

Lek. Michał Rożański

**Alergia kontaktowa na hapteny
u dorosłych chorych na atopowe zapalenie skóry**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab.n.med. Zbigniew Samochocki

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Lidia Rudnicka

Katedra i Klinika Dermatologiczna

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

Rożański
2. *Jacek*

Streszczenie

Częstość występowania alergii kontaktowej na hapteny u chorych na AZS jest różnie oceniana. Wynikać to może z tego, że opublikowane dane dotyczą niejednorodnych grup pacjentów pod względem wieku, bez uwzględnienia płci, stanu klinicznego w trakcie testowania, stosowanego leczenia jak i narażeń środowiskowych. Ponadto w literaturze brak jest doniesień na temat czynników predysponujących do rozwoju alergii kontaktowej w tej grupie chorych i jej wpływu na przebieg kliniczny AZS, co może mieć istotne znaczenie w profilaktyce schorzenia.

Stąd też celem pracy była przeprowadzona u ściśle zdefiniowanej grupy chorych na AZS, ocena przydatności klinicznej badań alergii kontaktowej na hapteny poprzez:

Ocenę ilościową i jakościową wyników uzyskanych metodą NTP.

Korelację uzyskanych wyników z wybranymi parametrami konstytucjonalnymi, klinicznymi i laboratoryjnymi.

Materiał kliniczny i metodyka

Materiał kliniczny stanowiło 103 chorych na AZS (65 kobiet i 38 mężczyzn) w średnim wieku 30 lat. Rozpoznanie postawiono za pomocą kryteriów Hanifina i Rajki. Wszyscy chorzy zostali poddani badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu. U pacjentów oceniono alergię kontaktową na 37 haptenów metodą NTP, alergię IgE zależną na 10 białkowych alergenów powietrzno pochodnych metodą STP oraz stężenie całkowitego IgE metodą fluoroenzymatyczną. W analizie korelacji przebiegu klinicznego choroby z wynikami testów alergologicznych wykorzystano stosowne metody statystyczne. Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wyniki

U 52/103 (50,5%) chorych na AZS stwierdzono co najmniej jeden dodatni wynik NTP wśród 37 badanych haptenów.

Częstość występowania dodatnich wyników NTP z poszczególnymi haptenami wahała się od 25,2-21,4% (siarczan niklu - dwuchromian potasu) do 1% (N-izopropylu-N-fenylu-4-fenylodwuamina (IPPD), mieszanka merkaptanów, żywica epoksydowa, balsam peruwiański, 2-merkaptobenzotiazol, formaldehyd, primina, propolis).

U żadnego z pacjentów nie stwierdzono dodatnich wyników NTP z benzokainą, alkoholami wełny (lanolina), żywicą 4-tert-butyloformaldehydową, mieszanką seskwiterpenów laktonowych, a także ze steroidami aplikowanymi miejscowo (budezonid, 21-piwalan tiksokortolu, 17-walerianian betametazonu, acetonid triamcynolonu, alklometazon 17,21-dwupropionianu, kłometazonu-17-propionian, sól dwusodowa 21-fosforanu deksametazonu, 17-maślan hydrokortyzonu, dezoksymetazon).

Spośród 52 pacjentów z co najmniej jednym dodatnim wynikiem NTP u 27 (51,9%) stwierdzono wyniki tylko o słabym nasileniu, u 12 (23,1%) - tylko o średnim i/lub dużym nasileniu, a u 13 (25,0%) obserwowano wyniki o słabym, a także średnim i/lub dużym nasileniu.

Wśród wszystkich 122 uzyskanych dodatnich wyników NTP z badanymi haptenami odsetek odczynów o słabym, średnim i dużym nasileniu wynosił odpowiednio 64,8 (79/122), 27,9 (34/122) i 7,4 (9/122).

U 20/52 (38,5%) chorych obserwowano dodatni wynik NTP tylko z jednym badanym haptenem. U 17/52 (32,7%) była to reakcja na 2 alergeny, u 6/52 (11,5%) - na 3, u 2/52 (3,85%) - na 4, u 4/52 (7,7%) - na 5, u 2/52 (3,85%) - na 6 a u 1/52 (1,9%) - na 7 haptenów.

