

Received: 2014.03.24
Accepted: 2014.11.19
Published: 2015.02.06

Reakcje anafilaktyczne na substancje chemiczne o małej masie cząsteczkowej

Anaphylactic reactions to low-molecular weight chemicals

Daria Nowak, Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Substancje chemiczne o małej masie cząsteczkowej (hapteny) obejmują dużą grupę związków chemicznych znajdujących się w środowisku pracy, przedmiotach codziennego użytku (środki czystości, odzież, obuwie, rękawiczki, meble), biżuterii (kolczyki, bransoletki), lekach i kosmetykach. W kontakcie ze skórą wywołują reakcje nadwrażliwości typu IV. W fazie indukcyjnej nadwrażliwości typu późnego hapteny, wiążąc się z białkami skóry, tworzą kompleksy, które po internalizacji przez komórki prezentujące antygen, ulegają procesowaniu i wiązaniu z białkami MHC klasy II. Następnie są prezentowane swoistym limfocytom T, powodując aktywację głównie limfocytów Th1. Po kolejnym kontakcie z haptenem, w fazie efektorowej, komórki Th1 indukują wytwarzanie cytokin oddziałujących na nieswoiste komórki zapalne. Tworzą się zmiany chorobowe skóry typowe dla wyprysku kontaktowego. Wiadomo jednak, że u niektórych osób obserwuje się występowanie natychmiastowych reakcji uogólnionych (anafilaksji) wskutek kontaktu z niektórymi haptenami. To interesujące zjawisko rodzi pytanie, w jaki sposób hapten wywołuje objawy charakterystyczne dla anafilaksji oraz co przyczynia się do wzmocnienia tego mechanizmu. Wydaje się, że odpowiada za to patomechanizm występujący w zespole pokrzywki kontaktowej, w którym reakcja anafilaktyczna może być wywołana przez kontakt z uwrażliwioną skórą zarówno antygenów białkowych, o dużej masie cząsteczkowej (high-molecular weight allergens), jak i haptenów. Jedną z hipotez wskazuje na główną rolę bazofilów. Po kontakcie z haptenami uwalniają mediatory natychmiastowej reakcji alergicznej (histamina, eikozanoidy), ponadto są zdolne do wytwarzania cytokin odpowiadających profilowi limfocytów Th2. W amplifikację reakcji nadwrażliwości na hapteny mogą być zaangażowane także limfocyty Th17 wydzielające prozapalną interleukinę 17 oraz komórki T-regulatorowe. Zaburzenie równowagi immunologicznej może powodować występowanie reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego.

Słowa kluczowe:

hapten • bazofil • komórki Th1 • komórki Th2 • zespół pokrzywki kontaktowej • reakcja anafilaktyczna

Summary

Low-molecular weight chemicals (haptens) include a large group of chemical compounds occurring in work environment, items of everyday use (cleaning products, clothing, footwear, gloves, furniture), jewelry (earrings, bracelets), drugs, especially in cosmetics. They cause type IV hypersensitive reactions. During the induction phase of delayed-type hypersensitivity, haptens form complexes with skin proteins. After internalization through antigen presenting cells, they are bound to MHC class II molecules. Next, they are exposed against specific T-lymphocytes, what triggers activation of Th1 cells mainly. After repeating exposition to that hapten, during effector phase, Th1 induce production of cytokines affecting non-specific inflammatory cells. Usually, it causes contact dermatitis. However, occasionally incidence of

| | |
|-----------------------|---|
| | <p>immediate generalized reactions after contact with some kinds of haptens is noticed. A question arises, how the hapten does induce symptoms which are typical for anaphylaxis, and what contributes to amplification of this mechanism. It seems that this phenomenon arises from pathomechanism occurring in contact urticaria syndrome in which an anaphylactic reaction may be caused either by contact of sensitized skin with protein antigens, high-molecular weight allergens, or haptens. One of the hypotheses indicates the leading role of basophiles in this process. Their contact with haptens, may cause to release mediators of immediate allergic reaction (histamine, eicosanoids) and to produce cytokines corresponding to Th2 cells profile. Furthermore, Th17 lymphocytes secreting pro-inflammatory interleukin-17 might be engaged into amplifying hypersensitivity into immediate reactions and regulatory T-cells may play role in the process, due to insufficient control of the activity of effector cells.</p> |
| Key words: | hapten • basophil • Th1 cells • Th2 cells • contact urticaria syndrome • anaphylactic reaction |
| Full-text PDF: | http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1139481 |
| Word count: | 2809 |
| Tables: | – |
| Figures: | 3 |
| References: | 60 |

Adres autorki: mgr inż. Daria Nowak, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 66, 50-369 Wrocław; e-mail: daria.k.nowak@gmail.com

Wykaz skrótów: **APC** - komórka prezentująca antygen (antigen presenting cell), **CDR** - region warunkujący dopasowanie (complementarity determining region), **CLIP** - peptyd łańcucha niezmiennego (class II-associated invariant chain peptide), **CTLA-4** - antygen komórek T cytotoksycznych (cytotoxic T cell antigen 4), **DTH** - nadwrażliwość typu późnego (delayed-type hypersensitivity), **HLA-DM** - antygen ludzkich leukocytów (human leukocyte antigen DM), **IFN** - interferon, **IL** - interleukina, **MHC** - białka głównego układu zgodności tkankowej (major histocompatibility complex), **PAF** - czynnik aktywujący płytki krwi (platelet-activating factor), **PPD** - p-fenylendiamina, **PTD** - 1,4-toluenodiamina, **TCR** - receptor komórek T (T-cell receptor), **Th** - limfocyty T pomocnicze, **TNF** - czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor), **Treg** - limfocyty T regulatorowe, **TSLP** - limfopoetyna zrębu grasicy (thymic stromal lymphopoietin).

