

Systemowe działanie niklu

Systemic action of nickel

GRAŻYNA ANTOSZCZYK¹, KRYSZYNA OBTUŁOWICZ²

¹ Katedra i Klinika Dermatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, p.o. kierownika Katedry i Kliniki dr hab. Anna Wojas-Pelc

² Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, kierownik Zakładu prof. dr hab. Krystyna Obtulowicz

Abstract

Nickel is the most common substance in our environment. It is known as commonest cause of allergic contact dermatitis. Similar to chromium, cobalt and zinc, nickel may also be a cause of allergy in the upper and lower airways. It may lead to diseases described as "hard metal asthma" and "hard metal rhinitis". The study aimed to determine the prevalence of systemic nickel induced reaction in patients sensitized to nickel and suffering from atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and urticaria. In all patients during remission of symptoms were performed patch tests with European Standard contact allergens, serial dilution patch tests and oral provocation test with increasing doses of nickel sulphate.

Our studies indicate that oral nickel challenge can provoke symptoms of skin allergy type I and type IV.

Key words: nickel, allergen, systemic action of nickel.

Streszczenie

Nikiel należy do pierwiastków najbardziej rozpowszechnionych na Ziemi. Jest on obecnie najczęstszą przyczyną alergicznego wyprysku kontaktowego. Alergia na nikiel, podobnie jak kobalt, chrom czy cynk, może być także przyczyną schorzeń górnych i dolnych dróg oddechowych, prowadząc do objawów znanych jako hard metal asthma lub hard metal rhinitis. Celem pracy była ocena częstości występowania systemowego działania niklu u chorych cierpiących na wyprysk atopowy i alergiczny wyprysk kontaktowy oraz pokrzywkę, u których test płatkowy z 5% siarczanem niklu był dodatni. U wszystkich badanych w okresie remisji przeprowadzono testy płatkowe z europejskim zestawem standardowych alergenów kontaktowych, seryjne testowanie płatkowe oraz test prowokacji doustnej ze wzrastającymi dawkami siarczanu niklu. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że prowokacja doustna ujawnia systemowe działanie niklu u chorych zarówno z I, jak i IV typem reakcji alergicznej.

Słowa kluczowe: nikiel, alergen, systemowe działanie niklu.

(PDiA 2005; XXII, 1: 29–36)

Wprowadzenie

Nikiel należy do pierwiastków najbardziej rozpowszechnionych na Ziemi. W środowisku naturalnym, w niewielkich ilościach znajduje się w glebie, wodzie, powietrzu i biosferze. W środowisku skażonym nikiel pojawia się dodatkowo jako ksenobiotyk, który może w ustroju powodować zaburzenia naturalnej odporności, prowadzące do rozwoju zmian alergicznych typu I i IV, zatruć ostrych i przewlekłych oraz zmian nowotworowych, zwłaszcza dróg oddechowych i przewodu pokarmowego.

Jest on aktywatorem szeregu enzymów ludzkich tkanek, takich np. jak tyrozynazy, arginazy, deoxyrybonukleazy i fosfoglucomatazy. Jego fizjologiczna rola polega na zwiększaniu aktywności hormonalnej, stabilizacji struktur kwasów nukleinowych, jak również odgrywa on istotną rolę w metabolizmie lipidów [1–4].

Wiadomo, że sam nikiel może także wpływać na enzymy przewodu pokarmowego, na wchłanianie żelaza, na stan czynnościowy limfocytów. Znane jest także jego działanie bezpośrednie na mastocyty i bazofile, których degranulację może prowokować na drodze czysto farmakologicznej [5, 6].

Adres do korespondencji: dr med. Grażyna Antoszczyk, Katedra i Klinika Dermatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 19, 31-501 Kraków

Ze względu na wielkość cząsteczki (1 000 kD) uczulające związki niklu należą do alergenów małocząsteczkowych, których ilość wzrasta szczególnie w środowisku skażonym chemicznie. Jako alergen powoduje choroby skóry, dróg oddechowych, przewodu pokarmowego i alergiczne choroby oczu w mechanizmie alergii typu I, III i IV. Alergia na nikiel może manifestować się klinicznie na wiele sposobów. Najczęściej występuje w postaci alergicznego wyprysku kontaktowego, jakkolwiek opisywano również przypadki pokrzywki współistniejącej z objawami brzuszными oraz inne, rzadsze manifestacje kliniczne alergii niklowej, jak np. *lymphomatoid contact dermatitis* czy pseudoatopia Shannona [7–12].

Alergia na nikiel, podobnie jak kobalt, chrom, czy cynk, może być także przyczyną schorzeń górnych i dolnych dróg oddechowych. Jeżeli uczulenie to ma charakter zawodowy, to może prowadzić do objawów znanych jako *hard metal asthma* lub *hard metal rhinitis* [13–16].

