

Kontaktní alergie v dětství a v dospívání

MUDr. Helena Michalíková

Mediconet s. r. o.

Alergická kontaktní dermatitida (ACD) je zánětlivé kožní onemocnění (opozděný typ hypersenzitivní reakce, zprostředkovaný haptén-specifickými T buňkami). Látky, které jsou příčinou ACD, se označují jako haptény. Haptény aktivují nespecifickou i specifickou imunitu a tím vzniká kožní zánět. V poslední době v dětské populaci narůstá výskyt ACD. Kožními projevy ACD jsou svědivá ekzematózní ložiska v místech kontaktu s alergenem. Nejdůležitější pro správnou diagnózu jsou epikutánní testy. Testované látky mohou mít u dětí i dospělých stejnou koncentraci. Nejčastějšími uváděnými alergeny v dětském věku jsou nikl a další kovy, lokální léčiva, parfemace, konzervační látky a pryž (thiomersal). Vztah mezi ACD a atopickou dermatitidou je velmi diskutován, ale nejsou jednotné názory. V léčbě je třeba se vyvarovat dalšího kontaktu s alergenem, kožní projevy se léčí lokálními kortikosteroidy.

Klíčová slova: kontaktní alergická dermatitida, haptén, T buňky, epikutánní testy, nikl.

Contact allergy in children and teenagers

Allergic contact dermatitis (ACD) is an inflammatory skin disease (delayed type hypersensitivity reaction, mediated by hapten-specific T cells). Substances responsible for the reaction are called haptens. Haptens induce skin inflammation through activation of both innate and acquired specific immunity. In children, the incidence of ACD appears to be on the increase recently. The clinical features of allergic contact dermatitis are itchy eczematous lesions usually at skin sites that have come into contact with allergen. The most important for the right diagnosis is epicutaneous patch testing. Children and adults can be tested with equal concentration of patch test allergens. The most common allergens are reported to be nickel and other metals, topical medicaments, fragrances, preservatives and rubber (thiomersal). The relationship between contact sensitization and atopic dermatitis has been widely discussed but only conflicting data have been reported. The avoidance of the offending allergens is very important. Topical corticosteroids are the common treatment.

Key words: allergic contact dermatitis, hapten, T cells, epicutaneous patch tests, nickel.

Dermatitis contacta allergica, allergic contact dermatitis (ACD), kontaktně alergická dermatitida, kontaktně alergický ekzém, eczema contactum allergicum, contact hypersensitivity¹

Alergická kontaktní dermatitida byla dříve považována za onemocnění především dospělých (často jako profesionální dermatóza) a ne-

byla u dětí tolik studována. V posledních letech se ale tato diagnóza objevuje podstatně častěji i v dětské populaci, a tak se dostává do popředí zájmu i pediatrie dermatologie.

Zvýšený výskyt je zřejmě možno přisuzovat většímu povědomí a zvažování této diagnózy i u dětí a provádění epikutánních testů (ET) u dětských pacientů mnohem častěji než dříve. Mezi dětmi, u kterých byly provedeny ET, se pozitivní reakce objevují ve 14–70 % (1). Toto široké rozpětí je dáno hlavně tím, jak byla testovaná skupina selektována, použitou metodou apod. Z toho vyplývá, že údaje o prevalenci v dětské populaci jsou obtížně hodnotitelné, nicméně se zdá, že je zde rostoucí tendence.

K senzibilizaci může dojít v kterémkoli věku, dokonce i u novorozenců. Jsou známé případy již několikaměsíčních miminek s projevy ACD, publikován je i případ 1týdenního novorozence s pozitivní reakcí v ET na epoxidovou pryskyřici, projevující se jako pruhovitá dermatitida na zápěstí v místě kontaktu s vinylovým páskem, který byl vyroben právě z této pryskyřice. To ukazuje, že imunitní systém je od časněho věku schopen odpovídající reakce na kontaktní alergeny (2). Nicméně incidence ACD s věkem stoupá.

