

Dorota Chomiczewska

Marta Kieć-Świerczyńska

Beata Kręcis

KONTAKTOWE ZAPALENIE SKÓRY Z PODRAŻNIENIA CZĘŚĆ I. EPIDEMIOLOGIA, ETIOPATOGENEZA I OBRAZ KLINICZNY

IRRITANT CONTACT DERMATITIS

PART I. EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATION

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź

Przychodnia Chorób Zawodowych



STRESZCZENIE

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia jest problemem często spotykanym w codziennej praktyce dermatologicznej, a w wielu krajach także najczęściej rozpoznawaną dermatozą zawodową. Powstaje w wyniku środowiskowej bądź zawodowej ekspozycji skóry na czynniki drażniące. Odpowiedź skóry zależy od właściwości bodźca drażniącego, indywidualnej podatności na działanie drażniące i wpływu środowiska. Zróżnicowanie obrazu klinicznego oraz trudności diagnostyczne prowadzą często do braku właściwego rozpoznania i leczenia. Rokowanie jest zmienne. Działania profilaktyczne, w tym edukacja, stosowanie środków ochrony indywidualnej oraz właściwa pielęgnacja skóry mogą przyczynić się do zmniejszenia częstości kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia pochodzenia zawodowego. Med. Pr. 2008;59(5):409–419

Słowa kluczowe: kontaktowe zapalenie skóry, czynniki drażniące, podatność skóry

ABSTRACT

Irritant contact dermatitis is a frequent problem in dermatology. It compromises the majority of all occupational skin diseases in most countries. It develops as a result of the environmental or work-related exposure to irritants. Cutaneous reaction depends on the intrinsic properties of the irritant, individual skin susceptibility and environmental conditions. A great morphological variety of irritant contact dermatitis and difficulties in diagnosis may lead to misdiagnosis and inadequate treatment. The prognosis is variable. Preventive measures, including education, individual skin protection and proper skin care may contribute to the reduced incidence of occupational irritant contact dermatitis. Med Pr 2008;59(5):409–419

Key words: contact dermatitis, irritants, skin susceptibility

Adres autorek: Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Przychodnia Chorób Zawodowych, św. Teresy 8, 91-348 Łódź,

e-mail: chomicz@imp.lodz.pl

Nadesłano: 15 września 2008

Zatwierdzono: 1 października 2008

DEFINICJA

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia (irritant contact dermatitis — ICD) definiuje się jako miejscową reakcję zapalną skóry pod postacią rumienia, obrzęku lub innego uszkodzenia, o podłożu nieimmunologicznym, będącą następstwem jednorazowej lub wielokrotnej aplikacji najczęściej substancji chemicznej (1). Jest to odpowiedź na różne bodźce zewnętrzne wywołujące zapalenie skóry bez pośrednictwa specyficznych przeciwciał lub komórek układu immunologicznego (2), a zatem w przeciwieństwie do alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (allergic contact dermatitis — ACD) w wyniku pierwotnie niespecyficznego uszkodzenia tkanek (3). Zamiennie używane są terminy takie, jak toksyczne zapalenie skóry (toksyczny wyprysk), traumatyczne zapalenie skóry czy dermatoma ze zużycia (4).

EPIDEMIOLOGIA

Dane epidemiologiczne na temat ICD dotyczą przede wszystkim choroby pochodzenia zawodowego i nie odzwierciedlają występowania tego problemu w populacji ogólnej. Dodatkową trudność stanowi brak określonych kryteriów rozpoznania, które zwykle następuje poprzez wykluczenie podłoża alergicznego, na podstawie negatywnych wyników testów naskórkowych. Dane z lat 90. wieku XX wskazują, że 90–95% zawodowych dermatoz spowodowanych jest kontaktowym zapaleniem skóry (occupational contact dermatitis — OCD), z czego ICD stanowi większość — nawet do 80% przypadków (5,6).

Retrospektywne analizy dotyczące chorób zawodowych skóry w Singapurze w latach 1989–1998 (7) oraz 2003–2004 (8) potwierdzają rolę kontaktowego



zapalenia skóry jako przeważającej dermatozy zawodowej (97,2% w latach 1989–1998 i 100% przypadków w latach 2003–2004), z przewagą ICD (61,2% i 62,4%) nad ACD (36% i 37,6%). We wcześniejszych badaniach europejskich, w których określano zapadalność na dermatozy zawodowe, stosunek rozpoznanych ICD do ACD wynosił w przybliżeniu 1:1. U pracowników w Finlandii notowano 47% przypadków ICD i 50% ACD (9), a we Włoszech 49% ICD oraz 51% ACD (10). U pacjentów ośrodka uniwersyteckiego w USA w latach 1994–1999 ICD stanowiło 34%, a ACD — 60% rozpoznanych chorób skóry (11).

Interpretacja tych danych musi uwzględniać to, że w większości opierają się one na analizie dokumentacji medycznej pacjentów specjalistycznych ośrodków dermatologicznych. Niekiedy fałszywie niski udział ICD może wynikać również ze względu na dobrą tolerancję podrażnienia skóry u pracowników z wysokim ryzykiem choroby skóry (np. u pracowników budowlanych) i braku specjalistycznej konsultacji dermatologicznej bądź alergologicznej (12). Niemieckie analizy populacyjne wskazują na niewielką różnicę w zapadalności na ICD i ACD (rozpoznanie ICD — 41%, ACD — 36%, ICD+ACD — 16%), natomiast istotne zróżnicowanie występuje w poszczególnych grupach zawodowych.

Najwyższy współczynnik zapadalności na ICD stwierdzono u fryzjerek, piekarzy, cukierników, a przewaga rozpoznanych ICD w stosunku do ACD występowała w grupie cukierników, kucharzy, pracowników zatrudnionych przy przetwórstwie żywności, rzeźników, mechaników, ślusarzy i mechaników samochodowych. Z kolei częstsze rozpoznanie ACD dotyczyło fryzjerek i fryzjerów, glazurników i posadzkarzy, kwiaciarek i kwiaciarzy, techników dentystycznych, lutowników, pracowników budowlanych, zatrudnionych w przemyśle skórzanym i przy obróbce futer, galwanizerów, pracujących przy obróbce drewna i w przemyśle elektrycznym (13).

