

## ALERGIA NA IZOTIAZOLINONY W OSTATNICH LATACH

### ALLERGY TO ISOTHIAZOLINONES IN RECENT YEARS

Marta Kieć-Świerczyńska<sup>1</sup>, Ewa Nowakowska-Świrta<sup>2</sup>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

<sup>1</sup> Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego, Pracownia Dermatologii / Department of Occupational Diseases and Environmental Health, Dermatology Unit

<sup>2</sup> Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego / Department of Occupational Diseases and Environmental Health

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Izotiazolinony to środki konserwujące, które wchodziły w skład kosmetyków, artykułów chemii gospodarczej oraz wielu produktów przemysłowych. Początkowo stosowano mieszaninę metylochloizotiazolinonu i metyloizotiazolinonu (MCI/MI – Kathon CG), a następnie – od początków XXI w. – wyłącznie metyloizotiazolinon (MI). Ze względu na znaczący wzrost liczby kontaktowego zapalenia skóry spowodowanego alergią na ten związek wycofano go z kosmetyków pozostawianych na skórze (*leave-on*) oraz zmniejszono stężenie w kosmetykach zmywalnych (*rinse-off*). Celem pracy była analiza częstości występowania alergii kontaktowej na izotiazolinony u pacjentów Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi, nasilenia wyników testów płatkowych, nadwrażliwości w zależności od stanowisk pracy oraz ocena udziału alergii natychmiastowej w powstawaniu uczulenia. **Materiał i metody:** U 1137 chorych (832 kobiet i 305 mężczyzn) z podejrzeniem kontaktowego zapalenia skóry, diagnozowanych w latach 2014–2018, przeprowadzono serię testów płatkowych, zawierających m.in. metylochloizotiazolinon/metyloizotiazolinon (0,01%) oraz metyloizotiazolinon (0,2%) (Chemotechnique Diagnostics, Szwecja). U 29 chorych uczulonych kontaktowo na izotiazolinony wykonano punktowe testy skórne z metyloizotiazolinonem (0,001%, 0,01%, 0,1%, 1%) (Sigma-Aldrich, Niemcy). **Wyniki:** Wśród 1137 badanych alergię na izotiazolinony potwierdzono u 95 (8,3%) chorych: 71 (8,5%) kobiet i 24 (7,9%) mężczyzn. Uzyskano 150 dodatnich wyników testów płatkowych z izotiazolinonami (13,2%). Liczba dodatnich wyników tylko z metyloizotiazolinonem była wyższa (7,8%) niż z metyloizotiazolinonem pochodzącym z Kathonu CG (5,4%). U osób uczulonych tylko na metyloizotiazolinon silnie dodatnie wyniki testów płatkowych (+++) dotyczyły aż 60,7% badanych. W grupie kobiet przeważały pracownice biurowe (42,3%) i personel medyczny (18,3%), w grupie mężczyzn – zatrudnieni na stanowiskach ślusarzy, tokarzy, mechaników i podobnych (45,8%) oraz pracownicy budowlani (25,0%). Testy punktowe z metyloizotiazolinonem były ujemne, pozytywizowały się po 3–5 godz. **Wnioski:** Izotiazolinony, zwłaszcza metyloizotiazolinon, są istotnymi czynnikami przyczynowymi uczulenia kontaktowego, w tym o pochodzeniu zawodowym. Mają silne właściwości alergizujące, w testach płatkowych dają często bardzo nasilone odczyny zapalne. Zagadnienie udziału alergii natychmiastowej w patogenezie uczulenia na izotiazolinony wymaga dalszych badań. Med. Pr. 2020;71(5):603–611

**Słowa kluczowe:** izotiazolinony, metyloizotiazolinon, alergologia kontaktowa, zatrudnienie, testy płatkowe, testy punktowe

#### ABSTRACT

**Background:** Isothiazolinones are preservatives which are present in cosmetics, household chemicals and many other industrial products. Initially, a mixture of methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone (MCI/MI – Kathon CG) was used, and then, from the beginning of the 21st century, only methylisothiazolinone. Due to a significant increase in the number of contact dermatitis caused by allergy to this compound, it was withdrawn from leave-on cosmetics, and its concentration in rinse-off cosmetics was reduced. The aim of the study was to analyze the incidence of contact allergy to isothiazolinones among patients in the Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, the intensification of patch test results and hypersensitivity depending on the occupation, and to assess the contribution of immediate allergy to the occurrence of that hypersensitivity. **Material and Methods:** In a group of 1137 patients (832 females and 305 males) with suspected contact dermatitis, diagnosed in 2014–2018, patch tests series including methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (0.01%) and methylisothiazolinone (0.2%), produced by Chemotechnique Diagnostics, Sweden, were performed. In a group of 29 individuals with contact allergy to isothiazolinones, prick tests with methylisothiazolinone (0.001%, 0.01%, 0.1%, 1%) (Sigma-Aldrich, Germany) were conducted. **Results:** Of the 1137 subjects, 95 (8.3%) were allergic to isothiazolinones, slightly more often females – 71 (8.5%) than males – 24 (7.9%). In total, 150 positive patch tests with isothiazolinones (13.2%) were obtained. The number of positive results with methylisothiazolinone alone (7.8%) was higher than the number with methylisothiazolinone from Kathon CG (5.4%). Among the subjects sensitized to methylisothiazolinone alone strongly positive patch tests (+++) concerned 60.7%. In the female group, office workers (42.3%) and medical staff (18.3%) predominated, and in the male group – locksmiths, turners, mechanics and similar ones (45.8%), and construction workers (25.0%). Prick tests with methylisothiazolinone were negative, and they became positive after 3–5 h. **Conclusions:** Isothiazolinones, particularly methylisothiazolinone, are significant causal factors of contact allergy, including that of occupational origin. They have strongly allergenic properties, and in patch tests they often give very severe inflammatory reactions. The issue of the role of immediate allergy in the pathogenesis of isothiazolinones sensitization requires further research. Med Pr. 2020;71(5):603–11