Alergeny

Většina kontaktních alergenů jsou malé, chemicky reaktivní molekuly s molekulární hmotností menší než 500 daltonů. Tato velikost jim na jedné

1. Pojmy „ekzém“ a „dermatitida“ se u nás používají oba, a to do značné míry v obdobném významu. Klasický ekzém označuje spíše alergický zánět převážně endogenního původu, často chronicky probíhající (např. ekzema atopicum), dermatitida je spíše akutní, nealergický zánět exogenního původu (např. dermatitis contacta irritativa). S ohledem na nové „anglické“ názvosloví (které termín „ekzém“ zcela vypouští) se doporučuje spíše označení dermatitida (3)



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Helena Michalíková,
helena.michalikova@gmail.com
Mediconet s. r. o., Lomnického 5, 140 00 Praha 4

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2015

straně umožňuje průchod přes stratum corneum do hlubších struktur kůže, na druhé straně jsou tyto molekuly příliš malé k vyvolání alergické reakce, označují se tedy jako hapteny. Pro dosažení antigenicity je kromě dalších podmínek nutná vazba s endogenními epidermálními a dermálními molekulami, hlavně s proteiny MHC komplexu I. nebo II. třídy (angl. major histocompatibility complex, hlavní histokompatibilní komplex). MHC I. třídy exprimují všechny jaderné buňky, MHC II. třídy převážně antigen prezentující buňky (dále viz patogeneze).

Látka, které jsou schopné vyvolat kontaktní alergii, je známo více než 3 000. Nejčastější alergen u dospělých a dětí se příliš neliší. Vůbec nejčastější je nikl, a to celosvětově (u dospělých i dětí). Poněkud nejednotné jsou údaje o pořadí četnosti dalších alergenů u dětí – nejčastěji jsou zmiňovány další kovy, lokální léčiva, parfemace a konzervační látky, pryž, lanolin. Nejčastěji postižené oblasti těla jsou u dětí nohy a chodidla, ruce, obličej.

Důležitost jednotlivých skupin je závislá na věku dítěte, životním stylu, kontaktu s novými alergenami. V časném dětství to bývají kosmetické prostředky, maminkami oblíbené „úplně přírodní“ produkty mohou obsahovat rostlinné alergen, ale také parfemace, konzervanty (parabeny, Kathon CG), lanolin. Časté alergen jsou tea tree olej a propolis. Už v tomto věku jsou podstatné alergen z lokálních léčiv. Jejich důležitost je hlavně v nekontrolovaném, širokém a častém užívání. Jedná se o antiseptika, dezinficiens, lokální kortikoidy, antibiotika. Z antibiotik to je u nás neomycin (obrázek 1), který je také v očních kapkách a mastech.

Toxicodendron dermatitis (poison ivy rash) je u nás vzácná. Jedná se o alergickou kontaktní reakci na těkavou silici urushiol, kterou obsahují rostliny z rodu Toxicodendron (škumpa). Rostliny se vyskytují v Severní Americe a ve východní Asii, zde je tato dermatóza velmi častá, a to i u dětí, hlavně kolem 3. roku věku.

Kontakt s kovy (nikl, kobalt, chrom) se zvyšuje ve školním věku a dospívání, ačkoli již v prvních několika dnech života se může nikl uplatnit jako alergen, coby součást kovových klipů na identifikačních plastových náramcích. Nikl je obsažen v bižuterii, kovových doplňcích oblečení, jako jsou kovové špičky tkaniček, knoflíky, zipy, drobných mincích, řemíncích hodinek, obroučkách brýlí, orthodontických rovnátkách. Riziko se zvyšuje s počtem těchto doplňků (mnohočetný piercing,

náušnice). Obuv představuje další možný bohatý zdroj alergenů. V podstatě jakákoli součást obuvi může být alergenem – kůže, guma, adheziva, barvy, kovy. Nošení kožených bot (chrom) může být nebezpečné hlavně v létě, bez ponožek. Další důležitou skupinou alergenů jsou akcelarátory při výrobě pryže, hlavně thiuramy a mercaptosloučeniny. Vyskytují se nejenom v botách, také v ponožkách, plavkách, hračkách, v pružných páscích například u plenek. Mercaptobenzothiazol (v obuvi) je jednou z velmi častých příčin ACD u dětí, zvláště u chlapců s hyperhidrózou.

Orthodontické aparáty se jako alergen u dětí uplatňují méně, protože kožní či slizniční změny závisí na množství uvolněných iontů kovů z aparátů a děti mívají rovnátka kratší dobu.

