

Pokrzywka przewlekła jako potencjalny wskaźnik choroby ogólnoustrojowej

Chronic urticaria as a potential marker of systemic disease

Anna Kacalak-Rzepka¹, Magdalena Kiedrowicz¹, Stanisława Bielecka-Grzela², Romuald Maleszka¹, Barbara Orzechowska¹, Magdalena Popko¹

¹Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Romuald Maleszka

²Samodzielna Pracownia Dermatologii Estetycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik: dr hab. n. med., prof. nadzw. Stanisława Bielecka-Grzela

Przegl Dermatol 2010, 97, 319–328

SŁOWA KLUCZOWE:
pokrzywka przewlekła,
diagnostyka, przewlekłe
zakażenia, choroby gruczołu
tarczowego, autoimmunizacja.

KEY WORDS:
chronic urticaria, diagnostics,
chronic infections, thyroid
diseases, autoimmunity.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Anna Kacalak-
Rzepka
Katedra i Klinika Chorób
Skórnych i Wenerycznych
Pomorska Akademia Medyczna
Al. Powstańców
Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
e-mail:
annarzepka@neostrada.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Pokrzywka przewlekła stanowi złożony pod względem etiologicznym problem kliniczny, wymagający szerokiego panelu diagnostycznego w celu ustalenia ewentualnego związku z innymi schorzeniami, zwłaszcza o charakterze zapalnym.

Cel pracy. Ocena prawdopodobnych przyczyn pokrzywki przewlekłej u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej.

Materiał i metodyka. Analizie poddano 104 pacjentów w wieku od 15 do 82 lat, w tym 73 kobiety i 31 mężczyzn. U chorych przeprowadzono badania diagnostyczne obejmujące między innymi ocenę parametrów stanu zapalnego, wskaźników infekcji przewodu pokarmowego oraz chorób tarczycy i tkanki łącznej. Wykonano również próby fizykalne oraz diagnostykę alergii IgE-zależnej. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z użyciem programu Statistica 7.0.

Wyniki. Średnia wieku chorych wynosiła 42,5 roku, w każdej grupie wiekowej przeważały kobiety, które stanowiły łącznie 70% badanych. W przypadku 39,4% pacjentów nie znaleziono potencjalnego czynnika wywołującego objawy i rozpoznano pokrzywkę idiopatyczną. U 37,6% osób spośród ogółu badanych wskazano jedną, a u pozostałych 23% osób – więcej niż jedną prawdopodobną przyczynę występowania pokrzywki. Wśród potencjalnych przyczyn przeważały przewlekłe stany infekcyjne (34%), zwłaszcza w obrębie przewodu pokarmowego. Wykazano również związek z chorobami gruczołu tarczowego, głównie o etiologii autoimmunologicznej (16,3%). Podejrzanie tła autoimmunologicznego pokrzywki potwierdzono próbą z surowicą autologiczną u 24,3% chorych. Pokrzywkę fizykalną rozpoznano u 17,3%, a współwystępowanie alergii IgE-zależnej stwierdzono u 15,4% pacjentów.

Wnioski. Pokrzywka przewlekła występuje przede wszystkim u kobiet w średnim wieku. Spośród współistniejących z nią chorób ogólnoustrojowych szczególne miejsce zajmują zakażenia o przewlekłym, często utajonym lub subklinicznym przebiegu. W naszym materiale liczną grupę stanowili pacjenci, u których stwierdzono współwystępowanie kilku potencjalnych przyczyn pokrzywki.

ABSTRACT

Introduction. Chronic urticaria is a complex clinical and etiological problem, requiring a broad diagnostic panel in order to determine a possible connection with other diseases, particularly infectious ones.

Objective. To assess possible causes of chronic urticaria in patients hospitalized in the Department of Skin and Venereal Diseases of the Pomeranian Medical University.

Material and methods. The analysis comprised 104 patients (73 females and 31 males) aged 15 to 82 years. Diagnostic tests including the assessment of inflammatory parameters, indicators of gastrointestinal tract infections, thyroid diseases and connective tissue diseases were carried out. Tests for non-allergic physical urticaria as well as for IgE-dependent allergy were also performed. Results were statistically analysed using Statistica 7.0 software.

Results. The mean age of patients was 42.5 years. Females predominated in all age-related groups, constituting 70% of all examined patients. In 39.4% of patients no potential factor causing urticaria was found; then idiopathic urticaria was diagnosed. In 37.6% of examined patients only one possible cause of urticaria was indicated, whereas in the remaining 23% of patients more than one cause was established. Amongst the potential causes of chronic urticaria predominated chronic infections (34% of examined patients), mainly in the gastrointestinal tract. A connection with diseases of the thyroid gland, particularly of autoimmune aetiology, was also found (16.3%). Autoimmune urticaria was confirmed by positive autologous serum skin test in 24.3% of patients. Physical urticaria was diagnosed in 17.3% of patients and the coexistence of IgE-dependent allergy was confirmed in 15.4% of patients.

Conclusions. Chronic urticaria is found mainly in middle aged women. Most frequently chronic, indolent and subclinical infections coexisted with urticaria. In numerous patients coexistence of a few potential causes of urticaria was found.

WPROWADZENIE

Pokrzywka przewlekła stanowi jeden z najtrudniejszych problemów klinicznych współczesnej alergologii, zarówno w aspekcie diagnostycznym, jak i leczniczym [1].

Schorzenie występuje z częstością 0,5–4%, przede wszystkim w populacji osób dorosłych, stanowiąc bardzo niejednorodny pod względem etiologicznym zespół, którego przyczyny, pomimo ciągłego doskonalenia algorytmów diagnostycznych, w znacznej części przypadków pozostają niewyjaśnione [2]. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa w około 45–55% schorzenie ma charakter idiopatyczny [3]. Za kryterium rozpoznania pokrzywki przewlekłej przyjmuje się występowanie objawów w czasie powyżej 6 tygodni, jednak u większości pacjentów objawy utrzymują się przez wiele lat [4]. Najczęściej występują dość regularne (codzienne lub kilkakrotnie w ciągu tygo-

dnia) wysiewy bąbli pokrzywkowych, a u części chorych (30–40%) współistnieją również cechy obrzęku naczyńioruchowego [3, 5]. Długotrwały przebieg, subiektywne dolegliwości w postaci nawracającego świądu, niejednokrotnie brak skutecznej terapii i znajomości przyczyn choroby nie pozostają bez wpływu na jakość życia i stan psychiczny chorych [6].