Niewątpliwie wyższe ryzyko wystąpienia ICD w pewnych grupach zawodowych niż w populacji ogólnej spowodowane jest zawodowym narażeniem na czynniki drażniące. Pracownicy służby zdrowia częściej niż pracownicy niezwiązani z tą dziedziną cierpią z powodu ICD (22% w stosunku do 11%), a większość przypadków ICD w służbie zdrowia ma charakter zawodowy (86%) (14). Najczęstszą lokalizację ICD stanowi skóra rąk. W duńskich badaniach częstość ICD u pacjentów praktyki dermatologicznej leczonych z powodu wyprysku rąk wynosiła 33% (15). Z kolei wśród

pracowników z zawodowym wypryskiem rąk badanych w Danii w latach 2001–2002 wyprysk rąk z podrażnienia stanowił 59,7% przypadków u mężczyzn i 63,1% u kobiet, i związany był przede wszystkim z narażeniem na pracę w środowisku mokrym (16).

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia spowodowane jest ekspozycją skóry na czynniki drażniące (17). Mechanizm działania czynników drażniących polega na bezpośrednim uszkodzeniu keratynocytów i innych struktur warstwy rogowej naskórka. Z uszkodzonych komórek uwalniane są mediatory zapalne, które wywołują stan zapalny skóry (18). Reakcja z podrażnienia zachodzi u większości osób poddanych działaniu substancji drażniącej pod warunkiem odpowiednio wysokiego stężenia i wystarczająco długiej ekspozycji (19), przy czym nie wymaga uprzedniego uczulenia i zwykle nie przekracza miejsca działania substancji drażniącej. W przypadku przewlekłego procesu istotne znaczenie ma powtarzalność ekspozycji w krótkich odstępach czasu niepozwalających na pełną regenerację skóry (3).

Rozwój ICD stanowi wynik interakcji między czynnikiem drażniącym a skórą i zależy od następujących uwarunkowań: (a) specyficznych właściwości samego czynnika, (b) indywidualnych cech decydujących o podatności skóry na działanie drażniące oraz (c) warunków środowiska (18). Levin i Maibach postrzegają ICD jako chorobę o podłożu wieloczynnikowym, będącą efektem wzajemnego oddziaływania różnych elementów egzogennych i endogennych (17). Do tych pierwszych zalicza się fizyczne i chemiczne cechy substancji drażniącej oraz jej stężenie, zdolność przenikania przez skórę, czas i intensywność ekspozycji, równoczesne działanie innych związków, warunki otoczenia. Z kolei czynniki wewnątrzpochodne warunkujące indywidualną podatność na ICD to między innymi wiek, płeć, integralność bariery naskórkowej, występowanie atopii oraz innych chorób skóry (2).

Egzogenne czynniki etiologiczne i modyfikujące przebieg ICD

Czynniki drażniące

Czynniki szkodliwe wywołujące ICD zwane są związkami pierwotnie drażniącymi skórę lub podrażniaczami. Wśród substancji chemicznych o działaniu drażniącym wyróżnia się silne (absolutne) i względne (łagodne) podrażniacze. Wynikiem ekspozycji na silne podrażniacze



jest ciężkie uszkodzenie skóry, najczęściej przypominające oparzenie chemiczne, ograniczone do miejsca działania czynnika uszkadzającego. Do silnych podrażniaczy należą kwasy i zasady, niektóre metale i związki organiczne. Działają one cytotoksycznie na komórki naskórka i skóry właściwej (4). Kwasy powodują denaturację białek, w efekcie czego dochodzi do tzw. martwicy skrzepowej w obrębie tkanek. Ma ona zazwyczaj charakter powierzchowny, wyjątek stanowi działanie kwasu fluorowodorowego penetrującego głęboko do skóry i powodującego ciężkie uszkodzenia. W wyniku działania mocnych zasad na skórę powstaje martwica rozplywna, wnikająca w głąb tkanek, a gojenie następuje z wytworzeniem blizny (20).

Z kolei względne podrażniacze wywołują przewlekłe zmiany o charakterze wyprysku, zwykle wskutek długotrwałego, powtarzalnego narażenia na substancje drażniące (4). Zalicza się do nich mydła i środki piorące, oleje, rozpuszczalniki organiczne, inne związki organiczne (np. formaldehyd, styren, epichlorohydryna), utleniacze, związki redukujące (np. fenole, tioglikole), substancje pochodzenia roślinnego (np. soki owoców cytrusowych), produkty pochodzenia zwierzęcego (enzymy), leki zewnętrzne (np. dziegcie, cygnolina, pochodne kwasu retinowego), niektóre związki nieorganiczne (np. sole cynku, kobaltu), wodę i wiele innych (3,4). Powodują one uszkodzenie różnych struktur naskórka, prowadzące do upośledzenia jego funkcji barierowej.

Mechanizm działania poszczególnych związków zależy od ich właściwości fizycznych i chemicznych oraz może polegać na wywołaniu zaburzeń i dezorganizacji w obrębie struktur lipidowych warstwy rogowej, uszkodzeniu błon komórkowych, bezpośrednim cytotoksycznym wpływie na keratynocyty oraz denaturacji białek (21). Uszkodzenie bariery naskórkowej spowodowane jest na przykład ekspozycją na ucisk mechaniczny

u pracowników budowlanych i stolarzy, utratą lipidów pod wpływem olejów, smarów, rozpuszczalników organicznych u mechaników, długotrwałym narażeniem na działanie wody i mokre środowisko u personelu sprzątającego, pracowników kuchni, zatrudnionych w przemyśle papierniczym bądź przy przetwórstwie ryb, działaniem detergentów lub mydeł w płynie u gospodyń domowych (22). Mechanizm oddziaływania na skórę różnych środków drażniących przedstawiono w tabeli 1. Podczas równoczesnej lub następującej po sobie ekspozycji skóry na bodźce drażniące o różnym mechanizmie działania (w tzw. TRIT — Tandem Repeated Irritation Test) obserwowano efekt addycyjny bodźców (suma odpowiedzi na dwa czynniki), synergistyczny (silniejszy niż suma działania dwóch składników) lub efekt stłumienia (słabszy niż suma oczekiwanych odpowiedzi). Te różne efekty związane są z interakcją między czynnikami drażniącymi o różnej naturze na poziomie penetracji do skóry i oddziaływania na struktury naskórka (23).

Ekspozycja na środki drażniące może mieć charakter środowiskowy lub zawodowy. Uważa się, że najważniejszym czynnikiem ryzyka zawodowego ICD jest praca w środowisku mokrym. Pracę w środowisku mokrym (wet work) definiuje się jako (1) zatrudnienie wymagające moczenia rąk (kontakt rąk z płynami) przez więcej niż ¼ ośmiogodzinnego czasu pracy, tj. przez 2 godziny dziennie, (2) stosowanie wodoodpornych ochronnych rękawic w podobnym wymiarze czasu, i (3) konieczność częstego mycia rąk (24). Praca w środowisku mokrym stanowi również najczęstszy czynnik zaostrażający przebieg wyprysku rąk, bez względu na jego pierwotną przyczynę, jednakowo często u mężczyzn i kobiet (15).

