

*FINNS DET ETT SAMBAND MELLAN KONTAKTURTIKARIA
OCH EKSEM?
HUR UTREDES DETTA BÄST?*

ALEXANDRA PAPADOPOULOU

AlexandraPapadopoulou@feelgood.se

Handledare: CECILIA SVEDMAN, Yrkes och Miljödermatologiska
Avdelning, UMAS, Malmö
Projektarbete vid Företagsläkarekursen Väst 2009
Sahlgrenska akademien vid Göteborgs Universitet

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

2. Innehållsförteckning
3. Förord, Sammanfattning
4. Inledning
5. Syfte
6. Undersökt grupp
7. Metod
8. Tabel I
9. Resultat
10. Tabell II
11. Diskussion
12. Referenser

FÖRORD

Projektidé: Magnus Bruze, professor Yrkes och Miljödermatologiska avd UMAS, Malmö.

Jag vill tacka min familj för all tålamod och stöd de har visat de senaste månaderna.

Jag vill också tacka min handledare för sitt engagemang, intresse och hjälp utan begränsning.

Det gjorde detta arbete möjligt!

SAMMANFATTNING

Kontakturtikaria är en typ I reaktion medan kontaktallergiskt eksem är en typ IV reaktion.

Detta gör att det teoretiskt är svårt att förklara det samband mellan kontakturtikaria och eksem som ibland beskrives i kliniken av patienter och läkare.

Frågan blir aktuell tex hos vuxna atopiker med kontakturtikaria som i sitt arbete ständigt kommer i kontakt med allergenet men som inte har slemhinnesymtom eller andra typ I reaktioner pga sitt allergen (jfr bagarsnuva), att ge dessa patienter rekommendationen att på grund av sin kontakturtikaria sluta på sin arbetsplats är svårt.

Syftet med studien var att utveckla en metod för att undersöka om det finns ett samband mellan kontakturtikaria (typ I reaktion) och eksem (typ IV) reaktion.

Vi jämförde patienter med atopi och kontakturtikaria (mot mjöl) med patienter med enbart atopi, dels med epikutantestning dels med användartest, ROAT, med mjöl och placebo (maizena). För att göra studiemodellen mer realistisk då denna patient grupp ofta har ett irritationseksem/skadad hudbarriär pga sin atopi och ev yrkesval, gjordes ROAT inte bara på intakt hud utan också på hud med irritationseksem och hud med låg grad av irritation. Pga den relativt komplicerade försöksmodellen och den korta tid vi haft tillgängligt har vi inte lyckats inkludera så många patienter som vi önskat.

Studien bör därför ses som en pilotstudie där vi lyckades skapa en fungerande försöks modell där vi nu kan börja testa patienter.

INLEDNING

För många vanliga yrken där hudbesvär ofta uppkommer finns ingen vägledning i regelverk eller kungörelser, jfr de yrken som har klara hälsorisker och inkluderas av regelverk tex arbete med härdplaster.

Detta innebär att det ställs stora krav på behandlande läkares kunskap om olika yrkens risker när medicinsk yrkesrådgivning är indicerad (1).

Inom företagshälsovården(FHV) kommer man ofta i kontakt med det vi kallar för *riskyrken*, t.ex. bagare, kallskänka, sjukvårds och hudvårdspersonal, frisör, murare, målare med flera. Kontakten är ofta kopplad till dermatologiska problem som t ex handeksem dels pga lokalt verkande irriterande eller skadliga ämnen (t.ex irritationseksem) dels pga risker att utveckla kontaktallergi eller kontakturtikaria.

Atopi från grekiska *topos* , en plats och *atopos* , utanför platsen.

Definieras som en grupp av sjukdomar; astma, hösnuva och atopisk dermatit, vilka förekommer hos personer där dessa sjukdomar finns i familjen. Atopikern löper ökad risk att utveckla kontakturtikaria.