W przeciwieństwie do pokrzywek ostrych, pokrzywki przewlekłe rzadziej powstają w wyniku reakcji alergicznych, zwłaszcza IgE-zależnych. Wśród przypadków uwarunkowanych immunologicznie dominują reakcje zależne od przeciwciał i aktywacji układu dopełniacza. Należy jednak podkreślić, iż często pokrzywki przewlekłe powstają w przebiegu reakcji niealergicznych [7]. Niezależnie jednak od patomechanizmu, końcowym etapem jest degranulacja mastocytów, uwolnienie z nich histaminy i szeregu innych mediatorów zapalnych, prowadzących do powstania typowych objawów [8].

Jako przyczyny pokrzywki przewlekłej, poza licznymi czynnikami fizykalnymi, wymienia się między innymi współistniejące schorzenia ogólnoustrojowe, zwłaszcza przewlekłe zakażenia, choroby o podłożu autoimmunologicznym oraz metabolicznym, często o subklinicznym lub bezobjawowym przebiegu [5]. Według najnowszych zaleceń szczególne znaczenie w etiopatogenezie pokrzywki przewlekłej przypisuje się czynnikom infekcyjnym (bakteryjnym, wirusowym, parazytologicznym oraz grzybiczym), podkreślając znaczenie wnikliwych badań diagnostycznych ukierunkowanych na ich wykrycie [8, 9].

Istotną grupę pokrzywek przewlekłych stanowią również pokrzywki powiązane z procesami autoimmunizacji, między innymi z syntezą autoprzeciwciał klasy IgG oraz IgM przeciw IgE lub receptorowi FcεRI, obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych w przebiegu chorób gruczołu tarczowego czy też zaburzeń immunologicznych w przebiegu chorób tkanki łącznej [7, 10]. Do rzadziej wymienianych chorób mogących wyzwać objawy przewlekłej pokrzywki należą stany zapalne pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, cukrzyca typu 1 oraz inne zaburzenia gruczołów wydzielania wewnętrznego [11]. W świetle aktualnej wiedzy nie znajduje natomiast potwierdzenia obowiązujący przez wiele lat pogląd dotyczący współwystępowania pokrzywki przewlekłej i chorób nowotworowych [9].

Wśród pozostałych przyczyn pokrzywki przewlekłej wymienia się nadwrażliwość niealergiczną na kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylosalicylic acid* – ASA) oraz inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Pokrzywkę przewlekłą związaną z tym typem nadwrażliwości obserwuje się przede wszystkim u osób przyjmujących często lub przewlekłe NLPZ lub wykazujących trudną do zdiagnozowania współistniejącą nadwrażliwość na dodatki żywnościowe, tj. konserwanty, substancje wzmacniające smak i zapach oraz syntetyczne barwniki [12].

Poszukując związku pokrzywki z wieloma potencjalnymi schorzeniami somatycznymi, nie należy zapominać, iż jedyną przyczyną pokrzywki przewlekłej może być czynnik emocjonalny, jednak w tych przypadkach szczególnie trudno o definitywne rozstrzygnięcie [13].

CEL PRACY

Celem pracy była retrospektywna analiza wybranych prawdopodobnych czynników powodujących wystąpienie pokrzywki przewlekłej u pacjentów hospitalizowanych z tego powodu w Klinice Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w latach 2005–2009, ze szczególnym uwzględnieniem współistniejących schorzeń.

MATERIAŁ I METODYKA

Badaniem objęto 104 pacjentów chorujących na pokrzywkę przewlekłą w wieku od 15 do 82 lat, w tym 73 kobiety i 31 mężczyzn.

U wszystkich chorych po przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego wykonano ukierunkowane badania diagnostyczne z uwzględnieniem oceny parametrów stanu zapalnego, wskaźników infekcji przewodu pokarmowego, chorób tarczycy oraz chorób tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Przy występowaniu wskazań, u chorych rozszerzono postępowanie diagnostyczne o dodatkowe badania laboratoryjne i obrazowe (tab. I).

W celu potwierdzenia lub wykluczenia autoimmunologicznego charakteru pokrzywki wykonywano test z surowicą autologiczną. U części pacjentów wykonano również testy fizykalne (na zimno, ciepło, ucisk, wysiłek fizyczny, UVA/UVB oraz dermatografizm natychmiastowy). Przy podejrzeniu alergii IgE-zależnej oznaczano wartość całkowitej IgE oraz swoistych IgE lub wykonywano punktowe testy skórne (Allergopharma).

W przypadku występowania wskazań choroby byli konsultowani przez endokrynologa, laryngologa, gastroenterologa, stomatologa, pulmonologa, ginekologa oraz urologa.

W badaniu nie uwzględniono pacjentów, u których na podstawie danych z wywiadu ustalono jako najbardziej prawdopodobną przyczynę nadwrażliwość na ASA lub inne NLPZ i u których potwierdzono etiologię polekową na podstawie przeprowadzonej próby aspirynowej.

Analizę statystyczną wykonano z użyciem programu STATISTICA 7.0, do analizy danych zastosowano test *U* Manna-Whitneya.

WYNIKI

Średnia wieku chorych objętych badaniem wynosiła 42,5 roku, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dla wieku między kobietami i mężczyznami ($p = 0,2$). Najlicniejszą grupę stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 21 do 40 lat (ryc. 1.). W każdej z grup wiekowych przeważały kobiety, które stanowiły łącznie 70,2% ogółu badanych.

