

Przewlekła pokrzywka samoistna: choroba autoimmunologiczna? Przegląd piśmiennictwa

Gabriele Di Lorenzo, Maria Stefania Leto-Barone, Simona La Piana, Aurelio Seidita, Giovam Battista Rini

G. Di Lorenzo, MS
Leto-Barone,
A. Seidita, GB. Rini

Dipartimento di Medicina
Interna e Specialistica
(DIMIS), Università degli
Studi di Palermo

S. La Piana
Dipartimento di
Biopatologia
e Biotecnologie Mediche
e Forensi, Università degli
Studi di Palermo

Adres do korespondencji:
G. Di Lorenzo,
Dipartimento di Medicina
Interna e Specialistica
(DIMIS), Università degli
Studi di Palermo,
Via del Vespro, 141,
90127 Palermo, Włochy;
e-mail: gabriele.
dilorenzo@unipa.it

Clin Exp Med
DOI 10.1007/s10238-012-
0188-3

Dermatologia po
Dyplomie 2012;3(6):28-37

STRESZCZENIE

Przez wiele dziesięcioleci przyczyna przewlekłej pokrzywki samoistnej pozostawała nieznana. Wykrycie autoprzeciwciał czynnościowych u niektórych chorych na przewlekłą pokrzywkę samoistną zapoczątkowało nowy sposób myślenia na temat pokrzywki autoimmunologicznej. Cechy kliniczne i laboratoryjne odpowiadają etiologii autoimmunologicznej u wielu osób z chorobą niedającą się wytłumaczyć w inny sposób, ale kwestia znaczenia autoprzeciwciał czynnościowych w patogenezie choroby, metod ich oznaczania oraz ich znaczenia dla leczenia i rokowania pozostaje otwarta. W tym artykule przedstawiono dowody na autoimmunologiczny podtyp pokrzywki oraz wady i zalety obecnie stosowanych testów.

SŁOWA KLUCZOWE

pokrzywka, autoprzeciwciała uwalniające histaminę, test skórny z surowicą autologiczną, bazofile

Wprowadzenie

W odniesieniu do pokrzywki przewlekłej przez dziesięciolecia stosowano określenie „idiotypyczna”, dzisiaj „samoistna”, przy opisywaniu kłopotliwego paradoksu choroby przewlekłej, która w wielu aspektach przypomina alergiczną reakcję skórą z objawami zależnymi od histaminy, o nieznanym czynnikiem wywołującym alergię.¹ Ponadto nadwrażliwość natychmiastowa może być przyczyną pokrzywki ostrej utrzymującej się przez kilka dni, ale doświadczenia kliniczne wskazują, że prawdopodobnie nigdy alergii nie jest przyczyną utrzymującej się przez cały dzień pokrzywki trwającej tygodniami lub dłużej. Od wielu lat wiadomo, że u niektórych chorych na pokrzywkę przewlekłą można wskazać powtarzający się czynnik fizyczny wywołujący bąble pokrzywkowe lub obrzęk naczynioruchowy. Chociaż przyczyna pokrzywki fizycznej pozostaje nieznana, to tych chorych tradycyjnie odróżniano od pacjentów z przewlekłą pokrzywką samoistną.^{1,2} U innych chorych w biopsji skóry stwierdza się zapalenie małych naczyń objawiające się raczej pokrzywką niż wyczuwalną plamicą.^{1,2} Czynniki zaostrzające przewlekłą pokrzywkę samoistną są dobrze znane chorą i należą do nich ciepło, zakażenia wirusowe, niektóre leki (szczególnie niesteroidowe leki przeciwzapalne) i niewielki ucisk wywierany przez ubranie, nie są to jednak przyczyny choroby.³ Pytanie, czy pseudoalergeny zawarte w diecie i przewlekłe zakażenia, takie jak *Helicobacter pylori*, są prawdziwymi przyczynami przewlekłej ciągłej przewlekłej utrzymującej pokrzywki, czy działają jako czynniki zaostrzające u pacjentów z chorobą endogenną nie doczekało się jeszcze pełnej odpowiedzi.^{3,4}

Coraz częściej określenie samoistna zaczyna być zastępowane przekonującym immunologicznym wyjaśnieniem kwestii wcześniej niewytłumaczalnych. Doprowadziło to do zwią-

Tabela 1. Klasyfikacja podtypów pokrzywki objawiającej się bąblami i obrzękiem naczynioruchowym

Typy	Podtypy	Definicja
Pokrzywka samoistna	Ostra	Bąble pokrzywkowe z obrzękiem naczynioruchowym lub bez niego <6 tygodni
	Przewlekła	Bąble pokrzywkowe z obrzękiem naczynioruchowym lub bez niego >6 tygodni
Pokrzywka fizykalna	Pokrzywka z ucisku typu opóźnionego	Czynnik wyzwalający: pionowy nacisk
	Pokrzywka dermatograficzna	Czynnik wyzwalający: siły ścinające
	Pokrzywka słoneczna	Czynnik wyzwalający: UV lub światło widzialne
	Pokrzywka z ciepła	Czynnik wyzwalający: zlokalizowane ciepło
	Pokrzywka z zimna	Czynnik wyzwalający: zimne przedmioty
	Pokrzywka wibracyjna	Czynnik wyzwalający: siły wibracyjne
Inne typy pokrzywki	Pokrzywka cholinergiczna	Podwyższenie temperatury ciała
	Pokrzywka wodna	Czynnik wyzwalający: woda
	Pokrzywka wywołana wysiłkiem fizycznym	Czynnik wyzwalający: wysiłek fizyczny
	Pokrzywka kontaktowa	Czynnik wyzwalający: substancja wywołująca pokrzywkę

