

Aktualna wiedza w zakresie etiopatogenezy pokrzywek

Dr hab. n. med. prof.
nadzw.
Magdalena Czarnecka-Operacz

Dr n. med.
Dorota Jenerowicz

Katedra i Klinika Dermatologii
UM w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki: prof.
dr hab. Wojciech Silny

T E R A P I A

Contemporary knowledge on etiopathogenesis of urticarias.

S U M M A R Y

The paper presents contemporary opinions on etiopathogenesis of various types of urticaria and angioedema. Both immunological and non-immunological aspects of skin lesion formation have been included. Authors discuss the role of genetic, autoimmunological and infectious factors, particularly emphasizing significance of *Helicobacter pylori* and parasitic infestation and also high variety and complexity of physical urticarias. Hopefully considerable progress which has been made lately in the development of research techniques (particularly molecular) will allow to further analysis of urticarial pathomechanism and simultaneous introduction of new therapeutic methods of this complex dermatosis.

W pracy przedstawiono współczesne poglądy na etiopatogenezę różnych odmian pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Uwzględniono zarówno immunologiczne, jak i nieimmunologiczne aspekty patomechanizmu powstawania zmian skórnych. Omówiono rolę czynników genetycznych, autoimmunologicznych oraz infekcyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia *Helicobacter pylori* oraz infestacji pasożytniczych. Zwrócono także uwagę na różnorodność i złożoność patomechanizmu pokrzywek fizykalnych. Należy mieć nadzieję, że znaczny postęp jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie rozmaitych metod badawczych, w szczególności molekularnych pozwoli niewątpliwie na dalszą analizę przyczyn pokrzywki, a tym samym umożliwi wprowadzenie nowych metod terapeutycznych tego złożonego schorzenia.

Czarnecka-Operacz M.: Aktualna wiedza w zakresie etiopatogenezy pokrzywek. *Alergia*, 2008, 1: 32-36

Wprowadzenie

Pokrzywka stanowi niejedolitą jednostkę chorobową, w której podstawowym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy o czerwonym, różowym lub porcelanowobiałym zabarwieniu. Charakteryzuje się szybkim powstawaniem i ustępowaniem po kilku lub kilkunastu godzinach bez pozostawienia śladu. Typowe bąble pokrzywkowe są

swędzące, dobrze odgraniczone od otoczenia i bledną przy ucisku. Istotą procesu chorobowego jest obrzęk. W przypadku pokrzywki obrzęk dotyczy górnych warstw skóry właściwej; jeżeli proces chorobowy umiejscowiony jest w głębszych warstwach skóry właściwej oraz obejmuje tkankę podskórną, wówczas określa się go mianem obrzęku naczynioruchowego.

Pierwsze historyczne wzmianki na temat pokrzywki pochodzą od Hipokratesa, jednak poszczególne odmiany choroby scharakteryzowane zostały dopiero w ciągu ostatniego stulecia. Z kolei niewątpliwy postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie różnorodnych metod badawczych, w szczególności molekularnych, pozwolił w pełni ocenić znaczną heterogenność i złożoność pokrzywki oraz obrzęku naczynioruchowego. Jest to zatem schorzenie często sprawiające trudności diagnostyczne i terapeutyczne, a także wydatnie pogarszające jakość życia chorych w stopniu porównywalnym do łuszczycy i trądziku pospolitego [1,2,3].

W zależności od czasu trwania schorzenia klasyfikuje się pokrzywkę jako ostrą (czas trwania objawów do 6 tygodni) oraz przewlekłą (objawy trwające powyżej 6 tygodni).

Pokrzywka może dotyczyć w zasadzie wszystkich grup wiekowych, chociaż ostra forma schorzenia jest bardziej charakterystyczna dla dzieci, młodzieży oraz młodych dorosłych, natomiast pokrzywka przewlekła spotykana jest częściej u chorych w wieku średnim, w szczególności u kobiet [4].

Etiopatogeneza pokrzywek

Podstawową komórką zaangażowaną w etiopatogenezę pokrzywki jest komórka tuczna czyli mastocyt. Mediatory wazoaktywne uwalniane z komórek docelowych działają na postkapilarne żyły i włosniczki, powodują kurczenie się komórek śródbłonka, poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych, zwiększenie przepuszczalności naczyń i pojawienie się obrzęku. W przypadku obrzęku naczynioruchowego następuje przemieszczenie mediatorów do głębszych warstw skóry właściwej oraz tkanki podskórnej, podczas gdy ich uwolnienie w obrębie powierzchownych warstw skóry wywołuje powstanie bąbli pokrzywkowych [5].

