

Pokrzywka przewlekła a zespoły autozapalne – wybrane zagadnienia

Dr hab. n. med.

Zenon Brzoza¹

lek.

Anita Oleś-Krykowska²

lek.

Marzena Pluta-Kubicz³

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

²Oddział Chorób Wewnętrznych II, Szpital Powiatowy w Wodzisławiu Śląskim

³Oddział Chorób Wewnętrznych I, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

T E R A P I A

Chronic urticaria and autoinflammatory syndromes – selected aspects

S U M M A R Y

Urticarial wheals are the most common dermatological abnormalities in allergological practice. In most cases wheals are symptoms of urticaria. According to symptoms duration period urticaria is classified as acute or chronic. It must be underlined that in some cases wheals-like skin symptoms can result from other diseases, for example autoinflammatory syndromes. This paper presents some aspects related to clinical picture and diagnostics in these disorders.

Bąble pokrzywkowe są jednymi z najczęściej występujących zmian skórnych w praktyce alergologicznej. W większości przypadków należą one do objawów pokrzywki którą ze względu na długość okresu występowania objawów dzielimy na ostrą lub przewlekłą. Jednakże w części przypadków zmiany skórne o podobnym obrazie mogą wynikać z innych chorób do których należą m.in. zespoły autozapalne. W niniejszej pracy przedstawiono zagadnienia związane z obrazem klinicznym i diagnostyką niektórych spośród tych chorób.

Brzoza Z.: Pokrzywka przewlekła a zespoły autozapalne – wybrane zagadnienia. *Alergia*, 2014, 3: 36-37

Jednymi z najczęściej spotykanych zmian skórnych w praktyce alergologa są bąble pokrzywkowe. Zmiany nawracające w okresie do 6 tygodni określamy mianem pokrzywki ostrej, zmiany skórne nawracające w dłuższym okresie czasu to pokrzywka przewlekła która jest często spotykaną chorobą przebiegającą z występowaniem bąbli (1). Przyczyny występowania tej choroby są w dużej części nieznane. Wymienić można związek z

przewlekłymi infekcjami, zaburzeniami hormonalnymi jak i związek z mechanizmami autoimmunologicznymi (2,3). Należy podkreślić, że typowe bąble pokrzywkowe utrzymują się od kilkunastu minut do 24 godzin i ustępują nie pozostawiając śladu. Ewentualne pozostałości na skórze po ustępującej zmianie pokrzywkowej utrzymujące się powyżej 24 godzin zmuszają do rozważenia i poszukiwania innych aniżeli pokrzywka przyczyn występowania zmian skórnych. Występowanie zmian odpowiadających pokrzywkowym nie jest zarezerwowane tylko dla pokrzywki. Istnieją bowiem schorzenia w przypadku których zmianom skórnym towarzyszą nasilone dolegliwości ze strony innych narządów. Do nich zaliczamy grupę chorób określaną mianem zespołów autozapalnych. Mają one charakter przewlekły, niosąc ze sobą znaczne problemy diagnostyczne i terapeutyczne oraz powodując znaczne upośledzenie jakości życia (4).

Wybrane zespoły autozapalne

Jedną z chorób w przebiegu której mogą występować zmiany skórne zbliżone do pokrzywkowych jest zespół Schnitzler, który został po raz pierwszy opisany przez francuską dermatolog w 1989 roku (5). Do obrazu klinicznego tej choroby obok pokrzywkopodobnych zmian skórnych należą: nawracająca gorączka, bóle kostnowstawowe, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, leukocytoza, podwyższone parametry stanu zapalnego. W biopsji skóry stwierdzamy obecność nacieków neutrofilowych. Z dolegliwościami tymi związana jest także gammapatia IgM lub też rzadziej IgG. U podłoża przewlekłego stanu zapalnego leży interleukina 1beta. Lekiem skutecznym w leczeniu tego zespołu jest inhibitor receptora dla Il-1 – anakinra (6). Obecnie rozpoznanie tej choroby postawiono u około 250 osób (7). Do rozwoju objawów choroby dochodzi najczęściej po 50 r.ż., u części pacjentów obserwujemy następczy rozwój schorzeń limfoproliferacyjnych - najczęściej makroglobulinemii Waldenströma (8). Niewdrożenie właściwego leczenia niesie ryzyko rozwoju amyloidozy (8). Podkreślić należy także, że występowanie zmian skórnych konieczne jest do rozpoznania choroby, jednakże samo współwystępowanie zmian pokrzywkowych oraz monoklonalnej gammapatii jako stosunkowo częstych zjawisk u osób dorosłych, nie upoważnia do rozpoznania zespołu Schnitzler (7).

