

Zjawiska autoimmunologiczne w pokrzywce przewlekłej

EDWARD RUDZKI, KRYSZYNA PARAPURA

Klinika Dermatologiczna AM w Warszawie, ul. Koszykowa 82a, 02-008 Warszawa

Praca zawiera przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego zjawisk autoimmunologicznych w pokrzywce przewlekłej. Omówiono dwa najważniejsze zagadnienia z tego zakresu. Pierwszym jest współistnienie części przypadków pokrzywki przewlekłej z chorobami autoimmunologicznymi tarczycy. Poza tym przedyskutowano wyniki badań autoprzeciwciał skierowanych przeciw immunoglobulinie E oraz przeciw receptorowi tej immunoglobuliny na bazofilach i komórkach tucznych. Powyższe autoprzeciwciała występują u części chorych z przewlekłą, idiopatyczną pokrzywką, wstrzyknięte śródskórnie wywołują bąbel, uwalniają histaminę z ludzkich bazofilów i mogą odgrywać rolę w wysiewach pokrzywki.

Pokrzywka idiopatyczna

Pojęciem "urticaria chronica" (CU - *chronic urticaria*), trwającej ponad 6 tygodni obejmuje się kilka odmian pokrzywki. Najwięcej chorych zalicza się do pokrzywki idiopatycznej zwanej rzadziej endogenną, w której nie została wykryta główna przyczyna powodująca prawie codzienne, wielomiesięczne, a nieraz nawet wieloletnie wysiewy zmian chorobowych. Wprawdzie w znacznej części przypadków stwierdzono czynniki powodujące niektóre zaostrzenia, ale żaden z nich - *ex definitione* - nie jest powodem stale obserwowanych wysiewów bąbli. Takie dorywczo działające czynniki są bardzo różnorodne. Należy do nich penicylina obecna np. w pitym mleku, dokąd dostaje się z wymion krów leczonych tym antybiotykiem z powodu mastitis [1]. Nieraz powodem pogorszeń są stresy psychiczne. Według jednego z opracowań czynnik ten odgrywa rolę u 40% osób [2]. W grupie 94 pacjentów chorujących średnio 4,8 lata, niesteroidowe leki przeciwzapalne powodowały przejściowe zaostrzenia u 21,2% badanych, emocje psychiczne - u 18%, a barwniki żywności - u 9,5% [3]. Opisywano także wiele innych leków, alergenów pokarmowych, wirusów czy substancji, które powodowały zaostrzenia CU [4], ale żadna z nich nie była przyczyną prawie codziennego występowania objawów tego schorzenia. W dodatku wieloletnie badania licznych ośrodków wykazały, że u omawianych pacjentów "częstość wywiadu atopowego nie jest większa niż w przeciętnej populacji, a poziom IgE w surowicy mieści się w granicach normy, lub ją tylko nieznacznie przekracza" [5].

Częstość pokrzywki idiopatycznej w stosunku do ogółu chorych z CU jest różnie oceniana. W swej klasycznej pracy Kaplan [6] odsetek ten określił jako 80% pacjentów, ale zdaniem wielu autorów jest on znacznie

mniej. We własnym materiale 1.900 chorych z pokrzywką przewlekłą odmianę idiopatyczną rozpoznano (po odjęciu pokrzywki aspirynowej) u 31-36% osób [7, 8], w Szkocji w grupie 390 badanych - u 56% [9], w Kanadzie spośród 251 - u 68,5% [2], a w Holandii w materiale klinicznym liczącym 195 osób - u 45% [10].

