

Joanna Dawicka

**UCZULENIE NA SKŁADNIKI KOSMETYKÓW
U PACJENTÓW Z ALERGICZNYM
KONTAKTOWYM ZAPALENIEM SKÓRY**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Magdalena Trzeciak

Praca wykonana w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Katedry i Kliniki:
Prof. dr hab. n.med. Roman Janusz Nowicki

Gdańsk, 2020

Pracę tę dedykuję moim Rodzicom

SPIS TREŚCI

	Strona
Wykaz skrótów.....	6
1. Wstęp.....	7
1.1. Kontaktowe zapalenie skóry.....	7
1.2. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry.....	8
1.2.1. Epidemiologia.....	9
1.2.2. Patofizjologia.....	9
1.2.3. Wpływ czynników genetycznych.....	10
1.2.4. Postaci kliniczne.....	11
1.2.5. Metody diagnostyczne.....	12
1.2.5.1. Hapteny wchodzące w skład Polskiej Serii Podstawowej w latach 2014-2019.....	18
1.2.6. Diagnostyka różnicowa.....	24
1.2.7. Leczenie.....	25
1.3. Składniki kosmetyków a kontaktowe zapalenie skóry.....	25
1.3.1. Konserwanty.....	27
1.3.2. Substancje zapachowe.....	28
1.4. Alergia kontaktowa u chorych na atopowe zapalenie skóry.....	29
1.5. Alergia kontaktowa u chorych z owrzodzeniami podudzi.....	30
2. Założenia i cele pracy.....	31
3. Materiał.....	32
3.1. Kryteria włączenia i wyłączenia z grupy badanej.....	32
3.2. Charakterystyka grupy badanej pod względem liczebności, płci i wieku.....	32
3.3. Charakterystyka grupy badanej pod względem wykonywanego zawodu.....	33
3.4. Charakterystyka grupy pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry	35
3.5. Charakterystyka grupy pacjentów z owrzodzeniami podudzi.....	35
4. Metody.....	36
5. Wyniki.....	39
5.1. Analiza ogólnego odsetka dodatnich wyników NTP w odczycie po 72 godz.	39
5.2. Ocena częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej dla wszystkich haptenu PSP.....	39
5.3. Analiza częstości występowania dodatnich wyników NTP z podziałem na poszczególne hapteny.....	40
5.4. Analiza porównawcza dodatnich wyników NTP na składniki kosmetyków pod względem płci.....	42

5.5. Analiza porównawcza dodatnich wyników NTP na składniki kosmetyków pod względem kategorii wiekowych.....	43
5.6. Analiza porównawcza dodatnich wyników NTP na składniki kosmetyków pod względem lokalizacji zmian chorobowych.....	46
5.7. Analiza porównawcza dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz.....	47
5.8. Analiza częstości występowania dodatnich reakcji na „+”, „++” i „+++” na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz.....	48
5.9. Analiza częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej w grupie haptenów wchodzących w skład kosmetyków.....	50
5.10. Analiza porównawcza występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków pod względem płci.....	51
5.11. Analiza korelacji częstości występowania dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz. z wiekiem pacjentów	52
5.12. Analiza korelacji częstości występowania dodatnich reakcji („+”, „++”, „+++”) i wieku pacjentów w odczycie po 48 godz. i 72 godz.....	54
5.13. Analiza korelacji współwystępowania alergii kontaktowej na hapteny wchodzące w skład kosmetyków.....	55
5.14. Analiza częstości występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w grupie pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.....	58
5.15. Analiza częstości występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w grupie pacjentów z owrzodzeniami podudzi.....	59
5.16. Analiza zmienności częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne konserwanty na przestrzeni lat.....	60
6. Omówienie.....	61
6.1. Ogólny odsetek dodatnich wyników NTP w odczycie po 72 godz.....	61
6.2. Częstość występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej....	61
6.3. Częstość występowania dodatnich wyników NTP z podziałem na poszczególne hapteny.....	61
6.4. Dodatnie wyniki NTP na składniki kosmetyków a płeć.....	64
6.5. Dodatnie wyniki NTP na składniki kosmetyków a wiek.....	65
6.6. Dodatnie wyniki NTP na składniki kosmetyków a lokalizacja zmian chorobowych.....	66
6.7. Częstość występowania dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz.....	66
6.8. Częstość występowania reakcji dodatnich na „+”, „++” i „+++”.....	67
6.9. Częstość występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej w grupie haptenów wchodzących w skład kosmetyków.....	67
6.10. Częstość występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków a płeć.....	67

6.11. Korelacja występowania dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz. z wiekiem pacjentów.....	68
6.12. Korelacja częstości występowania dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków na „+”, „++” i „+++” i wieku pacjentów w odczycie po 48 godz. i 72 godz.....	68
6.13. Współwystępowanie alergii kontaktowej na hapteny wchodzące w skład kosmetyków.....	68
6.14. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.....	69
6.15. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków u pacjentów z owrzodzeniami podudzi.....	69
6.16. Zmienność częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne konserwanty na przestrzeni lat.....	70
6.17. Ograniczenia przeprowadzonego badania.....	71
7. Wnioski.....	72
8. Streszczenie.....	73
9. Abstract.....	76
10. Piśmiennictwo.....	78
11. Spis tabel.....	91
12. Spis rycin.....	93

WYKAZ SKRÓTÓW

- ACE – enzym konwertujący angiotensynę (angiotensin-converting enzyme)
- AZS – atopowe zapalenie skóry
- DNCB – 2,4-dinitrochlorobenzen
- ESCD – Europejskie Towarzystwo Wyprysku Kontaktowego (European Society of Contact Dermatitis)
- ESP – Europejska Seria Podstawowa
- ESSCA – Europejski System Monitorowania Alergii Kontaktowej (European Surveillance System on Contact Allergies)
- ICDRG – Międzynarodowa Grupa Badająca Kontaktowe Zapalenie Skóry (International Contact Dermatitis Research Group)
- HEMA - hydroksyetylometakrylan
- IL – interleukina
- IPPD – N-fenilo-N-izopropyl-4-fenylendiamina
- KRAK – Krajowy Rejestr Alergii Kontaktowej
- MCI – metylochloroizotiazolinon
- MDBGN - metylobromoglutaronitryl
- MHC – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex)
- MI – metyloizotiazolinon
- NDMA – p-nitro-dimetyloanilina
- NTP – naskórkowe testy płatkowe
- PPD - parafenylendiamina
- PSP – Polska Seria Podstawowa
- ROAT – test powtarzanej otwartej aplikacji (repeated open application test)
- SCCS – Komitet Naukowy ds. Bezpieczeństwa Konsumentów (Scientific Committee on Consumer Safety)
- TNF – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor)
- UE – Unia Europejska
- UV – promieniowanie ultrafioletowe

1. WSTĘP

1.1. Kontaktowe zapalenie skóry

Kontaktowe zapalenie skóry (inaczej wyprysk kontaktowy) jest zapalną, nieinfekcyjną dermatozą wywołaną przez czynniki zewnętrzne [1]. Na podstawie patomechanizmu wyróżnia się dwie postaci choroby: kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia oraz alergiczne kontaktowe zapalenie skóry [2].

Objawy kliniczne obu tych jednostek są podobne. Początkowo zmiany skórne ograniczają się do miejsca kontaktu z czynnikiem wywołującym. Wykwitem podstawowym jest grudka wysiękowa. W miarę nasilania się stanu zapalnego dochodzi do powstania śródnaskórkowych pęcherzyków, które z kolei łatwo ulegają przerwaniu tworząc sączące nadżerki. Nadżerki pokrywają się strupem, a po oddzieleniu się strupa dochodzi do złuszczenia. Zmiany ustępują pozostawiając zazwyczaj utrzymujące się przez pewien czas przebarwienia pozapalne. Gdy choroba ma charakter przewlekły w obrazie klinicznym zaczyna dominować lichenifikacja czyli pogrubienie skóry i jej wzmożone poletkowanie. Często obserwuje się również pęknięcia skóry [1]. Zmianom skórnym w przebiegu kontaktowego zapalenia skóry zazwyczaj towarzyszy świąd, rzadziej uczucie pieczenia [2].

Obraz histopatologiczny obu postaci choroby jest podobny. Zależy przede wszystkim od czasu trwania objawów. W fazie ostrej w obrazie morfologicznym charakterystyczne jest zwyrodnienie gąbczaste naskórka (spongioza) z obecnością śródnaskórkowych pęcherzyków. W obrębie skóry właściwej obserwuje się nacieki okołonaczyniowe złożone z neutrocytów i limfocytów, a także poszerzenie naczyń i obrzęk. W fazie przewlekłej dominują odczynowe zmiany w obrębie naskórka takie jak akantozą, hiperkeratozą i parakeratozą oraz okołonaczyniowe nacieki limfohistiocytarne. Na podstawie badania histopatologicznego nie można ustalić czynnika sprawczego choroby [1].

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia występuje znacznie częściej niż alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Jest wynikiem bezpośredniego uszkodzenia skóry przez czynniki chemiczne, mechaniczne lub fizyczne. Postać ostra jest wywołana przez jednorazowe zadziałanie silnego czynnika drażniącego (np. stężonego roztworu kwasu), natomiast postać przewlekła przez długotrwały kontakt z czynnikiem o niskim potencjale drażniącym (np. detergenty). Patomechanizm kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia nie ma podłoża immunologicznego zdefiniowanego znanymi mechanizmami nadwrażliwości typu 1-4 wg Gella-Coombsa, wobec czego objawy mogą wystąpić już przy pierwszej ekspozycji. Występują duże różnice w osobniczej podatności, ale uważa się, że przy odpowiednio długiej ekspozycji i odpowiednio wysokim stężeniu czynnika drażniącego, reakcja wystąpi u każdej osoby narażonej. Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą młody wiek, płeć żeńska oraz atopowe zapalenie skóry. Niektóre okolice ciała, takie jak twarz, grzbiety rąk czy opuszki palców są bardziej podatne na wystąpienie zmian skórnych [2]. Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia może mieć charakter zawodowy. Najczęstszym czynnikiem predysponującym do jego rozwoju jest praca mokrymi rękoma definiowana jako kontakt ciała z płynami przez ponad 2 godziny dziennie, noszenie rękawiczek okluzyjnych przez co najmniej 2 godziny dziennie lub mycie rąk ponad 20 razy w trakcie jednej zmiany [3]. Do zawodów o dużym narażeniu należą fryzjerzy, pracownicy gastronomii i ochrony zdrowia oraz osoby sprzątające [3,4,5,6,7]. Z kolei w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym na pacjentach jednej z brytyjskich klinik wykazano, że niska wilgotność powietrza jest częstym czynnikiem predysponującym do wystąpienia

zawodowego kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia. Narażeni na nią są przede wszystkim pracownicy biurowi przebywający w klimatyzowanych pomieszczeniach oraz stewardesy [8]. W przeciwieństwie do alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, w wyprysku kontaktowym z podrażnienia zmiany skórne są zawsze ograniczone do miejsca ekspozycji na czynnik drażniący [2]. Rozpoznanie stawia się na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego oraz ujemnych wyników naskórkowych testów płatkowych; nie ma swoistego badania potwierdzającego diagnozę [7,8]. W ostrym kontaktowym zapaleniu skóry z podrażnienia mamy do czynienia ze zjawiskiem określanym w literaturze jako *decrescendo phenomenon* polegającym na tym, że proces gojenia rozpoczyna się natychmiast po usunięciu czynnika drażniącego. Odwrotnie, w alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry obserwuje się *crescendo phenomenon* czyli po usunięciu czynnika drażniącego, zanim rozpocznie się proces gojenia, dochodzi do przejściowego nasilenia reakcji [7].

Inną odmianą kontaktowego zapalenia skóry jest proteinowy wyprysk kontaktowy nazywany również białkowym zapaleniem skóry. Czynnikiem wywołującym są alergeny białkowe, duże cząsteczki, które w normalnych warunkach nie przenikają przez barierę skórną. Gdy jednak dojdzie do uszkodzenia ciągłości skóry przez inne czynniki, alergeny wnikają do organizmu i wywołują swoistą reakcję immunologiczną najprawdopodobniej w mechanizmie alergii IgE-zależnej [9,10].

1.2. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry to jednostka chorobowa objawiająca się zmianami skórnymi o charakterze wyprysku kontaktowego wywołana przez swoistą reakcję immunologiczną na dany hapten. Natomiast alergia kontaktowa, nazywana także uczuleniem kontaktowym¹, jest zmienioną odczynowością organizmu polegającą na gotowości do wywołania swoistej reakcji zapalnej w odpowiedzi na dany hapten. Nie każda osoba z alergią kontaktową będzie miała objawy kliniczne alergicznego kontaktowego zapalenia skóry [9,11]. Wg tych definicji [9,11] nie znajduje uzasadnienia utożsamianie „alergicznego kontaktowego zapalenia skóry” z „alergią kontaktową”, co niestety zdarza się w powszechnym użyciu.

Odmianą alergicznego kontaktowego zapalenia skóry jest fotoalergiczne kontaktowe zapalenie skóry, w którym do wystąpienia reakcji alergicznej, oprócz ekspozycji na dany hapten, niezbędna jest późniejsza ekspozycja na światło [10].

Alergia kontaktowa może mieć charakter jednoważny lub wieloważny w zależności od tego czy wywołuje ją pojedynczy związek chemiczny czy wiele różnych substancji. W alergii wieloważnej wyróżnia się nadwrażliwość mnogą, jednoczesną i współistniejącą. Jeżeli reakcję wywołują mnogie hapteny występujące w różnych produktach, przedmiotach czy substancjach to mówimy o nadwrażliwości jednoczesnej – jeśli zmiany wystąpiły w tym samym czasie, lub o nadwrażliwości mnogiej – gdy zmiany wystąpiły w różnych okresach czasu. Gdy alergię kontaktową wywołują hapteny wchodzące w skład tego samego produktu czy przedmiotu to mówimy o nadwrażliwości współistniejącej. Jest ona częsta w warunkach ekspozycji zawodowej (np. alergia na związki chromu i kobaltu obecne w cemencie u murarzy) [12].

¹ Autor w pracy używa określenia „alergia kontaktowa” w rozumieniu uczulenia kontaktowego celem zachowania jednolitego nazewnictwa z piśmiennictwem.

Alergia krzyżowa polega na tym, że osoba z alergią kontaktową na dany hapten reaguje na inny hapten, zazwyczaj o podobnej budowie chemicznej, na który do tej pory nie reagowała [13].

1.2.1. Epidemiologia

Analiza publikacji z lat 1966-2007, głównie z USA oraz krajów Europy Zachodniej, wykazała, iż mediana częstości występowania alergii kontaktowej (definiowanej jako co najmniej 1 dodatni wynik naskórkowych testów płatkowych z zastosowaniem standardowego zestawu haptenów) w populacji ogólnej we wszystkich grupach wiekowych wynosiła 21,2% (zakres wartości 12,5% - 40,6%). Alergia kontaktowa występowała znacząco częściej u kobiet (mediana częstości występowania 21,8%) niż u mężczyzn (12%). Najczęstszymi alergenami kontaktowymi były nikiel, tiomersal i mieszanka zapachowa [14].

Podobne wyniki przedstawiono w metaanalizie opublikowanej w 2019 r., w której opracowano wyniki 28 publikacji z lat 2007-2017 dotyczących łącznie ponad 20 tysięcy osób poddanych naskórkowym testom płatkowym. Częstość występowania alergii kontaktowej w populacji ogólnej wynosiła 20,1% i była istotnie wyższa u kobiet (27,9%) niż u mężczyzn (13,2%). Najczęstszym alergenem kontaktowym okazał się nikiel (11,4%), rzadziej uczuwały mieszanka zapachowa I (3,5%), kobalt (2,7%) i balsam peruwiański (1,8%) [15].

Częstość występowania alergicznego kontaktowego zapalenia skóry jest niższa niż częstość alergii kontaktowej [11]. W duńskim badaniu przeprowadzonym na nastolatkach w wieku 12-16 lat alergię kontaktową stwierdzono u 15,2% osób, natomiast alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w momencie badania lub w wywiadzie rozpoznano u 7,2% badanych [16]. Dane wskazują, że na alergiczny wyprysk kontaktowy w ciągu życia zachoruje jedynie część osób z alergią kontaktową [11].

Kontaktowe zapalenie skóry jest częstą przyczyną wizyt u lekarza. W badaniu przeprowadzonym wśród studentów amerykańskich uniwersytetów alergiczne kontaktowe zapalenie skóry było przyczyną 2,4% wizyt u dermatologa, a kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia - 1,6 % wizyt [17].

1.2.2. Patofizjologia

Patomechanizm alergicznego kontaktowego zapalenia skóry jest związany z reakcją nadwrażliwości typu IV (opóźnionego) według tradycyjnej klasyfikacji zaproponowanej przez Gella i Coombsa [11]. Przebiega w dwóch fazach – indukcji oraz elicytacji. W fazie indukcji dochodzi do wytworzenia się zmienionej odczynowości na czynnik sprawczy i powstania uczulonych limfocytów o receptorze specyficznym dla danego antygeny. Czynnikiem wywołującym alergię kontaktową są hapteny – substancje o niskiej masie cząsteczkowej (poniżej 1000 Da), które w przeciwieństwie do alergenów są zbyt małe aby wiązać się z miejscami wiążącymi limfocytów czy przeciwciał i samodzielnie wywołać swoistą reakcję immunologiczną. Dzięki swoim małym rozmiarom przenikają one swobodnie przez barierę naskórkową. Po wnikięciu do organizmu mogą się łączyć z białkami endogennymi wywołując zmianę konformacji przestrzennej tych białek. Tak zmienione białka mogą zostać rozpoznane jako obce i wywołać reakcję immunologiczną [18]. Aby hapten mógł się połączyć wiązaniami kowalencyjnymi z nośnikiem białkowym musi mieć on właściwości elektrofilowe lub ulec biotransformacji w metabolity o takich właściwościach. W pierwszej fazie biotransformacji dochodzi do aktywacji metabolicznej haptenu przez

odpowiednie enzymy komórkowe. W efekcie powstają pochodne haptenu o właściwościach elektrofilowych, które mogą reagować z białkami endogennymi tworząc immunogenne kompleksy. W drugiej fazie biotransformacji aktywne metabolity haptenu ulegają dalszym przemianom, co przyczynia się zazwyczaj do obniżenia ich aktywności chemicznej i szybszego wydalenia z organizmu. Wykazano, że osoby z wysoką aktywnością enzymów pierwszej fazy biotransformacji oraz niską aktywnością enzymów drugiej fazy, mogą być obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia alergii kontaktowej [19].

Kompleksy haptenu-białka powstają nieustannie w organizmie każdego człowieka i zazwyczaj są one tolerowane przez układ immunologiczny. Nadal nie są dokładnie poznane mechanizmy odpowiadające za przełamanie naturalnej tolerancji na haptenu i indukcję reakcji nadwrażliwości. Większość opisanych haptenu ma niski potencjał uczulający i do zainicjowania reakcji nadwrażliwości niezbędna jest długotrwała, powtarzana ekspozycja oraz dodatkowe czynniki takie jak np. inne dermatozy zapalne skóry, uraz lub przewlekła niewydolność żylna [11,20,21].

Nowo powstałe kompleksy haptenu-białko mogą być pochłaniane na drodze endocytozy przez komórki Langerhansa, obecne w naskórku komórki prezentujące antygen, które zaczynają migrować do okolicznych skórnych węzłów chłonnych. Komórki Langerhansa dojrzewają przetwarzając kompleks haptenu-białko, a następnie wystawiają jego immunogenne fragmenty na swojej powierzchni w kontekście cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej MHC. W węzłach chłonnych prezentują epitopy naiwnym limfocytom T, które po rozpoznaniu swoistego epitopu i zadziałaniu bodźców kostymulujących rozpoczynają proliferację, dojrzewanie, a następnie migrację drogą naczyń krwionośnych. W ten sposób powstaje populacja limfocytów T pamięci o receptorze specyficznym dla danego antygeny. Część z nowopowstałych dojrzałych komórek efektorowych osiadłszy w naskórku, pozostałe pozostaną w naczyniach krwionośnych lub limfatycznych [20,21].

Przy ponownym narażeniu kontaktowym na haptenu dochodzi do wywołania reakcji efektorowej (elicytacji). Kompleksy haptenu-białko są rozpoznawane przez rezydujące w naskórku swoiste limfocyty pamięci. Dochodzi do ich aktywacji i wydzielania mediatorów zapalnych. Keratynocyty zaczynają produkować czynniki chemotaktyczne dla limfocytów. W efekcie dochodzi do napływu limfocytów efektorowych oraz innych komórek zapalnych z naczyń włosowatych do naskórka i indukcji procesu zapalnego [20,22].

1.2.3. Wpływ czynników genetycznych

Mimo wielu przeprowadzonych badań wpływ czynników genetycznych na skłonność do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry nadal nie jest do końca poznany [23].

Już w latach 60. XX wieku Walker i wsp. przeprowadzili badania na 99 rodzinach dotyczące alergii kontaktowej na 2 substancje: p-nitro-dimetyloanilinę (NDMA) i 2,4-dinitrochlorobenzen (DNCB). W przypadku silnego alergenu jakim jest DNCB nie wykazano korelacji między alergią kontaktową u dzieci a alergią kontaktową u rodziców. Natomiast jeśli chodzi o słabszy alergen kontaktowy, dzieci rodziców z alergią kontaktową na NDMA same statystycznie częściej były na niego uczulone. Wysznięto wniosek, że silne alergeny są w stanie przeważyć nad wpływem genów. Natomiast czynniki genetyczne miałyby odgrywać większą rolę w przypadku predyspozycji do alergii kontaktowej na słabsze alergeny [24].

Wyniki badań przeprowadzonych na bliźniętach dotyczące alergii kontaktowej są sprzeczne. W publikacji Menné i wsp. wykazano, że alergia kontaktowa na nikiel występuje statystycznie częściej u bliźniąt monozygotycznych niż u bliźniąt dzygotycznych, wyciągając wniosek, że czynniki genetyczne wpływają na predyspozycję do alergii kontaktowej na nikiel [25]. Przeciwnie, w badaniach przeprowadzonych przez Forsebeck i wsp.[26] oraz Bryld i wsp. [27] nie wykazano istotnych statystycznie różnic między częstością występowania alergii kontaktowej u poszczególnych rodzajów bliźniąt.

W literaturze można znaleźć wiele publikacji dotyczących wpływu poszczególnych polimorfizmów genetycznych na występowanie alergii kontaktowej. Przykładowo, wysunięto hipotezę, że polimorfizm lub mutacje genów kodujących filagrynę, białko odgrywające kluczową rolę w funkcjonowaniu bariery naskórkowej, mogłyby, podobnie jak w przypadku atopowego zapalenia skóry, odgrywać rolę w skłonności do alergii kontaktowej [23]. Jednakże wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie są jednoznaczne i nie ma przekonujących dowodów na związek mutacji genu kodującego filagrynę z ryzykiem alergii kontaktowej [28,29,30].

Innymi genami, których mutacje mogłyby mieć związek z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry są geny kodujące enzymy biorące udział w biotransformacji haptenu i ich metabolicznej aktywacji lub dezaktywacji. Przykładem może być N-acetylotransferaza biorąca udział w acetylacji alergenu kontaktowego jakim jest parafenylenodiamina [31]. Także w tym przypadku wyniki badań są sprzeczne – część badań wskazuje, że ryzyko alergii kontaktowej jest większe w grupie tzw. szybkich acetylatorów [32,33], z kolei inne badania tego nie potwierdzają [34].

Kolejnym przykładem są S-transferazy glutationowe, enzymy katalizujące reakcje drugiej fazy procesu biotransformacji, prowadzące do obniżenia potencjału alergizującego niektórych haptenu np. tiomersalu [19]. Westphal i wsp. wykazali, że mutacje genetyczne prowadzące do obniżenia aktywności S-transferaz glutationowych są znacząco statystycznie częstsze w grupie pacjentów z alergią kontaktową na tiomersal i inne związki zawierające rtęć niż w grupie kontrolnej [35].

W piśmiennictwie opisano kilka polimorfizmów genu kodującego czynnik martwicy nowotworu TNF, które są związane ze zwiększonym ryzykiem alergii kontaktowej [36,37,38]. Z kolei Nacak i wsp. opisali zwiększone ryzyko alergii kontaktowej w grupie osób z polimorfizmem genu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), który odpowiada za zmniejszenie ilości krążącego enzymu [39]. Doniesienia o roli polimorfizmu genu kodującego interleukinę 16 (IL-16) są niejasne – stwierdzono, iż w/w polimorfizm jest częstszy w grupie osób z wieloważną alergią kontaktową, natomiast w grupie osób z alergią jednoważną nie potwierdzono tej zależności [40].

Podsumowując, w literaturze brakuje rzetelnych badań przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, które w sposób jednoznaczny określałyby wpływ czynników genetycznych na rozwój alergii kontaktowej.

1.2.4. Postaci kliniczne

Wyróżnia się cztery postaci kliniczne alergicznego kontaktowego zapalenia skóry: postać ograniczoną, postać z lokalnym rozsiewem, alergiczny wyprysk kontaktowy hematogeny oraz systemową reaktywację alergicznego wyprysku kontaktowego [41].

W postaci ograniczonej alergicznego kontaktowego zapalenia skóry zmiany skórne są ograniczone do miejsca kontaktu z wywołującym je haptenu [41].

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry z lokalnym rozsiewem jest wywołane rozprzestrzenianiem się haptenu drogą naczyń chłonnych do sąsiednich obszarów skóry. Zmiany wypryskowe są zazwyczaj najbardziej nasilone w miejscu pierwotnego kontaktu z haptenu, natomiast ogniska satelitarne mają zwykle postać nieostro odgraniczonych ognisk rumieniowych z niewielkim nasileniem stanu zapalnego [41].

Alergiczny wyprysk kontaktowy hematogeny jest wywołany rozsiewem haptenu drogą naczyń krwionośnych do skóry odległych okolic ciała. Klinicznie objawia się uogólnionymi zmianami rumieniowymi, często z obecnością pęcherzyków, grudek i złuszczeniem. Cechą charakterystyczną jest obecność ogniska pierwotnego, które wskazuje miejsce początkowego, bezpośredniego wniknięcia haptenu przez skórę [41].

Systemowa reaktywacja alergicznego wyprysku kontaktowego polega na wystąpieniu uogólnionych zmian skórnych na skutek wniknięcia haptenu do organizmu drogą pozaskórną – przez przewód pokarmowy, układ oddechowy lub iniekcje. Reakcja ta występuje u osób, które wcześniej uczyły się na dany hapten drogą kontaktową. Ta jednostka chorobowa jest opisywana w literaturze także jako zespół pawiana i odnosi się do reakcji polekowych [41].

1.2.5. Metody diagnostyczne

Metodą z wyboru w diagnostyce alergicznego kontaktowego zapalenia skóry są naskórkowe testy płatkowe (NTP), które umożliwiają identyfikację wywołującego objawy haptenu [41]. NTP polegają na nałożeniu na skórę wybranych haptenu z zastosowaniem okluzji przy zachowaniu wystandaryzowanych warunków [13].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Wyprysku Kontaktowego (ESCD) naskórkowe testy płatkowe powinny być wykonane u wszystkich pacjentów z podejrzeniem kontaktowego zapalenia skóry. Przeprowadzenie testów powinno się także rozważyć u pacjentów z innymi rodzajami przewlekłego zapalenia skóry, którzy nie odpowiadają na zastosowane leczenie oraz u pacjentów ze zmianami skórnymi lub śluzówkowymi, u których podejrzewa się reakcję nadwrażliwości typu późnego [13]. Testy płatkowe uważa się za bezpieczne u dzieci i wskazania do ich wykonania są takie same jak u dorosłych. W odniesieniu do silnych alergenów, takich jak np. parafenylendiamina, zaleca się jednak zmniejszenie stężenia substancji testowej lub skrócenie czasu ekspozycji [13].

Przeciwwskazaniem do wykonania NTP jest uogólniony aktywny stan zapalny skóry, immunosupresja, zmiany zapalne na obszarze skóry, na który planuje się nałożenie testów, stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów na obszar skóry przewidziany do testów w ciągu 7 dni przed badaniem oraz ekspozycja na działanie promieni ultrafioletowych w ciągu ostatnich 4-6 tygodni. W literaturze nie ma doniesień o szkodliwości wykonywania testów płatkowych u kobiet w ciąży lub karmiących, ale większość dermatologów jako środek ostrożności zaleca odłożenie testów do momentu zaprzestania karmienia piersią [13].

Przy wykonywaniu testów bardzo ważny jest dobór odpowiednich haptenu. Na podstawie badań dotyczących częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne substancje na danym terenie dobiera się alergeny w specjalne zestawy – tzw. serie podstawowe. Są one

uaktualniane co kilka lat w odpowiedzi na zmieniającą się sytuację epidemiologiczną. Poza serią podstawową istnieją także bardziej specyficzne serie diagnostyczne, przydatne przede wszystkim w diagnostyce zawodowego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, takie jak np. seria piekarska, fryzjerska czy dentystyczna. Obowiązujący w latach 2014-2019 skład Polskiej Serii Podstawowej (PSP) przedstawiono w tabeli 1 [42].

Tabela 1. Skład Polskiej Serii Podstawowej obowiązujący w latach 2014-2019.

Lp.	Hapten	Stężenie	Podłoże
1	Dwuchromian potasu	0,5%	wazelina
2	Parafenylenodiamina (PPD)	1%	wazelina
3	Mieszanka tiuramów	1%	wazelina
4	Siarczan neomycyny	20%	wazelina
5	Chlorek kobaltu (II) sześciowodny	1%	wazelina
6	Benzokaina	5%	wazelina
7	Siarczan niklu sześciowodniony	5%	wazelina
8	Kalafonia	20%	wazelina
9	Mieszanka parabenów	16%	wazelina
10	N-fenylo-N-izopropyl-4-fenylenodiamina	0,1%	wazelina
11	Alkohol lanoliny (alkohol wełny)	30%	wazelina
12	Mieszanka merkaptanów	2%	wazelina
13	Żywica epoksydowa, bisfenol A	1%	wazelina
14	Żywica <i>Myroxylon pereirae</i> (balsam peruwiański)	25%	wazelina
15	Żywica 4-tert-butyloformaldehydowa	1%	wazelina
16	2-Merkaptobenzotiazol	2%	wazelina
17	Mieszanka zapachowa I	8%	wazelina
18	Mieszanka seskwiterpenów laktonowych	0,1%	wazelina
19	Quaternium 15	1%	wazelina
20	Primina (2-metoksy-6-n-pentylo-4-benzochinon)	0,01%	wazelina
21	Budezonid	0,01%	wazelina
22	21-Piwalan tiksokortolu	0,1%	wazelina
23	Metylodibromoglutaronitryl (MDBGN)	0,5%	wazelina
24	Mieszanka zapachowa II	14%	wazelina
25	Hydroksyizoheksylo 3-cyklohekseno-2,4-dimetylo-1-karboksyaldehyd (Lyril)	5%	wazelina
26	Chlorek palladu	2%	wazelina
27	Propolis	10%	wazelina
28	Metyloizotiazolinon (MI)	0,2%	woda
29	Formaldehyd	2%	woda
30	Metyloizotiazolinon + Metylochlooroizotiazolinon (MI/MCI)	0,01%	woda

Najnowsza aktualizacja składu Europejskiej Serii Podstawowej (ESP) miała miejsce w 2019 r. Podobnie jak PSP, także wersja europejska zawiera 30 haptentów. W ESP nie ma palladu ani priminy, za to ich miejsce zajmują 2-hydroksyetylometakrylan oraz mieszanina barwników tekstylnych. Dodatkowo benzokaina została zastąpiona mieszaniną kain [43]. Do nowej wersji ESP dołączono także listę dodatkowych haptentów, które na podstawie danych uzyskanych przez Europejski System Monitorowania Alergii Kontaktowej (European

Surveillance System on Contact Allergy – ESSCA) mogą mieć znaczenie w lokalnych populacjach. Do grona tych substancji zaliczono:

- pirosiarczyn sodu (powszechnie stosowany konserwant),
- donory formaldehydu (obecnie jedynym konserwantem uwalniającym formaldehyd zawartym w PSP i ESP jest Quaternium 15),
- *Compositae mix* (wyciągi z roślin należących do rodziny astrowatych),
- wodorotlenek limonenu i wodorotlenek linalolu (substancje zapachowe),
- benzoizotiazolinon i oktyloizotiazolinon (konserwanty z grupy izotiazolinonów),
- glukozyd decylowy i glukozyd laurylowy (niejonowe środki powierzchniowo czynne, reklamowane jako naturalne, delikatne i biodegradowalne detergenty) [43].

Należy zwrócić uwagę, że wszystkie powyższe hapteny to konserwanty, detergenty lub substancje zapachowe, czyli składniki kosmetyków i środków czystości obecnych w każdym gospodarstwie domowym.

W lipcu 2019 r., w ślad za modyfikacjami składu ESP oraz aktualnymi badaniami epidemiologicznymi, uaktualniono skład PSP. Poza 30 haptenami Polskiej Serii Podstawowej wyszczególniono dodatkowe 20 haptenów wchodzących w skład tzw. Polskiej Serii Rozszerzonej, która powinna być wykonywana w ośrodkach referencyjnych. Do PSP wprowadzono 5 nowych haptenów, 4 dotychczas stosowane hapteny przeniesiono do Polskiej Serii Rozszerzonej, a priminę całkowicie wycofano. Wprowadzono także zmiany składu, stężeń lub podłoża niektórych substancji. Pełny opis wprowadzonych zmian przedstawiono w tabeli nr 2 [44].

Tabela 2. Wykaz zmian wprowadzonych w Polskiej Serii Podstawowej w 2019 r. względem wersji obowiązującej w latach 2014-2019.

Nowe hapteny

hydroksyetylometakrylan (HEMA) 2% waz.

siarczan gentamycyny 20% waz.

wodoronadtlenek linalolu 0,5% waz.

wodoronadtlenek limonenu 0,5% waz.

mieszanka barwników tekstylnych 6,6% waz.

Usunięte hapteny

N-fenyl-N-izopropyl-4-fenylendiamina

mieszanka merkaptanów

żywica 4-tert-butyloformaldehydowa

mieszanka seskwiterpenów laktonowych

primina

Modyfikacje

benzokaina 5% waz. → mieszanka kain III 10% waz.

formaldehyd 2% wod. → formaldehyd 1% waz.

chlerek palladu 2% waz. → czterochlorek sodowy palladu 3% waz.

MI/MCI 0,01% wod. → MI/MCI 0,01% waz.

MI 0,2% wod. → MI 0,2% waz.