Na podstawie danych z wywiadu ustalono średni czas trwania objawów, który wynosił około 30 miesięcy, przy czym przeważali pacjenci z objawami utrzymującymi się poniżej 6 miesięcy (ryc. 2.). Drugą, dość liczną grupę stanowili chorzy z kilkuletnim wywiadem chorobowym (powyżej 36 miesięcy), najdłuższy czas utrzymywania się objawów odnotowany u 56-letniej kobiety wynosił 14 lat. Nie stwierdzono istotnej

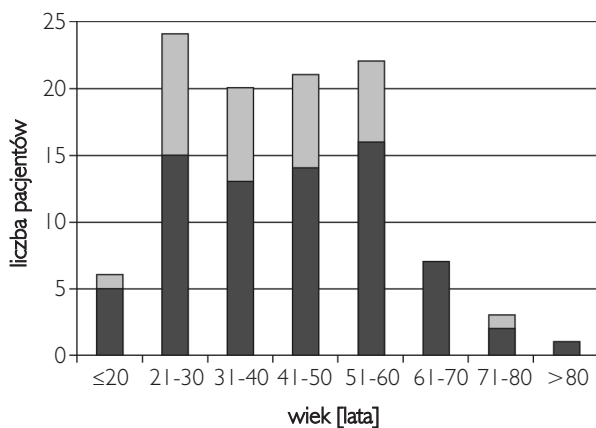
Tabela I. Badania diagnostyczne przeprowadzone w analizowanej grupie chorych (n = 104)
Table I. Diagnostic examinations performed in the analysed group of patients (n = 104)

Parametry laboratoryjne oznaczone w algorytmie diagnostycznym przeprowadzonym u wszystkich pacjentów	Dodatkowe badania wykonane po uwzględnieniu wywiadu i badania klinicznego	Liczba pacjentów
morfologia krwi	badanie radiologiczne klatki piersiowej	38
odczyn Biernackiego (OB)	badanie radiologiczne zatok obocznych nosa	16
białko C-reaktywne (CRP)	badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej	24
antystreptolizyna-O (ASO)	badanie bakteriologiczne z gardła i/lub nosa	18
mocznik, kreatynina	gastroduodenoskopia i test ureazowy	16
badanie ogólne moczu	próby fizykalne	71
aminotransferaza asparaginowa i alaninowa	próba z surowicą autologiczną	78
glukoza	punktowe testy skórne (PTS)	29
TSH, fT3, fT4	clgE, slgE	48
przeciwciała przeciwtrądzicowe	przeciwciała antyneutrofilowe (pANCA, cANCA)	11
HBsAg, HCVAg, przeciwciała anti-HCV	krioglobuliny	15
badanie parazytologiczne kału	inhibitor esterazy składowej C1 dopełniacza	18
przeciwciała IgG przeciwko <i>H. pylori</i>	składowe C3, C4 dopełniacza	10
przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)	czynnik reumatoidalny (RF)	10
proteinogram	konsultacje specjalistyczne	72

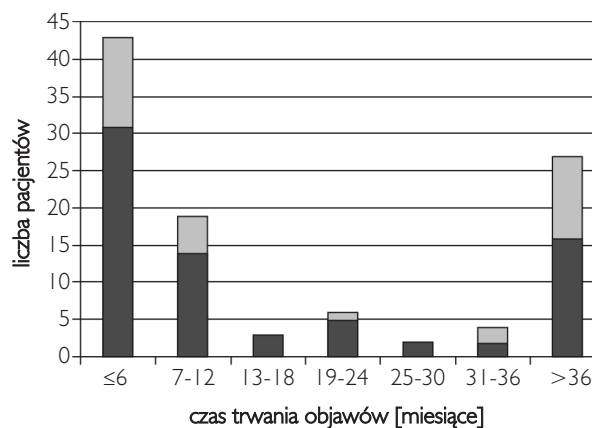
statystycznie różnicy w średnim czasie trwania objawów w grupie kobiet i mężczyzn ($p = 0,3$).

Na podstawie danych z wywiadu ustalono, że u 17,3% chorych poza objawami pokrzywki okresowo występowały również cechy obrzęku naczynioruchowego.

wadzonej analizy wynika, iż najliczniejszą grupę (37 osób) stanowili chorzy, u których obecne były cechy stanu zapalnego o podłożu infekcyjnym (najczęściej o przewlekłym, utajonym przebiegu), stanowiące najbardziej prawdopodobną przyczynę pokrzywki. W grupie tej dominowały zakażenia błony śluzowej



Rycina 1. Wiek pacjentów z pokrzywką przewlekłą
Figure 1. Age of patients with chronic urticaria



Rycina 2. Czas trwania objawów chorobowych
Figure 2. Duration of symptoms

W wyniku przeprowadzonych badań prawdopodobną przyczynę pokrzywki wskazano u 63 (60,6%) chorych, przy czym u 24 osób stwierdzono istnienie więcej niż jednego potencjalnego czynnika powodującego występowanie objawów (tab. II). Z przepro-

żoładka *Helicobacter pylori* (19,2% ogółu badanych). Zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy obserwowano w badaniu gastroduodenoskopowym u 6 osób spośród chorych ze stwierdzoną w badaniach serologicznych infekcją *H. pylori*. Zakażenie

Tabela II. Prawdopodobne czynniki prowokujące wystąpienie pokrzywki na podstawie przeprowadzonych badań w analizowanej grupie pacjentów (n = 104)

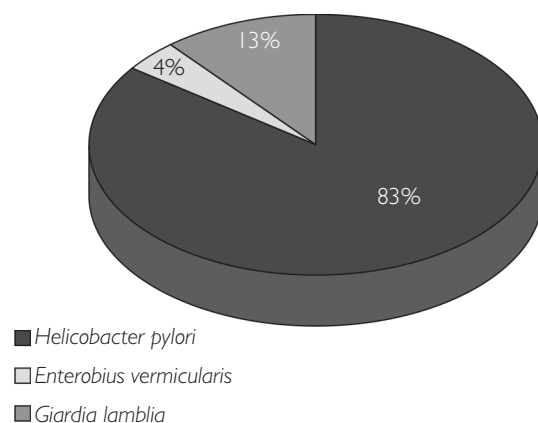
Table II. Probable factors triggering urticaria based on the examined group of patients (n = 104)

1 prawdopodobna przyczyna	39 (37,5%)
2 lub więcej prawdopodobnych przyczyn	24 (23,1%)
przyczyna nieznaną	41 (39,4%)

wirusami hepatotropowymi HBV i HCV potwierdzono u blisko 5% analizowanych pacjentów, przy czym antygen HBs wykryto u 3 (2,9%), a przeciwciała anti-HCV u 2 (1,9%) chorych, natomiast infestacje pasożytnicze przewodu pokarmowego stwierdzono jedynie u 4 pacjentów (ryc. 3.). Stany zapalne o innym niż przewód pokarmowy umiejscowieniu obserwowano w pojedynczych przypadkach (tab. III).