Nikiel może się uwalniać i wchłaniać do ustroju również z protez stawowych, gwoździ śródkostnych oraz stymulatorów serca, protez dentystycznych, igieł do wstrzyknięć i akupunktury, a także z metalowych opakowań żywności lub narzędzi i naczyń kuchennych, zwłaszcza podczas gotowania pokarmów o niskim pH [17–19].

Cel pracy

Zakładając istotne znaczenie alergii na nikiel, w tym także systemowego działania w różnych schorzeniach skóry, za cel pracy przyjęto:

1. Określenie częstości występowania systemowego działania niklu po doustnej prowokacji siarczanem niklu u chorych z nadwrażliwością kontaktową na tę substancję i cierpiących na atopowe zapalenie skóry, wyprysk kontaktowy ograniczony i rozsiany.
2. Ocenę zależności występowania tej reakcji od stopnia wrażliwości kontaktowej skóry na różne stężenia siarczanu niklu.
3. Ocenę wpływu atopii w grupie chorych z towarzyszącą alergią dróg oddechowych na pozytywną doustnego testu prowokacyjnego z niklem.

Material

Badania przeprowadzono u 60 chorych; 49 kobiet i 11 mężczyzn w wieku od 16 do 60 lat, u których test płatkowy z 5% siarczanem niklu był dodatni.

Spośród badanych wyłoniono trzy 20-osobowe grupy chorych:

- grupa A – chorzy z wypryskiem ograniczonym,
- grupa B – chorzy z wypryskiem uogólnionym,
- grupa C – chorzy z atopowym zapaleniem skóry.

Charakterystykę poszczególnych badanych grup przedstawiono w tab. 1. i 2.

Metody badań

U wszystkich chorych przeprowadzono następujące badania:

1. Skórne testy płatkowe w 48-godz. okluzji z europejskim zestawem standardowych alergenów kontaktowych (Trolab, Hermal);
2. Testowanie płatkowe z siarczanem niklu w różnych stężeniach (5,0%, 2,5%, 0,5%, 0,05%) do oceny nasilenia alergii kontaktowej i jej zgodności ze stężeniem badanego alergenu;
3. Test doustnej prowokacji siarczanem niklu w dawkach: 1,12 mg; 2,24 mg; 5,6 mg; 11,2 mg wg metody Castellaina w modyfikacji Rudzkiego [20, 21], przerywany przy stężeniu prowokującym objawy choroby.

Testy płatkowe

Testy płatkowe wykonywano z europejskim zestawem 23 standardowych alergenów kontaktowych Trolab (firmy Hermal). W skład zestawu wchodzi następujące alergeny: siarczek niklu, dwuchromian potasu, chlorek kobaltu, mieszanka związków merkaptu, żywice syntetyczne, mieszanka *fragrance* (kosmetyki i środki zapachowe), formaldehyd, kalafonia, balsam peruwiański, mieszanka związków o budowie parabenu, siarczek neomycyny, tiuram, parafenylodiaminy.

Zakładano je na niezmienioną chorobowo skórę pleców w 48-godz. okluzji z użyciem Finn Chambers, zgodnie z zaleceniem Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy (IDCRG).

Po tym okresie dokonywano pierwszej oceny, obejmującej obecność i nasilenie odczynu. Do kolejnego odczytu pacjent zgłaszał się po 72 i 96 godz. od założenia alergenu. Za wynik dodatni testu płatkowego przyjmowano obecność rumienia, grudek lub pęcherzyków po 48, 72 i ewentualnie po 96 godz. od założenia alergenu w stosunku do ujemnego odczynu na substancję nośnikową, jaką jest wazelina.

Testowanie płatkowe seryjne (SDT – serial dilution test)

Wszystkich pacjentów z dodatnim testem płatkowym z 5% siarczanem niklu po upływie kilku tygodni testowano niższymi stężeniami soli tego metalu w celu określenia progu wrażliwości poszczególnych chorych na alergen niklu.

Do seryjnego testowania płatkowego (SDT – *serial dilution test*) używano następujących stężeń siarczanu niklu: 2,5%; 0,5%; 0,05%, wg opisanej wyżej metody.

Doboru stężeń siarczanu niklu do badania seryjnego dokonano w oparciu o dostępne krajowe i zagraniczne doniesienia, ze szczególnym uwzględnieniem metodyki Rudzkiego [22, 23].

Tab. 1. Charakterystyka materiału z uwzględnieniem wieku i płci badanych chorych

Grupa	Kobiety			Mężczyźni		
	n	wiek		n	wiek	
		średnia	minimum-maksimum		średnia	minimum-maksimum
A – <i>eczema manuum</i>	17	37,3	16–60	3	41,7	33–50
B – <i>eczema disseminatum</i>	17	29,4	16–53	3	51,7	50–55
C – <i>dermatitis atopica</i>	15	24,9	18–50	5	30,6	19–42

Tab. 2. Wywiad rodzinny i osobniczy w badanych grupach chorych

Grupa	Liczba chorych	Dodatni wywiad w kierunku alergii			
		rodzinny		osobniczy	
		n	%	n	%
A – <i>eczema manuum</i>	20	4	20	2	10
B – <i>eczema disseminatum</i>	20	3	15	5	25
C – <i>dermatitis atopica</i>	20	9	45	13	65

