

DERMATITELE PROFESIONALE DE TIP IRRITATIV: IMPLICAREA PH-ULUI CUTANAT

IRRITANT OCCUPATIONAL DERMATITIS: HIGHLIGHTING THE ROLE OF THE SKIN'S PH

ALEXANDRA-MARIA RAȘCU*, MARINA RUXANDRA OȚELEA**,
AGRIPINA RAȘCU***, CĂLIN GIURCĂNEANU*

Rezumat

Dermatitele de contact profesionale au o evoluție cronică, din cauza imposibilității diagnosticului precoce, cât și prin absența unui tratament curativ.

Identificarea pH-ului cutanat prezintă multiple aplicații practice, atât ca metodă de screening, cât și ca metodă de prevenție, existând multiple dovezi care atestă că un pH cutanat situat în limite normale este implicat în protecția tegumentului față de agresiunea externă. De aceea, modificări ale pH-ului cutanat vor conduce la alterarea barierei cutanate. Conștientizarea riscului în mediul de lucru și prin aplicarea unor măsuri de protecție (creme protectoare, echipament de lucru) va determina scăderea incidenței dermatitei de contact.

Cuvinte cheie: dermatita iritativă, dermatite profesionale, pH cutanat.

Summary

Occupational contact dermatitises have a chronic evolution, due to absence of an early diagnosis and curative treatment.

Identifying the skin's pH has many practical applications in screening methods, but also in the prevention area, being demonstrated that a normal ranged pH is involved in protecting the skin from external aggression. Therefore, changes in skin's pH level will lead to an altered skin barrier. In this sense, the risk awareness at workplace along with protective measures (protective creams, work protective equipment) will reduce the incidence of irritant contact dermatitis.

Key words: irritant dermatitis, occupational dermatitises, skin's pH.

Intrat în redacție: 22.01.2018

Acceptat: 26.02.2018

Received: 22.01.2018

Accepted: 26.02.2018

* Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, Clinica Dermato-oncologie și Alergologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias, București.

University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" Bucharest, Dermatology Department, "Elias" Emergency University Hospital, Bucharest.

** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, Departamentul de Fiziopatologie II.

University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" Bucharest, Department of Pathophysiology II.

*** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, Catedra de Medicina Muncii, Spitalul Clinic Colentina.

University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" Bucharest, Occupational Medicine Department, Colentina Clinical Hospital, Bucharest.

Introducere

Descrise pentru prima oară în 1895 de către Josef Jadassohn la subiecții expuși la mercur, dermatitele de contact (DC) reprezintă 4-7% din totalul cazurilor care se adresează medicului dermatolog, ocupă primul loc în categoria dermatozelor profesionale și reprezintă >50% dintre bolile ocupaționale. [1, 2]

Discuții

Apariția lor este rezultatul reacției inflamatorii cutanate, secundară acțiunii unor factori fizici, chimici sau biologici, reacție generată de activarea celulelor din structura pielii (keratinocite, celule Langerhans, fibroblaști, mastocite, macrofage, celule endoteliale) sau a celulelor care migrează la locul leziunii (leucocite) care secretă factori proinflamatori (citokine, chemokine). [3] Din cauza inexistenței unor metode fiabile pentru diagnostic precoce și absenței unui tratament curativ, DC au evoluție cronică.

În funcție de mecanismul de producere (alergic, imediat sau întârziat sau non-alergic), de etiologie, aspectele clinice, histologice și moleculare, se detașează trei tipuri: dermatita de contact iritativă, dermatita de contact alergică și urticaria de contact. [4]

Cele mai frecvente forme sunt dermatitele iritative care reprezintă 80% din totalul dermatitelor de contact, în marea lor majoritate fiind dermatite profesionale. Substanțele din mediul profesional implicate ca factor etiologic sunt numeroase și foarte diferite în funcție de locul de muncă, dar mecanismul patogenetic comun este activarea răspunsului inflamator înăscut, cu hiperproducție de citokine, chemokine și infiltrat celular polimorf. Reacția inflamatorie apare după ce au fost depășite funcțiile de barieră ale pielii față de acțiunea factorilor fizici, chimici și biologici din mediu. [5]

Prin urmare, în evoluția procesului fiziopatologic al dermatitei iritative, se disting 3 etape principale: alterarea barierei cutanate, activarea răspunsului inflamator înăscut și constituirea infiltratului inflamator.

Prima etapă a procesului fiziopatologic „alterarea barierei cutanate” presupune modificarea unuia sau mai multor componente din stratul cornos.

Introduction

In 1895 Josef Jadassohn described for the first time the contact dermatitis in subjects exposed to mercury. The contact dermatitises (CD) represent 4-7% of the total cases that require dermatologist's attention, represent > 50 % of the overall occupational diseases and represent the forms most commonly seen in terms of occupational dermatitises. [1, 2]

Discussions

Contact dermatitis develops after a cutaneous inflammatory reaction produced by the cutaneous cells (keratinocytes, Langerhans cells, fibroblasts, mastocytes, macrophages, endothelial cells) or leucocytes that adhere to tissue injury and secrete proinflammatory mediators such as cytokines and chemokines. The cutaneous inflammatory reaction is triggered by physical, chemical or biological factors. [3]

Contact dermatitises have a chronic evolution, due to the absence of a curative medical treatment and an early diagnosis.