(waz. – roztwór wazelinowy; wod. – roztwór wodny)

Uważa się, że dobór haptenów podejrzanych o wywołanie reakcji kontaktowej na podstawie nawet najdokładniej zebranego wywiadu jest obarczony dużym ryzykiem błędu. Z tego powodu nie zaleca się wykonywania testów płatkowych z wybiórczymi haptenami, ale wykonywanie pełnego panelu serii podstawowej u każdego pacjenta [13].

Zwiększenie liczby substancji w serii testowej zwiększa efektywność diagnostyczną NTP. W badaniu przeprowadzonym przez Czarnobilską i wsp. wśród pacjentów, u których wykonano testy płatkowe z zestawem 9 lub 21 haptenów wykazano, że stosując zestaw z 9 substancjami alergię kontaktową zdiagnozowano u 24,9% pacjentów, natomiast stosując zestaw z 21 substancjami – u 55,1% chorych [45].

Okolicą ciała z wyboru do założenia testów płatkowych są plecy. Zapewniają one dużą powierzchnię umożliwiającą testowanie wielu substancji naraz, są względnie rzadko objęte zmianami skórnymi, w typowych warunkach nie są ekspozowane na światło słoneczne oraz są miejscem trudno dostępnym drapaniu. Gdy na plecach obecne są zmiany uniemożliwiające prawidłowy odczyt testów (np. rozległe blizny, tatuaże, nasilony trądzik) w drodze wyjątku testy płatkowe można wykonać na wewnętrznej powierzchni ud lub ramion. Należy przy tym pamiętać, że reaktywność skóry w różnych okolicach ciała jest inna i wyniki testów założonych na plecy nie są porównywalne z wynikami uzyskanymi z innych okolic ciała [13].

Zastosowanie okluzji w testach płatkowych zapewnia zwiększenie penetracji substancji testowych w głąb skóry [46]. Zalecany czas kontaktu haptenów ze skórą to 2 doby (czyli 48 godzin), chociaż nie ma jednoznacznych publikacji wskazujących na wyższość 2 dób od jednej doby. Optymalnie testy powinny być odczytane 3-krotnie. Pierwszy odczyt powinien nastąpić po 2 dniach czyli w dniu zdjęcia plastrów z zestawem testowym. Z odczytem należy poczekać 15-60 minut od momentu zdjęcia testów płatkowych, aby zniwelować efekt ucisku skóry przez komory testowe. Drugi odczyt powinien nastąpić po 3 dniach (72 godzinach) lub 4 dniach (96 godzinach) od momentu założenia testów. Wytyczne zalecają wykonanie trzeciego odczytu po 7 dniach od założenia testów [13]. Badania wskazują, że niektóre alergeny mogą dawać opóźnioną reakcję i wykonanie trzeciego odczytu po 6 lub 7 dniach pozwala na zdiagnozowanie alergii kontaktowej u dodatkowych 7,2-8,2% pacjentów [47,48,49].

Tabela 3. Odczyt wyniku testów płatkowych na podstawie kryteriów ICDRG.

<i>Symbol</i>	<i>Morfologia zmian skórnych</i>	<i>Znaczenie kliniczne</i>
-	brak reakcji	wynik negatywny
?+	dyskretny rumień	odczyn wątpliwy
+	rumień, naciek, możliwa obecność grudki	odczyn słabo dodatni
++	rumień, naciek, grudki, pęcherzyki	odczyn silnie dodatni
+++	nasilony rumień, naciek, zlewające się pęcherzyki	odczyn skrajnie dodatni
IR	różne cechy morfologiczne np. efekt mydlany (maceracja naskórka), pęcherze	reakcja podrażnieniowa

Interpretacja wyniku testów polega na ocenie morfologii zmian skórnych, które wystąpiły w miejscu kontaktu z alergenem. Obowiązujące kryteria odczytu wyniku testów płatkowych ustalone przez Międzynarodową Grupę Badawczą Kontaktowego Zapalenia Skóry (International Contact Dermatitis Research Group – ICDRG) zamieszczono w tabeli nr 3 [13].

Przy odczycie testów duże znaczenie ma odróżnienie wyniku dodatniego od odczynu podrażnieniowego. Ten drugi ma tendencję do wygasania od momentu zdjęcia plastrów. Kobalt może dawać odczyn podrażnieniowy o charakterze krwotocznym, a chrom, kobalt i nikiel – o charakterze krostkowym [13]. Niektórzy badacze proponują użycie dermoskopii jako narzędzia ułatwiającego odróżnienie reakcji słabo dodatniej od reakcji podrażnieniowej, ale póki co są to jedynie pojedyncze publikacje [50].

Pacjenci z założonymi NTP mogą skarżyć się na świąd skóry – zarówno w wyniku dodatniego odczynu na jeden z haptenów jak i podrażnienia wywołanego przez przyklepic. Do potencjalnych działań niepożądanych testów płatkowych należą: reakcja z podrażnienia, uczulenie się na testowane hapteny, hipo- i hiperpigmentacja skóry, bliznowacenie, zaostrenie obecnych zmian wypryskowych (zazwyczaj w wyniku wystąpienia silnie dodatniego odczynu na hapten będący czynnikiem sprawczym zmian) [13]. W niektórych przypadkach może dojść do wystąpienia reakcji przetrwałej, w której zmiany skórne w miejscu dodatniego wyniku testu utrzymują się przez wiele tygodni. W literaturze opisano reakcje przetrwałe m.in. po parafenylenodiaminie [51], chlorku złota [52] i metakrylanie metylu [53].

Wpływ leków immunosupresyjnych na wyniki NTP nie jest do końca poznany. W badaniu przeprowadzonym przez Anvenden i wsp. na 24 pacjentach z rozpoznaną alergią kontaktową na nikiel, którzy przyjmowali prednizon w dawce 20 mg/d, ilość osób z dodatnim wynikiem testów płatkowych na nikiel znacząco zmalała. Odczyny, które wystąpiły, były słabiej wyrażone, a u części pacjentów do wywołania reakcji było potrzebne większe stężenie substancji testowej [54]. Wee i wsp. opublikowali pracę dotyczącą wyników testów płatkowych u pacjentów poddanych różnym terapiom immunomodulującym (azatiopryna, cyklosporyna, infliksimab, adalimumab, etanercept, metotreksat, mykofenolan mofetylu i takrolimus) – u części pacjentów mimo stosowanego leczenia uzyskano dodatnie wyniki testów płatkowych [55]. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Wyprysku Kontaktowego (ESCD) dopuszczają wykonywanie NTP u pacjentów na leczeniu immunosupresyjnym z podejrzeniem alergicznego wyprysku kontaktowego podkreślając jednocześnie, że przy interpretacji wyników należy pamiętać, że reaktywność skóry może być zmniejszona, w związku z czym jest większe ryzyko wyników fałszywie ujemnych [13]. Przyjmowanie leków przeciwhistaminowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz kromoglikanu sodowego nie wpływa na wynik NTP. W trakcie diagnostyki alergologicznej można kontynuować leczenie miejscowymi kortykosteroidami pod warunkiem, że leki te są stosowane poza obszarem skóry, na który założono testy płatkowe [13].

Kolejnym krokiem po odczytaniu wyników NTP jest ocena ich istotności klinicznej czyli próba odpowiedzi na pytanie czy ekspozycja na dany hapten faktycznie wyjaśnia aktualne zmiany skórne pacjenta. Ocena ta często jest trudna i wymaga ścisłej współpracy z pacjentem. Użytecznym narzędziem ułatwiającym ocenę istotności klinicznej jest skala CODEX przedstawiona w tabeli nr 4 [44].

Inną metodą diagnostyczną alergicznego kontaktowego zapalenia skóry jest test powtarzanej otwartej aplikacji (ROAT – repeated open application test) opracowany przez Hannuksela i

Salo [56]. Imituje on realne warunki codziennego narażenia na dany hapten i jest zazwyczaj stosowany w odniesieniu do kosmetyków lub leków miejscowych. Testowaną substancję aplikuje się dwa razy dziennie w wybranej okolicy ciała (najczęściej zgięciowa powierzchnia przedramienia w pobliżu dołu łokciowego) przez okres 2-4 tygodni i obserwuje wystąpienie ewentualnej reakcji skórnej. Metoda jest czasochłonna i wymaga dużej systematyczności ze strony pacjenta. Powinna być brana pod uwagę zwłaszcza w przypadkach gdy wywiad wskazuje na daną substancję, a wyniki testów płatkowych są ujemne [13,41].

Tabela 4. System klasyfikacji istotności klinicznej dodatnich wyników naskórkowych testów płatkowych CODEX.

<i>Symbol</i>	<i>Znaczenie</i>
C <i>(current)</i>	Odczyn istotny dla obecnej choroby: chory miał styczność z haptentem w przebiegu obecnego epizodu choroby i stan skóry uległ poprawie po ustaniu ekspozycji
O <i>(old)</i>	Odczyn istotny w przeszłości: kontakt z haptentem prowokował w przeszłości epizody zapalenia skóry, jednak przed obecnym epizodem wyprysku nie było narażenia lub obecnie haptent ten jest tolerowany
D <i>(don't know)</i>	Istotność trudna do określenia: nie można ustalić czy dochodziło do narażenia obecnie lub w przeszłości ani czy powodowało ono rozwój objawów chorobowych
E <i>(exposed)</i>	W przeszłości dochodziło do kontaktu z danym haptentem jednak nigdy nie powodowało ono objawów chorobowych
X <i>(cross-reaction)</i>	Wynik dodatni na skutek reakcji krzyżowej z innym (istotnym klinicznie) haptentem

Kolejną przydatną metodą diagnostyczną w przypadku podejrzenia alergii kontaktowej na konkretne preparaty stosowane przez pacjenta są testy półotwarte zaproponowane przez Ann Gossens [57]. Badanie polega na aplikacji gotowego preparatu przyniesionego przez pacjenta na obszar skóry o wymiarach 1x1 cm i pozostawieniu go do wyschnięcia. Po ok. 20 minutach sprawdza się czy nie doszło do ewentualnej reakcji natychmiastowej takiej jak np. pokrzywka kontaktowa, a następnie zakleja się badany obszar skóry półprzepuszczalnym opatrunkiem. Dalsze postępowanie jest takie jak w tradycyjnych testach płatkowych – plaster zdejmuje się po 2 dniach, a odczyt testu wykonuje się w drugim, trzecim (lub czwartym) oraz siódmym dniu od założenia [13,41].

W przypadku substancji rozpuszczalnych w wodzie lub rozpuszczalnikach organicznych można wykonać test otwarty. Testowany preparat nakłada się na skórę i pozostawia do wyschnięcia. Nie zakłada się plastra okluzyjnego. Pierwszy odczyt, mający na celu identyfikację reakcji natychmiastowej, wykonuje się po 30-60 minutach. Drugi odczyt powinien być wykonany po 3-4 dniach [13].

Należy podkreślić, że testy ROAT, półotwarte i otwarte są metodami, które nie zostały poddane odpowiedniej walidacji i standaryzacji, a ich wykonywanie zalecane jest jedynie klinicytom mającym duże doświadczenie w diagnostyce alergologicznej [13,41].

Przy podejrzeniu fotoalergicznego kontaktowego zapalenia skóry wykonuje się modyfikację standardowych testów płatkowych – zakłada się 2 identyczne zestawy haptenu na 24 lub 48 godzin. Po zdjęciu testów płatkowych jeden obszar testowy zakrywa się, a drugi naświetla się promieniami UV (zwykle UVA 5 J/cm²). Odczyt testów powinien być wykonany przed napromienianiem, tuż po napromienianiu oraz co najmniej 2 dni po napromienianiu. Ujemny wynik testów płatkowych w okolicy zakrytej, przy dodatnim wyniku testów w okolicy poddanej naświetlaniu, potwierdza reakcję fotoalergiczną [13,41].

1.2.5.1. Hapteny wchodzące w skład Polskiej Serii Podstawowej w latach 2014-2019

1) *Chrom*

Od momentu wprowadzenia w Polsce testów płatkowych w latach 60. XX wieku aż do lat 90. chrom zajmował pierwsze miejsce w klasyfikacji najczęściej uczulających substancji. Alergia kontaktowa dotyczyła częściej mężczyzn i w dużej mierze miała charakter zawodowy. Chrom jako główny alergen cementu stanowił częstą przyczynę alergicznego wyprysku kontaktowego u pracowników budowlanych [58]. Pewną osobliwością obserwowaną jedynie w Polsce oraz kilku innych krajach było względnie częste występowanie alergii niezawodowej na chrom używany do garbowania skóry. Obraz kliniczny przybierał zazwyczaj postać wyprysku obuwiowego z charakterystycznym zajęciem grzbietów stóp [59]. Wprowadzenie przepisów ograniczających dopuszczalną zawartość chromu sześciowartościowego, który ma największy potencjał uczulający, w wielu produktach m.in. w cemencie i wyrobach skórzanych, przyczyniło się do znacznego spadku częstości występowania alergii kontaktowej na ten metal [60].

2) *Parafenylenodiamina (PPD)*

Parafenylenodiamina (tzw. sztuczna henna) to amina aromatyczna, która ulegając utlenieniu nabiera barwy czerwonej, brązowej lub czarnej. Jest stosowana jako barwnik przede wszystkim w trwałych farbach do włosów i w tymczasowych tatuażach, rzadziej do farbowania skór i wyrobów tekstylnych [61]. Jest silnym alergenem kontaktowym, a pierwsze przypadki alergicznego kontaktowego zapalenia skóry na zawierające ją farby do włosów opisano już pod koniec XIX wieku [61]. Zgodnie z dyrektywą Unii Europejskiej (UE) parafenylenodiamina jest dopuszczona do stosowania w farbach do włosów w stężeniu nieprzekraczającym 6% [61]. Producenci wielu farb do włosów zalecają swoim klientom wykonanie testu otwartego polegającego na nałożeniu niewielkiej ilości farby na skórę w okolicy zausznej i obserwacji ewentualnej reakcji skórnej po 48 godzinach [62]. U pacjentów z wywiadem nasilonej reakcji alergicznej po zastosowaniu farby do włosów lub tymczasowego tatuażu zaleca się wykonanie testów płatkowych z niższym stężeniem substancji lub skrócenie czasu ekspozycji [62]. Osoby uczulone na parafenylenodiaminę mogą reagować krzyżowo na inne związki chemiczne zawierające grupę aminową w pozycji para pierścienia benzenu [62]. Alergia kontaktowa na ten barwnik jest chorobą zawodową fryzjerów. Co ciekawe, niektóre badania wykazały, że wiele powszechnie stosowanych rękawiczek jest przepuszczalnych dla parafenylenodiaminy i nie zabezpiecza przed rozwojem alergii kontaktowej na tę substancję [63].

3) *Mieszanka tiuramów*

Tiuramy to składniki gumy stosowane jako przyspieszacze wulkanizacji. Zestaw testowy zawiera mieszaninę dwusiarczku dipentametylotiuramu, dwusiarczku tetraetylotiuramu, dwusiarczku tetrametylotiuramu oraz siarczku tetrametylotiuramu w równych częściach [42]. Poza wyrobami gumowymi, tiuramy są również stosowane w rolnictwie, gdzie wykorzystuje

się ich właściwości fungostatyczne [64]. Ponadto disulfiram (dwusiarczek tetraetylotiuramu) jest używany w medycynie w leczeniu uzależnienia od alkoholu [65].

4) Neomycyna

Neomycyna to antybiotyk należący do grupy aminoglikozydów. Podana doustnie prawie nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Wskazania do jej podawania doustnego to wyjąłwanie przewodu pokarmowego przed zabiegami chirurgicznymi w obrębie jelit oraz encefalopatia wątrobowa. Jest również stosowana w okulistyce i dermatologii w leczeniu miejscowym zakażeń skóry i oczu. Częstość występowania uczulenia kontaktowego na neomycynę w Europie oscyluje w granicach 1-2% populacji. W Ameryce Północnej raportowano znacznie wyższy wskaźnik (rzędu 7-13%), ale ostatnie badania pokazują, że w związku z ograniczeniem dostępności neomycyny jako leku bez recepty wskaźnik ten znacznie spadł i wyrównał się z wartościami obserwowanymi w Europie [66]. Wysoki odsetek osób uczulonych kontaktowo na neomycynę odnotowuje się w grupie pacjentów z owrzodzeniami podudzi [67].

5) Kobalt

Kobalt występuje głównie w stopach metali oraz farbach. Niegdyś uważano, że alergia na kobalt zawsze współwystępuje z alergią na nikiel lub chrom. Obecnie wiadomo, że może również występować niezależnie [60,68]. Podobnie jak nikiel i chrom, kobalt może wywołać objawy alergiczne u pacjentów po wszczepieniu różnego rodzaju implantów chirurgicznych [69]. W literaturze opisano także przypadki wystąpienia alergicznego wyprysku kontaktowego na kobalt uwalniany z wyrobów skórzanych [70,71].

6) Benzokaina

Benzokaina to lek miejscowo znieczulający stosowany w tabletkach na ból gardła, płynach do jamy ustnej, czopkach, żelach, pudrach i zawiesinach [42] oraz prezerwatywach opóźniających wytrysk [72]. Częstość alergii kontaktowej na benzokainę jest szacowana na 1,0-1,3% osób zakwalifikowanych do testów płatkowych [42,73], ale w niektórych grupach może być większa np. u pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi [74]. W 2019 r. miejsce benzokainy w PSP oraz ESP zajęła mieszanina kain, zawierająca benzokainę (anestezynę), tetrakainę (ametokainę) i dibukainę (cynchokainę), którą cechuje większa czułość diagnostyczna [43,44,75,76,77].

7) Nikiel

W krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych Ameryki już od momentu wprowadzenia testów płatkowych nikiel plasował się na pierwszym miejscu wśród najczęstszych alergenów kontaktowych. W Polsce metal ten wysunął się na prowadzenie dopiero w latach 90. XX wieku, kiedy to odnotowano znaczący spadek częstości alergii kontaktowej na chrom [58]. Unia Europejska, a także wiele innych krajów wprowadziły normy ograniczające dopuszczalne uwalnianie niklu z przedmiotów mających bliski kontakt z ciałem człowieka, co przyczyniło się w pewnym stopniu do zmniejszenia liczby chorych z alergią kontaktową na ten metal, jednak odsetek osób uczulonych nadal pozostaje wysoki [60,78]. Od dawna zastanawiano się czy kolczykowanie ma wpływ na częstość uczulenia na nikiel. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Warshaw i wsp. na prawie 18 tysiącach pacjentów wykazano, że alergia na nikiel jest znacząco statystycznie częstsza u osób z przekłutymi uszami i/lub innymi częściami ciała. Częstość uczulenia na nikiel korelowała z liczbą kolczyków [79]. W praktyce unikanie niklu jest bardzo trudne, ponieważ jest on zawarty w wielu przedmiotach metalowych i stalowych takich jak guziki, suwaki, monety, klucze, biżuteria, instrumenty muzyczne, implanty chirurgiczne i protezy, naczynia

kuchenne, sprzęty elektroniczne, oprawki okularów, narzędzia itd. [42]. Badania wykazały, że spożycie niklu wraz z pokarmem może u niektórych osób wywołać systemową reaktywację alergicznego wyprysku kontaktowego. Zawartość niklu w pożywieniu zależy od wielu czynników, między innymi od jego stężenia w glebie i wodzie. Te same warzywa pochodzące z różnych upraw mogą się znacząco różnić zawartością niklu. Ponadto stężenie tego metalu wzrasta w produktach poddanych obróbce cieplnej. Z tego powodu wprowadzenie rygorystycznej diety bezniklowej jest praktycznie niemożliwe. Badania wskazują natomiast, że dieta z eliminacją produktów o znanej wysokiej zawartości niklu, takich jak orzechy, nasiona strączkowe, czekolada czy zboża, może przynieść zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego wyprysku kontaktowego w tej grupie pacjentów [80, 81].

8) Kalafonia

Kalafonia to miękka żywica uzyskiwana jako pozostałość po oddestylowaniu terpentyny z żywicy drzew iglastych. Jest łatwopalna i ma charakterystyczną woń. Jest używana m. in. do produkcji kosmetyków, leków miejscowych, mas do wykonania wycisków protetycznych zębów, tuszów, lakierów, wosków, chłodziw, do smarowania smyczków instrumentów muzycznych i jako topnik do lutowania [42].

9) Mieszanka parabenów

Mieszanka parabenów zawiera w równych częściach metyloparaben, etyloparaben, propyloparaben i butyloparaben [42]. Dzięki swojemu działaniu przeciwbakteryjnemu i przeciwgrzybicznemu parabeny są powszechnie wykorzystywane jako środki konserwujące w kosmetykach, lekach do stosowania miejscowego i żywności [82]. Zazwyczaj używa się mieszanin kilku parabenów, aby uzyskać maksymalną efektywność przy możliwie niskim stężeniu substancji [82,83]. Uważa się, że mają stosunkowo słabe działanie drażniące i alergizujące [84]. Złą sławę zyskały kiedy odkryto ich zdolność wiązania z receptorami estrogenowymi i działanie agonistyczne wobec tych receptorów. Obawy budził ich potencjalny negatywny wpływ na płodność mężczyzn, rozwój pładów męskich, a także związek z rakiem piersi [85,86,87]. Badania wykazały jednak, że siła działania parabenów jest od tysiąca do nawet miliona razy mniejsza niż naturalnego estrogenu 17 β -estradiolu [88]. Biorąc pod uwagę ilości, na jakie człowiek jest ekspozycjonowany, wydaje się nieprawdopodobnym, aby parabeny mogły być odpowiedzialne za w/w choroby [88,89]. Według raportu Komitetu Naukowego ds. Bezpieczeństwa Konsumentów (Scientific Committee on Consumer Safety - SCCS) parabeny stosowane w dopuszczalnych stężeniach są bezpieczne i nie wykazują działania toksycznego, kancerogennego ani teratogennego [90]. Ciekawym, w kontekście alergii kontaktowej, zjawiskiem dotyczącym parabenów jest tzw. „paradoks parabenowy”. Polega on na tym, że pacjenci z objawami alergicznego kontaktowego zapalenia skóry wywołanego parabenami zawartymi w lekach miejscowych przeznaczonych do stosowania na chorą skórę, mogą dobrze tolerować parabeny zawarte w kosmetykach stosowane na skórę zdrową [82]. Większość parabenów może być stosowana w produktach kosmetycznych w stężeniach do 0,4% dla pojedynczego estru i 0,8% dla mieszaniny, za wyjątkiem butyloparabenu i propyloparabenu, wobec których wprowadzono dodatkowe ograniczenia [91].

10) N-fenilo-N-izopropyl-4-fenylendiamina (IPPD)

N-fenilo-N-izopropyl-4-fenylendiamina jest głównym przeciwutleniaczem gumy technicznej, tzw. czarnej [92]. Zapobiega pękaniu i niszczeniu się gum [42]. Głównym źródłem narażenia na IPPD są opony samochodowe, dętki, uszczelki, wężyki techniczne, gumowe przewody hamulcowe, pasy transmisyjne [92], a także wyroby obuwnicze i

akcesoria sportowe. W 2019 r. IPPD została przeniesiona z PSP do Polskiej Serii Rozszerzonej [44].

11) Alkohol lanoliny (alkohol wełny)

Lanolina jest woskiem zwierzęcym występującym w wydzielinie gruczołów łojowych i potowych owiec, otrzymywanym podczas czyszczenia wełny [42]. Pod względem chemicznym jest mieszaniną o zmiennym i złożonym składzie, w dużej mierze zależnym od procesów technologicznych jakim jest poddawana [93]. Od 1969 r. w Europejskiej Serii Podstawowej jako marker alergii kontaktowej na lanolinę jest używana 30% mieszanina alkoholi wełny rozpuszczona w podłożu wazelinowym, natomiast wiele nowszych publikacji sugeruje włączenie do diagnostyki także innych związków np. Amercholu L101 (substancji otrzymywanej w procesie hydrolizy lanoliny) [93,94,95]. Ze względu na swoje właściwości natłuszczające pochodne lanoliny są szeroko stosowane w kosmetykach oraz jako podłoża w lekach miejscowych [94]. Wokół tego czy alergia kontaktowa na lanolinę w ogóle jest istotnym klinicznie problemem narosło wiele kontrowersji po pracy opublikowanej w 1998 r. przez Kligmana o wiele mówiącym tytule „Mit alergii na lanolinę” [96]. Obecnie większość autorów przyjmuje, że problem alergii kontaktowej na lanolinę w populacji ogólnej jest niewielki, zaczyna natomiast nabierać znaczenia w populacji chorych z przewlekłymi dermatozami zapalnymi [93]. Część badaczy opisuje statystycznie częstsze występowanie alergii kontaktowej na lanolinę w grupie chorych z atopowym zapaleniem skóry [94,97,98], aczkolwiek inne badania tego nie potwierdzają [99,100]. Bardziej jednoznaczne są dane dotyczące zwiększonej częstości występowania alergii kontaktowej na lanolinę w grupie chorych z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi – wynosi ona wg różnych badań 14,0-29,6% [101,102,103]. Powyższe zjawisko jest zgodne z przedstawioną w 1986 r. przez Wolfa koncepcją „paradoksu lanolinowego”. Polega on na tym, że pacjenci z przewlekłymi dermatozami zapalnymi mogą mieć objawy alergicznego kontaktowego zapalenia skóry po zastosowaniu leków miejscowych zawierających lanolinę na skórę chorą, a jednocześnie dobrze tolerować kosmetyki z lanoliną aplikowane na skórę zdrową [93,104].

12) Mieszanka merkaptanów

Mieszanka merkaptanów zawiera w równych częściach morfolinylomerkaptobenzotiazol, merkaptobenzotiazol, disiarczek dibenzotiazylu i cykloheksylobenzotiazylsulfenamid. Merkaptany są powszechnie stosowane w przemyśle do produkcji różnego rodzaju wyrobów gumowych [42]. W 2019 r. mieszanka merkaptanów została przeniesiona z PSP do Polskiej Serii Rozszerzonej [44].

13) Żywica epoksydowa, bisfenol A

Żywica epoksydowa to syntetyczny produkt polimerowy. Jest stosowana m. in. w przemyśle budowlanym, elektronicznym, metalowym, motoryzacyjnym i chemicznym [105]. Wśród chorych z objawami alergii kontaktowej na epoksydy dominuje uczulenie zawodowe [58,105]. Problem ten był istotny w połowie XX wieku, natomiast wraz z postępowaniem automatyzacji i komputeryzacji przemysłu częstość alergii kontaktowej na epoksydy znacząco spadła [58].

14) Żywica *Myroxylon pereirae* (balsam peruwiański)

Balsam peruwiański to naturalna żywica woniawca balsamowego, drzewa rosnącego głównie w Ameryce Środkowej. Zawiera m. in. estry kwasu cynamonowego, benzoesowego, waniliny i styracyny [42]. Dzięki swoim właściwościom antyseptycznym i przeciwzapalnym jest wykorzystywany w recepturze aptecznej. Przyjemna woń sprawia, że znajduje zastosowanie także jako surowiec perfumeryjny, a także dodatek smakowy do pożywienia [42]. Badania

wskazują, że jego spożycie wraz z pokarmem może u osób uczulonych wywołać systemową reaktywację alergicznego wyprysku kontaktowego [106,107].

15) Żywica 4-tert-butyloformaldehydowa

Żywica 4-tert-butyloformaldehydowa znajduje zastosowanie głównie do produkcji klejów [42], ale można ją znaleźć także np. w elektrodach do elektrokardiografii [108] czy taśmach kinezyjologicznych [109]. W 2019 r. hapten ten został przeniesiony z PSP do Polskiej Serii Rozszerzonej [44].

16) 2-Merkaptobenzotiazol

Merkaptobenzotiazol to kolejny akcelerator i utwardzacz gumy, ponadto znajduje zastosowanie jako substancja grzybobójcza, składnik odczynników fotograficznych oraz inhibitor korozji w chłodziwach i płynach przeciw zamarzaniu [42].

17) Mieszanka zapachowa I

Mieszanka zapachowa I zawiera w równych częściach absolut mchu dębowego, aldehyd amylocynamonowy, aldehyd cynamonowy, alkohol cynamonowy, eugenol, geraniol, hydroksycytronellal i izoeugenol, każdy w stężeniu 1%. Ze względu na przyjemną woń substancje te są szeroko stosowane w przemyśle perfumeryjnym, a część także w spożywczym [42].

18) Mieszanka seskwiterpenów laktonowych

Mieszanka seskwiterpenów laktonowych zawiera w równych częściach alantolakton, kostunolid i lakton dehydrokostusowy. Są to substancje pochodzenia roślinnego zawarte w wielu gatunkach roślin, m.in. z rodziny astrowatych (*Compositae*). Znajdują zastosowanie w przemyśle kosmetycznym i zielarskim [42]. W 2019 r. mieszanka seskwiterpenów laktonowych została przeniesiona z PSP do Polskiej Serii Rozszerzonej [44].

19) Quaternium 15

Quaternium 15 to substancja stopniowo uwalniająca formaldehyd stosowana jako konserwant [110]. Osoby uczulone na formaldehyd mogą reagować jednocześnie na Quaternium 15 i odwrotnie, ale reakcja ta zachodzi stosunkowo rzadko [111,112].

20) Primina

Primina to hapten zawarty w pierwiosnku kubkowatym (*Primula obconica*) [42]. Alergię kontaktową na tę substancję obserwowano tradycyjnie w północnej Europie u starszych kobiet zajmujących się w wolnym czasie ogrodnictwem [113]. W 2000 r. dzięki osiągnięciom inżynierii genetycznej, do obrotu wprowadzono gatunki *P. obconica* wolne od priminy. W badaniu przeprowadzonym w Kopenhadze na prawie 14 tysiącach pacjentów, którzy mieli przeprowadzone testy płatkowe w latach 1985-2004, stwierdzono, że częstość występowania alergii na priminę istotnie statystycznie spadła, osiągając w latach 2000-2004 zaledwie 0,5% [113]. W związku ze stosunkowo niską częstością występowania alergii na priminę, w 2019 r. została ona usunięta z PSP oraz ESP [43,44].

21) Budezonid

Budezonid to glikokortykosteroid stosowany w leczeniu miejscowym astmy (w postaci wziewnej), alergicznego nieżyty nosa (w formie aerozolu) oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (w postaci pianki doodbytniczej). Jest uznawany za dobry marker alergii na kortykosteroidy z grupy strukturalnej B takie jak m.in. triamcynolon, acetonid triamcynolonu, acetonid fluocinolonu czy dezonid [114]. Ponadto u wielu chorych daje odczyny krzyżowe na

inne sterydy [115]. Do czynników ryzyka wystąpienia alergii kontaktowej na sterydy należą przewlekłe dermatozy zapalne, długi czas trwania choroby, częste stosowanie miejscowych sterydów oraz jednoczesna alergia kontaktowa na inne hapteny [116].

22) 21-Piwalan tiksokortolu

Piwalan tiksokortolu to drugi, obok budezonidu, miejscowy steryd wchodzący w skład w Polskiej Serii Podstawowej. Jego struktura chemiczna jest bardzo podobna do hydrokortyzonu i służy on jako marker alergii kontaktowej na sterydy z grupy A (m.in. hydrokortyzon, octan metyloprednizolonu, prednizolon, prednizon) [114].

23) Metylodibromoglutaronitryl (MDBGN)

Został wprowadzony na rynek w latach 80. XX wieku jako alternatywa dla konserwantów o wysokim potencjale uczulającym [83,117]. Szybko okazało się jednak, że jest on stosunkowo silnym alergenem kontaktowym [61]. Obecnie w UE jest całkowicie zakazany w produktach kosmetycznych, natomiast nadal używa się go do produkcji artykułów przemysłowych takich jak farby, kleje, detergenty itp. [83].

24) Mieszanka zapachowa II

Mieszanka zapachowa II zawiera 6 substancji: Lyral (2,5%), aldehyd heksylocynamonowy (5%), cytral (1%), cytronelol (0,5%), farnesol (2,5%), kumarynę (2,5%) [42]. Jest w Europejskiej Serii Podstawowej stosunkowo od niedawna, bo od 2008 r. [118].

25) Lyral

Lyral (hydroksyizoheksylo 3-cyklohekseno-2,4-dimetylo-1-karboksyaldehyd, HICC) to substancja zapachowa o łagodnym, kwiatowym zapachu. Jest jednym ze składników mieszanki zapachowej II, ale tam występuje w dwukrotnie niższym stężeniu [42].

26) Chlorek palladu

Pallad to metal, który często daje reakcje krzyżowe z niklem. Badania wskazują, że odsetek osób z alergią kontaktową na pallad, bez jednoczesnej alergii kontaktowej na nikiel, wzrasta [119]. Obecnie najczęściej opisywanymi przypadkami alergii kontaktowej na pallad są zmiany w jamie ustnej wywołane protezami i implantami stomatologicznymi [119].

27) Propolis

Propolis (kit pszczeli) to substancja zbierana przez pszczoły z żywicy drzew służąca im do budowy i naprawy ula. Pod względem chemicznym jego skład jest bardzo zróżnicowany i zależy m.in. od roślinności danego obszaru geograficznego, pory roku czy rasy pszczół. Dzięki swoim właściwościom przeciwdrobnoustrojowym i przeciwzapalnym jest od wieków stosowany w medycynie naturalnej. Do tej pory w propolisie zidentyfikowano ponad 26 substancji o znanym potencjale uczulającym, z których za najważniejsze uznaje się estry kwasu kawowego i cynamonowego [120]. Propolis może dawać reakcje krzyżowe z balsamem peruwiańskim, kalafonią i substancjami zapachowymi [120,121]. Jest alergenem zawodowym pszczelarzy [120].

28) Metyloizotiazolinon (MI)

Izotiazolinony to heterocykliczne związki organiczne o aktywności przeciwdrobnoustrojowej stosowane jako konserwanty zarówno w wyrobach kosmetycznych jak i przemysłowych [83,122]. Sam metyloizotiazolinon ma słabsze właściwości konserwujące niż metylochloroizotiazolinon i aby był skuteczny musi być stosowany w wyższym stężeniu [122]. W krajach UE metyloizotiazolinon może być stosowany jedynie w kosmetykach

splukiwanych w maksymalnym stężeniu 0,0015% [123]. Uter i wsp. przeanalizowali źródła ekspozycji na MI u pacjentów z potwierdzoną alergią kontaktową na ten konserwant; były to najczęściej szampony, płyny do mycia naczyń, mydła w płynie i żele pod prysznic [124].

29) Formaldehyd

Formaldehyd, nazywany również aldehydem mrówkowym, jest od wielu dekad stosowany jako środek konserwujący w wyrobach kosmetycznych, przemysłowych i w produktach chemii gospodarczej. Ze względu na swój potencjał alergizujący oraz znane działanie kancerogenne jest wypierany przez inne konserwanty, m.in. substancje uwalniające formaldehyd takie jak Quaternium 15, Germall 115, Germall II czy Bronopol [83,111]. Dopuszczalne stężenie wolnego formaldehydu w produktach do higieny jamy ustnej nie może przekraczać 0,1%, a w pozostałych kosmetykach 0,2% [125].