**Key words:** isothiazolinones, methylisothiazolinone, contact allergy, occupation, patch tests, prick tests

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Marta Kieć-Świerczyńska, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego, Pracownia Dermatologii, ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: marta.swierczynska@imp.lodz.pl  
Nadesłano: 15 czerwca 2020, zatwierdzono: 7 lipca 2020

## WSTĘP

Konserwanty to związki chemiczne szeroko stosowane w wielu produktach i wyrobach przemysłowych w celu hamowania rozwoju bakterii i grzybów, w tym pleśni. Powinny być nietoksyczne, niedrażniące i nieuczulające. Najczęściej wykorzystywane to estry kwasu paraaminobenzoesowego (parabeny), formaldehyd i donory formaldehydu oraz izotiazolinony.

Izotiazolinony wchodziły w skład kosmetyków, środków czystości, znajdują się również w farbach drukarskich, tonerach, lakierach, klejach, pestycydach, chłodziwach. Stosowane są w produkcji papieru, kontroli jakości mleka, radiografii i do dezynfekcji wody w basenach. Dawniej użytkowano przede wszystkim mieszaniny metylochlooroizotiazolinonu i metyloizotiazolinonu (MCI/MI – Kathon CG), ale z powodu jej działania uczulającego zaczęto stosować tylko metyloizotiazolinon (MI) w większym stężeniu – miał być on lepiej tolerowanym związkiem chemicznym [1–3]. Jak wynika jednak z danych literaturowych, okazało się, że on także jest silnie uczulający. Metyloizotiazolinon powoduje alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, niekiedy również wyprysk powietrzno pochodny [4,5]. Zawodowe przypadki uczulenia na ten związek dotyczą personelu medycznego, malarzy, tokarzy, mechaników, pracowników gastronomii, personelu sprzątającego, fryzjerów i kosmetyczek [6,7].

Celem pracy było określenie częstości alergii kontaktowej na izotiazolinony u pacjentów Instytutu Medycyny Pracy (IMP) im. prof. J. Nofera w Łodzi w latach 2014–2018, ustalenie nasilenia wyników testów płatkowych z tymi związkami, dokonanie analizy częstości uczulenia w zależności od zatrudnienia na różnych stanowiskach pracy, a ponadto ocenienie ewentualnego udziału alergii natychmiastowej w powstawaniu nadwrażliwości.

## MATERIAŁ I METODY

W latach 2014–2018 w IMP zbadano dermatologicznie 1137 chorych (832 kobiety i 305 mężczyzn) z podejrzeniem kontaktowego zapalenia skóry. U wszystkich

wykonano testy płatkowe z podstawowym zestawem alergenów (tabela 1). Zestaw ten obejmował również 2 izotiazolinony: Kathon CG (mieszanina metylochlooroizotiazolinonu i metyloizotiazolinonu) w mniejszym stężeniu (0,01%) oraz sam metyloizotiazolinon w stężeniu wyższym (0,2%). Stosowano testy produkcji Chemotechnique Diagnostics, Szwecja. Badanie wykonano zgodnie z zasadami Europejskiego Towarzystwa Wyprysku Kontaktowego (European Society of Contact Dermatitis). Testy odczytywano po 48 i 96 godz. od aplikacji na skórę pleców [8].

U 29 chorych uczulonych kontaktowo na izotiazolinony wykonano również punktowe testy skórne (PTS) z metyloizotiazolinonem na wolnej od zmian chorobowych skórze przedramienia po stronie zginaczy. Do badań zastosowano roztwory metyloizotiazolinonu (Sigma-Aldrich, Niemcy) rozcieńczone 0,9-procentowym chlorkiem sodu (NaCl) w stężeniach 0,001%, 0,01%, 0,1% i 1% (roztwory samodzielnie sporządzone w Pracowni Diagnostyki Alergologicznej i Chorób Zawodowych Kliniki Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego IMP). Kontrolę dodatnią stanowił roztwór chlorowodoru histaminy o stężeniu 1,7 mg/ml (Allergopharma, Niemcy), kontrolę ujemną – 0,9-procentowy roztwór NaCl, w którym rozcieńczano metyloizotiazolinon. Wyniki testów oceniano po upływie 15 min i przedstawiano w milimetrach. Za wynik dodatni uznawano bąbel o średnicy większej o co najmniej 3 mm powyżej kontroli ujemnej [9]. Biologiczną standaryzację punktowych testów skórnych przeprowadzono w grupie kontrolnej 10 osób z atopią i 10 osób, u których atopię wykluczono w związku z uzyskaniem ujemnych wyników PTS z zestawem pospolitych aeroalergenów.