Test prowokacji doustnej z siarczanem niklu wg metody Castelaina w modyfikacji Rudzkiego, kontrolowany placebo [20, 21]

Test ten przeprowadzano w warunkach hospitalizacji, w okresie remisji zmian skórnych po odstawieniu przez chorego leków przeciwhistaminowych o jednokowej dla każdego chorego porze: godz. 8–9 rano, na czczo. Test rozpoczynano od podania placebo, które stanowił *saccharum lactis*. Jeżeli po upływie 24 godz. od jego podania nie obserwowano żadnych zmian w stanie chorego, podawano najmniejszą zaplanowaną do prowokacji dawkę siarczanu niklu, tj. 1,12 mg. Dalsze postępowanie uzależnione było od wyniku prowokacji. Jeżeli w ciągu następnych 48 godz. stan skóry chorego nie ulegał zmianie (pogorszeniu), podawano mu następną zaplanowaną dawkę, tzn. 2,24 mg, aż do dawki maksymalnej, wynoszącej 11,2 mg, jeżeli po uprzednio podanej nie zaobserwowano żadnych zmian w stanie miejscowym i ogólnym chorego. Za wynik dodatni uznawano zaostrzenie poprzednio już istniejących zmian skórnych, a także pojawienie się świeżych ognisk chorobowych.

Przed przystąpieniem do badania chorey otrzymał listę pokarmów, których winien unikać w trakcie przeprowadzania testu, obejmującą czekoladę, pomidory, orzechy, rośliny strączkowe, niektóre warzywa, śledzie, ryby, grzyby oraz żywność konserwowaną.

Zaproponowana przez Rudzkiego modyfikacja tego badania polegała na podawaniu chorym zarówno z wypryskiem kontaktowym, jak i atopowym siarczanu niklu

doustnie w dawkach wzrastających, aż do dawki proponowanej przez Castelaina, tj. 11,2 mg. Jako najmniejszą dawkę do prowokacji użyto wówczas 0,056 mg.

Ze względu na fakt, że test prowokacji doustnej dawkami mniejszymi od 1,12 mg był dodatni tylko u pojedynczych chorych, ten wniosek ze zmodyfikowanego testu wg Rudzkiego uwzględniono w metodzie pracy, rozpoczynając eksperyment od dawki 1,12 mg [20, 21].

Wyniki badań

Test prowokacji doustnej w badanych grupach chorych

We wszystkich badanych grupach (A, B, C) test prowokacji doustnej siarczanem niklu był dodatni u 33 chorych, co stanowi 55% wszystkich badanych, zaś ujemny u 27 chorych, czyli 45% ogółu badanych (tab. 3.). Chorzy z atopowym zapaleniem skóry stanowili grupę, w której test ten był dodatni najczęściej (n=16). Zarówno w tej grupie, jak również w całym materiale dawką najczęściej prowokującą było 1,12 mg NiSO₄. Powodowała ona zaostrzenie zmian skórnych odpowiednio u 7 chorych grupy C i 12 ogółu badanych (tab. 4.). Różnica pomiędzy liczbą chorych reagujących dodatnio w teście prowokacji doustnej z najwyższą i najniższą dawką siarczanu niklu jest znamienna statystycznie na poziomie p=0,05.

Analizując ogólne i szczegółowe wyniki testu prowokacji doustnej, w całym materiale nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy badanymi grupami, natomiast podczas wykonywania wielokrotnych porów-

nań stwierdzono, że grupy A, B i C różnią się statystycznie znamienne pomiędzy sobą na poziomie prawdopodobieństwa $p \leq 0,01$.

Wyniki testów płatkowych z siarczanem niklu we wszystkich analizowanych grupach chorych

Testy płatkowe z siarczanem niklu wykonano u 100% badanych (60 chorych). W grupie chorych z wypryskiem zarówno kontaktowym, jak również atopowym test płatkowy ze standardowym stężeniem NiSO₄ był dodatni u 100% chorych (60 badanych).

Seryjne testowanie płatkowe przeprowadzone z 0,05%, 0,5%, 2,5% stężeniami siarczanu niklu wykazało, że wraz ze zmniejszaniem stężenia użytego do

badania siarczanu niklu malała liczba chorych z dodatnim testem płatkowym. Największą liczbę dodatnich testów płatkowych z najniższym stężeniem (0,05%) stwierdzono w grupie chorych z wypryskiem rozsianym (8 badanych), natomiast u żadnego chorego z atopowym zapaleniem skóry (grupa C) nie wystąpił dodatni wynik z tym stężeniem. W grupie z atopowym zapaleniem skóry dodatnie testy płatkowe stwierdzano z wyższymi stężeniami: 2,5% oraz 0,5% NiSO₄ (tab. 6.).