Spośród 65 kobiet 40 (61,5%) miało dodatnie wyniki NTP. Odsetek ten u mężczyzn wynosił 31,6 (12/38). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,003$).

U kobiet i mężczyzn występowanie nadwrażliwości kontaktowej na nikiel stwierdzono odpowiednio u 33,8% (22/65) i 10,5% (4/38). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,009$). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w częstości występowania dodatnich wyników NTP z pozostałymi badanymi haptenami.

31,3% (21/67) pacjentów noszących kolczyki miało dodatnie wyniki NTP z siarczanem niklu. Odpowiedni odsetek dodatnich wyników NTP z niklem wśród pacjentów nienoszących kolczyków wynosił 13,9 (5/36). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,05$).

U 47/83 (56,5%) pacjentów często myjących ręce stwierdzono co najmniej jeden dodatni wynik NTP. U pacjentów rzadko myjących ręce odsetek ten wynosił 25 (5/20). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,02$).

U pacjentów, u których stwierdzono: rodzinny/osobniczy wywiad atopowy, fałd Deniego-Morgana, podwyższone stężenia IgE całkowitego w surowicy, dodatnie wyniki SPT, skłonności do zakażeń, zapalenie spojówek obserwowano statystycznie istotnie niższy odsetek dodatnich wyników NTP z haptenami w stosunku do pacjentów, u których te cechy nie występowały.

U pacjentów, u których stwierdzono rogowacenie mieszkowe statystycznie istotnie częściej obserwowano dodatnie wyniki NTP z haptenami w stosunku do pacjentów bez tej cechy.

Srednia wartość lichenifikacji określona w skali SCORAD u pacjentów, u których stwierdzono wyniki NTP tylko o słabym nasileniu wynosiła $1,26 \pm 0,45$. Odpowiednia wartość u pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jeden wynik NTP o średnim i/lub dużym nasileniu wynosiła $1,64 \pm 0,49$. Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,006$).

Srednia wartość suchości skóry określona w skali SCORAD u pacjentów, u których stwierdzono wynik NTP tylko o słabym nasileniu wynosiła $1,23 \pm 0,47$. Odpowiednia wartość u pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jeden wynik NTP o średnim i/lub dużym nasileniu wynosiła $1,56 \pm 0,5$. Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,04$).

U pacjentów, u których stwierdzono jedynie jednoważne wyniki NTP średnia wartość lichenifikacji ocenionej według skali SCORAD wynosiła $1,22 \pm 0,49$. Odpowiednia wartości dla pacjentów, u których stwierdzono wieloważne wyniki NTP wynosiła $1,52 \pm 0,51$. Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,04$).

U pacjentów, u których stwierdzono jedynie jednoważne wyniki NTP średnia wartość suchości skóry ocenionej według skali SCORAD wynosiła $1,26 \pm 0,43$ a odpowiednia wartość dla pacjentów, u których stwierdzono wieloważne wyniki NTP wynosiła $1,52 \pm 0,51$. Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,04$).

Srednia wartości obiektywnego SCORAD u pacjentów, u których stwierdzono jedynie jednoważne wyniki NTP wynosiła $17,19 \pm 8,69$ a odpowiednia wartość dla pacjentów, u których stwierdzono wieloważne wyniki NTP wynosiła $20,79 \pm 7,28$. Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,02$).

U pacjentów, u których zmiany skórne dominowały w okolicy szyi 66,7% (18/27) miało dodatnie wyniki NTP. Odpowiedni odsetek dla pacjentów niemających takiej dominacji w lokalizacji zmian skórnych wynosił 44,7 (34/76). Różnica ta była statystycznie istotna $p < 0,05$.

Dla pozostałych analizowanych lokalizacji nie stwierdzono różnic w częstotliwości występowania pozytywnych wyników NTP.

Wśród 18 chorych, u których obserwowano dominującą lokalizację zmian skórnych w obrębie szyi 72,2% (13/18) miało co najwyżej jeden dodatni wynik o średnim i/lub dużym nasileniu. Odpowiedni odsetek u chorych o braku takiej dominacji wynosił 35,3 (12/34). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,02$).