Problemem rzadko poruszonym, ale mającym bardzo istotne znaczenie, jest to czy bąble występujące w CU są identyczne, jak obserwowane w urticaria acuta, która często (choć nie zawsze) bywa objawem alergii natychmiastowej [4, 11]. Niektóre, ostatecznie nie potwierdzone dane przemawiają za pewną (ale niewielką) odmiennością obu rodzajów tych wykwitów skórnych. Pod względem histologicznym - jak wynika z przeglądu piśmiennictwa - różnice mają dotyczyć charakteru nacieków okołonaczyniowych [12]. Poza tym zaobserwowano uchwytność osobliwości czynnościowe. Tylko w pokrzywce przewlekłej stwierdzono wzmożoną aktywność polipeptydu VIP (*Vasoactive intestinal peptide*) w powstawaniu bąbli [13], a także "szereg farmakologicznych anomalii w skórze w przebiegu przewlekłej idiopatycznej pokrzywki" [5]. Niemniej jednak poszczególne obserwacje nie zawsze były potwierdzane przez innych autorów, a nieraz dokonywano ich u małych grup chorych. W rezultacie problem, czy wykwity skórne w pokrzywce ostrej i przewlekłej są identyczne lub odmienne nie można uznać za ostatecznie rozstrzygnięty. Natomiast tylko w tej drugiej odmianie zebrano liczne dane, które wskazują, że a) CU nieraz współistnieje ze schorzeniami autoimmunologicznymi tarczycy oraz b) u części pacjentów z przewlekłą pokrzywką bąble są wywołane działaniem autoprzeciwciał skierowanych przeciw bądź IgE bądź receptorom IgE na bazofilach czy mastocytach.

W następstwie tych dwóch grup obserwacji ostatnio zaczęto mówić o "pokrzywce autoimmunologicznej", do której zalicza się część przypadków dawniej rozpoznawanych jako pokrzywka idiopatyczna i niektórych (znacznie mniej licznych i gorzej poznanych) pacjentów z kilkoma odmianami pokrzywki fizykalnej.

Pokrzywka a choroby autoimmunologiczne tarczycy

Już od roku 1907 pojawiały się wypowiedzi, że w etiopatogenezie części osób z pokrzywką przewlekłą choroby tarczycy odgrywają istotną rolę. W 1975 podsumowano dotychczasowe obserwacje oceniając, że podobne współistnienie nie jest częste [14]. Jednak u niektórych pacjentów z omawianymi zmianami skórnymi występuje bądź nadczynność bądź niedoczynność tego gruczołu wydzielania wewnętrznego. Badając 330 osób z nawrotową pokrzywką u 20 chorych (6%) stwierdzono jakieś zaburzenia tarczycy [15]. Te ostatnie spostrzeżenia skierowały uwagę lekarzy na zjawiska autoimmunologiczne zachodzące w omawianym narzędzie [16].

W grupie 140 chorych z CU u 17 osób (12,1% badanych) stwierdzono przeciwciała mikrosomalne tarczycy TMAs (*thyroid microsomal antibodies*) o mianie w odczynie hemaglutynacji równym lub większym niż 1:1600. Spośród tych 17 pacjentów tylko 8 miało wole lub inne klinicznie uchwytne zaburzenia czynności tarczycy. W "zdrowej" grupie kontrolnej liczącej 477 badanych analogiczne miana TMAs stwierdzono zaledwie u 27 osób (5,6%). Różnica ta była statystycznie istotna. Bezobjawowy przebieg procesów autoimmunologicznych w tarczycy (w przedstawionym materiale u ponad połowy chorych) utrudniał rozpoznanie współwystępowania obu jednostek, a w dodatku zaburzenia czynności gruczołu u jednych chorych polegały na jego nadczynności, a u innych - na niedoczynności. Autorzy podejrzewają, że u pacjentów z autoimmunologicznymi zmianami w tarczycy również i przewlekła pokrzywka ma charakter autoimmunologiczny na skutek występowania "skazy autoimmunologicznej" (*autoimmune diathesis*) [16]. Dalsze badania tego samego ośrodka wykazały, że spośród 624 chorych z CU u 90 osób (14%) stwierdzono objawy autoimmunizacji ze strony tarczycy. U pacjentów tych rozpoznawano "zespół idiopatycznej przewlekłej pokrzywki przebiegający z autoimmunizacją tarczycy" [17]. Niekiedy (bardzo rzadko) u osób z powyższym zespołem stwierdzano także nieżyt nosa. W Los Angeles opisano 4 przypadki współistnienia tych trzech schorzeń [18].