zanych z pokrzywką trudności nomenklaturowych i klasyfikacyjnych, ponieważ akceptacja określenia pokrzywka autoimmunologiczna powoduje, że stare określenie,⁷ pokrzywka samoistna, nie może być stosowane w odniesieniu do tego samego chorego. Jest to spowodowane tym, że nacisk został położony na klasyfikacje kliniczne pokrzywki, które w większym stopniu opierają się na obrazie klinicznym choroby niż na jej etiologii (tab. 1). Określenie „samoistna” używane w wytycznych EAACI obejmuje wszystkich chorych ze stale występującymi samoistnymi bąblami pokrzywkowymi, z obrzękiem naczynioruchowym lub bez niego, z ostrym, epizodycznym lub przewlekłym przebiegiem choroby, niezależnie od etiologii autoimmunologicznej, alergicznej, pseudoalergiczej, związanej z zakażeniem lub samoistnej.¹ Wyzwaniem dla lekarza jest znalezienie przyczyny, aby zrozumieć postać kliniczną i wykorzystać tę wiedzę do leczenia tego, co można wyleczyć, unikania tego, co można uniknąć i zwalczania objawów przy użyciu leków przeciwhistaminowych, a w razie potrzeby leków drugiego rzutu, np. leków antyleukotrienowych, kortykosteroidów i adrenaliny.

Dowody na autoimmunizację

U co najmniej 30% chorych na przewlekłą pokrzywkę samoistną wiele klinicznych i laboratoryjnych dowodów przemawia za etiologią autoimmunologiczną.⁵⁻⁹ Możliwe, że za pomocą lepszych testów i klarowniejszej definicji tego, co rozumie się pod hasłem pokrzywka autoimmunologiczna, przyczyna prawie wszystkich przypadków wcześniej określanych jako samoistne o-

stanie określona jako endogenna, być może zależna od czynników genetycznych. Miejscowe zjawiska zachodzące w skórze prowadzące do uwolnienia i syntezy mediatorów wazoaktywnych mogą być jedynie wykryte w badaniach w czasie rzeczywistym zjawisk komórkowych i molekularnych prowadzących do tworzenia się bąbli pokrzywkowych. Szczegółowa wiedza na ten temat może ujawnić raczej heterogenne biochemiczne i immunologiczne zaburzenia prowadzące do pokrzywki przez wspólny końcowy szlak niż jedną dającą się wykryć nieprawidłowość będącą przyczyną w danym przypadku.

EPIDEMIOLOGIA POKRZYWKI

Pokrzywka jest częstym schorzeniem, które wydaje się dotyczyć osób w każdym wieku, wszystkich ras i obydwu płci, chociaż około dwie trzecie chorych z przewlekłą pokrzywką samoistną to kobiety, ze szczytem częstości występowania przypadającym na czwartą dekadę życia, co jest spójne z epidemiologią innych chorób autoimmunologicznych, włączając toczeń rumieniowaty układowy i reumatoidalne zapalenie stawów.² Chociaż pokrzywka wydaje się związana z atopią, nie ma związku między typowymi objawami pokrzywki przewlekłej a chorobami atopowymi. Brakuje dużych badań epidemiologicznych.¹⁰

GENETYCZNY ZWIĄZEK Z POKRZYWKĄ

Stwierdzono związek między HLA DRB1*04 (kodującym DR4) i związanym z nim allelem DQB1*0302 (kodującym DQ8) u chorych na przewlekłą pokrzywkę samoistną w porównaniu ze zdrową grupą kontro-

lną. Związek ten był szczególnie silny u badanych ze stwierdzonymi *in vivo* i *in vitro* dowodami na aktywność uwalniającą histaminę, ale był również obecny bez nich.^{11,12} Z rejonem HLA związanych jest więcej chorób autoimmunologicznych niż z jakimkolwiek innym rejonem genomu. HLA-DR4 jest również związany z reumatoidalnym zapaleniem stawów i kilkoma innymi autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi. Ostatnio stwierdzono istotne zależności między polimorfizmami promotora genu TGF- β 1 w przewleklej pokrzywce samoistnej a dużym powinowactwem promotora podjednostki alfa receptora IgE (Fc ϵ RI α) i przewleklą nadwrażliwością na leki przeciwzapalne.^{13,14} Inna hipoteza głosi, że polimorfizmy białka aktywującego cyklooksygenazy i 5-lipooksygenazę mogą być zaangażowane w szlaki prowadzące do przewleklej pokrzywki samoistnej.¹⁵

ZWIĄZEK MIĘDZY POKRZYWKĄ PRZEWLEKŁĄ A AUTOIMMUNIZACJĄ NARZĄDOWO SWOISTĄ

W kilku badaniach potwierdzono obserwację związku między chorobami autoimmunologicznymi tarczycy a przewleklą pokrzywką samoistną.¹⁶ Przeciwciała przeciwarczycowe stwierdzano istotnie częściej u pacjentów z pokrzywką przewleklą z czynnościowymi autoprzeciwciałami w teście wydzielania histaminy przez bazofile i z dodatnim testem z surowicą autologiczną ASST.^{17,18}

Pokrzywka przewlekle wykazuje również związek z celiakią u dzieci oraz innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak bielactwo, cukrzyca insulinozależna, reumatoidalne zapalenie stawów oraz anemia złośliwa u osób z takimi zaburzeniami w wywiadzie.^{19,20} Warto zauważyć, że do tej pory nie stwierdzono związku pokrzywki przewleklej z markerami autoimmunizacji nieswoistej narządowo, w tym przeciwciałami przeciwjądrowymi, przeciwciałami przeciwko mięśniom gładkim i przeciwciałami mitochondrialnymi.

