Allergia ai corticosteroidi:

quadri clinici, diagnosi differenziale e implicazioni terapeutiche

Andrea Sangalli
Medicina, Immunologia e Allergologia
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Epidemiologia

RITARDATE

> 1 ora dalla somministrazione

(fino a giorni dopo)

- PREVALENZA 0.5-5% SOPRATTUTTO NELLE TERAPIE TOPICHE
- VARIAZIONI REGIONALI

IMMEDIATE

< 1 ora dalla somministrazione

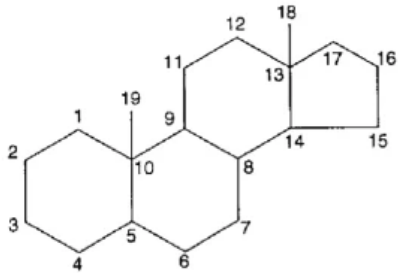
- PREVALENZA ~0.1-0.3% DELLE SOMMINISTRAZIONI SISTEMICHE
- PREVALENZA REALE SCONOSCIUTA (CASE REPORTS)

Mahlab-Guri K. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids - prevalence, diagnosis and treatment. Swiss Med Wkly. 2023;153:40025.

REAZIONI RITARDATE

Meccanismi delle reazioni ritardate

- **Ipersensibilità tipo IV**
- **Fattori predisponenti**: malattie croniche cutanee (eczema cronico, dermatite atopica, dermatite da stasi), sesso femminile, automedicazione, predisposizione genetica, esposizione professionale (personale sanitario, industria farmaceutica)
- **Via di sensibilizzazione**: prevalentemente cutanea ma anche per inalazione (parenti di pazienti che usavano spray con budesonide), via transmucosale meno frequente (nasale, congiuntivale, respiratoria, gastrointestinale)
- I CS condividono la **struttura base a 4 anelli**:



- I CS si comportano da **apteni** legando proteine cutanee o sieriche e possono causare sensibilizzazione

Berbegal L. Hipersensitivity Reactions to Corticosteroids. Actas Dermosifiliogr. 2016;107(2):107-115.
Vatti RR. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;47(1):26-37.

Clinica delle reazioni ritardate

- **Dermatite allergica da contatto**

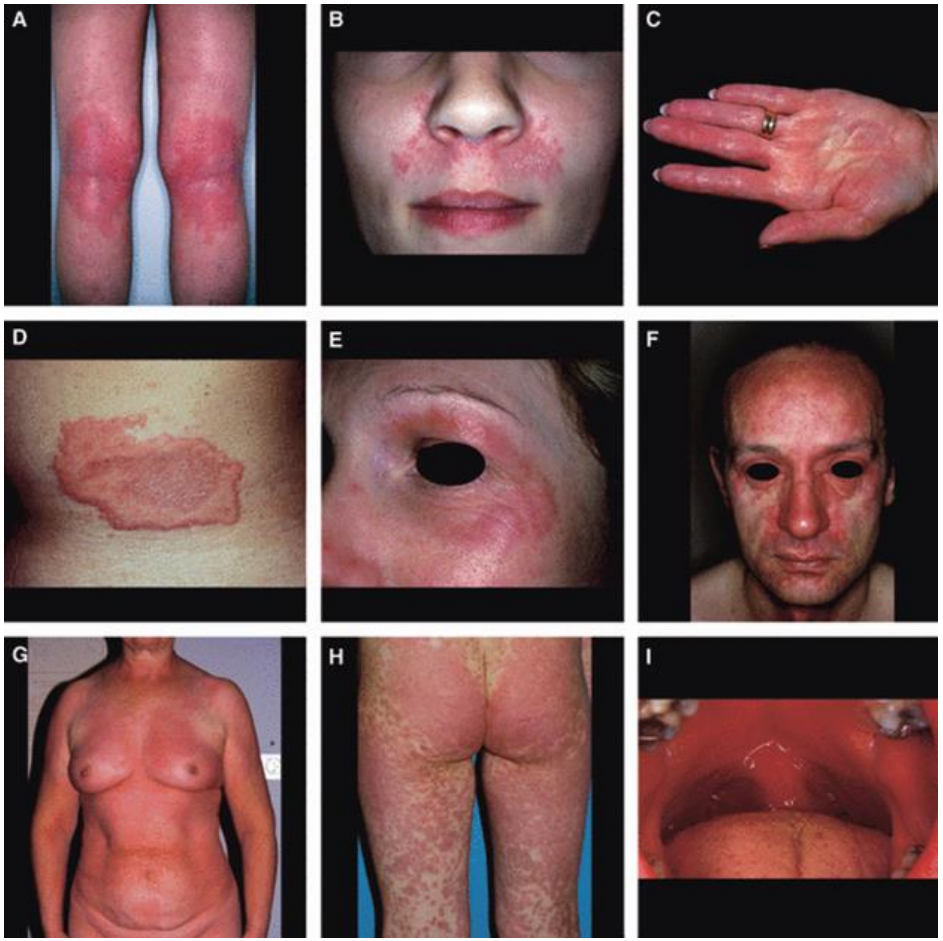
da sospettare

- **Peggioramento** della patologia trattata
- **Insorgenza lenta**
- **Eczema nella zona trattata** con CS
- **Eruzione più intensa ai margini** che al centro (edge effect o doughnut-type reaction) dovuto alla più alta concentrazione di antiinfiammatorio nella zona centrale
- **Segni di uso prolungato di CS** (atrofia, rosacea, dermatite periorale)
- Casi particolari nelle sedi di applicazione topica
  - Colliri: eczema palpebrale/congiuntivite
  - Inalatori/spray: eczema periorale/nasale, congestione nasale, rinite, stomatite, broncospasmo

Berbegal L. Hipersensitivity Reactions to Corticosteroids. Actas Dermosifiliogr. 2016;107(2):107-115.
Baeck M. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy*. 2009;64(7):978-994.

Clinica delle reazioni ritardate

- **Dermatite allergica da contatto**



Baeck M. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy*. 2009;64(7):978-994.

