

Diagnostyka i leczenie pokrzywki

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

Urticaria - diagnostics and treatment

S U M M A R Y

With the increasing understanding of the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of urticaria diagnostic and therapeutic procedures are becoming more complex. Individual approach in terms of diagnostics and management requires an adequate knowledge and updated measures in diagnosis. Contemporarily three basic therapeutic lines are applied in urticaria. These are avoidance of triggering factors, inhibition of mediator release and therapy at the target organ tissues. The new generation of antihistamines in higher doses (up to fourfold) is regarded to be the basic line of pharmacological treatment. In the case of nonresponding patients alternative methods such as combined treatment with a new generation of antihistamine and cyclosporine A should be considered. Biological medications are also considered to be a useful alternative for patients with urticaria that we hope for.

W miarę postępu wiedzy w zakresie mechanizmów molekularnych zaangażowanych w patogenezie pokrzywki zasady postępowania diagnostycznego oraz leczniczego stają się coraz bardziej złożone. Indywidualny schemat badań oraz dobór często kompleksowych metod terapeutycznych wymagają od lekarza szerokiej wiedzy merytorycznej oraz aktualizacji warsztatu diagnostycznego. W leczeniu stosuje się obecnie trzy zasadnicze kierunki postępowania, a mianowicie unikanie lub eliminacja czynnika stymulującego występowanie objawów klinicznych, hamowanie uwalniania mediatorów reakcji pokrzywkowej oraz supresja objawów w obrębie tkanek narządu docelowego. Nadal podstawową grupą preparatów stosowanych w terapii pokrzywki są nowoczesne leki przeciwhistaminowe, których dawkę można zwiększać nawet czterokrotnie w celu uzyskania zadowalającego efektu klinicznego. W sytuacji braku poprawy po zastosowaniu klasycznych metod leczenia należy rozważyć wybrane metody alternatywne, przykładowo takie jak połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego z cyklosporyną A. Pewne nadzieje w leczeniu pokrzywki wiązane są również z lekami biologicznymi.

Obraz kliniczny

Pokrzywkę charakteryzuje nagłe pojawianie się bąbli pokrzywkowych, którym często towarzyszą objawy obrzęku naczynioruchowego. Charakterystyka bąbla pokrzywkowego jest bardzo klarowna, a mianowicie jest to pierwotny wykwit uwarunkowany obrzękiem obejmującym górne warstwy skóry właściwej. Kształt oraz rozmiary bąbli pokrzywkowych bywają różne i zwykle towarzyszy im świąd i/lub pieczenie skóry. Utrzymują się one zazwyczaj od 1 do 24 godzin i ustępują bez pozostawienia śladu. W przypadku współistnienia obrzęku naczynioruchowego obserwuje się głębiej umiejscowiony obrzęk skóry właściwej oraz tkanki podskórnej. Pacjent podaje objawy bólu oraz uczucie rozpierania w obrębie zmian skórnych, a ustępowanie objawów klinicznych jest powolniejsze (do 72 godzin).

Zatem na podstawie obrazu klinicznego lekarz praktyk z łatwością potrafi ustalić prawidłowe rozpoznanie. Natomiast bardzo trudnym zadaniem jest precyzyjne określenie przyczyny lub złożonych przyczyn pojawiania się objawów pokrzywki. Wymaga to przeprowadzenia bardzo szczegółowego badania podmiotowego, przedmiotowego (ocena klinicznej charakterystyki bąbli pokrzywkowych) oraz szeregu dodatkowych badań diagnostycznych. Część z nich to próby prowokacyjne, które należy przeprowadzać jedynie w warunkach szpitalnych zabezpieczających gotowość do intensywnej terapii ewentualnych powikłań wynikających z prowokacji. Dopiero po uzupełnieniu pełnego panelu badań w schemacie diagnostycznym pokrzywki możliwe jest wdrożenie odpowiednio skomponowanego leczenia. Indywidualne postępowanie terapeutyczne wynika głównie z niezwyklej złożoności procesu chorobowego jakim jest pokrzywka. Oczywiście obowiązują nas generalne zasady leczenia chorych na pokrzywkę czyli opisane poniżej trzy kierunki postępowania leczniczego, jednak w zależności od indywidualnego przypadku konieczne jest modyfikowanie schematów postępowanie i niejednokrotnie stosowanie alternatywnych metod terapeutycznych.

Zasady postępowania diagnostycznego.