Analizowano również wartości podstawowych wykładników stanu zapalnego, stwierdzając występowanie leukocytozy u 7,7%, a eozynofilii u 3,8% wszystkich badanych. Podwyższone wartości OB i białka C-reaktywnego występowały odpowiednio u 8% i 9,6% chorych (ryc. 4.).

Kolejną liczną grupę stanowili pacjenci z zaburzeniami gruczołu tarczowego (21,1% ogółu badanych). Przeważali wśród nich pacjenci z podejrzeniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (z obecnością w surowicy co najmniej jednego rodzaju przeciwciał: przeciw peroksydazie tarczycowej, tyreoglobulinie lub przeciw receptorowi TSH), którzy stanowili 16,3% chorych z pokrzywką. W pozostałych przypadkach potwierdzono nadczynność tarczycy bez cech autoimmunizacji lub byli to pacjenci w trakcie suplementacji preparatami tyroksyny po leczeniu operacyj-



Rycina 3. Czynniki etiologiczne zakażeń w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów z pokrzywką przewlekłą (n = 24)
Figure 3. Etiological factors of gastrointestinal tract infections in patients with chronic urticaria (n = 24)

Tabela III. Występowanie przewlekłych zakażeń u badanych pacjentów z pokrzywką przewlekłą (n = 37)

Table III. The existence of chronic infections in examined patients with chronic urticaria (n = 37)

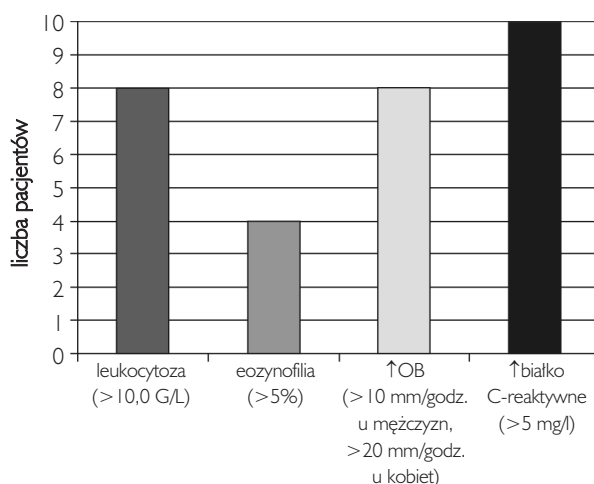
Umiejscowienie stanów zapalnych	Liczba pacjentów n (%)
przewlekłe infekcje przewodu pokarmowego	24 (23)
wirusowe zapalenia wątroby	5 (4,8)
zakażenia zębopochodne	3 (2,9)
przewlekłe zapalenia zatok przynosowych	2 (1,9)
zapalenia migdałków podniebiennych	2 (1,9)
zakażenia układu moczowo-płciowego	1 (0,9)

nym lub zastosowaniu jodu radioaktywnego (ryc. 5.).

U 10,5% pacjentów obserwowano inne zaburzenia immunologiczne, przede wszystkim obecność przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy (tab. IV), natomiast w żadnym przypadku nie stwierdzono krioglobulin i przeciwciał antyneutrofilowych. U pacjentów z pokrzywką przewlekłą i nawracającymi obrzękami naczynioruchowymi oznaczano poziom inhibitora esterazy składowej C1 dopełniacza w surowicy, jednak nie odnotowano jego niedoboru.

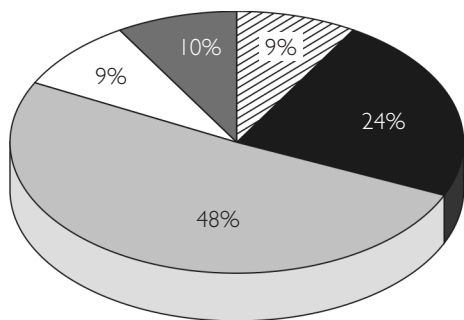
Tło autoimmunologiczne potwierdzone dodatnim wynikiem śródskórnej próby z surowicą autologiczną stwierdzono u 19 (24,3%) spośród 78 pacjentów, u których wykonano badanie. W ponad połowie przypadków (58%) były to osoby, u których obserwowano jednocześnie inne odchylenia immunologiczne (w tym przeciwciała przeciw tarczycowe, przeciwciała przeciwjądrowe lub czynnik reumatoidalny).

Współistniejącą nadwrażliwość IgE-zależną (cIgE > 120 KIU/l oraz wartości sIgE powyżej 2 kla-



Rycina 4. Wybrane parametry stanu zapalnego w grupie pacjentów z pokrzywką przewlekłą

Figure 4. Selected parameters of inflammatory state in patients with chronic urticaria



- ▨ pacjenci z wolem guzkowym nadczynnym
- pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy przebiegającym z nadczynnością
- ▣ pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy przebiegającym z eutyreozą
- pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy przebiegającym z niedoczynnością
- pacjenci po strabektomii lub leczeniu jodem radioaktywnym w trakcie suplementacji hormonalnej

Rycina 5. Choroby gruczołu tarczowego jako prawdopodobne przyczyny pokrzywki przewlekłej (n = 22)

Figure 5. Diseases of thyroid gland as possible causes of chronic urticaria (n = 22)

sy lub dodatnie wyniki testów punktowych) obserwowano u 15,4% wszystkich chorych z pokrzywką.