TEST SKÓRNY Z SUROWICĄ AUTOLOGICZNA

W 1986 roku po raz pierwszy w surowicy chorych z przewleklą pokrzywką samoistną wykazano czynnik wywołujący powstanie bąbla pokrzywkowego i reakcję wzbudzenia po jego śródskórnym podaniu. To odkrycie wytyczyło kierunek badań, który doprowadził 7 lat później do wykrycia nowego autoprzeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce Fc ϵ RI α , chociaż w tym czasie jego znaczenie nie było jasne.^{21,2} Początkowa hipoteza, że czynnik aktywny może być kompleksem

immunologicznym, nie została potwierdzona w teście skórnym z frakcjami wydzielonymi metodą ultrafiltracji i chromatografii kolumnowej, ale przynajmniej wykluczono obecność mediatorów niskocząsteczkowych, takich jak histamina lub bradykinina. Badanie to jest znane jako test skórnym z surowicą autologiczną (autologous serum skin test, ASST). Test (ASST+) wydawał się istotny dla choroby ponieważ wynik dodatni, który stwierdzano u około 50-60% pacjentów z przewleklą pokrzywką samoistną leczonych wcześniej w ośrodkach o drugim i trzecim stopniu referencyjności, stawał się ujemny po utrzymującej się remisji klinicznej.²¹ Biopsja wykazywała wczesną neutrofilową i eozynofilową odpowiedź z odkładaniem się głównego białka zasadowego eozynofili i niewielkim, ale postępującym naciekiem limfocytarnym utrzymującym się jeszcze po 48 godzinach.^{23,24} Jednak dopiero odkrycie, że surowice i oczyszczona IgG około 50% chorych z przewleklą pokrzywką samoistną z dodatnim testem ASST również powodują uwolnienie istotnych ilości histaminy z bazoofilów pochodzących od zdrowych dawców, utwierdziło w przekonaniu, że test ASST jest prostym badaniem przesiewowym w kierunku przeciwciał czynnościowych.²⁵ Pogląd ten został zakwestionowany z kilku powodów: reaktywność skóry utrzymywała się po usunięciu przeciwciał IgG i była obecna w przypadku niskocząsteczkowych frakcji surowic chorych na przewleklą pokrzywkę idiopatyczną.^{26,27} Nie wykazano związku między przeciwciałami anty Fc ϵ RI α w czułych testach ELISA w surowicach pacjentów z przewleklą pokrzywką samoistną a reaktywnością ASST²⁶ lub aktywnością uwalniającą histaminę bazoofilów *in vitro*.²⁸ Zalety i wady ASST w ocenie pokrzywki autoimmunologicznej zostały podsumowane w tabeli 2.

Przyjęto ASST w uproszczeniu jako test w kierunku pokrzywki autoimmunologicznej. Niestety dowody przydatności ASST nie są do końca przekonujące. Dodatni wynik testu z surowicą jest związany z obecnością jakiegoś czynnika w surowicy pacjentów z pokrzywką. Czynniki oddziałujące na mikrowaskulaturę skóry lub pośrednio przez uwolnienie mediatorów wywodzą się ze skórnym komórki tucznych. Autoreaktywność nie determinuje pokrzywki autoimmunologicznej, ale może być objawem obecności autoprzeciwciał pobudzających komórki tuczne w surowicach pacjentów z pokrzywką i dodatnim testem ASST. Ponadto działanie tych autoprzeciwciał musi zostać potwierdzone w badaniu uwalniania histaminy przez bazofile, a ich swoistość potwierdzona w badaniu Western blot lub ELISA.

Tabela 2. Zalety i wady testów wykrywających pokrzywkę autoimmunologiczną

	Mocne strony	Słabe strony
ASST	<p>Łatwe, tanie badanie</p> <p>Powszechne stosowanie</p> <p>Ocena autoreaktywności</p> <p>Odpowiedź jest związana z komórkami tucznymi skóry, które są podstawowymi komórkami efektorowymi pokrzywki</p>	<p>Umiarkowana czułość i swoistość w ocenie uwalniania histaminy <i>in vitro</i></p> <p>Nieswoisty dla przewlekłej pokrzywki</p> <p>Nieidealny model pokrzywki samoistnej</p> <p>Słaba wartość predykcyjna odpowiedzi na immunoterapię</p>
BHRA	<p>Łatwe i proste badanie</p> <p>Aktywność surowicy uwalniająca histaminę jest stabilna po mrożeniu i transporcie</p> <p>Badanie jest obecnie komercyjnie dostępne</p> <p>Obecnie najlepsze badanie autoprzeciwciał czynnościowych</p>	<p>Wymaga krwi dawcy dla przygotowania bazofilów</p> <p>Odpowiedź różni się w zależności od dawcy bazofilów</p> <p>Surowica a nie IgG jest wykorzystywane jako czynnik stymulujący</p> <p>Bazofile to nie komórki tuczne</p>
MCHRA	<p>Istotna komórka skóry wykorzystana jako substrat</p> <p>Wyniki korelują z BHRA</p> <p>Wydzielacze tylko w grupie pacjentów z pozytywnym ASST</p>	<p>Komórki tuczne wyizolowane z napełków noworodków</p> <p>Niepraktyczny w rutynowym stosowaniu</p> <p>Stosunkowo mała liczba przebadanych do tej pory pacjentów</p>
Badania immunologiczne	<p>Western blot jest rutynowym badaniem laboratoryjnym</p> <p>Precyzyjna identyfikacja białek docelowych i klas immunoglobulin</p>	<p>Nie można rozróżnić autoprzeciwciał czynnościowych od nieczynnościowych</p> <p>Anty FcεRIα i anty IgE wykrywane metodą ELISA u osób zdrowych i w przypadku przewlekłej pokrzywki</p>

ASST – test skórnym z surowicą autologiczną; BHRA – test uwalniania histaminy z bazofilów, MCHRA – test uwalniania histaminy z komórek tucznych, badania immunologiczne Western blot i ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

