

Dermatite endógena induzida pela ingestão de níquel. A propósito de dois casos clínicos

Nickel induced endogenous dermatitis. Two cases report

Isabel Carrapatoso ¹, Graça Loureiro ², Carlos Loureiro ³, Emília Faria ¹,
Ana Todo-Bom ³, Celso Chieira ⁴.

Serviço de Imunoalergologia. Hospitais Universidade de Coimbra.

¹ *Assistente de Imunoalergologia*

² *Interna de Especialidade de Imunoalergologia*

³ *Assistente Graduado de Imunoalergologia*

⁴ *Director de Serviço de Imunoalergologia*

Resumo

A sensibilização ao níquel representa uma das principais causas de dermatite de contacto alérgica. Um número significativo de doentes apresenta lesões cutâneas, em locais que não estão em contacto directo com este metal. Nos últimos anos a influência do conteúdo em níquel da dieta na evolução da dermatite ao níquel tem merecido particular atenção.

Descrevem-se os casos de duas doentes com dermatite de contacto ao níquel em que, apesar da evicção total do contacto com este metal, persistiam lesões de dermatite eczematosa, predominando nas zonas de maior sudação. Com a exclusão da dieta de alimentos com alto teor em níquel observou-se uma redução progressiva da intensidade do eczema, conducente ao desaparecimento total das lesões. As doentes foram, então, submetidas a prova de provocação oral com sulfato de níquel. Na primeira doente estudada observou-se aparecimento de eritema, prurido e reacção eczematosa, generalizados, doze horas após a ingestão de 20 mg de sulfato de níquel. Concomitantemente verificou-se a ocorrência de eritema pruriginoso e pequenas vesículas, no local de aplicação do *patch* teste ao níquel. No segundo caso a reactivação da dermatite ocorreu seis horas após a ingestão de 10 mg de sulfato de níquel. A manutenção de dieta restritiva em alimentos com alto teor em níquel permitiu o desaparecimento total da dermatite e estabilização clínica que se mantém desde há 6 meses.

O diagnóstico de dermatite endógena induzida pela ingestão de níquel foi demonstrado através da realização de prova de provocação oral. A excreção de níquel através do suor parece

ser relevante. A redução da ingestão diária de níquel, permitindo a menor concentração deste elemento no suor poderá explicar a melhoria da dermatite, particularmente, nas zonas cutâneas de maior sudação.

Palavras-chave: Dermatite endógena, níquel, prova de provocação oral.

Abstract

Nickel is one of the most common causes of allergic contact dermatitis. A considerable number of nickel sensitive patients have dermatitis at sites that are not in direct contact with nickel. In recent years, particular attention has been paid to the influence of dietary nickel on the clinical course of nickel-induced dermatitis.

We report the cases of two adult females with nickel contact dermatitis and positive patch tests to nickel sulphate that have eczema lesions in sweating areas in spite of totally avoiding any contact with nickel. After a restrictive diet of foods with high content of nickel the eczema gradually decreased in intensity and the skin lesions finally disappeared.

In order to investigate the diagnosis of endogenous nickel induced dermatitis, these patients underwent an oral challenge test to nickel sulphate. After the intake of either 10 mg or 20 mg of nickel sulphate the patients had a relapse of the eczema with widespread itching. In the first patient tested, the reaction occurred twelve hours after ingestion of 20 mg and we also observed a reactivation of eczema at nickel patch test site. In the second patient the reaction occurred six hours after the intake of 10 mg. With a nickel restrictive diet the eczema cleared up and no more flare-ups occurred for a period of 6 months.

The diagnosis of nickel induced endogenous dermatitis was confirmed by oral challenge test. Nickel concentration in sweat is high. Sweating may provide an important route for the excretion of nickel. Reduction of daily intake of nickel could be related to less excretion, which may explain the clearing-up of the eczema in sweating areas after a restrictive diet.