Pojęcie 'czynniki drażniące' zwykle odnosi się do substancji chemicznych, jednak również czynniki fizyczne (promieniowanie ultrafioletowe, jonizujące,

Tabela 1. Mechanizm działania środków drażniących na skórę
Table 1. Mechanism by which irritants exert their effect on the skin

Rodzaj środka drażniącego	Mechanizm działania
Detergenty	rozpuszczenie i zaburzenie organizacji lipidów bariery naskórkowej i składników naturalnego czynnika nawilżającego warstwy rogowej naskórka, denaturacja białek, uszkodzenie błon komórkowych
Kwasy	denaturacja białek, działanie cytotoksyczne
Zasady	uszkodzenie lipidów bariery naskórkowej, działanie cytotoksyczne (obrzęk komórek)
Oleje	zaburzenie organizacji lipidów warstwy rogowej
Rozpuszczalniki organiczne	rozpuszczenie lipidów bariery naskórkowej, działanie toksyczne na błony komórkowe
Utleniacze	działanie cytotoksyczne
Związki redukujące	działanie keratolityczne
Woda	w wypadku uszkodzenia bariery naskórkowej — działanie cytotoksyczne poprzez obrzęk komórek



zimno, ciepło), mechaniczne (tarcie, okluzja, ciśnienie, wibracja) oraz powietrzno pochodne (pyły, pary) mogą stanowić przyczynę reakcji z podrażnienia (25,26). Powtarzający się uraz mechaniczny skóry może być pierwotnym czynnikiem wywołującym zapalenie skóry lub wtórnie przyczyniać się do nasilenia choroby skóry o innej etiologii (łuszczycy, ACD, wyprysku atopowego). Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia spowodowane tarcie (frictional ICD), zlokalizowane zwykle w obrębie skóry rąk (zwłaszcza opuszek palców), opisywano m.in. u osób manipulujących drobnymi metalowymi częściami, przedmiotami z papieru, tektury, mających kontakt z tkaninami, prowadzących pojazdy oraz u zawodników grających w baseball (27). Uważa się, że przewlekłe tarcie i powtarzające się mikrourazy uszkadzają barierę naskórkową, zwiększając podatność skóry na podrażnienie (19). Czynniki fizyczne rzadko rozpatrywane są jako pierwotna przyczyna ICD, zwykle traktuje się je jako elementy środowiska modyfikujące przebieg reakcji z podrażnienia (3,25). Narażenie na czynniki drażniące w poszczególnych grupach zawodowych przedstawia tabela 2.

Czynniki środowiskowe

Do czynników środowiskowych wywierających wpływ na reakcje z podrażnienia należy przede wszystkim temperatura i wilgotność powietrza. Niska temperatura otoczenia i niska wilgotność bezwzględna powodują wzrost ryzyka eksperymentalnie indukowanej reakcji z podrażnienia na laurylosiarczan sodowy (sodium laurylsulphate — SLS). Ponadto z zimnym i suchym powietrzem wiąże się wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji z podrażnienia lub wątpliwych odczynów na alergeny w testach płatkowych (28). Systematyczne obserwacje wpływu czynników klimatycznych na wyniki testów płatkowych z SLS wskazują na silną korelację między temperaturą, ciśnieniem pary wodnej, względną i bezwzględną wilgotnością powietrza a zwiększoną przeznaskórkową utratą wody (transepidermal water loss — TEWL), szczególnie ewidentną zimą i wiosną. Potwierdzają to epidemiologiczne dane na temat częstszego występowania zmian skórnych z podrażnienia zimą, gdy pod wpływem zimnego i suchego powietrza skóra staje się sucha, a bariera naskórkowa ulega uszkodzeniu (29). Także nadmierna wilgotność, np. narażenie na pracę w środowisku mokrym poprzez macerację, naprzemienne wysychanie i moczenie skóry, prowadzi do upośledzenia funkcji barierowej naskórka i wzrostu podatności na podrażnienie (19).

Tabela 2. Czynniki drażniące występujące w miejscu pracy
Table 2. Irritants occurring in the work environment

Zatrudnienie	Czynniki drażniące
Rolnictwo	oleje rozpuszczalniki nawozy sztuczne i pestycydy środki czyszczące i detergenty rośliny sierść, ślina, wydzieliny zwierząt praca w środowisku mokrym
Przemysł samochodowy	oleje i chłodziwa lakiery rozpuszczalniki środki czyszczące i detergenty
Przemysł budowlany	cement środki konserwujące do drewna oleje kwasy i alkalia włókno szklane
Sprzątanie i praca w gospodarstwie domowym	praca w środowisku mokrym środki czyszczące i detergenty żywność
Przemysł elektryczny i elektroniczny	rozpuszczalniki pasty do lutowania środki czyszczące i detergenty kwasy i alkalia
Obróbka żywności	praca w środowisku mokrym środki czyszczące i detergenty warzywa, ryby, mięso, owoce, przyprawy, mąka
Fryzjerstwo i kosmetyka	praca w środowisku mokrym szampony płyny do trwałej środki utleniające i wybielające
Służba zdrowia	środki czyszczące i detergenty praca w środowisku mokrym alkohole środki odkażające leki
Przemysł metalowy	rozpuszczalniki oleje i chłodziwa środki czyszczące i detergenty kleje i spoiwa
Produkcja tworzyw sztucznych	tworzywa sztuczne rozpuszczalniki włókna szklane kwasy
Przemysł gumowy	rozpuszczalniki środki czyszczące i detergenty czynniki mechaniczne, tarcie
Przemysł drzewny, obróbka drewna	rozpuszczalniki kleje środki konserwujące do drewna detergenty trociny

Endogenne czynniki wpływające na rozwój ICD (czynniki predysponujące)

Integralność bariery naskórkowej

Integralność bariery naskórkowej odgrywa kluczową rolę w odporności skóry na bodźce drażniące. Bariere



tę tworzą przede wszystkim elementy strukturalne warstwy rogowej:

1. Pozbawione jąder korneocyty (komórki warstwy rogowej naskórka) połączone korneodesmosomami, o wysokiej zawartości niskocząsteczkowych związków, będących składowymi naturalnego czynnika nawilżającego (natural moisturizing factor — NMF).
2. Lipidy macierzy zewnątrzkomórkowej (ceramidy, cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe) tworzące struktury lamelarne.
3. Płaszcz lipidowy, będący mieszaniną tłuszczów różnego pochodzenia (wydzielina gruczołów łojowych, lipidy korneocytów, związki zewnątrzpochothane), tworzący rodzaj okluzyjnej bariery, zapobiegającej utracie wody przez naskórek (30,31).

