

Właściwy dobór leczenia u osób z alergią na kortykosteroidy: kontrowersje i reakcje krzyżowe

Fiona Browne, BA, MRCP, S. Mark Wilkinson, MD, FRCP*

Department of Dermatology, Leeds General Infirmary, Great George St, Leeds, West Yorkshire, LS1 3EX, UK

*Autor korespondujący
mark.wilkinson@leedsth.nhs.uk (S.M. Wilkinson).

Clinics in Dermatology (2011)29,287-294

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(6):16-27

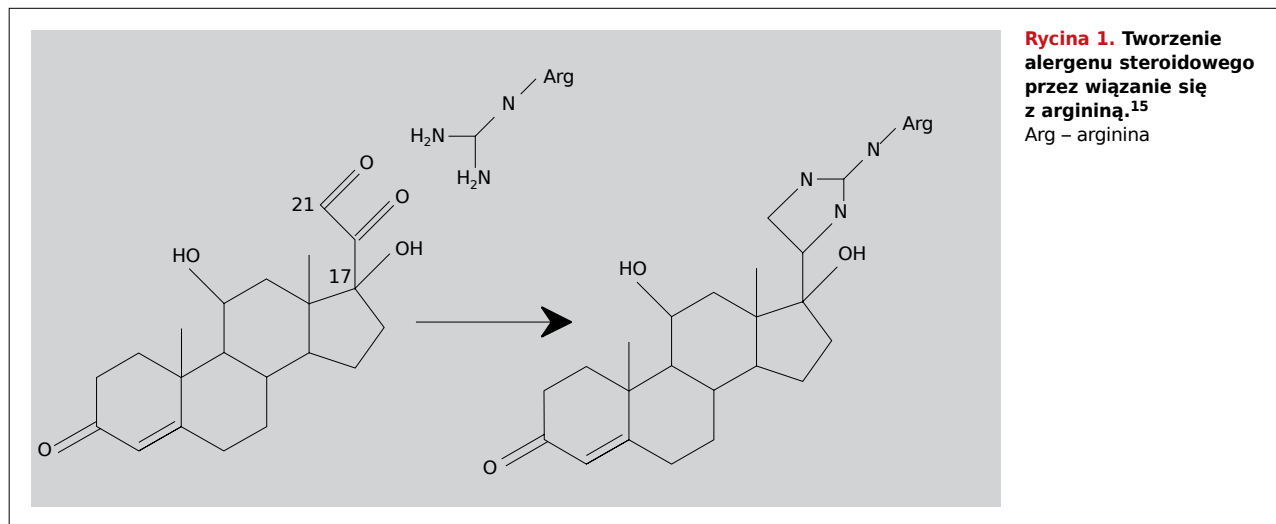
STRESZCZENIE

U wszystkich pacjentów, u których miejscowe leczenie steroidami nie przynosi rezultatów lub powoduje pogorszenie zmian powinno się rozważyć obecność alergii kontaktowej na miejscowe kortykosteroidy. U tych chorych obserwowana częstość występowania alergii na steroidy wynosi 9-22% u dorosłych i 25% u dzieci. U pacjentów od dawna chorujących na dermatozy i leczonych steroidami zjawisko to może pozostawać przez długi czas nierozpoznane. Obserwowano, choć rzadko (u 0,3%), zarówno reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego, jak i opóźnionego na kortykosteroidy podane ogólnie. Opisane reakcje obejmują zarówno ograniczone zmiany wypryskowe, jak i zmiany ogólnoustrojowe, anafilaksję, a nawet zgon. Reakcje typu opóźnionego na steroidy podane ogólnie mogą objawiać się erytrodermią, osutką grudkową, a czasami zmianami pęcherzowymi lub plamiczymi. W tym artykule wyjaśniono zagadnienia dotyczące patogenezy alergii na steroidy, omówiono istotność reakcji krzyżowych, a także opisano strategie diagnostyczne i postępowanie u chorych z podejrzeniem alergii na steroidy.

Wprowadzenie

Miejscowe kortykosteroidy są stosowane od 1957 roku. Już po kilku latach pojawiły się pierwsze doniesienia na temat kontaktowego zapalenia skóry powodowanego przez hydrokortyzon. Do tej pory opisano reakcje alergiczne na glikokortykosteroidy stosowane zewnętrznie, domięśniowo, dostawowo, doogniskowo, doustnie, wziewnie, przezskórną i dożylnie. Najczęściej opisywane są reakcje nadwrażliwości typu opóźnionego (typ IV), chociaż obserwowano również reakcje typu I i III.¹

Na podstawie wyników badań początkowo sugerowano, że za te reakcje odpowiedzialny jest prekursor, wodzian aldehydu hydrokortyzonu, ponieważ w testach płatkowych powodował silniejszą reakcję niż sam hydrokortyzon.² Pod koniec lat 80. XX wieku okazało się, że dobrym markerem kontaktowej alergii na kortykosteroidy jest piwalan tyksokortolu.³ Zaproponowano system klasyfikacyjny składający się z 4 klas i opierający się na reakcjach krzyżowych kortykosteroidów.⁴ W dalszych badaniach reakcji krzyżowych przeprowadzonych w latach 90. XX wieku stwierdzono, że piwalan tyksokortolu był lepszym markerem alergii na miejscowy hydrokortyzon niż sam hydrokortyzon.⁵ Oceniano, że badanie nadwrażliwości na piwalan tyksokortolu i budezonid powinno identyfikować około 90% osób z nadwrażliwością na kortykosteroidy.⁶ Obecnie te preparaty są składnikami wielu zestawów standardowych.



Rycina 1. Tworzenie alergenu steroidowego przez wiązanie się z arginina.¹⁵
Arg – arginina

Epidemiologia

W piśmiennictwie częstość występowania alergii na kortykosteroidy szacuje się na 0,2-5%,⁷⁻⁹ przy czym 85% badanych jest uczulonych na kilka kortykosteroidów.⁷ Różnice między ośrodkami mogą wynikać z regionalnych różnic w metodologii testów płatkowych dotyczących podłoża, stężeń i czasu odczytu testów. Uważa się również, że lokalne zwyczaje w przepisywaniu recept oraz świadomość możliwych reakcji mogą wpływać na obserwowaną częstość występowania alergii na kortykosteroidy.

