

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Dorota Jenerowicz

**Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy
i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne
u chorych na pokrzywkę przewlekłą**

Poznań 2011

© Copyright by Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Poznań 2011

© Copyright by Dorota Jenerowicz, Poznań 2011

Tytuł angielski

Hypersensitivity to acetylsalicylic acid and other non-steroid anti-inflammatory drugs
in chronic urticaria patients

Recenzja wydawnicza

prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Redakcja techniczna

Grażyna Dromirecka

Skład i łamanie

Maciej Busza

ISBN 978-83-7597-119-4

Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań
www.wydawnictwo.ump.edu.pl

Ark. wyd. 12,7. Ark. druk. 20,1.

Papier offset 80 g/m² 70 × 100.

Format B5. Zam. nr ____.

Druk ukończono w kwietniu 2011 r.

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	7
1. Wprowadzenie	9
1.1. Informacje ogólne	9
1.2. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy	10
1.2.1. Definicja i klasyfikacja	10
1.2.2. Patomechanizm pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego	12
1.2.2.1. Pokrzywki immunologiczne	15
1.2.2.2. Pokrzywki nieimmunologiczne	16
1.2.3. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy indukowane przez leki	28
1.2.3.1. Dane epidemiologiczne i odpowiedzialne leki	28
1.2.4. Problem nadwrażliwości na ASA i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz ich rola w etiopatogenezie pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego	30
1.2.4.1. Historia zastosowania i nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych	32
1.2.4.2. Epidemiologia nietolerancji kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych	35
1.2.4.3. Etiopatogeneza niepożądanych reakcji na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne	36
1.2.4.4. Selektywność różnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych wobec izoform cyklooksygenazy i problem reaktywności krzyżowej	41
1.2.4.5. Kliniczny profil skórnej nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne	44
1.2.4.6. Postępowanie diagnostyczne w nadwrażliwości na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.	47
1.2.4.7. Wywoływanie tolerancji w nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy.	59
2. Założenia i cel pracy	61
3. Materiał i metodyka	63
3.1. Materiał	63
3.1.1. Grupa badana	63
3.1.2. Grupa kontrolna	63
3.2. Metodyka	64
3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe	64

3.2.2.	Diagnostyka pokrzywki przewlekłej na poziomie podstawowym i specjalistycznym	64
3.2.3.	Diagnostyka pokrzywki przewlekłej na poziomie wysokospecjalistycznym	66
3.2.3.1.	Diagnostyka nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwwzapalne – metodyka in vivo	66
3.2.3.2.	Diagnostyka nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwwzapalne – metodyka in vitro	71
3.2.4.	Metody statystyczne	73
4.	Wyniki	75
4.1.	Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego u chorych na pokrzywkę przewlekłą	75
4.2.	Wyniki diagnostyki pokrzywki przewlekłej na poziomie podstawowym i specjalistycznym	78
4.2.1.	Odsetek bazofilów w rozmazie krwi obwodowej w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą	78
4.2.2.	Ogólne zestawienie możliwych czynników sprawczych pokrzywki przewlekłej u analizowanych chorych	79
4.2.3.	Szczegółowa analiza wyników prób fizykalnych w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą	80
4.2.4.	Autoreaktywność w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą	83
4.3.	Wyniki diagnostyki pokrzywki przewlekłej na poziomie wysokospecjalistycznym	92
4.3.1.	Wyniki postępowania diagnostycznego w formie in vivo	92
4.3.1.1.	Wyniki skórnych testów punktowych oraz testów śródskórnych z wybranymi niesteroidowymi lekami przeciwwzapalnymi u chorych na pokrzywkę przewlekłą	92
4.3.1.2.	Wyniki naskórkowych testów płatkowych z wybranymi niesteroidowymi lekami przeciwwzapalnymi w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą	97
4.3.1.3.	Wyniki doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną	98
4.3.1.4.	Wyniki doustnej próby prowokacyjnej z diklofenakiem	99
4.3.1.5.	Wyniki doustnej próby prowokacyjnej z paracetamolem	103
4.3.2.	Wyniki postępowania diagnostycznego w formie in vitro	105

4.3.2.1.	Wyniki oceny uwalniania leukotrienów przez leukocyty metodą CAST 2000-ELISA pod wpływem wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych u chorych na pokrzywkę przewlekłą	105
4.3.2.2.	Analiza zależności pomiędzy stężeniem uwolnionych sulfidoleukotrienów a wynikami testów skórnych . . .	126
4.3.2.3.	Analiza zależności pomiędzy stężeniem uwolnionych sulfidoleukotrienów a zjawiskiem autoreaktywności w pokrzywce przewlekłej.	126
4.3.2.4.	Analiza zależności pomiędzy stężeniem uwolnionych sulfidoleukotrienów a obecnością ognisk utajonego zakażenia.	128
4.3.2.5.	Analiza zależności pomiędzy stężeniem uwolnionych sulfidoleukotrienów a wynikami testu prowokacji doustnej z aspiryną	129
4.4.	Podsumowanie – kliniczna klasyfikacja chorych w aspekcie nietolerancji aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych . . .	129
5.	Omówienie i dyskusja	134
5.1.	Omówienie wyników badania podmiotowego	134
5.2.	Omówienie wyników diagnostyki pokrzywki przewlekłej na poziomie podstawowym i specjalistycznym	137
5.2.1.	Omówienie wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz wyników konsultacji specjalistycznych.	137
5.2.2.	Omówienie zjawiska dermatografizmu u analizowanych chorych . .	148
5.2.3.	Omówienie zjawiska autoreaktywności w pokrzywce przewlekłej	150
5.3.	Omówienie wyników diagnostyki pokrzywki przewlekłej na poziomie wysokospecjalistycznym	160
5.3.1.	Omówienie wyników postępowania diagnostycznego w formie in vivo.	160
5.3.1.1.	Omówienie wyników testów skórnych z wybranymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi	160
5.3.1.2.	Omówienie wyników prób prowokacyjnych z wybranymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi . . .	164
5.3.2.	Omówienie wyników postępowania diagnostycznego w formie in vitro	171

5.3.2.1. Omówienie wyników analizy uwalniania leukotrienów przez leukocyty metodą CAST 2000-ELISA pod wpływem niesteroidowych leków przeciwzapalnych u chorych na pokrzywkę przewlekłą	171
5.4. Podsumowanie i omówienie najważniejszych aspektów uzyskanych wyników badań	179
6. Wnioski.	187
7. Literatura	189
8. Streszczenie	210
9. Summary	227

Wykaz stosowanych skrótów

AGEP	– ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. <i>acute generalized erythematous pustulosis</i>)
AIA	– astma indukowana aspiryną (ang. <i>aspirin induced asthma</i>)
Anti-GAD	– przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (ang. <i>anti-glutamic acid decarboxylase antibodies</i>)
CCR3	– receptor dla chemokin
APST	– próba z osoczem autologicznym (ang. <i>autologous plasma skin test</i>)
APST-CYT	– APST z dodatkiem wersenianu potasu jako antykoagulantu
APST-WER	– APST z dodatkiem cytrynianu sodu jako antykoagulantu
ASA	– kwas acetylosalicylowy (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>)
ASO	– miano antystreptolizyny
ASST	– próba z surowicą autologiczną (ang. <i>autologous serum skin test</i>)
a-TG	– przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie
a-TPO	– przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie
BAT	– test aktywacji bazofilów (ang. <i>basophil activation test</i>)
BR	– aktywność uwalniająca bazofilów (ang. <i>basophil releasability</i>)
BRHA	– test uwalniania histaminy (ang. <i>basophil histamine release assay</i>)
CAST	– Cellular Antigen Stimulation Test
CD	– cząsteczka CD (ang. <i>cluster of differentiation</i>)
COX	– cyklooksygenaza (ang. <i>cyclooxygenase</i>)
CRH	– kortykoliberyna (ang. <i>corticotropin-releasing hormone</i>)
DTP	– diphtheria-tetanus-pertussis
EAACI	– Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (ang. <i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i>)
EDF	– Forum Dermatologiczne (ang. <i>European Dermatology Forum</i>)
ELISA	– (ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> – ELISA)
ENDA	– European Network for Drug Allergy
FAST	– Flow-cytometric cellular allergen stimulation test
Fcε-RI	– receptor o wysokim powinowactwie dla fragmentu Fc immunoglobuliny E
fMLP	– N-formylometionylleucylofenyloalanina
HIV	– wirus ludzkiego niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	– główny układ zgodności tkankowej człowieka (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)

ICAM-1	- pierwsza cząstka adhezji międzykomórkowej (ang. <i>inter-cellular adhesion molecule 1</i>)
IFN	- Interferon (ang. <i>interferone</i>)
IgE	- immunoglobulina E (ang. <i>immunoglobulin E</i>)
IL	- interleukina (ang. <i>interleukin</i>)
MCP-1	- białko chemotaktyczne dla monocytów (ang. <i>monocyte chemo-tactic protein</i>)
MDH	- zespół wieloważnej nadwrażliwości na leki (ang. <i>multiple drug hypersensitivity</i>)
NF-κB	- czynnika jądrowego κB (ang. <i>nuclear factor κB</i>)
NLPZ	- niesteroidowe leki przeciwzapalne
NTP	- naskórkowe testy płatkowe
NW	- nie wykonano
OB	- odczyn Biernackiego
PAF	- czynnik aktywacji płytek (ang. <i>platelet activating factor</i>)
PCR	- reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PTD	- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
RNA	- kwas rybonukleinowy (ang. <i>rybonucleic acid</i>)
SJS	- zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens-Johnson syndrome</i>)
sLT	- leukotrieny siarczkowe (ang. <i>sulphidoleukotrienes</i>)
SRS - A	- wolno reagujący czynnik anafilaksji (ang. <i>slow-reacting sub-stance of anaphylaxis</i>)
STB	- bufor stymulacyjny (ang. <i>stimulation buffer</i>)
STCON	- kontrola stymulacyjna (ang. <i>stimulation control</i>)
STP	- skórne testy punktowe
TEN	- toksyczna nekroliza naskórna (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i>)
Th	- limfocyt pomocniczy (ang. <i>T-helper lymphocyte</i>)
TSH	- hormon kortykotropowy (ang. <i>thyroid stimulating hormone</i>)
TŚ	- testy śródskórne
USI	- Urticaria Severity Index
VCAM - 1	- pierwsza cząstka adhezyjna śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular cell adhesion protein 1</i>)
WAO	- Światowa Organizacja Alergii (ang. <i>World Allergy Organization</i>)
Wsp.	- współpracownicy, współautorzy

1. Wprowadzenie

1.1. Informacje ogólne

Pierwsze historyczne wzmianki na temat pokrzywki występują w chińskiej literaturze medycznej datowanej na X w. p.n.e., gdzie schorzenie określano jako ‘Feng Yin Zheng’. W IV w. p.n.e. Hipokrates zwrócił uwagę na podobieństwo spontanicznych bąbli pokrzywkowych do wykwitów skórnych, pojawiających się po kontakcie z pokrzywą zwyczajną (*Urtica dioica*) oraz jako efekt ukąszeń przez owady; stąd ówczesne określenie pokrzywki – *cnidosi*s. W kolejno publikowanych historycznych opracowaniach używano również terminów: *uredo*, albo *essera* (z arabskiego – wzniesienie), *urticatio* (z łacińskiego *urere* – płonąć) czy *scarlatina urticaria*. Z kolei spotykany czasem termin *morbus porcinus* (choroba świńska) wynika z błędnego tłumaczenia wcześniejszego określenia *morbus porcellaneus*, oddającego porcelanowobiałe zabarwienie bąbli pokrzywkowych u niektórych chorych [182].

Jako pierwszy terminu *urticaria* użył prawdopodobnie William Cullen w 1769 r. Etiopatogenezę schorzenia tłumaczono wówczas jako związaną z ludzkimi „humorami” (teorię czterech ludzkich płynów ustrojowych, czyli tzw. „humorów” przypisywano Hipokratesowi – składały się na nie krew, flegma oraz czarna i żółta żółć), natomiast w 1823 r. ogłoszono teorię „meteorologiczną”, głoszącą jakoby wysiewy bąbli pokrzywkowych zależały od aktualnej konstelacji planet. Dopiero odkrycie przez Paula Ehrlicha komórki tucznej (1876 r.) stało się kluczowym elementem do poznania podstaw patomechanizmu chorób alergicznych, w tym także i pokrzywki oraz obrzęku naczynioruchowego. Natomiast poszczególne odmiany choroby scharakteryzowane zostały dopiero w ciągu ostatniego stulecia [115, 182].

