

# Nadwrażliwość alergiczna na miejscowe i ogólne kortykosteroidy – przegląd piśmiennictwa

M. Baeck<sup>1</sup>, L. Marot<sup>1</sup>, J.-F. Nicolas<sup>2</sup>, C. Pilette<sup>3</sup>, D. Tennstedt<sup>1</sup>, A. Goossens<sup>4</sup>

## STRESZCZENIE

Kortykosteroidy, skuteczne leki przeciwzapalne i immunomodulujące, stosowane w terapii różnych chorób zapalnych, w tym chorobach alergicznych, mogą w pewnych przypadkach powodować reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego lub opóźnionego. W tym przeglądzie piśmiennictwa podsumowano cechy epidemiologiczne i kliniczne tych reakcji oraz związane z nimi problemy diagnostyczne. Przedstawiono szczegółową analizę zaproponowanych mechanizmów immunologicznych, w tym leżących u podstawy reakcji krzyżowych.

## SŁOWA KLUCZOWE

alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, kortykosteroid, reakcje krzyżowe, nadwrażliwość typu opóźnionego, nadwrażliwość typu natychmiastowego.

Właściwości lecznicze kortykosteroidów (KS) zostały po raz pierwszy przedstawione w 1948 roku przez Edwarda Kendalla i Philipa Hencha.<sup>1</sup> W latach 50. XX wieku odkryto, że hydrokortyzon, naturalny hormon glikokortykosteroidowy, może zmniejszać stan zapalny i proliferację komórek w niektórych chorobach skóry.<sup>2</sup> Modyfikacje chemiczne tego hormonu wkrótce dały początek licznym kortykosteroidom o różnej sile działania i indywidualnych charakterystycznych właściwościach. Dodatkowo, do ich podstawowego znaczenia w leczeniu patologii skóry o podłożu zapalnym, dołączyło zastosowanie w medycynie ratunkowej i w kilku chorobach ogólnych. Kortykosteroidy mają działanie przeciwzapalne, związane głównie z hamowaniem transkrypcji kilku cytokin/mediatorów prozapalnych. Inne czynniki składające się na ich właściwości przeciwzapalne i immunosupresyjne to apoptoza granulocytów zasadochłonnych oraz hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna.<sup>3</sup> Dlatego paradoksalne wydaje się, że kortykosteroidy, silne leki przeciwzapalne i immunomodulujące, stosowane w leczeniu objawów alergii (w szerokim tego słowa znaczeniu), mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego i opóźnionego (allergic hypersensitivity, AHS). Pierwsze udokumentowane reakcje alergiczne na kortykosteroidy, po miejscowej aplikacji i wstrzyknięciach hydrokortyzonu, pochodzą z końca lat 50. XX wieku.<sup>4-6</sup>

Rozpoznawanie reakcji alergicznych na kortykosteroidy jest wyzwaniem dla lekarzy. Ich objawy kliniczne są często atypowe, a badania mogą być trudne do interpretacji. Ponadto, ich częstość jest niewątpliwie niedoszacowana. Podczas gdy przybywa wiedzy na temat nadwrażliwości typu opóźnionego, jako wtórnego skutku działania miejscowych kortykosteroidów (alergiczny wyprysk kontaktowy), niewiele wiadomo na temat natychmiastowych i opóźnionych reakcji na kortykosteroidy ogólne. Poznanie tych reakcji ma kluczowe znaczenie, ponieważ właściwe narzędzia diagnostyczne mogą określić potencjalne leczenie zastępcze, które będzie tolerowane przez chorego.

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Universit Catholique de Louvain, Brussels, Belgium;

<sup>2</sup>Department of Immunology, University Hospital Centre Lyon Sud, Hospices Civiles de Lyon, Lyon, France;

<sup>3</sup>Department of Pneumology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Universit Catholique de Louvain, Brussels;

<sup>4</sup>Department of Dermatology, University Hospital, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium

Adres do korespondencji: M. Baeck, Department of Dermatology Cliniques Universitaires Saint-Luc, U.C.L. Avenue Hippocrate, 10 B-1200 Brussels, Belgia

Allergy 2009;64:978-994

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(5):21-39

## Nadwrażliwość alergiczna i niealergiczna

Leki i ksenobiotyki wchodzą w interakcje z wieloma układami pobudzenia komórkowego w czasie ich działania leczniczego. Działania niepożądane leków można podzielić na dwie grupy: przewidywalne, częste i związane z działaniem farmakologicznym leku (reakcje typu A), oraz nieprzewidywalne, rzadko występujące i zwykle niezwiązane z działaniem farmakologicznym leku (reakcje typu B).<sup>7</sup> Te ostatnie dzielą się na nadwrażliwość alergiczną (allergic hypersensitivity, AHS) i niealergiczną (non-allergic hypersensitivity, NAHS). Są one czasem trudne do rozróżnienia i angażują inne mechanizmy. Różnicowanie tych dwóch typów nietolerancji leków jest jednak ważne, ponieważ AHS występuje rzadko, ale może zagrażać życiu, natomiast NAHS występuje często i może mieć ciężki przebieg, a w wyjątkowych przypadkach prowadzi do zgonu.<sup>8,9</sup>

### NADWRAŻLIWOŚĆ ALERGICZNA

Reakcje nadwrażliwości alergicznej spowodowane są swoistymi efektorami immunologicznymi, przeciwciałami oraz limfocytami T. Wymagają one wcześniejszego uwrażliwienia na lek w celu wykształcenia się nabytej odpowiedzi immunologicznej z wytworzeniem swoistych dla leku przeciwciał (klasy IgE lub IgG) lub limfocytów T (CD4+ lub CD8+). Reakcje alergiczne dzielą się, zgodnie z klasyfikacją Gella i Coombsa, na cztery typy reakcji immunologicznych: typ I, reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego (immediate allergic hypersensitivity, IAHS) spowodowane przeciwciałami typu IgE, typ II i III, odpowiednio reakcje cytotoksyczne i reakcja kompleksów immunologicznych spowodowana przeciwciałami klasy IgG lub IgM oraz typ IV, czyli nadwrażliwość typu opóźnionego (delayed allergic hypersensitivity, DAHS) spowodowana limfocytami T CD4+ lub CD8+.<sup>7,8</sup> Reakcje typu IV zostały dalej podzielone przez Posadas i Pichler<sup>7</sup> na cztery podtypy (IVa-IVd) na podstawie klinicznej, immunohistochemicznej i czynnościowej heterogenności niektórych alergii polekowych. W rzeczywistości wykazano, że limfocyty T różnią się wytwarzanymi przez siebie cytokinami, co powoduje różne rodzaje obrony immunologicznej.

AHS rozpoznaje się przez wykazanie obecności swoistych IgE lub limfocytów T w badaniach *in vivo* i *in vitro*. Badaniami *in vivo* są głównie skórne testy punktowe lub badanie reakcji śródskórnej z wczesnym odczytem (intra-dermal reaction, IDR) w przypadku IAHS oraz testy płatkowe lub badanie reakcji śródskórnej z późnym odczytem w przypadku DAHS. Diagnostyka *in vitro* obejmuje identyfikację aktywacji/degranulacji granulocytów zasadochłonnych i przeciwciał IgE swoistych dla IAHS<sup>10,11</sup> oraz test transformacji limfocytów (lymphocyte transformation test, LTT) i badanie ELISPOT (enzyme-linked immu-

nospot assay) w przypadku DAHS.<sup>12-14</sup> W diagnostyce biologicznej reakcji DAHS poczyniono w ostatnich latach istotny postęp dzięki pracy Rozières i wsp.<sup>12</sup> oraz Pichler i wsp.<sup>14</sup> Badacze oceniali różne metody wykrywania limfocytów T swoistych dla danego leku (szczególnie antybiotyków  $\beta$ -laktamowych). Głównie jednak ze względów technicznych (np. standaryzacja stosowanych reagentów), rutynowe stosowanie tych badań jest trudne i obecnie ich wykorzystanie ogranicza się do specjalistycznych ośrodków klinicznych.

### NADWRAŻLIWOŚĆ NIEALERGICZNA

Te reakcje są znacznie częstsze niż AHS i określane jako pseudoalergie, fałszywe alergie lub nietolerancja leków. W odróżnieniu do reakcji nadwrażliwości alergicznej, nie są wynikiem odpowiedzi immunologicznej. Na takie reakcje składają się bezpośrednia aktywacja wrodzonego układu immunologicznego (komórki tuczne/granulocyty zasadochłonne, dopełniacz), przy czym nie biorą w nich udziału swoiste przeciwciała i limfocyty T. NAHS może dlatego wystąpić po pierwszej aplikacji lub podaniu leku i nie wymaga wcześniejszego uwrażliwienia. Wyniki badań *in vivo* i *in vitro* są w tym przypadku ujemne.

## Drogi sensytyzacji

Występuje duża różnorodność cząsteczek kortykosteroidów i dróg ich podawania. Możliwe jest zarówno miejscowe, jak i układowe, a każde może uwrażliwić pacjenta i doprowadzić do swoistej reakcji immunologicznej. Ważne jest rozróżnienie między sensytyzacją pierwotną a obserwowanymi reakcjami wtórnymi na miejscowe lub systemowe kortykosteroidy, które niekoniecznie muszą być ze sobą związane. Na przykład chory, który reaguje na ogólne podanie kortykosteroidów, mógł już wcześniej być uwrażliwiony na ten lek (lub inną chemicznie podobną substancję aktywną) przez wcześniejsze stosowania miejscowe i odwrotnie.

Najczęstszą drogą uwrażliwienia jest skóra.<sup>15</sup> Rzadziej dochodzi do niego przez miejscowe podanie leku do dróg oddechowych (inhalacja przez nos i usta), przewodu pokarmowego oraz dostawowo. Sensytyzacja związana z układowym podawaniem kortykosteroidów, najczęściej dożylnie, występuje rzadziej.<sup>15,16</sup>

## Czynniki wpływające na sensytyzację na kortykosteroidy

### PODANIE MIEJSCOWE

Chorzy na przewlekłe choroby dermatologiczne, w przypadku leczenia kortykosteroidami miejscowymi, znajdują się w grupie wysokiego ryzyka sensytyzacji. Do tych chorób należą: przewlekły wyprysk, wyprysk podudzi,

przewlekłe owrzodzenie, chronic actinic dermatitis, zapalenie skóry twarzy, okolicy anogenitalnej, a także rąk i stóp.<sup>17</sup> Zmiany w barierze skórnej lub miejscowe śródowisko prozapalne (faworyzujące i pobudzające komórki prezentujące antygen, takie jak komórki Langerhansa) najprawdopodobniej są czynnikami determinującymi.

Nie jest jasne, czy atopia jest czynnikiem ryzyka rozwoju alergii na kortykosteroidy, czy też obserwacja takiej alergii nie wynika z braku obiektywności przy doborze badanych, ponieważ w tej grupie chorych prawdopodobieństwo otrzymania kortykosteroidów jest większe. Chorzy uczuleni na kortykosteroidy często wykazują jednoczesną sensytyzację na wiele innych alergenów (np. konserwanty, podłoże do maści czy antybiotyki). Degreef i Dooms-Goossens wykazali, że 82% ich pacjentów uczulonych na glikokortykosteroidy było także uczulonych na przynajmniej jeden inny alergen. Nie jest niczym zaskakującym, że alergia kontaktowa na kortykosteroidy jedynie w rzadkich przypadkach zależy od zawodu.<sup>19</sup>

#### PODANIE OGÓLNE

Czynniki ryzyka rozwoju nadwrażliwości na kortykosteroidy ogólne nie zostały zbadane. Wydaje się jednak, że takie reakcje występują częściej u chorych na astmę<sup>20,21</sup> i u regularnie leczonych kortykosteroidami ogólnymi (np. w przypadku braku nerki lub po jej przeszczepieniu)<sup>22</sup> niż u innych badanych. W tych przypadkach, trudno jednak określić, czy częstsze występowanie alergii jest spowodowane zwiększoną podatnością, czy też większą ekspozycją na kortykosteroidy.