Ustalenie i dokładna charakterystyka czynnika stymulującego rozwój objawów klinicznych pokrzywki ma podstawowe znaczenie, gdyż warunkuje zastosowanie skutecznego leczenia chorych. Wymaga to od lekarza przeprowadzenia niezwykle szczegółowego badania podmiotowego, przedmiotowego, wielu badań dodatkowych oraz szeregu zróżnicowanych prób prowokacyjnych [1,2,3].

Charakterystyka poszczególnych badań diagnostycznych.

Diagnostyka alergologiczna powinna być prowadzona zgodnie z ogólnie obowiązującymi zasadami. Wykonanie skórnych testów punktowych wymaga odpowiedniego okresu przerwy w leczeniu przeciwhistaminowym (w zależności od stosowanego preparatu).

UWAGA : Przed wykonaniem wszelkich fizykalnych prób prowokacyjnych konieczne jest wcześniejsze wycofanie leków przeciwhistaminowych na okres przynajmniej 48 godzin [4].

Ocena tolerancji kwasu acetylosalicylowego

- próba prowokacyjna z aspiryną (warunki kontrolowane placebo),
- dieta aspirynowa ściśle przestrzegana przez 14 dni celem potwierdzenia rozpoznania.

Ocena dermografizmu

- prowokacja skóry pleców mocnym zadrapaniem skóry
- przecignięciem szpatułki po skórze pleców
- dermatografometr
- ocena wystąpienia czerwonego dermografizmu
- rejestracja czasu cofania się wywołanych zmian rumieniowo-obrzękowych.

Ocena odpowiedzi cholinergiczej

- próba wysiłkowa (pompki, przysiady)
- próby farmakodynamiczne
- rejestracja odpowiedzi o charakterze wysiewu drobnych bąbli pokrzywkowych
- w celu potwierdzenia rozpoznania pokrzywki cholinergiczej można przeprowadzić atropinizację niewielkiego obszaru skóry.

Pokrzywka ciepła

- próba ekspozycyjna polegająca na przyłożeniu do skóry cylindra z wodą o temp. 34 – 44 C,
- odczyn występuje po 5 do 10 minutach.

Pokrzywka z zimna

- ocena odczynu po miejscowym działaniu zimna np.: strumień zimnej wody, kostka lodu (utrzymywana na skórze przedramienia przez 5-10-15 minut),
- charakterystyczna izomorficzna reakcja skórna powstaje po kilku minutach od zakończenia prowokacji miejscowej (konieczne jest ponowne ocieplenie skóry).

Pokrzywka opóźniana z ucisku

- różne odmiany próby uciskowej
- ucisk powinien być aplikowany w płaszczyźnie prostopadłej do skóry,
- przykładowo próba paskowa (ciężar 7 kg na pasku o pow. przylegania 20 do 30 cm , przez 15 do 20 minut), próba klockowa, odpowiednia modyfikacja zastosowania dermatografometru,
- odczyt prowadzi się po 4 - 6 – 9 – 24 – 36 godzinach),
- w celu przeprowadzenia diagnostyki różnicowej z urticarial vasculitis konieczna jest biopsja skóry.

Pokrzywki słoneczne

- próba ekspozycyjna polegająca na naświetlaniu skóry za pomocą promieni świetlnych, przy zastosowaniu odpowiednich osłon,
- w celu przeprowadzenia diagnostyki różnicowej z protoporfirią erytropoetyczną należy wykonać fotomikroskopową ocenę fluorescencji erytrocytów naświetlanych promieniami ultrafioletowymi [4].

W przypadku podejrzenia tła autoimmunologicznego wskazane jest przeprowadzenie prób śródskórnych z surowicą własną pacjenta (ASST- autologous serum skin test) [1,2,3] oraz z osoczem własnym chorego (APST- autologous plasma skin test) [5,6,7]. Badania te powinny być uzupełnione o ocenę surowiczego stężenia autoprzeciwciał w możliwie jak najszerszym zakresie. W odniesieniu do wspomnianych badań nadal brakuje czułych i swoistych metod typu ELISA koniecznych do zastosowania w rutynowej diagnostyce pokrzywki autoimmunologicznej. Poza stwierdzeniem obecności autoprzeciwciał w surowicy chorego należy udokumentować ich znaczenie kliniczne poprzez wykonanie testu uwalniania histaminy z bazofili [4].