Niewątpliwy postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie różnorodnych metod badawczych, w szczególności molekularnych, pozwolił w pełni ocenić znaczną heterogenność i złożoność pokrzywki oraz obrzęku naczynioruchowego. Pomimo tak bogatej historii jest to wciąż schorzenie sprawiające lekarzom specjalistom trudności w aspekcie diagnostycznym i terapeutycznym,

a także wydatnie pogarszające jakość życia chorych w stopniu porównywalnym do łuszczycy i trądziku pospolitego [247].

1.2. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy

1.2.1. Definicja i klasyfikacja

Według najnowszej, uaktualnionej definicji Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI – European Academy of Allergology and Clinical Immunology), GA2LEN, Europejskiego Forum Dermatologicznego (EDF – European Dermatology Forum) oraz Światowej Organizacji Alergii (WAO – World Allergy Organization) [260] pokrzywkę stanowi niejednorodna grupa chorób, w której zróżnicowane typy i podtypy schorzenia cechują się wspólną manifestacją kliniczną w postaci bąbla pokrzywkowego i/lub obrzęku naczynioruchowego. Według definicji wymienionych organizacji należy odróżniać „prawdziwą” pokrzywkę od innych reakcji przebiegających z pojawieniem się bąbli pokrzywkowych, np. jako efekt testu skórniego czy ostrej anafilaksji, poza tym jednak bez objawów w życiu codziennym chorego.

Bąble pokrzywkowe charakteryzują się szybkim powstawaniem i ustępowaniem bez pozostawienia śladu po 1–24 godzin. Pojedynczą zmianę charakteryzuje obrzęk różnych rozmiarów (od drobnych bąbli wielkości łebka od szpilki w pokrzywce cholinergicznej, do rozległych zmian skórnych w przypadku tzw. *urticaria gigantea*), barwy od porcelanowobiałej, poprzez różową do intensywnie czerwonej, otoczony charakterystycznym odruchowym rumieniem. Pojawieniu się wykwitów chorobowych towarzyszy intensywny świąd [83].

W przypadku pokrzywki obrzęk dotyczy górnych warstw skóry właściwej, natomiast jeżeli proces chorobowy umiejscowiony jest w głębszych warstwach skóry właściwej oraz obejmuje tkankę podskórną, wówczas określa się go mianem obrzęku naczynioruchowego (obrzęku Quinckego). Reakcja tego typu jest raczej przyczyną bólu niż świądu i typowo lokalizuje się w obrębie twarzy (powieki, wargi) oraz narządów płciowych. Może również dotyczyć śluzówek (gardło, krtań) i wtedy stanowi potencjalne zagrożenie życia chorego. Objawy

obrzęku naczyńioruchowego ulegają powolniejszemu wycofywaniu się niż bąble pokrzywkowe i zwykle proces ten utrzymuje się do 72 godzin [24, 54, 70, 120, 151].

Histologicznie bąbel pokrzywkowy cechuje się obrzękiem w obrębie górnych warstw skóry właściwej i poszerzeniem postkapilarnych naczyń krwionośnych oraz naczyń limfatycznych tego obszaru. W obrzęku naczyńioruchowym podobne zmiany dotyczą dolnych warstw skóry właściwej oraz tkanki podskórnej. W obrębie skóry, objętej procesem chorobowym, dochodzi do aktywacji cząsteczek przylegania i powstawania mieszanego nacieku okołonaczyniowego złożonego z neutrofilii i/lub eozynofili, makrofagów oraz limfocytów T-pomocniczych (Th). Charakterystyczną cechą pokrzywki opóźnionej z ucisku jest naciek dotyczący środkowych i dolnych warstw skóry właściwej [53, 55].

Należy podkreślić szerokie spektrum manifestacji klinicznych pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego. Ponadto u jednego chorego obserwuje się nierzadko objawy różnych rodzajów pokrzywki. Istnieje obecnie wiele klasyfikacji pokrzywek i obrzęku naczyńioruchowego – jedne uwzględniają czas trwania choroby, inne mają ułatwić prawidłowe określenie rodzaju pokrzywki w zależności od prezentowanego przez chorego obrazu klinicznego i przebiegu dermatozy. Według najnowszych wytycznych, ze spektrum pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego wyłączone (ze względu na podkreślany zróżnicowany patomechanizm) *urticaria pigmentosa*, *urticaria vasculitis*, a także rodzinną pokrzywkę z zimna i niehistaminergiczny obrzęk naczyńioruchowy (np. spowodowany wrodzonym lub nabytym niedoborem inhibitora C1 esterazy). Pokrzywka może być również objawem towarzyszącym niektórym rzadkim zespołom chorobowym [260].

W zależności od czasu trwania choroby klasyfikuje się pokrzywkę jako ostrą (czas trwania objawów do 6 tygodni) oraz przewlekłą (objawy trwające powyżej 6 tygodni). Pokrzywka może dotyczyć w zasadzie wszystkich grup wiekowych, chociaż ostra forma schorzenia jest bardziej charakterystyczna dla dzieci, młodzieży oraz młodych dorosłych, natomiast pokrzywka przewlekła spotykana jest częściej u chorych w wieku średnim, w szczególności u kobiet (współczynnik płci kobiety:mężczyźni wynosi w tym wypadku 2:1) [53, 55, 260].

Spośród chorych prezentujących objawy ostrej pokrzywki, około 20–30% następnie przewlekłe doświadcza wysiewów zmian skórnych. Według danych

literaturowych u większości chorych ostry wysiew bąbli pokrzywkowych jest spowodowany przez leki i pokarmy, chociaż częstą przyczyną bywają też ostre infekcje. Dokładne dane epidemiologiczne dotyczące pokrzywki przewlekłej nie są dostępne, ze względu na niejednorodność opracowań (niektórzy autorzy pomijają w analizach przypadki pokrzywek fizykalnych i *urticaria vasculitis*, inni je uwzględniają), jednak przyjmuje się, że pokrzywki fizykalne stanowią około 35% wszystkich przypadków pokrzywki przewlekłej, natomiast pokrzywkowe zapalenie naczyń – około 5%. Niewielki odsetek przypadków przewlekłej odmiany schorzenia powodują także infekcje i leki, należy również pamiętać o istotnej roli procesów autoimmunizacyjnych [83, 132, 176, 182, 198, 210, 229].

Najczęściej wysiewy bąbli pokrzywkowych występują jako objaw izolowany albo łącznie z towarzyszącym obrzękiem naczynioruchowym (odpowiednio 50% i 40% przypadków). Najrzadszy scenariusz obejmuje izolowany obrzęk naczynioruchowy, który obserwuje się u chorych dotkniętych wrodzonym lub nabytym niedoborem (dysfunkcją) inhibitora składnika C1 dopełniacza, może przyjmować również formę rodzinnego lub zależnego od estrogenów obrzęku u kobiet, albo może być związany z innymi schorzeniami (infekcje, autoagresja), albo wreszcie może stanowić kliniczną manifestację nadwrażliwości na leki. U niektórych chorych obserwuje się z kolei tylko objawy przewlekającego się dermografizmu po przebyciu epizodu polekowej pokrzywki w przeszłości [83, 182].

1.2.2. Patomechanizm pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego

Głównym mediatorem uwalnianym przez komórki tuczne jest histamina, obecnie jest jednak oczywiste, że substancji zaangażowanych w powstawanie bąbli pokrzywkowych oraz obrzęku naczynioruchowego jest znacznie więcej, a kolejne doniesienia literaturowe systematyzują ich znaczenie. Istotną rolę przypisuje się udziałowi prostaglandyn, leukotrienów, czynnikowi aktywującemu płytki, tryptanie i chymazie, interferonom oraz interleukinom. Stwierdzono, że działanie leukotrienu C4 jest prawie 1000 × silniejsze w wywoływaniu reakcji o charakterze rumienia i bąbla w porównaniu z histaminą [182]. Wiadomo również, że aktywacja komplementu i uwalnianie fragmentu C5a (będącego

istotną anafilatoksyną) nie tylko pobudza mastocyty, ale działa chemotaktycznie na neutrofile, granulocyty kwasochłonne i monocyty [129]. Znajduje to potwierdzenie we wcześniej opisanym obrazie histologicznym pokrzywki i obrzęku naczyńoruchowego, gdzie stwierdza się okołonaczyniowe nacieki zapalne złożone z limfocytów T oraz granulocytów, występujących niekiedy w dużych ilościach: obojętnochłonnych, kwasochłonnych czy też zasadochłonnych.

Rekrutacja powyżej wymienionych komórek wymaga nie tylko uwolnienia cytokin i czynników chemotaktycznych, ale konieczna jest także rekrutacja i aktywacja cząstek przylegania zarówno na powierzchni migrujących komórek zapalnych, jak i na komórkach śródbłonna, czego dowodem jest wzmożona ekspresja ICAM-1 oraz E-selektyny w obrębie ognisk zmian skórnych. Ponadto w surowicy chorych cierpiących na pokrzywkę stwierdza się podwyższone stężenie IL-4, co stanowić może pośredni dowód aktywacji limfocytów T oraz bazofilów. Izolowane limfocyty CD4⁺ pochodzące od chorych na pokrzywkę wydzielają większe ilości zarówno IL-4, jak i INF- γ w porównaniu z osobami zdrowymi. Komórki te wykazują ponadto zwiększoną ekspresję czynnika jądrowego – NF- κ B (ang. nuclear factor κ B), co prowadzi z kolei do zwiększonej ekspresji antyapoptotycznych białek bcl-2 (ang. B-cell lymphoma-2) na ich powierzchni [83, 97, 182, 262, 264].

Inne obserwacje sugerują, że chorzy na pokrzywkę przewlekłą, w szczególności o ciężkim przebiegu, wykazują podwyższone stężenie jednej z metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Z kolei według obserwacji niektórych autorów, substancja P nie wydaje się pełnić istotnej roli w etiopatogenezie pokrzywki przewlekłej, aczkolwiek jest możliwe, że może być jednym z elementów alternatywnej drogi indukowania wysiewów bąbli pokrzywkowych [182].

Należy zatem przyjąć, że w etiopatogenezę pokrzywki i obrzęku naczyńoruchowego zaangażowane są niewątpliwie mechanizmy immunologiczne, jednak istotną rolę odgrywają także czynniki niezwiązane wyraźnie z udziałem układu odpornościowego. Niewątpliwie fakt ten przyczynia się do wcześniej wspomnianej ogromnej heterogenności pokrzywek i obrzęku naczyńoruchowego, co sprawia, że nierzadko poszukiwanie czynnika sprawczego jest żmudne i odbywa się z zastosowaniem wielu różnorodnych metod diagnostycznych. Zestawienie możliwych patomechanizmów pokrzywki i obrzęku naczyńoru-

chowego, będące jednocześnie podsumowaniem informacji podanych poniżej przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Zróżnicowane aspekty patomechanizmu pokrzywki przewlekłej [81, 83, 113, 115, 213, 263]

Patomechanizm immunologiczny	Reakcja nadwrażliwości typu I wg podziału Gella i Coombsa: reakcja antygenu (alergenu) z przeciwciałami klasy IgE związanymi z receptorami powierzchniowymi (FcεRI) komórek tucznych i bazofilów	Reakcja anafilaktyczna: antybiotyki beta-laktamowe obce białka (przeciwciała chimeryczne), insuliny, lateks
	Reakcja nadwrażliwości typu III wg podziału Gella i Coombsa: kompleksy immunologiczne powstałe w wyniku reakcji przeciwciała i antygeny, po aktywacji dopełniacza ulegają odkładaniu w obrębie tkanek, co prowadzi do ich uszkodzenia	Choroba posurowicza: produkty uzyskiwane z surowicy końskiej (profilaktyka i leczenie wścieklizny, tężca, botulizmu i ukąszeń węży), poliklonalne i monoklonalne przeciwciała uzyskiwane z surowicy końskiej, króliczej, mysiej, inne heterologiczne białka (streptokinaza), antybiotyki (penicylina), leki przeciwnowotworowe, przeciwdrgawkowe, antydepresanty, niektóre leki przeciwnadciśnieniowe
Patomechanizm nieimmunologiczny	Bezpośrednia degranulacja komórek tucznych	Reakcja polekowa: opiaty, polimyksyna, D-tubokuraryna, diagnostyczne środki kontrastowe Reakcja kontaktowa: kwas benzoesowy, kwas cytrynowy, balsam peruwiański, pochodne kwasu nikotynowego, białka pochodzenia spożywczego
	Pokrzywka aspirynowa	Mechanizm leukotrienowy: ASA, barwniki azowe, benzoesany, NLPZ
	Mechanizm nieokreślony (fizyczny)	Pokrzywka wywołana: dermografizm, zimna, słoneczna, opóźniona z ucisku, cholinergiczna, wibracyjna, wodna, ciepła, adrenergiczna

1.2.2.1. Pokrzywki immunologiczne

W odniesieniu do pokrzywek immunologicznych ważną rolę pełni typ I reakcji immunologicznej według podziału Gella i Coombsa [81] – reakcja natychmiastowa, której istotą jest interakcja antygeny z przeciwciałami IgE związanymi z receptorami powierzchniowymi (FcεRI) komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych. W ramach nadwrażliwości typu I czynnikami sprawczymi pokrzywek mogą być rozmaite swoiste alergeny: lateks, alergeny pyłku roślin, sierści i naskórek zwierząt, a także pokarmy.