## WYNIKI

Wśród 1137 badanych w latach 2014–2018 alergia na izotiazolinony dotyczyła 95 (8,3%) chorych, 71 (8,5%) kobiet i 24 (7,9%) mężczyzn. Do 2016 r. częstość alergii wzrastała (11,3%), od 2017 r. notuje się jej spadek (8,5%) (tabela 2). W tabeli 3 przedstawiono wyniki testów płatkowych w badanej grupie. Ogółem uzyskano

**Tabela 1.** Podstawowy zestaw związków chemicznych (haptentów) użytych do badań dermatologicznych pacjentów Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi w latach 2014–2018

**Table 1.** European baseline series (haptens) used for dermatological examinations of patients of the Nofer Institute of Occupational Medicine in Łódź in 2014–2018

Hapten	Stężenie Concentration [%]	Podłoże Vehicle
Dichromian potasu / Potassium dichromate	0.5	wazelina / petrolatum
p-Parafenylenodiamina / p-Phenylenediamine	1.0	wazelina / petrolatum
Mieszanka tiuramów / Thiuram mix	1.0	wazelina / petrolatum
Siarczan neomycyny / Neomycin sulfate	20.0	wazelina / petrolatum
Chlorek kobaltu(II) sześciowodny / Cobalt(II) chloride hexahydrate	1.0	wazelina / petrolatum
Benzokaina / Benzocaine	5.0	wazelina / petrolatum
Siarczan niklu(II) sześciowodny / Nickel(II) sulfate hexahydrate	5.0	wazelina / petrolatum
Kliokwinol / Clioquinol	5.0	wazelina / petrolatum
Kalafonia / Colophonium	20.0	wazelina / petrolatum
Mieszanka parabenów / Paraben mix	16.0	wazelina / petrolatum
N-fenyl-N-izopropyl-4-fenylendiamina / N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylenediamine (IPPD)	0.1	wazelina / petrolatum
Alkohole lanoliny / Lanolin alcohols	30.0	wazelina / petrolatum
Mieszanka merkaptanów / Mercapto mix	2.0	wazelina / petrolatum
Żywica epoksydowa / Epoxy resin	1.0	wazelina / petrolatum
Balsam peruwiański / Peru balsam	25.0	wazelina / petrolatum
Żywica 4-rzędowa-butylofenoloformaldehadowa / 4-tert-Butylphenol formaldehyde resin (PRBP)	1.0	wazelina / petrolatum
2-Merkaptobenzotiazol / 2-Mercaptobenzothiazole	2.0	wazelina / petrolatum
Formaldehyd / Formaldehyde	2.0	woda / water
Mieszanka zapachowa I / Fragrance mix I	8.0	wazelina / petrolatum
Mieszanka seskwiterpenów laktonowych / Sesquiterpene lactone mix	0.1	wazelina / petrolatum
Quaternium 15 / Quaternium 15	1.0	wazelina / petrolatum
Primina / Primin	0.01	wazelina / petrolatum
Metylochloroizotiazolinon/metyloizotiazolinon (Kathon CG) / Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (Kathon CG)	0.01	woda / water
Budezonid / Budesonide	0.01	wazelina / petrolatum
21-piwalan tiksokortolu / Tixocortol-21-pivalate	0.1	wazelina / petrolatum
Olejek terpentyny / Turpentine oil	0.4	wazelina / petrolatum
Timerosal / Thimerosal	0.1	wazelina / petrolatum
1,3-Difenyloguanidyna / 1,3-Diphenylguanidine	1.0	wazelina / petrolatum
Chlorek palladu(II) / Palladium(II) chloride	2.0	wazelina / petrolatum
Metylodibromoglutaronitryl / Methylidibromo Glutaronitrile	0.5	wazelina / petrolatum
Mieszanka zapachowa II / Fragrance mix II	14.0	wazelina / petrolatum
Propolis / Propolis	10.0	wazelina / petrolatum
Majantol / Majanthole	5.0	wazelina / petrolatum
Metyloizotiazolinon / Methylisothiazolinone	0.2	woda / water
Olej drzewa herbacianego / Tea tree oil	5.0	wazelina / petrolatum
Triklosan / Triclosan	2.0	wazelina / petrolatum

**Tabela 2.** Uczulenie na izotiazolinony w latach 2014–2018 stwierdzone w badaniach dermatologicznych pacjentów Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

**Table 2.** Sensitization to isothiazolinones found in the examinations of patients of the Nofer Institute of Occupational Medicine in Łódź in 2014–2018

Lata Years	kobiety females (N = 832)		Badani Participants (N = 1137) mężczyźni males (N = 305)		ogółem total	
	n	z uczuleniem with allergy [n (%)]	n	z uczuleniem with allergy [n (%)]	n	z uczuleniem with allergy [n (%)]
	2014	140	3 (2,1)	42	0 (0,0)	182
2015	163	16 (9,8)	65	5 (7,7)	228	21 (9,2)
2016	161	19 (11,8)	69	7 (10,1)	230	26 (11,3)
2017	200	21 (10,5)	61	4 (6,5)	261	25 (9,6)
2018	168	12 (7,1)	68	8 (11,7)	236	20 (8,5)
Ogółem / Total	832	71 (8,5)	305	24 (7,9)	1137	95 (8,3)

**Tabela 3.** Dodatnie wyniki testów płatkowych u pacjentów Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi badanych w latach 2014–2018

**Table 3.** Positive results of patch tests with isothiazolinones in patients of the Nofer Institute of Occupational Medicine in Łódź in 2014–2018

Konservant Preservative	Badani Participants (N = 1137) [n (%)]		ogółem total
	kobiety females (N = 832)	mężczyźni males (N = 305)	
MI	66 (7,9)	23 (7,5)	89 (7,8)
MCI/MI (Kathon CG)	46 (5,5)	15 (4,9)	61 (5,4)
Ogółem / Total	112 (13,4)	38 (12,5)	150 (13,2)

MCI/MI – metylochlooroizotiazolinon/metyloizotiazolinon (Kathon CG) / methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (Kathon CG), MI – metyloizotiazolinon / methylisothiazolinone.

