

# DERMATITA DE CONTACT ALERGICĂ: CONSIDERAȚII EPIDEMIOLOGICE, IMPLICAȚII IMUNOLOGICE ȘI ASPECTE CLINICE

*Allergic contact dermatitis: epidemiological considerations,  
immunological implications and clinical aspects*

Asist. Univ. Dr. Maria Magdalena Constantin

Spitalul Clinic Colentina, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

## REZUMAT

Dermatita (eczema) de contact, recunoscută ca entitate din cele mai îndepărtate vremuri ale istoriei omenirii, reflectă un proces inflamator al tegumentului la contactul direct cu anumiți agenți nocivi din mediu. Supusă acțiunii unei diversități de mulți factori patogeni, pielea își exercită diferit rolul de barieră în contextul amplificării condițiilor predispozante.

Dermatita de contact reprezintă 4-7% din totalul cazurilor care se adresează medicului dermatolog, peste jumătate din bolile ocupaționale fiind datorate afecțiunilor cutanate (1).

**Cuvinte cheie:** dermatită de contact, alergen, sensibilizare, contact, eritem

## ABSTRACT

Contact dermatitis (eczema), recognized as an entity even in ancient times of mankind's history reflects an inflammatory process which occurs in tegument by direct contact with noxious agents from the environment. Action subject to a variety of multiple pathogen factors, skin exercises different the role of barrier in the context of growing predisposing conditions.

Contact dermatitis represents 4 to 7 per cent of the dermatological disorders, while skin diseases are responsables for over half of the occupational conditions (1).

**Key words:** contact dermatitis, allergen, sensitization, contact, erythema

## CONSIDERAȚII GENERALE

Dermatita de contact nu se poate diagnostica în absența expunerii la anumite substanțe din mediu, știut fiind faptul că numai anumiți indivizi supuși acestor stimuli pot dezvolta una dintre cele două forme: iritativă sau alergică. Dermatitis de contact iritativă (80% dintre cazurile de dermatită de contact) se datorează în principal unei reacții inflamatorii non-imunologice apărute la diverși agenți fizici sau chimici, în timp ce dermatita de contact alergică (20% dintre cazuri) presupune un răspuns imun celular antigen specific care necesită o recunoaștere prealabilă a antigenului declanșator.

**Dermatita de contact alergică** presupune așadar contactul dintre o anumită substanță denumită

alergen și tegumentul unui individ, tegument care a suferit o modificare specifică în ceea ce privește reactivitatea. Mecanismul fiziopatologic al acestei afecțiuni îl constituie reacția de hipersensibilitate de tip IV, iar exemplul tipic este reprezentat de dermatita de contact alergică determinată de contactul cu sevă de iederă otrăvitoare (2).

## CONSIDERAȚII EPIDEMIOLOGICE

Conform studiilor epidemiologice efectuate în dermatita de contact se raportează o incidență pe grupurile populaționale selectate determinată în funcție de anumiți parametri precum: sexul, vârsta, mediul, ocupația, aria geografică sau unele obiceiuri.

Adresa de corespondență:

Dr. Maria Magdalena Constantin, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu Nr. 37, București  
e-mail: drmagdadinu@yahoo.com

În natură, alergenii sunt într-o perpetuă dinamică, apar și dispar continuu, prevalența sensibilizării la o anumită substanță depinzând de multe variabile cum ar fi selecția populației pe care dorim să o testăm, structura acesteia, nivelurile de expunere, mediul, uzajul, introducerea unor noi materiale sau dispariția altora. În acest context este importantă și necesară precizarea caracteristicilor de grup populațional.

Dacă efectuăm o analiză globală, constatăm că alergenii obișnuiți sunt similari de la o țară la alta, unele diferențe rezultând din ordinea frecvenței lor de apariție (3,4), diferențe legate de obiceiurile de prescriere (în cazul medicamentelor) reflectând tipul sensibilității la o anumită substanță. În practică s-a observat că persoanele vârstnice au tendința de a dezvolta mai frecvent o sensibilizare la medicamente, în timp ce persoanele de sex feminin, tinere înregistrează o sensibilitate crescută ocupațională și legată mai ales de parfumuri, cosmetice sau bijuterii (alergia la nichel).

Natura sensibilizării la un alergen particular poate fi influențată în mod firesc de diferențele referitoare la mediul de expunere. Un exemplu simplu în acest sens îl constituie frecvența crescută a alergiei la iedera otrăvitoare în America de Nord, comparativ cu incidența mult mai scăzută a acestei alergii în arealul european. De asemenea, procentul de indivizi suferinzi de atopie și-a dovedit utilitatea în realizarea analizelor epidemiologice, iar datele privind eczema mâinii relevă o semnificativă asociere între aceasta și dermatita de contact alergică (5).

