

Allergisch contacteczeem veroorzaakt door canvas sneakers: de zoektocht naar het allergeen

J.M. Meijer¹, M.L.A. Schuttelaar²

¹ *Dermatoloog in opleiding, Universitair Medisch Centrum Groningen*

² *Dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen*

Correspondentieadres:

J.M. Meijer

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: j.m.meijero1@umcg.nl

Thiurams, dithiocarbamaten en mercaptobenzothiazolen zijn de drie belangrijkste groepen van allergene rubberversnellers. Door de chemische reactiviteit van deze bestanddelen kunnen nieuwe verbindingen worden gevormd wanneer allergenen worden gemengd, vooral als gevolg van hoge temperaturen tijdens het proces van vulkanisatie van rubber.¹ In deze casus bespreken we de eerste patiënt met een aangetoond allergisch contacteczeem veroorzaakt door de nieuw gevormde verbinding dimethylthiocarbamylbenzothiazolsulfide (DMTBS).

ZIEKTEGESCHIEDENIS

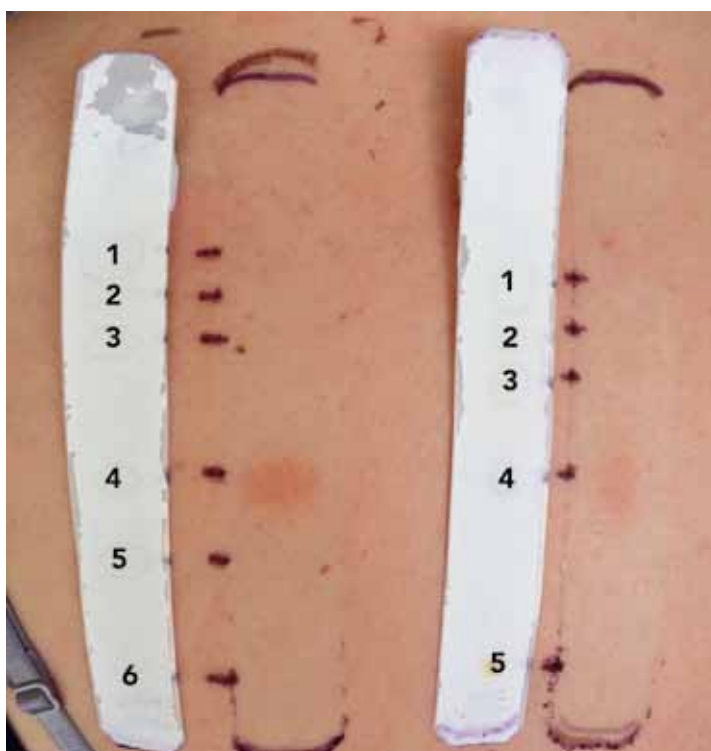
Een 18-jarige niet-atopische vrouw presenteerde zich met eczeem op haar voeten. Op dat moment had ze voor de derde keer een episode van jeuk en erythemateuze papels op haar voeten in zes maanden tijd. Tijdens deze laatste episode herkende ze dat de klachten werden uitgelokt door het dragen van canvas sneakers (Sperry Top Sider®). Ze had deze schoenen al twee jaar gedragen, tijdens het ontstaan van de klachten gedurende de zomermaanden droeg ze geen sokken. Het erytheem en de erythemateuze papels waren symmetrisch aanwezig op de tenen, lineair doorlopend op de voetruiggen. (figuur 1). Interdigitaal waren geen afwijkingen zichtbaar, daarnaast had ze geen last van hyperhidrosis. Ze had geen klachten van eczeem op de handen of de rest van het lichaam. Met het vermijden van de betreffende schoenen en applicatie van een klasse II-topicaal corticosteroid namen de klachten af en waren de huidafwijkingen in remissie.