IgE-zależna pokrzywka może mieć także charakter kontaktowy, przy czym alergeny wywołujące bąble pokrzywkowe są analogiczne do wymienionych powyżej.

Drugi kluczowy mechanizm immunologiczny pokrzywki związany jest z udziałem kompleksów immunologicznych (III mechanizm reakcji nadwrażliwości) i klinicznie reprezentowany jest przez chorobę posurowiczą. Reakcja rozwija się od 4 do 14 dni po ekspozycji na nowy antygen, zwykle charakteryzujący się długim okresem półtrwania – wywołuje on odpowiedź z wytworzeniem przeciwciał, które następnie tworzą kompleksy immunologiczne z jeszcze obecnym starym antygenem. Jeżeli antygenem jest lek, a ponadto przeciwciała tworzące kompleks zyskują przewagę, to po opłaszczeniu na komórkach śródbłonna naczyń włosowatych skóry następuje pobudzenie składowych dopełniacza, migracja granulocytów obojętnochłonnych. W konsekwencji dochodzi do uszkodzenia ściany naczyń i powstania charakterystycznych zmian skórnych.

Pod względem klinicznym chorobę posurowiczą charakteryzuje gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i zapalenie wielostawowe. Mogą być obecne objawy zapalenia nerwów, zapalenia błon surowiczych i ostrego zapalenia kłębuszków nerkowych. Wykwity skórne obejmują wysiewy bąbli pokrzywkowych, a także plamicę powierzchni bocznych dłoni i stóp oraz rumień i obrzęk w miejscu podania sprawczej substancji. Obecne mogą być zmiany krwotoczne. Większa część z wymienionych dolegliwości ustępuje w ciągu kilku dni, podczas gdy objawy neurologiczne i stawowe utrzymują się dłużej. W razie ponownej ekspozycji na antygen mogą wystąpić ponownie objawy choroby posurowiczej, tym razem jednak rozwijają się szybciej, w ciągu 2–7 dni. Jeżeli ponowny kontakt z antygenem ma miejsce stosunkowo wcześniej, istnieje wtedy poważne ryzyko wstrząsu anafilaktycznego [81, 113].

1.2.2.2. Pokrzywki nieimmunologiczne

Pokrzywki nieimmunologiczne charakteryzują się różnorodnością pod względem etiopatogenetycznym. Dużą, obejmującą ponad 20 typów grupę stanowią **pokrzywki fizykalne**, gdzie objawy schorzenia pojawiają się po zadziałaniu rozmaitych bodźców fizycznych (termicznych, promieniowania elektromagnetycznego oraz mechanicznych). Uważa się, iż jest to grupa pokrzywek w najwyższym stopniu wpływająca na obniżenie jakości życia, a ponadto chorzy prezentują nierzadko objawy więcej niż jednej pokrzywki fizykalnej. Mechanizm powstawania pokrzywek fizykalnych nie został do końca poznany, jednak podkreśla się prawdopodobną rolę takich elementów, jak układ dopełniacza, kinin, fibrynolizy oraz zaangażowanie prostaglandyn, leukotrienów, a także dużej grupy czynników chemotaktycznych dla licznej populacji komórek zapalnych. Typowe wykwity skórne lokalizują się w obszarze stymulacji przez bodziec fizykalny i w ciągu 2 godzin ulegają wycofaniu się, z wyłączeniem pokrzywki opóźnionej z ucisku i opóźnionego dermografizmu. Najczęstszą pokrzywkę fizykalną stanowi **dermografizm (pokrzywka wywołana – *urticaria factitia*)**, związany z obniżonym progiem wrażliwości skóry na ucisk. W warunkach zdrowia skóra nie odpowiada powstaniem bąbla na zadziałanie nacisku 1000 g/2 cm², podczas gdy u chorych cierpiących na dermografizm bąbel pokrzywkowy, który kształtem odpowiada działającemu bodźcowi pojawia się już przy 200 g/2 cm² [28, 56, 125, 260]. Charakterystyczna jest dla dermografizmu pokrzywkowego triada objawów: pojawiający się po zadziałaniu czynnika sprawczego rumień, następujący po nim intensywny świąd skóry, wymuszający jej drapanie i pocieranie oraz w konsekwencji bąble pokrzywkowe (najczęściej linijne).

Pokrzywka z zimna (określana także jako kontaktowa pokrzywka z zimna) istnieje w formie wrodzonej oraz nabytej. Postać wrodzona pokrzywki jest związana z dziedziczeniem autosomalnym dominującym, natomiast postać nabyta może być idiopatyczna lub objawowa. Jak wspomniano wcześniej, wrodzona postać pokrzywki z zimna została obecnie wyłączona ze spektrum pokrzywek. W postaci idiopatycznej degranulacja mastocytów zachodzi na drodze nieimmunologicznej lub immunologicznej, z zaangażowaniem IgE, rzadziej innych klas immunoglobulin. Postać objawowa stanowi rzadkość, a jej przyczyną mogą być rozmaite czynniki: białka surowicy (krioglobuliny, kriofibrynogen,

zimne aglutyniny, hemolizyny), ukąszenia owadów błonkoskrzydłych, może być ona związana także z różnymi schorzeniami (mononukleozą zakaźną, odra, zakażeniem HIV, zapaleniem naczyń, niedoczynnnością tarczycy) czy terapiami (antykoncepcja, terapia przeciwgrzybicza) [28, 35, 56, 153, 260].

Pokrzywka opóźniona z ucisku charakteryzuje się występowaniem głębokiego, bolesnego obrzęku tkanki podskórnej, który pojawia się zwykle pomiędzy 3. a 12. godziną po zastosowaniu przedłużonego ucisku skóry. Objawy tej odmiany pokrzywki mogą towarzyszyć także spontanicznym wysiewom bąbli pokrzywkowych. Ze względu na dość częsty brak odpowiedzi na klasyczne leczenie lekami przeciwhistaminowymi i towarzyszące objawy zmęczenia oraz bólów mięśniowo-stawowych podejrzewa się, że patomechanizm tego typu pokrzywki jest nieco inny niż pozostałych pokrzywek fizykalnych. Niewątpliwie w tym aspekcie zwraca uwagę przewaga granulocytów kwasochłonnych w obrazie histologicznym, a także podwyższone stężenie tkankowe IL-6 w biopsji ze zmian skórnych [27, 28, 48, 56, 82, 260].

Pokrzywka świetlna stanowi stosunkowo rzadką w naszej szerokości geograficznej odmianę pokrzywki, która w zależności od długości fali świetlnej, będącej przyczyną objawów, występuje w kilku odmianach. U chorych nie występują się żadne określone predyspozycje genetyczne, natomiast niektórzy prezentują objawy atopii. Wydaje się, iż patomechanizm powstawania zmian skórnych jest immunologiczny, a masa cząsteczkowa fotoalergenu waha się od 25 do 1000 kD w zależności od spektrum promieniowania. W tym aspekcie badacze niemieccy wyróżnili dwa podtypy pokrzywki świetlnej: podtyp I, przebiegający w mechanizmie IgE zależnej reakcji na specyficzny fotoalergen powstający tylko u chorych prezentujących objawy pokrzywki świetlnej oraz podtyp II jako reakcja IgE zależna na niespecyficzny fotoalergen obecny u chorych na pokrzywkę świetlną i u osób zdrowych. W niektórych przypadkach pokrzywki świetlne mogą mieć charakter objawowy, np. w przebiegu porfirii skórnej późnej, protoporfirii erytropoetycznej lub jako reakcja polekowa po zastosowaniu chloropromazyny [28, 56, 141, 243].

Według różnych opracowań, **pokrzywka cholinergiczna** stanowi około 30% wszystkich pokrzywek fizykalnych. Należy podkreślić, iż ten typ pokrzywki został przez niektórych autorów wyłączony ze spektrum pokrzywek fizykalnych, jako że według ich opinii do wysiewu zmian skórnych dochodzi

wskutek podwyższenia centralnej temperatury ciała lub biernego ogrzania, a nie w związku z działaniem zewnętrznego fizykalnego bodźca. Charakteryzuje się występowaniem silnie swędzących, monomorficznych drobnych bąbli pokrzywkowych, pojawiających się zwykle u młodych osób jako wynik gorącej kąpieli, wysiłku, gorączki czy stresu. W niektórych przypadkach wysiewom zmian skórnych może towarzyszyć obrzęk naczyń ruchowy. Patogeneza tego rodzaju pokrzywki pozostaje wciąż nie do końca wyjaśniona. Według niektórych autorów podstawowe znaczenie ma nadwrażliwość na acetylocholinę, a zmiany skórne są wynikiem pobudzenia cholinergicznym aferentnych włókien gruczołów potowych, otrzymujących bodźce z ośrodkowego układu nerwowego [28, 56, 76, 204, 260]. Rzeczywiście, podanie drogą śródskórną środków cholinergicznym wywołuje powstanie drobnych bąbli pokrzywkowych, a u niektórych chorych poprawę stanu klinicznego uzyskuje się z zastosowaniem butylbromku skopolaminy. Zastanawiający jest ponadto fakt występowania pokrzywki cholinergicznym w pojedynczych przypadkach chorych z zaburzeniami prawidłowego wydzielania potu. Według autorów japońskich, pokrzywka cholinergicznym może być uwarunkowana reakcją natychmiastową typu I w odpowiedzi na antygeny obecne w pocie autologicznym [76]. Inni badacze podkreślają również możliwym związek z obniżonym surowiczym stężeniem proteaz serynowych, co uzasadnia dobrą odpowiedź chorych na leczenie atenuowanymi androgenami [76, 204].

Pokrzywki wrodzone są grupą rzadkich pokrzywek wrodzonych, obejmującą wcześniej wspomnianą wrodzoną pokrzywkę z zimna, rodzinną pokrzywkę wibracyjną, a także wrodzony obrzęk naczyń ruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE). To ostatnie schorzenie jest rzadkie i często bywa przyczyną błędnego rozpoznania. W latach 60. XX w., zatem w czasie, gdy wiedza o zaburzeniach białek komplementu była bardzo niewielka sugerowano, iż schorzenie to może być spowodowane dysregulacją układu kinin [47, 52]. Rok później Donaldson i Evans [68] stwierdzili u chorych na HAE niski poziom jednego z białek osoczkowych – inhibitora C1. Okazało się, że wspomniana proteina odgrywa bardzo istotną rolę w patofizjologii: wpływa na układ dopełniacza, kininy, a także na układy krzepnięcia i fibrynolizy. HAE jest schorzeniem dziedzicznym autosomalnie dominującym. Chorzy cierpiący na HAE są heterozygotami – nie opisano jak dotychczas ani jednego homozygotycznego pacjenta. Schorzenie zależne jest od zmienności w obrębie genu dla inhibitora esterazy

C1, w wyniku których dochodzi do niedoboru antygenowego i/lub funkcjonalnego wspomnianego czynnika. Wyróżnia się 3 typy wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Typ I występuje najczęściej i charakteryzuje się obniżeniem stężenia inhibitora C1 wynikającego z dysfunkcji jednego z alleli genu dla tego enzymu. Stężenie inhibitora jest bardzo niskie i wynosi około 30% wartości prawidłowych. Typ II dotyczy około 15% chorych, stężenie inhibitora C1 w surowicy jest prawidłowe lub nieco podwyższone, natomiast nieprawidłowości dotyczą jego czynności [3, 4, 57, 59, 75, 87]. III typ schorzenia opisany został niedawno (Bork i wsp. [36]), dotyczy tylko członków rodzin płci żeńskiej i u niektórych chorych wydaje się być silnie związany z poziomem estrogenów we krwi obwodowej. Jak dotąd nie stwierdzono ani defektu biochemicznego, ani też defektu w zakresie genu dla inhibitora esterazy C1. W przypadku podejrzenia HAE, uwagę lekarza powinno zwrócić rodzinne występowanie schorzenia, jego przewlekły i nawrotowy charakter oraz izolowane objawy obrzęku naczynioruchowego bez towarzyszących wysiewów bąbli pokrzywkowych.