W 6-letnim badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych z udziałem 1188 osób poddawanych testom płatkowym z kortykosteroidami u 127 badanych (10,7%) stwierdzono dodatnie reakcje z co najmniej jednym steroidem, a u 56 dodatnie reakcje z wieloma steroidami.¹⁰ Niedawne doniesienie European Surveillance System on Contact Allergies przedstawiało duże różnice w częstości występowania dodatnich testów płatkowych z piwalanem tyksokortolu, wahającej się od 0,1 do 1,7%.¹¹ Alergia kontaktowa na budesonid wydaje się występować rzadziej, a wyniki są bardziej spójne z częstością występowania, wynoszącą 0,6-0,7%. W niedawnym badaniu z udziałem dużej liczby pacjentów stwierdzono dodatnie reakcje na budesonid u 1,6%, co było odsetkiem większym niż w przypadku tyksokortolu.⁷

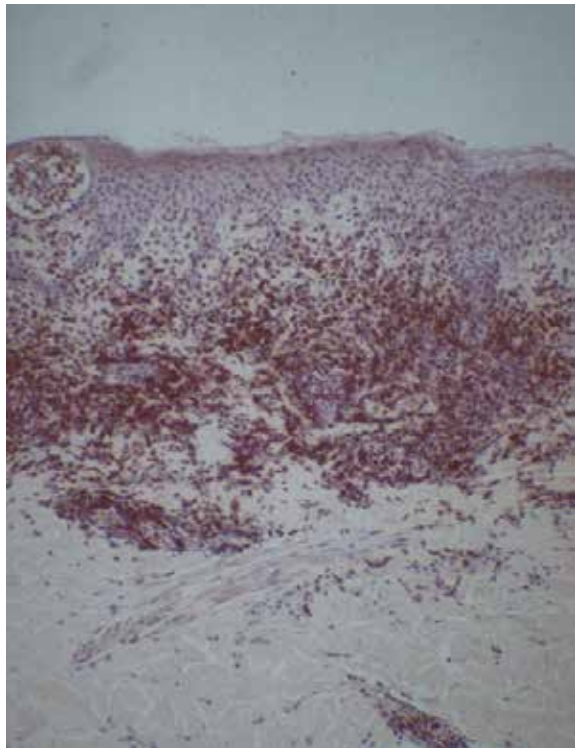
Częstość występowania alergii na kortykosteroidy jest największa u chorych cierpiących na owrzodzenia kończyn dolnych i wypryski podudzi z zastoju (stasis dermatitis), a następnie u chorych na zapalenie skóry

okolicy anogenitalnej oraz stóp, rzadziej rąk i twarzy.¹² Chorzy uwrażliwieni na wiele leków są częściej uczuleni na kortykosteroidy.¹³ W badaniu z 1996 roku wykazano, że u 72,6% chorych występują dodatnie reakcje na co najmniej jeden z pięciu badanych kortykosteroidów.⁸ W tej grupie zapalenie skóry rąk było częstsze niż wyprysk z zastoju lub zapalenie skóry kończyn dolnych. Opisuje się, że hydrokortyzon jest trzecim co do częstości alergenem u chorych ze stasis dermatitis i ósmym co do częstości alergenem u chorych na zapalenie skóry rąk.¹⁴

Ostatnio przeprowadzone badanie dotyczące dróg uczulenia wykazało, że 75% badanych uwrażliwiło się na steroidy stosowane zewnętrznie. Steroidy wzięwne były odpowiedzialne za nadwrażliwość u 7% badanych, a preparaty stosowane do oka u 6%.⁷

Patogeneza i patologia

Limfocyty T są efektorowymi komórkami odpowiedzi immunologicznej, biorącymi udział w alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry. Mechanizmy wyzwalające rekrutację limfocytów T w alergii na kortykosteroidy są tłumaczone teorią haptenu. Mała masa cząsteczkowa kortykosteroidów sprawia, że są one obojętne immunogennie do momentu kowalencyjnego połączenia z białkiem, wskutek czego dochodzi do wytworzenia kompletnego antygeny. Łańcuch boczny kortykosteroidów przy węglu C17 uważany jest za miejsce wiązania białek odpowiedzialne za tworzenie alergenów. Degradacja łańcucha bocznego prowadzi do wytwarzania



Rycina 2. Obraz histopatologiczny dodatniej reakcji w teście płatkowym przedstawia okołonaczyniowy naciek limfocytarny w górnych warstwach skóry.

nia gliksalu, który następnie wiąże się kowalencyjnie z aminokwasem, tworząc cząsteczkę alergenu.

Zdolność cząsteczek steroidów do wywoływania alergii może być bezpośrednio związana ze zdolnością do wiązania z arginina (ryc. 1). Wykazano związek między stosowaniem steroidów, liczbą reakcji i stopniem wiązania argininy, przy czym steroidy o większym potencjale alergogennym miały większą zdolność do wiązania argininy.¹⁶ Steroidy fluorowane, takie jak betametazon, charakteryzują się zmniejszoną zdolnością do wiązania z arginina i dlatego są mniej alergenne. Po związaniu z białkami skóry, hapten jest prezentowany receptorowi limfocyta T w połączeniu z antygenami głównego układu zgodności tkankowej przez komórki prezentujące antygen. Prowadzi to do pobudzenia limfocytów T i wywołuje odpowiedź zapalną. Testy transformacji limfocytów *in vitro* wykazały, że naskórkowe komórki Langerhansa w większym stopniu niż monocyty krwi obwodowej prezentują hapteny kortykosteroidów limfocytom T.¹⁷

Mechanizm ten nie różni się od reakcji na inne alergeny kontaktowe. Badania histologiczne skóry z miejsca dodatniej reakcji w testach kontaktowych z hydrokortyzonem przedstawiają cechy typowe dla alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.¹⁸ W analizie immunohistochemicznej nie stwierdzono różnic między reakcjami wywołanymi piwalanem tyksokortolu a siarczanem niklu, dostarczając dowodów na immunologiczne podłoże reakcji nadwrażliwości.¹⁹ Biopaty z miejsc dodatniej reakcji na piwalan tyksokortolu charakteryzowały się zwiększoną ekspresją receptorów interleukiny (IL)-1 i czynnika martwicy nowotworu (TNF) α w skórze właściwej, jak również zwiększonym wytwarzaniem cząsteczek adhezyjnych na keratynocytach i komórkach śródbłonna (ryc. 2).

Reakcje krzyżowe

Dodatnie reakcje krzyżowe na tyksokortol opisywano u osób nieekspozowanych na ten alergen.²⁰ Wykazali oni również dodatnie reakcje na hydrokortyzon. Reakcje na tyksokortol były z tego powodu uważane za reakcje krzyżowe na hydrokortyzon.²⁰ Te wnioski doprowadziły do podziału steroidów według wzorca reakcji krzyżowych na 4 klasy⁴ – klasę A typu hydrokortyzonu, klasę B typu octanu triamcynolonu, klasę C typu betametazonu i klasę D typu 17-maślanu hydrokortyzonu (tab. 1, ryc. 3). Grupa D została podzielona na 2 podgrupy, D1 (stabilne estry) oraz D2 (labilne estry).²¹ Analiza obserwowanych reakcji krzyżowych przez innych autorów potwierdziła tę klasyfikację oraz znaczenie podstawników przy pierścieniu D.²²

Opisanie reakcji między grupami, szczególnie A, B i D doprowadziło to do sformułowania alternatywnej teorii, która mówi, że oprócz pozycji przy węglu C21 wiążącej białka istnieją 2 kolejne miejsca rozpoznania immunologicznego na cząsteczce kortykosteroidu: jedno pozostające pod wpływem substytucji C16/17 i jedno pod wpływem substytucji C6/9.¹⁵ Prowadzi to do różnic w ładunku między wodorem mającym ładunek dodatni i fluorowcem z ładunkiem ujemnym. Może to wyjaśniać reakcje krzyżowe między substancjami bez podobieństw strukturalnych (np. między przedstawicielami grup A i B). Mimo tego systemu klasyfikacyjnego nie zawsze można łatwo przewidzieć dokładną reakcję u danego chorego. Niektórzy pacjenci reagują bowiem na jeden lub niewielką liczbę steroidów, podczas gdy inni na wiele badanych steroidów.