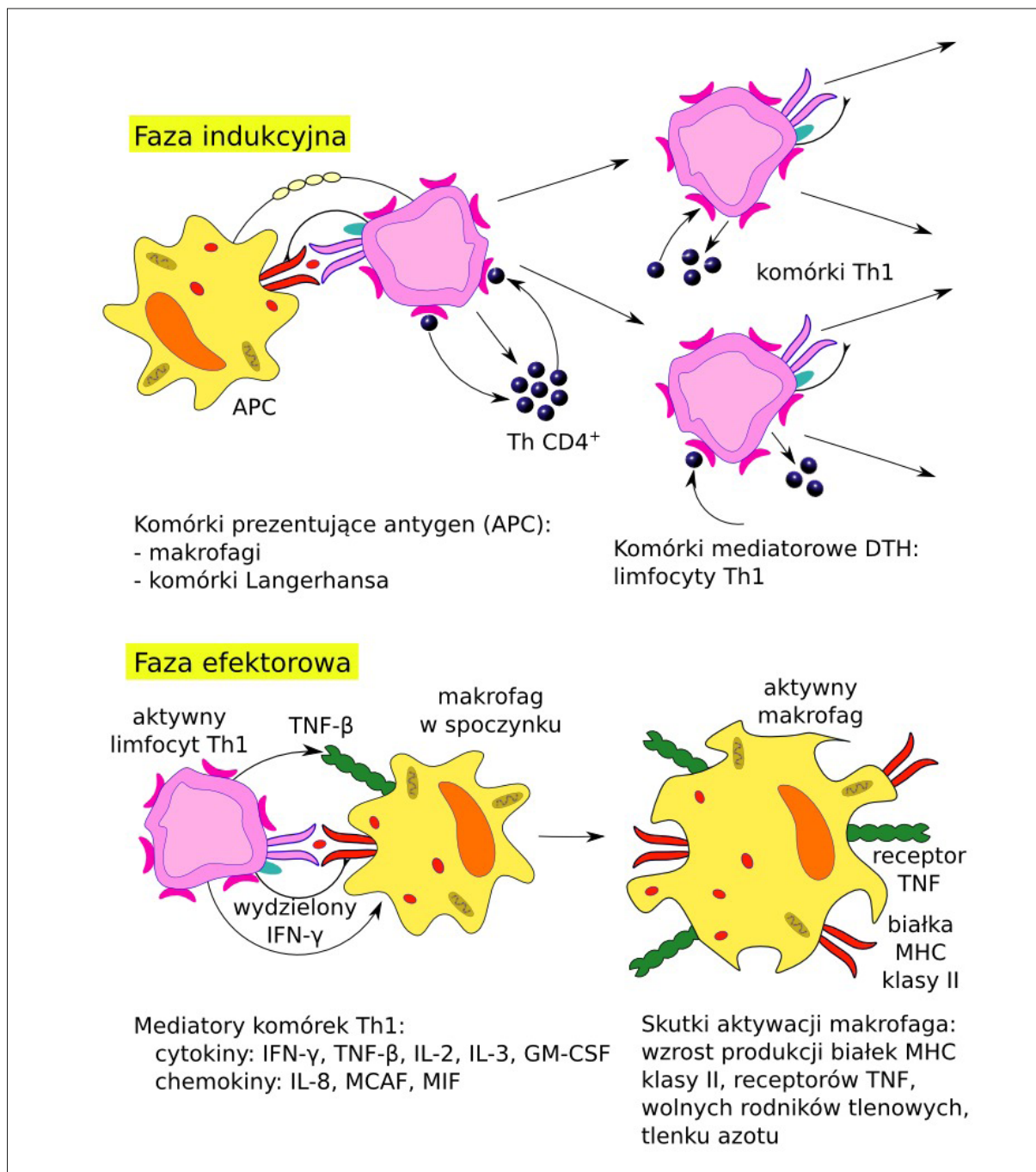
ALERGICZNE REAKCJE KONTAKTOWE NA HAPTENY

Reakcje nadwrażliwości typu IV według podziału Gella i Coombsa (DTH) wykazują wiele cech klasycznej odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, która jest reakcją obronną organizmu na różnorodne patogeny zewnątrzkomórkowe, a ponadto odpowiada za alergiczne zmiany wypryskowe skóry, spowodowane związkami chemicznymi o małej masie cząsteczkowej, zwane haptentami [6].

Przebieg reakcji DTH rozpoczyna się od początkowej fazy uwrażliwiania (indukcyjnej), następującej w ciągu jednego do dwóch tygodni po pierwszym kontakcie z haptentem, który łączy się z polipeptydami skóry (nośnikiem), uzyskując pełne właściwości antygenowe (ryc. 1) [25]. W aktywację odpowiedzi DTH są zaangażowane komórki prezentujące antygen (APC), przede wszystkim komórki Langerhansa. Do wywołania alergicznej nadwrażliwości

kontaktowej istotna jest obecność komórek dendrytycznych obecnych w naskórku, które pochłaniają antygen (hapten związany z polipeptydem), ale jak zauważył Sreilein, ten etap reakcji immunologicznej może przebiegać bez udziału APC naskórka. W wyjątkowych przypadkach, np. podczas kontaktu skóry z dużymi ilościami związków niskocząsteczkowych albo gdy są podawane podskórnice, niektóre cząsteczki haptenu pozostają niezwiązane z komórkami Langerhansa umiejscowionymi w naskórku, powodując jednak reakcje nadwrażliwości. W tej sytuacji, do wywołania alergicznej nadwrażliwości kontaktowej, przetwarzanie (degradacja) i prezentacja antygeny odbywa się za pośrednictwem komórek dendrytycznych obecnych w głębszych warstwach skóry [50].

APC pochłaniają antygen w mechanizmie fagocytozy lub pinocytozy i przemieszczają się do regionalnego węzła chłonnego, gdzie następuje, mające złożony przebieg, procesowanie antygeny i prezentowanie go



Ryc. 1. Mechanizm reakcji nadwrażliwości typu późnego (według [25] zmodyfikowano)

limfocytom T CD4⁺ [25,46]. Internalizowany antygen przechodzi z wczesnego endosomu (pH 6,0-6,5), przez późny endosom (pH 5,0-6,0), do lizosomu (pH 4,5-5,0). W każdym etapie następuje stopniowe zmniejszenie pH wewnątrz pęcherzyków endocytarnych oraz działanie enzymów hydrolitycznych, np. proteaz, lipaz czy glikozydaz. Dzięki temu antygen zostaje zdegradowany do oligopeptydów składających się z 13-18 reszt aminokwasowych, które są wiązane przez białka głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy II [25,29].

Białka MHC klasy II należą do glikoprotein związanych z błoną komórkową. Składają się z dwóch łańcuchów polipeptydowych: α o masie 33 kDa oraz β o masie 28 kDa, które są ze sobą niekowalencyjnie połączone. Każdy z nich jest zbudowany z dwóch domen. Domeny $\alpha 1$ i $\beta 1$ (zewnątrzne) tworzą rowek wiążący antygen. Domeny $\alpha 2$ i $\beta 2$ wykazują natomiast znaczne podobieństwo do domen immunoglobulinowych [25]. Białka MHC klasy II są wykazywane wyłącznie przez komórki prezentujące antygen, przede wszystkim przez komórki dendrytycz-