Vanwege de verdenking op een allergisch contacteczeem door een bestanddeel in de canvas sneaker en de verscheidenheid aan mogelijke allergenen in de schoen, werden epicutane plakproeven verricht met de uitgebreide Europese standaardreeks, schoenenreeks, rubberreeks, textielreeks en een plastic- en lijnenreeks. Daarnaast werden dunne lagen van schoenmaterialen die correspondeerden met de lokalisatie van het eczeem in zoutoplossing bevochtigd en getest in Van der Bend kamers (Van der Bend, Brielle, Nederland). De plakproeven werden aangebracht op de rug gedurende 48 uur, aflezing volgde op dag 3 en dag 7 volgens de Europese richtlijn.² Positieve reacties werden gezien voor thiurammix (+), tetramethylthiurammonosulfide (TMTM) 1% pet. (+) en vijf delen van schoenmateriaal van verschillende onderdelen van de schoen (+). Deze sensibilisaties suggereerden een contactallergie voor een thiuramverbinding, die vaak wordt gebruikt in de vulkanisatie van allerlei soorten rubberproducten en die een belangrijk allergeen is in allergisch contacteczeem voor schoenen. Het was daarom van belang een specifiekere veroorzakende allergeen aan te kunnen tonen, daarom werden extracten van het schoenmateriaal geprepareerd in aceton en in ethanol. Door middel van een ultrasoon bad werden bestanddelen geëxtraheerd uit het schoenmateriaal en het extract werd geconcentreerd met een vacuümverdamer.³ Positieve reacties werden gezien op het extract van de bekleding van de binnenzijde van de schoen (2+) en op het extract van de binnenzool van de schoen (+). Tevens werden elf controles getest met deze extracten, waarbij negen negatief waren, één een dubieuze reactie en één een irritatieve reactie had. Vervolgens werd *high-performance liquid chromatography* (HPLC) gebruikt om deze extracten verder te analyseren. De resultaten lieten echter geen aanwezigheid zien van TMTM of andere componenten van de thiurammix. Daarentegen waren zink dibutylthiocarbamaat (ZBC), dibenzothiazyl disulfide (MBTS) en octyl-



Figuur 1. Allergisch contacteczeem veroorzaakt door canvas sneakers. Erytheem en erythemateuze papels bilateraal symmetrisch op de tenen en doorlopend op de voetruiggen. Geteste schoenmaterialen corresponderend met de lokalisatie van eczeem op de voeten.

methoxycinnamaat aanwezig in de extracten in lage concentraties. Plakproeven met ZBC en MBTS in hogere concentraties (2% pet.) dan in de rubberreeks en met octylmethoxycinnamate 10% waren negatief. Opnieuw werden extracten gemaakt van de stof en bekleding van de binnenzijde van de schoen. Dunnelaagchromatografie (*thin-layer chromatography*, TLC) werd vervolgens gebruikt om de bestanddelen van de extracten van schoenmateriaal te scheiden en om een TLC-strip voor plakproeven te produceren.⁴ De patiënt werd getest met de TLC-strips en reageerde positief op spot nummer 4 (+) (figuur 2A). De corresponderende plek op de TLC-strip van



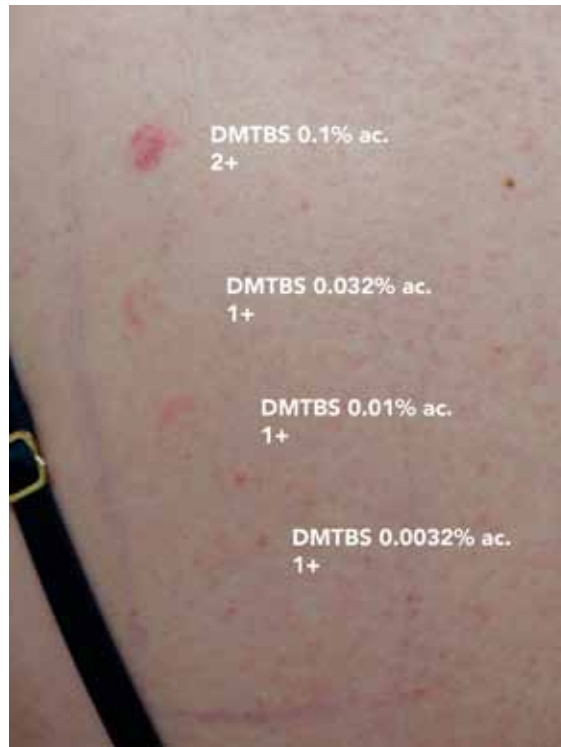
Figuur 2A. De patiënt reageerde op spot nummer 4 op de dunnelaagchromatografie (*thin-layer chromatography*, TLC) strip (D3); strip links ethanol, strip rechts aceton.

de positieve reactie werd geanalyseerd door afschrapen van de silicagel van de duplicaat TLC-strip en extractie van de gel met ethylacetaat. De oplossing werd geanalyseerd door middel van gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS), echter gaf dit geen eenduidige uitkomst van het allergeen.⁵

