

Reakcje nadwrażliwości na kortykosteroidy

Rani R. Vatti,¹ Fatima Ali,¹ Suzanne Teuber,¹ Christopher Chang,² M. Eric Gershwin¹

STRESZCZENIE

Reakcje nadwrażliwości na kortykosteroidy występują rzadko w populacji ogólnej, ale już nie należą do rzadkości w grupach wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci otrzymujący powtarzające się dawki steroidów. Reakcje nadwrażliwości na kortykosteroidy można ogólnie podzielić na dwie grupy: reakcje natychmiastowe, zwykle występujące w ciągu godziny od podania leku, oraz opóźnione, które dają objawy po upływie godziny od podania leku. Reakcje z drugiej grupy występują częściej. Autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa, korzystając z określeń: nadwrażliwość na steroidy, działania niepożądane steroidów, alergia na steroidy, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, powikłania po przyjęciu kortykosteroidów, nadwrażliwość typu I w celu wyszukania badań lub doniesień klinicznych dotyczących nadwrażliwości na kortykosteroidy. W artykule omówiono częstość występowania, mechanizm, objawy, metody oceny i możliwości lecznicze w reakcjach nadwrażliwości na kortykosteroidy. Istnieje niewiele doniesień dotyczących alergii na kortykosteroidy, a większość z nich to opisy przypadków dotyczące innego niż ogólnoustrojowe podawania kortykosteroidów. Nadwrażliwość na kortykosteroidy wiąże się z zależną od IgE alergią typu I, w tym z anafilaksją. Ogólna częstość występowania nadwrażliwości na steroidy typu I jest szacowana na 0,3-0,5%. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest najczęściej opisywaną opóźnioną reakcją nadwrażliwości i zwykle występuje po miejscowym zastosowaniu steroidów. Atopowe zapalenie skóry i wyprysk podudzi są czynnikami ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości po miejscowym zastosowaniu steroidów. U pacjentów może również dojść do rozwoju reakcji nadwrażliwości na kortykosteroidy podawane donosowo, wziewnie, doustnie i parenteralnie. Aby potwierdzić wystąpienie prawdziwej reakcji nadwrażliwości na podejrzany lek i wybrać najbezpieczniejszą alternatywę potrzebna jest dokładna ocena przeprowadzona przez lekarza. Wybór alternatywnego kortykosteroidu jest nie tylko ważny dla bezpieczeństwa pacjenta, ale również zmniejsza ryzyko rozwoju alergicznej i potencjalnie prowadzącej do zgonu reakcji nadwrażliwości. Ocena ta jest szczególnie ważna w grupach wysokiego ryzyka, w których steroidy stanowią leczenie ratujące życie a przeprowadza się ją, kiedy podstawowa choroba pacjenta jest dobrze kontrolowana.

SŁOWA KLUCZOWE

kortykosteroidy, glikokortykosteroidy, steroidy, nadwrażliwość, uczulenie, alergia, reakcja krzyżowa, anafilaksja, astma, atopia, miejscowe, ogólnoustrojowe, alergiczny, kontaktowe zapalenie skóry, odpowiedź opóźniona, reakcja natychmiastowa, reakcja opóźniona, steroidy wziewne, steroidy donosowe, steroidy dostawowe, steroidy ogólnoustrojowe, reakcja alergiczna, klasyfikacja steroidów Coopmana

Wprowadzenie

Działanie kliniczne kortykosteroidów zostało odkryte w latach 40. XX wieku, co dało początek rozwojowi przemysłu wartego miliardy dolarów, który z kolei przyniósł korzyści pa-

¹Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California at Davis School of Medicine, 451 Health Sciences Drive, Suite 6510, Davis, CA 95616, Stany Zjednoczone

²Division of Allergy, Asthma and Immunology, Nemours/A.I. duPont Hospital for Children, Thomas Jefferson University, 1600 Rockland Road, Wilmington, DE 19803, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji: M. Eric Gershwin, Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California at Davis School of Medicine, 451 Health Sciences Drive, Suite 6510, Davis, CA 95616, Stany Zjednoczone, e-mail: megershwin@ucdavis.edu

Clin Rev Allergy Immunol. 2013 DOI 10.1007/s12016-013-8365-z

Dermatologia po Dyplomie 2013;4(5):23-37

cientom cierpiącym na wiele chorób. Kortykosteroidy są często stosowane w leczeniu astmy, chorób alergicznych, chorób autoimmunologicznych, po przeszczepieniach, w toczeniu indukowanym lekami oraz w innych chorobach o podłożu immunologicznym, w których wykorzystywane są ich właściwości przeciwzapalne i immunosupresyjne.¹⁻⁴ Wykorzystywane są również w chorobach, które nie są postrzegane jako zapalne lub immunologiczne, w ortopedii, kardiologii, dermatologii, nefrologii i onkologii. Wiele lat po odkryciu korzystnego działania kortykosteroidów stało się jasne, że płaci się za to pewną cenę w postaci działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie tętnicze, zaćma, cukrzyca, supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, opóźnienie wzrostu, immunosupresja, martwica kości i osteoporoza. Alergia lub nadwrażliwość na kortykosteroidy nie jest częstym działaniem niepożądanym i w piśmiennictwie istnieje niewiele danych na ten temat.

Dlatego mimo ich powszechnego stosowania lekarze rzadko podejrzewają, że kortykosteroidy są przyczyną reakcji nadwrażliwości. Taka koncepcja rzeczywiście wydaje się paradoksalna, biorąc pod uwagę ich dobrze udokumentowane działanie przeciwzapalne. Wyzwaniem dla lekarza może być także rozróżnienie między reakcją nadwrażliwości a pogorszeniem choroby, z powodu której podaje się kortykosteroidy. Reakcje nadwrażliwości na kortykosteroidy są rzeczywiście rzadkie i mogą dawać nietypowe objawy. Mimo tych przeszkód diagnostycznych lekarz powinien wykazać się dużą podejrzliwością. Jest coraz więcej opisów przypadków reakcji alergicznych zarówno po zastosowaniu ogólnoustrojowym, jak i miejscowym kortykosteroidów, ale przeprowadzono niewiele badań systematycznych. W artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego nadwrażliwości na kortykosteroidy oraz omówiono problemy diagnostyczne i lecznicze, z którymi muszą zmierzyć się lekarze, kiedy wystąpi prawdopodobieństwo nadwrażliwości na kortykosteroidy.

Epidemiologia

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości na kortykosteroidy różni się w zależności od badanej populacji. Chorzy na astmę charakteryzują się inną częstością jej występowania w porównaniu z pacjentami z chorobami zapalnymi czy zapaleniem skóry. Ponadto, wśród pacjentów z wywiadem częstego stosowania steroidów częstość występowania nadwrażliwości jest większa w porównaniu z grupą kontrolną. Ogólnie reakcje nadwrażliwości można podzielić na dwie kategorie: reakcje natychmiastowe,

zwykle występujące w ciągu godziny od zastosowania leku, oraz reakcje typu opóźnionego, które występują po upływie godziny od zastosowania leku. Ostatni typ występuje częściej i zostanie omówiony w pierwszej kolejności.

REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI TYPU OPÓŹNIONEGO NA KORTYKOSTEROIDY

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (allergic contact dermatitis, ACD) jest najczęstszą reakcją nadwrażliwości typu opóźnionego. Rzeczywiście istnieje więcej danych z piśmiennictwa na temat ACD spowodowanego steroidami niż reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego. Częstość występowania alergii na miejscowe steroidy wynosi od 0,5 do 5%.⁵ Lutz i wsp., po zbadaniu za pomocą testów płatkowych 1536 pacjentów, stwierdzili nadwrażliwość na piwalan tyksokortolu (tixocortol pivalate, TV) u 45 pacjentów.⁶ Najczęstszym objawem było zapalenie skóry twarzy (14 pacjentów). U 40 z 45 pacjentów wykazano dodatkowy alergen w testach płatkowych. U 18 pacjentów przeprowadzono dalsze testy płatkowe z rozszerzonym panelem kortykosteroidów i u 14 z nich wykazano nadwrażliwość na dodatkowy kortykosteroid. Częstość występowania nadwrażliwości na TV w Stanach Zjednoczonych (2,9%) jest podobna do stwierdzanej w Europie. Ponieważ TV i hydrokortyzon należą do grupy A (poniżej), TV jest wykorzystywany w testach płatkowych jako przedstawiciel tej grupy. W duńskim badaniu z udziałem pacjentów, u których wykonywano testy płatkowe z różnych powodów, częstość występowania nadwrażliwości kontaktowej typu opóźnionego wynosiła 2% dla steroidów ogółem, 0,8% dla 21-piwalanu tyksokortolu, 1% dla budezonidu i 1% dla 17-maślanu hydrokortyzonu.⁷ Przewlekłe zapalenie skóry, w tym atopowe zapalenie skóry (atopic dermatitis, AD) i wyprysk podudzi, są uważane za istotne czynniki ryzyka nadwrażliwości na kortykosteroidy grupy A. Ta zwiększona zapadalność jest prawdopodobnie spowodowana nadmiernym stosowaniem steroidów grupy A, ponieważ są one dostępne bez recepty (OTC) i często niewłaściwie stosowane przez pacjentów z przewlekłym zapaleniem skóry. Jedno z ostatnich amerykańskich badań retrospektywnych, w którym przeanalizowano 320 milionów wizyt lekarskich w latach 1989-2008, wykazało, że hydrokortyzon jest drugim najczęściej zalecanym lekiem bez recepty, a częstość jego zalecania wynosiła 16,9%.⁸ Jeśli chodzi o grupę B i C2 kortykosteroidów, ryzyko wystąpienia ACD było bardziej związane z czasem trwania choroby niż z jej rodzajem. Jedno badanie brytyjskie z udziałem 1562 pacjentów z podejrzeniem alergicz-

nego kontaktowego zapalenia skóry wykazało, że częstość występowania nadwrażliwości na 17-walerianian betametazonu (betamethasone-17-valerate, BV) lub propionian klobetazolu wynosiła 1% (0,7% dla pierwszego leku i 0,8% dla drugiego).⁹ Badanie przeprowadzone przez Abramson i wsp. analizujące wyniki testów płatkowych u pacjentów z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry po miejscowym zastosowaniu leków wykazało, że miejscowe sterydy były drugim co do częstości alergenem (30%), a spośród nich najczęściej uczułał TV.¹⁰

