

## Znaczenie miejscowych glikokortykosteroidów we współczesnym leczeniu dermatologicznym. Część 2

### *The importance of local glucocorticoids in the modern dermatological treatment. Part 2*

Andrzej Kazimierz Jaworek<sup>1</sup>, Adam Zalewski<sup>2</sup>, Anna Wojas-Pelc<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Dermatologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*

#### Streszczenie

Terapia miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS), pomimo ogromnej roli, jaką odgrywa we współczesnej dermatologii, niesie za sobą również szereg działań niepożądanych, zarówno lokalnych, jak i ogólnoustrojowych. Nie tylko właściwy dobór preparatu, siły jego działania oraz ilości są istotnymi czynnikami wpływającymi na sukces procesu leczenia. Ważne jest również zrozumienie przez pacjentów danych im wskazówek i instrukcji. Odpowiednia współpraca lekarza z chorym może minimalizować ryzyko pojawienia się działań niepożądanych terapii. W artykule przedstawiono zalecenia dotyczące ilości stosowania mGKS na skórę (jednostka opuszki palca), z uwzględnieniem przedziału wiekowego oraz okolicy anatomicznej. Artykuł przedstawia także aktualnie opisywane w literaturze działania niepożądane (miejscowe, systemowe), biorąc pod uwagę patomechanizm ich powstawania, częstość ich występowania w populacji pediatrycznej. W artykule zawarto również wskazówki dotyczące stosowania miejscowych glikokortykoidów w sposób optymalny, celem uzyskania najbardziej satysfakcjonującego efektu klinicznego. (*Farm Współ 2018; 11: 220-230*)

*Słowa kluczowe: miejscowe glikokortykosteroidy, jednostka opuszki palca, objawy niepożądane, uzależnienie, przeciwwskazania, wskazówki terapeutyczne*

#### Abstract

Despite the tremendous role played by topical steroid therapy in modern dermatology, it is also associated with the risk of adverse effects, both local and systemic. The proper choice of preparation, its potency and quantity are not the only important factors that affect the successful therapeutic process. Other crucial things include patients understanding all guidance and instructions given by their doctors. Appropriate doctor-patient cooperation can minimize the risk of adverse effects' appearance. The article describes recommendations concerning the use of suitable quantity of topical steroids (FPU- fingertip unit), also referring to the age range and body area. The authors presented currently depicted adverse effects of topical steroids, trying to characterise pathomechanisms of their development. Reports involving the occurrence in the pediatric population were also quoted. Great emphasis was placed on post-steroid skin atrophy, topical steroid addiction and cross-reactivity. The article comprises some practical guidelines for the use of topical steroids in the optimal way in order to obtain the most satisfying clinical effect. (*Farm Współ 2018; 11: 220-230*)

*Keywords: topical glucocorticoids, fingertip unit, topical steroids adverse effects, topical steroid addiction, contraindications, therapeutic indications*

#### Ilość mGKS stosowanego na skórę

W codziennej praktyce lekarskiej o wiele łatwiej jest zalecić lek w postaci parenteralnej, niż do stosowania miejscowego. Szczególną trudność sprawia określenie – ile preparatu miejscowego powinien użyć pacjent

do leczenia konkretnej okolicy ciała. W 1991 roku Long i Finlay zaproponowali nowy, prosty, wygodny i użyteczny praktycznie sposób oceny ilości preparatu terapeutycznego stosowanego miejscowo na skórę – jednostkę opuszki palca (ang. *fingertip unit*; FTU). Jest

to ilość maści/kreму, wyciśnięta z tuby o końcówce średnicy 5 mm, która mieści się w obrębie opuszki palca wskazującego definiowanej jako przestrzeń pomiędzy stawem międzypaliczkowym dalszym, a końcem palca [1,2]. W 1992 roku autorzy ustalili tzw. regułę dłoni, którą można podsumować równaniem: 2 FTU = 4 powierzchnie dłoni = 1 g leku [3]. FTU dla poszczególnych okolic ciała u osób w różnym wieku przedstawiono w tabeli I.

Znaczenie dokładnego instruowania pacjentów używających przewlekle mGKS w uzyskaniu optymalnych wyników terapii podkreśla w swoim stanowisku opublikowanym na łamach *British Journal of Dermatology* Bewley i wsp. Eksperci są zgodni, że stosowanie w codziennej praktyce jednostki opuszki palca, a przede wszystkim szczegółowe wytłumaczenie pacjentowi/jego opiekunom znaczenia terapii mGKS, znacząco poprawia *compliance* [4]. Atopowe zapalenie skóry (AZS) to częste schorzenie skóry, w którym szczególne znaczenie ma systematyczne stosowanie miejscowych leków immunosu-

presyjnych. W rekomendacjach polskich i europejskich dotyczących leczenia AZS podkreślane jest znaczenie i konieczność stosowania mGKS [6, 7]. Niestety, badania potwierdzają szerokie rozpowszechnienie lęku związanego z proponowaną terapią miejscową przy użyciu steroidów (tzw. steroidofobia) [8]. W badaniu Aubert-Wastiaux i wsp. przeprowadzonym wśród 208 pacjentów i rodziców pacjentów chorujących na AZS, aż 80% ankietowanych zgłaszało obawy przed objawami niepożądanymi mGKS [9]. W badaniu El Hachem i wsp., przeprowadzonym wśród 300 rodziców dzieci chorych na AZS, leczonych w 9 centrach dermatologii dziecięcej we Włoszech, istotna statystycznie większość respondentów zgłaszała strach przed zastosowaniem zbyt dużej ilości kremu z mGKS [10]. Wydaje się, że wprowadzenie nowatorskiej skali oceny nasilenia steroidofobii (ang. *topical corticosteroid phobia*; TOPICOP) rzuci nowe światło na nasilenie tego problemu wśród chorych na AZS w Europie i umożliwi wprowadzenie nowych metod prewencji tego zjawiska [11].

