

## Współistnienie układowego toczenia rumieniowatego i alergii – zagadnienie kontrowersyjne

ANNA WOŹNIACKA<sup>1</sup>, EWA ROBAK<sup>1</sup>, ZBIGNIEW SAMOCHOCKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologii i Wenerologii AM w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź

<sup>2</sup>Klinika Dermatologii Centralnego Szpitala Klinicznego WAM w Warszawie

W artykule przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący kontrowersyjnego problemu współistnienia układowego toczenia rumieniowatego z chorobami alergicznymi. Szczególną uwagę zwrócono na zagadnienia immunoterapii i antybiotykoterapii.

**Słowa kluczowe:** SLE, alergia, immunoterapia

Współistnienie chorób o podłożu alergicznym u pacjentów z rozpoznanym układowym toczeniem rumieniowatym (SLE) jest przedmiotem zainteresowania wielu naukowców, a wyniki ich badań są rozbieżne. Pierwsze prace dotyczyły pacjentów z toczeniem, u których istotnie częściej występowało alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, a także reakcje polekowe [1]. Stężenie IgE w tej grupie było porównywalne do średniego stężenia uzyskanego w grupie kontrolnej osób zdrowych. Późniejsze badania wykazywały częstsze występowanie pokrzywki, alergii pokarmowych, atopowej astmy oskrzelowej i alergicznego zapalenia spojówek u chorych na SLE [2]. Sequeira i wsp. [3] opisali wzrost częstości występowania alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i astmy oskrzelowej jedynie u członków rodzin pacjentów z SLE, a nie u samych chorych z SLE. Natomiast u osób z SLE obserwowano częstsze występowanie alergii polekowych i ostrych odczynów alergicznych po ukąszeniu owadów. Petri i Albritton [4] wskazywali na częstsze występowanie reakcji alergicznych na leki wśród tej grupy chorych. Spośród 250 występujących reakcji polekowych najczęstszą przyczyną były niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i penicyliny, rzadziej natomiast cefalosporyny, tetracykliny i erytromycyna.

Shahar i wsp. [5] zwrócili uwagę na współistnienie alergii pokarmowych i polekowych. Obserwacje te potwierdzili również Strom i wsp. [6], którzy w badanej grupie 195 osób z SLE reakcje alergiczne na leki i pokrzywkę obserwowali znamienne częściej u osób chorych aniżeli w porównywalnej grupie kontrolnej.

Sasai i Furukawa [7] badając grupę 36 dzieci matek chorych na SLE, u 28 (78%) stwierdzili także współistnienie chorób alergicznych. Atopowe zapalenie skóry i atopowa astma oskrzelowa występowały znamienne częściej (64% i 28%) niż w grupie kontrolnej (19% i 9%).

Częstsze występowanie reakcji alergicznych u chorych na SLE autorzy tłumaczą zwiększoną wrażliwością na antygeny pochodzenia zewnętrznego, co związane jest z aktywacją dopełniacza na drodze anafilaktoidalnej oraz charakterystyczną dla chorób autoimmunizacyjnych syntezą przeciwciał przeciwko różnym elementom komórkowym.

### Immunoglobulina E a toczeń układowy

Istnieją kontrowersje dotyczące udziału immunoglobuliny E w patogenezie chorób tkanki łącznej. Rozbieżności te były inspiracją prac poświęconych temu zagadnieniu.

Elkayam i wsp. [8] prowadząc badania u 20 pacjentów z SLE stwierdzili istotny wzrost stężenia IgE w aktywnym okresie choroby, zwłaszcza u osób ze zmianami o typie *lupus nephritis*. Inni autorzy [9,10], uzyskując podobne wyniki, wskazali na udział IgE w patogenezie choroby i uważają obecność złogów IgE w obrębie nerek za czynnik niekorzystny prognostycznie. Narastanie stężenia IgE tłumaczone może być nasileniem zaburzeń mechanizmów immunosupresyjnych w ostrej fazie choroby. Sugeruje się, że przeciwciała klasy IgE i IgG4 mogą wpływać na uwalnianie mediatorów procesu zapalnego ułatwiając w ten sposób tworzenie złogów kompleksów immunologicznych [11].