În ultimii ani se discută tot mai aprins despre existența unei dermatite de contact profesionale sau ocupaționale (6) atunci când alergenul sau agentul toxic declanșator face parte din componența materialelor care sunt manipulate în cursul activității profesionale zilnice. Organizația Mondială a Sănătății atrage atenția asupra statisticilor sale, care relevă faptul că în întreaga lume apar anual aproximativ 2 milioane de cazuri de dermatite profesionale, 35% dintre acestea fiind dermatite de contact. Modernizarea și performanțele tehnologiei societății moderne au condus la amplificarea și diversificarea agenților alergeni, peste un sfert din substanțele utilizate industrial fiind dăunătoare pentru tegumentul uman, jumătate din afecțiunile produse la acest nivel fiind de natură alergică. În mod reactiv și pozitiv, au crescut preocupările și interesul pentru reducerea acestor probleme prin îmbunătățirea condițiilor de lucru și a echipamentului personal, prin manipularea protejată a substanțelor nocive și depozitarea eficientă a acestora etc.

## IMPLICAȚII IMUNOLOGICE

Dermatita de contact alergică are la bază un mecanism de hipersensibilitate întârziată de tip IV și presupune existența a două mari procese imunologice: sensibilizarea (faza aferentă, de inducție) și eliberarea (faza eferentă). Se cunosc 4 forme de hipersensibilitate întârziată la agenți exogeni (7):

- mediată Th1, cu activarea monocitelor și macrofagelor în dermatita de contact alergică și eliberarea de INF- $\gamma$  și TNF- $\alpha$ ;
- mediată Th2, în inflamația eozinofilică cu eliberare de interleukine 4, 5 și 13;
- mediată de celulele citotoxice CD4+ și CD8+ cu eliberarea de perforină în dermatita de contact alergică;
- mediată de celulele T cu activarea de neutrofile în exantemul pustulos.

Dezvoltarea dermatitei de contact alergice este un proces extrem de variabil pentru un individ, sensibilizarea fiind primul mecanism necesar instalării acestei afecțiuni. Există însă și persoane imposibile de sensibilizat, la care poate apărea un mecanism de toleranță definit prin proprietatea unei substanțe de a bloca sensibilizarea la un contact ulterior cu aceeași substanță sau cu substanțe chimic înrudite. Această toleranță imunologică a fost indusă la cobai prin administrarea substanței oral sau intravenos.

Există însă persoane care au o predispoziție genetică în a dezvolta sensibilitate de contact (8), iar părinții care prezintă sensibilitate la anumite substanțe chimice au copii cu o susceptibilitate crescută de a dezvolta sensibilitate la aceleași substanțe.

Alergenii implicați în producerea dermatitei de contact sunt molecule mici, sub 500 daltoni, care pot penetra astfel bariera tegumentară, impermeabilă în condiții normale. Celulele Langerhans din epiderm și alte celule dendritice, toate numite celule prezentatoare de antigen, preiau și procesează aceste molecule pentru a le face imunologic eficiente. Aceste celule prezentatoare de antigen prezintă substanțele procesate limfocitelor T care au receptori specifici de suprafață complementari cu particulele de antigen și ele trebuie să poarte răspunsul imun asociat antigenului pentru care limfocitul T deține receptori. Celula Langerhans și keratinocitul eliberează interleukina 1 (IL-1) care activează limfocitul T.

Expunerea la un alergen poate pune în mișcare două mecanisme aflate în echilibru: unul mediat de limfocitele T efectoare, care determină o hipersensibilitate manifestată clinic printr-o reacție tip eczemă, iar celălalt mediat de celulele supresoare,

care poate determina o reacție parțială sau totală de toleranță la alergen.

Pentru a induce și produce alergie de contact, un alergen trebuie să cântărească cel puțin 5.000 daltoni. În practică, particulele antigenice (sub 500 daltoni) pot penetra straturile epidermului, dar dobândesc antigenitatea necesară numai după conjugarea cu anumite proteine existente în piele (proteine membranare celulare, proteine serice, din colagen, keratină, etc.).

Susceptibilitatea de a dezvolta o sensibilitate de contact este controlată genetic, probabil autozomal dominant. Există studii care demonstrează importanța asocierii dermatitei de contact alergice cu sistemul HLA (antigenul uman leucocitar), mai ales pentru HLA-B7, -B12, -B21, -B22, -B35, -B40, -DR4, -DRw6.