Istotne z punktu widzenia procesu diagnostycznego i dalszego postępowania są pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy o charakterze **objawowym**, tzn. związanym z inną określoną chorobą. Wysiew bąbli pokrzywkowych może być w tym wypadku pierwszym sygnałem toczącego się skrycie procesu chorobowego. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy występują często w przypadku obecności patologicznych lub obcych protein oraz kompleksów immunologicznych, przede wszystkim w przebiegu chorób tkanki łącznej: tocznia układowego, zespołu Sjögrena oraz reumatoidalnego zapalenia stawów [260, 265]. Mogą one również towarzyszyć chorobie nowotworowej, przy czym w tym ostatnim przypadku wydaje się, że jest to obrzęk naczynioruchowy związany z obniżeniem stężenia inhibitora składnika C1 dopełniacza. W przebiegu chorób limfoproliferacyjnych ma bowiem miejsce jego wzmożona konsumpcja (typ I schorzenia) lub też mogą występować autoprzeciwciała uniemożliwiające połączenie inhibitora ze składnikiem docelowym. Pokrzywka może towarzyszyć niektórym schorzeniom o podłożu metabolicznym: porfiriom, chorobom tarczycy, cukrzycy. W literaturze znajdują się również doniesienia o pokrzywce związanej z fibromialgią [231] czy też zespołem drażliwego jelita [216]. Obserwuje się ponadto cykliczne zaostrzanie się pokrzywki u kobiet w zależności

od cyklu miesięczkowego, co może być związane, jak się uważa, z obniżeniem aktywności progesteronu w końcowej fazie menstruacji [123].

Rola ostrych i przewlekłych **zakażeń** (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych oraz infestacji pasożytniczych) w etiopatogenezie pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego stanowi przedmiot debaty już od dłuższego czasu [32, 53, 74, 106, 118, 135, 142, 111, 173, 190, 215, 245]. Spośród podejrzanych drobnoustrojów wymienia się: paciorkowce, gronkowce, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, parwowirus B19 czy *Blastocystis spp.* Jednak zarówno częstość występowania przypadków, jak i związek z pokrzywką zależne są od struktury analizowanych grup chorych jak i regionu geograficznego. Dość dobrze udokumentowany jest w doniesieniach różnych badaczy związek pomiędzy pokrzywką a wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz mononukleozą zakaźną [32, 53, 74, 106, 118, 135, 142, 111, 173, 190, 215, 245]. W ostatnim czasie pojawiły się także sugestie o możliwej roli norowirusów w indukowaniu wysiewów bąbli pokrzywkowych. Norowirusy, posiadające jedną nić RNA, powodują u człowieka epizody nieżytu żołądkowo-jelitowego, jednak stwierdzono ich obecność w hodowli kału chorych na pokrzywkę zarówno o przebiegu ostrym, jak i przewlekłym [142]. Istotną rolę w etiopatogenezie pokrzywki przewlekłej może pełnić infestacja pasożytnicza, co należy mieć na uwadze szczególnie w odniesieniu do pacjentów należących do najmłodszej grupy wiekowej oraz chorych, u których stwierdza się eozynofilię we krwi obwodowej. Podkreśla się w szczególności udział pasożytów jelitowych, takich jak: *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Schistosoma*, *Trichinella*, *Toxocara*, *Fasciola*, ale także *Trichomonas* czy *Blastocystis hominis*. Według niektórych autorów, chorzy cierpiący na pokrzywkę przewlekłą wykazują obecność w surowicy przeciwciał skierowanych przeciwko *Toxocara canis* i *Fasciola hepatica*, odpowiednio u 29% i 14,5% badanych, statystycznie istotnie częściej niż w grupie kontrolnej osób zdrowych. Opisano także 2 przypadki obrzęku naczyńioruchowego u małych dzieci, związanego z wysokim surowiczym stężeniem przeciwciał skierowanych przeciwko *Taenia solium*, z towarzyszącą eozynofilią we krwi obwodowej i podwyższonym stężeniem surowiczych IgE. Grupa ekspertów EAACI zwraca także uwagę na rzadko opisywany problem występowania pokrzywki (często poprzedzającej wstrząs anafilaktyczny) związanej z infestacją *Anisakis simplex*, nicieniem zakażającym

ryby morskie, stwarzającym problem kliniczny szczególnie w tych regionach, gdzie powszechnie spożywa się je w formie surowej [32, 53, 74, 106, 118, 135, 142, 111, 173, 190, 215, 245, 253]. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy (również w postaci izolowanej) często towarzyszą infekcjom bakteryjnym, wirusowym i pasożytniczym u dzieci. Opisuje się związek z infekcją wirusami z grupy *Herpes*, Coxsackie A i B, *hepatitis B* czy Epsteina-Barr. Epizody pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego w najmłodszej grupie wiekowej mogą także towarzyszyć *otitis media*, *sinusitis*, *tonsillitis* oraz infekcjom górnych dróg oddechowych i układu moczowego oraz infestacjom przy udziale *Toxocara*, *Strongyloides* i *Filaria* [245].

Helicobacter pylori należy do drobnoustrojów, którego rolę w etiopatogenezie pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego poddaje się szerokiej analizie już od wielu lat [22, 96, 133, 147, 154, 208, 211, 246]. Infekcję błony śluzowej przewodu pokarmowego z udziałem tej spiralnej, gram-ujemnej pałeczki stwierdza się u ponad 25% populacji krajów zindustrializowanych oraz u prawie 80% ludności krajów rozwijających się. Częstość infekcji *Helicobacter pylori* wzrasta wraz z obniżaniem się statusu socjoekonomicznego oraz wraz z wiekiem, aczkolwiek uważa się, że w większości przypadków do nabycia zakażenia dochodzi w dzieciństwie. Obecność infekcji *Helicobacter pylori* stwierdza się u ponad 30% chorych prezentujących objawy pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Dokładny patomechanizm wywoływania zmian skórnych w pokrzywce nie został do końca poznany. Niektórzy badacze sugerują, że obecność bakterii w przewodzie pokarmowym generuje produkcję przeciwciał przyczyniających się do nadmiernej konsumpcji składników komplementu i w ten sposób staje się czynnikiem spustowym dla epizodów obrzęku naczynioruchowego nabytego [245, 246]. Natomiast dalszych badań wymagają nieliczne doniesienia sugerujące wpływ eradykacji *Helicobacter pylori* na poprawę stanu klinicznego u chorych prezentujących objawy wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Interesujące wydają się być także sugestie możliwego wpływu infekcji *Helicobacter pylori* na produkcję autoprzeciwciał (przeciwtarczycowych, anty-IgE oraz anty-C1INH), ze względu na immunogenność polisacharydów komórkowych bakterii (antygeny grup krwi Lewis x i y). Autoprzeciwciała powstają na drodze mimikry antygenowej, analogicznie do autoimmunizacji wywoływanej przez *Campylobacter jejuni* w zespole Guillain-Barre [245]. Stwierdzono ponadto,

że *Helicobacter pylori* ma zdolność indukowania HLA-DR na powierzchni nabłonka przewodu pokarmowego, przez co komórki nabłonkowe mogą funkcjonować jako komórki prezentujące antygen. Interesująca wydaje się zatem możliwa pośrednia rola drobnoustroju w pokrzywce przewlekłej jako czynnika zaburzającego tolerancję układu odpornościowego, a przez to sprzyjająca produkcji autooprzeciwciał, przede wszystkim skierowanych przeciwko receptorowi o wysokim powinowactwie do IgE (FcεRIα). [96].

W niektórych przypadkach potwierdzenie obecności czynnika sprawczego okazuje się niemożliwe i wówczas pokrzywkę określa się jako idiopatyczną. W latach 60. XX w. zaczęto postrzegać objawy pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego także jako możliwy wynik działania krążących we krwi czynników uwalniających histaminę. Rorsman [188, 189] sugerował wówczas, że przyczyną degranulacji granulocytów zasadochłonnych u chorych na pokrzywkę może być „reakcja typu antygen-przeciwciało”. W 1986 r. Grattan i wsp. [88] zaobserwowali u chorych na pokrzywkę przewlekłą reakcję w postaci rumienia i bąbla po śródskórnym podaniu własnej surowicy chorych. Wkrótce potem Gruber i wsp. [98] wykryli obecność niefunkcjonalnych (nie wywołujących degranulacji bazofilów *in vitro*) przeciwciał w klasie IgE oraz IgG u 3/6 i u 5/9 chorych odpowiednio na pokrzywkę przewlekłą i pokrzywkę z zimna. W latach 90. (Hide i wsp. [108]) pojawiły się kolejne doniesienia o możliwości udziału zjawisk autoagresji w etiopatogenezie pokrzywki i wkrótce potem dokonano zidentyfikowania autooprzeciwciał w klasie IgG skierowanych przeciwko IgE oraz przeciwko podjednostce α receptora o wysokim powinowactwie dla fragmentu Fc immunoglobuliny E (FcεRI). Wiadomo, że wymienione autooprzeciwciała ulegają związaniu na powierzchni komórek tucznych lub bazofilów, co prowadzi do degranulacji tych komórek i wydzielania histaminy oraz innych mediatorów zapalenia, będąc w konsekwencji przyczyną wysiewu bąbli pokrzywkowych. Autooprzeciwciała skierowane przeciw składowym komórkom tucznych mogą również inicjować aktywację dopełniacza i uwalnianie anafilotoksyny C5a, prowadząc do degranulacji – można je zatem uznać jako funkcjonalne, uwalniające histaminę. Przeważająco są to przeciwciała IgG1 oraz IgG3 (zaangażowane w aktywowanie dopełniacza), w mniejszości IgG4 (nie wiążące komplementu). Interesujący jest fakt, że jedynie IgG w surowicy przy obecności dopełniacza mają zdolność uwalniania histaminy ze skórných komórek

tucznych, zatem degranulacja tych komórek z udziałem FcεRI ulega wzmocnieniu poprzez aktywację składników komplementu. Być może dlatego chory cierpiący na ciężką autoimmunologiczną pokrzywkę zwykle nie prezentują towarzyszących objawów skurczu oskrzeli, ponieważ płucne komórki tuczne, w przeciwieństwie do swoich skórnych odpowiedników wykazują ubogość receptorów dla dopełniacza [92, 95, 170, 178, 194].

Obecnie panuje pogląd, że blisko połowa chorych (a według niektórych autorów nawet ponad 60%) [12, 92, 94, 121], zaliczanych uprzednio do grupy CIU, to w istocie pacjenci cierpiący na pokrzywkę autoimmunologiczną. W ostatnich latach przedmiotem zainteresowania wielu grup badawczych na całym świecie jest udział innej grupy przeciwciał – przeciwciał przeciwtarczycowych w etiopatogenezie przewlekłej pokrzywki. Według wstępnych doniesień Leznoffa i wsp. [143, 144], ponad 14% chorych cierpiących na CIU wykazywała objawy autoimmunizacji w obrębie gruczołu tarczowego. Kolejne raporty sugerowały odsetek rzędu 12–29% [193, 257]. U chorych z objawami CIU częściej stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (a-TG), przeciwko tyreoperoksydazie (a-TPO) – dawniej nazywanych antymikrosomalnymi (AMA), a także przeciwciał antyreceptorowych TRAK (skierowanych przeciwko receptorowi dla TSH). Ponadto u chorych na CIU z wykrywalnymi surowiczymi przeciwciałami przeciwtarczycowymi stwierdza się w 40–54% przypadków patologię gruczołu tarczowego: hypotyreozę (objawową albo subkliniczną z podwyższonym surowiczym stężeniem TSH), chorobę Gravesa-Basedowa, a także chorobę Hashimoto (przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy) [144, 234].

Pomimo wielu nowych doniesień literaturowych, związek patologii tarczycy, zwłaszcza w aspekcie procesu autoimmunizacji w obrębie gruczołu, jest nadal przedmiotem sporów i dyskusji. Niewyjaśniony pozostaje przede wszystkim problem bezpośredniego udziału przeciwciał przeciwtarczycowych w wywoływaniu zmian skórnych u chorych na CIU, jak również jednoznaczny sposób interakcji z komórkami procesu zapalenia. Według Kandeela i wsp. [119], surowice niektórych chorych na zapalenie tarczycy Hashimoto powodują degranulację prawidłowych bazofilów przy nieobecności przeciwciał anty-FcεRI. Czynniki wywołujące degranulację nie zostały jednak zidentyfikowane. Ponadto według Rottema [191], choroba Hashimoto może w takich przypadkach repre-

zentować jedynie marker procesu autoimmunizacji, a nie bezpośrednią przyczynę CIU. Ten sam badacz zwraca również uwagę na możliwy udział w etiopatogenezie CIU a-TPO w klasie IgE, indukujących degranulację komórek tucznych po ekspozycji na swoiste antygeny krążące, uwalniane jako rezultat zniszczenia gruczołu tarczowego w przebiegu procesu autoimmunizacji. Niestety u większości chorych a-TPO występują w klasie IgG, natomiast przeciwciała w klasie IgE stwierdza się jedynie okazjonalnie i w związku z tym patogenna rola wspomnianych immunoglobulin wydaje się wątpliwa. Zdaniem Rottema [191], dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają na potwierdzenie patogennej roli przeciwciał przeciwarczycowych w CIU, natomiast można uznać patologię gruczołu tarczowego oraz CIU za współistniejące, związane ze sobą, równoległe procesy autoimmunologiczne. Z kolei według Palmy-Carlosa i wsp. [174], obecność ATG oraz a-TPO można potwierdzić w surowicy prawie 30% chorych na CIU. W opinii autorów autoimmunizacja gruczołu tarczowego może być istotnym czynnikiem etiopatogenetycznym CIU, a wszyscy chorzy cierpiący z powodu pokrzywki przewlekłej powinni być dokładnie badani w kierunku patologii tarczycy.