Based on the underlying mechanism (allergic, immediate reaction, late reaction or non-allergic), etiology and clinical, histologic and molecular aspects, there are three types of contact dermatitises: irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis and contact urticarial. [4]

Irritant contact dermatitises represent 80% of contact dermatitises and they are mostly occupational dermatitises. Despite there are many different occupational triggers depending on the different workplaces that are known to be an etiological factor, the irritant contact dermatitises share the same pathogenic mechanism, characterized by the activation of the inflammatory innate immune response with hyperproduction of cytokines, chemokines and cellular polymorph infiltrate. The inflammatory reaction appears after physical, chemical and biological environmental factors that had altered the skin barrier. [5]

Therefore, three main phases are identified in the evolution of the irritant contact dermatitis physiopathologic process: the alteration of the skin barrier, the innate immune system activation and the formation of the inflammatory infiltrate at the affected site.

Bariera mecanică a pielii este alcătuită din corneocite, celule bogate în proteine și un "adeziv intercorneocitar" alcătuit din lipide cu dispoziție bilamelară iar procesele fiziopatologice pot interesa alterarea proteinelor care participă la realizarea barierei (keratină, involucrină, filagrină, loricrină), solubilizarea lipidelor și dezorganizarea stratului lipidic alcătuit din ceramide (sfingozine), colesterol, acizi grași (care asigură retenția de apă și electroliți), conducând la creșterea permeabilității cutanate și a pierderii transepidermice de apă (TEWL=transepidermal water loss). [6]

A doua etapă a procesului este reprezentată de activarea keratinocitelor care sintetizează IL1 α și IL1 β , IL8, TNF α , GM-CSF și chemokine. Producția și secreția mediatorilor pro-inflamatori în mediul extracelular conduc la cea de-a treia etapă: infiltrarea celulară propriu zisă prin migrarea celulelor Langerhans și a celulelor dendritice locale în epiderm, și atragerea de celule din circulația sistemică (macrofage, neutrofile, limfocite și mastocite) care vor amplifica cascada inflamatorie. [6]

Studiile recente au arătat că incidența cea mai mare a dermatitelor iritative profesionale nu este determinată doar de expunerea directă la substanțe iritante ci ele se regăsesc acolo unde tegumentul este supus agresiunii sau traumatismelor repetate sau este expus mediului umed în condiții de ocluzie tegumentară, deoarece ocluzia tegumentară determină hiperhidratarea tegumentului și pierdere transepidermică de apă. [7]

De exemplu, traumatismele secundare gesturilor profesionale repetitive efectuate cu o anumită forță de presiune pe planuri dure, produc leziuni prin fricțiuni sau abraziune; microtraumatismele produse de manipularea fibrelor de sticlă distrug de asemenea, în mod mecanic stratul cornos, generând escoriații iar prin iritarea filetelor nervoase, declanșează pruritul.

Având în vedere importanța factorilor fizici asociați activității profesionale în distrucția barierei cutanate și în inițierea proceselor patologice ce duc la apariția dermatitelor de contact, articolul de față va prezenta rolul pH-ului în apariția dermatitelor iritative ocupaționale.

Vom aduce în continuare argumente fiziopatologice privind influența variațiilor de pH, ca factor declanșator sau adjuvant al procesului

The alteration of the skin barrier, **first phase** of the physiopathologic process, involves changes in one or multiple components of the stratum corneum.

The mechanical skin barrier is made of corneocytes, protein rich cells and an "intercorneocyte adhesion" layer consisting of lipids with a bilamellar disposition. The physiopathological processes can produce the dysfunction of the proteins of the skin barrier (keratin, involucrin, filaggrin and loricrin), lipid solubilization and the disruption of the lipid layer consisting of ceramides (sphingosine), cholesterol, fatty acids (ensure water retention and electrolytes) leading therefore to the increase of the skin permeability and subsequently the transepidermal water loss (TEWL = transepidermal water loss). [6]

The **second phase** of the process is represented by keratinocytes activation which synthesizes IL1 α and IL1 β , IL8, TNF α , GM-CSF and chemokines. The production and secretion of the proinflammatory mediators in the extracellular matrix will lead to the third phase of the process: the "actual cell infiltration" due to the migration of the Langerhans and local dendritic cells in the epidermis, and the recruitment of the systemic inflammatory cells (macrophages, neutrophils, lymphocytes and mastocytes) at the affected site that will amplify the inflammatory cascade. [6]

Recent studies have shown that the highest incidence of irritant occupational dermatitis is not only determined by direct exposure to irritants, but can also be determined by cases where the skin is constantly traumatized or the skin is exposed to wet environment under skin occlusion conditions, producing tegumentary hyper-hydration and transepidermal water loss. [7]

For example, traumas secondary to repetitive professional gestures performed with a certain force on hard surfaces cause friction or abrasion injuries; microtraumas due to glass fibers handling, mechanically destroy the stratum corneum, producing excoriation and leading to pruritus due to nerve fibers irritation.

Taking in consideration the importance of the physical factors that are associated with the workplace in the alteration of the skin barrier and the initiation of the pathological processes leading to contact dermatitis, this article will

inflamator pentru a susține că acțiunea de corecție a acestui factor, deseori ignorată, este utilă în prevenirea sau ameliorarea evoluției unor cazuri de dermatită iritativă profesională.

La suprafața pielii, pH-ul este neutru la naștere și devine acid în cursul primelor săptămâni de viață. În condiții normale, pH-ul acid se menține relativ constant odată cu înaintarea în vârstă, până la vârsta de peste 70 de ani, cu excepția regiunilor axilară, inghinală, a pliurilor submamare și a regiunii interdigitale, unde gradul local de umiditate este mare.