30) Metyloizotiazolinon (MI) + Metylochloroizotiazolinon (MCI)

Mieszanina metylochloroizotiazolinonu i metyloizotiazolinonu w stosunku 3:1 została wprowadzona na rynek europejski jako konserwant pod koniec lat 70. XX wieku [83]. Najpopularniejsza nazwa handlowa to Kathon CG składający się z wyżej wymienionej mieszaniny i soli magnezu [122]. Badania na świnkach morskich potwierdziły wysoki potencjał uczulający MCI [126]. Na podstawie obecnie obowiązujących przepisów UE stosowanie mieszaniny MCI/MI jest dozwolone tylko i wyłącznie w kosmetykach splukiwanych w stężeniu nieprzekraczającym 0,0015% [127].

1.2.6. Diagnostyka różnicowa

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry może imitować wiele różnych dermatoz, a także nakładać się na nie.

1. W pierwszej kolejności choroba wymaga różnicowania z **wypryskiem kontaktowym z podrażnienia**. Badaniem rozstrzygającym są tutaj NTP.
2. **Atopowe zapalenie skóry (AZS)** może przybierać bardzo podobny obraz kliniczny co alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, a zmiany wypryskowe w obrębie rąk mogą być jedyną manifestacją AZS w wieku dorosłym. Za AZS przemawia występowanie zmian skórnych już od pierwszych miesięcy życia, dodatni wywiad w kierunku innych chorób z kręgu atopii (takich jak astma, alergiczny nieżyt nosa czy alergiczne zapalenie spojówek) oraz dodatni wywiad rodzinny.
3. **Łojotokowe zapalenie skóry** u noworodków i niemowląt jest jedną z najczęstszych chorób skóry i wykazuje tendencję do samoistnego ustępowania. Natomiast u dorosłych za rozpoznaniem łojotokowego zapalenia skóry przemawia zajęcie okolic łojotokowych takich jak skóra owłosiona głowy, brwi, fałdy nosowo-wargowe, okolica mostkowa i międzyłopatkowa.
4. W przypadku występowania zmian skórnych jedynie na rękach i stopach, alergiczny wyprysk kontaktowy wymaga różnicowania z **wypryskiem potnicowym**. Dla tego drugiego charakterystyczne jest występowanie dobrze napiętych pęcherzyków na dłoniach, podszewach, a także na bocznych powierzchniach drugiego i piątego palca.
5. Typowa **łuszczycyca plackowata** zazwyczaj nie sprawia trudności diagnostycznych, jednakże łuszczycyca ograniczona do dłoni i podeszew stóp czy fałdów skóry może przypominać alergiczny wyprysk kontaktowy. Za rozpoznaniem łuszczycy przemawia współwystępowanie zmian skórnych w typowych okolicach takich jak skóra owłosiona głowy, łokcie i kolana czy zmiany paznokciowe. W przypadkach wątpliwych badaniem rozstrzygającym jest obraz histopatologiczny.

6. Ogniska rumieniowo-złuszczające szerzące się obwodowo wymagają różnicowania z **grzybicą**, zanim jeszcze rozpocznie się leczenie miejscowymi kortykosteroidami. Rozstrzygające znaczenie ma wynik badania mikologicznego.
7. Zmiany wypryskowe na podudziach mogą być spowodowane **wypryskiem żyłakowatym**, który występuje zazwyczaj u osób w podeszłym wieku na tle przewlekłej niewydolności żyłnej, często z towarzyszącymi owrzodzeniami podudzi.
8. Zmiany skórne lokalizujące się w fałdach ciała lub w okolicy anogenitalnej są zazwyczaj mało charakterystyczne i w diagnostyce różnicowej należy pomyśleć o **wyprzeniach, łuszczycy odwróconej, grzybicy, łupieżu rumieniowym i pieluszkowym zapaleniu skóry**.
9. Zmiany o charakterze uogólnionego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, tak jak każda erythrodermia, wymagają wnikliwej diagnostyki. Często niezbędne jest pobranie wycinków do badania histopatologicznego [1,11,128].

1.2.7. Leczenie

Główną metodą leczenia alergicznego kontaktowego zapalenia skóry jest unikanie czynnika wywołującego. Wbrew pozorom w praktyce jest to bardzo trudne do wykonania, ponieważ wiele haptenu jest wszechobecnych i ich całkowita eliminacja z życia codziennego jest prawie niemożliwa. Brakuje również szczegółowych informacji dostarczanych przez producentów dotyczących składu surowcowego poszczególnych produktów lub wyrobów. W alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry typowe jest to, że po wyeliminowaniu czynnika sprawczego często potrzeba dni, a nawet tygodni, aby zaobserwować poprawę stanu miejscowego skóry.

Jako leczenie pierwszego rzutu alergicznego wyprysku kontaktowego stosuje się miejscowe leki przeciwzapalne (miejscowe glikokortykosteroidy oraz inhibitory kalcyneuryny) w skojarzeniu z emolientami. W ciężkich przypadkach, w których zmiany skórne są nasilone i rozległe, może być konieczne włączenie systemowych glikokortykosteroidów. Z uwagi na liczne działania niepożądane przewlekłej sterydoterapii zaleca się ograniczenie ich zastosowania do krótkich okresów – np. w ostrym alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry lub w zaostrzeniu przewlekłego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. W długotrwałym leczeniu chorych z ciężkim alergicznym wypryskiem kontaktowym zaleca się fototerapię lub leki immunosupresyjne takie jak metotreksat, cyklosporynę A lub azatioprynę [22]. Innym lekiem zarejestrowanym do leczenia przewlekłego wyprysku kontaktowego rąk opornego na leczenie miejscowe, jest alitretynoina. Substancja należy do retinoidów i podobnie jak inne leki z tej grupy jest teratogenna oraz wymaga okresowej kontroli morfologii, lipidogramu, transaminaz i poziomu hormonu tyreotropowego [129]. W Polsce jest niedostępna.

1.3. Składniki kosmetyków a kontaktowe zapalenie skóry

Zgodnie z definicją zawartą w obowiązującym w Polsce „Rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 dotyczącym produktów kosmetycznych” z dnia 30 listopada 2009 r. produkt kosmetyczny oznacza każdą substancję lub mieszaninę przeznaczoną do kontaktu z zewnętrznymi częściami ciała ludzkiego (naskórkiem, owłosieniem, paznokciami, wargami oraz zewnętrznymi narządami płciowymi) lub z zębami oraz błonami śluzowymi jamy ustnej, którego wyłącznym lub głównym celem jest utrzymywanie ich w czystości, perfumowanie, zmiana ich wyglądu, ochrona, utrzymywanie w dobrej kondycji lub korygowanie zapachu ciała. Rozporządzenie to określa m.in. zasady wytwarzania, oznakowania, kontroli i bezpieczeństwa kosmetyków. Załączniki do dokumentu

zawierają wykaz barwników i substancji konserwujących dozwolonych w produktach kosmetycznych, wykaz substancji zakazanych oraz dopuszczonych wyłącznie z zastrzeżeniem określonych ograniczeń (takich jak np. stężenie czy rodzaj kosmetyku). Celem aktów prawnych regulujących przemysł kosmetyczny jest zapewnienie bezpieczeństwa użytkowników [125].

Codziennie każdy z nas jest wielokrotnie ekspozycyjnie na działanie kosmetyków, przy czym u kobiet ekspozycja ta jest większa niż u mężczyzn. Przykładowo, w badaniach przeprowadzonych wśród mieszkanki Stanów Zjednoczonych w wieku 19-65 lat przynajmniej się do regularnego stosowania kosmetyków wykazano, że kobieta zużywa dziennie średnio 2,05 g kremu do twarzy, 8,7 g balsamu do ciała, 12,8 g szamponu i 14,5 g żelu do mycia ciała [130,131]. Z kolei przeciętna Japonka mieszkająca na przedmieściach Tokio aplikuje na siebie codziennie 128 mg podkładu, 12 mg tuszu do rzęs, 22 mg błyszczycy do ust, a następnie 1,73 g produktu do zmywania makijażu [132].

Nie tylko kobiety dbające o swój wygląd są narażone na działanie substancji zawartych w kosmetykach. W publikacji z Wielkiej Brytanii poddano analizie ponad 400 produktów kosmetycznych dla dzieci i niemowląt dostępnych na rynku. Aż 88% z nich zawierało powszechne alergeny kontaktowe. Co ciekawe stwierdzono, że produkty oznaczone jako delikatne, organiczne lub bezzapachowe miały w swoim składzie więcej potencjalnych alergenów niż produkty bez takich oznaczeń [133]. Inne badania potwierdzają powszechne użycie substancji zapachowych będących potencjalnymi alergenami kontaktowymi w kosmetykach dla dzieci i niemowląt [134].

Zmiany skórne w przebiegu alergicznego kontaktowego zapalenia skóry mogą wystąpić w każdej okolicy ciała, jednakże niektóre lokalizacje, ze względu na specyfikę użycia kosmetyków, są szczególnie predysponowane. Przykładem jest twarz, na którą nakłada się największą ilość kosmetyków takich jak środki myjące, kremy, preparaty z filtrem przeciwsłonecznym, kosmetyki do makijażu, preparaty do demakijażu itd. Ze względu na cienką skórę powieki są miejscem szczególnie narażonym na wystąpienie objawów alergii kontaktowej. Czynnikiem sprawczym mogą być substancje zapachowe i konserwanty zawarte w kosmetykach nakładanych bezpośrednio w okolicy oka, ale także preparaty w aerozolu i alergeny powietrzno pochodne. Co ciekawe, dosyć częstym źródłem zmian wypryskowych na powiekach jest alergia na składniki lakieru do paznokci. Gruba skóra palców może początkowo nie wykazywać żadnych objawów, a pierwsze zmiany mogą pojawić się właśnie na powiekach [135]. Skóra owłosiona głowy jest ekspozycyjnie na działanie farb i preparatów do pielęgnacji włosów. W przypadku tych kosmetyków zmiany wypryskowe obserwuje się często na sąsiadującym obszarze twarzy i szyi, gdzie skóra jest delikatniejsza, a kosmetyki spływają tam podczas spłukiwania [135]. Zmiany o charakterze alergicznego wyprysku kontaktowego zlokalizowane na błonach śluzowych jamy ustnej mogą być wywołane przez dodatki zapachowe i smakowe zawarte w preparatach do higieny jamy ustnej [136,137]. Perfumy typowo wywołują zmiany skórne w miejscu aplikacji, czyli na szyi i w okolicy zausznej, ale na skutek rozpylania w powietrzu są często przyczyną także zmian na twarzy i powiekach [135]. Żele myjące, nasączone chusteczki do higieny intymnej oraz leki stosowane miejscowo mogą wywołać zmiany wypryskowe w okolicy anogenitalnej [138,139].

W wielośrodkowych badaniach przeprowadzonych przez Europejski System Monitorowania Alergii Kontaktowej (European Surveillance System on Contact Allergies – ESSCA) w latach 2013-2014 przy użyciu obowiązujących w danych krajach serii podstawowych wykazano, iż wśród 10 najczęstszych alergenów kontaktowych aż 7 to składniki kosmetyków. Najczęściej

uczulały konserwanty, substancje zapachowe i barwniki [140]. Pozostałe składniki kosmetyków, które często wywołują alergię to filtry przeciwsłoneczne, składniki lakierów do paznokci, podłoża oraz preparaty roślinne [135,141].

Z punktu widzenia alergii kontaktowej ważne znaczenie ma podział kosmetyków na spłukiwane (tzw. rinse-off) oraz niespłukiwane (tzw. leave-on). Produkt spłukiwany po zastosowaniu na skórę, włosy lub błony śluzowe jest usuwany (np. mydło, szampon). Natomiast kosmetyk niespłukiwany jest przeznaczony do długotrwałego kontaktu ze skórą, włosami lub błonami śluzowymi (np. krem). Znajduje to odzwierciedlenie w przepisach prawnych, bowiem niektóre substancje są dopuszczone do stosowania jedynie w kosmetykach spłukiwanych, lub też ich dozwolone stężenia w produktach spłukiwanych są wyższe niż w niespłukiwanych [125].

1.3.1. Konserwanty

Zgodnie z definicją substancje konserwujące to środki przeznaczone wyłącznie lub głównie do hamowania rozwoju drobnoustrojów w produkcie kosmetycznym [125]. Cechy idealnego konserwantu to szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego przy jednoczesnym braku zakłócania naturalnej flory bakteryjnej występującej na powierzchni skóry, wysoka aktywność już przy niskich stężeniach, stabilność w szerokim zakresie wartości pH i temperatur, bezbarwność, brak wyczuwalnego zapachu, niski potencjał drażniący i uczulający, brak interakcji z innymi składnikami kosmetyku [83,142].

Na przestrzeni lat na rynek zostały wprowadzane nowe konserwanty, co znalazło swoje odzwierciedlenie w częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne substancje [122]. W latach 50. i 60. XX wieku obserwowano wysoki wskaźnik alergii kontaktowej na formaldehyd [61]. Pod koniec lat 70. zaczęto powszechnie stosować biocydy zawierające mieszaninę metylochlooroizotiazolinonu i metyloizotiazolinonu (Kathon CG) w kosmetykach, produktach przemysłowych i chemii gospodarczej [122]. W latach 80. lekarze z wielu krajów alarmowali o „epidemii” alergii kontaktowej na ten konserwant [143,144,145,146], czego skutkiem było wprowadzenie w krajach Unii Europejskiej ograniczeń dotyczących zawartości tej mieszaniny w wyrobach przemysłowych i kosmetycznych [122,125]. Z kolei w latach 90. odnotowano gwałtowny wzrost częstości alergicznego kontaktowego zapalenia skóry spowodowanego metylo-dibromoglutaronitrylem, składnikiem biocydu o nazwie handlowej Eukstyl K 400 [147,148,149]. W odpowiedzi na to zjawisko Unia Europejska zakazała stosowania tego konserwantu w produktach kosmetycznych [83]. Z uwagi na to, że uznano, iż to metylochlooroizotiazolinon jest odpowiedzialny za wywołanie alergii kontaktowej na Kathon CG, a drugi składnik tej mieszaniny miałby mieć rzekomo niski potencjał uczulający, po 2000r. zezwolono na stosowanie metyloizotiazolinonu w produktach przemysłowych bez ograniczeń, a w 2005 r. w kosmetykach w stężeniu do 100 ppm [122]. Szybko zaowocowało to gwałtownym wzrostem pierwotnej alergii kontaktowej na metyloizotiazolinon [122,150,151,152]. W części publikacji zjawisko to nazwano drugą „epidemią” alergii kontaktowej na izotiazolinony. Ponadto, mimo iż w latach 1991-2003 obserwowano stabilizację częstości alergii na Kathon CG na poziomie 2,0-2,5% [149,153], a normy dotyczące stosowania tego konserwantu pozostają takie same od lat, równocześnie ze wzrostem częstości alergii kontaktowej na metylochlooroizotiazolinon obserwowano wzrost częstości alergii kontaktowej na Kathon CG [122,140,150,151]. Uważa się, że za przypadki współistnienia alergii kontaktowej na MI oraz MI/MCI odpowiada reakcja krzyżowa między MI a MCI, a nie zawartość samego MI w mieszaninie MI/MCI, ponieważ jest ona zbyt niska do wywołania odczynu dodatniego w testach płatkowych [122,152]. W odpowiedzi na

niepokojącą sytuację epidemiologiczną w 2017 r. Komisja UE wprowadziła rozporządzenie zabraniające zastosowania metyloizotiazolinonu w kosmetykach niespłukiwanych oraz ograniczające dopuszczalne stężenie tego konserwantu w kosmetykach spłukiwanych do 15 ppm [123]. W najnowszych publikacjach pojawiają się doniesienia o obserwowanym spadku częstości występowania alergii kontaktowej na MI [124,154]. Jak pokazuje historia, niekiedy dopiero zastosowanie pewnej substancji na szeroką skalę pozwala na rzeczywistą ocenę jej potencjału alergizującego. Stałe aktualizowanie danych dotyczących częstości występowania alergii kontaktowej ma istotne znaczenie dla zdrowia publicznego, ponieważ przyczynia się do wprowadzania regulacji prawnych ograniczających zastosowanie częstych alergenów kontaktowych w produktach kosmetycznych [83,122].

Schnuch i wsp. zwracają uwagę, że aby określić potencjał uczulający danej substancji należy wziąć pod uwagę nie tylko częstość występowania alergii kontaktowej na ten związek w populacji, ale także nasilenie ekspozycji środowiskowej. Autorzy przeanalizowali wyniki testów płatkowych oraz skład jakościowy kosmetyków pod kątem zawartości poszczególnych konserwantów. Na tej podstawie wykazali, że parabeny są związkami o niskim, MI o średnim, a mieszanina MI/MCI o wysokim potencjale uczulającym [155].

Aby ograniczyć użycie konserwantów w kosmetykach niektórzy producenci opracowują specjalne opakowania z zastawkami zapobiegającymi cofaniu się produktu i blokującymi dostęp powietrza. Innym rozwiązaniem jest stosowanie opakowań jednorazowych [83].

1.3.2. Substancje zapachowe

Substancje zapachowe są powszechnie dodawane do kosmetyków, wyrobów chemii gospodarczej, produktów przemysłowych, artykułów higienicznych i toaletowych, a także do żywności, napojów, gum do żucia i wyrobów tytoniowych [156]. Wiele z tych substancji ma znany potencjał uczulający. Pierwszymi markerami uczulenia na substancje zapachowe stosowanymi powszechnie w NTP były balsam peruwiański i kalafonia [157]. Następnie pod koniec lat 70. XX wieku do Serii Podstawowej wprowadzono opracowaną przez Larsena mieszanę zapachową I składającą się z 8 często uczulających związków [157,158]. Zgromadzenie kilku substancji w jednej mieszaninie miało ułatwić diagnostykę przesiewową. Duńscy badacze przeanalizowali wyniki testów płatkowych ponad 24 tysięcy pacjentów z lat 1986-2015 pod kątem zmieniających się trendów w częstości występowania alergii kontaktowej na mieszanę zapachową I. Mimo wprowadzenia w tym czasie na rynek wielu nowych substancji zapachowych, zaobserwowano istotny statystycznie wzrost częstości występowania dodatnich wyników testów płatkowych na mieszanę zapachową I w populacji kobiet (z 7,8% w pierwszej dekadzie do 9,4% w trzeciej dekadzie badania) [158]. Nowszymi markerami alergii kontaktowej na zapachy wprowadzonymi do Europejskiej Serii Podstawowej są mieszanina zapachowa II i Lyril [42].

W 1999 r. Komitet Naukowy ds. Bezpieczeństwa Konsumentów UE zidentyfikował 26 substancji zapachowych będących częstymi alergenami kontaktowymi, które zgodnie z przepisami od 2005 r. muszą być wyszczególnione na etykiecie produktów kosmetycznych, jeśli są w nich zawarte w stężeniu równym lub wyższym niż 0,001% dla produktów niespłukiwanych i równym lub wyższym od 0,01% dla produktów spłukiwanych [158,159]. W Londynie w latach 2015-2016 przeprowadzono badanie oceniające przydatność tradycyjnych markerów alergii kontaktowej na zapachy obecnych w Europejskiej Serii Podstawowej w diagnostyce uczulenia na 26 substancji zapachowych, których zawartość wymaga oznakowania na opakowaniu [159]. Pojedynczymi substancjami zapachowymi, które

najczęściej uczuwały były utlenowany linalol (7,4% badanych) , utlenowany limonen (4,3%) oraz *Evernia furfuracea* (2,1%). Żadna z tych trzech substancji nie znajduje się w składzie mieszanki zapachowej I ani II. Wśród 319 pacjentów, którzy mieli dodatni wynik z co najmniej jedną z 26 substancji zapachowych wymagających oznakowania, jedynie 40,8% miało jednocześnie dodatni wynik na jeden ze standardowych markerów alergii kontaktowej na zapachy używanych w ESP. Wysunięto wnioszek, że obecnie powszechnie stosowane markery alergii kontaktowej na substancje zapachowe nie są wystarczające [159].

W wielu publikacjach z ostatnich lat podkreśla się, że linalol i limonen to substancje zapachowe, które łatwo ulegają utlenieniu przy kontakcie z powietrzem, a formy wodoronadtlenków tych związków cechuje wysoki potencjał uczulający [160,161,162,163]. Badacze alarmują o wysokiej częstości występowania alergii kontaktowej na te związki, sięgającej nawet 11,7% badanych dla wodoronadtlenku linalolu i 9,4% dla wodoronadtlenku limonenu [160,161,162,163,164]. Szczególny niepokój dane te budzą w świetle pracy opublikowanej przez duńskich badaczy, którzy ocenili ekspozycję na substancje zapachowe zawarte w kosmetykach. Posłużyli się przy tym danymi zebranymi przy pomocy aplikacji na smartphony o nazwie Kemiluppen, która ma za zadanie ułatwiać konsumentom analizowanie składu poszczególnych kosmetyków. Najczęściej identyfikowanymi substancjami zapachowymi w kosmetykach perfumowanych były linalol (zawarty aż w 49,5% badanych kosmetyków) oraz limonen (48,5%). Większość kosmetyków zawierała jednocześnie kilka z listy 26 substancji wymagających oznakowania. Najwięcej substancji zapachowych zawierały wody perfumowane i toaletowe (średnio 6,8 substancji/produkt) i dezodoranty (średnio 5,4 substancji/produkt) [165]. Warto podkreślić, że producenci kosmetyków mają obowiązek wyszczególnienia na opakowaniu tylko substancji zapachowych z wyżej opisanej listy 26 substancji o ile ich stężenie przekracza przyjęte wartości. Produkty o niższym stężeniu w/w substancji lub zawierające inne substancje zapachowe opisuje się tylko ogólnym słowem „parfum”, „aroma” lub „fragrance” [165]. Biorąc pod uwagę wysoki potencjał uczulający, dużą ekspozycję środowiskową oraz obserwowany w wielu krajach wysoki odsetek osób uczulonych, część badaczy proponuje włączenie wodoronadtlenku limonenu oraz wodoronadtlenku linalolu do serii podstawowej [161,162,163,164]. W uaktualnieniu ESP z 2019 r. umieszczono te hapteny na liście substancji dodatkowych, których wykonanie ośrodki powinny rozważyć w zależności od sytuacji epidemiologicznej na danym obszarze [43]. Oba te hapteny znalazły miejsce w uaktualnionej wersji PSP [44].

1.4. Alergia kontaktowa u chorych na atopowe zapalenie skóry

AZS to choroba zapalna skóry, u której podłoża leżą mechanizmy genetyczne, immunologiczne oraz środowiskowe [166]. Objawia się występowaniem zmian o charakterze wypryskowym w typowej lokalizacji – u małych dzieci zazwyczaj na policzkach i wyprostnych powierzchniach kończyn, a u starszych dzieci i dorosłych przede wszystkim w zgięciach łokciowych i podkolanowych, na szyi i karku. Zmianom skórnym towarzyszy świąd, a choroba ma przewlekły i nawrotowy charakter. U pacjentów i bliskich członków rodziny często współwystępują inne choroby z kręgu atopii [167]. Kluczową rolę w patomechanizmie AZS odgrywa defekt bariery naskórkowej, który może prowadzić m.in. do zwiększenia przepuszczalności naskórka dla potencjalnych haptentów. Ponadto, chorzy z AZS są narażeni na przewlekłe stosowanie emolientów i leków miejscowych, co teoretycznie mogłoby się przyczyniać do zwiększonej częstości występowania alergii kontaktowej na miejscowe antybiotyki, kortykosteroidy czy konserwanty zawarte w kosmetykach natłuszczających. Z drugiej strony w AZS dochodzi do supresji odpowiedzi Th1-zależnej, co teoretycznie prowadzi do zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia alergicznego

kontaktowego zapalenia skóry. Dane z piśmiennictwa dotyczące częstości występowania alergii kontaktowej w tej grupie chorych są sprzeczne – w literaturze znaleźć można publikacje wskazujące zarówno na istotnie wyższy jak i istotnie niższy odsetek dodatnich wyników NTP w tej grupie chorych [168,169]. W 2019 r. Teo i wsp. opublikowali wyniki badań NTP przeprowadzonych na ponad 46 tysiącach pacjentów analizując je pod kątem różnic w występowaniu alergii kontaktowej u osób z rozpoznaniem AZS. Stwierdzono, że u osób z AZS statystycznie częściej występowała alergia kontaktowa na mieszaninę seskwiterpenów laktonowych, neomycynę, mieszanę zapachową I, piwalan tiksokortolu i lanolinę, natomiast rzadziej na nikiel, kobalt i priminę [170]. Uzyskane wyniki zdają się potwierdzać hipotezę, że przewlekła ekspozycja na miejscowe leki i emolienty może się przyczyniać do zwiększonego ryzyka rozwoju alergii kontaktowej na substancje zawarte w tych preparatach.

1.5. Alergia kontaktowa u chorych z owrzodzeniami podudzi

Owrzodzenia podudzi to trudno gojące się rany przewlekłe zlokalizowane na podudziach, dotyczące głównie osób w podeszłym wieku. W większości przypadków powstają na tle przewlekłej niewydolności żyłnej (ok. 70-80%), rzadziej na skutek niewydolności tętnic (ok. 10-15%) lub innych schorzeń takich jak np. cukrzyca [67]. Ze względu na to, że chorzy z owrzodzeniami podudzi są narażeni na częste stosowanie antyseptyków, leków miejscowych oraz emolientów bezpośrednio na owrzodzenia oraz na objętą przewlekłym procesem zapalnym otaczającą skórę, stanowią oni grupę podwyższonego ryzyka rozwoju alergii kontaktowej. Część autorów zwraca uwagę na wysoki odsetek dodatnich wyników NTP w tej grupie chorych, sięgający nawet 60-70% [67,101]. Z kolei według badań przeprowadzonych przez Erfurt-Berge i wsp. odsetek osób z alergią kontaktową wśród chorych z wypryskiem żylakowatym, przewlekłą niewydolnością żylną lub owrzodzeniami podudzi jest porównywalny jak u reszty populacji. Istotne różnice dotyczą natomiast spektrum najczęściej uczulających haptenu. Do najważniejszych alergenów kontaktowych w tej grupie chorych należą: balsam peruwiański, mieszanka zapachowa I i II, alkohol lanoliny, kalafonia [171].

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Jak wynika z danych literaturowych sytuacja epidemiologiczna w obszarze alergii kontaktowej dynamicznie się zmienia. Do nowych haptenów, które w ciągu ostatnich lat wywoływały „epidemie” alergii kontaktowej należą przede wszystkim konserwanty i substancje zapachowe, czyli środki wchodzące w skład kosmetyków, z którymi każdy z nas ma codziennie kontakt.

Cele pracy:

1. Ocena częstości występowania oraz nasilenia alergii kontaktowej na składniki kosmetyków u pacjentów z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry z uwzględnieniem poszczególnych haptenów.
2. Ocena związku występowania alergii kontaktowej na poszczególne składniki kosmetyków z wiekiem, płcią oraz lokalizacją zmian chorobowych.
3. Ocena trendów częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne konserwanty w latach 2014-2018.
4. Analiza częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej oraz zjawiska współuczulenia kontaktowego w grupie haptenów wchodzących w skład kosmetyków.
5. Analiza częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne składniki kosmetyków w grupie chorych z atopowym zapaleniem skóry oraz z owrzodzeniami podudzi.

3. MATERIAŁ

3.1. Kryteria włączenia i wyłączenia z grupy badanej

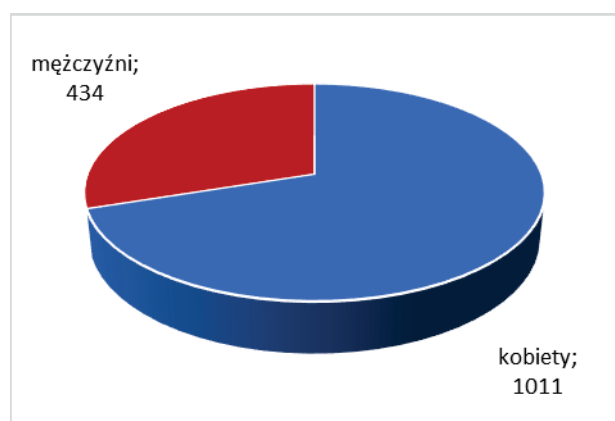
Badanie polegało na retrospektywnej analizie wyników naskórkowych testów płatkowych wszystkich pacjentów, którzy byli diagnozowani z powodu podejrzenia alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w Poradni Alergicznych Chorób Skóry przy Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego od momentu wprowadzenia obowiązującej w latach 2014-2019 wersji Polskiej Serii Podstawowej tj. od 24.03.2014 r. do 21.08.2018 r.

Z badania wyłączono pacjentów, którzy mieli wykonane NTP przy użyciu zestawów niestandardowych, chorych, którzy nie zgłosili się na odczyty wyników w wyznaczonym terminie oraz pacjentów, u których doszło do przedwczesnego odklejenia się całości lub części zestawów testowych.

3.2. Charakterystyka grupy badanej pod względem liczebności, płci i wieku

Badaną grupę stanowiło 1445 pacjentów, w tym 1011 płci żeńskiej (70,0%) oraz 434 płci męskiej (30,0%).

Rycina 1. Skład badanej grupy pod względem płci.



Średni wiek pacjentów w badanej grupie wynosił 42,3 (SD 19,6) lat. Najmłodszy pacjent miał rok, a najstarszy 91 lat. Wiek pacjentów nie pochodził z populacji o rozkładzie normalnym ($p=0,0001$).

Tabela 5. Charakterystyka badanej grupy pod względem wieku.

		Grupa (N=1445)
Wiek	śr. (SD)	42,3 (19,6)
	zakres	1,0-91,0
	mediana	42,0
	95%CI	[41,3;43,3]

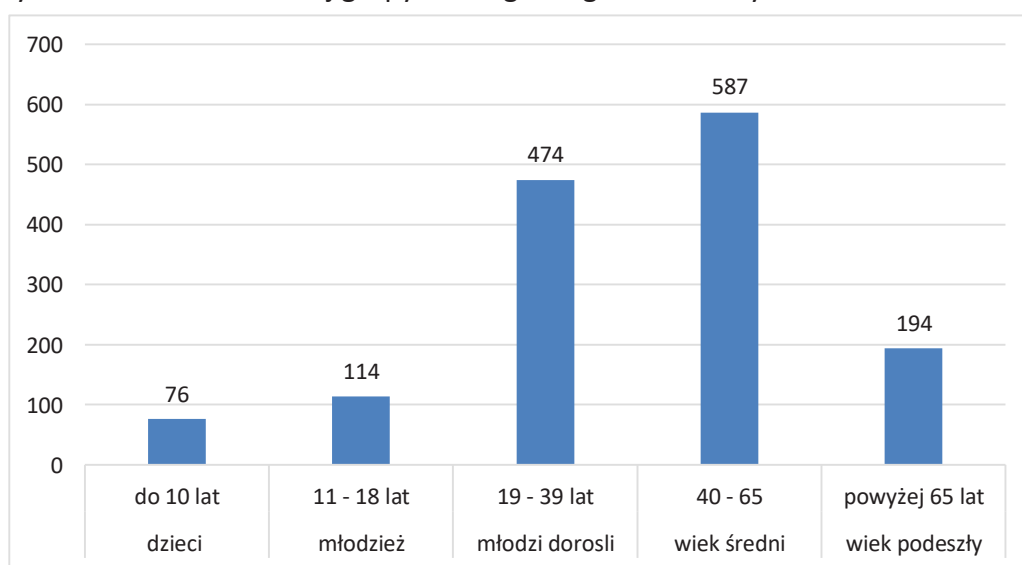
Średni wiek dziewczynek/kobiet wynosił 42,9 (SD 19,1) lat (zakres 3-87 lat), a chłopców/mężczyzn wynosił 40,9 (SD 20,6) lat (zakres 1-91 lat). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wieku względem płci ($p=0,0981$).

Do celów statystycznych pacjentów podzielono na następujące kategorie wiekowe:

- a) dzieci do 10 lat
- b) młodzież 11-18 lat
- c) młodzi dorośli 19-39 lat
- d) wiek średni 40-65 lat
- e) wiek podeszły powyżej 65 lat.

Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach wiekowych przedstawia rycina 2.

Rycina 2. Rozkład badanej grupy według kategorii wiekowych.



3.3. Charakterystyka grupy badanej pod względem wykonywanego zawodu

W badanej grupie u 110 pacjentów w historii choroby znaleziono zapis odnośnie wykonywanego zawodu – dane przedstawiono w tabeli nr 6. Najczęstszym zawodem w badanej grupie był robotnik-mechanik.

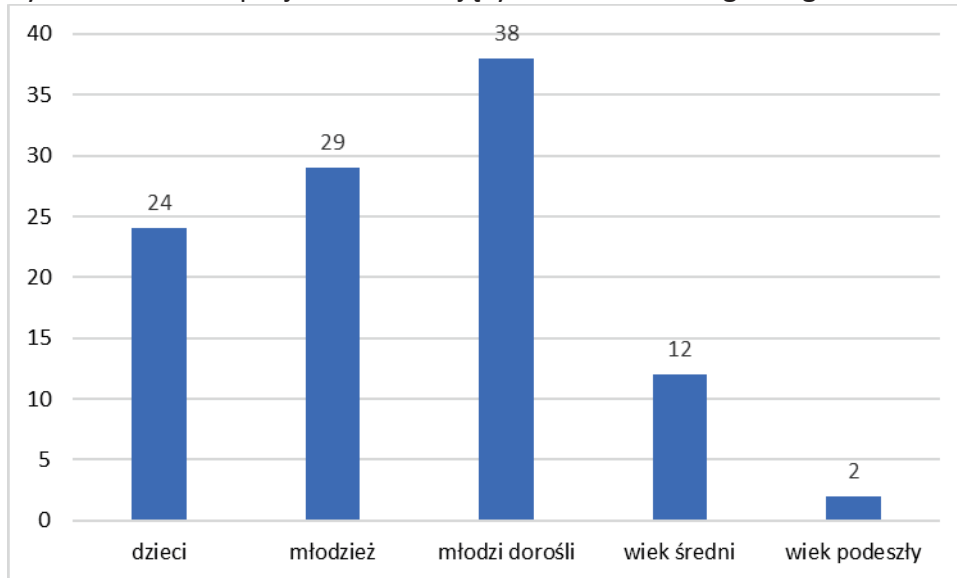
Tabela 6. Ilość przedstawicieli poszczególnych zawodów w badanej grupie.