Imediat după contactul cu alergenul, numeroase citokine se eliberează pentru a potența dezvoltarea sensibilității de contact, iar la 24 de ore de la contactul cu antigenul, celulele Langerhans migrează în ganglionii limfatici regionali (aria paracorticală) unde prezintă antigenul limfocitelor T compatibile, limfocite care trebuie să poarte receptori pentru alergenul respectiv, dar și pentru complexul major de histocompatibilitate complementar. Sensibilizarea este posibilă doar dacă conexiunea cu ganglionii limfatici regionali este intactă (9). Interacțiunea între limfocite și celulele Langerhans se face prin intermediul unor molecule de adeziune celulară specializate (CAMs) care acționează în diferite zone, încurajând legarea intercelulară.

În final se produce o proliferare clonală și o diseminare a acestor limfocite T sensibilizate (10) care poate dura între 7 și 10 zile, această categorie de limfocite T fiind capabile de a produce un răspuns la un anume antigen la o viitoare expunere. După acest interval, este posibilă producerea dermatitei de contact.

După ce sensibilizarea a avut loc, reexpunerea la un nou contact al organismului cu alergenul specific care a determinat inițial această sensibilizare conduce la o serie de evenimente care în final determină un răspuns inflamator, cunoscut clinic sub numele de dermatită. Celulele Langerhans captează complexul antigenic (haptena cuplată de proteina transportatoare), îl internalizează și prelucrează apoi îl prezintă celulelor T pe care le poate întâlni la nivel epidermic, dermic sau abia la nivelul ganglionilor regionali. Celulele T cu memorie, precum și celulele T efectoare sensibilizate în urma primului contact antigenic vor recunoaște complexul peptidic de pe suprafața celulei Langerhans (complex format din restul peptidic de antigen și molecula MHC). În urma prezentării antigenice se produce transforma-

rea blastică și proliferarea clonală de limfocite T specifice (11). Celulele astfel activate împreună cu celulele rezidente eliberează mediatori polipeptidici solubili (citokine) care constituie elementul declanșator al cascadei alergice. Astfel, dacă alergenul este într-o concentrație suficientă, o reacție inflamatorie se declanșează la 24-48 de ore de la reexpunerea la alergenul de contact. Totuși, în funcție de gradul de sensibilizare, penetrabilitate și alți factori, intervalul de producere poate varia de la câteva ore la câteva zile.

## ASPECTE CLINICE

Dermatita de contact poate simula sau se poate asocia cu orice reacție de tip eczematos. Diagnosticul se poate stabili cu acuratețe numai în condițiile efectuării unei anamneze minuțioase coroborate cu o vastă cunoaștere a alergenilor potențial declanșatori din mediu, un examen clinic competent și efectuarea unor testări paraclinice corecte. Uneori este foarte dificil a distinge între dermatita de contact iritativă și cea alergică, ambele declanșând la nivel tegumentar leziuni similare datorate probabil unor mecanisme patogenice care conduc în final la declanșarea aceluiași procese inflamatorii (12).

Anamneza și istoricul medical trebuie realizate cu toată seriozitatea, acestea aducând informații prețioase cu privire la identificarea agentului declanșator, datei debutului afecțiunii, ariei inițiale lezionale și eventualei diseminări, caracterului persistent sau intermitent, factorilor predispozanți.

Medicul trebuie să acorde o atenție sporită informațiilor furnizate de pacient cu privire la profesia sa, modalitățile de petrecere a timpului liber și variațiilor sezoniere ale afecțiunii în cauză. De asemenea, sunt importante relațiile privind anumite asocieri morbide, istoricul familial și medical, obiceiurile cotidiene.

Clinic, dermatita de contact se manifestă prin eritem, edem, papule sau papulo-vezicule și prurit sau durere, severitatea acestei afecțiuni fiind în strânsă dependență cu intensitatea expunerii și cu nivelul de sensibilizare al pacientului. Pruritul, cu intensitate variabilă reprezintă simptomul fundamental al dermatitei de contact iritativă sau alergică. Există trei forme de evoluție sub care poate fi regăsită dermatita de contact:

- acută – cu debut brusc, în papule, plăci și placarde eritematoase, pe suprafața cărora pot fi prezente vezicule, bule prin a căror spargere se formează o suprafață madidantă (zemuindă) acoperită ulterior de cruste, intens pruriginoasă;

- subacută – cu dispariția leziunilor intens ze-muinde și prezența de plăci și placarde pruriginose, imprecis delimitate, acoperite de scuame și cruste;
- cronică – eczemă cu evoluție îndelungată, uscată (plăci și placarde pruriginose, slab delimitate, pe suprafața cărora se observă scuame și leziuni de grataj) sau lichenificată (plăci și placarde bine delimitate, intens pruriginose, infiltrate, de culoare brun-vioacee și cu accentuarea cadrilajului tegumentar).