Obraz kliniczny

STEROIDY MIEJSCOWE

Alergia kontaktowa na miejscowe kortykosteroidy powinna być rozważana u wszystkich pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie steroidami lub u których zmiany skórne, po zastosowaniu miejscowych steroidów, ulegają pogorszeniu. Częstość występowania alergii na steroidy u takich w tej grupie pacjentów jest szacowana na 9-22% u dorosłych²³ i 25% u dzieci.⁴² Problem ten może pozostawać nierozpoznany przez długi czas u chorych z długotrwałym przebiegiem dermatozy leczonej steroidami. Niedawno opublikowana praca przeglądowa wykazała częstość występowania alergii na miejscowe steroidy u 2,7% takich chorych, przy czym większość z nich była uczulona na kilka preparatów miejscowych.⁶ Różnice w częstości występowania tego zjawiska są w dużej mierze zależne od wiedzy lekarza na ten temat i wykonywania testów płatkowych u każdego pacjenta nieodpowiadającego na leczenie miejscowe steroidami.

U pacjentów z alergią na kortykosteroidy może dojść do nasilenia zapalenia skóry w miejscu stosowania preparatu, przedłużonego gojenia zmian lub nasilenia zmian w okolicach odległych. Istotność kliniczna alergii kontaktowej na budezonid została jasno wykazana w jednym z badań.²⁵ U pacjentów uczulonych zarówno na nikiel, jak i budezonid, ekspozycją na nikiel wywoływano eksperymentalne zapalenie skóry. Następnie na zmienioną skórę stosowano budezonid. W czasie leczenia miejscowego budezonidem dochodziło do znacznego pogorszenia zmian miejscowych, a w niektórych przypadkach wystąpienia zmian, ale w okolicy niezmięnionej chorobowo.

REAKCJE OGÓLNOUSTROJOWE Z UWZGLĘDNIENIEM REAKCJI WEWNĄTRZSTAWOWYCH

Istnieją pojedyncze opisy reakcji alergicznych na steroidy podawane ogólnie, zarówno typu natychmiastowego, jak i opóźnionego. Częstość ich występowania wynosi 0,3%. Obserwowano szeroki obraz kliniczny tych reakcji: od ograniczonych zmian wypryskowych do reakcji ogólnoustrojowych, takich jak anafilaksja, a nawet zgonu.²⁶ Reakcje typu opóźnionego na ogólnie podawane steroidy mogą objawiać się wypryskiem, erytrodemią, osutką grudkowa, a czasami zmianami pęcherzowymi lub plamicą.²¹ Mogą wystąpić w ciągu kilku godzin, dni, a nawet miesięcy od ekspozycji. Opisano również przypadki ostrych uogólnionych zmian krostkowych rozwijających się po doustnym podaniu predni-

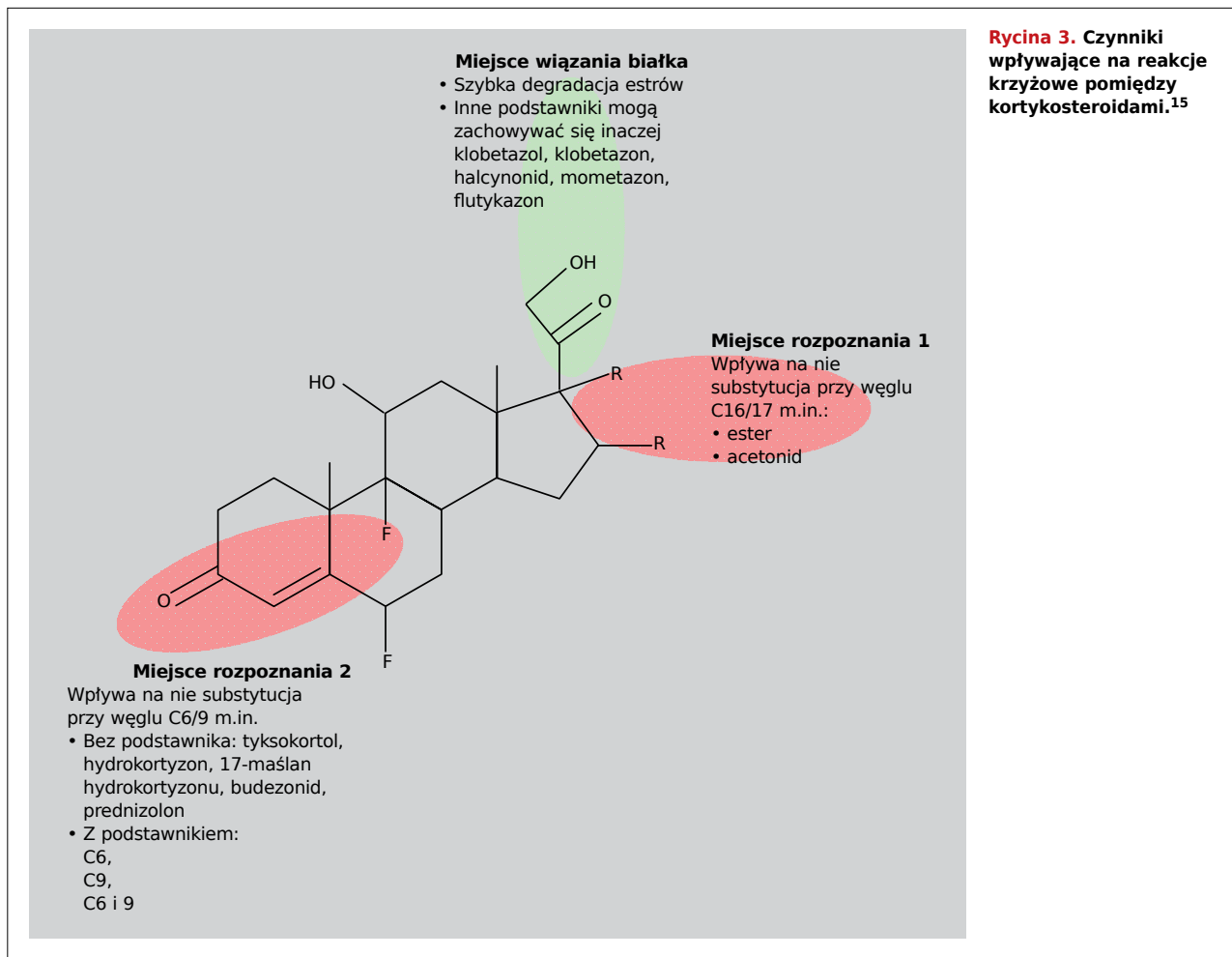
Tabela. Klasy glikokortykosteroidów – podział ze względu na możliwość wywoływania alergicznych reakcji krzyżowych^{4,21}

