

# Uczulenie na parafenylenodiaminę powikłane alergią na miejscowe glikokortykosteroidy u dziecka z pyłkowicą – opis przypadku

## Contact hypersensitivity to p-phenylenodiamine complicated by allergy to topical steroid treatment in a child with pollinosis – case report

CEZARY CHWAŁA, KRZYSZTOF BUCZYŁKO, ANETA WAGNER

Zakład Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej, Wydział Wojskowo-Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Streszczenie

Parafenylenodiamina jest barwnikiem niekiedy nazywanym „sztuczną henną”. W ostatnich latach obserwuje się wzrost uczulenia na ten alergen. Niepokojącym zjawiskiem jest również fakt coraz częstszego wykrywania uczulenia kontaktowego na miejscowe leki glikokortykosteroidowe. Autorzy opisali przypadek 9-letniego chłopca z pyłkowicą, u którego, dopiero po kilku latach leczenia specjalistycznego i 4 pobytach w szpitalu, wykryto uczulenie na parafenylenodiaminę powikłane nadwrażliwością alergiczną na miejscowe leki glikokortykosteroidowe. Dziecko jest obecnie w trakcie immunoterapii szczepionką alergenową.

**Słowa kluczowe:** parafenylenodiamina, uczulenie, glikokortykosteroidy, pyłkowica, immunoterapia

### Summary

P-phenylenodiamine is a dye called “black henna”. During the last few years the increase of allergy to this allergen is observed. The higher frequency of contact dermatitis diagnosis to corticosteroids topical drugs is also an alarming phenomenon. The authors present the case of a 9-year-old boy with tree pollen allergy diagnosis. Allergy to p-phenylenodiamine complicated by allergy to topical corticosteroids was diagnosed only after a few-years treatment at specialist centers and after 4 hospitalizations. The patient is currently treated by allergen specific immunotherapy.

**Keywords:** P-phenylenodiamine, allergy, corticosteroids, pollinosis, immunotherapy

© *Alergia Astma Immunologia* 2011, 16 (2): 105-107

[www.alergia-astma-immunologia.eu](http://www.alergia-astma-immunologia.eu)

Przyjęto do druku: 24.05.2011

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

dr n. med. Cezary Chwała

Zakład Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Pl. Hallera 1, Łódź

tel./fax: 42 639 33 57

e-mail: [cezary.chwala@umed.lodz.pl](mailto:cezary.chwala@umed.lodz.pl)

Parafenylenodiamina (PPD) jest barwnikiem, niekiedy nazywanym sztuczną henną. Jako alergen wywołuje u osób uczulonych zmiany wypryskowe, najczęściej w mechanizmie późnym, natomiast sporadycznie duszności w mechanizmie natychmiastowym. Występuje w farbach do włosów (główny alergen zawodowy fryzjerów), tkanin i futer [1]. Częstość reakcji dodatnich na PPD w Europie wynosi od 3,5% do 4,2%, jednak w ostatnich latach obserwuje się wzrost uczulenia na ten alergen [2,3]. Dzieje się to za sprawą tzw. wakacyjnych tatuaży, które zaczęły być modne szczególnie wśród młodzieży [2]. Tatuaże takie często wykonywane są przez ulicznych artystów w czasie wyjazdów urlopowych, polskich i zagranicznych. Popularnym barwnikiem używanym w tym przypadku jest naturalna henna otrzymywana z wysuszonych liści rośliny *Lawsonia intermis*, uprawianej w Azji i Afryce. W celu skrócenia czasu barwienia (2-6 godz.) oraz uzyskania ciemniejszego pigmentu do henny dodaje się PPD, pomimo iż stosowanie jej jako środka do tatuaży

trwałych i półtrwałych jest zakazane [4]. Jak wykazały nowoczesne techniki chemiczne (wysokosprawna chromatografia cieczowa – HPLC i absorpcyjna spektrometria atomowa – AAS) próbki henny zawierają PPD w ilości od 0,43% do 15,7%. Wykazano, że już 0,43% PPD może spowodować objawy uczulenia [5]. Istnieje też zgodność poglądów, iż czynnikiem wywołującym reakcję alergiczną nie jest naturalny produkt roślinny, ale dodatek parafenylenodiaminy [6].