Parfemace se jako alergen uplatňují více u dívek. Často se objevují i v produktech označovaných „fragrance free“. V době dospívání se také zvyšuje alergizace na PPD (parafenylen-diamin), obsažený v barvách na vlasy (reakce ve kštici, na obličeji, víčkách), také v tetováží z černé heny. Hena jako taková je sloučenina relativně bezpečná. A samozřejmě častým alergenem jsou barviva, hlavně v oblečení.

Zajímavou jednotkou je hematogenní kontaktně alergická dermatitida (systémově vyvolaný ekzém).

K senzibilizaci alergenem dochází kontaktní cestou. Poté parenterální, inhalační či perorální cestou přijatá daná alergizující látka vyvolá výsev v hematogenní predilekci, někdy s oživením kožního ložiska, kde došlo k primárnímu kontaktu. Alergeny bývají nejčastěji léky. Vystupňovanou reakcí je tzv. baboon syndrom (symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema – SDRIFE). Jedná se o ohraničený erytém v oblasti hýždí, intergultéální rýhy a vnitřní strany stehů. Může být (často symetricky, ale ne vždy) postižen také krk, podpaží i další kožní záhyby. Až polovina popsanych případů byla vyvolána beta-laktamovými antibiotiky, kromě léků může být reakce vyvolána např. kovy (nikl) (4).

Patogeneze

Předpokládá se, že ACD je komplexní choroba, kde se kombinují genetické a zevní vlivy.

V klasickém pojetí představuje IV. typ hypersenzitivní reakce (dle Coombsa a Gella), tedy T lymfocyty zprostředkovaný proces, který postihuje pouze dříve senzibilizované jedince.

Obr. 1. Akutní kontaktní alergická reakce na neomycin (Framykoin ung.), který byl aplikován na místo po provedené drobné excizi



Obr. 2. Akutní kontaktní alergická reakce na šperk obsahující nikl u mladé slečny (o své alergii věděla)



V patogenezi onemocnění se rozlišují 2 fáze:

1. Senzibilizační (indukční, aferentní) fáze. Trvá 4 dny až několik týdnů, průměrně 10–14 dnů u silných alergenů (např. dinitrochlorbenzen). Většina běžně se vyskytujících alergenů však vyžaduje ke vzniku senzibilizace měsíce až léta opakované expozice, která je často spojena s chronickým drážděním.

Po průniku potencionálního antigenu (haptenu) povrchovou epidermis dochází k aktivaci nespecifických imunitních mechanismů, k navázání haptenu na kožní buňky (např. keratinocyty, mastocyty, makrofágy), které pak na svém povrchu exprimují peptidové komplexy hapten-MHC I. nebo II. typu, s uvolněním prozánětlivých mediátorů (např. IL-1, TNF-alfa...).

V antigen specifické imunitní reakci jsou důležité Langerhansovy buňky (LB), lokalizované v suprabazální oblasti epidermis. LB patří mezi „profesionální“ antigen prezentující buňky (APCs), jsou nejen schopné zachytit, zpracovat (processing) a na svém povrchu ve vhodné formě předkládat antigen dosud neaktivovaným (naivním) T buňkám, ale také tyto T buňky aktivovat (priming).

Pokud jsou LB adekvátně stimulovány, dozrávají a exprimují na svém povrchu množ-

ství komplexů hapten-MHC II (viz alergeny) a kostimulačních molekul, opouští epidermis a migrují cestou aferentních lymfatických cest do regionální lymfatické uzliny (LU), kde prezentují alergen ve vhodné formě T buňkám. Prvním signálem pro aktivaci, proliferaci a pro vznik klonu antigen specifických T buněk je vazba komplexu hapten-MHC na povrchu LB s antigen specifickým receptorem T buňky (TCR). To samo o sobě ale nestačí. Hapten-LB poskytuje také kostimulační signály – řadu buněčných adhezivních molekul (CAMs) a jako třetí signál také secernované molekuly (např. IL-1). V rámci aktivace začínají antigen specifické T buňky produkovat řadu cytokinů, dochází ke klonální expanzi antigen specifických T buněk, u kterých je zachována antigenní specifita, ale vznikají subpopulace s různým spektrem produkováných cytokinů – helper/effector nebo regulační/supresivní funkce. Tato diferenciací se typicky týká CD4+ (Th1, Th2, Th17, Treg), do určité míry, ale také CD8+ T lymfocytů.