Choroba Stilla dorosłych manifestuje się występującymi ponad tydzień nawrotami gorączki powyżej 39 st. C, towarzyszącą okresom podwyższonej temperatury ciała grudkowo-plamistą wysypką łososiowej barwy, bólami stawów, zapaleniem gardła, neutrocytozą. Schorzenie to w swoim obrazie klinicznym posiada wiele cech wspólnych z zespołem Schnitzler. Cechą różnicującą jest obserwowany w chorobie Stilla dorosłych wzrost aktywności aminotransferaz oraz wysoki poziom ferrytyny (7,9,10).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą występującą u dzieci przed 16 rokiem życia. Według niektórych jest to młodzieńcza odmiana choroby Stilla. W przebiegu tej choroby występują dolegliwości ze strony narządu ruchu, mogą też występować pokrzywkopodobne zmiany skórne (11).

Zespoły autozapalne zależne od kriopiryny (CAPS) cechują się występowaniem bólów i stanów zapalnych stawów, nawracającej gorączki, bólów głowy. W większości przypadków obserwować można także zmiany skórne pokrzywkowe. Choroby te powodowane są autosomalnie dominującą mutacją genu NLRP3, kodującego kriopirynę regulującą Il-1beta (12). Do tej grupy zaliczamy kilka zespołów chorobowych. Zespół autozapalny po ekspozycji na zimno (FCAS) charakteryzuje się występowaniem krótkotrwałych epizodów gorączki, bólów stawowych oraz zapalenia spojówek. Objawy opisywane są zarówno u dzieci jak i u dorosłych i na ogół zależne są od zakresu ekspozycji na niską temperaturę (13). W przebiegu zespołu Muckle-Wells (MWS) obserwowane są zmiany skórne, okresowo gorączka, bóle stawów i postępująca głuchota odbiorcza. Wystąpienie dolegliwości prowokowane jest m.in. głodem i niską temperaturą

otoczenia. W leczeniu wykorzystuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne i glikokortykosteroidy powodujące okresową poprawę i ustępowanie objawów a także azatioprynę, kolchicynę, cyklosporynę i metotreksat (13). Terapia anty – IL-1beta jest skuteczna we wszystkich wariantach CAPS (14).

Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla TNF (TRAPS), jest występującą na ogół rodzinnie chorobą spowodowaną mutacją genu dla I typu receptora TNF. W tej jednostce chorobowej ataki gorączki trwają kilka tygodni z towarzyszącymi zmianami pokrzywkowymi, objawami ocznymi oraz bólami brzucha. Zmiany skórne mają charakter wędrujący. Nie ma skutecznego leczenia zapobiegającego rzutom choroby. Niesteroidowe leki przeciwzapalne i glikokortykosteroidy obniżają temperaturę ciała nie wpływając na częstość nawrotów (15). Zespoły CAPS oraz TRAPS dotyczą zazwyczaj młodszych pacjentów. Najpoważniejszym powikłaniem w tych jednostkach chorobowych jest amyloidoza (15,16).

Dyskusja

Kiedy powinniśmy rozważyć wystąpienie objawów któregoś z zespołów autozapalnych? W sytuacji gdy u pacjenta ze zmianami skórnymi pokrzywkowymi występują dodatkowo gorączka, bóle brzucha, bóle stawów, limfadenopatia, objawy ze strony narządu wzroku, zmiany zapalne śluzówek jamy ustnej (4). Szczególnie należy zwrócić uwagę na współwystępowanie zmian skórných ze wzmiarkowanymi objawami klinicznymi i odchyleniami w badaniach laboratoryjnych. Warto również uwzględnić rodzinne występowanie dolegliwości a także sytuacje gdy nie ma efektu leczenia przeciwhistaminowego.

Może nasunąć się również pytanie o różnice w morfologicznym wyglądzie zmian skórných pomiędzy typowymi zmianami pokrzywkowymi a zmianami występującymi w przebiegu zespołów autozapalnych. W przebiegu tych drugich zmiany skórne są często intensywniejsze, utrzymują się kilkanaście do 24 godzin, wykazując często symetryczną lokalizację z zajęciem tułowia i kończyn. Na ogół zmiany te nie są wysklepione ponad powierzchnię zdrowej skóry, przebiegają też ze słabszym świądem, nie towarzyszą im na ogół objawy obrzęku naczynioruchowego. Często obserwowany jest także wieloletni przebieg. W obrazie hist-pat. wycinka skóry dominują obfite nacieki okołonaczyniowe (4,8,17).