Na podstawie przeprowadzonych testów, pokrzywki fizykalne rozpoznano łącznie u 17,3% spośród wszystkich analizowanych chorych, przy czym najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z pokrzywką wywołaną (tab. V).

OMÓWIENIE

Ustalenie rozpoznania pokrzywki przewlekłej powinno być jednoznaczne z podjęciem próby znalezienia czynnika sprawczego. Jak wiadomo, jest to zadanie trudne, wymagające wnikliwego spojrzenia na chorego oraz wykonania wielu badań diagnostycznych. Takie postępowanie prowadzi jednak do ustalenia etiologii tylko w około połowie przypadków, stąd wynika potrzeba ciągłego udoskonalania standardów diagnostycznych [3]. W 2009 roku pod kierownictwem Zuberbiera został opublikowany kolejny konsensus dotyczący diagnostyki i klasyfi-

kacji pokrzywki przewlekłej sygnowany między innymi przez EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*), EDF (*European Dermatology Forum*) oraz WAO (*World Allergy Organization*) [9]. Powyższy dokument wyróżnia kilka typów pokrzywki przewlekłej, tj.: pokrzywkę spontaniczną, fizykalną oraz inne, rzadziej występujące postaci – pokrzywkę wodną, cholinergiczną oraz kontaktową. W diagnostyce najczęściej występującej pokrzywki przewlekłej spontanicznej zaleca się rutynowe wykonywanie badania morfologii krwi i podstawowych parametrów stanu zapalnego (OB, CRP), a w przypadku klinicznego podejrzenia nadwrażliwości na NLPZ – wyłączenie ich z terapii. Autorzy konsensusu sugerują ponadto rozszerzony program postępowania obejmujący diagnostykę nadwrażliwości typu I, schorzeń autoimmunologicznych, cho-

Tabela IV. Laboratoryjne wykładniki zaburzeń immunologicznych u pacjentów z pokrzywką przewlekłą (n = 21)

Table IV. Laboratory parameters of autoimmune disorders in patients with chronic urticaria (n = 21)

Zaburzenia immunologiczne	Liczba pacjentów n (%)
przeciwciała przeciwjądrowe w surowicy (miano $\geq 1 : 320$)	10 (9,6)
anty-dsDNA	2 (1,9)
SS-B	1 (0,9)
Ro-52	1 (0,9)
niespecyficzne	6 (5,7%)
czynnik reumatoidalny w surowicy (> 8 IU/ml)	1 (0,9)
przeciwciała antyneutofilowe w surowicy	0 (0)
krioglobuliny w surowicy	0 (0)

rób tarczycy, wykonanie testów fizykalnych i próby z surowicą autologiczną oraz, w szczególnych przypadkach, biopsji zmian chorobowych. W artykule podkreślono jednocześnie konieczność wnikliwej diagnostyki przewlekłych schorzeń o podłożu zapalnym i infekcyjnym z uwzględnieniem zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i parazytologicznych [9].

Tabela V. Czynniki fizykalne jako potencjalne przyczyny pokrzywki przewlekłej (n = 18)

Table V. Physical factors as potential causes of chronic urticaria (n = 18)

Rodzaj próby fizykalnej	Liczba wykonanych testów	Liczba testów pozytywnych	Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem testu [%]
próba z kostką lodu	54	4	3,8
próba na ciepło	51	1	0,9
próba wysiłkowa	21	2	1,8
próba uciskowa	58	4	3,8
dermografizm natychmiastowy	58	7	6,7
próby świetlne	3	0	0

W prezentowanych powyżej wynikach zwraca uwagę fakt, iż pokrzywka przewlekła to schorzenie osób w średnim wieku. Podobne spostrzeżenia – średnia wieku chorych 42,5 roku – przedstawili fińscy autorzy w swojej pracy omawiającej wyniki badania ponadstoosobowej grupy [14]. Toubi i wsp. w analizie obejmującej 139 pacjentów podają jako średni wiek chorych 41 lat oraz, podobnie jak w naszym materiale, przewagę kobiet [4]. Częstsze występowanie pokrzywki przewlekłej u kobiet może mieć związek z większą labilnością emocjonalną, stanowiącą dodatkowy czynnik prowokujący rozwój objawów. Nie można także wykluczyć, iż fakt ten może być również związany z częstszym zgłaszaniem się kobiet z tego powodu do lekarza.

W analizowanej grupie średni czas utrzymywania się zmian chorobowych wynosił około 2,5 roku, choć obserwowano także przypadki z wywiadem kilkunastoletnim. Greaves podaje, iż średni czas trwania pokrzywki przewlekłej u dorosłych wynosi 3–5 lat [15]. Według obserwacji Toubiego i wsp. u około 43% osób objawy pokrzywki utrzymują się powyżej 3 lat [4]. Uwzględniając fakt, iż niejednokrotnie pokrzywka towarzyszy przewlekłym stanom chorobowym, tak długotrwały przebieg choroby nie jest zaskakujący.

Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego w badanej grupie nie było zbyt częste. Wystąpienie co najmniej jednego epizodu obrzęku w trakcie trwania pokrzywki zgłosiło około 17% chorych. Według innych autorów współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego z pokrzywką przewlekłą może dotyczyć około 40% chorych [4, 14].

Przeprowadzone wśród badanych chorych postępowanie diagnostyczne nie pozwoliło na ustalenie przyczyny pokrzywki u około 40% pacjentów, co wiązało się z rozpoznaniem pokrzywki idiopatycznej. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa częstość występowania tego typu pokrzywki, w zależności od zastosowanych metod diagnostycznych, mieści się w granicach 55–80% [3, 5]. Liutu i wsp. w swoich badaniach wykazali jednoczesne występowanie dwóch lub więcej prawdopodobnych przyczyn pokrzywki przewlekłej w około 50% analizowanych przypadków [14]. Z kolei w przedstawionym przez nas materiale występowanie co najmniej dwóch potencjalnych czynników etiologicznych stwierdzono u 23% osób.