Valoarea pH-ului cutanat variază în funcție de sex și rasă: bărbații au un pH cutanat superficial mai mic decât femeile și un nivel mai mare de hidratare, iar studiile au arătat că pH-ul cutanat la rasa neagră este mult mai scăzut, explicația fiind legată de hipersecreția sudorală acidă, datorită abundenței glandelor sudoripare la această populație. [8]

Valoarea pH-ului scade din profunzime spre suprafață, astfel că sub stratul cornos valoarea este de 7 și ajunge în jurul valorii de 5 la suprafața stratului cornos. [9]

Factori care influențează pH-ul cutanat

În realizarea unui pH acid, un rol important îl are concentrația de ioni de bicarbonat din sudoare. Sudoarea formată inițial, la nivelul porțiunii secretori a glandei sudoripare, are o concentrație de Na de ~ 145 mmol/l și una de Cl de ~ 115 mmol/l. În urma proceselor de reabsorbție ionică, sudoarea care ajunge la suprafața tegumentelor conține, în medie, 70 mmol/l de Na și 80 mmol/l de Cl. [10]

Dacă producția și pasajul prin zona reabsorbativă (ductul glandular) sunt accelerate, activitatea de reabsorbție a ionilor este mai mică, astfel că nivelul bicarbonatului tinde să crească. În schimb, la un flux scăzut, bicarbonatul devine practic inexistent în sudoare și pH-ul scade. De aceea, s-a concluzionat că sudoarea este mai alcalină la rate mari și mai acidă la rate mai mici de eliminare. [11]

Am putea astfel formula ipoteza că, în profesiile care implică efort fizic și o rată crescută de producție și eliminare a sudorii, capacitatea de acidifiere a ei este redusă, realizând un mediu propice pentru bacteriile saprofite care pot

prezent the role of the skin's pH in the occurrence of the irritant contact dermatitis.

Therefore, we are bringing physio-pathological arguments regarding the influence of the changes in pH as a trigger or an adjuvant factor in the initiation of the inflammatory process, in order to demonstrate that by correcting the skin's pH (often ignored) we can prevent or improve the evolution of occupational irritant contact dermatitis.

At the skin level the pH is neutral at birth and becomes acid during the first weeks of life. Under normal circumstances, the skin's acid pH remains relatively constant with aging (above 70 years old), with the exception of the axillary, inguinal, submammary and interdigital regions, where the degree of moisture is higher. The value of the skin pH varies with sex and race: men tend to have a superficial skin pH lower than females and a higher level of hydration. Studies have shown that in black population, the skin pH is even lower than in white population, due to a higher number of sweat glands and a hypersecretion of acidic sweat fluid. [8]

The value of pH decreases from depth to surface leading to a value of 7 under the stratum corneum and decreases to 5 at the stratum corneum's surface. [9]

Factors that influence the cutaneous pH

The bicarbonate ion concentration in sweat plays an important role in the production and maintenance of an acidic skin pH. The sweat initially formed in the secretory coil has a concentration of Na⁺ ~ 145 mmol/L and the concentration of Cl⁻ ~ 115 mmol/L. However, during the ionic reabsorption processes the sweat that reaches the skin surface has approximately 70 mmol/L Na⁺ and 80 mmol/L Cl⁻. [10] If the sweat production and passage through the reabsorptive area (glandular duct) are increased, the ionic reabsorption activity is lower, therefore the bicarbonate level tends to increase. Instead, in a low flow, the bicarbonate becomes practically nonexistent in the sweat and the pH decreases. In conclusion, sweat is more alkaline at higher rates and more acidic at lower elimination rates. [11]

We could thus formulate the hypothesis, that in workplaces which involve physical effort and an increased rate of production and elimination

deveni patogene. Această ipoteză, pentru care există deocamdată doar argumente teoretice, necesită însă o validare experimentală.

Menținerea pH-ului este condiționată de mecanisme exogene și endogene care acționează la nivelul tegumentului. Mecanismele exogene sunt reprezentate de producția de acizi grași liberi (AGL) de către lipazele florei microbiene rezidente pe piele și de către glandele pilosebacee, precum și de producția de acid lactic de la nivelul glandelor ecrine. [12, 13] Au fost identificate trei căi endogene care participă la stabilirea unui pH acid la nivelul stratului cornos: **producția de acid urocanic** (acidul trans-urocanic se transformă în izomerul cis sub acțiunea UVB) prin transformarea L-histidinei sub acțiunea histidinazei și de **acid pirolidon carboxilic**, un derivat de glutamină, **sinteza de acizi grași liberi** din fosfolipide sub acțiunea fosfolipazei secretoare A2 (sPLA2) și **un mecanism antiporter** (schimbător de ioni) de sodiu-proton (Na^+/H^+) [14, 15, 16], mecanism cu rol central în reglarea pH-ului celular. [9, 17] Rolul schimbătorului de protoni este același ca și în alte celule din organism, în care, prin transportul ionilor de H în mediul extracelular este menținut pH-ul intracelular. [17, 18]

Alți factori care influențează pH-ul sudorii și al suprafeței cutanate sunt pH-ul seric, concentrația ureei sau a amoniului, precum și activitatea anhidrazei carbonice și a ATP-azei vacuolare de H^+ din porțiunea secretorie a glandei sudoripare. Activitatea crescută a anhidrazei carbonice și scăderea consecutivă a pH-ul extracelular a fost asociată cu rapiditatea proceselor de vindecare ale pielii. [19]