150 dodatnich wyników testów płatkowych z izotiazolinonami (13,2%). Częstość występowania pozytywnych wyników u kobiet (13,4%) i mężczyzn (12,5%) była podobna. Liczba dodatnich wyników z metyloizotiazolinonem zakładanym jako oddzielny alergen była wyższa (7,8%) niż z metyloizotiazolinonem pochodzącym z Kathonu CG (5,4%).

Analizując rodzaj uczulenia na izotiazolinony w całej grupie (1137 osób), stwierdzono, że tylko na metyloizotiazolinon reagowało 3,0% badanych, na metyloizotiazolinon i mieszaninę (metylochloorotiazolinon/metyloizotiazolinon) – 4,8%, tylko na metylochloorotiazolinon/metyloizotiazolinon – 0,5% (tabela 4). Określono również udział poszczególnych

konservantów w alergii na izotiazolinony u badanych kobiet, mężczyzn i ogółem (tabela 5). Wyraźnie przeważała liczba chorych uczulonych na oba konserwanty (MI i MCI\MI) oraz na izolowany metyloizotiazolinon. Reakcja na Kathon CG dotyczyła tylko 6,3% osób.

Zwraca uwagę wysoka częstość silnie dodatnich (+++) wyników testów płatkowych u osób uczulonych tylko na metyloizotiazolinon (60,7%) – silnie dodatnie wyniki testów tylko z Kathonem CG występowały rzadziej (16,4%) (tabela 6).

W tabeli 7 przedstawiono wyniki analizy zatrudnienia osób uczulonych na badane konserwanty. W grupie kobiet przeważały pracownice biurowe (42,3%) i personel

**Tabela 4.** Częstość uczulenia kontaktowego na poszczególne izotiazolinony w grupie pacjentów Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi badanych w latach 2014–2018

**Table 4.** The frequency of contact allergy to individual isothiazolinones in patients of the Nofer Institute of Occupational Medicine in Łódź in 2014–2018

Konservant Preservative	Badani Participants (N = 1137) [n (%)]		
	kobiety females (N = 832)	mężczyźni males (N = 305)	ogółem total
MI	25 (3,0)	9 (2,9)	34 (3,0)
MI oraz MCI/MI (Kathon CG) / MI and Kathon CG	41 (4,9)	14 (4,6)	55 (4,8)
MCI/MI (Kathon CG)	5 (0,6)	1 (0,3)	6 (0,5)
Ogółem / Total	71 (8,5)	24 (7,8)	95 (8,3)

Skróty jak w tabeli 3 / Abbreviations as in Table 3.

**Tabela 5.** Udział poszczególnych konserwantów w alergii na izotiazolinony u pacjentów Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi badanych w latach 2014–2018

**Table 5.** The frequency of selected preservatives in allergy to isothiazolinones in patients of the Nofer Institute of Occupational Medicine in Łódź in 2014–2018

Konservant Preservative	Badani Participants (N = 95) [n (%)]		
	kobiety females (N = 71)	mężczyźni males (N = 24)	ogółem total
MI	25 (35,2)	9 (37,5)	34 (35,8)
MI oraz MCI/MI (Kathon CG) / MI and Kathon CG	41 (57,7)	14 (58,3)	55 (57,9)
MCI/MI (Kathon CG)	5 (7,1)	1 (4,2)	6 (6,3)

Skróty jak w tabeli 3 / Abbreviations as in Table 3.

**Tabela 6.** Nasilenie dodatnich wyników testów płatkowych z izotiazolinami u pacjentów Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi badanych w latach 2014–2018

**Table 6.** The intensification of positive results of patch tests with isothiazolinones in patients of the Nofer Institute of Occupational Medicine in Łódź in 2014–2018

Wynik Result	Testy płatkowe z konserwantami Patch tests with preservatives [n (%)]		
	MI (N = 89)	MCI/MI (N = 61)	MI + MCI/MI (N = 150)
+++	54 (60,7)	10 (16,4)	64 (42,7)
++	21 (23,6)	30 (49,2)	51 (34,0)
+	14 (15,7)	21 (34,4)	35 (23,3)

Skróty jak w tabeli 3 / Abbreviations as in Table 3.

medyczny (3 lekarki, 9 pielęgniarek, 1 farmaceutka – 18,3%), w grupie mężczyzn były to osoby zatrudnione na stanowiskach: ślusarzy, tokarzy, mechaników i podobnych (45,8%) oraz pracownicy budowlani (25,0%).

