

Pokrzywka przewlekła - trudny problem kliniczny

Prof. dr hab. n. med.
Barbara Rogala

Kierownik Katedry i Kliniki
Chorób Wewnętrznych,
Alergologii i Immunologii
Klinicznej
Śląskiego UM w Katowicach

T E R A P I A

Chronic urticaria – difficulties in diagnosis and management

S U M M A R Y

The article is the state - of - art review considering the diagnosis and management of chronic urticaria. It reflects the complexity of chronic urticaria being heterogenous group of diseases. Thus, the best therapeutic approach currently available is symptomatic treatment. It is necessary to take into account the treating the cause, the most desirable option, is not applicable in the majority of patients. The first line treatment is new generation non-sedating H1 antihistaminics. The increase in the dosage up to four-fold is recommended if standard dosing is not effective.

Artykuł przedstawia stan faktyczny niektórych aspektów wiedzy dotyczących przewlekłej pokrzywki dotyczących rozpoznawania i leczenia. Został opracowany na podstawie międzynarodowych wytycznych opublikowanych w Allergy w 2009 roku. Zwraca uwagę na złożoność etiopatogenezy i trudności w leczeniu tej choroby. Leczeniem z wyboru jest postępowanie objawowe biorąc pod uwagę fakt, że znalezienie przyczyny choroby jest bardzo trudne czy też wręcz niemożliwe w wielu przypadkach. W leczeniu tej uciążliwej choroby znacznie upośledzającej jakość życia zaleca się stosowanie leków przeciwhistaminowych, nawet w dawkach czterokrotnie przekraczających dawki zalecane przez producenta.

Rogala B.: Pokrzywka przewlekła - trudny problem kliniczny. Alergia, 2010, 1: 18-20

Pokrzywka przewlekła należy do najtrudniejszych obszarów praktycznej alergologii.

Podobnie jak każda przewlekła choroba, pokrzywka znacznie upośledza jakość życia chorych i ich rodzin. Chorzy cierpią z powodu uporczywego świądu i krępującego wyglądu, który utrudnia stosunki interpersonalne i ogranicza codzienną aktywność życiową. Są dane, które wskazują, że jakość życia chorych na pokrzywkę jest nawet niższa niż chorych z alergią układu oddechowego i porównywalna do stopnia upośledzenia tej jakości u chorych cierpiących na chorobę wieńcową (1, 2, 3). Dzieje się tak dlatego, że w wielu przypadkach nie udaje się znaleźć jednoznacznej przyczyny choroby i skutecznie usunąć jej objawów. Co więcej, wiele postaci pokrzywki przewlekłej występuje równocześnie u tego samego chorego co znacznie utrudnia rozpoznanie i leczenie.

W świetle tych faktów ze szczególnym uznaniem należy przyjąć inicjatywę Torstena Zuberbiera i Markusa Maurera, profesorów dermatologii i alergologii z Uniwersyteckiego Szpitala w Berlinie pod auspicjami których, międzynarodowa grupa specjalistów legitymujących się autorstwem i współautorstwem prac dotyczących problematyki pokrzywki prowadziła dyskusję mającą na celu opracowanie wytycznych rozpoznawania i postępowania tej chorobie. Wytyczne te zostały opublikowane w formie dwu artykułów w *Allergy* w 2009 roku (4,5).

Dokument ten jest popierany przez Sekcję Dermatologii Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, Europejską Sieć Doskonałości Alergii i Astmy (GA2LEN), Europejskie Forum Dermatologii i Światową Organizację Alergii.

Pokrzywka jest znana od czasów starożytnych. Już Hipokrates opisał tę chorobę jako bardzo uciążliwą dolegliwość nie poddającą się leczeniu. Dzisiaj wiemy, że pokrzywka przewlekła stanowi heterogenną grupę chorób obejmująca wiele typów i podtypów. Objawia się zmianami skórными współistniejącymi u około 40% chorych z obrzękiem angioneurotycznym. Częstość występowania pokrzywki przewlekłej w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej kształtuje się na poziomie paru procent. Niestety, jak dotąd nie ma pełnych danych epidemiologicznych dotyczących Europy. Warto zauważyć, że jakkolwiek zdarzają się samoistne remisje objawów pokrzywki, to jednak u ponad 50% chorych objawy choroby trwają dłużej niż 10 lat.