Dowody z badań laboratoryjnych

TEST UWALNIANIA HISTAMINY Z BAZOFILÓW

Szybko okazało się, że surowica niektórych chorych z przewlekłą pokrzywką samoistną wykazuje silne właściwości uwalniające histaminę o podobnym czasie przebiegu co dobrze znany czynnik immunologiczny, anty-IgE. Początkowe badania surowic na bazofilach dawców z atopią wykazały, że niektóre z nich mają właściwości anty-IgE, a inne nie pobudzają bazofilów uwrażliwionych przez IgE.²⁴ Dalsze badania tej podgrupy surowic wykazały, że surowice mogą pobudzać bazofile pochodzące od dawców bez atopii oraz bazofile pacjentów z atopią, z których IgE zostało w sposób sztuczny usunięte, co zrodziło koncepcję obecności innego autoprzeciwciała, zapoczątkowującego degranulację przez bezpośrednie pobudzenie FcεRI. Koncepcja ta została potwierdzona doświadczeniami

neutralizacji anty-FcεRI przez rozpuszczalny fragment podjednostki FcεRIα przed inkubacją z surowicą lub wywodzącego się z niej IgG, z bazofilami pochodzącymi od zdrowych dawców bez atopii. Test uwalniania histaminy z bazofilów jest obecnie dostępny komercyjnie (RefLab, Dania). Ma on jednak wiele słabych stron i pojawiło się dużo krytycznych uwag dotyczących wykorzystania testu uwalniania histaminy z bazofilów (basophil histamine-release assay, BHRA) do badania autoprzeciwciał czynnościowych (tab. 2). Po pierwsze, bazofile to nie komórki tuczne. Komórki tuczne wywodzące się ze skóry różnią się od komórek pochodzących z innych narządów. Niektórzy badacze uważają, że bazofile są bardziej podobne do eozynofili niż tkankowe komórki tuczne. Po drugie, test BHRA jest rutynowo przeprowadzany z surowicą, a nie oczyszczonym IgG lub jego podklasami. Krążące cytokiny i dopełniacz wpływają na zdolność wydzielniczą ba-

zofiolów. U części chorych uwalnianie histaminy przez bazofile jest zależne od dopełniacza, a interleukina 3 zwiększa uwalnianie histaminy, ale nie próg wydzielania. Rutynowo stosuje się w niektórych laboratoriach „szczepienie” bazofilów przed testem BHRA. Innymi słowy, funkcjonalność badania nie jest wyłącznie wynikiem działania autoprzeciwciał anty-FcεRI wiążących się z FcεRI. Mogą istnieć inne ważne kofaktory uwalniania histaminy, które znajdują się we krwi pacjentów z przewlekłą pokrzywką, a nie są obecne lub istotne u pacjentów bez pokrzywki. Po trzecie, wiadomo, że bazofile dawców nie wydzielają immunologicznych czynników stymulujących, takich jak anty-IgE i anty-FcεRI. Uważa się, że jest to wynikiem genetycznego niedoboru kinazy tyrozynowej Syk, która jest istotną proksymalną molekułą sygnałową zaangażowaną w degranulację. Niedawno przeprowadzone badania wskazują, że niedobór Syk może występować w przewlekłej pokrzywce samoistnej, a ścieżki sygnałowe anty-IgE mogą być bez niej utrzymane. Endogenna regulacja sygnałowania pozostaje również po kontroli ujemnego regulatora, fostatazy polifosforanu inozytolu (src homology2 domain-containing inositol 5' phosphatase, SHIP), którego nadekspresja powoduje zmniejszenie zdolności wydzielniczej bazofilów. Wybór dawców bazofilów do BHRA może wpływać na wyniki. Wykazano, że większa liczba dawców BHRA zwiększyła liczbę dodatnich wyników testu ASST+ u chorych na przewlekłą pokrzywkę samoistną.²⁵

BADANIA WYDZIELANIA HISTAMINY Z MASTOCYTÓW

Ponieważ to komórki tuczne, a nie bazofile są pierwotnymi komórkami efektorowymi w pokrzywce, ważne jest wykazanie, że mogą być również pobudzane w warunkach *in vitro* przez surowicę chorych na przewlekłą pokrzywkę samoistną. Wyraźną korelację między wydzielaniem z bazofilów i mastocytów zaobserwowali Ferrer i wsp.²⁸ Ten sam zespół wykazał wpływ surowicy chorych na przewlekłą pokrzywkę na wydzielanie histaminy z komórek tucznych wyizolowanych z naczynek noworodków.²⁹ Dlatego badania oceniające wydzielanie histaminy przez komórki tuczne są idealnym testem w kierunku oceny obecności przeciwciał uwalniających histaminę w pokrzywce przewlekłej ze względu na korelację między wydzielaniem histaminy przez komórki tuczne i bazofile a ograniczeniem wyników dodatnich do pacjentów z dodatnim wynikiem ASST. Liczba pacjentów zbadanych do tej pory jest jednak niewielka, a pomysł wykorzystania do rutynowych

badania komórek tucznych izolowanych z naczynek noworodków wydaje się niepraktyczny.

TESTY IMMUNOLOGICZNE (WESTERN BLOT I ELISA)

Chociaż badania czynnościowe opisane powyżej dostarczają przekonujących dowodów na obecność autoprzeciwciał swoistych dla IgE i FcεRI; przygotowanie oczyszczonego IgG do badań jest czasochłonne i niedostosowane do rutynowych badań klinicznych. Znacznie lepszym badaniem autoprzeciwciał o określonej swoistości i izotypie jest test immunologiczny. Fiebiger i wsp. po raz pierwszy badali to zagadnienie i wykazali, że autoreaktywność IgG skierowana przeciwko unieruchomionemu rozpuszczalnemu FcεRIα w badaniu Western blot była obecna w surowicy 37% chorych na przewlekłą pokrzywkę, ale nie występowała w surowicach pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, podczas gdy przeciwciała anty-IgE były obecne w surowicach pochodzących od pacjentów z przewlekłą pokrzywką, atopowym zapaleniem skóry oraz w zdrowej grupie kontrolnej.⁸