Key words: Endogenous dermatitis, nickel, oral challenge test.

INTRODUÇÃO

A sensibilização ao níquel representa uma das principais causas de dermatite de contacto alérgica com taxas de prevalência que variam de 7 a 10%¹. A vasta utilização deste metal na composição de numerosos objectos de uso quotidiano, tais como utensílios de cozinha, botões, fechos metálicos, óculos e pulseiras de relógio, contribui para uma sensibilização significativa². A alergia ao níquel é mais comum no sexo feminino, com uma prevalência aproximada de 15-20%. Esta maior

prevalência está, provavelmente, relacionada com a utilização frequente de brincos e outras peças de adorno que permite um contacto íntimo e continuado do níquel com a pele^{2,3}. O início da dermatite de contacto ao níquel ocorre, com maior frequência, na segunda década de vida⁴.

Em 1975, Christensen et al. descreveram a existência de um número considerável de doentes com dermatite de contacto ao níquel que apresentavam lesões cutâneas, em zonas sem contacto directo com este metal. Consideraram este tipo de eczema como secundário, admitindo

Tabela 1 - Dados relativos à anamnese e exame objectivo das doentes estudadas.

	Idade	Sexo	Profissão	Distribuição e caracterização das lesões	Factores desencadeantes/agravantes	Antecedentes pessoais de atopia
Doente 1	32	F	Secretária	Eritema, prurido e/ou lesões eczematosas ao nível das pálpebras, axilas, região periumbilical, mãos, face interna das coxas e flexuras dos joelhos.	Ocorrência de episódios agudos com a ingestão de atum, sardinha, vinagre, tomate e enlatados. Agravamento após refeições ricas em leguminosas e sementes e frutos secos.	Não
Doente 2	22	F	Chefe de cozinha	Eritema, prurido e/ou lesões eczematosas ao nível do pescoço, flexuras do antebraço, mãos, região periumbilical, flancos e face interna das coxas.	Ocorrência de episódios agudos com a ingestão de tomate, crustáceos e frutos secos. Agravamento após ingestão de sumos de frutas ácidas e leguminosas.	Sim Dermatite atópica

que a ingestão de níquel poderia ser responsável pela sua ocorrência ⁵. Vários estudos publicados por outros autores têm corroborado esta observação. Nas diversas descrições, as lesões eczematosas apresentam caracteristicamente uma distribuição simétrica surgindo, com maior frequência, nas pálpebras, no pescoço, nas regiões flexoras dos braços e antebraços, nas regiões interdigitais, nas palmas das mãos, nas virilhas e face interna das coxas, nas fossas poplíteas e plantas dos pés. Esta dermatite foi designada por alguns autores como Pseudoatopia de Shannon ¹. A distribuição simétrica, e frequentemente extensa, do eczema foi relacionada com a introdução sistémica do níquel no organismo. Este metal é absorvido através da pele, por inalação, por via parentérica e por ingestão ^{1,3}.

Outros quadros clínicos, tais como dermatite papulovesicular eritematosa crónica e urticária, foram posteriormente relacionados com a presença do níquel nos alimentos⁶.

DOENTES, MÉTODOS E RESULTADOS

Foram estudadas duas doentes de 32 e 22 anos, com o diagnóstico prévio de dermatite de contacto ao níquel. Apesar de cumprirem evicção total do contacto com este metal apresentavam, persistentemente, lesões de eczema generalizado, com distribuição simétrica e predominando em zonas de maior sudação. Na tabela 1 representam-se os dados relativos à anamnese e ao exame objectivo das duas doentes. A doente 2 apresentava antecedentes de dermatite atópica com início da sintomatologia aos 12 anos de idade. Na tabela 2 indicam-se os resultados mais relevantes do estudo efectuado em consulta geral de Imunoalergologia. A bateria de aeroalergénios testada incluiu extractos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *farinae* e *microceras*, *Acarus siro*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, Gato, Cão, *Blatella germanica*, *Dactylis glomerata*, *Festuca pratensis*, *Lolium perene*, *Phleum pratensis*,

Tabela 2- Resultados dos testes cutâneos de alergia (*prick* e *patch*) e das determinações de IgE específica, efectuados nas doentes.