U badanych z alergią na izotiazolinony oceniano częstość dodatkowego uczulenia na inne związki chemiczne. Takich osób było 51 (46,3%), w tym 33 kobiety (46,5%) i 11 mężczyzn (45,8%). U kobiet przeważało uczulenie

**Tabela 7.** Zatrudnienie na poszczególnych stanowiskach pracy osób uczulonych na izotiazolinony – pacjentów Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi badanych w latach 2014–2018

**Table 7.** Current employment of persons sensitized to isothiazolinones – patients of the Nofer Institute of Occupational Medicine in Łódź in 2014–2018

Stanowisko Profession	Badani Participants (N = 95) [n (%)]		
	kobiety females (N = 71)	mężczyźni males (N = 24)	ogółem total
Pracownicy biurowi / Office workers	30 (42,3)	2 (8,3)	32 (33,7)
Pracownicy medyczni / Healthcare workers	13 (18,3)	0 (0,0)	13 (13,7)
Ślusarze, tokarze, mechanicy, monterzy, elektromechanicy / Locksmiths, turners, mechanics, repairmen, machinists	1 (1,4)	11 (45,8)	12 (12,6)
Pracownicy budowlani / Construction workers	0 (0)	6 (25,0)	6 (6,3)
Operatorzy procesów chemicznych / Chemical process workers	6 (8,5)	0 (0,0)	6 (6,3)
Szwaczki, tkaczki, krawcy / Seamstresses, weavers, dressmakers	5 (7,1)	0 (0,0)	5 (5,3)
Sprzątacze / Cleaners	4 (5,6)	0 (0,0)	4 (4,2)
Uczniowie / Students	4 (5,6)	0 (0,0)	4 (4,2)
Kasjerzy / Cashiers	3 (4,2)	0 (0,0)	3 (4,2)
Rolnicy, ogrodnicy / Farmers, gardeners	1 (1,4)	1 (4,2)	2 (2,1)
Stolarze / Carpenters	1 (1,4)	1 (4,2)	2 (2,1)
Inne / Others	3 (4,2)	3 (12,5)	6 (6,3)

na nikiel (28 badanych, 39,4%), formaldehyd (N = 12, 16,9%), kobalt (N = 11, 15,5%), środki zapachowe (N = 11, 15,5%), tiomersal (N = 10, 14,1%), pallad (N = 8, 11,3%), parafenylendiaminę (N = 4, 5,6%), chromiany (N = 2, 2,8%), tiuramy (N = 2, 2,8%). Mężczyźni reagowali przede wszystkim na chromiany (5 badanych, 20,8%), formaldehyd (N = 4, 16,7%), środki zapachowe (N = 4, 16,7%), nikiel (N = 3, 12,5%), tiomersal (N = 3, 12,5%), kobalt (N = 2, 8,3%), tiuramy (N = 1, 4,2%), pallad (N = 1, 4,2%). Trzydzieści osiem kobiet (53,5%) i 13 mężczyzn (54,2%) było nadwrażliwych tylko na izotiazolinony.

W grupie 29 pacjentów z alergią kontaktową na metyloizotiazolinon u 16 (55,2%) bezpośrednio po wykonaniu testów punktowych wyniki były ujemne, ale pozytywizowały się we wszystkich rozcieńczeniach MI po 3–5 godz. Nasilenie wyników było największe w miejscach testów o najwyższym stężeniu.

## OMÓWIENIE

Prezentowane wyniki badań wskazują, że izotiazolinony stosowane jako środki konserwujące produktów używanych zarówno w warunkach domowych (kosmetyki, środki czystości), jak i w wielu gałęziach przemysłu

(farby, tonery, lakiery, chłodziwa i płyny do obróbki metali, kleje, pestycydy) są istotnymi czynnikami uczulającymi skórę. Najczęściej są wykorzystywane w postaci mieszaniny metylochlooroizotiazolinonu i metyloizotiazolinonu (Kathon CG) lub tylko metyloizotiazolinonu.

W Szwecji w latach 80. XX w. opisano pierwsze przypadki alergicznego kontaktowego zapalenia skóry wywołanego MCI/MI. W celu oceny sytuacji epidemiologicznej w wielu ośrodkach europejskich wprowadzono Kathon CG do podstawowego zestawu testów płatkowych przeznaczonych do diagnostyki wszystkich kolejnych chorych. Częstość uczuleń, w zależności od kraju, z którego pochodziły badania, była różna i wahała się od 0,8% do 8,3%, ale donoszono, że wraz z upływem czasu liczba uczulonych się zwiększała [10–12].

We wczesnych latach XXI w. zezwolono w Europie na stosowanie samego MI w wyrobach przemysłowych bez limitu zawartości, a w 2005 r. został on dopuszczony jako konserwant kosmetyków w stężeniu do 100 ppm [12] w miejsce dotychczas uczulającej mieszaniny MCI i MI stosowanej w niższym stężeniu (kosmetyki pozostawiane na skórze – 7,5 ppm, i zmywalne – 15 ppm) [12,13]. Od 2009 r. notuje się jednak znaczący wzrost częstości alergii na izolowany MI. Dane o „epidemii alergii” na MI

zaczęły napływać z wielu krajów, częstość jej była oceniana na 2–13% wśród kolejnych pacjentów badanych w ośrodkach dermatologicznych [14–19]. W materiale IMP w Łodzi pochodzącym z lat 2011–2013 uczulenie na MCI/MI stwierdzono u 3,5% badanych, a na MI u 4,7% diagnozowanych pacjentów [20].

