

# Leki biologiczne w leczeniu pokrzywki

Allen P. Kaplan

Adres do korespondencji:  
A.P. Kaplan, Department  
of Medicine, Division of  
Pulmonary and Critical  
Care Medicine,  
Allergy and Clinical  
Immunology,  
Medical University  
of South Carolina,  
171 Ashley Avenue,  
Charleston, SC 29425,  
Stany Zjednoczone;  
e-mail: kaplana@  
muscd.edu

Autor nie zgłosił żadnych  
potencjalnych źródeł  
konfliktu interesów  
istotnych dla tego  
artykułu.

Curr Allergy Asthma  
Rep 2012;12:288-291

Dermatologia po  
Dyplomie 2012;3(5):18-23

## STRESZCZENIE

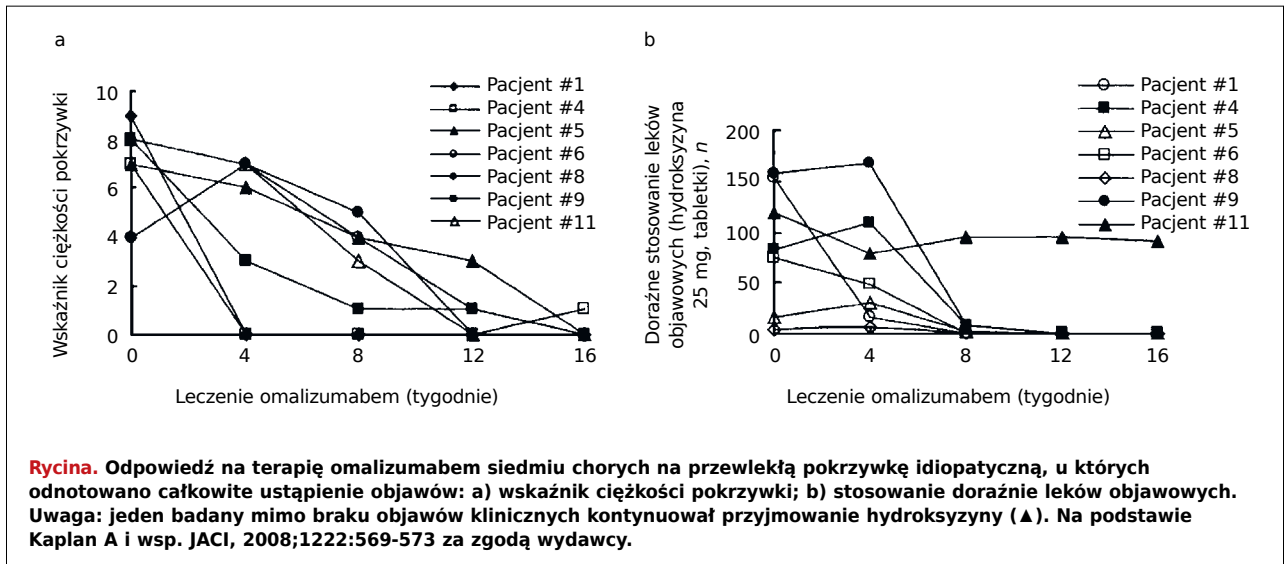
W licznych badaniach kontrolowanych i opisach przypadków stwierdzono, że omalizumab może być skuteczny u około 75% chorych na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, prowadząc do spektakularnej redukcji objawów przy niewielu działaniach niepożądanych. Nie ma obecnie żadnego innego dostępnego leku, który można by porównywać z omalizumabem, podobnie jest z porównaniem wskaźnika skuteczności u pacjentów opornych na leki przeciwhistaminowe. W Stanach Zjednoczonych zakończyły się badania kliniczne I i II fazy, a obecnie oczekiwane są wyniki wielośrodkowego badania III fazy, z perspektywą złożenia wniosku o rozszerzenie wskazań stosowania leku do amerykańskiej Food and Drug Administration i podobnych instytucji w innych państwach. Obecnie omalizumab jest zarejestrowany do leczenia ciężkiej astmy alergicznej. Na podstawie opisów przypadków sugerowano skuteczność omalizumabu w terapii ciężkiej pokrzywki fizykalnej, ale nie przeprowadzono badań kontrolowanych w tym kierunku. Do innych leków wymagających dalszej oceny skuteczności w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej należą: przeciwciało skierowane przeciwko CD20, powierzchniowy marker limfocytów B, preparaty anti-TNF $\alpha$  i skierowane przeciwko interleukinie 1. Jak dotąd wyniki leczenia skierowanego przeciwko TNF $\alpha$  były w tym wskazaniu niezadowalające, podczas gdy terapia skierowana przeciwko interleukinie 1 znacznie łagodziła przebieg chorób autoimmunologicznych przebiegających z pokrzywką lub zmianami typu pokrzywki naczyńowej w takich schorzeniach, jak zespół autozapalny indukowany zimnem, zespół Muckle'a-Wellsa i zespół Schnitzlera.