Wiadomo, że zaburzenia dotyczące barierowej funkcji naskórka w przebiegu atopowego zapalenia skóry wiążą się ze wzmożoną podatnością atopików na czynniki drażniące. Mechanizm działania wielu substancji drażniących, np. detergentów, polega na pierwotnym uszkodzeniu płaszcza lipidowego oraz lipidów przestrzeni międzykomórkowych naskórka, czyli kluczowych elementów decydujących o integralności bariery. Rozpuszczalniki organiczne powodują ekstrakcję lipidów warstwy rogowej, a SLS uszkadza też strukturę białek, takich jak keratyna, i powoduje dezorganizację dwuwarstwowej struktury lipidów. Niektóre jednak podrażniacze, np. cygnolina, nie wpływają na barierową funkcję naskórka, lecz wywierają bezpośredni wpływ cytotoksyczny na keratynocyty (18). Skojarzone działanie kilku bodźców chemicznych lub mechanicznych związane jest z silniejszym efektem uszkadzającym barierę naskórkową niż efekt pojedynczego bodźca (18,32).

Wiek

Dane eksperymentalne wskazują, że podatność na działanie drażniące jest odwrotnie proporcjonalna do wieku i znacząco zmniejsza się powyżej 55. roku życia (33–35). Z retrospektywnych badań amerykańskich wynika, że szczyt zachorowań na ICD rąk u kobiet przypada na trzecią dekadę życia, a u mężczyzn na piątą (36). Wskaźnik przeznaskórkowej utraty wody jest wyższy u dzieci niż u dorosłych i ulega dalszemu obniżeniu po 60. roku życia, z minimum około 70. roku życia. Odpowiedź na SLS jest bardziej nasilona u młodszych pacjentów (21). W szczególności dzieci poniżej 8. roku życia wykazują wzmożoną podatność

na podrażnienie skóry (37). U osób w podeszłym wieku zarówno reakcje alergiczne, jak i z podrażnienia są osłabione (38).

Płeć

Testy płatkowe z SLS oraz nieinwazyjne metody oceny reakcji z podrażnienia zazwyczaj nie wskazują na zależność od płci różnicowanie podatności skóry na działanie drażniące (19,35,37,39). Istnieją jednak doniesienia o wzmożonej reakcji na SLS u mężczyzn w stosunku do kobiet (33), jak również o silniejszej reakcji, np. na detergenty, u płci żeńskiej (19,37). Z kolei dane epidemiologiczne sugerują częstsze występowanie ICD rąk u kobiet, zwłaszcza młodych, niż u płci męskiej (15). Większość badaczy jest zgodna, że wyższa chorobowość dotycząca ICD u kobiet jest związana z większą zawodową i pozazawodową ekspozycją na czynniki drażniące. Kobiety częściej niż mężczyźni narażone są na pracę w środowisku mokrym i w kontakcie z czynnikami drażniącymi (fryzjerstwo, catering, sprzątanie i służba zdrowia) (40). Czterokrotny wzrost ryzyka ICD rąk stwierdzono w Szwecji u kobiet, które podawały obecność w domu dzieci poniżej 4. roku życia oraz u kobiet nieposiadających zmywarki do naczyń (41).

Czynniki etniczne

Różnice etniczne mogą mieć wpływ na podatność skóry na działanie drażniące. Testy płatkowe z substancjami drażniącymi wskazują na wzmożoną reakcję u Azjatów (Chińczycy, Japończycy) w stosunku do rasy kaukaskiej (33,35). Wyniki kilku obserwacji sugerują porównywalną lub nieco niższą podatność na działanie drażniące skóry czarnej w porównaniu z rasą kaukaską, uwzględniając ocenę wizualną i TEWL. Niewątpliwie trudności w ocenie wizualnej wynikają z mniej wyraźnej manifestacji reakcji rumieniowej w skórze o wzmożonej pigmentacji (35). Porównanie reakcji na SLS u dwóch populacji z terenu Indii, różniących się kolorem skóry, wykazało nieznaczne różnice dotyczące rumienia, obrzęku, złuszczenia i czasu reakcji (42). Różnice w składzie lipidów, liczbie warstw komórek naskórka, kohezji korneocytów u przedstawicieli różnych ras mogą decydować o międzyrasowych różnicach w odpowiedzi na czynniki drażniące (33,35).

Atopia i inne choroby skóry

Atopowe zapalenie skóry wiąże się ze wzmożoną podatnością skóry na działanie drażniące i stanowi czynnik ryzyka rozwoju przewlekłego ICD (43). Skóra atopowa charakteryzuje się wzmożoną przeznaskórkową



utratą wody, obniżoną zawartością wody w warstwie rogowej oraz zaburzeniem funkcji skóry jako bariery (21). Towarzysząca atopowemu zapaleniu skóry mutacja genu kodującego filagrynę powoduje zaburzenie funkcji tego białka, będącego prekursorem składników naturalnego czynnika nawilżającego oraz wchodzącego w skład zrogowaciałej otoczki keratynocytów (18). U pacjentów z atopią, u których wykonywano testy płatkowe z powszechnymi alergenami, częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano reakcje z podrażnienia, niewykazujące charakteru crescendo w czasie kilkudniowej obserwacji (44). Z kolei testy naskórkowe z SLS w niektórych eksperymentach wskazywały na zwiększoną podatność na działanie drażniące, wyrażającą się zarówno nasileniem rumienia, jak i wzrostem TEWL (45), podczas gdy w innych nie stwierdzano takiej korelacji w obrębie zdrowej skóry osób z wypryskiem atopowym (46). Wyprysk rąk u chorych z atopią wykazuje długotrwały przebieg (15).

Czynniki genetyczne

Czynniki genetyczne warunkujące zwiększoną podatność skóry na czynniki drażniące nie są dobrze znane. Bryld i wsp. na podstawie badań epidemiologicznych z udziałem ponad 1076 bliźniaków sugerują, że istnieje dotychczas nierozpoznany czynnik genetyczny odpowiedzialny za wzrost ryzyka rozwoju ICD rąk, niezależny od atopowego zapalenia skóry i alergii kontaktowej (47). Według de Jongh i wsp. polimorfizm w obrębie genu IL-1 oraz związane z nim osobnicze zróżnicowanie poziomu IL-1 oraz antagonisty receptora IL-1ra w warstwie rogowej może odpowiadać za indywidualne różnice w odpowiedzi zapalnej w skórze (48).

W patomechanizmie ICD uczestniczą następujące zjawiska: (1) uszkodzenie warstwy rogowej i upośledzenie bariery naskórkowej przez czynniki drażniące, (2) indukcja stanu zapalnego za pośrednictwem kaskady cytokin i metabolitów kwasu arachidonowego w komórkach naskórka, oraz (3) stres oksydacyjny (18).