	Testes cutâneos por picada a aeroalergénios comuns- ALK-Abelló ® (pápula em mm)	IgE sérica específica Unicap Pharmacia® (KU/L)	Testes cutâneos de contacto* <i>European Standard Serie</i> <i>Chemotechnique diagnostics</i> ®
Doente 1	Histamina- 7 mm Aeroalergénios: negativos		Dicromato de potássio- + Tiuram mix- ++ Sulfato de níquel- ++
Doente 2	Histamina- 8 mm Aeroalergénios: <i>Dermatophagoides pteronyssinus (Dp)</i> - 8 mm <i>Dermatophagoides farinae (Df)</i> - 8 mm <i>Dermatophagoides microceras</i> - 8 mm <i>Acarus siro</i> - 5 mm	<i>Dp</i> > 100 (classe 6) <i>Df</i> - 70.0 (classe 5)	Dicromato de potássio- + Sulfato de níquel- +++
* Testes cutâneos de contacto. Leitura às 72 horas: +- Reacção de eritema e edema ++- Reacção exuberante de eritema, edema, pápulas e vesículas de pequeno diâmetro +++- Reacção extrema com eritema, edema, pápulas e vesículas de grandes dimensões (reacção bolhosa)			

Secale cereale, *Triticum sativum*, *Poa pratensis*, *Parietaria judaica*, *Artemisia vulgaris*, *Plantago lanceolata*, *Chaenopodium album*, *Olea europea*, *Corylus avelana*, *Robinia pseudoacacia*, *Tilia cordata*, *Betula pubescens*, *Quercus robur*, *Pinus radiata* e látex. Como controlo positivo foi utilizado cloridrato de histamina (10 mg/ml) e como controlo negativo, uma solução glicero-salina.

Foram realizados testes cutâneos de contacto, utilizando a bateria *standard* da série europeia ². Procedeu-se a leitura às 48 e 72 horas (tabela 2), com graduação dos resultados de acordo com os critérios definidos pelo Grupo Internacional de Estudo das Dermatites de Contacto ⁷. As duas doentes apresentaram sensibilização ao níquel (figura 1).

A ocorrência de episódios de exacerbação da dermatite, desencadeados após as refeições, conduziu a orientação para consulta diferenciada de alergia alimentar. Foram efectuados testes cutâneos de alergia a bateria extensa de alergénios

alimentares (Leti ®) e doseamentos de IgE sérica específica a alimentos suspeitos de precipitarem agravamento das lesões (tabela 3). A bateria de alergénios alimentares incluiu peixes e mariscos (pescada, salmonete, linguado, sardinha, peixe galo, tamboril, atum, besugo, bacalhau, lula, camarão, gamba, caranguejo, lagosta, mexilhão, amêijoia, ostra), verduras diversas e leguminosas (alface, couve, alho, cebola, pimento, tomate, feijão verde, nabo, grão, soja, ervilha, louro, pimenta), frutos (laranja, limão, ananás, kiwi, pêra, morango, pêssego, maçã, ameixa, cereja, melão, melancia, manga, banana) e sementes/ frutos secos (avelã, pinhão, amendoim, amêndoa, semente de girassol, castanha, noz, pistachio). Os resultados dos testes a alimentos foram negativos (tabela 3).