Przewlekłe infekcje przewodu pokarmowego, a w szczególności zakażenia błony śluzowej żołądka wywołane przez *H. pylori*, mogą u niektórych chorych wyzwać objawy pokrzywki. Stan zapalny inicjowany przez tę bakterię może ułatwiać absorpcję różnorodnych antygenów ze światła przewodu pokarmowego oraz indukować produkcję immunoglobulin E [14]. Ponadto infekcje *H. pylori* mogą

odgrywać ważną rolę w wyzwalaniu procesów autoimmunologicznych w mechanizmie molekularnej mimikry antygenowej. Zjawisko to może mieć wpływ na wytwarzanie autoprzeciwciał, w tym przeciwciał przeciwko receptorowi FcεRI na komórkach tucznych. O znaczeniu *H. pylori* w patogenezie pokrzywki mogą również świadczyć wyniki niektórych badań, potwierdzających skuteczność eradykacji zakażenia w uzyskiwaniu remisji choroby [16, 17].

W prezentowanej pracy obecność w surowicy przeciwciał klasy IgG przeciwko *H. pylori* stwierdzono u 19,2% badanych, a u 30% spośród nich na podstawie gastroduodenoskopii i testu ureazowego rozpoznano zakażenie błony śluzowej wywołane przez tę bakterię. Dla porównania, Liutu i wsp. [14] zanotowali wysoki odsetek – niemal 40% dodatnich wyników badań serologicznych potwierdzających obecność przeciwciał IgG przeciwko *H. pylori* w grupie pacjentów z pokrzywką przewlekłą, natomiast cechy *gastritis* lub *duodenitis* w badaniu endoskopowym obserwowali u 28% chorych.

Wielu autorów sugeruje również związek patogenetyczny pokrzywki, zarówno przewlekłej, jak i ostrej, z zakażeniem wirusami hepatotropowymi (HBV, HCV) [18–20]. W tych przypadkach obecność w surowicy krążących kompleksów antygen–przeciwciała warunkuje prawdopodobnie zdolność do indukowania objawów pokrzywki, a u niektórych chorych leukocytoklastycznego zapalenia naczyń czy guzkowego zapalenia tętnic [21].

W prezentowanej przez nas grupie chorych zakażenia wirusami hepatotropowymi typu B i C potwierdzono u 5% pacjentów. Inni autorzy uzyskali jeszcze wyższy odsetek dodatnich wyników potwierdzających to zakażenie. W badaniu Kanazawy i wsp. [22] infekcja wirusem HCV została uznana za przyczynę pokrzywki u 24% badanych chorych. Badacze ci potwierdzili obecność przeciwciał anti-HCV w surowicy 19 spośród 79 chorych; natomiast Vaida i wsp. obecność serologicznych wykładników infekcji HBV u chorych z pokrzywką obserwowali u 17,6% badanych [21]. Przedstawione przez nas wyniki, jak i cytowane dane z piśmiennictwa wskazują na istotne znaczenie badań diagnostycznych dotyczących współistnienia zakażeń wirusami hepatotropowymi w przebiegu przewlekłej pokrzywki.

Spektrum pokrzywek o podłożu autoimmunologicznym obejmuje między innymi pokrzywkę przewlekłą związaną z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy. Przeciwciała przeciwtarczycowe obecne w surowicy są wykrywane u około 12–15% pacjentów z pokrzywką przewlekłą [3]. Wysiewy bąbli pokrzywkowych mogą występować zarówno u chorych z objawową chorobą tarczycy, tj. zapaleniem typu Hashimoto czy chorobą Gravesa-Basedowa, jak i u osób bez objawów klinicznych, u których jedy-

nym wykładnikiem autoimmunizacji jest występowanie przeciwciał przeciwperoksydazowych, przeciwytyreoglobulinowych lub skierowanych przeciwko receptorowi tyreotropiny (ang. *thyroid stimulating hormone* – TSH). Warto podkreślić, iż większość chorych z pokrzywką przewlekłą i przeciwciałami przeciwtarczycowymi znajduje się w klinicznym stadium eutyreozy [3]. Ponadto w patogenezie pokrzywki przewlekłej podkreśla się prawdopodobną rolę TSH, który wpływa modulująco na układ immunologiczny. Tyreotropina indukuje uwalnianie wielu cytokin prozapalnych, między innymi IL-2. Dlatego też u pacjentów z pokrzywką przewlekłą i współistniejącą chorobą autoimmunologiczną tarczycy rozważa się podawanie preparatów L-tyroksyny, która zmniejsza stężenie TSH w surowicy, co może się przyczynić do ustąpienia pokrzywki [23]. Jednak obserwacje kliniczne wskazują, iż syntetyczne hormony tarczycy mogą również indukować objawy pokrzywki [24]. Jako pierwsi współwystępowanie zaburzeń serologicznych typowych dla autoimmunologicznych chorób tarczycy i pokrzywki przewlekłej opisali Leznoff i wsp. [25]. Autorzy ci przeciwciała antyperoksydazowe w surowicy zaobserwowali u 12,1% chorych z pokrzywką, przy czym prawie połowa pacjentów wykazywała kliniczne objawy dysfunkcji tarczycy. W przedstawionym przez nas materiale różnorodnie zaburzenia gruczołu tarczowego stwierdzono u 21,1% ogółu badanych, przy czym na podstawie badań serologicznych ich autoimmunologiczne podłoże potwierdzono u 16,3% wszystkich chorych.

Reakcje autoimmunologiczne są jedną z najczęściej wymienianych przyczyn pokrzywki przewlekłej, co w praktyce klinicznej można potwierdzić dodatnim wynikiem testu z surowicą autologiczną (ang. *autologous serum skin test* – ASST). Za czynnik wywołujący powyższą reakcję uznaje się autoprzeciwciała klasy IgG oraz IgM skierowane przeciw IgE lub przeciw receptorowi FcεRI mastocytów, co wyzwała nieswoistą reakcję degranulacji i prowadzi do powstania bąbla pokrzywkowego w miejscu iniekcji śródskórnej [26]. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż przeciwciała skierowane przeciwko FcεRI lub IgE stwierdzane są u około 20–50% pacjentów z pokrzywką przewlekłą [3], a Fusari i wsp. potwierdzili autoimmunologiczne podłoże pokrzywki przewlekłej u 46,6% badanych chorych [27]. W badaniu Rosińskiej i wsp. [11] dodatni ASST uzyskano u 26,5% chorych, co było wynikiem zbliżonym do obserwowanego w prezentowanym materiale własnym (24,3%). Podobną częstość występowania pokrzywki autoimmunologicznej (28%) stwierdzili Toubi i wsp. [4].

