

Etiopatogeneza i diagnostyka pokrzywki przewlekłej

Etiopathogenesis and diagnosis of chronic urticaria

ALICJA KASPERSKA-ZAJĄC¹, JULIA JAGODZIŃSKA²

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

² Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Pokrzywka (*urticaria*) jest częstą chorobą, która dotyka nawet 45% populacji w swojej postaci ostrej, natomiast przewlekłe występowanie objawów dotyczy 0,1-3% osób. Pokrzywka ostra częściej występuje u dzieci, natomiast jej przewlekła postać to głównie choroba osób dorosłych. Kluczową rolę w procesach pokrzywkowych odgrywają mediatory uwalnianie przez komórki tuczne i bazoofile, przede wszystkim histamina. Poza tym dochodzi do rozwoju miejscowej i systemowej odpowiedzi zapalnej (*acute-phase response*), ze wzrostem stężenia białka C reaktywnego i IL-6, których stężenie koreluje ze stopniem nasilenia objawów klinicznych i aktywnością procesu chorobowego. Etiopatogeneza pokrzywki przewlekłej jest złożona i nadal nie do końca poznana. Choroba ta stwarza duże trudności diagnostyczne i terapeutyczne oraz znacząco obniża jakość życia chorych. Wskazuje się na znaczenie różnych czynników, m.in. środowiskowych, immunologicznych, hormonalnych w wyzwalaniu i podtrzymywaniu reakcji pokrzywkowej. W większości przypadków, pomimo bardzo szczegółowej diagnostyki, nie udaje się ustalić przyczyny. Taką postać choroby określamy mianem idiopatycznej. W panelu diagnostycznym uwzględnia się: 1) test z surowicą autologiczną jako *screening* w kierunku pokrzywki autoreaktywnej/autoimmunologicznej, 2) badanie w kierunku choroby Hashimoto, ze względu na częste współistnienie pokrzywki z tą chorobą, 3) wykluczenie ognisk infekcji z uwzględnieniem *H. pylori*, jakkolwiek zdania na temat udziału tej bakterii w etiopatogenezie pokrzywki są podzielone, 4) inne badania w zależności od obrazu klinicznego oraz wyników badań podstawowych. W zaleceniach należy uwzględnić stosowanie diety ubogiej w czynniki pokarmowe nie będące alergenami, a które mogą powodować objawy nadwrażliwości u tych chorych. Takie postępowanie może spowodować złagodzenie objawów u ¼ - ½ chorych. Jak wynika z własnych doświadczeń, ograniczenia dietetyczne powinny być wprowadzone stopniowo i stosowane odpowiednio długo.

Słowa kluczowe: przewlekła pokrzywka, etiopatogeneza, diagnostyka

Summary

Urticaria in its acute form has been recorded among as much as 45% of the population while the presence of chronic symptoms affect 0.1–3% of people. Acute urticaria is manifested predominantly in children while its chronic form is mostly the disease of adults. The key role in urticarial processes is played by mediators released by mast cells and basophils, among those – mainly by histamine. Moreover, local and systemic inflammatory responses are developed – the *acute-phase response*. Such acute-phase response is manifested by increased circulating IL-6, which varies along with CRP changes, and may be related to the disease severity and activity. The etiopathogenesis of chronic urticaria is complex and has not been yet completely recognized. The disease creates some remarkable diagnostic and therapeutic difficulties and significantly reduces the patients' life quality. Diverse factors, including the environmental, immunological as well as hormonal ones, are pointed to as those triggering and sustaining the urticarial reaction. Despite highly detailed diagnostic procedures, in most cases the reasons have not been accounted for, and such form of the disease is referred to as an idiopathic one. The diagnostic panel comprises: 1) the *autologous serum skin test* – ASST, performed as a screening for autoreactive/autoimmune urticaria, 2) testing for Hashimoto disease due to frequent co-occurrence of the disease with urticaria, 3) elimination of the infection foci, taking into account *H. pylori*, however different opinions have been expressed on the role of this bacteria in etiopathogenesis of urticaria, 4) other tests depending on the clinical picture as well as the results of the basic tests. Recommendations should include a pseudoallergen-free diet. Such procedure may bring alleviated symptoms in ¼ - ½ of patients. As shown by my own experience such dietary restrictions should be introduced gradually and followed throughout the demanded time.