Niepokojącym zjawiskiem może być fakt coraz częstszego wykrywania uczulenia kontaktowego na miejscowe leki glikokortykosteroidowe, które są przeciwieństwem leków pierwszego rzutu w leczeniu wyprysku [7]. Ze względu na to, że ponad 90% leków zewnętrznych, stosowanych w leczeniu chorób skóry, to preparaty zawierające glikokortykosteroidy [8], uczulenie na nie stanowi bardzo poważny problem zarówno terapeutyczny, jak i diagnostyczny [9].

## Opis przypadku

Rodzice 9-letniego chłopca zgłosili się do naszego ośrodka z powodu braku poprawy, a wręcz nasilenia zmian skórnych u syna, pomimo leczenia ambulatoryjnego i czterokrotnej hospitalizacji. Na podstawie wywiadu lekarskiego stwierdzono, że od wczesnego wieku niemowlęcego u dziecka występowały łagodne objawy o charakterze wyprysku atopowego. Objawy te, zdaniem rodziców lekko nasilone, występowały okresowo i ustępowały po lekach miejscowych, których nazw nie pamiętali. Ze względu na suchość skóry do kąpielii dziecka dodawano okresowo emolienty. Ponadto w sezonie pylenia drzew wczesnych i brzozy u dziecka występował katar, kichanie oraz łzawienie.

W 7. roku życia u dziecka, w trakcie pobytu na wakacjach, pojawiły się nasilone zmiany wypryskowe na skórze przedramienia. Lokalizacja zmian wypryskowych początkowo odpowiadała miejscu nałożenia kilka dni wcześniej, tzw. "wakacyjnego tatuażu". Następnie pojawiły się zmiany rozsiane – na tułowiu, kończynach górnych, dolnych i twarzy. Po powrocie dziecka z wakacji rodzice kilkakrotnie konsultowali dziecko specjalistycznie, jednak po zastosowanym leczeniu miejscowym nie obserwowano poprawy, wręcz przeciwnie, zmiany się nasilały. Ze względu na brak efektów po typowym leczeniu wyprysku miejscowymi lekami glikokortykosteroidowymi dziecko zostało skierowane do diagnostyki i leczenia szpitalnego. Badania histopatologiczne wykazały zmiany o charakterze wyprysku. Jednak pomimo wykluczenia innych schorzeń i potwierdzenia powyższego rozpoznania, typowe leczenie miejscowe, a nawet doustne glikokortykosteroidowe (Encorton) nie spowodowało poprawy. Zmiany o charakterze wyprysku utrzymywały się w ciągu prawie 2 lat. W związku z brakiem możliwości wykonania diagnostyki alergologicznej w miejscowym oddziale dermatologicznym oraz obciążającym wywiadem osobniczym i rodzinnym (objawy pyłkowicy u matki), rodzice postanowili udać się z dzieckiem do alergologa. Po przeprowadzeniu typowego alergologicznego badania podmiotowego w naszym ośrodku ustalono tok postępowania diagnostycznego. Odstawiono leki doustne i miejscowe, które mogłyby dać fałszywe wyniki i wykonano naskórkowe testy płatkowe (NTP), według aktualnych zaleceń Stanowiska Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [10] oraz Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy (ICDRG) [11] z panelem Europejska Seria Podstawowa, który ujawnił uczulenie na parafenylenodiaminę (+++) oraz Tiksokortol (+), czyli piwalan tiksokortolonu – marker alergii kontaktowej na kortykosteroidy grupy A, jak również na siarczan niklu (+) i chlorek kobaltu (+). W celu weryfikacji ewentualnego uczulenia na pozostałe metale wykonano NTP z pozostałymi metalami, które ujawniły uczulenie na złoto (+), pallad (++) i chlorek żelaza (+).

Po zastosowaniu szeroko rozumianej ścisłej eliminacji PPD, uczulających metali i eliminacji glikokortykosteroidów z grupy A, oraz po wprowadzeniu do leczenia miejscowego glikokortykosteroidu z innej grupy, uzyskano natychmiastową poprawę stanu miejscowego.