ne, najbardziej efektywne, gdyż konstytutywnie wytwarzają znaczne ilości białek MHC klasy II, ponadto przez makrofagi oraz limfocyty B. Główną funkcją tych białek jest prezentowanie egzogennych peptydów komórkom T CD4⁺, jednak najpierw muszą zostać odpowiednio przygotowane, podobnie jak procesowany antygen [46]. W obrębie szorstkiej siateczki śródplazmatycznej są formowane łańcuchy białkowe tworzące cząsteczkę MHC łącznie z ochronnym łańcuchem niezmiennym związanym z rowkiem wiążącym peptyd. Taki kompleks jest transportowany do aparatu Golgiego, a następnie do wczesnego endosomu, gdzie uczestniczy w szlaku endocytozy i procesowania antygeny. Wraz ze wzrostem aktywności proteolitycznej w kolejnych przedziałach komórkowych, łańcuch niezmienny zostaje również stopniowo degradowany do peptydu określanego jako CLIP, który jednak wciąż zapobiega przedwczesnemu związaniu antygenowego peptydu. Do wymiany CLIP na właściwy peptyd dochodzi z udziałem cząsteczek HLA-DM, występujących w endosomach [3,10,25,41,47]. Po związaniu peptydu kompleks, immunogeny peptyd-MHC II, zostaje przetransportowany do błony komórkowej, a neutralne pH na zewnątrz komórki sprzyja przyjęciu stabilnej postaci takiego kompleksu [25]. Następnie peptyd, będący w kompleksie z białkami MHC klasy II, podlega prezentacji limfocytom T pomocniczym i jest rozpoznawany przez wytwarzany przez te komórki receptor TCR [33]. Następuje dopasowanie powierzchni receptora do związanego kompleksu MHC-peptyd. Liczne badania krystalograficzne wykazały, iż TCR wiąże się w poprzek kompleksu pod kątem 45-80°. Receptor komórek T jest zbudowany z dwóch łańcuchów polipeptydowych zakotwiczonych w błonie komórkowej. Każdy z nich zawiera domenę stałą oraz zmienną. Na końcu TCR znajduje się region warunkujący dopasowanie, tj. CDR, zawierający hiperzmiennie pętle, które odpowiadają za rozpoznawanie i związanie peptydu będącego w kompleksie z białkiem MHC. Powierzchnia kontaktu jest względnie płaska, choć niekiedy w środkowej części występuje wgłębienie. Istnienie w przybliżeniu konserwatywnej orientacji TCR może być istotne do rozpoznania powstałego kompleksu TCR/peptyd/MHCII przez koreceptor CD4 występujący na powierzchni limfocyta T [17,21].

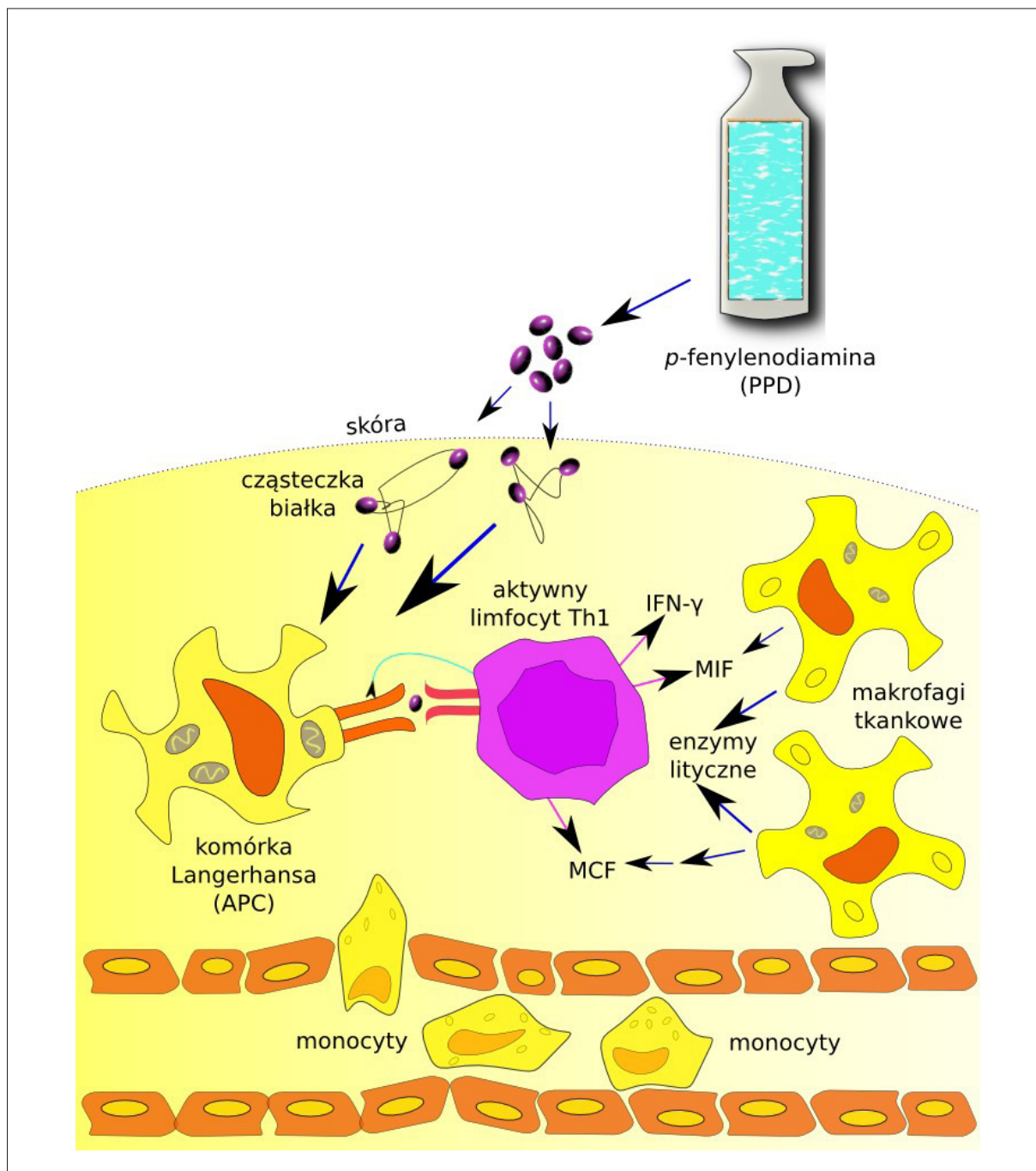
Podczas fazy indukcyjnej reakcji DTH dochodzi właśnie do aktywacji komórek T CD4⁺, przede wszystkim pomocniczego typu Th1 [25]. W procesie tym niezbędne wydają się również cząsteczki kostymulujące B7 i CD28. Kolejny kontakt z antygenem wywołuje fazę efektorową (ryc. 1), w której, jak wykazali m.in. Devergene i wsp., limfocyty Th1 wydzielają wiele różnorodnych cytokin, takich jak IL-1 β , czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), IL-6, IL-2 i interferon gamma (INF- γ), będących m.in. chemoatraktantami, powodującymi rekrutację i aktywację makrofagów lub innych nieswoistych komórek zapalnych [11,12,25]. Odpowiedź pojawia się zwykle po 48-72 godzinach po ponownym kontakcie z haptentem. Pewne opóźnienie reakcji jest odzwierciedleniem czasu potrzebnego na indukcję, przez wydzielone cytokiny, miejscowego napływu makrofagów i ich aktywację.

Po rozpoczęciu takiej reakcji następuje jej amplifikacja. Cytokiny indukują przyleganie monocytów do komórek śródbłonna naczyń i ich migrację z krwi do otaczających tkanek. Podczas tego procesu przechodzenia następuje różnicowanie monocytów do zaktywowanych makrofagów. Makrofagi cechuje niezwykle duża aktywność fagocytarna i ekspresja enzymów litycznych, co jest częścią ważnego mechanizmu obrony gospodarza przed patogenami wewnątrzkomórkowymi, których krążące we krwi przeciwciała nie mogą zneutralizować. W tym mechanizmie następuje nieswoiste uszkodzenie komórek i zniszczenie drobnoustrojów. Opisane powyżej zjawiska odnoszą się również do patomechanizmu nadwrażliwości alergicznej typu IV, w którym antygen stanowi haptent połączony z polipeptydem, a reakcja DTH jest destrukcyjna dla gospodarza i prowadzi do powstania m.in. nacieków komórkowych w miejscu zapalenia, składających się głównie z makrofagów [25,32].