Analizując szczegółowo stężenia siarczanu niklu, na które zareagowali chorzy w teście płatkowym, stwierdzono znamienne różnice pomiędzy 3 analizowanymi grupami chorych na poziomie prawdopodobieństwa $p \leq 0,001$.

Tab. 3. Liczbowe i odsetkowe wyniki testu prowokacji doustnej w badanych grupach chorych

Grupa	Liczba chorych	Test prowokacji doustnej			
		ujemny		dodatni	
		n	%	n	%
A	20	14	70	6	30
B	20	9	45	11	55
C	20	4	20	16	80
razem	60	27	45	33	55

test $\chi^2 = 10,627, p \leq 0,01$

Tab. 4. Ujemny i dodatni test prowokacji doustnej ze wzrastającymi dawkami NiSO₄ w badanych grupach chorych

Grupa	Liczba chorych	Test prowokacji doustnej				
		ujemny	dodatni przy dawce:			
			n	1,12 mg	2,24 mg	5,6 mg
A	20	14	1	3	1	1
B	20	9	4	2	2	3
C	20	4	7	4	4	1
razem	60	27	12	9	7	5

Tab. 5. Liczba chorych z dodatnimi testami płatkowymi z siarczanem niklu ze wzrastającymi stężeniami

Grupa	Liczba chorych	Test płatkowy dodatni z NiSO ₄			
		0,05%	0,5%	2,5%	5,0%
A	20	2	6	5	7
B	20	8	6	3	3
C	20	0	7	4	9
razem	60	10	19	12	19

test $\chi^2 = 16,0, p \leq 0,001$

Tab. 6. Wyniki testów płatkowych oraz testu prowokacji doustnej w grupie badanych chorych z towarzyszącą alergią dróg oddechowych

DGN	lp.	Test płatkowy dodatni z NiSO ₄ – stężenia w %				ujemny	Test prowokacji doustnej z NiSO ₄ – dawki w mg				Układ oddechowy
		0,05	0,5	2,5	5,0		dodatni – dawki				
							1,12	2,24	5,6	11,2	
<i>eczema manuum</i>	1	–	+	+	+		–	+	+	+	AB, <i>pollinosis</i>
	2	–	+	+	+	–	–	–	–	–	AB
<i>eczema disseminatum</i>	3	+	+	+	+		–	–	+	+	<i>pollinosis</i>
	4	–	+	+	+		–	–	+	+	<i>rhinitis</i>
	5	+	+	+	+		–	–	–	+	<i>rhinitis</i>
	6	–	–	+	+		+	+	+	+	AB
	7	+	+	+	+		+	+	+	+	<i>rhinitis</i>
<i>dermatitis atopica</i>	8	–	–	–	+		–	+	+	+	AB
	9	–	+	+	+	–	–	–	–	–	<i>pollinosis</i>
	10	–	+	+	+		–	–	+	+	<i>pollinosis</i>
	11	–	–	–	+		–	+	+	+	AB
	12	–	–	–	+		–	–	+	+	AB
	13	–	+	+	+		+	+	+	+	<i>rhinitis</i>
	14	–	+	+	+	–	–	–	–	–	<i>pollinosis</i>
	15	–	–	+	+		–	–	+	+	<i>pollinosis</i>
	16	–	–	–	+		+	+	+	+	<i>pollinosis</i>
	17	–	–	–	+		–	–	–	+	AB, <i>pollinosis</i>
	18	–	+	+	+		+	+	+	+	<i>rhinitis</i>
	19	–	–	–	+		+	+	+	+	<i>rhinitis</i>
20	–	–	–	+		–	–	+	+	AB	

AB – *asthma bronchiale*

Spośród 60 badanych chorych u 20 (33%) stwierdzono kliniczne objawy alergii dróg oddechowych (*asthma bronchiale*, *pollinosis*, *rhinitis chr.*), potwierdzone skórnymi testami punktowymi, obecnością w surowicy swoistych IgE dla alergenów powietrzno pochodnych oraz podwyższonymi wartościami eozynofili i bazofili bezwzględnej. W tej grupie test prowokacji doustnej był dodatni u 17 chorych, czyli 85%, zaś ujemny jedynie u 15% badanej grupy (tab. 7.).

W grupie 40 chorych z izolowanymi zmianami skórnymi ujemny test prowokacji doustnej stanowił 60% badanej grupy.

Omówienie

Pierwsze badania dotyczące znaczenia wpływu nikielu podawanego doustnie na przebieg wyprysku u pa-

cjentów z potwierdzoną w testach płatkowych nadwrażliwością na ten metal zostały przeprowadzone przez Christensena i Mollera w 1975 r. [24, 25].