Tabela I. Zasady stosowania jednostki opuszki palca zależnie od wieku chorych i lokalizacji [4,5]

Table I. Rules for the application of fingertip unit (FTU) in different age groups and localization [4,5]

Wiek/okolica leczona	Powierzchnia dłoni	FTU
<b>Osoby dorosłe</b>		
- dłoń (z palcami; powierzchnia przednia i tylna)	2	1
- stopa (cała)	4	2
- klatka piersiowa i brzuch	14	7
- plecy i pośladki	14	7
- twarz i szyja	5	2,5
- kończyna górna (ramię, przedramię, dłoń)	8	4
- kończyna dolna (udo, podudzie, stopa)	16	8
<b>Dzieci 6-10 lat</b>		
- klatka piersiowa i brzuch		3,5
- plecy i pośladki		5
- twarz i szyja		2
- kończyna górna (ramię, przedramię, dłoń)		2,5
- kończyna dolna (udo, podudzie, stopa)		4,5
<b>Dzieci 3-5 lat</b>		
- klatka piersiowa i brzuch		3
- plecy i pośladki		3,5
- twarz i szyja		1,5
- kończyna górna (ramię, przedramię, dłoń)		2
- kończyna dolna (udo, podudzie, stopa)		3
<b>Dzieci 1-2 lat</b>		
- klatka piersiowa i brzuch		2
- plecy i pośladki		3
- twarz i szyja		1,5
- kończyna górna (ramię, przedramię, dłoń)		1,5
- kończyna dolna (udo, podudzie, stopa)		2
<b>Niemowlęta</b>		
- klatka piersiowa i brzuch		1
- plecy i pośladki		1,5
- twarz i szyja		1
- kończyna górna (ramię, przedramię, dłoń)		1
- kończyna dolna (udo, podudzie, stopa)		1,5

## Objawy niepożądane związane z aplikacją miejscową glikokortykosteroidów

W 1955 roku Thomas B. Fitzpatrick i wsp. przedstawili opis systemowego działania niepożądanego – obrzęków związanych z retencją sodu po zastosowaniu octanu fludrokortyzonu, pierwszego fluorowanego mGKS [12].

Pierwsze zgłoszenia działania niepożądanego miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów w obrębie skóry zawdzięczamy Epsteinowi i wsp., którzy zaprezentowali opis pięciu chorych, u których stosowany miejscowo z powodu wyprzeń okolicy pachwin krem zawierający połączenie acetonidu triamcinolonu, gramicydyny oraz nystatyny spowodował powstanie atroficznych rozstępów [13].

Objawy niepożądane związane z miejscową terapią steroidami zdarzają się często w codziennej praktyce lekarskiej, zwłaszcza wśród pacjentów nieleczonych przez specjalistów dermatologów. Pomimo to, z uwagi na ich niezagrażający życiu charakter, większość z nich nie jest zgłaszana. W warunkach standardowych, tj. w trakcie używania mGKS w warunkach domowych, bez okluzji, około 99 % leku aplikowanego na skórę ulega usunięciu z jej powierzchni w procesach złuszczenia naskórka, drapania lub zmycia, dlatego ilość leku istotna terapeutycznie oscyluje w granicach 1% [14], co wystarczy jednak do wywołania zarówno miejscowych, jak i systemowych objawów niepożądanych (tabela II).

Glikokortykosteroidy ulegają metabolizmowi wątrobowemu, dlatego każdy proces chorobowy

Tabela II. Działania niepożądane układowe i miejscowe związane ze stosowaniem mGKS [15-17]

Table II. Systemic and local adverse effects related to topical steroid usage [15-17]

<b>Działania niepożądane układowe</b>
Otyłość
Jatrogenny zespół Cushinga
Supresja osi podwzgórze – przysadka – nadnercza
Nadciśnienie tętnicze
Cukrzyca posteroïdowa
Osteoporoza posteroïdowa
Zahamowanie wzrostu u niemowląt i małych dzieci
Wrzód żołądka i zapalenie żołądka
<b>Działania niepożądane miejscowe</b>
Zmiany atroficzne <ul style="list-style-type: none"> <li>- atrofia posteroïdowa</li> <li>- teleangiektazje posteroïdowe</li> <li>- rozstępy posteroïdowe</li> <li>- wybroczyny posteroïdowe</li> <li>- owrzodzenia i nadżerki związane z używaniem mGKS</li> <li>- łatwa urażaloność skóry (ang. <i>easy bruising</i>)</li> <li>- tzw. gwiaździste pseudoblizny (ang. <i>stellate pseudoscars</i>)</li> </ul>
Infekcje <ul style="list-style-type: none"> <li>- maskowanie infekcji skóry (np. <i>tinea incognito</i>)</li> <li>- nasilenie zmian skórnych w przebiegu opryszczki, demodekozy, kandydozy</li> <li>- reaktywacja mięsaka Kaposiego</li> </ul>
Zmiany dotyczące narządu wzroku <ul style="list-style-type: none"> <li>- jaskra posteroïdowa</li> <li>- zaćma posteroïdowa</li> </ul>
Różne <ul style="list-style-type: none"> <li>- tachyfilaksja</li> <li>- trądzik posteroïdowy</li> <li>- okołoustne zapalenie skóry (ang. <i>perioral dermatitis</i>)</li> <li>- hirsutyzm</li> <li>- hipertrychoza</li> <li>- przebarwienia i odbarwienia</li> <li>- uwrażliwienie na działanie UV (ang. <i>photosensitisation</i>)</li> <li>- tzw. uzależnienie od mGKS (ang. <i>steroid addiction/rebound</i>)</li> <li>- alergiczne kontaktowe zapalenie skóry</li> <li>- ziarniniak pośladek niemowląt (<i>granuloma gluteale infantum</i>)</li> </ul>