Ponadto w trakcie ww. diagnostyki potwierdzono, za pomocą oznaczenia poziomu swoistych immunoglobulin klasy E dla drzew wczesnych i brzozy (3 klasa), wcześniej klinicznie jawną pyłkowicę. Wykorzystując poprawę kliniczną pacjenta, zlecono swoistą immunoterapię alergenową podjęzykową, szczepionką złożoną z drzew wczesnych oraz brzozy. Niestety, długotrwała eliminacja parafenylenodiaminy, m.in. z powodu reakcji krzyżowej (PPD powoduje odczyny krzyżowe z innymi komponentami barwników oksydacyjnych, np. p-toluenodiaminą, p-aminodifenyloaminą, 2,4-diaminoanizolem, o-aminofenolem, 1,4-benzenodiaminą, p-aminoaniliną, z wywoływaczami fotografii czarno-białej, barwnikami odzieżowymi, antyutleniaczami gumy technicznej, N-izopropyllo-N-fenyllo-p-fenylodiaminą, utwardzaczami żywic epoksydowych, sulfonamidami i lekami znieczulającymi miejscowo -kainami) i innych haptenu, okazała się zbyt trudna i nie do końca możliwa [2]. W konsekwencji doprowadziło to do pojawienia się rozsianych zmian skórnych. Matka dziecka, przekonana o uczuleniu syna tylko na glikokortykosteroidy pierwszej grupy, poprosiła lekarza POZ o lek z innej grupy i otrzymała dwupropionian betametazonu (Diprolene) i 17-maślan hydrokortyzonu (Locoid lipocream), a więc leki z innych grup. Niestety, u dziecka zamiast poprawy, zmiany zaostrzały się. W związku z tym rodzice ponownie udali się do specjalisty w naszym ośrodku. Nasilenie zmian skórnych czasowo zgodne było również z rozpoczęciem przyjmowania maksymalnej dawki szczepionki alergenowej. Aby wywołać poprawę kliniczną dziecka, polecono wstrzymać podawanie szczepionki oraz zleconych leków zewnętrznych i zastosowano terapię miejscową lekami, które wcześniej przyniosły poprawę. Po uzyskaniu zadowalającego efektu klinicznego i przerwaniu leczenia miejscowego, ponownie wprowadzono szczepionkę alergenową, która, jak się okazało, nie wywołała zaostrzenia.

Aby nie popełnić błędu leczniczego, wykonano kolejne naskórkowe testy płatkowe, ale tym razem z panelem, w skład którego wchodziły tylko leki glikokortykosteroidowe z różnych grup. Wynik potwierdził uczulenie na Tiksokortol (++)), czyli na piwalan tiksokortolonu. Jednak kolejne dwa testy (17-maślan hydrokortyzonu, 17-walerian betametazonu) dały wynik wątpliwy, rumień bez nacieku, ale tylko na obwodzie.

Ze względu na fakt, że jeden z preparatów glikokortykosteroidowych, który wcześniej mógł zaostrzyć stan miejscowy pacjenta, nie był w panelu testowym preparatów badanych (dwupropionian betametazonu) i nie można go było uzyskać w postaci oryginalnej substancji o odpowiednim stężeniu do testu naskórkowego, wykonano próbę otwartą typu ROAT (repeated open application test) [12]. Pacjent stosował miejscowo podejrzewany preparat glikokortykosteroidowy (Diprolene) w stężeniu użytkowym, systematycznie przez kilka dni, tylko w określonym miejscu przedramienia. Już po dwóch dniach uzyskano dodatni wynik, który potwierdził, że także ten lek glikokortykosteroidowy mógł wywołać zaostrzenie zmian skórnych.

## Omówienie przypadku

Tiksokortol, po odłączeniu się grupy piwalonowej, ma prawie identyczną strukturę chemiczną jak hydrokortyzon. Zjawisko to jest tak powszechne, że należy korzystać z piwalanu tiksokortolonu jako markera nadwrażliwości na hydrokortyzon. Alkoholowy roztwór piwalanu tiksokortolonu penetruje do naskórka dużo lepiej niż alkoholowy roztwór hydrokortyzonu i tym samym daje mniej wyników fałszywie ujemnych. Klasa A glikokortykosteroidów – typ hydrokortyzonu – posiada ester octanowy w pozycji C17 i/lub C21 oraz tioester w pozycji C21. W przypadku piwalanu tiksokortolonu należą tu: kortyzon, octan kortyzonu, hydrokortyzon, octan hydrokortyzonu, octan metylprednizolonu, prednizolon, octan prednizolonu, prednizon, piwalan tiksokortolonu, maślan hydrokortyzonu [12]. Niestety pacjent zarówno w postaci doustnej (Encorton), jak i miejscowej (Hydrocortison, Mecortolon) miał je ordynowane w leczeniu zmian wypryskowych.