Znaczenie nikielu jako alergenu wnikającego do ustroju przez przewód pokarmowy wydaje się wciąż mało doceniane. Tymczasem z pożywieniem dostaje się do ustroju przeciętnie 300–600 µg nikielu dziennie, z czego 5–10% jest wchłaniane w przewodzie pokarmowym, reszta zaś zostaje wydalona z kałem [26–29]. Ze względu na powszechność alergii kontaktowej na nikiel, a także jego dużej roli w prowokacji zmian skórnych po dostaniu się do organizmu *per os* z pożywieniem, stał się on najważniejszym wśród alergenów kontaktowych metalem, stosowanym w testach prowokacji doustnej oraz doustnym odczulaniu [30–33].

Osobliwością alergii na nikiel jest częstość uczulania drogą doustną, co wykazały szczególnie wyraźnie

wyniki przedstawionych badań, w których u 33 chorych (55% badanych) podanie soli niklu drogą pokarmową indukowało zmiany skórne. W grupie chorych z wypryskiem kontaktowym odsetek ten wynosi 42,5% (17 chorych) i jest zgodny z wynikami badań uzyskanymi przez Rodunera i wsp. [34].

W materiale Rudzkiego, obejmującym grupę chorych z wypryskiem kontaktowym i atopowym, odsetek ten jest wyższy i wynosi 69% [21].

Problem systemowego działania niklu w powstawaniu zjawisk nadwrażliwości i tolerancji nie został dotąd wyjaśniony, jakkolwiek dla osób silnie uczulonych opracowano specjalną dietę ubogoniklową, zalecając unikanie m.in. śledzi, szparagów, fasoli, grzybów, cebuli, kukurydzy, szpinaku, pomidorów, grochu, sałaty, marchwi, kakao, czekolady. Największe korzyści stosowania diety zaobserwowano u pacjentów uczulających się głównie *per os* [35–37].

Jak potwierdziły badania wielu autorów, częstość zaostrzeń zmian wypryskowych po doustnej prowokacji solami niklu jest zależna od zastosowanej dawki, która może wahać się od 0,056 mg do 11,2 mg [32,38].

Przeprowadzone badania wykazały, że w grupie chorych z wypryskiem atopowym wraz ze wzrostem dawki prowokującej objawy malała liczba chorych, u których dawka ta była przyczyną zaostrzenia zmian skórnych (tab. 4.). Nie obserwowano tego zjawiska w pozostałych badanych grupach, jakkolwiek wykazano, że chorzy z wypryskiem atopowym i kontaktowym różnią się między sobą statystycznie znamienne w sposobie reagowania na wielkość doustnej dawki siarczanu niklu. Zwraca uwagę fakt, że najwyższy odsetek dodatnich prowokacji stwierdzono w grupie chorych z atopowym zapaleniem skóry i wynosił on 80% badanej grupy (16 chorych). U 7 chorych (46%) test prowokacji doustnej był dodatni z najniższą zastosowaną dawką siarczanu niklu, czyli 1,12 mg (tab. 4.). Chorzy z alergią dróg oddechowych i skóry stanowili grupę o najwyższym odsetku dodatnich prowokacji doustnych (85%) (tab. 7.). Najpewniej jest to związane ze zwiększoną absorpcją niklu w przewodzie pokarmowym chorych atopowych, a to może tłumaczyć nasiloną reakcję miejscową już po najmniejszej zastosowanej do prowokacji dawce. Stanowisko to wydają się potwierdzać badania innych autorów, którzy wykazali wyższy w porównaniu z grupą kontrolną poziom niklu w surowicy krwi oraz w moczu chorych atopowych, poddanych doustnej prowokacji solami niklu [39–41].

Testowanie płatkowe z 5% siarczanem niklu ma istotne znaczenie w podstawowej diagnostyce alergii na nikiel. Dołączenie do niego testowania różnymi stężeniami soli tego metalu pozwala nie tylko potwierdzić istnienie alergii dawkozależnej, lecz także określić stopień jej nasilenia [42, 43].

W badanym materiale chorzy z wypryskiem kontaktowym rozsianym (B) stanowili grupę o najsilniej wyrażonej alergii kontaktowej. U 40% badanych (8 chorych) stwierdzono dodatnie testy płatkowe ze 100-krotnie niższym (0,05%) od standardowego stężeniem siarczanu niklu. Takiego wyniku testu nie było u żadnego chorego z *dermatitis atopica* (tab. 6.). Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że chorzy z wypryskiem kontaktowym rozsianym oraz atopowym różnią się między sobą statystycznie znamienne w sposobie reagowania w testach płatkowych. W badanym materiale 5% siarczan niklu stanowił próg wrażliwości dla 31% poddanych badaniu chorych. Odsetek ten, znacznie wyższy od podawanego przez innych autorów, jest najpewniej wynikiem różnorodności grup chorych zakwalifikowanych do badań. Prowadzone przez innych autorów badania dotyczyły głównie wyprysku kontaktowego, w którym alergii kontaktowa jest najsilniej wyrażona [44,45].

