ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO
REVIEW

Approccio critico ad un paradosso allergologico: le manifestazioni allergiche e pseudoallergiche ai glicocorticosteroidi. Le reazioni ritardate: III parte

A critical approach to an allergic paradox: allergic and allergic-like reactions to Glucocorticoids. Delayed hypersensitivity: III part

G.F. CALOGIURI, E. NETTIS[***], M.T. VENTURA[***], L. MURATORE[*], C. FOTI[**], A. FERRANNINI[***], A. TURSI[***]
Azienda Unità Sanitaria Locale Taranto/01; [*] Servizio di Allergologia e Immunologia Clinica, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce; [**] Cattedra di Dermatologia e Venereologia, Università di Bari; [***] Cattedra di Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Bari

Parole chiave

Reazione avversa a farmaci • Glicocorticosteroidi topici • Ipersensibilità ritardata • Patch tests • Intradermoreazioni • Dermatite allergica da contatto • Gliossale steroideo

Key words

Adverse drug reaction • Topical corticosteroids • Delayed-type hypersensitivity • Patch tests • Intradermal tests • Allergic contact dermatitis • Steroid-glyoxal

Riassunto

Nei primi anni '90 i glucocorticosteroidi (GCS) topici hanno attirato l'attenzione per la loro possibilità di indurre dermatite allergica da contatto. Tale capacità risulta tuttora sottostimata a causa dei problemi e delle difficoltà nell'identificare e diagnosticare correttamente queste dermatiti, né i numerosi gruppi di ricerca hanno contribuito a identificare l'approccio più utile e corretto ai pazienti con sensibilizzazione ritardata ai GCS. Sebbene l'allergia da contatto ai GCS topici rappresenta una problematica che investe principalmente i dermatologi, come testimoniano le voci bibliografiche, a nostro parere si rende necessario che l'allergologo e immunologo clinico abbia quantomeno presente "lo stato dell'arte" su tale argomento, poiché egli segue pazienti che utilizzano ampiamente i GCS topici, come per esempio gli asmatici.

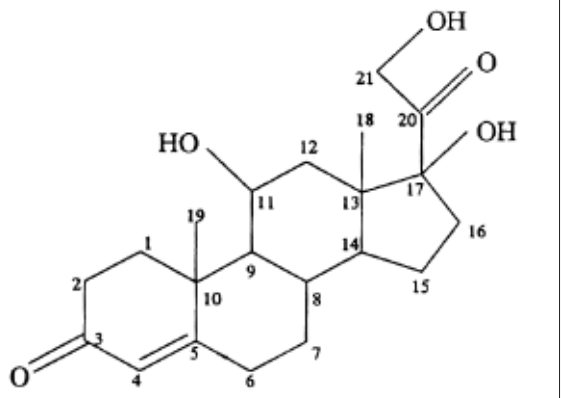
Summary

In the last decade topical corticosteroids (GCS) have received increasing attention for their sensitizing potential to generate allergic contact dermatitis. This however, is still underestimated because of some problems and difficulties in suspecting that sensitization and performing a correct diagnostic test, neither different studies performed by a large number of dermatologic research groups have been able to identify the correct and definitive approach. Although contact allergy to GCS is a debate which involves mainly dermatologists, as evidenced by the reference's voices of this review, in our opinion it needs allergist and clinical immunologist knows, at least, "the state of art" on this matter, since such a specialist follows patients who use widely topical GCSs as the asthmatics, for instance.

Introduzione

Nel 1952 i Glicocorticosteroidi (GCS) vennero introdotti nella pratica clinica come formulazioni topiche (creme, pomate, lozioni) e sono tuttora utilizzati ampiamente quando le loro attività anti-infiammatoria, immunosoppressiva ed antiproliferativa devono essere indirizzate in maniera specifica alla terapia di dermopatie allergiche ed autoimmuni.
Sebbene il razionale d'impiego dei GCS topici fosse mirato a ridurre l'assorbimento sistemico e conseguentemente i pesanti effetti collaterali, apparve chiaro che anche i GCS topici potevano favorire la comparsa di alterazioni cutanee quali l'acne steroidea, l'atrofia e l'assottigliamento cutaneo, la comparsa di teleangiectasie, l'ipertricosi, le pseudocicatrici a stella sino alla comparsa della cosiddetta "cute steroidea" caratterizzata da assottigliamento ed atrofia cutanea, presenza di teleangiectasie, microlesioni purpuriche diffuse.
Nel 1959 vennero descritti in letteratura i primi casi di dermatite allergica da contatto all'idrocortisone [1] tuttavia la possibilità che i GCS topici potessero causare delle dermatiti allergiche da contatto continuò ad essere considerata un eventualità remota ed eccezionale, attribuendo la responsabilità della sensibilizzazione allergica ai vari conservanti quali parabeni, lanolina, etilendiamina, ecc. presenti nei preparati topici.
Nel 1960 Church riscontrava che la sensibilizzazione da contatto all'idrocortisone acetato era causata da un

Fig. 1. Formula di struttura del Cortisolo.



precursore che contaminava alcuni dei composti per uso topico posti in commercio. Tale precursore, l'idrocortisone 21-diol-acetato rappresentava il vero agente sensibilizzante poiché produceva una risposta più intensa al patch test dell'idrocortisone stesso [2].

La ricerca chimica farmaceutica ha poi apportato sempre nuove modifiche alla formula di base dell'idrocortisone (Fig. 1) tramite l'alogenazione degli anelli carbonici e l'esterificazione dell'anello D in posizione C17 e/o C21, modifiche volte non solo ad aumentare l'attività immunosoppressiva ed antinfiammatoria ma anche a promuovere una maggior lipofilia, atta a favorire una buona penetrazione dello steroide topico nel mantello idrolipidico cutaneo [3], consentendo la produzione e la commercializzazione di sempre nuove molecole GCS per uso topico che attualmente rappresentano uno degli armamentari terapeutici più diffusi e numerosi a disposizione dei dermatologi.

Ai dermatologi più accorti è apparso tuttavia evidente che l'idrocortisone costituisce un potenziale aptene da contatto [4] e che la sensibilizzazione allergica ad esso o alle molecole da esso derivate non rappresenta affatto un'evenienza remota e paradossale ma piuttosto un'entità clinica subdola, misconosciuta e difficile da diagnosticare correttamente [5] a causa delle proprietà antiinfiammatorie dei GCS topici [6] che tendono a mascherare il quadro clinico [5].

Con l'immissione in commercio di sempre nuovi preparati GCS topici [7] pertanto la frequenza e l'incidenza delle DAC ai GCS sembrerebbe pertanto destinata ad aumentare.

Aspetti clinici della dermatite allergica da contatto ai GCS topici

I GCS per uso locale di rado causano delle dermatiti eczematose franche e perciò facilmente diagnosticabili. Il quadro clinico di più frequente riscontro è rappresentato da un eczema sub-acuto o cronico che non risponde a terapia o addirittura si aggrava in seguito all'applicazione di preparati topici steroidei [8].

Anche la sede di applicazione del GCS topico influenza il quadro clinico di presentazione della DAC; sono stati infatti descritti casi di intenso edema genitale in seguito all'applicazione locale di prednicarbato [9], mentre delle reazioni eritemato-eczematose classiche con prurito e vescicole localizzate al volto ed alle ali del naso sono state segnalate in seguito all'utilizzo di budesonide per via inalatoria [10], talvolta accompagnate da mucosite [11].

Eccezionalmente è stato descritto un caso di sensibilizzazione da contatto ai GCS topici in cui le lesioni dermatitiche insorgevano a distanza dalla sede d'applicazione [12], mentre allo stato attuale, in letteratura, esiste una sola segnalazione di fotodermatite allergica da contatto indotta dall'idrocortisone [13].

L'isolamento in vitro di cellule della serie monocitaria prelevate da pazienti con DAC all'idrocortisone in grado di proliferare come in presenza di uno stimolo immunologico, quando cimentate con idrocortisone coniugato stabilmente all'albumina, dopo la rimozione della quota di cortisolo libero, che evidentemente inibiva la loro proliferazione [14], ha allertato i dermatologi sulla possibilità che la somministrazione di GCS sistemici potesse elicitare eruzioni cutanee generalizzate in tali pazienti.

In letteratura sono stati così riportati di reazioni allergiche cutanee ai GCS somministrati per via orale, intramuscolare, endovenosa o inalatoria in soggetti sensibilizzati per via topica.

La somministrazione intralesionale, ad esempio in sede intra-articolare, ha scatenato delle manifestazioni border-line localizzate-sistemiche che potevano interessare la cute sovrastante l'articolazione trattata, con il riscontro di attivazione e migrazione linfocitaria nel liquido sinoviale [15], oppure dermatiti eczematose con edema ed infiammazione dei tessuti molli circostanti nei casi di iniezione retro-bulbare di metilprednisolone acetato [16 17].

Le reazioni avverse cutanee scatenate dalla somministrazione di GCS sistemici presentano tuttavia dei quadri clinico–morfologici molto più complessi e variegati rispetto alla mera dermatite allergica da contatto localizzata.

Sono stati così descritti in letteratura delle dermatiti eczematose generalizzate in seguito all'inalazione di budesonide ad alte dosi [18 19], degli esantemi maculopapulari [20 21], talvolta con aspetti esfoliativi [22], e delle eruzioni eritematose diffuse [23 24].

Sono stati ancora riportati dei casi di dermatite ad aspetto eritrodermico [25 26], ad aspetto simil-eritema polimorfo [27 28], ad aspetto orticarioide [29 30] ed ad aspetto misto, eczemato-orticarioide [31] ed un caso di eritema fisso da farmaci indotto dal triamcinolone acetonide [32].

Anche se occasionalmente, reazioni avverse cutanee di particolare impegno e gravità quali la pustolosi esantematosa generalizzata acuta, scatenata dal desametasone e dal metilprednisolone in due distinte segnalazioni [33 34], l'eritema polimorfo [35 36], la sindrome di Stevens-Johnson [37] e la necrolisi tossica epidermica (TEN) in una paziente in terapia quotidiana da 3 settimane con 90 mg di deflazacort [38] sono state riferite in letteratura.
Ciò che accomuna tali quadri clinici sono i tempi di insorgenza delle manifestazioni: si tratta infatti di reazioni accelerate [33] o ritardate [22 29].
Talvolta la sensibilizzazione può avvenire in medici, farmacisti ed infermieri, in seguito alla manipolazione di preparati corticosteroidei [39], pillole comprese [36], per motivi professionali.
È stato inoltre ipotizzato che nei pazienti con reazioni allergiche di tipo immediato quali broncospasmo, orticaria, angioedema o anafilassi indotte da GCS sistemici, sia presente, spesso non diagnosticata, una DAC ai GCS topici [8], ma l'approfondimento diagnostico in tal senso, con i patch test, è stato effettuato sporadicamente [30 40].
Recentemente il miglioramento delle tecniche laboratoristiche ha consentito di isolare dal siero dei pazienti con storia clinica di reazioni allergiche di tipo immediato ai GCS sistemici delle IgE specifiche per l'idrocortisone e il metilprednisolone [41-43], dimostrando che le reazioni reaginiche ai GCS sono molto più diffuse di quel che si riteneva.
È possibile pertanto un successivo reclutamento di una risposta umorale che affianca quella cellulo-mediata, come dimostra la presenza di IgG-STS (Short-Term-Sensitizing) all'idrocortisone, evidenziate con intra-dermoreazioni e metodica ELISA in un gruppo di 7 pazienti con DAC all'idrocortisone [44] e la contemporanea presenza nello stesso paziente di entrambi le sensibilizzazioni, umorale e cellulo-mediata.
L'assorbimento trans-cutaneo dei preparati per uso topico, dimostrato da vari studi dermatologici [45 46] può inoltre portare alla comparsa di reazioni anafilattiche da contatto se l'area di cute dove il GCS è applicato è sufficientemente estesa [47].