Keywords: chronic urticaria, etiopathogenesis, diagnosis

© Alergia Astma Immunologia 2012, 17 (1): 5-10

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 9.09.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. n. med. Alicja Kasperska-Zajęc

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
40-952 Katowice, ul. Ceglana 35

tel: (+48) 32 358 12 00

email: kasperska@plusnet.pl

1. Etiopatogeneza oraz charakterystyka kliniczna pokrzywki przewlekłej

Pokrzywka (*urticaria*) jest częstą chorobą o wielu odmianach, którą charakteryzuje występowanie bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęku naczyń ruchomych. Stanowi ona

interdyscyplinarny problem kliniczny, który sprawia duże trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Kluczowe znaczenie w tworzeniu tych zmian ma zwiększona przepuszczalność śródbłonna postkapilarnych żył i naczyń włosowatych, co prowadzi do obrzęku skóry i/lub błon śluzowych oraz

wskazuje na udział w tym procesie mediatorów wpływających na aktywność komórek śródbłonna. Niewątpliwie kluczową rolę w tych zjawiskach odgrywa histamina uwalniana przez komórki tuczne i bazoofile. Jednakże w wielu przypadkach leki przeciwhistaminowe nie są w pełni skuteczne, co sugeruje udział również innych czynników zwiększających przepuszczalność naczyń [1-4].

Ze względu na złożoną etiopatogenezę pokrzywki istnieje wiele propozycji jej podziału. Zuberbier i wsp. [1] zaproponowali następującą kliniczną klasyfikację: 1) pokrzywka spontaniczna (ostra i przewlekła), 2) pokrzywki fizykalne (dermografizm – pokrzywka wywołana, opóźniona z ucisku, z zimna, ciepła, światła, wibracyjna), 3) specjalne typy pokrzywki (cholinergiczna, adrenergiczna, kontaktowa, wodna). Biorąc pod uwagę czas trwania objawów, wyróżnia się pokrzywkę ostrą i przewlekłą. Postać przewlekłą rozpoznajemy, gdy objawy utrzymują się dłużej niż 6 tygodni. Dotyczy ona około 0,5-1,0% populacji i dominuje wśród osób dorosłych, zwłaszcza kobiet w średnim wieku. Kobiety chorują około dwukrotnie częściej niż mężczyźni, chociaż w niektórych odmianach pokrzywki fizykalnej przeważają zachorowania u mężczyzn, np. w pokrzywce opóźnionej z ucisku (DPU) czy cholinergicznnej. Natomiast obecność atopii u chorych na pokrzywkę przewlekłą nie jest częstsza niż w ogólnej populacji [1-5].

Pokrzywka należy do chorób samoograniczających się, jakkolwiek obserwuje się również przypadki o ciężkim i długim przebiegu, nawet kilkudziesięcioletnim. Nasilenie i charakter objawów (wykwity bąblowe versus obrzęk naczyń i ruchowy) oraz ich lokalizacja może się zmieniać i czasami stanowić zagrożenie życia, jak w przypadku obrzęku naczyń i ruchowego zlokalizowanego w drogach oddechowych [2-4]. Co istotne, schorzenie to znacząco obniża jakość życia, w stopniu porównywalnym z wielonaczyniową chorobą wieńcową, co wiąże się z gorszym funkcjonowaniem tych chorych w codziennym życiu. Choroba powoduje bardzo duży tzw. stres negatywny (*distress*) ze względu na: świad, napadowy charakter, brak ustalonej przyczyny, słabą odpowiedź na leczenie i defekt kosmetyczny. Z tego względu chorzy gorzej funkcjonują w życiu społecznym, zawodowym i rodzinnym. Poza tym mają ograniczoną mobilność, mniejszą energię życiową oraz zaburzenia snu. Częściej też występują u nich stany depresyjne i lękowe oraz niska samoocena [6-9].