Przeprowadzone badania i uzyskane wyniki potwierdzają spostrzeżenia innych autorów, dotyczące zależności pomiędzy wynikami testów płatkowych i testu prowokacji doustnej [21, 32]. Chorzy z nasiloną alergią kontaktową, u których testy płatkowe były dodatnie z 0,05% stężeniem siarczanu niklu (4 osoby), rzadziej reagowali na nikiel podawany *per os* w porównaniu do chorych ze słabo nasiloną alergią kontaktową (testy płatkowe dodatnie z wyższymi stężeniami NiSO₄ lub testy płatkowe ujemne), u których test prowokacji doustnej częściej był dodatni (tab. 7.) [46, 47].

W świetle przedstawionych wyników systemowe działanie niklu występuje u chorych z typem I (Th₂-zależnym) i typem IV (Th₁-zależnym). Samo zjawisko łatwiejszego ujawniania się tego działania w grupie chorych z alergią dróg oddechowych świadczyć może, zgodnie z wynikami Ricciardiego, że w jego patomechanizmie mogą brać udział zarówno Th₁, jak i Th₂ komórki efektorowe. Według tego autora klony limfocytów T u osób z alergią kontaktową na nikiel, u których podane doustnie sole niklu prowokują zmiany skórne, wydzielają IL-12, istotną w indukcji reakcji z udziałem Th₁ limfocytów przez ich różnicowanie i produkcję cytokin oraz wzrost IL-10, promującą produkcję cytokin Th₂ przez hamowanie produkcji IFN gamma w limfocytach T oraz supresję syntezy IL-2, w porównaniu do osób jedynie z alergią kontaktową na nikiel [48].

Również badania Ringa wskazują, że klony limfocytów T uwrażliwionych na nikiel, izolowane z krwi obwodowej, produkują zarówno cytokiny typowe dla limfocytów Th₁, jak i Th₂ [49]. Wcześniejsze badania Kapsenberga wykazały obecność Th₁-podobnych komórek T uwrażliwionych na nikiel u osób z alergią kontaktową na nikiel, jak i nieuczulonych na ten metal. Pozwoliło to na wnioskowanie, że ujawnienia wyprysku kon-

Tab.7. Dodatni i ujemny test prowokacji doustnej u chorych ze schorzeniami skóry oraz alergią dróg oddechowych

Test prowokacji doustnej	Drogi oddechowe + skóra		Skóra		Razem
	20 chorych		40 chorych		
dodatni	17	85%	16	40%	33
ujemny	3	15%	24	60%	27
razem	20	100%	40	100%	60

taktowego nie można tłumaczyć jedynie obecnością komórek T, produkujących cytokiny Th₁. Autorzy sugerowali, że obecność we krwi obwodowej osób z alergią kontaktową na nikiel klonów komórek T specyficznych dla Ni produkujących Th₂ cytokiny, takie jak IL-4, które mogą wzmacniać aktywność cytolityczną, przyczynia się do uszkodzenia tkanki, obserwowanego w zapaleniu skóry spowodowanym przez nikiel [50].

Badania Di Gioacchino i wsp. ogłoszone w 1995 r. wykazały, że u chorych z alergią kontaktową na nikiel, u których występuje indukcja skórnych zmian po spożyciu pokarmów zawierających nikiel, histopatologiczne badanie wykazało obecność zapalnego nacieku złożonego z limfocytów i komórek plazmatycznych z towarzyszącym obrzękiem i poszerzeniem naczyń w *lamina propria*. Autorzy ci sugerowali, że systemowe działanie niklu jest wywołane typem IV reakcji alergicznej na poziomie jelit [51].

Wyniki przedstawionych badań potwierdzają, że systemowe działanie niklu może ujawniać się u chorych z alergicznym wypryskiem kontaktowym, a także u chorych z wypryskiem atopowym. W świetle przedstawionych wyników u osób z atopowym zapaleniem skóry oraz u chorych z towarzyszącą alergią dróg oddechowych zjawisko to jest najczęstsze i już bardzo małe dawki siarczanu niklu (1,12 mg) w tej grupie osób były przyczyną zaostżenia zmian skórnych. Alergia dróg oddechowych sprzyja ujawnieniu się systemowego działania niklu.

W rozważaniach nad alergią na nikiel i obserwowanymi zjawiskami nie można pominąć faktu, że u 45% badanych chorych nikiel podany doustnie nie prowokował zmian skórnych. Najczęściej obserwowano to zjawisko w grupie chorych z wypryskiem rąk (u 70%), a najrzadziej w wyprysku atopowym (u 20%) (tab. 4.). Zjawisko takie obserwowali także inni autorzy [1, 21]. Wykazali oni, że u tych osób nikiel zawarty w pokarmie nie wydaje się być przyczyną skórnych zmian alergicznych, a alergizacja następuje głównie poprzez kontakt ze skórą, choć śladowe ilości niklu obecne w produktach codziennego użytku nie stanowią źródła pierwotnej nadwrażliwości na nikiel, ich poziom jest za niski, a ekspozycja zbyt krótkotrwała [46, 52, 53].