## SŁOWA KLUCZOWE

pokrzywka, IgE, omalizumab, cyklosporyna, receptor IgE, anti-IgE, leki biologiczne, leczenie, pokrzywka fizykalna

## Wprowadzenie

Skuteczność dużych dawek leków przeciwhistaminowych w leczeniu pokrzywki idiopatycznej wynosi 40-50%, dlatego od dziesięcioleci poszukuje się innych metod leczenia. Częste stosowanie kortykosteroidów powoduje znaczne kumulacyjne działania niepożądane. Cyklosporyna jest skuteczna u około 75% chorych, w tym u nieodpowiadających na leki przeciwhistaminowe, ale wymaga ścisłego monitorowania ciśnienia tętniczego i czynności nerek. Stosowanie leków biologicznych może diametralnie zmienić podejście do leczenia tych chorych. W artykule zostanie przeprowadzony przegląd dostępnych w piśmiennictwie dowodów skuteczności takiej terapii. Podstawowym preparatem jest omalizumab, dostępne komercyjnie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko IgE. Zarejestrowany w wielu państwach do leczenia ciężkiej, zewnątrzpochodnej astmy lek szybko zmniejsza stężenie IgE w krążeniu. Ponieważ ci pacjenci chorują na atopowe zapalenie skóry, uważa się,



że zmniejszenie stężenia IgE zlikwiduje lub przynajmniej zmniejszy, działanie antygeny związane z IgE na powierzchni komórki. Chociaż omalizumab (przeciwciało IgG anti-IgE) likwiduje krążące IgE, nie wiąże się z IgE na powierzchni komórki i dlatego nie przyłącza się do receptora dla IgE i nie powoduje działań niepożądanych w postaci reakcji alergicznych. W miarę zmniejszenia stężenia IgE receptory komórkowe dla IgE są internalizowane i wykazują zmniejszoną ekspresję. Jeśli gęstość rozmieszczenia receptora powierzchniowego jest wystarczająco mała, niemożliwe może być przyłączenie antygeny do przylegających receptorów i aktywacja komórek.

## Znaczenie IgE w pokrzywce fizykalnej

Pokrzywka fizykalna, tak jak pokrzywka z zimna, pokrzywka cholinergiczna i dermatografizm, nie jest indukowana przez kontakt z alergenem. Czynniki fizyczne powoduje raczej degranulację mastocytów w skórze. Są jednak dowody na to, że te zaburzenia, przynajmniej u części chorych, zależą od przeciwciał IgE. Pokrzywka z zimna może być biernie przeniesiona w teście śródskórnym z surowicą pacjentów do zdrowych ochotników (badania przeprowadzono przed epidemią AIDS). Test z kostką lodu po 1-2 dniach powodował u nich powstanie bąbla pokrzywkowego i rumienia. Transfer był zależny od IgE,<sup>1,2</sup> nie wydaje się, aby był zależny od krioglobuliny IgE<sup>3</sup> i mimo poszukiwań nie znaleziono skórny antygeny indukowanego zimnem.

Dermografizm może być również biernie przeniesiony z surowicą a linijki zmiany po drapaniu pojawiały się tylko w miejscu jej podania. Udowodniono, że odpowiada za to przeciwciało IgE.<sup>4</sup> Pokrzywka słoneczna typu I, spowodowana długościami fal promieniowania ultrafioletowego blokowanymi przez szkło, również może być przeniesiona; odpowiada za to IgE, a reakcję wyzwała światło UV aplikowane na daną okolicę.

Nie wiadomo, czy można biernie przenieść pokrzywkę cholinergiczną, ale jedno doniesienie opisuje przeciwciało IgE jako składową potu,<sup>5</sup> tak więc u niektórych osób za tę chorobę może odpowiadać prawdziwa reakcja alergiczna (ale nie autoimmunologiczna).