Atopisk dermatit kan sägas vara en kliande kronisk/kroniskt återkommande sjukdom med inflammatoriska förändringar i huden(3).

Allergi

På 1900 talet kopplades ordet allergen till de grekiska orden: *allon* och *ergon* - reagera på annat sätt. Reaktionen är specifik för ett visst ämne. Immunsystemets primära uppgift är att skydda oss för infektioner. De immunologiska processerna vid allergi kan ses som ett missriktat försvar mot ofarliga ämnen, så kallade: **allergen**.

Det finns olika typer av allergi.

Typ I reaktion, **snabb allergi**.

Den allergiska reaktionen kommer snabbt, inom minuter-ca 3 timmar. De vanligaste manifestationer är allergisk astma, rinokonjunktivit, kontakturtikaria eller tarmbesvär. I svåra fall anafylaxi.

Typ II och Typ III allergi, **cytotoxiska respektive immunkomplex reaktioner**, riktade mot membran/cellyteantigen respektive immunkomplexbildning sker i blodkärl och vävnader.

Typ IV allergi, **fördröjd allergi**. Kallas också kontaktallergi och uppstår genom att allergenet når individen vanligen genom hudkontakt. Ett immunologiskt svar triggas fram.

Man brukar säga att en sensibilisering tar ca 7 dagar. Efter att en sensibilisering skett kommer individen vid exposition för allergenet igen i tillräckligt hög grad att svara med ett kontaktallergiskt eksem, en elicitationsreaktion som tar 24-48 timmar(1).

Det finns flera faktorer som påverkar risken för sensibilisering: skador i huden, miljö, grad av exposition, ämnens sensibiliseringskapacitet och genetiska faktorer.

Vanliga kända ämnen som orsaka kontaktallergier är bl.a nickel och krom. Det är viktigt att komma ihåg att en kontaktallergi innebär i sig ingen sjukdom. Eksem får man bara vid exposition för det man sensibiliserats för i tillräckligt hög grad(1).

Syfte

Att utveckla en lämplig metod som kan visa om det finns ett samband mellan kontakturtikaria (typ I allergi) och eksem (typ IV reaktion).

Studien har bestått i att få en fungerande försöksmodell för att testa patienter. Eftersom den kliniska frågeställningen flera gånger uppstått hos patienter som haft kontaktallergi för mjöl valdes detta som typ I allergen.

Vi önskade jämföra patienter med atopi och kontakturtikaria med patienter med enbart atopi, där bägge skulle undersökas för typ I resp typ IV allergi för mjöl samt majsmjöl, epikutantestas med tanke på eventuella andra allergier samt genomgå en användartest med allergenet, mjöl(vetemjöl) respektive placebo(majsmjöl) som kontroll, det senare för att dels göra studien blind för patienten dels för att få en indikation om ”mjöl” som sådant är irriterande och underhåller eller ger eksem hos patienter med atopi (vg se flödesschema). För att få stöd för om en skadad hudbarriär /eksem av irritationsnatur kan göra att allergenet lättare penetrerar och få betydelse för om en kontakturtikaria ger eller försämrar eksem skapades experimentella eksem/hudirritation på patienterna innan användartesten genomfördes. Detta innebar att användartesten gjordes dels på intakt hud dels på hud med låggradig irritationsreaktion dels på hud med lätt eksemreaktion.

UNDERSÖKT GRUPP

Inklusionskriterier för patienterna var att de reagerat för mjöl med positiv pricktest samt att de ej reagerat med anafylaxi eller kraftiga slemhinnesymptom. Inklusionskriterier för kontroller

var förutom köns- och åldermatchning att dessa skulle vara atopiker(enligt Hanifin Raijka kriterier)(9) samt att de ej skulle ha kontakturtikaria. Gravida kvinnor och barn inkluderades ej.

Varken patienter eller kontroller fick vid studiens början ha eksem på underarmarnas volarsida.