Etiopatogeneza pokrzywki jest złożona i nadal nie do końca poznana. Wskazuje się na znaczenie różnych czynników, m.in. środowiskowych, immunologicznych, hormonalnych oraz genetycznych w inicjowaniu, wyzwalaniu i podtrzymywaniu reakcji pokrzywkowej. Jednak bardzo często, pomimo szczegółowej diagnostyki, nie udaje się ustalić głównej przyczyny. Taką postacią choroby określamy mianem idiopatycznej [1,10,11]. W ostatnich dekadach nastąpił gwałtowny wzrost zapadalności na choroby z nadwrażliwości, na co mogą mieć wpływ różne czynniki środowiskowe: 1) zanieczyszczenia środowiska, 2) modyfikowana żywność, 3) dodatki spożywcze, 4) sytuacje stresowe [12,13]. Mogą one prowadzić do dysregulacji odpowiedzi układu odpornościowego oraz do nadmiernej i spacznej reaktywności skóry i błon śluzowych.

U chorych na pokrzywkę przewlekłą często (20-40% chorych) stwierdza się nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), pod postacią nasilenia objawów tej choroby. W drugim typie tej nadwrażliwości objawy pojawiają się tylko po zażyciu NLPZ, tzw. ostra pokrzywka aspirynowa [14,15]. Co ciekawe, w badaniach Asero, u 33% chorych z ostrą pokrzywką po NLPZ w ciągu 10 lat wystąpiły objawy przewlekłej pokrzywki [16].

Wskazuje się na związek między przewlekłą pokrzywką a egzogen- i endogennymi hormonami płciowymi, które mogą wpływać na aktywność mastocytów, procesów immunologicznych i zapalnych. O udziale hormonów płciowych w rozwoju pokrzywki mogą świadczyć różnice w ekspresji pokrzywki w zależności od płci, z przewagą zachorowań u kobiet. Ponadto z obserwacji klinicznych wynika, iż zmiany w stężeniu hormonów płciowych, związane z cyklem menstruacyjnym, okresem menopauzy, ciążą czy terapią hormonami płciowymi, mogą wpływać na jej występowanie. Obserwuje się też cykliczną ekspresję pokrzywki lub nasilenie zmian chorobowych w zależności od fazy cyklu miesięcznego. Również w okresie menopauzy mogą pojawiać się nowe zachorowania na tę chorobę. Natomiast dane co do wpływu egzogennych hormonów płciowych, w tym doustnej antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej na jej ekspresję, są nieliczne i sprzeczne. Co ciekawe, u chorych z zaburzeniami cyklu miesięczkowego i współistniejącą pokrzywką obserwuje się remisję zmian po zastosowaniu terapii hormonalnej [17]. Pomimo iż zależność pomiędzy wpływem hormonów płciowych a ekspresją pokrzywki jest złożona i wymaga dalszych badań, obserwacje kliniczne wskazują, iż w wybranych przypadkach zasadna jest ocena profilu hormonalnego oraz podjęcie próby leczenia hormonami płciowymi lub modyfikacji takiej terapii.

Czynniki psychiczne czy stres mogą wyzwać i nasilać objawy tej choroby. Obserwowano istotne obniżenie stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S), hormonu o działaniu immunomodulującym, u chorych na pokrzywkę przewlekłą. Ponadto wykazano związek pomiędzy jego stężeniem a nasileniem stresu psychologicznego (*distress*) u tych chorych [18]. Teoretycznie rzecz biorąc, związek pomiędzy obniżonym stężeniem DHEA-S w surowicy a przewlekłą pokrzywką może być rozpatrywany jako epifenomen, czyli zjawisko wtórne do stresu, nie mające wpływu na przebieg procesu chorobowego lub też należy brać pod uwagę istnienie zależności przyczynowo-skutkowej. Obie hipotezy wymagają weryfikacji. Co ciekawe, często objawy pojawiają się czy zaostrzają w godzinach wieczornych i nocnych (obrzęk naczyń i ruchowy często budzi chorego ze snu), na co może mieć wpływ m.in. rytm dobowy wydzielania glikokortykosteroidów [19].