Namnožené alergen-specifické efektorové T buňky jsou posléze uvolňovány cestou eferentních lymfatických cest z regionální LU a dostávají se do krve. Díky exprimovaným adhezivním molekulám a chemokinovým receptorům „tzv. homing molekuly“ na buněčné membráně jsou buňky predisponovány k návratu do specifického orgánu, kde došlo ke vstupu alergenu. Kožní lymfocytární antigen (CLA) a chemokinové receptory CCR4 a CCR10 umožňují přestup z krevních cév a migraci do kůže. Ukazuje se, že v normální kůži je přítomno až 98% z CLA+ paměťových/efektorových T buněk, a to představuje velkou zásobárnu pro zahájení a průběh imunitní reakce i bez přílivu T buněk z cirkulace (5).

2. Druhá fáze je fáze efektorová (elicitací, eferentní, výbavná). Dosahuje maxima za 18–72 hodin po kontaktu, přetrvává několik dnů a bez přítomnosti dalšího alergenu klesá.

Nový kontakt s haptinem aktivuje jednak nespecifické imunitní mechanismy, jednak specifickou imunitní odpověď díky existenci již stimulovaných, paměťových, antigen specifických T buněk. Rozhodující je nejenom jejich zvýšené množství a změněná migrační schopnost, ale hlavně jejich nízký aktivací práh. Díky tomu se jako APC mohou uplatnit nejen LB, ale také makrofágy, mastocyty, keratinocyty. Kromě

funkce antigen prezentační tyto buňky produkují důležité prozánětlivé mediátory (IL-18, IL-1b, TNF-alfa, ATP, PGE2, histamine, CCL2), což vede k akumulaci specifických T lymfocytů, k jejich reaktivaci a k dalšímu místnímu uvolnění cytokinů a chemokinů, z nichž řada má prozánětlivý vliv, to způsobí příliv dalších zánětlivých buněk a další násobné uvolnění mediátorů. Kromě T lymfocytů jsou pro rozvoj reakce důležité také natural killers buňky, B-lymfocyty (především hapten-specifické IgM protilátky), komplement a další buňky.

V rámci T buněk jsou důležité CD8+ T buňky, které navozují apoptózu v cílové buňce, např. v keratinocyty (perforin, granzymy, granzymy, Fas ligand). Jsou pod kontrolou jednotlivých subpopulací CD4+ T buněk. Subpopulace Th1 zesiluje aktivaci cytotoxických CD8+ a ty zase více stimulují Th1 buňky k další produkci především INF-gamma, IL-2, TNF-alfa a aktivaci makrofágů. Jiní autoři zdůrazňují vliv subpopulace Th2 lymfocytů s produkcí cytokinů IL-4 a IL-10 (inaktivace makrofágů) a Th17. T regulační buňky (Treg) hrají rozhodující roli při ústupu reakce. Děje se tak nejenom prostřednictvím produkce IL-10 (TGF-beta, GM-CSF), ale také přímými buněčnými kontakty.

Řada v současnosti známých T buněčných subpopulací může fungovat jako efektorové i regulační buňky, v závislosti na charakteru alergenu, cestě vstupu, frekvenci vystavení alergenu a mnoha dalším faktorům. V efektorové fázi se zdá, že také LB mají spíše imunoregulační funkci než jen imunostimulační.

Rizikové faktory

Pokud je kožní bariéra narušena například macerací, dermatitidou (např. iritační dermatitida), exkoriacemi, ulcerací, či poraněním je senzibilizace usnadněna. Okluze (například plenkou) sama o sobě způsobuje narušení kožní bariéry i u zcela zdravé kůže a řada studií prokazuje zvýšenou iritabilitu a senzibilizaci pod okluzí.

U pediatrických pacientů stojí v popředí zájmu vztah mezi atopickou dermatitidou a ACD. Výsledky jsou nejednotné. Ukazuje se například, že pacienti se závažnou atopickou dermatitidou mívají sníženou reaktivitu k dinitrochlorbenzen. Řada jiných studií ale ukazuje, že ACD je nejméně stejně častá u dětí s atopickou dermatitidou jako u zdravých dětí (6, 7). Navíc se zdá, že AD by

mohla být více rizikový faktor (pro vznik ACD) u dětí než u dospělých (8).