Istnieje możliwość, że obok autoprzeciwciał inne czynniki obecne w osoczu czy surowicy są odpowiedzialne za degranulację komórek tucznych i objawy pokrzywki. Według Sabroe i wsp. [194, 195], nawet około połowa chorych, prezentujących dodatni wynik testu z ich własną surowicą w warunkach *in vitro* nie jest zdolna do indukowania uwalniania histaminy z bazofilów. Z obserwacji innych autorów wynika, że za pomocą pozbawionej IgG surowicy można nadal wywołać odczyn skórny w postaci rumienia i bąbla. U chorych na pokrzywkę przewlekłą stwierdza się ponadto podwyższone osoczowe stężenie czynnika krzepnięcia VIIa (ale nie XIIa), fragmentu protrombiny 1+2 (co świadczy o przejściu protrombiny w trombinę) oraz D-dimerów (wskazuje na fibrynolityczną degradację fibryny) – według wnikliwych i długotrwałych badań Asero i wsp. [13, 15] jest to dowodem aktywacji zewnątrzpochodnej kaskady krzepnięcia. Być może zatem aktywacja komórek śródbłonna naczyniowego prowadzi do uwolnienia czynnika tkankowego z aktywacją wspomnianej kaskady krzepnięcia i wtórną fibrynolizą. Należy wspomnieć, że podobne obserwacje poczyniono także u chorych prezentujących objawy zapalenia naczyń i twardziny. Opisane powyżej niewyjaśnione jeszcze aspekty etiopatogenetyczne znajdują

odzwierciedlenie w klinicznej diagnostyce pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego. Wydaje się, że śródskórne podanie osocza cytrynianowego częściej niż surowicy własnej chorego prowadzi do znaczącego wzrostu przepuszczalności naczyń i obrzęku. Interpretacja powyższej obserwacji nie jest łatwa, ze względu na brak dowodów o możliwości zależnej od trombiny aktywacji ludzkich bazo-filów i komórek tucznych, a dotychczasowe badania prowadzono na modelach zwierzęcych. Trombina jest ponadto w bardzo szybkim tempie inaktywowa-na przez osoczowe czynniki hamujące i prawdopodobnie nie osiąga stężenia wystarczającego do interakcji z granulocytami zasadochłonnymi i komórkami tucznymi. Zatem pomimo rozlicznie raportowanych dodatnich wyników próby z własnym osoczem (86% chorych) w porównaniu z własną surowicą czynnik osoczowy pozostaje niezidentyfikowany [10, 11, 12, 13, 15, 19].

Stosunkowo nowy i stale rozwijający się kierunek badań nad patomecha-nizmem pokrzywki i pośrednio rolą procesów autoimmunizacyjnych stano-wi problem defektu w prawidłowym funkcjonowaniu granulocytów zasado-chłonnnych [2, 34, 41, 72, 73, 91, 95, 126, 239, 240, 241, 244]. Wiadomo, że u chorych na pokrzywkę przewlekłą występuje zjawisko bazopenii, powiązane w szczególności z nasileniem stanu chorobowego i zaostrzeniami pokrzywki [89, 188]. Ze względu na to, iż bazofile wykrywalne są zarówno w obrębie skóry zdrowej jak i zmienionej chorobowo, można założyć, że obserwowana bazopenia związana jest aktywną rekrutacją tych komórek do tkanek docelo-wych. Z drugiej strony należy również brać pod uwagę możliwość niszczenia lub sekwestracji bazofilów. Pomimo, że dokładne mechanizmy rekrutacji bazo-filów do skóry nie zostały do końca poznane, niewątpliwie odgrywają one istot-ną rolę, co podkreśla chociażby skuteczność działania glikokortykosteroidów systemowych w pokrzywce – wiadomo, że wykazują one hamujący wpływ na przechodzenie komórek zapalnych (w tym także granulocytów zasadochłon-nych) do miejsca toczącego się procesu zapalenia alergicznego. Nie ma obecnie jednoznacznej opinii badaczy na temat reprezentatywności bazofilów krwi ob-wodowej w stosunku do bazofilów tkankowych u chorych na przewlekłą po-krzywkę i obrzęk naczyńioruchowy – pozostaje zatem wątpliwość, czy stanowią one populację recyrkulujących komórek skóry, czy też pozostają niezależne od zjawisk w niej zachodzących [2, 34, 72, 73, 91, 95, 126, 239, 240, 241, 244].

Już w 1974 roku Greaves i wsp. [95], a następnie także Kern i Lichtenstein [124] zaobserwowali, że bazofile chorych na idiopatyczną pokrzywkę przewlekłą charakteryzują się zmniejszoną reaktywnością (wyrażoną ograniczoną zdolnością do degranulacji) na agonistów w postaci anty-IgE oraz anty-FcεRI. Obecnie wiadomo, że opisana desensytyzacja granulocytów zasadochłonnych, połączona ze zjawiskiem wspomnianej wcześniej bazopenii, przynajmniej w części może być spowodowana obecnością funkcjonalnych, krążących autoprzeciwciał uwalniających histaminę. Ponadto według ostatnich doniesień literaturowych, bazofile chorych na pokrzywkę przewlekłą charakteryzują wyraźne zaburzenia w przesyłaniu sygnałów poprzez receptory dla IgE, co spowodowane może być wadliwą ekspresją cząstek za to zjawisko odpowiedzialnych. Bazofile wykazujące zmniejszoną zdolność do uwalniania mediatorów zapalnych charakteryzuje jednocześnie nadmierna aktywność fosfataz inozytolowych SHIP-1 i SHIP-2, defosforylujących kinazy (przykładowo śledzionową kinazę tyrozynową, Syk), a przez to zmniejszających reaktywność tych komórek. W aspekcie powyższych obserwacji, zaproponowano ostatnio podział populacji chorych na pokrzywkę przewlekłą na dwa profile (po 50%), w zależności od charakteru odpowiedzi na anty-IgE wyrażonej stopniem degranulacji: tzw. 'non-responders' („nieodpowiadający”), reagujący ograniczonym uwalnianiem histaminy i innych mediatorów (< 10% zawartości histaminy w ziarnach granulocytów zasadochłonnych) oraz tzw. 'responders' („odpowiadający”), uwalniający > 10% zawartości histaminy w ziarnach (Tabela II). Nie ma zgodności co do związku wymienionych subpopulacji bazofilów i autoimmunizacją w pokrzywce. Według autorów amerykańskich, proponujących powyższą klasyfikację grupy chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną i tzw. idiopatyczną, nie są wyraźnie tożsame z grupami 'non-responders' oraz 'responders'. Obserwuje się natomiast odwrócenie reaktywności komórek (dokładnie powrót do reaktywności w grupie 'non-responders') jako efekt poprawy stanu klinicznego w przebiegu pokrzywki, zatem potencjalnie istnieje związek omawianego zjawiska z patomechanizmem schorzenia, jednak wymaga to dalszych badań, tym bardziej że niektóre obiecujące techniki badawcze *in vitro* wykorzystują bazofile jako komórki docelowe (ang. target cells) lepszego poznania etiopatogenezy dla pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego [2, 34, 72, 73, 91, 95, 126, 197, 239, 240, 241, 244].

Tabela II. Charakterystyka fenotypów granulocytów zasadochłonnych u chorych na pokrzywkę przewlekłą (modyfikacja na podstawie Vonakis i wsp. [240])

Wybrane elementy aktywności komórkowej	Profil: „nieodpowiadający” (ang. <i>non-responder</i>)	Profil: „odpowiadający” (ang. <i>responder</i>)
Uwalnianie histaminy po związaniu anty-IgE	≤10% zawartości histaminy w ziarnach	>10% zawartości histaminy w ziarnach
Dawka anty-IgE wymagana do pobudzenia komórek w trakcie zaostrzenia choroby	Wymagana 10x wyższa dawka dla maksymalnej reakcji	Podobna jak dla osób zdrowych
Stężenie fosfatazy w porównaniu z osobami zdrowymi	Podwyższone stężenie SHIP-2	Obniżone stężenie SHIP-1
Stężenie kinaz	Syk zbliżone do normy	< lub równe normie
Wrażliwość na anty-IgE w okresie remisji choroby	Wzmoczona wrażliwość i maksymalne uwalnianie mediatorów	Wzmoczona wrażliwość na niższym końcu krzywej dawka-odpowiedź

Istotną grupą komórek zapalnych zaangażowanych w patomechanizm pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego wydają się być również eozynofile. Z obserwacji własnych wynika, że chorych na pokrzywkę przewlekłą charakteryzuje raczej niska średnia wartość eozynofilii obwodowej, która statystycznie istotnie nie różni się od grupy kontrolnej osób zdrowych. Wartość eozynofilii obwodowej jest ponadto niższa u chorych w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim, co jest zgodne z niektórymi doniesieniami literaturowymi i może świadczyć o niszczeniu komórek, skróconej żywotności granulocytów kwasochłonnych albo o ich wzmożonej migracji do tkanek, szczególnie w przypadkach pokrzywki przewlekłej o dużym nasileniu. Wydaje się, że degranulacja granulocytów kwasochłonnych może pośrednio przyczyniać się również do degranulacji bazofilów, prawdopodobnie poprzez wpływ uwalnianego głównego białka zasadowego eozynofilów – obserwacje badaczy w tym zakresie nie są jeszcze potwierdzone, niemniej interesujące, tym bardziej że u ok. 70% chorych na pokrzywkę przewlekłą stwierdzono obecność tzw. surowiczego czynnika aktywującego eozynofile (ang. serum-derived, eosinophil-activating factor) [115, 122, 213].

1.2.3. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy indukowane przez leki

1.2.3.1. Dane epidemiologiczne i odpowiedzialne leki

Leki zarówno w swojej postaci doustnej, parenteralnej, jak również i miejscowej są częstą przyczyną pokrzywki, w szczególności pokrzywki ostrej. Uważa się, że pokrzywka jest przykładem drugiej co do częstości (po osutce plamistogrudkowej) skórnej manifestacji nadwrażliwości na leki. Narastający problem stanowi polekowa pokrzywka kontaktowa, która może mieć charakter zawodowy (w szczególności dla pracowników służby zdrowia i farmaceutów). Ani jednak morfologia, ani też rozmieszczenie zmian skórnych nie są wysoce charakterystyczne i nie są pomocne w ustaleniu rodzaju leku odpowiedzialnego za wystąpienie reakcji. Tym większe znaczenie ma dokładnie zebrany wywiad chorobowy, nierzadko kilkakrotnie powtarzany i uzupełniany, ponieważ ustalenie właściwej chronologii wydarzeń może sprawiać choremu trudność. Pożądana jest współpraca z lekarzem rodzinnym i farmaceutą, pomocne mogą okazać się również informacje z narodowego rejestru działań niepożądanych leków albo od producenta w aspekcie uprzednio zgłaszanych przypadków pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego spowodowanych określonym lekiem [93]. W zakresie diagnostyki dysponujemy ponadto szeregiem metod *in vivo* oraz *in vitro*, które jednak w wielu przypadkach mają swoje ograniczenia. Wydaje się natomiast, że istotną rolę odgrywać mogą czynniki towarzyszące wystąpieniu polekowej pokrzywki czy obrzęku naczynioruchowego (infekcja, wysięk, pokarm).

W literaturze znajduje się szereg danych dotyczących polekowej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, które pochodzą zarówno z wysoko rozwiniętych krajów europejskich, Stanów Zjednoczonych jak i krajów rozwijających się [4, 33, 51, 93, 115, 160, 212, 229]. Na przykład według badań autorów europejskich, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy stanowiły pomiędzy 21–25% chorych przyjmowanych do szpitala z powodu niepożądanych reakcji polekowych, natomiast w odniesieniu do chorych już hospitalizowanych, odsetek przypadków pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego na tle wszystkich reakcji polekowych wynosił pomiędzy 5,9–17,8%. Natomiast według danych pocho-

dzących z Malezji, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy stanowiły już tylko 4,7% wszystkich zgłaszanych przypadków nadwrażliwości na leki [93].