Podstawowym mediatorem uwalnianym przez komórki tuczne jest histamina, jednakże wiadomo, iż substancji zaangażowanych w powstawanie bąbli pokrzywkowych oraz obrzęku naczynioruchowego jest znacznie więcej i są to m.in.: prostaglandyny, leukotrieny, czynnik aktywujący płytki, tryptaza, chymaza, IFN- α , IL-1, 4, 5, 6, 8, 10 [6]. Ponadto aktywacja komplementu i uwalnianie fragmentu C5a nie tylko pobudza komórki tuczne, ale wywołuje także chemotaksję neutrofilów, eozynofiliów i monocytów. Zatem w obrazie histopatologicznym pokrzywki oraz obrzęku naczynioruchowego uzyskanym z biopsji skóry zmienionej chorobowo stwierdza się okołonaczyniowe nacieki zapalne złożone z limfocytów T oraz granulocytów, występujących niekiedy w dużych ilościach: obojętnochłonnych, kwasochłonnych czy też nieco rzadziej zasadochłonnych. Rekrutacja wymienionych komórek wymaga nie tylko uwolnienia cytokin i czynników chemotaktycznych odpowiednich dla poszczególnych typów komórek, ale konieczna jest także rekrutacja i aktywacja cząstek przylegania zarówno na powierzchni migrujących komórek zapalnych, jak i na komórkach śródbłonka, czego dowodem jest wzmożona ekspresja ICAM-1 oraz E-selektyny w obrębie ognisk zmian skórnych [7]. W surowicy chorych na pokrzywkę stwierdza się ponadto podwyższone stężenie IL-4, co stanowić może pośredni dowód aktywacji limfocytów T oraz bazofiliów. Rzeczywiście izolowane limfocyty CD4⁺ pochodzące od chorych na pokrzywkę wydzielają większe ilości zarówno IL-4 jak i INF- γ w porównaniu z osobami zdrowymi [7].

Zarówno pokrzywka jak i obrzęk naczynioruchowy wywoływane są przez wiele bardzo różnorodnych czynników. Niektóre z nich cechuje wyraźne tło immunologiczne, natomiast inne wydają się nie być związane z mechanizmami immunologicznymi [8].

Pokrzywki immunologiczne

W pierwszej z wymienionych grup czynników istotne miejsce zajmuje typ I reakcji immunologicznej według podziału Gella i Coombsa [9] (tzw. reakcja natychmiastowa), którego istotą jest interakcja antygeny z przeciwciałami IgE związanymi z receptorami powierzchniowymi (FcεRI) komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych.

W przypadku pokrzywki czynnikami oddziaływującymi w ramach takiej reakcji IgE – zależnej mogą być swoiste alergeny: lateks, alergeny pyłku roślin, sierści lub naskórka zwierząt oraz alergeny pokarmowe. IgE-zależna pokrzywka może mieć także charakter kontaktowy, przy czym czynniki sprawcze są analogiczne do wymienionych powyżej.

Drugi istotny mechanizm immunologiczny pokrzywki związany jest z udziałem kompleksów immunologicznych (III mechanizm reakcji nadwrażliwości), klinicznie reprezentowany przez chorobę posurowiczą. Objawy rozwijają się w ciągu 4-14 dni od ekspozycji na antygen, zwykle charakteryzujący się długim okresem półtrwania (np. produkty uzyskiwane z surowicy końskiej, stosowane w profilaktyce i leczeniu wścieklizny, tężca, botulizmu i ukąszeń węży, poliklonalne i monoklonalne przeciwciała uzyskiwane z surowicy końskiej, króliczej, mysiej, stosowane obecnie w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu, w leczeniu nowotworów i chorób z autoagresji oraz inne heterologiczne białka). Obok wysiewów bąbli pokrzywkowych obecne mogą być: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie wielostawowe, zapalenie nerwów, zapalenie błon surowiczych, ostre zapalenie kłębuszków nerkowych, a także plamica powierzchni bocznych dłoni i stóp oraz rumień i obrzęk w miejscu podania surowicy [6].

Pokrzywki nieimmunologiczne

Wykazują znaczną różnorodność pod względem etiopatogenetycznym.