Związek przyczynowy pomiędzy wysiewami pokrzywki a autoimmunologicznymi procesami w tarczycy potwierdza poprawa stanu skóry u części chorych otrzymujących tyroksynę. W jednej grupie pacjentów z omawianym współistnieniem leczono tym hormonem 46 osób i u 6 uzyskano remisję CU [17]. Obserwacjom tym zarzucono, że u badanych, u których

spostregano poprawę, mogła występować niedoczynność tarczycy. Dlatego w innym materiale klinicznym dobrano chorych mających prawidłową czynność tego gruczołu (*euthyroid patients*), którym podawano od 0,5 do 25 mg T4 dziennie. Żaden z wymienionych badanych nie wykazywał klinicznych objawów nadczynności lub niedoczynności tarczycy, ale u 7 były wzmożone miana TMA (przeciwciała antymikrosomalne) i przeciwciała tyroglobulinowe TMG (*thyroglobulin antibodies*). U pozostałych 3 pacjentów autoprzeciwciał nie stwierdzono. Poprawę stanu skóry obserwowano wyłącznie w pierwszej (siedmioosobowej) grupie, choć sukces terapeutyczny nie wykazywał uchwytne związku z mianem autoprzeciwciał określanym przed i w czasie leczenia. Po przerwaniu leczenia u 5 spośród tych 7 chorych nastąpił nawrót pokrzywki, który podanie tego samego leku ponownie kontrolowało. W przeciwieństwie do pierwszej grupy, w drugiej liczącej 3 pacjentów, u których autoprzeciwciał nie wykryto, leczenie tyroksyną nie wywarło żadnego wpływu na stan skóry. Autorzy nie zgadzają się z wcześniej wypowiedzianym przypuszczeniem, że to autoprzeciwciała skierowane przeciw tarczycy wywołują bąble. Uważają natomiast, że wykryte przeciwciała są tylko wskaźnikiem procesu autoimmunizacji, gdyż ich miana nie korelują ze stanem zmian skórnymi. Autorzy przytoczonych badań są zwolennikami hipotezy, że u ich pacjentów leczenie tyroksyną zmniejsza próg wrażliwości mastocytów na wewnątrzpochoodne peptydy, zewnątrzpochoodne alergeny czy inne bodźce (*stimulants*) jak np. zakażenia lub czynniki fizykalne, które powodują wysiewy pokrzywki [12]. Pogląd powyższy jest jednak tylko hipotezą wymagającą potwierdzenia.

W innym ujęciu wykrywanie zjawisk autoimmunologicznych dotyczących tarczycy u chorych na CU stanowi pośredni dowód, że ta ostatnia jednostka ma podobny, co pierwsza, mechanizm chorobowy. Spostrzeżenia o współwystępowaniu obu schorzeń są nadal ogłaszane. W grupie 94 osób z przewlekłą pokrzywką autoprzeciwciała TGA wykryto u 11 osób (11,7%), a TMA - u 9,57% (u 2 chorych stwierdzono wyłącznie TGA). Wśród pacjentów ze wzmożonym poziomem TGA prawie połowa miała prawidłową czynność gruczołu (*eurothyroid patients*), a pozostali różnie - raczej w niewielkim stopniu - zaznaczoną niedoczynność. W kontrolnej grupie "zdrowych" u 3,7% wykryto zarówno TMA, jak i TGA, a miana autoprzeciwciał były w tej ostatniej grupie wyraźnie niższe niż u chorych z CU. Zdaniem autorów powyższych badań o schorzeniach autoimmunologicznych tarczycy należy myśleć głównie w przypadkach pokrzywki przewlekłej odpornej na stosowane metody leczenia, przy czym trzeba pamiętać, że u znacznej części chorych zmiany w tarczycy mogą przebiegać bezobjawowo [3].

Opisano także nawroty pokrzywki u chorych z HUVs (*hypocomplementaric urticarial vasculitis syndrome*), schorzeniem z kręgu SLE [19] oraz

z obrzękiem Quinckego języka u pacjentki z niedokrwistością złośliwą i chorobą Hashimoto, u której występowały autoprzeciwciała TMA i TGA [20]. Wymienione przypadki mogą przemawiać za słuszością hipotezy, że pokrzywka niekiedy występuje łącznie ze schorzeniami autoimmunologicznymi, jako część jednego zespołu chorobowego [20].