Klasa i charakterystyka strukturalna	Przykłady
Klasa A Typ hydrokortyzonu bez modyfikacji pierścienia D i przy węglu C20-21, lub krótkołańcuchowe estry przy węglu C20-21	Hydrokortyzon, prednizolon, metyprednizolon i ich estry z octanem, fosforanem sodu i bursztynianem, kortyzon, prednizon, piwalan tyksokortolu
Klasa B Typ acetonidu triamcynolonu z modyfikacjami cis/ ketolowymi lub diolowymi przy węglu C16-C17	Acetonid triamcynolonu, acetonid fluocynolonu, amcynonid, dezonid, fluocynonid, halcynonid, budezonid, flunizolid
Klasa C Typ betametazonu z metylacją przy węglu C16, ale bez estryfikacji przy węglu C17-C21	Betametazon, deksametazon, dezoksymetazon, fluokortolon, halometazon
Klasa D1 (stabilne estry) Fluoryzacja przy węglu C9, metylacja przy węglu C16, zestryfikowany łańcuch boczny przy węglu C17	Maślan klobetazolu, propionian klobetazolu, dipropionian beklometazonu, 17-walerianian betametazonu, dipropionian betametazonu
Klasa D2 (labilne estry) Bez halogenizacji pierścieni węglowych, bez grupy metylowej przy węglu C16, bez estrów przy węglu C17	17-aceponian hydrokortyzonu, 17-maślan hydrokortyzonu, aceponian metyprednizolonu, prednikarbat

zolonu. Uwrażliwienie na kortykosteroidy grupy A było potwierdzone w testach naskórnych lub dodatnich testach transformacji limfocytów.²⁷

Reakcje na parenteralnie stosowany metyprednizolon są rzadkie, opisano dwa przypadki zapalenia spojówek po podaniu pozagąłkowym z powodu zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego²⁸ oraz uogólnioną osutkę bez towarzyszącego świądu²⁹ i rozległą pokrzywkę³⁰ po podaniu dostawowym.

Nadwrażliwość na kortykosteroidy jest częściej obserwowana u pacjentów z astmą i uczuleniem na kwas acetylosalicylowy i polipami nosa.^{31,32} W tej grupie chorych skurcz oskrzeli jest zwykle obserwowany w ciągu 5 minut od podania steroidów. Najczęściej wykazano



to po estrach bursztynianu (bursztynian sodowy hydrokortyzonu i bursztynian sodowy metyprednizolonu)³¹ i uważa się, że występuje on w mechanizmie nieimmunologicznym podobnym do wywołanego kwasem acetylosalicylowym. Uważa się, że preparaty steroidowe zawierające fosforany nie powodują reakcji nadwrażliwości.³

Reakcje alergiczne były również opisywane po domięśniowych i dostawowych iniekcjach innych steroidów i obejmowały one reakcje wypryskowe typu opóźnionego w miejscu iniekcji, rozległe zapalenie skóry oraz reakcje anafilaktoidalne typu natychmiastowego.³⁴

Steroidy stosowane wziewnie i na błony śluzowe

Pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących zarówno alergii kontaktowej typu opóźnionego, jak i natych-

miastowego na steroidy wziewne stosowane w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy. W badaniach dwóch serii pacjentów zgłaszających działania niepożądane kortykosteroidów wziewnych częstość nadwrażliwości typu IV na kortykosteroidy wynosiła odpowiednio 3,9 i 2,9%.^{35,36} Do objawów nadwrażliwości należą świąd, suchość, podrażnienie i obrzęk śluzówek, suchy kaszel i odynofagia. Opisano również zmiany wypryskowe, szczególnie zlokalizowane na twarzy, a także na tułowi i w obrębie zgięć stawowych.³⁵ Wyniki jednego z badań³⁷ sugerują, że większość pacjentów z alergią wziewną na steroidy wydaje się uczulona na jedną cząsteczkę kortykosteroidu, w odróżnieniu od chorych z alergią kontaktową, którzy często są uwrażliwieni na kilka alergenów. U chorych na astmę opisano również reakcje krzyżowe między budezonidem a kortykosteroidami z grupy D2^{35,38} i z grupy A.³⁸

Błona śluzowa nosa, jamy ustnej, drzewa oskrzelowego, narządów płciowych i odbytnicy jest potencjalnym miejscem kontaktu ze stosowanymi zewnętrznymi kortykosteroidami. Większość przypadków alergii kontaktowej na błonach śluzowych występuje po aerozalach donosowych,³⁹⁻⁴² zwykle zawierających piwalan tyksokortolu i budezonid. Objawy kliniczne obejmują zaostrzenie zapalenia błon śluzowych nosa, obrzęk okołoczołowy, zapalenie skóry zarówno danej okolicy, jak i miejsc odległych, zmiany pęcherzykowe i obrzęk nacynioruchowy. Wziewnie aplikowany budezonid u uczulonych osób może prowadzić do zaostrzenia w miejscu uprzednio dodatnich testów płatkowych.⁴³ Poza powodowaniem zmian skórnych, inhalacje nie wydają się wpływać na czynność płuc.

Podrażnienie spowodowane wlewem doodbytniczym ze steroidów stwierdzono u 57-letniego chorego z dodatnim wynikiem testów płatkowych na budezonid.⁴⁴ W innej pracy opisano dodatnie wyniki testów płatkowych na kortykosteroidy u 9% przebadanych pacjentów z zapalną chorobą jelit.⁴⁵ Nie wszyscy z tych chorych stosowali wlewy doodbytnicze ze steroidów, więc w pewnych przypadkach do sensytyzacji musiało dojść w inny sposób.

Rzadziej obserwuje się alergię na kortykosteroidy stosowane na błony śluzowe jamy ustnej. Są opisy przypadków zapalenia jamy ustnej, rumienia i obrzęku błon śluzowych oraz obrzęku nacynioruchowego twarzy rozwijającego się u pacjentów przez kontakt z piwalanem tyksokortolu zawartym w tabletkach doustnych.^{37,46} Spray zawierający budezonid do stosowania do jamy ustnej powodował suchy kaszel i rozległe zapalenie skóry twarzy.⁴⁷

Steroidy płciowe z uwzględnieniem autoimmunologicznego progesteronowego/estrogenowego zapalenia skóry

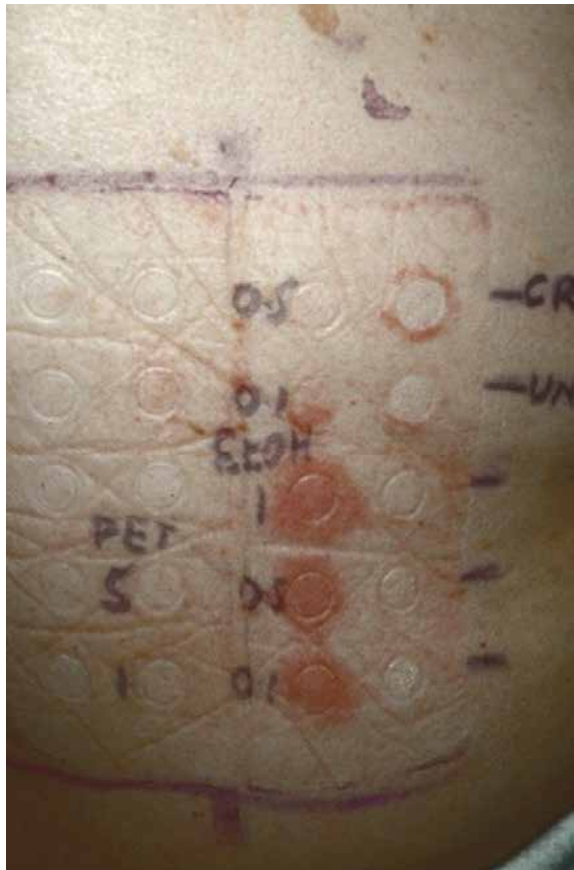
Około 20% pacjentek stosujących przezskórne plastry zawierające estradiol zgłasza miejscowe działania niepożądane. W większości przypadków czynnikiem sprawczy jest inny niż aktywny steroid. Coraz więcej doniesień (choć ciągle rzadkich) dotyczy dodatnich testów płatkowych na składową steroidową tych leków. Testy płatkowe w kierunku 1% heksanonianu 17-hydroksyprogesteronu w etanolu są dodatnie u 19,4% osób uczulonych na kortykosteroidy. Uważa się, że jest to reakcja krzyżowa. Częściej obserwuje się ją u chorych z wieloważną alergią na steroidy. W jednym z donie-