Pokrzywki fizykalne

Dużą, obejmującą ponad 20 typów grupę stanowią pokrzywki fizykalne, gdzie objawy schorzenia pojawiają się po zadziałaniu rozmaitych bodźców fizycznych. Patomechanizm powstawania pokrzywek fizykalnych nie został do końca poznany, jednak podkreśla się szczególnie prawdopodobną rolę takich czynników jak układ komplementu, kinin, fibrynolizy oraz zaangażowanie prostaglandyn, leukotrienów, a także dużej grupy czynników chemotaktycznych dla licznej populacji komórek zapalnych.

Najczęstszą pokrzywką fizykalną jest dermografizm (urticaria factitia), związany z obniżonym progiem wrażliwości skóry na ucisk.

Fizjologicznie skóra nie odpowiada powstaniem bąbla na zadziałanie nacisku 1000 g/2 cm², podczas gdy u chorych cierpiących na dermografizm bąbel pokrzywkowy kształtem odpowiadający działającemu bodźcowi pojawia się już przy 200 g/ 2 cm² [10,11].

Pokrzywka cholinergiczna

Stanowi około 30% wszystkich pokrzywek fizykalnych. Charakteryzuje się obecnością silnie swędzących, monomorficznych bardzo drobnych bąbli pokrzywkowych, pojawiających się zwykle u młodych osób jako odpowiedź na wzrost temperatury ciała (gorąca kąpiel, wysiłek, gorączka, stres).

Patogeneza tego typu pokrzywki pozostaje wciąż nie do końca wyjaśniona. Według niektórych badaczy podstawowe znaczenie ma nadwrażliwość na acetylocholinę,

a zmiany skórne są wynikiem pobudzenia cholinergicznym aferentnych włókien gruczołów potowych, otrzymujących bodźce z ośrodkowego układu nerwowego. Rzeczywiście, śródskórne wstrzyknięcie środków cholinergicznym wywołuje powstanie drobnych bąbli pokrzywkowych, a u niektórych chorych poprawę stanu klinicznego uzyskuje się z zastosowaniem butylbromku skopolaminy [10,12]. Zastanawiający jest jednak fakt występowania pokrzywki cholinergicznym w pojedynczych przypadkach chorych z zaburzeniami prawidłowego wydzielania potu. Z kolei według autorów japońskich, pokrzywka cholinergicznym może być uwarunkowana reakcją natychmiastową typu I w odpowiedzi na antygeny obecne w pocie autologicznym [13]. Inni badacze podkreślają także możliwy związek z obniżonym surowiczym stężeniem proteaz serynowych, co uzasadnia dobrą odpowiedź chorych na leczenie atenuowanymi androgenami [14].

Pokrzywka z zimna

Istnieje w formie wrodzonej oraz nabytej. Postać wrodzona jest związana z dziedziczeniem autosomalnym dominującym, natomiast postać nabyta może być idiopatyczna lub objawowa. W postaci idiopatycznej degranulacja komórek tucznych zachodzi na drodze nieimmunologicznym lub immunologicznym, z zaangażowaniem IgE, rzadziej innymi klasami immunoglobulin. Postać objawowa jest rzadkością, jednak przyczyną jej objawów mogą być rozmaite czynniki: białka surowicy (krioglobuliny, kriofibrinogen, zimne aglutyniny, hemolizyny), ukąszenia owadów błonkoskrzydłych, mononukleozą zakaźną, odra, zakażenie wirusem HIV, zapalenie naczyń, niedoczynność tarczycy, antykoncepcja, czy nawet terapia przeciwgrzybicza [10,11,15].

Pokrzywka opóźniona z ucisku

Charakteryzuje się występowaniem głębokich bolesnych obrzęków tkanki podskórnej, pojawiających się między 3 a 12 godziną po zastosowaniu przedłużonego ucisku skóry.

Ze względu na częsty brak odpowiedzi na leczenie lekami przeciwhistaminowymi i towarzyszące objawy zmęczenia oraz bólów mięśniowo-stawowych podejrzewa się, że patomechanizm tego typu pokrzywki jest nieco inny niż pozostałych pokrzywek fizykalnych. Zwraca uwagę przewaga granulocytów kwasochłonnych w obrazie histologicznym, a także podwyższone stężenie tkankowe IL-6 w biopsji ze zmian skórnych [10,11,14].

Pokrzywka świetlna

Stanowi rzadką w naszej szerokości geograficznym odmianę pokrzywki, która w zależności od długości fali świetlnym będącej przyczyną objawów występuje w 6 typach.