Przypuszcza się, że IgE poprzez uwalnianie mediatorów z komórek zasadochłonnych i komórek tucznych powoduje zwiększoną przepuszczalność naczyń. Obserwacje te udowodnione zostały na modelu zwierzęcym w eksperymentalnie wywołanej chorobie posurowiczej i immunologicznie uwarunkowanym kłębkowym zapaleniu nerek. Mechanizm powstawania uszkodzeń narządów wewnętrznych w układowym toczeniu rumieniowatym

wydaje się być natomiast związany między innymi z odkładaniem się kompleksów immunologicznych w drobnych naczyniach, co prowadzi do aktywacji komplementu i w efekcie do ich uszkodzenia [11,12,13].

Rebhun i wsp. [14] określając stężenie IgE u tych samych pacjentów w okresie remisji i zaostrzeń SLE wykazali znacznie wyższe wartości IgE w aktywnym procesie chorobowym w porównaniu z okresem remisji. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że u niektórych chorych obie te wartości mieściły się w granicach normy. Fakt ten tłumaczy również możliwość fałszywej interpretacji stężenia IgE w przypadku jednokrotnego badania. Stąd też wynika celowość wielokrotnego określania stężenia IgE u tego samego pacjenta w trakcie przebiegu choroby. Jednokrotne badanie bowiem może być mylące i nie odzwierciedla dynamiki procesu. Podwyższone stężenia IgE u chorych na SLE były wykazywane również przez innych autorów i aczkolwiek korelowały z aktywnością choroby, to jednak nie miały związku ze współistnieniem chorób alergicznych [15].

Za związkiem pomiędzy układowym toczniem rumieniowatym a alergią przemawia nie tylko obecność przeciwciał klasy IgE u części chorych, ale również podwyższone stężenia cytokin związanych z limfocytami Th2. Richard-Patin i wsp. [16] badając 17 kobiet z SLE stwierdzili zwiększoną ekspresję genu dla cytokin Th 2 zależnych, tj. IL-4, IL-6, IL-10 w porównaniu do kontrolnej grupy 10 kobiet zdrowych. Uznali oni to za jedną z możliwych przyczyn zwiększonej aktywności limfocytów B odpowiedzialnych za syntezę autoprzeciwciał w tej chorobie.

Nieliczne badania kwestionują współistnienie zależnych od IgE chorób alergicznych u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym. Morton i wsp. [17] prowadzili badania u 49 chorych na SLE i nie potwierdzili zarówno zależnych od IgE chorób alergicznych, takich jak: atopowa astma oskrzelowa, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, atopowe zapalenie skóry, jak i chorób alergicznych o prawdopodobnym lub niezależnym od IgE mechanizmie, takich jak: alergie na jad owadów, alergie pokarmowe i alergie kontaktowe. Stwierdzanie czterokrotnie częstszych reakcji polekowych u badanych autorzy tłumaczą możliwością prowokacji zmian skórnych przez zakażenia, z powodu których leki te były podawane, jak też brakiem możliwości doboru grupy kontrolnej porównywalnej zarówno pod względem rodzaju zakażenia jak i stosowanych leków.

### **Leki stosowane w toczniu a alergia**

Pacjenci z toczniem rumieniowatym układowym otrzymujący leczenie immunosupresyjne są bardziej narażeni na rozwój zakażeń, zarówno bakteryjnych, wirusowych, jak i grzybiczych [18]. W takich przypadkach, biorąc pod uwagę ich wpływ na stan immunologiczny chorego, który w SLE jest zaburzony, istnieje problem doboru odpowiedniego leku. Szeroko stosowane sulfonamidy i

tetracykliny, zwiększając wrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe mogą być przyczyną nie tylko reakcji alergicznych, ale również prowokować, czy zaostrzać, objawy choroby podstawowej [4,6,19]. Z tego powodu ich stosowanie u chorych na SLE powinno być ograniczone.

Wskazaniem do antybiotykoterapii u chorych z SLE jest również profilaktyka zapalenia wsierdza, zwłaszcza u chorych z wypadaniem płata zastawki dwudzielnej, jak również planowane zabiegi chirurgiczne i stomatologiczne. Aczkolwiek dobór antybiotyku powinien być rozważany indywidualnie, to jednak wielu autorów jako lek z wyboru traktuje amoksycylinę [20].