W kilku procentach przypadków pokrzywka ma charakter objawowy i występuje w przebiegu: 1) infekcji, 2) infekcji pasożytami, 2) chorób nowotworowych i układowych tkanki łącznej, 4) zaburzeń hormonalnych i metabolicznych [1,10,11]. W praktyce leczymy ogniska infekcji, które mogą mieć różną lokalizację: 1) układ moczowy, 2) przydatki, 3) przewód pokarmowy, z uwzględnieniem zakażenia *Helicobacter Pylori* (HP), 4) jama ustna (zęby, tkanka przyzębia, migdałki), 5) zatoki przynosowe. Jakkolwiek należy

zaznaczyć, że brak jest pewnych dowodów wskazujących na znaczenie tych czynników w patogenezie pokrzywki przewlekłej. Najwięcej badań dotyczy związku pomiędzy zakażeniem HP a pokrzywką przewlekłą [20]. W analizie Wedi i wsp., obejmującej różne badania dotyczące wpływu terapii HP na przebieg przewlekłej pokrzywki, wykazano, że taka terapia może być korzystna u części chorych [20], chociaż nadal istnieją duże kontrowersje w tym temacie. W praktyce często diagnozujemy chorych w kierunku HP i przeprowadzamy eradykację, z różnym skutkiem, jeżeli chodzi o wpływ na przebieg objawów pokrzywki.

Ponadto obserwuje się jednoczesne występowanie różnych odmian pokrzywki, najczęściej pokrzywki przewlekłej spontanicznej i opóźnionej, z ucisku czy dermatografizmu. Ponadto, choć w rzadkich przypadkach, pokrzywka może być „maską” chorób ogólnoustrojowych, takich jak: choroby układowe tkanki łącznej czy nowotwory. Wówczas najczęściej zwraca uwagę jej ciężki i uporczywy przebieg, a w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę pokrzywkowe zapalenie naczyń (*urticarial vasculitis*) [1,10,11,21].

Patomechanizm pokrzywki wiąże się z aktywacją komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych zarówno na drodze immunologicznej, jak i nieimmunologicznej, co prowadzi do wzrostu przepuszczalności drobnych naczyń, przesieku osocza do przestrzeni międzykomórkowej, narastania obrzęku i tworzenia nacieku zapalnego. Aktywacja mastocytów i bazofili pełni kluczową rolę zarówno w tworzeniu obrzęku, jak i rozwoju odpowiedzi zapalnej, stymulując napływ innych komórek. W reakcji zapalnej zaangażowane są: eozynofile, komórki śródbłonna, limfocyty, neutrofile, płytki krwi [1,10,11,21]. Wyzwolenie i nasilenie reakcji pokrzywkowej może zależeć od wielu czynników, w tym: 1) rodzaju i siły oddziaływania czynników aktywujących mastocyty i bazofile, 2) ilości i stopnia wrażliwości tych komórek na bodźce aktywujące, 3) reaktywności skóry/błon śluzowych na uwalniane mediatory. Chorych na pokrzywkę przewlekłą może cechować zarówno zwiększona wrażliwość na czynniki egzo- i endogenne zdolne do aktywacji komórek efektorowych i nadmierna odpowiedź na mediatory uwalniane w wyniku ich degranulacji. Podłoża tych zmian można dopatrywać się we wpływie czynników środowiskowych, zaburzonej równowadze pomiędzy systemem endokrynnym, nerwowym i immunologicznym oraz osobniczej nadwrażliwości. Indywidualny sposób reagowania na różne substancje może wynikać m.in. ze zmienionego sposobu ich metabolizmu.

Głównym mediatorem w reakcji pokrzywkowej jest histamina. Ponadto istotną rolę odgrywają: 1) metabolity kwasu arachidonowego: leukotrieny cysteinylowe, prostaglandyny (PGD₂), czynnik aktywujący płytki krwi (*platelet activating factor* - PAF), 2) cytokiny: IL-4, IL-6, 3) neuropeptydy: substancja P, neurokininy, 4) układy: dopełniacza, krzepnięcia i fibrynolizy, 5) kininy: bradykinia, 6) reaktywne związki tlenu. Aktywne składowe dopełniacza, określane mianem anafilatoksyn (C3a i C5a) [1,3,4,10,11,21].

Jak wykazały własne badania, w przebiegu pokrzywki przewlekłej dochodzi również do systemowej odpowiedzi zapalnej ostrej fazy – *acute-phase response*, o czym świadczą wzrost stężenia białka C reaktywnego (CRP) w surowicy

[22,23] oraz IL-6 w osoczu [23]. Stężenia tych biomarkerów korelują z nasileniem zmian skórnych oraz z aktywnością procesu chorobowego [23,24].