Vi kontaktade initialt fem patienter med kontakturtikaria mot mjöl, två kunde inte av personliga skäl under den försöksperiod som fanns och en patient som tidigare haft en stark reaktion mot mjöl, reagerade nu efter fem år utan exposition för mjöl negativt vid pricktest.

Patienten fick därför utgå. Således kvarstod enbart två patienter (medelålder 30 år) i pilotundersökningen.

Kontrollerna (medelålder 39 år), två män och en kvinna, var initialt köns- och åldermatchade med de patienter som kunde tänka sig att ingå i studien.

METOD

Metoden är i detalj beskriven i tabell I.

Provtagning

Patienterna fick lämna blodprov dels för total IgE (som stöd för atopidiagnosen) samt phadiatop med tanke på mjöl(1).

Vi testade patienterna med pricktest för att verifiera eller utesluta en kontakturtikaria(typ I reaktion) både mot maizena (majsmjöl, placebo) samt mjöl (vetemjöl). Pricktestning skedde med de ämnen som sedan användes i användartesten.

Epikutantest (Finn chambers 12 mm), Lapptestning: Görs vid misstanke om kontaktallergi(typ IV). Misstänkta allergen i lämplig koncentration appliceras på normal hud på ryggen under ocklusion i 48 timmar. Om huden reagerar på platsen för testning med ett allergisk kontakteksem i miniatyr föreligger kontaktallergi.

Här testades individerna med standardserie och mjöl, lätt fuktat i två kamrar, samt placebo(maizena) och spädningsserie med SLS, *sodiumlaurylsulfat*, ett ämne som ger en irritationsreaktion i huden. Människor är olika känsliga för SLS och beroende på koncentration kan man få en eksemreaktion eller bara en rodnad(7).

4 koncentrationer testades (0,25%, 0,5%, 1,5%, 2%). När det gällde avläsning av allergenet (mjöl) lästes detta av en gång redan efter 24 timmar eftersom detta göres vid atopy patch test dvs epikutantestning med födoämnes och luftvägsallergen, en testmetodik att undersöka just typ I allergen som man misstänkt ger typ IV reaktion(6) samt liksom övriga efter dag 3 och dag 7(6).

Användartest, ROAT är en metod att undersöka huruvida ett allergen som varit positiv vid epikutantestning har relevans för eksemuppkomst. Man applicerar på en hudyta på armen allergenet ”som vid daglig normal användning” (vanligen 1 -2 gånger/dag) och avläsning sker av dermatolog en gång per vecka eller tidigare vid besvär. Man kan då se om en eksemreaktion utvecklas eller förvärras. Undersökningen är även bra för att undersöka om en substans möjligen är ett mycket svagt allergen som inte ger utslag vid testningen men som vid användning på samma ställe under lång tid ändå ger kliniska symtom. Undersökningen kan dock ej skilja mellan en eksem reaktion pga irritation och en reaktion pga en kontaktallergi(8).

Vi utförde användartest, ROAT, inte bara på ”hel”, oskadad hud utan också på hud med ett experimentellt eksem, dels låggradig irritation dels lätt eksemreaktion, för att se om den skadade barriären har betydelse. Irritationsreaktionerna genomfördes innan användartesten gjordes och skapades genom applikation av SLS(7). Koncentrationerna valdes med bakgrund för hur patienten reagerat vid epikutantestning. Vi använde den lägsta koncentration SLS som gav rodnad samt den nästföljande koncentrationen, detta för att få en starkare erytem reaktion/lätt eksemreaktion, ett låggradig irritations eksem. På underarmarna kom således 3 fält att markeras, 2X2 cm, där rodnad samt lätt eksem inducerades på 4 fält, 2 på vardera arm, samt två fält enbart skulle ha intakt hud. När det gäller induktion av eksem med SLS på underarmarna genomfördes detta med lite olika teknik pga de resultat vi erhöll under studiens gång.