związany z upośledzeniem funkcji tego narządu lub przyjmowanie leków upośledzających działanie cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazolu lub itrakonazolu) zwiększa ryzyko objawów niepożądanych. Szczególnie często powikłania przewlekłej miejscowej glikokortykoterapii pojawiają się u dzieci, co wynika z faktu różnic w budowie skóry pomiędzy niemowlęciem, dzieckiem małym, a osobą dorosłą (dojrzałość poszczególnych warstw skóry, rozmieszczenie oraz ilość gruczołów, stopień dojrzałości układu krwionośnego, nerwowego i typ owłosienia) oraz zwiększonej w stosunku do masy i wieku powierzchni skóry dziecka [18]. W raporcie Weafer z roku 2001, w którym podsumowano objawy niepożądane stosowania mGKS w populacji 202 dzieci (wiek 0-18 lat) w latach 1987-1997 opisano liczne przykłady takich zdarzeń. Do najczęściej występujących zaliczono podrażnienie miejscowe, depigmentację (przebarwienie) oraz atrofię skóry (rozstępy). Zazwyczaj było to związane ze stosowaniem preparatów zawierających w swym składzie betametazon [19]. Do czynników ryzyka rozwoju systemowych objawów niepożądanych w przebiegu miejscowej steroidoterapii należą: młody wiek pacjenta (zwłaszcza okres noworodkowy oraz niemowlęcy), schorzenia wątroby, schorzenia nerek, nasilony stan zapalny skóry, a szczególnie erythrodermia, użycie okluzji i zmiany strukturalne skóry (np. zespół Nethertona), ilość całkowita zastosowanych mGKS, siła mGKS, brak nadzoru lekarza (dermatologa) [15]. Zespół Cushinga (ZC) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów. Najczęstszą przyczyną egzogenego ZC są leki glikokortykosteroidowe (stosowane zarówno systemowo, jak i miejscowo).

W badaniach doświadczalnych potwierdzono, że dawka propionianu klobetazolu (jednego z najsilniejszych mGKS) wystarczająca do wywołania supresji kory nadnerczy oscyluje w granicach 14 g/tydzień, natomiast dla dipropionianu betametazonu wynosi 50 g/tydzień [20,21]. Walerianian w maści w ilości 30 g/tydzień stosowany pod okluzją (przez okres 20-24 godzin) wywoływał znaczącą redukcję porannego poziomu kortyzolu [15]. Elisson i wsp. udowodnili, że w grupie dzieci chorujących na AZS używających silnych mGKS, w porównaniu do grup dzieci używających słabych mGKS oraz zdrowych ochotników, występuje znacząca supresja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (oś PPN) [22]. Potwierdza to również przypadek 8-miesięcznej dziewczynki, której pieluszkowe zapalenie skóry było leczone przez matkę, bez nadzoru lekarza, przy użyciu m.in. acetonidu triamcinolonu i propionianu klobetazolu

aplikowanych 8-9 razy na dobę przez okres 5 miesięcy. W trakcie 2 miesięcy matka zużyła 20 tubek propionianu klobetazolu o gramaturze 15 g każda. W chwili przyjęcia na oddział dermatologii u dziecka stwierdzono: otyłość centralną z obecnością „twarzy księżycowatej” i „bawolego karku”, nadciśnienie tętnicze, hirsutyzm, trądzik posteroïdowy, liczne grudki w okolicach poddanych działaniu mGKS. W badaniach dodatkowych zaobserwowano obniżenie porannego poziomu hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) oraz kortyzolu. Po wykonaniu testu z 1 µg syntetycznym ACTH (uważany za test szczególnie czuły) rozpoznano wtórną niewydolność kory nadnerczy (poziom kortyzolu < 1 µg/dl). U dziewczynki konieczne było wdrożenie odpowiedniej terapii endokrynologicznej celem prewencji rozwinięcia się kryzy (przełomu) nadnerczowej [21]. Ci sami autorzy omówili 22 przypadki jatrogennego ZC związanego z zastosowaniem mGKS w okolicy pieluszkowej, zwracając uwagę na rolę okluzji związanej z pieluszką dla rozwinięcia się omawianych objawów niepożądanych [23]. Przypadki ZC związane ze stosowaniem miejscowym w obrębie śluzówek jamy ustnej propionianu klobetazolu opisali Decani i wsp. [24]. Comlek i wsp. zaprezentowali przypadek zaledwie 2,5-miesięcznego dziecka, u którego doszło do rozwinięcia się ZC jako wynik stosowania przez matkę w okolicę pieluszkową 2-3 razy dziennie propionianu klobetazolu w ilości 5 tubek (15 g każda) na przestrzeni 2 miesięcy. Pomimo obecnych u dziecka nasilonych objawów ZC w hormonalnych testach czynnościowych nie stwierdzono supresji osi PPN. Autorzy artykułu podkreślili fakt, że mGKS był używany przez rodzica „na własną rękę”, bez nadzoru lekarza [25].

Zaburzenia wzrostu są jednym ze szczególnie niepokojących objawów długotrwałej kortykosteroidoterapii u dzieci, zarówno systemowej, jak i miejscowej: naskórnej, wziewnej i donosowej [26]. Potwierdza to przypadek dziecka, u którego doszło do zaburzeń wzrastania związanych z miejscowym stosowaniem przez okres 3 lat około 30 g walerianianu betametazonu tygodniowo [15].

Spośród miejscowych działań niepożądanych mGKS na szczególne wyróżnienie zasługuje atrofia skóry (ang. *GC-induced skin atrophy*), a obawa przed nią jest jednym z najważniejszych czynników limitujących możliwość stosowania tych leków. Wprowadzenie na rynek farmaceutyczny miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (mIK) było argumentowane m.in. brakiem tego objawu niepożądanego. Do pojawienia się atrofii skóry może dochodzić już po 7 dniach stosowania