Klinicznie pokrzywka manifestuje się występowaniem wykwitów pierwotnych pod postacią bąbli pokrzywkowych, spowodowanych obrzękiem powierzchownych warstw skóry właściwej, którym towarzyszy świąd. Bąble są dobrze odgraniczone od otoczenia, wielkości od kilku milimetrów do kilkunastu centymetrów. Cechuje je duża dynamika – szybko powstają i ustępują po kilku do kilkunastu godzinach, bez pozostawienia śladu. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić jedną z odmian leukocytoklastycznego zapalenia naczyń, tj. pokrzywkę naczyniową (*urticaria vasculitis*), w której zmiany skórne utrzymują się powyżej 24 godz. i pozostawiają przebarwienia, często z towarzyszącymi objawami ogólnymi i narządowymi [1,3,4,10,11,21].

2. Zjawiska z autoagresji w przewlekłej pokrzywce

2.1. Przewlekła pokrzywka autoimmunologiczna i idiopatyczna

W świetle obecnej wiedzy najczęściej rozpoznajemy pokrzywkę przewlekłą idiopatyczną, w której główna przyczyna choroby pozostaje nieznana. Drugą najczęstszą postacią jest pokrzywka przewlekła autoimmunologiczna, u podłoża której leżą zjawiska z autoagresji. Na autoimmunologiczne tło tej choroby wskazuje: 1) współistnienie z chorobami z autoagresji (np. choroby tarczycy, cukrzyca), 2) występowanie wariantów genetycznych mających znaczenie w chorobach autoimmunologicznych, 3) obecność różnych autoprzeciwciał, w tym skierowanych przeciwko IgE i/lub receptorowi o wysokim powinowactwie dla tej immunoglobuliny (FcεRI). U 25-60% chorych można wykazać obecność funkcjonalnie czynnych przeciwciał zdolnych do degranulacji mastocytów i bazofili. Z klinicznego punktu widzenia ta grupa chorych charakteryzuje się większym nasileniem zmian chorobowych oraz słabszą odpowiedzią na leczenie. Natomiast udział cytokin i komórek zapalnych w patogenezie obu postaci jest podobny [26,27].

2.2. Autoprzeciwciała przeciwko immunoglobulinie E (IgE) oraz jej receptorom

Niezależne grupy badaczy stwierdziły obecność przeciwciał przeciwko IgE i FcεRI w surowicy 25-60% chorych na pokrzywkę przewlekłą [28-30]. Co istotne, wstrzyknięcie śródskórne surowicy własnej chorego, tzw. test z surowicą autologiczną (*autologous serum skin test* – ASST), u części chorych powoduje powstanie bąbla pokrzywkowego w miejscu iniekcji, co wskazuje na degranulację mastocytów pod wpływem substancji obecnych w surowicy [31]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano aktywację bazofilów i mastocytów pod wpływem surowic tych chorych [30,32]. Dodatkowo wyniki powyższych testów świadczą o obecności w surowicy endogennych czynników stymulujących aktywację mastocytów i bazofili, oraz sugerują udział zjawisk z autoagresji w etiopatogenezie tej choroby. Co ciekawe, stwierdza się też zanikanie dodatniego odczynu (rewersję) w ASST w okresie remisji zmian pokrzywkowych. Istotną

rolę w tych zjawiskach mogą odgrywać funkcjonalnie czynne autoprzeciwciała klasy IgG skierowane przeciw IgE i/lub FcεRI na mastocytach i bazofilach [25,27,29,31], a odbywa się to przy współdziałaniu anafilatoksyn [33]. Obecność anty-IgE i/lub anty-FcεRI nie jest jednak swoista dla pokrzywki przewlekłej, ich obecność stwierdzono także w chorobach układowych tkanki łącznej, atopowym zapaleniu skóry, astmie oskrzelowej oraz u osób zdrowych [34]. ASST jest powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej badaniem przesiewowym, pozwalającym wykryć obecność funkcjonalnie czynnych autoprzeciwciał (czułość ocenia się na 65-81%, a swoistość wynosi 71-78%) [31].