## Wykorzystanie omalizumabu w leczeniu chorych na oporne pokrzywki fizykalne

Nie opublikowano wyników badań kontrolowanych oceniających omalizumab w takim wskazaniu; dostępne są jedynie opisy przypadków – w których donoszono o bardzo wysokim odsetku odpowiedzi terapeutycznych. Skuteczność omalizumabu podawanego raz w miesiącu odnotowano w przypadku pokrzywki z zimna,<sup>6</sup> pokrzywki cholinergicznej,<sup>7</sup> pokrzywki słonecznej<sup>8</sup> oraz dermatografizmu.<sup>9</sup> Nie przeprowadzono badań, które wykazałyby, że w zaburzeniach u tych pacjentów pośredniczą IgE, ale podejrzewa się, że tak może być, ponieważ deplecja IgE nieswoiście prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi z komórek tłuszcznych.

## IgE i receptor IgE o dużym powinowactwie w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej

Przed wieloma laty stało się jasne, że przyczyną przewlekłej pokrzywki idiopatycznej nie jest alergia na nie-zidentyfikowany czynnik egzogeny, a jej charakter wydaje się endogeny. Odkąd wykryto przeciwciała IgG skierowane przeciwko IgE,<sup>10</sup> a szczególnie przeciwko podjednostce receptora IgE,<sup>11</sup> autoimmunologiczna etiologia choroby wydaje się prawdopodobna w około 35-50% przypadków.<sup>12,13</sup> Przeciwciała przeważnie należą do klasy IgG1 i IgG3,<sup>14</sup> co nakierowuje dopełniacz<sup>15</sup> na uwalnianie składowej C5a,<sup>16</sup> która pobudza wydzielanie histaminy przez bazoofile i komórki tuczne skóry. Chociaż może to być czynnikiem inicjującym, w biopsji skóry obserwowano wyraźne nacieki skórne składające się z neutrofilów, eozynofiliów, monocytów, bazofilów i limfocytów CD<sub>4</sub><sup>+</sup> będących mieszaniną podgrup Th1 i Th2.<sup>17,18</sup> W przeciwieństwie do pokrzywki fizykalnej (z wyjątkiem pokrzywki opóźnionej z ucisku), przewlekła pokrzywka idiopatyczna będzie więc reagować na kortykosteroid, podczas gdy w pokrzywce fizykalnej, pokrzywce z zimna i dermografizmie odpowiedzi terapeutycznej nie będzie.

## Omalizumab w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej

Ponieważ skuteczność terapeutyczna dużych dawek leków przeciwhistaminowych u chorych na pokrzywkę idiopatyczną nie przekracza 50%, poszukiwano nowych metod leczenia, a obecność przeciwciał skierowanych przeciwko IgE lub przeciwko receptorowi dla IgE zainicjowała badania nad omalizumabem. W kontrolowanym placebo badaniu z pojedynczą ślepą próbą stwierdzono wyraźną odpowiedź u siedmiu z dwunastu chorych (rycina), poprawę u czterech i brak odpowiedzi u jednego pacjenta.<sup>19••</sup> W badaniu klinicznym II fazy określającym najodpowiedniejszą dawkę leku stwierdzono podobny wskaźnik powodzenia u około 75% spośród 90 chorych.<sup>20••</sup> Podczas gdy w pierwszym badaniu wybrano pacjentów z podgrupy z chorobą autoimmunologiczną, w drugim kwalifikowano uczestników prospektywnie bez względu na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi dla IgE lub ich braku. Opisano wiele przypadków z podobnymi (ale niekontrolowanymi) odpowiedziami na omalizumab,<sup>21-26•</sup> a w ostatnio przeprowadzonym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą u chorych z przeciwciałami przeciwtarczycowymi

w klasie IgE stwierdzono równie duży odsetek odpowiedzi.<sup>26•</sup> Łącznie na leczenie zareagowało 75% chorych i wydaje się, że nie jest to związane z obecnością szczególnych autoprzeciwciał. W ostatnio przeprowadzonym badaniu w grupie osób bez chorób autoimmunologicznych<sup>27</sup> wykazano porównywalny wskaźnik skuteczności. Ponadto wydaje się, że omalizumab był skuteczny u trzech chorych z idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowym.<sup>28</sup>

Mechanizm działania omalizumabu wymaga dalszych badań. Jest on skuteczny w wielu typach pokrzywki o różniących się patomechanizmach, włączając wymagające obecności przeciwciał IgE lub przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi dla IgE, lub pokrzywkach idiopatycznych, tzn. o nieustalonej przyczynie, bez obecności przeciwciał dotąd wiązanych z chorobą. Chociaż kusząca jest możliwość istnienia innych autoprzeciwciał działających przez IgE lub jego receptor, opcją do rozważenia jest fakt, że nagłe zmniejszenie krążących przeciwciał IgE prowadzi do gwałtownej i nieswoistej desensytyzacji komórek tucznych skóry. Supresja receptora dla IgE może wspomagać utrzymanie odpowiedzi.