Przyczyny pokrzywki przewlekłej są różne i zróżnicowane są czynniki wywołujące objawy choroby.

Rozróżnia się pokrzywkę spontaniczną, fizykalną, do której zaliczamy pokrzywkę na zimno, z ucisku, na słońce, dermografizm, pokrzywkę wibracyjną.

Do pokrzywki przewlekłej należy pokrzywka cholinergiczna, kontaktowa i indukowana wysiłkiem, z nadwrażliwości na aspirynę i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Pokrzywka barwnikowa, pokrzywowe zapalenie naczyń i obrzęk angioneurotyczny z niedoboru C1 esterazy jest wyłączony z grupy pokrzywek przewlekłych ze względu na odmienny, znany patomechanizm.

Etiopatogeneza

W rozważaniach dotyczących patogenezy przewlekłej pokrzywki uwzględnia się przewlekłą infekcję, nasilone poczucie lęku, nadwrażliwość na pokarmy, a szczególnie dodatki spożywcze, utajone infekcje. Czynniki te mogą nasilać przebieg pokrzywki, natomiast ich rola jako czynników etiologicznych nie została jednoznacznie udowodniona. Należy odnieść się krytycznie do podnoszonej w ostatnich latach roli infekcji; *Anisakis simplex* (pasożyt, którym można się zarazić spożywając świeże ryby) czy też *Helicobacter Pylorii*.

Rola infekcji *Helicobacter Pylorii* jako czynnika sprawczego ujawnienia się zmian pokrzywkowych jest ostatnio dyskutowana. Są badania, które wskazują na rolę tej infekcji jako czynnika przyczynowego pokrzywki, są również takie, które zaprzeczają istnieniu zależności pomiędzy infekcją tą bakterią a zmianami skórными charakterystycznymi dla pokrzywki. Co więcej, eradykacja infekcji *Helicobacter Pylori* pozostaje bez związku z leczeniem pokrzywki. Interesujące znaczenie tej zależności proponuje Graeves (6,7), który wskazuje na możliwość supresyjnego oddziaływania tej infekcji na tolerancję immunologiczną, co w konsekwencji może prowadzić do syntezy autoprzeciwciał skierowanych przeciw podjednostce α receptora wysokiego powinowactwa dla IgE. Rola

tych ostatnich wydaje się mieć znaczenie w patofizjologii pokrzywki, a przynajmniej jest często zjawiskiem towarzyszącym.

Zaburzenia autoimmunologiczne u chorych na pokrzywkę są potwierdzone przez wielu autorów. Należą do nich przeciwciała przeciw podjednostce α receptora dla IgE, przeciwciała przeciw IgE, przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej.

Pokrzywka przewlekła współistnieje często z przewlekłym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto, rzadko z chorobą Graves-Basedowa. Jest to o tyle ważne, że choroba Hashimoto jest klasycznym przykładem patologii mediowanej mechanizmem autoimmunologicznym. Obecność przeciwciał przeciwtarczycowych i przeciwireceptorowych u chorych na przewlekłą pokrzywkę jest pośrednim dowodem na autoimmunologiczną etiologię tej choroby. Tym niemniej nie ma jak dotychczas dowodu na to, że przeciwciała przeciwtarczycowe mają znaczenie patogenetyczne w tej chorobie. Przeciwciała przeciwtarczycowe u chorych na pokrzywkę występują z częstością od 5-90%. Większość tych chorych jest w stanie eutyreozy. Interesujące jest, że nawet wówczas, gdy u chorych stwierdza się zaburzenie funkcji tarczycy, doprowadzenie do stanu eutyreozy pozostaje bez wpływu na przebieg pokrzywki.