INNE BADANIA W POKRYWCE AUTOIMMUNOLOGICZNEJ

Liczba bazofilów, całkowita histamina komórkowa we krwi, zdolność wydzielnicza bazofilów i ekspresja markerów aktywacji są związane z obecnością autoprzeciwciał czynnościowych. Chociaż nie były one stosowane oddzielnie do celów diagnostycznych, w zestawieniu z innymi metodami mogą okazać się użytecznymi biomarkerami u pacjentów z pokrzywką autoimmunologiczną. Bazopenia w pokrzywce przewlekłej została po raz pierwszy odnotowana w 1961 roku, a następnie potwierdzono jej obecność w wielu badaniach. U pacjentów z dodatnim wynikiem BHRA stwierdzono niemal całkowity brak barwiących się bazofilów obwodowych w cytometrii przepływowej.^{8,30} Wykrycie markerów aktywacji na bazofilach było przedmiotem zainteresowania w ostatnich 3 latach, stanowią one bowiem obiecujące potencjalne markery pokrzywki autoimmunologicznej. CD63 (glikoproteina 53) wykazuje wyższą ekspresję w czasie aktywacji bazofilów. Została ona wyidukowana w bazofilach zdrowych dawców przez ich inkubację z surowicą pacjentów z pokrzywką przewlekłą. Średni odsetek ekspresji CD63 był istotnie wyższy w surowicy pacjentów z dodatnim testem ASST w porównaniu z surowicą pacjentów z ujemnym testem ASST. U chorych z dodatnim testem pobudzenia bazofilów istotnie cięższy był również przebieg pokrzywki.³¹ Także między ekspresją CD63 a uwalnianiem histaminy

przez bazofile zdrowych dawców zaobserwowano istotny związek.³² Podczas inkubacji bazofilów od zdrowych dawców, z surowicami osób z dodatnim, ujemnym wynikiem testu ASST stwierdzono istotnie większą ekspresję CD63 w przypadku dodatniego wyniku testu.³³ Podczas oceny ekspresji markerów pobudzenia na bazofilach pacjentów z pokrzywką przewlekłą okazało się, że jedynie CD63 wykazywała u małej liczby osób większą ekspresję niż w zdrowej grupie kontrolnej, a nie zaobserwowano żadnych zmian w ekspresji CD203c.³³

INNE NIEPRAWIDŁOWOŚCI IMMUNOLOGICZNE U CHORYCH Z POKRZYWKĄ PRZEWLEKŁĄ

U chorych na pokrzywkę przewlekłą wykryto inne autoprzeciwciała o potencjalnym znaczeniu, włączając przeciwciała skierowane przeciwko endotelium oraz przeciwciała anty-FcεRII (receptor o słabym powinowactwie), które prowadzą do degranulacji eozynofiliów z uwolnieniem głównego białka zasadowego powodującego wtórne uwolnienie histaminy z bazofilów krwi obwodowej.^{34,35} Uwolnienie mediatorów z komórek tucznych ludzkiego napletka powodowało zwiększoną ekspresję śródkomórkowej molekuly adhezyjnej 1 (VCAM-1) oraz E-selektyny, która może zostać częściowo zahamowana leczeniem anti-TNF.^{36,37} Aktywacja ekspresji bcl-2 (inhibitora apoptozy) i zwiększona ekspresja CD_{40L} na pobudzonych limfocytach T krwi obwodowej były spójne z obserwowaną proliferacją komórek B.³⁸

Podsumowanie

Obecnie główne koncepcje dotyczące przyczyny lub patogenezы przewlekłej pokrzywki samoistnej opierają się na obserwacjach sugerujących przyczynę autoimmunologiczną u 40-45% chorych. Wydaje się, że markerem autoimmunizacji są przeciwciała przeciwtarczycowe, a przeciwciałami patogennymi są IgG skierowane przeciwko receptorowi dla IgE oraz IgG anty IgE. Przeciwciała IgG pobudzają klasyczną kaskadę dopełniacza, a wyodrębnienie podklas IgG wykazało aktywność uwalniającą histaminę głównie w obrębie podklas 1 i 3. Być może przyszłe badania wyjaśnią dalsze mechanistyczne szczegóły, które mogą doprowadzić do opracowania nowych sposobów leczenia.

Podsumowując, chorych na przewlekłą pokrzywkę samoistną można podzielić na dwie grupy: z autoprzeciwciałami i bez autoprzeciwciał. Przeciwciała stwierdzone w surowicy chorych z przewlekłą pokrzywką samoistną są przeciwciałami klasy IgG skierowanymi

przeciwko podjednostce alfa receptora IgE (35-40%) zwykle reagującą z niezwiązanymi receptorami dla IgE lub przeciwciałami IgG skierowanymi przeciwko IgE (5-10%). Często u chorych z autoprzeciwciałami występują również przeciwciała przeciwtarczycowe (27%), jak również inne choroby autoimmunologiczne, takie jak bielactwo, reumatoidalne zapalenie stawów i anemia złośliwa. U chorych, u których można wykazać autoprzeciwciała uwalniające histaminę, stwierdzono silny związek z HLA-DR4 i związanymi z nim allelem HLA-DQ8.

Konflikt interesów. Autorzy nie otrzymali żadnego wsparcia ze strony przemysłu farmaceutycznego i diagnostycznego podczas pracy nad tym artykułem. Autorzy nie mają innych powiązań i zależności finansowych z żadną organizacją lub podmiotem z interesami finansowymi ani konfliktów finansowych dotyczących tematu artykułu.

© Springer Science+Business Media, LLC 2012: This article Chronic spontaneous urticaria: an autoimmune disease? A revision of the literature by Gabriele Di Lorenzo, Maria Stefania Leto-Barone, Simona La Piana, Aurelio Seidita, Giovam Battista Rini is translated and reproduced with permission from Springer.