Inne, takie jak nadwrażliwość na kwas salicylowy, również mogą stanowić czynniki ryzyka.<sup>23</sup> Nie można również wykluczyć genetycznej predyspozycji do alergii na kortykosteroidy.<sup>24,25</sup>

### Występowanie alergii na kortykosteroidy

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa, częstość występowania reakcji alergicznych na kortykosteroidy jest bardzo różna. Może na to wpływać kilka czynników, takich jak różnice regionalne w zwyczajach w przepisywaniu leków (tj. rodzajach często przepisywanych kortykosteroidów i liczbie wydawanych recept), świadomość występowania alergii na miejscowe kortykosteroidy wśród lekarzy, wybór chorego oraz konsultacje i procedury diagnostyczne.

#### KORTYKOSTEROIDY MIEJSCOWE

Według piśmiennictwa, alergia na miejscowe kortykosteroidy występuje z częstością 0,2-5% lub więcej.<sup>3,17,26,27</sup> Mimo szerokiego zastosowania kortykosteroidów wziewnych, opisano bardzo mało przypadków reakcji alergicznych u chorych na astmę.<sup>27,28</sup> Isaksson i wsp.,<sup>29</sup> którzy badali chorych na astmę lub alergiczny nieżyt nosa, le-

czonych piwaniem tiksokortolu, zaobserwowali uwrażliwienie na kortykosteroidy na poziomie 1,4%. Wśród pacjentów bez astmy stopień sensytyzacji wynosił 0,9%, różnica nie była istotna statystycznie. Malik i wsp.<sup>30</sup> po raz pierwszy ocenili częstość występowania alergii na kortykosteroidy u chorych ze stanem zapalnym w obrębie układu pokarmowego, leczonych wlewkami ze steroidów. Spośród 44 chorych, u 9% wynik badania w kierunku jednego lub więcej kortykosteroidów był dodatni.

#### KORTYKOSTEROIDY OGÓLNE

Reakcje alergiczne po ogólnym podaniu kortykosteroidów rzadko były opisywane w piśmiennictwie i najczęściej dotyczą pojedynczych przypadków. W 1998 roku, Klein-Gitelman i wsp.,<sup>31</sup> w badaniu kohortowym przeprowadzonym wśród 213 dzieci leczonych dożylnymi kortykosteroidami z powodu różnych chorób reumatologicznych, ocenili wskaźnik reakcji alergicznych na 0,1% (dla około 10 000 dawek glikokortykosteroidów), przy czym większość reakcji miała charakter natychmiastowy. Inni autorzy oceniali częstość występowania takich reakcji na 0,3%.<sup>32</sup> Około 100 artykułów opisuje reakcje typu natychmiastowego po doustnym lub pozajelitowym podaniu kortykosteroidów, których alergiczne podłoże nie zawsze udało się udowodnić. Częstość występowania uogólnionego kontaktowego zapalenia skóry lub alergicznego zapalenia skóry<sup>33</sup> spowodowanego kortykosteroidami nie została zbadana.

### Objawy kliniczne

Rozpoznanie alergii na kortykosteroidy może być trudne, ponieważ jej kliniczne objawy wydają się niecharakterystyczne i niespektakularne: są zwykle niewielkie lub wykazują całkowicie nietypowy rozwój w czasie, co jest spowodowane przeciwzapalnymi właściwościami kortykosteroidów. Jak wspominał Le Coz,<sup>34</sup> objawy kliniczne takiej reakcji zależą od dwóch przeciwstawnych działań, które różnią się nasileniem i przesunięciem w czasie: immunologicznej odpowiedzi alergicznej i farmakologicznego działania przeciwalergicznego leku.

Po kortykosteroidach najczęściej obserwuje się reakcje alergiczne typu I i IV. Nigdy nie opisano reakcji z wytworzeniem przeciwciał IgG (typ II) i reakcji kompleksów immunologicznych (typ III), choć ich wystąpienie jest możliwe.

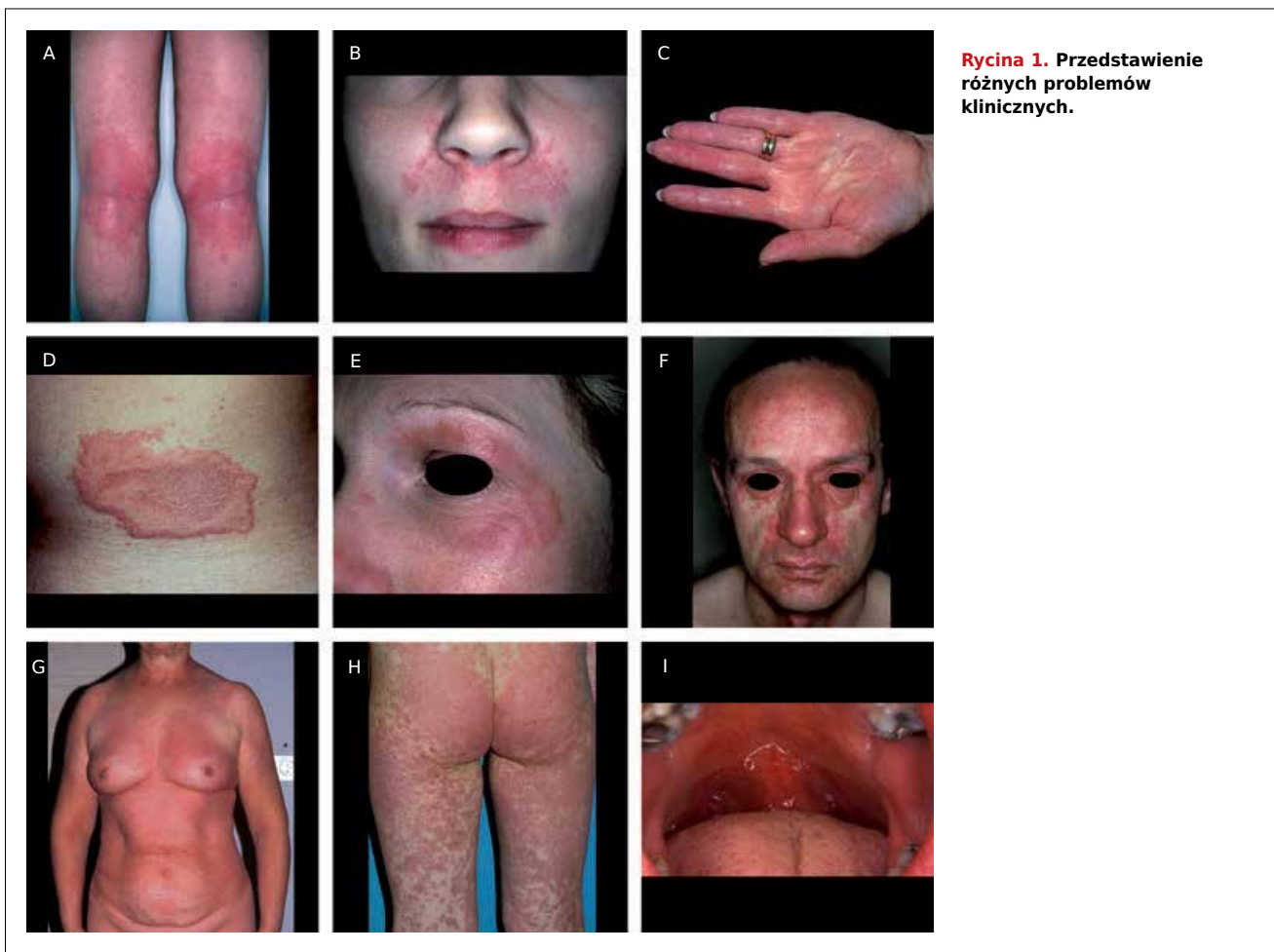
Alergiczny wyprysk kontaktowy, występujący po miejscowej aplikacji kortykosteroidów, jest najczęstszą postacią nadwrażliwości typu opóźnionego. Ważne również, aby rozróżnić objawy kliniczne związane z typem reakcji (typ natychmiastowy lub opóźniony) i drogą podania kortykosteroidów (miejscową lub ogólną). W tabeli 1 podsumowano zagadnienia kliniczne związane z każdą z dróg podania leku, a na rycinie 1 przedstawiono różne objawy kliniczne.

**Tabela 1. Alergiczna nadwrażliwość na kortykosteroidy: objawy kliniczne**

<b>Droga podania</b>		
<b>Skórna</b>	<b>Oczna</b>	<b>Pokarmowa</b>
Przewlekła dermatoza, która słabo lub w ogóle nie odpowiada na leczenie, ustępuje bardzo szybko po zakończeniu leczenia i pogarsza się po aplikacji miejscowego kortykosteroidu <sup>36</sup>	Patologia oka, która się nie poprawia po leczeniu kroplami lub maściami zawierającymi kortykosteroidy	Patologia układu pokarmowego (choroby zapalne jelit), która nieznacznie się poprawia, lub nie poprawia wcale po wlewkach ze steroidów <sup>30,44</sup>
Przewlekły wyprysk <sup>35</sup>	Zapalenie spojówek <sup>43</sup>	Nasilona biegunka
Posteroიდowy trądzik różowaty, okołososowe zapalenie skóry, okołoustne zapalenie skóry <sup>35,36</sup>	Zmiany wypryskowe lub obrzękowe na powiekach, wyprysk okolicy okołoczołowej	Miejscowe podrażnienie
Przewlekły wyprysk, kontaktowy wyprysk z podrażnienia na rękach i/lub stopach <sup>35</sup>	Świąd, uczucie suchości i pieczenia	
Zmiany plamicze <sup>37</sup>		
Zmiany wypryskowe na brzegach leczonego miejsca (efekt brzegowy) <sup>34-36</sup>		
Zmiany typu rumienia wielopostaciowego <sup>38-40</sup>		
Obrzęk okolicy pęciowej <sup>38,41</sup>		
Ostry zmiany wypryskowe <sup>38</sup>		
Zmiany obrzękowe <sup>40</sup>		
Zmiany skórne w pewnej odległości od miejsca aplikacji <sup>37,38</sup>		
Alergia fotokontaktowa <sup>42</sup>		

<b>Drogi oddechowe</b>			
<b>Wziewnie do nosa</b>	<b>Wziewnie doustna</b>	<b>Dostawowa lub inne</b>	<b>Podanie ogólne: doustne/dożylne, domięśniowe</b>
Zmiany wypryskowe wokół otworów naturalnych (nozdrza, nos, usta) z możliwym miejscowym rozprzestrzenianiem się (powieki, policzki, szyja, klatka piersiowa) <sup>27,45-47</sup>		Rumieniowe, wypryskowe, pokrzywkowe i świądowe zmiany wokół miejsca wstrzyknięcia <sup>57</sup>	Wcześniejsza dermatoza nie poprawia się lub pogarsza po systemowym podaniu kortykosteroidów
Świąd, uczucie suchości i pieczenia <sup>46,47</sup>		Zmiany w pewnej odległości od miejsca iniekcji, czasami rumień wielopostaciowy <sup>58</sup>	Zmiany zajmujące wcześniej niezajęte okolice skóry
Zatkanie nosa <sup>29</sup>	Rumień lub obrzęk błony śluzowej policzków <sup>46,49</sup>	Uogólniona wysypka <sup>35</sup>	Zmiany uogólnione rumieniowe, plamiste, plamisto-grudkowe, grudkowo-pęcherzykowe, krostkowe, plamicze lub wypryskowe <sup>6</sup>
Krwawienie z nosa <sup>29</sup>	Kontaktowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej <sup>46,47,50</sup>	Uogólniona pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomych <sup>35,59</sup>	Erythrodermia <sup>61</sup>
Zapalenie jamy nosowej i/lub zatok <sup>29</sup>	Suchy kaszel <sup>47</sup>	Wstrząs anafilaktyczny <sup>60</sup>	Zespół Baboon <sup>62</sup>
Przewlekły nieżyt nosa nieustępujący lub pogarszany przez miejscowe kortykosteroidy <sup>29,46</sup>	Odynofagia/dysfagia <sup>46,49</sup>		Obrzęk powiek <sup>63,64</sup>
Perforacja lub owrzodzenie przegrody nosa <sup>48</sup>			Obrzęk naczyń ruchomych
Brak poprawy lub pogorszenie patologii dróg oddechowych leczonych kortykosteroidami			Uogólnione zmiany pokrzywkowe <sup>5,65</sup>
Nasilenie obturacji dróg oddechowych <sup>51</sup>			Napady astmy lub skurcz oskrzeli u chorych na astmę <sup>5,66</sup>
Ciężki napad astmy <sup>51</sup>			Objawy ogólne (np. świąd, zawroty głowy, dreszcze, osłabienie, angina, skurcz oskrzeli, nudności, wymioty, ból brzucha, smoliste stolce) <sup>64,67</sup>
Znaczne zmniejszenie FEV1 <sup>51-53</sup>			Wstrząs i niewydolność krążeniowo-oddechowa <sup>68</sup>
Skurcz oskrzeli, zwężenie oskrzeli <sup>52,53</sup> Uogólnione zmiany plamisto-rumieniowe lub zmiany wypryskowe <sup>54</sup> Uogólniony świąd <sup>29</sup> Pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomych <sup>29,55</sup>	Reakcja alergiczna u osób nieleczonych inhalacjami, ale odpowiedzialnych za ich podawanie lub mieszkających z osobami regularnie stosującymi inhalacje <sup>56</sup>		





**Rycina 1.** Przedstawienie różnych problemów klinicznych.

## Badania diagnostyczne

### BADANIA *IN VIVO*

Nadwrażliwość alergiczna typu opóźnionego. Typ IV nadwrażliwości może być rozpoznawany za pomocą testów skórnych, głównie płatkowych.