Meccanismi patogenetici e fattori di rischio per la sensibilizzazione da contatto ai GCS topici

Il cortisolo è un aptene del peso molecolare di circa 400 Dalton la cui struttura di base è costituita da un nucleo ciclopentanoperidrofenantrenico, formato dalla condensazione di tre anelli di esano a 6 atomi di carbonio, denominati convenzionalmente A, B e C con un anello di pentano a 5 atomi di carbonio, chiamato ovviamente D (Fig. 1) il quale, grazie alle sue dimensioni e alla sufficiente liposolubilità, che gli consentono di penetrare lo strato corneo cutaneo, risponde perfettamente ai criteri del perfetto allergene da contatto [48].
Lauerma inoltre dimostrava con un esame istopatologico effettuato tramite punch-biopsia su zone di cute sottoposte a patch tests con idrocortisone, dopo la rimozione degli stessi, in soggetti sensibilizzati all'idrocortisone topico che l'infiltrato flogistico perivascolare del derma era costituito da linfomonociti e il derma presentava fenomeni di esocitosi e spongiosi con un quadro istopatologico del tutto sovrapponibile a quello dei soggetti con dermatite allergica da contatto ad altri apteni quali ad esempio il nichel [49].
Successivamente Wilkinson eseguiva esami immunoistochimici su campioni di derma prelevati con la stessa metodica in soggetti con prove epicutanee positive al Tixocortolo Pivalato (TP, corticosteroide topico non in vendita in Italia, ndAA) ed al nichel solfato che permettevano di rilevare, oltre alla presenza di molecole di attivazione infiammatoria quali il recettore per l'IL-1a e il TNF-alpha, il cui incremento è riscontrabile però anche nelle dermatiti da contatto irritanti (DIC), anche un incremento dell'espressione di molecole di adesione quali l'ICAM-1 e dell'E-LAM-1 sui cheratinociti e sulle cellule endoteliali,

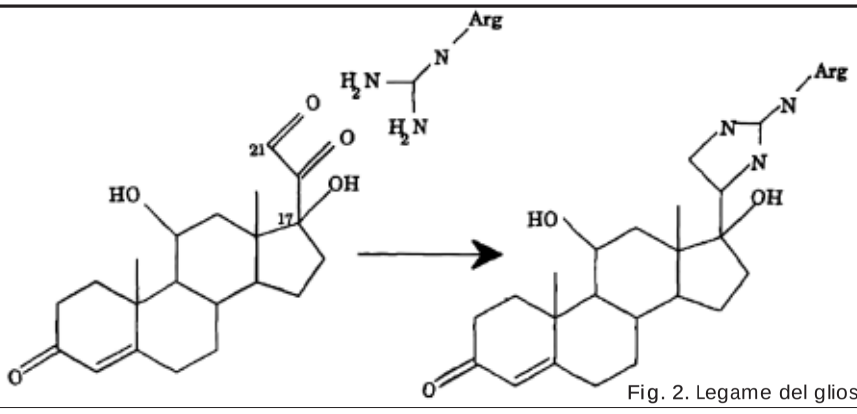


Fig. 2. Legame del gliossale-steroideo con l'arginina.

suggestiva di un'attivazione immunologica che favoriva la migrazione linfocitaria nel derma.
L'esame confermava che non vi erano differenze qualitative fra la DAC indotta dai GCS e quella indotta dal nichel [50].
L'intuizione di Church che l'allergia da contatto all'idrocortisone potesse essere dovuta ad un precursore o ad un prodotto di degradazione del cortisolo è stata ripresa da Bungaard, il quale ha proposto che, in soluzione acquosa, il C21 della molecola di idrocortisone viene degradato in un gliossale-steroideo, permettendo così alle catene laterali presenti sul C17 di legarsi covalentemente con i gruppi guanidici dell'arginina. La trasformazione dell'aptene steroideo in un antigene completo permetterebbe così la presentazione degli anelli carbonici della molecola steroidea alle cellule immunocompetenti (Fig. 2); la stabilità del legame dell'aptene steroideo con le proteine cutanee, lo renderebbe pertanto immunogenico [51].
L'affinità dell'idrocortisone e delle preparazioni topiche che lo contengono per l'arginina, che si verifica in condizioni equimolari, risulterebbe un fattore chiave determinante per la possibilità di favorire lo sviluppo di una sensibilizzazione allergica di tipo ritardato ai GCS topici [52].
Il pH alcalino sembrerebbe inoltre favorire l'ossidazione e la degradazione del cortisolo [52] determinando un maggior accumulo di gliossale steroideo che andrebbe a legarsi all'arginina.
Solitamente il pH cutaneo si aggira su valori di 5,5, ma in sede ascellare e perineale, tali valori sono più elevati (pH pari a 7,2-8) in seguito alla maggior sudorazione [52].
Altre condizioni che favoriscono l'incremento del pH cutaneo sono le sovra-infezioni batteriche di ferite cutanee, le occlusioni, le lesioni eczematose da stasi, da contatto allergico e irritante [52].
Ciò potrebbe spiegare l'associazione osservata fra DAC da GCS topici con la dermatite da stasi, le ulcere varicose alle gambe, le dermatiti in sede perineale [53 54], anche se in generale, tutte le dermatosi croniche quali la disidrosi delle mani, il lichen simplex genitale, la dermatite seborroica del viso, l'eczema atopico e da contatto rappresentano sicuramente dei fattori di rischio per lo sviluppo di una sensibilizzazione allergica da contatto ai GCS [55].
Un altro fattore di rischio per lo sviluppo di DAC ai CGS è, come segnalato da Reitamo et al., la presenza di 2 o più patch tests positivi ad altri medicamenti topici quali neomicina, anestetici locali o disinfettanti topici [56]. Altri ricercatori segnalano che pazienti con manifestazioni cliniche d'ipersensibilità ritardata ai medicamenti presentano maggiori probabilità di sviluppare reazioni allergiche ai GCS topici [5].
Il gliossale steroideo è un prodotto di degradazione del cortisolo che contiene un *alfa*-chetaldeide sul C21. Le aldeidi sono metaboliti estremamente tossici ed instabili.
Shear e Uetrecht hanno proposto di affiancare, nel caso di reazioni allergiche a farmaci, alla teoria dell'Aptene, anche la teoria del Pericolo di Matzinger [57]. In ossequio a tale teoria, un farmaco o un suo metabolita, oltre a presentare un'alta affinità per le proteine dell'organismo deve presentare anche una certa tossicità, che faccia scattare dei segnali di pericolo e conseguentemente l'attivazione del sistema immunitario [57]. Quale che sia questo segnale di pericolo non è chiaro, probabilmente lo stress cellulare o prodotti di necrosi liberati da cellule morte, il rilascio di proteine o chemochine che segnalino la sofferenza cellulare possono essere considerati eventi in grado di attivare il sistema immunitario nei confronti dell'agente estraneo [57].
Le aldeidi e i GCS vengono degradati nell'organismo da un'aldolasi (aldeide-deidrogenasi), la stessa che metabolizza l'alcool e le aldeidi da esso derivate [58], per cui non è un caso che la frequenza dei patch tests positivi all'etanolo sia più elevata nei pazienti con allergia da contatto ai GCS [59 60].
Un deficit dell'attività aldolasica, per sovraffaticamento epatico, insufficienza o epatopatia cronica, ma anche per motivi genetici, potrebbe determinare un accumulo delle aldeidi o del gliossale steroideo, aumentando il rischio di sensibilizzazione allergica in seguito alla somministrazione dei GCS sistemici; inoltre, dal momento che la cute è un organo con una parziale attività metabolica che include vari enzimi quali il citocromo P450, l'N-acetil-transferasi, il glutation-S-transferasi ed anche l'aldolasi [61], un deficit genetico o maturativo della sua attività enzimatica potrebbe avere come conseguenza l'accumulo dei metaboliti tossici dei farmaci topici e ciò comporterebbe la successiva attivazione e il reclutamento delle cellule immunocompetenti della cute stessa.
I bambini e gli infanti affetti da eczema atopico potrebbero rappresentare pertanto un altro gruppo a rischio di sensibilizzazione di tipo ritardato ai GCS topici, sia per la cronicità della dermopatia che per l'immaturità delle vie enzimatiche deputate all'inattivazione delle aldeidi a livello cutaneo ed epatico [62] perché, a causa della minor superficie cutanea, l'assorbimento percutaneo del GCS topico è maggiore rispetto all'adulto [45].
Poiché Lauerma ha poi dimostrato *in vitro* che la sensibilizzazione ai GCS topici avviene tramite la *cognate recognition* HLA associata (è necessaria infatti la presenza delle cellule di Langherans quali Antigen Presenting Cell (APC) in grado di processare e presentare l'aptene steroideo ai T linfociti effettori della reazione cellullo-mediata) [63], alcuni ricercatori hanno indagato per verificare se la sensibilizzazione da contatto all'idrocortisone potesse essere associata ad un particolare aplotipo HLA DR o di I classe (A e

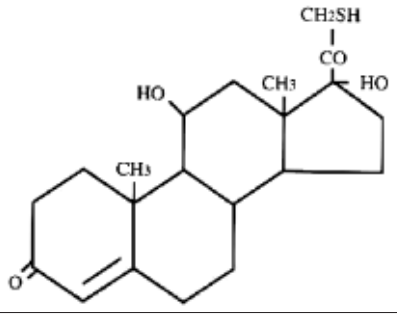
B). Sebbene i risultati siano stati negativi in tal senso, sulla base dei loro dati, gli Autori prospettavano tuttavia che l'HLA B8 e DR3, aplotipi presenti in linkage disequilibrium e associati allo sviluppo di numerose patologie autoimmuni quali LES, celiachia, sindrome di Sjogren ecc., potessero rappresentare invece un fattore protettivo dallo sviluppo di una dermatite da contatto all'idrocortisone, poiché secondo loro tali aplotipi HLA favorirebbero una risposta umorale piuttosto che una cellulo-mediata verso i costituenti dell'organismo [64].

L'incidenza delle DAC ai GCS topici è risultata inoltre quasi doppia nel sesso femminile (su 189 pazienti affetti da DAC ad uno o più GCS topici 67 erano uomini e 122 donne in uno studio multicentrico condotto contemporaneamente in 10 paesi europei dall'European Enviromental Contact Dermatitis Research Group) (EECGRG) [65] probabilmente a causa delle variazioni cicliche del progesterone, un altro ormone steroideo che renderebbe maggiormente suscettibile il sesso femminile alla sensibilizzazione da contatto ai GCS topici [66], sebbene non si sia riuscito a dimostrare alcuna correlazione fra quest'ultima patologia e la dermatite autoimmune da progesterone tramite patch test per il progesterone e suoi precursori in pazienti affetti da DAC all'idrocortisone ed ad altri GCS topici, forse anche a causa dell'esiguità del campione di popolazione studiato (19 soggetti).

La formazione di un gliossale non è tuttavia l'unico modo in cui la molecola steroidea può legarsi stabilmente alle proteine cutanee per divenire un antigene completo.

Il tixocortolo pivalato (TP) è un GCS per uso topico ed inalatorio che presenta un tioestere sul C21 (Fig. 3) che gli consente di stabilire dei ponti disolfuro (-S-S-) sufficientemente stabili con aminoacidi cutanei quali la metionina. Il TP si è infatti dimostrato un potente aptene sensibilizzante sulle cavie, dal momento che iniettato per via intradermica alla dose di 4-5 mg precipitato su adiuvante di Freund sensibilizzava in 23° giornata tutti gli animali cui era stato somministrato [67] ed è stato indicato da più Autori, quando impiegato all'1% in vaselina, quale ottimo marker, sensibile e specifico, per la DAC da idrocortisone [68 69].

Fig. 3. Tixocortolo pivalato.



Tab. I. Grado della capacità di legare l'arginina di alcune molecole GCS, misurata come assorbimento.

Budesonide	7,65
Idrocortisone e Tixocortolo pivalato	6,95
Idrocortisone-17-butirrato	6,13
Betametasone valerato	1,03
Clobetasolo propinato	0

In particolare, è stato osservato che i GCS non fluorurati, soprattutto quelli di più recente formulazione [7], possiedono una capacità di legame con l'arginina, misurata come assorbimento, pari o addirittura maggiore rispetto allo stesso idrocortisone (Tab. I) che si traduce in una più elevata attività sensibilizzante, superiore a quella espletata dai GCS alogenati, forse perché in questi ultimi l'alogenazione sul C9 conferisce una maggior affinità per il recettore specifico delle cellule bersaglio [70] e li sottrae così al legame con l'arginina ed al conseguente processo di aptenazione, rendendoli pertanto meno allergenici.

La problematica delle cross-reattività allergeniche fra i GCS topici

Sebbene già nei primi anni '70 Alani ed Alani avevano ipotizzato l'esistenza di una possibile cross-reattività allergenica (CRA) fra i vari GCS topici [71] risultava difficoltoso poter distinguere fra sensibilizzazione concomitante e cross-reattività, a causa dell'impossibilità di ricostruire nei dettagli la storia clinica del paziente e l'uso pregresso di differenti GCS topici, anche perché con la cronicizzazione di una dermatite il paziente o il medico tendono ad incrementare l'uso e la prescrizione dei GCS topici ed ad utilizzare man mano molecole GCS sempre più potenti.

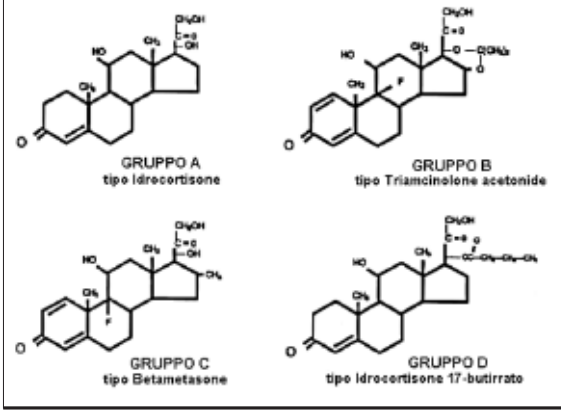
L'esistenza di fenomeni di cross-reattività allergenica veniva tuttavia confermata dai risultati di alcuni studi epidemiologici condotti per indagare l'incidenza della DAC da GCS, allorquando alcuni pazienti presentavano dei patch tests positivi a delle molecole GCS che non erano mai state commercializzate nel Paese dove lo studio era stato condotto [72] e quindi non avevano avuto modo di utilizzare tali molecole e di sensibilizzarsi ad esse.

Nel 1989 Coopman e Dooms-Goossens, analizzando i dati provenienti dalla letteratura e sottoponendo a patch tests con varie molecole di GCS topici un gruppo di 19 pazienti identificavano tramite analisi statistica 4 classi, denominate classe A, B, C e D, di CRA per i GCS topici con il riscontro che nell'ambito di ciascuna classe i risultati positivi dei patch tests si

Tab. II. Classi di cross-reattività allergenica esistenti fra corticosteroidi per uso topico (Coopman e Dooms-Goossens, 1989).

Classe A (*a tipo Idrocortisone che non presentano alcuna modifica dell'anello D o del C20-C21 o presenza di esteri a catena breve sul C20-C21*): Idrocortisone Prednisolone e Metilprednisolone e i loro esteri acetati, sodio-fosfati e succinati, Cortisone, Prednisone, Tixocortolo pivalato;
Classe B (*a tipo Triamcinolone acetonide che presentano modifiche cis/chetaliche o dioliche sul C16-C17*): Triamcinolone acetonide, Fluocinolone acetonide, Alcinonide, Desonide, Fluocinonide, Alcinonide, Budesonide, Amcinonide, Flunisolide ecc.
Classe C (*a tipo Betametasone con mutilazione -CH3 sul C16, ma senza esterificazioni sul C17-C21*): Betametasone, Desametasone, Parametasone, Desossimetasone, Fluocortolone.
Classe D (*a tipo Clobetasone o Idrocortisone esterificati con una lunga catena sul C17 e/o C21 e con senza gruppo metilico sul C16*): Clobetasone-17-butirrato, Clobetasol-17-propionato, Idrocortisone-17-propionato, Idrocortisone-17-butirrato, Beclometasone dipropionato, Betametasone valerato, Betametasone dipropionato, Metilprednisolone aceponato, Fluocortolone caproato, Prednicarbato ecc.

Fig. 4. Classi di Cross-Reattività Allergenica secondo Coopman-Dooms-Goossens.



verificavano con una frequenza 6-7 volte maggiore che fra GCS di classi diverse [73]. Le 4 classi di GCS topici sono descritte in Tabella II.
I ricercatori identificavano nell'anello D la chiave di volta che permetteva di discriminare una molecola GCS dall'altra.
Successivamente gli Autori confermavano la validità della loro classificazione, dimostrando l'esistenza, tramite analisi conformazionale computerizzata delle molecole GCS topiche, di una precisa struttura spaziale steroidea, ciascuna rappresentativa nella forma, nel volume e nella distribuzione delle cariche dei gruppi A, B e D (Figg. 4, 5), ma fallendo nel rappresentare i GCS del gruppo C.
L'indagine evidenziava inoltre l'anomalo comportamento della budesonide, la quale esibiva due conformazioni isomeriche, la D-budesonide, che gli consentiva di assomigliare ai GCS del gruppo B o degli acetonidi e la L-budesonide, che mimando la tasca idrofobica della classe degli esteri, la faceva ricadere nel gruppo D [74].
Tale anomalia strutturale era già stata segnalata in precedenza da alcuni ricercatori giapponesi, i quali avevano ipotizzato che, grazie alla capacità del sostituente propilico sul C terminale della porzione 16-alfa, 17-alfa-butilden-diossilica di ruotare liberamente, la budesonide potesse esibire più varianti conformazionali, oltre alla D- e L-budesonide, anche la variante racemica, quest'ultima estremamente instabile, ma senza riuscire ad inquadrarle correttamente nell'ambito della classificazione di Coopman e Dooms-Goossens [75].
Tali varianti isomeriche, in effetti, oltre ad influenzare l'immunogenicità della budesonide, le conferiscono una diversa affinità per il recettore ed una differente efficacia clinica [76].
Nonostante la classificazione in 4 classi di CRA di Coopman e Dooms-Goossens si sia dimostrata molto più semplice ed efficace nella sua applicazione di altre classificazioni proposte [77], alcune obiezioni le sono state sollevate da alcuni Autori.
Wilkinson, ad esempio, proponeva che l'immunogenicità del cortisolo fosse da attribuirsi all'intera struttura ciclopentanoperidrofenantrenica [78] e riscontrava, in uno studio effettuato su un gruppo di 96 pazienti con DAC da idrocortisone, mediante un'analisi matematica delle percentuali di pazienti che presentavano cutireazioni positive ai patch test con svariati GCS topici, che la correlazione fra le modifiche operate sugli anelli carbonici e le cutipositività epicutanee riguardava in ordine decrescente le sostituzioni effettuate sul C6, sul C9 e sul C6 e C9, e che quindi anche l'anello B potesse rappresentare un altro sito della molecola GCS in gradoni influenzare la CRA [79].
È possibile che la presenza di un atomo di un elemento alogeno quale il Cloro o il Fluoro sul C9, determinando un effetto elettron-attrattore sul C11 [80], oltre a causare n ripiegamento della molecola GCS, le conferisce una notevole stabilità conformazionale, riscontrabile indirettamente dal fatto che un GCS fluorurato come il fluticasone propinato (FP) presenta un solo isomero (mentre la budesonide esibisce tre varianti isometriche) e che per i GCS alogenati che rientrano nel gruppo C, si sia fallito nel fornire una loro rappresentazione tridimensionale [74].

In uno studio successivo compiuto sottoponendo a patch tests con 17 altri GCS topici 46 soggetti già positivi alla budesonide lo stesso Autore proponeva inoltre che le modifiche operate sul C21 fossero utili per favorire il legame con le proteine cutanee, ma ininfluenti dal punto di vista immunologico [81], dal momento che i cheratinociti possiedono un'esterasi che determina una rapida idrolisi dell'estere presente sul C21 [82].
L'idrolisi enzimatica può pertanto modificare la classe di appartenenza di un GCS topico, soprattutto con quelli del gruppo D; un GCS di gruppo D quale il prednicarbato, preparato non alogenato di elevata potenza anti-infiammatoria, è ad esempio un derivato del prednisolone che presenta un etilcarbonato sul C17 e un gruppo propionato sul C21 (Fig. 6), esso viene idrolizzato rapidamente dopo il suo assorbimento cutaneo in prednisolone-17-etilcarbonato, inquadrabile sempre nel gruppo D, e successivamente nel prednisone, GCS di gruppo A [83].
È pertanto possibile con l'utilizzo dei GCS di gruppo D, sviluppare una sensibilizzazione concomitante per i GCS di gruppo A (non alogenati) e per quelli di gruppo C (alogenati), tanto che Dooms-Goossens è stato costretto a rivedere ed aggiornare la propria classificazione, suddividendo i GCS di gruppo D in due sottogruppi: il D1 (con fluorurazione sul C9, metilazione sul C16 e catena laterale esterificata sul C17, che possono cross-reagire con i GCS di gruppo C o causare co-sensibilizzazione per questi ultimi come nel caso del clobetasolo propionato) ed il sottogruppo D2 (o degli "esteri labili" che non presentano alcuna alogenazione sugli anelli carbonici, nessun gruppo metilico sul C16, estere sul C17 come nel metilprednisolone aceponato, possibilità di cross-reazioni o co-sensibilizzazioni per i GCS di gruppo A) [84].
Il riscontro di frequenti cutipositvità associate fra l'idrocortisone (gruppo A) e l'idrocortisone-17-butirrato (gruppo D) segnalato in precedenza da altri Autori [85] sembra confermare tale eventualità.

Fig. 5. Conformazione spaziale dei corticosteroidi topici di Gruppo A, B, D.

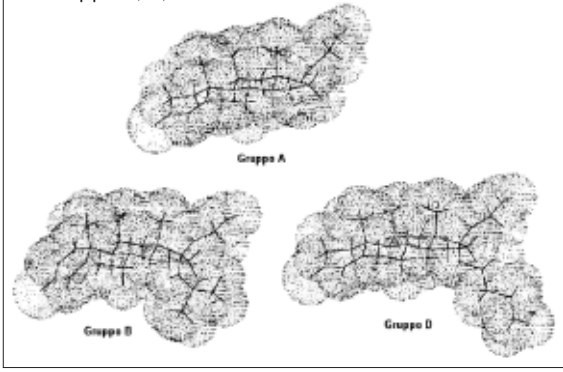
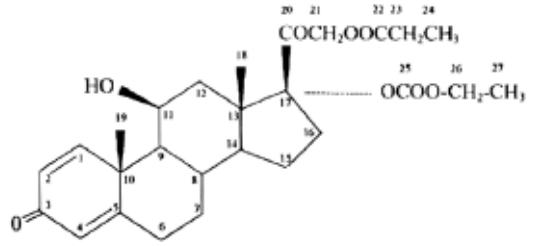
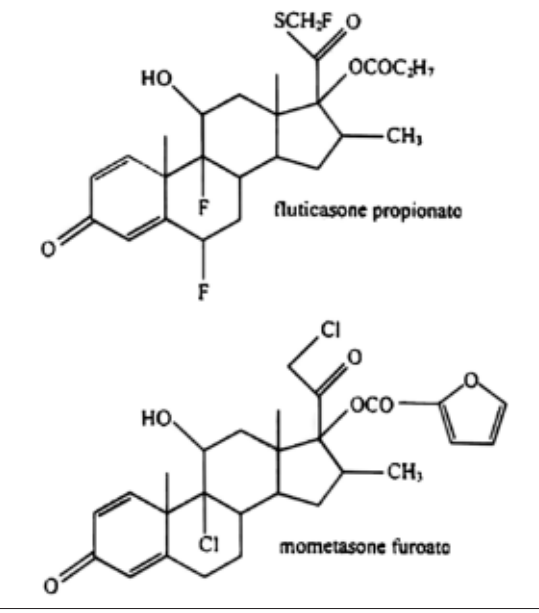


Fig. 6. Struttura del Prednicarbato.



Peraltro non tutti i GCS per uso topico o sistemico rientrano nella classificazione di Coopman-Dooms-Goossens; molecole quali il deflazacort, il fluticasone propionato (FP), il mometasone furoato (MF), a causa della loro peculiare formulazione (anello ossazolinico sul C16/C17 nel deflazacort, esterificazioni con catene laterali brevi sul C17, presenza di un elemento alogeno sul C21 e C17 come nel FP e nel MF) difficilmente sono inquadrabili in maniera corretta e senza forzature [86] in uno dei 4 gruppi di CRA (Fig. 7).
La particolare formula di struttura del FP e del MF potrebbe inoltre giustificare il basso rischio di sensibilizzazione allergica da contatto segnalato con il loro utilizzo [86 87] ed essi potrebbero costituire una molecola alternativa nei pazienti con sensibilizzazione da contatto verso 2 o più classi allergeniche dei GCS topici [88].
Anche Wilkinson ha recentemente riveduto la propria ipotesi sull'importanza delle sole modifiche apportate

Fig. 7. Formula di struttura del Fluticasone e del Mometasone.



sul C6/C9 nell'influenzare la CRA dei GCS topici; egli ha proposto infatti che i siti immunodominanti in grado di influenzare l'immunogenicità della molecola base di idrocortisone e conseguentemente le cross-reattività allergeniche, fossero le posizioni C6/C9 dell'anello B e le posizioni C16/C17 dell'anello D (Fig. 8) [89], ammettendo infine l'importanza dell'anello D.
In base della nostra modesta esperienza clinica, condotta su 10 pazienti, la proposta di Wilkinson ci è apparsa più adeguata nel favorire l'identificazione di molecole alternative nei casi di reazione avversa di tipo immediato ai GCS sistemici [90].

Le prove allergologiche in vivo nella diagnosi di allergia da contatto ai GCS: metodiche, validità e limiti

Quando esiste il sospetto di una dermatite allergica da contatto da GCS topici è necessario confermare la diagnosi effettuando delle prove allergiche specifiche per identificare rapidamente il GCS responsabile in modo tale da evitare l'utilizzo o l'assunzione del GCS o dei suoi equivalenti sistemici e ricercare un GCS alternativo tollerato dal paziente [90].
I Patch Tests (PT) risultano solitamente le prove allergiche cutanee d'elezione nei pazienti con una DAC da apteni e il loro utilizzo è stato recentemente proposto anche nella diagnostica delle reazioni avverse cutanee da farmaci sia da parte dell'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [91] che dall'European Society of Contact Dermatitis (ESCD) [92].
Tuttavia il loro impiego nella diagnosi di una allergia da contatto da GCS presenta una serie di limitazioni e problemi di non facile soluzione.
L'effetto anti-infiammatorio e vasocostrittore locale intrinseco del GCS, osservato alla prima lettura, soprattutto con i GCS più potenti, potrebbe mascherare la sensibilizzazione allergica, una lettura eseguita alla rimozione del patch test risulterebbe insufficiente e secondo alcuni autori ulteriori letture delle cutireazioni andrebbero effettuate a 48 e 96 ore, sino alla 7° giornata [93].
Un altro problema è rappresentato dalla biodisponibilità del GCS: l'alta concentrazione del GCS nel patch test se da una parte favorisce una buona penetrazione cutanea, dall'altra inibisce la cutireazione in virtù delle sue capacità immunosoppressive, mentre una concentrazione troppo bassa del GCS quale quella impiegata in alcune preparazioni commerciali può determinare l'insorgenza dell'allergia da contatto sulla cute lesionata, mentre il patch test alla medesima concentrazione può risultare falsamente negativo quando eseguito sulla cute sana del dorso; tale fenomeno già conosciuto come "paradosso dei parabeni" si verificherebbe anche con i GCS [94].
Il riscontro dell'"effetto bordo" alla lettura del Patch Test, considerato solitamente un effetto irritativo causato dal test medesimo, è da tenere in considerazione quando compare in seguito alla rimozione delle prove epicutanee con i GCS topici: alla prima lettura è presente infiltrazione ed eritema solo sul bordo del patch test, ma non sul sito di applicazione dell'aptene testato, che diviene eczematoso più tardivamente.
L'effetto è stato attribuito alle proprietà antinfiammatorie del GCS, che si esplicano maggiormente laddove il GCS è più concentrato, sopprimendo la risposta cellulo-mediata, che compare invece sui bordi, dove la quantità di GCS è ridotta e conseguentemente anche la sua attività anti-infiammatoria [95].
L'eventualità che il patch test con il GCS potesse sopprimere le cutireazioni adiacenti è stata esclusa allorquando si è visto che il patch test con il Clobetasol propionato all'1% in etanolo, uno dei GCS alogenati topici dotato di un elevatissima attività anti-infiammatoria, non influiva sulle cutireazioni circostanti in un gruppo selezionato di pazienti allergici al nichel [96].
L'identificazione del diluente ottimale rappresenta tuttavia un altro punto controverso nell'esecuzione dei tests epicutanei: secondo alcuni Autori, a parità di concentrazione, l'etanolo risulterebbe migliore rispetto alla vaselina e che l'1% sia la concentrazione ottimale da impiegare per i patch test con i GCS [97], poiché è stato riscontrato che l'utilizzo dell'etanolo svelava delle cutireazioni risultate negative in precedenza con l'impiego della vaselina [98].
La vaselina sembra un buon veicolo per il TP e in generale per i GCS idrosolubili, ma ad esempio non per l'idrocortisone-17-butirrato o altri GCS liposolubili, per i quali invece il veicolo idoneo è rappresentato dall'etanolo [98 99], confermando tuttavia che la concentrazione all'1% sembrerebbe rappresentare la diluizione ottimale per la maggior parte dei GCS [99].
L'impiego dell'etanolo presenta tuttavia una serie di problemi supplementari, quali ad esempio la comparsa di un effetto irritativo. L'evaporazione sulla cute determina un arrossamento dopo la rimozione del patch test con idrocortisone-17-butirrato all'1% che scompare entro le 24-48 ore, mentre la cutireazione persiste sino a 96 ore. L'effetto irritativo sarebbe da ascriversi ai prodotti di degradazione e alle impurità, identificate tramite esame cromatografico che inquinano il preparato in misura variabile dal 5 al 25% ad un mese dal suo allestimento [97].
L'etanolo tende ad evaporare e i preparati GCS per patch tests in etanolo tendono pertanto a deteriorarsi: Isaksson dimostrava che l'idrocortisone-17-butirrato all'1% in etanolo risultava stabile per un anno solo quando mantenuto a -18 °C, mentre se mantenuto in frigorifero risultava stabile per soli 6 mesi ed a temperatura ambiente appena 3 mesi, laddove i preparati di TP e budesonide in vaselina o soluzione alcolica

Tab. III. Principali conservanti presenti nelle preparazioni GCS per uso topico responsabili di sensibilizzazioni allergiche da contatto e le concentrazioni in commercio impiegate per il patch test. (Apteni per patch test: manuale tecno-merceologico-Documentazione Scientifica Ditta F.I.R.M.A. Firenze)

Alcool etilico [101] 5% acq. e come tale - Alcool Benzilico [108] 5% vas.- Isopropilpalmitato[108] 5% vas. Parabeni [109] 3% vas. - Clorocresolo [110] 1% vas. - Glicole propilenico [110] 10% acq. - Sodio bisolfito [111] 5% vas. - Dioctil-sodio-sulfosuccinato [112]* 1% acq. - Polisorbato 60 [113] 5% vas. - Sorbitan- sequiolato [114] 20% vas. - 1,2,6-exanentriolo [115]* 5% - 2,5% - 0,5% vas. - Lanolina [116] 30% vas. - Alcool cetilstearilico [116] 30% vas. - Etilendiamina cloridrato [117] 1% vas.- Propilgallato [118] 0,1% vas.- Sodio laurilsolfato 0,1% acq. [119] - Mistril-gamma-picolinio cloruro [16]* 0,1-1% vas.
Altri conservanti impiegati per i quali esistono segnalazioni di DAC, ma sinora non in associazione ai GCS topici: Trietanolamina 5% vas.; Isopropilmiristato 5% vas.; Disodioedetato 1% acq.

vas.: vaselina; acq.: acquosa; * Concentrazione utilizzata dall'Autore, non presente nel catalogo F.I.R.M.A.

rimanevano stabili per un anno, indipendentemente dall'ambiente di conservazione [100].
Poiché l'etanolo stesso è in grado di causare delle DAC [101] anche associate alla DAC da GCS [59 60 101], a causa della presenza di comuni aldeidi ed acetaldeidi [102], nel caso in cui lo si utilizzi come diluente è necessario effettuare un patch test di controllo anche con la sola soluzione idroalcolica.
Boffa et al. riferivano, in base ad uno studio compiuto sui 127 pazienti identificati fra i 2.123 soggetti sottoposti a patch test con 6 diversi GCS topici che una combinazione di TP 1% in vaselina o alcool e di budesonide 0,1% in vaselina o 1% in etanolo, sono sufficienti ad identificare il 91,3% dei casi di allergia da contatto ai GCS [103], tuttavia uno studio successivo compiuto però su appena 10 pazienti allergici alla budesonide, sottoposti a patch test con tale GCS in etanolo con tecnica end-point a diluizioni variabili da 2% al 0,0002%, in occlusiva per 48 ore, poneva in dubbio tali affermazioni, riscontrando che in 8 soggetti su 10, la diluizione ottimale capace di elicitare una risposta netta con lettura in 4° giornata era costituita da una concentrazione di 0,002% [104]. Dooms-Goossens per contro aveva riscontrato come, in alcuni soggetti, solo la saturazione della soluzione di etanolo con la budesonide, che si raggiungeva al 2%, permetteva di elicitare una risposta positiva al patch test, che non si verificava invece con la diluizione all'1% [94].
Inoltre se il patch test con TP e budesonide 1% in etanolo conferma il sospetto in tutti i pazienti allergici all'idrocortisone ed alla budesonide, per gli altri GCS, l'utilizzo dell'etanolo quale diluente non sempre identifica i falsi positivi o i falsi negativi, in particolare le prove epicutanee con l'idrocortisone-17-butirrato all'1% in etanolo non confermavano il sospetto diagnostico nel 30% dei pazienti esaminati, per identificare i quali era necessario ricorrere alle intradermoreazioni a lettura ritardata (48 ore) con 1 mg del GCS diluito in fisiologica 1:1 [105].
In precedenza l'utilizzo delle intradermoreazioni con idrocortisone emisuccinato 1 mg/ml in fisiologica aveva consentito di confermare la validità del patch test con il TP come marker diagnostico sufficientemente attendibile nel caso delle dermatiti da idrocortisone, pertanto era stato suggerito il loro impiego in maniera estensiva nella diagnostica delle DAC da GCS [106].
Tale metodica espone tuttavia al rischio di reazioni avverse durante la loro esecuzione [25 30] ed è inoltre effettuabile solo per i GCS per i quali esistono in commercio delle formulazioni idrosolubili come i sali succinati o sodio fosfati, mentre per la maggior parte delle oltre 40 molecole steroidee commercializzate per uso topico, a causa della loro scarsa idrosolubilità, le diluizioni andrebbero eseguite con una soluzione idro-alcoolica, che ha già di per sé un effetto irritante, se iniettata nel derma.
Per contro, nella sua esperienza su 19 pazienti, Freeman proponeva che il modo migliore per diagnosticare una DAC da GCS era costituito dal patch test con la preparazione commerciale del GCS impiegato dal paziente [107], meglio se in crema piuttosto che in pomata, rispetto al mero principio attivo diluito all'1% in etanolo o vaselina. Con l'utilizzo del preparato commerciale vi è tuttavia il rischio di attribuire al GCS topico la sensibilizzazione allergica causata magari dagli eccipienti. La sensibilizzazione all'alcool cetilstearilico, costituente comune delle formulazioni topiche dei GCS, è, ad esempio, 20 volte più frequente nei pazienti con DAC da GCS che negli altri pazienti sottoposti a patch tests [56].
In Tabella III riportiamo i principali conservanti presenti nelle preparazioni GCS topiche che si sono resi responsabili di dermatite allergica da contatto con i relativi riferimenti bibliografici.
D'altra parte, la possibilità che il paziente possa sviluppare una "*compound allergy*" cioè un'"allergia ai composti" renderebbe auspicabile il ricorso al patch test con il preparato commerciale come tale.
La "*compound allergy*" infatti è un allergia da contatto che può comparire in seguito all'utilizzo del preparato commerciale, ma nel momento in cui si eseguono le prove epicutanee con i singoli apteni che lo compongono (principio attivo, conservanti

Tab. IV. Possibili cause della "compound allergy" [121].

1) Il preparato commerciale favorisce una migliore penetrazione cutanea dell'aptene responsabile rispetto al patch test;
2) La cute lesa favorisce la penetrazione più della cute sana dove si applica il patch test;
3) L'allergene responsabile è un prodotto di degradazione presente nel preparato commerciale, che viene perso quando il preparato viene scomposto;
4) L'allergene è un prodotto terziario, nato dalla combinazione o dall'interazione di 2 sostanze, presenti nel prodotto commercializzato;
5) L'allergene proviene dall'ossidazione del recipiente dove il prodotto è contenuto (ad es. gli ioni Zn^{++} o i polimeri plastici derivanti dal tubo dove il preparato è confezionato).

ecc.), sia pure a concentrazioni ottimali e ampiamente sperimentate, per identificare l'allergene responsabile, le cutireazioni risultano negative. Sebbene raramente, dei casi di "*compound allergy*" ai GCS topici sono stati riportati in letteratura [120]. In Tabella IV sono riportate le possibili spiegazioni per tale fenomeno.

Per ovviare a tali inconvenienti è stato suggerito inoltre l'utilizzo del ROAT (Repeated Open Application Test) [107], cioè l'applicazione due volte al giorno di una piccola quantità del GCS topico, sia come preparato commerciale che diluito all'1% in etanolo o vaselina, sulla superficie volare dell'avambraccio per sette giorni con lettura sino alla 7°, e talvolta sino alla 15° giornata [12] da impiegare come ausilio diagnostico nei casi dubbi [12 107] o particolarmente complessi, con sensibilizzazioni multiple a più molecole GCS [122].

Tale metodica sarebbe da considerarsi più sicura, scevra di rischi e deontologicamente corretta rispetto ai test di provocazione con la molecola GCS assunta per via orale [123 124] secondo gli schemi standardizzati illustrati in tabella 5 o addirittura somministrata per via inalatoria [125]; questi test sono impiegati soprattutto per approfondimenti diagnostici o per scopi di ricerca, previo consenso informato del paziente. Si suggerisce invece di impiegare tali schemi di esposizione al farmaco come test di tolleranza per confermare l'innocuità di un GCS che presenti un patch test negativo [90].

Rilievi epidemiologici della DAC da GCS topici

I vari studi epidemiologici riguardanti la frequenza e l'incidenza delle reazioni allergiche da contatto ai GCS topici presentano dei dati estremamente variabili che oscillano dal 0,2% al 5% ma occorre considerare che tali indagini risentono di numerosi fattori:

1) la prevalenza e l'incidenza della sensibilizzazione riguarda una parte della popolazione (cioè coloro che affetti da dermopatie croniche afferiscono ai Servizi pubblici o Universitari di Dermatologia) pertanto non si può stimare la reale incidenza di tale sensibilizzazione sulla popolazione generale;
2) come illustrato in precedenza, le metodiche diagnostiche non sono ancora sufficientemente standardizzate e pienamente attendibili e condizionano l'identificazione e la diagnosi;
3) poiché, in alcuni casi, le prove epicutanee tendono a positivizzarsi tardivamente, anche in 12° giornata, è possibile che una parte dei pazienti sfugga all'osservazione del medico;
4) i consumi e l'utilizzo dei GCS topici sono estremamente variabili all'interno della popolazione, essendo condizionate dalle abitudini prescrittive dei medici di medicina generale e dei dermatologi [126];
5) i PT vengono abitualmente effettuati con serie standard di GCS topici che includono solitamen-

Tab. V. Test di provocazione orale con il GCS [123 124].

Il test va effettuato in 3-4 giorni somministrando dosi crescenti di GCS ogni 24 ore sino al suo completamento oppure si interrompe alla comparsa di una risposta cutanea specifica

	1° giornata	2° giornata	3° giornata	4° giornata
Idrocortisone [123]:	30 mg	100 mg	250 mg	
Idrocortisone [124]:	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg
Metilprednisolone [124]:	4 mg	12 mg	24 mg	
Prednisolone [124]:	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg

te la budesonide, il TP e l'idrocortisone-17-butirrato, ma un recente studio multicentrico, effettuato su 1.562 pazienti, ha dimostrato la necessità di effettuare i PT anche per GCS inusuali quali il clobetasolo propionato e il betametasone valerato per identificare quei 16 pazienti sensibilizzati, pari all'1%, che altrimenti sfuggirebbe all'identificazione [127].

La prima indagine epidemiologica effettuata per verificare l'incidenza delle DAC da GCS venne condotta nei primi anni 70 da Alani e Alani, i quali sottoposero a patch test con idrocortisone 25% in vaselina 1.830 pazienti osservati nell'arco di 14 mesi identificando 6 pazienti con cutipositività per un'incidenza annua pari al 0,3%. Un'estensione dell'indagine sui pazienti visitati durante i precedenti 8 anni riscontrava 17 nuovi casi sospetti di ipersensibilità ritardata ai GCS [128].

Successivamente Dooms-Goossens in uno studio condotto per quasi 2 anni su 2.073 pazienti sottoposti a patch test con 6 GCS topici ne identificava fra di essi 61 positivi al patch test per un'incidenza pari al 2,9%, secondo tale indagine, i GCS topici risultavano essere il 7° allergene da contatto per frequenza ed importanza mentre la budesonide era il GCS topico più frequentemente responsabile di sensibilizzazioni allergiche, spesso associata ad una cutipositività verso altri GCS [72].