Zawód	Ilość przedstawicieli
robotnik, mechanik	20
pielęgniarka	11
pracownik biurowy	7
sprzątaczk	6
kosmetyczka	6
lekarz	6
pracownik gastronomii	4
nauczyciel, wykładowca	4
fryzjer	3
laborant	3
pomoc stomatologiczna	2
stomatolog	2
kierowca	2
spawacz	2
stolarz	2
magazynier	2
konserwator zabytków	2
kurier	1
florysta	1
strażak	1
majsterkowicz	1
hodowca gołębi	1
opiekun do dzieci	1
elektryk	1
przedszkolanka	1
księgowa	1
student	1
krupier	1
emeryt	1
krawiec	1
rolnik	1
pracownik stacji benzynowej	1
piłkarz	1
higienistka	1
marynarz	1
jubiler	1
chemik	1
ogrodnik	1
masażysta	1
kamieniarz	1
celnik	1
pracownik socjalny	1
gospodyni domowa	1

3.4. Charakterystyka grupy pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry

W badanej grupie w historii choroby 105 pacjentów (7,3%) znaleziono informację o współwystępowaniu atopowego zapalenia skóry. W tej podgrupie przeważali pacjenci młodzi; średnia wieku to 21,4 lat, a mediana wieku 18 lat. Najmłodszy pacjent z AZS miał 3 lata, a najstarszy 70 lat. W skład podgrupy weszło 79 kobiet (75,2%) oraz 26 mężczyzn (24,8%).

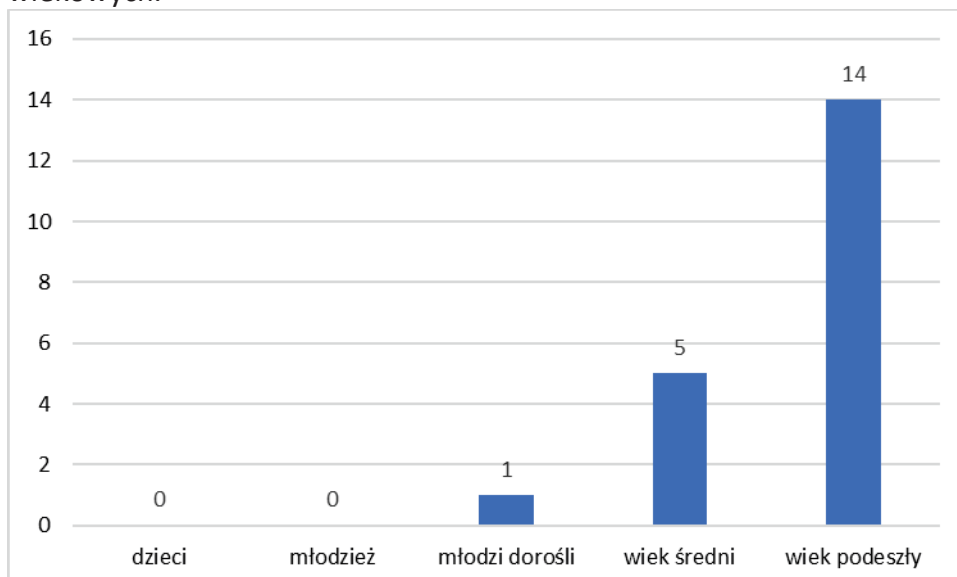
Rycina 3. Rozkład pacjentów chorujących na AZS według kategorii wiekowych.



3.5. Charakterystyka grupy pacjentów z owrzodzeniami podudzi

Informacja o współwystępowaniu owrzodzeń podudzi znajdowała się w historii choroby 20 osób spośród badanej grupy (1,4%). Wśród nich było 15 (75%) kobiet i 5 (25%) mężczyzn. Średnia wieku chorych wynosiła 69,4 lat, a mediana wieku 71,5 lat. Najmłodszy pacjent z owrzodzeniami podudzi miał 31 lat, a najstarszy 86 lat.

Rycina 4. Rozkład pacjentów chorujących na owrzodzenia podudzi według kategorii wiekowych.



4. METODY

U wszystkich badanych wykonano NTP. Do ich wykonania użyto zestawu substancji testowych Polska Seria Podstawowa obowiązującego w latach 2014-2019 firmy Chemotechnique Diagnostics składającego się z 30 haptenu. Listę haptenu wraz z odpowiednimi stężeniami i podłożami przedstawia tabela nr 1. Testy nakładano za pomocą systemu aplikacyjnego komór testowych Finn Chambers on Scanpor zamocowanych na hipoalergicznym plastrze. U każdego pacjenta nakładano 3 plastry, z czego każdy zawierał po 10 komór testowych. Komory miały kształt okrągły i średnicę 8 mm. Substancje testowe w formie roztworu wazelinowego były wprowadzane bezpośrednio do komory testowej, natomiast w przypadku substancji testowych w roztworze wodnym, do każdej komory wprowadzano odpowiedni krążek z papierowej bibułki dołączony do zestawu Finn Chambers. Substancje testowe były przechowywane w lodówce i wprowadzane do komór aplikacyjnych bezpośrednio przed nałożeniem na plecy pacjenta. Zgodnie z zaleceniami producenta Chemotechnique Diagnostics do każdej komory nałożono odpowiednią ilość badanego haptenu, która wynosiła ok. 20 µl roztworu wazelinowego lub 30 µl roztworu wodnego.

Naskórkowe testy płatkowe wykonano zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kontaktowego Zapalenia Skóry (ESCD). Testy nakładano na skórę pleców pacjenta, w okolicy międzyłopatkowej. Pacjentów informowano o zakazie moczenia pleców oraz wykonywania innych czynności, które mogłyby doprowadzić do odklejania się plastrów. Testy zdejmowano po 48 godzinach i dokonywano pierwszego odczytu. Drugi odczyt testów był wykonywany po upływie 72 godzin od momentu założenia plastrów. Nie wykonywano trzeciego odczytu.

W zależności od obecności zmian skórnych w miejscu kontaktu haptenu z powierzchnią skóry, wynik opisywano w następującej skali:

-	brak reakcji skórnej
0	odczyn wątpliwy (dyskretny rumień)
+	odczyn słabo dodatni (rumień, naciek, możliwa obecność grudek)
++	odczyn silnie dodatni (rumień, naciek, grudki, pęcherzyki)
+++	odczyn skrajnie dodatni (nasilony rumień, naciek, zlewne pęcherzyki)
IR	reakcja podrażnieniowa (inne zmiany skórne niecharakterystyczne dla wyprysku np. zmiany krwotoczne)

Powyższa interpretacja wyników jest zgodna z zaleceniami ICDRG zamieszczonymi w tabeli nr 2. Za dodatni wynik NTP uznano wystąpienie przynajmniej odczynu słabo dodatniego (+) w odczycie po 72 godzinach. Odczyny wątpliwe oraz odczyny podrażnieniowe uznano jako wynik ujemny.

W odniesieniu do pacjentów, którzy byli leczeni w Poradni Alergicznych Chorób Skóry oraz w Poradni Dermatologicznej przy Klinice Dermatologii Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku dokonano dodatkowo analizy historii choroby zbierając dane takie jak: lokalizacja zmian chorobowych, wykonywany zawód, współwystępowanie atopowego zapalenia skóry i owrzodzeń podudzi (w fazie aktywnej oraz w postaci blizn po wygojonych owrzodzeniach podudzi).



Rycina 5. Odczyt NTP po 48 godz. Wynik słabo dodatni na chlorek kobaltu (+) i skrajnie dodatni na siarczan niklu (+++).



Rycina 6. Zmiany zapalne i nasilona lichenifikacja skóry grzbietów rąk. W NTP alergia kontaktowa na nikiel (+++) i MI (++)

Do grona substancji wchodzących w skład Polskiej Serii Podstawowej, będących składnikami kosmetyków zaliczono:

- a) konserwanty:
 - mieszanę parabenów
 - Quaternium 15
 - metylobromoglutaronitryl
 - metyloizotiazolinon
 - formaldehyd
 - metyloizotiazolinon + metylochlooroizotiazolinon
- b) substancje zapachowe:
 - kalafonię
 - balsam peruwiański
 - mieszanę zapachową I
 - mieszanę zapachową II
 - Lyral
- c) barwniki:
 - parafenylenodiaminę
- d) substancje pochodzenia naturalnego:
 - alkohol lanoliny
 - mieszanę seskwiterpenów laktonowych
 - priminę
 - propolis.

W zakresie danych dotyczących umiejscowienia zmian chorobowych wyszczególniono 5 najczęściej spotykanych lokalizacji i podzielono je na odpowiednie kategorie:

- a) powieki
- b) twarz
- c) ręce

- d) szyja
- e) stopy.

Z uwagi na retrospektywny charakter niniejszej analizy i nieścisłość opisów w historii choroby dotyczących lokalizacji zmian chorobowych, pacjentów, których nie dało się jednoznacznie przyporządkować do jednej z wyżej wymienionych kategorii wyłączono z analizy pod względem umiejscowienia zmian chorobowych.

Metodologia statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2014). STATISTICA (data analysis software system) version 12.0. www.statsoft.com oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą liczebności oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Browna-Forsythe'a).

Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welch) lub test U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma grupami sprawdzono testem F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zastosowano testy post hoc (dla F test Tukeya, dla Kruskala-Wallisa test Dunna).

W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcoxon (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma w modelu zmiennych powiązanych sprawdzano analizą wariancji z powtarzanymi pomiarami lub testem Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).

Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochran, dokładny test Fishera).

W celu stwierdzenia powiązania, siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0,05$.

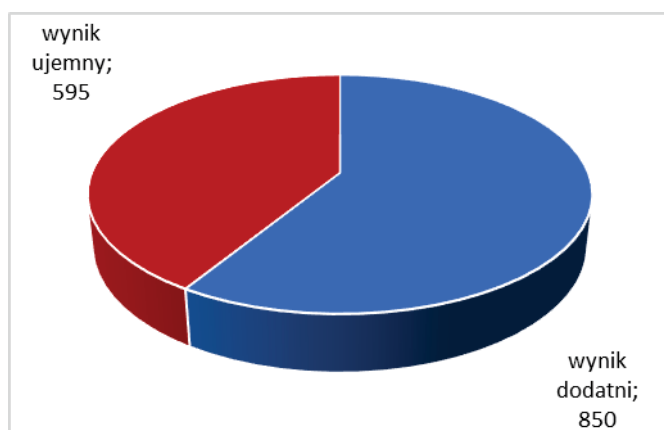
Zgoda Komisji Bioetycznej

Niezależna Komisja Bioetyczna ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym wyraziła zgodę na przeprowadzenie niniejszych badań w orzeczeniu nr NKBBN/303/2018.

5. WYNIKI

5.1. Analiza ogólnego odsetka dodatnich wyników NTP w odczycie po 72 godz.

W badanej grupie 1445 pacjentów wynik dodatni testów płatkowych, definiowany jako wynik na minimum „+” (słabo dodatni) w odczycie po 72 godzinach dla co najmniej jednego z 30 haptentów wchodzących w skład PSP, uzyskało 850 pacjentów, co stanowi 58,8% badanej grupy. Z kolei wynik ujemny stwierdzono u 595 badanych (41,2%).

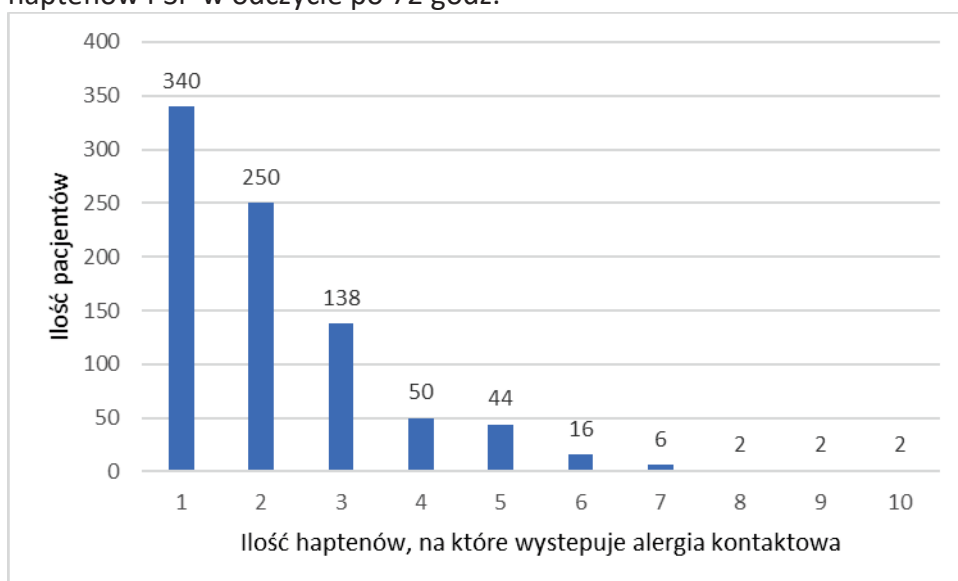


Rycina 7. Wyniki testów płatkowych dla haptentów wchodzących w skład PSP w odczycie po 72 godz.

5.2. Ocena częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej dla wszystkich haptentów PSP

Spośród 850 pacjentów, którzy uzyskali dodatni wynik testów płatkowych, u 340 (23,5% ogółu badanych) stwierdzono alergię kontaktową jednoważną, natomiast u 510 (35,3%) pacjentów alergię kontaktową wieloważną. Uczulenie na jednocześnie 2 haptenty zdiagnozowano u 250 (17,3%) badanych, a na 3 haptenty u 138 (9,6%) badanych. Rekordziści byli uczuleni jednocześnie aż na 10 z 30 haptentów Polskiej Serii Podstawowej. Podział pacjentów według częstości występowania alergii kontaktowej na określoną liczbę haptentów przedstawia poniższy wykres.

Rycina 8. Częstość występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej dla 30 haptentów PSP w odczycie po 72 godz.



5.3. Analiza częstości występowania dodatnich wyników NTP z podziałem na poszczególne hapteny

Najczęściej uczulającym alergenem kontaktowym w badanej grupie był siarczan niklu, który uczulał 346 pacjentów, co stanowi 23,94% całej grupy badanej i jednocześnie 40,71% osób uczulonych na co najmniej jeden z haptentów PSP.

Tabela 7. Dodatnie wyniki NTP na poszczególne hapteny wchodzące w skład PSP w kolejności częstości występowania (w odczycie po 72 godz.).

Lp.	Hapten	Ilość dodatnich wyników	% wszystkich badanych (n=1445)	% osób uczulonych* (n=850)
1	Siarczan niklu	346	23,94%	40,71%
2	Metyloizotiazolinon	219	15,16%	25,76%
3	Dwuchromian potasu	165	11,42%	19,41%
4	Chlorek kobaltu	151	10,45%	17,76%
5	Balsam peruwiański	125	8,65%	14,71%
6	Chlorek palladu	113	7,82%	13,29%
7	Mieszanka zapachowa I	111	7,68%	13,06%
8	Metylodibromoglutaronitryl	78	5,40%	9,18%
9	Metyloizotiazolinon + Metylochloroizotiazolinon	65	4,50%	7,65%
10	Siarczan neomycyny	53	3,67%	6,24%
11	Parafenylenodiamina	52	3,60%	6,12%
12	Formaldehyd	46	3,18%	5,41%
13	Mieszanka zapachowa II	42	2,91%	4,94%
14	Budezonid	38	2,63%	4,47%
15	Mieszanka tiuramów	34	2,35%	4,00%
16	Kalafonia	30	2,08%	3,53%
17	Mieszanka parabenów	30	2,08%	3,53%
18	Alkohol lanoliny	29	2,01%	3,41%
19	Propolis	26	1,80%	3,06%
20	Lyrall	23	1,59%	2,71%
21	Quaternium 15	14	0,97%	1,65%
22	Żywica epoksydowa	11	0,76%	1,29%
23	Żywica 4-tert-butyloformaldehydowa	11	0,76%	1,29%
24	2-Merkaptobenzotiazol	10	0,69%	1,18%
25	21-Piwalan tiksokortolu	9	0,62%	1,06%
26	Benzokaina	8	0,55%	0,94%
27	N-fenylo-N-izopropyl-4-fenylenodiamina	8	0,55%	0,94%
28	Mieszanka merkaptanów	8	0,55%	0,94%
29	Mieszanka seskwiterpenów laktonowych	8	0,55%	0,94%
30	Primina	3	0,21%	0,35%

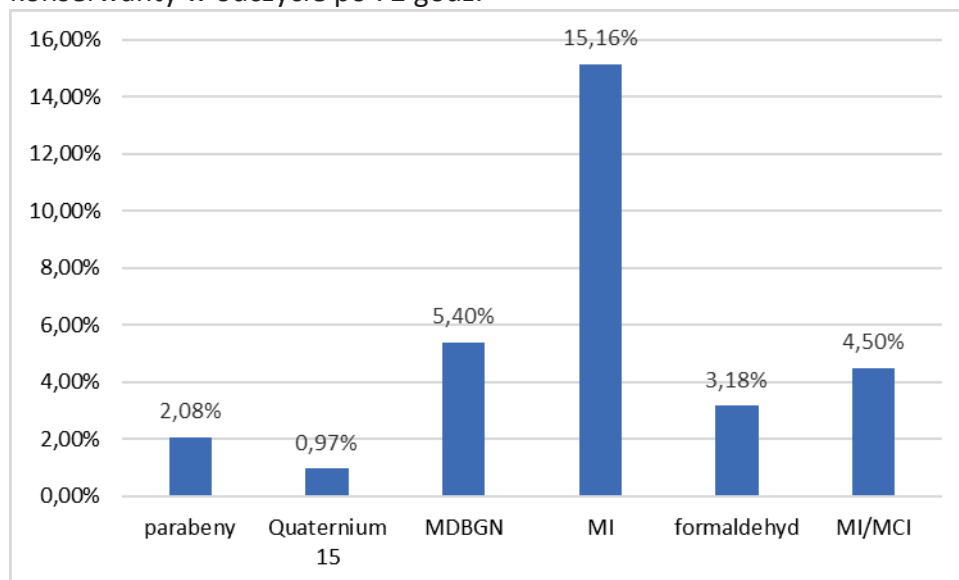
Pogrubioną czcionką i kursywą wyróżniono hapteny wchodzące w skład kosmetyków.

*Osoby uczulone – pacjenci, u których stwierdzono uczulenie kontaktowe na co najmniej 1 z 30 haptentów PSP

Na drugim miejscu uplasował się metyloizotiazolinon, który był odpowiedzialny za dodatnie wyniki NTP u 219 chorych (15,16% grupy badanej; 25,76% osób uczulonych), stanowiąc jednocześnie najczęściej uczulający konserwant. Rzadziej alergię kontaktową wywoływały

inne konserwanty takie jak metyldibromoglutaronitryl (78 osób; 5,40% grupy badanej), mieszanina metyloizotiazolinonu i metylochloroizotiazolinonu (65 osób; 4,50% grupy badanej), formaldehyd (46 osób; 3,18% grupy badanej), mieszanka parabenów (30 osób; 2,08% grupy badanej) oraz Quaternium 15 (14 osób; 0,97% grupy badanej).

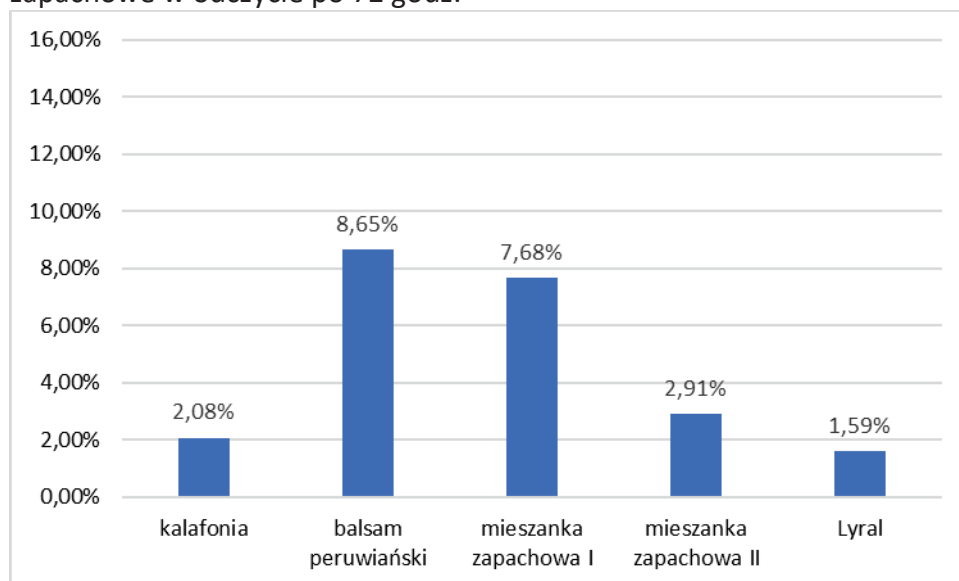
Rycina 9. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – konserwanty w odczycie po 72 godz.



Wartości procentowe odnoszą się do całej grupy badanej (n=1445).

Z grupy substancji zapachowych najwięcej badanych wykazało alergię kontaktową na balsam peruwiański (125 osób; 8,65% grupy badanej; 14,71% osób uczulonych na co najmniej 1 hapten z PSP). W dalszej kolejności najczęściej uczuły kolejno mieszanka zapachowa I (111 osób; 7,68% grupy badanej), mieszanka zapachowa II (42 osoby; 2,91% grupy badanej), kalafonia (30 osób; 2,08% grupy badanej) i Lyral (23 osoby; 1,59% grupy badanej).

Rycina 10. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – substancje zapachowe w odczycie po 72 godz.

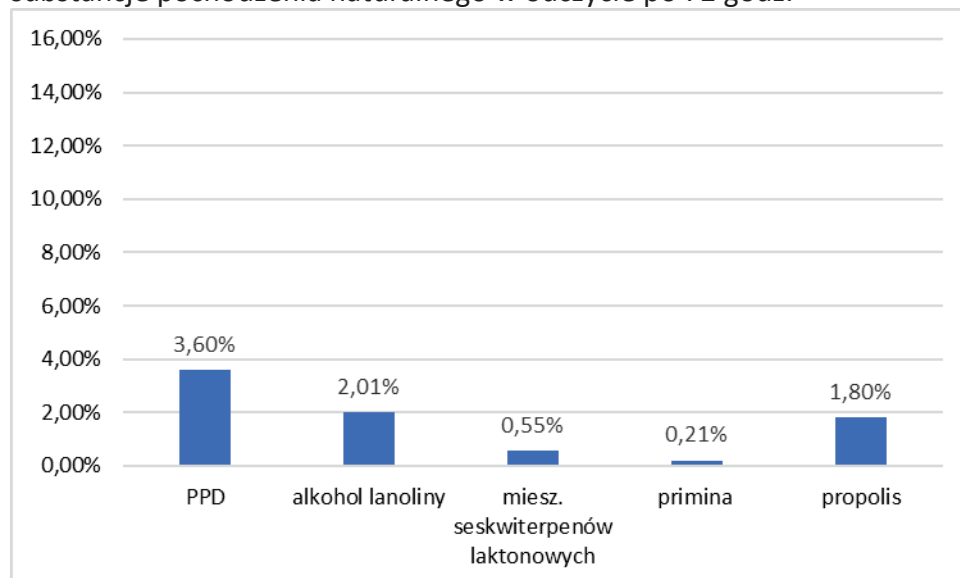


Wartości procentowe odnoszą się do całej grupy badanej (n=1445).

Barwnik parafenylenodiamina był przyczyną alergii kontaktowej u 52 (3,60% grupy badanej) pacjentów. Wśród substancji pochodzenia naturalnego wchodzących w skład kosmetyków najczęściej uczuły alkohol lanoliny (29 osób; 2,01% grupy badanej) i propolis (26 osób; 1,80% grupy badanej), rzadziej mieszanka seskwiterpenów laktonowych (8 osób; 0,55% grupy badanej).

Haptenem, który najrzadziej wywoływał dodatnie odczyny NTP wśród wszystkich haptenu PSP okazała się primina, która uczuła kontaktowo zaledwie 3 osoby (0,21% grupy badanych).

Rycina 11. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – barwniki i substancje pochodzenia naturalnego w odczycie po 72 godz.



Wartości procentowe odnoszą się do całej grupy badanej (n=1445).

5.4. Analiza porównawcza dodatnich wyników NTP na składniki kosmetyków pod względem płci

Wśród konserwantów odsetki występowania alergii kontaktowej na parabeny w grupie kobiet i mężczyzn wynosiły odpowiednio 2,1% vs. 2,1% ($p=0,9967$), dla Quaternium 15 wynosiły 0,8% vs. 1,4% ($p=0,2929$), dla MDBGN 4,9% vs. 6,5% ($p=0,2455$), dla MI 15,6% vs. 14,1% ($p=0,4447$), dla formaldehydu 2,7% vs. 4,4% ($p=0,0902$) oraz dla MI/MCI wynosiły 4,5% vs. 4,6% ($p=0,8948$).

W grupie substancji zapachowych otrzymano odpowiednio dla kobiet i mężczyzn dla kalafonii 2,1% vs. 2,1% ($p=0,9967$), dla balsamu peruwiańskiego 7,7% vs. 10,8% ($p=0,0535$), dla mieszanki zapachowej I 7,5% vs. 8,1% ($p=0,7203$), dla mieszanki zapachowej II 3,3% vs. 2,1% ($p=0,2169$) oraz dla Lyralu 1,8% vs. 1,2% ($p=0,3817$).

Dla barwnika parafenylenodiaminy odsetek alergii kontaktowej u kobiet wynosił 4,0%, a u mężczyzn 2,8% ($p=0,2650$).

W grupie substancji pochodzenia naturalnego otrzymano odpowiednio dla kobiet i mężczyzn dla alkoholu lanoliny 1,8% vs. 2,5% ($p=0,3487$), dla mieszanki seskwiterpenów laktonowych 0,6% vs. 0,5% ($p=0,7554$), dla priminy 0,2% vs. 0,2% ($p=0,9007$) oraz dla propolisu 1,8% vs. 1,8% ($p=0,9343$).

Tabela 8. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz. względem płci.

	Kobiety (N=1011)	Mężczyźni (N=434)	P-value
Konserwanty			
parabeny	21 (2,1%)	9 (2,1%)	0,9967
Quaternium 15	8 (0,8%)	6 (1,4%)	0,2929
MDBGN	50 (4,9%)	28 (6,5%)	0,2455
MI	158 (15,6%)	61 (14,1%)	0,4447
formaldehyd	27 (2,7%)	19 (4,4%)	0,0902
MI/MCI	45 (4,5%)	20 (4,6%)	0,8948
Substancje zapachowe			
kalafonia	21 (2,1%)	9 (2,1%)	0,9967
balsam peruwiański	78 (7,7%)	47 (10,8%)	0,0535
mieszanka zapachowa I	76 (7,5%)	35 (8,1%)	0,7203
mieszanka zapachowa II	33 (3,3%)	9 (2,1%)	0,2169
Lyral	18 (1,8%)	5 (1,2%)	0,3817
Barwniki			
PPD	40 (4,0%)	12 (2,8%)	0,2650
Substancje pochodzenia naturalnego			
alkohol lanoliny	18 (1,8%)	11 (2,5%)	0,3487
miesz. seskwiterpenów laktonowych	6 (0,6%)	2 (0,5%)	0,7554
primina	2 (0,2%)	1 (0,2%)	0,9007
propolis	18 (1,8%)	8 (1,8%)	0,9343

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne hapteny wchodzące w skład kosmetyków pod względem płci w badanej grupie osób z podejrzeniem alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

5.5. Analiza porównawcza dodatnich wyników NTP na składniki kosmetyków pod względem kategorii wiekowych

W Tabeli 9 umieszczono charakterystykę porównawczą badanej grupy pod względem częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków (konserwanty, substancje zapachowe, barwniki i substancje pochodzenia naturalnego) w odczycie po 72 godz. względem kategorii wiekowych. Istotne statystycznie rozkłady częstości występowania alergii uzyskano dla: parabenów, MDBGN, kalafonii, balsamu peruwiańskiego, mieszanki zapachowej I i II oraz priminy. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności.

W grupie konserwantów alergia kontaktowa na parabeny występowała statystycznie częściej u osób młodszych. U dzieci stwierdzono ją u 6,6% populacji, u młodzieży – 4,4%, u młodych dorosłych – 2,1%, u osób w wieku średnim – 1,4%, a u osób w wieku podeszłym – 1,0%.

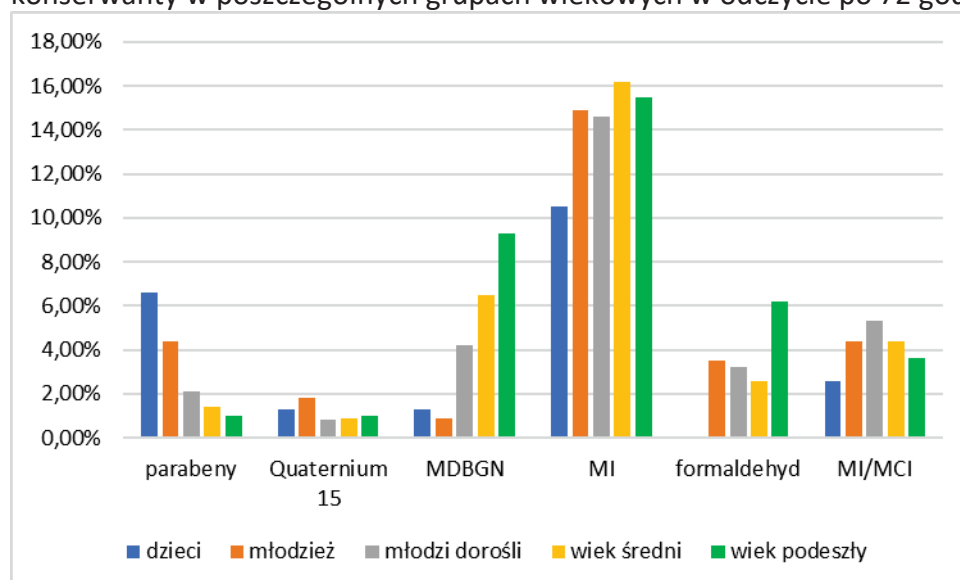
Odwrotną tendencję stwierdzono dla metylodibromoglutaronitrylu, który uczulał kontaktowo odpowiednio 1,3% dzieci, 0,9% młodzieży, 4,2% młodych dorosłych, 6,5% osób w wieku średnim i 9,3% osób w wieku podeszłym.

Tabela 9. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz. względem kategorii wiekowych.

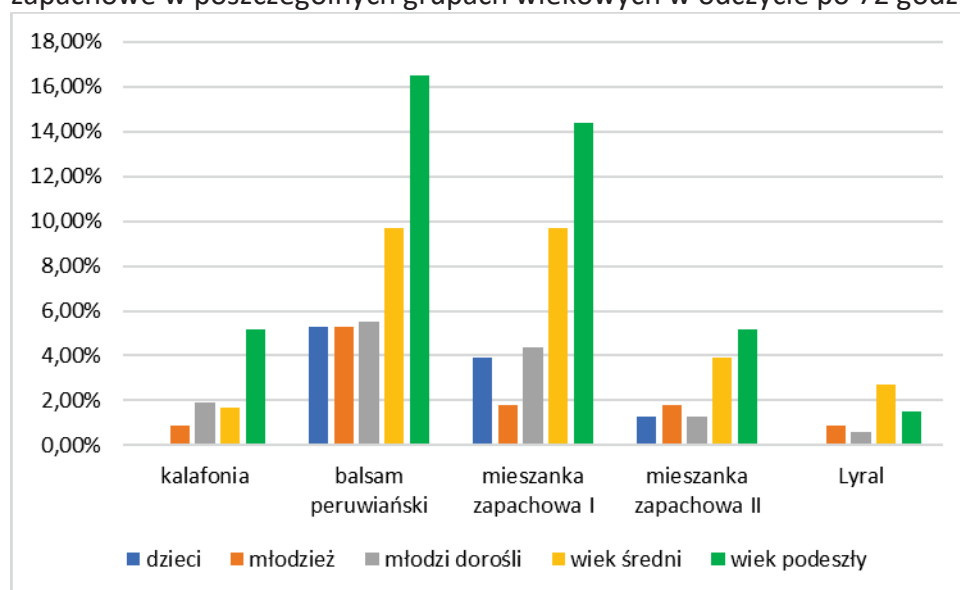
	dzieci ≤10 (N=76)	młodzież 11-18 (N=114)	młodzi dorośli 19-39 (N=474)	wiek średni 40-65 (N=587)	wiek podeszły >65 (N=194)	P- value
Konserwanty						
parabeny	5 (6,6%)	5 (4,4%)	10 (2,1%)	8 (1,4%)	2 (1,0%)	0,0109
Quaternium 15	1 (1,3%)	2 (1,8%)	4 (0,8%)	5 (0,9%)	2 (1,0%)	0,9102
MDBGN	1 (1,3%)	1 (0,9%)	20 (4,2%)	38 (6,5%)	18 (9,3%)	0,0040
MI	8 (10,5%)	17 (14,9%)	69 (14,6%)	95 (16,2%)	30 (15,5%)	0,7540
formaldehyd	0 (0,0%)	4 (3,5%)	15 (3,2%)	15 (2,6%)	12 (6,2%)	0,0620
MI/MCI	2 (2,6%)	5 (4,4%)	25 (5,3%)	26 (4,4%)	7 (3,6%)	0,8001
Subst. zapachowe						
kalafonia	0 (0,0%)	1 (0,9%)	9 (1,9%)	10 (1,7%)	10 (5,2%)	0,0178
balsam peruwiański	4 (5,3%)	6 (5,3%)	26 (5,5%)	57 (9,7%)	32 (16,5%)	0,0001
mieszanka zapachowa I	3 (3,9%)	2 (1,8%)	21 (4,4%)	57 (9,7%)	28 (14,4%)	0,0001
mieszanka zapachowa II	1 (1,3%)	2 (1,8%)	6 (1,3%)	23 (3,9%)	10 (5,2%)	0,0230
Lyral	0 (0,0%)	1 (0,9%)	3 (0,6%)	16 (2,7%)	3 (1,5%)	0,0562
Barwniki						
PPD	0 (0,0%)	3 (2,6%)	16 (3,4%)	28 (4,8%)	5 (2,6%)	0,1906
Subst. poch. naturalnego						
alkohol lanoliny	4 (5,3%)	2 (1,8%)	8 (1,7%)	10 (1,7%)	5 (2,6%)	0,2898
miesz. seskwit. lakton.	2 (2,6%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	3 (0,5%)	2 (1,0%)	0,0771
primina	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,0%)	0,0099
propolis	3 (3,9%)	1 (0,9%)	5 (1,1%)	11 (1,9%)	6 (3,1%)	0,2086

Wśród substancji zapachowych dla kalafonii, balsamu peruwiańskiego, mieszanki zapachowej I i II wykazano istotny statystycznie wzrost częstości występowania alergii kontaktowej wraz z wiekiem.