sień opisano kobietę z zapaleniem skóry rąk i stóp, z wywiadem alergicznego kontaktowego zapalenia skóry na plaster zawierający hormonalną terapię zastępczą z estrogenem i progesteronem. Testy płatkowe, oprócz wieloważnej alergii na kortykosteroidy, były dodatnie z hydroksyprogesteronem, progesteronem i estradiolem. Autorzy doniesienia zaproponowali, aby ocena alergii na steroidy płciowe obejmowała wykonanie testów płatkowych z 1% hydroksyprogesteronem w etanolu, 1% medroksyprogesteronem w octanie, 1% progesteronem w etanolu, 1% estradiolem w etanolu i 1% testosteronem w etanolu.

Rośnie świadomość tego, że ciężkie reakcje ogólnoustrojowe u pacjentek uczulonych na miejscowy estradiol mogą rozwijać się w przypadku jego doustnego zastosowania. Dostępne są doniesienia dotyczące chorych z dodatnimi wynikami testów płatkowych z estradiolem, u których doszło do miejscowych reakcji skórnych w miejscu aplikacji przezskórnych systemów wydzielających estradiol oraz żeli zawierających estradiol i następowego uogólnionego zapalenia skóry po podaniu odpowiedników doustnych.^{49,50} Należy pamiętać o możliwości wystąpienia takich reakcji przy zalecaniu hormonalnej terapii zastępczej.

Wrażliwość na miejscowe androgeny jest rzadka, ale została opisana po stosowaniu plastrów zawierających testosteron.^{51,52} W jednym z doniesień opisano rozwój ograniczonego rumienia i tworzenia pęcherzyków w miejscu aplikacji leku. Wyniki testów płatkowych były dodatnie z propionianem testosteronu, undekanianem testosteronu i progesteronem.⁵¹

Reakcje nadwrażliwości mogą być również powodowane przez endogenne steroidy. Autoimmunologiczne progesteronowe zapalenie skóry jest rzadką chorobą z około 50 udokumentowanymi przypadkami. Choroba jest autoimmunologicznie uwarunkowaną nadwrażliwością na endogeny progesteron. Charakteryzuje się nawracającymi objawami skórnymi rozpoczynającymi się 5-8 dni przed miesiączką i ustępującymi wraz z jej początkiem. Na rozpoznanie tej jednostki chorobowej wskazuje występowanie przedmiesiączkowego zapalenia skóry, nasilającego się po domięśniowym podaniu progesteronu i jego ustąpienie po zahamowaniu owulacji.⁵³ Dokładna patogeneza tego zjawiska nie jest znana. W przypadkach przedłużonego stosowania progesteronu, np. w postaci doustnych środków antykoncepcyjnych, wychwytywanie przez komórki prezentujące antygen i prezentacja limfocytom T pomocniczym może prowadzić do wytwarzania IgE.⁵⁴ Inna teoria głosi, że chore mogą tolerować małe stężenie progesteronu, ale



Rycina 4. Reakcje na 17-maślan hydrokortyzonu w testach płatkowych są ujemne, gdy jako podłoża użyto wazeliny, i dodatnie, gdy podłożem był etanol, widoczna obrączkowata reakcja po zastosowaniu kremu.

ponieważ zwiększa się ono w okresie przedmiesiączkowym lub podczas ciąży to u niektórych ich duże stężenie wywołuje reakcję nadwrażliwości.⁵⁵

Doniesienia dotyczące nadwrażliwości na endogenne estrogeny są nieliczne, w piśmiennictwie jest mniej niż 10 takich opisów przypadków. Objawy są podobne do obserwowanych w autoimmunologicznym progesteronowym zapaleniu skóry. Chociaż w cyklu miesięcznym występują dwa szczyty stężenia estrogenów, opisano tylko jedną kobietę z objawami występującymi w trakcie obydwu szczytów.⁵⁶ Inne opisy przypadków wiązały objawy z tylko z przedmiesiączkowym szczytem estrogenów, a nie ze szczytem obserwowanym w czasie owulacji. Badanie w kierunku nadwrażliwości na endogenne steroidy powinny włączać testy śródskórne, ponieważ wyniki testów płatkowych są często ujemne.⁵⁷

Rozpoznanie

Trwają dyskusje na temat optymalnego badania przesiewowego w kierunku alergii na kortykosteroidy. Testy płatkowe mogą dawać wyniki fałszywie ujemne, a optymalne warunki badania pozostają wciąż niejasne.

Piwalan tyksokortolu i budezonid są powszechnie akceptowane jako optymalne steroidy dla testów płatkowych, wykrywające około 88% badanych z alergią na kortykosteroidy.^{6,7} Dodanie 17-maślanu hydrokortyzonu wykrywa kolejne 4%.⁷ Jedna trzecia pacjentów z alergią na hydrokortyzon jest również uczulona na 17-maślan hydrokortyzonu oraz inne kortykosteroidy.⁸ Aktualne zalecenia mówią, że pacjenci powinni być badani z wykorzystaniem piwalanu tyksokortolu i budezonidu oprócz używanych przez nich preparatów steroidowych. U chorych z dodatnimi wynikami testów płatkowych powinno się przeprowadzić rozszerzane testy steroidowe, aby wykryć możliwe reakcje krzyżowe lub inne alergię.⁸ U pacjentów, u których wykonano testy płatkowe i śródskórne, wykazano, że testy płatkowe ze steroidami z dobrym rezultatem identyfikują wszystkich pacjentów z alergiami na kortykosteroidy, a testy śródskórne wykrywają dodatkowe alergię na steroidy u pacjentów z dodatnimi wynikami testów płatkowych.⁵⁸ Przy wykonywaniu testów śródskórnych należy jednak pamiętać o ryzyku możliwej sensytyzacji i miejscowego zaniku.

Trudno ustalić odpowiednie stężenie kortykosteroidów stosowanych w testach płatkowych. Możliwe, że wyższe stężenia mogą hamować reakcję alergiczną, podczas gdy zbyt niskie mogą być nieskuteczne w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej. Po raz pierwszy wykazano to w badaniu z 1986 roku, kiedy 2% roztwór w etanolu dawał dodatnie wyniki, podczas gdy 25% roztwór w wazelinie był ujemny.²⁰ Wyniki zostały potwierdzone w ostatnio przeprowadzonej pracy, w której wykazano silniejszą reakcję w testach płatkowych w przypadku 5% fluocynonidu w porównaniu ze stężeniem 10%.⁵⁹ Sugeruje się, że w celu minimalizacji ryzyka sensytyzacji powinno się wykorzystywać mniejsze stężenia alergenów.⁶⁰ Przegląd obejmujący 7168 chorych nie wykazał jednak istotnych różnic w liczbie reakcji pozytywnych w czasie badania 0,1% budezonidu w porównaniu z 0,01%. Jednak, obserwuje się istotnie większą liczbę reakcji pozytywnych na 1% piwalan tyksokortolu w porównaniu z preparatem 0,1%.⁶¹ Wyniki te zostały potwierdzone w innych badaniach,⁶² a Brytyjskie Towarzystwo Kontaktowego Zapalenia Skóry obecnie zaleca stosowanie 1% 21-piwalanu tyksokortolu zamiast 0,1%.