Syntetyczne chemioterapeutyki z grupy fluorochinolonów mogą być przyczyną zarówno reakcji naczyniowych, jak też zaostrzeń zmian skórnych w przebiegu SLE [21,22].

Terbinafina – lek szeroko stosowany w leczeniu grzybicy skóry i paznokci – może również być przyczyną prowokującą i nasilającą objawy tocznia. Opisywano przypadki rozwoju zarówno skórnej, jak i układowej postaci tocznia rumieniowatego, a także zaostrzenia już istniejącej choroby wkrótce po rozpoczęciu terapii terbinafiną z powodu grzybicy płytek paznokciowych [23, 24].

### **Swoista immunoterapia a zjawiska immunologiczne**

Stosowaną metodą leczenia chorób alergicznych jest swoista immunoterapia. Przedmiotem kontrowersyjnych opinii jest jej wpływ na stymulację produkcji auto-przeciwciał i indukcję chorób związanych z obecnością kompleksów immunologicznych [25].

Badania Tada i wsp. [26] przeprowadzone u chorych na atopowe zapalenie skóry wykazały obecność przeciwciał przeciwdrożdżowych o różnym mianie (od 1:40 do 1:640) u 25,8% pacjentów. Również badania wykonane w grupie chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, z których połowa poddana była immunoterapii wykazały obecność tych przeciwciał u 40%, zaś w porównywalnej grupie osób zdrowych jedynie u 10% badanych [20].

Wpływ hyposensybilizacji na immunologiczne parametry laboratoryjne, takie jak: stężenie immunoglobuliny A, G, M, czynnika reumatoidalnego, poziom składowych C3 i C4 komplementu, przeciwciał przeciwdrożdżowych i krążących kompleksów immunologicznych badany był u 90 chorych na alergiczną astmę oskrzelową i alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Aczkolwiek obecność przeciwciał przeciwdrożdżowych stwierdzono w 23,3% przypadków, to jednak nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi parametrami immunologicznymi u pacjentów poddanych immunoterapii w okresie od 3 miesięcy do 5 lat i u pacjentów nie otrzymujących tego typu leczenia [27]. Podobnie Yang i wsp. [28] nie wykazali wpływu swoistej immunoterapii na stężenie krążących kompleksów immunologicznych u chorych z alergią wziewną.

Wyniki przedstawionych prac nie wskazują na wpływ swoistej immunoterapii na ryzyko rozwoju chorób kompleksów immunologicznych, jednakże ten rodzaj leczenia nie powinien być stosowany u osób z chorobami autoimmunizacyjnymi [29,30,31].

Opisane w literaturze kontrowersyjne wyniki dotyczące współistnienia układowego toczenia rumieniowatego z chorobami alergicznymi wskazują na konieczność kontynuacji badań na większych grupach pacjentów, zwłaszcza będących w różnych okresach aktywności choroby.