Manifestările clinice pot varia în funcție de anumite grupuri specifice populaționale. Astfel, dermatita de contact alergică este mai frecvent întâlnită în cazul femeilor, ca și eczema mâinii, comparativ cu bărbații. Copiii pot dezvolta alergii la fel de frecvent ca și adulții (13,14), iar persoanele vârstnice prezintă deseori dermatită de contact alergică la medicamente, conservanți sau umiditate redusă (15).

Atenta examinare a întregului teritoriu tegumentar, părului, fanerelor și mucoaselor este foarte importantă de multe ori, distribuția leziunilor putând aduce informații neprețuite pentru identificarea alergenului declanșator al dermatitei de contact. Cu alte cuvinte, pattern-ul anatomic al dermatitei sugerează deseori o cauză specifică. De exemplu, agenții alergeni sau iritativi din vopseluri aplicați pe scalp pot produce leziuni ale frunții, urechilor și gâtului;

fața este frecvent afectată de utilizarea anumitor cosmetice, parfumuri, conservanți sau componente din plante, sprâncenele pot fi agresate cu anumite medicamente sau parfumuri, iar urechile sunt clasice lezate de soluțiile aplicate topic și contactul cu metale precum nichelul. Trunchiul poate dezvolta dermatită de contact la detergenți, metale sau fibrele din textile, axilele la antiperspirante sau cosmetice, membrele inferioare la medicamente topice (pacienții cu ulcer de gambă) uleiuri minerale, piele, cauciuc sau vopseluri. Sensibilizarea pe mucoase este controversată, fiind considerată de multe ori secundară celei tegumentare. Reacțiile alergice de la nivelul cavității orale determină eritem, edem, rar veziculație,acompaniate de senzație de arsură, iar alergenii frecvent incriminați sunt metalele (aur, nichel, paladium, mercur), acrilatii aparatelor dentare sau protezelor, cauciuc, aditivi sau arome alimentare. Mucoasa nazală reacționează la diferite preparate medicamentoase cortizonice, antifungice, antibiotice sau antihistaminice, iar mucoasa conjunctivală la conservanți, beta-blocante administrate pentru glaucom și la soluțiile pentru lentilele de contact.

Dermatita de contact poate fi mimată și de alte tipuri de eczeme (seboreică, atopică, numulară), însă competența și experiența medicului poate face diferența.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Coenraads P.J., Diepgen T., Uter W. et al.** – Epidemiology. In: Frosch P.J., Menne T., Lepoittevin J.P., eds. Contact Dermatitis, 4th edn. Berlin: Springer, 2006; 135-63
2. **Lachapelle J.Ch.** – Journees Nat Med Trav 1992 – Nantes – 311
3. **Britton J.E.R., Wilkinson S.M., English J.S.C. et al.** – The British Standard series of contact allergens: validation in clinical practice and value for clinical governance. *Br J Dermatol* 2003; 148: 259-64
4. **Pratt M., Belsito D.V., DeLeo V.A. et al.** – North American Contact Dermatitis Group patch test results, 2001-2002 study period. *Dermatitis* 2004; 15: 176-83
5. **Mortz C.G., Lauritsen J.M., Bindslev-Jensen C., Andersen K.E.** – Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis and hand and contact dermatitis in adolescents. *Br J Dermatol* 2001; 144:523-32
6. **Maibach H.J.** – Occupational and Industrial Dermatology. Ed. Med Publ 1978
7. **Posadas S.J., Pichler W.J.** – Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:989-99
8. **Lowney E.D.** – Dermatologic implications of immunological unresponsiveness. *J Invest Dermatol* 1970; 54:355
9. **Rustemeyer T, van Hoogstraten I.M.W.** – Mechanisms in allergic contact dermatitis. In: Frosch Contact dermatitis 4th edn. 2006; 45-68
10. **Kripke M.L., et al.** – Evidence that cutaneous antigen-presenting cells migrate to regional lymph nodes during contact sensitization. *J Immunol* 1990; 145:2833-2838
11. **Kondo S., Sauder D.N.** – Epidermal cytokines in allergic contact dermatitis. *Jr Acad Dermatol* 1995; 33:786-800
12. **Meller S. Lauerma A.I. Kopp F.M.** – Chemokine responses distinguish chemical induced allergic from irritant skin inflammation: memory T cells make the difference. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1470-80
13. **Hammonds L.M., Hall V.C., Yiannias J.A.** – Allergic contact dermatitis in 136 children patch tested between 2000 and 2006. *Int J Dermatol* 2009; 48:271-274
14. **Lee P.W., Elsaie M.L., Jacob S.E.** – Allergic contact dermatitis in children: common allergens and treatment: a review. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:491-498
15. **Uter W., Geier J., Pfahlberg A., Effendy I.** – The spectrum of contact allergy in elderly patients with and without lower leg dermatitis. 2002; 204:266-272.