U chorych nie stwierdza się żadnych predyspozycji genetycznych, natomiast niektórzy prezentują objawy atopii. Wydaje się, że mechanizm powstawania zmian skórnych jest immunologicznym, a masa cząsteczkowa fotoalergenu waha się od 25 do 1000 kD w zależności od spektrum promieniowania. W tym aspekcie autorzy niemieccy wyróżnili dwa podtypy pokrzywki świetlnym: podtyp I, przebiegający w mechanizmie IgE zależnej reakcji na specyficzny fotoalergen powstający tylko u chorych prezentujących objawy pokrzywki świetlnym oraz podtyp II jako reakcja IgE zależna na niespecyficzny fotoalergen obecny u chorych na pokrzywkę świetlną i u osób zdrowych [10,11,16]. W niektórych przypadkach pokrzywka świetlna może mieć charakter objawowy, np. w przebiegu porfirii

skórnej późnej, protoporfirii erytropoetycznej, lub jako reakcja polekowa po zastosowaniu chlorpromazyny.

Pokrzywka aspirynowa

Istotny aspekt etiopatogenetyczny stanowi niewątpliwy wpływ niektórych leków na powstawanie zarówno bąbli pokrzywkowych, jak i objawów obrzęku naczynioruchowego. Najistotniejsze, ze względu na przydatność oraz powszechność ich stosowania wydają się niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy, a także inhibitory konwertazy angiotensyny.

W latach 70-tych XX wieku stwierdzono, że kwas acetylosalicylowy, jak również inne niesteroidowe leki przeciwzapalne są silnymi inhibitorami cyklooksygenazy (COX) i hamują powstawanie metabolitów kwasu arachidonowego, działając przeciwzapalnie, przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. W tzw. „drodze cyklooksygenazowej”, kwas arachidonowy jest przekształcany przez COX z powstaniem prostaglandyny PGH-2, a następnie wytwarzany jest szereg prostaglandyn oraz tromboksan A2. COX występuje w dwóch izoformach – COX-1 i COX-2, przy czym aspiryna wywiera silniejszy wpływ hamujący na COX-1.

Istotne z punktu widzenia etiopatogenezy pokrzywki aspirynowej jest to, że hamowanie przez kwas acetylosalicylowy „drogi cyklooksygenazowej”, w konsekwencji powoduje uruchomienie „drogi 5-lipooksygenazowej”, którego następstwem jest powstanie związku cysteinilo-leukotrienowego (cys-LT), uważanego za istotny mediator w tym schorzeniu. Cys-LT (C4, D4 i E4), produkowane przez komórki tuczne, bazoofile, eozynofile, a także makrofagi powodują wzrost przepuszczalności naczyń i obrzęk.

U chorych na pokrzywkę przewlekłą, nietolerujących kwasu acetylosalicylowego, stwierdza się wzmożone wydalanie leukotrienu E4 w moczu, wykazujące korelację z nasileniem zmian skórnych, a także podwyższone stężenie prostaglandyny D2 w osoczu chorych [17,18].

Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy

Stanowią także dobrze udokumentowane działanie uboczne inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I), pozyskanych z jadu malajskiego węża Bothrops jararaca [19]. Objawy schorzenia występują u 0,1-0,5% chorych przyjmujących wspomniane preparaty. Zważywszy, że 35-40 milionów chorych na świecie otrzymuje ACE-I, leki z tej grupy mogą być odpowiedzialne za wiele setek zgonów spowodowanych obrzękiem naczynioruchowym krtani. Ta odmiana obrzęku naczynioruchowego nie jest zależna od dawki leku, jednakże pierwsze objawy zwykle pojawiają się przy jego pierwszej aplikacji. Reakcja jest specyficzna dla całej grupy ACE-I, ale nie dla poszczególnych preparatów [19]. Wydaje się, że w tym przypadku patomechanizm pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego związany jest z ograniczeniem procesu degradacji bradykininy, jako że konwertaza angiotensyny nie tylko aktywuje angiotensynę I, ale także inaktywuje bradykininę. Interesujący jest fakt, że pomimo, iż zależna od ACE degradacja bradykininy obniżona jest u wszystkich pacjentów leczonych preparatami z tej grupy, to jednak obrzęk Quinckego pojawia się tylko u pewnego odsetka chorych. Można zatem przypuszczać, że wystąpienie objawów chorobowych uwarunkowane jest u tych chorych obecnością pewnych dodatkowych czynników [20].

Nowy preparat omapatrilat, wykazujący podwójny potencjał hamujący, zarówno w odniesieniu do ACE, jak i obojętnej peptydazy, stwarza znacznie większe ryzyko wywołania obrzęku naczynioruchowego niż czyste ACE-I [19].