Uważa się, iż stała obecność omawianych auto-przeciwciał w surowicy warunkuje wybitnie prze-

wlekły charakter pokrzywki, a czas trwania objawów klinicznych u pacjentów z dodatnim wynikiem próby z surowicą autologiczną może być istotnie dłuższy niż u chorych z pokrzywką z ujemnym wynikiem testu [4]. Warte podkreślenia wydaje się fakt częstego współwystępowania przeciwciał przeciwtarczycowych u pacjentów z potwierdzoną w surowicy obecnością przeciwciał przeciw receptorowi FcεRI, co wskazuje na złożoność procesów autoimmunologicznych w patomechanizmie pokrzywki przewlekłej [27].

Istnieje również związek pokrzywki przewlekłej z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi, między innymi z chorobami tkanki łącznej. W analizie Bussa i wsp. [5] obejmującej 313 chorych z przewlekłą pokrzywką obecność przeciwciał przeciwdrowych wykryto u 3,5% badanych. Z kolei Rosińska i wsp. [11] obserwowali współwystępowanie chorób autoimmunologicznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, układowego toczenia rumieniowatego oraz choroby Addisona-Biermera u 2,7% chorych z pokrzywką. W przedstawionych przez nas wynikach przeciwciała przeciwdrowe w surowicy w mianie $\geq 1 : 320$ stwierdzono u 10 (9,6%) pacjentów. Żaden z tych chorych nie spełniał kryteriów umożliwiających rozpoznanie układowej choroby tkanki łącznej, jednak występowanie u 4 z nich przeciwciał wysoko specyficznych dla tej grupy schorzeń wskazuje na konieczność ich dalszej obserwacji klinicznej.

Za rzadszą przyczynę pokrzywki przewlekłej uznaje się nadwrażliwość IgE-zależną na alergeny pokarmowe i powietrzno pochodne. Wstępnym badaniem sugerującym współistnienie nadwrażliwości alergicznej typu I u pacjentów z pokrzywką może być oznaczenie w surowicy wartości cIgE. W prezentowanym materiale własnym cIgE przekraczało zakres normy u 11% pacjentów. Wyższy odsetek wyników dodatnich uzyskali Buss i wsp., obserwując wzrost tego parametru u 61,2% chorych z pokrzywką przewlekłą [5]. W innej analizie podwyższony poziom omawianych immunoglobulin stwierdzono u 49% badanych. Należy jednakże podkreślić, iż prawidłowe wartości cIgE nie wykluczają dodatniego wyniku punktowych testów skórnych (PTS), potwierdzających swoiście nadwrażliwość IgE-zależną [14].

Liutu i wsp. [14] obserwowali dodatnie wyniki PTS, głównie na alergeny pokarmowe oraz pyłki roślin, u 62% chorych z pokrzywką przewlekłą, co stanowiło wyższy odsetek niż obserwowany w materiale własnym (15,4% chorych), natomiast Rosińska i wsp. stwierdzili dodatnie wyniki PTS w odniesieniu do alergenów pyłków traw, drzew i zbóż oraz roztoczy kurzu domowego u 41,8% badanych [11]. Wyniki wskazujące na nadwrażliwość typu I jako potencjalny

czynnik wywołujący objawy pokrzywki przewlekłej powinny być interpretowane z dużą ostrożnością, zawsze w powiązaniu z występowaniem objawów w wyniku ekspozycji na poszczególne alergeny.

Pokrzywki fizykalne, indukowane przez różne bodźce fizyczne prowadzące do degranulacji komórek tucznych, najczęściej w mechanizmie niealergicznym, stanowią około 10–20% pokrzywek przewlekłych. Wśród nich jako najczęściej występujące wymienia się dermografizm natychmiastowy, pokrzywkę z ucisku oraz pokrzywkę z zimna [28]. W analizowanym materiale pokrzywkę fizykalną rozpoznano u 17,3% spośród wszystkich analizowanych chorych, przy czym dominującą formą był dermografizm pokrzywkowy stwierdzony u 6,7% spośród 57 pacjentów, u których test wykonano. Podobną częstość tego typu pokrzywki obserwowali Buss i wsp. (6,2% badanych) oraz Humphreys i wsp. (9,5% badanych) [5, 29]. Z kolei pokrzywkę z ucisku oraz pokrzywkę z zimna stwierdzano u 3,8% badanych przez nas chorych, co również było wynikiem zbliżonym do przytaczanych danych z piśmiennictwa [5, 29].

W ustaleniu etiopatogenezy pokrzywki przewlekłej istotnym elementem wydaje się również analiza laboratoryjnych wskaźników stanu zapalnego. Oprócz komórek tucznych, w przebieg pokrzywki zaangażowanych jest wiele innych typów komórek zapalnych, w tym granulocyty obojętnochłonne oraz kwasochłonne. Nieprawidłowe wartości białka C-reaktywnego, OB czy też obecność leukocytozy stanowiły dodatkową informację przy planowaniu dalszej diagnostyki, zwłaszcza w zakresie poszukiwania wewnątrzustrojowych ognisk zapalnych jako potencjalnego czynnika wywołującego pokrzywkę. W badanej grupie leukocytozę oraz podwyższone wartości OB i białka C-reaktywnego stwierdzono u mniej niż 10% badanych w odniesieniu do każdego z tych parametrów, natomiast eozynofilię w rozmazie krwi obwodowej przekraczającą 5% obserwowano tylko u 3,8% wszystkich chorych. Dane te są zbliżone do wyników uzyskanych przez Marciniak i wsp. [30], którzy obserwowali eozynofilię u 5% pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Autorzy ci sugerują, iż pokrzywka przewlekła jest schorzeniem przebiegającym z niską eozynofilią obwodową w wyniku wzmożonej migracji granulocytów kwasochłonnych do tkanek, skrócenia czasu przeżycia tych komórek oraz ich niszczenia w łożysku naczyńowym.