Podłoże, w którym zawieszony jest steroid, ma również znaczenie. Konieczny jest dobór odpowiedniego podłoża dla badanego steroidu, jednocześnie niepowodującego alergii i podrażnienia. Wazelina jest odpowiednim podłożem dla piwalanu tyksokortolu i budezonidu, ale nie dla 17-maślanu hydrokortyzonu i innych steroidów, dla których najodpowiedniejszym jest alkohol etylowy (ryc. 4). Stosowanie kremów może dawać wyniki fałszywie dodatnie z powodu zawartych w nich substancji pomocniczych.⁶³

Istotny jest także czas odczytu reakcji. Dodatnie reakcje w testach płatkowych z kortykosteroidami wydają się rozwijać wolno. Odczyt w trzecim i piątym dniu może być przyczyną przecenienia istotnej liczby dodatnich reakcji.⁶⁴ Uważa się, że najlepiej odczytywać testy siódmego dnia, co może być jednak trudne w praktyce. Przy odczycie testów płatkowych na steroidy miejscowe powinno się pamiętać o możliwości występowania zmian obrączkowatych lub „efektu krawędzi”. Występuje on, gdy pojawia się dodatnia reakcja na obwodzie testu płatkowego i ujemna reakcja w środku (ryc. 5). Efekt krawędzi może być obserwowany w czasie wczesnych odczytów, kiedy bada się większe stężenie kortykosteroidów. W czasie późniejszych odczytów może natomiast utrzymywać się dodatni wynik testu. Zjawisko to może być tłumaczone większym stężeniem steroidu w środku płatka z dominującym działaniem przeciwzapalnym, które hamuje odpowiedź immunologiczną, podczas gdy na obwodzie, gdzie ze względu na dyfuzję steroidu, jego stężenie jest mniejsze, przeważa odpowiedź alergiczna.

Wykorzystanie testu transformacji limfocytów pozwala na ocenę proliferacji limfocytów T w warunkach *in vitro*, kiedy hodowle komórek są ekspozowane na działanie haptenu. Skuteczność testu jest zmienna, historycznie był on z powodzeniem stosowany w celu potwierdzenia alergii na nikiel, rozpoznania rzadko powodującego trudności diagnostyczne. Dostępne są doniesienia o dodatnich wynikach testu transformacji limfocytów w przypadku alergii na miejscowe kortykosteroidy^{17,65} i może on mieć znaczenie w przypadku trudności diagnostycznych. W praktyce nie jest stosowany, ze względu na fizjologiczne hamowanie proliferacyjnej odpowiedzi limfocytów T przez kortykosteroidy.

Leczenie

U chorych z pojedynczymi dodatnimi wynikami testów płatkowych można zlecić alternatywny steroid z innej grupy, opierając się na wzorcach reakcji krzyżowych. U osób z licznymi reakcjami dodatnimi



Rycina 5. Dodatni wynik testu płatkowego z budezonidem pod postacią zmian obrączkowatych.

w testach płatkowych testy śródskórne uważane są za najlepszą metodę określania bezpiecznego miejscowego steroidu.¹² Alternatywnie mogą być stosowane niesteroidowe leki makrolidowe (inhibitory kalcyneuryny, przyp. tłum.).

Ponieważ kortykosteroidy są podstawowymi lekami w nagłych przypadkach, istotne jest ustalenie bezpiecznej metody leczenia. Ze względu na duże prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji krzyżowych między hydrokortyzonem, metylprednizolonem i prednizolonem, u pacjentów z alergią na hydrokortyzon i budezonid zaleca się unikanie tych preparatów.^{66,67} Pacjenci z wywiadem reakcji natychmiastowych na ogólnie podany hydrokortyzon, z dodatnimi reakcjami w testach śródskórnych z hydrokortyzonem i metylprednizolonem, wykazywali reakcje ujemne dla alternatywnych steroidów fluorowanych. Wyniki systemowej prowokacji steroidami fluorowanymi, takimi jak betametazon i deksametazon, były również ujemne. Autorzy sugerują, że te steroidy mogą być stosowane w nagłych stanach u chorych z reakcjami niepożądanymi na hydrokortyzon i prednizolon.⁶⁸

Podsumowanie

Alergia kontaktowa na miejscowe steroidy była opisywana od lat 50. XX wieku. Częstość jej występowania rośnie i u osób stosujących steroidy jest obecnie szacowana na 0,2-5%. Wzrost jej wykrywania jest w dużej mierze spowodowany zwiększeniem świadomości lekarzy na temat możliwości występowania takich reakcji u pacjentów, którzy niewłaściwie odpowiadają na zewnętrzne preparaty kortykosteroidowe. W ostatnich

latach opisywano doniesienia nie tylko o typie czterech reakcji, ale również o nadwrażliwości typu natychmiastowego na steroidy podawane wziewnie, domięśniowo, dostawowo, doogniskowo, doustnie, przezskórnice i dożylnie, a także na endogenne steroidy w postaci autoimmunologicznego progesteronowego i estrogenowego zapalenia skóry.

Steroidy są nieocenioną metodą leczenia wielu chorób dermatologicznych i innych stanów, są kluczowymi lekami w stanach nagłych. Znajomość patogenyzy alergii na steroidy oraz świadomość występowania reakcji krzyżowych pozwala na dokładne przewidywanie reakcji oraz bezpieczne przepisywanie alternatywnych preparatów steroidowych u pacjentów z alergią na kortykosteroidy.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved. Reprinted from *Clinics in Dermatology* (2011) 29, 287-294 Fiona Browne, BA, MRCP, S. Mark Wilkinson, MD, FRCP, Effective prescribing in steroid allergy: Controversies and cross-reactions with permission from Elsevier.