Pokrzywki wrodzone

Grupa rzadkich pokrzywek wrodzonych obejmuje wcześniej wspomnianą wrodzoną pokrzywkę z zimna, rodzinną pokrzywkę wibracyjną, a także wrodzony obrzęk naczyń ruchowy (hereditary angioedema- HAE). To ostatnie schorzenie jest rzadkie i często bywa przyczyną błędnego rozpoznania. W latach 60-tych XX w., w czasie gdy wiedza o zaburzeniach białek komplementu była bardzo niewielka sugerowano, iż schorzenie to może być spowodowane dysregulacją układu kinin [21]. Rok później Donaldson i Evans [22] stwierdzili u chorych na HAE niski poziom jednego z białek osoczowych – inhibitora C1. Okazało się, że wspomniana proteina odgrywa bardzo istotną rolę w patofizjologii: wpływa na układ dopełniacza, kininy, a także na układy krzepnięcia i fibrynolizy. HAE jest schorzeniem dziedziczonym autosomalnie dominująco. Chorzy cierpiący na HAE są heterozygotami – nie opisano jak dotychczas ani jednego homozygotycznego pacjenta. Schorzenie zależne jest od zmienności w obrębie genu dla inhibitora esterazy C1, w wyniku których dochodzi do niedoboru antygenowego i/lub funkcjonalnego wspomnianego czynnika. Wyróżnia się 3 typy wrodzonego obrzęku naczyń ruchowego. Typ I występuje najczęściej i charakteryzuje się obniżeniem stężenia inhibitora C1 wynikającego z dysfunkcji jednego z alleli genu dla tego enzymu. Stężenie inhibitora jest bardzo niskie i wynosi około 30% wartości prawidłowych. Typ II dotyczy około 15% chorych, stężenie inhibitora C1 w surowicy jest prawidłowe lub nieco podwyższone, natomiast nieprawidłowości dotyczą jego czynności. III typ schorzenia opisany został niedawno (Bork i wsp. [23]), dotyczy tylko członków rodzin płci żeńskiej i u niektórych chorych wydaje się być silnie związany z poziomem estrogenów we krwi obwodowej. Jak dotąd nie stwierdzono ani defektu biochemicznego ani też defektu w zakresie genu dla inhibitora esterazy C1.

W przypadku podejrzenia HAE, uwagę lekarza powinno zwrócić rodzinne występowanie schorzenia, jego przewlekły i nawrotowy charakter oraz izolowane objawy obrzęku naczyń ruchowego bez towarzyszących wysiewów bąbli pokrzywkowych.

Pokrzywka i obrzęk naczyń ruchowy o charakterze objawowym

Stanowi istotną grupę schorzeń, tzn. związanych z inną określoną chorobą, przy czym nierzadko wysiew bąbli pokrzywkowych może być pierwszym sygnałem toczącego się skrycie procesu chorobowego.

Zarówno pokrzywka jak i obrzęk naczyń ruchowy występują często w przypadku obecności patologicznych lub obcych protein oraz kompleksów immunologicznych, przede wszystkim w przebiegu chorób tkanki łącznej: tocznia układowego, zespołu Sjögrena oraz reumatoidalnego zapalenia stawów. Wysiewy bąbli pokrzywkowych i objawy obrzęku naczyń ruchowego mogą towarzyszyć chorobie nowotworowej, przy czym w tym ostatnim przypadku wydaje się, że jest to obrzęk naczyń ruchowy związany z obniżeniem stężenia inhibitora składnika C1 dopełniacza.

W przebiegu chorób limfoproliferacyjnych dochodzi bowiem do jego wzmożonej konsumpcji (typ I schorzenia), lub też mogą występować autooprzeciwiacila uniemożliwiające połączenie inhibitora ze składnikiem docelowym.

Pokrzywka może towarzyszyć wielu schorzeniom o podłożu metabolicznym: porfiriom, chorobom tarczycy, cukrzycy. Obserwuje się także cykliczne zaostrzanie się pokrzywki u kobiet w zależności od cyklu miesięczkowego

Jest to związane, być może z obniżeniem aktywności progesteronu w końcowej fazie menstruacji [1].

Częstą odmianą pokrzywki objawowej (także u dzieci) jest pokrzywka związana z różnego rodzaju infekcjami (wirusowymi, bakteryjnymi, a także infestacjami pasożytniczymi).

Dobrze udokumentowany w literaturze jest związek pomiędzy pokrzywką a wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz mononukleozą zakaźną. W ostatnim czasie pojawiły się także doniesienia o możliwej roli norowirusów w indukowaniu wysiewów bąbli pokrzywkowych. Norowirusy, posiadające jedną nić RNA są u człowieka przyczyną nieżytu żołądkowo-jelitowego, jednak stwierdzono ich obecność w hodowli kału chorych na pokrzywkę zarówno o przebiegu ostrym jak i przewlekłym [24,25].