### Badane leki

Głównymi markerami alergii kontaktowej na kortykosteroidy są piwalan tiksokortolu (choć nie jest stosowany na skórę),<sup>69,70</sup> budezonid<sup>17,71</sup> i 17-maślan hydrokortyzonu.<sup>72</sup> Dwa pierwsze leki zostały wprowadzone do standardowego zestawu europejskiego w pierwszych latach XXI wieku.<sup>73</sup> Opisuje się delikatną różnicę między częstością sensytyzacji na piwalan tiksokortolu (2-5%) a budezonid (1-2%),<sup>3,17,26</sup> ale w sumie, uważa się, że te dwa alergeny są dodatnie u prawie 90% chorych na alergię na kortykosteroidy,<sup>74</sup> chociaż ten odsetek zależy od liczby przebadanych chorych, a także od kortykosteroidu zastosowanego w celu wykrycia alergii kontaktowej. Również inne kortykosteroidy stosowane

przez chorego oraz inne składniki preparatów powinny być testowane.

Niektórzy autorzy zaproponowali stosowanie mieszanki piwalanu tiksokortolu, budezonidu oraz 17-maślanu hydrokortyzonu w celu wykrywania alergii na kortykosteroidy.<sup>75</sup> W wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Europie wykazano, że u ponad 50% chorych z alergią na piwalan tiksokortolu nie została ona rozpoznana przy użyciu tej mieszanki,<sup>75</sup> przypuszczalnie przez maskujące działanie przeciwzapalne innych składników. Dlatego ta metoda nie może zastąpić badania z pojedynczymi markerami. Do wykrycia możliwych reakcji krzyżowych i określenia potencjalnego leku zastępczego potrzebny jest zestaw specjalnych badań.

### Podłoże

Podczas gdy wazelina dobrze współgra z piwalanem tiksokortolu i budezonidem, dla większości kortykosteroidów podłożem pierwszego wyboru jest etanol.<sup>76,77</sup> Z powodu słabej penetracji przez skórę, hydrokortyzon jest wyjątkiem od tej reguły i optymalnie do swojego przygo-

towania wymaga mieszanki złożonej z równej ilości etanolu i sulfotlenku dimetylu.<sup>76</sup>

Chociaż kortykosteroidy są niestabilne w etanolu i mogą ulegać degradacji po zaledwie miesiącu przechowywania w lodówce, w kilku badaniach wykazano, że testy skórne przeprowadzone z roztworami świeżo przygotowanymi i przechowywanymi dają porównywalne wyniki.<sup>78</sup> Może się to wiązać z tym, że właściwy alergen jest często wynikiem rozpadu leku bardziej niż samego kortykosteroidu, dlatego niestabilność roztworu nie wpływa na czułość testu. Isaksson i wsp.<sup>78</sup> zasugerowali przygotowywanie nowego roztworu co 6 tygodni w celu uniknięcia wyników fałszywie ujemnych.

### Stężenie

Z powodu przeciwzapalnego działania kortykosteroidów, pacjenci słabo uwrażliwieni wykazują odwrotny związek między stężeniem badanego roztworu a liczbą reakcji dodatnich. Za małe stężenie kortykosteroidów może powodować wyniki fałszywie ujemne, chyba, że test jest przeprowadzany na skórze ze zmianami wypryskowymi. Jeżeli stężenie jest za duże, działanie przeciwzapalne przeważa i również może prowadzić do wyników fałszywie ujemnych. Ponadto, istnieje niewielkie ryzyko, że same testy skórne spowodują sensytyzację chorego.<sup>79</sup> Większe stężenia kortykosteroidów są jednak czasami potrzebne w przypadku ujemnych wyników testu (przy zwykłych stężeniach) i silnego podejrzenia alergii. Liczne publikacje omawiają optymalne stężenie kortykosteroidów w preparatach testowych.

W badaniach porównawczych stwierdzono, że testy z 0,01% budezonidem i 0,1% piwalanem tiksokortolu wykrywają większość chorych z alergią na kortykosteroidy.<sup>73,80</sup> Zgodnie jednak z badaniami przeprowadzonymi przez Isaksson i wsp.<sup>71,81,82</sup> w niektórych przypadkach jeszcze słabsze roztwory (między 0,02 i 0,002%) są potrzebne do wykrywania chorych z alergią na budezonid. Większość pozostałych kortykosteroidów jest badanych w stężeniu 1%, jak na przykład 17-maślan hydrokortyzonu.<sup>72</sup>

### Odczyt

Działanie przeciwzapalne kortykosteroidów wpływa również na czas odczytu. Szczególnie, jeśli stężenie jest duże, reakcja może być fałszywie ujemna przy wczesnym odczycie, ponieważ działanie przeciwzapalne maskuje reakcję alergiczną. Dlatego liczni autorzy proponują odczyt 6 lub 7 dnia, a nawet później.<sup>17,83</sup>

Poszczególne działania związanymi z kortykosteroidami są:

- **Efekt brzegowy**

Właściwości przeciwzapalne kortykosteroidów prowadzą do tak zwanego efektu brzegowego (pierścieni zgrubienia, rumień lub zmiany grudkowo-pęcherzy-



**Rycina 2. Efekt brzegowy.**

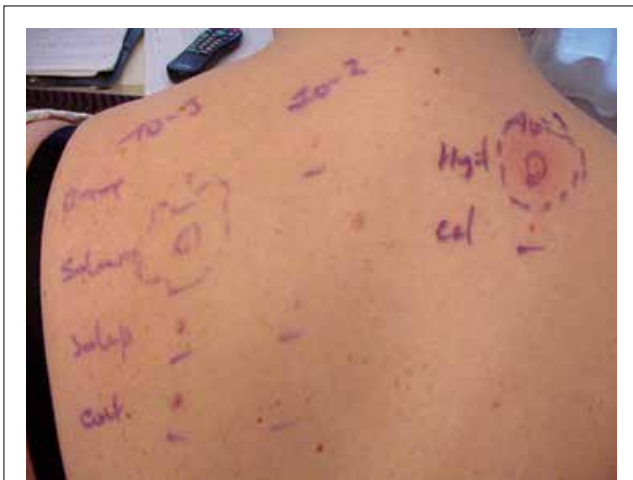
kowe wokół miejsca testu płatkowego, bez reakcji w środku), który zazwyczaj występuje w czasie wczesnych odczytów.<sup>36</sup> Ten objaw może być wyjaśniony przez większe stężenia alergenu w centrum płatka, gdzie z tego powodu występuje najsilniejsze działanie przeciwzapalne, i odwrotnie na brzegach, gdzie kortykosteroid ulega dyfuzji, co prowadzi do zmniejszonego stężenia. To zjawisko wydaje się ustępować w późniejszych odczytach, kiedy miejsce płatka testowego staje się całkowicie wypryskowe (ryc. 2, efekt brzegowy).

- **Skurcz i rozszerzenie naczyń**

Inne problemy, często spotykane w badaniach skóry, to początkowy skurcz naczyń prowadzący do zblednięcia skóry (i wynikającego z tego ryzyka wyników fałszywie ujemnych) i tak zwanego zbielenia skóry, po którym następuje rozszerzenie naczyń z nasilonym rumieniem (i wynikającym z tego ryzykiem wyników fałszywie dodatnich).<sup>36</sup>

### Badania dodatkowe

Powtarzane otwarte testy aplikacji mogą być przydatne, a czasami są jedynym sposobem ustalenia rozpozna-



**Rycina 3.** Badanie śródskórne, przykład wyniku dodatniego dla metyloprednizolonu i hydrokortyzonu.

nia.<sup>84</sup> Niektórzy autorzy zaproponowali także, aby w podejrzanych przypadkach ujemne wyniki testów płatkowych uzupełniać testami IDR z późnym odczytem.<sup>85,86</sup> Testy śródskórne eliminują możliwość ograniczonej penetracji alergenu. Możliwe jednak, że kontakt kortykosteroidów z komórkami naskórka oraz ich metabolizacja w tych komórkach odgrywają ważną rolę w procesie rozwoju alergii. W końcu, testy śródskórne niosą za sobą wiele działań wtórnych: ból w miejscu wstrzyknięcia, miejscowy zanik skóry i zwiększone ryzyko czynnej sensytyzacji.<sup>87</sup>

Wreszcie, ważne jest również, aby badać inne aktywne cząsteczki, podłoże i konserwanty zawarte w stosowanych preparatach. Alergeny najczęściej związane z miejscowymi kortykosteroidami to neomycyna, glikol propylenowy, alkohole pochodzące z wełny, alkohol benzylowy i kwas sorbowy.<sup>18,88</sup> Powinno się również wykluczyć alergię na substancje dodatkowe, takie jak karboksymetyloceluloza sodowa, która jest półsyntetycznym rozpuszczalnikiem w wodzie polimerem o dużej masie cząsteczkowej, stosowanym jako zaróbka w wielu preparatach kortykosteroidowych w postaci wstrzyknięć (szczególnie w roztworach dostawowych).

#### **Alergiczna nadwrażliwość typu natychmiastowego**

Reakcje alergiczne typu natychmiastowego mogą być wykrywane w skórnych testach punktowych (w stężeniu 1 mg/ml) oraz w testach IDR z wczesnym odczytem (30 minut). Jeśli testy prick są ujemne, to przeprowadza się testy śródskórne ze stopniowo wzrastającymi stężeniami (1/1000, potem 1/100 roztworu stosowanego w testach prick) i określa się najniższe stężenie niewywołujące reakcji. Późniejsze odczyty pozwalają na wykrycie

częściowo opóźnionych reakcji (ryc. 3, testy śródskórne, przykładem jest dodatni wynik dla metyloprednizolonu i hydrokortyzonu).

Wymienione powyżej paradoksalne działanie testów skórnych na alergię typu opóźnionego (tj. konkurencja między działaniem alergizującym a przeciwzapalnym) wydaje się nie występować w testach skórnych typu natychmiastowego. Jak zostało wspomniane przez Nancey i wsp.,<sup>91</sup> kortykosteroidy nie zapobiegają ani nie poprawiają doświadczalnie wywołanej pokrzywki tj. bąbli, a nawet nasilają rumień spowodowany histaminą i kodeiną.

#### **Dodatkowe metody rozpoznawania reakcji na kortykosteroidy ogólne**

##### *Badania początkowe*

Zważywszy na reakcje na ogólnoustrojowe podanie kortykosteroidów, postępowanie diagnostyczne musi być rygorystyczne. Ważne jest poznanie objawów i ich występowania w czasie (wcześniejsze kontakty z lekiem, przedział czasu między pojawieniem się objawów a ostatnim podaniem leku, skutki odstawienia leczenia), jakie inne leki mogły być przyjmowane przez chorego w chwili wystąpienia zmian oraz zebranie wywiadu (wcześniejsze reakcje alergiczne, wywiad rodzinny oraz uczulenia na leki).

##### *Testy ponownego podania leku*

##### *(testy prowokacji lekowej)*

Jeśli testy skórne są ujemne, należy przeprowadzić testy ponownego podania kortykosteroidów lub podłoża i konserwantów. Testy prowokacji doustnej pozostają złotym standardem potwierdzenia lub wykluczenia nadwrażliwości na daną substancję, ponieważ prowadzą do wystąpienia objawów klinicznych niezależnie od leżącego u podstaw mechanizmu etiologicznego lub patogennego.<sup>92</sup> Takie badanie powinno być jednak przeprowadzone tylko wtedy, gdy nie udało się sformułować wiążących wniosków przy użyciu mniej niebezpiecznych procedur diagnostycznych.