Acizii grași din sebum sunt și ei responsabili de realizarea unui pH acid. De aceea, modificările filmului lipidic epidermic determină o creștere a pH-ului. [20] Funcționalitatea canalelor ionice de la nivelul epidermului și a glandelor sebacee și ecrine, canalele amilorid sensibile din piele (ENaC), canalele CTRF („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator”) din glandele sebacee, schimbătorul de Cl/HCO_3 și ATP-aza vacuolară de H^+ , contribuie de asemenea la compoziția finală a sudorii și a pH-ului. ENaC, canalul principal de reabsorbție a sodiului, este foarte bine reprezentat în tegument, în special în glandele ecrine; deficitul funcțional al acestui

of sweat, the sweat's acidity is decreased, leading to an environment where saprophytic bacteria can become pathogenic. This hypothesis provides theoretical arguments, however will necessitate an experimental validation.

The maintenance of skin pH is conditioned by exogenous and endogenous mechanisms acting on the skin. The exogenous mechanisms are represented by free fatty acid produced by skin microbial flora lipases and pilosebaceous glands and by lactic acid production in eccrine sweat gland. [12, 13]

There are three endogenous pathways identified that are involved in establishing an acidic pH in the stratum corneum: **the urocanic acid production** (trans-urocanic acid converts to cis isomer, under UVB) from L-histidine through the action of histidinase and **pyrrolidone carboxylic acid**, derived from glutamic acid, **free fatty acids synthesis** from phospholipids under secretory phospholipase A2 (sPLA2) and **an antiporter mechanism** (ions exchange) for sodium-proton (Na^+/H^+) with a central role in the cellular pH regulation. [9, 14, 15, 16, 17]

The role of the antiporter at the level of the stratum corneum is the same as in other human cells in maintaining the intracellular pH by transporting the H^+ ions in the extracellular environment. [17, 18]

Other factors that influence the skin's and sweat's pH are: serum pH, urea and ammonium concentration and also carbonic anhydrase activity and vacuolar-type H^+ ATPase located in the secretory part of the sweat gland. Increased activity of carbonic anhydrase associated with a decreased activity of the extracellular pH has been associated with rapidly skin healing. [19]

The sebum fatty acids are also responsible for maintaining an acidic pH, therefore changes in the epidermal lipid layer increase the pH. [20] Other contributors to the final composition of sweat and pH are: epidermal ionic channels and sebaceous and eccrine glands, amilorid-sensitive sodium epithelial channels (ENaC) and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CTRF) from sebaceous glands along with the Cl/HCO_3 antiporter and vacuolar type- H^+ ATPase. ENaC, the main Na^+ reabsorption channel, is highly represented in the skin, especially in the eccrine glands; a functional deficit of this channel leads not only to a

canal are repercursiuni nu numai asupra pierderilor de apă transdermice, ci și asupra proceselor de hiperkeratoză cutanată și a activării proceselor inflamatorii. [21-24]

Alterarea funcțională a CTRF din mutațiile genei fibrozei chistice, induce o pierdere de Na, dar și de bicarbonat, care se însoțește de creșterea pH-ul cutanat. [25]

Un alt factor major de influență care poate crește pH-ul, este staza vasculară periferică, responsabilă de alterarea oxigenării și a metabolismului celular precum și a conținutului plasmatic extravazat. În stază, epurarea produșilor de catabolism (acid lactic, CO₂) este redusă. [26]

Influența pH-ului în producerea dermatitelor iritative

Un nivel acid al pH-ului la nivelul stratului cornos este esențial în: formarea unei bariere cutanate intacte necesară pentru apărarea antimicrobiană a pielii, pentru că favorizează dezvoltarea florei comensale (saprofite) și împiedică multiplicarea germenilor patogeni, are rol în controlul activităților enzimaticice la nivelul structurii lipidice a stratului cornos și în reînnoirea pielii. [9, 18]

O barieră cutanată eficientă presupune un metabolism lipidic normal la acest nivel, iar pH-ul acid asigură funcționalitatea optimă a unor enzime cheie ale acestuia: β-glucocerebrosidaza și sfinngomielinaza acidă. La un pH alcalin, degradarea acestor enzime de către serinproteaze este accelerată și componentele lipidice ale barierei sunt alterate. [20]

Totodată, este crescută atât producția cât și eliberarea de interleukine din keratinocite. Sinteza de interleukine în inflamazom are loc prin intermediul caspazei 1 iar eliberarea IL1α și IL1β de către keratinocite este consecința activării serinproteazelor. Astfel, este amplificată reacția inflamatorie prin atracția de celule dendritice locale și celule din circulația sistemică.

