

Nadwrażliwość na nikiel

Nickel hypersensitivity

MILENA WOJCIECHOWSKA, JOANNA KOŁODZIEJCZYK, JACEK GOCKI, ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, SPZOZ im. dr. J. Bizuela

Streszczenie

Nikiel jest pierwiastkiem szeroko rozpowszechnionym w otoczeniu człowieka stąd stanowi częstą przyczynę alergii. Ryzyko uczulenia na nikiel jest wyższe u kobiet, wśród osób z wczesną ekspozycją na ten metal oraz narażeniem zawodowym. Diagnostyka nadwrażliwości na nikiel opiera się wykonaniu naskórkowych testów płatkowych z 5% siarczanem niklu. Znane są trzy mechanizmy, w których nikiel zapoczątkowuje reakcję alergiczną. Mechanizmy te są bardzo zróżnicowane co determinuje zróżnicowanie obrazu klinicznego. Najczęstszym objawem alergii na nikiel jest alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, rzadziej alergiczne zapalenie spojówek, nieżyt nosa, astma oskrzelowa, pokrzywka czy „baboon syndrome”.

Słowa kluczowe: nikiel, alergia kontaktowa, naskórkowe testy płatkowe, reakcja immunologiczna, dieta

Summary

Nickel is a chemical element which is widely common in the man's surroundings. Thus, it is a frequent cause of allergy. The risk of nickel allergy is higher in women and in people exposed to the metal at their early age or due to their working conditions. The diagnosis of hypersensitivity to nickel is based on performing patch test with 5% of nickel sulfate. There are three mechanisms in which nickel triggers an allergic reaction. The mechanisms are vary, which determines the differentiations of the clinic image. The most frequent symptom of nickel allergy is contact allergic dermatitis. Also, it may be conjunctivitis, rhinitis, asthma, urticaria or baboon syndrome.

Key words: nickel, contact allergy, patch test, immune reaction, diet

© *Alergia Astma Immunologia* 2008, 13(3): 136-140

www.alergia-astma-immunologia.eu

Nadesłano: 22.09.2008

Zakwalifikowano do druku: 14.10.2008

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Milena Wojciechowska

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, SPZOZ im. dr. J. Bizuela ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
tel/fax: (52) 365 54 16, e-mail: milena_woj@op.pl

Wykaz skrótów:

NTP – naskórkowe testy płatkowe

Ni-ACD – alergiczne kontaktowe zapalenie skóry

Nikiel jest wszechobecnym metalem śladowym występującym w glebie (3-1000 mg Ni/kg), wodzie, w tym pitnej (2-10 µgNi/dm³), powietrzu atmosferycznym (0,1-3 ngNi/m³) oraz biosferze. W organizmie dorosłego człowieka jest ok. 0,5mg Ni/70kg, co stanowi 7,4 µg/kg [1]. Fizjologiczna rola niklu polega na aktywacji niektórych enzymów (m.in. tyrozynazy, arginazy, deoksyrybonukleazy), zwiększeniu aktywności hormonalnej, stabilizacji struktur kwasów nukleinowych a także udziale w metabolizmie lipidów. Nikiel stanowi nieodzowny składnik enzymów bakteryjnych: hydrogenazy, reduktazy metylowej koenzymu M, dehydrogenazy tlenkowej. Ponadto wchodzi w interakcje z wapniem – jony niklu działają antagonistycznie do jonów wapnia, które aktywizują kalmodulinę rozpoczynając szlak metaboliczny kwasu

arachidonowego [2]. Około 40% ogólnej produkcji niklu wykorzystywane jest do produkcji stali nierdzewnej, która zawiera ok. 0,5-30% tego metalu [3]. Ponadto nikiel znajduje zastosowanie w produkcji stopów stosowanych w pojazdach mechanicznych, urządzeniach technicznych, uzbrojeniu, narzędziach elektrycznych, armaturze domowej, jubilerstwie, spawalnictwie, galwanizacji, w produkcji sprzętu laboratoryjnego, narzędzi chirurgicznych, ceramiki [4]. Nikiel jest również składnikiem lub zanieczyszczeniem białego złota (10-15%), stopów niklowo-srebrnych (10-15%), stopów niklowo-miedziowych (30%) [3].