HAPTENTY

Haptenty są liczną grupą związków chemicznych o masie cząsteczkowej poniżej 500 Da [39]. Landsteiner i Jacobs w 1935 r. wprowadzili po raz pierwszy termin haptent określający związki niskocząsteczkowe, które wiążą się kowalencyjnie lub niekowalencyjnie z makrocząsteczkami (nośnikami), głównie białkami naskórki, tworząc kompleks haptent-nośnik, zdolny do indukowania odpowiedzi immunologicznej organizmu [25,28]. Haptenty wchodziły m.in. w skład niektórych kosmetyków i farb do włosów, np. *p*-fenylenodiamina (PPD), która wykazuje niezwykle duży potencjał uczulający i może wywoływać różnorodne reakcje alergiczne zarówno u ludzi dorosłych, jak i u dzieci oraz nastolatków [22,42]. Formaldehyd [9], 4-amino-3-nitrofenol [49], eugenol [51], kalafonia [54], dwuchromian potasu [1] czy metale, takie jak nikiel [60], chrom [8], platyna [14] i kobalt [52] także powodują kontaktowe reakcje alergiczne w mechanizmie IV typu nadwrażliwości. Haptenty obejmują zatem dużą grupę związków znajdujących się zarówno w środowisku pracy (np. rękawiczki), jak i przedmiotach codziennego użytku (środki czystości, odzież, obuwie, meble), biżuterii (kolczyki, bransoletki) czy lekach. Białkowe kompleksy z haptentami po internalizacji przez np. komórki Langerhansa, ulegają procesowaniu i po utworzeniu kompleksu z cząsteczkami MHC II są prezentowane swoistym limfocytom. Powoduje to aktywację uwrażliwionych, wskutek pierwszego kontaktu z haptentem, komórek Th1 i indukuje wytwarzanie cytokin, oddziałujących na makrofagi (ryc. 2) [25]. Współwystępujący zwykle czynnik drażniący w znaczący sposób wpływa na barierę skórną, powodując jej uszkodzenie, co sprzyja przenikaniu haptentu w głębsze warstwy skóry [18].

Występowanie nadwrażliwości typu późnego można potwierdzić eksperymentalnie przez nałożenie haptentu na skórę i obserwację, czy w miejscu jego kontaktu po upływie 48-72 godzin rozwija się charakterystyczna zmiana chorobowa (w postaci rumienia i grudek wysiękowych, którym towarzyszy uporczywy świąd) wywołana w wy-



Ryc. 2. Odpowiedź komórkowa organizmu po kolejnym kontakcie z haptenem (według [25] zmodyfikowano)

niku działania enzymów litycznych, rodników tlenowych, tlenu azotu uwolnionych przez makrofagi (ryc. 2) [25]. Dodatni wynik próby świadczy o tym, iż badana osoba posiada uwrażliwione limfocyty pomocnicze Th1 swoistych wobec podanego haptenu, co wykorzystuje się również w diagnostyce alergicznego wyprysku kontaktowego (allergic contact dermatitis) w postaci płatkowych testów naskórkowych [7,25,26]. Złożoność reakcji na hapteny obrazuje także pojawianie się pokrzywki kontaktowej (contact urticaria), ze zmianami bąblowo-

-rumieniowymi po kontakcie skóry z niskocząsteczkowym związkiem chemicznym. W takich przypadkach w teście naskórkowym otwartym obserwuje się bąbel pokrzywkowy otoczony reflektorycznym rumieniem, który pojawia się 30 minut po kontakcie z haptenem, a więc ma cechy reakcji natychmiastowej typu I. Niekiedy zmiany nie ograniczają się wyłącznie do miejsca kontaktu, następuje amplifikacja reakcji i wystąpienie pokrzywki uogólnionej, obrzęku naczynioruchowego, napadu duszności bronchospastycznej i spadku ciśnienia

krwi, co charakteryzuje anafilaksję w zespole pokrzywki kontaktowej (contact urticaria syndrome) [18].

KONTAKTOWE REAKCJE ANAFILAKTYCZNE PO ALERGENACH O DUŻEJ MASIE CZĄSTECZKOWEJ I HAPTENACH

Reakcja anafilaktyczna jest związana głównie z odpowiedzią humoralną układu odpornościowego, w której końcowym wynikiem działania alergenu o dużej masie cząsteczkowej jest populacja komórek plazmatycznych wydzielających przeciwciała oraz komórek pamięci. Główną rolę w tych reakcjach odgrywiają limfocyty T pomocnicze typu Th2 [16]. Elementem wyróżniającym nadwrażliwość typu I według podziału Gella i Coombsa jest to, iż komórki plazmatyczne wydzielają, pod wpływem przełączenia klas, przeciwciała klasy IgE, w przeciwieństwie do IgG wytwarzanych podczas niealergiczej, obronnej odpowiedzi humoralnej [25]. Ta klasa immunoglobulin charakteryzuje się dużym powinowactwem ($K_D = 1-2 \text{ nM}$) do receptora FcεRI na powierzchni tkankowych komórek tucznych i bazoofilów krążących we krwi, co powoduje ich uwrażliwienie. Po ponownym kontakcie z tym samym alergenem następuje sieciowanie związanych z błoną przeciwciał IgE, wywołując degranulację tych komórek. Aktywne farmakologiczne mediatory uwolnione w czasie takiej reakcji z ziarnistości wewnątrzkomórkowych to m.in. histamina, leukotrieny, proteazy serynowe i prostaglandyny. W połączeniu z cytokinami, oddziałując na otaczające tkanki oraz aktywując wtórnie drugorzędowe komórki efektorowe, m.in. eozynofile, neutrofile czy limfocyty T [35]. Mediatory reakcji IgE-zależnej mogą wywoływać zarówno miejscowe (pokrzywka kontaktowa, obrzęk naczynioruchowy), jak i ogólnoustrojowe (spadek ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu serca, skurcz oskrzeli) reakcje anafilaktyczne, powodując również objawy typowe dla zespołu pokrzywki kontaktowej [45].

Niezwykle interesujące jest występowanie w niektórych przypadkach klinicznych reakcji anafilaktycznych, wywołanych przez hapteny, szczególnie PPD, nadsiarczany i sole wielu metali. Jak wykazali Edwards i Edwards czy Nosbaum i wsp. (2012) reakcje te mogą współistnieć z objawami typowymi dla nadwrażliwości typu późnego, aczkolwiek są to niezwykle rzadkie przypadki albo występować samodzielnie [13,35]. Fukunaga i wsp. przedstawili opis przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych u pacjentki stosującej farbę do włosów zawierającą PPD. Ujemny wynik przeprowadzonego testu płatkowego potwierdził, że była to wyłączna reakcja nadwrażliwości typu I bez udziału reakcji DTH [15]. W następnych latach odnotowywano jeszcze takie przypadki, m.in. Wong i King opisali wystąpienie reakcji nadwrażliwości natychmiastowej u pacjentki po kontakcie z PPD [58]. Helaskoski i wsp. przedstawili przypadki wystąpienia astmy oskrzelowej, pokrzywki kontaktowej czy nieżyty nosa u fryzjerów mających w swojej pracy częsty kontakt z farbą do włosów zawierającą utlenioną postać PPD [20]. Ponadto znane są zagrażające życiu (wstrząs anafilaktyczny) lub nawet śmiertelne przypadki

w wyniku kontaktu ze składnikami aktywnymi farb do włosów [5,19,31,38].