#### **BADANIA IN VITRO**

Testy skórne niosą ze sobą ryzyko wywołania reakcji alergicznej, podobnej do zmian początkowych oraz uwrażliwienia na daną substancję i czasami nie rozwiązują problemu. Dlatego też testy *in vitro* mają istotne zalety.

#### **Nadwrażliwość alergiczna typu opóźnionego**

Biologiczne testy nadwrażliwości typu opóźnionego są stworzone po to, aby pokazać, że lek pobudza swoiste limfocyty T. Jak dotąd, dla kortykosteroidów zostały opisane tylko testy LTT,<sup>3,93-95</sup> natomiast takie techniki, jak ELISPOT dla IFN $\gamma$ , który mierzy wydzielanie cytokin po (re)stymulacji lekiem (ta technika była stosowana



szczególnie w przypadku antybiotyków  $\beta$ -laktamowych) są potencjalnie obiecujące.

#### Testy transformacji limfocytów

Jest to najczęstsza metoda wykrywania uwrażliwienia na leki. Test transformacji limfocytów mierzy proliferację limfocytów ekspozowanych na lek w warunkach *in vitro*. Czulość tego badania wynosi zwykle 60-70%, ale ta wartość zależy od badanego antygeny (leku).

Dodatkowo, według niektórych autorów, odpowiedź proliferacyjną może wywołać tylko w obecności komórek dendrytycznych, takich jak komórki prezentujące antygen, które odgrywają podstawową rolę w uwrażliwieniu skóry na kortykosteroidy. Lauerma i wsp.<sup>97</sup> badali zdolność kortykosteroidów do wywoływania w warunkach *in vitro* proliferacji limfocytów T pochodzących od chorych na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry wywołane kortykosteroidami. Nie stwierdzono żadnych podziałów przy zastosowaniu jednojądrowych komórek krwi obwodowej jako prezentujących antygen oraz 17-maślanu hydrokortyzonu jako hapteny. Kiedy jednak jako komórki prezentujące antygen zastosowano naskórkowe komórki Langerhansa, zaobserwowano słabe odpowiedzi proliferacyjne.

#### Test ELISPOT (enzyme-linked immunospot gamma-interferon assay)

Interferon  $\gamma$ , cytokina typu 1 wytwarzana przez pobudzone limfocyty T, wydaje się odgrywać ważną rolę w fizjopatologii reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego na leki. ELISPOT jest szybką, czułą i powtarzalną techniką analizowania obecności i liczby swoistych dla antygeny limfocytów T. Czulość i swoistość tego badania zostały ostatnio ocenione na odpowiednio 91 i 95% dla reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe.<sup>12</sup> Trwające badania powinny określić, czy odnosi się to również do innych leków, w tym kortykosteroidów, jak również, czy będzie możliwe rutynowe stosowanie tej techniki jako narzędzia diagnostycznego w praktyce klinicznej.

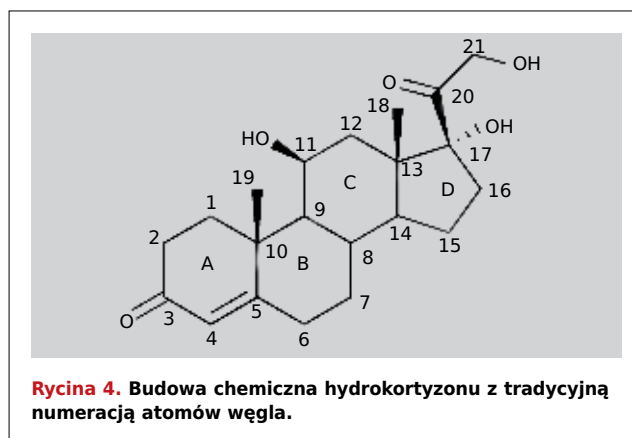
#### Nadwrażliwość typu natychmiastowego

##### Swoiste IgE

Tylko kilku autorów wykazało obecność swoistych przeciwciał IgE u chorych z natychmiastowymi reakcjami na kortykosteroidy przez stosowanie techniki immunoblotting,<sup>54,63-65</sup> przypuszczalnie dzięki haptenu naturze kortykosteroidów.

#### Test pobudzenia granulocytów zasadochłonnych

Test pobudzenia granulocytów zasadochłonnych, oparty na cytometrii przepływowej, składa się z analizy i obliczenia zmian w ekspresji markerów pobudzenia tych granulocytów w obecności danego alergenu.<sup>10,11,98</sup> Naj-



częstszymi markerami aktywacji granulocytów zasadochłonnych są CD63 i CD203c. Technika przyjęto dla różnych alergii IgE-zależnych powietrzno pochodnych i pokarmowych, jak również dla alergii na lateks, jad owadów błonkoskrzydłych i niektóre leki (spazmolityczne, antybiotyki  $\beta$ -laktamowe).<sup>10</sup> Zachęcające wyniki uzyskano również dla kortykosteroidów (Ebo i Rozières, dane niepublikowane).

## Klasyfikacja, alergenność i reakcje krzyżowe

Większość badań dotyczących alergenności i reakcji krzyżowych między kortykosteroidami omówionych poniżej odnosi się do kortykosteroidów miejscowych. Czy podobne reakcje odnoszą się do kortykosteroidów podawanych pozajelitowo lub doustnie, pozostaje niewyjaśnione.

#### BUDOWA CHEMICZNA

Budowa hormonów steroidowych jest oparta na rdzeniu cyklopentanoperhydrofenantrenowym: trzy pierścienie zbudowane z sześciu atomów węgla i jeden pierścień złożony z pięciu atomów węgla.<sup>99</sup> Steroidy wytwarzane przez korę nadnerczy zawierają 19 lub 21 atomów węgla. W niektórych cząsteczkach z tej ostatniej grupy do węgla 17 przyłączona jest grupa hydroksylowa – są one nazywane 17-hydroksykortykosteroidami. Te steroidy cechują się przeważnie działaniem glikomineralo-kortykosteroidowym. Głównym steroidem z tej grupy jest kortyzol lub hydrokortyzon (ryc. 4, budowa chemiczna hydrokortyzonu z tradycyjną numeracją atomów węgla).

Aby w pełni wykorzystać właściwości lecznicze naturalnych glikokortykosteroidów, przemysł farmaceutyczny, przez małe zmiany chemiczne i strukturalne, stworzył wiele ich wariantów, których celem jest uzyskanie lepszej penetracji przez skórę, wolniejszej degradacji enzymatycznej i większego powinowactwa do receptorów cytoplazmatycznych.

Głównymi zmianami strukturalnymi są:

- Podwójne wiązania między węglami C1 i C2 (w celu uzyskania prednizolonu)
- Halogenacja (podstawienie atomu fluoru lub chloru w pozycji C6 lub C9).
- Wprowadzenie grupy metylowej w pozycję C16, grup hydroksylowych w pozycje C16 i C17 lub wiązania acetonidowego między C16 a C17.
- Estryfikacja węgla C17 lub C21, która sprawia, że cząsteczka jest bardziej lipofilna i ma większą zdolność do penetracji przez skórę.

Im silniejszy kortykosteroid, tym wyraźniejsze są jego działania niepożądane. Dlatego, oprócz celów wymienionych wcześniej, w badaniach farmaceutycznych czyniono wysiłki, aby rozdzielić korzystne cechy kortykosteroidów od ich działań niepożądanych. Dodanie estrowej grupy funkcyjnej np. zwiększa lipofilność, a przez to penetrację leku przez skórę. Jednocześnie szybka hydroliza estrów tworzy gwałtowny gradient stężenia kortykosteroidów w głębszych warstwach skóry. Odnosi się to do wielu kortykosteroidów z labilnymi grupami estrowymi, takich jak prednikarbat czy aceponian metyloprednizolonu. Z drugiej strony, te cząsteczki wydają się cechować istotnymi właściwościami alergennymi.

Przemysł farmaceutyczny musi zmierzyć się z nowym wyzwaniem: stworzeniem leków, które będą nie tylko silne, dobrze tolerowane (tj. wykazujące najmniejsze możliwe „klasyczne” działania niepożądane), ale również będą miały słabe właściwości alergenne. Jeśli chodzi o leki w postaci wstrzyknięć, rozpuszczalność w roztworach wodnych lub w izotonicznym roztworze soli jest często ulepszana przez dołączenie grupy estrowej do węgla C21, tak jak w przypadku estrów kwasu bursztynowego, które, ze względu na swoją charakterystykę, ze szczególnym prawdopodobieństwem wywołują reakcje alergiczne.

#### **ZDOLNOŚĆ DO WYWOŁYWANIA REAKCJI ALERGICZNYCH PRZEZ KORTYKOSTEROIDY**

Rozwój reakcji alergicznych zależy od stopnia immunogenności danego leku: znaczenie ma nie tylko budowa chemiczna i konfiguracja leku, ale również jego zdolność do penetracji przez skórę i stopień ekspozycji na immunokompetentne komórki skóry. Poza samym lekiem, istnieją czynniki związane z cechami indywidualnymi, m.in. zdolnością układu immunologicznego do rozpoznawania antygeny, składem enzymatycznym i jego zdolnością do wytwarzania metabolitów danego leku (różnią się zarówno jakościowo, jak i ilościowo), które mogą wykazywać różną zdolność do wywoływania sensytyzacji, jak również predyspozycję genetyczną, np. jak zaproponowali Wilkinson i wsp.,<sup>25</sup> alergia na hydrokortyzon wydaje się związana z genotypem HLA DR8, który jest ujemnie związany z HLA DR3. Ponadto, udział mogą brać jednocześnie czynniki infekcyjne.

#### **Penetracja przez skórę i ekspozycja na komórki immunokompetentne**

Kilka czynników wpływa na stopień penetracji przez skórę i z tego względu na ryzyko sensytyzacji: zastosowane podłoże, stężenie kortykosteroidu, lipofilność leku, sposób aplikacji, jej częstość, obszar leczonej skóry, jak również wiek pacjenta i stan leczonej powierzchni skóry. Niektóre kortykosteroidy są zdolne do tworzenia rezerwuaru w warstwie rogowej, który stopniowo uwalnia lek i wydłuża ekspozycję na komórki immunologiczne.

Okłuzja skóry, zwiększająca pH i penetrację przez skórę, podnosi ryzyko uwrażliwienia. To wyjaśnia wysoką częstość nadwrażliwości na kortykosteroidy u pacjentów z wypryskiem podudzi, owrzodzeniami żylnymi i stanami zapalnymi skóry okolicy anogenitalnej – zmianami, które charakteryzuje maceracja.

#### **Szlaki metaboliczne skóry**

Metabolizm skóry odgrywa ważną rolę w potencjale alergennym kortykosteroidów, wpływa też na reakcje krzyżowe.<sup>24</sup> Skórne reakcje metaboliczne zaangażowane w biotransformację kortykosteroidów nie zostały w pełni określone. Naskórek, podobnie jak inne narządy (np. wątroba), jest strukturą metabolicznie aktywną, zawierającą różne enzymy. Jednym z najważniejszych kroków w metabolizmie kortykosteroidów jest hydroliza. Rzeczywiście, dla niektórych leków, hydroliza chemiczna lub enzymatyczna estrowej grupy czynnościowej jest często potrzebna do uzyskania wystarczającej aktywności biologicznej.<sup>100</sup> Rola hydrolizy zależy od stabilności i wielkości estru, warunków, w jakich produkt był przechowywany, oraz enzymów pacjenta. Estry C21 są mniej stabilne (labilne) i z tego względu łatwo ulegają hydrolizie, podczas gdy estry C17 są o wiele bardziej odporne. Leki z estrową grupą czynnościową przy węglu C17 i z grupą hydroksylową przy C21 są niestabilne w środowisku kwaśnym lub zasadowym, a po hydrolizie wiązania estrowego przy węglu C21, ester C17 może szybko przechodzić konwersję enzymatyczną do monoestru C21. Potem szybko dochodzi do hydrolizy enzymatycznej, przekształcającej go w wolny alkohol. Ogólnie, kortykosteroidy, które ulegają szybkiemu metabolizmowi w skórze (grupa D2 labilnych estrów) powodują reakcje alergiczne znacznie częściej niż metabolizujące się powoli lub wcale.