Przeprowadzone badania potwierdzają możliwy współdziałanie wielu czynników etiologicznych w patogeniezie pokrzywki przewlekłej. W wielu przypadkach objawy pokrzywki mogą być jedynym, często najszybciej zauważalnym symptomem innych ciężkich schorzeń ogólnoustrojowych, między innymi

o podłożu infekcyjnym, autoimmunologicznym, czy też związanych z zaburzeniami homeostazy hormonalnej ustroju. Stąd wynika konieczność indywidualnego postępowania w każdym przypadku pokrzywki przewlekłej, dostosowania procesu diagnostycznego do określonej sytuacji klinicznej, a także współpracy wielospecjalistycznej w celu ustalenia optymalnej terapii.

WNIOSKI

1. Problem występowania pokrzywki przewlekłej dotyczy przede wszystkim kobiet w średnim wieku.
2. Wśród chorób ogólnoustrojowych współistniejących z pokrzywką przewlekłą szczególne miejsce zajmują zakażenia o przewlekłym, często utajonym lub subklinicznym przebiegu.
3. Liczną grupę stanowią pacjenci, u których stwierdza się współwystępowanie kilku potencjalnych przyczyn pokrzywki, co wskazuje na konieczność przeprowadzenia kompletnego algorytmu diagnostycznego we wszystkich przypadkach.

Piśmiennictwo

1. Rogala B.: Pokrzywka przewlekła – trudny problem kliniczny. Co jeszcze można zrobić? *Post Dermatol Alergol* 2009, 26, 331-333.
2. Gaig P., Olona M., Munoz Lejarazu D., Caballero M.T., Dominguez F.J., Echechipia S. i inni: Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004, 14, 214-220.
3. Kaplan A.P., Greaves M.W.: Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009, 39, 777-787.
4. Toubi E., Kessel A., Avshovich N., Bamberger E., Sabo E., Nusem D. i inni: Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004, 59, 869-873.
5. Buss Y.A., Garrelfs U.C., Sticherling M.: Chronic urticaria – which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *JDDG* 2007, 5, 22-29.
6. O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J., Morgan M., Greaves M.W.: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997, 136, 197-201.
7. Philpott H., Kette F., Hissaria P., Gillis D., Smith W.: Chronic urticaria: the autoimmune paradigm. *Intern Med J* 2008, 38, 852-857.
8. Gliński W., Silny W., Czarnecka-Operacz M., Jutel M., Płusa T., Placek W.: Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w pokrzywce – konsensus zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *Post Dermatol Alergol* 2007, 24, 1-10.
9. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., Giménez-Arnau A. i inni: EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009, 64, 1417-1426.
10. O'Donnell B.F., Francis D.M., Swana G.T., Seed P.T., Kobza Black A.: Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005, 153, 331-335.

11. **Rosińska A., Łopińska P., Karpisiewicz M., Piotrowska K., Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D.:** Prawdopodobne przyczyny pokrzywki przewlekłej u chorych hospitalizowanych w Klinice Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu w latach 1997-2003. *Post Dermatol Alergol* 2004, 21, 128-135.
12. **Di Lorenzo G., Pacor M.L., Mansueto P., Martinelli N., Esposito-Pellitteri M., Lo Bianco C. i inni.:** Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic. *Int Arch Allergy Immunol* 2005, 138, 235-242.
13. **Dyke S.M., Carey B.S., Kaminski E.R.:** Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2007, 38, 86-92.
14. **Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H:** Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998, 37, 515-519.
15. **Greaves M.:** Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105, 664-672.
16. **Tebbe B., Geilen C.C., Schulzke J.D. Bojarski C., Radenhausen M., Orfanos C.E.:** Helicobacter pylori infections and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34, 685-686.
17. **Fukuda S., Shimoyama T., Umegaki N., Mikami T., Nakano H., Munakata A.:** Effect of Helicobacter pylori eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *Gastroenterol* 2004, 39, 827-830.
18. **Wedi B., Raap U., Wieczorek D., Kapp A.:** Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009, 5, 10-22.
19. **Reichel M., Mauro T.M.:** Urticaria and hepatitis C. *Lancet* 1990, 29, 822-823.
20. **Smith R., Caul E.O., Burton J.L.:** Urticaria and hepatitis C. *Br J Dermatol* 1997, 136, 980.
21. **Vaida G.A., Goldman M.A., Bloch K.J.:** Testing for hepatitis B virus in patients with chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983, 72, 193-198.
22. **Kanazawa K., Yaoita H., Tsuda F., Okamoto H.:** Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996, 35, 195-198.
23. **Aversano M., Caiazzo P., Iorio G. Ponticello L., Laganá B., Leccese F.:** Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005, 60, 489-493.
24. **Pandya A.G., Beaudoin D.L., Tharp M.D.:** Chronic urticaria associated with exogenous thyroid use. *Arch Dermatol* 1990, 126, 1238-1239.
25. **Leznoff A., Josse R.G., Denburg J., Dolovich J.:** Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983, 119, 636-640.
26. **Sabroe R.A., Grattan C.E.H., Francis D.M., Barr R.M., Kobza Black A., Greaves M.W.:** The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999, 140, 446-452.
27. **Fusari A., Colangelo C., Bonifazi F., Antonicelli L.:** The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005, 60, 256-258.
28. **Silny W., Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D., Olek-Hrab K., Żmudzińska M., Teresiak-Mikołajczak E.:** Leksykon alergicznych chorób skóry i reakcji polekowych. Termedia, Poznań, 2009.
29. **Humphreys F., Hunter J.A.:** The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998, 138, 635-638.
30. **Marciniak A., Wegner J., Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D.:** Problem eozynofilii w pokrzywce przewlekłej. *Post Dermatol Alergol* 2006, 23, 5-11.

Otrzymano: 14 VII 2010 r.

Zaakceptowano: 27 IX 2010 r.