A existência de dermatite de contacto ao níquel, a distribuição das lesões de dermatite com carácter simétrico predominando nas zonas de maior sudação e a relação com a ingestão de alimentos contendo níquel (tabela 4) levou a

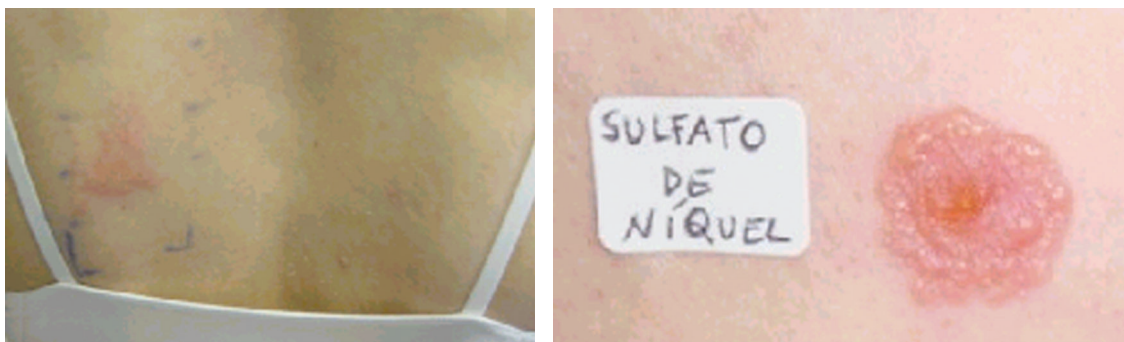


Figura 1. Testes cutâneos de contacto ao sulfato de níquel correspondentes às doentes 1 e 2



Figura 2. Eritema pruriginoso desencadeado na *doente 1*, 12 horas após ingestão de cápsula de 20 mg de sulfato de níquel.

admitir como provável a existência de dermatite induzida pela ingestão deste metal.

Foi aconselhada a realização de uma dieta restritiva em alimentos com alto teor em níquel, tendo sido fornecida às doentes uma lista de alimentos a evitar. Programaram-se duas reavaliações respectivamente após um período de quatro e seis semanas.

Com a exclusão da dieta de alimentos com alto

teor em níquel observou-se uma redução progressiva da intensidade do eczema, conducente ao desaparecimento total das lesões. Foi proposta, então, a realização de prova de provocação oral com sulfato de níquel. Após preenchimento de consentimento informado as doentes foram submetidas, em regime de internamento, a prova de provocação com ocultação simples e controlada por placebo. Utilizaram-se cápsulas comercializadas de sulfato de níquel nas concentrações de 10 e 20 mg (Test dose Lofarma®).

Na primeira doente observou-se a ocorrência de eritema ao nível da região periumbilical, com prurido intenso, 12 horas após ingestão de cápsula de 20 mg sulfato de níquel (figura 2). Concomitantemente, surgiu reacção eritematosa, com prurido e vesículas, no local onde se tinha aplicado o *patch test* ao níquel, dois meses antes (figura 3).

Na segunda doente, a reactivação da dermatite surgiu ao nível do pescoço, flexuras dos punhos, regiões interdigitais, região periumbilical e flancos (figura 4). Esta reacção ocorreu 6 horas após a ingestão de 10 mg de sulfato de níquel.

A manutenção de dieta restritiva em alimentos com alto teor em níquel permitiu, nas duas doentes, o desaparecimento total da dermatite e estabilização clínica que se mantém desde há 6 meses.

Tabela 3 - Resultados dos testes cutâneos e doseamentos de IgE específica a alimentos		
	Testes cutâneos por picada a alimentos - Leti® (pápula em mm)	IgE sérica específica Unicap Pharmacia® (KU/L)
Doente 1	Histamina- 7 mm Alergénios alimentares: negativos	Tomate < 0,35 (classe 0) Multi-alimentos: Fx1 < 0,35 (classe 0) Fx2 < 0,35 (classe 0) Fx13 < 0,35 (classe 0)
Doente 2	Histamina- 8 mm Alergénios alimentares: negativos	Tomate < 0,35 (classe 0) Multi-alimentos: Fx1 < 0,35 (classe 0) Fx2 < 0,35 (classe 0) Fx13 < 0,35 (classe 0) Rfx21 < 0,35 (classe 0)
Fx1 -Amendoim, Avelã, Noz Brasil, Amêndoa, Côco; Fx2 -Atum, Bacalhau, Camarão, Mexilhão azul, Salmão; Fx13 - Batata, Cenoura, Ervilha, Feijão Branco; Rfx21 - Kiwi, Melão, Banana, Pêssego, Ananás.		