Jak wcześniej wspomniano, leki stanowią przyczynę głównie pokrzywki ostrej, natomiast rzadziej pokrzywki przewlekłej, warto jednak pamiętać o rozmaitych preparatach leczniczych jako o możliwym czynniku sprawczym także i tej odmiany pokrzywki.

Niewątpliwie należy brać pod uwagę szereg czynników ryzyka, które predysponują chorego do rozwoju objawów polekowej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego [115]:

- podeszły wiek: sprzyja w tym przypadku polipragmazja oraz wynikające z zaawansowanego wieku zmiany w farmakokinetyce wielu leków
- towarzysząca infekcja (w szczególności zakażenie wirusem HIV): jest to czynnik sprzyjający nie tylko pokrzywce, ale nadwrażliwości na leki w ogóle
- przewlekłe choroby wątroby: mogą powodować zaburzenia metabolizmu leków i wpływają na obniżenie stężenia surowiczych nośnikowych albumin
- przewlekłe choroby nerek: wpływają na zaburzenia w wydalaniu różnych substancji, także i leków.

Dwa ostatnie spośród wymienionych czynników ryzyka są również pośrednio związane z podeszłym wiekiem pacjenta.

Tabela III przedstawia najważniejsze grupy leków wywołujących wysiewy bąbli pokrzywkowych, uwzględniając także stosunkowo niedawno opisane przypadki nadwrażliwości. Należy zaznaczyć, że w przeważającej części przypadków przyczyną tego typu reakcji skórnych są *antybiotyki beta-laktamowe* (penicylina, amoksycylina), *kwas acetylosalicylowy* (ang. *acetylsalicylic acid* – ASA) i *inne NLPZ*, ale także, według niektórych opracowań sulfonamidy. Częstą przyczyną pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego mogą być również: jodowe środki kontrastu, leki zwiotczające mięśnie, miejscowe leki znieczulające, dekstrany, protamina czy hirudyna. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I), blokery receptora angiotensynowego, fibrynolityki, estrogeny oraz NLPZ są przyczyną przede wszystkim obrzęku naczynioruchowego, często bez towarzyszących wysiewów bąbli pokrzywkowych. Z kolei pokrzywkę kontaktową mogą wywoływać takie leki, jak: estrogeny i progesteron, penicylina, genta-

mycyna, neomycyna, bacytracyna, prometazyna, benzofenon, glikokortykosteroidy, a także dodatkowe składniki preparatów leczniczych: mentol, glikol polietylenowy i alkohol cetylostearylowy. Powszechnie znaną przyczyną pokrzywki kontaktowej jest również lateks.

Tabela III. Podstawowe leki odpowiedzialne za objawy pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego [115]

Antybiotyki	penicylina, amoksylicyna, ampicylina, cefalosporyny,
Sulfonamidy	kotrimoksazol
NLPZ	aspiryna, pirazolony, ibuprofen, meloksykam, ketoprofen
Inne leki przeciwdrobnoustrojowe	rifampicyna, terbinafina, nelfinawir, lamiwudyna, newirapina
Leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego	ranitydyna, omeprazol, famotydyna, mebeweryna
Leki stosowane w chorobach układu krążenia	metoprolol, walsartan, losartan, heparyny niskocząsteczkowe, dipirydamol, alteplaza, bezalip
Leki stosowane w chorobach układu nerwowego	fluoksetyna, sumatryptan, bupropion
Płyny wypełniające łożysko naczyniowe	dekstrany
Leki znieczulające miejscowo	lidokaina, benzokaina*, mepiwakaina
Leki zwiadcujące mięśnie	d-tubokuraryna, atrakurium, vekuronium
Preparaty diagnostyczne	jodowe środki kontrastu
Immunosupresanty	taksany, cisplatyna, oksaliplatyna, bleomycyna, azatiopryna, dakarbazyna, metotreksat
Szczepionki	DTP (<i>diphtheria-tetanus-pertussis</i>), <i>hepatitis B</i>
Substancje fotoaktywne	fluoresceina, dihematoporfiryna, metoksalen
Leki biologiczne	Infliksymab, INF- β_{1b} , basiliksymab, trastuzumab, nepolizumab

*także pokrzywka kontaktowa

1.2.4. Problem nadwrażliwości na ASA i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz ich rola w etiopatogenezie pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego

NLPZ, obok leków przeciwdrobnoustrojowych, należą do grupy najczęściej stosowanych leków. Według raportów pochodzących ze Stanów Zjednoczonych, NLPZ stosuje regularnie 10–20% populacji powyżej 65. r.ż. W naszym

kraju liczbę osób leczonych za pomocą różnych NLPZ szacuje się na około 4 miliony [115].

W tabeli IV zestawiono najważniejsze grupy chemiczne NLPZ wraz z reprezentatywnymi preparatami. Zestawienie to nie oddaje mechanizmu działania tych leków, wyrażonego powinowactwem do cyklooksygenazy (COX) – enzymu uczestniczącego w jednym ze szlaków przemian kwasu arachidonowego. Należy zatem porównać tabele IV i XI.

Tabela IV. Najważniejsze NLPZ sklasyfikowane pod względem struktury chemicznej [115]

Salicylany	- ASA - salsalat - salicylamid
Pochodne kwasu indolooctowego	- indometacyna - acemetacyna - sulindak - tolmetyna
Pochodne kwasu indenooctowego	- etodolak
Pochodne kwasu fenyllooctowego	- aklofenak - diklofenak - fenklofenak
Pochodne kwasu fenylpropionowego	- ibuprofen - fenbufen - naproksen - flurbiprofen - ketoprofen
Pochodne kwasu fenamowego	- kwas mefenamowy - kwas meklofenamowy - kwas niflumilowy
Pochodne kwasów enolowych	
Oksykamy	- piroksikam - izoksikam - tenoksikam - meloksikam
Pirazolidynodiony	- fenylbutazon - oksyfenbutazon
Pochodne diarylofuranonu	- celekoksyb - rofekoksyb

1.2.4.1. Historia zastosowania i nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Historia ASA sięga wiele tysięcy lat wstecz. Hipokrates, Dioskorides oraz Pliniusz uznawali korę wierzby (*Salix*), będącej źródłem salicyny – glikozydu fenolowego metabolizowanego w organizmie do kwasu salicylowego, jako lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Zapomniany już w średniowieczu, funkcjonował jedynie w medycynie ludowej. W XVIII w. pastor Edward Stone z Oxfordshire w Wielkiej Brytanii ponownie odkrył zalety kory wierzbowej i w formie proszku podał ją około 50 osobom cierpiącym na różne odmiany chorób gorączkowych – wyniki leczenia opisał w liście do Lorda MacClesfielda, ówczesnego prezydenta The Royal Society of London for the Improvement of Natural Knowledge, a korespondencja ta zachowała się do dnia dzisiejszego. W 1829 r. pochodzącemu z Francji farmaceucie Pierre Josephowi Leroux udało się wyizolować salicynę, natomiast Raffaelle Piria jako pierwszy zsyntetyzował z salicyny kwas salicylowy [114, 115, 139].

Autorstwo syntezy ASA pozostaje aż do dnia dzisiejszego przedmiotem kontrowersji. Uważa się, iż jako pierwszy w 1853 r. mieszaninę chlorku octowego i salicylanu sodu uzyskał francuski chemik Charles Frederic Gerhardt, jednak dalszych badań w tym zakresie już nie prowadził. Syntezę stabilnej, medycznie użytecznej formy ASA przypisuje się Feliksowi Hoffmannowi – młodemu niemieckiemu chemikowi pracującemu pod koniec XIX w. dla firmy Bayer. Zaskakująco w 1949 r. inny niemiecki chemik – Arthur Eichengrün – ogłosił, że synteza aspiryny i kilku innych pokrewnych związków to jego dzieło, natomiast rola Feliksa Hoffmanna ograniczyła się jedynie do początkowej syntezy laboratoryjnej, przeprowadzonej zresztą w oparciu o procedurę Eichengrüna. Sensacje Arthura Eichengrüna ignorowane były przez historyków aż do roku 1999, kiedy to Walter Sneader z Uniwersytetu w Glasgow po przeanalizowaniu danych historycznych zasugerował jednak pierwszeństwo chemika z Aachen. Firma Bayer kategorycznie zaprzeczyła tej wersji wydarzeń, przyznając odkrycie Hoffmannowi. Od momentu wprowadzenia jej na rynek w 1899 r., aspiryna jest jednym z najczęściej stosowanych leków na całym świecie. Nazwa pochodzi od „acetylu” i „spirsäure” (dawnego niemieckiego określenia na kwas salicylowy). Popularność aspiryny rosła stopniowo w pierwszej połowie XX w.,

m.in. za sprawą znacznej skuteczności leku w trakcie wybuchu pandemii grypy „hiszpanki” w 1918 r. Jej popularność zmalała nieco po wprowadzeniu na rynek paracetamolu w 1956 oraz ibuprofenu w roku 1969, jednak liczne studia kliniczne prowadzone w latach 60.–80. ostatecznie ugruntowały nową, kolejną wartość ASA jako środka hamującego agregację płytek krwi – sprzedaż aspiryny wzrosła znacząco w ciągu ostatnich dekad wieku XX i pozostała na tym poziomie na początku wieku XXI, jest szeroko stosowana w prewencji zawału serca i udaru [114, 115, 139].

Pirazolony to z kolei grupa „leków weteranów”: antypiryna (metylowana pochodna azotowa) wprowadzona została do lecznictwa w 1897 r., jednak wycofana została z rynku w latach 70., ze względu na tendencję do tworzenia nitrozoamin. Metamizol jest w zastosowaniu klinicznym od 1922 r. Ten ostatni lek w niektórych krajach nie jest już stosowany ze względu na ryzyko agranulocytozy, podczas gdy w innych posiada status wiodącego leku przeciwbólowego i przeciwgorączkowego [115].

W 1999 r. wprowadzono do terapii selektywne inhibitory COX-2 („koksylby”) – jako pierwsze celekoksylb i rofekoksylb, a także leki będące ich „następcami” – valdekoksylb, etorikoksylb, lumirakoksylb oraz parekoksylb (istniejący w formie parenteralnej pro-lek dla valdekoksylbu). Zastosowanie tej grupy leków pozwoliło na zmniejszenie typowych na NLPZ powikłań ze strony przewodu pokarmowego (dyspepsja, krwawienia) o blisko 50%, jednak niepokojące doniesienia (wyniki badania APROVE z 2004 r.) o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań dotyczących układu krążenia: zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwienego, choroby zakrzepowo-zatorowej naczyń obwodowych, zatoru tętnicy płucnej, spowodowały wycofanie niektórych koksylbów z lecznictwa (rofekoksylbu w 2004 r., valdekoksylbu w 2005 r.). Niestety nie spełnił oczekiwań także lumirakoksylb, który ze względu na znaczną hepatotoksyczność zniknął z rynku w 2007 r. [37, 114, 115,]

Acetaminofen, czyli paracetamol został zsyntetyzowany po raz pierwszy w 1878 r. przez Harmona Northropa Morse’a. W 1893 r. obecność związku chemicznego odpowiadającego acetaminofenowi została odkryta przez Josepha von Merringa w moczu osób, które przyjmowały fenacetylne. Sześć lat później stwierdzono, że paracetamol jest metabolitem acetanilidu. Acetanilid szybko wycofano z lecznictwa ze względu na dużą toksyczność i zastąpiono go wspo-

mnianą fenacetyną, która jako składnik leków złożonych (m.in. dawniej tzw. „tabletek z krzyżykiem”) nadal jest niestety obecna na rynku polskim, pomimo swojej nefrotoksyczności, prawdopodobnej karcynogenności i dużego potencjału alergizującego [115].

W końcu lat 40. XX w. ponownie zwrócono uwagę na efekt przeciwbólowy acetanilidu i powiązano go z działaniem metabolitu – paracetamolu. Okazało się ponadto, że ten ostatni pozbawiony jest działań ubocznych właściwych acetalinidowi. Paracetamol znalazł się na rynku w 1955 r. jako lek uśmierzający ból i preparat przeciwgorączkowy dla dzieci, pod nazwą handlową Tylenol Children’s Elixir. W 1956 r. półgramowe tabletki paracetamolu zostały wprowadzone do sprzedaży w Wielkiej Brytanii pod nazwą handlową Panadol przez Fredericka Stearnsa jako preparat mający zastąpić APC – lek złożony zawierający ASA, fenacetynę i kofeinę. W 1963 r. acetaminofen został wprowadzony do Farmakopei Brytyjskiej. W kolejnych latach zastosowanie paracetamolu wzrosło pięciokrotnie, na przełomie roku 1994/1995 osiągając w niektórych rozwiniętych krajach poziom ponad 20 g/osobę/rok. W Belgii, liczącej 10 milionów obywateli, roczna apteczna sprzedaż tego leku wynosi średnio 18,3 milionów opakowań [115].