Piśmiennictwo

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Kapp A, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B, Maurer M (2009) Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. AACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 64:1417-1426
2. Greaves MW, Tan KT (2007) Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 33:134-143
3. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Martinelli N, Esposito- Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, Leto-Barone MS, Napoli N, Di Fede G, Rini G, Corrocher R (2005) Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 138:235-242
4. Tüzün Y, Keskin S, Kote E (2010) The role of Helicobacter pylori infection in skin diseases: facts and controversies. *Clin Dermatol* 28:478-482
5. Hide M, Francis D, Grattan C, Hakimi J, Kochan J, Greaves M (1993) Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 328:1599-1604
6. Fiebiger E, Maurer D, Holub H et al (1995) Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 96:2606-2612
7. Niimi N, Francis D, Kermani F et al (1996) Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 106:1001-1006
8. Tong L, Balakrishnan G, Kochan J, Kinet J, Kaplan A (1997) Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 99:461-465
9. Kikuchi Y, Kaplan A (2001) Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 107:1056-1062
10. Kaplan AP (2009) What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me: a personal journey. *J Allergy Clin Immunol* 123:713-717

11. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ et al (1999) Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 140:853–858
12. Pacor ML, Di Lorenzo G, Mansueto P, Martinelli N, Esposito- Pellitteri M, Pradella P, Uxa L, Di Fede G, Rini G, Corrocher R (2006) Relationship between human leucocyte antigen class I and class II and chronic idiopathic urticaria associated with aspirin and/or NSAIDs hypersensitivity. *Mediators Inflamm* 1:1–5
13. Hosseini-Farahabadi S, Tavakkol-Afshari J, Ganjali R, Rafatpanah H, Ghaffari J, Farid-Hosseini R (2006) Association between the polymorphism of TGF- β 1 gene promoter (-509C[T]) and idiopathic chronic urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 5:109–113
14. Bae J-S, Kim S-H, Ye Y-M, Yoon HJ, Suh C-H, Nahm D-H et al (2007) Significant association of Fc ϵ R1a promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 119:1280–1281
15. Di Lorenzo G, Pacor ML, Candore G, Listi F, Ditta V, Leto- Barone MS, D'Alcamo A, Martinelli N, Corrocher R, Caruso C (2011) Polymorphisms of cyclo-oxygenases and 5-lipo-oxygenase- activating protein are associated with chronic spontaneous urticaria and urinary leukotriene E4. *Eur J Dermatol* 21:47–52
16. Leznoff A, Sussman GL (1989) Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study in 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 84:66–71
17. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP (2003) Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 112:218
18. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW (2005) Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 153:331–335
19. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, Comisi F, Vita D, Barberio G et al (2005) Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 16:428–432
20. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW (1999) Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc ϵ R1 or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 40:443–450
21. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW (1986) A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 114:583–590
22. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW (1993) Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Eng J Med* 328:1599–1604
23. Grattan CEH, Boon AP, Eady RAJ, Winkelmann RK (1990) The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 93:198–204
24. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW (1991) Detection of histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 21:695–704
25. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW (1999) The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 140:446–452
26. Fagiolo U, Kricsek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M (2000) Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 106:567–572
27. Grattan CEH, Hamon CGB, Cowan MA, Leeming RJ (1988) Preliminary identification of a low molecular weight serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 119:179–184
28. Ferrer M, Kinet J-P, Kaplan AP (1998) Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc ϵ R1a (a-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 101:672–676
29. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW (1998) Anti-Fc ϵ R1 autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 102:651–658
30. De Swerd A, Van den Keybus C, Kasran A, Cadot P, Neyens K, Coorevits L et al (2005) Detection of basophil-activating IgG autoantibodies in chronic idiopathic urticaria by induction of CD63. *J Allergy Clin Immunol* 116:662–667
31. Szegedi A, Irinyi M, Gal M, Hunyadi J, Danko K, Kiss E et al (2006) Significant correlation between the CD63 assay and the histamine release assay in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 155:67–75
32. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, Viksman A, Gibbons SP, Saini SS (2006) Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 36:770–776
33. Pucetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R et al (2005) In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against the Fc ϵ R2/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 35:1599–1607
34. Piconi S, Trabattoni D, Lemoli E, Fusi ML, Villa ML, Milazzo F et al (2002) Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 128:59–66
35. Tan EM (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic LE (SLE). *Arthritis Rheum* 25:1271–1277
36. Grattan CEH (2004) Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 24:163–181
37. Grattan CEH, D'Cruz DP, Francis DM, Whiston C, Hughes GRV, Greaves MW (1995) Antiendothelial cell antibodies in chronic urticaria. *Clin Exp Rheumatol* 13:272–273
38. Platzer MH, Grattan CEH, Poulsen LK, Skov PS (2005) Validation of basophil histamine release against the autologous serum skin test and outcome of serum-induced basophil histamine release studies in a large population of chronic urticaria patients. *Allergy* 60:1152–1156

K O M E N T A R Z



**Prof. dr hab. n. med.
Magdalena Czarnecka-Operacz**
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Samoistna pokrzywka przewlekła jest niezwykle ciekawą, jednak bardzo trudną z klinicznego punktu widzenia jednostką chorobową. Szeroko zakrojone badania nad etiopatogenezą tego schorzenia zaowocowały identyfikacją niektórych przyczyn, czynników spustowych, czyli wyzwalających i nasilających objawy chorobowe u części pacjentów. Można do nich zaliczyć czynniki fizykalne (np. temperatura, ucisk, promieniowanie ultrafioletowe), zakażenia, leki, pseudoalergeny itd. Nie zawsze jednak przeprowadzenie szczegółowego badania podmiotowego i przedmiotowego, uzupełnionych szerokim panelem badań diagnostycznych (w tym prób prowokacyjnych) prowadzi do ustalenia konkretnej przyczyny pojawiania się wysiewów bąbli pokrzywkowych. Zgodnie z zaleceniami EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) pokrzywkę można podzielić na samoistną, której przebieg bywa ostry lub przewlekły (czasem z objawami obrzęku naczynioruchowego oraz niezależnie od przyczyny – autoimmunologiczna, alergiczna, pseudoalergiczna, związana z zakażeniem lub samoistna); pokrzywkę fizykalną oraz na inne jej odmiany. Ustalane zostały również zasady postępowania terapeutycznego, obejmujące unikanie lub ograniczenie ekspozycji na czynniki przyczynowe, wyzwalające oraz zaostrzające objawy chorobowe. Jest to przede wszystkim leczenie przeciwhistaminowe (nowa generacja preparatów, czterokrotne zwiększenia dawki leku), a następnie leczenie antyleukotrienowe oraz alternatywne (leki immunosupresyjne, immunomodulujące, przeciwkrzepliwie, anty-IgE, fototerapia itd.). Wciąż obowiązujące zasady z roku 2009 zostaną niebawem zweryfikowane i uaktualnione na konferencji w Berlinie, poświęconej właśnie stworzeniu nowych wytycznych w zakresie diagnostyki i leczenia pokrzywki (4th International Consensus Meeting on Urticaria, 28-29 listopada 2012).