Pomimo trudności zarówno w przeprowadzaniu testu doustnej prowokacji, jak również jego interpretacji

został on uznany za ważną metodę uzupełniającą diagnostykę alergii nikielowej i metodę badania, która pozwala głębiej wnikać w mechanizm działania niklu podanego drogą doustną.

Wnioski

1. U chorych z alergią kontaktową na nikiel i cierpiących z powodu wyprysku kontaktowego i atopowego oraz pokrzywki w 53% przypadków występują objawy systemowego działania niklu.
2. Próg wrażliwości na doustną prowokację solami niklu jest najniższy u chorych z atopowym zapaleniem skóry.
3. Chorzy z rozsianym wypryskiem kontaktowym mają najniższy próg wrażliwości kontaktowej skóry na nikiel.
4. Alergia dróg oddechowych sprzyja ujawnianiu się systemowego działania niklu.

Piśmiennictwo

1. Hindsen M: Clinical and experimental studies in nickel allergy. *Acta Derm Venereol* 1999, 79, 5-22.
2. Barceloux DG: Nickel. *J Toxicol – Clin Toxicol* 1999, 37: 239-58.
3. Emtestam L, Olerup O: On T-cell recognition of nickel as a hapten. *Acta Derm Venereol* 1996, 76: 344-7.
4. Seńczuk W: Toksykologia – praca zbiorowa. Nikiel. *Wyd. Lek. PZWL* 1994, 332-5.
5. Budinger L, Hertl M: Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions. An overview. *Allergy* 2000, 55: 108-15.
6. Veien NK, Christiansen AH, Svejgaard E, et al.: Antibodies against nickel-albumin in rabbits and man. *Contact Dermatitis* 1990, 22: 27.
7. Estlander T, Kanerva L, Tupasela O, et al.: Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993, 23: 306-10.
8. Purello A, Bagnato GF, Guarneri B, et al.: The role of nickel in foods exacerbating nickel contact dermatitis. *Allergy* 1998, 53 (suppl 46): 143-5.
9. Rudzki E, Rebandel P, Napiórkowska T, i wsp.: Alergia na nikiel. *Przegl Dermatol* 1984, 5: 431-5.
10. Abeck D, Traenckner I, Steincraus V: Chronic urticaria due to nickel intake. *Acta Derm Venereol* 1993, 73: 438-9.
11. Artiumina GP: Toxic pneumosclerosis and alveolitis in workers of hydrometallurgical production of nickel. *Med Tr Prom Ekol* 1996, 3: 22-5.
12. Danese P, Bertazzoni MG: Lymphomatoid contact dermatitis due to nickel. *Contact Dermatitis* 1995, 33: 268-9.