Nikiel należy do istotnych czynników przyczynowych alergii kontaktowej a częstość uczulenia na ten metal ciągle wzrasta [5]. W 1982 roku alergię na nikiel notowano u ok. 16% badanych, a w latach 90. już u 22% [6]. W latach 1990-1991 odsetek uczulonych na nikiel wynosił 11,1% u kobiet i 2,2% u mężczyzn [7]. Wieloletnie badanie izraelskie wykazało, że alergia na nikiel wystąpiła u 13,9% z 2156 badanych [8]. Obecnie szacuje

się, że odsetek uczulonych na nikiel wynosi ok. 18% w Europie, ok. 19% w Wielkiej Brytanii, ok. 18% w Turcji, 22% w Chinach i ok. 16% w USA [7,9]. Uczulenie na nikiel mogą wywołać guziki džinsów, biżuteria, naczynia kuchenne zwłaszcza sztućce, nożyce, sprzączki pasków, oprawki okularów a także elementy metalowe stosowane w ortopedii, materiały dentystyczne i metalowe części używane w rekonstrukcjach chirurgicznych, telefony komórkowe, laptopy [3,10-12].

Czynniki ryzyka alergii na nikiel

Płeć żeńska

Jednym z najczęstszych źródeł uczulenia na nikiel jest biżuteria stąd częściej dotyczy ono kobiet niż mężczyzn. Różnica ta z biegiem lat wydaje się być większa [6,7]. Według niektórych badaczy na wystąpienie uczulenia na nikiel bardziej narażone są kobiety palące niż niepalące, nie obserwowano zaś tej zależności u mężczyzn [8]. Znane są badania wykazujące, że wahania hormonalne wynikające z cyklu miesięczkowego mogą powodować obniżenie lub nasilenie klinicznej ekspresji alergii kontaktowej. Według tych doniesień faza pęcherzykowa cyklu miesięczkowego wywołuje przejściowe działanie protekcyjne w stosunku do objawów alergii. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że estradiol indukuje hamowanie późnej reakcji nadwrażliwości. Badanie przeprowadzone w 30 osobowej grupie kobiet polegające na wykonaniu naskórkowych testów płatkowych (NTP) z 5% siarczanem niklu w fazie owulacyjnej i lutealnej wykazało znacznie słabszą odpowiedź w fazie owulacji. Autorzy sugerują możliwość powstawania fałszywie dodatnich i/lub fałszywie ujemnych wyników NTP w zależności od fazy cyklu, w której badanie zostało wykonane [13]. Przypuszcza się również, że zaburzenie metabolizmu żelaza u kobiet sprzyja powstaniu alergii na nikiel. Zależność tą potwierdzają badania, w których wykazano, że u kobiet z nadwrażliwością na nikiel występuje mniejsze stężenie hemoglobiny i żelaza w surowicy [1].

Atopia

Związek atopii z występowaniem nadwrażliwości na nikiel budzi kontrowersje. Jedni badacze uznają atopię za czynnik ryzyka wystąpienia alergii na nikiel, inni za czynnik przed nią chroniący. Badania z początku lat 90 ukazują spadek liczby uczuleń na nikiel powiązanych z atopią [6]. W badaniu Rudzkiego odsetek chorych z dodatnim wywiadem atopowym wśród nadwrażliwych na nikiel wynosił 60, co wykazuje, że uczulenie na nikiel częściej występuje u osób obciążonych atopią niż przeciętną populację [10]. Niemniej niektóre doniesienia całkowicie wykluczają tę zależność [5, 14]. Dokładne znaczenie atopii w występowaniu alergii na nikiel nie jest jasne i według niektórych badaczy związane jest z ogólnym wzrostem powszechności występowania atopii w społeczeństwie [6].