Artykuł, który mam przyjemność skomentować, jest interesującym przeglądem piśmiennictwa dotyczącego autoimmunologicznego aspektu pokrzywki przewlekłej. Zgodnie z aktualną wiedzą, u 30% chorych cierpiących na przewlekłą pokrzywkę samoistną stwierdza się laboratoryjne wykładniki reaktywności autoimmunologicznej. Oczywiście przy zastosowaniu precyzyjniejszych metod diagnostycznych oraz dokładniejszej definicji pokrzywki autoimmunologicznej chorzy, u których wcześniej rozpoznawano pokrzywkę samoistną, zostaną zaliczeni właśnie do typu autoimmunologicznego, co potwierdza opinię przedstawioną przez autorów.

W kolejnych częściach publikacji przedstawione zostały kolejno:

- dane epidemiologiczne,
- uwarunkowania genetyczne,
- związek objawów pokrzywki przewlekłej z autoimmunologicznymi chorobami układowymi,
- test z surowicą autologiczną (ASST),
- laboratoryjne wykładniki reaktywności autoimmunologicznej, w tym: test uwalniania histaminy z bazofilów oraz mastocytów, Western blot oraz ELISA, jak również dodatkowe laboratoryjne badania uzupełniające.

Wśród danych epidemiologicznych uwagę zwraca to, że około 2/3 chorych na samoistną pokrzywkę przewlekłą to kobiety, ze szczytem występowania objawów w czwartej dekadzie życia. Pokrywa się to z obserwacjami dotyczącymi epidemiologii innych chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty oraz reumatoidalne zapalenie stawów. Wynika z tego, że właśnie ten okres życia kobiet jest szczególnie charakterystyczny dla występowania autoimmunologicznej formy pokrzywki przewlekłej.

Najwięcej badań w zakresie autoimmunologicznych procesów narządowych oraz rozwoju objawów pokrzywki przewlekłej poświęcono autoimmunologicznemu zapaleniu tarczycy. W dobrze zaprojektowanych badaniach wykazano istotnie częstsze występowanie autoprzeciwciał tarczycowych o funkcjonalnej aktywności (dodatni wynik testu uwalniania histaminy z bazofilów, dodatni wynik ASST) u chorych na pokrzywkę przewlekłą.

W Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu od kilku lat prowadzone są badania dotyczące znaczenia autoimmunologicznego procesu związanego z tarczycą u chorych na pokrzywkę przewlekłą. Projekt ten prowadzony jest przy współpracy z Katedrą i Kliniką Endokrynologii naszego Uniwersytetu. Obejmuje podstawowe wątki kliniczne oraz autoimmunologiczne, jak również genetyczne i terapeutyczne. W badanym materiale tło autoimmunologiczne stwierdzono aż u ok. 50 % pacjentów z pokrzywką przewlekłą. Dodatkowo, współistnienie wykładników autoimmunizacji tarczycy z dodatnimi próbami z surowicą autologiczną lub z osoczem autologicznym wykazano u ok. 40% pacjentów.¹ Co ciekawe, w grupie osób z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, ale bez objawów pokrzywki dodatnie próby śródskórne zarejestrowano tylko u pacjentów, którzy nie stosowali w leczeniu preparatów L-tyroksyny.² Naszym zdaniem badanie czynności tarczycy powinno być standardową procedurą wykonywaną podczas diagnostyki pokrzywki przewlekłej. Pomocne wydaje się oznaczanie miana przeciwciał przeciw tarczycowym w diagnostyce chorych na pokrzywkę przewlekłą, nawet jeżeli wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego nie wskazują na patologiczny proces w tarczycy.

Podstawowym problemem dotyczącym pokrzywki autoimmunologicznej jest zaprojektowanie w pełni wiarygodnego schematu badań diagnostycznych. Oczywiście nie jest to zadanie łatwe, między innymi ze względu na to, że:

- znaczenie przeciwciał skierowanych przeciwko FcεRIα nie jest już tak oczywiste, jak początkowo sądzono,
- ASST należy traktować jako test przesiewowy,
- diagnostykę wstępną warto uzupełnić testem z osoczem autologicznym APST,
- znaczenie czynnościowe autoprzeciwciał określają badania oceniające uwalnianie histaminy przez bazofile,
- swoistość przeciwciał powinna być potwierdzona badaniami Western blot lub ELISA.

Odpowiednio czuła i swoista diagnostyka we wspomnianym zakresie bywa trudna, a czasem wręcz niemożliwa. Oczywiście jest to poważnym ograniczeniem w codziennej praktyce klinicznej i może być przyczyną ewidentnych błędów diagnostycznych.

Warto szczególnie zapoznać się z fragmentem dotyczącym uzupełniających badań laboratoryjnych. Nie są one rutynowo stosowane w celach diagnostycznych, ale umożliwiają wnikliwszą ocenę niektórych parametrów immunologicznych u chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną:

- bazopenia,
- markery aktywacji bazofilów jako potencjalne markery pokrzywki autoimmunologicznej,
- CD63 (glikoproteina 53),
- wyższa ekspresja procentowa,
- istotna korelacja między ekspresją CD63 u chorych z ASST+ w porównaniu z chorymi z ASST–,
- istotna korelacja między ekspresją CD63 a zdolnością uwalniania histaminy,
- istotna korelacja między ekspresją CD63 a nasileniem procesu chorobowego.

Warto również pamiętać o innych zaburzeniach immunologicznych o potencjalnym znaczeniu w pokrzywce przewlekłej autoimmunologicznej.

