. Herd RM, Ridman TJ, Prescott TJ et al. Prevalence of the atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study. *Br Jour Dermatol.* 1996; 139:18-19.
51. Hjorth N. Contact dermatitis in children. *Acta Derm Venereol.* 1981; 95:36-39.
52. Ho VC, Johnston MM. Nickel dermatitis in infants. *Contact Dermatitis.* 1986; 15:270-273.
53. Imokawa G, Abe A, Jin K et al. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor of atopic dry skin? *J Invest Dermatol.* 1991; 96:523-526.
54. Irvine AD, McLean WH. Breaking the (Un)Sound Barrier: Filaggrin Is a Major Gene for Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126:1200-1202.
55. Isaksson M, Bruze M, Goossens A. Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis.* 1999; 40:24-31.
56. Jeneway CA. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1989; 54:1-13.
57. Jøhnke H, Norberg LA, Vach W et al. Reactivity to patch tests with nickel sulfate and fragrance mix in infants. *Contact Dermatitis.* 2004; 51:141-147.

58. Kieć-Świerczyńska M, Kręcis B, Świerczyńska-Machura D. Uczulenie na kosmetyki i środki zapachowe. *Medycyna Pracy*. 2004; 55:203-206.
59. Kramarz P, Pędziński B, Giesecke J. Tiomersal jako składnik szczepionek. Aktualny stan wiedzy. *Med Pr*. 2010; 1:12-15.
60. Krien P, Kernici M. Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within the human stratum corneum– an unexpected role for urocanic acid. *J Invest Dermatol*. 2000; 115:414-420.
61. Krob HA, Fleischer AB Jr, D'Agostino R Jr. 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.
62. Lawson C, Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol Rep*. 2009; 61:22-32.
63. Lee B, Warshaw E. Lanolin allergy: history, epidemiology, responsible allergens, and management. *Dermatitis*. 2008; 19:63-72.
64. Lee PW, Elaise ML, Jacob SE. Allergic contact dermatitis in children: common allergens and treatment: a review. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21:491-498.
65. Ling EM, Smith T, Nguyen XD et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet*. 2004; 363:608-615.
66. Lisi P, Simonetti S. Contact Sensitivity in Children and Adults with Atopic Dermatitis- A Chronological Study. *Dermatologica*. 1985; 171:1-7.
67. Makela L, Lammintausta K, Kalimo K. Contact sensitivity and atopic dermatitis: association with prognosis, a follow-up study in 801 atopic patients. *Contact Dermatitis*. 2007; 56:76–80.
68. Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V et al. Contact sensitization in children. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15:12-17.
69. Masjedi K, Ahlborg N, Gruvberger B et al. Methylisothiazolinones elicit increased production of both T helper (Th)1- and Th2-like cytokines by peripheral blood mononuclear cells from contact allergic individuals. *Br J Dermatol*. 2003; 149:1172-1182.
70. Matiz C, Jakob SE. The lanolin paradox revisited. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64:197.
71. Matura M, Goosens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy*. 2000; 55:698-704.

72. McLellan AD, Bröcker EB, Kämpgen E. Dendritic cell activation by danger and antigen-specific T-cell signalling. *Exp Dermatol*. 2000; 9:313-322.
73. Michiko A, Ikezawa Z. Neonatal contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1988; 18:105.
74. Mobley SL, Mansmann HC. Current status of skin testing in children with contact dermatitis. *Cutis*. 1974; 13:995-1000.
75. Mortz CG, Andersen KE. Allergic contact dermatitis in children and adolescents. *Contact Dermatitis*. 1999; 41:121–130.
76. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol*. 2001; 144:523-532.
77. Motolese A, Manzini BM, Donini M. Patch testing in infants. *Am J Contact Dermatitis*. 1995; 6:153-156.
78. Nikolovski J, Stamatias GN, Kollias N et al. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:1728–1736.
79. Novak N, Baurecht H, Schäfer T. Loss-of-Function Mutations in the Filaggrin Gene and Allergic Contact Sensitization to Nickel. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:1430–1435.
80. Olsen AB, Ellingsen AR, Larsen FS et al. Atopic dermatitis may be linked to whether a child first- or second-born and/or the age of mother. *Acta Derm Venerol*. 1996; 76:457-460.
81. Ou LS, Goleva E, Hall C et al. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:756-763.
82. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006; 38:441-446.
83. Patrizi A, Rizzoli L, Vincenzi C et al. Sensitization to thimerosal in atopic children. *Contact Dermatitis*. 1999; 40:94–97.
84. Rastogi SC, Hrydorn S, Johansen JD et al. Fragrance chemicals in domestic and occupational products. *Contact dermatitis*. 2001; 45:221-225.