Zaburzenie homeostazy naskórka, spowodowane działaniem czynników drażniących na elementy komórkowe i pozakomórkowe warstwy rogowej, stymuluje keratynocyty do uwalniania cytokin, rozpoczynających proces zapalenia w obrębie skóry. Doświadczalnym modelem pozwalającym na analizę sekwencji zjawisk patologicznych w przebiegu reakcji z podrażnienia jest ekspozycja skóry na laurylosiarczan sodowy (sodium lauryl sulphate — SLS) (49). W pierwszym etapie

kaskady zapalnej — po około 2 godzinach — keratynocyty uwalniają preformowane cytokiny, tj. IL-1 α (50). IL-1 α i wytwarzany *de novo* TNF- α stymulują następnie keratynocyty i fibroblasty do syntezy i wydzielania dalszych prozapalnych cytokin i chemokin: IL-1 β , IL-6, IL-8 (45,51), CCL20 i CCL27 (50). Wskutek ich działania dochodzi do rozszerzenia naczyń i napływu komórek układu immunologicznego (granulocyty obojętnochłonne, limfocyty T i B, niedojrzałe komórki dendrytyczne) do naskórka (51). Wzmoczone wydzielanie IL-8 jest silnym sygnałem chemotaktycznym dla neutrofilów i limfocytów (45).

W następstwie pojedynczej bądź wielokrotnej aplikacji SLS zanotowano również wzrost poziomu mediatorów takich jak CCL11, CXCL10, VEGF (vascular endothelial growth factor — czynnik wzrostu śródbłonna naczyń), b-FGF (fibroblast growth factor — czynnik wzrostu fibroblastów) oraz ECP (eosinophil cationic protein — eozynofilowe białko kationowe) i nieznamienisty wzrost aktywności mieloperoksydazy (MPO). ECP i MPO uwalniane są w wyniku degranulacji pobudzonych granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych (52). Równocześnie, dla przeciwdziałania nadmiernemu rozwojowi reakcji zapalnej, uruchomione zostają mechanizmy regulacyjne, takie jak wytwarzanie przez keratynocyty cytokin o działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym — IL-1RA działającej antagonistycznie w stosunku do IL-1 α poprzez wiązanie z receptorem IL-1 oraz IL-10 (45).

Subtelne różnice w profilu cytokin dotyczą ostrej i przewlekłej reakcji z podrażnienia. De Jongh i wsp. zanotowali odmienny poziom IL-1 α , IL-1RA i CCL5 po jednorazowej i po wielokrotnej ekspozycji na SLS, przy czym przewlekły proces charakteryzuje się podwyższonym stosunkiem IL-1RA do IL-1 α oraz wysokim poziomem CCL5, której źródłem są zazwyczaj monocyty i eozynofile (45,52). Zróżnicowanemu profilowi cytokin w odpowiedzi na pojedynczy i wielokrotnie działający bodziec drażniący towarzyszy charakterystyczna dynamika TEWL podczas powtarzającej się ekspozycji na SLS. W trzecim tygodniu eksperymentu obserwowano obniżenie wskaźnika TEWL, wskazujące na poprawę funkcji barierowej naskórka, związane prawdopodobnie ze wzmożonym rogowaceniem i pogrubieniem warstwy rogowej w następstwie reakcji z podrażnienia. Zjawisko to określa się jako zahartowanie skóry (skin hardening). Może ono odgrywać istotną rolę w indywidualnej podatności na przewlekłe działanie drażniące (45).



W następstwie ekspozycji skóry na substancje drażniące stwierdzono ponadto wzrost ekspresji mRNA enzymów uczestniczących w syntezie lipidów naskórka (cholesterolu, ceramidów, częściowo wolnych kwasów tłuszczowych) oraz markerów różnicowania keratynocytów (inwolukryny, filagryny), co wskazuje na wpływ czynników drażniących na syntezę lipidów i proces różnicowania komórek naskórka (26).

W sytuacji równoczesnego narażenia skóry na bodziec drażniący i uczulający, czynnik drażniący działa jako adiuwant dla alergenu kontaktowego, wpływając na środowisko cytokin w naskórku i ułatwiając mobilizację komórek Langerhansa (53). Badania wskazują ponadto na zróżnicowanie profilu chemokin w przebiegu ACD i ICD. Dla reakcji alergicznej charakterystyczna jest wyższa ekspresja CXCL9 i CXCL10, które wykazują zależność od limfocytów Th1, w szczególności od IFN γ . Z kolei ekspresja chemokin zależnych od TNF- α i IL-1 (np. CCL20 lub innych, tj. CXCL14, CXCL12) nie stanowi elementu różnicującego obydwie typy kontaktowego zapalenia skóry na poziomie molekularnym (54). W przyszłości mogą znaleźć zastosowanie metody *in vitro* pozwalające odróżnić substancje o właściwościach drażniących i uczulających. Do takich eksperymentalnych metod należy analiza ekspresji protein CD40 i CXCR4 w linii komórkowej FSDC (fetal skin-derived dendritic cell line) po ekspozycji na substancje chemiczne (55) albo ocena syntezy MIP-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β) przez komórki THP-1 inkubowane z badanymi związkami (56).

Stres oksydacyjny stanowi jeden ze składników procesu zapalnego toczącego się w skórze po ekspozycji na bodziec drażniący. Niektóre ze środków potencjalnie drażniących skórę, np. nadtlutki, sole metali, aminy pierwszorzędowe, mają zdolność bezpośredniego generowania wolnych rodników (reactive oxygen species — ROS) (57). Z kolei inne indukują wytwarzanie tlenu azotu za pośrednictwem keratynocytów (58). Badanie limfocytów krwi obwodowej w grupie fryzjerów z ICD wykazało uszkodzenie DNA jąder komórkowych spowodowane stresem oksydacyjnym, za pośrednictwem wolnych rodników generowanych przez środki drażniące i barwniki do włosów oraz poprzez indukcję enzymu syntazy tlenu azotu (59).

OBRAZ KLINICZNY

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia nie stanowi jednostki chorobowej o jednolitym obrazie klinicznym, ale może przybierać różną postać w zależności

od rodzaju i dynamiki działania czynnika przyczynowego oraz indywidualnej podatności skóry. Analizując dane z piśmiennictwa oraz biorąc pod uwagę cechy morfologiczne i przebieg kliniczny, Wigger-Alberti i Elsner wyróżnili 10 podtypów ICD (3). Są to następujące postaci: (1) ostre, (2) ostre opóźnione, (3) określane jako „reakcja z podrażnienia”, (4) subiektywne, (5) przewlekłe kumulacyjne wieloczynnikowe, (6) przewlekłe spowodowane działaniem jednego czynnika, (7) wyprysk z braku natłuszczenia, (8) pourazowe, (9) krostkowe i trądzikopodobne, (10) bez rumienia (3).