Clinica delle reazioni ritardate

- **Dermatite sistemica da contatto**
  - **Reazione sistemica che si sviluppa in un paziente sensibilizzato a CS topici** che presenta un'eruzione generalizzata dopo esposizione orale, parenterale, inalatoria, …
  - **Eczema generalizzato** o **rash maculopapulare**, ma anche eritema generalizzato, rash papulo-vescicolare/ pustoloso/ purpurico, sindrome del babbuino (Baboon syndrome, Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE)
  - **Flare di malattia nelle sedi precedentemente affette** (presenza di cloni di cellule T della memoria nella cute)
  - **Risoluzione spontanea in ~ 15 giorni**
  - Dallo studio di Baeck **si stima che 5%** dei pazienti con con **dermatite allergica da contatto e patch test positivi possa reagire se riesposto per via sistemica.**
  - ''In un numero significativo di casi, i pazienti hanno reagito a tutte le molecole disponibili in commercio. Poiché le reazioni allergiche ritardate ai corticosteroidi non sono associate a quelle immediate, queste molecole devono essere limitate a situazioni critiche in cui non esistono alternative terapeutiche.''

Baeck M. Systemic contact dermatitis to corticosteroids. Allergy. 2012;67(12):1580-1585.

Clinica delle reazioni ritardate

- **Reazione sistemica ritardata**
  - altri quadri clinici
    - Report isolati di **orticaria/angioedema, eritema fisso da farmaco, eritema multiforme, pustolosi esantematica acuta generalizzata – AGEP**
    - **DRESS** (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) **syndrome**, descritti 2 case report:
      - Prednisone ad alte dosi→ trattata con desametasone
      - Desametasone 1 mg die→ trattata con anti TNF (etanercept 50 mg SC per 4 w)

Berbegal L. Hipersensitivity Reactions to Corticosteroids. Actas Dermosifiliogr. 2016;107(2):107-115.
Hostetler SG, Bechtel M, Zirwas M. Prednisone-induced DRESS syndrome with acute interstitial nephritis. *Practical Dermatology*. 2012;9(10):53–54.
Kim S, Joo E-J, Kim UJ, et al. *Corticosteroid-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms…* Asian Pac J Allergy Immunol. 2022;40(4):418–421.

Diagnosi reazioni ritardate – patch test

- La diagnosi si basa sui test cutanei, principalmente i **patch test** (**gold standard**)
- **Markers di sensibilizzazione a CS**:
  - budesonide
  - tixocortolo pivalato
  - idrocortisone-17-butirrato

  } SERIE BASE EUROPEA: identifica ~ 90% degli allergici
- **Come diluire i CS**:
  - Vaselina per budesonide e tixocortolo
  - Etanolo per le altre molecole
  - Concentrazioni 1% (0.1% secondo alcuni autori per ↓ rischio falsi negativi)
- **Lettura ritardata a 7 giorni** dall'applicazione (su > 10000 pazienti testati il 28% delle reazioni positive è stato registrato il giorno 7, Svendsen)
- **Problematiche nella lettura**: sbiancamento cutaneo (per iniziale vasocostrizione) seguito da eritema (intensa vasodilatazione)

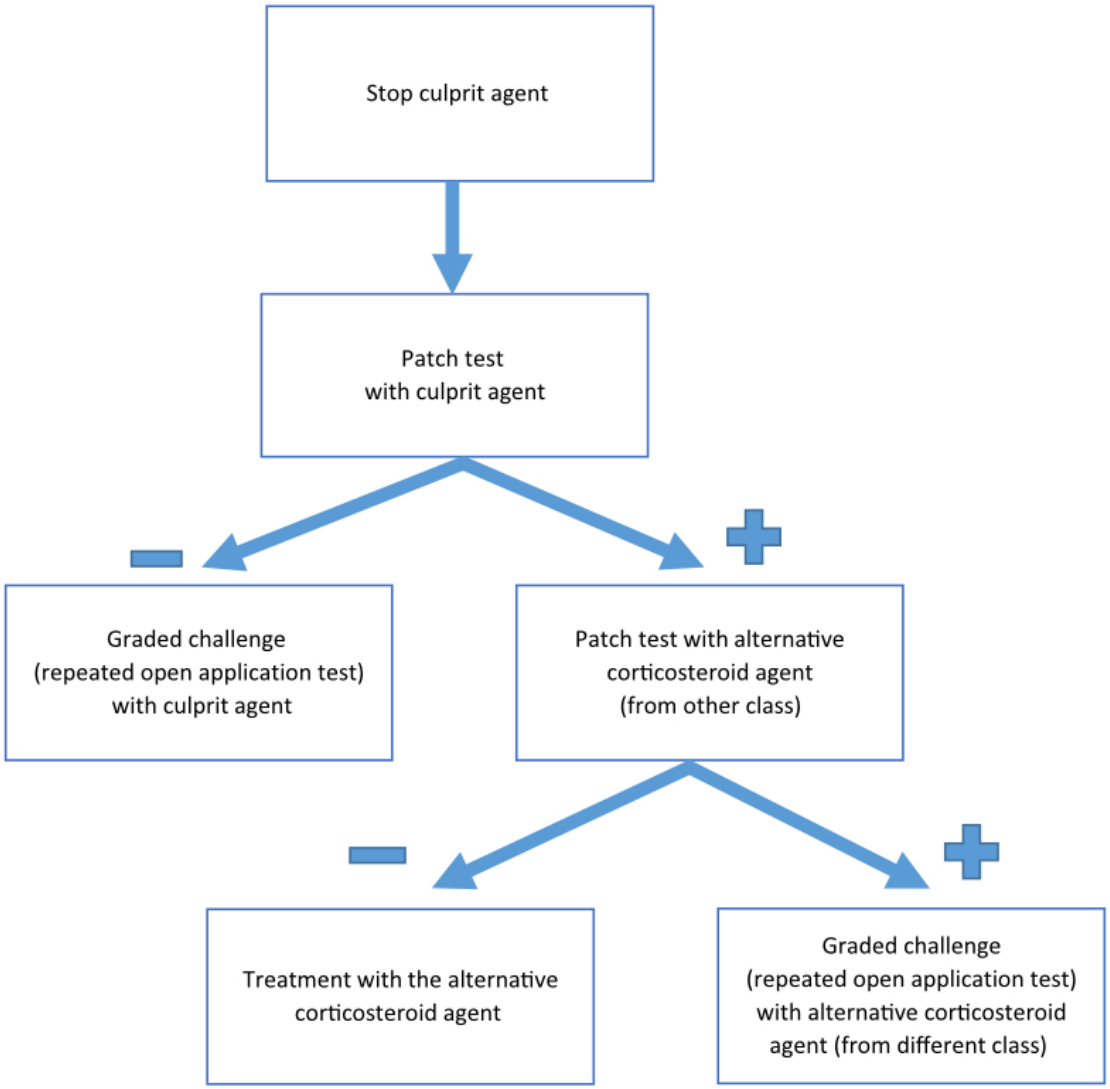
Baeck M. Immediate and delayed allergic hypersensitivity to corticosteroids: practical guidelines. Contact Dermatitis. 2012;66(1):38-45.
Soria A. Patch, prick or intradermal tests to detect delayed hypersensitivity to corticosteroids?. Contact Dermatitis. 2011;64(6):313-324.
Svendsen SV. The benefit of late patch test readings in corticosteroid allergy. Contact Dermatitis. 2022;87(5):466-468.

Diagnosi reazioni ritardate

- **Intradermoreazioni con lettura ritardata:**
  - **non raccomandate di routine** per **rischio di atrofia** (soprattutto con i CS in sospensione, le molecole non sono completamente dissolte nel solvente)
  - **Utili in caso di forte sospetto clinico e patch test negativi** per aumentare la sensibilità dei test cutanei
  - **Usare soluzioni** di CS diluite al 30%, 10% e 1% in soluzione fisiologica 0.9%

Baeck M. Immediate and delayed allergic hypersensitivity to corticosteroids: practical guidelines. Contact Dermatitis. 2012;66(1):38-45.
Soria A. Patch, prick or intradermal tests to detect delayed hypersensitivity to corticosteroids?. Contact Dermatitis. 2011;64(6):313-324.

Diagnosi reazioni ritardate



Test di applicazione ripetuta

- applicazione regolare e riproducibile di un farmaco per verificare che sia responsabile della dermatite
- applicare 2 vv die per 10 gg sul braccio esternamente, fossa antecubitale o zona scapolare in un'area circa 5x5 cm
- la risposta positiva (eczema) si sviluppa dopo 2-4 gg

Mahlab-Guri K. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids - prevalence, diagnosis and treatment. Swiss Med Wkly. 2023;153:40025.
García-Abujeta JL. Use of Epicutaneous Tests in the Study of Drug Allergy. *Current Treatment Options in Allergy.* 2023;10:283-300.

Cross-reattività nelle reazioni ritardate

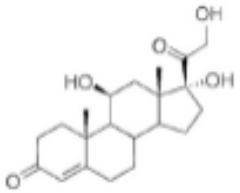
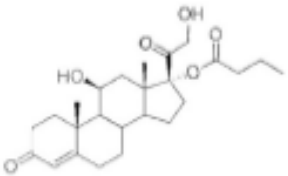
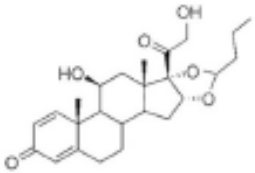
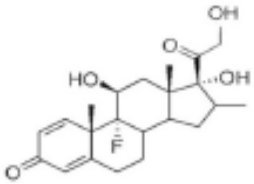
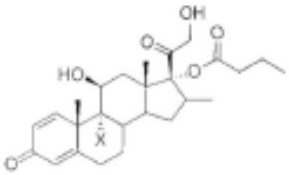
- **Spesso** i pazienti risultano **positivi a più CS** (TCR riconosce due molecole strutturalmente simili)
- **Classificazione ABCD** di Coopman del 1989: 4 gruppi (caratteristiche strutturali), validata poi da studi su patch test, modificata da Matura nel 2000 → D1 (esteri stabili) e D2 (esteri labili)
- **Più coinvolti gruppi A, B e sottogruppo D2**.
- Elevata **crossereattività** nel **sottogruppo D2** che crossreagisce anche con **gruppo A** e **budesonide** (gruppo B)
- Gruppo C e sottogruppo D1 raramente causa di reazioni, bassa crossreattività con altri gruppi
- **Tixocortol** è usato come **marker del gruppo A** (elevata crossreattività con idrocortisone), **budesonide** è usato come **marker del gruppo B** ma anche in parte del **sottogruppo D2**.

Classification	A	B	C	D	
				D1	D2
Characteristics	No substitution on the D ring except a short chain ester or thioester on C21	Acetonides	Methylation on C16	Methylation on C16	No methylation on C16
				Halogen substitution	No halogen substitution
					Side chain ester on C17
					Possibly side chain ester on C21
Examples	Hydrocortisone	Triamcinolone acetonide	Betamethasone	Clobetasone-17-butyrate	HC-17-propionate
	Prednisolone		Dexamethasone		HC-17-butyrate
	Methylprednisolone	Fluocinolone acetonide	Desoximetasone	Clobetasol-17-propionate	Methylprednisolone aceponate
	And their ester acetates, sodium phosphates, and succinated	Halcinonide	Fluocortolone	Beclomethasone dipropionate	Prednicarbate
	Cortisone acetate	Desonide		Betamethasone valerate	Difluprednate
	Prednisone	Fluocinonide		Betamethasone dipropionate	
	Tixocortol pivalate[a]	Budesonide[a]			

Vatti RR. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;47(1):26-37.

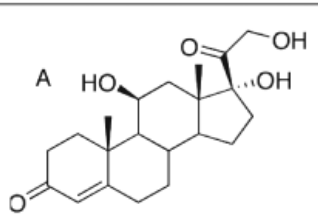
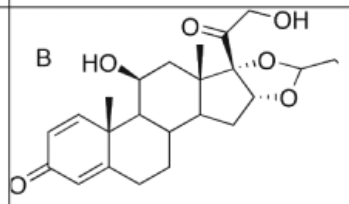
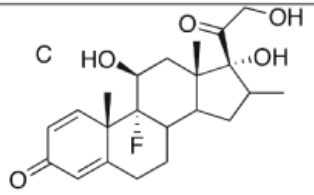
Classificazione semplificata Baeck-2011

- basata su:
- **risultati dei patch** test in soggetti precedentemente sensibilizzati
- **struttura** molecolare dei corticosteroidi
- **Il gruppo 1 sensibilizza più facilmente** perché non ha un gruppo metile sul C16 e non è alogeno → lega facilmente le proteine → aptenizzazione

Coopman/ Matura groups [6]	Baeck groups [8]	Common type	Chemical structure	Characteristics	Cross reaction	Screening
A	**Group 1** (including S-budesonide)	Hydrocortisone		-No substitution on corticosteroid D ring -C_{17} and/or C_{21} short-chain (acetate) esters and the C_{21} thioester	• Group D2	Group 1: tixocortol-21-pivalate 1% pet and budesonide 0.1% pet
D2		Hydrocortisone-17-butyrate		Long-chain ester at C_{17} and/or C_{21} without C_{16}-methyl substitution and halogenation on the B ring	• Group A • Budesonide (S isomer)	
B	**Group 2**	Triamcinolone Acetonide		C_{16}/C_{17} cis ketal or diol	• Group D2 • Budesonide (R/S isomers)	Group 2: triamcinolone acetonide 1% pet and budesonide 0.1% pet and
C	**Group 3**	Betamethasone		C_{16}-methyl substitution	• Rare cross reaction	Group 3: since cross reactions are rare in this group, each suspected molecule must be tested individually
D1		Clobetasol-17-propionate		Long-chain ester at C_{17} and/or C_{21} with C_{16}-methyl substitution and halogenation on the B ring	• Rare cross reaction	

Adler BL. Allergic contact dermatitis to corticosteroids. *Curr Treat Options Allergy.* 2021;10:140-147.

Classificazione semplificata Baeck-2011

GROUP	1	2	3
Characteristics	No C_{16}-methyl substitution No halogenation (in most cases)	C_{16}/C_{17} cis ketal diol structure Halogenation (in most cases except*)	C_{16}-methyl substitution Halogenation (except*)
Indicative structure			
Typical members	Budesonide Cloprednol Cortisone acetate Dichlorisone acetate Difluprednate Fludrocortisone acetate Fluorometholone Fluprednisolone acetate Hydrocortisone Hydrocortisone aceponate Hydrocortisone acetate Hydrocortisone-17-butyrate Hydrocortisone-21-butyrate Hydrocortisone hemisuccinate Isofluprednone acetate Mazipredone Medrysone Methylprednisolone aceponate Methylprednisolone acetate Methylprednisolone hemisuccinate Prednicarbate Prednisolone Prednisolone caproate Prednisolone pivalate Prednisolone sodium metasulphobenzoate Prednisolone succinate Prednisone Tixocortol pivalate Triamcinolone	Amcinonide Budesonide (R-isomer)^ Desonide* Fluchloronide Flumoxonide Flunisolide Fluocinolone acetonide Fluocinonide Halcinonide* Triamcinolone acetonide Triamcinolone benetonide Triamcinolone diacetate Triamcinolone hexacetonide ^ may exceptionally only cross react with the acetonides	Alclomethasone dipropionate Beclomethasone dipropionate Betamethasone Betamethasone 17-valerate Betamethasone dipropionate Betamethasone sodium phosphate Clobetasol propionate Clobetasone butyrate Cortivazol* Desoxymethasone Dexamethasone Dexamethasone acetate Dexamethasone sodium phosphate Diflucortolone valerate Diflorasone diacetate Flumethasone pivalate Fluocortin butyl Fluocortolone Fluocortolone caprylate Fluocortolone pivalate Fluprednidene acetate Halomethasone Meprednisone* Fluticasone propionate Mometasone furoate

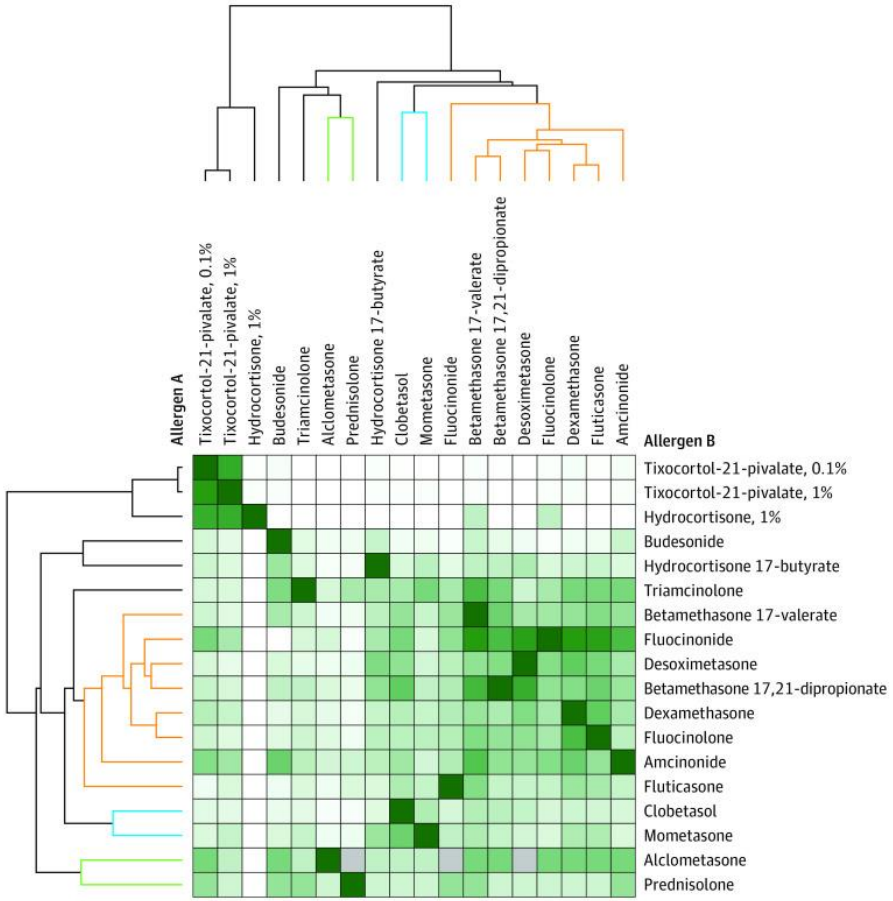
- **Profilo 1**: pazienti con **positività per molecole del solo gruppo 1** (carica)→ **trovare alternativa nel gruppo 2 o gruppo 3**
- **Profilo 2**: pazienti con **positività potenzilmente per tutti i CS** (gruppo 1, gruppo 2 e/o gruppo 3) → trovare alternativa con **valutazione sistematica e individualizzata**, per i prodotti topici consigliare inibitori topici della calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus)

Baeck M. Immediate and delayed allergic hypersensitivity to corticosteroids: practical guidelines. *Contact Dermatitis*. 2012;66(1):38-45.

Limiti delle classificazioni

Nonostante gli sforzi classificativi, permangono limiti nel valore predittivo della cross-reattività di entrambi i metodi di classificazione. Anche tenendo conto delle limitazioni note, le raccomandazioni continuano a basarsi su tali classificazioni per lo screening con patch test e la gestione dei pazienti.

2022 - Studio retrospettivo alla Mayo Clinic confrontando i pattern di co-positività dei patch test eseguiti in un arco di 10 anni → il raggruppamento gerarchico non supporta **le classificazioni precedenti che potrebbero non essere accurate nel fare previsioni**

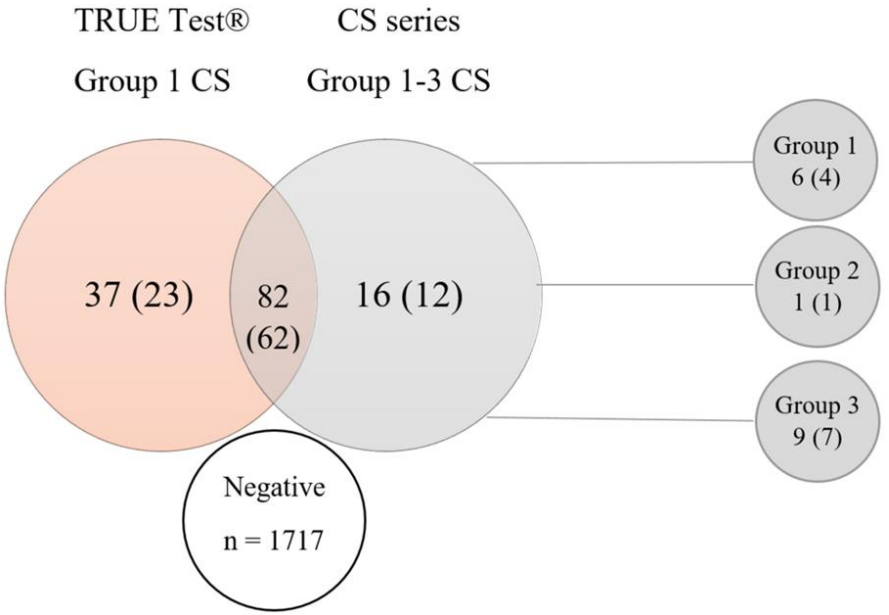


Allergen	Prior classification models	
	Coopman-Matura	Baeck et al
Amcinonide	B	2
Betamethasone 17,21-dipropionate	D1	3
Betamethasone 17-valerate	D1	3
Desoximetasone	C	3
Dexamethasone	C	3
Fluocinolone	B	2
Fluocinonide	B	2
Fluticasone	D1	3
Clobetasol	D1	3
Mometasone	D1	3
Alclometasone	D1	3
Prednisolone	A	1
Budesonide	B	1
Hydrocortisone, 1%	A	1
Hydrocortisone 17-butyrate	D2	1
Tixocortol 21-pivalate, 0.1%	A	1
Tixocortol 21-pivalate, 1%	A	1
Triamcinolone	B	2
Prednicarbate	D2	1

Chen JY. Reevaluating Corticosteroid Classification Models in Patient Patch Testing. *JAMA Dermatol*. 2022;158(11):1279-1286.

La serie base europea è sufficiente?

- **2023** – Studio danese retrospettivo su patch test con cortisonici:
  - **serie standard europea integrata con idrocortisone-17-butirrato**
  - **serie CS integrativa**
- valutare l'efficacia e i pattern di co-sensibilizzazione.
- I **marker budesonide e tixocortol-21-pivalato**, inclusi nella serie base europea dei patch test, hanno identificato l'80,7% dei pazienti sensibilizzati a un corticosteroide. Se integrati **con l'idrocortisone-17-butirrato** la percentuale sale all'**88%.**
- Il restante **12%, identificato tramite serie CS integrative**, era costituito da sensibilizzati a CS gruppo 3 (56%), gruppo 1 (38%), gruppo 2 (6%).



Budesonide, idrocortisone-17-butirrato e tixocortol-21-pivalato in combinazione rappresentano **marker sensibili** per i corticosteroidi.

In caso di sospetto clinico è fortemente raccomandato eseguire patch test con corticosteroidi integrativi.

Svendsen SV. Contact allergy to corticosteroids: Is the European baseline series sufficient?. *Contact Dermatitis*.

REAZIONI IMMEDIATE

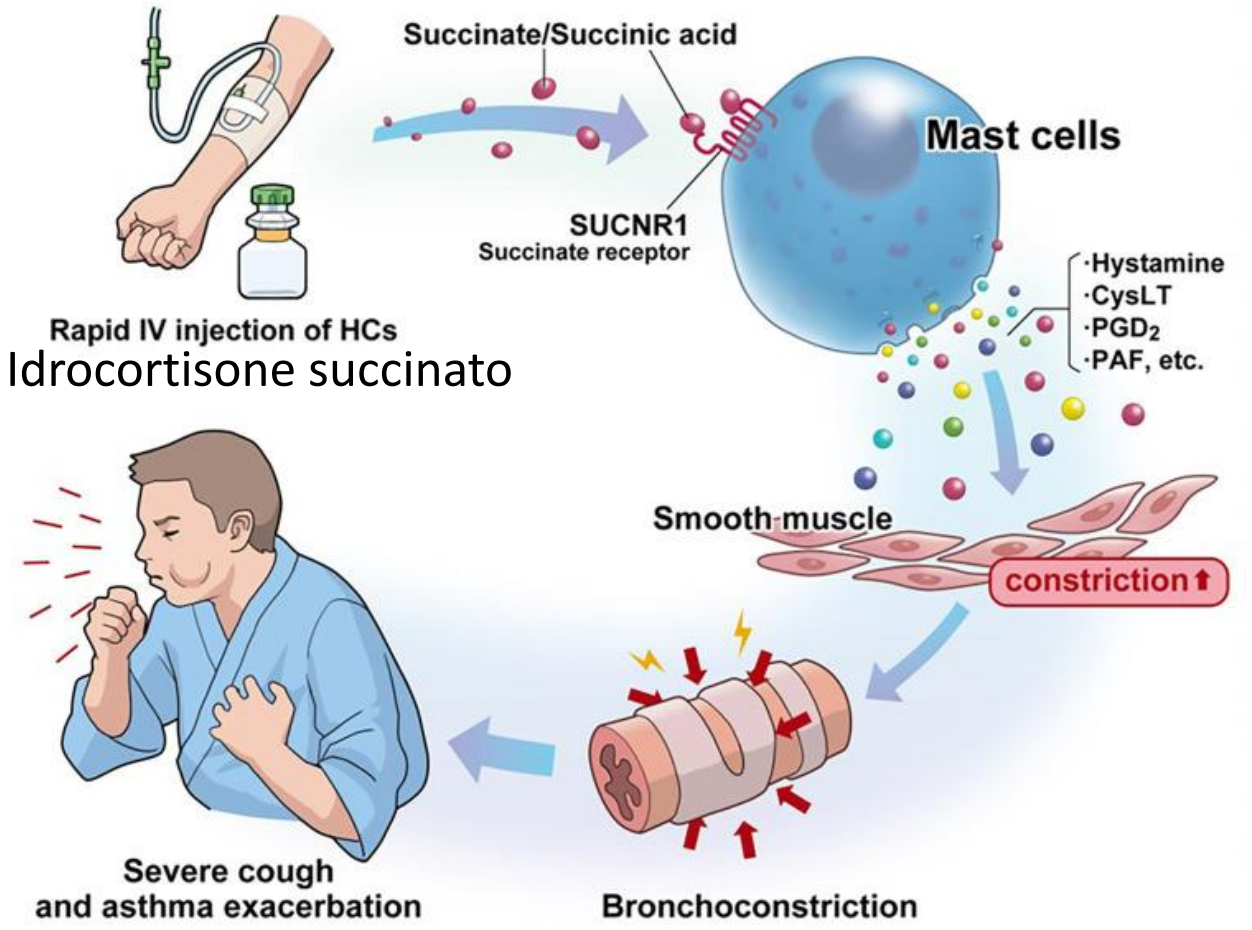
Meccanismi reazioni immediate

Più meccanismi possono essere implicati nelle reazioni immediate:

- **IgE-mediati**
  - IgE specifiche dimostrate in un caso contro metilprednisolone-21-sodio-succinato
  - Le IgE potrebbero riconoscere un coniugato aptene-proteina carrier
  - sensibilizzazione transcutanea-transmucosale-sistemica
  - Fattori di rischio: trattamenti **prolungati** e/o **dosi elevate**
  - **Anafilassi** descritte con CS somministrati **EV, OS, IM, inalatori**
- **Attivazione diretta di mastociti/complemento** (meccanismi non dimostrati)
- **Non immuno-mediati**
  - **collasso cardiovascolare** (calo pressorio e delle resistenze periferiche) reazione avversa che si sviluppa quando l'infusione è rapida, probabilmente per un blocco α adrenergico e/o effetto inotropo negativo, studiato in modelli animali
  - **Flushing** (frequenza 0.1-11% delle somministrazioni, anche ritardato), si risolve spontaneamente entro 2 giorni, in una casistica di 100 pz trattati con triamcinolone incidenza del 40% con tempo medio insorgenza 19 h, autorisoluzione in 48 h, ricorrente nella maggioranza dei pz dopo rechallenge
  - **Sindrome di Tachon** (agitazione, nausea, lombalgia, flushing, diaforesi entro 5 minuti dalla somministrazione, si risolve spontaneamente)
  - **Parestesie** zona genitale/generalizzate correlate alla velocità di infusione di idrocortisone-sodio-fosfato, si risolve entro qualche minuto

Butani L. Corticosteroid-induced hypersensitivity reactions. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89(5):439-502.
Rutkowski K. Immediate hypersensitivity reactions to steroids and steroid containing medications. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020;20(4):362-366.
Baker A. Skin testing for immediate hypersensitivity to corticosteroids: a case series and literature review. Clin Exp Allergy. 2015;45(3):669-676.

IPERSENSIBILITÀ A CS SUCCINATI EV NELLA NERD



STUDIO GIAPPONESE

11 pz NERD

7 controlli ATA

Test di provocazione EV con diversi CS succinati, un CS fosfato, cloramfenicolo-succinato:

- ATA tutti negativi
- NERD positivi:
  - **82%** idrocortisone succinato
  - 9% idrocortisone fosfato
  - **50**% metilprednisolone succinato
  - 33% prednisolone succinato
  - **86%** cloramfenicolo succinato

Il dato suggerisce che la causa non è la struttura dello steroide ma l'estere succinato

Taniguchi M. Hypersensitivity to intravenous succinate corticosteroids in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease. Front Allergy. 2023;4:1145809.

RUOLO DEGLI ECCIPIENTI

2018 – studio UK su 64 pazienti con sospetta allergia a CS, indagati con test cutanei e DPT → allergia confermata in 9 (14%) di cui 5 (56%) con allergia a eccipienti (2 CMC e 3 PEG)

Nelle reazioni immediate è fondamentale escludere anche la sensibilizzazione agli eccipienti:

- **CMC – carbossimetilcellulosa – carmellosa - E466** è un polimero derivato dalla cellulosa (PM 70.000–90.000) utilizzato nell'industria farmaceutica e alimentare. Non viene assorbito dopo ingestione orale → primo caso di anafilassi con infiltrazione articolare di **triamcinolone contenente CMC** nel 1973
- **PEG – polietilenglicole - macrogol** sono polimeri idrofili ampiamente utilizzati in prodotti industriali, cosmetici, farmaceutici e alimentari con peso molecolare medio arrotondato (g/mol) da poche centinaia fino a oltre 20.000. L'assorbimento gastrointestinale è scarso al di sopra di un peso molecolare di 1000 g/mol. È quindi probabile che la dose necessaria per scatenare una reazione allergica sia più bassa quando somministrata per via parenterale, poiché la biodisponibilità aumenta. Nelle preparazioni farmaceutiche depot, inclusi i corticosteroidi, i PEG vengono utilizzati per prolungare l'assorbimento → primo caso di anafilassi da PEG 3350/4000 presente nel **metilprednisolone depot** descritto nel 2005
- **Polisorbato 80** è un altro polimero che può essere presente come eccipiente nelle formulazioni di triamcinolone e in quelle di metilprednisolone. Condivide una certa omologia con i PEG → descritti casi isolati di allergia e di reattività crociata in pazienti allergici ai PEG

Rutkowski K. Immediate hypersensitivity reactions to steroids and steroid containing medications. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020;20(4):362-366.
Li PH. Steroid Allergy: Clinical Features and the Importance of Excipient Testing in a Diagnostic Algorithm. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1655-1661.

REAZIONI IMMEDIATE

REVIEW 2004-2014

120 REAZIONI (106 pazienti)

- **ANAFILASSI 61%**
- **ORTICARIA E/O ANGIOEDEMA 27%**
- BRONCOSPASMO/DISPNEA 5%
- RASH NON SPECIFICATO 6%
- FLUSHING 1%

VIA DI SOMMINISTRAZIONE:

- **ENDOVENOSA 44%**
- **ORALE 26%**
- INTRA-ARTICOLARE 12%
- INTRAMUSCOLO 5%
- …

CORTICOSTEROIDI:

- **METILPREDNISOLONE 41%**
- **PREDNISOLONE 20%**
- TRIAMCINOLONE 14%
- IDROCORTISONE 10%
- BETAMETASONE 5%
- DESAMETASONE 4%
- PREDNISONE 4%
- ALTRO 2%

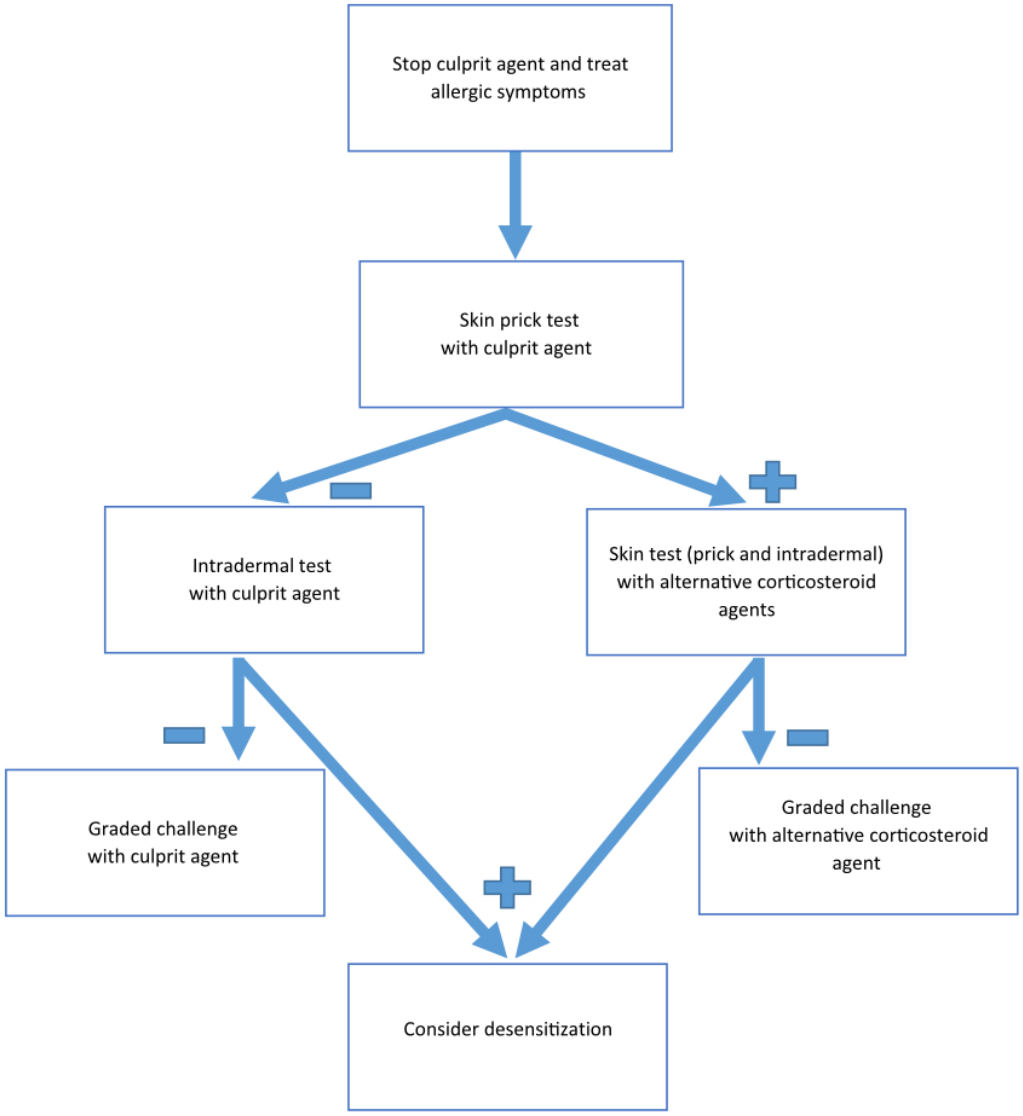
ECCIPIENTI (CMC, PEG, lattosio) **O ESTERI SUCCINATO** → responsabili del **28% di tutte le reazioni**

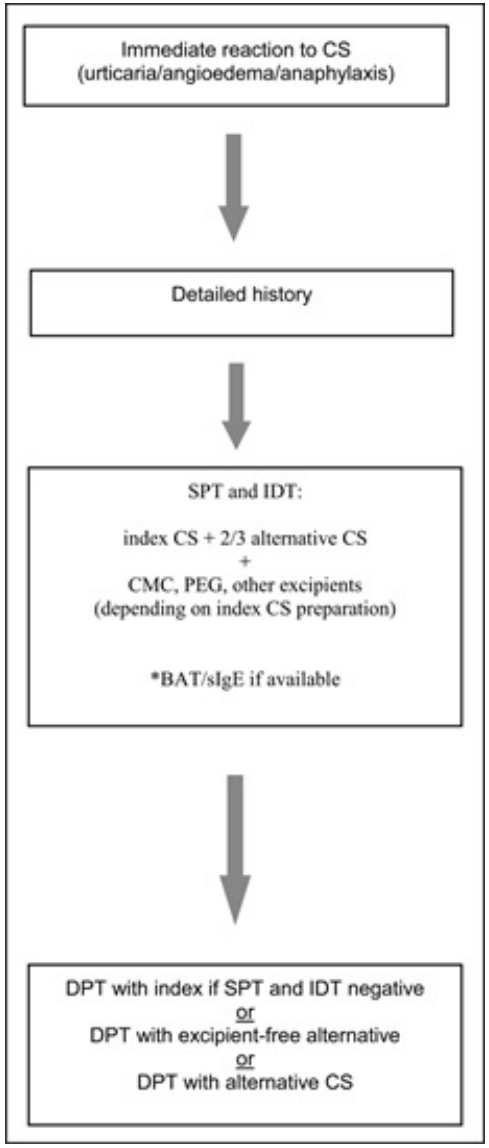
REVIEW 1966-1997

44 REAZIONI, PREVALENTEMENTE COINVOLTI **IDROCORTISONE E METILPREDNISOLONE**, MA REAZIONI SONO STATE DESCRITTE ANCHE CON DESAMETASONE, PREDNISONE, PREDNISOLONE E TRIAMCINOLONE

Patel A. Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(3):178-182.e3.
Kamm GL. Allergic-type reactions to corticosteroids. *Ann Pharmacother*. 1999;33(4):451-460.

Algoritmo diagnostico





Mahlab-Guri K. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids - prevalence, diagnosis and treatment. Swiss Med Wkly. 2023;153:40025.
Rutkowski K. Immediate hypersensitivity reactions to steroids and steroid containing medications. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020;20(4):362-366.

Test cutanei

- **Sensibilità e specificità non note** per la scarsità di dati.
- Il tasso di **falsi positivi** sembra **basso.**
- Baker et al. – 2014 propongono un **pannello standard** (prednisolone, triamcinolone, metilprednisolone, idrocortisone, desametasone) usato nella loro pratica clinica che ha identificato in **23 pz con sospetta allergia a CS**:
  - **8 positività** - **confermati 7 casi di Ax su 8** (solo un altro caso di Ax aveva ST neg ma ha rifiutato challenge) e 1 di AE su 4 pz con orticaria/AE
  - **1 falso negativo** (ST neg, challenge positivo con prednisolone-orticaria ma anamnesi di orticaria cronica)
  - **1 falso positivo** (index reaction Ax con metilprednisolone depot, ST pos per prednisolone, challenge negativo con prednisolone orale
  - **1 caso crossreattività**: reazione indice Ax con **prednisolone** per os, orticaria con **idrocortisone** topico, ST positivi per prednisolone e idrocortisone, challenge negativo con desametasone.

Baker A. Skin testing for immediate hypersensitivity to corticosteroids: a case series and literature review. Clin Exp Allergy. 2015;45(3):669-676.

Test cutanei

Table 1. Corticosteroid skin testing protocol

	SPT (10%)	Intradermal 1 : 1000	Intradermal 1 : 100	Intradermal 1 : 10
Prednisolone (Redipred)	0.67 mg/mL	0.067 mg/mL	0.067 mg/mL	0.67 mg/mL
Triamcinolone (Kenacort)	4 mg/mL	0.04 mg/mL	0.4 mg/mL	4 mg/mL
Methylprednisone (Depo-medrol)	4 mg/mL	0.04 mg/mL	0.4 mg/mL	4 mg/mL
Hydrocortisone (Solu-Cortef)	5 mg/mL	0.05 mg/mL	0.5 mg/mL	5 mg/mL
Dexamethasone	0.4 mg/mL	0.004 mg/mL	0.04 mg/mL	0.4 mg/mL
Negative control	Saline (0.9%)	Saline (0.9%)		
Positive control	Histamine			

- I **test cutanei (sia SPT che IDT) sono utili** nella diagnostica per allergia a CS **soprattutto quando c'è una chiara storia di sospetta reazione da ipersensibilità immediata** (es. anafilassi ma anche orticaria/angioedema)
- Per i test cutanei è importante eseguire un **pannello di CS** in quanto ci sono **evidenze di cross-reattività**
- La frequenza di falsi positivi e negativi non è nota → **challenge rimane gold standard per dimostrare una alternativa sicura**

Baker A. Skin testing for immediate hypersensitivity to corticosteroids: a case series and literature review. Clin Exp Allergy. 2015;45(3):669-676.

Test cutanei

- L'**assenza di concentrazioni validate non irritanti** limita la diagnosi delle reazioni di ipersensibilità immediata ai corticosteroidi sistemici.
- **2024** – studio portoghese con l'obiettivo di **stabilire le massime concentrazioni non irritanti per i test cutanei** con corticosteroidi sistemici e i loro principali eccipienti

	Non-irritant skin test concentration	
Drug/excipient	Skin prick test	Intradermal test
Betamethasone*	0.5 mg/mL	—
Deflazacort†	22.75 mg/mL	—
Dexamethasone (sodium phosphate)‡	4 mg/ml	4 mg/mL
Hydrocortisone (sodium succinate)§	50 mg/mL	50 mg/mL
Methylprednisolone (sodium succinate)‖	62.5 mg/mL	6.25 mg/mL
Prednisolone¶,#	125 mg/mL	—
Carboxymethycellulose (Celluvisc)**	10 mg/mL	—
Polyethylene glycol (Movicol)††	105 mg/mL	—

- **25 adulti sani:**
  - dapprima ST su un singolo soggetto → SPT poi IDT a concentrazioni crescenti fino alla massima concentrazione non irritante (NIC)
  - Precedenti NIC ripetute su altri soggetti fino a trovare la massima NIC con test negativo
  - **Solo un controllo ha presentato atrofia cutanea transitoria** settimane dopo il test (CS non attribuibile), nessun altro effetto collaterale negli altri controlli nei 2 anni seguenti

IDT con alcuni CS **indiluiti** potrebbe **aumentare la sensibilità** dei test

Vasconcelos M. Standardization of skin tests with systemic corticosteroids for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(10):2855-2856.

Drug provocation testing - DPT

- I test di provocazione con corticosteroidi (CS) devono essere eseguiti **almeno 1 settimana dopo i test cutanei**, poiché i patch test e gli IDT possono mostrare una **positività ritardata.**
- In caso di reazioni immediate a preparazioni depot di corticosteroidi, devono essere escluse reazioni agli eccipienti, più comunemente polietilenglicole o carbossimetilcellulosa.
- La via di somministrazione dipende dalle necessità del paziente
- Il DPT con CS iniettabili viene solitamente eseguito per via intramuscolare o endovenosa.
- È suggerita una **somministrazione graduale** fino a raggiungere la dose completa o fino a **1 mg/kg/die prednisone equivalenti.**

Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. Allergy. 2024;79(3):565-579.

Desensibilizzazione

- In caso di **mancanza di un CS alternativo sicuro,** può essere presa in considerazione la desensibilizzazione con il CS responsabile.

- Case reports:
  - Lee-Wong M. A case of hydrocortisone desensitization in a patient with radiocontrast-induced anaphylactoid reaction and corticosteroid allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(3):265-268.
  - Angel-Pereira D. Successful rapid desensitization to methylprednisolone sodium hemisuccinate: a case report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):346-348.

GRAZIE