Badanie podmiotowe

W zakresie badania podmiotowego uwzględnić należy następujące elementy :

- kiedy miał miejsce pierwszy epizod pokrzywkowy,
- częstotliwość wysiewów bąbli pokrzywkowych,
- okres utrzymywania się zmian skórnych,
- okres trwania stanów bezobjawowych,
- wielkość, kształt i lokalizacja zmian skórnych,
- współistnienie objawów obrzęku naczynioruchowego,
- dodatkowe objawy podmiotowe : świąd skóry, ból;
- wywiad rodzinny w zakresie pokrzywki oraz atopii,
- występowanie w przeszłości lub obecne współistnienie chorób alergicznych, infekcyjnych, endokrynopatii lub innych zaburzeń internistycznych;
- związek występowania objawów pokrzywki z ekspozycją na czynniki fizykalne lub wysiłek fizyczny,
- stosowanie leków (niesterydowe leki przeciwzapalne, szczepionki odpornościowe lub alergenowe, hormony, antybiotyki, leki przeczyszczające, krople do oczu, nosa, uszu itd.),
- pokarm,
- rodzaj pracy zawodowej lub kierunek kształcenia się chorego,
- hobby,
- związek wysiewów zmian skórnych z sezonem (wakacje, weekend, lato, zima)
- implanty chirurgiczne, stomatologiczne lub ortopedyczne,
- związek z cyklem miesięczkowym u kobiet,
- związek ze stresem emocjonalnym,
- zastosowane leczenie i reakcja na terapię oraz
- zaburzenia jakości życia wynikające z objawów pokrzywki.
- (Konsensus pokrzywkowy polski, EAACI)

Badania dodatkowe

W zakresie badań dodatkowych należy przeprowadzić następujące badania:

W przypadku wszystkich pacjentów [1,2,3]:

- podstawowe badania laboratoryjne (OB., leukocytoza, eozynofilia),
- ogólna analiza moczu ,
- badanie kału w kierunku infestacji pasożytniczej,
- próba prowokacyjna z aspiryną (w warunkach próby kontrolowanej placebo),
- test śródskórny z penicyliną,
- test śródskórny z surowicą autologiczną,
- test śródskórny z osoczem autologicznym,
- badania wielospecjalistyczne w zakresie potencjalnych ognisk utajonego zakażenia (laryngologiczne, stomatologiczne, ginekologiczne) oraz
- próby prowokacyjne z całym panelem czynników fizykalnych (temperatura, ucisk, wysiłek itd.).

W wybranych przypadkach (w zależności od indywidualnej charakterystyki chorego) [1,2,3] :

- badanie treści dwunastniczej w kierunku lambliozy,
- oznaczenia surowiczego stężenia autoprzeciwciał (anty TPO, TG, TRAK itd.),
- ocena poziomu hormonów tarczycy,
- skórne testy punktowe,
- testy punktowe z alergenami natywnymi (prick by prick test),
- testy SAFT (skin application food test) – w przypadku pokarmowej pokrzywki kontaktowej,
- fototesty,
- oznaczenie surowiczego stężenia antygenowo

- swoistych IgE skierowanych przeciwko podejrzanym alergenom (metody RAST, RIST, ELISA),
- ocena ilościowa i jakościowa składników układu komplementu,
 - próba eliminacji i prowokacji alergenem np. pokarmowym,
 - USG jamy brzusznej,
 - Rtg klatki piersiowej,
 - biopsja skóry,
 - badanie psychologiczne.

Urticarial vasculitis

Z kolei w odniesieniu do urticarial vasculitis rozpoznanie opiera się głównie na ocenie obrazu klinicznego (utrzymywanie się bąbli ponad 24 godziny, wyraźny naciek w obrębie wykwitów, świąd skóry może być nieobecny) oraz bioptatu skóry. Do oceny histopatologicznej należy pobrać materiał z nowopowstałego wykwitu (<12 godzin utrzymywania się bąbla). Na podstawie obrazu histo-patologicznego można dodatkowo przeprowadzić wspomnianą już wcześniej diagnostykę różnicową z pokrzywką opóźnioną z ucisku, w przypadku której nie stwierdza się zapalenia naczyń. Pacjenci z rozpoznaniem urticarial vasculitis wymagają szczegółowego uzupełnienia badań diagnostycznych w zakresie kompleksów immunologicznych, zaburzeń układu komplementu, paraproteinemii oraz zakażenia wirusem hepatitis B i C. Dodatkowo konieczna jest ocena funkcji płuc i nerek oraz poszukiwanie wskaźników rozwoju objawów tocznia układowego [4].