Op dit punt was het veroorzakende allergeen niet achterhaald door middel van chemische analyse. Enkele maanden later presenterden zich echter een aantal patiënten in België met dezelfde klachten van eczeem van de voeten na dragen van vergelijkbare Sperry Top Sider® canvas sneakers. Analyse van schoenmateriaal van één van deze patiënten met HPLC liet grote hoeveelheden zien van DMTBS in de waterafstotende laag aan de binnenzijde van de schoen (Hulstaert et al. *Contact dermatitis to a new rubber compound detected in canvas shoes, gesubmit*). Vervolgens werd een nieuw extract gemaakt van de waterafstotende laag aan de binnenzijde van de schoen van de beschreven Nederlandse patiënt, daarin kon dit keer wel aanwezigheid van DMTBS worden aangetoond. Wanneer DMTBS werd gebruikt als referentiestof in de TLC, dan kwam de retentiefactor overeen met de bovengenoemde TLC-spot nummer 4 waar de patiënt een positieve reactie had laten zien. Ter bevestiging werden plakproeven met een verdunningsreeks van DMTBS in aceton verricht, om zeker te weten dat DMTBS daadwerkelijk het veroorzakend allergeen was van de klachten. Daarnaast werd ook een ander gerelateerde rubberbestanddeel diethylthiocarbamylbenzothiazolsulfide (DETBS) getest. Positieve reacties werden gezien op verschillende concentraties van DMBTS in aceton (figuur 2B). Uiteindelijk konden we concluderen dat onze patiënt eczeem op de voeten ontwikkelde door een contactallergie voor DMTBS in de Sperry Top Sider® canvas sneakers, de positieve reactie op TMTM werd beschouwd als kruisreactiviteit.

BESPREKING

Bij patiënten met intermitterend of chronisch eczeem op de voeten dient een allergisch contacteczeem voor bestanddelen van de schoenen altijd overwogen te worden. De meest voorkomende lokalisatie van allergisch contacteczeem zijn de voertuggen en tenen, vanwege het grote oppervlak, een relatief dun stratum corneum en het risico op het ontwikkelen van een contactallergie door direct contact met de binnenbekleding van de schoen. Hyperhidrosis kan een bijdragende factor zijn in het ontstaan van allergisch contacteczeem, door het vrijkomen en migreren van allergenen naar andere delen van de schoenen. Onderdeel van de diagnostiek naar allergisch contacteczeem voor schoenen is het testen van materialen van de schoen die corresponderen met het eczeem. Om echter een fout-positief drukeffect te vermijden, wordt geadviseerd een zo dun mogelijke laag materiaal te plakken met een oppervlak van > 1 cm², enkele minuten geweekt in water of zoutoplossing.³ Het testen van extracten is echter een betere manier van testen van schoenmateriaal. Om



Figuur 2B. Positieve plakproefreacties (D7) op verschillende afnemende concentraties van dimethylthiocarbamylbenzothiazol sulfide (DMTBS) in een verdunningsreeks.

vervolgens het allergeen te identificeren is verdere chemische analyse nodig, zoals GC-MS.

Schoenen bestaan uit veel verschillende onderdelen en materialen, vaak zijn de gebruikte materialen in het productieproces niet te achterhalen. Chemische stoffen kunnen diffunderen van het ene materiaal in het andere, met als gevolg een combinatie van chemische stoffen. Tijdens het proces van vulkanisatie reageren thiurams met mercaptobenzothiazolen, waarbij nieuwe verbindingen worden gevormd met structuren van dithiocarbamaat en mercaptobenzothiazool. Dimethylthiocarbamylbenzothiazoldisulfide (DMTBD) wordt gevormd tijdens vulkanisatie, door een uitwisseling van disulfide tussen MBTS en tetramethylthiuramdisulfide (TMTD). Vervolgens wordt de monosulfide DMTBS gevormd door desulfurisatie van DMTBD.⁶ In eerste instantie kon de aanwezigheid van DMTBS niet worden aangetoond in het extract van schoenmateriaal of in de positieve TLC-spot. Chemische verbindingen zijn meestal in hogere concentraties aanwezig in een extract, waarschijnlijk was de concentratie van het ultra-son badextract te laag in onze patiënt. Plakproeven met TLC-strips van het positieve extract kunnen behulpzaam zijn in het identificeren van een allergeen. Mogelijk was een concentratie beneden de detectiedrempel geëxtraheerd van de spot op de TLC-silicaplak. Een andere reden waarom aanwezigheid van DMTBS in eerste instantie niet kon worden aangetoond, is de mogelijkheid dat DMTBS wordt afgebroken door hoge temperaturen tijdens