Piśmiennictwo

- Venturini M, Lobera T, del Pozo MD, et al. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:51-6.
- Church R. Sensitivity to hydrocortisone acetate ointment. *Br J Dermatol* 1960;72:341-3.
- Dooms-Goossens AE, Anderson KE, Burrows D, et al. A survey of the results of patch tests with tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1989; 20:158.
- Coopman S, Degref H, Dooms-Goossens A. Identification of cross reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989;121:27-34.
- Wilkinson SM, English JSC. Hydrocortisone sensitivity: an investigation into the nature of the allergen. *Contact Dermatitis* 1991;25:171-81.
- Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH. Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1995;33:149-51.
- Baek M, Chemelle JA, Terreux R, Drieghe J, Goossens A. Delayed hypersensitivity to corticosteroids in a series of 315 patients: clinical data and patch test results. *Contact Dermatitis* 2009;61:163-75.
- Dooms-Goossens A, Anderson KE, Brandao FM, et al. Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 1996;35:40-4.
- Isaksson M, Bruze M. Corticosteroids. *Dermatitis* 2005;16:3-5.
- Davis MD, el-Azhary RA, Farmer SA. Results of patch testing to a corticosteroid series: a retrospective review of 1188 patients during 6 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:921-7.
- Uter W, Rämisch C, Aberer W, et al. The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006—results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis* 2009;61:31-8.
- English JSC. Corticosteroid induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Derm* 2000;25:261-4.
- Dooms-Goossens A, Degref H, Marien KJC, Coopman S. Contact allergy to corticosteroids: a frequently missed diagnosis? *J Am Acad Dermatol* 1989;21:538-43.
- Wilkinson SM, English JSC. Hydrocortisone sensitivity: clinical features of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:683-7.
- Wilkinson SM. Corticosteroid cross-reactions: an alternative view. *Contact Dermatitis* 2000;42:59-63.
- Wilkinson SM, Jones MF. Corticosteroid usage and binding to arginine. Determinants of corticosteroid hypersensitivity. *Br J Dermatol* 1996; 135:225-30.
- Lauerma AI, 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.
- Lauerma AI, Visa K, Pekonen M, Forstrom L, Reitamo S. Cellular kinetics of delayed hypersensitivity test reactions to topical glucocorticosteroids. *Arch Dermatol Res* 1987;279:379-84.
- Wilkinson SM, Andrew SM, Maseruka H, Beck MH. Immunohistochemical appearance of corticosteroid contact hypersensitivity reactions. *Contact Dermatitis* 1994;31:304-7.
- Dooms-Goossens A, Verschaeve H, DeGreef H, van Berendonck J. Contact allergy to hydrocortisone and tixocortol pivalate: problems in the detection of corticosteroid sensitivity. *Contact Dermatitis* 1986;14: 94-102.
- Goossens A, Matura M, Degreef H. Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis* 2000;65:43-5.
- Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding cross reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995;131:31-7.
- Gonul M, Gul U. Detection of contact hypersensitivity to corticosteroids in allergic contact dermatitis patients who do not respond to topical steroids. *Contact Dermatitis* 2005;53:67.
- Foti C, Bonifazi E, Casulli C, et al. Contact allergy to topical corticosteroids in children with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005;52:162.
- Isaksson M, Bruze M. Repetitive usage testing with budesonide in experimental nickel-allergic contact dermatitis in individuals hypersensitive to budesonide. *Br J Dermatol* 2001;145:38-44.
- Thompson JF, Chalmers DH, Wood RF, et al. Sudden death following high-dose intravenous methylprednisolone. *Transplantation* 1983;36: 594-6.
- Buettiker U, Keller M, Pichler WJ, Braathen LR, Yawalkar N. Oral prednisolone induced acute generalized exanthematous pustulosis due to corticosteroids of group A confirmed by epicutaneous testing and lymphocyte transformation tests. *Dermatology* 2006;213:40-3.
- Mathias CGT, Robertson DB. Delayed hypersensitivity to a corticosteroid suspension containing methylprednisolone. Two cases of conjunctival inflammation after retrobulbar injection. *Arch Dermatol* 1985;121:258-61.
- Behan PO, Thomas M, Behan WMH. Allergic reactions to steroids presenting with neurologic symptoms. *Acta Neurol Scand* 1982; 65:432-41.
- Pollock B, Wilkinson SM, MacDonald Hull SP. Chronic urticaria associated with intra-articular methylprednisolone. *Br J Dermatol* 2001; 144:1228-30.
- Judson MA, Sperl PL. Status asthmaticus with acute decompensation with therapy in a 27-year-old woman. *Chest* 1995;107:563-5.
- Dajani BM, Sliman NA, Shubair KS, et al. Bronchospasm caused by intravenous hydrocortisone sodium succinate (Solu-Cortef) in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:201-4.
- Amin N, Brancaccio R, Cohen D. Cutaneous reactions to injectable corticosteroids. *Dermatitis* 2006;17:143-6.
- 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;20:387-91.
- Kilpiö K, Hannuksela M. Corticosteroid allergy in asthma. *Allergy* 2003;59:1131-5.
- Isaksson M, Bruze M, Hörnblad Y, Svenonius E, Wihl JA. Contact allergy to corticosteroids in asthma/rhinitis patients. *Contact Dermatitis* 1999;40:327-8.
- Bircher AJ, Pelloni F, Langauer Messmer S, Muller D. Delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids applied to mucous membranes. *Br J Dermatol* 1996;135:310-3.

38. Lauerman AH, Kiistala R, Makinen-Kiljunen S, Haahtela T. Allergic skin reaction after inhalation of budesonide. *Clin Exp Allergy* 1993;23:232-3.
39. Isaksson M. Skin reactions to inhaled corticosteroids. *Drug Safety* 2001;24:369-73.
40. Wilkinson SM, Higgins B, Owen S. An assessment of steroid hypersensitivity in asthma. *Respir Med* 1997;91:231-3.
41. Bennett ML, Fountain JM, McCarthy MA, Sherertz EF. Contact allergy to corticosteroids in patients using inhaled or intranasal corticosteroids for allergic rhinitis or asthma. *Am J Contact Dermatitis* 2001;12:193-6.
42. Dooms-Goossens A. Allergy to inhaled corticosteroids: a review. *Am J Contact Dermatitis* 1995;6:1-3.
43. Isaksson M, Bruze M. Allergic contact dermatitis in response to budesonide reactivated by inhalation of the allergen. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:880-5.
44. Monk BE, Skipper D. Allergy to topical corticosteroids in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:597.
45. Malik M, Tobin AM, Shanahan F, O'Morain C, Kirby B, Bourke J. Steroid allergy in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 2007;157:967-9.
46. Callens A, Vaillant L, Machel L, et al. Contact stomatitis from tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1993;29:161.
47. Garcia-Abujeta IL, Fernandez L, Maquiera E, et al. Contact allergy to budesonide in an oral spray. *Contact Dermatitis* 1995;32:25.
48. Lamb SR, Wilkinson SM. Contact allergy to progesterone and estradiol in a patient with multiple corticosteroid allergies. *Dermatitis* 2004;15:78.
49. El Sayed F, Bayle-Lebey P, Marguery MC, Bazex J. Systemic sensitization to 17-beta estradiol induced by transcutaneous administration. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:26-8.
50. Corazza M, Mantovani L, Montanari A, Virgili A. Allergic contact dermatitis from transdermal estradiol and systemic contact dermatitis from oral estradiol. A case report. *J Reprod Med* 2002;47:507-9.
51. Buckley DA, Wilkinson SM, Higgins EM. Contact allergy to a testosterone patch. *Contact Dermatitis* 1997;39:91.
52. Shouls J, Shum KW, Gadour M, Gawkrödger DJ. Contact allergy to testosterone in an androgen patch: control of symptoms by preapplication of topical corticosteroid. *Contact Dermatitis* 2001;45:124-5.
53. Warin AP. Case 2. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:107-8.
54. Cristaudo A, Bordignon V, Palamara F, De Rocco M, Pietravallo M, Picardo M. Progesterone sensitive interferon-gamma producing cells detected by ELISpot assay in autoimmune progesterone dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:439-41.
55. Snyder JL, Krishnaswamy G. Autoimmune progesterone dermatitis and its manifestations as anaphylaxis: a case report and literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:469-77.
56. Murano K, Koyano T. Estrogen dermatitis that appeared twice in each menstrual period. *J Dermatol* 2003;30:719-22.
57. Stephens CJM, McFadden JP, Black MM, Rycroft RJ. Autoimmune progesterone dermatitis: absence of contact sensitivity to glucocorticoids, oestrogen and 17-alpha-OH-progesterone. *Contact Dermatitis* 1994;31:108.
58. Wilkinson SM, Heagerty AHM, English JSC. A prospective study in to the value of patch and intradermal tests in identifying topical corticosteroid allergy. *Br J Dermatol* 1992;127:22-5.
59. Feldman SB, Sexton FM, Buzas J, Marks JG. Allergic contact dermatitis from topical steroids. *Contact Dermatitis* 1988;19:226-8.
60. Isaksson M, Brandao FM, Bruze M, Goossens A. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. *Contact Dermatitis* 2000;43:41-2.
61. Chowdhury MM, Statham BN, Sansom JE, et al. Patch testing for corticosteroid allergy with low and high concentrations of tixocortol pivalate and budesonide. *Contact Dermatitis* 2002;46:311-2.
62. Wilkinson SM, Beck M. Patch testing for corticosteroid allergy using high and low concentrations. *Contact Dermatitis* 2000;42:350-1.
63. Wilkinson SM, Beck M. Corticosteroid contact hypersensitivity: what vehicle and concentration? *Contact Dermatitis* 1996;34:305-8.
64. Isaksson M. Corticosteroid contact allergy-the importance of late readings and testing with corticosteroids used by the patient. *Contact Dermatitis* 2007;56:56-7.
65. Wilkinson SM, English JS, Matthey D. In vitro evidence of delayed type hypersensitivity to hydrocortisone. *Contact Dermatitis* 1993; 29:241-5.
66. Wilkinson SM, Hollis S, Beck MH. Reactions to other corticosteroids in patients with positive patch test reactions to budesonide. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:963-8.
67. Wilkinson SM, Hollis S, Beck MH. Reactions to other corticosteroids in patients with positive patch test reactions from hydrocortisone. *Br J Dermatol* 1995;132:766-71.
68. Ventura MT, Calogiuri GF, Matino MG, et al. Alternative glucocorticoids for use in cases of adverse reaction to systemic glucocorticoids: a study on 10 patients. *Br J Dermatol* 2003;148:139-41.