85. Ring J. Erstbeschreibung einer „atopischen Familienanamnese“ im Julisch-Claudischen Kaiserhaus: Augustus, Claudius, Britannicus. *Hautarzt*. 1985; 36:470-478.
86. Ring J, Przybilla B, Ruzicka T. *Handbook of Atopic Eczema*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Niemcy 2006.
87. Roul S, Ducombs G, Taieb A. Usefulness of the European standard series for patch testing in children. *Contact Dermatitis*. 1999; 40:232-235.
88. Rudzki E, Kozłowska A. Causes of chromate dermatitis in Poland. *Contact Dermatitis*. 1980; 6:191-196.
89. Rudzki E. Neomycyna. *Med. Prakt.* 1996; 10:59-60.
90. Rudzki E, Rebandel P, Grzywa Z. Certain properties of contact dermatitis in Poland. *Inter Rev Allergol Clin Immunol*. 1997; 3:71-75.
91. Ruff CA, Belsito DV. The impact of various patient factors on contact allergy to nickel, cobalt, and chromate. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:32-39.
92. Rystedt I. Contact sensitivity in adults with atopic dermatitis in childhood. *Contact Dermatitis*. 1985; 13:1-8.
93. Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M. Allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2004; 14:284-295.
94. Sandilands A, Smith FJ, Irvine AD et al. Filaggrin's fuller figure: a glimpse into the genetic architecture of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007; 127:1282-1284.
95. Santamaria Babi LF, Moser R, Perez Soler MT et al. Migration of skin-homing T cells across cytokine-activated human endothelial cell layers involves interaction of the cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), the very late antigen-4 (VLA-4), and the lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1). *J Immunol*. 1995; 154:1543-1550.
96. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy*. 2001; 56:1192-1196.
97. Schram SE, Warshaw EM, Laumann A. Nickel hypersensitivity: a clinical review and call to action. *Int J Dermatol*. 2010; 49:115-125.
98. Scott IR, Harding CR, Scott IR et al. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol*. 1986; 115:84–92.
99. Sehgal VN, Srivastava G, Dogra S. Atopic dermatitis: current options and treatment plan. *Skinmed*. 2010; 8:335-44.