En person erhöll ekseminduktion med Van der Bend kammare (4 st för varje yta) samt filtrerpapper med SLS i vald koncentration.

De övriga personer testades med filtrerpapper på Duodermplatta förutom den siste patienten då vi valde att applicera gladpack så att detta låg an mellan duodermplåstret och filtrerpappret.

ROAT genomfördes dels med maizena dels med vetemjöl som applicerades randomiserat på vänster resp höger underarm hos patienten. Patient och avläsande läkare visste inte vilken arm som erhöll allergenet vid applikationerna.

Patienterna erhöll 2 puderflaskor, en med maizena och en med mjöl så att testningen blev blind. Patienterna fick också en *fuktare* (innehållande vatten) att fukta huden innan de applicerade substanserna. Detta gjorde de 3 gånger om dagen under 10 min därefter tvättades området av. För att underlätta compliance och säkerställa att man inte missade några symtom fick patienterna också fylla i ett formulär, dels att de applicerat mjölet dels om de hade några subjektiva symtom. Patienterna följdes i max 3 veckor, om något fält var utläkt tidigare avslutades detta.

Dag0	Pricktest med kontakturtikaria allergen samt placebo(avläses av läkare), blodprov, total IgE, Phadiatop Epikutantest med standardserie samt 2 st allergen och placebo. Spädningsserie med SLS, 4 konc.
24h	1a avläsning av mjöl, gjordes av patienten själv om misstänkt positiv reaktion läst av läkare..
48h	Alla lapptester tas av (patienten själv)
72h	1a avläsning av epikutantest av kontakturtikaria allergen, mjöl och maizena , standardserie, SLS reaktionerna avläses (avläses av läkare) Ekseminduktion med de två valda SLS koncentrationerna på båda underarmar, 3 fält markeras, 2x2cm, randomiserat appliceras SLE i två koncentrationer, under ocklusion och på det sista fältet ingenting.
Dag5	Ekseminduktionslapparna, tas av (patienten själv). Patienten fyller i markeringarna, har erhållit 2 st färgpennor för detta ändamål.
Dag7	2a avläsning av standardserie samt allergen (avläses av läkare). ROAT startas, patienten erhåller 2 st färgmarkerade pudrflaskor, en med placebo och en med mjöl. Får även en fuktare-med vatten, att fukta området i rutorna 3 ggr dagligen och därefter pudra över mjöl på en arm resp maizena på andra armen , låta sitta i 10min härefter försiktigt torka av ytan. Pat erhåller formulär att fylla i de ovanstående moment.
2vecka	Kontroll ROAT läkare , fotografering av armar vid behov
3vecka	Kontroll ROAT läkare , fotografering av armar vid behov
4vecka	Kontroll ROAT läkare, fotografering av armar vid behov

Tabell I flödesschema.

RESULTAT

Alla individer testades med blodprov för total IgE och Phadiatop. Patienterna hade förhöjda IgE värden och positiv Phadiatop, kontrollerna var negativa i Phadiatop, en hade förhöjt IgE och ett blodprov saknades.

Pricktestresultat

En patient som tidigare reagerat kraftigt mot mjöl hade sannolikt pga långtids undvikande av allergenet blivit negativ på pricktest och kunde därmed inte ingå. Vad gäller övriga patienter hade en avslutat sitt arbete som innebar mjöl exposition, den andra hade en aktuell

mer eller mindre daglig exponering för mjöl. Bägge var positiva i pricktest för mjöl , negativa för maizena (resultatet stöddes av blodprovet , se tabell 1). Kontrollerna var helt negativa vid pricktest och även negativa i phadiatop.

Resultat av epikutantestning

I epikutantestningen sågs för mjöl och maizena (inkluderar här avläsning även efter 24 timmar) inga positiva reaktioner, detta gällde både kontroller och patienter. Bland kontrollerna reagerade en patient positivt i standardserien för guld, i övrigt förelåg två toxiska reaktioner, dels för guld dels för krom dvs inte positivt.