Obok niewątpliwych korzyści związanych z odkryciem i upowszechnieniem NLPZ, nieuniknione były (tak jak w przypadku każdej grupy leków) przypadki różnych objawów nadwrażliwości. Wkrótce po wprowadzeniu aspiryny na rynek, zaczęły pojawiać się kolejne doniesienia o wywoływanych przez lek objawach niepożądanych. Pierwszy raport na ten temat przypisuje się poznańskiemu lekarzowi Hirschbergowi [110], który w 1902 r. opublikował doniesienie o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego u chorego, który zażył tabletkę aspiryny.

W 1911 r. Gilbert opisał odmianę duszności astmatycznej u chorego po zażyciu aspiryny. Nieco ponad 10 lat później Widal, wraz ze współpracownikami, zaobserwowali wzajemny związek pomiędzy polipowatością nosa, astmą i nadwrażliwością na aspirynę. Wszystkie trzy objawy w 1968 r. zebrali Samter i Bers [199] pod nazwą klasycznej „triady aspirynowej” albo „triady Samtera” – chorzy cierpiący na dolegliwości związane ze wspomnianą triadą w ciągu 3 godzin po przyjęciu ASA prezentują ostry atak astmatyczny, często z towarzy-

szącymi objawami wycieku z nosa, podrażnienia spojówek, napadowego rumienia okolicy głowy i szyi, a nawet niedokrwienia mięśnia serca.

Pierwszy opis astmy z nadwrażliwością na aspirynę w literaturze polskiej pochodzi, jak się wydaje, od doktora Mieczysława Wierzuchowskiego z Kliniki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego, opublikowany w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej z 1925 r. Zawiera on bardzo dramatyczny opis nadwrażliwości na ASA z manifestującym się ciężkim skurczem oskrzeli, współistniejący z przewlekłym nieżytem błony śluzowej nosa i obecnością polipów [250].

W latach 60. XX w. pojawiły się pierwsze doniesienia o działaniach niepożądanych paracetamolu. W 1966 r. po raz pierwszy odnotowano ciężkie uszkodzenie wątroby po przedawkowaniu leku, oczywiście jednak nie jest to przykład nadwrażliwości. W latach 70. badacze zaczęli natomiast donosić o kolejnych przypadkach *erythema fixum* związanego z terapią paracetamolem, odnotowywano również poplekowe reakcje zarówno typu natychmiastowego (łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym), jak i reakcje opóźnione [79, 107, 177, 209, 233, 242, 251].

1.2.4.2. Epidemiologia nietolerancji kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę różni autorzy oceniają od 0,3% do 0,9%, ale także od 0,6% do 2,5% populacji ogólnej [115]. Nie wydaje się, żeby występowały w tym zakresie jakieś różnice rasowe, natomiast zwraca się uwagę na przewagę płci żeńskiej. U dzieci poniżej 10. roku życia zjawisko nietolerancji występuje rzadziej, co niewątpliwie związane jest z przeciwwskazaniem stosowania ASA u dzieci poniżej 12. roku życia, ze względu na zagrożenie zespołem Reye'a [109] – ostrej encefalopatii i niewydolności wątroby wskutek nagłej, pogłębionej dysfunkcji mitochondriów.

U większości chorych klasyczna triada aspirynowa rozwija się pomiędzy 30.–35. rokiem życia. Częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę u chorych na astmę oceniana jest różnie w zależności od badanej populacji i wykorzystywanych metod diagnostycznych – zwykle podawany odsetek to 2–11%. Z kolei według niektórych analiz objawy nietolerancji aspiryny obec-

ne są nawet u 21% populacji dorosłych cierpiących na astmę, jednak należy zwrócić uwagę, że tak wysoką wartość uzyskano na podstawie wyników prób prowokacyjnych z aspiryną. Można zatem wnioskować, że część publikowanych danych jest nieco zaniżona, a różne metody prowokacji lekiem są w praktyce lekarskiej stosowane niewystarczająco często. Z kolei w grupie chorych na niealergicznego nieżytu nosa częstość zjawiska jest niska i oceniana na 0,7–1,4% [101, 158, 179, 207, 219, 220, 221, 226, 227, 228].

Według niektórych badaczy, jednym z potencjalnych czynników ryzyka rozwoju nadwrażliwości na aspirynę może być atopia. Obserwowano większą częstość występowania cech atopii u chorych wykazujących nadwrażliwość na NLPZ, w porównaniu z chorymi bez takiej nadwrażliwości. Jak do tej pory nie udało się jednoznacznie rozstrzygnąć tego zagadnienia. Nie jest pewne, czy rzeczywiście istnieje związek pomiędzy wymienionymi zjawiskami, czy też ich skojarzenie wynika po prostu z rosnącej częstości występowania chorób atopowych. Istnieją wprawdzie doniesienia o istotnym wpływie atopii na rozwój objawów astmy u chorych z nadwrażliwością na aspirynę, ale z kolei niektórzy badacze podkreślają, że większość chorych prezentujących objawy astmy indukowanej aspiryną (AIA – ang. aspirin induced asthma) cierpią na jej wewnątrzpochodną, niealergiczną odmianę, co raczej sugeruje rolę atopii jako mniej istotnego kofaktora u większości analizowanych chorych [101].

1.2.4.3. Etiopatogeneza niepożądanych reakcji na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne

W latach 70. ubiegłego wieku stwierdzono, że ASA, jak również inne NLPZ działają jako silne inhibitory syntazy prostaglandyny (obecnie określanej jako cyklooksygenaza (COX) i hamują powstawanie metabolitów kwasu arachidonowego, działając przeciwzapalnie, przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Potwierdzenie istnienia wspólnego mechanizmu działania dla tak zróżnicowanej chemicznie grupy leków było niewątpliwym potwierdzeniem wcześniejszych obserwacji badaczy w odniesieniu do podobnych leczniczych właściwości NLPZ, a także podobnych działań niepożądanych. COX posiada 2 miejsca katalityczne – cyklooksygenazowe i peroksydazowe, wpływające na charakter

dalszych przemian kwasu arachidonowego. Podczas gdy potencjał hamujący ASA względem produkcji prostaglandyn związany jest z nieodwracalną acetylacją cyklooksygenazowego miejsca katalitycznego enzymu (pozostając bez wpływu na jego aktywność peroksydazową), w przypadku innych NLPZ zachodzi prosta odwracalna (ibuprofen) lub zależna od czasu odwracalna (naproksen, indometacyna) inhibicja COX na drodze współzawodnictwa o aktywne miejsce enzymu z jego substratem – kwasem arachidonowym [16, 37, 62, 90, 202, 205, 225].

Przez kolejne dwie dekady postulowano istnienie izoform COX – fakt ten udało się potwierdzić w 1989 r., a dwie izoformy enzymu o masie cząsteczkowej 71 kDa i 60% homologii nazwano COX-1 i COX-2. Pierwsza izoforma enzymu jest na stałe obecna w tkankach, w konsekwencji czego wytwarzane są tzw. „fizjologiczne prostaglandyny”, pełniące rozmaite funkcje ustrojowe. COX-1 charakteryzują dość jasno sprecyzowane funkcje fizjologiczne, np.: gastroprotekcjna, jeśli enzym uwalniany jest przez śluzówkę żołądka, albo agregująca płytki krwi i zapobiegająca krwawieniu. Z kolei stężenie COX-2 w obrębie komórki wykazuje niską wartość i jest ono dokładnie regulowane przez cytokiny, wewnątrzkomórkowe systemy przekąźnikowe i dostępność substratu. Tę izoformę enzymu określono jako „prozapalną”, ponieważ enzym bierze udział w wytwarzaniu tzw. „patologicznych prostaglandyn”, zaangażowanych w proces zapalenia. Ekspresja COX-2 wzrasta wyraźnie po ekspozycji na lipopolisacharydy bakteryjne, estry forbolu oraz na wspomniane wcześniej cytokiny i czynniki wzrostu. Wiadomo ponadto, że glikokortykosteroidy hamują ekspresję COX-2, co stanowi dodatkowy aspekt profilu ich działania [37].

Wiadomo, że kwas arachidonowy, wywodzący się z fosfolipidów błon komórkowych, jest metabolizowany na przynajmniej dwóch drogach przemian: cyklooksygenazowej i lipooksygenazowej. W tzw. drodze cyklooksygenazowej kwas arachidonowy jest przekształcany przez COX z wytworzeniem prostaglandyny PGH₂, a w następstwie dalszych przemian powstaje szereg prostaglandyn oraz tromboksan A₂. Droga lipooksygenazowa prowadzi do powstania LTA₄, dalej hydrolizowanego do LTB₄ i przekształcanego w leukotrieny (LTC₄, LTD₄ i LTE₄) z udziałem syntazy LTC₄. Pod koniec lat 30. XX w. Felberg i Kellaway wprowadzili do literatury naukowej pojęcie SRS – *slow-reacting substance*, na określenie substancji zawartej w jadzie kobry, kurczącej mięśnie

gładkie w perfuzacji płuc świnki morskiej. W 1979 r. SRS okazał się mieszaniną leukotrienów siarczkowych. Źródłem tych silnie działających mediatorów zapalenia są eozynofile, komórki tuczne, neutrofile, makrofagi i komórki nabłonkowe. W przebiegu drogi lipooksygenazowej powstają również kwasy: hydroksyeikozatetraenowy i hydroperoksyekozatetraenowy, pełniące istotną rolę w syntezie lipoksyn i mające działanie przeciwzapalne (jako funkcjonalni antagoniści leukotrienów) [16, 37, 62, 90, 202, 205].

Fakt występowania nietolerancji ASA i innych NLPZ tylko u niektórych chorych próbowano za pomocą szeregu hipotez wyjaśnić od wielu lat. W 1975 r. Szczeklik i wsp. [223] stwierdzili, że aspiryna i tylko te NLPZ (indometacyna, kwas mefenamowy, kwas flufenamowy i fenylobutazon), które *in vitro* działały hamująco na syntezę prostaglandyn, jednocześnie powodowały obniżenie PEF albo objawy reakcji niepożądaną u chorych na AIA. Autorzy uznali uzyskane wyniki badań jako wysoce sugestywne dla związku pomiędzy występowaniem objawów AIA a hamowaniem biosyntezy prostaglandyn przez aspirynę i NLPZ. W 2001 r. grupa badaczy japońskich wysunęła hipotezę, że konsekwencją hamowania przez ASA drogi cyklooksygenazowej jest uruchomienie drogi 5-lipooksygenazowej, przemieszczającej kierunek metabolizmu od produkcji ochronnych prostaglandyn ku leukotrienom cysteinylowym, będących istotnymi mediatorami AIA. W opinii badaczy głównym źródłem tych związków są komórki tuczne, chociaż nie można także wykluczyć udziału granulocytów kwasochłonnych [115, 223, 224, 205]. Według kolejnej hipotezy aspiryna może wywoływać zmianę struktury COX-2, co prowadzi do przesunięcia równowagi w kierunku produkcji mediatorów na drodze lipooksygenazowej. Zdaniem innych badaczy przyczyną zaostrzeń astmy u chorych z nietolerancją może być nieprawidłowa regulacja drogi lipooksygenazowej. Indukowane przez aspirynę nagromadzenie kwasu hydroksyeikozatetraenowego powoduje zmniejszenie syntezy lipoksyn, wykazujących, jak wspomniano wcześniej, działanie przeciwzapalne i protekcyjne w odniesieniu do prozapalnej działalności leukotrienów cysteinylowych. Stwierdzono, że u chorych prezentujących objawy AIA zawartość tych związków w moczu jest wzmożona, a po ekspozycji na aspirynę są one wykrywalne w obrębie jam obocznych nosa i w niższych odcinkach układu oddechowego, gdzie zwykle nie występują. Aktywność syntazy LTC₄ jest u chorych z AIA blisko pięciokrotnie większa niż w przypadku pacjentów cierpiących z powodu

astmy, ale niewykazujących nadwrażliwości na ASA, natomiast w porównaniu z osobami zdrowymi jest to różnica dziewiętnastokrotna [158].