100. Seidenari S, Giusti F, Pepe P et al. Contact Sensitization in 1094 Children Undergoing Patch Testing over a 7-Year Period. *Pediatr Dermatol*. 2005; 22:1–5.
101. Semper AE, Heron K, Woollare AC. Surface expression of Fc epsilon RI on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112:411-419.
102. Silny P, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Ocena stanu klinicznego oraz wyników oznaczeń stężenia całkowitej immunoglobuliny E w surowicy chorych na atopowe zapalenie skóry uczulonych na alergeny powietrzno pochodne. *Pol Merkur Lekarski*. 2004; 17:608-614.
103. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Aktualne poglądy na patomechanizm i leczenie atopowego zapalenia skóry. *Acta Pneumonol Allergol Ped*. 2003; 6:67-70.
104. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Alergeny powietrzno pochodne i ich znaczenie w powstawaniu zmian skórnych u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Alergia Astma Immunol*. 2001; 6:81-85.
105. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Etiopatogenesis of atopic dermatitis. *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1999; 5:159-162.
106. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Rola alergenów powietrzno pochodnych w patomechanizmie atopowego zapalenia skóry. *Terapia*. 2000; 4:28-32.
107. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Silny P. The new scoring system for evaluation of skin inflammation extent and severity in patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2005; 13:219-224.
108. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat immunol*. 2002; 3:673-680.
109. Stables GI, Forsyth A, Lever RS. Patch testing in children. *Contact dermatitis*. 1996; 34:341-344.
110. Stamatias GN, Nikolovski J, Luedtke MA et al. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol*. 2010; 27:125–131.
111. Stoðkutė L, Dubakiene A, Tamodiunas VA. Allergic contact dermatitis and patch testing in children. *Acta Medica Lituanica*. 2005; 12:71-74.
112. Suto A, Nakajima H, Kagami SI et al. Role of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in T helper 2 cell-mediated allergic inflammation in the airways. *Am J Respir Crit Med Care*. 2001; 164:680-687.

113. Szepietowski JC, McKenzie RC, Keohane SG et al. Atopic and non-atopic react to nickel challenge in a similar way. A study of the cytokine profile in nickel-induced contact dermatitis. *Br J Derm.* 1997; 137:197-200.
114. Śpiewak R. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry u dzieci. *Nowa Medycyna.* 2001; 8:23-26.
115. Takeshita K, Yamasaki T, Akira S et al. Essential role of MHC II-independent CD4+ T cells, IL-4 and STAT6 in contact hypersensitivity induced by fluorescein isothiocyanate in the mouse. *Int Immunol.* 2004; 16:685-695.
116. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A et al. The association between null mutations in the filaggrin gene and contact sensitization to nickel and other chemicals in the general population. *Br J Dermatol.* 2010; 162:1278-1285.
117. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2007; 57:287-99.
118. Thyssen JP, Menné T. Metal allergy--a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chem Res Toxicol.* 2010; 23:309-318.
119. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116:241-249.
120. Uehara M, Sawai T. A Longitudinal Study of Contact Sensitivity in Patients With Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol.* 1989; 125:336-338.
121. Wakelin SH, Smith H, White IR et al. A retrospective analysis of contact allergy to lanolin. *Br J Dermatol.* 2001; 145:28-31.
122. Wallach D, Taïeb A, Tilles G. *Histoire de la dermatite atopique.* Masson. Paris, France 2004.
123. Wang SR, Zweiman B. Histamine suppression of human lymphocyte response to mitogens. *Cell Immunol.* 1978; 36:28-36.
124. Warshaw EM, Schram SE, Belsito DV. Shoe allergens: retrospective analysis of cross-sectional data from the north american contact dermatitis group, 2001-2004. *Dermatitis.* 2007; 18:191-202.
125. Watanabe H, Gaide O, Pétrilli V et al. Activation of the IL-1beta-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol.* 2007; 127:1956-1963.

126. Weston WL, Weston JA. Allergic contact dermatitis in children. *AM J Dis Child.* 1984; 38:932-936.
127. Wilkinson SM, English JSC. Hydrocortisone sensitivity. An investigation into the nature of allergen. *Contact dermatitis.* 1991; 25:178-180.
128. Wilkinson SM. Hypersensitivity to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19:1-11.
129. Williams H, Robertson C, Stewart A et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103:125-138.
130. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M et al. Patch Testing in Children, Adults and the Elderly: Influence of Age and Sex of Sensitisation Patterns. *Pediatr Dermatol.* 2003; 2:119-123.
131. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M. The significance of fragrance mix, balsam of Peru, colophony and propolis as screening tools in the detection of fragrance allergy. *Br J Dermatol.* 2001; 145:268-273.
132. Zhang L, Tinkle SS. Chemical activation of innate and specific immunity in contact dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2000; 115:168-176.
133. Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF Jr. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. *Dermatitis.* 2009; 20:149-160.