Istotną rolę w etiopatogenezie pokrzywki przewlekłej może pełnić infestacja pasożytnicza, co należy mieć na uwadze szczególnie w odniesieniu do pacjentów należących do najmłodszej grupy wiekowej. Podkreśla się zwłaszcza udział pasożytów jelitowych, takich jak: *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Schistosoma*, *Trichinella*, *Toxocara* i *Fasciola*. Według niektórych autorów, chorzy na pokrzywkę przewlekłą wykazują obecność w surowicy przeciwciał skierowanych przeciwko *Toxocara canis* i *Fasciola hepatica* odpowiednio u 29% i 14.5% badanych, statystycznie istotnie częściej niż w grupie kontrolnej osób zdrowych. Opisano także dwa przypadki obrzęku naczynioruchowego u małych dzieci, związanego z wysokim surowiczym stężeniem przeciwciał skierowanych przeciwko *Taenia solium* (ELISA), z towarzyszącą eozynofilią we krwi obwodowej i podwyższonym stężeniem surowiczych IgE.

Grupa ekspertów Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) zwraca ponadto uwagę na rzadko opisywany problem występowania pokrzywki (często poprzedzającej wstrząs anafilaktyczny) związanej z infestacją *Anisakis simplex*, nicieniem zakażającym ryby morskie, stwarzającym problem kliniczny szczególnie w tych regionach, gdzie powszechnie spożywa się je w formie surowej [26,27].

Helicobacter pylori

Natomiast w odniesieniu do organizmów bakteryjnych jako czynników etiopatogenetycznych pokrzywki, dominują zdecydowanie doniesienia dotyczące znaczenia infekcji przewodu pokarmowego *Helicobacter pylori*. Badania nad związkiem tej spiralnej, gram-ujemnej pałeczki z obecnością objawów wielu dermatoz prowadzone są od wielu lat. Niewątpliwie jest to infekcja powszechna w przypadku chorych na pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy (ponad 30% chorych) [14], jednak wielu badaczy wskazuje na brak istotnej różnicy w porównaniu do częstości w populacji ogólnej. Podobnie niejednoznaczne dane dotyczą wpływu leczenia eradykującego bakterię na poprawę stanu klinicznego u chorych na pokrzywkę. Dokładny mechanizm wywoływania zmian skórnych w pokrzywce nie został do końca poznany. Niektórzy badacze sugerują, że obecność bakterii w przewodzie pokarmowym generuje produkcję przeciwciał przyczyniających się do nadmiernej konsumpcji składników komplementu i w ten sposób staje się czynnikiem spustowym dla epizodów obrzęku naczynioruchowego nabytego. Natomiast niewątpliwie dalszych badań wymagają nieliczne doniesienia sugerujące wpływ eradykacji *Helicobacter pylori* na poprawę stanu klinicznego u chorych prezentujących objawy wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.

Interesujące wydają się być także sugestie możliwego wpływu infekcji *Helicobacter pylori* na produkcję autoprzeciwciał (przeciwtarczycowych, anty-IgE oraz anty-C1INH) u chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną, jednak ze względu na niewielką jeszcze liczbę doniesień i niejednoznaczność wyników zagadnienie to wymaga dalszej analizy [28, 29].

Zjawisko autoagresji w etiopatogenezie pokrzywki

W niektórych przypadkach potwierdzenie obecności czynnika sprawczego okazuje się niemożliwe i wówczas pokrzywkę określa się jako idiopatyczną (CIU – chronic idiopathic urticaria) [30].

Stosunkowo niedawno zwrócono jednak uwagę na możliwość udziału zjawisk autoagresji w etiopatogenezie pokrzywki, dzięki zidentyfikowaniu autoprzeciwciał w klasie IgG skierowanych przeciwko IgE oraz przeciwko podjednostce α receptora o wysokim powinowactwie dla fragmentu Fc immunoglobuliny E (Fc ϵ RI) [31]. Wspomniane autoprzeciwciała ulegają związaniu na powierzchni komórek tucznych lub bazofilów, co prowadzi do degranulacji tych komórek i wydzielania histaminy oraz innych mediatorów zapalenia, będąc w konsekwencji przyczyną wysiewu bąbli pokrzywkowych. Opisane autoprzeciwciała można zatem uznać jako funkcjonalne, uwalniające histaminę. Obecnie panuje pogląd, że blisko połowa chorych (a według niektórych autorów nawet ponad 60%) [31], zaliczanych uprzednio do grupy CIU, to w istocie pacjenci cierpiący na pokrzywkę autoimmunologiczną.

W ostatnich latach przedmiotem zainteresowania wielu grup badawczych na całym świecie jest udział innej grupy przeciwciał – przeciwciał przeciwtarczycowych w etiopatogenezie przewlekłej pokrzywki.

Według pierwszych doniesień Leznoffa i Sussmana [32] ponad 14% chorych cierpiących na CIU wykazywała objawy autoimmunizacji w obrębie gruczołu tarczowego.

W przypadku kolejnych raportów odsetek obejmował wartości od 12-29% [33,34]. U chorych z objawami CIU częściej stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (ATG), przeciwciał antytyreoperoksydazowych (A-TPO), dawniej nazywanych antymikrosomalnymi (AMA), a także przeciwciał antyreceptorowych (przeciwko receptorowi TSH). Ponadto u chorych na CIU z wykrywalnymi surowiczymi przeciwciałami przeciwtarczycowymi stwierdza się w 40-54% przypadków patologię gruczołu tarczowego: hypotyreozę (objawową albo subkliniczną z podwyższony surowiczym stężeniem TSH), chorobę Gravesa-Basedowa, a także chorobę Hashimoto (przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy) [35,36].

Pomimo szeregu nowych doniesień literaturowych, związek patologii tarczycy, zwłaszcza w aspekcie procesu autoimmunizacji w obrębie gruczołu jest nadal przedmiotem sporów i dyskusji. Niewyjaśniony pozostał przede wszystkim problem bezpośredniego udziału przeciwciał przeciwtarczycowych w wywoływaniu zmian skórnych u chorych na CIU, jak również jednoznaczny sposób interakcji z komórkami procesu zapalenia. Według Kandeela i wsp. [37], surowice niektórych chorych na zapalenie tarczycy Hashimoto powodują degranulację prawidłowych bazofilów przy nieobecności przeciwciał anty-Fc ϵ RI. Czynniki wywołujące degranulację nie został jednak zidentyfikowany. Ponadto według Rottema [38], choroba Hashimoto reprezentuje w takich przypadkach jedynie marker procesu autoimmunizacji, a nie bezpośrednią przyczynę CIU. Ten sam autor zwraca również uwagę na możliwy udział w etiopatogenezie CIU A-TPO w klasie IgE, indukujących degranulację komórek tucznych po ekspozycji na swoiste antygeny krążące, uwalniane jako rezultat zniszczenia gruczołu tarczowego w przebiegu procesu autoimmunizacji. Niestety u większości analizowanych chorych A-TPO występują w klasie IgG, natomiast przeciwciała w klasie IgE stwierdza się jedynie okazjonalnie i w związku

z tym patogenna rola wspomnianych immunoglobulin wydaje się wątpliwa. Zdaniem Rottema [38], dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają na potwierdzenie patogennej roli przeciwciał przeciwtarczycowych w CIU, natomiast można uznać patologię gruczołu tarczowego oraz CIU za współistniejące, związane ze sobą, równoległe procesy autoimmunologiczne. Z kolei według Palmy-Carlosa i wsp. [39], obecność ATG oraz A-TPO można potwierdzić w surowicy prawie 30% chorych na CIU.

W opinii autorów autoimmunizacja gruczołu tarczowego może być istotnym czynnikiem etiopatogenetycznym CIU, a wszyscy chorzy cierpiący z powodu pokrzywki przewlekłej powinni być dokładnie badani w kierunku patologii tarczycy.