Kortykosteroidy wziewne i donosowe mogą powodować reakcje nadwrażliwości typu opóźnionego. Mimo ich powszechnego stosowania opublikowano zaledwie kilka prac dotyczących ich potencjału uwrażliwiającego. Zarówno kortykosteroidy, jak i dodatkowe składniki leków, takie jak środek konserwujący, mogą być czynnikami sprawczymi i mogą prowadzić do rozwoju reakcji alergicznych lub z podrażnienia, co może być przyczyną wystąpienia istotnych objawów klinicznych. Bennett i wsp. przeprowadzili badanie prospektywne z udziałem 30 dorosłych stosujących kortykosteroidy wziewne i donosowe. Badacze wykorzystali testy płatkowe w celu ustalenia częstości występowania alergii kontaktowej na kortykosteroidy i najczęstsze dodatki (glikol propylenowy i chlorek benzalkonium) stosowane w kortykosteroidach wziewnych i donosowych w badanej populacji. Spośród 30 pacjentów u 4 (13%) wyniki testów płatkowych o możliwym znaczeniu klinicznym były dodatnie. Trzy z tych przypadków (10%) uznano za reakcję alergiczną, jeden (3%) za podrażnienie. Połowa reakcji alergicznych była spowodowana kortykosteroidem (budezonid), a druga połowa - chlorkiem benzalkonium, środkiem konserwującym często stosowanym w preparatach donosowych. Autorzy przyznają jednak, że ich badanie było zbyt małe, aby formułować wiążące wnioski.^{11,12} Mimo to badanie wskazuje na konieczność rozważania nadwrażliwości na sterydy u pacjentów, u których objawy ulegają nasileniu po rozpoczęciu leczenia. W 2003 roku Kilpio i Hannuksela zebrali grupę 51 pacjentów z astmą i wywiadem reakcji niepożądanych po zastosowaniu steroidu wziewnego i porównali wyniki ich testów płatkowych z wynikami 50 bezobjawowych pacjentów z astmą bez takiego wywiadu. U dwojga pacjentów z pierwszej grupy wykazano dodatnie reakcje w testach płatkowych: na BV, 17-maślan hydrokortyzonu (HC-17-B) i budezonid u pierwszej osoby, a na budezonid i HC-17-B u drugiej. Pierwszy pacjent podawał w wywiadzie występowanie rozległych zmian wypryskowych po każdym użyciu BV. Flutikazon

powodował u niego podrażnienie jamy ustnej i gardła, chrypkę i duszność. U drugiej pacjentki po czwartym podaniu wziewnego budezonidu pojawiła się nasilona wysypka. Stosowała różne sterydy miejscowe w leczeniu atopowego zapalenia skóry bez działań niepożądanych. U żadnego z pacjentów z grupy bezobjawowej wyniki testów płatkowych nie były dodatnie.¹³

REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI TYPU NATYCHMIASTOWEGO

Rzadko ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego mogą pojawić się po doustnym, parenteralnym lub dostawowym podaniu steroidów. Dane na temat częstości występowania takich reakcji na ogólnoustrojowe podanie kortykosteroidów są skąpe w porównaniu z częściej występującymi reakcjami nadwrażliwości typu opóźnionego. W latach 50. XX wieku Kendall opisał 20 reakcji ogólnoustrojowych, które wystąpiły w grupie 2256 pacjentów, którzy w sumie otrzymali 6700 iniekcji kortykosteroidów.¹⁴ Dulloo i wsp. dokonali przeglądu danych 213 dzieci leczonych dożylnymi steroidami z powodu chorób reumatologicznych. W tym badaniu częstość występowania anafilaksji wynosiła 0,5%.¹⁵ W ostatnio przeprowadzonym badaniu częstość występowania nadwrażliwości na sterydy po podaniu ogólnym wynosiła 0,3%.¹⁶ Niestety większość danych na temat reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego opiera się na opisach przypadków. Najczęściej reakcje typu anafilaksji wywołują hydrokortyzon, prednizon i metyprednizolon.

Skurcz oskrzeli wywołany kortykosteroidami jest częściej obserwowany u osób z astmą i wywiadem w kierunku alergii na kwas acetylosalicylowy.¹⁷⁻¹⁹ W przypadkach pogorszenia się astmy mimo odpowiedniego leczenia w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić skurcz oskrzeli spowodowany kortykosteroidami. Reakcje nadwrażliwości są częstsze u pacjentów przyjmujących przewlekle lub w sposób powtarzający się dawki miejscowych lub ogólnoustrojowych, szczególnie parenteralnych, steroidów.²⁰ Większość tych reakcji uogólnionych została opisana u dorosłych.

Obraz kliniczny reakcji na kortykosteroidy

Nadwrażliwość na kortykosteroidy może przybierać różne formy kliniczne w zależności od drogi podania, czasu podawania, budowy chemicznej i dawki leku. Reakcje te mogą przybierać postać reakcji nadwrażliwości typu I w postaci anafilaksji oraz reakcji nad-

wrażliwości typu opóźnionego, typu IV, które wynikają z miejscowej aplikacji leku na skórę. Inne reakcje to morphea, uogólnione kontaktowe zapalenie skóry, osutka grudkowo-plamista i rzadko utrwalona reakcja polekowa, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, erythrodermia, jak również AGEP (acute generalized exanthematous pustulosis – ostra uogólniona osutka krostkowa). Lek sam w sobie może nie być czynnikiem sprawczym, a czynnikiem odpowiedzialnym może być podłoże, co utrudnia rozpoznanie.

OBRAZ KLINICZNY REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI NA KORTYKOSTEROIDY

Kortykosteroidy dośpowójkowe, donosowe i wziewne

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest prototypem reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego na steroidy. Baeck i wsp. dokonali przeglądu danych pacjentów, którzy wcześniej zareagowali dodatkowo na kortykosteroidy w obserwacji 18-letniej. W przeglądzie uwzględniono wywiad kliniczny, wyniki testów płatkowych i źródła sensytyzacji. Spośród 315 pacjentów z reakcją nadwrażliwości na kortykosteroidy u 12 odnotowano objawy alergii po donosowych i wziewnych steroidach, u 11 z nich czynnikiem sprawczym był budezonid, u 1 – TV. U pacjentów z alergią na kortykosteroidy stwierdzano głównie zmiany wypryskowe wokół nosa, oczu i jamy ustnej, czasem rozprzestrzeniające się na twarz i szyję.²¹ W tej samej grupie 315 pacjentów, 18 wykazywało reakcję nadwrażliwości typu opóźnionego na preparaty dośpowójkowe zawierające steroidy. Reakcje te obejmowały zapalenie spojówek, wyprysk twarzy, wyprysk powiek oraz okolic okołoooczodołowych. Najbardziej uczulającym alergenem był hydrokortyzon, jednak większość pacjentów miała również liczne dodatnie wyniki w kierunku nie tylko innych steroidów, ale również innych składników aktywnych, środków konserwujących i podłoża.²² Warto zauważyć, że w tym badaniu 15 osób z reakcją ACD typu opóźnionego nie podawało w wywiadzie stosowania steroidów w aerozolu. Bardziej szczegółowy wywiad ujawnił, że pacjenci ci przebywali lub nawet zajmowali się osobami z przewlekłymi chorobami układu oddechowego stosującymi wziewne steroidy. Na tej podstawie Baeck i Goosens wysnuli hipotezę, że te osoby zostały uwrażliwione drogą powietrzną, prawdopodobnie przez inhalację i (lub) kontakt fizyczny z cząsteczkami steroidów na skórze. Badacze uważają, że ekspozycja na kortykosteroidy wziewne, zwłaszcza budezonid,

musi być brana pod uwagę jako możliwa przyczyna pierwotnej sensytyzacji i (lub) alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.²³ W przebiegu ACD spowodowanego steroidami miejscowymi najczęściej zajęte są skóra owłosiona głowy, twarz, okolica anogenitalna i kończyny dolne.²⁴ Oceny nadwrażliwości na te leki dokonuje się w testach płatkowych. Reakcje krzyżowe między miejscowymi kortykosteroidami nie są rzadkie i często można je przewidzieć na podstawie kolejnych testów płatkowych i standardowego systemu klasyfikacyjnego.²⁵