PRAWDOPODOBNE MECHANIZMY AMPLIFIKACJI REAKCJI WYWOŁYWANYCH PRZEZ HAPTENY

Podstawowym problemem jest wyjaśnienie, w jaki sposób hapten wywołujący kontaktowy IV typ reakcji immunologicznej powoduje objawy natychmiastowe typowe dla anafilaksji, co odpowiada za wzmocnienie tego mechanizmu.

Próbę rozwiązania podjęli Otusaka i wsp. w 2013 r. [37]. Udowodnili, iż po kontakcie z haptentem, podobnie jak z antygenem polipeptydowym bazofile odpowiadają za odpowiedź immunologiczną organizmu, w którą są zaangażowane limfocyty Th2, odgrywające główną rolę w reakcji nadwrażliwości typu I. Początkowo sądzono, że do wywołania takich reakcji niezbędna jest przede wszystkim obecność komórek dendrytycznych [27]. Jednak, jak wykazali m.in. Yoshimoto i wsp., Sokol i wsp. czy Perrigoue i wsp., to bazofile odgrywają w tym procesie główną rolę [39,48,59]. Prezentują one antygen z udziałem białek MHC klasy II, a zatem pełnią funkcję APC, ale nie są zdolne do procesowania haptenu, związanego z nośnikiem białkowym lub antygenem białkowego. Bazofile dodatkowo wytwarzają IL-4 i IL-13 oraz limfopoetynę zrębu grasicy (TSLP), które również są niezbędne do wywołania odpowiedzi komórek Th2 [37,56].

Amplifikacja reakcji wywołanych przez hapteny może zachodzić również alternatywnie. Dotychczas z anafilaksją kojarzono przede wszystkim przeciwciała klasy IgE, komórki tuczne oraz histaminę [16], jednak jak wykazali Tsujimura i wsp. na modelach mysich, istnieje również alternatywny sposób indukujący systemowe reakcje anafilaktyczne za pośrednictwem przeciwciał klasy IgG, w której uczestniczą bazofile. Wychwytyują powstałe kompleksy hapten-nośnik-IgG przez receptory FcγRII-III występujące na ich powierzchni i uwalniają czynnik aktywujący płytki krwi (PAF) zamiast histaminy [53]. Zwiększa się przepuszczalność naczyń krwionośnych o 1000-10 000 razy bardziej niż w wyniku działania histaminy [24].

Ponadto należy rozważyć udział limfocytów T typu Th17 w rozwoju reakcji nadwrażliwości alergicznej natychmiastowej na związki chemiczne o małej masie cząsteczkowej. W wielu reakcjach alergicznych, skórnych czy układu oddechowego, jest obserwowane wyższe stężenie IL-17 w tkankach. Komórki Th17 powstają ze swych prekursorów, gdy miejscowo są obecne swoiste cytokiny (IL-1, IL-21, IL-23) uwalniane przez różnorodne komórki sąsiadujące, np. komórki dendrytyczne albo monocyty. Limfocyty Th17 natomiast są zdolne do ekspresji IL-17A, IL-17F, IL-21 czy IL-22 [39]. Albanesi i wsp. jako pierwsi udowodnili, że w skórnych reakcjach alergicznych, wyprysku kontaktowego, w wyniku kontaktu z jonami niklu, nawet około 50% swoistych limfocytów T CD4⁺ syntetyzuje i wykazuje ekspresję IL-17 [2]. Cytokina ta

jest ważnym elementem regulującym wynik odpowiedzi alergicznej po kontakcie z haptenami, a także innych reakcji immunologicznych zachodzących za pośrednictwem limfocytów T łącznie z synergistycznym albo antagonistycznym działaniem $INF-\gamma$ oraz $TNF-\alpha$ stymulującym aktywację keratynocytów [2]. Wakahara i wsp. wykazali, że również bazofile mogą być zaangażowane w amplifikację wytwarzania IL-17. Są one zdolne do oddziaływania z limfocytami T $CD4^+$ pamięci, zwiększając odpowiedź komórek Th17, co przyczynia się bezpośrednio do wzrostu ekspresji IL-17 [57].

Mechanizm efektorowy reakcji kontaktowych typu IV nadwrażliwości alergicznej może zostać wzmocniony przez aktywne farmakologicznie mediatory uwolnione podczas degranulacji bazoofilów czy komórek tucznych w wyniku reakcji nadwrażliwości typu I. Składniki układu dopełniacza mogą także uczestniczyć w reakcji amplifikacji tego typu odpowiedzi immunologicznej [25].

Innym podejściem może być zwrócenie uwagi na rolę jaką odgrywają limfocyty T regulatorowe (Treg), które, jak wykazali Baecher-Allan i wsp. stanowią 1-2% ludzkich obwodowych komórek T $CD4^+$, natomiast u gryzoni nawet 6-10% komórek T $CD4^+$ może pełnić funkcję regulatorową [4]. Limfocyty $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ Treg wpływają hamująco na proliferację dziewiczych limfocytów T [36]. Mogą kontrolować różnorodne reakcje immunologiczne zarówno fizjologiczne, jak i patologiczne, np. zapobiegać reakcjom alergicznym czy indukować tolerancję w wypadku przeszczepów narządów [23,44]. Stymulacja TCR w obecności określonego zestawu cytokin powoduje różnicowanie w kierunku limfocytów Treg albo różnych podtypów komórek T pomocniczych, np. Th1, Th2 lub Th17 [36]. Swoiste antygenowo limfocyty Treg działają już na wczesnym etapie odpowiedzi i odpornościowej i całkowicie hamują rozwój oraz różnicowanie komórek efektorowych przez zahamowanie funkcji komórek dendrytycznych. Zjawisko to występuje dzięki wysokiemu poziomowi ekspresji cząsteczek będących negatywnymi kostymulatorami, takich jak CTLA-4 czy cytokin prozapalnych, m.in. IL-10, TGF- β , IL-35 [55]. Wobec tego zmniejszenie udziału komórek Treg w ogólnej puli limfocytów T, zakłócenie równowagi między Treg a komórkami efektorowymi zaburza homeostazę immunologiczną, ponadto może powodować niedostateczną kontrolę i występowanie reakcji nadwrażliwości [36].