Nadwrażliwość na glikokortykosteroidy, ze względu na właściwości przeciwzapalne tych leków, sprawia wiele problemów diagnostycznych. W czasie odczytywania testów naskórkowych leki maskują objawy alergicznego

kontaktowego zapalenia skóry. Często, przy pierwszym odczycie testu, nawet gdy stosowany jest bardzo aktywny glikokortykosteroid, odczyn zapalny widoczny jest tylko na granicy między skórą, objętą testem naskórkowym i nieobjętą, a pod całą powierzchnią testu skóra jest niezmienną (edge effect). Związane jest to zapewne z silnym przeciwzapalnym działaniem leku w miejscu, gdzie jego stężenie jest najwyższe. Dodatkowy problem diagnostyczny stanowi fakt, że glikokortykosteroidy używane do testów są z reguły w niższych stężeniach niż używane w terapii miejscowej, a także nie zawierają poprawiających penetrację substancji, które są stałymi składnikami maści. [12]. Nie można też zapominać o reakcjach krzyżowych pomiędzy glikokortykosteroidami różnych klas, a zwłaszcza między klasami A i D, a w niektórych przypadkach pomiędzy B i D [13]. Opisany przypadek uświadamia nam, jak ważna jest specjalistyczna diagnostyka przyczynowa alergicznych schorzeń skóry. Przy braku odpowiedzi na standardowe leczenie należy rozważyć nakładanie się alergii typu I i typu IV (PPD) z alergią na leki glikokortykosteroidowe z różnych klas, które są stosowane z wyboru, m.in. w objawowym leczeniu zmian o charakterze wyprysku.

## Piśmiennictwo

1. Rudzki E, Rebandel P. Mniej typowe przypadki uczulenia na parafenylenodiaminę. *Przegl Dermatol.* 2006; 93: 691-693.
2. Kieć-Świerczyńska M. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Uczulenie na konserwanty i para grupę. *Alergia* 2010; 1: 39-43.
3. Śpiewak R. Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy. W *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Pod red. Fał A. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 371-388.
4. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B, Świerczyńska-Machura D. Alergia kontaktowa na związki paragraupy europejskiego zestawu standardowego. *Przegl Dermatol.* 2008; 95: 287-292.
5. Kang IK, Lee MH. Quantification of para-phenylenediamine and heavy metals in henna dye. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 26-29.
6. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B, Świerczyńska-Machura D. Alergia to p-phenylenodiamine from a black transferable picture tattoo-hypopigmentation and sensitization to clothing dyes in a little girl. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 174-175.
7. Gómez-de la Fuente E, Rosado A, Gutiérrez-Pascual M, Vicente FJ, López-Estebananz JL. Allergic contact dermatitis and systemic contact dermatitis in a patient with polysensitization to topical corticosteroids. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100(9): 817-820.
8. Tadicherla S, Ross K, Shenfelt PD, Fenske NA. Topical corticosteroids in dermatology. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8(12): 1093-1105.
9. Wattanakrai P, Temnithikul B, Pootongkam S. Pattern of corticosteroid allergy in Thailand. *Dermatitis.* 2010; 21(4): 203-206.
10. Kruszewski J, Kowalski ML. Standardy w alergologii. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2010: 35-37.
11. Lachapelle JM, Maibach HI. *Patch testing and prick testing*. Springer-Verlag, Berlin 2009: 33-39.
12. Tarchalska-Kryńska B, Hamera M. Czy glikokortykosteroidy miejscowe zawsze bezpieczne? Działania niepożądane donosowych i wziewnych glikokortykosteroidów. *Nowa Med Rynolergologia* 2000; 2(98): 19-23.
13. Foti C, Calogiuri G, Cassano N i wsp. Contact allergy to topical corticosteroids: update and review on cross-sensitization. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2009; 3(1): 33-39.