Spektrum ostrego kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia obejmuje następujące podtypy:

1. Ostre ICD — jest wynikiem działania środków żrących lub silnych podrażniaczy. Do uszkodzenia skóry dochodzi zwykle w wyniku jednorazowej przypadkowej ekspozycji. Na obraz kliniczny składają się różnorodne objawy: rumień, obrzęk, pęcherzyki, które mogą zlewać się ze sobą, pęcherze, ogniska wyсіękowe, martwica i owrzodzenia skóry (3). Zmiany zwykle nie są charakterystyczne dla czynnika przyczynowego, wyjątek stanowi chrom, który w toksycznym stężeniu powoduje owrzodzenia zwane „ptasimi oczkami” (4). Przebieg procesu w odróżnieniu od reakcji alergicznej ma charakter „decrecendo”, stopniowo następuje gojenie, rokowanie jest pomyślne (17).
2. Ostre opóźnione ICD — jest wynikiem działania substancji wywołujących zapalenie skóry co najmniej po 8–24 godzinach od narażenia. Należą do nich np. chlorek benzalkonium, tretinoina i antralin (cygnolina) (3).
3. Reakcja z podrażnienia — tym mianem określa się ostre zapalenie skóry będące zwykle następstwem wielokrotnej ekspozycji na czynniki drażniące. Do zawodowych grup ryzyka tej reakcji zalicza się fryzjerów, pracowników przemysłu metalowego, innych narażonych na pracę w środowisku mokrym. Rekonwalescencji towarzyszy proces „hartowania” skóry (hardening), podatność na podrażnienie ulega zmniejszeniu, rokowanie jest pomyślne, chociaż możliwy jest rozwój przewlekłego kumulacyjnego ICD (3,17).
4. Subiektywne lub czuciowe podrażnienie — to kolejna postać ICD. Objawy mają charakter wyłącznie podmiotowy: występuje pieczenie, kłucie lub świąd związane z ekspozycją na substancję drażniącą, bez zmian uchwytynych klinicznie lub histopatologicznie. Czynnikiem przyczynowym



może być kwas mlekowy, glikol propylenowy, aluminium. Dolegliwości ustępują po zaprzestaniu narażenia (17).

Przewlekłe ICD — manifestuje się występowaniem rumienia, suchości i lichenizacji skóry, nadżerek, złuszczenia, nadmiernego rogowacenia, często z towarzyszącym świądem. Zmiany skórne zlokalizowane są w miejscu działania czynnika drażniącego, często są to ręce ze względu na największą ekspozycję na bodźce zewnętrzne, zarówno środowiskowe, jak i zawodowe (3). Wyróżniono następujące podtypy przewlekłego kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia:

1. Przewlekłe kumulacyjne ICD — jest spowodowane wielokrotnym, powtarzającym się przez dłuższy czas (wiele tygodni lub miesięcy) działaniem słabych związków drażniących, prowadzących początkowo do podprogowych uszkodzeń. Czas między kolejnymi ekspozycjami nie pozwala na pełną regenerację bariery naskórkowej i w rezultacie dochodzi do rozwoju zapalenia (17). Wrażliwość na kumulujące się podrażnienie jest indywidualnie zdeterminowana (3).
2. „Przewlekłe jednoczynnikowe” ICD — przyjęto, że kumulacyjne ICD powstaje w efekcie działania różnych czynników drażniących, a zatem ma charakter wieloczynnikowy, natomiast za rozwój „traumiterative ICD” odpowiada jeden rodzaj bodźca uszkadzającego, stąd proponowany polski termin. Te dwa typy klinicznie są do siebie bardzo podobne, rokowanie jest zmienne (3,17,60).
3. Pourazowe ICD jest następstwem ostrego uszkodzenia skóry, takiego jak oparzenie lub skaleczenie, stanowi przejaw opóźnionego gojenia, trwającego nie krócej niż 6 tygodni (17).
4. Wyprysk z braku natłuszczenia, zwany również zimowym występuje zazwyczaj u pacjentów w podeszłym wieku, charakteryzuje się suchością skóry, nasilonym świądem, niekiedy obraz przypomina rybią łuskę. Główną przyczyną jest brak adekwatnego natłuszczenia w stosunku do stosowanych zabiegów higienicznych z użyciem środków uszkadzających barierę naskórkową (3).
5. Krostkowe i trądzikopodobne ICD — w ich patogenezie czołową rolę odgrywa narażenie na związki takie, jak olej krotonowy, oleje mineralne, dziegcie, smoła, smary i naftaleny. Rozpoznanie to należy rozważyć, gdy zmiany krostkowe pojawiają się w lokalizacji i wieku nietypowym dla trądzi-

ku pospolitego (3). Grupę ryzyka tej postaci ICD stanowią osoby z łojotokiem lub atopią (3,17).

6. ICD bez rumienia — zapalenie ma charakter subkliniczny, występuje uszkodzenie bariery naskórkowej, ale bez klinicznej manifestacji rumieniowej (3).

Z praktycznego punktu widzenia najbardziej istotny i uzasadniony wydaje się podział na ostre i przewlekłe ICD (4).

ROZPOZNANIE ICD

W rozpoznaniu ICD należy wziąć pod uwagę następujące kryteria:

- obecność typowych objawów zapalenia skóry z uwzględnieniem zróżnicowania spektrum klinicznego ICD,
- identyfikacja czynnika lub czynników drażniących oraz stwierdzenie związku choroby skóry z ich działaniem,
- wykluczenie innych przyczyn choroby skóry.

Ostre ICD spowodowane ekspozycją na substancje żrące lub silne podrażniacze zwykle nie powoduje wątpliwości diagnostycznych, natomiast inne postaci ICD wymagają przede wszystkim wykluczenia alergicznego kontaktowego zapalenia skóry na podstawie ujemnych wyników testów naskórkowych (3). Badanie histopatologiczne nie pozwala na rozróżnienie między wypryskiem alergicznym, z podrażnienia i atopowym, jednak może być pomocne w rozpoznaniu łuszczycy, zwłaszcza w przypadku występowania zmian chorobowych wyłącznie na rękach. Najistotniejsze elementy różnicujące ACD i ICD przedstawiono w tabeli 3. i 4.

Rozpoznanie ICD o etiologii zawodowej ustala się na podstawie: (1) stwierdzenia klinicznych objawów ostrego lub przewlekłego zapalenia skóry, które wystąpiły podczas wykonywania pracy w styczności z czynnikami drażniącymi u osoby, u której wcześniej te zmiany nie występowały; (2) dodatnich prób ekspozycji na czynniki drażniące w miejscu pracy (dwóch w przypadku ostrego zapalenia, trzech w zapaleniu o charakterze przewlekłym); oraz (3) stwierdzenia obecności substancji drażniących w środowisku pracy (4).