Wiadomo iż 1,4-fenylendiamina (PPD) oraz 1,4-toluenodiamina (PTD) w bardzo rzadkich przypadkach wywołują reakcje nadwrażliwości typu I, a zatem indukują odpowiedź zależną od aktywacji limfocytów Th2 [15]. Należy jednak zwrócić uwagę na wyniki badań różniące się od wyżej przedstawionych hipotez. Rothe i wsp. wykazali na modelu mysim, iż mimo występowania wyraźnych objawów takiej odpowiedzi immunologicznej, w postaci opuchlizny ucha po ekspozycji na PPD i PTD, nie następuje znaczące zwiększenie ekspresji cytokin typowych dla odpowiedzi komórek Th2 (IL-4 i IL-10) w stosunku do $INF-\gamma$ wydzielanego podczas odpowiedzi

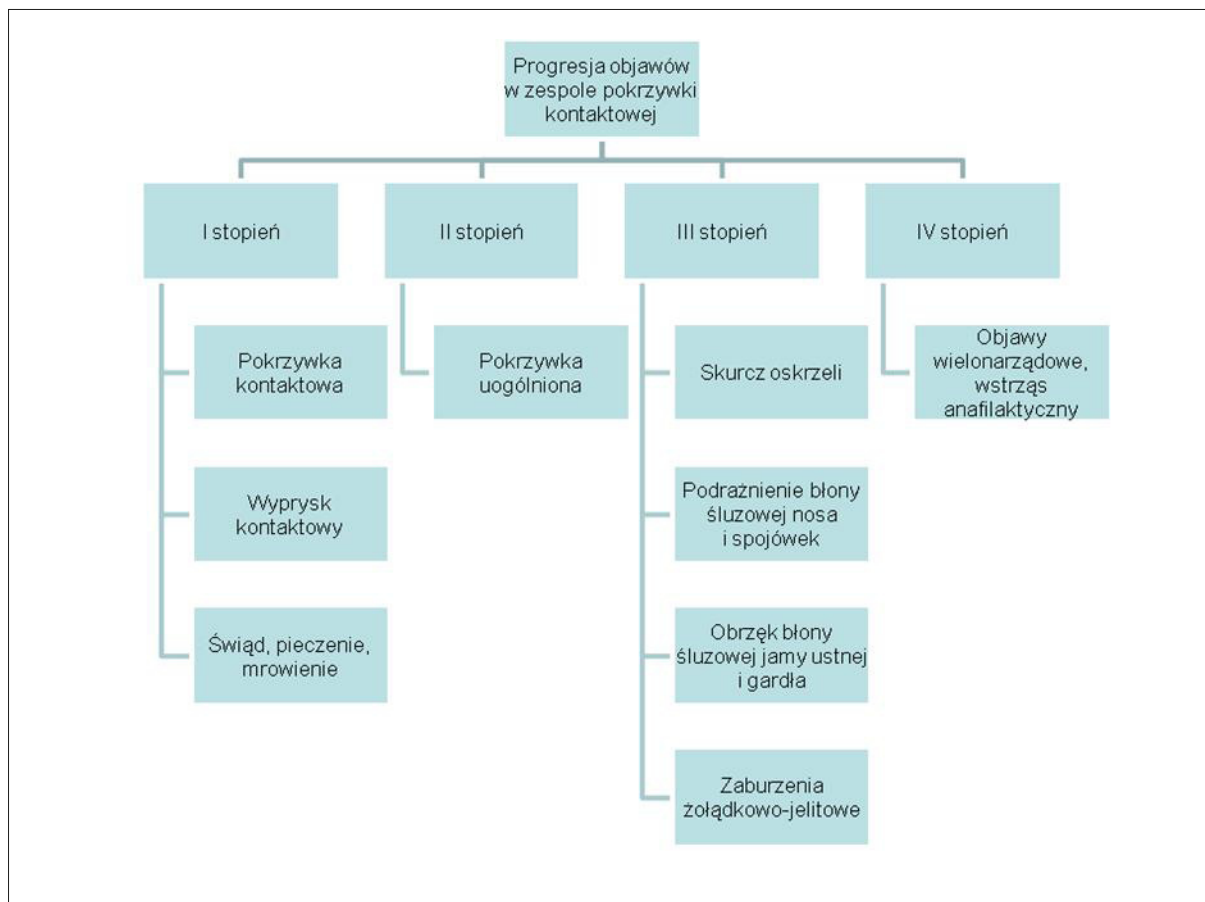
limfocytów Th1. Natomiast po podaniu w jednakowych warunkach, jako antygeny, 2,4-diizocyjanianu (TDI) obserwuje się wzrost stężenia immunoglobulin E w surowicy i znacznie większą ekspresję IL-4 i IL-10 w stosunku do $INF-\gamma$. Wyniki uzyskane przez Rothe i wsp. pozwalają zatem wnioskować, iż ekspozycja na PPD i PTD nie wywołuje reakcji nadwrażliwości typu I, zależnej od Th2. Interesujące wyniki tych badań mogą mieć jednak pewne ograniczenia z powodu różnic w przebiegu reakcji immunologicznych w zwierzęcym modelu eksperymentalnym i modelu klinicznym [43].

ZESPÓŁ POKRZYWKI KONTAKTOWEJ

Maibach i Johnson w 1975 r. po raz pierwszy opisali zespół pokrzywki kontaktowej [30]. Od tego czasu obserwuje się ciągły wzrost zainteresowania klinicystów tą chorobą. Zespół ten jest następstwem różnorodnych reakcji immunologicznych (np. natychmiastowa reakcja IgE-zależna) bądź nieimmunologicznych (np. uwolnienie histaminy przez jej liberatory) przebiegających bezpośrednio, często w ciągu minut, po kontakcie skóry z czynnikiem je wywołującym [18,30]. W odróżnieniu od pokrzywki kontaktowej, w której zmiany ograniczają się do miejsca kontaktu z czynnikiem spustowym, zespół charakteryzuje się szybko, typową dla anafilaksji progresją objawów ogólnoustrojowych, przeważnie zagrożających życiu.

Wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania zmian chorobowych występujących w zespole pokrzywki kontaktowej (ryc. 3). Charakteryzują się odmiennym nasileniem oraz umiejscowieniem. Stopień I i II obejmują wyłącznie reakcje skórne, natomiast w skład dwóch kolejnych wchodzi również objawy towarzyszące reakcjom o dużo cięższym przebiegu, obejmującym wiele narządów, które mogą prowadzić nawet do zgonu pacjenta na skutek wstrząsu anafilaktycznego [18].

Przyczyną zespołu pokrzywki kontaktowej są natychmiastowe reakcje skóry na działanie licznych substancji, najczęściej białkowych o dużej masie cząsteczkowej (pyłki roślin, owoce, warzywa, mąka, mięso, mleko), które nie przekraczają bariery ochronnej tego narządu, ale wywołują zróżnicowane objawy o zmiennym nasileniu oraz umiejscowieniu. Alergeny wywołujące zespół pokrzywki kontaktowej pochodzą ze świata zwierzęcego i roślinnego, wchodzi w skład diety człowieka. Typuje się jady owadów błonkoskrzydłych, sierść i naskórek zwierząt, włoski gąsienic oraz macki meduzy jako alergeny zwierząt, a grupę alergenów roślinnych stanowią pyłki roślin wiatropylnych, balsam peruwiański – składnik wielu kosmetyków oraz cynamon [18]. Wśród pokarmów podkreśla się znaczenie skórki owoców cytrusowych, ziemniaków, asparagusa, cebuli, ryb, jaj oraz wielu innych owoców, jarzyn i przypraw. Dużą grupę substancji wywołujących zespół pokrzywki kontaktowej stanowią również hapteny zawarte w lekach, kosmetykach, środkach chemicznych i wielu przedmiotach znajdujących się w codziennym otoczeniu człowieka [30].