Importanța pH-ului cutanat în apariția dermitelor iritative a fost amplu studiată și în relație cu mutațiile de tip „loss of function” ale genei filagrinei, mutații care se asociază cu un pH cutanat crescut. Filagrina este produsă, în mod normal, de keratinocitele din stratul granulos ca profilagrină (400Kda), o macromoleculă care

transepidermal water loss but also to a cutaneous hyperkeratosis and inflammatory processes activation. [21–24]

CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) functional alteration caused by mutations in the cystic fibrosis genes, conducts not only to a loss of Na⁺, but also bicarbonate, which is associated with an increase of skin's pH. [25]

Another major factor that may increase the skin's pH is the peripheral vascular stasis (PVD), responsible for the alteration of the oxygenation, cellular metabolism and the plasma extravasated content. During stasis the elimination of the catabolism waste products (lactic acid, CO₂) is reduced. [26]

The influence of cutaneous pH in irritant contact dermatitis

An acidic pH of stratum corneum is essential in maintaining the skin barrier intact, necessary for antimicrobial defense, leading to development of commensal flora (saprophytic flora) and fighting against multiplication of pathogenic germs. It also provides control of enzymatic activities at the lipidic structure of stratum corneum and skin regeneration. [9, 18]

An effective skin barrier and acidic pH ensures a normal lipid metabolism at this level and optimal functionality of some key enzymes: beta-glucocerebrosidase and acid sphingomyelinase. At an alkaline pH, the degradation of this enzymes by serine proteases is accelerated and the lipid components of the barrier are altered. [20] At the same time the production and also release of interleukins by keratinocytes is increased. The synthesis of interleukins in inflammasome is activated through the caspase 1 and the release of IL1α and IL1β by keratinocytes is due to the activation of the serine proteases. All these stages lead to an amplified inflammatory reaction by recruiting local dendritic and systemic cells.

The importance of the skin's pH in irritant contact dermatitis has been substantially debated in relation to the “loss of function” mutations of filaggrin gene, these type of mutations are associated with an increased skin pH. Filaggrin is normally produced as profilaggrin (400 Kda) by the keratinocytes from the granular layer.

conține 1–12 monomeri de filagrină și este depozitată în granule de keratohialină. În evoluția keratinocitelor spre corneocite, prin procese de defosforilare a profilagrinei, sunt eliberați: monomerii de filagrină (37kDa) și fragmentul N-terminal. [27, 28]

Mutațiile filagrinei se însoțesc de o scădere a numărului de molecule de filagrină produse de keratinocite, care au drept consecință scăderea nivelului de histidină și glutamină, aminoacizi care provin, la nivel cutanat, în mare măsură din filagrină. [29] Scăderea celor doi aminoacizi se însoțește de scăderea formării de acid urocanic și acid pirolidon carboxilic (factori naturali de hidratare cutanată), cu creșterea pH-ului la nivelul stratului cornos. Scăderea factorilor naturali de hidratare determină modificări ale integrității cutanate. Un pH cutanat alcalin, conduce la creșterea eliberării de citokine proinflamatorii și scăderea conținutului de ceramide la nivelul pielii. [30]

Legătura între pH-ul alcalin și dermatita iritativă este susținută și de date clinice, nu doar de cercetări experimentale; subiecții cu un pH mai alcalin au o șansă mai mare de a face fenomene iritative dermice. [9]

Un pH alcalin realizat ca urmare a expunerii la solvenți organici, care distrug filmul lipidic al pielii, are consecințe importante asupra enzimelor implicate în metabolismul lipidic (reduce activitatea beta-glucocerebrosidazei, lipazelor acide, acid sfinngomielinazei, fosfolipazelor și crește activitatea serin proteazelor).

Pe de altă parte, un pH cutanat deviat către alcalin favorizează sensibilizarea la metale (Co, Ni). La lucrătorii din construcții, laptele de var și laptele de ciment, puternic alcaline, produc leziuni iritative și contribuie semnificativ la creșterea incidenței dermatitelor de contact în această industrie. [31] Pe fondul leziunilor favorizate de alcalinitate și microabraziuni, cromul (Cr) și cobaltul (Co) din ciment induc sensibilizare, care survine de 10 ori mai repede pe o piele lezată decât pe una normală. [32, 33] Studii recente au arătat că incidența cea mai mare a dermatitelor iritative profesionale se regăsește la lucrătorii care își desfășoară activitatea în medii umede, unde este utilizată ocluzia (prin purtarea mănușilor). În funcție de pH-ul cutanat, compușii eliberați din structura chimică a

Profilaggrin (400 Kda) is a macromolecule which contains 1–12 filaggrin monomers and is deposited in keratohyalin granules. During the evolution of the keratinocytes to corneocytes, by profilaggrin dephosphorylation processes the following are released: filaggrin monomers (37Kda) and the N-terminal fragment. [27, 28]

Filaggrin mutations are associated with a decrease in the number of filaggrin molecules produced by keratinocytes resulting in decreased levels of histidine and glutamine, amino acids whose cutaneous origin is mainly from filaggrin. [29] A decreased level of these amino acids leads to a decreased production of the urocanic and pyrrolidone carboxylic acids (natural moisturizing factors) and therefore to an increase of stratum corneum pH. A decreased level of natural moisturizing factors produces changes in skin integrity. An alkaline pH leads to an increased release of proinflammatory cytokines and a decreased level of skin ceramides. [30]

The connection between alkaline pH and irritant contact dermatitis is also sustained by clinical data, not only by experimental research; the subject with a more alkaline pH are more susceptible of developing irritant dermatitis. [9] An alkaline pH developed after exposing to organic solvents which destroy the skin lipid barrier will determine important changes in: lipid metabolism and its enzymes (decreases the activity of beta-glucocerebrosidase, acid lipases, sphingomyelinase acid, phospholipases and increases the activity of serine proteases).