W przedstawianych wynikach obecnych badań częstość występowania uczuleń w całym materiale była podobna lub trochę wyższa od stwierdzanej w innych krajach. Uczuleni na przynajmniej jeden z izotiazolinonów stanowili 8,3% badanej grupy. Pacjenci częściej reagowali na oba preparaty (4,8%) niż tylko na 1 (odpowiednio: tylko MI – 3,0%, tylko MCI/MI – 0,5%).

Wprowadzenie ograniczenia stosowania MI w produktach kosmetycznych zmywalnych i wycofanie go z pozostawianych na skórze spowodowało spadek uczuleń. W Hiszpanii po początkowym wzroście uczuleń do 4,5% w 2010 r. i szczycie uczuleń w 2015 r. (18,9%) nastąpił spadek alergii do 3,1% w roku 2019 [13]. W latach 1992–2010 według danych pochodzących z 56 klinik i oddziałów dermatologicznych w Niemczech, Szwajcarii i Austrii (Informationverbund Dermatologischer Kliniken – IVDK) dodatnie reakcje z MCI/MI występowały tylko u 2,3% [21]. Z kolejnej analizy z tego samego ośrodka wynika, że wzrost uczuleń do 7% nastąpił w 2013 r., natomiast spadek do 3,4% – w 2018 r. [17]. Szczyt uczuleń w Polsce przypadał na lata 2015, 2016 i 2017 (odpowiednio: 9,2%, 11,3%, 9,6%) i podobnie jak w badaniach niemieckich zaobserwowano spadek alergii na izotiazolinony w 2018 r. Niemniej częstość nadwrażliwości ogółem stwierdzona w niniejszym materiale jest nadal wyższa: 8,3% wobec obserwowanej w Niemczech – 4,9% [17].

Nadwrażliwość w nieco większym stopniu dotyczyła kobiet niż mężczyzn, co było zbliżone do danych pochodzących z wielu ośrodków dermatologicznych w Niemczech [17]. W badaniach autorek pozytywne reakcje na MI występowały u 7,9% badanych kobiet, na MCI/MI – u 5,5%; w badaniach autorów niemieckich, odpowiednio, 5,2% na MI i 4,9% na MCI/MI. U mężczyzn zaś w badaniach autorek sięgały 7,5% na MI i 4,9% na MCI/MI; w badaniach niemieckich, odpowiednio, 4,4% na MI i 4,0% na MCI/MI.

W niniejszej pracy zwraca uwagę wysoka liczba silnie dodatnich reakcji na izotiazolinony – ogółem (42,7%), szczególnie na sam metyloizotiazolinon – 60,7%. Może to mieć znaczenie rokownicze i wskazywać na cięższy przebieg schorzenia oraz brak tendencji do samoistnego wygaszania nadwrażliwości nawet przy eliminacji alergenu ze środowiska. Według autorów szwedzkich większe nasilenie reakcji na MI przemawia za pierwotnym uczuleniem

na MI z reakcją krzyżową na MCI [22]. Bouschon i wsp. zwracają uwagę na złe rokowanie u pacjentów z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry wywołanym izotiazolinami [23]. U 64% z 139 chorych wystąpiły nawroty, w tym u 18% o ciężkim przebiegu [23].

W wielu badaniach jako główne źródło ekspozycji na izotiazolinony podaje się kosmetyki (kremy nawilżające do twarzy, rąk i ciała, szampony, dezodoranty, mleczka, płyny do demakijażu, środki do pielęgnacji włosów, preparaty do opalania) oraz środki czyszczące stosowane głównie w domu [3]. Szkodliwe działanie wykazywały nie tylko kosmetyki pozostawiane na skórze, ale i spłukiwane. Te ostatnie były odpowiedzialne za 27% nawrotów alergicznego kontaktowego zapalenia skóry [23].

Ze względu na rosnącą liczbę nadwrażliwych osób zalecono usunięcie izotiazolinonów z kosmetyków pozostawianych na skórze [24]. W wielu kosmetykach są one jednak wciąż obecne [2].

Autorzy niemieccy zwracają uwagę na rosnący udział uczuleń związanych z pracą, zwłaszcza u malarzy budowlanych – w ich badaniach ta grupa zawodowa stanowiła 15,4% pacjentów uczulonych na izotiazolinony [17]. Farby malarskie powodowały też rozległe zmiany skórne nawet u osób samodzielnie malujących swoje mieszkania [25]. W grupie 358 brytyjskich chorych z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry 8,1% stanowili pracownicy opieki zdrowotnej, 6,6% – kosmetyczki i manikiurzystki, a 1,5% – fryzjerzy. Ponadto uczulenie stwierdzano u pracowników sprzątających, malarzy, monterów, mechaników i zatrudnionych w gastronomii [6]. W badaniach autorek te wartości procentowe były wyższe. Pracownicy biurowi stanowili 33,7% uczulonych, medycy – 13,7%, zatrudnieni w przemyśle metalurgicznym – 12,6%, pracujący w budownictwie – 6,3%, operatorzy procesów chemicznych – 6,3%, szwaczki i zawody podobne – 5,3%, sprzątacze – 4,2%.

U badanych z alergią na izotiazolinony często obserwuje się uczulenie wieloważne, tzn. towarzyszącą alergię na inne związki chemiczne. Stwierdzono uczulenie na nikiel u 48,7% badanych, na środki zapachowe – u 34,6% [23]. Wyniki badań przeprowadzonych przez autorki potwierdzają te spostrzeżenia. Alergię wieloważną stwierdziły one u 46,3% uczulonych – głównie na nikiel, środki zapachowe, formaldehyd, kobalt, palad, tiomersal i parafenylenodiaminę.