W drugiej części artykułu, która zostanie opublikowana, zostaną omówione metody oceny reakcji z podrażnienia, leczenie i prewencja ICD.



Tabela 3. Porównanie klinicznych cech kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia (ICD) i alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (ACD)**Table 3.** Comparison of clinical features of irritant and allergic contact dermatitis

Cecha kliniczna	ICD	ACD
Częstość choroby	wysoka	niska
Dystrybucja zmian skórnych	zlokalizowane, zwykle ograniczone do miejsca ekspozycji	szerzące się poza miejsce ekspozycji
Początek choroby	nagły (godziny): silne podrażniacze późny (dni, tygodnie): słabe podrażniacze	24–72 godziny u osób uczulonych
Ustępowanie zmian skórnych	poprawa po 3–6 tygodniach od ekspozycji	możliwa poprawa w ciągu kilku dni od ekspozycji, przetrwanie choroby w niektórych przypadkach
Atopia	predyspozycja	zmienny wpływ
Rozpoznanie	wywiad, badanie przedmiotowe, diagnoza poprzez wykluczenie	wywiad, badanie przedmiotowe, testy płatkowe

Tabela 4. Najważniejsze różnice między odczynem z podrażnienia i alergicznym**Table 4.** The most significant differences between irritant and allergic reactions

Cecha	Reakcja z podrażnienia	Reakcja alergiczna
Nasilenie odczynu wprost proporcjonalne do dawki	tak	czasami
Konieczna wcześniejsza ekspozycja	nie	tak
Odsetek ekspozowanych osób, u których wystąpił odczyn	wysoki	niski
Odczyn immunologiczny	nie	tak
Szerzenie się zmian poza miejscem ekspozycji	nie	tak

PIŚMIENNICTWO

- Mathias C.G.T., Maibach H.I.: Dermatotoxicology monographs. I. Cutaneous irritation: factors influencing the response to irritants. Clin. Toxicol. 1978;13:333–346
- Chew A.-L., Maibach H.I.: Occupational issues of irritant contact dermatitis. Int. Arch. Occup. Environ. Health 2003;76:339–346
- Wigger-Alberti W., Elsner P.: Contact dermatitis due to irritation. W: Kanerva L., Elsner P., Wahlberg J.E., Maibach H.I. [red.]. Handbook of occupational dermatology. Springer-Verlag, New York 2000, ss. 99–110
- Kieć-Świerczyńska M.: Choroby zawodowe skóry. W: Marek K. [red.]. Choroby zawodowe. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001, ss. 488–530
- Lushniak B.D.: The epidemiology of occupational contact dermatitis. Dermatol. Clin. 1995;13:671–680
- Beltrani V.S.: Occupational dermatoses. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2003;3(2):115–123
- Goon A.T.J., Goh C.L.: Epidemiology of occupational skin diseases in Singapore 1989–1998. Contact Dermatitis 2000;43:133–136
- Lim Y.L., Goon A.: Occupational skin diseases in Singapore 2003–2004: an epidemiologic update. Contact Dermatitis 2007;56:157–159
- Kanerva L., Estlander T., Jolanki R.: Occupational skin disease in Finland. Int. Arch. Occup. Environ. Health 1998;60:89–94
- Sertoli A., Gola M., Martinelli C., Angelini G., Ayala F., Deledda S. i wsp.: Epidemiology of contact dermatitis. Semin. Dermatol. 1989;8:120–126
- Kucenic M.J., Belsito D.V.: Occupational allergic contact dermatitis is more prevalent than irritant contact dermatitis: a 5-year study. J. Am. Acad. Dermatol. 2002;46(5):695–699
- Dickel H., John S.M.: Ratio of irritant contact dermatitis to allergic contact dermatitis in occupational skin disease. J. Am. Acad. Dermatol. 2003;49(2):360–361
- Dickel H., Kuss O., Schmidt A., Kretz J., Diepgen T.L.: Importance of irritant contact dermatitis in occupational skin disease. Am. J. Clin. Dermatol. 2002;3(4):283–289
- Suneja T., Belsito D.V.: Occupational dermatoses in health workers evaluated for suspected allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis 2008;58:285–290
- Veien N.K., Hattel T., Laurberg G.: Hand eczema: causes, course, and prognosis I. Contact Dermatitis 2008;58:330–334
- Skoet R., Olsen J., Mathiesen B., Iversen L., Johansen J.D., Agner T.: A survey of occupational hand eczema in Denmark. Contact Dermatitis 2004;51:159–166
- Levin C.Y., Maibach H.I.: Irritant contact dermatitis: is there an immunologic component? Int. J. Immunopharmacol. 2002;2:183–189
- Fluhr J.W., Darlenski R., Angelova-Fischer I., Tsankov N., Basketter D.: Skin irritation and sensitization: mechanisms