Autoprzeciwciała przeciw IgE lub receptorowi IgE na mastocytach i bazofilach

W roku 1986 spostrzeżono, że własna surowica chorych na CU wstrzyknięta dawcom śródskórnym wywołuje wystąpienie bąbli pokrzywkowych. Zjawisko to stwierdzono u 7 spośród 10 badanych. Wykwity powstawały zwykle w 30 minut po iniekcji, osiągały maksimum po 2 h i utrzymywały się około 8 h. U sześciu pacjentów (nadal cierpiących na pokrzywkę przewlekłą) po roku doświadczenie powyższe powtórzono i ponownie uzyskano wyniki podobne, co za pierwszym razem. Natomiast u 2 innych osób, u których w międzyczasie CU cofnęła się całkowicie, spostrzeżono odmienne zjawisko. Bąble wywoływała tylko przechowywana dawna autologiczna próbka surowicy pobrana jeszcze w okresie występowania czynnych zmian skórnych, natomiast surowica pobrana ostatnio (tj. po ustąpieniu wysiewów pokrzywki) nie powodowało tego efektu. W kontrolnej grupie ludzi "zdrowych" analogiczne zjawiska nie zachodziły. Doświadczenia te dowiodły, że u niektórych osób z pokrzywką przewlekłą surowica zawiera jakiś mediator zdolny wywołać bąbel, ale jest on obecny tylko we krwi pacjentów z czynnymi zmianami skórnymi [21]. Dalsze, poniżej omówione badania *in vitro* wykazały, że mediator ten jest autoprzeciwciałem wyzwalającym histaminę [22]. W kolejnych obserwacjach *in vivo* spostrzeżono, że u 8 chorych z CU po plazmaferezie opisana aktywność surowicy przejściowo zanika, a jednocześnie obserwuje się różnie wyrażoną poprawę stanu skóry. I u tych pacjentów surowica pobrana przed zabiegiem wywoływała bąble skórne także w okresie remisji, a pobrana po dokonaniu plazmaferezy - tej aktywności nie wykazywała [23]. Identyczne wyniki uzyskano u chorych z CU, którym wstrzykiwano IVIG (*intravenous immunoglobulin*) - produkt otrzymany z osocza osób zdrowych. Postępowanie to powodowało zarówno wyraźną kliniczną poprawę, jak i unieczynnienie zdolności wywoływania bąbla przez surowicę osób leczonych [24].

Badaniom *in vivo* towarzyszyły doświadczenia *in vitro*. Najważniejsze z nich, przeprowadzone za pomocą metody ELISA, wykazały istnienie autoprzeciwciał klasy IgG oraz IgM skierowanych przeciw immunoglobulinie E myeloma (*myeloma IgE*). Wykryto je u chorych cierpiących na kilka odmian pokrzywki. IgM anty-IgE stwierdzano znacznie rzadziej i tylko u 22% pacjentów z pokrzywką z zimna. IgG anty-IgE były częstsze i występowały u osób z *urticaria vasculitis*, pokrzywką

z zimna i pokrzywką przewlekłą. W CU wykryto je u 3 na 6 chorych, czyli u połowy badanych. Autoprzeciwciała te powodowały zależne od dawki wyzwalenie histaminy z bazofilów [22]. W dalszych doświadczeniach surowice pobierano u 25 chorych na idiopatyczną pokrzywkę. 20 tych surowic wywoływało po wstrzyknięciu śródskórnym powyżej opisane wykwity bąblowe, a 14 wykazywało także aktywność *in vitro* i było zdolnych wyzwalać histaminę z bazofilów osób zdrowych [5]. Wspomniane powyżej podanie IVIG powodowało utratę aktywności również *in vitro* surowic osób leczonych, które ztraciły zdolność wyzwiania histaminy z bazofilów ludzi zdrowych [24].