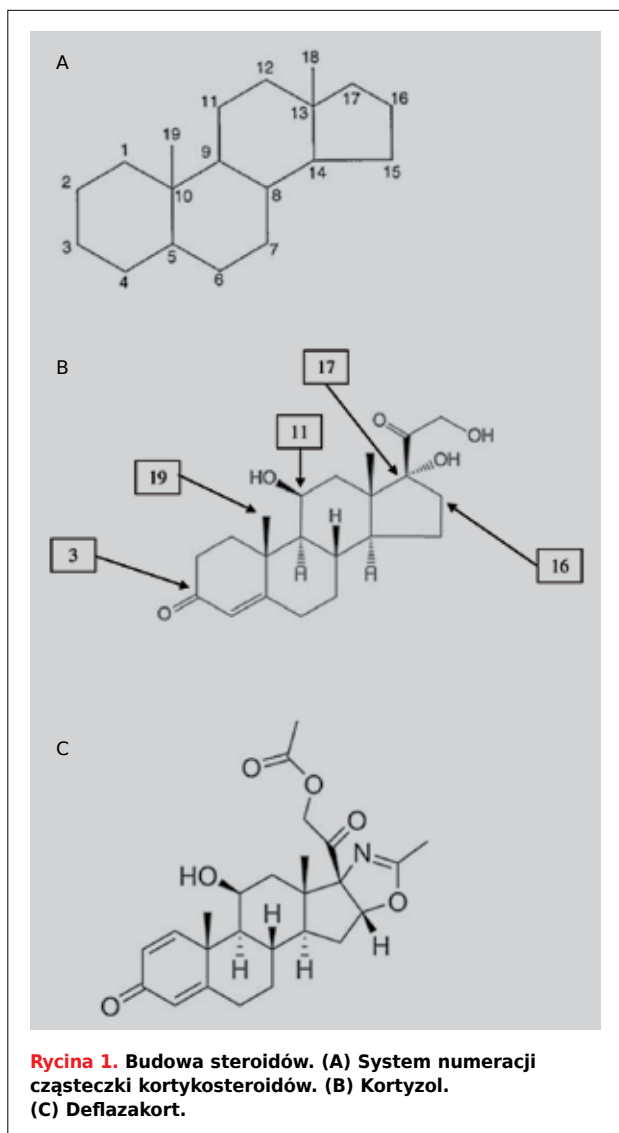
Niewiele jest doniesień na temat oddechowych reakcji alergicznych opóźnionych typu IV na kortykosteroidy wziewne i aerozole do nosa u pacjentów z astmą i alergicznym nieżytem nosa. Miejscowe działania niepożądane to nasilenie blokady nosa, świąd, pieczenie, obrzęk naczyńoruchowy warg, zapalenie wokół ust, ból nosa z perforacją przegrody nosowej.²⁶ Sohlenkamp i wsp. opisali dwa przypadki zapalenia skóry wokół ust po zastosowaniu aerozolu donosowego zawierającego steroidy.²⁷ Również inhalacja kortykosteroidów do płuc powoduje świąd, rumień, zapalenie wokół ust, obrzęk naczyńoruchowy i dysfagię.^{28,29} Cadinha i wsp. opisali przypadek chorej na astmę i alergiczny nieżyt nosa, u której doszło do rozwoju opóźnionego obrzęku naczyńoruchowego wargi górnej i duszności 24 godziny po zastosowaniu wziewnego budezonidu.³⁰ Pitsios i wsp. opisali dwa podobne przypadki: kobiety z atopią, u której doszło do obrzęku naczyńoruchowego okolicy nosa i warg oraz świądu po zastosowaniu aerozolu do nosa zawierającego budezonid, a później pojawił się obrzęk jamy ustnej i gardła, rumień i świąd po leczeniu astmy wziewami z formoterolem z budezonidem, oraz nastolatki z atopią, u której wystąpiła swędząca wysypka wokół nozdrzy po zastosowaniu aerozolu z budezonidem. Po ponownym zastosowaniu leku rok później u pacjentki wystąpiły świąd okolicy nosa, nasiloną blokadą nosa i obrzęk twarzy. U obu pacjentek testy płatkowe były dodatnie dla budezonidu.³¹ Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne po zastosowaniu kortykosteroidów donosowych lub wziewnych obejmowały zmiany wypryskowe, głównie zlokalizowane na twarzy, czasem rozprzestrzeniające się na tułów i okolice zgięciowe. Istnieje jeden opis przypadku, w którym wziewny flutykazon wywołał szybkie migotanie przedsionków u 15-letniego pacjenta, a zaburzenia rytmu ustąpiły po odstawieniu leczenia.³²

Reakcje na kortykosteroidy stosowane na skórę

Reakcje nadwrażliwości na miejscowe kortykosteroidy zwykle objawiają się jako ograniczone lub rozsia-

ne zmiany wypryskowe, z ACD typu opóźnionego jako głównym mechanizmem powstawania zmian. Pacjenci z wywiadem AD są w grupie szczególnego ryzyka rozwoju ACD na różne substancje miejscowe, w tym kortykosteroidy. Liu i wsp. przeprowadzili testy płatkowe u 641 dzieci z AD w kierunku 7 różnych leków miejscowych. Spośród 40 pacjentów z dodatnimi wynikami testów płatkowych u jednego (2,5%) wynik był dodatni w kierunku 21-piwalanu tyksokortolu, nie odnotowano dodatnich wyników w kierunku budezonidu.³³ Upośledzenie czynności bariery skórnej, nieprawidłowe pH oraz mikrośrodowisko przewlekłego stanu zapalnego, które są charakterystyczne dla atopowego zapalenia skóry i ACD na inne leki miejscowe, mogą predysponować do rozwoju ACD na miejscowe steroidy. W takich przypadkach pacjenci z AD lub ACD mogą podawać pogorszenie stanu skóry po rozpoczęciu leczenia miejscowego. Gonul i wsp. przeprowadzili testy płatkowe u 41 pacjentów z ACD, którzy nie odpowiadali na miejscowe leczenie steroidami. Dziewięciu z nich (22%) miało dodatnie wyniki dla jednego lub kilku steroidów. Innym rzadszym objawem alergii na miejscowe poda-

nie steroidów jest morphea³⁴ i pseudomorphea oraz kontaktowe zapalenie skóry, osutka plamisto-grudkowa i zmiany wypryskowe. Ruddell i wsp. opisali przypadek 27-letniej kobiety z wywiadem ACD na grupę A i grupę D miejscowych steroidów, u której doszło do rozwoju uogólnionej wysypki po 24 godzinach od przyjęcia doustnego prednizonu. Jej testy płatkowe były dodatnie dla grupy A, C i D steroidów. Tolerowała doustny triamcynolon.³⁵ Pięć lat później, Liu i wsp. przedstawili dwa kolejne opisy przypadków. Pierwszy dotyczył 38-letniego pacjenta z ciężką miejscową reakcją alergiczną na wżewny budezonid, u którego testy skórne były pozytywne nie tylko dla grupy B steroidów, ale również sprowokowały rozsianą osutkę plamistą. Drugi opis przypadku dotyczył 38-letniego mężczyzny, który początkowo miał reakcję typu ACD na miejscowy steroid, a następnie rozsianą osutkę po przyjęciu doustnym prednizonu.³⁶ Utrwalone reakcje polekowe, złuszczające zapalenie skóry oraz ostre skórne reakcje zostały również opisane w piśmiennictwie, chociaż na szczęście są one rzadkie. Kang i wsp. opisali przypadek 31-letniej Japonki, u której doszło do rozwoju zmian



typu AGEP po miejscowym zastosowaniu 17-maślanu 21-propionianu hydrokortyzonu.³⁷

Reakcje na kortykosteroidy podawane ogólnie

Reakcje na podanie ogólnoustrojowe kortykosteroidów mają postać anafilaktyczną lub anafilaktoidalną (niezależną od IgE) w postaci uogólnionej pokrzywki, świszczącego lub krótkiego oddechu, obrzęku naczynioruchowego, spadku ciśnienia tętniczego i (lub) bólu brzucha. Walker i wsp. ostatnio opisali dwa przypadki dorosłych mężczyzn, u których doszło do rozwoju reakcji anafilaktycznej po podaniu dożylnym półbursztynianu sodowego

metyloprednizolonu i półbursztynianu sodowego prednizolonu.³⁸ Te reakcje nadwrażliwości należy odróżniać od pogorszenia choroby podstawowej, z powodu której steroidy były przepisywane. Na przykład alergiczna reakcja na steroid, szczególnie postać parenteralną, może być nieprawidłowo interpretowana jak zaostrzenie astmy lub druga faza reakcji alergicznej na pokarmy.

Samimi i Siegfried opisali przypadek 9-letniej pacjentki z toczniowym zapaleniem nerek, u której doszło do powstania pęcherzy na skórze i zapalenia błon śluzowych w czasie leczenia dożylnym metyloprednizolonem. Początkowa diagnostyka różnicowa obejmowała toczkę pęcherzową, ale biopsja skóry przemawiała za zespołem Stevensa-Johnsona. W konsekwencji dziewczynka była leczona dożylnymi wlewami immunoglobulin.³⁹ Polosa i wsp. opisali przypadek reakcji anafilaktycznej na doustny prednizon u 17-letniego pacjenta z astmą i alergią na kwas acetylosalicylowy.¹⁸ Ostatnio Erdmann i wsp. opisali przypadek 23-letniej kobiety z atopowym zapaleniem skóry, u której doszło do rozwoju reakcji anafilaktycznej po włączeniu doustnego prednizonu. Testy skórne z zestawem kortykosteroidów potwierdziły reakcję typu natychmiastowego na kilka leków, w tym prednizon.⁴⁰ Sheth i wsp. opisali pacjenta z alergią na kwas acetylosalicylowy, astmą i polipami nosa, u którego doszło do skurczu oskrzeli o podaniu dożylnym bursztynianu sodowego metyloprednizolonu podczas ostrego napadu astmy.¹⁷

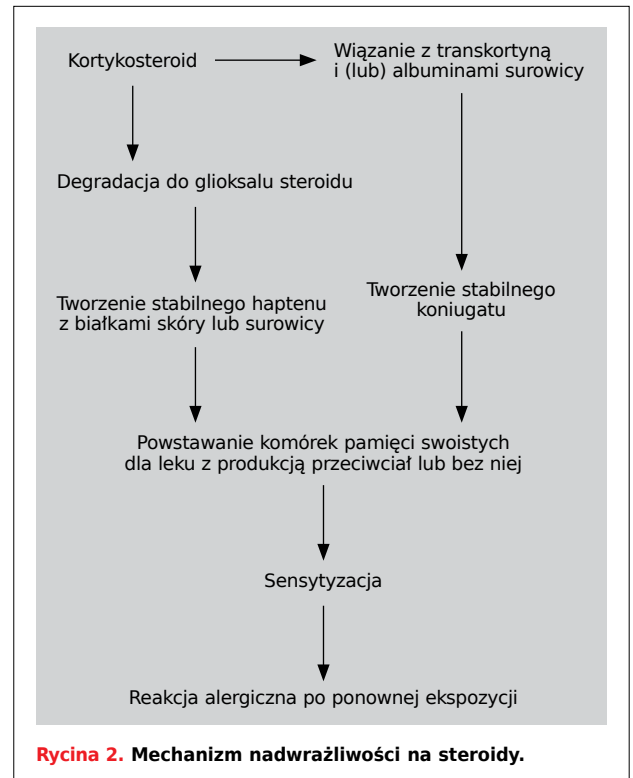
Nahum i wsp. opisali trzy przypadki dzieci z reakcją nadwrażliwości na bursztynian sodowy metyloprednizolonu.⁴¹ U trzech pacjentów (w wieku 5, 7 i 8 lat) z astmą, którzy byli leczeni dożylnie bursztynianem metyloprednizolonu na oddziale ratunkowym doszło do rozwoju reakcji, które początkowo były związane z chorobą podstawową. Dwoje dzieci miało dodatkowo testy punktowe dla bursztynianu sodowego metyloprednizolonu, ale nie innych składowych kortykosteroidów lub estrów bursztynianu. U trzeciego pacjenta powtórzono testy punktowe z różnymi kortykosteroidami 4 lata po zdarzeniu niepożądanym, ale ich wyniki były ujemne. Autorzy twierdzą, że bursztynian sodowy metyloprednizolonu może powodować reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne u predysponowanych dzieci, co wskazuje na konieczność zwiększenia świadomości o występowaniu tych reakcji.