W diagnostyce laboratoryjne uwzględnić należy podstawowe parametry stanu zapalnego oraz ocenę białkomoczu biorąc pod uwagę możliwość rozwoju amyloidozy. W przypadku części zespołów do postawienia rozpoznania obok objawów klinicznych oraz testów prowokacji i badań laboratoryjnych niezbędne są analizy genetyczne.

Podsumowanie

Schorzenia z kręgu zespołów autozapalnych są bardzo rzadkie aczkolwiek niewątpliwie wynika to także częściowo z ich niedorozpoznawalności. Powinniśmy brać je pod uwagę w przypadku chorych u których zmiany skórne sugerujące pokrzywkę przebiegają z niewielkim nasileniem świądu, z towarzyszącymi objawami ogólnoustrojowymi, przy braku skuteczności leków przeciwhistaminowych.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2014.09.22

Zaakceptowano do druku 2014.09.23

Konflikt interesów nie występuje.

Komentarz do artykułu

Prof. dr hab. n. med. Barbara Rogala
Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Alergologii
i Immunologii Klinicznej
Wydziału Lekarskiego Śląski UM



Pokrzywka przewlekła a zespoły autozapalne – wybrane zagadnienia

Pokrzywka przewlekła jest chorobą, która bardzo istotnie upośledza jakość życia. Dzieje się tak ponieważ skóra jest najbardziej widocznym organem, a uporczywy świąd towarzyszący często tej chorobie jest bardzo uciążliwą dolegliwością. Ponadto, w przeważającej części przypadków przyczyną przewlekłej pokrzywki pozostaje nieznana czy też nierozpoznana. Wiele przypadków pokrzywki współistnieje z zaburzeniami funkcji tarczycy czy też chorobą autoimmunologiczną.

Uwagi te w pewnym sensie nawiązują do zagadnień poruszanych przez Autorów niniejszego artykułu, którzy pośrednio zwracają uwagę na konieczność prowadzenia diagnostyki różnicowej zmian skórnych o charakterze pokrzywki w codziennej praktyce lekarskiej. Zmiany skórne mogą być bowiem odzwierciedleniem patologii chorób wewnętrznych. Tym niemniej wiele przypadków pokrzywki może być izolowaną patologią, która trudno poddaje się leczeniu.

Zgodnie z obowiązującą definicją zaproponowaną przez Maurera, pokrzywkę określa się chorobą mediowaną mastocytami, którą charakteryzuje aktywacja procesów autoimmunologicznych i zapalnych w odpowiedzi na różne czynniki. Takie rozumienie patomechanizmu pokrzywki uzasadnia wybór leków z grupy antagonistów receptorów histaminowych jako leków pierwszego rzutu. Należy jednak zwrócić uwagę, że w stanie aktywacji mastocyty uwalniają, obok histaminy, szereg innych mediatorów istotnych dla rozwoju objawów pokrzywki. Wśród nich ważną rolę pełni PAF (platelet –activating – factor). Są dane badawcze, które wykazują wzajemnie nasilającą się aktywność histaminy i PAF w warunkach in vivo. Badania te tłumaczą dużą skuteczność preparatów działających poprzez jednoczesne blokowanie funkcji receptorów histaminowych i swoistych dla PAF. Warto zauważyć, że jak dotychczas tylko rupatadyna spośród szeregu preparatów przeciwhistaminowych zarejestrowanych do leczenia pokrzywki wykazuje istotną aktywność anty-PAF. Badania kliniczne spełniające kryterium obiektywizmu naukowego wskazują na istotną skuteczność takiego sposobu leczenia. Co więcej, nawet stosowanie tych leków w zwiększonych dawkach, wykazuje dobrą tolerancję i profil bezpieczeństwa. Międzynarodowe Wytyczne dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnozy i leczenia pokrzywki, opracowane przez T.Zuberbiera, M.Maurera oraz panel autorów z różnych krajów, w których pracy brałam udział, roku upoważniają do takiego postępowania terapeutycznego. Wytyczne te zostały opublikowanego raz pierwszy w *Allergy* w 2009 roku.

Badania zmierzające do wyjaśnienia złożonej, heterogennej choroby o dynamicznym przebiegu jest przewlekła pokrzywka trwają. W terapii tej patologii proponowane są różne sposoby leczenia, w tym terapia biologiczna.

Tym niemniej, ciągle jeszcze lekami pierwszego wyboru są nowoczesne leki hamujące funkcje ważnych dla wystąpienia objawów pokrzywki mediatorów komórek tłuszczowych. □