Figura 3. Doente 1: Eritema pruriginoso e pequenas vesículas desencadeados após prova de provocação oral, no local de aplicação do *patch* teste ao níquel (2 meses antes).

DISCUSSÃO

Lesões de dermatite distribuídas extensamente e relacionadas com a ingestão de níquel, em doentes com dermatite de contacto ao níquel, têm sido descritas na literatura desde a década de 70^{5,6,8,9}. Várias formas clínicas são possíveis, tais como dermatite papulovesicular eritematosa crónica, urticária, dermatite liquenóide e reactivação de lesões de dermatite de contacto, em zonas sem contacto directo com níquel. Caracteristicamente, as lesões apresentam uma distribuição simétrica, predominando nas pálpebras, no pescoço, nas regiões flexoras dos membros e na face interna das coxas¹.

As duas doentes estudadas apresentavam uma

Tabela 4 - Alimentos com alto teor em níquel ou que podem agravar a dermatite induzida pela ingestão de níquel.

Fruta fresca:

Peras, Cerejas, Pêssegos, Bananas

Todos os Frutos Secos e Passas de Fruta

Leguminosas:

Soja, Amendoim, Ervilhas, Feijões

Verduras/Hortícolas:

Espargo, Salsa, Cebola, Alface, Cogumelos, Couves, Espinafre, Tomate

Todos os Cereais

Produtos lácteos:

Soro lácteo, Queijos, Margarina

Peixes:

Arenque, Atum, Sardinha, Cavala

Crustáceos:

Lagosta, Camarão, Caranguejo, Ostras, Mexilhão

Molhos para saladas:

Ketchup, Vinagre, Soja

Bebidas:

Café, Chá, Cacao, Sumos de fruta (sobretudo frutos ácidos), Vinho, Cerveja

Outros alimentos:

Fermento em pó, Todos os alimentos enlatados, Vegetais conservados, Todos os alimentos cozinhados em utensílios de níquel



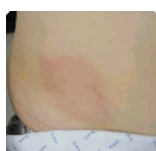
4 A



4 B



4 C



4 D



4 E



4 F

Figura 4. Doente 2: Reactivação da dermatite, 6 horas após a ingestão de 10 mg de sulfato de níquel.

4A- Pescoço; região antero-lateral; 4B- Região flexora do punho esquerdo; 4C- Mão esquerda; 4D- Flanco direito; 4E- Região periumbilical e flancos; 4F- Flanco esquerdo.

história anterior de dermatite de contacto ao níquel, sendo a sensibilização a este metal demonstrada através da realização de testes epicutâneos ao sulfato de níquel. A distribuição das lesões, simétricas e generalizadas, persistindo mesmo após a total evicção do contacto com níquel, levaram-nos a admitir, como provável, uma relação com a ingestão deste metal. Contudo, as doentes referiam prurido intenso acompanhado de eritema nos primeiros 60 minutos após a ingestão de alguns alimentos. Esta observação levou-nos, numa primeira abordagem, a efectuar testes cutâneos e determinações de IgE específica aos alimentos suspeitos, para exclusão de uma alergia alimentar, dependente de um mecanismo de hipersensibilidade imediata.

A regressão completa das lesões, ao fim de seis semanas, cumprindo dieta restritiva em alimentos com alto teor em níquel, apoiou a hipótese formulada inicialmente. Esta observação está de acordo com resultados descritos por outros autores ^{8,9,10,11}. Salienta-se, também, que os alimentos referidos pelas doentes como desencadeantes ou agravantes da dermatite estão identificados nesse grupo ou são responsabilizados pela exacerbação de dermatite dependente da ingestão de níquel ^{1,3,12,13}.