Pokrzywka barwnikowa

Będąca mastocytozą skórą wymaga klinicznej oceny objawu Dariera (delikatne pocieranie skóry zmienionej chorobowo powoduje odczyn rumieniowy, powstanie bąbla oraz świąd skóry). Podobną reakcję można wywołać w przypadku dermografizmu objawowego, chociaż wówczas zachodzi ona w obrębie skóry klinicznie niezmienionej. W przypadku małych dzieci ze względu na częste współwystępowanie wykwitów pęcherzowych pokrzywka barwnikowa może wymagać diagnostyki różnicowej z liszajem zakaźnym, epidermolysis bullosa, zesp. SSSS, a nawet z nieotrzymaniem barwnika [4]. Decydujące w takich przypadkach jest badanie biopsji skóry, które w pokrzywce barwnikowej charakteryzuje wybitnie zwiększona liczba mastocytów w nacieku. Zwykle stwierdza się też zwiększone wydalenie histaminy i jej głównego metabolitu – N-metyl histaminy w moczu. Ocena tego parametru służyć może do monitorowania aktywności procesu chorobowego. Ze względu na dobre rokowanie u dzieci nie ma konieczności przeprowadzania biopsji szpiku, badań obrazujących narządy wewnętrzne oraz radiologicznej oceny kośćca w przypadku pokrzywki barwnikowej [4].

Zespół Muckle-Wells`a

Opisany w 1962 roku [8] jest genetycznie uwarunkowanym schorzeniem o dominującym typie dziedziczenia (czasami typ sporadyczny). Zmiany pokrzywkowe pojawiają się w okresie dorosłości i mają charakter nawrotowy. Dodatkowo występują bóle stawowe, bóle kończyn oraz postępująca głuchota (typ nerwowy). Ostatecznie dochodzi do rozwoju amyloidozy nerek. W badaniach dodatkowych stwierdza się podwyższone wartości OB.

oraz hypergammaglobulinemię. W przebiegu zespołu dochodzi do uogólnionej amyloidozy o niepomyślnym przebiegu i złym rokowaniu. Należy zespół ten rozważać w diagnostyce różnicowej przypadków o ciężkim klinicznie przebiegu, którym towarzyszą zróżnicowane objawy narządowe.

Leczenie pokrzywki.

Zgodnie z obowiązującymi obecnie zasadami postępowanie lecznicze w przypadku pokrzywki powinno obejmować trzy podstawowe kierunki .

- Pierwszy z nich to unikanie lub ograniczenie narażenia na zdefiniowany wcześniej czynnik wyzwalający objawy lub usunięcie ogniska sprawczego.
- Drugim kierunkiem jest zahamowanie uwalniania mediatorów mastocytarnych.
- Trzeci to ograniczenie objawów klinicznych zależnych od działania mediatorów reakcji pokrzywkowej w obrębie tkanek docelowych [1,3].

Unikanie ekspozycji na zdefiniowany wcześniej czynnik wyzwalający objawy lub usunięcie ogniska sprawczego [1,3].

W przypadku ustalenia charakterystyki czynnika prowokującego objawy pokrzywki unikanie ekspozycji może praktycznie prowadzić do wyleczenia. Postępowanie to ma szczególne zastosowanie w przypadku IgE-zależnej pokrzywki alergicznej (diety eliminacyjne, unikanie uczulających leków itd.), pokrzywek fizykalnych, pokrzywek objawowych wynikających z istnienia ognisk utajonego zakażenia lub innych schorzeń układowych (gastritis, esophagitis refluxiva itd.) oraz niealergicznym pokrzywek polekowych. W niektórych przypadkach postępowanie powyższe może jedynie ograniczyć nasilenie objawów klinicznych, gdyż ekspozycja na wymienione czynniki uaktywnia proces pokrzywkowy o złożonym podłożu etiopatogenetycznym.

W praktyce klinicznej niestety dokładne zdefiniowanie przyczyny wyzwalającej objawy pokrzywki bywa czasem niemożliwe (przewlekła pokrzywka idiopatyczna) i wówczas pierwszy element postępowania leczniczego praktycznie nie może być zastosowany.

Zahamowanie uwalniania mediatorów mastocytarnych [1,3].

W zakresie tego kierunku działania leczniczego zastosowanie znalazły leki glikokortykosteroidowe. Jednak ze względu na dokładnie poznany profil ich działań niepożądanych stosowane są jedynie w ogólnej terapii pokrzywki ostrej.

Z kolei nie powinno się włączać glikokortykosteroidów ogólnych do terapii przewlekłej.

Innym preparatem hamującym uwalnianie mediatorów pokrzywkowych jest cyklosporyna A. Może być ona stosowana w połączeniu z nowoczesnymi lekami przeciwhistaminowymi . Jest to oczywiście postępowanie obarczone znanym ryzykiem działań niepożądanych charakterystycznych dla cyklosporyny A i nie może być uznane za standardowe. Należy zatem wspomniane leczenie skojarzone ograniczyć do przypadków klinicznych nie reagujących na klasyczne leczenie pokrzywki i w przebiegu terapii systematycznie monitorować wszelkie możliwe działania niepożądane.