## Inne leki biologiczne

Chociaż w zdecydowanej większości badań dotyczących skuteczności leków biologicznych w terapii pokrzywki oceniano omalizumab, dostępne są inne metody postępowania. Korzystna reakcja terapeutyczna skierowana przeciwko CD20, markerowi limfocytów B, która może być związana z wytwarzaniem przeciwciał.<sup>29</sup> Z drugiej strony odpowiedź na preparaty anti-TNF $\alpha$  lub skierowane przeciwko jego receptorowi nie była zadowalająca.

Zaburzenia, takie jak rodzinny zespół autozapalny z zimna (wcześniej znany jako pokrzywka z zimna), jak również wariant Muckle-Wellsa skojarzony z głuchotą, są związane z mutacją w kriopirynie, składowej NALP3 inflammasomu, prowadzącą do nadprodukcji interleukiny 1.<sup>30</sup> Dlatego anakinra czy ILIRA, naturalnie występujący antagonistą IL-1 rywalizujący o przyłączenie do receptora dla IL-1, są skuteczne zarówno w tym zaburzeniu, jak i innych związanych zespołach autozapalnych.<sup>31,32</sup> Wydaje się, że dotyczy to również zespołu Schnitzlera objawiającego się oporną na leczenie pokrzywką lub zmianami typu pokrzywki naczyniowej wraz z gorączką, objawami ogólnoustrojowymi, białkiem monoklonalnym IgM oraz sklerotycznymi zmianami kostnymi.<sup>33</sup>

## Podsumowanie

Zastosowanie leków biologicznych przyniosło postęp o niespotykanej wcześniej skali. Dotyczy on takich chorób jak reumatoidalne zapalenie stawów, zapalne choroby jelit i łuszczyca. Obecnie pojawiła się możliwość wykorzystania omalizumabu, przeciwciała IgG skierowanego przeciwko IgE, do leczenia przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Podczas gdy cyklosporyna może (a nawet powinna) zastępować kortykosteroidy u chorych opornych na leki przeciwhistaminowe, omalizumab może zastąpić zarówno cyklosporynę, jak i kortykosteroidy, ze względu na ich porównywalną skuteczność przy jednocześnie rzadkich działaniach niepożądanych.

© Springer Science+Business Media, LLC 2011: This article Biologic Agents in the Treatment of Urticaria by Allen P. Kaplan is translated and reproduced with permission from Springer.

## Piśmiennictwo

Opublikowane ostatnio prace o szczególnym znaczeniu zostały jako:

- szczególnie interesujące
- wybitnie interesujące

1. Houser D, Arbesman C, Ito K, et al. Cold urticaria. *Immunologic studies.* *Am J Med.* 1970;49:23–33.
2. Kaplan A, Gray L, Shaff R, et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55:394–402.
3. Kaplan A, Garofalo J, Sigler R, et al. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N Engl J Med.* 1981;305:1074–7.
4. Newcomb R, Nelson H. Dermographia mediated by immunoglobulin E. *Am J Med.* 1973;54:174–80.
5. Fukunaga A, Bito T, Tsuru K, et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:397–402.
6. Boyce J. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1415–8.
7. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, et al. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy.* 2008;63:247–9.
8. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy.* 2008;63:1563–5.
9. Krause K, Ardelean E, Kessler B, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy.* 2010;65:1494–5. W badaniu wykazano, że dermografizm oporny na duże dawki leków przeciwhistaminowych może odpowiadać na terapię anty-IgE.
10. Gruber B, Baeza M, Marchese M, et al. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol.* 1988;90:213–7.
11. Hide M, Francis D, Grattan C, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1993;328:1599–604.
12. Kaplan A, Joseph K. Basophil secretion in chronic urticaria: autoantibody-dependent or not? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:729–30.
13. Kaplan A, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:777–87.
14. Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, et al. Isolation of the pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria: Evidence that IgG1, IgG3, and IgG4 contain antireceptor antibodies 290 *Curr Allergy Asthma Rep* (2012) 12:288–291 that activate basophils while IgG2 is inactive. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;145:815–21.
15. Kikuchi Y, Kaplan A. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:1056–62.
16. Kikuchi Y, Kaplan A. A role for C5a in augmenting IgE-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:114–8.
17. Elias J, Boss E, Kaplan A. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:914–8.
18. Sabroe R, Poon E, Orchard G, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:484–93.
19. •• Kaplan A, Joseph K, Maykut R, et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:569–73. Pierwsze badanie kontrolowane placebo ze ślepą próbą, w którym wykazano, że omalizumab (IgG anty-IgE) może być stosowany w leczeniu ciężkich przypadków przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.
20. •• Saini S, Rosen K, Hsieh H, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:567–73. Badanie II fazy dotyczące stosowania omalizumabu w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, do którego uczestników kwalifikowano bez względu na obecność objawów autoimmunologicznych.
21. Spector S, Tan R. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:190–3.
22. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, et al. Omalizumab—an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2011;66:303–5.
23. Dreyfus D. Observations on the mechanism of omalizumab as a steroid-sparing agent in autoimmune or chronic idiopathic urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:624–5.
24. Iemoli E, Piconi S, Fusi A, et al. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: a case report. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2010;20:252–4.
25. Romano C, Sellitto A, De Fanis U, et al. Maintenance of remission with low-dose omalizumab in long-lasting, refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:95–7.
26. • Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:202–9. Duże, potwierdzające badanie kontrolowane placebo dotyczące stosowania omalizumabu u chorych na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwtarczycowych klasy IgE.
27. Ferrer M, Gamboa P, Sanz M, et al. Omalizumab is effective in non-autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:1300–2.
28. Sands M, Blume J, Schwartz S. Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:979–81.
29. Arkwright P. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:510–1.
30. Hoffman H, Wanderer A, Broide D. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108:615–20.
31. Hoffman H. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1129–38.
32. Hoffman H, Throne M, Amar N, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2443–52.
33. Frischmeyer-Guerrero P, Rachamalla R, Saini S. Remission of Schnitzler syndrome after treatment with anakinra. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:617–9.

## KOMENTARZ

fot. Włodzimierz Wasyluk

**Prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński**Katedra i Klinika Dermatologiczna  
WUM w Warszawie

Leczenie pokrzywek przewlekłych stanowi wielkie wyzwanie dla dermatologów, ponieważ tylko mniej więcej połowa chorych odpowiada na rekomendowane dawki leków przeciwhistaminowych, a ich czterokrotne zwiększenie sprawia, że terapia jest skuteczna u około 2/3 chorych.<sup>1</sup> Jednocześnie u tych chorych konieczna jest bardzo szczegółowa diagnostyka przyczyn występowania pokrzywki, co wymaga dłuższego czasu, pobytów chorego na oddziale dermatologicznym i wysokospecjalistycznych badań dotyczących układu immunologicznego i ognisk zakażenia.<sup>2-6</sup> U wielu chorych etiologia pokrzywki jest wieloskładnikowa, czasem można zidentyfikować 3-5 przyczyn wysiewów, które, o ile to możliwe, trzeba wyeliminować, aby uzyskać poprawę kliniczną.<sup>3</sup> Słabe działanie leków przeciwhistaminowych wiąże się z tym, że mechanizm tylko 30-40% pokrzywek przewlekłych jest zależny od IgE i możliwe jest określenie w testach swoistych IgE przeciw alergenom powietrzno pochodnym lub pokarmowym odpowiedzialnych za powstawanie bąbli pokrzywkowych.<sup>7,8</sup>

W komentowanym artykule omówiono stosowanie leków biologicznych w pokrzywkach. Przesłanką do wdrożenia takiej terapii jest korzystne działanie omalizumabu w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej o podłożu IgE zależnym, ponieważ lek ten uniemożliwia wiązanie się IgE z receptorem FcεR1 przez połączenie się z 2 podjednostką fragmentu Fc przeciwciała. Dawka leku jest zwykle dobierana w zależności od stężenia całkowitej IgE w surowicy chorego. Omalizumab szybko zmniejsza stężenie IgE w surowicy.