A quantidade de metal absorvida depende da capacidade individual de absorção e do conteúdo deste, nos alimentos ingeridos.

Foi demonstrado que os vegetais são a principal fonte de níquel na dieta ¹². Numa dieta convencional, os principais aportes são os cereais e as leguminosas, seguidos dos produtos lácteos e frutos ¹.

Nos alimentos de origem vegetal, o conteúdo em níquel é extremamente variável, resultando de uma grande diversidade da sua presença na composição dos diferentes solos. Alimentos com alto teor em níquel, independentemente dos solos onde são produzidos, incluem cereais, cacau, chá, soja, feijão vermelho, ervilhas, amendoim, avelã, semente de girassol e frutos secos. Os

vegetais são habitualmente tolerados quando cozinhados ^{3,13}.

A preparação quotidiana dos alimentos, na forma convencional, pode também conduzir a contaminação com níquel quando são utilizados utensílios que o contêm ¹⁴. Pelo mesmo motivo, o primeiro litro de água retirado pela manhã através de torneiras níqueladas não deve ser ingerido, nem utilizado na preparação dos alimentos ¹³. Estudos mais recentes parecem, contudo, negligenciar o papel da contaminação pelos utensílios utilizados na culinária já que as quantidades de níquel são muito inferiores às presentes nos alimentos ¹⁵. O perigo de contaminação durante o processamento industrial não foi ainda completamente investigado. Contudo, os alimentos enlatados e os vegetais conservados devem ser ingeridos com moderação ^{13,14}.

A prova de provocação oral com sulfato de níquel conduziu, nas duas doentes, a reactivação da dermatite, reproduzindo as lesões cutâneas nas anteriores localizações de eczema, embora de uma forma menos intensa e mais localizada. Estes resultados estão em concordância com os de outros autores ^{3,8,10,16}. A reactivação do eczema no local de aplicação do *patch* teste, observada na doente 1, após prova de provocação oral, foi também já descrita por Christensen et al. ¹⁷.

No homem, os níveis séricos de níquel variam entre 1,6 a 7 mg e os níveis urinários de 2 a 5 mg ¹. A ingestão diária, na espécie humana, é variável de país para país mas admite-se que o valor médio seja aproximadamente de 200 mg. Estima-se que a quantidade de níquel a ingerir diariamente, essencial a uma dieta equilibrada, seja de 50mg. Por outro lado, a concentração do níquel no suor é elevada, variando de 7 a 270 mg por litro. A sudorese pode, assim, constituir uma importante via de eliminação deste elemento do organismo ³.

Menne et al. investigaram a excreção urinária de níquel em 4 doentes do sexo feminino, sensibilizadas a este alergénio e que apresentavam ec-

zema intermitente. Demonstraram que a excreção do níquel se encontrava mais elevada em associação com os episódios de exacerbação¹⁸. Foi, também, descrita a redução dos níveis séricos em doentes cumprindo dieta restritiva¹⁹. Estes resultados suportam a hipótese de que o eczema crónico pode ser mantido pela ingestão²⁰.

Nas doentes estudadas a redução da ingestão diária de níquel, permitindo a menor concentração deste elemento no suor poderá explicar a melhoria da dermatite, particularmente, nas zonas cutâneas de maior sudorese.

Abbeck et al descreveram em 1993, doentes em que os episódios recorrentes de urticária se relacionavam com a ingestão de níquel²¹. Adicionalmente, foi relatada a existência vasculite alérgica e eritema polimorfo crónicos dependentes de uma ingestão continuada deste metal²². Estes diferentes quadros clínicos são englobados genericamente na dermatite de contacto ao níquel de tipo sistémico.