#### **Zdolność metabolitów do wywoływania sensytyzacji**

Wiadomo, że alergeny wywołujące reakcję immunologiczną nie muszą być samymi kortykosteroidami, ale mogą być produktami ubocznymi ich metabolizmu. Głównymi metabolitami hydrokortyzonu w roztworach

wodnych i alkoholowych są formy dehydro-21 glioksali steroidowych.<sup>101</sup> Nie wszystkie leki cechują się taką samą zdolnością do wytwarzania sensytyzacji, co tłumaczy duże różnice obserwowane między różnymi kortykosteroidami.

### Wiązanie z białkami

#### *Glioksale steroidowe i wiązanie z białkami*

Przy założeniu, że wszystkie kortykosteroidy oddziałują z białkami w taki sam sposób, z białkami cechującymi się powinowactwem do jądra komórkowego wiążą się glioksale steroidowe lub 21-dehydrokortykosteroidy (aldehidy).<sup>101,102</sup> Oba typy są metabolitami lub produktami degradacji kortykosteroidów zarówno oksydacyjnej, jak i innych jej rodzajów. Oksydacja grupy hydroksylowej przy węglu C21 wytwarza dwie pochodne: 21-dehydro i bardzo reaktywny  $\alpha$ -ketoaldehyd. Badania przeprowadzone przez Matura i wsp. na kortykosteroidach i odpowiadających im aldehydach potwierdzają hipotezę głoszącą, że ich metabolity lub produkty rozpadu odgrywają rolę w sensytyzacji.<sup>103</sup> Dodatkowo, osoby z alergią na kortykosteroidy są wrażliwsze na etanol, który jest również metabolizowany przez dehydrogenazę do aldehydu. Jeśli u danej osoby występuje dysfunkcja enzymu (np. z powodu przewlekłego zapalenia wątroby lub czynników genetycznych), reakcja między tymi dwoma typami cząsteczek może powodować nagromadzenie aldehydów<sup>103-105</sup> (ryc. 5, dodatnie testy skórne na aldehydy i etanol).

Po przyłączeniu do guanidyny (pozostałość po arginie), cząsteczki powstałe w wyniku degradacji kortykosteroidów tworzą stabilne kompleksy immunologiczne, które są odpowiedzialne za nadwrażliwość typu opóźnionego.<sup>24,101</sup> Wykazano, że glioksale steroidowe mogą wiązać się z każdym aminokwasem, z wyjątkiem proliny i hydroksyproliny. Aktywność argininy jest jednak wyraźnie przeważająca i nieodwracalna.<sup>106,107</sup> Wilkinson i wsp.<sup>106</sup> wykazali, że kortykosteroidy z większą zdolnością do wiązania argininy mają silniejsze właściwości alergenne, a ostatnio Berl i wsp.<sup>107</sup> potwierdzili, że steroidy oddzielnie reagują z arginina tworząc ważne związki.

Opisano inne mechanizmy wiązania białek.<sup>106</sup> W przypadku tiosteroidów, takich jak piwalan tiksokortolu, który ma grupę tioestrową przy węglu C21, na drodze hydrolizy dochodzi do wytworzenia tiksokortolu, który przez mostki dwusiarczkowe gwałtownie wiąże się z aminokwasami, takimi jak metionina.

#### *Podstawienie atomem halogenowca*

Kortykosteroidy bez fluoru ulegają szybszej degradacji metabolicznej i dlatego wiążą się łatwiej z arginina niż ich fluorowane pochodne, stąd prawdopodobieństwo indukcji reakcji alergicznych jest większe.



**Rycina 5.** Pozytywne wyniki testów skórnych na aldehydy i etanol.

#### *Podstawienie grupy metylowej do C16 lub grupy estrowej do C17*

Obecność grupy metylowej przy węglu C16 i/lub długiego łańcucha estrowego przy węglu C17 wydaje się chronić cząsteczkę przed szybkim rozpadem<sup>102</sup> i dlatego powstaje jeszcze mniej cząsteczek alergennych.

### REAKCJE KRZYŻOWE VS TOWARZYSZĄCE

Wśród uwrażliwionych chorych wyniki testów są często dodatnie dla kilku kortykosteroidów. Chociaż występowanie reakcji krzyżowych zostało udowodnione, np. wykazano występowanie dodatnich wyników badań dla kortykosteroidów syntetycznych, na które badani nigdy nie byli ekspozycyjni (ponieważ jeszcze nie zostały dopuszczone na rynek), jednoczesne lub następujące po sobie sensytyzacje nigdy nie mogą być całkowicie wykluczone. Często bardzo trudno określić, na jaki kortykosteroid chory był wcześniej ekspozycyjny. Dlatego, jak podkreślała Issakson, odpowiedniejszy jest termin współistniejąca sensytyzacja (do której mogą należeć reakcje krzyżowe).<sup>108</sup> Badano możliwość zastosowania modelu zwierzęcego do poznania tego problemu.<sup>109,110</sup> Poza danymi z testów płatkowych, do badania reakcji krzyżowych może służyć statystyczna i trójwymiarowa analiza strukturalna.

#### **Reakcje krzyżowe: klasyfikacja ABCD**

W 1989 roku, opierając się na charakterystyce strukturalnej i klinicznej, Coopman i wsp.<sup>111</sup> podzielił kortykosteroidy na 4 klasy reaktywności: grupy A, B, C i D. Kluczowym elementem wiążącym kortykosteroid z białkami skóry są podstawniki na pierścieniu D cząsteczki kortykosteroidu.

W 1995 roku, Lepoittevin i wsp.<sup>112</sup> przeprowadzili analizę konformacyjną reakcji krzyżowych zaobserwo-

wanych między kortykosteroidami, która potwierdziła sensowność klasyfikacji. W rzeczywistości grupy A, B i D są bardzo homogenne, jeśli chodzi o budowę cząsteczki, a istotne różnice widoczne są między kortykosteroidami z różnych grup. Zachowanie budezonidu, który wchodzi w reakcje krzyżowe nie tylko z innymi acetonidami, ale również z estrami kortykosteroidów, może być przypisane jego wyjątkowej budowie molekularnej: element acetalowy upodabnia go do cząsteczek zarówno z grupy B, jak i D, zgodnie z ich stereoswoistością. Grupa C, mimo jej strukturalnego podobieństwa do grupy A, nie ma żadnych wspólnych cech, jeśli chodzi o budowę i objętość.

Dalsze badania kliniczne z 2000 roku doprowadziły Matura i Goossensa<sup>24,100</sup> do potwierdzenia istnienia 4 grup kortykosteroidów (klasyfikacja ABCD). Cechy elementów składowych grupy D doprowadziły jednak do zaproponowania dalszego podziału na dwie podgrupy, tj. D1 i D2. Cząsteczki w grupie D1 zawierają grupę metylową przy węglu C16 i mają atom halogenowca przy pierścieniu B, podczas gdy cząsteczki z grupy D2 nie mają podstawników.

Ponadto, kortykosteroidy z grupy D2 mają niestabilną grupę estrową o właściwościach lipofilnych (nasilających penetrację przez skórę) i są szybko metabolizowane w skórze (patrz wyżej).

Pięć grup kortykosteroidów przedstawiono w tabeli 2.

Kortykosteroidy z grup C i D1 wywołują bardzo mało reakcji alergicznych i zwykle nie wchodzi w interakcje z kortykosteroidami z innych grup. Na przykład, w przypadku furoinianu mometazonu charakterystyczna konfiguracja bocznego łańcucha przy węglu C17 tłumaczy małą liczbę obserwowanych dodatnich reakcji skórnych.<sup>113</sup> Propionian flutikazonu ma nie tylko atom fluoru przy węglu C9, ale również podstawnik metylowy przy węglu C16 i unikalną strukturę przy węglu C17, która zapobiega tworzeniu wiązania haptenu-białko. Ryzyko pierwotnej sensytyzacji na ten kortykosteroid jest niezwykle małe, a jego reakcje krzyżowe z innymi kortykosteroidami są słabe.<sup>114</sup>

Z drugiej strony kortykosteroidy z grupy D2, wraz z grupą A i budezonidem, częściej powodują alergię. Te leki często wykazują reakcje krzyżowe zarówno w obrębie tej samej grupy, jak i z lekami należącymi do innych grup.

#### **Reakcje krzyżowe wewnątrzgrupowe**

Reakcje krzyżowe między kortykosteroidami z tej samej grupy mogą być zwykle wyjaśnione dzięki podobieństwu strukturalnemu lub wspólnej ścieżce metabolicznej. W kilku badaniach wykazano, że epitop alergenu odpowiedzialny za rozpoznawanie kortykosteroidu znajduje się zawsze na lub w pobliżu pierścienia D. Jak opisano wcześniej, w obrębie grupy budowa cząstecz-

kowa pierścienia D jest homogenna. Ponieważ szlaki metaboliczne różnych leków z tej samej grupy są często jednakowe lub bardzo podobne, struktury haptenu tworzone przez ich metabolity nie zawsze są rozróżniane przez klon limfocytów odpowiedzialnych za reakcję alergiczną.

#### **Reakcje krzyżowe międzygrupowe**

Istnieją bezdyskusyjne przypadki reakcji krzyżowych między lekami z różnych grup.

##### *Grupy A i D2*

Kortykosteroidy z grupy D2 są szybko przekształcane w skórze, stając się analogami z wolnymi grupami hydroksylowymi przy węglu C21 lub C17. Tak więc, podczas gdy lek nakładany na skórę jest jednym z labilnych estrów kortykosteroidów (D2), jego metabolit przypomina bardziej grupę A. Jednym z przykładów wewnątrzskórnej biometabolizacji jest konwersja 17-maślanu hydrokortyzonu (grupa D2) do 21-maślanu hydrokortyzonu, a następnie jego transformacja enzymatyczna do hydrokortyzonu (grupa A). To ilustruje typową reakcję krzyżową obserwowaną między grupami A i D2.

##### *Budezonid i grupa D2*

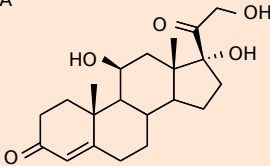
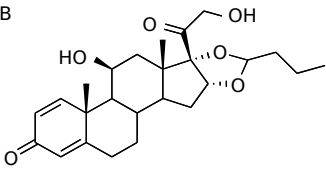
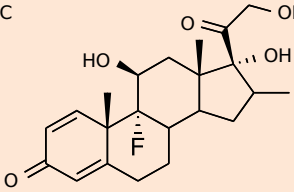
Budezonid może być postrzegany jako wyjątkowy przypadek w następującym znaczeniu: jego część acetalowa jest właściwie mieszkanką jednakowej ilości diastereoizomerów R i S.<sup>112</sup> Oba diastereoizomery R i S mogą prowadzić do rozwoju reakcji krzyżowych z grupą D2 kortykosteroidów.<sup>115</sup> Analiza ich konfiguracji pokazuje, że podczas gdy izomer R wykazuje symetrię, która jest charakterystyczna dla grupy B, izomer S może być asymetryczny. Wynikiem tego jest duża hydrofobowa „kieszka” przy grupie estrowej, przy węglu C17, co jest podobne do leków z grupy D.

##### *Steroidy płciowe*

Zaobserwowano, że niektórzy chorzy uwrażliwieni na kortykosteroidy pozytywnie odpowiadają na testy skórne z innymi steroidami, takimi jak steroidy płciowe.<sup>116,117</sup> Wilkinson i Beck<sup>118</sup> ocenili częstość występowania alergii na 17-hydroksyprogesteron u pacjentów reagujących pozytywnie na hydrokortyzon na 19-26% i uznali ją za wyraz krzyżowej sensytyzacji. Według autorów, w większości przypadków nie ma to żadnych klinicznych konsekwencji. Alergia na kortykosteroidy może jednak wywoływać alergię na np. endogenne progesteron, której objawem klinicznym są uogólnione zmiany wypryskowe, ulegające pogorszeniu przed menstruacją: tzw. autoimmunologiczne progesteronowe zapalenie skóry (AIPD).<sup>119</sup> Z drugiej strony, każdy pacjent z objawami odpowiadającymi AIPD powinien być badany w kierunku alergii na kortykosteroidy.