## Piśmiennictwo

- Goldman JA, Klimek GA, Ali R. Allergy in systemic lupus erythematosus: a case control study. *J Rheumatol* 1992; 19: 265-269.
- Diumenjo MS, Lisanta M, Valles R, Rivero I. Allergic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Allergol Immunol (Madr)* 1985; 13: 323-326.
- Sequeira JF, Cesic D, Keser G, Bukelica M, Karanagnostis S, Khamashta MA, Hughes GR. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2: 187-191.
- Petri M, Albritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 1992; 19: 265-269.
- Shahar E, Lorber M. Allergy and SLE: common and variable. *Isr J Med Sci* 1997; 33: 147-149.
- Strom BL, Reidenberg MM, West S, Snyder ES, Freundlich B, Stolley PD. Shingles, allergies, family medical history, oral contraceptives and other potential risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 1994; 7: 632-642.
- Sasai K, Furukawa S, Hashimoto H, Yabuta K. Increased levels of serum IgE in children of mothers with systemic lupus erythematosus. *Allergy* 1995; 4: 370-373.
- Elkayam O, Tamir R, Pick AI, Wysesbeek A. Serum IgE concentrations, disease activity, and atopic disorders in systemic lupus erythematosus. *Allergy* 1995; 50: 94-96.
- Laurent J, Lagrue G, Sobel A. Increased serum IgE levels in patients with lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1986; 6: 413-414.
- Tuma SN, Llach F, Sostrin S, Dubois EL, Massry SG. Glomerular IgE deposits in patients with lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1981; 1: 31-36.
- Cochrane CG, Koffler D. Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv Immunol* 1973; 16: 185-264.
- McPaul JJ, Newcomb RM, Mullins JD, Thompson AL, Rogers PW. Participation of immunoglobulin E (IgE) in immune mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1974; 5: 292-299.
- Robertson MR, Potter EV, Roberts ML, Patterson R. Immunoglobulin E in renal disease. *Nephron* 1976; 16: 256-271.
- Rebhun J, Quismorio F, Dubois E, Heiner D. Systemic lupus erythematosus activity and IgE. *Ann Allergy* 1983; 50: 34-36.
- Mikecz K, Sonkoly I, Meszaros C, Szegedi G. Serum IgE level in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Hung* 1985; 42: 59-65.
- Richaud-Patin Y, Alcocer-Varela J, Lorente L. High levels of Th2 cytokine gene expression in systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin* 1995; 4: 267-272.
- Morton S, Palmer B, Muir K, Powell RJ. IgE and non-IgE mediated allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 660-663.
- Sysa-Jedrzejowska A, Woźniacka A, Dziankowska-Bartkowiak B, Kwaśniewska J, Loga G, Łaski E. Yeast-like fungi infections in patients treated with low doses of immunosuppressive drugs. *Med Sci Monit* 1997; 3: 369-372.
- Wang CR, Chuang CY, Chen CY. Drug allergy in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 399-400.
- Wallace DJ, Hahn BH. Adjunctive measures and issues: allergies, antibiotics, vaccines, hormones, and osteoporosis. W: Dubois' *Lupus Erythematosus*, wyd. DJ Wallace, BH Hahn, Baltimore: Williams & Wilkins Waverly Comp 1997: 1203-1212.
- Beuselink B, Devuyt O. Ciprofloxacin-induced hypersensitivity vasculitis. *Acta Clin Belg* 1994; 49: 173-176.
- Mysler E, Paget SA, Kimberly R. Ciprofloxacin reactions mimicking lupus flares. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1112-1113.
- Holmes S, Kemmett D. Exacerbation of systemic lupus erythematosus induced by terbinafine. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1133.
- Murphy M, Barnes L. Terbinafine-induced lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1998; 138: 708-709.
- Rogala B. Ryzyko i bezpieczeństwo immunoterapii. *Alergia Astma Immunologia* 1998; S1: 16-17.
- Tada J, Toi Y, Yoshioka T, Fujiwara H, Arata J. Antinuclear antibodies in patients with atopic dermatitis and severe facial lesions. *Dermatology* 1994; 189: 38-40.
- Negrini AC, Troise C, Voltolini S, Siccardi M, Grassia L. Long-term hyposensitization and adverse immunologic responses. A laboratory evaluation. *Ann Allergy* 1985; 54: 534-537.
- Yang WH, Dorval G, Osterland CK, Gilmore NJ. Circulating immune complexes during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 300-307.
- World Health Organization/International Union of Immunological Societies Working Group Report. Current status of allergen immunotherapy. *Lancet* 1989; i: 259-261.
- World Health Organisation/International Union of Immunological Societies Working Group Report. Current status of allergen immunotherapy (hyposensitization). *Bull WHO* 1989; 67: 263-272.
- WHO position paper allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 6-42.

## Coexistence of systemic lupus erythematosus with allergy – controversial aspects

ANNA WOŹNIACKA, EWA ROBAK, ZBIGNIEW SAMOCHOCKI

### Summary

This article explores the problem of systemic lupus erythematosus and allergy coexistence. Immunotherapy and antibiotic prophylaxis in SLE patients is also discussed. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5(2): 111-113

**Key words:** SLE, allergy, immunotherapy