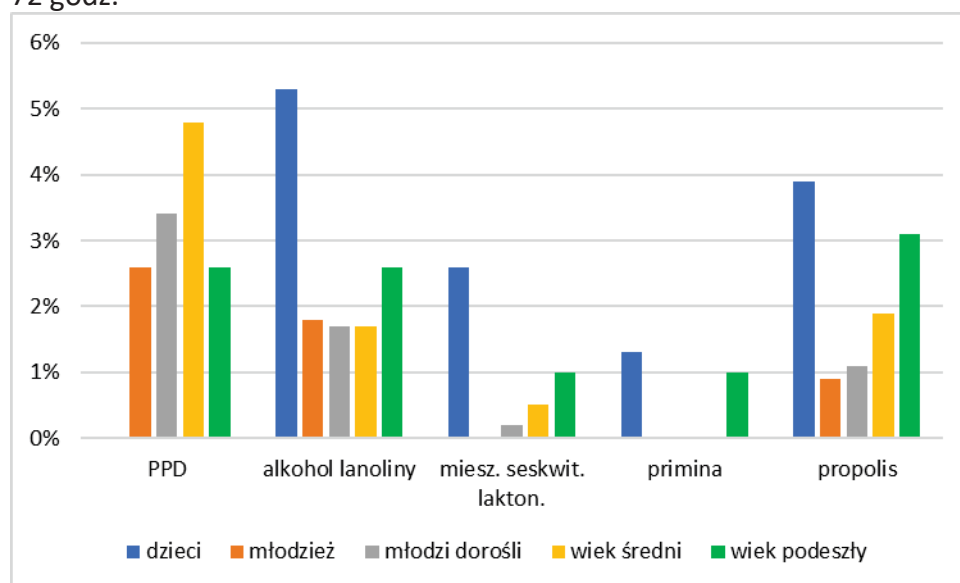
Rycina 12. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – konserwanty w poszczególnych grupach wiekowych w odczycie po 72 godz.



Rycina 13. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – substancje zapachowe w poszczególnych grupach wiekowych w odczynie po 72 godz.



Rycina 14. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – barwniki i substancje pochodzenia naturalnego w poszczególnych grupach wiekowych w odczynie po 72 godz.



We wszystkich grupach wiekowych z wyjątkiem osób w wieku podeszłym najczęściej uczulającym kontaktowo haptenem wchodzącym w skład kosmetyków był MI.

Wśród dzieci (do 10 r.ż.) na drugim miejscu uplasowała się mieszanka parabenów (6,6%), a na trzecim ex aequo balsam peruwiański i alkohol lanoliny (po 5,3%).

W grupie młodzieży (11-18 lat) drugie miejsce zajął balsam peruwiański (5,3%), a trzecie ex aequo mieszanka MI/MCI oraz mieszanka parabenów (po 4,4%).

Wśród młodych dorosłych (19-39 lat) drugim najczęściej uczulającym alergenem kontaktowym okazał się balsam peruwiański (5,5%), a trzecim mieszanka MI/MCI (5,3%).

W grupie osób w wieku średnim (40-65 lat) drugie miejsce zajął ex aequo balsam peruwiański i mieszanka zapachowa I (po 9,7%), natomiast trzecie miejsce MDBGN (6,5%).

Wśród osób w wieku podeszłym (powyżej 65 roku życia) najczęściej uczulającym kontaktowo haptentem wchodzącym w skład kosmetyków był balsam peruwiański (16,5%). Drugie miejsce w tej kategorii wiekowej zajął MI (15,5%), a trzecie - mieszanka zapachowa I (14,4%).

5.6. Analiza porównawcza dodatnich wyników NTP na składniki kosmetyków pod względem lokalizacji zmian chorobowych

Historie choroby wszystkich badanych przeanalizowano pod kątem informacji o lokalizacji zmian chorobowych. Spośród pacjentów, u których w historii choroby znaleziono odpowiednie informacje, wyszczególniono 5 najczęściej spotykanych lokalizacji zmian chorobowych: powieki, twarz, ręce, stopy i szyja. Liczebność pacjentów w poszczególnych grupach przedstawia tabela nr 10.

Tabela 10. Liczebność pacjentów w poszczególnych grupach dotyczących lokalizacji zmian chorobowych.

<i>Lokalizacja zmian chorobowych</i>	<i>Ilość pacjentów</i>
powieki	80
twarz	97
ręce	282
szyja	55
stopy	65

Tabela 11. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz. pod względem lokalizacji zmian chorobowych.

	powieki (N=80)	twarz (N=97)	ręce (N=282)	szyja (N=55)	stopy (N=65)	P-value
Konserwanty						
parabeny	2 (2,5%)	2 (2,1%)	10 (3,5%)	0 (0,0%)	2 (3,1%)	p>0,05
Quaternium 15	1 (1,3%)	0 (0,0%)	4 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	p>0,05
MDBGN	3 (3,8%)	8 (8,2%)	16 (5,7%)	2 (3,6%)	4 (6,2%)	p>0,05
MI	17 (21,3%)	17 (17,5%)	45 (16,0%)	12 (21,8%)	8 (12,3%)	p>0,05
formaldehyd	1 (1,3%)	4 (4,1%)	12 (4,3%)	2 (3,6%)	2 (3,1%)	p>0,05
MI/MCI	2 (2,5%)	6 (6,2%)	17 (6,0%)	1 (1,8%)	1 (1,5%)	p>0,05
Substancje zapachowe						
kalafonia	1 (1,3%)	4 (4,1%)	7 (2,5%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	p>0,05
balsam peruwiański	8 (10,0%)	10 (10,3%)	26 (9,2%)	7 (12,7%)	2 (3,1%)	p>0,05
mieszanka zapachowa I	7 (8,8%)	5 (5,2%)	23 (8,2%)	5 (9,1%)	2 (3,1%)	p>0,05
mieszanka zapachowa II	0 (0,0%)	5 (5,2%)	7 (2,5%)	4 (7,3%)	0 (0,0%)	p>0,05
Lyril	1 (1,3%)	3 (3,1%)	5 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (1,5%)	p>0,05
Barwniki						
PPD	3 (3,8%)	4 (4,1%)	9 (3,2%)	2 (3,6%)	3 (4,6%)	p>0,05
Subst. poch. naturalnego						
alkohol lanoliny	1 (1,3%)	3 (3,1%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p>0,05
miesz. seskwit. lakton.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p>0,05
primina	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	p>0,05
propolis	0 (0,0%)	2 (2,1%)	6 (2,1%)	0 (0,0%)	2 (3,1%)	p>0,05

W badanej grupie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – konserwanty, substancje zapachowe, barwniki i substancje pochodzenia naturalnego w odczycie po 72godz. względem lokalizacji zmian chorobowych ($p>0,05$).

5.7. Analiza porównawcza dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz.

Tabela 12. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz.

	po 48 godz. (N=1445)	po 72 godz. (N=1445)	P- value
Konserwanty			
parabeny	8 (0,6%)	30 (2,1%)	0,0002
Quaternium 15	5 (0,3%)	14 (1,0%)	0,0159
MDBGN	32 (2,2%)	78 (5,4%)	0,0001
MI	109 (7,5%)	219 (15,2%)	0,0001
formaldehyd	13 (0,9%)	46 (3,2%)	0,0001
MI/MCI	31 (2,1%)	65 (4,5%)	0,0001
Substancje zapachowe			
kalafonia	15 (1,0%)	30 (2,1%)	0,0007
balsam peruwiański	43 (3,0%)	125 (8,7%)	0,0001
mieszanka zapachowa I	45 (3,1%)	111 (7,7%)	0,0001
mieszanka zapachowa II	16 (1,1%)	42 (2,9%)	0,0001
Lyrall	10 (0,7%)	23 (1,6%)	0,0009
Barwniki			
PPD	29 (2,0%)	52 (3,6%)	0,0001
Substancje pochodzenia naturalnego			
alkohol lanoliny	5 (0,3%)	29 (2,0%)	0,0001
miesz. seskwiterpenów laktonowych	6 (0,4%)	8 (0,6%)	0,4795
primina	0 (0,0%)	3 (0,2%)	1,00
propolis	10 (0,7%)	26 (1,8%)	0,0002

W odczycie po 72 godzinach częstość występowania dodatnich wyników NTP na składniki kosmetyków – konserwanty, substancje zapachowe, barwniki i substancje pochodzenia naturalnego wzrosła w sposób istotny statystycznie względem odczytu po 48 godzinach.

Wyjątek stanowiła primina, dla której odsetek alergii w odczycie po 48 godz. wynosił 0.0% ($p=1,00$) oraz mieszanka seskwiterpenów laktonowych, dla której nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności ($p=0,4795$).

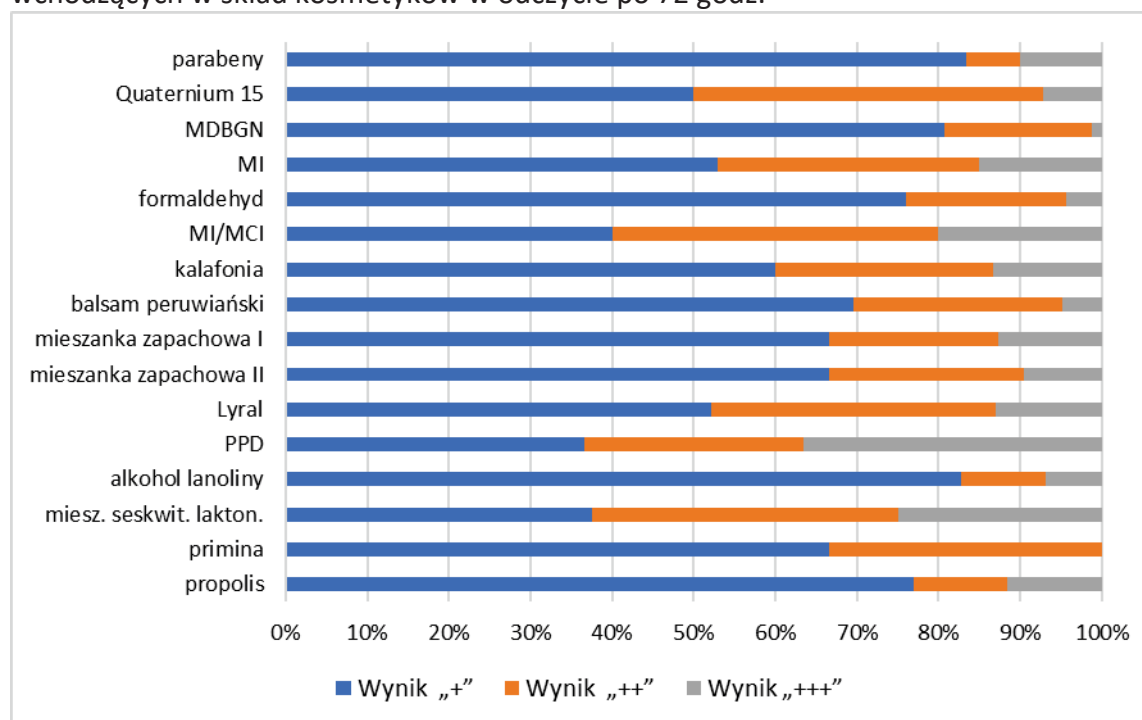
5.8. Analiza częstości występowania dodatnich reakcji na „+”, „++” i „+++” na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz.

Tabela 13. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości występowania dodatnich reakcji NTP na „+”, „++”, „+++” na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz.

	Wynik „+”	Wynik „++”	Wynik „+++”	P-value
Konserwanty				
parabeny	25 (1,7%)	2 (0,1%)	3 (0,2%)	0,0001
Quaternium 15	7 (0,5%)	6 (0,4%)	1 (0,1%)	0,1092
MDBGN	63 (4,4%)	14 (1,0%)	1 (0,1%)	0,0001
MI	116 (8,0%)	70 (4,8%)	33 (2,3%)	0,0001
formaldehyd	35 (2,4%)	9 (0,6%)	2 (0,1%)	0,0001
MI/MCI	26 (1,8%)	26 (1,8%)	13 (0,9%)	0,0743
Substancje zapachowe				
kalafonia	18 (1,2%)	8 (0,6%)	4 (0,3%)	0,0055
balsam peruwiański	87 (6,0%)	32 (2,2%)	6 (0,4%)	0,0001
mieszanka zapachowa I	74 (5,1%)	23 (1,6%)	14 (1,0%)	0,0001
mieszanka zapachowa II	28 (1,9%)	10 (0,7%)	4 (0,3%)	0,0001
Lyrall	12 (0,8%)	8 (0,6%)	3 (0,2%)	0,0705
Barwniki				
PPD	19 (1,3%)	14 (1,0%)	19 (1,3%)	0,6183
Subst. poch. naturalnego				
alkohol lanoliny	24 (1,7%)	3 (0,2%)	2 (0,1%)	0,0001
miesz. seskwit. lakton.	3 (0,2%)	3 (0,2%)	2 (0,1%)	0,8825
primina	2 (0,1%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0,3679
propolis	20 (1,4%)	3 (0,2%)	3 (0,2%)	0,0001

W tabeli 13 przedstawiono charakterystykę porównawczą badanej grupy pod względem częstości występowania reakcji słabo dodatnich („+”), silnie dodatnich („++”) i skrajnie dodatnich („+++”) na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godzinach. Otrzymano istotny statystycznie rozkład częstości dodatnich reakcji („+”, „++”, „+++”) dla mieszaniny parabenów, metylodibromoglutaronitrylu, metyloizotiazolinonu, formaldehydu, wszystkich substancji zapachowych oprócz Lyrallu oraz alkoholu lanoliny i propolisu. Dla wymienionych haptenów stwierdzono istotną statystycznie zależność, że wraz ze wzrostem siły nasilenia odczynu dodatniego, spadał odsetek pacjentów z dodatnim odczynem.

Rycina 15. Skład procentowy wyników słabo dodatnich („+”), silnie dodatnich („++”) i skrajnie dodatnich („+++”) wśród wszystkich wyników dodatnich dla poszczególnych haptenów wchodzących w skład kosmetyków w odczynie po 72 godz.



Biorąc pod uwagę wszystkie wyniki dodatnie na dany hapten, najwyższy odsetek reakcji słabo dodatnich („+”) wśród substancji wchodzących w skład kosmetyków obserwowano dla parabenów (83,3% ogółu dodatnich reakcji na ten hapten). Z kolei najniższy odsetek reakcji słabo dodatnich wśród wszystkich reakcji dodatnich na dany hapten stwierdzono dla parafenylenodiaminy (36,5%).

U żadnego z badanych nie stwierdzono odczynu skrajnie dodatniego („+++”) na priminę. Drugim w kolejności haptenem dającym najrzadziej wyniki skrajnie dodatnie był metylodibromoglutaronitryl (1,3% ogółu reakcji dodatnich na ten alergen). Najwyższy odsetek wyników na „+++” wśród wszystkich wyników dodatnich na dany hapten obserwowano dla parafenylenodiaminy (36,5%).

5.9. Analiza częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej w grupie haptentów wchodzących w skład kosmetyków

Alergię kontaktową na co najmniej jeden ze składników kosmetyków stwierdzono u 528 osób, co stanowi 36,5% ogółu badanych, a jednocześnie 62,1% osób uczulonych na co najmniej 1 haptent PSP. Alergia na jeden haptent z grupy substancji wchodzących w skład kosmetyków występowała u 318 osób (22,0% ogółu badanych), a na więcej niż jeden haptent u 210 osób (14,5% ogółu badanych).

Alergię kontaktową na co najmniej jeden haptent z grupy konserwantów obserwowano u 322 osób (22,3% ogółu badanych; 37,9% osób uczulonych na co najmniej jeden haptent PSP). Natomiast uczulenie kontaktowe na co najmniej jeden haptent z grupy substancji zapachowych zdiagnozowano u 229 osób (15,8% ogółu badanych; 26,9% osób uczulonych na co najmniej jeden haptent PSP).

Tabela 14. Charakterystyka badanej grupy pod względem częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz.

Ilość uczulających haptentów	Grupa (N=1445)
Konserwanty	
1	226 (15,6%)
2	71 (4,9%)
3	16 (1,1%)
4	9 (0,6%)
Substancje zapachowe	
1	156 (10,8%)
2	48 (3,3%)
3	22 (1,5%)
4	2 (0,1%)
5	1 (0,1%)
Barwniki i substancje pochodzenia naturalnego	
1	100 (6,9%)
2	9 (0,6%)
ŁĄCZNIE SKŁADNIKI KOSMETYKÓW	
1	318 (22,0%)
2	120 (8,3%)
3	41 (2,8%)
4	33 (2,3%)
5	10 (0,7%)
6	4 (0,3%)
7	2 (0,1%)

W odniesieniu do alergii wieloważnej, 9 badanych było uczulonych jednocześnie na 4 haptenty z grupy konserwantów. U jednego pacjenta zdiagnozowano jednoczesną alergię kontaktową na wszystkie 5 haptentów należących do grupy substancji zapachowych.

5.10. Analiza porównawcza występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków pod względem płci

Tabela 15. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz. względem płci.

Ilość uczulających haptenuw	Kobiety (N=1011)	Mężczyźni (N=434)	P-value
Konserwanty			0,1792
1	169 (16,7%)	57 (13,1%)	
2	47 (4,6%)	24 (5,5%)	
3	10 (1,0%)	6 (1,4%)	
4	4 (0,4%)	5 (1,2%)	
Substancje zapachowe			0,8795
1	104 (10,3%)	52 (12,0%)	
2	34 (3,4%)	14 (3,2%)	
3	15 (1,5%)	7 (1,6%)	
4	1 (0,1%)	1 (0,2%)	
5	1 (0,1%)	0 (0,0%)	
Barwniki i subst. pochodzenia naturalnego			0,8806
1	72 (7,1%)	28 (6,5%)	
2	6 (0,6%)	3 (0,7%)	
ŁĄCZNIE SKŁADNIKI KOSMETYKÓW			0,8520
1	228 (22,6%)	90 (20,7%)	
2	82 (8,1%)	38 (8,8%)	
3	29 (2,9%)	12 (2,8%)	
4	21 (2,1%)	12 (2,8%)	
5	6 (0,6%)	4 (0,9%)	
6	2 (0,2%)	2 (0,5%)	
7	2 (0,2%)	0 (0,0%)	

W badanej grupie nie wykazano istotnych statystycznie zależności częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków pod względem płci.

5.11. Analiza korelacji częstości występowania dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz. z wiekiem pacjentów

Tabela 16. Analiza korelacji pod względem częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz. względem wieku pacjentów.

		48 godz. (N=1445)	72 godz. (N=1445)
Konserwanty	R	0,01	0,04
	<i>P</i> -value	0,9475	0,0975
Substancje zapachowe	R	0,11	0,19
	<i>P</i> -value	0,0001	0,0001
Barwniki i substancje pochodzenia naturalnego	R	0,01	0,02
	<i>P</i> -value	0,7306	0,4618
ŁĄCZNIE SKŁADNIKI KOSMETYKÓW	R	0,05	0,13
	<i>P</i> -value	0,0501	0,0001

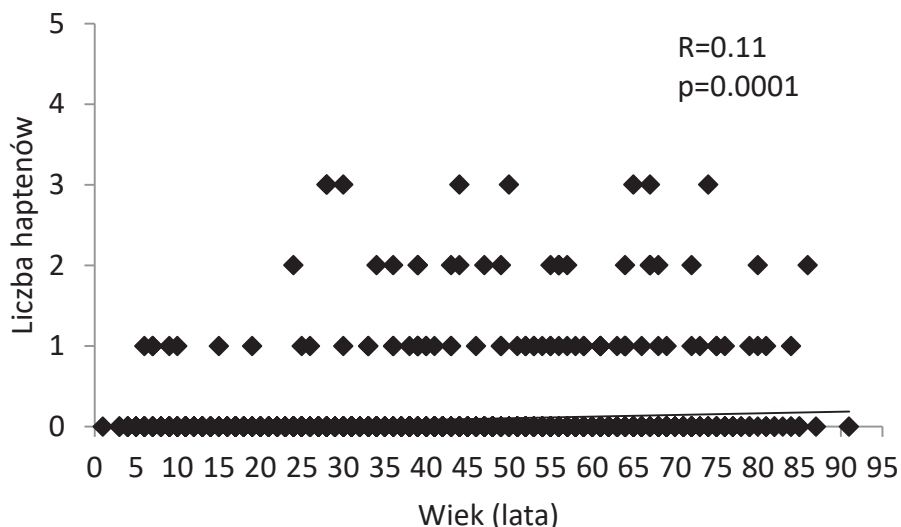
R-współczynnik korelacji

Analiza korelacji wykazała, że w grupie substancji zapachowych wraz ze wzrostem wieku pacjentów wzrastała częstość alergii kontaktowej zarówno w odczycie po 48 godz. (współczynnik korelacji $R=0,11$, $p=0,0001$), jak i w odczycie po 72 godz. (współczynnik korelacji $R=0,19$, $p=0,0001$).

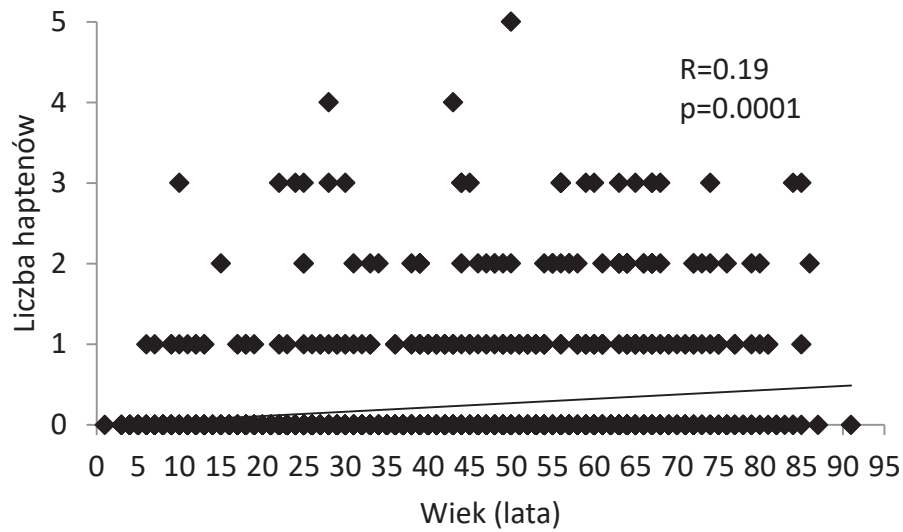
Ponadto w łącznej analizie wszystkich haptenujących w skład kosmetyków tylko w odczycie po 72 godz. wykazano istotną, dodatnią korelację wieku pacjentów i częstości alergii kontaktowej (współczynnik korelacji $R=0,13$, $p=0,0001$).

Dla pozostałych analiz nie wykazano istotnych statystycznie korelacji.

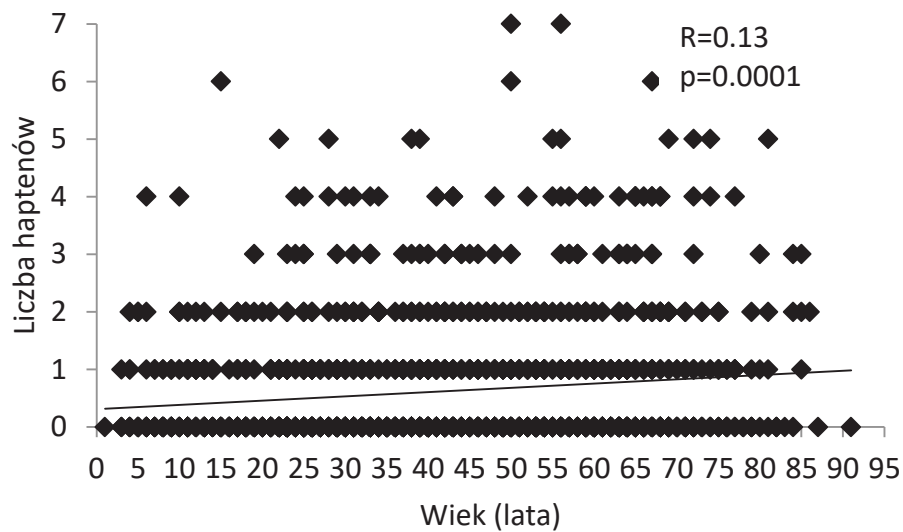
Rycina 16. Wykres korelacji częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – substancje zapachowe w odczycie po 48 godz.



Rycina 17. Wykres korelacji częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – substancje zapachowe w odczycie po 72 godz.



Rycina 18. Wykres korelacji częstości alergii kontaktowej na wszystkie składniki kosmetyków łącznie w odczycie po 72 godz.



5.12. Analiza korelacji częstości występowania dodatnich reakcji („+”, „++”, „+++”) i wieku pacjentów w odczycie po 48 godz. i 72 godz.

Tabela 17. Korelacje częstości dodatnich wyników („+”, „++”, „+++”) NTP na składniki kosmetyków i wieku pacjentów w odczycie po 48 godz. i 72 godz.

	48 godz.		72 godz.	
	R	P-value	R	P-value
Konserwanty				
parabeny	-0,01	0,6401	-0,06	0,0277
Quaternium 15	-0,01	0,8146	-0,01	0,8454
MDBGN	0,04	0,1036	0,11	0,0001
MI	-0,01	0,6287	0,03	0,2141
formaldehyd	0,02	0,5189	0,04	0,1097
MI/MCI	-0,01	0,6076	-0,01	0,6183
Substancje zapachowe				
kalafonię	0,04	0,1311	0,06	0,0347
balsam peruwiański	0,06	0,0157	0,12	0,0001
mieszanka zapachowa I	0,10	0,0001	0,15	0,0001
mieszanka zapachowa II	0,04	0,0958	0,08	0,0021
Lyral	0,03	0,3056	0,06	0,0352
Barwniki				
PPD	-0,02	0,4945	0,01	0,6427
Subst. pochodzenia naturalnego				
alkohol lanoliny	0,03	0,2833	0,01	0,8764
miesz. seskwit. lakton.	0,01	0,9196	0,02	0,3499
primina	-	-	0,02	0,4758
propolis	0,04	0,1189	0,03	0,2452

W odczycie po 48 godz. otrzymano istotną statystycznie korelację wieku pacjentów i silniejszego odczynu NTP dla balsamu peruwiańskiego ($R=0,06$; $p=0,0157$) oraz mieszanki zapachowej I ($R=0,10$; $p=0,0001$). Wraz z wiekiem pacjentów wzrastał stopień nasilenia odczynu dodatniego dla tych substancji.

W odczycie po 72 godz. wraz z wiekiem badanych wzrastało nasilenie odczynu dodatniego dla wszystkich substancji zapachowych oraz metylodibromoglutaronitrylu w grupie konserwantów. Przeciwnie, wraz z wiekiem malał stopień nasilenia odczynu dla parabenów ($R=-0,06$, $p=0,0277$).

5.13. Analiza korelacji współwystępowania alergii kontaktowej na hapteny wchodzące w skład kosmetyków

Tabela 18. Korelacje częstości dodatnich wyników NTP na hapteny wchodzące w skład kosmetyków w odczycie po 72 godz.

	Parabeny	Quaternium 15	MDBGN	MI	formaldehyd	MI/MCI	kalafonia	Balsam peruwiański	Miesz. zapachowa I	Miesz. zapachowa II	Lyral	PPD	Alk. lanoliny	Miesz. seskw. lakton.	Primina	Propolis
Parabeny	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Quaternium 15		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MDBGN			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MI				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Formaldehyd					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MI/MCI						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kalafonia							x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Balsam peruwiański								x	x	x	x	x	x	x	x	x
Miesz. zapachowa I									x	x	x	x	x	x	x	x
Mieszanka zapachowa II										x	x	x	x	x	x	x
Lyral											x	x	x	x	x	x
PPD												x	x	x	x	x
Alkohol lanoliny													x	x	x	x
Miesz. seskw. laktonowych														x	x	x
Primina															x	x
Propolis																x

Wykorzystano analizę korelacji Spearmana. Poziom istotności $p=0,05$.

czerwone pole – stwierdzono korelację

szare pole – nie stwierdzono korelacji

W tabeli 18 przedstawiono korelacje częstości występowania dodatnich wyników NTP na jednocześnie 2 substancje wchodzące w skład kosmetyków (wykorzystano korelacje Spearmana).

Wykazano, że osoby z alergią kontaktową na mieszkankę parabenów miały statystycznie częściej alergię kontaktową na formaldehyd i mieszkankę seskwiterpenów laktonowych.

Badani z alergią kontaktową na Quaternium 15 mieli statystycznie częściej jednocześnie alergię kontaktową na MI, formaldehyd, MI/MCI, balsam peruwiański i priminę.

Pacjenci, u których stwierdzono uczulenie kontaktowe na MDBGN mieli statystycznie częściej jednocześnie uczulenie kontaktowe na MI, formaldehyd, MI/MCI, balsam peruwiański i alkohol lanoliny.

Osoby z alergią kontaktową na MI miały statystycznie częściej alergię kontaktową na wszystkie konserwanty z wyjątkiem parabenów, a także kalafonię, balsam peruwiański i mieszkankę zapachową I.

Pacjenci z uczuleniem kontaktowym na formaldehyd mieli statystycznie częściej jednocześnie uczulenie kontaktowe na wszystkie konserwanty, a także na kalafonię, balsam peruwiański, mieszanę zapachową I, alkohol lanoliny, priminę oraz propolis.

Osoby, u których stwierdzono alergię kontaktową na MI/MCI miały statystycznie częściej alergię kontaktową na wszystkie konserwanty z wyjątkiem parabenów, balsam peruwiański, mieszanę zapachową I oraz mieszanę seskwiterpenów laktonowych.

Pacjenci z alergią kontaktową na kalafonię mieli statystycznie częściej jednocześnie alergię kontaktową na MI, formaldehyd, balsam peruwiański, mieszanę zapachową I, mieszanę seskwiterpenów laktonowych oraz propolis.

U osób z uczuleniem kontaktowym na balsam peruwiański statystycznie częściej stwierdzano jednocześnie uczulenie kontaktowe na wszystkie konserwanty z wyjątkiem mieszanki parabenów, kalafonię, mieszanę zapachową I i II, alkohol lanoliny i propolis.

Pacjenci z alergią kontaktową na mieszanę zapachową I statystycznie częściej byli jednocześnie uczuleni kontaktowo na MI, formaldehyd, wszystkie substancje zapachowe, alkohol lanoliny oraz propolis.

Tabela 19. Wykaz współistniejących alergii kontaktowych dla haptenu wchodzących w skład kosmetyków.

Hapten badany	Hapteny, na które stwierdzono współuczulenie kontaktowe	
	Ilość	Spis
<i>formaldehyd</i>	11	parabeny, Quaternium 15, MDBGN, MI, MI/MCI, kalafonia, balsam peruwiański, miesz. zapachowa I, alkohol lanoliny, primina, propolis
<i>balsam peruwiański</i>	10	Quaternium 15, MDBGN, MI, formaldehyd, MI/MCI, kalafonia, miesz. zapachowa I, miesz. zapachowa II, alkohol lanoliny, propolis
<i>mieszanka zapachowa I</i>	9	MI, formaldehyd, MI/MCI, kalafonia, balsam peruwiański, miesz. zapachowa II, Lyral, alkohol lanoliny, propolis
<i>MI</i>	7	Quaternium 15, MDBGN, formaldehyd, MI/MCI, kalafonia, balsam peruwiański, miesz. zapachowa I,
<i>MI/MCI</i>	7	Quaternium 15, MDBGN, MI, formaldehyd, balsam peruwiański, miesz. zapachowa I, miesz. seskw. laktonowych
<i>kalafonia</i>	6	MI, formaldehyd, balsam peruwiański, miesz. zapachowa I, miesz. seskw. laktonowych, propolis
<i>alkohol lanoliny</i>	6	MDBGN, formaldehyd, balsam peruwiański, mieszanka zapachowa I, miesz. seskw. laktonowych, primina
<i>Quaternium 15</i>	5	MI, formaldehyd, MI/MCI, balsam peruwiański, primina
<i>MDBGN</i>	5	MI, formaldehyd, MI/MCI, balsam peruwiański, alkohol lanoliny
<i>propolis</i>	5	formaldehyd, kalafonia, balsam peruwiański, miesz. zapachowa I, PPD
<i>mieszanka zapachowa II</i>	3	balsam peruwiański, miesz. zapachowa I, Lyral
<i>miesz. seskw. lakt.</i>	3	parabeny, MI/MCI, kalafonia,
<i>primina</i>	3	Quaternium 15, formaldehyd, alkohol lanoliny
<i>parabeny</i>	2	formaldehyd, miesz. seskw. laktonowych
<i>Lyral</i>	2	miesz. zapachowa I, miesz. zapachowa II
<i>PPD</i>	1	propolis

U osób z alergią kontaktową na mieszanekę zapachową II statystycznie częściej obserwowano jednocześnie alergię kontaktową na balsam peruwiański, mieszanekę zapachową I oraz Lyral.

Pacjenci z alergią kontaktową na Lyral byli statystycznie częściej uczuleni kontaktowo na mieszanekę zapachową I i II.

Osoby z alergią kontaktową na parafenylenodiaminę były statystycznie częściej jednocześnie uczulone na propolis.

Pacjenci z alergią kontaktową na alkohol lanoliny statystycznie częściej mieli jednocześnie alergię kontaktową na MDBGN, formaldehyd, balsam peruwiański, mieszanekę zapachową I, mieszanekę seskwiterpenów laktonowych oraz priminę.

U osób z uczuleniem kontaktowym na mieszanekę seskwiterpenów laktonowych statystycznie częściej stwierdzano alergię kontaktową na mieszanekę parabenów, MI/MCI, kalafonię i alkohol lanoliny.

Pacjenci z alergią kontaktową na priminę statystycznie częściej byli uczuleni kontaktowo na Quaternium 15, formaldehyd oraz alkohol lanoliny.

Osoby z alergią kontaktową na propolis statystycznie częściej miały alergię kontaktową na formaldehyd, kalafonię, balsam peruwiański, mieszanekę zapachową I i parafenylenodiaminę.

5.14. Analiza częstości występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w grupie pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

W grupie 105 pacjentów z rozpoznaniem AZS, dodatni wynik naskórkowych testów płatkowych z zastosowaniem PSP stwierdzono u 59 osób (56,19%). Szczegółowe wyniki testów z substancjami wchodzącymi w skład kosmetyków przedstawia tabela nr 20.