GC-MS. De gevormde combinatie van chemische stoffen en de aanwezigheid van andere stoffen hebben mogelijk de DMTBS-piek in het chromatogram van de HPLC-analyse beïnvloed. Waarschijnlijk was de concentratie van DMTBS hoger in het extract van de schoen van de Belgische patiënt. Uiteindelijk was het hierdoor mogelijk om DMTBS te identificeren in de binnenbekleding van de schoen van onze patiënt en als veroorzakend allergeen aan te tonen door positieve plakproeven met een DMTBS-verdunningsreeks.

Medewerking van M. Engfeldt, M. Bruze, C. Persson, O. Bergendorff (Lund University, Skåne University Hospital, department of Occupational and Environmental Dermatology, Malmö, Zweden), H. Lapeere (Ghent University Hospital, department of Dermatology, Ghent, België) en A. Goossens (University Hospital K.U. Leuven, department of Dermatology, Leuven, België).

Dit artikel is recent (in het Engels) geaccepteerd voor publicatie in *Contact Dermatitis*.

LITERATUUR

1. Hansson C, Pontén A, Svedman C, Bergendorff O. Reaction profile in patch testing with allergens formed during vulcanization of rubber. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 300-308.
2. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
3. Bruze M. The use of ultrasonic bath extracts in the diagnosis of contact allergy and allergic contact dermatitis. In: Lahapelle JM, Bruze M, Elsner P (eds). *Patch Testing Tips*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014:129-42.
4. Bruze M, Frick M, Persson L. Patch testing with thin-layer chromatograms. *Contact Dermatitis* 2003;48:278-9.
5. Febriana A, Zimerson E, Svedman C, Haryadi W, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Thin-layer chromatography and gas chromatography-mass spectrometry examination of shoe materials from patients with shoe dermatitis. *Contact Dermatitis* 2015;72:237-55.
6. Bergendorff O, Persson C, Ludtke A, Hansson C. Chemical changes in rubber allergens during vulcanization. *Contact Dermatitis* 2007;57:152-7.

SAMENVATTING

Thiurams, dithiocarbamaten en mercaptobenzothiazolen zijn belangrijke groepen van allergene rubberversnellers die als bestanddeel in schoenen allergisch contacteczeem kunnen veroorzaken. In de beschreven casus was sprake van ontwikkeling van jeuk, erytheem en erythematuze papels op de dorsale zijde van de voeten uitgelokt door het dragen van canvas sneakers. Plakproeven met onder andere een rubberreeks suggereerden een contactallergie voor een thiuramverbinding. Uiteindelijk bleek na plakproeven met extracten van de schoenmaterialen en verdere analyse met dunnelaagchromatografie en gaschromatografie-massaspectrometrie het veroorzakende allergeen een nieuw gevormde verbinding dimethylthiocarbamylbenzothiazolsulfide (DMTBS). DMTBS ontstaat tijdens het vulkanisatieproces van de rubber bestanddelen van de canvas sneakers.

TREFWOORDEN

allergisch contacteczeem schoenen – thiurams – DMTBS – ultrasoon badextract – dunnelaagchromatografie – gaschromatografie-massaspectrometrie

SUMMARY

Thiurams, dithiocarbamates and mercaptobenzothiazoles are the main groups of allergenic rubber accelerators that can cause allergic contact dermatitis to shoes. In this case report, pruritis, erythema and erythematous papules developed on the dorsal side of the feet after wearing canvas sneakers. After patch testing including a rubber additives series a contact allergy to a thiuram compound was suspected. Eventually after patch testing with extracts from shoe materials and further chemical analysis with thin-layer chromatography and gas chromatography-mass spectrometry the culprit allergen was identified as a newly formed compound dimethylthiocarbamylbenzothiazol sulfide (DMTBS). DMTBS is formed during the vulcanization process of the rubber materials of the canvas sneakers.

KEYWORDS

allergic contact dermatitis – shoe dermatitis – thiurams – DMTBS – ultrasonic bath extract – thin-layer chromatography – gas chromatography-mass spectrometry

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen