

Testes epicutâneos a corticosteróides num período de dez anos

Patch testing with corticosteroids during a ten-year period

Data de receção / Received in: 29/12/2010

Data de aceitação / Accepted for publication in: 12/06/2011

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (2): 85-91

Alexandra Santos¹, Pedro Andrade², Carlos Loureiro¹, Margarida Gonçalo²

¹ Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*, Hospitais da Universidade de Coimbra

² Serviço de Dermatologia / *Dermatology Department*, Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Introdução: A alergia de contacto a corticosteróides é rara, exigindo elevado nível de suspeição e experiência clínica na interpretação dos resultados dos testes epicutâneos no seu diagnóstico. **Objectivo:** Caracterizar doentes sensibilizados a corticosteróides em testes epicutâneos. **Métodos:** Analisaram-se retrospectivamente resultados dos testes epicutâneos de 2323 doentes com suspeita de dermatite de contacto alérgica, realizados entre Maio 1999 e Abril 2009. Todos os doentes foram testados com uma série básica, incluindo budesonido 0,1% vas(BUD), 17-butirato de hidrocortisona 0,1% vas(BHC) e 21-pivalato de tixocortol 1% vas(TIX)-Chemotechnique Diagnostics. Em 136 doentes foram testadas outras 12 moléculas de corticosteróides. As leituras realizaram-se em D2 e D4 e em D7 se reacções tardias. Para os doentes que reagiram a pelo menos um corticosteróide, analisaram-se os dados demográficos e clínicos e os resultados dos testes epicutâneos. **Resultados:** 35 doentes (1,5%), 53±16 anos, 71% sexo feminino, reagiram a pelo menos um corticosteróide na série básica: 28 ao BUD, 14 ao BHC e 5 ao TIX. A série de corticosteróides não permitiu identificar mais nenhum doente sensibilizado a corticosteróides, tendo a maioria das reacções a outras moléculas ocorrido a aclometasona, amcinonido e hidrocortisona. Dos 35 doentes, 57%, 28%, 9% e 6% reagiram respectivamente a 1, 2, 3 ou mais moléculas, maioritariamente do grupo B (49%), D2 (25%) e A (16%). Em 55% dos doentes, os resultados positivos foram considerados relevantes para a dermatite actual ou passada. Entre estes, as lesões eram maioritariamente de eczema de contacto e as patologias concomitantes mais frequentes eczema crónico, úlcera de perna, asma e rinite. Em 37% dos doentes sensibilizados ao BUD, não se encontrou qualquer relevância clínica. **Conclusões:** A série básica incluindo BUD, BHC e TIX foi adequada na identificação de doentes sensibilizados a corticosteróides. A série de corticosteróides revelou sensibilização a novas moléculas e permitiu melhorar o diagnóstico e o aconselhamento dos doentes. O padrão de sensibilização estendeu-se além dos grupos previamente estabelecidos. **Palavras-chave:** Dermatite de contacto, dermatite de contacto alérgica, corticosteróides tópicos, testes cutâneos, testes epicutâneos.

ABSTRACT

Background: Contact allergy to corticosteroids is rare and requires a high index of suspicion and clinical experience in interpreting the results of patch testing. **Aim:** To characterise patients sensitised to corticosteroids on patch testing. **Methods:** We conducted a ten-year retrospective study (May 1999-April 2009) on 2323 patients (715 males/1588 females) patch tested for suspected contact allergy. All patients were tested with a Baseline Series including budesonide 0.1%pet (BUD), hydrocortisone-17-butyrate 0.1%pet (HCB) and tixocortol-21-pivalate 1%pet (TIX) (Chemotechnique Diagnostics). In addition, 136 patients were also tested with 12 other corticosteroid molecules. Readings were performed on second and fourth days, with open referral for late reactions on day 7. Patients reacting to at least one corticosteroid were evaluated regarding demographic and clinical data, and patch test results. **Results:** 35 patients (1.5%), mean age 53 ± 16 years, 71% female, reacted to at least one corticosteroid within the Baseline Series, 28 to BUD, 14 to HCB and 5 to TIX. No additional patient was detected with the corticosteroid series, most reactions to new molecules occurring to alclometasone, amcinonide and hydrocortisone. Among the 35 reactive patients, 57%, 28%, 9% and 6% reacted respectively to 1, 2, 3 or more corticosteroid molecules, mainly to group B (49%), D2 (25%) and A (16%), with 15 patients reacting to corticosteroids from different groups. Positive results were considered clinically relevant in 55% of cases. Relevance was not found in 47% of patients reacting to BUD. **Conclusions:** A Baseline Series including BUD, HCB and TIX was efficient in detecting corticosteroid-sensitised patients. Aimed testing revealed sensitisation to new molecules and allowed improving diagnosis and patient counselling. The pattern of sensitisation extended beyond the usually considered groups of corticosteroids.

Key-words: Allergic contact dermatitis, contact dermatitis, topical corticosteroids, patch tests, skin tests.

INTRODUÇÃO

Alergia de contacto a corticosteróides é rara, sendo habitualmente uma complicação do tratamento tópico de diversas dermatoses, que pode ocorrer tanto precoce como tardiamente na evolução da doença cutânea e do tratamento com estes fármacos. No estudo da alergia de contacto, os corticosteróides são habitualmente classificados, segundo a sua estrutura química, em quatro grupos e dois subgrupos (Quadro 1), numa tentativa de facilitar a identificação de possíveis reactividades cruzadas^{1,2}. O diagnóstico correcto da alergia de contacto a corticosteróides exige um elevado nível de suspeição e experiência clínica na interpretação dos resultados dos testes epicutâneos. A realização de testes epicutâneos a corticosteróides deve ser considerada particularmente nos casos em que se verifica uma redução

da eficácia dos corticosteróides tópicos ou um agravamento da dermatose subjacente com o tratamento. Contudo, e para obviar o baixo índice de suspeição, está recomendada a inclusão de dois ou três corticosteróides capazes de detectar a maioria dos casos de alergia de contacto aos corticosteróides tópicos tanto na séria básica europeia como na séria básica portuguesa de alérgenos de contacto. É importante a experiência clínica na interpretação dos resultados dos testes epicutâneos com corticosteróides, não descurando leituras tardias (isto é, uma semana depois), pois, dado o efeito anti-inflamatório destas moléculas, a reacção de hipersensibilidade de contacto tende a ser diferida no tempo. Para além disso, importa não considerar positivas reacções apenas com eritema que se observam ao segundo ou ao terceiro dias e que são resultantes da sua actividade farmacológica sobre a tonicidade vascular.

Apesar de a alergia de contacto a corticosteróides ser uma reconhecida complicação do tratamento com corticosteróides tópicos, poucas séries e análises sistemáticas têm sido publicadas, particularmente no nosso país, dificultando a definição e caracterização desta entidade clínica. O objectivo do presente estudo foi caracterizar os doentes que apresentaram sensibilização a corticosteróides em testes epicutâneos num período de dez anos.

MÉTODOS

Foram incluídos 2323 doentes (715 do sexo masculino e 1588 do sexo feminino) submetidos a testes epicutâneos no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra por suspeita de dermatite de contacto alérgica num período de 10 anos, de 1 de Maio de 1999 a 30 de Abril 2009. Todos os doentes foram testados com a série básica do Grupo Português de Estudo das Dermite de Contacto, que incluiu budesonido 0,1% vas (BUD), 17-butilato de hidrocortisona 0,1% vas (BHC) e 21-pivalato

Quadro 1. Classificação de corticosteróides tópicos utilizados no presente estudo^{1,2}

Grupo	Alergénio
A	Hidrocortisona Acetato de hidrocortisona Prednisolona Pivalato de tixocortol
B	Amcinonido Acetonido de triancinolona Budesonido
C	Fosfato de sódio de dexametasona Desoximetasona Valerato de diflucortolona
D1	17-Valerato de betametasona Dipropionato de betametasona Dipropionato de alclometasona Propionato de clobetasol Furoato de mometasona
D2	17-Butirato de hidrocortisona

de tixocortol 1% vas (TIX). Em 136 doentes com suspeita de alergia de contacto a corticosteróides foi adicionalmente testada uma série complementar de corticosteróides, que incluiu outras 12 moléculas de corticosteróides, designadamente prednisolona 1% vas, hidrocortisona 1% vas, 21-fosfato de dexametasona 1% vas, 21-acetonido de triancinolona 1% vas, propionato de clobetasol 0,25% vas, dipropionato de alclometasona 1% vas, amcinonido 0,1% vas, desoximetasona 2,5% vas, valerato de difluorcortolona 1% vas, acetato de hidrocortisona 1% vas, 12-valerato de betametasona 0,12% vas e dipropionato de betametasona 1% vas. Em alguns casos foram ainda testados os preparados comerciais, em creme ou pomada, utilizados pelos doentes.

Quadro 2. Número de testes epicutâneos positivos aos corticosteróides testados

Corticosteróides testados	Testes epicutâneos positivos
Budesonido 0,1% vas*	28
17-Butirato de hidrocortisona 0,1% vas*	14
21-Pivalato de tixocortol – 1%vas*	5
Dipropionato de alclometasona 1% vas*	4
Amcinonido 0,1% vas**	2
17-Valerato de betametasona 0,12% vas*	1
Dipropionato de betametasona 1% vas**	1
Propionato de clobetasol 0,25% vas*	0
21-Fosfato de dexametasona 1% vas*	1
Valerato de difluorcortolona 1% vas**	0
Hidrocortisona 1% vas**	2
Acetato de hidrocortisona 1% vas**	1
Prednisolona 1% vas**	1
21-Acetonido de triancinolona 1% vas*	0
Desoximetasona 2,5% vas*	0

*Chemotechnique Diagnostics; **Bial Aristegui

Na realização dos testes epicutâneos, os alérgenos comercializados pela Chemotechnique Diagnostics ou pela Bial Aristegui (conforme indicado no Quadro 2) foram aplicados durante dois dias em câmaras Finn de 8 mm em adesivo Scanpor®. As leituras foram efectuadas ao segundo e ao quarto dia e, adicionalmente, os doentes foram aconselhadas a regressar ao sétimo dia, a fim de detectar possíveis reacções tardias. Os resultados dos testes foram avaliados de acordo com as linhas orientadoras do *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG). Foram consideradas positivas as reacções de intensidade igual ou superior a I+ (pelo menos com eritema e pápulas ou infiltração abrangendo a área de aplicação do teste).

Relativamente aos doentes que reagiram a pelo menos um corticosteróide nos testes epicutâneos, foram analisados os dados demográficos (sexo e idade) e clínicos (localização e caracterização das lesões e patologias subjacentes) e os resultados dos testes epicutâneos (número de testes positivos a corticosteróides por doente, corticosteróides implicados e grupo a que pertencem e relevância clínica dos resultados dos testes epicutâneos).

RESULTADOS

Trinta e cinco doentes, que constituíam 1,5% da população estudada, reagiram a pelo menos um corticosteróide na série básica. Este grupo de doentes apresentava uma média de idade de 53 ± 16 anos e 71% eram do sexo feminino. As

sensibilizações mais comuns verificaram-se para os corticosteróides incluídos na série básica: 28 doentes estavam sensibilizados ao BUD, 14 doentes ao BHC e 5 doentes ao TIX. A realização da série complementar de corticosteróides não permitiu identificar mais nenhum doente sensibilizado a corticosteróides. A maioria das reacções a moléculas não incluídas na série básica ocorreram à alclometasona (4 doentes), ao amcinonido (2 doentes) e à hidrocortisona (2 doentes) – Quadro 2. A maioria dos doentes (94%) apresentava sensibilizações a outros alérgenos de contacto.

Entre os 35 doentes sensibilizados a corticosteróides, 57% reagiu apenas a uma molécula, 28% a duas, 9% a três e 6% a mais do que três moléculas. Estavam maioritariamente implicadas moléculas do grupo B (49%), D2 (25%) e A (16%), tendo 15 doentes (43%) reagido a corticosteróides pertencentes a grupos diferentes – Figura 1.

Relativamente à relevância dos testes cutâneos positivos, em 55% dos doentes os resultados foram considerados clinicamente relevantes para a dermatite actual ou passada – Quadro 3. Entre estes, as lesões eram maioritariamente de eczema de contacto, muitas vezes complicando um eczema de estase e/ou uma úlcera de perna pre-existente. Observou-se ainda um caso de lesões orais de pêfingo e outro de reacção sistémica tardia após a administração parenteral de corticosteróides. As lesões de eczema de contacto, excluindo os casos de úlcera de perna e dermatite de estase, localizavam-se nas mãos (8 doentes), nos membros superiores (6), na face (4), nos pés (4), nos membros inferiores (1) e/ou no tronco (1). As patologias concomitantes mais frequentes

Quadro 3. Relevância clínica das sensibilizações detectadas aos corticosteróides da Série Básica testados

Corticosteróides	Relevância clínica		
	Presente	Passada	Não relevante ou desconhecida
Budesonido 0,1% vas*	10	5	13
17-Butirato de hidrocortisona 0,1% vas*	10	3	2
21-Pivalato de tixocortol- 1% vas*	1	0	4

*Chemotechnique Diagnostics

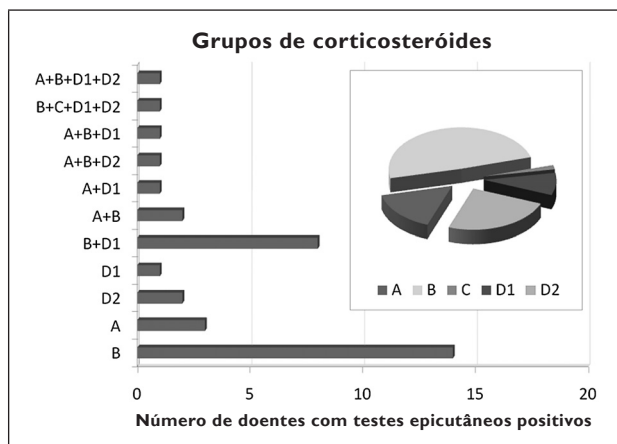
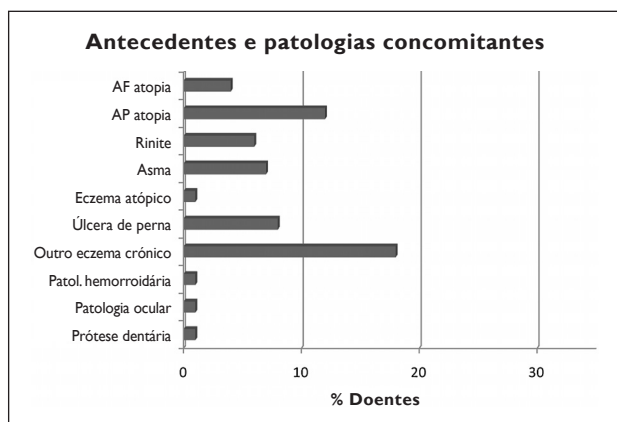


Figura 1. Grupos de corticosteróides tópicos implicados na positividade dos testes epicutâneos



AF – antecedentes familiares; AP – antecedentes pessoais; Patol. – patologia).

Figura 2. Patologias concomitantes nos doentes com testes epicutâneos positivos a corticosteróides

foram eczema crónico, úlcera de perna, asma e rinite – Figura 2. A maior proporção de sensibilizações às quais não foi atribuída relevância clínica verificou-se para o BUD (47%).

DISCUSSÃO

A alergia de contacto a corticosteróides é pouco frequente, mas tem sido alvo de um número crescente de

publicações com o objectivo de melhor definir esta entidade clínica. No presente estudo, caracterizámos uma população de doentes sensibilizados a corticosteróides e concluímos que a série básica foi adequada na identificação de doentes sensibilizados. A realização da série complementar de corticosteróides revelou sensibilização a novas moléculas e permitiu melhorar o diagnóstico e o aconselhamento dos doentes, uma vez que o padrão de sensibilização a corticosteróides se estendeu para além dos grupos estabelecidos.

A prevalência de sensibilização a corticosteróides encontrada nesta população de doentes com suspeita de dermatite de contacto foi de 1,5%, semelhante ao estudo do GPEDC³ que em 1992 observou reactividade em 1,8% dos cerca de 6000 doentes também com suspeita de dermatite de contacto testados nesse ano em Portugal com uma mistura dos três corticosteróides incluídos na série básica de alergénios. A alergia de contacto a corticosteróides detectada foi considerada clinicamente relevante em 55% dos doentes, correspondendo a 0,86% do total de doentes submetidos a testes epicutâneos. Na literatura, a prevalência de sensibilização a corticosteróides varia entre 0,2 e 5,8%⁴⁻⁷. Num estudo americano que incluiu doentes submetidos a testes epicutâneos com uma série de corticosteróides, a prevalência de alergia de contacto a corticosteróides foi de 10,69%⁸. Possíveis explicações para as diferenças entre as taxas reportadas em diferentes centros são o nível de suspeição de alergia de contacto a corticosteróides e de decisão de realizar testes epicutâneos e a população de doentes estudada, nomeadamente se a prevalência foi calculada relativamente aos doentes submetidos a testes epicutâneos de uma maneira geral ou relativamente a doentes com suspeita de alergia a corticosteróides. Outros motivos para as diferenças observadas prendem-se com a selecção das moléculas a testar, com a realização ou não de série específica de corticosteróides, com a selecção do veículo, das concentrações dos fármacos e dos métodos de teste utilizados e, ainda, com a consideração de eritema macular sem pápula ou infiltração como resultado positivo, como foi o caso na referida série

americana⁸. Diferenças na prevalência de sensibilização a corticosteróides em diferentes localizações geográficas podem dever-se ainda a diferentes moléculas disponíveis no mercado e aos hábitos de prescrição na região⁹, uma vez que os corticosteróides fluorados parecem ser menos alergénicos¹⁰, e as patologias subjacentes na população de doentes, nomeadamente a prevalência de doentes com úlcera de perna e dermatite de estase¹¹.

Efectivamente, a alergia de contacto a corticosteróides tópicos parece ser mais frequente em doentes com úlcera de perna e dermatite de estase, facto também observado no grupo de doentes que estudámos. Provavelmente devido à cronicidade das lesões inflamatórias dermoepidérmicas e à solução de continuidade do estrato córneo que aumenta a penetração das moléculas de corticosteróides, a sua apresentação como antigénios pelas células de Langerhans encontra-se altamente facilitada. Outras patologias subjacentes encontradas foram a asma e a rinite, particularmente relacionadas com a sensibilização considerada clinicamente irrelevante ao BUD, que na maioria dos casos nada mais significa senão exposição ao fármaco. Contudo, à data não foi questionada a possível exposição *airborne* a gotículas de BUD em *sprays* contendo este fármaco em ambiente profissional ou pela proximidade de familiares que os utilizam^{12, 13}.

A série básica incluindo TIX, BUD e BHC foi adequada na identificação de doentes sensibilizados a corticosteróides. Já em 1989, Dooms-Goossens havia identificado o TIX como um bom marcador de sensibilização a corticosteróides¹⁴. Num estudo por Boffa e colaboradores¹⁵, o TIX e o BUD permitiram identificar mais de 90% dos doentes sensibilizados a corticosteróides. Outros estudos se seguiram documentando o valor da associação de TIX, BUD e BHC na detecção de doentes sensibilizados a estes fármacos^{3, 16, 17}. Tal reflecte o facto de o TIX ser um bom marcador dos corticosteróides do grupo A, o BUD do grupo B e o BHC do grupo D e de a sensibilização a corticosteróides do grupo C ser muito mais rara. O mecanismo pelo qual este último grupo de corticosteróides raramente induz sensibilização não está esclarecido e poderá

estar relacionado com diferenças na alergenicidade das moléculas ou com as vias de administração comumente utilizadas para os fármacos deste grupo (como por exemplo as vias ocular, nasal ou oral), que podem promover a indução de tolerância¹⁸. Apesar de não ter identificado novos doentes sensibilizados a corticosteróides, a realização da série de corticosteróides revelou sensibilização a novas moléculas e permitiu precisar melhor o diagnóstico e melhorar o aconselhamento dos doentes relativamente a alternativas aos fármacos implicados na alergia de contacto. Importante é também a utilização dos produtos utilizados pelo próprio doente, nomeadamente no estabelecimento da relevância clínica das sensibilizações encontradas¹⁹.

Numa tentativa de facilitar a identificação de possíveis reactividades cruzadas com determinado corticosteróide responsável por alergia de contacto em cada caso individual, os corticosteróides tópicos foram classificados de acordo com a sua estrutura química com base numa revisão da literatura e num estudo descritivo de 15 casos de alergia de contacto a estes fármacos¹. No entanto, esta classificação tem sido contestada, uma vez que as reactividades cruzadas dependem de outros factores que não só a estrutura química do fármaco aplicado na pele. A degradação e a metabolização destas moléculas esteróides podem gerar novas moléculas com diferente estrutura química e com novas potencialidades em termos de reactividade imunológica, na medida em que as novas moléculas podem apresentar reactividade cruzada com outros corticosteróides que a molécula de que derivam não apresentava. No presente estudo, verificámos que o padrão de sensibilização a corticosteróides se estendeu além dos grupos previamente estabelecidos. Esta observação reflecte que, apesar de a divisão das moléculas de corticosteróides em grupos ser útil, não pode ser considerada estanque, já que pode existir reactividade cruzada entre fármacos de diferentes grupos, nomeadamente por isómeros tal como acontece entre os grupos B e A com o grupo D2. Ainda, a possibilidade de o doente se poder sensibilizar a diferentes fármacos é também de considerar.

Daí que seja indispensável testar moléculas de diferentes grupos quando detectada sensibilização a corticosteróides para melhor definir os fármacos que poderão ser utilizados no futuro em alternativa aos que causaram a alergia de contacto.

CONCLUSÃO

A alergia de contacto a corticosteróides é pouco frequente e exige um elevado índice de suspeição. A possibilidade de sensibilização clinicamente irrelevante exige uma história clínica detalhada e um cuidadoso estabelecimento da relevância clínica das sensibilizações encontradas, para o que testar com os produtos do próprio doente pode ser útil. Em doentes sensibilizados a corticosteróides identificados na série básica, é importante testar uma série específica de corticosteróides para melhorar o rigor diagnóstico e identificar fármacos alternativos que o doente poderá utilizar no futuro.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum a declarar

Contacto:

Alexandra Santos

Serviço de Imunoalergologia – Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

email: alexandrafrigueirasantos@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989; 121:27-34.
2. Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy* 2009; 64:978-94.
3. Pecegheiro M. Contact allergy to topical corticosteroids: a screening study with a corticosteroid mix. Portuguese Contact Dermatitis Research Group (GPEDC). *Contact Dermatitis* 1995; 33:196-7.
4. Wilkinson SM. Hypersensitivity to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:1-11.
5. Burden AD, Beck MH. Contact hypersensitivity to topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1992; 127:497-500.
6. Lauerma AI. Screening for corticosteroid contact sensitivity. Comparison of tixocortol pivalate, hydrocortisone-17-butyrate and hydrocortisone. *Contact Dermatitis* 1991; 24:123-30.
7. Dooms-Goossens A, Morren M. Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients. *Contact Dermatitis* 1992; 26:182-91.
8. 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.
9. Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S, Beck MH. The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br J Dermatol* 1999; 141:863-6.
10. Dooms-Goossens A, Meinardi MM, Bos JD, Degreef H. Contact allergy to corticosteroids: the results of a two-centre study. *Br J Dermatol* 1994; 130:42-7.
11. Keegel T, Saunders H, Milne R, Sajjachareonpong P, Fletcher A, Nixon R. Topical corticosteroid allergy in an urban Australian centre. *Contact Dermatitis* 2004; 50:6-14.
12. Baeck M, Pilette C, Drieghe J, Goossens A. Allergic contact dermatitis to inhalation corticosteroids. *Eur J Dermatol* 2010; 20:102-8.
13. Baeck M, Goossens A. Patients with airborne sensitization/contact dermatitis from budesonide-containing aerosols 'by proxy'. *Contact Dermatitis* 2009; 61:1-8.
14. Dooms-Goossens AE, Degreef HJ, Marien KJ, Coopman SA. Contact allergy to corticosteroids: a frequently missed diagnosis? *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:538-43.
15. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH. Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1995; 33:149-51.
16. Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel D, Burrows D, Camarasa J, et al. Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 1996; 35:40-4.
17. Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Camarasa JG, et al. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000; 42:27-35.
18. Goossens A, Matura M, Degreef H. Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis* 2000; 65:43-5.
19. English JS. Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:261-4.

Patch testing with corticosteroids during a ten-year period

Testes epicutâneos a corticosteróides num período de 10 anos

Data de recepção / Received in: 29/12/2010

Data de aceitação / Accepted for publication in: 12/06/2011

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (2): 85-91

Alexandra Santos¹, Pedro Andrade², Carlos Loureiro¹, Margarida Gonçalo²

¹ Immunoallergy Department, Hospitais da Universidade de Coimbra

² Dermatology Department, Hospitais da Universidade de Coimbra

ABSTRACT

Background: Contact allergy to corticosteroids is rare and requires a high index of suspicion and clinical experience in interpreting the results of patch testing. **Aim:** To characterise patients sensitised to corticosteroids on patch testing. **Methods:** We conducted a ten-year retrospective study (May 1999-April 2009) on 2323 patients (715 males/1588 females) patch tested for suspected contact allergy. All patients were tested with a Baseline Series including budesonide 0.1%pet (BUD), hydrocortisone-17-butyrate 0.1%pet (HCB) and tixocortol-21-pivalate 1%pet (TIX) (Chemotechnique Diagnostics). In addition, 136 patients were also tested with 12 other corticosteroid molecules. Readings were performed on second and fourth days, with open referral for late reactions on day 7. Patients reacting to at least one corticosteroid were evaluated regarding demographic and clinical data, and patch test results. **Results:** 35 patients (1.5%), mean age 53 ± 16 years, 71% female, reacted to at least one corticosteroid within the Baseline Series, 28 to BUD, 14 to HCB and 5 to TIX. No additional patient was detected with the corticosteroid series, most reactions to new molecules occurring to alclometasone, amcinonide and hydrocortisone. Among the 35 reactive patients, 57%, 28%, 9% and 6% reacted respectively to 1, 2, 3 or more corticosteroid molecules, mainly to group B (49%), D2 (25%) and A (16%), with 15 patients reacting to corticosteroids from different groups. Positive results were considered clinically relevant in 55% of cases. Relevance was not found in 47% of patients reacting to BUD. **Conclusions:** A Baseline Series including BUD, HCB and TIX was efficient in detecting corticosteroid-sensitised patients. Aimed testing revealed sensitisation to new molecules and allowed improving diagnosis and patient counselling. The pattern of sensitisation extended beyond the usually considered groups of corticosteroids.

Key-words: allergic contact dermatitis, contact dermatitis, topical corticosteroids, patch tests, skin tests

RESUMO

Introdução: A alergia de contacto a corticosteróides é rara, exigindo elevado nível de suspeição e experiência clínica na interpretação dos resultados dos testes epicutâneos no seu diagnóstico. **Objectivo:** Caracterizar doentes sensibilizados a corticosteróides em testes epicutâneos. **Métodos:** Analisaram-se retrospectivamente resultados dos testes epicutâneos de 2323 doentes com suspeita de dermatite de contacto alérgica, realizados entre Maio 1999 e Abril 2009. Todos os doentes foram testados com uma Série Básica, incluindo budesonido 0,1% vas(BUD), 17-butirato de hidrocortisona 0,1% vas(BHC) e 21-pivalato de tixocortol 1% vas(TIX)-Chemotechnique Diagnostics. Em 136 doentes foram testadas outras 12 moléculas de corticosteróides. As leituras realizaram-se em D2 e D4 e em D7 se reacções tardias. Para os doentes que reagiram a pelo menos um corticosteróide, analisaram-se os dados demográficos e clínicos e os resultados dos testes epicutâneos. **Resultados:** 35 doentes (1,5%), 53±16 anos, 71% sexo feminino, reagiram a pelo menos um corticosteróide na Série Básica: 28 ao BUD, 14 ao BHC e 5 ao TIX. A série de corticosteróides não permitiu identificar mais nenhum doente sensibilizado a corticosteróides, tendo a maioria das reacções a outras moléculas ocorrido a alclometasona, amcinonido e hidrocortisona. Dos 35 doentes, 57%, 28%, 9% e 6% reagiram respectivamente a 1, 2, 3 ou mais moléculas, maioritariamente do grupo B(49%), D2(25%) e A(16%). Em 55% dos doentes, os resultados positivos foram considerados relevantes para a dermatite actual ou passada. Entre estes, as lesões eram maioritariamente de eczema de contacto e as patologias concomitantes mais frequentes eczema crónico, úlcera de perna, asma e rinite. Em 37% dos doentes sensibilizados ao BUD, não se encontrou qualquer relevância clínica. **Conclusões:** A Série Básica incluindo BUD, BHC e TIX foi adequada na identificação de doentes sensibilizados a corticosteróides. A série de corticosteróides revelou sensibilização a novas moléculas e permitiu melhorar o diagnóstico e aconselhamento dos doentes. O padrão de sensibilização estendeu-se além dos grupos previamente estabelecidos.

Palavras-chave: dermatite de contacto, dermatite de contacto alérgica, corticosteróides tópicos, testes cutâneos, testes epicutâneos

INTRODUCTION

Contact allergy to corticosteroids is rare and is usually a side effect of the topical treatment of various dermatoses. It can occur either early or late during the course of the cutaneous disease and corticosteroid treatment. In the study of contact allergy, corticosteroids are usually classified, according to their chemical structure, into four groups and two subgroups (Table I), to make identification of possible cross-reactivity easier^{1,2}. A correct diagnosis of contact allergy to corticosteroids demands a high index of suspicion and clinical experience in interpreting the results of patch tests. Performing patch tests to corticosteroids should be particularly considered in cases where a reduced effectiveness of topical

corticosteroids or a worsening of the underlying dermatosis is seen with the treatment. However, and to obviate a low index of suspicion, recommendations are to include two or three corticosteroids able to detect the greater part of cases of contact allergy to topical corticosteroids in both the **European Basic Standard Series** and the **Portuguese Baseline Series** of contact allergens. Clinical experience is important in interpreting the results of patch tests to corticosteroids. Late readings, that is, a week later, should not be neglected, as these molecules' anti-inflammatory effect means a contact hypersensitivity reaction tends to have a late onset. Further, reactions presenting on the second or third day only with erythema and which are the result of drug activity on vascular tonicity should not be taken as positive.

Although contact allergy to corticosteroids is a recognised complication of topical corticosteroid treatment, there are only a few systematic series and analyses published, particularly in Portugal, which makes defining and mapping this clinical entity difficult. Our aim in this study was to characterise patients sensitised to corticosteroids on patch testing over a ten-year period.

METHODS

The sample consisted of 2323 patients, 715 males and 1588 females, who underwent patch testing at the Dermatology Department of the Hospitais da Universidade de Coimbra for suspected allergic contact dermatitis over the ten-year period from the 1st of May 1999 to the 30th of April 2009. All patients received testing with the Portuguese Baseline Contact Dermatitis Study Series, which included budesonide 0.1%pet (BUD), hydrocortisone-17-

butyrate 0.1%pet (HCB) and tixocortol-21-pivalate 1%pet (TIX). In 136 patients with suspected contact allergy to corticosteroids, a complementary series of corticosteroids was also tested. These included 12 corticosteroid molecules, namely: prednisolone 1%pet, hydrocortisone 1%pet, dexamethasone-2-phosphate 1%pet, triamcinolone-2-acetonide 1% pet, clobetasol propionate 0.25%pet, alclometasone dipropionate 1%pet, amcinonide 0.1%pet, desoximethasone 2.5%pet, diflucortolone valerate 1%pet, hydrocortisone acetate 1%pet, betamethasone-12-valerate 0.12%pet and betamethasone dipropionate 1%pet. In some cases, commercial preparations in cream or pomade form used by the patients were also tested.

Table I. Classification of topical corticosteroids used in this study^{1,2}

Group	Allergen
A	Hydrocortisone Hydrocortisone acetate Prednisolone Tixocortol pivalate
B	Amcinonide Triamcinolone acetonide Budesonide
C	Dexamethasone sodium phosphate Dexamethasone Diflucortolone valerate
D1	Betamethasone-17-valerate Betamethasone dipropionate Alclometasone dipropionate Clobetasol propionate Mometasone furoate
D2	Hydrocortisone-17-butyrate

Table II. Number of positive patch tests to the corticosteroids tested

Corticosteroids tested	Positive patch tests
Budesonide 0.1%pet*	28
Hydrocortisone-17-butyrate 0.1%pet*	14
Tixocortol-21-pivalate 1%pet*	5
Alclometasone dipropionate 1%pet*	4
Amcinonide 0.1%pet**	2
Betamethasone-17-valerate 0.12%pet*	1
Betamethasone dipropionate 1%pet**	1
Clobetasol propionate 0.25%pet*	0
Dexamethasone-21-sodium phosphate 1%pet*	1
Difluorocortolone valerate 1%pet**	0
Hydrocortisone 1%pet**	2
Hydrocortisone acetate 1%pet**	1
Prednisolone 1%pet**	1
Triamcinolone-21-acetonide 1%pet*	0
Desoximethasone 2.5%pet*	0

* Chemotechnique Diagnostics; ** Bial Aristegui.

In the patch tests, the allergens available from Chemotechnique Diagnostics and BialAristegui (as shown in Table II) were applied during two days in 8 mm Finn chambers using Scanpor® adhesive tape. Readings were taken on the second and fourth days and patients were also advised to return on the seventh day, to detect any possible late-onset reactions. Test results were evaluated in line with the International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) recommendations. Reactions of or over I+ (at least with erythema and wheals or infiltration covering the test application area) were taken as positive.

Patients who reacted to at least one corticosteroid in the patch tests were analysed in terms of demographic data (sex and age) clinical data (location and characterisation of the lesions and underlying pathologies) and the patch test results (number of tests positive to corticosteroids per patient, corticosteroids involved and group they belong to, and clinical importance of the patch tests.

RESULTS

Thirty-five patients, 1.5% of the population studied, reacted to at least one corticosteroid in the Contact Dermatitis Baseline Series. This patient group had a mean age of 53 ± 16 years and 71% were female. The most frequently seen

sensitisations were to the corticosteroids included in the Baseline Series: 28 patients were sensitised to BUD, 14 to BHC and five to TIX. Performing testing with the complementary corticosteroid series did not identify any other patient sensitised to corticosteroids. The majority of the reactions to molecules not integrating the Baseline Series were to alclometasone (four patients), amcinonide (two patients) and hydrocortisone (two patients) (Table II). The majority of patients (94%) were sensitised to other contact allergens.

Of the 35 patients sensitised to corticosteroids, 57% reacted to only one molecule, 28% to two, 9% to three and 6% to more than three molecules. Group B molecules were in the main involved (49%), as were D2 (25%) and A (16%), with 15 patients (43%) reacting to corticosteroids of different groups (Figure 1).

In terms of the importance of positive skin tests, 55% of patients had results considered clinically relevant to the current or prior dermatitis (Table III). Of these, the lesions were mostly contact eczema, often complicating a pre-existing stasis eczema and/or a leg ulcer. There was also a case of oral pemphigus lesions and another of a late-onset reaction following parenteral corticosteroid administration. The contact eczema lesions, excluding the cases of leg ulcer and stasis dermatitis, were on the hands (eight patients), upper limbs (six patients), face (four patients), feet (four patients), lower limbs (one) and/or trunk (one). The most frequently

Table III. Clinical relevance of the sensitisations detected to the Baseline Series corticosteroids tested

Corticosteroids	Clinical relevance		
	Present	Past	Not relevant or unknown
Budesonide 0.1%pet*	10	5	13
Hydrocortisone-17-butyrate 0.1% pet*	10	3	2
Tixocortol-21-pivalate - 1%pet*	1	0	4

* Chemotechnique Diagnostics.

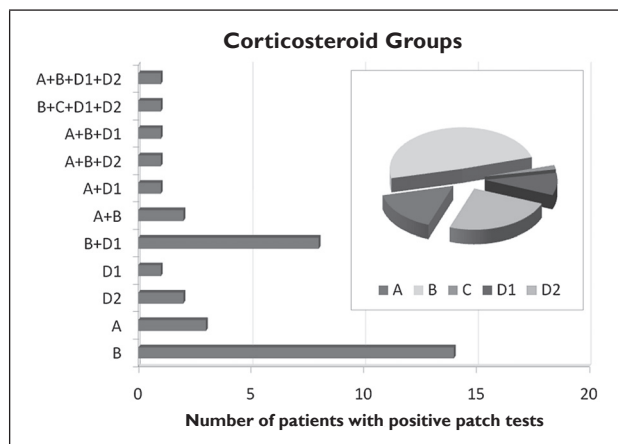
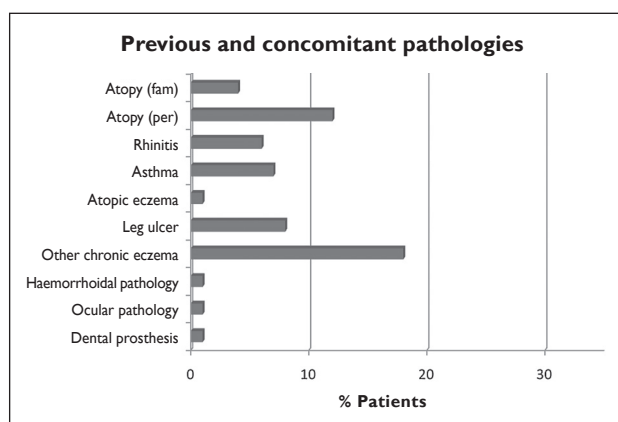


Figure 1. Groups of topical corticosteroids involved in the positive patch tests



AF – family history; AP – personal history; Patol. – pathology.

Figure 2. Concomitant pathologies in patients with positive patch tests to corticosteroids

seen concomitant conditions were chronic eczema, leg ulcer, asthma and rhinitis (figure 2). The greater part of sensitisations not deemed clinically relevant were to BUD (47%).

DISCUSSION

Contact allergy to corticosteroids is uncommon, but has been the subject of a growing number of publications

aiming to better define this clinical entity. Our study characterises a patient population sensitised to corticosteroids and concludes that the Baseline Series was suitable for identifying sensitised patients. Performing a complementary series of tests of corticosteroids revealed sensitisation to new molecules and allowed improvement in diagnosis and patient follow-up as the pattern of sensitisation to corticosteroids extended beyond the established groups.

The prevalence of sensitisation to corticosteroids seen in this patient population with suspected contact dermatitis was of 1.5%, similar to the GPEDC study³, which in 1992 found reactivity in 1.8% of about 6000 patients also with suspected contact dermatitis tested that year in Portugal with a mix of 3 corticosteroids included in the Baseline Series of allergens. Contact allergy to corticosteroids detected was considered clinically relevant in 55% of patients, which corresponded to 0.86% of the total patients who underwent patch testing. In the literature, the prevalence of sensitisation to corticosteroids ranges from 0.2% to 5.8%⁴⁻⁷. In a US study which included patients undergoing patch tests to a series of corticosteroids, the prevalence of contact allergy to corticosteroids was 10.69%⁸. Possible explanations for the differences seen in the rates reported at different centres are the index of suspicion of contact allergy to corticosteroids, the decision to perform patch testing and the patient population studied, namely if the prevalence was calculated for the patients undergoing patch tests overall or for patients with suspected corticosteroid allergy. Other reasons for the differences seen concern the selection of molecules to be tested, performing or not performing a specific corticosteroid series, the vehicles selected, the drug concentrations and the test methods used and the consideration of macular erythema without wheals or infiltration as a positive result, as was the case in the abovementioned US series⁸. Differences in

the prevalence of sensitisation to corticosteroids at different geographical locations may also be connected to the different molecules available on the market and prescription habits in the region⁹, in that fluorinated corticosteroids seem to be less allergenic¹⁰, and the underlying pathologies in the patient population, namely the prevalence of patients with leg ulcer and stasis dermatitis¹¹.

In effect, contact allergy to topical corticosteroids seems to be more frequent in patients with leg ulcer and stasis dermatitis, something also seen in the patient group we studied. Probably due to the chronicity of the inflammatory dermo-epidermal lesions and increasing hydration of the stratum corneum, which increases the penetration of corticosteroid molecules, their presentation as antigens by the Langerhans cells is highly facilitated. Other underlying pathologies seen were asthma and rhinitis, particularly connected to the sensitisation considered clinically irrelevant to BUD, which in the majority of cases only signifies exposure to the drug. However, a possible airborne exposure to BUD drops in aerosols containing this drug in a workplace environment or via proximity to family members who use them was then not investigated^{12,13}.

The Baseline Series, which includes TIX, BUD and BHC was adequate to identify the patients sensitised to corticosteroids. In 1989, Dooms-Goossens identified TIX as a good marker of sensitisation to corticosteroids¹⁴. In a study by Boffa *et al.*¹⁵ TIX and BUD allowed identification of over 90% of the patients sensitised to corticosteroids. Other later studies showed the value of the association of TIX, BUD and BHC in detecting patients sensitised to these drugs^{3, 16, 17}. This reflects the fact that TIX is a good marker of group A corticosteroids, BUD of group B and BHC of group D and that sensitisation to group C corticosteroids is very rare. The mechanism by which this last group of corticosteroids rarely induces sensitisation re-

mains to be elucidated and might be related to differences in the allergenicity of the molecules or with the routes of administration commonly used for drugs of this group (such as, for example, via the eyes, nose or mouth), which could promote tolerance induction¹⁸. Although it did not identify new patients sensitised to corticosteroids, the performance of a series of tests to corticosteroids revealed sensitisation to new molecules and allowed for improved diagnosis and recommendations to patients about the alternatives to the drugs involved in contact allergy. Also relevant is the use of products used by the patient him/herself, namely in establishing the clinical relevance of the sensitisations discovered¹⁹.

In an attempt to make it easier to identify possible cross-reactivities with the specific corticosteroid responsible for the contact allergy in each individual case studied, the topical corticosteroids were classified in line with their chemical structure based on a literature review and a descriptive study of 15 cases of contact allergy to these drugs¹. However, this classification has been contested, seeing as cross-reactivities depend on more factors than the chemical structure of the drug applied to the skin. The degradation and metabolism of these steroid molecules can generate new molecules with different chemical structure and new potentials in terms of immunologic reactivity, in so far as the new molecules can present cross-reactivity with other corticosteroids which the molecule whence they derive did not present. We found the pattern of sensitisation to corticosteroids extended beyond the groups previously established. This reflects the fact that while dividing corticosteroid molecules into groups is useful, it cannot be considered watertight, as cross-reactivity between drugs of different groups could exist, namely by isomers, as happens between the B and A groups with the D2 group. Further, the likelihood of a patient being cosen-

sitised to different drugs must also be considered. It is thus vital to test molecules of different groups when sensitisation to corticosteroids is detected to better define which drugs can be used in the future as an alternative to those which cause contact allergy.

CONCLUSION

Contact allergy to corticosteroids is infrequent and demands a high index of suspicion. The possibility of clinically irrelevant sensitisation demands a detailed clinical history and careful establishing of the clinical importance of the sensitisations found, meaning that testing with the patient's own products can be useful. In patients sensitised to the corticosteroids in the Baseline Series, it is important to test a specific series of corticosteroids to improve diagnostic rigour and identify alternative drugs that the patient can use in the future.

Funding: Self-funding

Conflict of interest disclosure: None

Contact

Alexandra Santos
Serviço de Imunoalergologia – Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Email: alexandrafigueirasantos@gmail.com

REFERENCES

1. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1989; 121:27-34.
2. Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy.* 2009; 64:978-94.
3. Pecegheiro M. Contact allergy to topical corticosteroids: a screening study with a corticosteroid mix. Portuguese Contact Dermatitis Research Group (GPEDC). *Contact Dermatitis.* 1995; 33:196-7.
4. Wilkinson SM. Hypersensitivity to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19:1-11.
5. Burden AD, Beck MH. Contact hypersensitivity to topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1992; 127:497-500.
6. Lauerma AI. Screening for corticosteroid contact sensitivity. Comparison of tixocortol pivalate, hydrocortisone-17-butyrate and hydrocortisone. *Contact Dermatitis.* 1991; 24:123-30.
7. Dooms-Goossens A, Morren M. Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients. *Contact Dermatitis.* 1992; 26:182-91.
8. 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.
9. Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S, Beck MH. The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br J Dermatol.* 1999; 141:863-6.
10. Dooms-Goossens A, Meinardi MM, Bos JD, Degreef H. Contact allergy to corticosteroids: the results of a two-centre study. *Br J Dermatol.* 1994; 130:42-7.
11. Keegel T, Saunders H, Milne R, Sajjachareonpong P, Fletcher A, Nixon R. Topical corticosteroid allergy in an urban Australian centre. *Contact Dermatitis.* 2004; 50:6-14.
12. Baeck M, Pilette C, Drieghe J, Goossens A. Allergic contact dermatitis to inhalation corticosteroids. *Eur J Dermatol.* 2010; 20:102-8.
13. Baeck M, Goossens A. Patients with airborne sensitization/contact dermatitis from budesonide-containing aerosols 'by proxy'. *Contact Dermatitis.* 2009; 61:1-8.
14. Dooms-Goossens AE, Degreef HJ, Marien KJ, Coopman SA. Contact allergy to corticosteroids: a frequently missed diagnosis? *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21:538-43.
15. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH. Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis.* 1995; 33:149-51.
16. Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel D, Burrows D, Camarasa J, et al. Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis.* 1996; 35:40-4.
17. Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Camarasa JG, et al. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis.* 2000; 42:27-35.
18. Goossens A, Matura M, Degreef H. Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis.* 2000; 65:43-5.
19. English JS. Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25:261-4.