Najczęstszym alergenem kontaktowym z grupy konserwantów wśród pacjentów chorujących na AZS był MI, który uczulił kontaktowo 11,4% pacjentów z AZS, co stanowi 20,3% grupy pacjentów z AZS z alergią kontaktową na co najmniej jeden z haptenów PSP. W dalszej kolejności obserwowano uczulenie na formaldehyd (4,8% ogółu pacjentów z AZS), parabeny (3,8%), MDBGN (2,9%), MI/MCI (1,9%). U żadnego pacjenta z AZS nie stwierdzono alergii kontaktowej na Quaternium 15.

W grupie substancji zapachowych również często stwierdzono alergię kontaktową na balsam peruwiański, mieszankę zapachową I i II (każdy po 1,9% ogółu pacjentów z AZS). Nie obserwowano alergii kontaktowej na kałafonię ani Lyral.

Tabela 20. Częstość występowania dodatnich wyników NTP na hapteny wchodzące w skład kosmetyków w grupie pacjentów z AZS w odczycie po 72 godz.

	Ilość wyników dodatnich	% pacjentów z AZS (n=105)	% pacjentów uczulonych z AZS* (n=59)
Konserwanty			
parabeny	4	3,8%	6,8%
Quaternium 15	0	0%	0%
MDBGN	3	2,9%	5,1%
MI	12	11,4%	20,3%
formaldehyd	5	4,8%	8,5%
MI/MCI	2	1,9%	3,4%
Substancje zapachowe			
kałafonia	0	0%	0%
balsam peruwiański	2	1,9%	3,4%
mieszanka zapachowa I	2	1,9%	3,4%
mieszanka zapachowa II	2	1,9%	3,4%
Lyral	0	0%	0%
Barwniki			
PPD	3	2,9%	5,1%
Subst. pochodzenia naturalnego			
alkohol lanoliny	6	5,7%	10,2%
miesz. seskwiterpenów laktonowych	1	1,0%	1,7%
primina	0	0%	0%
propolis	0	0%	0%

* uczuleni pacjenci z AZS – pacjenci z AZS, u których wystąpił co najmniej jeden dodatni odczyn NTP przy użyciu 30 haptenów PSP

U 2,9% pacjentów z AZS rozpoznano alergię kontaktową na PPD. Wśród substancji pochodzenia naturalnego alkohol lanoliny uczulał kontaktowo 5,7% pacjentów z rozpoznaniem AZS, a mieszanka seskwiterpenów laktonowych 1,0% pacjentów. U żadnego z chorych z AZS nie stwierdzono alergii kontaktowej na priminę ani propolis.

5.15. Analiza częstości występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w grupie pacjentów z owrzodzeniami podudzi

Wśród 20 pacjentów z owrzodzeniami podudzi wynik dodatni testów płatkowych z zastosowaniem PSP stwierdzono u połowy z nich (10 osób). Najczęstszymi alergenami kontaktowym w tej grupie pacjentów były substancje zapachowe - mieszanka zapachowa I (7 osób, 35% ogółu chorych z owrzodzeniami podudzi) oraz balsam peruwiański (5 osób, 25%). Alergię na najczęściej alergizujący w populacji ogólnej siarczan niklu stwierdzono zaledwie u 1 pacjenta (5%). Z grupy konserwantów, u 15% pacjentów z owrzodzeniami podudzi stwierdzono dodatni wynik NTP na MI, a u 5% pacjentów na formaldehyd. Wśród substancji pochodzenia naturalnego u 5% badanych z owrzodzeniami podudzi rozpoznano alergię kontaktową na alkohol lanoliny oraz u 5% na propolis.

Tabela 21. Częstość występowania dodatnich wyników NTP na hapteny wchodzące w skład kosmetyków w grupie pacjentów z owrzodzeniami podudzi w odczycie po 72 godz.

	Ilość wyników dodatnich	% chorych z owrzodzeniami podudzi (n=20)	% uczulonych* z owrzodzeniami podudzi (n=10)
Konserwanty			
parabeny	0	0%	0%
Quaternium 15	0	0%	0%
MDBGN	0	0%	0%
MI	3	15%	30%
formaldehyd	1	5%	10%
MI/MCI	0	0%	0%
Substancje zapachowe			
kalafonia	1	5%	10%
balsam peruwiański	5	25%	50%
mieszanka zapachowa I	7	35%	70%
mieszanka zapachowa II	2	10%	20%
Lyril	0	0%	0%
Barwniki			
PPD	0	0%	0%
Subst. pochodzenia naturalnego			
alkohol lanoliny	1	5%	10%
miesz. seskwiterpenów laktonowych	0	0%	0%
primina	0	0%	0%
propolis	1	5%	10%

* uczuleni pacjenci z owrzodzeniami podudzi – pacjenci z owrzodzeniami podudzi, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatni wynik NTP z wykorzystaniem PSP

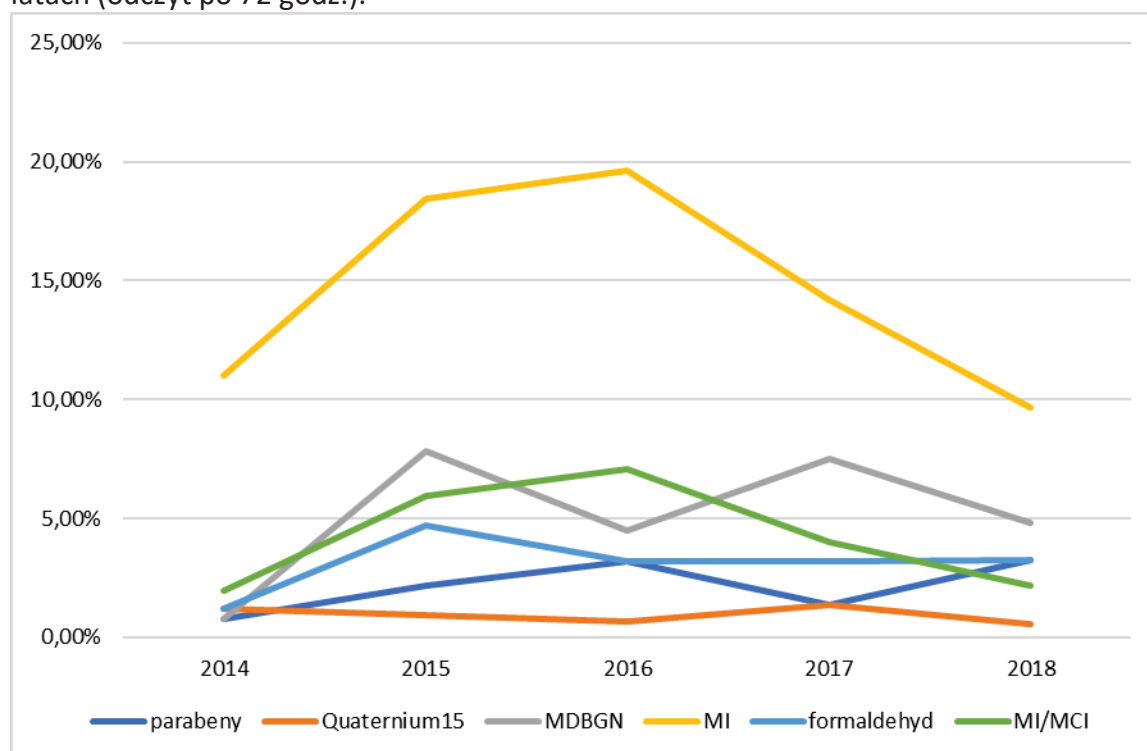
5.16. Analiza zmienności częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne konserwanty na przestrzeni lat

Tabela 22. Częstość występowania alergii kontaktowej na konserwanty w poszczególnych latach.

	<i>parabeny</i>	<i>Quaternium15</i>	<i>MDBGN</i>	<i>MI</i>	<i>formaldehyd</i>	<i>MI/MCI</i>
2014 (n=254)	2 (0,79%)	3 (1,18%)	2 (0,79%)	28 (11,02%)	3 (1,18%)	5 (1,97%)
2015 (n=320)	7 (2,19%)	3 (0,94%)	25 (7,81%)	59 (18,44%)	15 (4,69%)	19 (5,94%)
2016 (n=311)	10 (3,22%)	2 (0,64%)	14 (4,50%)	61 (19,61%)	10 (3,22%)	22 (7,07%)
2017 (n=374)	5 (1,34%)	5 (1,34%)	28 (7,49%)	53 (14,17%)	12 (3,21%)	15 (4,01%)
2018 (n=186)	6 (3,23%)	1 (0,54%)	9 (4,84%)	18 (9,68%)	6 (3,23%)	4 (2,15%)

Przeanalizowano częstość występowania alergii kontaktowej na badane konserwanty w poszczególnych latach. Dla MI wykazano wzrost częstości wyników dodatnich osiągający swoje maksimum w 2016 r. (19,61%). W kolejnych latach odsetek ten spadał osiągając 9,68% w 2018 r. Co ciekawe, podobną tendencję obserwowano dla MI/MCI. Odsetek alergii kontaktowej na ten konserwant osiągnął szczyt w 2016 r. (7,07%), a potem spadł do poziomu 2,15% w 2018 r. Częstość alergii kontaktowej na parabeny, Quaternium 15 oraz formaldehyd utrzymywała się na mniej więcej podobnym poziomie przez cały okres badany. Częstość alergii kontaktowej na MDBGN wykazała dużą zmienność w poszczególnych latach wahając się od 0,79% do 7,49%.

Rycina 19. Częstość występowania alergii kontaktowej na konserwanty w poszczególnych latach (odczyt po 72 godz.).



6. OMÓWIENIE

6.1. Ogólny odsetek dodatnich wyników NTP w odczycie po 72 godz.

Uzyskany w badaniu własnym odsetek dodatnich wyników NTP przy użyciu PSP nie odbiega znacząco od danych literaturowych. Do porównania wybrano publikację przedstawiającą wyniki uzyskane przez ESSCA dotyczące ponad 31 tysięcy pacjentów z 46 ośrodków europejskich z lat 2013-2014 [140]. W przytoczonej pracy dodatni wynik na przynajmniej jeden hapten z serii podstawowej w ośrodkach ogólnodermatologicznych stwierdzono średnio u 44,1% badanych. Uzyskany w badaniu własnym odsetek wyników dodatnich sięgający 58,8% zbliża się ku górnej granicy przedziału wartości uzyskanych przez poszczególne ośrodki europejskie (najwyższy odsetek odnotowano w ośrodku hiszpańskim w Leon i wynosił on 60,5%).

Na uzyskane wyniki kluczowy wpływ ma dobór pacjentów do grupy badanej oraz dobór haptenu. Zarówno w badaniu własnym jak i w przytoczonej publikacji przesłanką skłaniającą do wykonania NTP było podejrzenie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Należy jednak wziąć pod uwagę, że w poszczególnych ośrodkach dostęp pacjentów do badań może się różnić, na co mogą wpływać odmienności w organizacji systemu opieki zdrowotnej oraz czynniki finansowe. W odniesieniu do doboru haptenu, serie podstawowe używane w wybranych krajach europejskich bazują na ESP, ale mogą się różnić między sobą pojedynczymi haptenu lub stężeniami substancji.

6.2. Częstość występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej

W badaniu własnym wśród wszystkich pacjentów z dodatnim wynikiem NTP u 40% stwierdzono alergię kontaktową jednoważną, natomiast u 60% alergię kontaktową wieloważną. U 2 chorych rozpoznano alergię kontaktową na aż 10 haptenu jednocześnie. Świadczy to o tym, że duża część pacjentów jest uczulona na kilka alergenów kontaktowych, co może się wiązać z utrudnieniami w unikaniu czynników wywołujących.

6.3. Częstość występowania dodatnich wyników NTP z podziałem na poszczególne hapteny

Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki dotyczące częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne hapteny porównano z wyżej wymienionymi wynikami uzyskanymi przez ESSCA opublikowanymi w 2017r. [140]. Ponieważ niektóre ośrodki różniły się między sobą stężeniami poszczególnych haptenu, do analizy wzięto pod uwagę tylko wyniki dotyczące haptenu w składzie i stężeniu identycznym jak te w PSP. Z porównania wyłączono chlorek palladu, którego nie ma w ESP oraz propolis, który został włączony do ESP dopiero w 2019 r. Porównanie wyników przedstawia tabela 23.

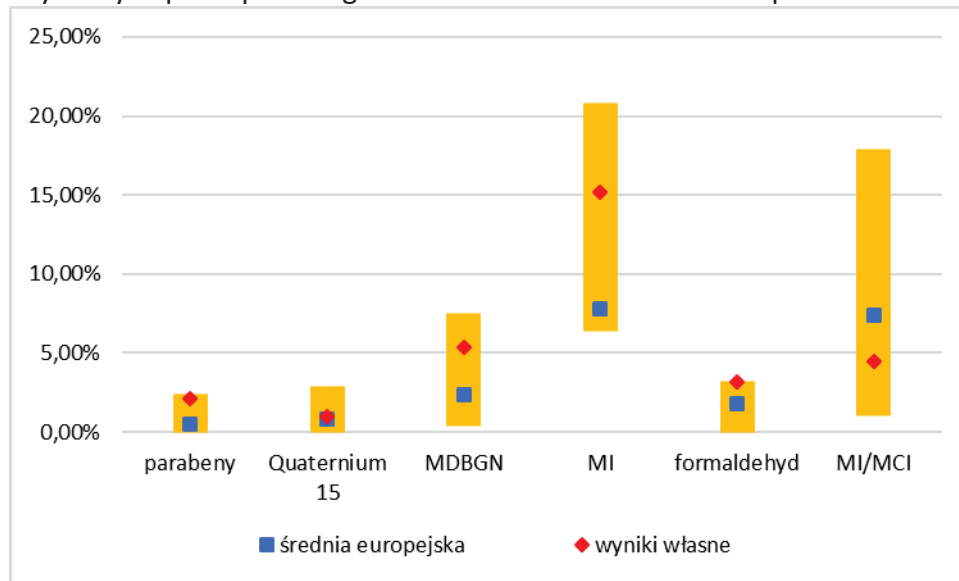
Największe różnice zaobserwowano dla dwuchromianu potasu – alergię kontaktową na ten hapten w badaniu własnym stwierdzono 3,5 razy częściej niż średnia w badaniu Uter i wsp. (11,4% vs. 3,3%). Okazuje się, że ośrodkiem europejskim, który wykazał najwyższy odsetek dodatnich odczynów na chrom, był ośrodek poznański (11,4%). Jest to wynik praktycznie identyczny jak otrzymany w badaniu własnym. Wysoki odsetek alergii kontaktowej na chrom może być więc charakterystyczny dla tego regionu.

Tabela 23. Porównanie częstości występowania dodatnich wyników NTP na poszczególne hapteny z badania własnego ze średnią europejską z lat 2013-2014 (*na podstawie publikacji Uter i wsp. 2017 r.).

<i>Lp.</i>	<i>Hapten</i>	<i>Badanie własne</i>	<i>Średnia europejska*</i>
1	Siarczan niklu	23,94%	18,7%
2	Metyloizotiazolinon	15,16%	7,8%
3	Dwuchromian potasu	11,42%	3,3%
4	Chlorek kobaltu	10,45%	5,9%
5	Balsam peruwiański	8,65%	5,7%
6	Chlorek palladu	7,82%	-----
7	Mieszanka zapachowa I	7,68%	7,8%
8	Metylodibromoglutaronitryl	5,40%	2,4%
9	Metyloizotiazolinon + Metylochlooroizotiazolinon	4,50%	7,4%
10	Siarczan neomycyny	3,67%	1,3%
11	Parafenylenodiamina	3,60%	3,3%
12	Formaldehyd	3,18%	1,8%
13	Mieszanka zapachowa II	2,91%	4%
14	Budezonid	2,63%	0,8%
15	Mieszanka tiuramów	2,35%	2%
16	Kalafonia	2,08%	2,9%
17	Mieszanka parabenów	2,08%	0,5%
18	Alkohol lanoliny	2,01%	1,9%
19	Propolis	1,80%	-----
20	Lyril	1,59%	1,7%
21	Quaternium 15	0,97%	0,8%
22	Żywica epoksydowa	0,76%	1,1%
23	Żywica 4-tert-butyloformaldehydowa	0,76%	0,7%
24	2-Merkaptobenzotiazol	0,69%	0,6%
25	21-Piwalan tiksokortolu	0,62%	0,5%
26	Benzokaina	0,55%	0,6%
27	N-fenylo-N-izopropyl-4-fenylenodiamina (IPPD)	0,55%	0,6%
28	Mieszanka merkaptanów	0,55%	0,7%
29	Mieszanka seskwiterpenów laktonowych	0,55%	0,8%
30	Primina	0,21%	0,2%

Wśród składników kosmetyków najczęściej różnic zaobserwowano w grupie konserwantów. MI uczulał w badanej grupie prawie 2-krotnie częściej niż średnia europejska, MDBGN ponad 2-krotnie częściej, formaldehyd ok. 1,7 razy częściej, a mieszanina parabenów 4-krotnie częściej. W grupie konserwantów w badaniu własnym jedynie w przypadku MI/MCI odnotowano niższy wskaźnik wyników dodatnich niż średnia europejska (4,5% vs. 7,4%). Częstość występowania alergii kontaktowej na Quaternium 15 w przeprowadzonym badaniu była zbliżona do średniej europejskiej (0,97% vs. 0,8%).

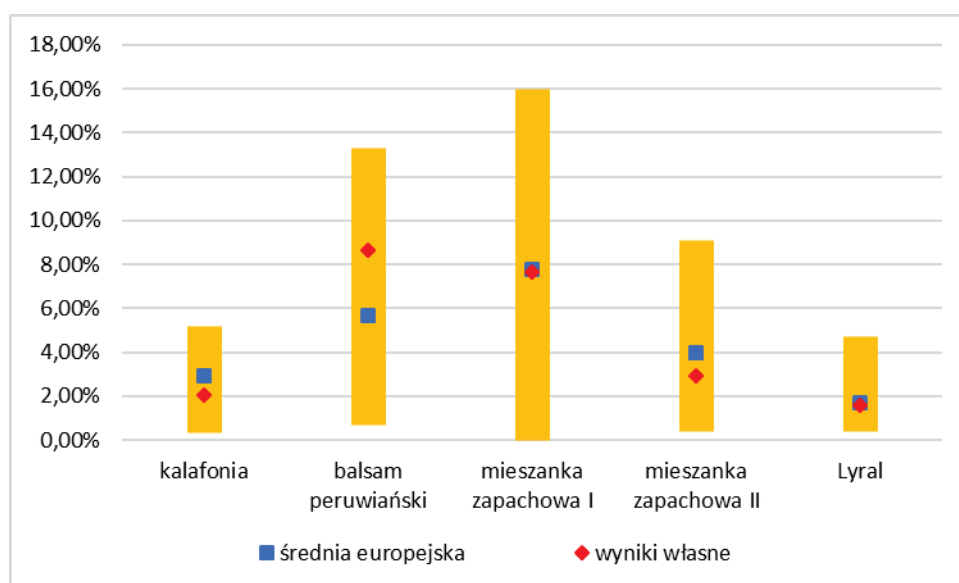
Rycina 20. Porównanie wyników częstości występowania alergii kontaktowej na konserwanty z badania własnego do średniej europejskiej oraz wartości maksymalnych i minimalnych uzyskanych przez poszczególne ośrodki z badania Uter i wsp. 2017 r.



Żółte słupki przedstawiają zakres wartości (od minimalnej do maksymalnej) uzyskanych przez poszczególne ośrodki z badania Uter i wsp. 2017 r.

W grupie substancji zapachowych znaczne różnice stwierdzono jedynie w przypadku balsamu peruwiańskiego, który w niniejszym badaniu dawał dodatnie wyniki NTP ok. 1,5 razy częściej niż średnia europejska. W przypadku pozostałych substancji zapachowych uzyskane wyniki były zbliżone do uzyskanych przez Uter i wsp.

Rycina 21. Porównanie wyników częstości występowania alergii kontaktowej na substancje zapachowe z badania własnego do średniej europejskiej oraz wartości maksymalnych i minimalnych uzyskanych przez poszczególne ośrodki z badania Uter i wsp. 2017 r.

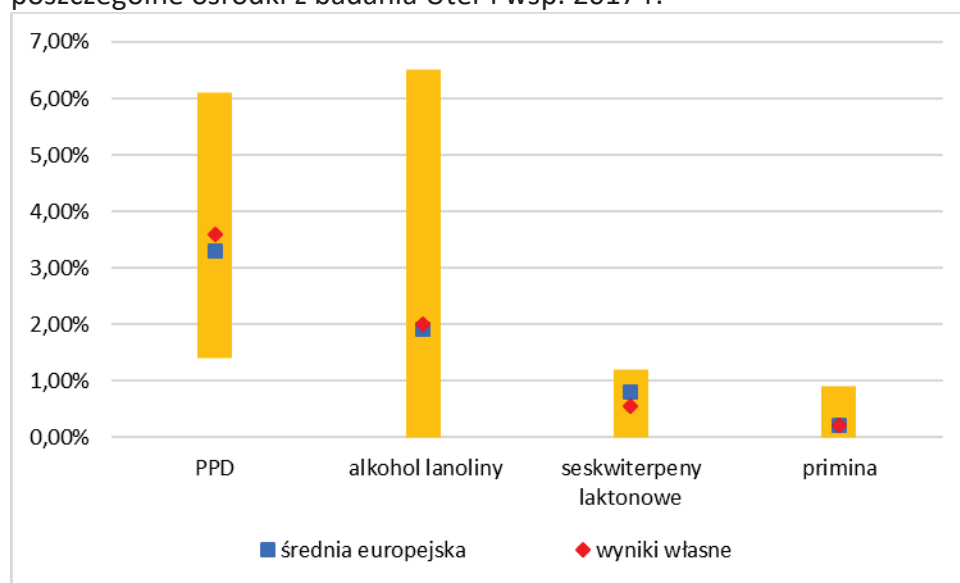


Żółte słupki przedstawiają zakres wartości (od minimalnej do maksymalnej) uzyskanych przez poszczególne ośrodki z badania Uter i wsp. 2017 r.

Dla PPD oraz substancji pochodzenia naturalnego (alkohol lanoliny, mieszanka seskwiterpenów laktonowych i primina) uzyskane wyniki były bardzo zbliżone do średniej europejskiej.

Wszystkie uzyskane w badaniu własnym wyniki mieściły się z zakresie między wartościami minimalnymi a maksymalnymi opisywanymi przez poszczególne ośrodki biorące udział w badaniu Uter i wsp., co przedstawiają ryciny 20-22. Obserwowany w niniejszym badaniu niski odsetek alergii kontaktowej na priminę (0,21%) jest zgodny z danymi literaturowymi [113,140] i potwierdza zasadność wycofania tego haptenu z PSP. Substancje przeniesione z PSP do Polskiej Serii Rozszerzonej tj. żywica 4-tert-butyloformaldehydowa, IPPD, mieszanka merkaptanów i mieszanka seskwiterpenów laktonowych zajęły odpowiednio 23., 27., 28. i 29. pozycję w kolejności częstości wywoływania alergii kontaktowej. Uzyskane wyniki potwierdzają, że te hapteny stosunkowo rzadko wywołują dodatnie wyniki NTP i mogą ustąpić miejsca innym, nabierającym na znaczeniu haptenom.

Rycina 22. Porównanie wyników częstości występowania alergii kontaktowej na PPD i substancje pochodzenia naturalnego wchodzące w skład kosmetyków z badania własnego do średniej europejskiej oraz wartości maksymalnych i minimalnych uzyskanych przez poszczególne ośrodki z badania Uter i wsp. 2017 r.



Żółte słupki przedstawiają zakres wartości (od minimalnej do maksymalnej) uzyskanych przez poszczególne ośrodki z badania Uter i wsp. 2017 r.

6.4. Dodatkowo wyniki NTP na składniki kosmetyków a płeć

Udział procentowy kobiet i mężczyzn w badanej grupie wynosi odpowiednio 70% i 30% i jest zgodny z danymi literaturowymi [140]. W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne składniki kosmetyków ze względu na płeć. Mimo, iż mogłoby się wydawać, że kobiety są bardziej narażone na ekspozycję na substancje wchodzące w skład kosmetyków, to nie stwierdzono, aby miało to przełożenie na wyniki NTP.

6.5. Dodatkowo wyniki NTP na składniki kosmetyków a wiek

Dane literaturowe wskazują, że w podeszłym wieku dochodzi do osłabienia funkcji bariery naskórkowej. Naskórek oraz skóra właściwa stają się cieńsze, dochodzi do fragmentacji włókien kolagenu i elastyny, zwiększa się transepidermalna utrata wody oraz zmniejsza się ilość komórek Langerhansa oraz ich zdolność do migracji do węzłów chłonnych [172]. Teoretycznie przedstawione zmiany powinny prowadzić do zmniejszenia częstości występowania uczuleń kontaktowych wśród pacjentów w podeszłym wieku.

W badaniu własnym stwierdzono, że wraz ze wzrostem wieku pacjentów w sposób istotny statystycznie maleje częstość alergii kontaktowej na mieszaną parabenów. W literaturze brakuje doniesień na ten temat. Jest to zjawisko trudne do wytłumaczenia, szczególnie biorąc pod uwagę złą sławę parabenów w opinii publicznej oraz związane z nią próby zastąpienia parabenów innymi konserwantami podejmowane przez producentów kosmetyków. Wydawałoby się, że w związku z panującą od kilku lat modą na kosmetyki „bez parabenów” młodsi pacjenci powinni być mniej ekspozycyjni na parabeny zawarte w kosmetykach niż ich rodzice czy dziadkowie. Na podstawie uzyskanych wyników okazuje się jednak, że alergia kontaktowa na te konserwanty jest częstsza w młodszych grupach wiekowych.

Przeciwną tendencję wykazano dla innego konserwantu – MDBGN. W przeprowadzonym badaniu wraz z wiekiem rósł odsetek pacjentów uczulonych na ten hapten. Podobne obserwacje przedstawiono w pracy Francuzik i wsp. [173], w której wykazano, że dzieci i młodzież (w wieku 6-18 lat) istotnie statystycznie rzadziej byli uczuleni kontaktowo na MDBGN niż osoby starsze (60-66 lat). Obserwacje te może częściowo tłumaczyć fakt, że w odpowiedzi na gwałtowny wzrost częstości alergii kontaktowej na ten konserwant, MDBGN został wycofany z użycia w kosmetykach niespłukiwanych w 2004 r., a ze wszystkich kosmetyków w 2008 r. W związku z tymi ograniczeniami najmłodsi pacjenci mieli niższą szansę na ekspozycję na ten hapten.

W badaniu własnym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania alergii kontaktowej na MI w poszczególnych grupach wiekowych. Przeciwnie, w przytoczonej pracy autorstwa Francuzik i wsp. pacjenci w wieku podeszłym byli istotnie statystycznie częściej uczuleni na MI niż dzieci i młodzież [173].

W grupie substancji zapachowych w przeprowadzonym badaniu wykazałam istotny statystycznie wzrost częstości alergii kontaktowej na kalafonię, balsam peruwiański oraz mieszaną zapachową I i II wraz ze wzrostem wieku pacjentów. Obserwacje te tylko częściowo pokrywają się z danymi uzyskanymi przez Francuzik i wsp [173]. W przytoczonym badaniu stwierdzono częstsze występowanie dodatnich wyników NTP na mieszaną zapachową I i II u osób w podeszłym wieku niż u dzieci i młodzieży.

W badaniu własnym opisano także istotny statystycznie związek między wiekiem pacjentów a częstością występowania alergii kontaktowej na priminę. Ponieważ jednak w całej badanej grupie zaledwie u 3 pacjentów stwierdzono uczulenie na tą substancję, do tych obserwacji należy podchodzić z dużą rezerwą.

6.6. Dodatkowo wyniki NTP na składniki kosmetyków a lokalizacja zmian chorobowych

W przeprowadzonym badaniu okolicą ciała najczęściej objętą zmianami chorobowymi były ręce. Wynik ten jest częściowo zbieżny z wynikami publikacji Oosterhaven i wsp., w której najczęstszymi lokalizacjami zmian wypryskowych były głowa i ręce [174]. W badaniu własnym dokonano podziału na oddzielne lokalizacje „twarz” oraz „powieki”. Natomiast pacjenci, którzy mieli zmiany na skórze owłosionej głowy trafili do kategorii „pozostałe” i nie zostali ujęci w analizie statystycznej. Dlatego na podstawie uzyskanych wyników nie można się odnieść do tej drugiej najczęściej opisywanej w w/w publikacji lokalizacji zmian skórnych.

W badaniu własnym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między częstością występowania alergii kontaktowej na poszczególne hapteny wchodzące w skład kosmetyków z umiejscowieniem zmian chorobowych. Dla porównania Oosterhaven i wsp. nie stwierdzili korelacji między alergią na MCI/MI oraz mieszaną zapachową I a umiejscowieniem zmian chorobowych. Alergia kontaktowa na PPD była najczęściej diagnozowana u pacjentów ze zmianami chorobowymi na skórze głowy oraz w okolicy anogenitalnej. Alergię na kalafonię, balsam peruwiański, mieszaną parabenów i alkohol lanoliny stwierdzano częściej u chorych ze zmianami wypryskowymi na kończynach dolnych. Uczulenie na Lyral stwierdzano podobnie często we wszystkich lokalizacjach za wyjątkiem stóp, gdzie było ono stwierdzane znacznie rzadziej [174]. W przytoczonej publikacji powyższe stwierdzenia mają jednak charakter luźnych obserwacji, ponieważ nie ustalono czy są one istotne statystycznie.

Badanie własne miało charakter retrospektywny i nie we wszystkich historiach chorób znaleziono jednoznaczne wpisy dotyczące lokalizacji zmian chorobowych. Aby uzyskane wyniki były bardziej wiarygodne należałoby z góry podzielić ciało człowieka na określone lokalizacje i wypełniać dane według jednego, ściśle określonego wzorca, odnotowując także czy zmiany chorobowe są ograniczone do jednego umiejscowienia czy też zajmują więcej partii ciała jednocześnie.

6.7. Częstość występowania dodatknych odczynów NTP na składniki kosmetyków w odczynie po 48 godz. i 72 godz.

W niniejszym badaniu dla wszystkich substancji wchodzących w skład kosmetyków za wyjątkiem mieszanki seskwiterpenów laktonowych oraz priminy stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości dodatknych odczynów testów płatkowych w odczynie po 72 godzinach względem odczytu po 48 godzinach. Dla priminy w odczynie po 48 godzinach nie stwierdzono ani jednego dodatniego odczynu, wszystkie dodatnie odczyny na ten hapten pojawiły się dopiero przy odczynie po 72 godzinach. Dla mieszanki seskwiterpenów laktonowych w odczynie po 72 godzinach stwierdzono wyższy odsetek odczynów dodatnich niż w odczynie po 48 godzinach, ale wzrost ten nie był istotny statystycznie. Obserwacje te stanowią twardy dowód, że odczyt testów po 72 godzinach jest niezbędny. W związku z powyższymi obserwacjami i danymi literaturowymi w naszej Poradni Alergicznych Chorób Skóry przy Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wprowadzono od 2017 r. rutynowo drugi odczyt NTP po 96 godzinach, równorzędny z odczytem po 72 godzinach.

Doświadczenie oraz piśmiennictwo wskazują na zasadność wykonywania trzeciego odczytu NTP po 7 dniach od daty założenia testów [47,48,49]. Wprowadzenie rutynowego trzeciego odczytu w naszej Poradni Alergicznych Chorób Skóry przy Klinice Dermatologii,

Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego jest problematyczne z uwagi na dostosowanie się pacjentów, ponieważ dla wielu osób już zgłoszenie się do poradni na trzy wizyty w ciągu kilku dni jest kłopotliwe. Niemniej stosowanie tej zasady jest w ostatnich latach praktykowane, o ile tylko to możliwe. Dodatkowo należałoby opracować bardziej trwałą sposób nanoszenia na plecy pacjenta linii siatki szeregujących położenie poszczególnych haptentów, tak aby były czytelne 5 dni od daty ich oznaczenia.

6.8. Częstość występowania reakcji dodatnich na „+”, „++” i „+++”

W przeprowadzonym badaniu dla większości składników kosmetyków, tj. dla parabenów, MDBGN, MI, formaldehydu, kalafonii, balsamu peruwiańskiego, mieszanki zapachowej I i II, alkoholu lanoliny oraz propolisu wykazano istotną statystycznie zależność, że wraz ze wzrostem siły nasilenia odczynu dodatniego, malała ilość pacjentów z dodatnim odczynem. Oznacza to, że w odniesieniu do tych haptentów większość uczulonych osób ma wynik słabo dodatni, a wyniki silnie dodatnie i skrajnie dodatnie obserwuje się znacznie rzadziej.

Z kolei najwyższy odsetek reakcji na „+++” i jednocześnie najniższy odsetek reakcji na „+” wśród wszystkich reakcji dodatnich na dany haptent stwierdzono dla PPD. Świadczy to o tym, że u osób z alergią kontaktową na PPD stosunkowo często spotyka się skrajnie dodatnie wyniki NTP. W praktyce klinicznej może się to przekładać na duże nasilenie objawów chorobowych wyprysku kontaktowego po ekspozycji na ten haptent.

6.9. Częstość występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej w grupie haptentów wchodzących w skład kosmetyków

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że duża część pacjentów ma jednocześnie alergię na więcej niż jeden z haptentów wchodzących w skład kosmetyków. Wśród pacjentów z alergią kontaktową na przynajmniej jeden ze składników kosmetyków, dodatni wynik na jeden haptent stwierdzono u 60%, na jednocześnie 2 haptenty u 23%, a na więcej niż 2 haptenty jednocześnie u 17%. Zaobserwowano także stosunkowo częste występowanie alergii kontaktowej wieloważnej wśród haptentów należących do tej samej grupy np. konserwantów. U jednego z badanych pacjentów rozpoznano alergię kontaktową na wszystkie 5 substancji zapachowych zawartych w PSP.

Z punktu widzenia praktycznego przekłada się to na trudność w unikaniu substancji wywołujących objawy, ponieważ nawet przy uważnej analizie składów kosmetyków czy środków chemii gospodarczej, konieczność wykluczenia jednocześnie kilku haptentów znacznie zmniejsza grupę preparatów bezpiecznych w użyciu.

6.10. Częstość występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków a płeć

W badaniu własnym nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między częstością występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków, zarówno wszystkich razem jak i w poszczególnych grupach, względem płci. Wydawać by się mogło, że kobiety stosując średnio większą ilość różnych kosmetyków niż mężczyźni, mogłyby być bardziej predysponowane do alergii kontaktowej wieloważnej na składniki kosmetyków, jednak wyniki przeprowadzonego badania przeczą tej hipotezie.