Saito i wsp. opisali jednego pacjenta, u którego doszło do rozwoju anafilaksji po dożylnym podaniu półbursztynianu sodowego metyloprednizolonu podczas transplantacji nerki.⁴² U tego pacjenta obserwowano podwyższone stężenia histaminy i tryptazy. Później

wykonane testy śródskórne z metyloprednizolonem wykazały silnie dodatnią reakcję. Do tej pory udokumentowano 14 przypadków reakcji anafilaktycznych po podaniu metyloprednizolonu u biorców przeszczepu nerki. Ostatni przypadek, opisany przez Gelincika i wsp., to 26-letni mężczyzna z zespołem Alporta, u którego doszło do rozwoju anafilaksji na metyloprednizolon przed przeszczepieniem nerki.⁴³

Lehman i Ott opisali przypadek 2-letniego chłopca, u którego doszło do rozwoju reakcji nadwrażliwości po podaniu dożylnym bursztynianu prednizolonu uwodornionego w pozycji 21. Testy punktowe przeprowadzone u dziecka wykazały dodatni wynik z podejrzanym kortykosteroidem. Były one ujemne dla prednizonu, beta-metazonu i deksametazonu. Fluorescencyjny test immunoenzymatyczny nie wykazał swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciwko bursztynianowi prednizolonu uwodornionemu w pozycji 21. Jednak wynik testu aktywacji bazofilów oparty o CD63 (basophil activation test, BAT) był dodatni. Dodatkowa inkubacja bazofilów z innymi składowymi kortykosteroidów nie wywoływała żadnej odpowiedzi. Autorzy przeprowadzili test prowokacji doustnej z betametazonem i miareczkowanym dożylnym deksametazonem. Ponieważ oba leki były tolerowane bez powikłań, były one zalecane w przyszłym leczeniu.⁴⁴

De Sousa i wsp. opisali przypadki 5 chłopców z wywiadem reakcji typu natychmiastowego na ogólnoustrojowo podawane kortykosteroidy. Objawy obejmowały reakcje od rozsianej pokrzywki i obrzęku naczynioru-



Rycina 2. Mechanizm nadwrażliwości na steroidy.

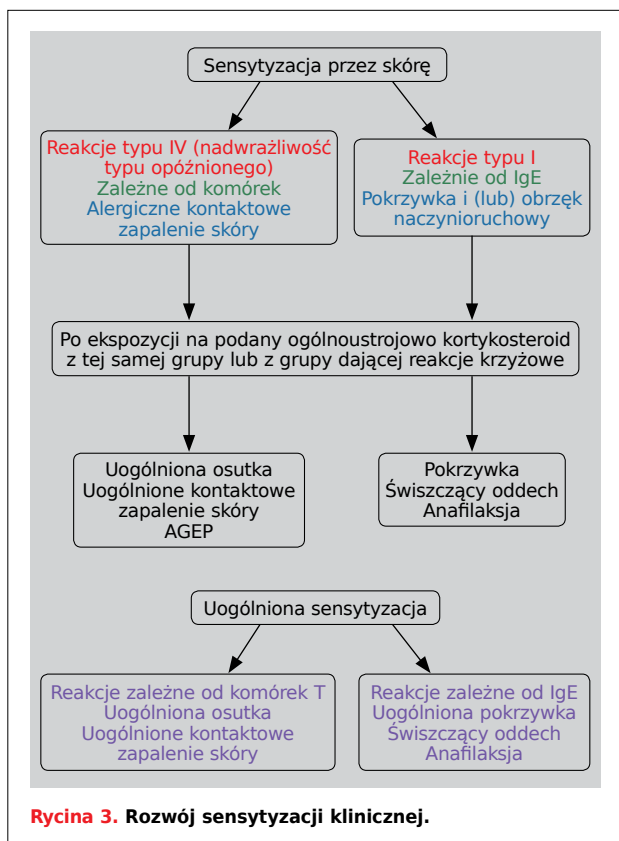
chowego do wstrząsu anafilaktycznego natychmiast po podaniu leku. W dwóch przypadkach podejrzanym lekiem był doustny betametazon, w kolejnych dwóch doustny prednizolon, a w ostatnim przypadku dożylny prednizolon. U czterech z pięciu pacjentów przeprowadzono testy punktowe z różnymi kortykosteroidami, w tym prednizolonem (zarówno doustnym, jak i parenteralnym) oraz doustnym betametazonem. Jeśli wyniki testów były ujemne, przeprowadzono testy śródskórne ze wzrastającymi stężeniami leku. Wyniki testów skórnych były dodatnie w czterech przypadkach, co sugerowało, że u podłoża leży reakcja zależna od IgE.⁴⁵ Eda i wsp. opisali dwóch pacjentów z wywiadem ciężkiej alergii na białko mleka krowiego, u których doszło do rozwoju reakcji typu natychmiastowego po parenteralnym podaniu bursztynianu sodowego metyloprednizolonu. Dalsze badania przy wykorzystaniu testów punktowych wykazały, że ta szczególna partia leku została w czasie jej przygotowywania zanieczyszczona beta-laktoglobuliną.⁴⁶

Inne drogi podania

Karsh i Yang opisali przypadek anafilaksji po doustnej iniekcji triamcynolonu u 75-letniego pacjen-

Tabela 1. Czynniki ryzyka związane z nadwrażliwością na kortykosteroidy

Czynniki związane z lekiem
Zdolność kortykosteroidu do wiązania argininy
Czynniki indywidualne
Zwiększona zasadowość skóry (spowodowana potem, zakażeniami skóry, zastojem żylnym, okluzją, atopowym zapaleniem skóry, alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry, kontaktowym zapaleniem skóry z podrażnienia)
Nadwrażliwość na NLPZ
Wywiad powtarzającego się ogólnoustrojowego stosowania dużych dawek steroidów podawanych w bolusach (np. w astmie, zapaleniu nerek i po przeszczepieniu nerki)
Częste przyjmowanie steroidów w wywiadzie
Nadwrażliwość na inne leki miejscowe (neomycynę i chlorheksydynę)



ta. Testy punktowe były dodatnie dla triamcynolonu i ujemne dla lidokainy, metyloprednizolonu i hydrokortyzonu.⁴⁷

Patogeneza

Kortyzol łatwo przechodzi przez warstwę rogową ze względu na niską masę cząsteczkową i wysoką lipofilność – te dwa czynniki sprawiają, że jest on idealnym alergenem kontaktowym.⁴⁸ Budowa kortykosteroidów została przedstawiona na rycinie 1. Bundgaard i wsp. wykazali, że pozycja C21 cząsteczki hydrokortyzonu jest degradowana w roztworze wodnym do glikosalu steroidu. Gliksale mogą się kowalencyjnie wiązać z guanidynowymi grupami argininy, tworząc stabilny hapten z białkami skóry i surowicy, prowadząc w ten sposób do wytworzenia czynnika immunogennego. Ten zhaptenowany steroid, a zwłaszcza jego struktury pierścieniowe, stanowi substancję alergenną, która wywołuje reakcję nadwrażliwości u osób podatnych po ponownej ekspozycji (ryc. 2). Preparaty miejscowe

zawierające hydrokortyzon w równomolowych warunkach mogą wpływać na powinowactwo jego wiązania z arginina, a w ten sposób promocję komórkowo mediowanej sensytyzacji na miejscowe kortykosteroidy. Środowisko zasadowe może również sprzyjać oksydacji i degradacji kortyzolu, co prowadzi do zwiększonego wytwarzania gliksalu steroidowego i wiązania z dostępną arginina. Zwykle prawidłowe pH skóry utrzymywane jest na poziomie 5,5, jednak w obszarach o większym wydzielaniu potu, takich jak pachwiny i krocze, wartość ta może wzrastać do 8. Chorobami, które zwiększają zasadowość powierzchni skóry, są bakteryjne zakażenia skóry, wyprysk w okolicach z zastojem żylnym oraz kontaktowe zapalenie skóry zarówno alergiczne, jak i z podrażnienia. Wpływ pH powierzchni skóry na alergenność miejscowych steroidów może rzeczywiście tłumaczyć szczególnie dużą częstość występowania ACD związanego z kortykosteroidami u pacjentów z wypryskiem z zastojem, zapaleniem skóry krocza i przewlekłymi owrzodzeniami podudzi (tab. 1).

Oprócz tworzenia gliksali w etiologii nadwrażliwości na steroidy bierze udział tworzenie koniugatów kortyzol-transkortyna lub kortyzol-albumina. Kortykosteroidy syntetyczne stosowane w dużych dawkach mogą tworzyć hapteny z krążącymi białkami surowicy, co z kolei prowadzi do tworzenia stabilnych, immunogennych alergenów. Pacjentami szczególnego ryzyka są osoby z astmą, nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz pacjenci z wywiadem w kierunku zapalenia nerek lub przeszczepienia nerki.⁴⁸ Dodatkowo pacjenci wymagający częstych i (lub) dużych dawek kortykosteroidów, tacy jak osoby z toczeniem rumieniowatym układowym, reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą, znajdują się również w grupie zwiększonego ryzyka niezależnie od drogi podania steroidu (ogólnoustrojowo, doogniskowo lub zewnętrznie). Jak potwierdzono we wcześniejszych badaniach dermatologicznych, przezskórne wchłanianie może prowadzić do utajonej lub trudnej do oszacowania sensytyzacji.