K O M E N T A R Z

Prof. dr hab. med. Wiesław Gliński

Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Z powodu powszechnego stosowania kortykosteroidów zewnętrznie w różnych wskazaniach dermatologicznych problem kontaktowego uczulenia na te leki ma ważne znaczenie praktyczne, a wydaje się nadal niedoceniany przez dermatologów i lekarzy innych specjalności. Według Browne'a i wsp. częstość występowania uczulenia na kortykosteroidy u dorosłych przewlekle leczonych zewnętrznie waha się od ok. 9-22%, a u dzieci może osiągać nawet 25% w zależności od ośrodka, w którym takie obserwacje były prowadzone.

To niedoceniane zagrożenie dla pacjentów ma w dużym stopniu charakter psychologiczny. Stosując zewnętrznie silny lek przeciwzapalny, nie spodziewamy się, że ten sam lek może wywołać inną zapalną chorobę skóry, czyli wyprysk kontaktowy. Brak skuteczności lekarz w pierwszym rzędzie kładzie na karb oporności choroby na terapię, zastosowania kortykosteroidu o zbyt słabym działaniu lub na niewłaściwego stosowania leku przez chorego.

Wiemy wszyscy o kortykosteroidofobii u chorych i podejrzewamy pacjenta o niedostateczne przestrzeganie zaleceń lekarskich.

Główną trudnością diagnostyczną jest to, że zmiany najczęściej nie mają charakteru ostrego, ponieważ same kortykosteroidy działają przeciwzapalnie, a objawem, który powinien nasunąć podejrzenia uczulenia kontaktowego na lek, jest pogorszenie lub brak poprawy poprzednio istniejących zmian skórnych mimo leczenia zewnętrznego. W badaniach epidemiologicznych przy podejrzeniu alergii kontaktowej dodatnie testy płatkowe dotyczą około 11% badanych z jednym kortykosteroidem, a u połowy chorych testy te wykazują alergię na dwa lub kilka różnych kortykosteroidów.

Różne kortykosteroidy wykazują bardzo duże podobieństwo cząsteczki o charakterystycznej budowie wielopierścieniowej typu cyklopentanofenantrenu, a pod względem antygenowości mającej dwa główne miejsca rozpoznawane przez limfocyty T jako

hapteny – pierwsze z nich to węgle C1-4, a drugie węgle 16-17 i łańcuch boczny C20-C21. Ze względu na podobieństwo różnych kortykosteroidów wyróżniono kilka grup antygenowych, które wykazują podobieństwo krzyżowe: A typu hydrokoryzonu, B typu acetonidu, C typu betametazomu, D1 z podstawieniem kwasu tłuszczowego w pozycji C17, D2 z dwoma cząsteczkami kwasów przy C17 i C21, oraz E – z podstawieniem cząsteczki pirośluzanu. Od chwili powstania uczulenia kontaktowego podczas zewnętrznego stosowania kremów lub maści zawierających kortykosteroidy objawy wyprysku rozsianego mogą być spowodowane doustnym podaniem leków, steroidami wziewnymi i podawanymi w iniekcjach lub ogólnie.

Pewną nowością w artykule jest wskazanie na to, że około u 20% kobiet używających plastrów z estradiolem stwierdza się miejscowe działania niepożądane, czasem wskutek krzyżowego podobieństwa nadnerczowych kortykosteroidów do steroidów płciowych. Objawy złej tolerancji kortykosteroidów mogą dotyczyć chorych z autoimmunologicznym zapaleniem skóry wywołanym endogennym progesteronem lub estrogenem.

Wiedza o reakcjach krzyżowych między różnymi kortykosteroidami ma znaczenie praktyczne. Identyfikacja uczulenia na określony preparat kortykosteroidowy i na daną grupę antygenową nie wyklucza zastosowania kortykosteroidów z innych grup. W tym przypadku limfocyty T swoiście uczulone na dany hapten/kortykosteroid, nie rozpoznają cząstek leku o innej budowie.

Autorzy poświęcają wiele uwagi trudności w przeprowadzeniu testów płatkowych z kortykosteroidami. Dotyczy to braku standaryzacji stężeń poszczególnych kortykosteroidów do testowania, jak również zaróbek stosowanych w teście płatkowym (parafina vs roztwór alkoholowy), oraz czasu odczytu testu i sposobu określania jego nasilenia. Powszechnie przyjęte jest testowanie chorych z alergią kontaktową na te

leki przy użyciu budezonidu, który jest w stanie wykryć krzyżowo około 80% uczuleń na różne preparaty i jest rekomendowany jako wskaźnik przesiewowy.

Duży odsetek wykrywanych uczuleń zależy od budowy przestrzennej budezonidu, który składa się z pierścienia acetonidowego, jak w grupie B, oraz podstawionego do acetonidu długołańcuchowego kwasu tłuszczowego przypominającego łańcuchy boczne kortykosteroidów z grupy D.

Ważne jest również przy odczycie i interpretacji testu płatkowego zwrócenie uwagi na większe odczyny o charakterze wyprysku na obwodzie płatka, jak i na to, że odczyty mogą stać się dodatnie dopiero po 5-7 dniach. Diagnostyka uczulenia kontaktowego powinna być przeprowadzona w renomowanej pracowni alergologicznej przez doświadczonych pielęgniarki lub lekarzy odczytujących wyniki testów płatkowych.