Jednak działanie omawianych autoprzeciwciał na bazofile następuje silniej wówczas, jeżeli mają one na powierzchni związane IgE. Kiedy, posługując się kwasem solnym, usuwano z komórek zasadochłonnych immunoglobulinę E to krwinki takie częściowo lub całkowicie przestawały reagować na surowice zdolne po śródskórnym wstrzyknięciu wywoływać bąble. Wyzwalający histaminę czynnik jest autoprzeciwciałem skierowanym przeciw IgE występującym we frakcji IgG, analogicznym do wcześniej wykrytych w różnych zapalnych dermatozach, w tym w AZS, pokrzywce z zimna i *urticaria vasculitis*, którego rola w etiopatogenezie wymienionych jednostek nie jest jasna. Natomiast - przynajmniej w niektórych przypadkach - autoprzeciwciała te są zdolne u osób z pokrzywką idiopatyczną wywoływać objawy chorobowe [5].

Jednak nie wszystkie omawiane autoprzeciwciała są skierowane przeciw IgE. Dodatkowe doświadczenia wykazały, że dla części z nich receptorem jest FcεRI - receptor bazofilów dla immunoglobulin E. Ten sam receptor znajduje się na komórkach tucznych. Założono więc, że część przypadków pokrzywki idiopatycznej jest wywołana przez przeciwciała skierowane bądź przeciw IgE, bądź przeciw receptorowi FcεRI, bądź przeciw epitopom obu tych substancji. Badania przeprowadzone u 35 chorych wykazały, że ta ostatnia sytuacja zdarza się najczęściej. Rola autoprzeciwciał anty-IgE, wymaga dokładniejszego przesłedzenia, gdyż wykrywano je także u osób zdrowych, u chorych na AZS czy schorzenia stawów lub u cierpiących na alergię pokarmową [5]. Autoprzeciwciała skierowane przeciw receptorowi IgE bazofilów i komórek tucznych są znacznie częstsze u chorych z przewlekłą pokrzywką niż skierowane przeciw immunoglobulinie E. Posługując się metodą Western blot wykryto je u 12 chorych spośród 32 badanych (37%). Autoprzeciwciał o takiej swoistości nie stwierdzono jednak u żadnego pacjenta z AZS (15 badanych), ani u "zdrowej" kontroli (również 15 badanych). Natomiast IgG anty-IgE występowały we wszystkich tych 3 grupach u bardzo dużego odsetku badanych, który w przypadku chorych z CU wynosił 69, pacjentów z AZS - 73, a ludzi "zdrowych" - 26 [11]. Powyższe odsetki otrzymane w ośrodku wiedeńskim były zaskakująco wysokie. Inni badacze podawali mniejsze

wielkości. Spośród surowic 50 kolejnych chorych z CU 20 wyzwałało znaczne ilości histaminy z bazofilów ludzkich. W kontrolnej grupie "zdrowych" podobną aktywność wykryto tylko w jednej surowicy. Przeciwciała te należące do klasy IgG u 60% pacjentów skierowane były przeciw fragmentowi FcεRIa, a tylko u 10% - przeciw IgE. Stwierdzono także istnienie trzeciego czynnika w surowicy chorych na pokrzywkę przewlekłą, którego istota nie jest jasna, a który również może wyzwać histaminę z bazofilów i komórek tucznych [25]. Podsumowując opublikowane dotąd dane wydaje się, że w mechanizmie chorobowym pokrzywki auto-przeciwciała

reagujące z receptorem IgE na komórkach wyzwalających histaminę mają większe znaczenie w mechanizmie chorobowym CU i występują w surowicach większej liczby chorych niż skierowane przeciw immunoglobulinie E. Dużo aspektów tego zagadnienia pozostaje jednak nadal niejasnych, a do nich zwłaszcza należy fakt, że omawiane auto-przeciwciała odgrywając rolę w powstawaniu bąbli w skórze wydają się nie mieć znaczenia w patogenezie chorób alergicznych dróg oddechowych, co mogłoby przemawiać za udziałem także dodatkowych, jeszcze nie wykrytych czynników [25].