Należy odróżnić nadwrażliwość na steroidy alergiczną i niealergiczną. Ta pierwsza angażuje swoiste przeciwciała w klasach IgE lub IgG lub swoiste subpopulacje limfocytów T, które biorą udział w odpowiedzi immunologicznej. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest w dużej mierze reakcją typu IV zależną od komórek T. Dostępne dowody sugerują, że reakcje alergiczne na ogólnie podawane kortykosteroidy

zależą prawdopodobnie od swoistych przeciwciał IgE. Sensytyzacja rozpoczyna się początkową ekspozycją prowadzącą do wytworzenia swoistych dla leku przeciwciał lub swoistych dla antygeny limfocytów T pamięci. Ponowna ekspozycja na steroidy wyzwała odpowiedź alergiczną (ryc. 3). Przeciwnie, niealergiczne reakcje nadwrażliwości na kortykosteroidy w niewielkim stopniu angażują nabytą odpowiedź immunologiczną. Ekspozycja na składowe steroidów bezpośrednio aktywuje komponenty wrodzonego układu immunologicznego, w tym komórki tuczne, bazofile i kaskadę dopełniacza. Sugeruje się, że podstawowym mechanizmem jest hamowanie ścieżki cyklooksygenazy przez kortykosteroidy. Zaleca się przeprowadzenie prowokacji wzrastającymi dawkami podejrzanego leku mimo ujemnych wyników testów punktowych i śródskórnych, testów immunoCAP, płatkowych oraz

testu aktywacji bazofilów, ponieważ te wyniki dotyczą jedynie alergicznych reakcji nadwrażliwości, a nie niealergicznych.

Przemysł farmaceutyczny oferuje szeroką gamę kortykosteroidów o różnych drogach podawania. Sensytyzacja może odbywać się zarówno po miejscowej, jak i ogólnoustrojowej ekspozycji. Początkowa sensytyzacja jedną drogą podania nie oznacza, że u pacjenta nie rozwinie się reakcja po ponownej ekspozycji drogą alternatywną. Możliwy jest rozwój reakcji nadwrażliwości na ogólnoustrojowo podawany steroid, chociaż sensytyzacja odbyła się po aplikacji leku na skórę. Niemniej najczęstszą drogą sensytyzacji na kortykosteroidy jest ekspozycja przezskórna. Inne mniej typowe drogi podania opisywane w piśmiennictwie to układ oddechowy (donosowo i wziewnie), przewód pokarmowy i podanie dostawowe. Sensytyzacja

Tabela 2. Klasyfikacja kortykosteroidów

Klasyfikacja	A	B	C	D	
				D1	D2
Charakterystyka	Bez podstawnika w pierścieniu D z wyjątkiem krótkiego łańcucha estrowego lub tioestrowego przy C21	Acetonidy	Metylacja w pozycji C16	Metylacja w pozycji C16	Brak metylacji w pozycji C16
				Substytucja halogenowcem	Bez substytucji halogenowcem Estrowy łańcuch boczny w pozycji C17 Możliwość estrowego łańcucha bocznego w pozycji C21
Przykłady	Hydrokortyzon Prednizolon Metyloprednizolon I ich estry octanowe, fosforany sodu i bursztyniany Octan kortyzonu Prednizon Piwalan tyksokortolu ^a	Acetonid triamcynolonu Acetonid fluocynolonu Halcynonid Dezonid Flucynonid Budezonid ^a	Betametazon Deksametazon Dezoksymetazon Fluokortolon	17-maślan klobetazonu Deksametazon 17-propionian klobetazolu Dipropionian beklometazonu Walerianian betametazonu Dipropionian betametazonu	17-propionian hydrokortyzonu 17-maślan hydrokortyzonu Aceponian metyloprednizolonu Prednikarbat Difluprednat

^a Wykorzystywane w testach płatkowych

przez podanie parenteralne steroidów jest na szczęście rzadka.

Ponadto w kontekście innych alergenów białkowych, warto pamiętać, że reakcja alergiczna może być również wywołwana przez środki konserwujące, zawieszające i dodatki. Kwestia reakcji alergicznych na te składniki wykracza poza ramy tego artykułu. Niemniej, aby zapobiec niewłaściwej klasyfikacji ważnych leków, takich jak kortykosteroidy, powinno się zbadać inne składowe preparatu lub też przynajmniej je rozważyć przed rozpoznaniem alergii na steroidy. Patterson i wsp. opisali przypadek pacjenta, u którego doszło do reakcji anafilaktycznej krótko po iniekcji acetonidu triamcynolonu. Testy punktowe i badanie surowicy w kierunku swoistych alergenowo przeciwciał IgE były dodatnie w kierunku karboksymetylocelulozy, która jest czynnikiem zawieszającym stosowanym w triamcynolonie do wstrzyknięć, ale ujemne dla innych preparatów steroidowych niezawierających karboksymetylocelulozy.⁴⁹ Laing i wsp. opisali podobną reakcję alergiczną u pacjenta, który otrzymał doogniskową iniekcję zawierającą karboksymetylocelulozę.⁵⁰

REAKCJE KRZYŻOWE KORTYKOSTEROIDÓW NA PODSTAWIE BUDOWY MOLEKULARNEJ

System klasyfikacji Coopmana, oparty na publikacji Coopmana i wsp. z 1989 roku dotyczącej alergii na steroidy dzieli różne kortykosteroidy na cztery grupy reaktywności krzyżowej.⁵¹ Klasyfikacja ta została później zwalidowana przez Goossens i wsp. na podstawie testów płatkowych przeprowadzonych w dużej grupie pacjentów uczulonych na kortykosteroidy (tab. 2).⁵²

Danych dotyczących prawdziwej alergicznej reaktywności krzyżowej między miejscowymi steroidami dostarczają testy płatkowe ze związkami, na które uwrażliwieni pacjenci nie byli wcześniej eksponowani. Reaktywność krzyżowa związków KS ma znaczenie praktyczne dla identyfikacji steroidów najczęściej odpowiedzialnych za sensytyzację, jak również dla wyboru, którego leku użyć do testów diagnostycznych. Ogólnie, najbardziej dodatnie reakcje były obserwowane w grupie A, B i dla związków należących do podgrupy D2. Związki z grupy D reagują krzyżowo z innymi przedstawicielami tej samej grupy, jak również substancjami z grupy A i budesonidem (grupa B). Natomiast leki z grupy C i podgrupy D1 rzadko powodują kontaktowe reakcje alergiczne. Poza tym przedstawiciele grupy C i D1 rzadko wykazują krzyżową reaktywność z lekami innych grup. Udokumentowano natomiast reaktywność krzyżową między piwalanem tyksokor-

tolu i hydrokortyzonem. Dlatego piwalan tyksokortolu jest często stosowany w celu wywołania alergicznej reakcji kontaktowej przez leki grupy A. Budesonid pozwala wykryć inny rodzaj nadwrażliwości na steroidy. Wykazuje on reaktywność krzyżową ze związkami z tej samej grupy (B) i niektórymi przedstawicielami grupy D2.

Chociaż niewiele wiadomo na temat klasyfikacji i wzorców reaktywności krzyżowej kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo w porównaniu z preparatami do stosowania miejscowego, tolerancja alternatywnych halogenowanych kortykosteroidów, takich jak betametazon i deksametazon u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła reakcja nadwrażliwości typu natychmiastowego na estry bursztynianu hydrokortyzonu lub metyloprednizolonu, została potwierdzona w dwóch badaniach.⁵³ Nakamura i wsp. przeprowadzili badanie z udziałem siedmiu dorosłych z astmą, z których każdy miał wywiad w kierunku reakcji anafilaktycznej po dożylnym podaniu kortykosteroidów w leczeniu ostrej astmy. Na podstawie dokumentacji medycznej badano retrospektywnie charakterystyczne cechy kliniczne. Ogólnoustrojowe reakcje anafilaktyczne na kortykosteroidy dożylnie wystąpiły u osób z ciężką astmą atopową z wywiadem wcześniejszej ekspozycji na kortykosteroidy parenteralne niezależnie od płci i wieku. W trzech przypadkach byli to astmatycy z nietolerancją kwasu acetylosalicylowego. U wszystkich siedmiu pacjentów reakcje anafilaktyczne wystąpiły po dożylnym podaniu preparatów kortykosteroidowych zawierających bursztynian, np. hydrokortyzonu i metyloprednizolonu. Podanie kortykosteroidów zawierających fosforan, np. deksametazonu i betametazonu, było bezpieczne i wiązało się z redukcją reakcji anafilaktycznej. Badanie immunologiczne przy wykorzystaniu testów skórnych sugerowało, że reakcje anafilaktyczne były związane z IgE.⁵⁴

Najczęstszymi kortykosteroidami biorącymi udział w reakcjach anafilaktycznych podawanymi ogólnoustrojowo są hydrokortyzon i metyloprednizolon, należące do grupy A zgodnie z klasyfikacją ABCD, w obrębie której mogą być obserwowane reakcje krzyżowe. Venturini i wsp.⁵⁵ u 7 osób z nadwrażliwością natychmiastową na steroidy podawane ogólnie nie wykazali jednak reakcji krzyżowych między przedstawicielami tej samej grupy steroidów. Istnieją opisy przypadków pacjentów, jak wspomniano w następnym rozdziale, z reakcjami nadwrażliwości na metyloprednizolon, którzy dobrze tolerowali hydrokortyzon mimo że oba leki należą do grupy A.⁵⁶ Klasyfikacja ABCD z podklasyfikacją D1, D2 jest przydatna w ukierunkowaniu poszuki-