Wczesna ekspozycja na nikiel

Alergia na nikiel stosunkowo często występuje u osób młodych [6]. Nikiel uczula dzieci, nawet już 5-letnie [10]. W badaniu duńskim uczulenie na nikiel stwierdzono u 17,1% osób w wieku 17-22 lata oraz 3,9% w wieku 10-14 lat [15]. W badaniu amerykańskim przeprowadzonym wśród dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat alergię na nikiel potwierdzono u 12,9% badanych [16].

Ekspozycja zawodowa

Zawodowa alergia na nikiel nie jest częsta, przy czym zależy ona od wielkości ekspozycji, a nie od czasu jej trwania. Szacuje się, że około 25% ogółu uczuleń na nikiel to alergia zawodowa [3] a zawodowy wyprysk dłoni występuje u 10-27% uczulonych [18]. Alergia kontaktowa na nikiel wśród pracowników przemysłu metalowego występuje z częstością 0,46-3,7% przypadków/1000 osób w ciągu roku [18]. Uczulenie zawodowe najczęściej dotyczy galwanizerów, maszynistów, konserwatorów maszyn, kasjerów a także salowych, sprzątaczek i fryzjerów, u których częsty kontakt z wodą i detergentami obniża próg wrażliwości na nikiel [3,17].

Kliniczna manifestacja alergii na nikiel

Alergia na nikiel najczęściej objawia się jako alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (Ni-ACD). Obserwuje się także wyprysk dłoni wynikający z długotrwałej ekspozycji na nikiel zawarty w detergentach czy niklowanych przedmiotach (np. monetach). Znane są przypadki pęcherzykowego wyprysku dłoni następującego w wyniku spożycia pokarmów zawierających nikiel [19]. Alergia na nikiel może również prowadzić do wystąpienia alergicznego zapalenia spojówek, nieżytu nosa, astmy oskrzelowej, pokrzywki współistniejącej z objawami brzuszными [20]. Rzadkim objawem alergii na nikiel jest „baboon syndrome” klinicznie objawiający się wysypką głównie na powierzchni pośladków oraz w obrębie większych fałdów skórnych. Przyczyny lokalizacji w miejscach zgięciowych nie są dokładnie znane i przypuszcza się, że sprzyja temu miejscowa okluzja i zwiększone pocenie [21].

Metody diagnostyczne alergii na nikiel

Pierwszym etapem diagnostyki jest wywiad i badanie przedmiotowe. Najczęściej stosowaną metodą wykrycia przyczyn wyprysku kontaktowego, w tym również spowodowanego przez metale są naskórkowe testy płatkowe (NTP). W celu wykrycia uczulenia na nikiel używa się 5% siarczanu niklu. Odczytu badania dokonuje się po upływie kolejno 48 i 72 godzin, pozytywna NTP wskazuje na typ IV reakcji alergicznej. Alergeny aplikuje się za pomocą trzech rodzajów komór: okrągłych aluminiowych komór fińskich (*Finn Chambers*), kwadratowych komór IQ (*IQ Chambers*) oraz systemu TRUE Test (*Thin-layer Rapid Use Epicutaneous Test*), w którym alergeny są

zawieszono w hydrofilnym żelu. W badaniach porównawczych wykazano, że testy aplikowane za pomocą komór IQ cechują się wyższą czułością niż TRUE Test [22], natomiast czułość testu TRUE jest nieznacznie lepsza od komór fińskich [23]. Nie mniej biorąc pod uwagę ograniczenia, jakie niosą ze sobą NTP (błędna interpretacja wyników, jakość użytych alergenów, naświetlenie UV etc.) rozważaniom poddaje się inne metody diagnostyki laboratoryjnej. Najnowsze wyniki badań sugerują, że najbardziej czułą metodą detekcji swoistych komórek cechuje się technika ELISpot (*enzyme-linked immunospot*) [24].