miejscowego bardzo silnego mGK pod okluzją, lub po 14 bez okluzji [15]. Wpływ na pojawienie się posteroi-dowej atrofii ma nie tylko okolica, na którą preparat mGKS jest stosowany (np. większa wilgotność oraz warunki okluzji anatomicznej panujące np. w dołach pachowych, pachwinach, zwiększając penetrację leku), ale także częstotliwość aplikacji, czas trwania terapii, siła działania mGKS, a także wiek pacjenta. Proces atrofii dotyczy nie tylko warstwy naskórka, lecz także skóry właściwej, a czasem również tkanki podskórnej. Polega on na zmianie struktury skóry, co prowadzi do jej ścień-czenia i zmniejszenia odporności na urazy fizyczne, che-miczne, czy termiczne. Zmieniona zostaje też jej funkcja – zwiększa się jej przepuszczalność, obniża natomiast synteza lipidów, co wiąże się ze zwiększoną przegna-skórkową utratą wody (ang. *transepidermal water loss*; TEWL). Zmiany te są często nieodwracalne (zwłaszcza te zaistniałe w obrębie skóry właściwej). Do cech histopatologicznych posteroi-dowej atrofii skóry należą – zmniej-szenie wielkości keratynocytów, ścieńczenie warstwy rogowej i warstwy ziarnistej naskórka lub jej brak, zmniejszenie ilości fibroblastów, spłaszczenie połączenia skórnego-naskórkowego (ang. *dermal-epidermal junction*), zmiana struktury włókien skóry właściwej, zmniejsze-nie lipidów w przestrzeniach międzykomórkowych warstwy rogowej naskórka, zmniejszenie produkcji melaniny i kruchość naczyń w obrębie skóry właściwej, natomiast jej fazy zostały podzielone na: preatrofię, atrofię oraz tachyfilaksję [28,29]. Analogiczne zmiany histopatologiczne związane są zarówno z miejscową, jak i systemową steroidoterapią. Głównymi mechanizmami odpowiedzialnymi za zjawisko posteroi-dowej atrofii skóry są zaburzenia syntezy białek oraz zaburzenia pro-

liferacji, migracji oraz chemotaksji komórek naskórka – zarówno keratynocytów, jak i fibroblastów skórnych. Substancje, których synteza zostaje upośledzona to przede wszystkim białka: kolagen I, III, IV i V, elastyna, a także tenascyna C, wielodomenowa glikoproteina macierzy zewnątrzkomórkowej, kwaśne glikozamino-glikany (ich synteza zostaje zahamowana jako pierwsza) oraz kwas hialuronowy. Posteroi-dowy spadek syntezy kolagenu typu I oraz III wykazano zarówno na poziomie mRNA, jak i białkowym [27-29]. Baida i wsp. spróbowali wyjaśnić molekularny mechanizm powstawania zmian atroficznych wykorzystując do tego metody analizy genomowej. Białkiem, na które zwrócono uwagę, było REDD1 (ang. *regulated in development and DNA damage response 1*), będące inhibitorem kinazy mTOR. Do jego aktywacji dochodzi już w 4-8 godzin po zaaplikowaniu mGKS na skórę, co prowadzi do autofagocytozy komórek naskórka. Okazało się to być niezwykle ważne dla istoty procesu atrofii posteroi-dowej. W badaniach prze-prowadzonych na myszach z wyciszoną ekspresją genu kodującego REDD1 dowiedziono, że wszystkie warstwy skóry były chronione przed atrofogennym działaniem acetonidu fluocynolonu. Badanie z wykorzystaniem najbardziej zaawansowanego modelu skóry ludzkiej przyniosło podobne rezultaty. Ponadto, wykazało ono, że delecja REDD1 „rozdziela” transrepresyjne i trans-aktywacyjne skutki działania mGKS – można określić, że białko to jest modulatorem działania receptora GKS. Oczekuje się, że farmakologiczne zahamowanie aktywacji REDD1 na poziomie RNA może prowa-dzić do znacznej redukcji występowania działania niepożądanego mGKS w postaci atrofii skóry [30]. W tabeli III zaprezentowano przegląd często używanych

Tabela III. Przegląd najczęściej używanych mGKS w aspekcie potencjału atrofogennego oraz indeksu terapeutycznego (TIX) [28]

Table III. A review of most commonly used tGCS in aspect of atrophogenic potential and therapeutic index (TIX) [28]

mGKS	Siła działania mGKS (klasyfikacja niemiecka)	TIX	Potencjał atrofogenny (skala: 1-3)
Hydrokortyzon	I	1	1
Walerianian betametazonu	III	1,2	2
Aceponian metyloprednizolonu	III	2	1
Propionian klobetazolu	IV	1,5	2
Furoinian mometazonu	III	2	1
Maślan hydokortyzonu	II	1,4	1

TIX – stosunek zysku/potencjalnej straty (ang. *benefit/risk ratio*); TIX 1-2: równy stosunek zysk/strata, TIX 2-3: przeważa zysk

mGKS w aspekcie potencjału atrofogennego oraz indeksu terapeutycznego definiowanego jako stosunek zysku/potencjalnej straty (tj. atrofii). Warto podkreślić fakt wysokich lokat furoinianu mometazonu i aceponianu metyloprednizolnu (czyli VI. generacji mGKS).

Do spektrum zmian atrofii posteroidej skóry należą rozstępy. Ich powstawanie zapoczątkowane jest przez lokalny stan zapalny z towarzyszącym obrzękiem w obrębie skóry właściwej (rozstępy czerwone), z następowym remodelingiem i depozycją kolagenu wzdłuż linii maksymalnego napięcia skóry. W efekcie, dochodzi do wytworzenia się trwałego zbliźnowacenia tkanki (rozstępy białe). Rozstępy pojawiają się głównie na skórze pośladków, ud, dolnej części pleców, mają kształt liniowy i gładką, bibułkową, nieznacznie zapadniętą powierzchnię. Teleangiektazje powstają na skutek pobudzenia uwalniania tlenu azotu, co powoduje wazodylatację, a dodatkowo, w następstwie ścieńczenia skóry, efekt wizualny ulega nasileniu. Gwiazdziste pseudoblizny (syn. gwiazdziste blizny rzekome) to rezultat postępującego uszkodzenia struktury skóry właściwej. Najczęściej pojawiają się one na powierzchniach grzbietowych dłoni oraz w obrębie przedramion, a klinicznie manifestują się jako zapadłe w stosunku do otaczającej skóry, hipopigmentowane blizny, często z obecnością wybroczyn i teleangiektazji, o liniowym układzie. Owrzodzenia, wybroczyny, zwiększona urażalność skóry oraz rumień to kolejne z charakterystycznych zmian powstałych w konsekwencji przewlekłego stosowania mGKS [31-33]. Cechy atrofii posteroidej skóry przypominają obraz skóry starczej uszkodzonej przez działanie promieniowania ultrafioletowego.