Wśród 18 chorych, u których zmiany skórne dominowały w obrębie szyi 83,3% (15/18) miało wieloważne wyniki NTP. Odpowiedni odsetek dla chorych niemających takiej lokalizacji wynosił 50,0 (17/34). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,04$).

Wśród 37 chorych, u których zmiany skórne dominowały w obrębie rąk i stóp 73,0% (27/37) miało wieloważne wyniki NTP. Odpowiedni odsetek dla chorych niemających takiej lokalizacji wynosił 33,3 (5/15). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,008$).

U 40,4% (21/52) pacjentów z dodatnimi wynikami NTP w wywiadzie dominowały zmiany skórne ostrozapalne. Odpowiedni odsetek dla chorych z ujemnych wyników NTP wynosił 19,6 (10/51). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,03$).

Zmiany o charakterze ostrozapalnym występowały w wywiadzie u 4/10 (20%) pacjentów z jednoważnymi wynikami NTP, odpowiedni odsetek dla pacjentów z wieloważnymi wynikami NTP wynosił 53,1 (17/32). Obserwowana różnica była statystycznie istotna ($p < 0,04$).

U 48,1% (25/52) pacjentów mających co najmniej jeden dodatni wynik NTP stwierdzono w wywiadzie nasilony świąd skóry. Odpowiedni odsetek dla pacjentów z ujemnymi wynikami NTP wynosił 27,5 (14/51). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,04$).

U 19/32 (59,4%) chorych mających wieloważne wyniki NTP stwierdzono w wywiadzie nasilony świąd. Odpowiedni odsetek dla pacjentów z jednoważnymi wynikami NTP w tej grupie wynosił 30,0 (6/20). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,04$).

U 10% (2/10) pacjentów z jednoważnymi wynikami NTP stwierdzono w wywiadzie nasilone zaburzenie snu. Odpowiedni odsetek w grupie chorych z wieloważnymi wynikami NTP wynosił 37,5 (12/32). Różnica była statystycznie istotna ($p < 0,03$).

U pacjentów, u których co najmniej jeden wynik NTP był dodatni, w wywiadzie średnie zajęcie powierzchni skóry w okresie stabilnym choroby wynosiło $7,2 \pm 8,7\%$. Odpowiedni odsetek dla pacjentów z ujemnymi wynikami NTP wynosił $3,9 \pm 4,2$. Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,007$).

U pacjentów, u których stwierdzono przynajmniej jeden dodatni wynik NTP, w wywiadzie średnie zajęcie powierzchni skóry w okresie zaostrzeń choroby wynosiło $47,3 \pm$

31,3%. Odpowiedni odsetek dla pacjentów z ujemnymi wynikami NTP wynosił $30,2 \pm 30,9$. Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,03$).

Wnioski

1. Częstość występowania dodatnich i ujemnych wyników NTP z haptenami u dorosłych chorych na AZS jest zbliżona, co wskazuje na istotną możliwość rozwoju alergii kontaktowej w tej grupie chorych.
2. Alergia ta ma charakter wieloważny, dotyczy głównie metali i charakteryzuje się słabym nasileniem wyników prób skórnych.
3. Ocena uczulenia na hapteny jest szczególnie wskazana u chorych na AZS płci żeńskiej, z wewnątrzpochodną postacią choroby, z dominacją zmian skórnych w obrębie szyi oraz zgłaszającymi częste mycie rąk.
4. Dysfunkcja bariery naskórkowej objawiającą się wzmożoną suchością skóry i jej lichenifikacją może być czynnikiem predysponującym do rozwoju wieloważnej, manifestującej się średnim i dużym nasileniem wyników NPT alergii kontaktowej na hapteny w tej grupie pacjentów.
5. Wieloważna alergia kontaktowa na hapteny może mieć wpływ na przebieg kliniczny AZS charakteryzujący się ostro zapalnymi zmianami wypryskowymi z towarzyszącym silnym świądem i zaburzeniami snu.
6. Diagnostyka alergii kontaktowej na hapteny u dorosłych chorych na AZS ma istotne znaczenie kliniczne, bowiem wskazuje na dobór postępowania profilaktycznego w tej grupie chorych.