Uno studio multicentrico più recente patrocinato dall'EECDRG ed effettuato in 10 paesi europei riscontrava un'incidenza generale sulla popolazione europea del 2,6%, con percentuali estremamente variabili però da Paese a Paese, che oscillavano dal 6,4% del Belgio al 0,4-0,6% della Spagna e Portogallo [65].

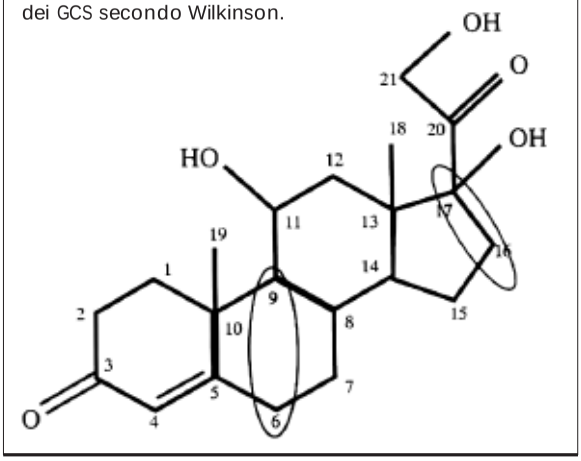
La necessità di allestire dei patch tests di screening per identificare rapidamente i pazienti con sensibilizzazione da contatto ai GCS portava i dermatologi portoghesi all'adozione di una miscela al 3% in vaselina di 3 differenti GCS (1% idrocortisone-17-butirrato, 1% budesonide e 1% tixocortolo pivalato).

L'introduzione di tale mix facilitava l'identificazione dei pazienti affetti da allergia da contatto ai GCS per cui la frequenza del numero dei casi aumentava in un anno, passando dal 0,6% al 1,8% [129].

Per quanto riguarda l'Italia recentemente un'indagine multicentrica italiana effettuata dalla SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale) ha proposto invece l'allestimento di un nuovo mix 4%, sia in vaselina che in etanolo, composto da 4 GCS topici, 1 per ogni classe di CRA identificata da Coopman e Dooms-Goossens (Idrocortisone 21-acetato, Budesonide, Desossimetasone e Idrocortisone 17-butirrato) con lettura in 2°, 4° e 7° giornata.

L'indagine, che in un anno reclutava 3.383 pazienti (1.141 M e 2.242 F) presso 9 Centri, riscontrava una bassa frequenza di sensibilizzazioni da contatto ai GCS nella popolazione italiana poiché il mix permetteva l'identificazione di 33 pazienti, per un'incidenza pari al 0,98%. Lo studio confermava inoltre la maggior affidabilità dell'etanolo come diluente rispetto alla vaselina e dimostrava fra l'altro che le cutireazioni non risultavano inibite dall'aumentata concentrazione dei GCS presenti nel mix (4% invece di 1%) [130].

Fig. 8. Siti che influenzano la cross-reattività allergenica dei GCS secondo Wilkinson.



Conclusioni

Come si evince dai dati e dagli studi esaminati, il capitolo sulla sensibilizzazione da contatto ai GCS topici rappresenta un argomento sul quale nessun gruppo di ricerca dermatologico è giunto a delle conclusioni definitive, anche se alcune certezze in merito sono state ampiamente acquisite e confermate dai vari studi:

1) la sensibilizzazione allergica da contatto ai GCS rappresenta una patologia che deve essere sospettata dal medico generico o dallo specialista allorquando nel paziente affetto da dermatite o eczema l'uso ripetuto e protratto di uno o più GCS topici, ma talvolta anche sistemici, non porta al conseguimento di alcun miglioramento clinico;
2) le dermopatie del volto, del perineo, le ulcere varicose, le dermatiti da stasi degli arti inferiori, gli eczemi da contatto sia allergici che irritativi, le disidrosi delle mani, la dermatite atopica e le dermatosi croniche rappresentano dei fattori di rischio per lo sviluppo di una DAC da GCS topici che pertanto deve essere sempre sospettata e ricercata in tali pazienti soprattutto se dall'anamnesi risulta che abbiano abusato nel consumo di formulazioni corticosteroidee topiche con l'auto-medicazione, mentre la sensibilizzazione multipla verso apteni da contatto farmacologici o verso i conservanti in essi contenuti rappresenta un ulteriore fattore di rischio;

3) le prove allergologiche in vivo quali patch tests ed intradermoreazioni, a causa delle problematiche di corretta esecuzione, lettura ed interpretazione che comportano, necessitano di specialisti con una preparazione specifica, che talvolta manca fra gli stessi dermatologi, sebbene la riproducibilità del patch test per i GCS, a distanza di 2 anni dalla loro prima esecuzione in 15 pazienti e lettura in 2° e 3° giornata, ne ha confermato l'attendibilità solo nelle reazioni già precedentemente cutipositive (+ e + +) ma non nelle reazioni dubbie [131]; le prove allergiche in vivo restano tuttavia allo stato attuale l'unica metodica valida, attendibile ed economica che possa confermare il sospetto diagnostico;
4) è opportuno effettuare più letture dei patch test dopo averli rimossi, generalmente in 3°, 4°, 7° e talora 10° giornata; inoltre se si effettua uno screening iniziale con un mix di corticosteroidi, si renderà necessario approfondire le indagini allergologiche in vivo per identificare i GCS responsabili, per tali motivi è richiesta una notevole collaborazione da parte del paziente;
5) sarebbe indicato inoltre effettuare dei patch tests per gli eccipienti contenuti nelle preparazioni corticosteroidee per uso topico, sia per identificare sensibilizzazioni da contatto associate sia per escludere l'eventuale responsabilità dei conservanti, anche se attualmente nessuna Ditta ha allestito una serie aptenica utile in tal senso;
6) la classificazione delle classi di cross-reattività allergenica di Coopman-Dooms Goossens, sebbene contestata da alcuni, risulta di facile e pratica applicazione e facilita il compito del medico nell'evitare la somministrazione di GCS topici o sistemici affini a quelli che hanno determinato la sensibilizzazione allergica, tuttavia la tollerabilità di molecole GCS alternative appartenenti ad altre classi allergeniche in tali pazienti andrebbe sempre verificata tramite prove epicutanee o test d'uso e persino tramite test di tolleranza orale in ambiente protetto [132], nel caso il paziente presenti sensibilizzazioni multiple verso più GCS topici, come talvolta riportato in letteratura [12 122 132].

A causa della sua attività interdisciplinare, pneumologica e dermatologica, l'allergologo ed immunologo clinico si trova spesso a prescrivere terapie corticosteroidee per uso topico, soprattutto inalatorio. Anche se tale specialista non dovesse aver attrezzato il suo ambulatorio con gli idonei apteri da patch tests per indagare una sospetta sensibilizzazione allergica ai farmaci corticosteroidei topici, dovrebbe quanto meno porsi il quesito diagnostico nel caso di comparsa di manifestazioni dermatitiche in seguito all'utilizzo prolungato di GCS inalatori, non solo nel paziente asmatico, in cui la storia clinica è di per sé altamente suggestiva, ma talvolta, paradossalmente, anche fra i familiari più stretti di tali pazienti.

I soggetti asmatici infatti in seguito all'assunzione frequente di GCS inalatori, possono causare in chi gli è vicino, parenti stretti o conviventi, delle dermatiti allergiche sia aero-indotte che per contatto diretto, tramite qualche manifestazione d'affetto come ad esempio un bacio prolungato, proprio dopo terapia aerosolica [133] o ancora una dermatite eczematosa delle mani per aver maneggiato i dispensatori aerosolici impiegati dal paziente, aiutandolo nella terapia inalatoria[134].

Abbreviazioni utilizzate

AGEP: Pustolosi Esantematosa Generalizzata Acuta
APC: Antigen Presenting Cell
CRA: Cross-Reattività Allergenica
DAC: Dermatite allergica da contatto
DIC: Dermatite irritativa da contatto
FP: Fluticasone Propionato
GCS: Glicocorticosteroidi
MF: Mometasone Furoato
PT: Patch Test
ROAT: Repeated Open Application Test
STS: Short Term Sensitizing
TP: Tixocortolo Pivalato
TEN: Epidermonecrolisi tossica

Bibliografia

1 Kooji R. *Hypersensitivity to hydrocortisone*. Brit J Dermatol 1959;71:392-4.

2 Church R. *Sensitivity to hydocortisone acetate ointment.* Brit J Dermatol 1960;72:341-3.

3 Shroot B, Caron JC, Ponec M. *Glucocorticoid specific binding: structure-activity relationship*. Brit J Dermatol 1982;107(Suppl 23):30-4.

4 Wilkinson SM, Cartwright PH, English JSC. *Hydrocortisone: an important cutaneous allergen*. Lancet 1991;337:761-2.

5 Dooms-Goossens A, Degreef H, Marien KJ, Coopman SA. *Contact allergy to corticosteroids: a frequently missed diagnosis?* J Am Acad Dermatol 1989;21:538-43.

6 Crijns MB, Nater JP, van Oosten F, van der Walk PG. *Vasoconstrictor and the antti-inflammatory effects of seven corticosteroids.* Contact Dermatitis 1994;11:108-11.

7 Degreef H, Dooms-Gooseens A. *The newer corticosteroids: are they effective and safe?* Dermatol Clin 1993;11:155-60.

8 Dooms-Goossens A, Degreef H. *Clinical aspects of contact allergy to corticosteroids*. Dermatology 1994;189(Suppl 2):54-5.

9 Miranda-Romero A, Sanchez-Sambucety P, Bajo C, Martinez M, Garcia-Munoz M. *Genital oedema from contact al-*

lergy to prednicarbate. Contact Dermatitis 1998;38:228-9.

[10] Sastre J, Ibanez MD. *Contact allergy to budesonide contained in a nasal spray*. Allergy 1992;47:661-2.

[11] Iglesias-Cadarso A, Diaz C, Laguna JJ, Hernandez-Weigand P. *Allergic contact dermatomucositis to budesonide*. J Allergy Clin Immunol 1994;94:559-60.

[12] Weber F, Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Danchin A, Shmutz JL. *Unusual clinical presentation in a case of contact dermatitis due to corticosteroids diagnosed by ROAT*. Contact Dermatitis 2001;44:105-6.

[13] Rietschel RL. *Photocontact dermatitis to hydrocortisone*. Contact Dermatitis 1978;4:334-7.

[14] Wilkinson SM, English JSC, Mattey DL. *In vitro evidence of delayed-type hypersensitivity to hydrocortisone*. Contact Dermatitis 1993,29:241-5.

[15] Konttinen YT, Friman C, Tolvanen E, Reimamo S, Johansson E. *Local skin rash after intra-articular methylprednisolone acetate injection in a patient with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheumat 1983;26:231-3.

[16] Mathias CG, Robertson DB. *Delayed hypersensitivity to corticosteroid suspension containing methylprednisolone. Two cases of conjuntival inflammation after retrobulbar injection*. Arch Dermatol 1985;121:258-61.

[17] Lyon CC, Beck MH. *Allergic contact dermatitis to corticosteroids in periorbital inflammation and conjunctivitis*. Eye 1998;12:148-9.

[18] Poon E, Fewings M. *Generalized eczematous reaction to budesonide with cross-reactivity to triamcinolone*. Austr J Dermatol 2001;42:36-7.

[19] Holmes P. *Spongiotic (eczematous-type) dermatitis after inhaled budesonide*. Austr N Zel J Med 1992;22:511.

[20] Bircher AJ, Levy F, Langauer S, Lepoittevin JP. *Contact allergy to topical corticosteroids and systemic contact dermatitis from prednisolone with tolerance of triamcinolone*. Acta Dermatol Venereol 1995;75:490-5.

[21] McKenna DB, Murphy GM. *Contact allergy to topical corticosteroids and systemic allergy to prednisolone*. Contact Dermatitis 1998;38:121-2.

[22] Reinhold K, Schneider L, Hunzelmann N, Krieg T, Scharfetter-Kochanek K. *Delayed-type allergy to systemic corticosteroids*. Allergy 2000;55:1095-6.

[23] Fernandez de Corres L, Bernaola G, Urrutia I, Munoz D. *Allergic dermatitis from systemic treatment with corticosteroids*. Contact Dermatitis 1990;22:104-5.

[24] Whitemore SL. *Dexamethasone injection induced generalized dermatitis*. Brit J Dermatol 1994;131:296-7.

[25] Wilkinson SM, Smith AG, English JSC. *Erythroderma following the intradermal injection of the corticosteroid budesonide*. Contact Dermatitis 1992;27:121-2.

[26] Fernandez de Corres L, Urrutia I, Audicana M, Echechippa S, Gastaminza G. *Erythroderma after intravenous injection of methylprednisolone*. Contact Dermatitis 1991;25:68-70.

[27] Stingeni L, Caraffini S, Assalve D, Lapomarda V, Lisi P. *Erythema multiforme-like contact dermatitis from budesonide*. Contact Dermatitis 1996;34:154-5.

[28] Valsecchi R, Resenguetti A, Leghissa P, Cologni L, Cortinovis R. *Erythema multiforme-like lesions from triamcinolone acetonide*. Contact Dermatitis 1998;38:362-3.

[29] Scala E, Giani M, Pastore S, Pallotta S, Guerra EC, Pirrotta L, et al. *Distinct delayed T-cell response to betamethasone and penicillinn G in the same patient*. Allergy 2003;58:439-44.

[30] Pollock B, Wilkinson SM, McDonald-Hull SP. *Chronic urticaria associated with intra-articular methylprednisolone*. Brit J Dermatol 2001;144:1228-30.

[31] Ijsselmuiden OE, Knegt-Junk KJ, van WijK R, van Joost T. *Cutaneous adverse reaction after intra-articular injection of triamcinolone acetonide*. Acta Dermatol Venereol 1995;75:57-8.

[32] Sener O, Caliskaner Z, Yazicioglu K, Karaayvaz M, Ozanguc N. *Non pigmenting solitary fixed drug eruption after skin testing and intrarticular injection of triamcinolone acetonide*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:335-6.

[33] Demitsu T, Kosuge A, Yamada T, Usui K, Katayama H, Yaoita H. *Acute generalized exanthematous pustolosis induced by dexamethasone injection*. Dermatology 1996;193:53-8.

[34] Mussot-Chia C, Flechet ML, Napolitano M, Hersan S, Frances C, Chosidow O. *Pustolose exanthematiqué aigué generalisée à la methylprednisolone*. Ann Dermatol Venereol 2001;128:241-3.

[35] Garcia-Bravo B, Repiso JB, Camacho F. *Systemic contact dermatiti sto deflazacort*. Contact Dermatitis 2000;43:359-60.

[36] Lew DB, Higgins GC, Skinner RB, Snider MD, Myers LK. *Adverse reaction to prednisone in a patient with systemic lupus erythematous*. Pediatric Dermatol 1999;16:146-50.

[37] Femiano F, Cozzolino F, Belnome G, De Luca P. *Stevens-Johnson syndrome. Description of an unusual clinical case due to glucocorticoid therapy for oral lichen planus*. Minerva Stomatol 1999;48:277-82.

[38] Navarro-Llanos A, Elizalde Eguinoa J, Boto de los Buyes A, Puyol de la Llave E. *Necrolisis epidermica toxica en una paciente en tratamento con altas dosis de deflazacort*. Med Clin 1996;106:599.

[39] Lauerma AI. *Occupational contact sensitization to corticosteroids*. Contact Dermatitis 1998;39:328-9.

[40] Gomez CM, Higuero NC, Moral de Gregorio A, Quiles MH, Nunez-Aceves AB, Lara MJ, et al. *Urticaria – angioedema by deflazacort*. Allergy 2002;57:370-1.

[41] Burgdorff T, Venemalm L, Vogt T, Landhaler M, Stolz W. *IgE-mediated anaphylactic reaction induced by succinare ester of methilprednisolone*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:425-8.

[42] Rasanen L, Tarvainen K, Makinen-Kiljunen S. *Urticaria to hydrocortisone*. Allergy 2001;56:352-3.

[43] Nakamura H, Matsuse H, Obase Y, Mitsuta K, Tomari S, Saeki S, et al. *Clinical evalutation of anaphylactic reactions to intravenous corticosteroids in adult asthmatic*. Respiration 2002;69:309-13.

[44] Wilkinson SM, Mattey DL, Beck MH. *IgG antibodies and early intradermal reactions to hydrocortisone in patients with cutaneous delayed-type hypersensitivity to hydrocortisone*. Brit J Dermatol 1994;131:495-8.

[45] Patel L, Clayton PE, Addison GM, Price DA, David TJ. *Adrenal function following topical steroid treatment in children with atopic dermatitis*. Brit J Dermatol 1995;32:950-5.

[46] Keckes A, Jahn P, Mathes H, Kulhmann RK, Lange L. *Systemic effects of topically applied methylprednisolone aceponate in healthy volunteers*. J Am Acad Dermatol 1993;28:798-802.

[47] Pippen R. *Anaphylactoid reaction after chymacort ointment*. BMJ 1966;5496:1172.

[48] Bos JD, Meinerdi MM. *The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs*. Exp Dermatol 2000;9:165-9.

[49] 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.

[50] Wilkinson SM, Andrew SM, Maseruka H, Beck MH. *Immunohistochemical appearence of corticosteroid contact hypersensitivty reactions*. Contact Dermatitis 1994;31:304-7.

[51] Bundgaard H. *The possible implication of steroid-glyoxal degradation products in allergic reactions to corticosteroids*. Arch Pharmac Chem Science Ed 1980;8:83-90.

[52] Wilkinson SM, Jones MF. *Corticosteroid usage and binding to arginine: determinants of corticosteroids hypersensitivity*. Brit J Dermatol 1996;135:225-30.

[53] Wilkinson SM, English JSC. *Hydrocotisone sensitivity: clinical features of 59 cases*. J Amer Acad Dermatol 1992;27:683-7.

[54] Wilkinson SM, Cartwright PH, English JSC. *The significance of tixocortol pivalate positive patch tests in leg ulcer patients*. Contact Dermatitis 1990;23:120-1.

[55] Corazza M, Mantovani L, Maraini C, Bacileri S, Virgili A. *Contact sensitization to corticosteroids: an increased risk in long term dermatoses*. Eur J Dermatol 2000;10:533-5.

[56] Reitamo S, Lauerma AI, Stubb S, Kayhko K, Visa K, Forstrom L. *Delayed hypersensitivity to topical corticosteroids*. J Am Acad Dermatol 1986;14:585-9.

[57] Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. *Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes*. Lancet 2000; 356:1587-91.

[58] Leanza WJ, Combere JP, Rogers EF, Pfister K. *Aldehydes derived from cortisone and hydrocortisone*. J Am Chem Soc 1953;76:1691-4.

[59] Dooms-Goossens A. *Is there a relation between contact allergy to alcohols and contact allergy to corticosteroids?* Eur J Dermatol 1993;3:713.

[60] Dooms-Goossens A, Lepoittevin JP, Vigand M. *Simultaneous positive patch test reactions to ethanol and/or aldehydes and corticosteroids*. Comunicazione - Atti del 2° Congresso dell'European Society of Contact Dermatitis, Ottobre 1994, p. 14.

[61] Smith-Pease CK, Basketter DA, Patlewicz GY. *Contact allergy: the role of skin chemistry and metabolism*. Clin Exper Dermatol 2003;28:177-83.

[62] Morren MA, Dooms-Goossens A. *Corticosteroid allergy in children: a potential complication of atopic eczema*. Eur J Dermatol 1994;4:106-9.

[63] Lauerma AI, Rasanen L, Reunala T, Reitamo S. *Langerhans cells but not monocytes are capable of antigen presentation in vitro in corticosteroid contact hypersensitivity*. Brit J Dermatol 1990;123:699-705.

[64] Wilkinson SM, Morrey K, Hollowood K, Heagerty AH, English JSC. *HLA-A, B and DR antigens in hydrocortisone hypersensitivity*. Contact Dermatitis 1993;28:295-7.

[65] Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel D, Burrows D, Camarsa J, et al. *Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study*. Contact Dermatitis 1996;35:40-4.

[66] Schoenmakers A, Vermorken A, Degreef H, Dooms-Gossens A. *Corticosteroids or steroids allergy?* Contact Dermatitis 1992;26:159-62.

[67] Hausen BM, Fossereau J. *The sensitizing capacity of tixocortol pivalate*. Contact Dermatitis 1988;18:63-4.

[68] Wilkinson SM, English JCS. *Hydrocortisone sensitivity: a prospective study of the value of tixocortol pivalate and hydrocortisone acetate as patch test markers*. Contact Dermatitis 1991;25:132-5.

[69] Dooms-Goossens A. *Identification of undected corticosteroid allergy*. Contact Dermatitis 1988;18:124-5.

[70] Wolf ME, Baxter JD, Kollmann PA, Lee DL, Kuntz ID, Bloom E, et al. *Nature of steroid-glucocorticoid receptor interactions: thermodynamic analysis of the binding reaction*. Biochemistry 1978;17:3201-8.

[71] Alani SD, Alani MD. *Allergic contact dermatitis and conjunctivitis to corticosteroids*. Contact Dermatitis 1976;2:301-4.

[72] Dooms-Goossens A, Morren M. *Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients*. Contact Dermatitis 1992;26:182-91.

[73] Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. *Identificationof cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis to topical corticosteroids*. Brit J Dermatol 1989;121:27-34.

[74] Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A. *Studies in patient with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity*. Arch Dermatol 1995;131:31-7.