**Tabela 2. Klasyfikacja kortykosteroidów**

Grupa	Charakterystyka grupy	Przedstawiciele	Możliwe reakcje krzyżowe poza grupą
<p>A</p> 	Bez podstawników przy pierścieniu D z wyjątkiem krótkiego łańcucha estrowego lub tioestru przy węglu C21	Piwalan tiksokortolu Kloprednol Octan kortyzonu Hydrokortyzon Octan hydrokortyzonu 21-maślan hydrokortyzonu Półbursztynian hydrokortyzonu Mazyprednon Medryzon Octan metyloprednizolonu Półbursztynian metyloprednizolonu Prednizolon Metasulfobenzoesan prednizolonu Bursztynian prednizolonu Piwalan prednizolonu Kaproinian prednizolonu Prednizon Octan dichlorizonu Octan fludrokortyzonu Fluorometolon Octan fluprednizolonu Octan izofluprednonu	D2
<p>B</p> 	Budowa cis-ketalowa lub diolowa przy węglu C16, C17, możliwy łańcuch boczny przy C21	Budezonid Amcynonid Dezonid Fluchloronid Flumoksonid Flunizolid Acetonid fluocinolonu Halcynonid Triamcynolon Dioctan triamcynolonu Heksacetonid triamcynolonu Fluocynonid Benetonid triamcynolonu Acetonid triamcynolonu	
<p>C</p> 	Podstawnik metylowy przy węglu C16 pierścienia D, bez łańcuchów bocznych przy C17, możliwy łańcuch boczny przy C21	Betametazon Fosforan sodowy betametazonu Dezoksymetazon Deksametazon Octan deksametazonu Fosforan sodowy deksametazonu Walerianian diflukortolonu Piwalan flumetazonu Ester butylowy fluokortyny Fluokortolon Kaprylan fluokortolonu Piwalan fluokortolonu Octan fluprednidenu Halometazon Meprednizon	





matyczny układ hydrolityczny, który przekształca wszystkie steroidy do hydrokortyzonu lub podobnych substancji, na które są one uczulone.<sup>34</sup> Może u nich także dochodzić do powstawania limfocytów T, które rozpoznają podstawową strukturę kortykosteroidów<sup>123</sup> lub wspólne dla różnych grup elementy.<sup>111</sup> W praktyce często trudno jest zaklasyfikować kortykosteroidy z krótkimi łańcuchami estrowymi lub z kilkoma podstawnikami.

W tym artykule przeglądowym wskazano na inne subtelne, ale istotne, cechy kortykosteroidów mające znaczenie dla ich potencjału alergenowego. Mimo pewnych niespójnych wyników i pytań bez odpowiedzi, klasyfikacja ABCD i podział na podklasy D1 i D2 ma wiele znaczących implikacji klinicznych i wszyscy lekarze powinni być świadomi grupy, do której należy przepisywany kortykosteroid.

#### SWOISTE CECHY OGÓLNEJ DROGI PODANIA

Pacjenci uwrażliwieni na ogólnie podawane kortykosteroidy często wykazują również dodatnie wyniki testów na inne kortykosteroidy. Musi zostać określone, czy współistniejące reakcje obserwowane w tych przypadkach odnoszą się do tej samej klasyfikacji.

#### Reakcje natychmiastowe

##### Patogeneza

Patogeneza reakcji typu natychmiastowego na kortykosteroidy jest ciągle słabo zrozumiana.

##### Nadwrażliwość alergiczna

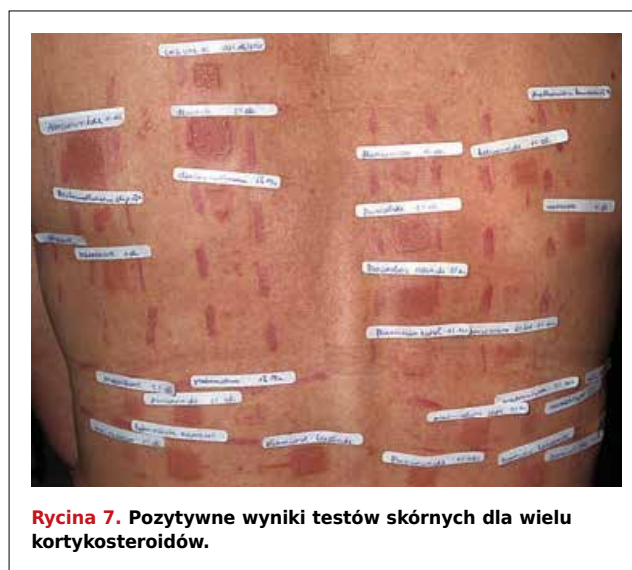
Tylko kilku autorów wykazało dowody na istnienie przeciwciał IgE swoistych dla niektórych kortykosteroidów.<sup>54,63-65</sup> Ani ujemne wyniki testów, ani brak swoistych IgE nie wykluczają jednak możliwości reakcji jako wyniku działania swoistych przeciwciał.

##### Nadwrażliwość niealergiczna

Reakcje pseudoalergiczne lub idiosynkrazja, podobne do obserwowanych w przypadku kwasu acetylosalicylowego (włączając nadmierne wytwarzanie leukotrienów przez zablokowanie ścieżki cyklooksygenazy), mogą tłumaczyć niektóre reakcje typu natychmiastowego po kortykosteroidach.<sup>20,124</sup> Inne mechanizmy IgE-zależne angażują uwalnianie histaminy z komórek tucznych. U chorych leczonych dużymi i szybko podawanymi dawkami kortykosteroidów opisano ostre incydenty sercowo-naczyniowe.<sup>22,125</sup> Te reakcje wydają się spowodowane blokadą  $\alpha$ -adrenergiczną i ujemnym efektem inotropowym leku bardziej niż zjawiskiem immunologicznym.

##### Reakcje krzyżowe

Niewielu autorów badało możliwość rozszerzenia klasyfikacji opisanej przez Coopmana i wsp.<sup>111</sup> na reakcje typu natychmiastowego. Najczęściej biorą w nich udział



**Rycina 7.** Pozytywne wyniki testów skórnych dla wielu kortykosteroidów.

takie kortykosteroidy, jak hydrokortyzon i metyloprednizolon, należące do grupy A, zgodnie z klasyfikacją ABCD, w obrębie której mogą być obserwowane reakcje krzyżowe.<sup>32</sup> Venturini i wsp.<sup>126</sup> przedstawiając 7 opisów przypadków nadwrażliwości typu natychmiastowego na ogólne kortykosteroidy, nie wykazali obecności reakcji krzyżowych między kortykosteroidami należącymi do tej samej grupy. Podobnie, niektórzy pacjenci z alergią na hydrokortyzon i metyloprednizolon (zestryfikowany lub nie) tolerują prednizolon lub prednizon, a wszystkie te leki należą do grupy A.<sup>32,127-129</sup>

Burgdorff i wsp.<sup>63</sup> opisali przypadek chorego z alergią na bursztynian sodowy metyloprednizolonu, u którego występowały reakcje krzyżowe ze wszystkimi substancjami aktywnymi zawierającymi ten sam ester kwasu bursztynowego. Testy skórne i ponowne podanie innego kortykosteroidu bez tego konkretnego estru lub z innym podstawnikiem przy węglu C21 miały, wszystkie bez wyjątku, wyniki ujemne. Inni badacze potwierdzili brak reakcji krzyżowych między kortykosteroidami w postaci bursztynianu a substancjami czynnymi zawierającymi inne estry (np. fosforany) lub z nieestryfikowanym hydrokortyzonem lub metyloprednizolonem.<sup>66,67,89,130-132</sup> Może wystąpić również sytuacja odwrotna, np. reakcja na natywny hydrokortyzon i metyloprednizolon, ale nie na odpowiadające im sole sodowe bursztynianu.<sup>133</sup>

W kilku badaniach wykazano wysoką tolerancję fluorowanego betametazonu i deksametazonu u chorych z alergią na hydrokortyzon i metyloprednizolon.<sup>128,129,134-136</sup> Jeśli chodzi o reakcje alergiczne typu natychmiastowego, dwóm badaczom nie udało się stwierdzić żadnych reakcji krzyżowych między betametazonem i deksametazonem (substancje o identycznej budowie chemicznej, różniące się tylko grupą metylową w pozycji C16).<sup>137,138</sup>

Nadwrażliwość typu natychmiastowego na kortykosteroidy wydaje się raczej heterogennym zjawiskiem. Niektórzy pacjenci reagują na sam steroid, inni na swoistą zestyfikowaną pochodną. Wydaje się, że w przeciwieństwie do innych estrów, takich jak fosforany, estry bursztynianu hydrokortyzonu i metyloprednizolonu są często zaangażowane w reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego, których mechanizm jest niejasny. Ponadto, fluorowane pochodne rzadko biorą udział w tych reakcjach.

### Reakcje typu opóźnionego

Analiza przypadków reakcji typu opóźnionego na systemowe kortykosteroidy, opublikowanych w piśmiennictwie, jest szczególnie trudna, co jest spowodowane różnicami w nomenklaturze stosowanej do opisanie tych reakcji i braku standaryzacji metod diagnostycznych.

### Podsumowanie

Nadwrażliwość alergiczna na kortykosteroidy jest częstym zjawiskiem w praktyce dermatologicznej, skóra jest główną drogą sensytyzacji, a alergiczne reakcje typu opóźnionego są dużo częściej obserwowane niż reakcje typu natychmiastowego. W związku z przeciwzapalnymi właściwościami kortykosteroidów, objawy kliniczne alergii mogą być maskowane, a wyniki testów skórnych być trudne do interpretacji. Stąd, alergia na kortykosteroidy wciąż pozostaje nieznana dla wielu lekarzy, którzy często przepisują te leki zarówno do użytku zewnętrznego, jak i ogólnego.

Ponadto, ze względu na częste występowanie reakcji krzyżowych między tymi substancjami aktywnymi, pacjenci uczuleni na kortykosteroidy, nawet jeśli o tym wiedzą, czasami ciągle mają przepisywane leki, których nie tolerują.

Jeśli chodzi o reakcje krzyżowe, klasyfikacja ABCD i podział na podgrupy D1 i D2 wydają się przydatne w nakierowaniu poszukiwań na lek zastępczy, ale nie mogą zastępować ogólnej, indywidualnej oceny sensytyzacji/profilu tolerancji każdego pacjenta. Istnieje potrzeba dalszych badań w celu walidacji tej klasyfikacji dla alergicznego kontaktowego zapalenia skóry i określenia, czy ta klasyfikacja jest również użyteczna w przypadku reakcji typu natychmiastowego i opóźnionego na kortykosteroidy ogólne.

Podziękowania: Autor chce gorąco podziękować członkom Dermatologii Department University Hospital w Leuven, gdzie był goszczony. Chciałby również podziękować współpracownikom z Immuno-Allergology Department University Hospital Centre Lyon Sud, za ich gościnność i współpracę. Jego wdzięczność kieruje również dla Hugues Depasse i Michale Lemaire z ośrodka audiowizualnego University Hospital UCL w Brukseli, za ich wartościowe wsparcie w ilustracji tego artykułu przeglądowego.