Czynnik przyczynowy tej spacznej odpowiedzi immunologicznej jest nieznan. Sugeruje się m.in. rolę infekcji HP w tym zjawisku. Bakteria ta na drodze mimikry molekularnej może wpływać na rozwój autoagresji [35]. HP stymuluje również uwalnianie histaminy oraz syntezę swoistych IgE, których obecność stwierdzono w surowicy oraz na bazofilach [36].

2.3. Przewlekła pokrzywka a choroby tarczycy

U chorych na pokrzywkę przewlekłą częściej niż w ogólnej populacji obserwuje się obecność przeciwciał przeciwtarczycowych (odpowiednio 12-29% i około 6%) [37,38]. Około 19% chorych na przewlekłą pokrzywkę ma nadczynność lub niedoczynność tarczycy a spośród autoimmunologicznych chorób tarczycy najczęściej współistnieje choroba Hashimoto [38,39]. Co istotne, przeciwciała przeciwtarczycowe i zaburzenia czynności tarczycy występują częściej u chorych na przewlekłą pokrzywkę, u których wykazano dodatni wynik ASST niż u chorych, u których stwierdzono ujemny wynik tego testu [40]. Autoprzeciwciała skierowane przeciwko komórkom tarczycy oraz dysfunkcja tego gruczołu mogą nie być obecne na początku choroby, natomiast często pojawiają się w późniejszym jej okresie [41]. Współwystępowanie zjawisk autoimmunologicznych dotyczących tarczycy może wskazywać na istotne znaczenie spacznej odpowiedzi immunologicznej w mechanizmie pokrzywki i/lub wspólne podłoże tych chorób, jakkolwiek dotychczas nie udowodniono roli przeciwciał przeciwtarczycowych w patogenezie tej choroby [42,43]. Obserwowano też cofanie się zmian skórnych w trakcie leczenia tyroksyną, zarówno u chorych z niedoczynnością, jak i z prawidłową czynnością tego gruczołu, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwtarczycowych przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG). Korzystny wpływ takiego leczenia mógłby wynikać ze zmniejszenia przez tyroksynę wrażliwości mastocytów na działanie różnych bodźców aktywujących te komórki [44]. Dostępne dane literaturowe są sprzeczne, brak też dużych kontrolowanych badań oraz nie wiadomo, jaki stopień supresji hormonu tyreotropowego (TSH) powinien być osiągnięty. Dlatego obecnie brak wskazań do leczenia hormonami tarczycy chorych na pokrzywkę przewlekłą z zaburzeniami autoimmunologicznymi tarczycy będących w stadium eutyreozy [45]. Trzeba zaznaczyć, że u wszystkich chorych na przewlekłą pokrzywkę poza oceną hormonalną należy oznaczyć stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych, zwłaszcza anty-TPO, co często pozwala na wczesne rozpoznanie współistniejącej choroby Hashimoto.

3. Rola diety w postępowaniu w pokrzywce przewlekłej

Chorzy często uważają, że alergia jest przyczyną występujących u nich objawów. W rzeczywistości znaczenie alergenów pokarmowych w pokrzywce przewlekłej jest niewielkie i wówczas zwykle dobrze zebrany wywiad naprowadza na takie rozpoznanie, a choroba raczej ma charakter nawrotowy niż przewlekły i często współwystępują również inne objawy [1]. Natomiast nadwrażliwość nieimmunologiczna (biochemiczno-metaboliczne, farmakologiczne i inne) na różne pokarmy jest przedmiotem stałych dyskusji.