Istotnym powikłaniem stosowania mGKS jest ich hamujący wpływ na mechanizmy odporności układu SALT (ang. *skin-associated lymphoid tissue*) – zwłaszcza komórkowej. Może to z jednej strony doprowadzić do aktywacji utajonych źródeł zakażenia (np. przypadki reaktywacji lub uogólnienia mięsaka Kaposiego – związanego z infekcją wirusem HHV-8 (ang. *human herpesvirus 8*) – pod wpływem stosowania bardzo silnych mGKS) lub wręcz ułatwiać zakażenia skóry i jej przydatków przez różnorodne patogeny, a z drugiej – redukować objawy zapalne i świąd, co zaburza typowy obraz kliniczny częstych dermatoz (tzw. obraz *incognito*) [15,34]. Obraz dermatologiczny może imitować różne jednostki chorobowe m.in. łuszczycę, liszajec zakaźny, trądzik różowaty, a nawet kiłę lub

liszaję płaskiego, co znacząco wydłuża postawienie diagnozy. W badaniu Meena i wsp. w grupie 370 chorych z objawami niepożądanymi po zastosowaniu mGKS to właśnie problem *tinea incognito* stanowił największy procent powikłań, najczęściej stosowanym przez analizowaną grupę pacjentów lekiem był propionian klobetazolu (164 osoby), a „źródłem” jego uzyskania farmaceuta – bez recepty lekarza [35]. Zróżnicowanie manifestacji klinicznych *tinea incognito* najlepiej obrazuje przypadek opisany przez Guenova i wsp., kiedy obraz choroby został pomyłony z zaostrzeniem pęcherzycy liściastej [36].

Objawy niepożądane, związane ze stosowaniem mGKS, uzależnione są także od miejsca aplikacji preparatu. Szczególną ostrożność należy zachować przy leczeniu okolicy oka – wchłanianie preparatów z okolicy powiek jest szczególnie duże, co może skutkować zarówno zaćmą, jak i jaskrą [37]. Sahni i wsp. opisali przypadki chorych, u których podczas długotrwałego stosowania preparatów steroidowych w okolicy oczodołowej dochodziło do znacznego, opornego na standardową farmakoterapię, wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, co skutkowało koniecznością przeprowadzenia trabekulektomii [38]. Daniel i wsp. podkreślili, że hydrokortyzon i inne słabe steroidy, nie wywołują wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego w stopniu, w jakim mogą to czynić preparaty silne (np. klobetazol). Te grupy leków mogą być zatem wykorzystywane nawet w przedłużonej terapii zmian zlokalizowanych w okolicy oczodołu [39]. Do pojawienia się jaskry i zaćmy posteroidej może dojść także w przebiegu przewlekłej terapii mGKS poza okolicą oka, a szczególnie predysponowani do pojawienia się tego objawu niepożądanego terapii są chorzy na AZS [40,41].

Problem uzależnienia od mGKS (ang. *topical steroid addiction; TSA*) został opisany po raz pierwszy w roku 1973 przez Burrego (aspekt psychiczny), a następnie przez Kligmana i Frosha (aspekt psychiczny i dermatologiczny) w 1979 r. Autorzy zwrócili uwagę na problem zależności pacjenta od leku miejscowego, który przez wiele lat był lekceważony przez dermatologów praktyków [42, 43]. Proces uzależnienia od mGKS rozwija się powoli, etapami, co przyczynia się do niskiej wykrywalności tego zjawiska. Obecnie uważa się, że TSA ma nie tylko podłoże psychiczne, ale także organiczne – rozwija się na poziomie skóry – co Rapaport i Lebowhl określili jako zespół odstawienia (ang. *rebound syndrome, red burning skin syndrome; RBSS*) [44].

Każda próba przerwania terapii powodować może nasilenie zmian, które obejmują także dotychczas niezajęte przez proces chorobowy części skóry, z pojawieniem się rumienia (typ rumieniowo-obrzękowy TSA, typowy dla chorych z AZS i łojotokowym zapaleniem skóry), a także grudek i krost (typ grudkowo-krostkowy TSA, typowy dla chorych z trądzikopodobnymi zmianami skórnymi), uczuciem pieczenia/ściągnięcia skóry, epizodami zaczerwienienia skóry twarzy, a nawet bólu, obniżoną tolerancją emolientów, co prowadzi do zaburzeń fizycznych i często poważnych problemów psychicznych u pacjentów. Każdorazowa próba zaprzestania terapii mGKS spotyka się z ich zdecydowanym sprzeciwem. Do zespołu uzależnienia od steroidów dochodzi szczególnie często u chorych na AZS oraz osób w podeszłym wieku, szczególnie gdy zmiany zlokalizowane są na twarzy, w okolicy genitaliów oraz w okolicy okołoodbytniczej. Prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest ściężczenie skóry w tych obszarach [45,46]. Jedną z teorii tłumaczących powstawanie RBBS jest hipoteza, jakoby przewlekła miejscowa terapia steroidowa miała prowadzić do przerostu flory saprofitycznej na powierzchni skóry, z wytworzeniem superantygenów, a nagle odstawienie leków wywołuje ostry miejscowy stan zapalny klinicznie przejawiający się rumieniem, grudkami oraz krostami. Im silniejszy lek i dłuższy okres stosowania mGKS, tym większe ryzyko uzależnienia. W przeprowadzonych analizach wykazano, że czas trwania nadużywania lub nieprawidłowego używania mGKS, który prowadzi do TSA wynosi 2-4 miesiące [46].

Zjawisko tachyfilaksji posteroïdowej (TP) definiowane jako utrata wrażliwości na lek przy przedłużonym jego stosowaniu (jako efekt procesu internalizacji receptorów) jest obecnie tematem kontrowersyjnym [46,47]. W ostatnich latach ukazało się kilka prac, kwestionujących istnienie zjawiska tachyfilaksji posteroïdowej, ale do pełnego wyjaśnienia problemu konieczne są dalsze badania [48-50].