Mechanizmy reakcji alergicznej na nikiel

Obecnie znane są trzy mechanizmy, za pomocą których nikiel zapoczątkowuje reakcję immunologiczną [25]:

1. Nikiel wiążąc się z białkami powoduje zmianę ich konformacji przestrzennej, co powoduje rozpoznanie ich przez układ immunologiczny jako struktury obce. Komórki prezentujące antygen przechwytyją, metabolizują i prezentują fragmenty tych białek na kompleksach zgodności tkankowej klasy II (MCH II) w formie zdolnej do rozpoznania przez receptor limfocytów T CD4+.
2. Nikiel wiąże się z białkami wewnątrzkomórkowymi, które poddawane są degradacji w lizosomach, po czym produkty rozkładu zostają przedstawione na kompleksach zgodności tkankowej klasy I (MCH I) w formie umożliwiającej rozpoznanie ich przez receptor limfocytów T CD8+.
3. Nikiel może tworzyć wiązania między kompleksem MHC a receptorem limfocytu na drodze niezależnej od metabolizmu w procesie podobnym do efektu superantygenów.

Rolę komórek prezentujących antygen pełnią komórki dendrytyczne. Po kontakcie z immunogennymi kompleksami niklu z proteinami, migrują one do skóry właściwej i dalej przez naczynia chłonne do lokalnych węzłów chłonnych. Komórki prezentujące antygen przetwarzają alergen oraz przechodzą proces dojrzewania, co objawia się wzmożoną ekspresją białek powierzchniowych, takich jak antygeny zgodności tkankowej MHC i białka kostymulujące, np. CD40, CD80, CD83 i CD86 oraz CCR7. Nikiel ma zdolność jednoczesnego inicjowania kilku ścieżek aktywacji, w szczególności aktywowanej przez mitogeny kinazy proteinowej p38 (MAPK), kinazy regulowanej przez sygnały pozakomórkowe (ERK), c-jun N-końcową kinazę (JNK). Uczestniczą one w ekspresji CD83, CD86, CCR7 [25,26].

Jedną z ostatnio opisanych ścieżek aktywacji jest ścieżka proangiogeniczna mediowana przez HIF 1a (*Hypoxia-Inducible Factor-1 a*). HIF 1a mediuje część z prozapalnej odpowiedzi na nikiel (NF kappa B mediuje większość z tej odpowiedzi) zwłaszcza związanej z IL-6,

która może modyfikować przebieg alergicznego wyprysku kontaktowego [25].

Po dotarciu do węzłów chłonnych, APC prezentuje antygeny komórkom T. Wydaje się, że proces ten jest niewybiórczy, tzn. APC prezentuje antygen każdemu napotkanemu limfocytowi, jednak wysoka liczba komórek T przebywających jednocześnie w węzłach chłonnych oraz szybki i efektywny proces prezentacji antygeny pozwala na skuteczne odnalezienie limfocytów T zaprogramowanych na swoistą reakcję z konkretnym antygenem, o ile takie limfocyty występują w organizmie. Po prezentacji swoistego antygeny, limfocyty T dzielą się intensywnie (ekspansja klonalna) i różnicują w komórki efektorowe, na których powierzchni pojawiają się markery umożliwiające im migrację do miejsca zapalenia. Wydaje się, że migracja komórek efektorowych do danego narządu jest kontrolowana przez obecne na powierzchni komórek antygeny naprowadzające (*homing antigens*) oraz receptory chemokiny. Białka te stanowią swoisty „adres odbiorcy” określający narząd docelowy. Na przykład, limfocyty migrujące do skóry mają na swej powierzchni antygen limfocytów skórnych CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) i receptory chemokiny CXCR3, CCR4 oraz CCR10. Nagromadzenie komórek efektorowych w konkretnym narządzie może determinować obraz kliniczny alergii na nikiel. Dojrzewające komórki efektorowe podlegają ponadto regulacji przez mediatory zapalenia i różnicują się w odrębne subpopulacje limfocytów T [25-27].