Klinický obraz

Akutní projevy (obvykle silné alergen): U senzibilizovaného jedince se v místě kontaktu objevuje erytém a edém následující malé papuly a puchýřky, blízko u sebe uspořádané do skupinek, na okrajích jednotlivě diseminující. Mohou se vytvořit až buly naplněné čirou tekutinou. Poté, co puchýřky prasknou, se objevují eroze a mokvání, krusty.

Okraje ložiska nebývají ohraničené, ale na rozdíl od iritační dermatitidy se rozšiřují do bezprostředního okolí (maximum zůstává v místě původního kontaktu) nebo i do vzdálených oblastí, díky roznesení alergenu nejčastěji prostřednictvím rukou.

Chronické projevy (obvykle slabší alergen s nutností opakované a dlouhodobé expozice) jsou charakterizované spíše mírným erytémem, olupováním, objevuje se lichenifikace, mohou vznikat ragády, změny pigmentace.

Diagnostika, identifikace alergenu

Kromě klinického obrazu, lokalizace, průběhu, anamnézy, jsou rozhodující epikutánní testy (ET). Většina autorů považuje ET u dětí za bezpečné a problémy s nimi spojené jsou obvykle technického rázu. Může to být malá plocha, na kterou je možno testovat. Zde se doporučuje testovat několikrát, nebo pokud nelze testovat na záda (např. jizvy, akné...), testovat např. na paže (oblast deltového svalu) nebo na zevní stranu stehén, ev. na břicho. Dalším problémem může být hypermobilita dětí. Děti je třeba zabavit (např. sledováním TV či počítače) a aplikaci provádět co nejrychleji. Je vhodné dítěti ukázat na rodičích, jak bude procedura probíhat. Dále je třeba testy pevněji připevnit, rodiče pečlivě instruovat a vysvětlit přínos ET a tím rozptýlit jejich případné obavy a nedůvěru k testování.

ET jsou doporučovány, kdykoli je klinické či anamnestické podezření na ACD a také pokud se klinický stav dítěte nezlepšuje při adekvátní terapii předpokládané choroby (např. atopická dermatitis), resp. se zhoršuje.

Terapie

Nejdůležitější v terapii je vyvarovat se dalšího kontaktu s alergenem. Vlastní léčba

se liší podle formy onemocnění. U akutních, mokvajících ekzémů jsou vhodné mírně anti-septické roztoky, vysychavé obklady. Důležitá jsou vhodná emolienca. Základními externy jsou stále kortikosteroidy (u dětí preferujeme nehalogenované, spíše slabší kortikoidy po krátkou dobu), typ volíme podle stupně a závažnosti onemocnění a velmi důležitý je

také vhodný základ externa podle charakteru postižení. U akutních forem aplikujeme hlavně lotia a krémy, u chronických forem spíše masti a kortikoidy bývají silnější. V celkové léčbě se uplatňují antihistaminika, která také pomáhají snižovat pruritus. U kontaktních alergických ekzémů většího, příp. generalizovaného rozsahu podáváme kortikosteroidy celkově.

Závěr

Zvláště u dětí je třeba diagnóze ACD věnovat patřičnou pozornost. Při podezření na určitý alergen je vhodné provedení epikutánních testů. Případné pozitivitu pak zohlednit také pro další život dítěte, jako je volba koníčků a posléze také vhodné povolání.

Převzato z Dermatol. praxi 2015; 9(4): 167–169.

LITERATURA

1. Lee PW, Elsaie ML, Jacob SE. Allergic contact dermatitis in children: common allergens and treatment: a review. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 491–498.
2. Epstein WL. Contact-type delayed hypersensitivity in infants and children: induction of rhus sensitivity. *Pediatrics* 1960; 187: 1130.
3. Benáková N. Ekzémy a dermatitidy. *Maxdorf* 2013: 11–13.
4. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: Is there strife between SDRIFE

and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004; 51: 297–310.

5. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Brinster NK, Yamana K, Dowgiert RK, and Kupper TS. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J. Immunol.* 2006; 176: 4431–4439.

6. Herro EM, Matiz C, Sullivan K, Hamann C, Jacob SE. Frequency of contact allergens in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011; 4: 39–41.

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

8. Zug KA, McGinley-Smith D, Warshaw EM, et al. Contact allergy in children referred for patch testing: North American Contact Dermatitis Group data, 2001–2004. *Arch Dermatol.* 2008; 144: 1329–1336.