Według najnowszych danych u około 30% chorych nadwrażliwość na czynniki pokarmowe nie będące alergenami może być istotnym czynnikiem nasilającym objawy pokrzywki przewlekłej [13,46]. W analizie Di Lorenzo, którą objęto 838 chorych na pokrzywkę przewlekłą, około połowa badanych na równi wskazywała w wywiadzie na pokarmy i/lub napoje (głównie żywność konserwowana i wysokoprzetworzona) jako przyczynę objawów swojej choroby. Zastosowanie diety spowodowało złagodzenie objawów u około 30% wszystkich badanych, bez względu na wcześniejszy wywiad, jakkolwiek u niewielkiego odsetka chorych (do 20%) uzyskuje się potwierdzenie w próbach prowokacyjnych poszczególnymi dodatkami spożywczymi [46,47]. Co ciekawe, poprawę zaobserwowano aż u 47% chorych, którzy wcześniej nie wskazywali na pokarmy jako istotny czynnik wyzwalający/nasilający objawy tej choroby [46]. Może to wynikać m.in. z faktu, że czasami objawy pojawiają się z opóźnieniem i mogą być zależne od ilości spożytego pokarmu [13]. We wspomnianym badaniu zaobserwowano również sytuację odwrotną – u części chorych, którzy wyraźnie wiązali nasilenie objawów z pokarmami zarówno dieta próbna, jak i przeprowadzone próby prowokacyjne nie potwierdziły tego związku [46]. Wielu chorych rezygnuje z ograniczeń dietetycznych w przypadku braku poprawy w ciągu pierwszych dwóch tygodni, co w aspekcie oceny jej skuteczności w przewlekłej pokrzywce może być zbyt szybkie. Zatem dieta powinna być stosowana dłużej, najlepiej przez kilka tygodni [13,46].

Komentarz autorski

Niewątpliwie znaczenie diety w łagodzeniu objawów pokrzywki przewlekłej od lat budzi wiele kontrowersji. Wynika to z braku dobrze kontrolowanych badań klinicznych, na co ma wpływ specyfika samego badania, jak i zmienna natura tej choroby. Według danych literaturowych i własnych doświadczeń szeroko pojęta dieta: uboga w salicylany, barwniki, konserwanty i inne dodatki spożywcze, ze szczególnym uwzględnieniem tzw. uwalniaczy histaminy, stosowana odpowiednio długo (minimum 3 tygodnie) może spowodować złagodzenie objawów przewlekłej pokrzywki u części chorych. Ma to również odzwierciedlenie w zmniejszeniu dawek leków stosowanych celem kontroli objawów. Należy zaznaczyć, iż u żadnego z naszych chorych pokrzywka nie ustąpiła całkowicie po zastosowanej diecie. Hipotetycznie nadmierna/spaczona reaktywność komórek tucznych w tej chorobie może być podłożem takich reakcji. Podobnie objawy pokrzywki są nasilane przez wiele innych czynników, np. stres, ostre infekcje czy niektóre leki.

Jakkolwiek nie jestem zwolennikiem diety bardzo restrykcyjnej, zalecam stopniową eliminację poszczególnych pokarmów, szczególnie bogatych w wymienione substancje i proponuję próbną dietę indywidualnie dobraną dla każdego chorego. Bardzo restrykcyjna dieta jest źle tolerowana i może potęgować stres towarzyszący chorobie, który u niektórych chorych nasila objawy pokrzywki. Wielu chorych szybko rezygnuje z takiej diety i nie stosuje jej odpowiednio długo, co uniemożliwia właściwą ocenę. Brak efektu na początku (czasami), a nawet przejściowe nasilenie objawów, nie powinno być powodem przerwania diety. Trzeba mieć na względzie to, że nasilenie objawów w pokrzywce jest bardzo zmienne i epizody zaostrzeń bez uchwytnej przyczyny są wpisane w jej naturalny przebieg. Natomiast co do prób prowokacyjnych, w praktyce zastosowanie mają pojedyncze dodatki spożywcze, co nie zawsze oddaje rzeczywisty obraz tej nadwrażliwości i pomimo ujemnych prób prowokacyjnych poszczególnymi substancjami uzyskuje się złagodzenie objawów w odpowiedniej diecie. Warto podkreślić, że dodatków spożywczych są tysiące, a w próbach prowokacyjnych najczęściej ma zastosowanie kilka grup dodatków, poza tym chorzy często reagują na naturalne składniki pokarmowe. Dlatego w codziennej praktyce lekarskiej łatwiej jest przeprowadzić próbę prowo-

kacyjną z podejrzanymi pokarmami niż z poszczególnymi dodatkami do żywności. Zachęcam do przestudiowania wykazów produktów spożywczych, uwzględniających m.in. tzw. uwalniacze histaminy oraz zawartość salicylanów.