Okołoustne posteroïdowe zapalenie skóry (ang. *perioral dermatitis*, *periorifical dermatitis*; PD) jest chorobą o nie do końca ustalonej przyczynie. Wśród czynników wywołujących zmiany wymieniane są w pierwszej kolejności mGKS (zwłaszcza silne i bardzo silne), ale także w mniejszym stopniu atopia, zaburzenia gospodarki hormonalnej, kosmetyki, podrażnienia mechaniczne skóry, czynniki mikrobiologiczne, które mogą przyczyniać się do rozwoju (nasilenia) choroby. PD manifestuje się obecnością rumienia oraz licznych,

powierzchnowych, rozsianych, monomorficznych, przymieszkowych grudek i krost, zlokalizowanych wokół ust z charakterystycznym odgraniczeniem zmian od czerwieni wargowej (ang. *sparing of the vermillion border-adjacent skin*), w okolicy przynosowej oraz wokół oczu [51]. Klinicznie i histopatologicznie ten typ zapalenia przypomina trądzik różowaty, który różni się jednak lokalizacją zmian (centralna część twarzy) [17]. DP najczęściej występuje u kobiet, niemniej autorzy artykułu wielokrotnie leczyli chorobę także u mężczyzn i u dzieci.

Trudno jednoznacznie ocenić jak częstym objawem niepożądanym w trakcie terapii mGKS jest nadmierny porost włosów (hipertrychoza). W badaniach z 2017 roku przeanalizowano 200 przypadków chorych stosujących te leki i stwierdzono rozwój hipertrychozy aż u 42 pacjentów (21%) [52]. W publikacji Manchanda i wsp. częstość problemu występowania hipertrychozy u pacjentów leczonych mGKS oceniono w szerokim zakresie: od 0,07% do 16% badanych przypadków [53].

Zmniejszona pigmentacja skóry na skutek miejscowej steroidoterapii jest zjawiskiem często obserwowanym. Postulowany patomechanizm opiera się na założeniu, że mGKS hamują syntezę melaniny w melanocytach oraz redukują transfer barwnika do keratynocytów. Hipopigmentacja zazwyczaj ustępuje po zaprzestaniu stosowania mGKS [15,54]. Przebarwienia, hiperpigmentacja posteroïdowa skóry w następstwie użycia mGKS opisywana jest często jako następstwo podawania steroidów w postaci wstrzyknięć do zmian skórnych (ang. *intralesional therapy*), szczególnie w przebiegu terapii keloidu [55].

Ziarniniak pośladek niemowląt (łac. *granuloma gluteale infantum*; GGI) – opisany w 1891 r. jako *vegetating bromidism*, to jedno z rzadszych, objawów niepożądanych mGKS w dermatologii dziecięcej. Typowo zmiany lokalizują się w okolicy pieluszkowej (czemu sprzyja okluzja, stan zapalny związany z pieluszkowym zapaleniem skóry oraz fizjologicznie cieńsza skóra u noworodków i niemowląt) i charakteryzują się obecnością pojedynczych lub rozsianych „ziarniniakowatych” guzów koloru czerwono-purpurowego wielkości do 4 cm. Pomimo nazwy, zmiany nie mają budowy typowego ziarniniaka, a w badaniu histopatologicznym stwierdza się niespecyficzny naciek w obrębie skóry właściwej złożony z neutrofilii, limfocytów, histiocytów oraz komórek plazmatycznych, z obecnością pojedynczych komórek olbrzymich oraz eozynofili. Pojawianiu się zmian zazwyczaj towarzyszy użycie

mGKS (zwłaszcza fluorowanych) [56]. W literaturze znajdują się pojedyncze doniesienia o występowaniu GG w okolicy krocza u osób starszych, korzystających z pieluchomajtek [57].

Reakcje nadwrażliwości na mGKS (najczęściej alergiczne kontaktowe zapalenie skóry; AKZS) zdarzają się rzadko. W piśmiennictwie ich częstość szacuje się pomiędzy 0,5-5% leczonych pacjentów [58]. Do czynników ryzyka związanych z możliwością rozwoju AKZS na mGKS zaliczane są przewlekłe stany zapalne skóry, których efektem jest zwiększenie pH powierzchni skóry (szczególnie wyprysk żyłkowy podudzi, wyprysk kontaktowy, stosowanie mGKS pod okluzją oraz AZS zwiększona częstość tych reakcji w ostatnich latach związana jest z nadużywaniem przez chorych mGKS dostępnych bez recepty (preparaty hydrokortyzonu). Proponowana patogenezą reakcji kontaktowych powiązanych z nadwrażliwością na mGKS opiera się na założeniu, że cząsteczki te mają niską masę cząsteczkową i są wysoce lipofilne (założenie tzw. haptenu idealnego). W roztworze wodnym w pozycji C21 cząsteczki hydrokortyzonu dochodzi do degradacji do glioksalu hydrokortyzonu, który nabywa zdolności do kowalencyjnego wiązania z guanidynowymi grupami argininy – Arg (przy węglu C17), co określa się jako zhaptenowany steroid. Wydaje się, że zdolność do wywoływania reakcji alergicznych przez mGK jest wprost zależna od zdolności wiązania z arginina (np. fluorowane steroidy, charakteryzuje zmniejszona zdolność do wiązania z Arg, co powoduje, że są mniej alergenne) [59]. W analizie immunohistochemicznej nie stwierdzono różnic pomiędzy obrazem uwidaczanym w reakcjach nadwrażliwości na nikiel i mGKS, dlatego zakłada się, że patomechanizm reakcji kon-

taktowych nie różnią się [60]. Dla celów praktycznych (obserwowane reakcje krzyżowe) podzielono steroidy na cztery grupy (tabela IV) – tzw. system klasyfikacyjny Coopmana zwalidowany przez Goosensa. Ogólnie przyjęto, że występują reakcje krzyżowe pomiędzy związkami z grupy A, B i D2. Za „alergologicznie bezpieczne” uznaje się steroidy z grupy C oraz D1 [59]. Obecnie uznawany podział Baecka z 2011 roku zakłada, że mGKS podzielić można na trzy grupy: grupa I zawiera GKS z grupy A i D2; grupa II GSK z grupy B, grupa III GKS z grupy C oraz D1. Wydaje się, że wśród pacjentów z AKZS związanym ze stosowaniem mGKS istnieją dwie populacje chorych; jedna z reakcjami alergicznymi w obrębie pojedynczej grupy oraz druga, u której reakcje dotyczą całego spektrum GKS [60]. Jak podkreśla w komentarzu Gliński odczyn w testach płatkowych w przypadku nadwrażliwości na mGKS są bardziej nasilone na obrzeżu płatka, a wynik niejednokrotnie jest możliwy do uzyskania dopiero po 5-7 dniach, czyli poza standardowym czasem odczytu testów [61].