Jest to tym bardziej interesujące, że alergія zależna od IgE jest rzadko, jeżeli w ogóle, przyczyną pokrzywki przewlekłej.

Ze względu na duże zróżnicowanie objawów i możliwe w niektórych przypadkach określenie przyczyn choroby, konieczne jest indywidualne podejście terapeutyczne do każdego chorego. W każdej sytuacji, gdy jest to możliwe należy usunąć przyczynę choroby.

Jak powinien wyglądać proces diagnostyczny w tej chorobie ?

Postępowanie diagnostyczne, jak to jest regułą w przypadku każdej choroby, należy rozpocząć od wywiadu, badania fizykalnego i podstawowych testów laboratoryjnych. Badania te mają na celu wykluczenie chorób, których manifestacją mogą być zmiany skórne o charakterze pokrzywki (np.: niektóre postaci chłoniaka).

Ważnym aspektem klasyfikacji pokrzywki jest aktywność choroby. Wytyczne proponują prostą w użyciu skalę oceny opartą na ocenie bąbli i stopnia nasilenia świądu (UAS – Urticarial Activity Score). Test ten jest walidowany (8).

Kolejnym krokiem jest badanie fizykalne, które powinno zawierać ocenę dermatografizmu, progową wartość bodźca wywołującego w przypadku pokrzywki z ucisku, na zimno i indukowaną promieniami słonecznymi (zakres fal). Jakkolwiek dla większości przypadków pokrzywka fizykalna nie ma walidacji testów prowokacyjnych za wyjątkiem próby prowokacyjnej z zastosowaniem bodźca zimna (9).

Przyczyną, czy też czynnikiem nasilającym objawy pokrzywki może być niealergiczna nadwrażliwość na pokarmy i dodatki spożywcze. Dlatego też postępowanie diagnostyczne powinno uwzględniać dietę eliminacyjną. Należy pamiętać o tym, że ocena znaczenia przyczyny zmian pokrzywkowych nie może nastąpić wcześniej niż przed upływem 3 tygodni stosowania tej diety.

W przypadku podejrzenia alergii na leki, jako przyczyny pokrzywki, której prototypem jest pokrzywka indukowana aspiryną należy odstawić te leki. Dopuszcza się w określonych sytuacjach klinicznych wykonanie swoistej próby prowokacyjnej.

Cennym testem, oceniającym obecność w surowicy czynników uwalniających histaminę jest test z autologiczną surowicą. Zauważa się również znaczenie testu uwalniającego histaminę z bazofoili jako metodę przydatną w postępowaniu diagnostycznym.

Leczenie

Leczenie powinno polegać na unikaniu narażenia na czynnik wywołujący objawy pokrzywki.

Identyfikacja tego czynnika/czynników jest często bardzo trudna. Dlatego też postępowanie terapeutyczne w większości przypadków ogranicza się do leczenia objawowego.

Wyniki wielu badań, wśród których szczególnie wyróżniają się badania Markusa Maurera (10) z Berlina wskazują na kluczową rolę mastocyta w patofizjologii pokrzywek.

Pokrzywka przewlekła określa się wręcz mianem choroby zależnej od mastocytów.

Badania te mają zasadniczy wpływ na podejmowane decyzje terapeutyczne.

- **Lekami pierwszego wyboru zgodnie z wytycznymi są leki przeciwhistaminowe II generacji. Jeżeli objawy choroby trwają nadal zaleca się czterokrotnie zwiększenie dawki tych leków.**
- **W sytuacji, gdy objawy trwają nadal, należy dodać lek przeciwleukotrienowy.**
- **Można również rozważyć zmianę leku przeciwhistaminowego na inny preparat wobec braku skuteczności stosowanego dotychczas. W sytuacji dalszego występowania objawów rozważyć należy cyklosporynę, lek blokujący funkcję receptora H₂, Dapsone i nawet terapię anti-IgE.**
- **W stanie zaostrzenia objawów choroby zaleca się krótkotrwałe (do 7 dni) stosowanie steroidów systemowych.**

Są publikowane pojedyncze doniesienia wskazujące na możliwość stosowania sulfalazyny, metotreksatu, interferonu czy też plazmaferezy w leczeniu uporczywie utrzymujących się objawów pokrzywki. Próby leczenia kromoglikanem sodu, nifedipiną, kolchicyną i indometacyną okazały się nieskuteczne.