Do tej pory podkreślano szczególne znaczenie limfocytów Th1 i ich głównej cytokiny INF- γ w patogenezie alergii kontaktowej na nikiel. Aktualnie podkreśla się również udział cytokin o profilu Th2/Tc2 w patogenezie nadwrażliwości na nikiel. Śpiwak i wsp. w swoim badaniu wykazali najlepszą korelację diagnozy klinicznej i testu płatkowego z poziomem IL-13, zaś poziom IL-2 najlepiej korelował z testem proliferacji limfocytów. Autorzy ci wskazują na znaczącą rolę w alergii na nikiel IL-5 i IL-13, a ich poziom wzrasta zwłaszcza po podaniu koktajlu cytokin IL-7 i IL-4 – sprzyjających przeżyciu i rozwojowi limfocytów Th2 i Tc2 [28]. Czarnobilska i wsp. określali wpływ niklowo-specyficznego wydzielania INF- γ i IL-5 na objawy kliniczne u pacjentów z kontaktową alergią na nikiel. Wyniki ich badań potwierdzają przypuszczenie, że komórki wydzielające IL-5 (np. Th2, Tc2) odgrywają ważniejszą rolę w patogenezie ACD niż uważano dotychczas [29]. Badanie Jensena i wsp. opisuje kilka mechanizmów immunologicznych leżących u podstaw alergicznych reakcji na nikiel spowodowanych doustną ekspozycją na ten metal. Przebadali oni osoby z nadwrażliwością na nikiel oraz grupę kontrolną niewrażliwą na nikiel, które poddano wzrastającym stężeniom niklu oraz placebo. U badanych oznaczano podtypy komórek T (CD3+, CD4+, CD8+ i CD45RO+), ekspresję receptora naprowadzającego (*skin-homing*), skórnego antygeny związanego z limfocytami (CLA) i oznaczono profil cytokinowy (IL-2, IL-4,

IL-5, IL-6, IL-10, INF- γ i TNF) Określony wzór reakcji dawka – odpowiedź na doustną ekspozycję na nikiel był wyraźny u osób z nadwrażliwością na nikiel. U osób z nadwrażliwością na nikiel, u których wystąpiło zapalenie skóry po doustnej ekspozycji na nikiel stwierdzono znaczące spadki we frakcji limfocytów krwi CD3+CD45RO+CLA+ i CD8+CD45RO+CLA+, sugerując migrację komórek pamięci limfocytów T CD8+CLA+ z krwi do tkanek obwodowych. Tylko osoby z nadwrażliwością na nikiel i objawami klinicznymi zareagowały na doustną ekspozycję na nikiel (4mg) wzrostem poziom IL-5 w surowicy, wskazując na aktywację typu 2 limfocytów T we krwi obwodowej. Wnioskując, badanie wskazuje, że u osób wrażliwych na nikiel z SCD występuje profil limfocytów T CD8+CD45RO+CLA+ i limfocytów T z typem 2 profilu cytokinowego [30].

Głównymi cytokinami odpowiedzialnymi za nabywanie tolerancji na antygeny są IL-10 i TGF- β . Cytokiny wydzielane są głównie przez limfocyty T reg (CD4+CD25+) (1). U osób z długotrwałą ekspozycją na nikiel może rozwijać się zjawisko tolerancji immunologicznej na ten pierwiastek. Rustemeyer i wsp. w swoim badaniu wykazali zwiększony poziom IL-10 u osób z ujemnymi wynikami testów płatkowych, u których występował długotrwały kontakt śluzówki z niklem [31]. Podobne obserwacje przedstawił Minang i wsp., którzy wykazali, że nikiel indukuje produkcję IL-10, IL-4, IL-13, INF- γ , a ilość tych cytokin, a zwłaszcza INF- γ korelowała z poziomem IL-10, co wskazuje na ważność tej cytokiny w przeciwdziałaniu reakcji alergicznej mediowanej głównie przez limfocyty Th1 [32].