Istnieją również opinie, że skuteczna dieta w pokrzywce przewlekłej to tylko mit. Niewykluczone, że korzystne działanie diety u części chorych jest tylko efektem placebo, ale ze względu na specyfikę tej choroby podjęcie takiej próby wydaje się zasadne. W szczególności dotyczy to chorych, u których uzyskuje się słabą kontrolę objawów pomimo optymalnej farmakoterapii (Kasperska-Zajac A. i wsp. *Allergic and non-allergic food hypersensitivity in urticaria* – praca przygotowywana do publikacji).

Należy pamiętać, iż przewlekła pokrzywka to złożona choroba, która niejednokrotnie wymaga bardzo indywidualnego podejścia diagnostycznego i terapeutycznego.

Podziękowania

Pracę przygotowano w oparciu o rozprawę doktorską autorstwa Julii Jagodzińskiej SUM/2010 (promotor: dr hab. med. Alicja Kasperska-Zajac)

Piśmiennictwo

1. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W i wsp. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316-320.
2. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria – which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 22-27.
3. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767-1772.
4. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 363-368.
5. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D i wsp. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 4: 214-220.
6. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197-201.
7. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M i wsp. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58: 621-623.
8. Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30: 47-51.
9. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999; 140: 667-671.
10. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1224-1234.
11. Mlynek A, Maurer M, Zaleska A. Update on chronic urticaria: focusing on mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 433-437.
12. Bukowczan Z, Kurzawa R, Bukowczan M. Epidemiologia schorzeń atopowych oraz wpływ czynników środowiskowych na ich występowanie. *Klin Pediat* 2002; 10: 204-211.
13. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65: 78-83.
14. Setkowicz M, Mastalerz L, Szczeklik A. Aspiryna, eikozanoidy i przewlekła pokrzywka idiopatyczna. *Przeg Dermatol* 2003; 90: 159-167.
15. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 145-55.
16. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1095-8.
17. Kasperska-Zajac A, Zamlynski J. Chronic urticaria and irregular menstrual cycle: A case report of effective therapy with oral contraception. *J Dermatolog Treat.* 2010 Oct 22.
18. Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Badura-Brzoza K, Matysiakiewicz J, Hese RT, Rogala B. Decline in dehydroepiandrosterone sulfate observed in chronic urticaria is associated with psychological distress. *Psychosom Med* 2008; 70: 723-728.
19. Kasperska-Zajac A. Does Dehydroepiandrosterone influence the expression of urticaria? – a mini review. *Inflammation* 2011; 34: 362-366.
20. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009; 5: 1-12.
21. Gliński W, Silny W, Czarnecka-Operacz M, Jutel M, Płusa T, Placcek W. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce. *Post Dermatol Alergol* 2007; XXIV: 1-10.
22. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, Hide M. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010; 65: 649-656.
23. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy*, 2011; 41: 1386-1391. 10.1111/j.1468-3083.2011.04366.x.
24. Kasperska-Zajac A. Acute phase response in urticaria/angioedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011

25. Rudzki E, Parapura K. Zjawiska autoimmunologiczne w przewlekłej pokrzywce. *Alergia Astma Immunologia* 1999; 4: 169-172.
26. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 443-450.
27. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 461-465.
28. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-1604.
29. Fiebiger E, Maurer D, Holub H i wsp. 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* 1995; 96: 2606-2612.
30. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 89-98.
31. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446-453.
32. Niimi N, Francis DM, Kermani F i wsp. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1001-1006.
33. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 169-172.
34. Marone G, Spadaro G, Palumbo C, Condorelli G. The anti-IgE/anti-FcεRIα autoantibody network in allergic and autoimmune diseases. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 17-27.
35. Greaves MW. Pathophysiology of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 3-9.
36. Gala-Ortiz G, Cuevas-Agustin M, Erias-Martinez P i wsp. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 696-698.
37. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 66-71.
38. Zauli D, Grassi A, Ballardini G, Contestabile S, Zucchini S, Bianchi FB. Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 525-528.
39. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119: 636-640.
40. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza-Black A, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005; 153: 331-335.
41. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003; 88: 517-519.
42. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL Jr. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001; 21: 335-347.
43. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev* 2003; 2: 69-72.
44. Rumbly JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(6 Pt 1): 901-905.
45. Sheikh J, Saini SS, Kulczycki A Jr, Dreskin SC. A survey of allergists regarding the association of thyroid autoimmunity with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1173-1175.
46. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P i wsp. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 235-242.
47. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 484-487.