13. Obtulowicz K, Antoszczyk G, Stobiecki M, et al.: Narządowa manifestacja alergii na nikiel. *Przegl Lek* 2001, 58 (suppl. 5): 24-7.
14. Hassoun S, Sabbah A, Bouchereau JL: Non-allergic rhinitis or intrinsic rhinitis. Unusual features of nickel allergy. *Allergie et Immunologie* 1999, 3: 57-9.
15. Rogala E: Udział niektórych mikroelementów w patomechanizmie astmy oskrzelowej. *Postępy w alergologii*. T. Płusy (red.). Med. Press Warszawa 1994, s. 84.
16. Bright P, Burge PS, O'Hickey SP, et al.: Occupational asthma due to chrome and nickel in electroplating. *Thorax* 1997, 52: 28-32.
17. Purello D, Ambrosio P, Bagnato GF, Guarneri B, et al.: The role of nickel in food exacerbating nickel contact dermatitis. *Allergy* 1998, 53 (suppl. 46): 143-5.
18. Bishara SE, Barret RD, Selim MI: Biodegradation of orthodontic appliances. Part II. Changes in the blood level of nickel. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993, 103: 115-9.
19. Emmet EA, Risby TH, Jiang L, et al.: Allergic contact dermatitis to nickel: bioavailability from consumer products and provocation threshold. *J Am Acad Dermatol* 1988, 19: 314-22.
20. Castellain PY: Actualites sur les test de provocation orale aux metaux dans l'eczema. *Les Nouvelles Dermatologiques* 1989, 8: 493-4.
21. Rudzki E, Chlebus E i wsp.: Doustne podawanie metali jako metoda wykrywania przyczyn wyprysku kontaktowego. *Przegl Dermatol* 1991, 2: 85.
22. Andersen KE, Liden C, Hansen J, et al.: Dose-response testing with nickel sulphate using the TRUE test in nickel-sensitive individuals. Multiple nickel sulphate patch test in reactions do not cause an „angry back”. *Br J Dermatol* 1993, 129: 50-6.
23. Rudzki E, Rebandel P, Karas Z, et al.: Patch testing with lower concentrations of chromate and nickel. *Contact Dermatitis* 1997, 37: 46.
24. Christensen OB, Moller H: External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1975, 1: 136-41.
25. Christensen OB: Nickel dermatitis. An update. *Dermatologic Clinics*, 1990, 8, 37-40.
26. Prystupa K: Nadwrażliwość na nikiel – znaczenie testu prowokacji doustnej. *Dermatol. Nowości wyd. Glaxo-Wellcome* 1997, 5: 5-6.
27. Flint GN, Packirisamy S: Systemic nickel: the contribution made by stainless-steel cooking utensils. *Contact Dermatitis* 1995, 32: 218-24.
28. Liden C, Menne T, Burrows D: Nickel-containing alloys and platings and their ability to cause dermatitis. *Br J Dermatol* 1996, 134: 193-8.
29. Liden C, Rondell E, Skare L, et al.: Nickel release tools on the Swedish market. *Contact Dermatitis* 1998, 39: 127-31.
30. Troost RJ, Kozel MM: Hyposensitisation in nickel allergic contact dermatitis: clinical and immunologic monitoring. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32: 576-83.
31. Sjoval O, Christensen OB, Moeller H: Oral hyposensitisation in nickel allergy. *J Am Acad Dermatol* 1987, 17: 774.
32. Prystupa K, Rudzki E: Porównanie alergii na różne ilości niklu badanej próbami kontaktowymi i testem prowokacji doustnej. *Przegl Dermatol* 1994, 4: 344.
33. Gawkrödger DJ, Cook SW, Fell GS, et al.: Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *Br J Dermatol* 1986, 115: 33-8.
34. Roduner J, Haudenschild-Falb E, Kunz E, et al.: Peroral nickel provocation in nondyshidrosiform and dyshidrosiform nickel eczema. *Hautarzt* 1987, 38: 262-6.
35. Veien NK, Menne T: Nickel contact allergy and a nickel-restricted diet. *Seminars in Dermatology* 1990, 9: 197-205.
36. Veien NK, Hattel T, Laurberg G: Low nickel diet: an open, prospective trial. *J Am Acad Dermatol* 1993, 29: 1002-7.
37. Kaaber K, Veien NK, Tjell JC: Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. *Br J Dermatol* 1977, 98: 197-201.
38. Hindsen M, Christensen OB, Moller H: Nickel levels in serum and urine in five different groups of eczema patients following oral ingestion of nickel. *Acta Derm Venereol* 1994, 74: 176-8.
39. Fedler R, Stromer K: Nickel sensitivity in atopics, psoriatics and healthy subjects. *Contact Dermatitis* 1993, 29: 65-9.
40. Nilsson EJ, Knutsson A: Atopic dermatitis, nickel sensitivity and xerosis as risk factors for hand eczema in women. *Contact Dermatitis* 1995, 33, 401-6.
41. Andreassi M, Giocchino M, Sabbioni E, et al.: Serum and urine nickel in nickel-sensitized women: effects of oral challenge with the metal. *Contact Dermatitis* 1998, 38: 5-8.
42. Antoszczyk G, Wołoszyński J, Obtulowicz K: Nickel allergy and contact dermatitis. Abstract of XVII Inter Congress of Allergology and Clin Immunol 2000, Sydney.
43. Rudzki E: Współczesna interpretacja wyników prób płatkowych w wyprysku niezawodowym. *Dermatol Nowości. Wyd. Glaxo-Wellcome*, 1997, 5: 5.
44. Piela Z, Kieć-Świerczyńska M: Reaktywność skóry osób uczulonych na różne stężenia niklu, chromu i kobaltu. *Med Pr* 1998, 5: 457-62.
45. Kieć-Świerczyńska M: Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. *Alergia Astma Immunologia* 1998, 3: 61-5.
46. Nielsen GD, Jepsen LV, Jorgensen PJ, et al.: Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel. *Br J Dermatol* 1990, 122: 299-308.
47. Szepietowski JC, Mckenzie RC, Keohane SG, et al.: Atopic and non-atopic individuals react to nickel challenge in a similar way. A study of the cytokine profile in nickel-induced contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1997, 137: 195-200.
48. Ricciardi L, Gangemi S, Isola S, et al.: Nickel allergy, a model of food cellular hypersensitivity. *Allergy* 2001, 56 (suppl. 67): 109-12.
49. Ring J, Thewes M: The clinical expression of allergy in the skin. *Allergy* 1999, 55: 192-7.
50. Kapsenberg M, Wierenga E, Stiekema F, et al.: Th₁ lymphokine product profiles of nickel contact allergic and nonallergic individuals. *J Invest Dermatol* 1992, 98: 59-63.
51. Di Gioacchino M, Masci S, Cavallucci I, et al.: Immunohistopathologic changes in the gastrointestinal mucosa in patients with nickel contact allergy. *G Ital Med Lav* 1995, 17: 33-6.
52. Antico A, Soana R: Chronic allergic-like dermatopathies in nickel-sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts. *Allergy Asthma Proc* 1999, 20: 235-42.
53. Haudrechy, Foussereau J, Mantout B, et al.: Nickel release from nickel-plated metals and stainless steels. *Contact Dermatitis* 1994, 31: 249-55.