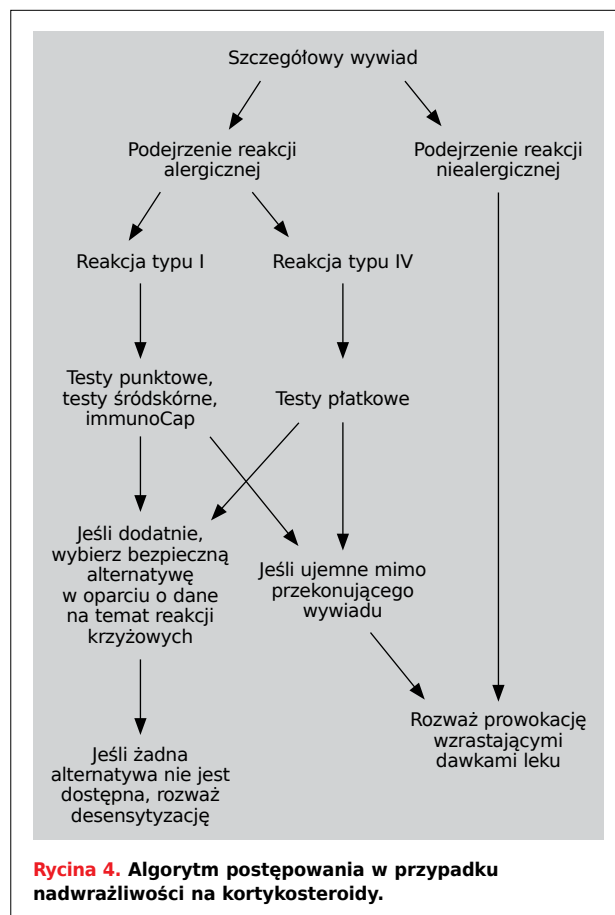
wań zastępczego leku, ale nie może zastąpić całościowej, zindywidualizowanej oceny sensytyzacji każdego pacjenta i profilu tolerancji. Ponadto są nowe kortykosteroidy, takie jak deflazakort, które nie wpisują się w system klasyfikacyjny ABCD.

Rozpoznanie i ocena nadwrażliwości na kortykosteroidy

Szczegółowa ocena z uwzględnieniem wywiadu w kierunku przyjmowania kortykosteroidów, kolejności podania leku i wystąpienia objawów pozwala lekarzowi na ustalenie wystąpienia prawdziwej reakcji nadwrażliwości na podejrzany lek i wybór najbezpieczniejszej alternatywy. Taka ocena jest szczególnie ważna w grupach wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z astmą, chorobami autoimmunologicznymi lub zapalnymi albo innymi chorobami immunologicznymi, w których steroidy stanowią leczenie ratujące życie. Ocena powinna zostać przeprowadzona, gdy choroba podstawowa jest w stanie utajonym. Wybór alternatywnego kortykosteroidu jest nie tylko kluczowy dla bezpieczeństwa pacjenta, ale również zmniejsza obawę rozwoju alergicznej, potencjalnie śmiertelnej reakcji nadwrażliwości na steroidy. Często dostępne są również inne leki, w przypadku zmiany leku na biologiczny należy rozważyć wskaźnik ryzyka i korzyści.^{4,57-60}

Niestety nie ma wystandaryzowanych testów potwierdzających alergię na steroidy. Testy punktowe, śródskórne i płatkowe, immunoCAP, test transformacji limfocytów i BAT są pomocne w ocenie pacjentów z alergią na steroidy. Jednak u chorego z potwierdzoną nadwrażliwością typu natychmiastowego na steroidy nadal na podstawie jedynie objawów klinicznych i wyników badania skóry i badań *in vitro* nie można przewidzieć, który steroid będzie tolerowany. Dlatego istotne pozostaje przeprowadzenie prowokacji ze wzrastającymi dawkami leku w wystandaryzowanych warunkach klinicznych, aby ustalić indywidualne leczenie ratunkowe i uniknąć u tych pacjentów ciężkich reakcji (ryc. 4).

Aranda i wsp. porównali czterech pacjentów z reakcją alergiczną typu natychmiastowego na metyloprednizolon z dziesięcioma pacjentami z grupy kontrolnej.⁵⁶ Przeprowadzono testy punktowe i śródskórne z metyloprednizolonem, hydrokortyzonem i deksametazonem. U pacjentów z ujemnym wynikiem tych testów przeprowadzono test prowokacji lekiem w celu potwierdzenia rozpoznania i oceny obecności reakcji krzyżowych. Aby potwierdzić wystąpienie odpowiedzi zależnej od IgE, przeprowadzono również testy BAT i immunoCAP. U trzech pacjentów postawiono rozpoznanie na podsta-



wie dodatniego wyniku testu z metyloprednizolonem. Dwóch z nich zostało zidentyfikowanych za pomocą testów punktowych, a jeden za pomocą testu śródskórnego. Wszyscy czterej pacjenci dobrze tolerowali hydrokortyzon i deksametazon. BAT był dodatni jedynie dla metyloprednizolonu u pacjentów z pozytywnymi wynikami testów skórnymi, wszyscy pacjenci mieli wyniki ujemne dla pozostałych dwóch kortykosteroidów. U dwóch wykazano podwyższony poziom testu immunoCAP dla metyloprednizolonu. Badanie skóry, immunoCAP i BAT są przydatne do potwierdzenia reakcji nadwrażliwości zależnej od IgE. U jednego z czterech pacjentów wynik testu skórnego był ujemny, a nadwrażliwość rozpoznano w teście prowokacji. Aranda i wsp. uważają, że u pacjenta mogło dojść do rozwoju reakcji niezależnej od IgE. Wyniki te potwierdzają zalecenia co do przeprowadzania testu prowokacji lekiem u wszystkich pacjentów z typową reakcją alergiczną, ale ujemnymi wynikami testów, BAT i (lub) immunoCAP.

Postępowanie

WYKORZYSTANIE LEKÓW ALTERNATYWNYCH

Biorąc pod uwagę powszechność podawania kortykosteroidów jako leczenia pierwszego rzutu w różnych alergicznych, zapalnych i immunologicznych chorobach, nadwrażliwość na steroidy może stanowić wyzwanie lecznicze. Lee-Wong i wsp. opisali przypadek skutecznej desensytyzacji na hydrokortyzon u pacjenta z wywiadem nadwrażliwości na steroidy i reakcji anafilaktycznej wywołanej kontrastem radiologicznym, który wymagał cewnikowania serca z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Po pierwsze, nadwrażliwość na różne steroidy została określona w testach skórnych. Desensytyzację na hydrokortyzon rozpoczęto od rozcieńczenia 1:100 000 i dawki 0,001 mg. Każda dawka była podawana przez 5 minut. Zwiększające się dawki były podawane co 15 minut. Sumaryczna dawka kumulacyjna hydrokortyzonu wynosząca 256 mg (75 ml) została podana w czasie 4,5 godziny. U pacjenta wystąpił łagodny świąd i rumień między trzecią a czwartą dawką, które szybko ustąpiły po podaniu difenhydraminy. Po zakończeniu protokołu pacjentowi podawano 200 mg dożylnego hydrokortyzonu co 4 godziny. Następnie zastosowano premedykację z 200 mg hydrokortyzonu i difenhydraminy w dawce 50 mg i.v. na godzinę przed cewnikowaniem serca. Pacjent dobrze tolerował kontrast radiologiczny w czasie zabiegu cewnikowania.

Jednak z punktu widzenia praktyki klinicznej pacjent z taką reakcją powinien zostać poddany badaniom oceniającym leki alternatywne w celu określenia, który z nich może być bezpiecznie stosowany, jeśli (lub kiedy) leczenie steroidami będzie znowu konieczne. Ventura i wsp. w celu określenia bezpiecznego alternatywnego kortykosteroidu do stosowania w medycynie ratunkowej u pacjentów z wywiadem nadwrażliwości na steroidy podawane ogólnoustrojowo włączyli do badania 10 pacjentów z alergią na steroidy. U wszystkich wyniki testów punktowych dla hydrokortyzonu i metylprednizolonu były ujemne, u ośmiu wyniki testów śródskórnych były dodatnie, śródskórne testy z betametazonem i deksametazonem były ujemne. Także testy doustnej prowokacji deksametazonem ($n=10$) i deflazakortem ($n=6$) były ujemne u wszystkich pacjentów. Autorzy uważają, że betametazon i deflazakort mogą stanowić bezpieczną alternatywę dla pacjentów z reakcją nadwrażliwości na inne kortykosteroidy.⁵³ Największe znaczenie ma to w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem nadwrażliwości na steroidy, takich jak osoby z astmą oskrzelową.

Badanie przeprowadzone przez Quershi i wsp. wykazało, że u dzieci dwie dawki doustnego deksametazonu były tak samo skuteczne jak pięć dawek doustnego prednizonu, a działania niepożądane były mniejsze.⁶¹ Obserwacja ta dotyczy kwestii, czy jeśli deksametazon i betametazon są mniej alergenne, to czy lekarze powinni stosować je zamiast bardziej alergicznych kortykosteroidów, takich jak budezonid, hydrokortyzon czy metyloprednizolon, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka. Potrzeba z pewnością więcej badań, aby lepiej określić alergenność różnych grup steroidów.