ROAT

De koncentrationer som valdes för att ge en irritation (svag rodnad) respektive rodnad och viss infiltration (svagt irritations eksem) valdes med bakgrund av hur patienten reagerat på spädningsserien av SLS. Patient GS var den första patient som testades, vi applicerade då SLS på armen i van der Bend kamrar som sattes samman för att nå önskad yta. I van der Bend kammaren fanns filtrerpapper med SLS i vald koncentration. Detta var för patienten inte så bekvämt. Efter litteratur studie(2), valde vi på de tre följande patienterna att lägga filterpapper på Duodermplatta och sedan applicera detta. Vi fick då vi skulle starta ROAT generellt mycket svagare reaktioner, svag rodnad respektive enbart flammighet på alla patienterna. Detta föranledde att vi till nästa testomgång då enbart en patient (BA) testades applicerade gladpack underfiltrerpappret så att detta låg an mellan duodermplåstret och filterpappret. Vi såg hos denna patient vid ROAT start klar och homogen rodnad och på den starkare koncentrationen viss infiltration vilket var vad vi sett även vid ekseminduktion med van der Bend klammare.

Individer (patienter och kontroller)	Phadiatop, total IgE kU/l	Prick Test	Epikutan test	Valda SLS Koncentrationer	ROAT Vecka 1	ROAT Vecka 2	ROAT Vecka 3
Patient BA Man 28 år Atopiker, slemhinnebesvär vid exposition för mjöl Yrke: pizzabagare, aktuell exposition	IgE 53 Vete 1,86	2+, mjöl Neg maizena	Neg	0.25% (A), 0.5% (B)	Vä arm (mjöl) A tveksam reaktion B tveksam Normal hud rodnad, ingen infiltration	Vä arm A läkt B tveksam Normal hud: läkt Hö arm utläkt	Negativ
Patient ML Man 32 år Atopiker Yrke: f.d. pizzabagare	IgE 142 Vete 1,61 Råg 1,74	1 +, mjöl Neg maizena	Neg	0.25% (A), 0.5% (B)	läkt eksemreaktion avslutad	Avslutad	Avslutad
Kontroll PO Man 26 år Atopiker, Yrke; ej riskarbete	IgE 116	Neg	Neg	0,25% (A) 0.5% (B)	läkt eksemreaktion avslutad	Avslutad	Avslutad
Kontroll GS Man 54 år Atopiker, Yrke; ej riskyrke	Blodprov saknas	Neg	Guldnatrium tiosulfat 2% positiv	(A)1% (B) 2%	Vä arm (mjöl) B; tveksam A tveksam Hö arm (maizena) B tveksam A tveksam	Vä arm B tveksam A läkt Hö arm B tveksam A läkt	läkt
Kontroll IL-A Kvinna 39 år Atopiker Yrke: ej riskyrke	IgE 3.48	Neg	Negativ	(A) 0.25% (B) 0. 5%	läkt	Avslutad	Avslutad

Tabell II. Studieresultat. A/B definierar ytan som användes i ROAT dvs antingen eksem eller irritation initialt

DISKUSSION

I denna studie önskade vi bygga upp en fungerande försöksmodell för att studera det eventuella sambandet mellan kontakturtikaria och eksemutveckling hos atopiker med känd kontakturtikaria. Om ett sådant samband föreligger är det av intresse för både patienten och den behandlande läkaren som inte bara skall ge råd om behandling och ställa diagnos utan också ge råd om yrkesval och eventuell exponering i aktuellt yrke och i hemmet.

Dessa patienters yrke tillhör ofta riskyrkena med exponering inte bara för eventuella allergen utan också för olika irritationsfaktorer. Eftersom vi ville ta även detta problem i beaktning i vår försöksmodell blev modellen ganska komplicerad. Detta och det faktum att vi hade ytterst begränsat med tid och att patienter med kontakturtikaria efter lång tids undvikande av sitt allergen tycks kunna uppvisa negativ pricktest (se den patient som uteslöts) har föranlett att vi inte lyckats inkludera så många patienter som vi önskat.