### Przeciwwskazania do stosowania mGKS

Wśród przeciwwskazań do glikokortykosteroido-terapii miejscowej wymieniane są:

1. Aktywna infekcja skóry w miejscu aplikacji leku (w przypadku, gdy nie zawiera on domieszki leku p/mikrobowego).
2. Leczenie nadkażonych (np. zliszajcowaciałych) dermatoz zapalnych (p/wskazanie względne).
3. Długotrwałe leczenie dużych obszarów skóry przy użyciu silnych mGKS (p/wskazanie względne).
4. Systemowa lub kontaktowa reakcja nadwrażliwości na GKS w przeszłości [61].

Tabela IV. Podział glikokortykosteroidów ze względu na możliwość wywoływania alergicznych reakcji krzyżowych.

Table IV. Division of glucocorticoids due to the ability to trigger cross-reactivity

Klasa	A (typ hydrokortyzonu)	B (typ acetonidu triamcynolonu)	C (typ betametazonu)	D1 (estry stabilne)	D2 (estry labilne)
Reprezentant w testach płatkowych	piwalantan tikso Kortolu	budezonid			
Wybrane przykłady	hydrokortyzon, octan hydrokortyzonu, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon	acetonid triamcynolonu, halcynonid, dezonid, acetonid flucynolonu	betametazon	propionian klobetazonu, walerianian betametazonu, dipropionian betametazonu	maślan hydrokortyzonu, aceponian metyloprednizolonu, prednikarbat



Mnogość możliwości formułacji i potencjalizacji działania miejscowych glikokortykosteroidów umożliwia elastyczne dostosowywanie preparatu nie tylko do fazy choroby, ale także stanu klinicznego pacjenta oraz leczonej okolicy anatomicznej. Reguły użycia mGKS można podsumować zdaniem jednego z największych dermatologów i alergologów XXI wieku – Johanesa Ringa: tak krótko, jak to możliwe, tak długo, jak to konieczne (ang. *as short as possible, as long as nesesity*). Do istotnych wskazówek praktycznego użycia mGKS należą: używanie mGKS o sile działania dostosowanej do nasilenia zmian skórnych, w tym stopnia nasilenia stanu zapalnego, mocy; używanie bardzo silnych mGKS na duże obszary skóry powinno być ściśle monitorowane przez lekarza i podlegać limitowi czasowemu i ilościowemu – zazwyczaj 2-4 tygodni i 50 g leku/tydzień; redukcja częstości stosowania leków – co drugi dzień lub terapia weekendowa – powinno być regułą przy długotrwałej terapii; okluzja przy użyciu mGKS powinna być ograniczona do wybranych grup chorych;

tw. obszary zagrożenia dla mGKS, czyli twarz, zgięcia, obszar wokół oczu oraz okolica genitalna powinny być leczone przez specjalistów dermatologów; szczególnie wnikliwego nadzoru wymaga terapia pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby [33,62]. Przedstawione rekomendacje terapeutyczne wydają się być wystarczające, celem optymalnego użycia mGKS, leków, bez których nie byłaby możliwa nowoczesna, współczesna dermatologia.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Andrzej Jaworek  
Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM  
ul. Skawińska 8; 31-066 Kraków  
☎ (+48 12) 430 52 66, 430 52 78 w. 7400  
✉ andrzej.jaworek@uj.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit-a new practical measure. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16(6):444-7.
2. Finlay AY, Edwards PH, Harding KG. "Fingertip unit" in dermatology. *Lancet.* 1989;15;2(8655):155.
3. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. *Arch Dermatol.* 1992;128(8):1129-30.
4. Bewley A. Dermatology Working Group. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):917-20.
5. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol.* 1998;138(2):293-6.
6. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A i wsp.: Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Postep Dermatol Alergol.* 2015;32(4):239-49.
7. Jaworek A, Wojas-Pelc A. Leczenie AZS na podstawie aktualnych wytycznych polskich i zagranicznych – przegląd wybranych zagadnień istotnych dla pediatrii. *Pediatr Dypl - Zeszyt Edukacyjny (Wojas-Pelc A, Jaworek A red.).* 2017;2(4):4-15.
8. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2000;142(5):931-6.
9. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):808-14.
10. El Hachem M, Gesualdo F, Ricci G, et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):22.
11. Stalder JF, Aubert H, Anthoine E, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: International feasibility study of the TOPICOP score. *Allergy.* 2017;72(11):1713-19.
12. Fitzpatrick TB, Griswold HC, Hicks JH. Sodium retention and edema from percutaneous absorption of fludrocortisone acetate. *J Am Med Assoc.* 1955;158(13):1149-52.
13. Epstein N, Epstein WL, Epstein JH. Atrophic striae in patients with inguinal intertrigo. *Arch Dermatol.* 1963;87:450-7.
14. Robertson DB, Maibach HI. Topical corticosteroids. *Int J Dermatol.* 1982;21(2):59-67.
15. Warner MR, Camisa C. Topical corticosteroids. W: Wolverton SE (red.). *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, 3rd Edition.* Saunders; 2012: 487-504.
16. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(1):47-58.

17. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (red.): *Dermatology*. Fourth Edition. Saunders Elsevier; 2018: 2186-99.
18. Spałkowska M, Englert K, Kłosowicz A i wsp. Różnice w fizjologii skóry noworodka i niemowlęcia – praktyczne konsekwencje. *Pediatr Dypl - Zeszyt Edukacyjny* (Wojas-Pelc A, Jaworek A red.). 2017;2(4):34-38.
19. Weaver J. Postmarketing safety review—PID D010141. *Drugs: Topical corticosteroids*. FDA Web site. July 9, 2001. Available at: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3999B1\\_21\\_Weaver-Memo%2007-09-01.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3999B1_21_Weaver-Memo%2007-09-01.pdf)
20. Scoggins RB, Kligman B. Relative potency of percutaneously absorbed corticosteroids in the suppression of pituitary-adrenal function. *J Invest Dermatol*. 1965;45(5):347-55.
21. Ortega E, Burdick KH, Segre EJ. Letter: Adrenal suppression by clobetasol propionate. *Lancet*. 1975;1(7917):1200.
22. Ellison JA, Patel L, Ray DW, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2000;105(4 Pt 1):794-9.
23. Tempark T, Phatarakijirund V, Chatproedprai S, et al. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine*. 2010;38(3):328-34.
24. Decani S, Federighi V, Baruzzi E, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(6):495-500.
25. Özgüç Çömlek F, Örümlü S, Aydın S, et al. Exogenous Cushing syndrome due to misuse of potent topical steroid. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(2):121-3.
26. Gupta R, Fonacier LS. Adverse Effects of Nonsystemic Steroids (Inhaled, Intranasal, and Cutaneous): a Review of the Literature and Suggested Monitoring Tool. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(6):44.
27. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96:23-43.
28. Schoepe S, Schäcke H, May E, et al. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol*. 2006;15(6):406-20.
29. Abraham A, Roga G. Topical steroid-damaged skin. *Indian J Dermatol*. 2014;59(5):456-459.
30. Baida G, Bhalla P, Kirsanov K, et al. REDD1 functions at the crossroads between the therapeutic and adverse effects of topical glucocorticoids. *EMBO Mol Med*. 2015;7(1):42-58.
31. Nigam PK. Striae cutis distensae. *Int J Dermatol*. 1989;28:426-8.
32. Colomb D. Stellate spontaneous pseudoscars. Senile and presenile forms: especially those forms caused by prolonged corticoid therapy. *Arch Dermatol*. 1972;105:551-4.
33. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1-15.
34. Tyros G, Potouridou I, Tsaraklis A, et al. A generalized Kaposi's sarcoma after chronic and extensive topical corticosteroid use. *Eur J Dermatol*. 2014;24(1):111-2.
35. Meena S, Gupta LK, Khare AK, et al. Topical Corticosteroids Abuse: A Clinical Study of Cutaneous Adverse Effects. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):675.
36. Guenova E, Hoetzenecker W, Schaller M, et al. Tinea incognito hidden under apparently treatment-resistant pemphigus foliaceus. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):276-7.
37. Wester RC, Maibach HI. Percutaneous absorption of topical corticosteroids. *Curr Probl Dermatol*. 1993;21:45-60.
38. Sahni D, Darley CR, Hawk JL. Glaucoma induced by periorbital topical steroid use - a rare complication. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(6):617-9.
39. Daniel BS, Orchard D. Ocular side-effects of topical corticosteroids: what a dermatologist needs to know. *Australas J Dermatol*. 2015;56(3):164-9.
40. David DS, Berkowitz JS. Ocular effects of topical and systemic corticosteroids. *Lancet*. 1969;2(7612):149-51.
41. Haeck IM, Rouwen TJ, Timmer-de Mik L, et al. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):275-81.
42. Kligman AM, Frosch PJ. Steroid addiction. *Int J Dermatol*. 1979;18(1):23-31.
43. Burry JN. Topical drug addiction: adverse effects of fluorinated corticosteroid creams and ointments. *Med J Aust*. 1973;1(8):393-6.
44. Rapaport MJ, Lebowitz M. Corticosteroid addiction and withdrawal in the atopic: the red burning skin syndrome. *Clin Dermatol*. 2003;21(3):201-14.
45. Fukaya M, Sato K, Sato M, et al. Topical steroid addiction in atopic dermatitis. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6:131-8.
46. Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):541-9.
47. Singh G, Singh PK. Tachyphylaxis to topical steroid measured by histamine-induced wheal suppression. *Int J Dermatol*. 1986;25(5):324-6.
48. Miller JJ, Roling D, Margolis D, et al. Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:546-9.
49. Czarnowicki T, Linkner RV, Suárez-Fariñas M, et al. An investigator-initiated, double-blind, vehicle-controlled pilot study: assessment for tachyphylaxis to topically occluded halobetasol 0.05% ointment in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):954-9.
50. Feldman SR. Tachyphylaxis to topical corticosteroids: the more you use them, the less they work? *Clin Dermatol*. 2006;24:229-30.
51. Malik R, Quirk CJ. Topical applications and perioral dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2000;41(1):34-8.

52. Sharma R, Abrol S, Wani M. Misuse of topical corticosteroids on facial skin. A study of 200 patients. *J Dermatol Case Rep.* 2017;11(1): 5-8.
53. Manchanda K, Mohanty S, Rohatgi PC. Misuse of Topical Corticosteroids over Face: A Clinical Study. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(3):186-91.
54. Nnoruka E, Okoye O. topical steroid abuse: Its use as a depigmenting agent. *J Natl Med Assoc.* 2006;98:934-9.
55. Koh WL, Lim SPR. Dramatic hyperpigmentation of keloids after intralesional triamcinolone acetonide injection. *Dermatol Online J.* 2015,21(5).
56. Al-Faraidy NA, Al-Natour SH. A forgotten complication of diaper dermatitis: Granuloma gluteale infantum. *J Family Community Med.* 2010;17(2):107-9.
57. Isogai R, Yamada H. Factors involved in the development of diaper-area granuloma of the aged. *J Dermatol.* 2013;40(12):1038-41.
58. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy.* 2000;55(8):698-704.
59. Vatti RR, Ali F, Teuber S, et al. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;47(1):26-37.
60. Wilkinson SM, Andrew SM, Maseruka H, et al. Immunohistochemical appearance of corticosteroid contact hypersensitivity reactions. *Contact Dermatitis.* 1994;31(5):304-7.
61. Katsambas A, Lotti T, Dessinioti C, et al. *European Handbook of Dermatological Treatments.* Third Edition. Berlin Heidelberg; Springer-Verlag; 2015:1433-43.
62. Gliński W. Komentarz do artykułu: Właściwy dobór leczenia u osób z alergią na kortykosteroidy: kontrowersje i reakcje krzyżowe. Browne F, Wilkinson M. *Derm Dypl.* 2011;2(6):26-7.