Są nimi:

- obecność autoprzeciwciał antyendotelialnych,
- obecność autoprzeciwciał anty FcεRII,
- uwalnianie histaminy z mastocytów wyizolowanych z naczynek,
- zwiększona ekspresja inhibitora apoptozy bcl-2,
- zwiększona ekspresja CD40L na pobudzonych limfocytach T krwi obwodowej.

Jasno i zwięźle przedstawiono konsekwencje tych zaburzeń immunologicznych u chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz ewentualne implikacje terapeutyczne.

Uważam, że komentowany artykuł ma dużą wartość edukacyjną i merytoryczną. Jest godny polecenia lekarzom specjalistom, jak też osobom szkolącym się w zakresie dermatologii oraz alergologii. Pokrzywka autoimmunologiczna nadal pozostaje dosyć zagadkowym problemem klinicznym dla wszystkich lekarzy, którzy spotykają się z przypadkami tego typu w swojej codziennej praktyce klinicznej. Poza trudnościami diagnostycznymi warto pamiętać o kłopotach w trakcie leczenia i braku zadowalającej skuteczności klasycznego podejścia terapeutycznego u chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną. Bardzo często konieczne jest wdrożenie alternatywnych metod leczniczych, niejednokrotnie obciążonych licznymi działaniami niepożądanymi. W przypadku chorych z niedoczynnością tarczycy w przebiegu au-

toimmunologicznego zapalenia tego gruczołu dobre efekty uzyskuje się po wprowadzeniu preparatów L-tyroksyny.³ Ciekawe obserwacje poczynili Rumblyrt i wsp. U 7 chorych na pokrzywkę przewlekłą i autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, będących w stanie eutyreozy, zastosowano L-tyroksynę w dawce 25-100 $\mu\text{g}/24$ h. U wszystkich zaobserwowano zauważalną poprawę stanu klinicznego. Grupę kontrolną stanowili chorzy na pokrzywkę przewlekłą, ale bez objawów autoimmunizacji tarczycy. U tych pacjentów po włączeniu L-tyroksyny nie uzyskano kontroli procesu pokrzywkowego.⁴ Badania kliniczne skuteczności egzogennych hormonów w terapii omawianej dermatozy powinny być jednak poszerzone o weryfikację w warunkach podwójnie ślepej próby. W leczeniu pokrzywki autoimmunologicznej skuteczna okazała się też cyklosporyna A. Boubouka i wsp. wykazali, że nawet małe dawki tego leku mogą zapobiegać wysiewom bąbli pokrzywkowych. Początkowa dawka cyklosporyny A wynosiła 1,5-2,5 mg/kg, a następnie była zmniejszana przez 5 miesięcy w odstępach miesięcznych w zależności od nasilenia objawów chorobowych. Najmniejszą kontrolującą proces chorobowy dawką leku było 0,55 mg/kg.⁵ Innym lekiem, który może być skuteczny w leczeniu chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną, jest mykofenolan mofetylu. Oceniana dawka leku mieściła się w zakresie od 1000 do 6000 mg/24 h. Średni czas leczenia wynosił 14 tygodni, a – co ważne – poprawę zaobserwowano aż u 91% chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną.⁶ W terapii pokrzywki autoimmunologicznej zastosowanie znalazły też leki biologiczne. Omalizumab prowadzi zarówno do obniżenia surowiczego stężenia IgE, jak i ograniczenia ekspresji Fc ϵ RI na komórkach tucznych oraz bazofilach.⁷ Ze względu na szeroki panel różnorodnych przeciwwskazań do terapii biologicznej bezwzględnie konieczna jest rzetelna i szczególnie kwalifikacja chorych. W polskich warunkach jest to leczenie drogie i praktycznie niedostępne dla chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną. Reeves i wsp. opublikowali z kolei wyniki badań potwierdzających skuteczność hydroksychlorochiny oraz palzmaferez w terapii omawianej odmiany pokrzywki przewlekłej.⁸ Innymi lekami immunomodulującymi stanowiącymi alternatywę terapeutyczną są dożylnie immunoglobuliny, metotreksat, takrolimus, interferon, dapson oraz sulfasalazyna. Ich skuteczność kliniczna powinna być w pełni udokumentowana oraz

potwierdzona dalszymi badaniami w większych populacjach pacjentów. Nie ma również wystarczających danych potwierdzających przydatność leków przeciwkrzepliwych w terapii tej odmiany pokrzywki.

Raz jeszcze zachęcam do lektury artykułu i dodatkowo polecam uzupełniające pozycje piśmiennictwa.

Piśmiennictwo

1. Sadowska A, Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, et al. Autoimmune chronic urticaria as a difficult diagnostic problem – preliminary experiences. *Post Derm Alerg* 2008; 25 supl. 1: S259-S260.
2. Sadowska-Przytocka A, Chorążyczewska W, Jenerowicz D, et al. Próby śródskórne z surowicą autologiczną oraz z osoczem autologicznym w grupie kobiet chorych na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto. *Przeegl Dermatol* 2012; 99: 512
3. Milchert M, Fliciński J, Ostanek L, et al. Chronic urticaria and mild arthritis associated with autoimmune thyroid disease: successful treatment with L – thyroxine. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 263-264
4. Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 901 – 905
5. Boubouka CD, Charissi C, Koumintzis D. Treatment of autoimmune urticaria with low – dose cyclosporin A : a one – year follow – up. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 50 – 54
6. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariam SB, et al. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66: 767-770.
7. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569-573.
8. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, et al. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34: 182-186.

Zalecane piśmiennictwo

- Goh CL, Tan KT. Chronic autoimmune urticaria: Where we stand? *Indian J Dermatol* 2009; 54: 269-274.
- Magen E, Mishal J. The effect of l-thyroxine treatment on chronic idiopathic urticaria and autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 2012; 51: 94-97.
- Graeves M. Autoimmune urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 171-183.
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI / GA2LEN task force consensus report : the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 1256-1268.
- Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticarial in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 134-140.
- Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 901-905.
- Fagiolo U, Cancian M, Bertollo L, et al. Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103:1143-1147.