Badano złożone procesy indukcji oraz mechanizmy regulacyjne alergicznego kontaktowego zapalenia skóry wywołanego izotiazolinonami. W procesach tych stwierdzono udział limfocytów Th1 i Th2 oraz wielu prozapalnych cytokin. Sugerowano, że procesy te są

zbliżone do wywołanych przez Ni u osób z alergią na ten metal [4,26,27]. Opisywano zapalenie skóry spowodowane obecnością izotiazolinonów w powietrzu (*airborne contact dermatitis*). Zmiany skórne miały charakter rozsiały o układzie symetrycznym, z zajęciem twarzy, zgięć pachowych i podkolanowych, niekiedy towarzyszyły im objawami ze strony układu oddechowego [5,7,28]. Autorzy francuscy przedstawili przypadek wystąpienia suchego kaszlu i objawów nieżyty nosa u malarza pracującego w narażeniu na izotiazolinony. Wyniki testów płatkowych były silnie dodatnie, testów punktowych – ujemne. Prick test wykonano tylko z jednym stężeniem alergenu (200 ppm). Nie podano również informacji o wyniku testu po kilku godzinach i w następnej dobie [29]. Brak miejscowej reakcji na MI w testach punktowych u pacjentów IMP przemawia zdaniem autorek przeciwko udziałowi alergii natychmiastowej w patogenie uczulenia na metyloizotiazolinon, jakkolwiek zagadnienie to wymaga dalszych badań. Wyniki testów punktowych pozytywnie były dopiero po kilku godzinach, utrzymując się przez co najmniej 48 godz. Obserwacja ta potwierdza rolę IV mechanizmu odczynu immunologicznego w patogenie uczulenia, ale zwraca uwagę na możliwość szybkiego wystąpienia zmian zapalnych skóry po kontakcie z tym związkem chemicznym, szybszego niż po ekspozycji na większość innych alergenów kontaktowych (24–48 godz.).

## WNIOSKI

W patogenie kontaktowego zapalenia skóry pochodzenia zawodowego istotną rolę odgrywa uczulenie na izotiazolinony stosowane jako konserwanty wielu produktów zawodowych i komercyjnych.

Szczególnie praca w opiece zdrowotnej, budownictwie, przemyśle metalowym, na stanowiskach szwaczek, tkaczek i krawcowych oraz osób sprzątających stwarza ryzyko uczulenia na izotiazolinony.

Izotiazolinony mają silne właściwości alergizujące, w testach płatkowych dają często bardzo nasilone odczyny zapalne.

W obrazie alergii przeważa uczulenie na metyloizotiazolinon stosowany jako konserwant izolowany lub wchodzący w skład mieszaniny metylochlooroizotiazolinon/metyloizotiazolinon (Kathon CG). Nadwrażliwość tylko na Kathon CG występuje znacznie rzadziej.

Zagadnienie udziału alergii natychmiastowej w patogenie uczulenia na izotiazolinony wymaga dalszych badań. Aktualnie tylko na podstawie wyników testów punktowych nie można potwierdzić takiego mechanizmu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Nielsen H.: Occupational exposure to isothiazolinones. A study based on a product register. *Contact Dermat.* 1994;31(1):18–21, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb01898.x>
2. Sukakul T., Kanchanapenkul D., Bunyavaree M., Limphoka P., Titinun Kumpangsin T., Boonchai W.: Methylchloroisothiazolinone and/or methylisothiazolinone in cosmetic products – A market survey. *Contact Dermat.* 2019; 80(2):110–113, <https://doi.org/10.1111/cod.13151>
3. Aerts O., Meert H., Goossens A., Janssens S., Lambert J., Apers S.: Methylisothiazolinone in selected consumer products in Belgium: Adding fuel to the fire? *Contact Dermat.* 2015;73(3):142–149, <https://doi.org/10.1111/cod.12449>
4. Vauhkala A.-R., Pesonen M., Suomela O., Kuuliala O., Suuronen K., Aalto-Korte K.: Occupational contact allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermat.* 2015;73(3): 150–156, <https://doi.org/10.1111/cod.12413>
5. Martinez-Mera C., González M.A., Hospital M., Turrión-Merino L.: Isothiazolinones in paint as cause of airborne contact dermatitis in a patient with psoriasis receiving anti-interleukin-17 therapy. *Contact Dermat.* 2019;80(5):328–329, <https://doi.org/10.1111/cod.13203>
6. Urwin R., Warburton K., Carder M., Turner S., Agius R., Wilkinson S.M.: Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: An Occupational perspective. *Contact Dermat.* 2015;72(6):381–386, <https://doi.org/10.1111/cod.12379>
7. Todberg T., Opstrup M.S., Johansen J.D., Hald M.: Occupational facial contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in a stainless steel aerosol spray. *Contact Dermat.* 2017;77(3):173–174, <https://doi.org/10.1111/cod.12773>
8. Johansen J.D., Aalto-Korte K., Agner T., Andersen K.E., Bircher A., Bruze M. i wsp.: European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing-recommendation on best practice. *Contact Dermat.* 2015;73(4): 195–221, <https://doi.org/10.1111/cod.12432>
9. Van Kampen V., de Blay F., Folletti I., Kobierski P., Moscato G., Olivieri M. i wsp.: EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy* 2013;68(5):580–584, <https://doi.org/10.1111/all.12120>
10. Hjorth N., Roed-Petersen J.: Patch test sensitivity to Kathon CG®. *Contact Dermat.* 1986;14(3):155–151, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01195.x>
11. Tosti A.: Prevalence and sources of Kathon CG sensitization in Italy. *Contact Dermat.* 1988;18(3):173–174, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1988.tb04509.x>