6.11. Korelacja występowania dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz. z wiekiem pacjentów

W niniejszym badaniu wykazano, że wraz ze wzrostem wieku pacjentów w sposób istotny statystycznie wzrastał odsetek pacjentów z dodatnimi wynikami NTP na substancje zapachowe (kałafonię, balsam peruwiański, mieszanek zapachową I i II oraz Lyral) zarówno w odczycie po 48 godz. jak i po 72 godzinach. Jest to spójne w wynikami przedstawionymi w podpunkcie 5.5. Zjawisko to można próbować wytłumaczyć tym, że im starsza osoba tym większe miała narażenie na substancje zapachowe zawarte w kosmetykach czy produktach gospodarstwa domowego w ciągu całego swojego życia. Jednak wraz z wiekiem wzrasta też ekspozycja na konserwanty, które są drugim nieodłącznym składnikiem kosmetyków, natomiast dla tej grupy substancji nie znaleziono korelacji między wiekiem a częstością występowania alergii kontaktowej.

Biorąc pod uwagę zbiorczo wszystkie hapteny PSP wchodzące w skład kosmetyków wykazano, że wraz ze wzrostem wieku pacjentów wzrastał odsetek osób z alergią kontaktową (w odczycie po 72 godz.).

6.12. Korelacja częstości występowania dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków na „+”, „++” i „+++” i wieku pacjentów w odczycie po 48 godz. i 72 godz.

W przeprowadzonym badaniu wykazano, że w odczycie po 72 godz. wraz ze wzrostem wieku pacjentów malał stopień nasilenia odczynu na parabeny. Oznacza to, że pacjenci młodszy nie tylko częściej byli uczuleni kontaktowo na parabeny, ale też częściej mieli bardziej nasilone reakcje dodatnie niż osoby starsze.

Z kolei odwrotną tendencję zaobserwowano (również w odczycie po 72 godz.) dla MDBGN oraz wszystkich substancji zapachowych – im starsi byli pacjenci tym częściej występowały u nich bardziej nasilone odczyny dodatnie.

6.13. Współwystępowanie alergii kontaktowej na hapteny wchodzące w skład kosmetyków

Dane literaturowe wskazują, iż alergia kontaktowa na niektóre hapteny występuje statystycznie częściej jednocześnie z alergią kontaktową na inne hapteny [175]. Zjawisko to można wytłumaczyć reakcją krzyżową czyli rodzajem reakcji alergicznej na substancje o podobnej budowie chemicznej do substancji pierwotnie uczulającej [44]. Często obserwuje się także współuczulenie czyli potwierdzone epidemiologicznie częstsze jednocześnie występowanie alergii kontaktowej na określone substancje, pomimo braku dostrzegalnych podobieństw w ich strukturze chemicznej [44].

W badanej grupie, w zakresie substancji wchodzących w skład kosmetyków, haptenem, dla którego najrzadziej obserwowano zjawisko współuczulenia kontaktowego była parafenylendiamina. Dane literaturowe wskazują na możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych między parafenylendiaminą a innymi związkami chemicznymi z grupą paraaminową takimi jak kwas paraaminobenzoowy i jego estry (np. nowokaina, benzokaina), żółcień zawieszinowa 3 (wchodząca w skład mieszanki barwników tekstylnych wprowadzonych do PSP w 2019 r.) czy sulfanilamid (surowiec farmaceutyczny do receptury aptecznej, stosowany jako miejscowy lek bakteriostatyczny) [176]. Poza

parafenylenodiaminą, żaden z pozostałych 15 haptenu PSP wchodzących w skład kosmetyków, nie należy do grupy para-amino-związków.

Kolejnym haptenu, dla którego w przeprowadzonym badaniu stosunkowo rzadko obserwowano współwystępowanie alergii kontaktowej na pozostałe składniki kosmetyków była mieszanka parabenów.

Z kolei konserwantem, dla którego najczęściej obserwowano współwystępowanie alergii kontaktowej na pozostałe haptenu wchodzące w skład kosmetyków, był formaldehyd. Znajduje to potwierdzenie w danych literaturowych [175].

Wśród substancji zapachowych, częste współwystępowanie uczulenia kontaktowego na pozostałe haptenu wchodzące w skład kosmetyków, stwierdzono dla balsamu peruwiańskiego. Zjawisko to można próbować wytłumaczyć bardzo bogatym składem chemicznym żywicy *Myroxylon pereirae*, a więc stosunkowo wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji krzyżowych oraz reakcji pseudokrzyżowych [177].

6.14. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

Częstość występowania alergii kontaktowej na poszczególne składniki kosmetyków zawarte w PSP w grupie pacjentów z AZS nie różniła się znacząco od wyników obserwowanych dla ogółu populacji. Należy wziąć pod uwagę, że pacjenci z AZS byli zdecydowanie młodsi niż ogół badanej grupy (średnia wieku 21,4 lata vs.42,3 lata). Rzeczywiście profil alergii kontaktowych w tej grupie był zbliżony do tego obserwowanego wśród dzieci i młodzieży – z wyższym odsetkiem dodatnich wyników NTP na parabeny, a niższym na MDBGN i wszystkie substancje zapachowe.

Dane literaturowe dotyczące częstości występowania alergii kontaktowej u pacjentów z AZS są bardzo rozbieżne. Do porównania wybrano publikację Teo i wsp. [170], ponieważ dotyczy ona dużej grupy chorych (ponad 46 tysięcy) poddanych NTP na przestrzeni 30 lat. W przywołanej pracy u pacjentów z AZS obserwowano istotnie wyższą częstość występowania alergii kontaktowej na mieszankę sekwiterpenów laktonowych, mieszankę zapachową I oraz lanolinę, natomiast istotnie niższą na priminę. W badaniu własnym z wyżej wymienionych zależności stwierdzono jedynie wyższą częstość występowania alergii kontaktowej na lanolinę w grupie chorych z AZS w stosunku do ogółu populacji (5,7% vs. 2,01%). W przeprowadzonym badaniu nie potwierdzono innych zależności opisywanych przez Teo i wsp.

6.15. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków u pacjentów z owrzodzeniami podudzi

W grupie pacjentów z owrzodzeniami podudzi zwraca uwagę bardzo wysoki odsetek osób uczulonych na substancje zapachowe. Alergię kontaktową na mieszankę zapachową I stwierdzono w tej grupie 4,5 razy częściej niż u ogółu populacji (35% vs. 7,7%), na mieszankę zapachową II 3,4 razy częściej (10% vs. 2,9%), a na balsam peruwiański 2,9 razy częściej (25% vs. 8,7%). Przy interpretacji tych wyników należy wziąć pod uwagę wysoką średnią wieku w tej grupie (69,4 lata), a jak wykazałam w niniejszym badaniu wraz z wiekiem wzrastała częstość alergii kontaktowej na wszystkie substancje zapachowe z

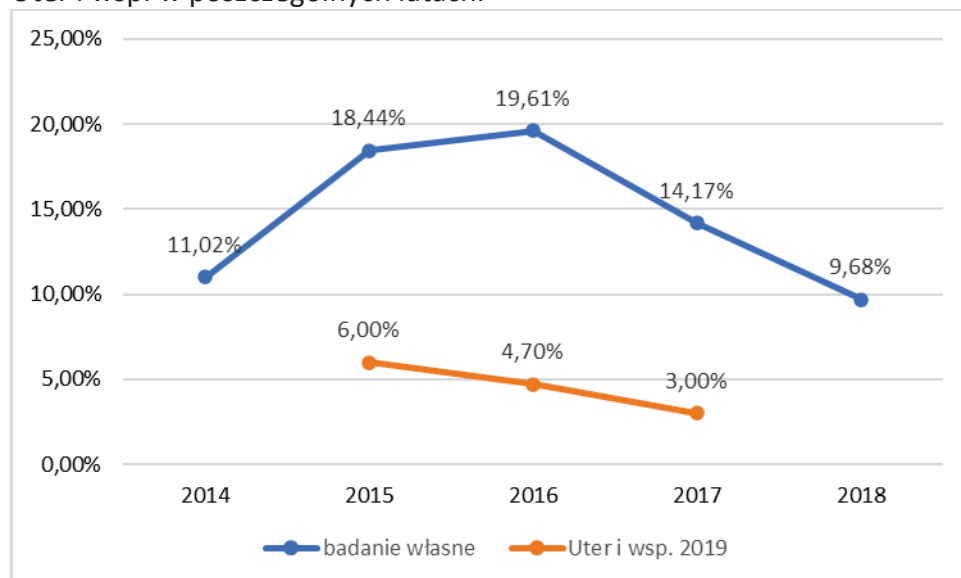
wyjątkiem Lyralu. Jednak nawet porównując wyniki pacjentów z owrzodzeniami podudzi do podgrupy pacjentów w wieku podeszłym, to i tak alergia kontaktowa na balsam peruwiański oraz mieszanki zapachowe I i II jest częstsza w grupie pacjentów z owrzodzeniami podudzi. Uzyskane w badaniu własnym wyniki są w dużej części zbieżne z danymi literaturowymi, które wśród najważniejszych alergenów kontaktowych w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami podudzi wymieniają balsam peruwiański, mieszankę zapachowa I i II oraz lanolinę [171].

6.16. Zmienność częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne konserwanty na przestrzeni lat

Ze względu na zmieniającą się dynamicznie sytuację epidemiologiczną w zakresie alergii kontaktowej na konserwanty oraz nieustannie uaktualniane legislacje ograniczające dopuszczalne stężenia poszczególnych konserwantów w kosmetykach, postanowiono przeanalizować częstość alergii kontaktowej na konserwanty w poszczególnych latach, tj. od 2014 do 2018 r.

W badaniu własnym odnotowano alarmująco wysoką częstość występowania alergii kontaktowej na MI. Jednocześnie w ostatnich latach stwierdzono tendencję spadkową, od wartości maksymalnej 19,61% w 2016 r. do 9,68% w 2018 r. Doniesienia literaturowe informują o spadku częstości alergii kontaktowej na MI w ostatnich latach [124,178]. Uzyskane w badaniu własnym wyniki porównano z wynikami opublikowanymi przez Uter i wsp. [124] i przedstawiono na rycinie 21. W w/w pracy przeanalizowano wyniki NTP z 14 ośrodków europejskich z lat 2015-2017 pod kątem alergii na MI, odnotowując spadek odsetka wyników pozytywnych z 6% do 3%.

Rycina 23. Częstość występowania alergii kontaktowej na MI w badaniu własnym i w pracy Uter i wsp. w poszczególnych latach.



Jak widać, w badanej grupie odsetek wyników dodatnich na MI był kilkakrotnie wyższy niż w przytoczonej publikacji. W obu badaniach zaobserwowano tendencję spadkową częstości występowania alergii kontaktowej na ten konserwant, co może być wynikiem

wprowadzonych ograniczeń dotyczących jego zawartości w poszczególnych typach kosmetyków.

Dla porównania, w innej publikacji autorstwa Schnuch i wsp. [178] również odnotowano tendencję spadkową częstości alergii kontaktowej na MI, od wartości szczytowej sięgającej 7% w 2013 r. do 3,4% w 2018 r. Dodatkowo, wśród pacjentów uczulonych na MI autorzy opisują wzrost odsetka zawodowego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry oraz wyprysku rąk, a spadek odsetka wyprysku twarzy. Podejrzewa się, że w związku z wprowadzonymi ograniczeniami dotyczącymi dopuszczalnej zawartości MI w kosmetykach, znaczenie kosmetyków jako źródła ekspozycji na MI maleje, natomiast rośnie rola wyrobów przemysłowych [178].

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że częstość alergii kontaktowej na MI/MCI w pewnym stopniu odzwierciedlała częstość alergii kontaktowej na MI. Dla obu tych haptenów w 2016 r. odnotowano szczyt częstości występowania, a w kolejnych latach zaobserwowano tendencję spadkową. Jest to spójne z danymi literaturowymi opisującymi wzrost częstości alergii kontaktowej na MI/MCI wraz ze wzrostem częstości alergii na MI [122,140,150,151]. Uważa się, że za zjawisko to odpowiada alergia krzyżowa między MI a MCI [122,152]. Biorąc pod uwagę fakt, że MDBGN został wycofany z użycia w preparatach kosmetycznych w 2007 r., trudno wytłumaczyć tak duże fluktuacje częstości alergii kontaktowej na ten konserwant w poszczególnych latach.

Częstość alergii kontaktowej na mieszankę parabenów, Quaternium 15 i formaldehyd utrzymywała się na względnie stałym, dosyć niskim poziomie przez cały okres trwania badania.

6.17. Ograniczenia przeprowadzonego badania

Większość z ograniczeń przeprowadzonego badania wynika z jego retrospektywnego charakteru. Po pierwsze, tylko część przeanalizowanych historii chorób zawierała komplet informacji. Po drugie, do wiarygodnej analizy lokalizacji zmian chorobowych powinno się wprowadzić specjalny formularz, w którym ciało człowieka zostałoby z góry podzielone na określone okolice i który byłby każdorazowo uzupełniany według jednolitego wzoru. W przedstawionych wynikach brakuje informacji dotyczącej istotności klinicznej uzyskanych wyników NTP. Polega ona na próbie oceny czy wynik NTP oraz wywiad dotyczący ekspozycji środowiskowej pacjenta wskazują, że za aktualnie występujące zmiany skórne rzeczywiście odpowiada uczulenie na dany hapten. Liczebność wyodrębnionych grup pacjentów z AZS oraz z owrzodzeniami podudzi jest zbyt mała, aby na podstawie uzyskanych wyników wyciągać daleko idące wnioski. Ponadto, szerszy pogląd na obecną sytuację epidemiologiczną dotyczącą składników kosmetyków dałoby niewątpliwie dodatkowe zastosowanie serii haptenów kosmetycznych. Co więcej, rutynowe wykonywanie trzeciego odczytu NTP po 7 dniach mogłoby być cennym uzupełnieniem uzyskanych danych.

7. WNIOSKI

1. Alergia kontaktowa na składniki kosmetyków jest istotnym klinicznie problemem. Najczęściej uczulającym kontaktowo konserwantem jest metyloizotiazolinon, stanowiąc jednocześnie drugi po niklu najczęściej alergizujący hapten Polskiej Serii Podstawowej. Wśród substancji zapachowych alergię kontaktową najczęściej wywołują balsam peruwiański i mieszanka zapachowa I.
2. Wraz z wiekiem wzrasta częstość oraz stopień nasilenia alergii kontaktowej na większość substancji zapachowych oraz metylo-dibromoglutaronitryl. Odwrotnie, częstsze i bardziej nasilone odczyny dodatnie dla mieszanki parabenów stwierdza się wśród młodszych pacjentów. Nie obserwuje się istotnych statystycznie różnic w profilu alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w zależności od płci ani lokalizacji zmian chorobowych.
3. Obserwuje się alarmująco wysoką częstość występowania alergii kontaktowej na metyloizotiazolinon, która swój szczyt osiągnęła w 2016 r.
4. U 40% pacjentów z alergią kontaktową na składniki kosmetyków stwierdza się uczulenie na więcej niż jeden hapten jednocześnie. Haptenami, dla których najczęściej obserwuje się współwystępowanie alergii kontaktowej na pozostałe substancje wchodzące w skład kosmetyków są formaldehyd i balsam peruwiański.
5. Profil alergii kontaktowych w grupie pacjentów z atopowym zapaleniem skóry jest zbliżony do tego obserwowanego u dzieci i młodzieży. U pacjentów z owrzodzeniami podudzi stwierdza się wysoki odsetek alergii kontaktowej na mieszankę zapachową I i balsam peruwiański.
6. Z uwagi na obowiązek umieszczania przez producentów składu kosmetyków na opakowaniach, wykrycie uczulenia na składniki tych produktów pozwala osobom uczulonym na unikanie preparatów wywołujących objawy alergicznego kontaktowego zapalenia skóry i dobrać kosmetyków bezpiecznych dla skóry.
7. Określenie najczęstszych alergenów kontaktowych w danej populacji lub stwierdzenie wzrostu częstości występowania uczulenia na konkretny składnik kosmetyku pozwala monitorować rynek i wpływać na regulacje tak, aby stosowane produkty kosmetyczne były bezpieczne i nie przyczyniały się do wzrostu zachorowań na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry.
8. Określenie profili alergii kontaktowej w danej populacji pozwala dostosować panele testowe dla konkretnej grupy odbiorców.

8. STRESZCZENIE

Tytuł pracy: „Uczulenie na składniki kosmetyków u pacjentów z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry”

Wprowadzenie

Uczulenie kontaktowe, nazywane również alergią kontaktową, oznacza zmienioną odczynowość organizmu polegającą na gotowości do wywołania swoistej reakcji zapalnej w odpowiedzi na dany hapten. Patomechanizm zjawiska jest związany z reakcją nadwrażliwości typu IV (opóźnionego) wg klasyfikacji Gella i Coombsa. Z kolei alergiczne kontaktowe zapalenie skóry to dermatoma zapalna wywołana przez swoistą reakcję immunologiczną na dany hapten. Klinicznie objawia się występowaniem grudek wysiękowych, pęcherzyków, nadżerek i złuszczenia, które początkowo są zwykle ograniczone do miejsca kontaktu z czynnikiem wywołującym. Należy zwrócić uwagę, że nie każda osoba z uczuleniem kontaktowym będzie miała objawy chorobowe alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Metodą z wyboru w diagnostyce alergicznego kontaktowego zapalenia skóry są naskórkowe testy płatkowe. Na podstawie danych epidemiologicznych najczęściej uczulające na danym terenie hapteny są dobierane w specjalne zestawy tzw. serie podstawowe. Dane literaturowe wskazują, że do grona najczęstszych alergenów kontaktowych, poza metalami, należą konserwanty i substancje zapachowe, które stanowią nieodłączny składnik kosmetyków oraz chemii gospodarstwa domowego. Historia pokazuje, że wprowadzanie na rynek nowych konserwantów już kilkakrotnie przyczyniło się do wybuchu „epidemii” alergii kontaktowej m.in. na Kathon CG, metylobromoglutaronitryl czy metyloizotiazolinon. Stałe aktualizowanie danych dotyczących częstości występowania alergii kontaktowej ma istotne znaczenie dla zdrowia publicznego, ponieważ przyczynia się do wprowadzania regulacji prawnych ograniczających zastosowanie silnych alergenów kontaktowych w produktach kosmetycznych.

Cele

Celem pracy była ocena częstości występowania, nasilenia oraz charakterystyka alergii kontaktowej na składniki kosmetyków z uwzględnieniem poszczególnych haptentów u pacjentów z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry. Dokonano oceny związku uczulenia kontaktowego na składniki kosmetyków z wiekiem i płcią pacjentów oraz z lokalizacją zmian chorobowych. Przeanalizowano zmienność częstości alergii kontaktowej na poszczególne konserwanty w badanym okresie. Oceniono częstość występowania uczulenia kontaktowego na składniki kosmetyków w grupie pacjentów z atopowym zapaleniem skóry oraz z owrzodzeniami podudzi.

Material i metody

Badanie polegało na retrospektywnej analizie wyników naskórkowych testów płatkowych 1445 pacjentów, którzy byli diagnozowani z powodu podejrzenia alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w Poradni Alergicznych Chorób Skóry przy Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie od 24.03.2014 r. do 21.08.2018 r. Naskórkowe testy płatkowe przeprowadzono z zestawem 30 haptentów wchodzących w skład Polskiej Serii Podstawowej obowiązującej w latach 2014-2019. Do badań wykorzystano zestaw substancji testowych firmy Chemotechnique Diagnostics oraz system aplikacyjny komór testowych Finn Chambers on Scanpor zamocowanych na hipoalergicznym plastrze. Testy nakładano na skórę pleców pacjenta, w okolicy międzyłopatkowej. Po upływie 48 godzin testy zdejmowano i dokonywano pierwszego odczytu. Drugi odczyt testów następował po upływie 72 godzin od ich założenia. Interpretacji

otrzymanych wyników dokonywano na podstawie kryteriów ustalonych przez Międzynarodową Grupę Badawczą Kontaktowego Zapalenia Skóry (ICDRG). Wśród wszystkich haptenów wyszczególniono 16, które są składnikami kosmetyków i zaliczono odpowiednio do grup: konserwanty (mieszanka parabenów, Quaternium 15, metylobromoglutaronitryl, metyloizotiazolinon, formaldehyd, mieszanka metyloizotiazolinonu i metylochloizotiazolinonu), substancje zapachowe (kalafonia, balsam peruwiański, mieszanka zapachowa I, mieszanka zapachowa II, Lyrall), barwniki (parafenylendiamina), substancje pochodzenia naturalnego (alkohol lanoliny, mieszanka seskwiterpenów laktonowych, primina, propolis). Historie choroby pacjentów przeanalizowano pod kątem umiejscowienia zmian chorobowych a także wykonywanego zawodu. Wśród badanej grupy wyszczególniono podgrupy pacjentów z atopowym zapaleniem skóry oraz z owrzodzeniami podudzi.

Wyniki

Badaną grupę stanowiło 1011 (70%) kobiet i 434 (30%) mężczyzn. Dodatni wynik naskórkowych testów płatkowych, definiowany jako odczyn przynajmniej słabo dodatni dla co najmniej jednego z 30 haptenów Polskiej Serii Podstawowej w odczycie po 72 godzinach, uzyskało 850 (58,8%) badanych. Spośród w/w 850 pacjentów, u 340 osób stwierdzono alergię kontaktową jednoważną, a u 510 osób alergię kontaktową wieloważną. Uczulenie kontaktowe na co najmniej 1 z haptenów wchodzących w skład kosmetyków stwierdzono u 528 (36,5%) badanych. Najczęściej uczulającym kontaktowo konserwantem był metyloizotiazolinon (15,16% badanych), stanowiąc jednocześnie drugi po niklu najczęściej alergizujący hapten Polskiej Serii Podstawowej. Wśród substancji zapachowych alergię kontaktową najczęściej wywoływały balsam peruwiański (8,65%) i mieszanka zapachowa I (7,68%). Haptenem o najniższym odsetku dodatnich wyników naskórkowych testów płatkowych okazała się primina (0,21%). We wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem osób w wieku podeszłym, najczęściej uczulającym kontaktowo haptenem wchodzącym w skład kosmetyków był metyloizotiazolinon. U osób powyżej 65 r.ż. najczęstszym alergenem kontaktowym okazał się balsam peruwiański. Alergia kontaktowa na parabeny występowała statystycznie częściej u młodszych pacjentów. Przeciwnie, dla metylobromoglutaronitrylu, kalafonii, balsamu peruwiańskiego oraz mieszanki zapachowej I i II wykazano istotny statystycznie wzrost częstości występowania alergii kontaktowej wraz z wiekiem. Ponadto, wraz z wiekiem pacjentów wzrastał stopień nasilenia odczynu dodatniego dla wszystkich substancji zapachowych i metylobromoglutaronitrylu. Odwrotnie, wraz z wiekiem istotnie statystycznie malał stopień nasilenia odczynu dla mieszanki parabenów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania alergii kontaktowej na poszczególne hapteny wchodzące w skład kosmetyków pod względem płci ani lokalizacji zmian chorobowych. Dla mieszanki parabenów, metylobromoglutaronitrylu, metyloizotiazolinonu, formaldehydu, wszystkich substancji zapachowych z wyjątkiem Lyrall oraz dla alkoholu lanoliny i propolisu stwierdzono istotną statystycznie zależność, że wraz ze wzrostem siły nasilenia odczynu dodatniego, spadała liczba pacjentów z dodatnim odczynem. Dla wielu haptenów wchodzących w skład kosmetyków zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze jednoczesne występowanie alergii kontaktowej na inne hapteny. Wśród konserwantów, współuczulenia kontaktowe na inne hapteny wchodzące w skład kosmetyków stwierdzano najczęściej dla formaldehydu, natomiast wśród substancji zapachowych – dla balsamu peruwiańskiego. W badanej grupie obserwowano alarmująco wysoki odsetek alergii kontaktowej na metyloizotiazolinon, który swój szczyt osiągnął w 2016 r. (19,61%), a w kolejnych latach stopniowo spadał osiągając 9,68% w 2018 r. Podobną tendencję stwierdzono dla mieszanki metyloizotiazolinonu i metylochloizotiazolinonu z maksimum sięgającym 7,07% w 2016 r. Profil alergii kontaktowych w grupie pacjentów z atopowym zapaleniem

skóry był zbliżony do tego obserwowanego u dzieci i młodzieży. U pacjentów z owrzodzeniami podudzi stwierdzono wysoki odsetek alergii kontaktowej na mieszankę zapachową I (35%) i balsam peruwiański (25%).

Omówienie

Wyniki przedstawione w badaniu własnym oraz dane literaturowe jednoznacznie wskazują, że składniki kosmetyków są bardzo istotnymi alergenami kontaktowymi. Potwierdzają to także aktualizacje w składzie Polskiej i Europejskiej Serii Podstawowej wprowadzone w 2019 r. Wśród nowych haptenów większość to konserwanty i substancje zapachowe. Z uwagi na obowiązek umieszczania przez producentów składu kosmetyków na opakowaniach, zdiagnozowanie alergii kontaktowej na dany hapten ułatwia pacjentom z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry dobór bezpiecznych i nieuczulających kosmetyków.

9. ABSTRACT

Title: “Contact allergy to cosmetics ingredients in patients with allergic contact dermatitis”

Background

Contact allergy is the altered reactivity of an organism manifesting in readiness to elicit a specific inflammatory reaction for a particular pathogen. Its pathomechanism involves a delayed-type IV hypersensitivity reaction as per the Gell and Coombs Classification. By contrast, allergic contact dermatitis is an inflammatory skin disease caused by a specific immunological reaction to a particular hapten. Clinically it manifests as exudative papules, vesicles, erosions and scaling. At the beginning the symptoms are usually limited to the place of contact with the triggering factor. It should be emphasized that not every person with contact allergy will have clinical symptoms of allergic contact dermatitis. The diagnostic gold standard is patch testing. Basing on the epidemiological data, the most commonly sensitizing haptens are grouped in special sets called baseline series. Research findings demonstrate that preservatives and fragrances, which are intrinsic ingredients of cosmetics and household chemicals, are the second most common contact allergens besides metals. Introduction of new preservatives (e.g. Kathon CG, methylidibromoglutaronitrile, methylisothiazolinone) into market has already a few times caused ‘epidemics’ of contact allergy. Regular updating of contact allergy epidemiologic data is crucial for public health as it contributes to the introduction of legal regulations limiting the usage of potent contact allergens in cosmetics.

Objectives

The aim of this study was to assess the frequency, potency and characteristics of contact allergy in patients with allergic contact dermatitis for particular haptens found in cosmetics. The correlation between contact allergy and age, sex and skin lesions’ localisation were analysed. The analysis of trends in the incidence of contact allergy to preservatives was performed. Another objective of the study was to assess the incidence of contact allergy to cosmetics in patients with atopic dermatitis and leg ulcers.

Materials and Methods

The study is a retrospective analysis of patch tests results. It includes data from 1445 patients suspected of allergic contact dermatitis who were diagnosed in Allergic Skin Diseases Outpatient Clinic by the Dermatology, Venerology and Allergology Department of Medical University of Gdańsk in the time period from 24.03.2014 to 21.08.2018. Patch tests were performed using 30 haptens of Polish Baseline Series valid from 2014 to 2019. Chemotechnique Diagnostics patch test haptens and Finn Chambers on Scanpor application system on hypoallergic adhesive plaster were used. The tests were applied on patients’ back, in the interscapular region. After 48 hours the patch tests were removed and the first reading was performed. The second reading was done after 72 hours from test application. The obtained results were interpreted according to the criteria of International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG). From all the tested haptens, 16 haptens which are included in cosmetics were specified. They were divided into groups: preservatives (paraben mix, Quaternium 15, methylidibromoglutaronitrile, methylisothiazolinone, formaldehyde, methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone mix), fragrances (colophonium,

balsam of Peru, fragrance mix I, fragrance mix II and Lyral), dyes (paraphenylenediamine), natural derivatives (lanolin alcohol, sesquiterpenlactone mix, primin, propolis). Patients' medical histories were examined acknowledging lesions localisation and job. The groups of patients with atopic dermatitis and leg ulcers were distinguished.

Results

The study group consisted of 1011 (70%) women and 434 (30%) men. 850 (58,8%) patients had a positive patch test result, defined as at least weak positive reaction to 1 or more of 30 Polish Baseline Series haptens detected after 72 hours. Among these 850, 340 patients were diagnosed with monovalent contact allergy and 510 polivalent contact allergy. Contact allergy for at least one of the cosmetic haptens was found in 528 (36,5%) subjects. The most commonly sensitizing preservative was methylisothiazolinone (15,16% subjects), at the same time being the second most frequent contact allergen of Polish Baseline Series after nickel. Among fragrances, the most common contact allergens were balsam of Peru (8,65%) and fragrance mix I (7,68%). Primin was a hapten with the lowest ratio of positive patch test results (0,21%). In all age groups, except the elderlies, the most commonly sensitizing cosmetic hapten was methylisothiazolinone. For patients older than 65 years, the most common contact allergen was balsam of Peru. The contact allergy for parabens was statistically more frequent in younger patients. On the contrary, for methyldibromoglutaronitrile, colophonium, balsam of Peru and fragrance mixes I and II an increase of the incidence of contact allergy among with growing age was observed. Moreover, the higher patients' age, the more potent reactions were observed for all the fragrances and methyldibromoglutaronitrile. Reversely, the higher patients' age, the less potent reactions for paraben mix were noted. No statistically significant differences in the incidence of contact allergy to cosmetic haptens regarding sex and localisation of skin lesions was observed. For paraben mix, methyldibromoglutaronitrile, methylisothiazolinone, formaldehyde, all fragrances except Lyral, lanolin alcohol and propolis, the more potent patch test reaction was observed, the lower was the number of the positive results. For numerous cosmetic haptens statistically significant concomitant contact allergies to another haptens were observed. Among preservatives, the most common concomitant contact allergies were noted for formaldehyde. Respectively, among fragrances – for balsam of Peru. In the study group, an alarmingly high percentage of contact allergy to methylisothiazolinone was observed. It reached its peak in 2016 (19,61%), decreasing gradually in the consecutive years, reaching 9,68% in 2018. An analogical trend was noted for methylisothiazolinone and methylchlorisothiazolinone mix with the peak of 7,07% in 2016. The profile of contact allergies observed in atopic dermatitis patients was similar to that observed in children and teenagers. In patients with leg ulcers a high rate of contact allergy to fragrance mix I (35%) and balsam of Peru (25%) was noted.

Conclusions

The results featured in the presented study, as well as literature data, unequivocally implicate that cosmetic ingredients are very important contact allergens. This is also acknowledged by the updates in Polish and European Baseline Series compositions established in 2019. Most of the newly introduced haptens are preservatives and fragrances. As the cosmetics producents are obliged to place the ingredients on the labels, the diagnosis of contact allergy for a particular hapten facilitates patients with allergic contact dermatitis selection of safe and non-sensitizing cosmetics.

10. PIŚMIENICTWO

1. Przybilla B, Ruëff F. Kontaktowe zapalenie skóry. [W:] Braun-Falco. Dermatologia. Burgdorf WH, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, wydanie II, tom I: 393-417.
2. Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: allergic and irritant. Clin Dermatol. 2014 Jan-Feb;32(1):116-124.
3. Behroozy A, Keegel TG. Wet-work Exposure: A Main Risk Factor for Occupational Hand Dermatitis. Saf Health Work. 2014 Dec;5(4):175-180.
4. Dickel H, Kuss O, Schmidt A, Kretz J, Diepgen TL. Importance of irritant contact dermatitis in occupational skin disease. Am J Clin Dermatol. 2002;3(4):283-289.
5. Jungbauer FH, Lensen GJ, Groothoff JW, Coenraads PJ. Exposure of the hands to wet work in nurses. Contact Dermatitis. 2004 Apr;50(4):225-229.
6. Jungbauer FH, Van Der Harst JJ, Schuttelaar ML, Groothoff JW, Coenraads PJ. Characteristics of wet work in the cleaning industry. Contact Dermatitis. 2004 Sep;51(3):131-134.
7. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review. Australas J Dermatol. 2008 Feb;49(1):1-9.
8. Morris-Jones R, Robertson SJ, Ross JS, White IR, McFadden JP, Rycroft RJ. Dermatitis caused by physical irritants. Br J Dermatol. 2002 Aug;147(2):270-275.
9. Śpiewak R. Definicje. [W:] Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy. Śpiewak R (red.). Wydawnictwo Mediton, Łódź, 2015, wydanie I: 7-9.
10. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004 May;113(5):832-836.
11. Śpiewak R. Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy. Alergologia Polska. 2014 Oct-Dec;1(4): 150-157.
12. Kieć-Świerczyńska M. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Alerg Astma Immun, 1998, 3(2), 61-65.
13. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. Contact Dermatitis. 2015 Oct;73(4):195-221.
14. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population - prevalence and main findings. Contact Dermatitis. 2007 Nov;57(5):287-299.

15. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019 Feb;80(2):77-85.
16. 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 Mar;144(3):523-532.
17. Shenefelt PD. Descriptive epidemiology of contact dermatitis in a university student population. *Am J Contact Dermat*. 1996 Jun;7(2):88-93.
18. Martin SF. Contact dermatitis: from pathomechanisms to immunotoxicology. *Exp Dermatol*. 2012 May;21(5):382-389.
19. Lutz W, Tarkowski M, Nowakowska E. Polimorfizm genetyczny transferaz S-glutationowych jako czynnik predysponujący do wystąpienia alergii skórnej. *Med Pr* 2001;52(1): 45-51.
20. Śpiewak R. Mechanizmy alergii kontaktowej i alergicznego wyprysku kontaktowego. [W:] *Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy*. Śpiewak R (red.). Wydawnictwo Mediton, Łódź, 2015, wydanie I: 11-15.
21. Peiser M, Tralau T, Heidler J, Api AM, Arts JH, Basketter D, et al. Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Current knowledge assembled at an international workshop at BfR, Germany. *Cell Mol Life Sci*. 2012 Mar;69(5):763-781.
22. Martin SF, Rustemeyer T, Thyssen JP. Recent advances in understanding and managing contact dermatitis. *F1000Res*. 2018 Jun 20;7.
23. Schnuch A, Westphal G, Mössner R, Uter W, Reich K. Genetic factors in contact allergy - review and future goals. *Contact Dermatitis*. 2011 Jan;64(1):2-23.
24. Walker FB, Smith PD, Maibach HI. Genetic factors in human allergic contact dermatitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1967;32(5):453-462.
25. Menné T, Holm NV. Nickel allergy in a female twin population. *Int J Dermatol*. 1983 Jan-Feb;22(1):22-28.
26. Forsbeck M, Skog E, Ytterborn KH. Delayed type of allergy and atopic disease among twins. *Acta Derm Venereol*. 1968;48(3):192-197.
27. Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, Agner T, Menné T. Genetic factors in nickel allergy evaluated in a population-based female twin sample. *J Invest Dermatol*. 2004 Dec;123(6):1025-1029.
28. Lerbaek A, Bisgaard H, Agner T, Ohm Kyvik K, Palmer CN, Menné T. Filaggrin null alleles are not associated with hand eczema or contact allergy. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1199-1204.