Inną metodą leczenia pokrzywki jest PUVA terapia, która ogranicza liczbę mastocytów w górnych warstwach skóry właściwej i okazała się skuteczna w leczeniu mastocytoz .

W przypadku chorych na pokrzywkę przewlekłą stosuje się skojarzone leczenie UVA lub UVB z nowoczesnymi lekami przeciwhistaminowymi. Zwykle okres leczenia wynosi 1 do 3 miesięcy.

Wywoływanie tolerancji na czynnik sprawczy warunkujący uwalnianie mediatorów

mastocytarnych to kolejna alternatywa terapeutyczna. Zastosowanie tego typu postępowania opisano w przypadku pokrzywki aspirynowej [1,3,9] pokrzywki z zimna, cholinergiczej oraz słonecznej [1,3,10].

Ograniczenie objawów klinicznych zależnych od działania mediatorów reakcji pokrzywkowej w obrębie tkanek docelowych.

Jest to przede wszystkim blokowanie receptorów swoistych dla histaminy. W przypadku pokrzywki przewlekłej szczególne znaczenie mają leki przeciwhistaminowe (LP) nowej generacji. Charakteryzując się one ograniczonym działaniem sedatywnym oraz dodatkowym działaniem przeciwzapalnym i przeciwalergicznym (hamowanie uwalniania cytokin pozapalnych z bazofili oraz mastocytów [1,3,11]. W niektórych przypadkach zastosowanie wyższych dawek leków przeciwhistaminowych niż zwykle zalecanych pozwala na lepsze kontrolowanie objawów klinicznych, jednak konieczne są szersze badania w ww. zakresie [1,3,12].

Ze względu na charakterystykę działania nowoczesnych LP oraz ich dobry profil bezpieczeństwa są one obecnie uznane za pierwszą linię terapeutyczną w przypadku chorych na pokrzywkę. W przypadku braku efektu przy zastosowaniu wspomnianego leczenia wskazane jest zwiększenie dawki LP (nawet czterokrotne) zanim podejmiemy decyzję o wprowadzeniu alternatywnej metody leczenia chorego [1,3].

Inne możliwości terapeutyczne

W przypadku braku poprawy stanu klinicznego chorych po zastosowaniu wyższych dawek leków przeciwhistaminowych można rozważyć włączenie alternatywnych metod terapii, którymi są :

- połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego blokującego receptor H1 z blokerem H2 [13-16] (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań)
- połączenie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego z lekiem antyleukotrienowym [17-19] (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań)
- monoterapia takimi lekami jak : ketotifen, montelukast, oksatomid, doksepin [20-24] (niski poziom dowodowy przeprowadzonych badań)
- Dapson, sulfasalazyna, metotreksat, plazmaferezy, immunoglobuliny podawane dożylnie [1,3] (dostępne są tylko wyniki otwartych badań niekontrolowanych)

Niektóre alternatywne opcje terapeutyczne okazały się nieskuteczne w leczeniu objawów pokrzywki są nimi :

- kwas traneksamowy i kromogliokan sodowy w pokrzywce przewlekłej [25,26]
- nifedypina w pokrzywce typu dermatographismus [27]
- kolchicyna oraz indometacyna w opóźnionej pokrzywce z ucisku [28,29].

Aby w pełni można było ocenić skuteczność metod alternatywnych konieczne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych na większych populacjach chorych.

Postępowanie lecznicze w wybranych odmianach pokrzywki przewlekłej

Pokrzywka typu dermatographismus

Pacjentów należy poinformować o możliwości spontanicznego ustąpienia objawów klinicznych i o braku wskazań do stosowania wszelkich, restrykcyjnych diet eliminacyjnych. Należy unikać wełnianych tkanin ubraniowych powodujących drażnienie skóry. Temperatura w pomieszczeniach mieszkalnych, a w szczególności w sypialniach powinna być relatywnie niska. W przypadku dzieci dobry efekt uzyskuje się przy stosowaniu miejscowym kremów zawierających w swoim składzie mentol. W leczeniu ogólnym stosowane są nowoczesne LP (desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna). W niektórych przypadkach skuteczne jest kojarzenie nowoczesnego LP z blockerem receptora H₂ (cymetydyna lub ranitydyna).

Pokrzywka cholinergiczna

W niektórych przypadkach ograniczenie nasilenia objawów pokrzywki cholinergicznej można osiągnąć poprzez zmniejszenie potliwości skóry, obniżenie temperatury wody stosowanej do kąpieli lub prysznic oraz poprzez unikanie czynników stresogennych. U chorych prezentujących łagodny przebieg procesu chorobowego leczenie ogólne nie jest konieczne lub wskazane jest podawanie LP o łagodnym działaniu sedacyjnym. Zalecane są też nowoczesne LP (desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna), a w szczególnie ciężkich przypadkach biorąc pod uwagę obniżenie osoczonego stężenia inhibitorów proteazowych skuteczne bywają steroidy anaboliczne [30]. Opublikowano też pojedyncze doniesienie o próbie skutecznego zastosowania immunoterapii w zakresie częściowo oczyszczonego antygenu zawartego w pocie pacjenta cierpiącego na pokrzywkę cholinergiczną [31].

Pokrzywka z zimna.

Przebieg pokrzywki z zimna bywa łagodny z zauważalną tendencją do samoograniczania się procesu chorobowego. Zwykle wystarcza unikanie ekspozycji na obniżone temperatury (odpowiednia odzież sportowa, ogrzewane baseny kąpielowe itd.). W przypadku dzieci wszelka kąpiel w basenach powinna być zawsze nadzorowana przez opiekunów. U chorych prezentujących cięższy przebieg pokrzywki zalecane są nowoczesne LP (wysokie dawki desloratadyny, feksofenadyny, lewocetyryzyny), a w razie braku efektu takiego leczenia podejmowane są próby wytworzenia tolerancji na zimno. W rzadkich przypadkach chorych z kryoglobulinemią należy rozważyć zastosowanie dożylnych immunoglobulin.

Pokrzywka opóźniona z ucisku

W przypadku tej odmiany pokrzywki fizycznej LP nowej generacji stosowane nawet w wysokich dawkach są zwykle nieskuteczne lub ich efekt jest niewielki. W niektórych przypadkach konieczne jest stosowanie leków glikokortykosteroidowych (konieczne monitorowanie działań niepożądanych).

Pokrzywka słoneczna

Zwykle w przypadkach o łagodnym i średnim nasileniu objawów klinicznych wystarczające jest unikanie ekspozycji na działanie promieni słonecznych oraz stosowanie odpowiedniej fotoprotekcji. Skuteczne są również nowoczesne LP. Z kolei w przypadkach o cięższym przebiegu klinicznym wskazane jest rozważenie wytworzenia tolerancji na wybrane pasmo UV.

Pokrzywka autoimmunologiczna

Kluczowe znaczenie w przypadku pokrzywki autoimmunologicznej mają wyniki badań diagnostycznych i zastosowanie skojarzonego leczenia w zależności od ich wyników.

Konieczna bywa współpraca wielospecjalistyczna (np. endokrynolog, ginekolog, gastroenterolog itd.). Wskazane są nowoczesne LP (wysokie dawki), a w razie braku efektu stosowane są inne, alternatywne metody leczenia (nowoczesny LP łącznie z Cyklosporyną A, leki antyleukotrienowe itd.). W niektórych przypadkach (obecność autoprzeciwciał anti-IgE, anti-FcεRI) stosowane są dożylnie wlewy immunoglobulin. Stosowanie ogólnie leków glikokortykosteroidowych powinno być ograniczone jedynie do najcięższych przypadków klinicznych.

Urticarial vasculitis

Zwykle nowoczesne LP oraz glikokortykosteroidy są mało skuteczne, chociaż leczenie należy zawsze rozpoczynać od zastosowania nowoczesnych LP (wysokie dawki desloratadyny, feksofenadyny, lewocetyryzyny). Warto podjąć też próbę leczenia indometacyną, kolchicyną oraz hydroksychloroquiną, chociaż dostępne są jedynie wyniki pojedynczych prób klinicznych [32-35].

Pokrzywka barwnikowa

Należy poinformować pacjentów o konieczności unikania takich preparatów jak aspiryna, leki rozluźniające mięśnie, opioidowe środki przeciwbólowe i znieczulające oraz kodeina, gdyż mogą one pobudzać mastocyty do uwalniania mediatorów reakcji zapalnej.

Należy również unikać stosowania w tej grupie chorych dekstranu oraz radiologicznych, jodowych środków kontrastowych. Jak wiadomo chorzy na pokrzywkę barwnikową stanowią grupę podwyższonego ryzyka w odniesieniu do możliwości rozwoju reakcji anafilaktycznych po użądleniach owadów błonkoskrzydłych. Zatem powinni być oni zaopatrzeni w autostrzykawkę zawierającą epinefrynę. W przypadku dzieci dobry efekt kliniczny uzyskuje się poprzez skojarzone leczenie blokerami receptorów H1 i H2. Zmiany skórne o wybitnym nasileniu dobrze reagują na miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe.

Miejsce leków biologicznych w terapii pokrzywki odpornej na klasyczne metody leczenia. Od wielu dziesięcioleci istotne miejsce w leczeniu różnorodnych schorzeń z zakresu onkologii, endokrynologii, gastroenterologii czy reumatologii zajmuje terapia biologiczna. W ostatnim czasie rozpoczęła się także nowa era leków biologicznych w dermatologii. Działanie leków biologicznych związane jest z naśladowaniem funkcji prawidłowych białek ludzkich. Szereg leków biologicznych funkcjonuje jednocześnie jako tzw. modulatory odpowiedzi immunologicznej, angażując w walkę z chorobą siły odpornościowe chorego. W odniesieniu do terapii pokrzywki przewlekłej w literaturze znajdują się tylko pojedyncze doniesienia o zastosowaniu leków biologicznych. Obserwacje autorów amerykańskich wskazują na możliwość leczenia ciężkich, nie odpowiadających na klasyczne leczenie przypadków pokrzywki przewlekłej omalizumabem - humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, rozpoznającym i maskującym określone epitopy przeciwciał w klasie IgE, a przez to uniemożliwiającym połączenie tej immunoglobuliny z receptorami na komórkach tucznych i bazofilach [36,37]. Co istotne leczenie omalizumabem pozwoliło osiągnąć poprawę stanu klinicznego zarówno u chorych prezentujących podwyższone stężenie całkowitej puli surowiczych IgE, jak i w przypadku pacjenta z niską wartością tego parametru. Wydaje się, że oprócz działania blokującego IgE, omalizumab przyczynia się do zjawiska obniżenia progu mechanizmu fizjologicznego (down-regulation) receptorów dla tej immunoglobuliny.

Według innych badaczy skuteczne w terapii niektórych odmian pokrzywki (np. pokrzywki opóźnionej z ucisku, pokrzywki autoimmunologicznej) okazały się dożylnie wlewy immunoglobulin (IVIg). Mechanizm działania IVIg jest zróżnicowany i jest przede wszystkim związany z modulowaniem ekspresji i funkcji receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin, wpływem na komplement i sieć cytokin, regulacją wzrostu komórek oraz

funkcji efektorowych limfocytów T, limfocytów B i komórek prezentujących antygen [38,39]. Niewątpliwym ograniczeniem dla rutynowego wprowadzenia tego typu leczenia jest jego bardzo wysoki koszt, a także brak randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z jego udziałem. Interesujące byłoby chociażby porównanie skuteczności IVIG z systemową glikokortykosteroidoterapią czy cyklosporyną.

Podsumowanie.

Pokrzywka jest często rozpoznawaną jednostką chorobową, której przebieg bywa przewlekły, nawrotowy i powoduje wybitne ograniczenie jakości życia pacjentów. Proponowane przez specjalistów postępowanie diagnostyczno-lecznicze powinno opierać się na dostępnych aktualnie wytycznych opracowanych w formie zbiorów zasad i zaleceń. Naturalnie ze względu na niezwykle złożoną charakterystykę etiopatogenetyczną konieczne jest indywidualne modyfikowanie zalecanych schematów postępowania. W generalnym ujęciu po przeprowadzeniu szczegółowych badań diagnostycznych wskazane jest unikanie czynników prowokujących wysiew zmian pokrzywkowych, leczenie choroby podstawowej warunkującej objawy pokrzywki oraz objawowe leczenie farmakologiczne. W większości przypadków kontrolę objawów klinicznych zapewniają nowoczesne LP (desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna), które stosowane mogą być w wysokich dawkach (nawet czterokrotnie przekraczających dawki zwykle zalecane). Leki te charakteryzuje działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i przeciwhistaminowe oraz bardzo dobry profil bezpieczeństwa. W sytuacji braku efektu takiego leczenia wskazane jest rozważenie zastosowania alternatywnych metod terapeutycznych. W niektórych sytuacjach klinicznych konieczna jest wielospecjalistyczna opieka medyczna oraz terapia psychologiczna.

Piśmiennictwo : 1. Gliński W, Silny W, Czarnecka-Operacz M, Jubel M, Placek W : Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce. Konsensus zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *Post Dermatol Alergol* 2007,1:1-10. 2. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006 , 61 : 316 - 320. 3. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C , Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2006, 61 : 321 - 331. 4. Greaves MW : Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000,55:309-320. 5. Asero R : Predictive value of autologous plasma skin test for multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2007,144:226-230. 6. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M : Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum . *J Allergy Clin Immunol* 2006,117:1113-1116. 7. Staubach P, Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, Oppen B, Magerl M, Kromminga A, Maurer M : Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test : a placebo- controlled trial. *Dermatology* 2006, 212:150-159. 8. Muckle TJ, Wells MW: Urticaria, deafness and amyloidosis. *Q J Med* 1982,31:235-250. 9. Piotrowski M, Silny W, Czarnecka - Operacz M: Induction of tolerance to acetylsalicylic acid as a method of treatment of aspirin induced urticaria. *Przegl Derm* 1996; 83: 447 -452. 10. Szulczyńska - Gabor J, Czarnecka - Operacz M: Autoimmune chronic urticaria -diagnostic and therapeutic possibilities. *Pol Merk Lek* 2003 ; 79 : 82 - 85. 11. Silny W, Czarnecka - Operacz M: Place of antihistaminic drugs in therapy of allergic skin diseases. *Przew Lek* 2005 ; 5 : 101 - 107. 12. Zuberbier T, Munzberger CH, Haustein U, Trippas E, Mariz SD, Czarnetzki BM : Double-blind crossover study of high dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996,193:324-327. 13. Bleeher SS, Thomas SE, Greaves MW, Newton J, Kennedy CT, Hindley F, et al. : Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1987, 117:81-88. 14. Diller G, Orfanos CE : Management of idiopathic urticaria with H1 + H2 antagonists. A crossover double blind long-term study. *Z Hautkr* 1983, 58:785-793. 15. Harvey RP, Wegs J, Schocket AL: A controlled trial of therapy in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981, 68:262-266. 16. Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, Schultz CI : Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981,117:404-407. 17. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueti P, Pellitteri ME, Lo Bianco C, Ditta V, et al : randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004,114:619-625. 18. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A : Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria : a randomized , double-blind , placebo controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004,34:1401-1407. 19. Erbagci Z. : The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria : a single blind, placebo- controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002,110:484-488. 20. Kamide R, Nijmura M, Ueda H, Imamura S, Yamamoto S, Yoshida H, et al. : Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria : multicenter double-blind comparative study with clemastine. *Ann Allergy* 1989,62:322-325. 21. Nettis E, Dambra P, D'oronzio L, Loria MP, Ferrannini A, Tursi A: Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 2001,137:99-100. 22. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R : Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001,31:1607-1614. 23. Beck HI, Cramers M, Herlin T, Sondergaard I, Zachariae H : Comparison of oxatamide and clemastine in the treatment of chronic urticaria. A double blind study. *Dermatologica* 1985, 171:49-51. 24. Peremans W, Mertens RL, Morias J, Campaert H : Oxatamide in the treatment of chronic urticaria. A double-blind placebo-controlled trial. *Dermatologica* 1981,162:42-50. 25. Thormann J, Lauberg G, Zachariae H : Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980,35:139-141. 26. Lauberg G : Tranexamic amid (Cyklokapon) in chronic urticaria : a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977,57:369-370. 27. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW : Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988,177:287-291. 28. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW : Delayed pressure urticaria, objective evaluation of variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989,120:403-408. 29. Dover JS, Kobza-Black A, Ward AM, Greaves MW : Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988,18:1289-1298. 30. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW, Milford-Ward A : Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1987,116:553-556. 31. Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, Kameyoshi Y, Hide M : Cholinergic urticaria successfully treated by immunotherapy with partially purified sweat antigen. *Alerugi* 2007, 56:54-57. 32. Mills JL, Randle HW, Solley GO, Dickens CH : The therapeutic response of urticarial vasculitis to indomethacin. *J Am Acad Dermatol* 1980,3:349-355. 33. Wils JC, Hansen RC, Lynch PJ : Urticarial vasculitis treated with colchicines. *Arch Dermatol* 1985,121:802-805. 34. Highet AS : Urticarial vasculitis resembling lupus erythematosus : efficacy of prednisone and dapsone combined. *Br J Dermatol* 1980,102:358-360. 35. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF, Schocket AL : The hypocomplementaemic urticarial vasculitis syndrome : therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol* 1984,73:600- 603. 36. Lane JE, Cheyney PA, Lane TN: Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54: 68-72. 37. Spector SL, Tan RA: Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 99:190-193. 38. Bayary J, Dasgupta S, Misra N i wsp.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: an insight into the immunoregulatory mechanisms. *Int Immunopharmacol* 2006, 6: 528-534. 39. Dawn G, Urcelay M, Weng AH i wsp.: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003, 149: 836-840.

Zamknij

Drukuj