- and new approaches for risk assessment. 1. Skin irritation. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 2008;21:124–135
19. Belsito D.V.: Occupational contact dermatitis: Etiology, prevalence, and resultant impairment/disability. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005;53(2):303–313
20. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P., Schäfer-Korting M.: *Kompendium farmakologii i toksykologii Mutschlera*. MedPharm Polska, Wrocław 2008
21. Berardesca E., Distanto F.: The modulation of skin irritation. *Contact Dermatitis* 1994;31:281–287
22. Berardesca E., Barbareschi M., Veraldi S., Pimpinelli N.: Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study. *Contact Dermatitis* 2001;45(5):280–285
23. Kartono F., Maibach H.I.: Irritants in combination with a synergistic or additive effect on the skin response: an overview of tandem irritation studies. *Contact Dermatitis* 2006;54:303–312
24. Flyvholm M.-A., Lindberg M.: OEESC-2005 — Summing up on the theme Irritants and Wet Work. *Contact Dermatitis* 2006;55:317–321
25. Slodovnik D., Lee A., Nixon R.: Irritant contact dermatitis: A review. *Australas. J. Dermatol.* 2008;49:1–11
26. Wei T., Geijer S., Lindberg M., Berne B., Törmä H.: Detergents with different chemical properties induce variable degree of cytotoxicity and mRNA expression of lipid-metabolizing enzymes and differentiation markers in cultured keratinocytes. *Toxicol. In Vitro* 2006;20:1387–1394
27. McMullen E., Gawkrödger D.J.: Physical friction is under-recognized as an irritant that can cause or contribute to contact dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2006;154:154–156
28. Uter W., Hegewald J., Pfahlberg A., Pirker C., Frosch P.J., Gefeller O.: The association between ambient air conditions (temperature and absolute humidity), irritant sodium lauryl sulfate patch test reactions and patch test reactivity to standard allergens. *Contact Dermatitis* 2003;49:97–102
29. Fluhr J.W., Bornkessel A., Akengin A., Fuchs S., Norgauer J., Kleesz P. i wsp.: Sequential application of cold and sodium lauryl sulphate decreases irritation and barrier disruption in vivo in humans. *Br. J. Dermatol.* 2005;152(4):702–708
30. Czarnecka-Operacz M.: Sucha skóra jako aktualny problem kliniczny. *Postępy Dermatol. Alergol.* 2006;2:49–56
31. Verdier-Sévrain S., Bonté F.: Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J. Cosmet. Dermatol.* 2007;6:75–82
32. Fluhr J.W., Akengin A., Bornkessel A., Fuchs S., Praessler J., Norgauer J. i wsp.: Additive impairment of the barrier function by mechanical irritation, occlusion and sodium lauryl sulphate in vivo. *Br. J. Dermatol.* 2005;143:125–131
33. Robinson M.K.: Population differences in acute skin irritation responses. Race, sex, age, sensitive skin and repeat subject comparisons. *Contact Dermatitis* 2002;46(20):86–93
34. Schwindt D.A., Wilhelm K.-P., Miller D.L., Maibach H.I.: Cumulative irritation in older and younger skin: a comparison. *Acta Derm. Venereol.* 1998;78:279–283
35. Robinson M.K.: Population differences in skin structure and physiology and the susceptibility to irritant and allergic contact dermatitis: implications for skin safety testing and risk assessment. *Contact Dermatitis* 1999;41:65–79
36. Templt J.T., Hall S., Belsito D.V.: Etiology of hand dermatitis among patients referred for patch testing. *Dermatitis* 2004;15(1):25–32
37. Patil S., Maibach H.I.: Effect of age and sex on the elicitation of irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1994;30:257–264
38. Farage M.A., Miller K.W., Elsner P., Maibach H.I.: Functional and physiological characteristics of the aging skin. *Aging Clin. Exp. Res.* 2008;20(3):195–200
39. Lammintausta K., Maibach H.I., Wilson D.: Irritant reactivity in males and females. *Contact Dermatitis* 1987;17(5):276–280
40. Meding B.: Differences between the sexes with regard to work-related skin disease. *Contact Dermatitis* 2000;43:65–71
41. Nilsson E., Mikaelsson B., Andersson S.: Atopy, occupation and domestic work as risk factors for hand eczema in hospital workers. *Contact Dermatitis* 1985;13:216–223
42. Peters L., Marriott M., Mukerji B., Indra P., Iyer J.V., Roy A. i wsp.: The effect of population diversity on skin irritation. *Contact Dermatitis* 2006;55:357–363
43. Löffler H., Effendy I.: Skin susceptibility of atopic individuals. *Contact Dermatitis* 1996;34:121–124
44. Brasch J., Schnuch A., Uter W.: Patch test reaction patterns in patients with a predisposition to atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003;49:197–201
45. De Jongh C.M., Verberk M.M., Withagen C.E.T., Jacobs J.J.L., Rustemeyer T., Kezic S.: Stratum corneum cytokines and skin irritation response to sodium lauryl sulfate. *Contact Dermatitis* 2006;54:325–333
46. Santucci B., Cannistraci C., Lesnoni I., Ferraro C., Rocco M.G.D., Dell'Anna L. i wsp.: Cutaneous response to irritants. *Contact Dermatitis* 2003;48:69–73
47. Bryld L.E., Hindsberger C., Kyvik K.O., Agner T., Menéndez T.: Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample. *Br. J. Dermatol.* 2003;149:1214–1220
48. De Jongh C.M., Khrenova L., Kezic S., Rustemeyer T., Verberk M.M., John S.M.: Polymorphisms in the interleukin-1 gene influence the stratum corneum interleukin-1α concentration in uninvolved skin of patients with chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008;58:263–268
49. Astner S., Gonzalez E., Cheung A.C., Rius-Diaz F., Doukas A.G., William F. i wsp.: Non-invasive evaluation of the kinetics of allergic and irritant contact dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2005;124:351–359
50. Spiekstra S.W., Toebak M.J., Sampat-Sardjoeersad S., van Beek P.J., Boorsma D.M., Stoof T.J. i wsp.: Induction



- of cytokine (interleukin -1 α and tumor necrosis factor- α) and chemokine (CCL20, CCL27, and CXCL8) alarm signals after allergen and irritant exposure. *Contact Dermatitis* 2005;14:109–116
51. Corsini E., Galli C.L.: Epidermal cytokines in experimental contact dermatitis. *Toxicology* 2000;142:203–211
52. De Jongh C.M., Lutter R., Verberk M.M., Kezic S.: Differential cytokine expression in skin after single and repeated irritation by sodium lauryl sulphate. *Exp. Dermatol.* 2007;16:1032–1040
53. Jacobs J.J.L., Lehé C.L., Hasegawa H., Elliott G.R., Das P.K.: Skin irritants and contact sensitizers induce Langerhans cells migration and maturation in irritant concentration. *Exp. Dermatol.* 2006;15:432–440
54. Meller S., Lauerma A.I., Kopp F.M., Winterberg F., Anthoni M., Müller A.: Chemokine responses distinguish chemical-induced allergic from irritant skin inflammation: Memory T cells make the difference. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;119(6):1470–1480
55. Neves B.M., Cruz M.T., Francisco V., Gonçalves M., Figueiredo A., Duarte C.B. i wsp.: Differential modulation of CXCR4 and CD40 protein levels by skin sensitizers and irritants in the FSDC line. *Toxicol. Lett.* 2008;177:74–82
56. Lim Y.-M., Moon S.-J., An S.-S., Lee S.-J., Kim S.-Y., Chang I.-S. i wsp.: Suitability of macrophage inflammatory protein-1 β production by THP-1 cells in differentiating skin sensitizers from irritant chemicals. *Contact Dermatitis* 2008;58:193–198
57. Briganti S., Picardo M.: Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003;17:663–669
58. Portugal M., Barak V., Ginsburg I., Kohen R.: Interplay among oxidants, antioxidants, and cytokines in skin disorders: Present status and future considerations. *Biomed. Pharmacother.* 2007;61:412–422
59. Cavallo D., Ursini C.L., Setini A., Chianese C., Cristaud A., Iavicoli S.: DNA damage and TNF α cytokine production in hairdressers with contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005;53:125–129
60. Malten K.E., den Arend J.A.: Irritant contact dermatitis. Traumatic and cumulative impairment by cosmetics, climate, and other daily loads. *Derm. Beruf Umwelt* 1985;33(4):125–32

Badania współfinansowane przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY

