

Alergiczny wyprysk kontaktowy u chorych na przewlekłe owrzodzenia podudzi

Allergic contact dermatitis in patients with chronic leg ulcers

MARIA ŻMUDZIŃSKA, MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ

Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny; Ośrodek Diagnostyki Chorób Alergicznych, Akademia Medyczna w Poznaniu, kierownik Ośrodka dr hab. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Abstract

Contact allergy co-existing with leg ulcers creates difficult clinical problem from both diagnostic and therapeutic standpoint. It affects up to 60–70% patients with leg ulcers and hypersensitivity to glucocorticosteroids is found in 2.6–5% of cases. Recently the increased number of positive patch tests results, including corticosteroids has been observed. Tixocortol pivalate and budesonid are recognized as screening markers and combination of both of them enables to identify more than 90% of glucocorticosteroid contact allergy. It is considered that the degree of chronic venous insufficiency may influence not only the clinical picture of leg ulcers but also the co-existing contact dermatitis, which also becomes the complicating factor of ulcer healing process.

Key words: allergic contact dermatitis, leg ulcers, antibiotics, glucocorticosteroids, chronic venous insufficiency.

Streszczenie

Alergia kontaktowa współistniejąca z owrzodzeniami podudzi stanowi trudny, zarówno z diagnostycznego, jak i leczniczego punktu widzenia, problem kliniczny. Dotyczy ona aż 60–70% chorych z owrzodzeniami podudzi, a nadwrażliwość na kortykosteroidy stwierdzana jest w 2,6–5% przypadków. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby uzyskiwanych pozytywnych wyników testów naskórkowych, w tym również w stosunku do kortykosteroidów. Piwalan tixokortolu i budesonid uznane są za związki wskaźnikowe, które stosowane razem pozwalają na zidentyfikowanie >90% przypadków nadwrażliwości na kortykosteroidy. Uważa się, że stopień przewlekłej niewydolności żylniej może mieć wpływ nie tylko na owrzodzenia podudzi, ale także na współistniejący wyprysk kontaktowy, który jednocześnie staje się czynnikiem komplikującym proces gojenia owrzodzeń.

Słowa kluczowe: alergiczny wyprysk kontaktowy, owrzodzenia podudzi, antybiotyki, glikokortykosteroidy, przewlekła niewydolność żylna.

(PDiA 2003; XX, 1: 37–40)

Wstęp

Owrzodzenia podudzi dotyczą wg różnych szacunków ok. 1–2% populacji europejskiej. Średnia zachorowalność wynosi od 1 do 4% na 1 tys. osób i rośnie z wiekiem. Średni wiek zachorowania przypada na 75. rok życia. W grupie osób powyżej 60. roku życia stwierdza się większą zachorowalność kobiet, stosunek mężczyzn do kobiet wynosi odpowiednio 1:1,6 do 1:1,8, a powyżej 70. roku życia jest jeszcze wyższy [1–3]. Przyjmuje się, że ok. 70–80% wszystkich owrzodzeń podudzi

jest pochodzenia żylnego, 10–15% pochodzenia tętniczego, a resztę stanowią owrzodzenia powstałe w wyniku innych czynników, wśród których główną rolę odgrywa cukrzyca [1–6].

Do czynników predysponujących do rozwoju przewlekłych owrzodzeń podudzi zalicza się: wiek, płeć, stosowanie wysokich dawek estrogenów oraz wywiad rodzinny w kierunku przewlekłej niewydolności żylniej, zakrzepicy żył głębokich czy urazów lub ich wystąpienie w przeszłości u pacjenta [1, 2].

Adres do korespondencji: lek. med. Maria Żmudzińska, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: m.zmudzinska@wp.pl

W etiopatogenezie żylnych owrzodzeń podudzi najistotniejszym czynnikiem jest nadciśnienie żyłne, które może powstać w wyniku działania różnych mechanizmów. Zarówno uszkodzenia układu żył głębokich, jak i żył powierzchownych mogą w konsekwencji doprowadzić do rozwoju owrzodzeń podudzi będących objawem zaawansowanej przewlekłej niewydolności żylniej. Wielu autorów zwraca uwagę na fakt, że u prawie połowy chorych cierpiących z powodu przewlekłych żylnych owrzodzeń stwierdza się jedynie nieprawidłowości w obrębie układu powierzchniowego [1, 4].

Od wielu lat znanym zagadnieniem jest wyprysk kontaktowy współistniejący z owrzodzeniami podudzi. Pierwszego, dokładnego i wyczerpującego przeglądu wyników testów naskórkowych u pacjentów z owrzodzeniami podudzi dokonał w 1973 r. Malten i wsp. uzyskując w badanej grupie 76% pozytywnych wyników [7]. Następnie badania w zakresie alergii kontaktowej we wspomnianej populacji chorych prowadziła m.in. Fräki J.E., Kozłozik M., Wilson C.L., Paramsothy Y., Gallenkemper G., Truchet F., Wilkinson M. i inni [7–9].

Alergia kontaktowa u pacjentów z owrzodzeniami podudzi

Generalnie problem ten dotyczy 60–70% chorych z owrzodzeniami podudzi, a najczęstszymi związkami wywołującymi alergiczny wyprysk kontaktowy są: balsam peruwiański, mieszanina zapachowa, neomycyna, gentamycyna, glikokortykosteroidy (gks) i lanolina [7–15].

Wilson i wsp. uzyskali w badanej grupie 81 pacjentów dodatni wynik testów naskórkowych u 67%. Głównym alergenem była lanolina 29,6%, a następnie antybiotyki stosowane zewnętrznie 27,7% (neomycyna u 16 i gentamycyna u 6 pacjentów) [7].

Reichert i wsp. poddali badaniu 359 pacjentów uzyskując następujące wyniki: ogółem 82,5% pozytywnych wyników, 37,3% dodatnich wyników z balsamem peruwiańskim, 25,1% z mieszaniną zapachową, 19,5% z lanoliną oraz 14,5% z neomycyną. W przypadku kortykosteroidów uzyskali wynik dodatni u 5,1% z piwalanem tixokortolu i 5,0% z budezonidem [10].

Le Coz i wsp. otrzymali w badanej grupie 50 chorych 76% dodatnich wyników. Głównymi alergenami były: balsam peruwiański 40%, mieszanina zapachowa 28%, lanolina 14%, a także budezonid i piwalan tixokortolu 4% oraz neomycyna 2% [15].

Truchet w swojej pracy przedstawił analizę wyników naskórkowych testów płatkowych u pacjentów z owrzodzeniami podudzi na podstawie danych literaturowych pomiędzy 1979 a 1998 rokiem. Zauważalna jest wyraźna tendencja wzrostowa w liczbie pozytywnych wyników z 55% w 1988 do 78% w 1998 r. Procentowy udział różnych alergenów także się zmienia, choć dominującą rolę nadal odgrywają balsam peruwiański, mieszanina zapachowa, neomycyna, lanolina [9].

Autorzy podkreślają także wzrost wykrywanej nadwrażliwości w stosunku do gks wynoszącej w 1994 r. 2,6%, w porównaniu do 5% w 1999 r. [9, 10].

Różnice występujące w częstości uzyskiwanych pozytywnych wyników w odniesieniu do poszczególnych alergenów mogą wynikać m.in. ze zmian w sposobach leczenia owrzodzeń podudzi preparatami zewnętrznymi oraz z ciągle zmieniającymi się ich składów [8, 14].

Podkreśla się również fakt, że liczba pozytywnych reakcji wzrasta z czasem trwania choroby oraz z liczbą jej nawrotów [11, 12].

Nadwrażliwość na glikokortykosteroidy

Problem nadwrażliwości w stosunku do kortykosteroidów w przedstawianej grupie pacjentów stanowi osobne zagadnienie. Alergia kontaktowa na kortykosteroidy na przestrzeni ostatnich lat jest coraz częściej rozpoznawana i stanowi zarówno kliniczny, jak i terapeutyczny problem. Przyjmuje się, że częstość nadwrażliwości na kortykosteroidy wśród pacjentów z wypryskiem kontaktowym waha się od 2,9 do 5,8% [17–20]. Do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości na kortykosteroidy należą pacjenci z wypryskiem zastoinowym i owrzodzeniami podudzi. Zachorowalność w tej grupie może być nawet 2-krotnie wyższa w porównaniu do innych grup (np. wyprysk kontaktowy dłoni) [20, 21].

Wilkinson i wsp. w grupie 38 pacjentów z owrzodzeniami podudzi przeprowadzili testy naskórkowe z piwalanem tixokortolu uzyskując dodatnie wyniki aż w 13,3% przypadków [16].

Badania kliniczne i molekularne pozwoliły na wyodrębnienie czterech grup kortykosteroidów zależnie od ich zdolności do wywoływania alergii:

- grupa A: typ hydrokortyzonu,
- grupa B: typ octanu triamcinolonu,
- grupa C: typ betametazonu,
- grupa D: typ 17 maślanu hydrokortyzonu.

Za związek reprezentatywny dla grupy A uważa się piwalan tixokortolu, dla grupy B i D budezonid, natomiast dla grupy C takiego charakterystycznego związku nie znaleziono [17, 22–24].

W ostatnich latach w literaturze toczy się szeroka dyskusja dotycząca testów naskórkowych w diagnostyce nadwrażliwości na kortykosteroidy stosowane zewnętrznie. Podnosi się problemy uwzględniające związki wskaźnikowe, ich stężenia, nośniki, stabilność chemiczną oraz właściwy czas odczytu wyników [7–34]. We wcześniejszych odniesieniach uważano, że wysokie stężenia kortykosteroidów, chociaż poprawiają penetrację alergenów, mogą jednocześnie hamować odpowiedź ze względu na swoje przeciwzapalne właściwości, a mniejsze stężenia mogą spowodować wystąpienie szybszego początku reakcji alergicznej [23, 25, 26].

Wilkinson przytacza wyniki porównawczych badań testów naskórkowych i śródskórnych. Podkreśla, że podczas gdy testy naskórkowe umożliwiały wykrycie wszystkich pacjentów z alergią kontaktową na steroidy, to przy użyciu testów śródskórnych możliwe było znalezienie dodatkowej nadwrażliwości, ale w grupie pacjentów z już dodatnimi wynikami testów naskórkowych. Zauważył on także, że nadwrażliwość na kor-

tykosteroidy może dotyczyć także śluzówek nosa przy stosowaniu preparatów zawierających budezonid i piwalan tixokortolu oraz spojówek w przypadku preparatów walerianu 17 betametazonu [23].

Zauważono, że stosując naskórkowe testy z kortykosteroidami bardzo często obserwuje się przy pierwszych odczytach niespecyficzne reakcje w postaci rumienia czy blednięcia, a także tzw. *efekt obrzeża*. Bjornason zwraca uwagę, że rumień, obrzęk na obrzeżu testu z budezonidem występował w tych przypadkach, w których późniejsze odczyty były dodatnie [27, 28]. Obecność reakcji na obrzeżu powinna być wskazaniem do ostatniego odczytu w 7D, gdyż sama wcześniejsza obecność tego efektu nie może stanowić dowodu na pozytywny wynik [18, 19, 25, 27, 28]. Issakson przytacza dane, z których wynika, że brak odczytu w 7D może spowodować przeoczenie dodatnich wyników z budezonidem w 28,6%, a piwalanem tixokortolu w 19% przypadków [27].

Dzięki szwedzkim badaniom prowadzonym przez 50 tyg. wiadomo, że budezonid i piwalan tixokortolu, zarówno w wazelinie, jak i etanolu są stabilne chemicznie w temperaturze pokojowej, przechowywane w lodówce lub głęboko zamrożone [32].

Piwalan tixokortolu jest powszechnie uważany za czuły i swoisty marker nadwrażliwości na gks. Stosowanie obu związków (piwalanu tixokortolu i budezonidu) pozwala na wykrycie >90% przypadków nadwrażliwości na gks. Wielu autorów opowiada się za włączeniem ich do standardowego zestawu europejskich testów naskórkowych [19–23, 25, 27, 29].

Najnowsze wytyczne Brytyjskiej Grupy ds. Kontaktowego Zapalenia Skóry (*British Contact Dermatitis Group*) z 2002 r. rekomendują stosowanie piwalanu tixokortolu 1% w wazelinie białej i budezonidu 0,01% w wazelinie białej jako związków wskaźnikowych do testów naskórkowych. Wyniki opracowane zostały na podstawie badań prowadzonych równolegle w 13 ośrodkach w Wielkiej Brytanii z różnymi stężeniami obu związków. W odniesieniu do piwalanu tixokortolu badania te potwierdziły znamienne mniejszą częstość wykrywania alergii kontaktowej przy wykorzystaniu niższych stężeń. Z tego względu, w sytuacji gdy nadwrażliwość na piwalan tixokortolu była wysoce prawdopodobna, wyższe stężenie 1% było proponowane, gdy uzyskano negatywne wyniki przy niższych stężeniach. W odniesieniu do budezonidu nie stwierdzono znamiennej różnicy w częstości wykrywania alergii kontaktowej stosując niższe i wyższe stężenia [33].

Na uwagę zasługuje także obserwacja, że wyprysk kontaktowy u pacjentów z owrzodzeniami podudzi może komplikować proces leczenia. Wilson podkreśla fakt, że mimo iż nie ma bezpośrednich dowodów na to, że wyprysk kontaktowy spowalnia gojenie owrzodzeń, jest on istotnym czynnikiem utrudniającym leczenie i zmniejszającym komfort pacjentów. W przypadku nasilonych objawów podmiotowych, takich jak świąd, może nawet dojść do dalszego uszkodzenia naskórka poprzez mechaniczne zadrapania [7].

Dodatkowym czynnikiem mogącym mieć wpływ zarówno na owrzodzenia podudzi, jak i na wyprysk kontaktowy im towarzyszący jest przewlekła niewydolność żylna. Gallenkemper i wsp. u pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylniej przeprowadzili diagnostykę wyprysku kontaktowego

wykorzystując testy naskórkowe. Najwyższy odsetek pozytywnych wyników wynoszący aż 90% uzyskano w grupie o drugim stopniu klinicznego zaawansowania przewlekłej niewydolności żylny wg Widmera. W trzeciej grupie charakteryzującej się obecnością czynnych bądź zagojonych owrzodzeń podudzi wyniósł on 75% [14].

Podsumowanie

W związku z faktem, że alergia kontaktowa towarzyszy aż 60–70% owrzodzeń podudzi oraz że nadwrażliwość na kortykosteroidy stwierdzana jest u 2,6–5% z nich, stanowi ona trudny z diagnostycznego i leczniczego punktu widzenia problem kliniczny.

W Katedrze i Klinice oraz Ośrodku Diagnostyki Chorób Alergicznych Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu prowadzone są badania mające na celu przeanalizowanie reakcji alergicznej typu opóźnionego, manifestującej się zmianami skórnymi o charakterze wyprysku kontaktowego w populacji chorych z przewlekłymi owrzodzeniami podudzi. Badania te, mamy nadzieję, uzupełnią wiedzę w zakresie występowania alergii kontaktowej w omawianej grupie chorych ze szczególnym uwzględnieniem nadwrażliwości w stosunku do kortykosteroidów i antybiotyków oraz roli przewlekłej niewydolności żylny.

Piśmiennictwo

1. Adhikari A, Criqui MH, Wooll V, et al.: The epidemiology of chronic venous diseases. *Phlebology*, 2000, 15: 2-18.
2. Zapalski S, Oszkinis G: Ambulatoryjne leczenie chorób żył kończyn dolnych. *Via Medica*, 2001.
3. Zimmet SE: Venous leg ulcers: Modern Evaluation and management. *Dermatol Surg*, 1999, 25: 236-41.
4. Ghauri ASK, Currie C, Grabs AJ, et al.: Improving the diagnosis of chronic leg ulcers: a one-stop vascular Assessment clinic in a community service. *Phlebology*, 1998, 13: 148-52.
5. Barwell JR, Ghauri ASK, Taylor M, et al.: Risk factors for healing and recurrence of chronic venous leg ulcers. *Phlebology*, 2000, 15: 49-52.
6. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, et al.: Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 44: 401-21.
7. Wilson CL, Cameron J, Powell SM, et al.: High incidence of contact dermatitis in leg-ulcer patients-implications for management. *Clin Exp Dermatol*, 1991, 16: 250-3.
8. Katsarou-Katsari A, Armenaka M, Katsenis K, et al.: Contact allergens in patients with leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 1998, 11: 9-12.
9. Truchetet F: Batterie allergologique des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Venerol*, 1999, 126: 364-8.
10. Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Weber M, Schmutz JL: Ulcères de jambe. Explorations allergologiques dans 359 cas. 1999, 126: 131-5.
11. Uter W, Geier J, Pfahlberg A, Effendy I: The spectrum of contact allergy in elderly patients with and without lower leg dermatitis. *Dermatology*, 2002, 204: 266-72.
12. Marasovic D, Vuksic I: Allergic contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis*, 1999, 41: 107-9.
13. Pasche-Koo F, Puetta PA, Hunziker N, Hauser C: High sensitization rate to emulsifiers in patients with chronic leg ulcers. *Contact Dermatitis*, 1994, 31: 226-8.

14. Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R: Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis*, 1998, 38: 274-8.
15. Le Coz CJ, Scriver Y, Santinelli F, Heid E: Sensibilisation de contact au cours des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Venerol*, 1998, 125: 694-9.
16. Wilkinson M, Cartwright P, English JSC: The significance of tixocortol-pivalate-positive patch tests in leg ulcer patients. *Contact Dermatitis*, 1990, 23: 120-1.
17. Isaksson M, et al.: Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis*, 2000, 42: 27-35.
18. Isaksson M, et al.: Patch testing with budesonide in serial dilutions. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis*, 2000, 42: 352-4.
19. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH: Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis*, 1995, 33: 149-51.
20. 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.
21. English JSC: Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol*, 2000, 25: 261-264.
22. Matura M, Goossens A: Contact allergy to corticosteroids. *Allergy*, 2000, 55: 698-704.
23. Wilkinson SM: Hypersensitivity to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol*, 1994, 19: 1-11.
24. Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A: Studies in patients with corticosteroid contact allergy. *Arch Dermatol*, 1995, 131: 31-7.
25. Isaksson M, et al.: Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. *Contact Dermatitis*, 2000, 43: 41-2.
26. Wilkinson SM et al.: Patch testing for corticosteroid allergy using high and low concentrations. *Contact Dermatitis*, 2000, 42: 350-1.
27. Isaksson M, et al.: Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis*, 1999, 40: 24-31.
28. Bjarnason 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: 130-134.
29. Wilkinson SM, Beck MH: Corticosteroid contact hypersensitivity: what vehicle and concentration? *Contact Dermatitis*, 1996, 34: 305-8.
30. Seukeran DC, Wilkinson SM, Beck MH: Patch testing to detect corticosteroid allergy: is it adequate? *Contact Dermatitis*, 1997, 36: 127-30.
31. Rudzki E, Rebandel P: Patch tests with corticosteroids in Poland. *Contact dermatitis*, 1998, 39: 269.
32. Isaksson M, et al.: Stability of corticosteroid patch test preparation. *Contact Dermatitis*, 2000, 42: 144-8.
33. Chowdhury MMU, Statham BN, Sansom JE, et al.: Patch testing corticosteroid allergy with low and high concentrations of tixocortol pivalate and budesonide. *Contact Dermatitis*, 2002, 46: 311-2.
34. Wilkinson SM, English JSC: Hydrocortisone sensitivity: a prospective study of the value of tixocortol pivalate and hydrocortisone acetate as patch markers. *Contact Dermatitis*, 1991, 25: 132-3.