Drugą przesłanką do takiej terapii jest korzystny wpływ cyklosporyny A u osób opornych na leki przeciwhistaminowe (nawet do 75% chorych).<sup>1,2</sup>

Autorzy odnoszą się do leków biologicznych o różnym działaniu: 1. przeciwciała anti-IgE – omali-

zumab, przeciwciała przeciw markerowi limfocytów B – anty-CD20, 2. preparaty przeciw TNFα oraz 3. inhibitory IL-1.

Zarówno w pojedynczych doniesieniach w piśmiennictwie, jak i rozpoczętych programach terapeutycznych mających na celu zarejestrowanie omalizumabu do leczenia opornej pokrzywki przewlekłej obserwowano spektakularne usuwanie objawów choroby. Zaskakująca jest skuteczność leku w pokrzywkach fizykalnych oraz spontanicznej (idiopatycznej) pokrzywce przewlekłej, w których swoiste IgE nie odgrywają głównej roli.<sup>10</sup> Autorzy usiłują zgromadzić doniesienia mogące przemawiać jednak za udziałem IgE w patogenezie pokrzywek przewlekłych, aby tłumaczyć działanie omalizumabu polegające na usuwaniu swoistych IgE.<sup>11,12</sup>

Wniosek jest jednak jednoznaczny. Nasza wiedza o zjawiskach zachodzących na powierzchni komórki tucznej lub limfocyty B dotyczących receptora FcεR1 jest niewystarczająca. Na pewno omalizumab nie przyłącza się do IgE związanego z receptorem FcεR1 na powierzchni tych komórek. Prawdopodobnie nie tylko u osób z alergią IgE zależną, ale i u zdrowych osób wytwarza się równowaga między oplaszczaniem się wolnego IgE na receptorach FcεR1, co wpływa na „gotowość histaminową” komórek tucznych lub na czynność limfocytów B wytwarzających IgE. Prawdopodobnie, usunięcie wolnej IgE z surowicy zmniejsza liczbę zajętych receptorów FcεR1, dzięki czemu są one usuwane z powierzchni komórek jako niepotrzebne. Zmniejsza to prawdopodobnie próg reaktywności komórek tucznych i limfocytów B, wprowadzając je w stan pseudotolerancji. Omalizumab okazał się lepszym lekiem zarówno od kortykosteroidów, jak i cyklosporyny A w usuwaniu objawów pokrzywki przewlekłej.<sup>1,2</sup>

Poza leczeniem anti-IgE inne leki biologiczne, np. preparaty anty-TNFα, są nieskuteczne. Na razie jest zbyt mało danych, aby potwierdzić przydatność leków anty-CD20, które ograniczają wytwarzanie przeciwciał przez limfocyty B, choć ma to pewne uzasadnienie teoretyczne.

Ważnym odkryciem jest to, że objawy chorób, w których dochodzi do nadprodukcji IL-1, można kontrolować inhibitorem receptora dla IL-1 (anakinra, IL-1RA). Częściowo są to choroby o podłożu wro-

dzonym: zespół Schnitzlera i rodzinny zespół autoimmunologiczny wywołany przez zimno z jego odmianą Muckle-Wellsa.

Rzuca to światło na rolę inflamasomu w patogenezie pokrzywek – nie tylko sama IgE jest odpowiedzialna za zmiany pokrzywkowe, ale również regulacja tkankowa mediatorów stanu zapalnego.

## Piśmiennictwo

1. Tedeschi A, Girolomoni G, Asero R. AAITO Committee for Chronic Urticaria and Pruritus Guidelines AAITO Position paper. Chronic urticaria: diagnostic workup and treatment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007, 39: 225-231.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009, 64: 1417-1426.
3. Tuzun Y, Keskin S, Kote E. The role of Helicobacter pylori infection in skin diseases: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010, 28: 478-482.
4. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112: 218.
5. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999, 140: 446-452.
6. Bae JS, Kim SF, Ye YM, et al. Significant association of Fc R1 promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119: 1280-1281.
7. Grattan C, Powell S, Humpreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2001, 144: 708-714.
8. Ponovala T, Kelly B. Urticaria: a review. *Am J Clin Dermatol* 2009, 10: 9-21.
9. Greaves MW. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 664-672.
10. Grattan CEH. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004, 24: 163-181.
11. Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007, 33: 134-143.
12. Kaplan AP. What the first 10.000 patients with chronic urticaria have taught me: a personal journey. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 107: 1056-1062.