[75] Noda H, Matsunaga K, Noda T, Abe M, Ohtani T, Shimizu Y, et al. *Contact sensitivity and cross-reactivity of budesonide*. Contact Dermatitis 1993;28:212-5.

[76] Dahlberg E, Thalen A, Brattsand R. *Correlation between chemical structure, receptor binding and biological activity of some novel highly active 16–17 (acetal-substituted) glucocorticoids.* Mol Pharmacol 1983;25:70-8.

[77] Oh-i T. *Contact dermatitis due to topical steroids with conceivable cross-reactions between topical steroid preparations.* J Dermatol 1996;23:200-8.

[78] Wilkinson SM, English JSC. *Hydrocortisone sensitivity. An investigation into the nature of the allergen.* Contact Dermatitis 1991;25:178-81.

[79] Wilkinson SM, Hollis S, Beck MH. *Reactions to other corticosteroids in patients with allergic contact dermatitis from hydrocortisone.* Brit J Dermatol 1995;132:766-71.

[80] Haynes RC jr. *Adrenocorticotropic hormone: Adrenocortical steroids and their synthetic analogs. Inhibitors of adrenocortical steroids biosynthesis*. In: Goodman-Gillman eds. *The Pharmacological Basis of Theurapeutics 7° Ed*. New York: McMillan Publishing Company 1985, pp. 1459-89.

[81] Wilkinson SM, Hollis S, Beck M. *Reactions to other corticosteroids in patients with positive patch test reactions to budesonide.* J Am Acad Dermatol 1995;33:963-8.

[82] Kitano Y. *Hydrolisis of hydrocortisone-17-butyrrate-21-propionate by cultured human keratinocytes*. Acta Dermatol Venereol 1986;66:98-102.

[83] Stingeni L, Lisi P. *Contact allergy to prednicarbate: frequency of positive reactions in consecutively patch tested patients*. Contact Dermatitis 1999;40:286-7.

[84] Goossens A, Matura M, Degreef H. *Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivty*. Cutis 2000;65:43-5.

[85] Lauerma AI. *Screening for corticosteroid contact hypersensitivity: comparison of tixocortol pivalate, hydrocortisone-17-butyrate and hydrocortisone*. Contact Dermatitis 1991;24:123-30.

[86] Goossens A, Huygens S, Matura M, Degreef H. *Fluticasone propionate: a rare contact sensitizer*. Eur J Dermatol 2001;11:29-34.

[87] Wilkinson SM, Beck MH. *Fluticasone propionate and mometasone furoate have a low risk of contact sensitization.* Contact Dermatitis 1996;34:365-6.

[88] Balato N, Ayala F, Patruno C, Lembo G, Bianchi B, Foti C, et al. *Mometasone furoate is an alternative for corticosteroid sensitive patients. Comunicazione - Atti del Congresso "Clinical Dermatology 2000"*. Singapore 18-20 giugno 1998.

[89] Wilkinson SM. *Corticosteroid cross-reactions: an alternative view*. Contact Dermatitis 2000;42:59-63.

[90] Ventura MT, Calogiuri GF, Matino MG, Dagnello M, Buquicchio R, Foti C, et al. *Alternative glucocorticoids for use in case of adverse reaction to systemic glucocorticoids: a study on 10 patients*. Brit J Dermatol 2003;148:139-41.

[91] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. *General consideration for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy 2002;57:45-51.

[92] Barbaud A, Goncalo M, Bruyzeel D, Bircher A. *Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*. Contact Dermatitis 2001;45:321-8.

[93] Dooms-Goossens A. *Corticosteroid contact allergy: a challenge to patch testing*. Am J Contact Dermatitis 1993;4:120-6.

[94] Dooms-Goossens A, Verschaeve H, Degreef H, van Berendrocks J. *Contact allergy to hydrocortisone and tixocortol pivalate: problems in detection of corticosteroid sensitivity*. Contact Dermatitis 1986;14:94-102.

[95] Bjornasson B, Flosadottir E, Fischer T. *Reactivity at edges of corticosteroid patch tests may be an indicator of a strong positive test response*. Dermatology 1999;199:138-44.

[96] Bruze M, Isaksson M, Dooms-Goossens A. *The influence of patch tests with clobetasol propionate on adjacent patch test reactions*. Contact Dermatitis 1995;32:167-70.

[97] Forstrom L, Lassus A, Salde L, Nierni KM. *Allergic contact eczema from topical steroids*. Contact Dermatitis 1988;19:128-33.

[98] Reitamo S, Lauerma AI, Forstrom L. *Detection of contact hypersensitivity to topical corticosteroid with hydrocortisone 17-butyrate*. Contact Dermatitis 1989;21:159-65.

[99] Wilkinson SM, Beck HM. *Corticosteroid contact hypersensitivity: what vehicle and concentration?* Contact Dermatitis 1996;34:305-8.

[100] Isaksson M, Gruvberger B, Parsson L. *Stability of corticosteroid patch test preparations*. Contact Dermatitis 2000;42:144-7.

[101] Barbaud A, Trechort P, Reichert-Penetrart S, Schmutz JL. *Eczema de contact à l'alcool ethylique: comment realiser le tests?* Ann Dermatol Venereol 2001;127:484-7.

[102] Matura M, Leipottevin JP, Arbez-Gindrè C, Goossens A. *Testing with corticosteroid aldheydes in corticosteroid sensitive patients (preliminary results)*. Contact Dermatitis 1998;36:106-8.

[103] Boffa M, Wilkinson SM, Beck MH. *Screening for corticosteroid contact hypersensitivity*. Contact Dermatitis 1995;33:149-51.

[104] Isaksson M, Bruze M, Goossens A, Leipottevin JP. *Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time*. Contact Dermatitis 1999;40:24-31.

[105] Seukeran DC, Wilkinson SM, Beck MH. *Patch testing to detect corticosteroid allergy: is it adequate?* Contact Dermatitis 1997;36:127-30.

[106] Wilkinson SM, Heagerty AH, English JSC. *A prospective study into the value of patch and intradermal tests in identifying topical corticosteroids allergy*. Brit J Dermatol 1992;27:22-5.

[107] Freeman S. *Corticosteroids allergy*. Contact Dermatitis 1995;33:240-5.

[108] Lazzarini S. *Contact allergy to benzyl alcohol and isopropyl-palmitate, ingredients of topical corticosteroids*. Contact Dermatitis 1982;8:342.

[109] Fischer A. *Cortaid cream dermatitis and the paraben paradox*. J Am Acad Dermatol 1982;6:116-7.

[110] Oleffe JA, Blonded A, De Conich A. *Allergy to chlorocresol and propylene glycol in a steroid cream*. Contact Dermatitis 1975;5:53.

[111] Heshmati S, Maibach HI. *Active sensitization to sodium metabisulfite in hydrocortisone cream.* Contact Dermatitis 1999;41:166.

[112] Lee AY, Lee KH. *Allergic contact dermatitis from dioctylsodium-sulfosuccinate in a topical corticosteroid.* Contact Dermatitis 1998;38:355.

[113] Maibach HI, Conant M. *Contact urticaria to a corticosteroid cream: Polysorbate 60*. Contact Dermatitis 1977;3:350.

[114] Green C, Kenicer KJ. *A case of "contact allergy to corticosteroid"*. Contact Dermatitis 1993;28:39-40.

[115] Miura Y. *Allergic contact dermatitis from 1,2,6 hexanentriol in fluocinonide*. Contact Deratitis 1999;41:118.

[116] Marston S. *Contact dermatitis from cetostearyl alcohol in hydrocortisone butyrate lipocream and from lanolin*. Contact Dermatitis 1991;24:372.

[117] De Groot AC. *Contact allergy to EDTA in a topical corticosteroid preparation*. Contact Dermatitis 1986;15:250-2.

[118] Hernandez N, Assier-Bonnet M, Terki N, Revuz J. *Allergic contact dermatitis from propylgallate in desonide cream (Locapred).* Contact Dermatitis 1997;36:111.

[119] Coksey RJ, Bryan HG. *Contact dermatiti sto methylprednisolone*. JAMA 1967;199:136.

[120] Corazza M, Mantovani L, Romani I, Bettoli V, Virgili A. *Compound allergy to topical budesonide*. Contact Dermatitis 1994;30:246-7.

[121] Kellet JK, King CM, Beck MH. *Compound allergy to medicaments*. Contact Dermatitis 1986;14:45-8.

[122] Chang YC, Clarke GF, Maibach HI. *The provocative use test (PUT) ROAT (Repeated Open Application Test) in topical corticosteroid allergic contact dermatitis*. Contact Dermatitis 1997;37:309-310.

[123] Lauerma AI, Reitamo S, Maibach H. *Systemic hydrocortisone/cortisol induces allergic skin reactions in presensitized subjects*. J Am Acad Dermatol 1991;24:182-5.

[124] Rasanen L, Tuomi ML, Yilitalo L. *Reactivity of tixocortol*

pivalate-positive patient in intradermal and oral provocation tests. Brit J Dermatol 1996;135:931-4.

[125] 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.

[126] Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S, Beck MH. *The prevalence of corticosteroid allergy in two UK centres: prescribing implications*. Brit J Dermatol 1999;141:863-6.

[127] Sommers S, Wilkinson SM, English JSC, Gawkrodger DJ, Green C, King CM, et al. *Type IV hypersensitivity to betamethasone valerate and clobetasol propionate: result of a multicentre study*. Brit J Dermatol 2002;147:266-9.

[128] Alani MD, Alani SD. *Allergic contact dermatitis to corticosteroids*. Ann Allergy 1972;30:181-5.

[129] Pecegueiro M. *Contact allergy to topical corticosteroid in a screening study with a corticosteroid mix*. Contact Dermatitis 1995;35:196-7.

[130] Lisi P, Stingeni L, Angelini G, Foti C, Pigatto P, Sertoli A, et al. *A new mix for screening contact allergy to corticosteroids*. Ann Ital Dermatol Allerg Clin Sper 2000;54:77-82.

[131] Devos A, van der Valk PG. *Relevance and reproducibility of patch tests reactions to corticosteroids*. Contact Dermatitis 2001;44:362-5.

[132] Chew AL, Maibach HI. *Multiple corticosteroid orally elicited allergic contact dermatitis in a patient with multiple topical corticosteroid allergic contact dermatitis*. Cutis 2000;65:307-11.

[133] Yung A, Highet AS. *Perioral dermatitis and inadvertent topical corticosteroid exposure*. Brit J Dermatol 2002;147:1279-80.

[134] O'Hagan AH, Corbett JR. *Contact allergy to budesonide in a breath-actuated inhaler*. Dermatitis 1999;41:53.

■ Corrispondenza: dott. Gianfranco Calogiuri, via G. D'Annunzio 37, 73100 Lecce - Tel. +39 0832 492586 - E-mail: gf.calogiuri@libero.it