Piśmiennictwo

1. Karaś Z. Skórny test płatkowy z siarczanem niklu-próba szerszej interpretacji uzyskiwanych wyników. *Pol Merkuriusz Lek.* 2002; 74: 143-146.
2. Seneczko M, Seneczko F, Stepień B. i wsp. Pierwiastki śladowe: chrom, kobalt i nikiel u chorych z łuszczycą pospolitą w różnych stadiach rozwojowych. *Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2004; 2: 53-66.
3. Kieć-Świerczyńska M. Alergia na metale. (w) *Alergia kontaktowa.* Mediton. Łódź. 2005: 15-20.
4. Andrzejczak R. Zatrucia zawodowe – nikiel. (w) *Choroby zawodowe.* Marek K. (red). PZWL, Warszawa 2001: 204-207.
5. Czarnobilska E, Thor P, Kaszuba-Zwońska J i wsp. Odpowiedź jednojądrzastych leukocytów krwi obwodowej na stymulację siarczanem niklu u pacjentów z systemową i kontaktową alergią na nikiel. *Przegl Lek.* 2006; 63:1276-1280.
6. Dawn G, Gupta G, Forsyth A. The trend of nickel allergy from Scottish tertiary referral centre. *Contact Dermatitis.* 2000; 43: 27-30.
7. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T i wsp. The epidemiology of contact allergy in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2007; 57: 287-299.
8. Bajaj AK, Saraswat A, Mukhija G. Patch testing experience with 1000 patients. *Indian J Dermatol Venerol Lepr.* 2007; 73: 313-318.
9. Uter W, Hegewald J, Aberer W i wsp. The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 – First results of the european surveillance system of contact allergies. *Contact Dermatitis.* 2005; 53: 136-145.
10. Rudzki E. Alergeny. *Medycyna praktyczna.* 2003; 3: 138-142.
11. Livideanu C, Giordano-Labadie F, Paul C. Cellular phone addiction and allergic contact dermatitis to nickel. *Contact Dermatitis.* 2007; 57: 130-131.
12. Rudzki E, Rebandel P. Dwa przypadki uczulenia kontaktowego na nikiel: częsty i bardzo rzadki. *Alerg Astma Immun.* 2007, 12: 168-170.
13. Bonamonte D, Foti C, Antelmi AR i wsp. Nickel contact allergy and menstrual cycle. *Contact Dermatitis.* 2005; 52: 309-313.
14. Śpiewak R. Atopia i alergia kontaktowa: Analiza zależności w oparciu o miary obiektywne. *Alerg Astma Immun.* 2005; 10 (supl. 1): 162.
15. Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O i wsp. Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel exposure regulation. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 636-642.
16. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics.* 2000; 105: 3.

Alergia na nikiel a dieta

Przeciętna ludzka dieta dostarcza dostateczną ilość niklu działającego jako czynnik prowokujący u osób z nadwrażliwością na nikiel. Zawartość niklu w diecie jest silnie związana z jego stężeniem w glebie, które zmienia się w zależności od miejsca. Wpływa na to rodzaj gleby, użycie nowoczesnych praktyk rolniczych (syntetyczne nawozy i pestycydy), zanieczyszczenia środowiskowe, odległość ziemi od stopów niklu. Ponadto zawartość niklu w pokarmach różni się w poszczególnych krajach. Tkanki roślinne zawierają więcej niklu niż tkanki zwierzęce stąd dobowa dawka niklu zmienia w zależności od konsumpcji pokarmów roślinnych i zwierzęcych [33]. Przeciętna dobowa dawka spożywanego niklu wynosi ok. 300-600 ug. Tylko 1-10% niklu zawartego w diecie ulega wchłanianiu po spożyciu. Największe stężenie niklu występuje w płucach, wątrobie, nerkach i jelitach.