© Copyright 2009 John Wiley & Sons A/S. This translation of the article Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review by M. Baeck, L. Marot, J.-F. Nicolas, C. Pilette, D. Tennstedt, A. Goossens from Allergy 2009; 64:978-994 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

### Piśmiennictwo

- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatic arthritis. Proc Staff Meet Mayo Clin 1949;24:181.
- Sulzberger MB, Witten VH. Preliminary and short reports. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. J Invest Dermatol 1952;19:101-102.
- Lauerma A. Contact hypersensitivity to glucocorticosteroids. Am J Contact Dermatol 1992;31:112-132.
- Burckhardt W. Kontaktexzem durch hydrocortison. Hautarzt 1959; 10:42-43.
- Kooij R. Hypersensitivity to hydrocortison. Br J Dermatol 1959; 71:392-394.
- Kendall PH. Untowards effects following local hydrocortison injection. Ann Phys Med 1958;4:170-175.
- Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. Clin Exp Allergy 2007;37:989–999.
- Allergie et hypersensibilite´. In: Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchi MT editors. Immunobiologie, 2nd edn. De Boeck, 2003:471-500.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001; 56: 813-824.
- Ebo D, Sainte-Laudy J, Bridts C, Mertens C, Hagendorens M, Schuerwegh A et al. Flow-assisted diagnosis: current applications and future perspectives. Allergy 2006;61:1028-1039.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003;58:961-972.
- Rozie´res A. Hypersensibilite´ retarde´e aux medicaments. De la physiopathologie au diagnostic immunobiologique. Doctoral Thesis. Lyon: Universite´ Press, 2007.
- Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2004; 59:1153-1160.
- Beeler A, Zaccaria L, Kawabata T, Gerber BO, Pichler WJ. CD69 upregulation on T cells as an *in vitro* marker for delayed-type drug hypersensitivity. Allergy 2008;63:181-188.
- Räsänen L, Hasan T. Allergy to systemic and intralesional corticosteroids. Br J Dermatol 1993;128:407-411.
- Lauerma AI, Reitamo S. Allergic reactions to topical and systemic corticosteroids. Eur J Dermatol 1994;5:354-358.
- Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandao FM. Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. Contact Dermatitis 1996;35:40-44.
- Degreef H, Dooms-Goossens A. The new corticosteroids: are they effective and safe? Dermatol Ther 1993;11:155-160.
- Lauerma AI. Occupational contact sensitization to corticosteroids. Contact Dermatitis 1998;39:328-329.
- Karsh J, Yang WH. An anaphylactic reaction to intra-articular triamcinolone: a case report and review of the literature. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:254-258.
- Nakamura H, Matsuse H, Obase Y, Mitsuta K, Tomari S, Saeki S et al. Clinical evaluation of anaphylactic reactions to intravenous corticosteroids in adult asthmatics. Respiration 2002;69:309-313.
- Kamm GL, Hagmeyer KO. Allergic type reactions to corticosteroids. Ann Pharmacother 1999;33:451-460.
- Just N, Nyunga M, Lelong J, Wallaert B. Immediate allergy to oral corticosteroids. Rev Med Int 2005;26:331-334.
- Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. Allergy 2000; 55:698-704.
- Wilkinson SM, Morrey K, Hollowood K, Heagerty AH, English JSC. HLA-A, B and DR antigens in hydrocortison contact hypersensitivity. Contact Dermatitis 1993;28:295-297.
- Isaksson M, Bruze M. Corticosteroids. Dermatitis 2005; 16: 3-5.
- Bennett ML, Fountain JM, McCarty MA, Sherertz EF. Contact allergy to corticosteroids in patients using inhaled or intranasal corticosteroids for allergic rhinitis or asthma. Am J Contact Dermat 2001;12:193-196.
- Isaksson M. Skin reactions to inhaled corticosteroids. Drug Saf 2001; 24:369-373.
- Isaksson M, Bruze M, Ho´mblad Y, Svenonius E, Wihl JA. Contact allergy to corticosteroids in asthma/rhinitis patients. Contact Dermatitis 1999; 40:327-328.

30. Malik M, Tobin AM, Shanahan F, OMorain C, Kirby B, Bourke J. Steroid allergy in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 2007; 157:967–969.
31. Klein-Gitelman AS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: adverse reactions variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998; 25:1995–2002.
32. Freymond N, Catelain A, Queille E, Augey F, Nicolas JF. Allergic reaction to methylprednisolone. *Rev Med Int* 2003;24:698–700.
33. Thyssen JP, Maibach HI. Drug-elicited systemic allergic (contact) dermatitis – update and possible pathomechanisms. *Contact Dermatitis* 2008; 59:195–202.
34. Le Coz CJ. Hypersensitivity to corticosteroids. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:346–347.
35. Doooms-Goossens A, Degreef H. Clinical aspects of contact allergy to corticosteroids. *Dermatology* 1994;189:54–55.
36. Doooms-Goossens A. Corticosteroid contact allergy: a challenge to patch testing. *Am J Contact Dermat* 1993;4:120–122.
37. Goh CL. Cross sensitivity to multiple topical corticosteroids. *Contact Dermatitis* 1989;20:65–67.
38. Rodriguez-Serna M, Silvestre JF, Quecedo E, Martinez A, Miguel FJ, Gauchia R. Corticosteroid allergy: report of 3 unusually acute cases. *Contact Dermatitis* 1996;35:361–362.
39. Stingeni L, Caraffini S, Assalve D, Lapomarda V, Lisi P. Erythema-multiforme-like contact dermatitis from budesonide. *Contact Dermatitis* 1996;34:154–155.
40. Stingeni L, Hansel K, Lisi P. Morbilliform erythema-multiforme-like eruption from desoxymethasone. *Contact Dermatitis* 1996;35:363–364.
41. Miranda-Romero A, Sanchez-Sambucety P, Bajo C, Martinez M, Garcia-Munoz M. Genital oedema from contact allergy to prednicarbate. *Contact Dermatitis* 1998;38:228–229.
42. Rietschel RL. Photocontact dermatitis to hydrocortisone. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 334–337.
43. Mathias CGT, Robertson DB. Delayed hypersensitivity to a corticosteroid suspension containing methylprednisolone. Two cases of conjunctival inflammation after retrobulbar injection. *Arch Dermatol* 1985;121:258–261.
44. Monk BE, Skipper D. Allergy to topical corticosteroids in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:597.
45. Doooms-Goossens A. Allergy to inhaled corticosteroids: a review. *Am J Contact Dermat* 1995;6:1–3.
46. Gonzalo Garijo MA, Bobabilla Gonzalez P. Cutaneous-mucosal allergic contact reaction due to topical corticosteroids. *Allergy* 1995;50:833–836.
47. Bircher AJ, Pelloni F, Langauer Messmer S, Muller D. Delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids applied to mucous membranes. *Br J Dermatol* 1996;135:310–313.
48. Isaksson M, Bruze M, Wihl JA. Contact allergy to budesonide and perforation of the nasal septum. *Contact Dermatitis* 1997;37:133.
49. Pirker C, Mistic, Frosch PJ. Angioedema and dysphagia caused by contact allergy to inhaled budesonide. *Contact Dermatitis* 2003;49:77–79.
50. Callens A, Vaillant L, Machet L, Pelucio-Lopez C, de Calan S, Lorette G. Contact stomatitis from tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1993;29:161.
51. Clark RJ. Exacerbation of asthma after nebulised beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1986;6:574–575.
52. Mc Divern DV, Macfarlane JT. Severe bronchoconstriction after inhalation of budesonide. *Br Med J* 1984;288:447.
53. Miranda A, Garcia JJ, Torres MJ, Del Cano A, Rondon C, Aguilar MJ et al. Bronchospasm reaction induced by inhaled budesonide. *Allergy* 1993; 48:148.
54. Lauerma A, Kiistala R, Makinen-Kiljunen S, Haahtela T. Allergic skin reaction after inhalation of budesonide. *Clin Exp Allergy* 1993;23:232–233.
55. Fuchs T, Uter W, Sprotte U. Urticaria due to budesonide – late phase IgE dependent reaction? *Allergologie, Jahrgang* 1991;14:234–238.
56. Ponten A. Airborne occupational contact dermatitis caused by extremely low concentrations of budesonide. *Contact Dermatitis* 2006;55:121–124.
57. Amin N, Brancaccio R, Cohen D. Cutaneous reactions to injectable corticosteroids. *Dermatitis* 2006;17:143–146.
58. Valsecchi R, Reseghetti A, Leghissa P, Cologni L, Cortinovis R. Erythema-multiforme-like lesions from triamcinolone acetonide. *Contact Dermatitis* 1998;38:362–363.
59. Lopez-Serrano MC, Moreno-Ancillo A, Contreras J, Ortega N, Cabanas R, Barranco P et al. Two cases of specific adverse reactions to systemic corticosteroids. *Investig Allergol Clin Immunol* 1998;6:324–327.
60. Mace S, Vadas P, Pruzanski W. Anaphylactic shock induced by intraarticular injection of methylprednisolone acetate. *J Rheumatol* 1997; 24:1191–1194.
61. Fernandez de Corres L, Urrutia I, Audicana M, Echechipia S, Gastaminza G. Erythroderma after intravenous injection of methylprednisolone. *Contact Dermatitis* 1991;25:68–70.
62. Armingaud P, Martin L, Wierzbicka E, Esteve E. Baboon syndrome due to polysensitization with corticosteroids. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:675–677.
63. Burgdorff T, Venelmalm L, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. IgE mediated anaphylactic reaction induced by succinate ester of methylprednisolone. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:425–428.
64. Pryse-Phillips WEM, Chandra RK, Rose B. Anaphylactoid reaction to methylprednisolone pulsed therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 1984; 34:1119–1121.
65. Räsänen L, Tärvinen K, Makinen-Kiljunen S. Urticaria to hydrocortisone. *Allergy* 2001;56:352–353.
66. Fernandez S, Reano M, Vives R. 6-Methylprednisolone-induced bronchospasm. *Allergy* 1997;52:780–782.
67. Freedman MD, Schocker AL, Chapel N, Gerber JG. Anaphylaxis after intravenous methylprednisolone administration. *JAMA* 1981;245:607–608.
68. King RA. A severe anaphylactoid reaction to hydrocortisone. *Lancet* 1960; 2:1093–1094.
69. Wilkinson SM, English JSC. Hydrocortisone sensitivity: a prospective study of the value of tixocortol pivalate and hydrocortisone acetate as patch test markers. *Contact Dermatitis* 1991;25:132–133.
70. Isaksson M, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP. Patch-testing with serial dilutions of tixocortol pivalate and potential cross-reactive substances. *Acta Derm Venereol* 2000;80:33–38.
71. Isaksson M, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP. Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and re-reading time. *Contact Dermatitis* 1999;40:24–31.
72. Lauerma A. Screening for corticosteroid contact sensitivity: comparison of tixocortol pivalate, hydrocortisone 17-butyrate and hydrocortisone. *Contact Dermatitis* 1991;24:123–130.
73. Isaksson M, Brandao FM, Bruze M, Goossens A. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. *Contact Dermatitis* 2000;43:41–63.
74. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH. Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1995;33:149–151.
75. Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Camarsa J, et al. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe: a Multicentre Study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000;42:27–35.
76. Wilkinson SM, Beck MH. Corticosteroid contact hypersensitivity: what vehicle and concentration? *Contact Dermatitis* 1996;34:305–308.
77. Isaksson M, Beck MH, Wilkinson SM. Comparative testing with budesonide in petrolatum and ethanol in a standard series. *Contact Dermatitis* 2002; 47:123–124.
78. Isaksson M, Gruvberger B, Persson L, Bruze M. Stability of corticosteroid patch test preparations. *Contact Dermatitis* 2000;42:144–148.
79. Isaksson M, Bruze M. Late patch-test reactions to budesonide need not be a sign of sensitization induced by the test procedure. *Am J Contact Dermat* 2003;14:154–156.
80. Isaksson M, Bruze M, Björkner B, Hindsen M, Svensson L. The benefit of patch testing with a corticosteroid at a low concentration. *Am J Contact Dermat* 1999;10:31–33.
81. Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Diepgen T, et al. Patch testing with budesonide in serial dilutions. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000;42:352–354.
82. Isaksson M, Bruze M, Matura M, Goossens A. Patch testing with low concentrations of budesonide detects contact allergy. *Contact Dermatitis* 1997;37:241–242.
83. Isaksson M. Corticosteroid contact allergy – the importance of late readings and testing with corticosteroids used by the patients. *Contact Dermatitis* 2007;56:56–57.
84. Weber F, Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Danchin A, Schmutz JL. Unusual clinical presentation in a case of contact dermatitis due to corticosteroids diagnosed by ROAT. *Contact Dermatitis* 2001;44:105–106.
85. Seukeran DC, Wilkinson SM, Beck MH. Patch testing to detect corticosteroid allergy: is it adequate? *Contact Dermatitis* 1997;36:127–130.
86. Wilkinson SM, English JS. Patch tests are poor detectors of corticosteroid allergy. *Contact Dermatitis* 1992;26:67–68.



87. Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006;17:137-142.
88. Coloe J, Zirwas M. Allergens in corticosteroid vehicles. *Dermatitis* 2008; 19:38-42.
89. Murieta-Aguttes M, Michelen V, Leynadier F, Duarte-Risselin C, Halpern GM, Dry J. Systemic allergic reactions to corticosteroids. *J Asthma* 1991; 28:329-339.
90. Patterson D, Yunginger J, Dunn W, Jones R, Hunt L. Anaphylaxis induced by the carboxymethylcellulose component of injectable triamcinolone acetone suspension (Kenalog). *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:163-166.
91. Nancey S, Freymond N, Catelain A, Cousin F, Rozieres A, Nicolas JF. Effects of local corticosteroids on acute experimental urticaria. *Eur J Dermatol* 2004;14:323-326.
92. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-863.
93. Buettiker U, Keller M, Picheler WJ, Braathen LR, Yamalkar N. Oral prednisolone induced acute generalized exanthematous pustulosis due to corticosteroids of group A confirmed by epicutaneous testing and lymphocyte transformation tests. *Dermatology* 2006;213:40-43.
94. Comaish S. A case of hypersensitivity to corticosteroids. *Br J Dermatol* 1969;81:919-925.
95. Wilkinson SM, English JSC, Matthey DL. *In vitro* evidence of delayed-type hypersensitivity to hydrocortisone. *Contact Dermatitis* 1993;29:241-245.
96. Braathen SR, Thorsby E. Human epidermal Langerhans cells are more potent than blood monocytes in inducing some antigen-specific T cell responses. *Br J Dermatol* 1983;108:139-146.
97. Lauerma A, Rasanen L, Reunala T, Reitamo S. Langerhans cells but not monocytes are capable of antigen presentation *in vitro* in corticosteroid contact hypersensitivity. *Br J Dermatol* 1990;123:699-705.
98. Ebo D, Dombrecht E, Bridts C, Aerts N, De Clerck L, Stevens W. Combined analysis of intracellular signalling and immunophenotype of human peripheral blood basophils by flow cytometry: a proof of concept. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1668-1675.
99. Reynolds J. The extra Pharmacopeia. In: Martindale, editor. *Corticosteroids*, 29th edn. London: The Pharmaceutical Press, 1989:872-902.
100. Matura M. Contact allergy to locally applied corticosteroids. Doctoral Thesis. Leuven: Leuven University Press, 1998.
101. Bundgaard H. The possible implication of steroid-glyoxal degradation products in allergic reactions to corticosteroids. *Arch Pharm Chem* 1980; 8:83-90.
102. Fleischer D. Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists. In: Connors KA, Amidon GL, Stella VJ, editors. *Hydrocortisone*. New York: John Wiley and Sons, 1986:483-490.
103. Matura M., Lepoittevin JP, Arbez-Gindre C, Goossens A. Testing with corticosteroid aldehydes in corticosteroid sensitive subjects (preliminary results). *Contact Dermatitis* 1998;38:106-108.
104. Doms-Goossens A. Is there a relationship between contact allergy to alcohols and contact allergy to corticosteroids? *Eur J Dermatol* 1993;3:713.
105. Kuligowski ME, Chang A, Van Baar H. Contact allergy to alcohols with co-existing hypersensitivity to corticosteroids. *Eur J Dermatol* 1993; 3:183-186.
106. Wilkinson SM, Jones MF. Corticosteroid usage and binding to arginine. Determinants of corticosteroid hypersensitivity. *Br J Dermatol* 1996; 135:225-230.
107. Berl V, Claudel E, Gerberick G, Lepoittevin JP. Allergic contact dermatitis to corticosteroids: a mechanistic study. *Contact Dermatitis* 2008;58:10.
108. Isaksson M, Bruze M. Corticosteroid cross reactivity. *Contact Dermatitis* 2003;49:53-54.
109. Hausen BM, Foussereau J. The sensitizing capacity of tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1988;18:63-64.
110. Bruze M, Björkner B, Doms-Goossens A. Sensitization studies with mometasone furoate, tixocortol pivalate and budesonide in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 1996;34:161-164.
111. Coopman S, Degreef H, Doms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989;121:27-34.
112. Lepoittevin JP, Drieghe J, Doms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995;131:31-37.
113. Doms-Goossens A, Lepoittevin JP. Studies on the contact allergenic potential of mometasone furoate: a clinical and molecular study. *Eur J Dermatol* 1996;6:339-340.
114. Goossens A, Huygens S, Matura M, Degreef H. Fluticasone propionate: a rare contact sensitizer. *Eur J Dermatol* 2001;11:29-34.
115. Isaksson M, Bruze M, Lepoittevin JP, Goossens A. Patch testing with serial dilutions of budesonide, its R and S diastereomers, and potentially cross-reacting substances. *Am J Contact Dermat* 2001;12:170-176.
116. Schoenmakers A, Vermorcken A, Degreef H, Doms-Goossens A. Corticosteroid or steroid allergy? *Dermatitis* 1992;26:159-162.
117. Lamb SR, Wilkinson SM. Contact allergy to progesterone and estradiol in a patient with multiple corticosteroid allergies. *Dermatitis* 2004;15:78-81.
118. Wilkinson SM, Beck MH. The significance of positive patch tests to 17-hydroxyprogesterone. *Contact Dermatitis* 1994;30:302-303.
119. Ingber A, Trattner A, David M. Hypersensitivity to an estrogen - progesterone preparation and possible relationship to autoimmune progesterone dermatitis and corticosteroid hypersensitivity. *J Dermatolog Treat* 1999; 10:139.
120. Wilkinson SM. Corticosteroid crossreactions: an alternative view. *Contact Dermatitis* 2000;42:59-63.
121. Wilkinson SM, Hollis S, Beck MH. Reactions to other corticosteroids in patients with allergic contact dermatitis to hydrocortisone. *Br J Dermatol* 1995;132:766-777.
122. Block H, Holliday AK. *Modern physical chemistry*. London: Butterworths, 1973.
123. Isaksson M. Systemic contact allergy to corticosteroids revisited. *Contact Dermatitis* 2007;57:386-388.
124. Dajani BM, Sliman NA, Shubair KS, Hamzeh YS. Bronchospasm caused by intravenous hydrocortisone sodium succinate (solu-cortef) in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:201-204.
125. Erstad BL. Severe cardiovascular adverse effect in association with acute, high dose corticosteroid administration. *Ann Pharmacother* 1989;23:1019-1022.
126. Venturini M, Lobera T, Del Pozo MD, Gonzales I, Blasco A. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:51-56.
127. Fulcher D, Katelaris C. Anaphylactoid reaction to intravenous hydrocortisone sodium succinate: a case report and literature review. *Med J Aust* 1991; 154:210-214.
128. Sieck JO, Al-Ohalay Y, Saour J, Khan M, Henriquez H. An allergic reaction to intravenous methylprednisolone administration. *Br J Clin Pract* 1990; 44:723-725.
129. Rao KV, Andersen RC, O'Brien T. Successful renal transplantation in a patient with anaphylactoid reaction to solu-medrol (methylprednisolone sodium succinate). *Am J Med* 1982;72:161-163.
130. Calogiuri GF, Muratore L, Nettis E, Ventura MT, Ferrannini A, Tursi A. Anaphylaxis to hydrocortisone hemisuccinate with cross sensitivity to related compounds in a pediatric patient. *Br J Dermatol* 2004;151:707-708.
131. Laine-Cessac P, Moshinaly H, Gouello JP, Geslin P, Allain P. Severe anaphylactoid reaction to intravenous corticosteroid therapy. A case report. *Therapie* 1990;45:505-508.
132. Peces R, Gorostidi M, Azofra J, Sanchez L, Alvares J. Anaphylaxis following intravenous methylprednisolone sodium succinate in a renal transplant recipient. *Nephron* 1991;59:497-498.
133. Mendelson LM, Meltzer EO, Hamburger RN. Anaphylaxis-like reactions to corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54:125-131.
134. Mansfield LE, Ting S, Haverly RW. Anaphylaxis caused by the sodium succinate ester of hydrocortisone and methylprednisolone. *J Asthma* 1986; 23:81-83.
135. Ventura MT, Calogiuri GF, Martino MG, Dagnello M, Buquicchio R, Foti C et al. Alternative glucocorticoids for use in case of adverse reaction to systemic glucocorticoids: a study on 10 patients. *Br J Dermatol* 2003; 148:139-141.
136. Escribano-Rodríguez M, Gonzalez-Pol J, Munoz-Bellido F, De la Calle Toral A, Velazquez-Amor E, Conde-Hernandez J. Immediate reaction to methylprednisolone with tolerance of other corticosteroids. *Allergy* 1997; 52:677-678.
137. Erdmann SM, Abuzahra F, Merck HF, Schroeder A, Baron JM. Anaphylaxis induced by glucocorticoids. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:143-146.
138. Ventura MT, Sanapo F, Calogiuri GF, Satriano F. Anaphylaxis induced by intramuscular betamethasone disodium phosphate: reflections on a clinical case. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20:387-391.



## KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.  
Zbigniew Samochocki**  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Baeck i wsp. w swoim poglądowym artykule w bardzo przejrzysty sposób omówili zagadnienia dotyczące nadwrażliwości na miejscowo i ogólnie stosowane glikokortykosteroidy (GKS). Przedstawili poglądy na patomechanizm tych reakcji, czynniki wpływające na ich rozwój i przebieg, obraz kliniczny i możliwości diagnostyczne. W badaniach wykazano, że wystąpienie nietolerancji GKS nie zależy tylko od immunogenności preparatów związanej z ich chemiczną strukturą, lecz także od zdolności penetracji przez skórę, metabolizmu w niej oraz stopnia ekspozycji na komórki immunokompetentne. Rozważana jest także podatność uwarunkowana genetycznie. Przedstawione przez autorów dane pokazują jednak, że mimo wieloletnich badań wiele zagadnień dotyczących nadwrażliwości na glikokortykosteroidy nie jest do końca wyjaśnionych.

Podział GKS na pięć grup – A, B, C, D1 i D2 w zależności od budowy przestrzennej okazał się niezwykle przydatny w codziennej praktyce, bowiem ułatwił dobór preparatów w zależności od ich potencjału alergicznego i zdolności do reakcji krzyżowych.

Brak patognomicznego obrazu klinicznego dotyczącego nietolerancji miejscowo i ogólnie podawanych GKS oraz trudności w interpretacji testów diagnostycznych powodują, że rozpoznanie tego zjawiska bywa trudne. Najczęściej obserwuje się rozwój wyprysku po miejscowo aplikowanych glikokortykosteroidach, a w Polsce zjawisko to dotyczy to około 1,2% populacji.

Z prezentowanego artykułu wynikają bardzo praktyczne wskazówki dla dermatologów.

W przypadku pogorszenia się zmian skórnych w trakcie miejscowej steroidoterapii, należy rozważyć ich nietolerancję jako jedną z przyczyn zaostrzenia choroby. Na rozwój nadwrażliwości na GKS najbardziej narażeni są chorzy przewlekłe leczeni tymi lekami z powodu różnych form wyprysku, głównie podudzi, rąk i stóp i okolic genitalnych, rzadziej AZS, u których stwierdza się dodatkowo nadwrażliwość kontaktową na inne hapteny. Czynniki predysponującymi do rozwoju nietolerancji GKS są zmiany ostro zapalne oraz współistnienie w obrębie podudzi owrzodzeń i zaburzeń wydolności żylniej.

Wykonując diagnostyczne testy kontaktowe należy pamiętać o możliwości wystąpienia reakcji fałszywie ujemnych. Wiąże się to z tym, że wykonujemy je na skórze zdrowej a GKS leczniczo aplikujemy na skórę zmienioną chorobowo, co zwiększa ich przenikanie. Miejscowe działanie przeciwzapalne i obkurczające naczynia testowanych leków może być kolejną przyczyną fałszywie ujemnych wyników testów płatkowych. Ich dodatni wynik niekiedy dotyczy tylko obwodu próby i następuje dopiero w 7-10 dobie od założenia.

Analiza zdolności do alergizacji i możliwości wywołania reakcji krzyżowych wśród pięciu wyodrębnionych grup GKS pokazuje, że do najbardziej immunogennych należą cząsteczki wprowadzone na rynek przed wielu laty. Natomiast stosunkowo nowe związki, nie wywołujące miejscowej nietolerancji, należą do grupy D1 i to one powinny być głównie zalecane. Preparaty te cechują się także słabszym działaniem atrofogennym i uszkadzającym naczynia w porównaniu ze starszą generacją GKS. Znajomość możliwości reakcji krzyżowych między poszczególnymi grupami pokazuje natomiast, że wystąpienie alergii kontaktowej na dany związek nie wyklucza leczenia miejscowego GKS ponieważ można go zastąpić preparatem z innej grupy.