In addition a skin pH inclined towards alkaline increases the susceptibility of metal sensitivity (Co, Ni). In construction workers, lime solution and cement slurry, strongly alkaline products, determine irritant lesions and significantly increase the incidence of contact dermatitis in this industry. [31]

On a skin with preexistent lesions produced by alkaline components and microabrasions, exposure to chrome (Cr) and cobalt (Co) from cement slurry can induce metal sensitivity ten times faster than on a healthy and normal skin. [32, 33]

Recent studies have shown that the highest incidence of occupational irritant dermatitis is found at wet-workers using occlusive protective gloves. Depending on the skin's pH, the release of the components from the gloves' chemical

mănușilor este diferită; de exemplu, mănușile care conțin urme de crom, eliberează mai mult Cr+6 (cu mare potențial alergizant) la pH-uri înalte și Cr+3 la pH-uri mai acide. [34]

Este dovedit că o acidifiere exogenă la nivelul stratului cornos grăbește reepitelizarea acestuia, astfel că tegumentele lezate de acetonă, spre exemplu, se refac mai rapid într-un mediu în care au fost folosite soluții tampon cu pH mai acid. [35, 36]

Dermatita de contact toxică cumulativă este o entitate clinică descrisă după contactul repetat cu substanțe apoase în mediul de muncă, precum solvenții, detergenții, săpunurile, substanțe cu pH slab acid sau alcalin sau dimpotrivă prin acțiunea unor factori care usucă pielea (umiditatea scăzută a aerului, pulberi etc). [37]

Instalarea cronică a leziunilor este rezultatul acțiunii simultane a mai multor factori asupra distrugerii barierei cutanate, care va permite substanțelor din mediul extern, în special a celor liposolubile să pătrundă în epiderm și să inițieze procesul inflamator. În apariția dermatitei de contact toxice cumulative, însăși soluțiile utilizate pentru curățarea pielii după expunere sunt cele care generează o alcalinitate crescută care se suprapune peste efectul iritativ al substanțelor cu care a venit în contact lucrătorul; astfel, curățarea pielii, în loc să prevină efectele negative ale expunerii, le exacerbează. În alte circumstanțe, o lipsă de informare suficientă și de conștientizare a riscului, combină utilizarea de detergenți cu cea a solvenților industriali pentru îndepărtarea contaminanților chimici ai pielii, favorizând pătrunderea acestor compuși prin tegument și accentuând riscul de leziune. [38]

În ce mod aceste date ar putea avea implicații în practica de medicina muncii?

Identificarea rolului pH-ului în echilibrul florei bacteriene cutanate, în realizarea funcției de barieră cutanată, în maturarea și integritatea structurală a stratului cornos are multiple aplicații practice. Întâi de toate, măsurarea pH-ului cutanat ar putea reprezenta o modalitate de evaluare a riscului pentru lucrători, în mod particular pentru cei cu antecedente de eczemă. Deocamdată, această investigație este rar utilizată ca metodă de screening, deși a fost elaborat un consens la nivel internațional privind

structure is different: for example, the gloves containing small amounts of chrome, will release more Cr⁺⁶ (with highly allergic potential) at a higher pH, and Cr⁺³ at an acidic pH. [34]

It has been proven that an exogenous acidification of stratum corneum stimulates epithelialization, therefore, the skin altered by acetone products, for example, recovers faster in an environment where strongly acidic buffers are being used. [35, 36]

Cumulative toxic contact dermatitis is a clinical entity described after repeated contact at workplace with aqueous substances, such as solvents, detergents, soaps, low acidic or alkaline pH substances or on the contrary, with drying skin factors (low air humidity, particles, etc.). [37] Chronical development of the lesions is the result of simultaneous action of several factors on skin barrier alteration, which allow the exogenous environment substances, especially liposoluble, to penetrate the epidermis and initiate the inflammatory process. In developing cumulative toxic contact dermatitis, the cleaning products used to clean the skin after being exposed are those that generate an increased alkalinity which overlaps the irritant effect of the substances that the worker was initially exposed to; therefore, instead of cleansing the skin, and preventing the irritant effect these cleansing skin products will exacerbate the negative effects of exposure. In general the lack of information and lack of awareness at the work place, results in the use of detergents along with industrial solvents to remove the chemical skin contaminants, favoring their penetration through the skin and amplifying the risk of lesions appearance. [38]

How could this data impact the practice of occupational medicine?

Identifying the role of pH in the balance of cutaneous bacterial flora, in maintaining the skin barrier intact, in the maturation and structural integrity of the stratum corneum, has many practical applications.

First of all, measuring the skin's pH could represent a way of evaluating the workers risk, particularly the ones with an eczema history. Until now, this investigation is rarely used as a screening method, although there is an international consensus, regarding skin's pH

modul de măsurare a pH-ului la locul de muncă. [39] Măsurarea înainte și după expunere sau la sfârșitul schimbului poate aduce informații utile privind riscul sau privind eficiența măsurilor de prevenție.

O altă direcție importantă de aplicabilitate a pH-ului este aria de prevenție în medicina muncii, sub aspectul selecției produselor de curățare și a cremelor de protecție cutanată. Majoritatea soluțiilor de curățare sunt alcaline. Efectul de alcalinizare al pH-ului cutanat, după utilizarea produselor alcaline apare rapid iar normalizarea se realizează după mai multe ore (6-8 ore), ceea ce înseamnă că după o curățare a mâinii cu săpun (de exemplu în pauza de masă), persoana expusă va avea o rezistență scăzută la agresiunea cutanată pentru tot restul duratei de lucru. De aceea, ori de câte ori este posibil, se va alege un săpun nonalcalin sau neutru. [40] Ca măsură generală, trebuie interzisă utilizarea soluțiilor industriale de degresare și curățare a pieselor sau uneltelor de lucru pentru degresarea sau îndepărtarea urmelor de substanțe de pe piele.