Ryc. 3. Zmiany chorobowe w zespole pokrzywki kontaktowej (według [18] zmodyfikowano)

Liczne badania sugerują, że natychmiastowe reakcje nadwrażliwości na hapteny mogą przebiegać w patomechanizmie zespołu pokrzywki kontaktowej. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że w procesie amplifikacji reakcji w kierunku anafilaksji biorą udział keratynocyty, które uwalniają profil cytokin charakteryzujący limfocyty Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) i limfocyty o fenotypie

Th1/Th2 lub Tc1/Tc2 oraz bazyfile [20]. Innym, brany pod uwagę mechanizmem pozostaje aktywacja bazyfilów przez kompleks haptenu-białko z udziałem IgE albo bezpośrednia nieimmunologiczna aktywacja bazyfilów [37]. Możliwe są również krzyżowe reakcje alergiczne wywołane przez hapteny w odpowiedzi immunologicznej typu I i typu IV [18].

PIŚMIENICTWO

- [1] Adams D.W., Marshall-Battle M.R.: Shoe contact dermatitis: a case report of an acute severe reaction to potassium dichromate. *Foot*, 2012; 22: 141-145
- [2] Albanesi C., Cavani A., Girolomoni G.: IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN- γ and TNF- α . *J. Immunol.*, 1999; 162: 494-502
- [3] Anders A.K., Call M.J., Schulze M.S., Fowler K.D., Schubert D.A., Seth N.P., Sundberg E.J., Wucherpfennig K.W.: HLA-DM captures partially empty HLA-DR molecules for catalyzed removal of peptide. *Nat. Immunol.*, 2011; 12: 54-61
- [4] Baecher-Allan C., Brown J.A., Freeman G.J., Hafler D.A.: CD4+CD25 high regulatory cells in human peripheral blood. *J. Immunol.*, 2001; 167: 1245-1253
- [5] Belton A.L., Chira T.: Fatal anaphylactic reaction to hair dye. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 1997; 18: 290-292
- [6] Bernhagen J., Bacher M., Calandra T., Metz C.N., Doty S.B., Donnelly T., Bucala R.: An essential role for macrophage migration inhibitor factor in the tuberculin delayed-type hypersensitivity reaction. *J. Exp. Med.*, 1996; 183: 277-282
- [7] Boyapati A., Tam M., Tate B., Lee A., Palmer A., Nixon R.: Allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone: exposure from baby wipes causing hand dermatitis. *Australas. J. Dermatol.*, 2013; 54: 264-267
- [8] Carøe C., Andersen K.E., Thyssen J.P., Mortz C.G.: Fluctuations in the prevalence of chromate allergy in Denmark and exposure to chrome-tanned leather. *Contact Dermatitis*, 2010; 63: 340-346
- [9] de Groot A., White I.R., Flyvholm M.A., Lensen G., Coenraads P.J.: Formaldehyde-releasers in cosmetics: relationship to formaldehyde-

de contact allergy. Part 2. Patch test relationship to formaldehyde contact allergy, experimental provocation tests, amount of formaldehyde released, and assessment of risk to consumers allergic to formaldehyde. *Contact Dermatitis*, 2010; 62: 18-31

[10] Denzin L.K., Cresswell P.: HLA-DM induces CLIP dissociation from MHC class II $\alpha\beta$ dimers and facilitates peptide loading. *Cell*, 1995; 82: 155-165

[11] Devergne O., Emilie D., Peuchmaur M., Crevon M.C., D'Agay M.F., Galanaud P.: Production of cytokines in sarcoid lymph nodes: preferential expression of interleukin-1 β and interferon- γ genes. *Hum. Pathol.*, 1992; 23: 317-323

[12] Devergne O., Marfaing-Koka A., Schall T.T., Leger-Ravet M.B., Sadick M., Peuchmaur M., Crevon M.C., Kim T., Galanaud P., Emilie D.: Production of the RANTES chemokine in delayed-type hypersensitivity reactions: involvement of macrophages and endothelial cells. *J. Exp. Med.*, 1994; 179: 1689-1694

[13] Edwards E.K., Edwards E.K.: Contact urticaria and allergic contact dermatitis caused by paraphenylenediamine. *Cutis.*, 1984; 34: 87-88

[14] Fowler J.F.Jr., Perryman J.H., Quinlan B.: Positive patch-test reactions to platinum are rare. *Dermatitis*, 2008; 19: 146-147

[15] Fukunaga T., Kawagoe R., Hozumi H., Kanzaki T.: Contact anaphylaxis due to para-phenylenediamine. *Contact Dermatitis*, 1996; 35: 185-186

[16] Galli S.J.: Pathogenesis and management of anaphylaxis: current status and future challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 115: 571-574

[17] Garcia K.C., Degano M., Pease L.R., Huang M., Peterson P.A., Teyton L., Wilson I.A.: Structural basis of plasticity in T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science*, 1998; 279: 1166-1172

[18] Gimenez-Arnau A., Maurer M., De La Cuadra J., Maibach H.: Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome and protein contact dermatitis - "a never ending story". *Eur. J. Dermatol.*, 2010; 20: 552-562

[19] Goldberg B.J., Herman F.F., Hirata I.: Systemic anaphylaxis due to an oxidation product of p-phenylenediamine in a hair dye. *Ann. Allergy*, 1987; 58: 205-208

[20] Helaskoski E., Suojalehto H., Virtanen H., Airaksinen L., Kuuliala O., Aalto-Korte K., Pesonen M.: Occupational asthma, rhinitis, and contact urticaria caused by oxidative hair dyes in hairdressers. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2014; 112: 46-52

[21] Hennecke J., Wiley D.C.: T cell receptor-MHC interactions up close. *Cell*, 2001; 104: 1-4

[22] Hink E., de Winter J.P.: Hair-dye allergy: a coloured case. *Eur. J. Pediatr.*, 2006; 165: 195-196

[23] Hoffmann P., Ermann J., Edinger M., Fathman C.G., Strober S.: Donor-type CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 389-399

[24] Humphrey D.M., McManus L.M., Satouchi K., Hanahan D.J., Pincard R.N.: Vasoactive properties of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine and analogues. *Lab. Invest.*, 1982; 46: 422-427

[25] Kindt T.J., Goldsby R.A., Osborne B.A., Kuby J.: *Kuby Immunology*. W.H. Freeman, 2007

[26] Kutlu A., Karabacak E., Aydin E., Ozturk S., Taskapan O., Aydin S., Bozkurt B.: Relationship between skin prick and atopic patch test reactivity to aeroallergens and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol. Immunopathol.*, 2013; 41: 369-373

[27] Lambrecht B.N.: Dendritic cells and the regulation of the allergic immune response. *Allergy*, 2005; 60: 271-282