Os mecanismos imunológicos potencialmente envolvidos nas reacções sistémicas ao níquel, em indivíduos com sensibilização prévia de contacto a este metal, têm merecido investigação pormenorizada. Christensen et al demonstraram o envolvimento de um mecanismo de hipersensibilidade de tipo IV responsável pela reactivação das lesões de eczema, no local de aplicação prévia do *patch* teste, após prova de provocação oral.¹⁷ Vein et al. detectaram a presença de anticorpos anti-níquel, após prova de provocação oral positiva, admitindo como provável a intervenção de um mecanismo de hipersensibilidade de tipo III²³. Uma reacção de hipersensibilidade imediata parece ser responsável pela ocorrência de urticária aguda¹. Contudo, as reacções cutâneas dependentes da ingestão de níquel podem não depender, exclusivamente, de reacções de hipersensibilidade. Reacções de intolerância aos sais deste metal são consideradas por vários autores e parecem resultar de efeitos celulares directos²⁴. Foi demonstrada

uma acção citotóxica sobre os macrófagos²⁵ e a desgranulação farmacológica de mastócitos e basófilos²⁶.

Mais recentemente, Di Gioacchino et al. efectuaram biópsias intestinais a doentes com dermatite endógena induzida pela ingestão de níquel, 48 h após prova de provocação oral com níquel²⁷. Encontraram um número mais elevado de linfócitos CD45RO+ na lâmina própria e epitélio e diminuição de linfócitos epiteliais CD8+, relativamente aos grupos controlo. Nas amostras de sangue, colhidas 24 h após o teste de provocação, observaram diminuição significativa de subpopulações de linfócitos CD4+, CD45RO+ e CD8+, relativamente aos grupos controlo. Concluíram que nestes doentes a ingestão de níquel estimula o sistema imune, induzindo a maturação de linfócitos T a células memória, com acumulação na mucosa intestinal. Admitiram, assim, que a dermatite endógena induzida pela ingestão de níquel poderá resultar de uma reacção de hipersensibilidade de tipo IV iniciada a nível intestinal. As células CD8+ parecem também estar envolvidas no processo, mas o seu papel está menos esclarecido.

Num futuro próximo, é provável que os mecanismos envolvidos nas reacções cutâneas ao níquel, dependentes da sua introdução sistémica no organismo humano, sejam completamente esclarecidos. No caso particular destas doentes ficou demonstrada uma relação de causa/efeito entre a ingestão de níquel e o aparecimento de lesões de dermatite. A dieta restritiva conduziu ao gradual desaparecimento do eczema. No tratamento da dermatite endógena induzida pela ingestão de níquel, a maioria dos autores recomenda o cumprimento de uma dieta restritiva, em alimentos contendo um alto teor deste metal, por um período nunca inferior a 6 meses.