Do pokarmów o pewnej wysokiej zawartości niklu należą: kakao, soja, mąka owsiana, orzechy, migdały, świeże i suszone warzywa strączkowe. Wysoką zawartością niklu niezależnie od jego zawartości w glebie odznaczają się: pszenica, zboża, żyto, owies, czekolada, proso, herbata. Nierzadko wysokie stężenie niklu stwierdza się w pokarmach poddanych obróbce gdyż zawartość wolnego niklu wzrasta przy użyciu wyrobów ze stali nierdzewnej [33,34]. Całkowita eliminacja niklu z diety jest niemożliwa jednak wyważona selekcja pokarmów ze stosunkowo niską zawartością niklu może spowodować istotną redukcję dobowej dawki niklu w diecie. Potwierdzono korzyść diety o niskiej zawartości niklu na przebieg egzemy wywołanej niklem.

17. Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O i wsp. Risk factors for contact allergy to nickel – results of multifactorial analysis. *Contact Dermatitis*. 2003; 48: 33-38.
18. Suuronen K, Jolanki R, Luukkonen R i wsp. Self-reported skin symptoms in metal workers. *Contact Dermatitis*. 2007; 57: 259-264.
19. Sharma AD. Relationship between nickel allergy and diet. *Indian J Dermatol Venerol Lepr*. 2007; 73: 307-312.
20. Karaś Z. Objawy chorobowe u kobiet z nadwrażliwością na nikiel. *Alerg Astma Immun*. 2005; 10 (supl. 1): 163.
21. Jankowska-Konsur A, Kołodziej K, Szepietowski J i wsp. The baboon syndrome – report of two first cases in Poland. *Contact Dermatitis*. 2005; 52: 289-290
22. Lazarov A, David M, Abraham D i wsp. Comparison of reactivity to allergens using the TRUE Test and IQ chamber system. *Contact Dermatitis*. 2007; 56: 140-145.
23. Śpiewak R. Alergia kontaktowa – diagnostyka i postępowanie. *Alerg Astma Immun*. 2007; 3:109-127.
24. Śpiewak R, Moed H, von Blomberg BM i wsp. Allergic contact dermatitis to nickel: modified in vitro test protocols for better detection of allergen – specific response. *Contact Dermatitis*. 2007; 56: 63-69.
25. Czarnobilska E, Obtulowicz K, Wsołek K i wsp. Mechanizmy alergii na nikiel. *Przegląd Lekarski*. 2007; 64: 502-505.
26. Śpiewak R, Piętowska J. Nikiel – alergen wyjątkowy. Od struktury atomu do regulacji prawnych. *Alergologia i Immunologia*. 2006; 3: 58-62.
27. Czarnobilska E, Obtulowicz K, Wsołek K. Reakcja alergiczna typu IV i jej podtypy. *Przegl Lek*. 2007; 64: 506-508.
28. Akdis M, Schmid-Weber C, Jutel M i wsp. Mechanism of allergen immunotherapy. *Allergy Clin Immunol Int-World Allergy Org*. 2004. 16,65.
29. Czarnobilska E, Jenner B, Kapusta M i wsp. Znaczenie interleukiny 5 oraz interferonu gamma w patomechanizmie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry wywołanego przez nikiel. Streszczenia z Międzynarodowego Sympozjum „Dermatologia Środowiskowa”. (<http://www.dermatozy.pl/archiwum/2007derm/dw26.html>)
30. Jensen Ch, Lisby S, Larsen J. Characterization of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel-sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. *Contact Dermatitis*. 2004; 50: 31-38.
31. Rustemeyer T, von Blomberg B, van Hoogstraten I. Analysis of effector and regulatory immune reactivity to nickel. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 1458.
32. Minang J, Troye-Blomberg M, Lundberg L i wsp. Nickel elicits concomitant and correlated in vitro production of Th1-, Th2-type and regulatory cytokines in contact allergy to nickel. *Scand J Immunol* 2005; 62: 289.
33. Sharma A. Relationship between nickel allergy and diet. *Indian J Dermatol Venerol Lepr* 2007; 73; 5: 307-312.
34. Jensen C, Menne T, Johansen J. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with modified meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 79-86.