[28] Landsteiner K., Jacobs J.: Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. *J. Exp. Med.*, 1935; 61: 643-656

[29] Liou W., Geuze H.J., Geelen M.J., Slot J.W.: The autophagic and endocytic pathways converge at the nascent autophagic vacuoles. *J. Cell Biol.*, 1997; 136: 61-70

[30] Maibach H.I., Johnson H.L.: Contact urticaria syndrome. Contact urticaria to diethyltoluamide (immediate-type hypersensitivity). *Arch. Dermatol.*, 1975; 111: 726-730

[31] Mavroleon G., Begishvili B., Frew A.J.: Anaphylaxis to hair dye: a case report. *Clin. Exp. Allergy*, 1998; 28: 121-122

[32] Mosser D.M., Edwards J.P.: Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008; 8: 958-969

[33] Münz C.: Antigen processing via autophagy-not only for MHC class II presentation anymore? *Curr. Opin. Immunol.*, 2010; 22: 89-93

[34] Nakanishi K.: Basophils are potent antigen-presenting cells that selectively induce Th2 cells. *Eur. J. Immunol.*, 2010; 40: 1836-1842

[35] Nosbaum A., Dupin C., Nicolas J.F., Bérard F.: Severe immediate hypersensitivity and allergic contact dermatitis caused by hair dyes. *Contact Dermatitis*, 2012; 67: 52-53

[36] Ohkura N., Sakaguchi S.: Regulatory T cells: roles of T cell receptor for their development and function. *Semin. Immunopathol.*, 2010; 32: 95-106

[37] Otsuka A., Nakajima S., Kubo M., Egawa G., Honda T., Kitoh A., Nomura T., Hanakawa S., Sagita Moniaga C., Kim B., Matsuoka S., Watanabe T., Miyachi Y., Kabashima K.: Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens. *Nat. Commun.*, 2013; 4: 1739

[38] Pasche-Koo F., French L., Piletta-Zanin P.A., Hauser C.: Contact urticaria and shock to hair dye. *Allergy*, 1998; 53: 904-905

[39] Peiser M.: Role of Th17 cells in skin inflammation of allergic contact dermatitis. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013; 2013: 261037

[40] Perrigoue J.G., Saenz S.A., Siracusa M.C., Allenspach E.J., Taylor B.C., Giacomini P.R., Nair M.G., Du Y., Zaph C., van Rooijen N., Comeau M.R., Pearce E.J., Laufer T.M., Artis D.: MHC class II-dependent basophil-CD4⁺ T cell interactions promote T_H2 cytokine-dependent immunity. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 697-705

[41] Pos W., Sethi D.K., Wucherpfennig K.W.: Mechanisms of peptide repertoire selection by HLA-DM. *Trends Immunol.*, 2013; 34: 495-501

[42] Pot L.M., Scheitza S.M., Coenraads P.J., Blömeke B.: Penetration and haptentation of p-phenylenediamine. *Contact Dermatitis*, 2013; 68: 193-207

[43] Rothe H., Sarlo K., Scheffler H., Goebel C.: The hair dyes PPD and PTD fail to induce a T_H2 immune response following repeated topical application in BALB/c mice. *J. Immunotoxicol.*, 2011; 8: 46-55

[44] Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J., Yamazaki S., Sakihama T., Itoh M., Kuniyasu Y., Nomura T., Toda M., Takahashi T.: Immunologic tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol. Rev.*, 2001; 182: 18-32

[45] Santoni D., Pedicini M., Castiglione F.: Implementation of a regulatory gene network to simulate the TH1/2 differentiation in an agent-based model of hypersensitivity reactions. *Bioinformatics*, 2008; 24: 1374-1380

[46] Schmid D., Pypaert M., Münz C.: Antigen-loading compartments for major histocompatibility complex class II molecules continuously receive input from autophagosomes. *Immunity*, 2007; 26: 79-92

[47] Schulze M.S., Wucherpfennig K.W.: The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway. *Curr. Opin. Immunol.*, 2012; 24: 105-111

- [48] Sokol C.L., Chu N.Q., Yu S., Nish S.A., Laufer T.M., Medzhitov R.: Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 713-720
- [49] Søsted H., Menné T.: Allergy to 3-nitro-*p*-hydroxyethylaminophenol and 4-amino-3-nitrophenol in a hair dye. *Contact Dermatitis*, 2005; 52: 317-319
- [50] Sreilein J.W.: Antigen-presenting cells in the induction of contact hypersensitivity in mice: evidence that Langerhans cells are sufficient but not required. *J. Invest. Dermatol.*, 1989; 93: 443-448
- [51] Tammannavar P., Pushpalatha C., Jain S., Sowmya S.V.: An unexpected positive hypersensitive reaction to eugenol. *BMJ Case Rep.*, 2013; 2013: bcr2013009464
- [52] Thyssen J.P., Johansen J.D., Jelleesen M.S., Møller P., Sloth J.J., Zachariae C., Menné T.: Consumer leather exposure: an unrecognized cause of cobalt sensitization. *Contact Dermatitis*, 2013; 69: 276-279
- [53] Tsujimura Y., Obata K., Mukai K., Shindou H., Yoshida M., Nishikado H., Kawano Y., Minegishi Y., Shimizu T., Karasuyama H.: Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity*, 2008; 28: 581-589
- [54] Tsuruta D., Sowa J., Tsuruta K., Ishii M., Kobayashi H.: Allergic contact dermatitis caused by gum rosin and wood rosin in Tako-no-Suidashi ointment. *J. Dermatol.*, 2011; 38: 993-995
- [55] Vocanson M., Achachi A., Mutez V., Cluzel-Tailhardat M., Varlet B.L., Rozières A., Fournier P., Nicolas J.F.: Human T cell priming assay: depletion of peripheral blood lymphocytes in CD25(+) cells improves the in vitro detection of weak allergen-specific T cells. *EXS*, 2014; 104: 89-100
- [56] Voehringer D.: Basophils in allergic immune responses. *Curr. Opin. Immunol.*, 2011; 23: 789-793
- [57] Wakahara K., Baba N., Van V.Q., Bégin P., Rubio M., Ferraro P., Panzini B., Wassef R., Lahaie R., Caussignac Y., Tamaz R., Richard C., Soucy G., Delespesse G., Sarfati M.: Human basophils interact with memory T cells to augment Th17 responses. *Blood*, 2012; 120: 4761-4771
- [58] Wong G.A., King C.M.: Immediate-type hypersensitivity and allergic contact dermatitis due to para-phenylenediamine in hair dye. *Contact Dermatitis*, 2003; 48: 166
- [59] Yoshimoto T., Yasuda K., Tanaka H., Nakahira M., Imai Y., Fujimori Y., Nakanishi K.: Basophils contribute to T_H2-IgE responses in vivo via IL-4 production and presentation of peptide-MHC class II complexes to CD4⁺ T cells. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 706-712
- [60] Zoroddu M.A., Peana M., Medici S., Potocki S., Kozłowski H.: Ni(ii) binding to the 429-460 peptide fragment from human Toll like receptor (hTLR4): a crucial role for nickel-induced contact allergy? *Dalton. Trans.*, 2014; 43: 2764-2771

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.