Piśmiennictwo

- Suresh J.A., Fisher R., H.: Association of penicillin allergy with idiopathic anaphylaxis. *J.Fam.Prac.* 1993; 37: 499-502.
- Sibbald R.G., Cheema A.S., Lozinski A. i wsp.: Chronic urticaria. *Int.J.Dermatol.* 1991; 30: 382-6.
- Turktas I., Gokcora N., Demirsoy S. i wsp.: The association of chronic urticaria with autoimmune thyroiditis. *Int.J.Dermatol* 1997; 36: 187-90.
- Czarnetzki B.M.: *Urticaria* Springer Verlag. Berlin 1986.
- Hide M., Francis M.D., Gratan C.E. i wsp.: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Clin.Exp.Allergy* 1994; 24: 624-7.
- Kaplan A.P.: *Urticaria and Angioedema*. W: Middleton E., Reed C.E., Ellis E.f. (wyd.) *Allergy principles and practice*. St. Louis CV. Mosby Co. 1979: 1088-99.
- Rudzki E., Rebandel P., Czubalski K.: Less idiopathic forms of chronic urticaria. *Dermatologica* 1988; 176, 219-20.
- Rudzki E., Wolska H., Rebandel P.: Epidemiologia poszczególnych odmian pokrzywek. *Pol.Tyg.Lek.* 1994; 69: 552-3.
- Humphreys E., Hunter J.A.S.: The characteristics of urticaria in 390 patients. *Brit.J.Dermatol.* 1998; 138: 635-8.
- Douglas H.M.: *Chronic urticaria*. Proefschrift Rijksuniversitet Groningen. Groningen 1975.
- Fiebiger E., Maurer D., Holub H. i wsp.: Serum IgG Autoantibodies directed against a chain of FcεRI. *J.Clin.Invest.* 1995; 96: 2606-12.
- Rumbyrt J.S., Katz J.L., Schocket A.L.: Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1995; 96: 901-5.
- Smith C.M., Atkinson B., Morris R.W. i wsp.: Cutaneous responses to vasoactive intestinal polypeptide in chronic idiopathic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 91-3.
- Pace J.L., Garretts M.: Urticaria and hiperthyreodism. *Brit.J.Dermatol.* 1975; 93: 98-8.
- Juhlin L.: Recurrent urticaria. A clinical investigation of 330 patients. *Brit.J.Dermatol.* 1981; 104: 481-93.
- Leznoff A., Josse R.G., Denburg J i wsp.: Association of chronic urticaria with thyroid autoimmunity. *Arch.Dermat.* 1983; 119: 636-40.
- Leznoff A., Susman G.L.: Syndrome of idiopathic chronic urticaria with thyroid autoimmunity. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1989; 84: 66-71.
- Placik I.M., Klaustermeyer W.B.: Thyroid autoimmunity, chronic urticaria and rhinitis. *Ann.Allergy* 1994; 72: 96.
- Wisnieski J.J., Baer A.N., Christensen J. i wsp.: Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome. *Medicine* 1995; 74: 24-41.
- Peltz S., Barchuk W., Oppenheimer J. i wsp.: Chronic angio-oedema of the tongue associated with pernicious anemia and Hashimoto's thyroiditis. *Clin.Exp.Dermatol.* 1995; 20: 351-2.
- Grattan C., Wallington T.B., Warrin R.P. i wsp.: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *Brit.J.Dermatol.* 1986; 114: 583-590.
- Gruber B.L., Bacza M., Marchese M.J. i wsp.: Prevalence of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndrome. *J.Invest.Dermatol.* 1988; 90: 213-7.
- Grattan C., Francis D., Slater N. i wsp.: Plasmapheresis for severe chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-9.
- O'Donell B.F., Barr R.M., Kobza Black A. i wsp.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Brit.J. Dermatol.* 1998; 138: 101-106.
- Tong L.J., Balakrishnan G., Kochan J.P. i wsp.: Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1997; 99: 461-5.

Autoimmunity and chronic urticaria

EDWARD RUDZKI, KRYSZYNA PARAPURA

Summary

This publication is a review of literature on autoimmunity phenomena associated with chronic urticaria. Two most important issues are discussed. The first is that part of chronic urticaria patients demonstrated thyroid autoimmunity with thyroid microsomal antibodies. The second issue concerns the results of investigation of autoantibodies directed against IgE and binding site for IgE on human basophils. These autoantibodies are present in distinct subset of chronic idiopathic urticaria patients. Injected intradermally they cause weal-and-flare reaction, in vitro release histamine from human basophils and thus could be pathogenic.