Studien bör därför ses som en pilotstudie för att hitta en fungerande modell för att sedan kunna testa patienter.

Genom att skapa ett experimentellt eksem /irritation (genom applikation av SLS) samt genom att enbart använda atopiker även bland kontrollpatienterna har vi i modellen försökt ”bygga in” två riskkomponenter som dessa patienter ofta har, ett riskyrke med mycket kontakt med vatten och nötningsfenomen och atopiskt eksem vilket i sig innebär en annorlunda hudbarriär och större risk för irritationseksem. Detta gjordes eftersom en påverkad hudbarriär i sig kan öka penetration för allergen och på så sätt få eksem eller förvärra ett redan befintligt eksem. Vi fick i vår studie problem med de plåster som användes för applikation av SLS dvs då eksemet skulle induceras, vi erhöll inte det irritations eksem vi önskade (se resultat) . Genom att modifierade appliceringsmetodiken för ekseminduktion genom att via en plastfilm (gladpack) förhindra att en del av lösningen absorberades av plåstret och därmed inte kom i kontakt med huden tillräckligt länge lyckades vi lösa problemet. Den sista patienten fick också mycket bättre reaktioner på armarna Detta är något vi kommer att ta med oss då vi fullföljer studien eftersom vi tror att detta är del av förklaringen till att vi hade så snabb utläkning i bägge grupperna i ROAT.

Vi menar att vi har lyckats bygga upp en användbar försöksmodell, vi har fått ett intressant resultat på den patient som fick en bra ekseminduktion och fortfarande arbetade såsom pizzabagare (dvs man kan tänka sig att expositionen var ännu högre än de 30 minuterna i verkligheten) patienten hade en något längre utläkningsperiod för den arm som exponerades för mjöl och även en uppflamning på samma sidas handled av eksem. Pga de problem som

diskuterats ovan kan inga slutsatser dras av detta men vi önskar pga lösningar vi utarbetat och resultatet naturligtvis fullfölja studien.

REFERENSER

1. S Fregert, B Björkner, M Bruze, I Dahlquist, B Gruvberger, K Persson, L Trulsson, E Zimerson. Yrkesdermatologi, Studentlitteratur 1990; sid 26-30, 266, 306-316.
2. Hindsén M, Bruze M, The significance of previous Contact Dermatitis for elicitation of Contact Allergy to Nickel, *Acta Derm Venereol* 1998;78:s 367-70
3. J Harper, A Oranje, N Prose, Textbook of Pediatric dermatology, sec edition, Eds Blackwell Publising Atopic Dermatitis; sid 179-210, 227-245, 276-283, Urticaria 689-703.
4. Dermatology second edition, Edited by JL Bologna, JL Jonzzo, RP Rapini Förlag; Mosby Elsevier Urticaria and angioedema sid 261-277 Atopic dermatitis sid 181-197 Allergic Contact Dermatitis 209-223.
5. Dermatology in general medicine seventh edition Edited by K Wolff, L Goldsmith S Katz, B Gilchrest, A Paller D Leffell, Förlag Mc Graw Hill Medical Allergic Contact Dermatitis 135-146; Atopic Dermatitis 146-158; Urticaria and angioedema 330-343.
6. Jesenak M et al. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Acta Medica* 2006; 49: 199-201.
7. Clinical aspects of Irritant Contact Dermatitis, P Frosch s313-347, in Textbook of Contact Dermatitis, Eds RJG Rycroft, T Menné m P.J Frosch J-P. Lepoittevin 3rd edition Springer Verlag.
8. T Menné, JD, Johanssen, P frosch, Allergic Contact Dermatitis in Man-Experiental and Quantitative Aspects, sid 239 -246.
9. Hanifin JM Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 19980;92:44-7