De asemenea, dacă este identificat riscul unei dermite iritative sau la persoanele a căror activitate profesională presupune spălarea frecventă a mâinilor, circumstanță cunoscută ca factor de creștere a pH-ului, se recomandă utilizarea de creme protectoare. Conștientizarea riscului de către angajați și angajatori și utilizarea corectă a acestor creme s-au dovedit măsuri eficiente de prevenție, care au redus sensibil incidența dermatitelor iritative. [41, 42]

Concluzii

În concluzie, există multiple dovezi fundamentale și clinice care atestă că pH-ul cutanat normal reprezintă un factor de protecție față de agresiunea substanțelor chimice cu care vine în contact pielea. În special în mediul profesional, în care contactul cu substanțe chimice este prelungit și repetitiv, menținerea unui pH cât mai apropiat de cel normal este extrem de importantă și, în acest sens educația și atitudinea preventivă a persoanelor expuse precum și alegerea judicioasă a mijloacelor de protecție individuală, reprezintă căile esențiale de intervenție ale echipei multidisciplinare pentru reducerea incidenței dermatitei de contact.

measuring at the workplace. [39] Measuring the skin's pH before and after exposure or at the end of the work shift, could bring useful information regarding the risk and the efficiency of the preventing methods.

Another important direction of pH applicability is the prevention area in occupational medicine, in choosing the right cleansing products and skin barrier creams. Most of the cleansing products are alkaline. The alkalinizing effect of the skin's pH, after using alkaline products, appears rapidly and the pH will go back to normal after many hours (6-8 hours). Subsequently, after cleansing hands with soap (for example, during lunchbreak), the exposed person will gain a lower resistance to cutaneous aggression for the whole worktime. Therefore, whenever it is needed, a neutral or non-alkaline soap will be chosen. [40]

As a general measure, the use of industrial degreasing and cleaning products for working tools should be forbidden for the cleansing of the skin (degreasing or removing traces of the substances on the skin).

In addition, if the risk of irritant contact dermatitis occurrence is identified or if there are people whose professional activity involves frequent handwashing (leading to an increased skin pH), it is advisable to use protective creams. Employers and employees risk awareness along with the correct use of protective creams have shown effective prevention, that have significantly reduced the incidence of irritant contact dermatitis. [41, 42]

Conclusions

In conclusion, there are multiple fundamental and clinical evidences, attesting that a normal skin pH represents a protective factor against skin's contact with aggressive chemical substances. Especially in the occupational environment, where the contact with chemical substances is prolonged and repetitive, maintaining the pH in a normal range is crucial.

In this sense, a preventive attitude along with the education of the exposed persons, as well as the choice of individual protective measures, represent the key factors for the effectiveness of a multidisciplinary team in reducing the contact dermatitis incidence.

Bibliografie/Bibliography

1. Bourke J., Coulson I., English J., Guidelines for the management of contact dermatitis: an update, *Br J Dermatol.*, 2009 May; 160 (5): 946-54.
2. Coenraads PJ., Diepgen T., Uter W. et al., Epidemiology. In: Frosch P.J., Menne T., Lepoittevin J.P., eds. Contact Dermatitis, 4th edn. Berlin: Springer, 2006; 135-63.
3. Nosbauma A, Nicolasa J.F., Vocanson M et al. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2010; 71:394-397 Allergic and irritant contact dermatitis. Pathophysiology and immunological diagnosis.
4. Kasemsarn P, Bosco J, Nixon RL. The Role of the Skin Barrier in Occupational Skin Diseases. *Curr Probl Dermatol.* 2016; 49:135-43. doi: 10.1159/000441589. Epub 2016 Feb 4.
5. Jürgen Harder et Ehrhardt Proksch Les protéines antimicrobiennes: les effecteurs innés de la défense cutanée, *Keratin* 2009 Nr.15:18-27.
6. Lee HY, Stieger M, Yawalkar N. et al. Cytokines and Chemokines in Irritant Contact Dermatitis, Mediators Inflamm. 2013; 2013:916497. doi: 10.1155/2013/916497. Epub 2013 Nov 25.
7. Friis UF, Menné T, Schwensen JF et al. Occupational irritant contact dermatitis diagnosed by analysis of contact irritants and allergens in the work environment, *Contact Dermatitis*, 9 OCT 2014 DOI: 10.1111/cod.12290.
8. Warrior AG, Kligman AM, Harper RA et al. A comparison of black and white skin using noninvasive methods. *J Soc Cosmet Chem*, 1996, 47, 229-240.
9. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(6):296-302. Epub 2006 Jul 19.
10. Bovell D. The human eccrine sweat gland: structure, function and disorders. *J Local Global Health Sci* 2015; 5:1-16
11. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. Cellular and Molecular Life Sciences. 2017; 74(1): 93-115. doi:10.1007/s00018-016-2391-y.
12. Puhvel SM, Reisner RM, Sakamoto M. Analysis of lipid composition of isolated human sebaceous gland homogenates after incubation with cutaneous bacteria. Thin-layer chromatography, *J Invest Dermatol* 1975; 64: 406-11.
13. Ament W, Huizenga JR, Mook GA et al Lactate and ammonia concentration in blood and sweat during incremental cycle ergometer exercise. *Int J Sports Med* 1997;18: 35-9.
14. Fluhr JW, Kao J, Jain M et al. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 44-51.
15. Krien PM, Kermici M. Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within the human stratum corneum-an unexpected role for urocanic acid. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 414-20.
16. Behne MJ, Meyer JW, Hanson KM et al. NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostasis. Microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging. *J Biol Chem* 2002; 277: 47399-406.
17. Sarangarajan R, Shumaker H, Soleimani M et al, Molecular and functional characterization of sodium-hydrogen exchanger in skin as well as cultured keratinocytes and melanocytes, In *Biochim Biophys Acta (BBA)* 2001: 1511(1): 181-192.
18. Rippke F, Schreiner V, Schwanitz HJ. The acidic milieu of the horny layer: new findings on the physiology and pathophysiology of skin pH. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(4):261-72.
19. Barker H, Aaltonen M, Pan P, et al. Role of carbonic anhydrases in skin wound healing. *Experimental & Molecular Medicine.* 2017;49(5): e334-. doi:10.1038/emm.2017.60.
20. Joachim W. Fluhr. KERATIN Actualites en recherche dermatologique Nr. 15-2009 Le point sur la barrière épidermique 5-12.
21. Hanukoglu I, Boggula VR, Vaknine H et al Expression of epithelial sodium channel (ENaC) and CFTR in the human epidermis and epidermal appendages. *Histochem Cell Biol*, 2017: 147: 733-748).
22. Marunaka Y, Marunaka R, Sun H et al Na⁺ homeostasis by epithelial Na⁺ channel (ENaC) and Nax channel (Nax): cooperation of ENaC and Nax. *Ann Transl Med* 2016; 4 (Suppl 1): S11).
23. Frateschi S, Charles RP, Hummler E. The Epithelial Sodium Channel ENaC and its Regulators in the Epidermal Permeability Barrier Function. *Open Dermatol J*, 2010, 4: 27-35.
24. Xu W, Hong SJ, Zeitchek M et al. Hydration Status Regulates Sodium Flux and Inflammatory Pathways through Epithelial Sodium Channel (ENaC) in the Skin, *J Invest Dermatol*, 2015: 135 (3): 796-806, ISSN 0022-202X.
25. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Molec Life Sci.* 2017;74(1):93-115. doi:10.1007/s00018-016-2391-y.
26. Wilhelm KP, Cua AB, Maibach HI Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and casual sebum content. *Arch Dermatol.* 1991 Dec; 127(12): 1806-9