29. Brown SJ, Cordell HJ. Are filaggrin mutations associated with hand eczema or contact allergy? - we do not know. *Br J Dermatol.* 2008 Jun;158(6):1383-1384.
30. Novak N, Baurecht H, Schäfer T, Rodriguez E, Wagenpfeil S, Klopp N, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol.* 2008 Jun;128(6):1430-1435.
31. Kawakubo Y, Merk HF, Masaoudi TA, Sieben S, Blömeke B. N-Acetylation of paraphenylenediamine in human skin and keratinocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Jan;292(1):150-155.
32. Schnuch A, Westphal GA, Müller MM, Schulz TG, Geier J, Brasch J, et al. Genotype and phenotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatitis.* 1998 Apr;38(4):209-211.
33. Westphal GA, Reich K, Schulz TG, Neumann C, Hallier E, Schnuch A. N-acetyltransferase 1 and 2 polymorphisms in para-substituted arylamine-induced contact allergy. *Br J Dermatol.* 2000 Jun;142(6):1121-1127.
34. Blömeke B, Brans R, Coenraads PJ, Dickel H, Bruckner T, Hein DW, et al. Paraphenylenediamine and allergic sensitization: risk modification by N-acetyltransferase 1 and 2 genotypes. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161(5):1130-1135.
35. Westphal GA, Schnuch A, Schulz TG, Reich K, Aberer W, Brasch J, et al. Homozygous gene deletions of the glutathione S-transferases M1 and T1 are associated with thimerosal sensitization. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000 Aug;73(6):384-388.
36. Blömeke B, Brans R, Dickel H, Bruckner T, Erdmann S, Heesen M, et al. Association between TNFA-308 G/A polymorphism and sensitization to para-phenylenediamine: a case-control study. *Allergy.* 2009 Feb;64(2):279-283.
37. Ertam I, Itirli G, Onay H, Alper S, Ozkinay F. Interleukin-1 receptor antagonist and tumour necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Turkish patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2009 Aug;61(2):86-90.
38. Wang BJ, Shiao JS, Chen CJ, Lee YC, Guo YL. Tumour necrotizing factor-alpha promoter and GST-T1 genotype predict skin allergy to chromate in cement workers in Taiwan. *Contact Dermatitis.* 2007 Nov;57(5):309-315.
39. Nacak M, Erbagci Z, Buyukafsar K, Yurtsever AS, Tiftik RN. Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with allergic contact dermatitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007 Aug;101(2):101-103.
40. Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Krüger U, Ziegler A, et al. Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the IL16 gene. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Dec;112(6):1191-1194.
41. Śpiewak R. Diagnostyka alergicznego wyprysku kontaktowego. [W:] *Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy.* Śpiewak R (red.). Wydawnictwo Mediton, Łódź, 2015, wydanie I: 25-35.

42. Niklasson B, Śpiewak R. Polska Seria Podstawowa: źródła haptenów i skład substancji testowych. [W:] Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy. Śpiewak R (red.). Wydawnictwo Mediton, Łódź, 2015, wydanie I: 37-45.
43. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Bennike NH, Bruynzeel D, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis*. 2019 Jan;80(1):1-4.
44. Śpiewak R. Praktyka wykonywania testów płatkowych w świetle aktualnych wytycznych. *Wiadomości dermatologiczne*. 2019, 3(14):56-66.
45. Czarnobilska E, Lach K, Odrzywołek L, Sliwa Ł, Wsołek-Wnęk K, Obtulowicz K, et al. Detection of contact allergy: using more extensive test series increases the diagnostic efficacy of patch tests. *Prz lek*. 2010 Jan, 67(2):103-106.
46. Zhai H, Maibach HI. Skin occlusion and irritant and allergic contact dermatitis: an overview. *Contact Dermatitis*. 2001 Apr;44(4):201-206.
47. Jonker MJ, Bruynzeel DP. The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis*. 2000 Jun;42(6):330-335.
48. Macfarlane AW, Curley RK, Graham RM, Lewis-Jones MS, King CM. Delayed patch test reactions at days 7 and 9. *Contact Dermatitis*. 1989 Feb;20(2):127-132.
49. van Amerongen CC, Ofenloch R, Dittmar D, Schuttelaar MLA. New positive patch test reactions on day 7-The additional value of the day 7 patch test reading. *Contact Dermatitis*. 2019 Oct;81(4):280-287.
50. Corazza M, Toni G, Scuderi V, Forconi R, Borghi A. Patch test reactions through the lens of dermoscopy: Further insights, particularly on weak allergic reactions. *Contact Dermatitis*. 2019 Dec;81(6):417-425.
51. Uchida S, Oiso N, Matsunaga K, Kawada A. Patch test reaction to p-phenylenediamine can persist for more than 1 month. *Contact Dermatitis*. 2013 Dec;69(6):382-383.
52. Sperber BR, Allee J, Elenitsas R, James WD. Papular dermatitis and a persistent patch test reaction to gold sodium thiosulfate. *Contact Dermatitis*. 2003 Apr;48(4):204-208.
53. Corazza M, Virgili A, Martina S. Allergic contact stomatitis from methyl methacrylate in a dental prosthesis, with a persistent patch test reaction. *Contact Dermatitis*. 1992 Mar;26(3):210-211.
54. Anveden I, Lindberg M, Andersen KE, Bruze M, Isaksson M, Liden C, et al. Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel. *Contact Dermatitis*. 2004 May;50(5):298-303.
55. Wee JS, White JM, McFadden JP, White IR. Patch testing in patients treated with systemic immunosuppression and cytokine inhibitors. *Contact Dermatitis*. 2010 Mar;62(3):165-169.

56. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis*. 1986 Apr;14(4):221-227.
57. Goossens A. Alternatives aux patch-tests. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Aug-Sep;136(8-9):623-625.
58. Rudzki E. Ewolucja alergii kontaktowej w Polsce (od RWPG do Unii Europejskiej). *Alerg Astma Immun*. 2005;10(2): 53-57.
59. Rudzki E, Kozłowska A. Causes of chromate dermatitis in Poland. *Contact Dermatitis*. 1980 Apr;6(3):191-196.
60. Uter W, Werfel T, White IR, Johansen JD. Contact Allergy: A Review of Current Problems from a Clinical Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 May 29;15(6).
61. Thyssen JP, Johansen JD, Menné T. Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatitis*. 2007 Apr;56(4):185-195.
62. Mukkanna KS, Stone NM, Ingram JR. Para-phenylenediamine allergy: current perspectives on diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2017 Jan 18;10:9-15.
63. Antelmi A, Young E, Svedman C, Zimerson E, Engfeldt M, Foti C, et al. Are gloves sufficiently protective when hairdressers are exposed to permanent hair dyes? An in vivo study. *Contact Dermatitis*. 2015 Apr;72(4):229-236.
64. Saunders H, Watkins F. Allergic contact dermatitis due to thiuram exposure from a fungicide. *Australas J Dermatol*. 2001 Aug;42(3):217-218.
65. Antonelli M, Ferrulli A, Sestito L, Vassallo GA, Tarli C, Mosoni C, et al. Alcohol addiction - the safety of available approved treatment options. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Feb;17(2):169-177.
66. Elliott JF, Abbas M, Hull P, de Gannes G, Toussi R, Milani A. Decreasing Rates of Neomycin Sensitization in Western Canada. *J Cutan Med Surg*. 2016 Sep;20(5):446-452.
67. Żmudzińska M, Czarnecka-Operacz M. Alergiczny wyprysk kontaktowy u chorych na przewlekłe owrzodzenia podudzi. *Post Derm Alerg* 2003; 20(1): 37-40.
68. Lidén C, Andersson N, Julander A, Matura M. Cobalt allergy: suitable test concentration, and concomitant reactivity to nickel and chromium. *Contact Dermatitis*. 2016 Jun;74(6):360-367.
69. Pacheco KA. Allergy to Surgical Implants. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Sep-Oct;3(5):683-695.
70. Thyssen JP, Johansen JD, Jellesen MS, Møller P, Sloth JJ, Zachariae C, et al. Consumer leather exposure: an unrecognized cause of cobalt sensitization. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 276-279.

71. Bregnbak D, Thyssen JP, Zachariae C, Menné T, Johansen JD. Association between cobalt allergy and dermatitis caused by leather articles—a questionnaire study. *Contact Dermatitis* 2015; 72; 106-114.
72. Muratore L, Calogiuri G, Foti C, Nettis E, Di Leo E, Vacca A. Contact allergy to benzocaine in a condom. *Contact Dermatitis*. 2008 Sep;59(3):173-174.
73. Uter W, Śpiewak R, Cooper SM, Wilkinson M, Sánchez Pérez J, Schnuch A, et al. Contact allergy to ingredients of topical medications: results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA), 2009-2012. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Nov;25(11):1305-1312.
74. Artüz F, Yılmaz E, Külçü Çakmak S, Polat Düzgün A. Contact sensitisation in patients with chronic leg ulcers. *Int Wound J*. 2016 Dec;13(6):1190-1192.
75. Brinca A, Cabral R, Gonçalo M. Contact allergy to local anaesthetics-value of patch testing with a caine mix in the baseline series. *Contact Dermatitis*. 2013 Mar;68(3):156-162.
76. Sidhu SK, Shaw S, Wilkinson JD. A 10-year retrospective study on benzocaine allergy in the United Kingdom. *Am J Contact Dermat*. 1999 Jun;10(2):57-61.
77. Beck MH, Holden A. Benzocaine--an unsatisfactory indicator of topical local anaesthetic sensitization for the U.K. *Br J Dermatol*. 1988 Jan;118(1):91-94.
78. Ahlström MG, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive - a review. *Contact Dermatitis*. 2017 Oct;77(4):193-200.
79. Warshaw EM, Aschenbeck KA, DeKoven JG, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, et al. Piercing and Metal Sensitivity: Extended Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data, 2007-2014. *Dermatitis*. 2017 Nov/Dec;28(6):333-341.
80. Wojciechowska M, Kołodziejczyk J, Gocki J, Bartuzi Z. Nadwrażliwość na nikiel. *Alerg Astma Immun* 2008, 13(3): 136-140.
81. Cunningham E. What Role Does Diet Play in the Management of Nickel Allergy? *J Acad Nutr Diet*. 2017 Mar;117(3):500.
82. Bojarowicz H, Wnuk M, Buciński A. Efektywność i bezpieczeństwo stosowania parabenów. *Probl Hig Epidemiol* 2012; 93(4):647-653.
83. Deza G, Giménez-Arnau AM. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;17(4):263-268.
84. Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther*. 2004;17(3):251-63.
85. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol*. 2004 Jan-Feb;24(1):5-13.

86. Guerra MT, Sanabria M, Leite GA, Borges CS, Cuciello MS, Anselmo-Franci JA, et al. Maternal exposure to butyl paraben impairs testicular structure and sperm quality on male rats. *Environ Toxicol*. 2017 Apr;32(4):1273-1289.
87. Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol*. 2002 Dec;40(12):1807-1813.
88. Golden R, Gandy J, Vollmer G. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit Rev Toxicol*. 2005 Jun;35(5):435-458.
89. Castelain F, Castelain M. Parabens: a real hazard or a scare story? *Eur J Dermatol*. 2012 Nov-Dec;22(6):723-727.
90. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Parabens. COLIPA P82. SCCS/1348/10. European Commission Health and Consumers. SCCS 2011.
91. Rozporządzenie Komisji (UE) nr 1004/2014 z dnia 18 września 2014 r. zmieniające załącznik V do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 dotyczącego produktów kosmetycznych.
92. Tymoszek D, Wittczak T, Walusiak-Skorupa J, Pałczyński C. Alergia zawodowa wśród pracowników transportu - niedoceniane zagrożenie. *Medycyna Pracy* 2011;62(6):633-641.
93. Żmudzińska M, Czarnecka-Operacz M. Zjawisko paradoksu lanolinowego. *Post Dermatol Alergol* 2008; 25(2):66-68.
94. Fransen M, Overgaard LE, Johansen JD, Thyssen JP. Contact allergy to lanolin: temporal changes in prevalence and association with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2017; 78(1):70-75.
95. Matthieu L, Dockx P. Discrepancy in patch test results with wool wax alcohols and Amerchol L-101. *Contact Dermatitis*. 1997 Mar;36(3):150-151.
96. Kligman AM. The myth of lanolin allergy. *Contact Dermatitis*. 1998 Sep;39(3):103-107.
97. Giordano-Labadie F, Rancé F, Pellegrin F, Bazex J, Dutau G, Schwarze HP. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis*. 1999 Apr;40(4):192-195.
98. Warshaw EM, Nelsen DD, Maibach HI, Marks JG, Zug KA, Taylor JS, et al. Positive patch test reactions to lanolin: cross-sectional data from the north american contact dermatitis group, 1994 to 2006. *Dermatitis*. 2009 Mar-Apr;20(2):79-88.
99. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T, Engkilde K. The association between contact sensitization and atopic disease by linkage of a clinical database and a nationwide patient registry. *Allergy*. 2012 Sep;67(9):1157-1164.
100. Clemmensen KK, Thomsen SF, Jemec GB, Agner T. Pattern of contact sensitization in patients with and without atopic dermatitis in a hospital-based clinical database. *Contact Dermatitis*. 2014 Aug;71(2):75-81.

101. Wilson CL, Cameron J, Powell SM, Cherry G, Ryan TJ. High incidence of contact dermatitis in leg-ulcer patients - implications for management. *Clin Exp Dermatol*. 1991 Jul;16(4):250-253.
102. Le Coz CJ, Scrivener Y, Santinelli F, Heid E. Sensibilisation de contact au cours des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Venereol*. 1998 Oct;125(10):694-699.
103. Reichert-Pénétrat S, Barbaud A, Weber M, Schmutz JL. Ulcères de jambe. Explorations allergologiques dans 359 cas. *Ann Dermatol Venereol*. 1999 Feb;126(2):131-135.
104. Wolf R. The lanolin paradox. *Dermatology*. 1996;192(3):198-202.
105. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B. Alergia kontaktowa na tworzywa epoksydowe, na podstawie materiału Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi. *Medycyna Pracy* 2003; 54 (2): 145–148.
106. Pfützner W, Thomas P, Niedermeier A, Pfeiffer C, Sander C, Przybilla B. Systemic contact dermatitis elicited by oral intake of Balsam of Peru. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(4):294-295.
107. Scheman A, Rakowski EM, Chou V, Chhatriwala A, Ross J, Jacob SE. Balsam of Peru: past and future. *Dermatitis*. 2013 Jul-Aug;24(4):153-160.
108. Avenel-Audran M, Goossens A, Zimerson E, Bruze M. Contact dermatitis from electrocardiograph-monitoring electrodes: role of p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Contact Dermatitis*. 2003 Feb;48(2):108-111.
109. Shono M, Ezoe K, Kaniwa MA, Ikarashi Y, Kojima S, Nakamura A. Allergic contact dermatitis from para-tertiary-butylphenol-formaldehyde resin (PTBP-FR) in athletic tape and leather adhesive. *Contact Dermatitis*. 1991 Apr;24(4):281-288.
110. Wojciechowska M, Kołodziejczyk J, Bartuzi Z. Alergia na kosmetyki. Cz. II - Konserwanty. *Pol J Cosmetol*. 2009;12(4):224-227.
111. Kręcisz B, Chomiczewska-Skóra D, Kieć-Świerczyńska M. Konserwanty jako istotne czynniki etiologiczne alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. *Medycyna Pracy*. 2015;66(3):327-332.
112. De Groot AC, Blok J, Coenraads PJ. Relationship between formaldehyde and quaternium-15 contact allergy. Influence of strength of patch test reactions. *Contact Dermatitis*. 2010 Oct;63(4):187-191.
113. Zachariae C, Engkilde K, Johansen JD, Menné T. Primin in the European standard patch test series for 20 years. *Contact Dermatitis*. 2007 Jun;56(6):344-346.
114. Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy*. 2009 Jul;64(7):978-994.

115. Rudzki E, Parapura K. Alergia na kortykosteroidy. *Alerg Astma Immun.* 2000;5(1):31-35.
116. Kot M, Bogaczewicz J, Kręcis B, Woźniacka A. Contact allergy in the population of patients with chronic inflammatory dermatoses and contact hypersensitivity to corticosteroids. *Postępy Dermatol Alergol.* 2017 Jun;34(3):253-259.
117. Kieć-Świerczyńska M, Kręcis B, Świerczyńska-Machura D. Uczulenie kontaktowe na środki konserwujące zawarte w kosmetykach. *Medycyna Pracy.* 2006;57(3):245-249.
118. Bruze M, Andersen KE, Goossens A. Recommendation to include fragrance mix 2 and hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall) in the European baseline patch test series. *Contact Dermatitis.* 2008 Mar;58(3):129-133.
119. Muris J, Goossens A, Gonçalo M, Bircher AJ, Giménez-Arnau A, Foti C, et al. Sensitization to palladium in Europe. *Contact Dermatitis.* 2015 Jan;72(1):11-19.
120. Basista-Sołtys K, Filipek B. Potencjał alergogenny propolisu - przegląd danych literaturowych. *Alergia Astma Immunologia.* 2013;18(1):32-38.
121. Shi Y, Nedorost S, Scheman L, Scheman A. Propolis, Colophony, and Fragrance Cross-Reactivity and Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis.* 2016 May-Jun;27(3):123-126.
122. Chomiczewska-Skóra D, Kręcis B, Kieć-Świerczyńska M. Izotiazolinony jako przyczyna alergii kontaktowej XX i XXI wieku. *Medycyna Pracy.* 2014; 65(4):543-554.
123. Rozporządzenie Komisji (UE) 2017/1224 z dnia 6 lipca 2017r. zmieniające załącznik V do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 dotyczącego produktów kosmetycznych.
124. Uter W, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher AJ, Brans R, et al; European Environmental Contact Dermatitis Research Group. The epidemic of methylisothiazolinone contact allergy in Europe: follow-up on changing exposures. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Feb;34(2):333-339.
125. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dotyczące produktów kosmetycznych.
126. Bruze M, Fregert S, Gruvberger B, Persson K. Contact allergy to the active ingredients of Kathon CG in the guinea pig. *Acta Derm Venereol.* 1987;67(4):315-320.
127. Rozporządzenie Komisji (UE) nr 1003/2014 z dnia 18 września 2014 r. zmieniające załącznik V do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 dotyczącego produktów kosmetycznych.
128. Nowicki R. Diagnostyka różnicowa alergicznego wyprysku kontaktowego. [W:] Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy. Śpiewak R (red.). Wydawnictwo Mediton, Łódź, 2015, wydanie I: 93-98.

129. Matejko M, Kręcisz B. Alitretynoina w leczeniu przewlekłego wyprysku kontaktowego - mechanizm działania. *Przeegl Dermatol* 2016, 103, 405–408.
130. Loretz L, Api AM, Barraij L, Burdick J, Davis de A, Dressler W, et al. Exposure data for personal care products: hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant. *Food Chem Toxicol*. 2006 Dec;44(12):2008-2018.
131. Loretz LJ, Api AM, Barraij LM, Burdick J, Dressler WE, Gettings SD, et al. Exposure data for cosmetic products: lipstick, body lotion, and face cream. *Food Chem Toxicol*. 2005 Feb;43(2):279-291.
132. Yamaguchi M, Araki D, Kanamori T, Okiyama Y, Seto H, Uda M, et al. Actual consumption amount of personal care products reflecting Japanese cosmetic habits. *J Toxicol Sci*. 2017;42(6):797-814.
133. Low KY, Wallace M. Prevalence of potential contact allergens in baby cosmetic products. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Jun;44(4):411-413.
134. Rastogi S, Johansen JD, Menné T, Frosch P, Bruze M, Andersen KE, et al. Contents of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic-toys. *Contact Dermatitis*. 1999 Aug;41(2):84-88.
135. Ortiz KJ, Yiannias JA. Contact dermatitis to cosmetics, fragrances, and botanicals. *Dermatol Ther*. 2004;17(3):264-271.
136. Larsen KR, Johansen JD, Reibel J, Zachariae C, Pedersen AML. Symptomatic oral lesions may be associated with contact allergy to substances in oral hygiene products. *Clin Oral Investig*. 2017 Nov;21(8):2543-2551.
137. Isaac-Renton M, Li MK, Parsons LM. Cinnamon spice and everything not nice: many features of intraoral allergy to cinnamic aldehyde. *Dermatitis*. 2015 May-Jun;26(3):116-121.
138. Yale K, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Genital Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis*. 2018 May/Jun;29(3):112-119.
139. Foote CA, Brady SP, Brady KL, Clark NS, Mercurio MG. Vulvar dermatitis from allergy to moist flushable wipes. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jan;18(1):E16-18.
140. Uter W, Amario-Hita JC, Balato A, Ballmer-Weber B, Bauer A, Belloni Fortina A, et al. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with the European baselineseries, 2013/14. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Sep;31(9):1516-1525.
141. Rudzki E. Alergia na kosmetyki. *Przeegl Alergol*. 2004; 1: 29-31.
142. Deska M, Girek T, Herman B. Środki konserwujące w preparatach kosmetycznych i bezpieczeństwo ich stosowania. *Prace naukowe Akademii im. Jana Długosza w Częstochowie Technika, Informatyka, Inżynieria Bezpieczeństwa*. 2016, t. IV:87-108.
143. Björkner B, Bruze M, Dahlquist I, Fregert S, Gruvberger B, Persson K. Contact allergy to the preservative Kathon CG. *Contact Dermatitis*. 1986 Feb;14(2):85-90.

144. Hannuksela M. Rapid increase in contact allergy to Kathon CG in Finland. *Contact Dermatitis*. 1986 Oct;15(4):211-214.
145. O'Driscoll JB, Beck MH. Occupational allergic contact dermatitis from Kathon WT. *Contact Dermatitis*. 1988 Jul;19(1):63.
146. Cronin E, Hannuksela M, Lachapelle JM, Maibach HI, Malten K, Meneghini CL. Frequency of sensitisation to the preservative Kathon CG. *Contact Dermatitis*. 1988 May;18(5):274-279.
147. De Groot AC, de Cock PA, Coenraads PJ, van Ginkel CJ, Jagtman BA, van Joost T, et al. Methylidibromoglutaronitrile is an important contact allergen in The Netherlands. *Contact Dermatitis*. 1996 Feb;34(2):118-120.
148. De Groot AC, van Ginkel CJ, Weijland JW. Methylidibromoglutaronitrile (Euxyl K 400): an important "new" allergen in cosmetics. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Nov;35(5 Pt 1):743-747.
149. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis*. 2002 Apr;46(4):207-210.
150. Zirwas MJ, Hamann D, Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, et al. Epidemic of Isothiazolinone Allergy in North America: Prevalence Data From the North American Contact Dermatitis Group, 2013-2014. *Dermatitis*. 2017 May/Jun;28(3):204-209.
151. Gameiro A, Coutinho I, Ramos L, Gonçalo M. Methylisothiazolinone: second 'epidemic' of isothiazolinone sensitization. *Contact Dermatitis*. 2014 Apr;70(4):242-243.
152. Hosteing S, Meyer N, Waton J, Barbaud A, Bourrain JL, Raison-Peyron N, et al. Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of French data from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Dermatitis*. 2014 May;70(5):262-269.
153. Uter W, Hegewald J, Aberer W, Ayala F, Bircher AJ, Brasch J, et al. The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 - first results of the European Surveillance System on Contact Allergies. *Contact Dermatitis*. 2005 Sep;53(3):136-145.
154. Urwin R, Craig S, Latheef F, Wilkinson M. Methylisothiazolinone: the epidemic is declining - but not gone. *Contact Dermatitis*. 2017 May;76(5):301-302.
155. Schnuch A, Mildau G, Kratz EM, Uter W. Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products. *Contact Dermatitis*. 2011 Sep;65(3):167-174.
156. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B, Świerczyńska-Machura D. Uczulenie na kosmetyki. I. Środki zapachowe. *Med Pr*. 2004;55(2):203-206.
157. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B, Świerczyńska-Machura D. Uczulenie kontaktowe na środki zapachowe. *Med Pr*. 2006;57(5):431-437.

158. Bennike NH, Zachariae C, Johansen JD. Trends in contact allergy to fragrance mix I in consecutive Danish patients with eczema from 1986 to 2015: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2017 Apr;176(4):1035-1041.
159. Ung CY, White JM, White IR, Banerjee P, McFadden JP. Patch testing with the European baseline series fragrance markers: a 2016 update. *Br J Dermatol.* 2018 Mar;178(3):776-780.
160. Nath NS, Liu B, Green C, Atwater AR. Contact Allergy to Hydroperoxides of Linalool and D-Limonene in a US Population. *Dermatitis.* 2017 Sep/Oct;28(5):313-316.
161. Wlodek C, Penfold CM, Bourke JF, Chowdhury MM, Cooper SM, Ghaffar S, et al. Recommendation to test limonene hydroperoxides 0,3% and linalool hydroperoxides 1,0% in the British baseline patch test series. *Br J Dermatol.* 2017 Dec;177(6):1708-1715.
162. Audrain H, Kenward C, Lovell CR, Green C, Ormerod AD, Sansom J, et al. Allergy to oxidized limonene and linalool is frequent in the U.K. *Br J Dermatol.* 2014 Aug;171(2):292-297.
163. Deza G, García-Bravo B, Silvestre JF, Pastor-Nieto MA, González-Pérez R, Heras-Mendaza F, et al. Contact sensitization to limonene and linalool hydroperoxides in Spain: a GEIDAC prospective study. *Contact Dermatitis.* 2017 Feb;76(2):74-80.
164. Dittmar D, Schuttelaar ML. Contact sensitization to hydroperoxides of limonene and linalool: Results of consecutive patch testing and clinical relevance. *Contact Dermatitis.* 2019 Feb;80(2):101-109.
165. Bennike NH, Oturai NB, Müller S, Kirkeby CS, Jørgensen C, Christensen AB, et al. Fragrance contact allergens in 5588 cosmetic products identified through a novel smartphone application. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Jan;32(1):79-85.
166. Nowicki R. Wprowadzenie. [W:] *Atopowe zapalenie skóry.* Nowicki R (red.). Wydawnictwo Medical Education, Warszawa, 2017, wydanie I: 9-11.
167. Grubska-Suchanek E. Wywiad i diagnostyka. [W:] *Atopowe zapalenie skóry.* Nowicki R (red.). Wydawnictwo Medical Education, Warszawa, 2017, wydanie I: 41-54.
168. Bartoszak L, Czarnecka-Operacz M. Contact allergy in children with atopic dermatitis. *Post Dermatol Alergol* 2007; XXIV, 3: 120–126.
169. Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Sommerlund M. Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017 Aug;177(2):395-405.
170. Teo Y, McFadden JP, White IR, Lynch M, Banerjee P. Allergic contact dermatitis in atopic individuals: Results of a 30-year retrospective study. *Contact Dermatitis.* 2019 Dec;81(6):409-416.

171. Erfurt-Berge C, Geier J, Mahler V. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis - new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis*. 2017 Sep;77(3):151-158.
172. Chambers ES, Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2019 Nov 11. [Epub ahead of print]
173. Francuzik W, Geier J, Schubert S, Worm M. A case-control analysis of skin contact allergy in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Sep;30(6):632-637.
174. Oosterhaven JA, Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC, Ballmer-Weber BK, Bauer A, et al; ESSCA Working Group. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): Contact allergies in relation to body sites in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2019 May;80(5):263-272.
175. Pontén A, Bruze M, Engfeldt M, Hauksson I, Isaksson M. Concomitant contact allergies to formaldehyde, methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone, methylisothiazolinone, and fragrance mixes I and II. *Contact Dermatitis*. 2016 Nov;75(5):285-289.
176. Uter W, Lessmann H, Geier J, Becker D, Fuchs T, Richter G. The spectrum of allergic (cross-)sensitivity in clinical patch testing with 'para amino' compounds. *Allergy*. 2002 Apr;57(4):319-22.
177. de Groot AC. Myroxylon pereirae resin (balsam of Peru) - A critical review of the literature and assessment of the significance of positive patch test reactions and the usefulness of restrictive diets. *Contact Dermatitis*. 2019 Jun;80(6):335-353.
178. Schnuch A, Schubert S, Lessmann H, Geier J. The methylisothiazolinone epidemic goes along with changing patients' characteristics - After cosmetics, industrial applications are the focus. *Contact Dermatitis*. 2020 Feb;82(2):87-93.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Skład Polskiej Serii Podstawowej obowiązujący w latach 2014-2019.

Tabela 2. Wykaz zmian wprowadzonych w Polskiej Serii Podstawowej w 2019 r. względem wersji obowiązującej w latach 2014-2019.

Tabela 3. Odczyt wyniku testów płatkowych na podstawie kryteriów ICDRG.

Tabela 4. System klasyfikacji istotności klinicznej dodatnich wyników naskórkowych testów płatkowych CODEX.

Tabela 5. Charakterystyka badanej grupy pod względem wieku.

Tabela 6. Ilość przedstawicieli poszczególnych zawodów w badanej grupie.

Tabela 7. Dodatkowo wyniki NTP na poszczególne hapteny wchodzące w skład PSP w kolejności częstości występowania (w odczycie po 72 godz.).

Tabela 8. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz. względem płci.

Tabela 9. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz. względem kategorii wiekowych.

Tabela 10. Liczebność pacjentów w poszczególnych grupach dotyczących lokalizacji zmian chorobowych.

Tabela 11. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz. pod względem lokalizacji zmian chorobowych.

Tabela 12. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości dodatnich odczynów NTP na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz.

Tabela 13. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości występowania dodatnich reakcji NTP na „+”, „++”, „+++” na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz.

Tabela 14. Charakterystyka badanej grupy pod względem częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz.

Tabela 15. Charakterystyka porównawcza badanej grupy pod względem częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków w odczycie po 72 godz. względem płci.

Tabela 16. Analiza korelacji pod względem częstości występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej na składniki kosmetyków w odczycie po 48 godz. i 72 godz. względem wieku pacjentów.

Tabela 17. Korelacje częstości dodatnich wyników („+”, „++”, „+++”) NTP na składniki kosmetyków i wieku pacjentów w odczycie po 48 godz. i 72 godz.

Tabela 18. Korelacje częstości dodatnich wyników NTP na hapteny wchodzące w skład kosmetyków w odczycie po 72 godz.

Tabela 19. Wykaz współistniejących alergii kontaktowych dla haptenu wchodzących w skład kosmetyków.

Tabela 20. Częstość występowania dodatnich wyników NTP na hapteny wchodzące w skład kosmetyków w grupie pacjentów z AZS w odczycie po 72 godz.

Tabela 21. Częstość występowania dodatnich wyników NTP na hapteny wchodzące w skład kosmetyków w grupie pacjentów z owrzodzeniami podudzi w odczycie po 72 godz.

Tabela 22. Częstość występowania alergii kontaktowej na konserwanty w poszczególnych latach

Tabela 23. Porównanie częstości występowania dodatnich wyników NTP na poszczególne hapteny z badania własnego ze średnią europejską z lat 2013-2014 (*na podstawie publikacji Uter i wsp. 2017 r.).

12. SPIS RYCIN

Rycina 1. Skład badanej grupy pod względem płci.

Rycina 2. Rozkład badanej grupy według kategorii wiekowych.

Rycina 3. Rozkład pacjentów chorujących na AZS według kategorii wiekowych.

Rycina 4. Rozkład pacjentów chorujących na owrzodzenia podudzi według kategorii wiekowych.

Rycina 5. Odczyt NTP po 48 godzinach. Wynik słabo dodatni na chlorek kobaltu (+) i skrajnie dodatni na siarczan niklu (+++).

Rycina 6. Zmiany zapalne i nasilona lichenifikacja skóry grzbietów rąk. W NTP alergia kontaktowa na nikiel (+++) i MI (++)

Rycina 7. Wyniki testów płatkowych dla haptenu wchodzących w skład PSP w odczycie po 72 godz.

Rycina 8. Częstość występowania alergii kontaktowej jednoważnej i wieloważnej dla 30 haptenu PSP w odczycie po 72 godz.

Rycina 9. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – konserwanty w odczycie po 72 godz.

Rycina 10. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – substancje zapachowe w odczycie po 72 godz.

Rycina 11. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – barwniki i substancje pochodzenia naturalnego w odczycie po 72 godz.

Rycina 12. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – konserwanty w poszczególnych grupach wiekowych w odczycie po 72 godz.

Rycina 13. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – substancje zapachowe w poszczególnych grupach wiekowych w odczycie po 72 godz.

Rycina 14. Częstość występowania alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – barwniki i substancje pochodzenia naturalnego w poszczególnych grupach wiekowych w odczycie po 72 godz.

Rycina 15. Skład procentowy wyników słabo dodatnich („+”), silnie dodatnich („++”) i skrajnie dodatnich („+++”) wśród wszystkich wyników dodatnich dla poszczególnych haptenu wchodzących w skład kosmetyków w odczycie po 72 godz.

Rycina 16. Wykres korelacji częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – substancje zapachowe w odczycie po 48 godz.

Rycina 17. Wykres korelacji częstości alergii kontaktowej na składniki kosmetyków – substancje zapachowe w odczycie po 72 godz.

Rycina 18. Wykres korelacji częstości alergii kontaktowej na wszystkie składniki kosmetyków łącznie w odczycie po 72 godz.

Rycina 19. Częstość występowania alergii kontaktowej na konserwanty w poszczególnych latach (odczyt po 72 godz.).

Rycina 20. Porównanie wyników częstości występowania alergii kontaktowej na konserwanty z badania własnego do średniej europejskiej oraz wartości maksymalnych i minimalnych uzyskanych przez poszczególne ośrodki z badania Uter i wsp. 2017 r.

Rycina 21. Porównanie wyników częstości występowania alergii kontaktowej na substancje zapachowe z badania własnego do średniej europejskiej oraz wartości maksymalnych i minimalnych uzyskanych przez poszczególne ośrodki z badania Uter i wsp. 2017 r.

Rycina 22. Porównanie wyników częstości występowania alergii kontaktowej na PPD i substancje pochodzenia naturalnego wchodzące w skład kosmetyków z badania własnego do średniej europejskiej oraz wartości maksymalnych i minimalnych uzyskanych przez poszczególne ośrodki z badania Uter i wsp. 2017 r.

Rycina 23. Częstość występowania alergii kontaktowej na MI w badaniu własnym i w pracy Uter i wsp. w poszczególnych latach.