BIBLIOGRAFIA

1. Purello-D'Ambrosio F, Bagnato G, Guarneri B et al. The role of nickel in foods exacerbating nickel contact dermatitis. *Allergy*. 1998; 53 (Suppl. 46): 143-5.
2. Mydlarski P, Katz A, Sauder D: Contact Dermatitis. In Middleton E, Reed C et al eds. *Allergy. Principles and Practice II*. St Louis, Mosby 5th ed, 1998; 1135-47.
3. Ricciardi L, Gangemi S, Isola S, Fogliani O, Saitta S, Purello-D'Ambrosio F. Nickel allergy, a model of food cellular hypersensitivity? *Allergy*. 2001; 56 (Suppl.67): 109-12.
4. Schollhammer M, Guillet M, Guillet G. Nickel and skin. *Ann Dermatol Venereol*. 1994; 121: 338-45.
5. Christensen O, Moller H. External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. *Contact Dermatitis*. 1975;1: 136-41.
6. Purello-D'Ambrosio F, Levanti C. Nichel e alimenti. In: *Atti del Meeting Annuale SIAIC*, Giardini Naxos, 1996; 208-16.
7. Devos SA, Van Der Valk PG. Epicutaneous patch testing. *Eur J Dermatol*. 2002; 12: 506-13.
8. Lombardi P, Campolmi P, Sertoli A. Lichenoid dermatitis caused by nickel salts? *Contact Dermatitis*. 1983; 9: 520-1.
9. Veien NK, Menne T. Nickel contact allergy and nickel-restricted diet. *Semin Dermatol*. 1990; 9: 197-205.
10. Kaaber K, Veien NK, Tjell JC. Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. *Br J Dermatol*. 1978; 98: 197-201.
11. Pacor ML, Cortina P, Biasi D. Diet manipulations and nickel sulphate-induced contact dermatitis evaluated in 24 cases. *Recenti Prog Med*. 1992; 83: 643-5.
12. Tsoumbaris P, Tsoukali-Papadopoulou H. Heavy metals in common foodstuff: quantitative analysis. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1994; 53: 61-6.
13. Veien NK, Andersen MR. Nickel in Danish Food. *Acta Derm Venereol*. 1986; 66:502-9.
14. Brun R. Nickel in food: the role of stainless-steel utensils. *Contact Dermatitis*. 1979; 5: 43-5.
15. Accominotti M, Bost M, Haudrechy P et al. Contribution to chromium and nickel enrichment during cooking of foods in stainless steel utensils. *Contact Dermatitis*. 1998; 38: 305-10.
16. Bezze G, Cassin E, Borghesan F, Fagiolo U. Nickel-induced allergic contact dermatitis: reactivation by oral administration of hapten. *G Ital Dermatol Venereol*. 1989;124: 351-4.
17. Christensen O, Beckstead J, Daniels T, Maibach H. Pathogenesis of orally induced flare-up reactions at old patch sites in nickel allergy. *Acta Derm Venereol*. 1985; 65:298-304.
18. Menne T, Thorboe A. Nickel dermatitis-nickel excretion. *Contact Dermatitis*. 1976; 2: 353-4.
19. Christensen JM, Kristiansen J, Nielsen NH, Menne T, Byrjalsen K. Nickel concentrations in serum and urine of patients with nickel eczema. *Toxicol Lett*. 1999;108:185-9.
20. Antico A, Soana R. Chronic allergic-like dermatopathies in nickel-sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts. *Allergy Asthma Proc*. 1999;20: 235-42.
21. Abeck D, Traenckner I, Steinkraus V, Vieluf D, Ring J. Chronic urticaria due to nickel intake. *Acta Derm Venereol*. 1993; 73: 438-9.
22. Veien NK, Krogdaki A. Is nickel vasculitis a clinical entity? In: Frosh PJ et al, editors. *Current topics in contact dermatitis*. Berlin: 1989: 172-7.
23. Veien NK, Svejgaard E, Mennè T. *In vitro* lymphocyte transformation to nickel: a study of nickel sensitive patients before and after epicutaneous and oral challenge with nickel. *Acta Derm Venereol*. 1979; 59: 447-51.
24. Antico A, Soana R, Baioni R, Livio L. Dermatopatie croniche generalizzate da intolleranza alimentare ai sali di nickel. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 1990; 36: 165-70.
25. Gawrodger DJ, Shuttler IL, Delves HT. Nickel dermatitis and diet: clinical improvement and reduction in blood and urine nickel levels with a low nickel diet. *Acta Derm Venereol*. 1988; 68: 453-5.
26. Veien NK, Christiansen H, Svejgaard E, Kaaber K. Antibodies against nickel-albumin in rabbits and man. *Contact Dermatitis*. 1979; 5: 378-82.
27. A Di Gioacchino M, Boscolo P, Cavalluci E et al. Lymphocyte subset changes in blood and gastrointestinal mucosa after oral nickel challenge in nickel-sensitized women. *Contact Dermatitis*. 2000; 43: 206-11.