Piśmiennictwo: 1. Gliński W., Silny W., Czarnecka-Operacz M., Jutel M., Płusa T., Placek W.: Postępowanie diagnostyczno-lecnicze w pokrzywce. Konsensus zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *PDiA* 2007,1: 1-10. 2. Czarnecka-Operacz M.: Obrzęk naczynioruchowy – nadal aktualny problem kliniczny, *Alergia* 2000,4:27-31. 3. Zuberbier T: Urticaria. *Allergy* 2003,58:1124-1234. 4. Braun-Falco O., Plevig G., Wolf H., Burgdorf W.: *Dermatologia*. Gliński W., Wolska H., Zaborowski P. (red.), Czelej, Lublin, 2002: 425-427. 5. Panaszek B.: Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. W: *Choroby alergiczne i astma*. Małolepszy J. (red.), Volumed, Wrocław, 1996:729-770. 6. Jakóbiśiak M., Gołąb J., Lasek W.: *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2002:390-392. 7. Kaplan A.: Chronic urticaria-pathogenesis and treatment. *J Allerg Clin Immunol* 2004,114:465-473. 8. Gliński W., Rudzki E.: *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. Czelej, Lublin, 2003: 324-354. 9. Gell PGH, Coombs RRA: *Clinical aspects of immunology*. Oxford, Blackwell 1963: 200-250. 10. Czarnecka-Operacz M, Silny W: Rozpoznawanie i leczenie pokrzywek fizykalnych. *Alergia Astma Immunologia* 2001, 6: 90-94. 11. Bator-Wegner M, Czarnecka-Operacz M: Pokrzywki fizykalne. Podział, obraz kliniczny i postępowanie diagnostyczne. *Nowiny Lekarskie* 1998, 11: 1163-1170. 12. Ujije H, Shimizu T, Natsuga K i wsp.: Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31: 588-602. 13. Fukunaga A, Bito T, Tsuru K i wsp.: Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116 397-402. 14. Greaves MW: Pathophysiology of chronic urticaria. *Int Arch All Immunol* 2002, 1: 3-9. 15. Mahmoudi M cold-induced urticaria. *JAOA* 2001, 5: 1-5. 16. Leenutaphong V, Holzie E, Plevig G: Pathogenesis and classification of solar urticaria. A new concept. *J Am Acad Dermatol* 1989, 21: 237-240. 17. Pichler WJ: Drug hypersensitivity. *Karger, Basel* 2007: 340. 18. Piotrowski M, Silny W, Czarnecka-Operacz M: Wywoływanie tolerancji na kwas acetylosalicylowy jako metoda leczenia pokrzywki aspirynowej. *Prz Derm* 1996, 5: 447-452. 19. Kaplan A.P., Greaves M.W.: Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53: 373-388. 20. Cugno M., Nussberger J., Cicardi M., Agostoni A.: Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacology* 2003,3:311-317. 21. Carugati A., Pappalardo E., Zingale L., Cocardi M., C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Molecular Immunology* 2001; 38:161-173. 22. Donaldson V.H., Evans R.R.: A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C¹-esterase. *Am J Sci* 1963; 31: 37-44. 23. Bork K., Barnstedt S., Kock P., Traupe H.: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356:213-217. 24. Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D.: Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy u dzieci – aktualny stan wiedzy. *Post Neonat* 2005, 2: 143-151. 25. Leiste A, Skaletz-Rorowski A, Venten I i wsp.: Urticaria associated with Norovirus infection: report of 2 cases. *J Dstch Dermatol Ges* 2007, 17. 26. Panaszek B, Szybejko-Machaj G: Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. W: *Dermatologia pediatryczna*. Red: Miklaszewska M, Wąsik F. Volumed, Wrocław 1999, 329-331. 27. Foti C, Nettis F, Cassano N i wsp.: Acute allergic reactions to *Anisakis simplex* after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venerol* 2002, 82: 121-123. 28. Atta AM, Rodrigues MA, Sousa CP I i wsp.: Autoantibody production in chronic idiopathic urticaria is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Brazilian J Medical Biol Res* 2004, 37: 13-17. 29. Greaves MW: Chronic idiopathic urticaria (CIU) and *Helicobacter pylori*. *Allergy Clin Immunol Int* 2001, 13: 23-26. 30. Sabroe R.A., Seed P.T., Stat C. i wsp.: Chronic idiopathic urticaria: comparison o the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40: 443-450. 31. Niimi N., Francis D.M., Kermani F. i wsp.: Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in CU. *J Invest Dermatol* 1996, 106: 1001-1006. 32. Leznoff A., Sussman G.L.: Syndrome of idiopathic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 84: 66-71. 33. Zauli D., Deleonardi G., Foderaro S. i wsp.: Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001, 22: 93-95. 34. Ryhal B., DeMera R.S., Shoenfeld Y. i wsp.: Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001, 11: 16-20. 35. Leznoff A., Josse R.G., Denburg J. i wsp.: Association of chronic urticaria and angioedema and thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983, 119: 636-640. 36. Turktas I., Gokcora N., Demirsoy S. i wsp.: The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997, 36: 187-190. 37. Kandeel A.A., Zeid M., Helm T. i wsp.: Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001, 21: 335-347. 38. Rottem M.: Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoim Rev* 2003, 2: 69-72. 39. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L.: Chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Allerg Immunol (Paris)* 2005, 37: 143-146.

Zamknij

Drukuj