27. Sandilands A, Sutherland C, Irvin A.D. et al. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *Journal of Cell Science*. 2009 May 1; 122(9): 1285–1294.
28. Yamamoto Y.A., Takahashi H, Presland RB et al. Translocation of profilaggrin N-terminal domain into keratinocyte nuclei with fragmented DNA in normal human skin and loricrin keratoderma. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1998 Oct; 78 (10): 1245-53.
29. Tan SP, Brown SB, Griffiths CE et al. Feeding filaggrin: effects of l-histidine supplementation in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017; 10:403-411. doi: 10.2147/CCID.S146760.
30. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr; 129 (4): 1031-9 e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.989. Epub 2012 Feb 8.
31. Shah KR, Tiwari RR. Occupational skin problems in construction workers. *Indian J Dermatol*. 2010; 55 (4): 348-351.
32. Avnstorp C, Cement eczema - An epidemiological intervention study *Acta.Derm Venereol Supplementum*, Stockholm, 1992,179, pp.1-22.
33. Fregert S, Gruvberger B, Correlation between alkalisulphate and water-soluble chromate in cement, *Acta Derm Venereol.*, 1973, 53 (3): 225- 228.
34. Mathiason F, Lidén C, Hedberg YS, Chromium released from leather – II: the importance of environmental parameters. *Contact Dermatitis*. 2015; 72 (5): 275-285.
35. Fluhr JW, Mao-Qiang M, Brown BE et al. Functional Consequences of a Neutral pH in Neonatal Rat Stratum Corneum, *J Invest Dermatol* 2004; 123: 140-51.
36. Mauro T, Hollerian WN, Grayson S et. al. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing. *Arch Dermatol res* 1998;290(40):215-22.
37. English J. Current concepts in contact dermatitis. *Br J Dermatol*. 2001 Oct; 145 (4): 527–529.
38. Rushton L, Williams HC, English JSC. Intervention development in occupational research: an example from the printing industry. *Occup Environ Med*. 2006; 63 (4): 261-266.
39. Stefaniak A, Plessis J, Eloff F. (2013), International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: part 1. pH. *Skin Res Technol*, 19: 59–68. doi:10.1111/srt.1 2016.
40. Kampf G, Löffler H., Prevention of Irritant Contact Dermatitis among Health Care Workers by Using Evidence-Based Hand Hygiene Practices: A Review, *Ind Health*, 2007;45(5):645-52.
41. Kampf G, Ennen J. Regular use of a hand cream can attenuate skin dryness and roughness caused by frequent hand washing. *BMC Dermatology*. 2006; 6:1. doi:10.1186/1471-5945-6-1.
42. Mauro M, De Giusti V, Bovenzi M. et al 2017, Effectiveness of a secondary prevention protocol for occupational contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31: 656–663. doi:10.1111/jdv.13947.

Conflict de interes
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Râșcu Alexandra-Maria
Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București, Clinica Dermato-oncologie și
Alergologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias, București.
e-mail: alexandra.rascu@gmail.com

Correspondance address:

Râșcu Alexandra-Maria
University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest, Dermatology Department,
“Elias” Emergency University Hospital, Bucharest.
e-mail: alexandra.rascu@gmail.com