12. Chomiczewska-Skóra D., Kręcis B., Kieć-Świerczyńska M.: Izotiazolinony jako przyczyna epidemii alergii kontaktowej XX i XXI wieku. *Med. Pr.* 2014;65(4):543–554, <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00002>
13. Magdaleno-Tapia J., Valenzuela-Onate C., Ortiz-Salvador J.M., Garcia-Legaz-Martinez M., Martinez-Domech A., Alonso-Caprio M. i wsp.: Contact Allergy to isothiazolinone epidemic: Current situation. *Contact Dermat.* 2020;82(2):83–86, <https://doi.org/10.1111/cod.13396>
14. Geier J., Lessmann H., Schnuch A., Uter W.: Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermat.* 2012;67(6):334–341, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02157.x>
15. Herman A., Aerts O., de Montjoye L., Tromme I., Goossens A., Baek M.: Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019;33(2):267–276, <https://doi.org/10.1111/jdv.15267>
16. Zirwas M.J., Hamann D., Warshaw E.M., Maibach H.I., Taylor J.S., Sasseville D. i wsp.: Epidemic of isothiazolinone allergy in North America: prevalence data from the north American contact dermatitis group, 2013-2014. *Dematitis* 2017;28(3):204–209, <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000288>
17. Schnuch A., Schubert S., Lessmann H., Geier J.: The methylisothiazolinone epidemic goes along with changing patients' characteristics – After cosmetics, industrial applications are the focus. *Contact Dermat.* 2020;82(2):87–93, <https://doi.org/10.1111/cod.13414>
18. Lubojević Hadzavdić S., Uter W., Illijanić Samosćanec M., Johansen J.D.: Methylisothiazolinone contact allergy in Croatia: epidemiology and course of disease following patch testing. *Contact Dermat.* 2018;79(5):162–167, <https://doi.org/10.1111/cod.13028>
19. Salman A.: Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A retrospective cohort study from tertiary dermatology clinic in Turkey. *Contact Dermat.* 2019;80(4):193–194, <https://doi.org/10.1111/cod.13175>
20. Kręcis B., Chomiczewska-Skóra D., Kieć-Świerczyńska M.: Konserwanty jako istotne czynniki etiologiczne alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. *Med. Pr.* 2015;66(3):327–332, <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00176>
21. Uter W., Gefeller O., Geier J., Schnuch A.: Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone contact sensitization: Diverging trends in subgroups of IVDK patients in a period of 19 years. *Contact Dermat.* 2012;67(3):125–129, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02075.x>
22. Isaksson M., Gruvberger B., Bruze M.: Patch testing with serial dilutions of various isothiazolinones in patients hypersensitive to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. *Contact Dermat.* 2014;70(5):270–275, <https://doi.org/10.1111/cod.12184>
23. Bouschon P., Waton J., Pereira B., Schmutz J.-L., Le Bouëdec M.-C.F., D'Incan M.: Methylisothiazolinone allergic contact dermatitis: Assessment of relapses in 139 patients after avoidance advice. *Contact Dermat.* 2019;80(5):304–310, <https://doi.org/10.1111/cod.13221>
24. Commission Regulation (EU) 2016/1198 of 22 July 2016 amending Annex to regulation (EU) No. 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products (Text with EEA relevance). *Off. J. L32016R1198*, 2016 [Internet]. Commission [cytowany 10 maja 2020]. Adres: <https://data.europa.eu/eli/2016/1198/oj/eng>
25. Amsler E., Aerts O., Raison-Peyron N., Debons M., Millpied B., Giordano-Labadie F. i wsp.: Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases. *Contact Dermat.* 2017;77(3):163–170, <https://doi.org/10.1111/cod.12795>
26. Masjedi K., Ahlborg N., Gruvberger B., Bruze M., Karbelg A.-T.: Methylisothiazolinones elicit increased production of both T helper (Th)1 – and Th2-like cytokines by peripheral blood mononuclear cells from contact allergic individuals. *Br. J. Dermatol.* 2003;149(6):1172–1182, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2003.05750.x>
27. Goes H.F.D.O., Virgens A.R., de Carvalho G.C., Pirotton A.J., Calvielli Castelo Branco A.C., da Silva Oliveira L.M. i wsp.: Proinflammatory and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Exp. Dermatol.* 2020;29:490–498, <https://doi.org/10.1111/exd.14086>
28. Alwan W., White I.R., Banerjee P.: Presumed airborne contact allergy to methylisothiazolinone causing severe facial dermatitis and respiratory difficulty. *Contact Dermat.* 2014;70(5):320–321, <https://doi.org/10.1111/cod.12219>
29. Herry J., Esquirol Y., Giordano-Labadie F.: An intriguing occupational atypical dermatitis with respiratory symptoms. *Contact Dermat.* 2016;75(5):263–332, <https://doi.org/10.1111/cod.12569>