W bardzo ciężkich przypadkach pokrzywki przewlekłej odpornej na inne sposoby leczenia dopuszcza się stosowanie TNF- α czy też przetoczenia preparatów immunoglobulin.

Tym niemniej, alternatywne, wobec leków przeciwhistaminowych postępowanie terapeutyczne w przewlekłej pokrzywce wymaga dalszych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo.

Podsumowanie

Opublikowane zasady postępowania w przewlekłej pokrzywce zawierające uzgodnione przez międzynarodowe gremium ekspertów wytyczne rozpoznawania i leczenia są bardzo wartościowym dokumentem porządkującym dotychczasową wiedzę w tym zakresie i zwracającym uwagę na szereg niepoznanych jak dotychczas aspektów tej uciążliwej choroby jaka jest przewlekła pokrzywka.

Biorąc pod uwagę te wszystkie niejasności dotyczące zarówno etiopatogenezy jak i trudności terapeutyczne panel ekspertów optuje za intensyfikacją wielośrodkowych badań zmierzających do znalezienia odpowiedzi na ciągle jeszcze nierozwiązane problemy dotyczące tej patologii tak bardzo istotnie pogarszające jakość życia chorych. □

Piśmiennictwo

1. O'Donnell BF, Lowlor F., Simpson J., Morgan M., Greaves MW: The impact of chronic urticaria on the quality of life. Br J Dermatol 1997; 136: 197-201.
2. Baiardini I., Giardini A., Pasquali M., Dignetti P., Guerra L., Specchia C. Braido F., Majani C., Canonica CW. : Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. Allergy 2003; 58: 621-623.
3. Brzoza A., Kasperska-Zajac A., Badura-Broza K., Matysiakiewicz J., Hese RT, Rogala B.: Decline in dehydroepiandrosterone sulfate observed in chronic urticaria is associated with psychological distress. Psychosom Med 2008; 70: 723-728.
4. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Canonica W., Church M., Gimenez-Arnau A.M., Grattan C.E.H., Kapp A., Merk H.F., Rogala B., Saini S., Sanchez-Borges M., Schmidt-Grendelmeier P., Schunemann H., Staubach P., Vena G.A., Wedi B., M. Maurer.: EAACI / GA²LEN / EDF/ WAO. Guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009; 64(10), 1417-26.
5. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Canonica W., Church M., Gimenez-Arnau A.M., Grattan C.E.H., Kapp A., Maurer M., Merk H.F., Rogala B., Saini S., Sanchez-Borges M., Schmidt-Grendelmeier P., Schunemann H., Staubach P., Vena G.A., Wedi B.: EAACI / GA²LEN / EDF/ WAO. Guideline: management of urticaria. Allergy 2009; 64(10), 1427-43.
6. Graves M.: Chronic idiopathic urticaria and Helicobacter pylori- not directly causative but could there be a link. Allergy Clin Immunol Int 2001; 13: 23-6.
7. Wedi B., Kapp A.: Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal. Am J Clin Dermatol 2002; 3: 273-282.
8. Mlynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P., Staubach P., Zuberbier T., Maurer M.: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? Allergy 2008; 63; 777-780.

9. Mlynek A., Magerl M., Siebenhaar F., Weller K., Viera dos Santos R., Zuberbier T., Zalewska-Janowska A., Maurer M.: Results and relevance of critical temperature threshold 1 testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2009; 161; 472-474. 10. Metz M., Maurer M.: Innate immunity and allergy in the skin. *Curr Opin Immunol* 2009; 21(6): 687-93.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)