Omówienie

Kortykosteroidy pozostają podstawą leczenia chorób alergicznych i zapalnych. Paradoksalnie, steroidy same mogą wywołać reakcje nadwrażliwości w różnych mechanizmach patofizjologicznych, od alergicznych do rzekomoalergicznych, typu natychmiastowego lub opóźnionego. Sensytyzacja może odbywać się wszystkimi drogami (donosowo, w postaci aerozolu, parenteralnie, doustnie), najczęstsza jest jednak droga przezskórna, prawdopodobnie ma ona również największe znaczenie, biorąc pod uwagę dostępność preparatów. Mimo ich powszechnego użycia alergologia na kortykosteroidy jest rzadko opisywana. Czy jest to kwestia rzadkiego występowania choroby, czy jej nierozpoznanania, pozostaje niejasne. Dokładna częstość występowania nadwrażliwości na steroidy jest trudna do ustalenia, a dane na jej temat ograniczają się do opisów przypadków i niewielkich badań klinicznych. Badania te wskazują na to, że u pacjentów z wypryskiem podudzi z zastoju i pacjentów z atopowym zapaleniem skóry częstość występowania jest większa, ponieważ dysfunkcja bariery skórnej zwiększa ryzyko sensytyzacji i późniejszych reakcji nadwrażliwości po ponownej ekspozycji. Innymi czynnikami sprzyjającymi alergii na kortykosteroidy są miejsce aplikacji preparatów miejscowych, takie jak okolica anogenitalna czy kończyny dolne. Częstość podawania steroidów również jest związana ze zwiększonym ryzykiem nadwrażliwości, co zaobserwowano u pacjentów z astmą wymagających powtarzanych bolusów leku w czasie zaostrzeń choroby. Problem komplikuje jeszcze kwestia możliwości uwrażliwienia pacjentów z grupy ryzyka innymi składnikami leków miejscowych, takimi jak neomycyna czy emolienty.

Alergia na kortykosteroidy nie jest zwykle swoista dla leku. Dlatego pacjenci uwrażliwieni na jeden lek znajdują się w grupie ryzyka rozwoju reakcji nadwrażliwości na inny steroid przez uwrażliwienie lub reak-

tywność krzyżową tych składników, szczególnie jeśli są one przedstawicielami tej samej grupy. Wszystkie drogi uwrażliwienia, w tym skóra, mogą prowadzić do reakcji ogólnoustrojowych. Dlatego pacjent z kontaktowym zapaleniem skóry na jeden szczególnie kortykosteroid miejscowy powinien unikać zarówno stosowanych miejscowo, jak i ogólnie steroidów z tej samej grupy.

Chociaż rzadko, nadwrażliwość na kortykosteroidy może mieć szkodliwe konsekwencje dla pacjenta i niekorzystnie wpływać na jego leczenie, prowadząc do pogorszenia jakości życia, ograniczenia opcji leczniczych, zwiększonej chorobowości, a nawet śmiertelności z powodu suboptymalnego leczenia. Dlatego konieczne jest zachowanie dużej czujności. Powinno się rozważyć możliwość występowania alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, w przypadku pogarszania się objawów skórnych mimo miejscowej steroidoterapii. Ponieważ wziewne i ogólnoustrojowe steroidy mogą potencjalnie powodować reakcje nadwrażliwości, rozsądne jest uwzględnienie nadwrażliwości na steroidy w diagnostyce różnicowej u pacjenta z astmą, którego objawy ulegają pogorszeniu po rozpoczęciu leczenia. Niemniej wyzwaniem i powodem do frustracji dla lekarza może być rozróżnienie między reakcją nadwrażliwości a pogorszeniem choroby zapalnej, z powodu której stosowane są kortykosteroidy. To wyzwanie diagnostyczne podkreśla istotność dokładnej oceny w celu identyfikacji leku i znalezienia pacjentowi leku alternatywnego. Wybór alternatywnego steroidu jest nie tylko kluczowy dla bezpieczeństwa pacjenta, ale również zmniejsza ryzyko rozwoju alergicznej i potencjalnie prowadzącej do zgonu reakcji nadwrażliwości na steroidy. Ocena ta jest szczególnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka, u których steroidy stanowią leczenie ratujące życie.

Unikanie miejscowych steroidów w leczeniu określonych chorób skóry, takich jak suchość skóry, łuszczyca i ACD wywołane kosmetykami lub ACD zawodowe, a zamiast tego skoncentrowanie się na pielęgnacji suchej skóry, metodach barierowych oraz unikaniu alergenów kontaktowych może zmniejszać ryzyko nadwrażliwości na kortykosteroidy, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka. Jeśli steroidy są potrzebne, korzystne może być stosowanie mniej alergicznych kortykosteroidów.

Poza dyskusją nad mało prawdopodobną nadwrażliwością typu I i IV na steroidy nie należy zapominać, że kortykosteroidy mogą mieć częstsze i dużo cięższe działania niepożądane, które nie są alergiczne, jak np. cukrzyca, nadciśnienie, osteoporoza, supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zaćma i jaskra oraz zahamowanie wzrostu u dzieci. Te działania niepożądane

steroidów stanowią o wiele bardziej istotne wskazanie do ścisłej kontroli tych bardzo skutecznych, ale potencjalnie szkodliwych leków. Zastosowanie nowszych leków, takich jak leki biologiczne, może powodować zmniejszenie dawki steroidów, ale są to nowe dane, a potencjał działań niepożądanych nowych leków nie jest jeszcze poznany.

©Springer Science+Business Media New York 2013: This article Hypersensitivity Reactions to Corticosteroids by Rani R. Vatti et al. Clin Rev Allergy Immunol. 2013 DOI 10.1007/s12016-013-8365-z is translated and reproduced with kind permission from Springer Science and Business Media.

Piśmiennictwo

1. Mumtaz IM, Hoyer BF, Panne D et al (2012) Bone marrow of NZB/W mice is the major site for plasma cells resistant to dexamethasone and cyclophosphamide: implications for the treatment of autoimmunity. *J Autoimmun* 39:180–188.
2. Chang C, Gershwin ME (2010) Drugs and autoimmunity—a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun* 34:J266–J275.
3. Hansel A, Gunther C, Baran W et al (2012) Human 6-sulfo LacNAC (slan) dendritic cells have molecular and functional features of an important pro-inflammatory cell type in lupus erythematosus. *J Autoimmun* 40:1–8.
4. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobon GJ, Pers JO, Jousse-Joulin S, Saraux A (2012) B cells in Sjogren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun* 39:161–167.
5. Matura M, Goossens A (2000) Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 55:698–704.
6. Lutz ME, el-Azhary RA, Gibson LE, Fransway AF (1998) Contact hypersensitivity to tixocortol pivalate. *J Am Acad Dermatol* 38:691–695.
7. Vind-Kezunovic D, Johansen JD, Carlsen BC (2011) Prevalence of and factors influencing sensitization to corticosteroids in a Danish patch test population. *Contact Dermatitis* 64:325–329.
8. Lin CI, Yu HH, Lee JH et al (2012) Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 31:1223–1230.
9. Rudd RJ, Fair KP, Patterson JW (2000) Aortic angiosarcoma presenting with cutaneous metastasis: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 43:930–933.
10. Abramson BL, Ruddy TD, deKemp RA, Laramie LA, Marquis JF, Beanlands RS (2000) Stress perfusion/metabolism imaging: a pilot study for a potential new approach to the diagnosis of coronary disease in women. *J Nucl Cardiol* 7:205–212.
11. Casciola-Rosen L, Anhalt G, Rosen A (1994) Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 179.
12. Bennett ML, Fountain JM, McCarty MA, Sherertz EF (2001) Contact allergy to corticosteroids in patients using inhaled or intranasal corticosteroids for allergic rhinitis or asthma. *Am J Contact Dermat* 12:193–196.
13. Kilpio K, Hannuksela M (2003) Corticosteroid allergy in asthma. *Allergy* 58:1131–1135.
14. Kendall PH (1958) Untoward effects following local hydrocortisone injection. *Ann Phys Med* 4:170–175.
15. Dulloo AR, Ruddy FH, Congedo TV, Seidel JG, McIlwain ME (2000) Experimental verification of modeling results for a PGNA system for nondestructive assay of RCRA metals in drums. *Appl Radiat Isot* 53:499–505.
16. Borja JM, Galindo PA, Feo F, Gomez E (2001) Urticaria to methylprednisolone sodium hemisuccinate. *Allergy* 56:791.

17. Sheth A, Reddymasu S, Jackson R (2006) Worsening of asthma with systemic corticosteroids. A case report and review of literature. *J Gen Intern Med* 21:C11–C13.
18. Polosa R, Prosperini G, Pintaldi L, Rey JP, Colombrita R (1998) Anaphylaxis after prednisone. *Allergy* 53:330–331.
19. Laine-Cessac P, Moshinaly H, Gouello JP, Geslin P, Allain P (1990) Severe anaphylactoid reactions after intravenous corticosteroids. Report of a case and review of the literature. *Therapie* 45:505–508.
20. Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A (2009) Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy* 64:978–994.
21. Baeck M, Pilette C, Drieghe J, Goossens A (2010) Allergic contact dermatitis to inhalation corticosteroids. *Eur J Dermatol* 20:102–108.
22. Baeck M, De Potter P, Goossens A (2011) Allergic contact dermatitis following ocular use of corticosteroids. *J Ocul Pharmacol Ther* 27: 83–92.
23. Baeck M, Goossens A (2009) Patients with airborne sensitization/contact dermatitis from budesonide-containing aerosols 'by proxy'. *Contact Dermatitis* 61:1–8.
24. Davis MD (2009) Unusual patterns in contact dermatitis: medicaments. *Dermatol Clin* 27:289–297, vi.
25. Lutz ME, el-Azhary RA (1997) Allergic contact dermatitis due to topical application of corticosteroids: review and clinical implications. *Mayo Clin Proc* 72:1141–1144.
26. Cervin A, Andersson M (1998) Intranasal steroids and septum perforation—an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology* 36:128–132.
27. Sohlenkamp C, de Rudder KE, Rohrs V, Lopez-Lara IM, Geiger O (2000) Cloning and characterization of the gene for phosphatidylcholine synthase. *J Biol Chem* 275:18919–18925.
28. Poulos GA, Brodell RT (2007) Perioral dermatitis associated with an inhaled corticosteroid. *Arch Dermatol* 143:1460.
29. Pirker C, Mistic A, Frosch PJ (2003) Angioedema and dysphagia caused by contact allergy to inhaled budesonide. *Contact Dermatitis* 49: 77–79.
30. Cadinha S, Malheiro D, Rodrigues J, Castro E, Castel-Branco MG (2005) Delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Allergol Immunopathol (Madr)* 33:329–332.
31. Pitsios C, Stefanaki EC, Helbling A (2010) Type IV delayed-type hypersensitivity of the respiratory tract due to budesonide use: report of two cases and a literature review. *Prim Care Respir J* 19:185–188.
32. Oteri A, Bussolini A, Sacchi M, Clementi E, Zuccotti GV, Radice S (2010) A case of atrial fibrillation induced by inhaled fluticasone propionate. *Pediatrics* 126:e1237–e1241.
33. Liu Y, Zhu H, Su Z et al (2012) IL-17 contributes to cardiac fibrosis following experimental autoimmune myocarditis by a PKC β /Erk1/2/NF- κ B-dependent signaling pathway. *Int Immunol* 24:605–612.
34. Buyuktimkin B, Wang Q, Kiptoo P, Stewart JM, Berkland C, Siahaan TJ (2012) Vaccine-like controlled-release delivery of an immunomodulating peptide to treat experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Pharm* 9:979–985.
35. Ruddell DE, Thompson JY, Stoner BR (2000) Mechanical properties of a dental ceramic coated by RF magnetron sputtering. *J Biomed Mater Res* 51:316–320.
36. Liu X, Li B, Wang Wet al (2012) Effects of HMG-CoA reductase inhibitor on experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Drugs Ther* 26:121–130.
37. Kang H, Freund C, Duke-Cohan JS, Musacchio A, Wagner G, Rudd CE (2000) SH3 domain recognition of a proline-independent tyrosine-based RKxxYxxY motif in immune cell adaptor SKAP55. *EMBO J* 19:2889–2899.
38. Walker AI, Rawer HC, Sieber W, Przybilla B (2011) Immediate-type hypersensitivity to succinylated corticosteroids. *Int Arch Allergy Immunol* 155:86–92.
39. Samimi SS, Siegfried E (2002) Stevens–Johnson syndrome developing in a girl with systemic lupus erythematosus on high-dose corticosteroid therapy. *Pediatr Dermatol* 19:52–55.
40. Erdmann SM, Abuzahra F, Merk HF, Schroeder A, Baron JM (2005) Anaphylaxis induced by glucocorticoids. *J Am Board Fam Pract* 18: 143–146.
41. Nahum A, Garty BZ, Marcus N, Shoenfeld T, Levy Y (2009) Severe hypersensitivity reactions to corticosteroids in children. *Pediatr Emerg Care* 25:339–341.
42. Saito R, Moroi S, Okuno H, Ogawa O (2004) Anaphylaxis following administration of intravenous methylprednisolone sodium succinate in a renal transplant recipient. *Int J Urol* 11:171–174.
43. Gelincik A, Yazici H, Emre T, Yakar F, Buyukozturk S (2009) An alternative approach to a renal transplant patient who experienced an immediate type systemic reaction due to methylprednisolone sodium succinate. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19:162–163.
44. Lehmann S, Ott H (2008) Glucocorticoid hypersensitivity as a rare but potentially fatal side effect of paediatric asthma treatment: a case report. *J Med Case Rep* 2:186.
45. de Sousa NG, Santa-Marta C, Morais-Almeida M (2010) Systemic corticosteroid hypersensitivity in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 20:529–532.
46. Eda A, Sugai K, Shioya H et al (2009) Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection. *Allergol Int* 58:137–139.
47. Karsh J, Yang WH (2003) An anaphylactic reaction to intraarticular triamcinolone: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90:254–258.
48. Ventura MT, Calogiuri GF, Muratore L et al (2006) Crossreactivity in cell-mediated and IgE-mediated hypersensitivity to glucocorticoids. *Curr Pharm Des* 12:3383–3391.
49. Patterson DL, Yunginger JW, Dunn WF, Jones RT, Hunt LW (1995) Anaphylaxis induced by the carboxymethylcellulose component of injectable triamcinolone acetonide suspension (Kenalog). *Ann Allergy Asthma Immunol* 74:163–166.
50. Laing ME, Fallis B, Murphy GM (2007) Anaphylactic reaction to intralesional corticosteroid injection. *Contact Dermatitis* 57: 132–133.
51. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A (1989) Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 121:27–34.
52. Goossens A, Matura M, Degreef H (2000) Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis* 65:43–45.
53. Ventura MT, Calogiuri GF, Matino MG et al (2003) Alternative glucocorticoids for use in cases of adverse reaction to systemic glucocorticoids: a study on 10 patients. *Br J Dermatol* 148:139–141.
54. Nakamura H, Matsuse H, Obase Yet al (2002) Clinical evaluation of anaphylactic reactions to intravenous corticosteroids in adult asthmatics. *Respiration* 69:309–313.
55. Venturini M, Lobera T, del Pozo MD, Gonzalez I, Blasco A (2006) Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 16:51–56.
56. Aranda A, Mayorga C, Ariza A et al (2010) IgE-mediated hypersensitivity reactions to methylprednisolone. *Allergy* 65:1376–1380.
57. Scott GS, Fishman S, Khai Siew L et al (2010) Immunotargeting of insulin reactive CD8 T cells to prevent diabetes. *J Autoimmun* 35: 390–397.
58. Tuzun E, Huda R, Christados P (2011) Complement and cytokine based therapeutic strategies in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 37:136–143.
59. Borchers AT, Leibushor N, Cheema GS, Naguwa SM, Gershwin ME (2011) Immune-mediated adverse effects of biologicals used in the treatment of rheumatic diseases. *J Autoimmun* 37:273–288.
60. Schall N, Page N, Macri C, Chaloin O, Briand JP, Muller S (2012) Peptide-based approaches to treat lupus and other autoimmune diseases. *J Autoimmun* 39:143–153.
61. Qureshi F, Zaritsky A, Poirier MP (2001) Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr* 139:20–26.

K O M E N T A R Z



Prof. dr hab. med.

Roman Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

➤ Glikokortykosteroidy (GKS) należą do najpopularniejszych środków leczniczych, stosowanych obecnie w wielu dziedzinach medycyny. Ich działanie ogólnoustrojowe znane jest od 1949 r., w którym Hench i wsp. opisali przeciwzapalne działanie kortyzonu w RZS. Przeciwzapalne i immunosupresyjne właściwości GKS wykorzystywane jest szeroko zwłaszcza w dermatologii i alergologii.

Miejscowe GKS od ponad 50 lat stanowią podstawową grupę leków stosowanych w leczeniu bardzo wielu dermatoz, zwłaszcza wyprysku kontaktowego (alergicznego i niealergicznego), wyprysku potnicowego, atopowego zapalenia skóry, liszaja płaskiego, łojotokowego zapalenia skóry, chorób pęcherzowych, łuszczyca, ziarniniaka obrączkowatego, sarkoidozy, łysienia plackowatego, bielactwa, erytrodermii, fotodermatoz, neurodermitu, bliznowców, postaci skórnej tocznia rumieniowatego oraz chłoniaków skóry. Efekt leczniczy, ale także działania niepożądane, zależą od siły działania GKS, częstości ich stosowania, czasu trwania leczenia, wieku chorego, okolicy ciała poddanej leczeniu i rodzaju zmian chorobowych.¹ Do możliwych, ale rzadko opisywanych działań niepożądanych należy także nadwrażliwość na GKS.

Najczęściej opisywana jest alergia kontaktowa występująca wskutek nadwrażliwości typu IV wg klasyfikacji Gella i Coombsa, zwykle początkowo mylnie traktowana jako zaostrzenie choroby podstawowej. Alergiczne reakcje kontaktowe wynikają zwykle z uczulenia na środki konserwujące i substancje zapachowe (np. parabenzeny, lanolinę, etylenodiaminę), leki przeciwbakteryjne (np. neomycyna) lub działanie samej cząsteczki steroidu (np. hydrokortyzon, klobetazol). Zależnie od budowy i zdolności do wywoływania alergii wyodrębniano cztery grupy GKS: grupę A (typu hydrokortyzonu, do której należą m.in. kortyzon, octan kortyzonu, octan prednizolonu, octan metyloprednizolonu, octan hydrokortyzonu, piwalan tyksokortolu, maślan hydrokortyzonu), grupę

B (typu octanu triamcynolonu, do której należą m.in. budezonid, dezonid, acetonid flucynolonu, flucynoid, acetonid triamcynolonu), grupę C (typu betametazonu, do której należą m.in. deksametazon, fluokortolon) oraz grupę D (typu 17-maślanu hydrokortyzonu, do której należą m.in. piwalan flukortolonu, dipropionian betametazonu, maślan klobetazolu). Kontaktowe reakcje alergiczne opisywano najczęściej po zastosowaniu maślanu hydrokortyzonu, klobetazolu i prednikarbatu.²⁻⁷ Za skuteczną metodę rozpoznawania tej alergii uznawane są naskórkowe testy płatkowe.⁸ Częstość występowania nadwrażliwości na miejscowe GKS wśród pacjentów z wypryskiem kontaktowym wynosi 2,9-5,8%, a w przypadku atopowego zapalenia skóry – ok. 4%.⁹⁻¹¹ Do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości na miejscowe GKS należą również pacjenci z wypryskiem zastoinowym i owrzodzeniami podudzi.²

Alergia na GKS może stanowić poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny, który dotyczy zarówno dorosłych, jak i dzieci. Dlatego bardzo zachęcam do zapoznania się z pracą Vatti i wsp. Autorzy w przejrzysty i przystępny sposób przedstawiają aktualne informacje dotyczące częstości występowania, mechanizmów, objawów, rozpoznawania i sposobów zapobiegania reakcjom nadwrażliwości na GKS stosowane miejscowo i ogólnie.

Piśmiennictwo

1. Nowicki R. Atopowe zapalenie skóry w praktyce. Cornetis, Wrocław 2013; str. 109-112.
2. Wilkinson M, Cartwright P, English JSC. The significance of tixocortol-pivalate-positive patch tests in leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 120-1.
3. English JSC. Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 261-264.
4. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000; 55: 698-704.
5. Wilkinson SM. Hypersensitivity to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 1-11.
6. Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 31-37.
7. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989; 121:27-34.
8. Goossens A, Matura M. Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis* 2000; 65: 43-45.
9. Isaksson M, et al.: Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 27-35.
10. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH. Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 149-151.
11. Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S, Beck MH. The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br J Dermatol* 1999; 141: 863-866.