Etiopatogeneza **pokrzywki aspirynowej** jak dotąd nie została poznana tak dokładnie jak w przypadku AIA, jednak wyniki badań wskazują, że obydwie te schorzenia podzielają zaangażowanie metabolizmu eikozanoidów w patomechanizm powstawania bąbli pokrzywkowych. Podanie miejscowe aspiryny lizylowej zwykle nie powoduje u chorych z nadwrażliwością na ASA odczynu skórnoego, co świadczyłoby o nieimmunologicznym charakterze nietolerancji ASA i NLPZ. Zaobserwowano, że selektywne inhibitory COX-2 typowo nie wywołują wysiewów bąbli pokrzywkowych ani też objawów obrzęku naczynioruchowego u chorych cierpiących na pokrzywkę przewlekłą i nietolerancję aspiryny. Brak reaktywności krzyżowej w grupie „koksyków” może wskazywać na hamowanie COX-1 jako na wiodący mechanizm zaostrzeń pokrzywki po ekspozycji na aspirynę, jednak nie można wykluczyć udziału niedawno opisanego trzeciej izoformy enzymu (COX-3) bądź też jeszcze nieopisanych kolejnych izoform. Podobnie jak w odniesieniu do AIA, także i w pokrzywce aspirynowej stwierdza się podwyższone wyjściowe stężenie LTE_4 w moczu w porównaniu z osobami zdrowymi, co świadczy o wzmożonej ogólnej produkcji leukotrienów w przebiegu schorzenia. Ekspozycja na aspirynę dodatkowo powoduje masywny wzrost stężenia LTE_4 w moczu, co więcej koreluje ono z natężeniem i czasem trwania niepożądanego reakcji [99, 159, 101, 201].

Zastanawiające spostrzeżenia dotyczą roli zjawiska autoreaktywności u chorych prezentujących objawy zespołu wieloważnej nadwrażliwości na leki (ang. multiple drug hypersensitivity – MDH) albo nadwrażliwych na wiele leków NLPZ. Stwierdzono, że większa część chorych spełniających kryteria MDH, a także ponad 1/3 pacjentów z nadwrażliwością na przynajmniej jeden lek przeciwbakteryjny w wywiadzie wykazuje obecność w krążeniu czynników uwalniających histaminę. Ponadto według opinii badaczy włoskich, klinicznie bezobjawowa autoreaktywność może stanowić mechanizm ułatwiający indukowane lekiem uwalnianie histaminy u chorych prezentujących objawy pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego po ekspozycji na liczne, niespokrewnione chemicznie NLPZ. Większość badanych chorych nietolerujących wielu leków z tej grupy i około 1/3 pacjentów z nadwrażliwością na jeden tylko preparat prezentowała dodatni wynik testu z własną surowicą [19].

Z kolei mechanizm działania paracetamolu pozostaje do końca nie wyjaśniony [7]. Ze względu na przeciwbólowe oraz na przeciwgorączkowe właściwości leku, dużo uwagi poświęcano zawsze ewentualnym właściwościom hamującym paracetamolu w odniesieniu do COX, jednak z drugiej strony wiadomo, że lek nie ma znaczącego działania przeciwzapalnego i nie zaburza produkcji prozakrzepowych tromboksanów. Wydaje się, że paracetamol wykazuje przede wszystkim przeciwbólowe działanie centralne, a nie obwodowe. Postuluje się ponadto, iż docelowym enzymem dla leku może być COX-3, którego obecność potwierdzono na razie w korze mózgowej psów. COX-3 wykazuje znaczne podobieństwo do innych enzymów COX, bierze udział w produkcji substancji prozapalnych i ulega selektywnemu zahamowaniu z udziałem paracetamolu. Nadwrażliwość na acetaminofen może zatem wynikać z mechanizmu farmakologicznego, różnego jednak niż w przypadku innych NLPZ; nie wyklucza się także możliwości indukowania przez lek produkcji antygenowo swoistych surowicznych IgE, które wykrywa się u chorych prezentujących objawy nadwrażliwości natychmiastowej [7, 37, 177].

Zróznicowana manifestacja kliniczna nadwrażliwości na NLPZ sugeruje ponadto zaangażowanie układu immunologicznego w etiopatogenezę reakcji. Podejrzewa się, że w niektórych przypadkach reakcji natychmiastowych (w postaci pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, skurczu oskrzeli czy nawet wstrząsu anafilaktycznego) mamy do czynienia z alergią IgE-zależną, co potwierdzają dodatnie wyniki testów skórnych. Ciekawą pod tym względem grupą NLPZ są pirazolony, które mogą wywoływać niepożądane reakcje na drodze hamowania COX (np. u chorych prezentujących objawy triady aspirynowej czy przewlekłej pokrzywki), ale także z „prawdziwym” zaangażowaniem układu immunologicznego w aspekcie reakcji natychmiastowej IgE-zależnej [45, 80]. Już w 1958 r. Halpern i Holzer [103] sugerowali udział reagin w nadwrażliwości na aminopirynę, której podanie wywołało u jednego z chorych wstrząs anafilaktyczny, a wykonany później test z zadrapania (*scratch test*) z lekiem okazał się dodatni. Obecnie w literaturze istnieje wiele doniesień na temat dodatnich wyników testów skórnych z dipyronem, oksyfenbutazonem, fenylbutazonem czy propyfenazonem. Dokonywano ponadto prób oznaczenia stężenia antygenowo swoistych IgE w surowicy chorych. W jednym z ostatnich doniesień literaturowych stwierdzono obecność surowicznych antygenowo swoistych IgE

(metoda ELISA z zastosowaniem koniugatu leku i ludzkiej albuminy) w odniesieniu do propyfenazonu u 31 spośród 53 chorych z objawami nadwrażliwości natychmiastowej. 44 chorych z tej grupy wykazywało również reaktywność w stosunku do badanego leku w testach skórnych [45, 80, 152].

Należy podkreślić, że w literaturze znajduje się wiele doniesień dotyczących nadwrażliwości opóźnionej na NLPZ, która manifestuje się jako klasyczny wyprysk kontaktowy, powstający w wyniku miejscowego zastosowania preparatów w postaci maści czy kremu (nierzadko przy dodatkowym udziale promieniowania ultrafioletowego jako reakcja fotoalergiczna bądź fototoksyczna). NLPZ mogą być ponadto przyczyną osutek plamisto-grudkowych i pęcherzowych oraz ciężkich reakcji typu SJS, TEN czy AGEP [5, 8, 44, 130, 157, 167, 185, 230, 236, 255].

1.2.4.4. Selektywność różnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych wobec izoform cyklooksygenazy i problem reaktywności krzyżowej

Poszczególne NLPZ wykazują różny potencjał hamujący wobec COX-1 i COX-2, co także niewątpliwie przekłada się na ich właściwości kliniczne i potencjalne działania niepożądane. Starsze, „klasyczne” NLPZ hamują obie izoformy enzymu, co oczywiście decyduje nie tylko o właściwościach przeciwzapalnych, ale także znanych dobrze objawach niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego czy powikłaniach hematologicznych. Ocenia się, że największą toksycznością w odniesieniu do przewodu pokarmowego charakteryzują się indometacyna i piroksykam, znacznie silniej oddziałujące na COX-1 niż na COX-2. Leki wykazujące słabsze działanie wobec COX-1 (niższy wskaźnik aktywności wobec COX-2/COX-1) rzadziej powodują dolegliwości o charakterze dyspepsji, krwawień czy też są przyczyną niepożądanych objawów ze strony nerek. ASA hamuje zarówno COX-1 i COX-2, jednak silniejszy wpływ wywiera na pierwszą izoformę, a po zablokowaniu enzymu nie dochodzi do powstania finalnych produktów jego działania. Leki, które selektywnie albo preferencyjnie hamują COX-2 *in vitro* posiadają właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. W warunkach *in vivo* wykazują skuteczność wobec bólu i stanu zapalnego o różnym pochodzeniu. W tabeli XI przed-

stawiono klasyfikację NLPZ w oparciu o ich selektywność wobec izoform COX [20, 37, 115].

Zagadnienie selektywności wobec COX-1 i 2 istotne jest także z punktu widzenia potencjalnej reaktywności krzyżowej pomiędzy aspiryną a innymi lekami z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych oraz wewnątrz samej grupy. Zjawisko to jest przyczyną nadwrażliwości chorych na wiele różnych NLPZ, a wybór alternatywnego leku może w tym przypadku stanowić trudny i wymagający rozważnego przemyślenia problem. Trzeba zaznaczyć, że znaczna większość dostępnych wyników badań dotyczy chorych prezentujących objawy AIA, natomiast wiedza dotycząca pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego jest znacznie uboższa [14, 16, 17, 18, 20, 37, 78, 90, 115, 116, 183, 186, 200, 201, 202, 206, 207, 218, 233, 238, 258].

Obserwuje się reakcje krzyżowe pomiędzy ASA a lekami preferencyjnie hamującymi COX-1, przy czym dla ibuprofenu, naproksenu i diklofenaku ich częstość ocenia się w różnych badaniach na 93–100%. Z kolei acetaminofen jako słaby inhibitor COX-1 uważany jest za bezpieczny lek alternatywny dla prawie wszystkich chorych prezentujących objawy nadwrażliwości wobec aspiryny, jednak stosowany w dawkach nieprzekraczających 500–1000 mg. Uważa się, iż niecałe 2% chorych na astmę oskrzelową wykazuje jednoczesną nietolerancję aspiryny i paracetamolu. Dostępne dane wskazują, iż zarówno samo wystąpienie jak i nasilenie reakcji w odniesieniu do paracetamolu, uzależnione jest od stopnia nadwrażliwości na aspirynę, wyrażającej się wysokością dawki ASA wywołującej niepożądaną reakcję w trakcie doustnej prowokacji. Niektórzy badacze zaobserwowali poprawę tolerancji paracetamolu, po zakończonym sukcesem, wywoływaniu tolerancji na ASA u chorych jednocześnie nadwrażliwych na aspirynę. Natomiast relatywnie rzadko spotykanym zjawiskiem jest nadwrażliwość na acetaminofen przy dobrej tolerancji ASA (potwierdzona testem prowokacji doustnej), wyrażająca się różnorodnym obrazem klinicznym (pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny, ale także rumień trwały) [107, 233]. Patomechanizm powyższego zjawiska nie został w pełni wyjaśniony. Ze względu na dobrą tolerancję innych leków niesteroidowych przeciwzapalnych (przykładowo ibuprofenu) wydaje się, że nadwrażliwość nie wynika z zahamowania cyklooksygenazy. Mechanizm reakcji IgE-zależnej jest trudny do udowodnienia, ponieważ wyniki testów skórnych okazują się do-

datnie tylko u nielicznych chorych, a do pełnej oceny potrzebne są badania z uwzględnieniem zależności od dawki testowanego leku u większej liczby chorych prezentujących dodatnie wyniki testów w odniesieniu do paracetamolu.

Leki będące preferencyjnymi inhibitorami COX-2 (meloksykam, nimesulid) uznaje się za dobrze tolerowane przez chorych z objawami nietolerancji ASA, o ile stosowane są w niskich dawkach, natomiast dawki wyższe mogą wywołać różnorodnie objawiające się reakcje niepożądane (np. *rhinitis*, blokada nosa, duszność astmatyczna, wysiew bąbli pokrzywkowych) [20, 29, 206].

Wysoco selektywne inhibitory drugiej izoformy COX odznaczają się doskonałą tolerancją u chorych nadwrażliwych na ASA i inne NLPZ, co potwierdzono w próbach klinicznych kontrolowanych placebo. Należy podkreślić, że w przypadku chorych z wybitną nadwrażliwością na ASA także i koksyby mogą być przyczyną niepożądanego reakcji. Obserwowano epizody pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego u chorych wykazujących reaktywność w odniesieniu do klasycznych NLPZ także po ekspozycji na selektywne inhibitory COX-2, przy czym według niektórych badaczy częściej na celekoksyb niż rofekoksyb. Celekoksyb dodatkowo posiada pewne specyficzne właściwości stwarzające ryzyko nieco innego typu reakcji niepożądanych. Lek jest bowiem pochodną sulfonamidową nie-aromatycznej grupy aminowej, zatem zbliżony jest raczej do takich leków jak glibenklamid czy furosemid niż do przeciwbakteryjnych sulfonamidowych pochodnych amin aromatycznych. Nie oznacza to, że celekoksyb jest przeciwwskazany u wszystkich chorych z nadwrażliwością na sulfonamidy, ponieważ reakcje krzyżowe zachodzą przede wszystkim w przypadku przeciwbakteryjnych pochodnych aromatycznych, natomiast w grupie pochodnych nie-aromatycznych jest to problem raczej hipotetyczny, a pomiędzy grupami – mało prawdopodobny. Jest to tym ważniejsze, że ekspozycja na celekoksyb może być przyczyną nie tylko pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, ale także reakcji niepożądanych o różnym stopniu ciężkości, z zaangażowaniem układu immunologicznego: osutki plamisto-grudkowej, toksycznej nekrolizy naskórka czy AGEP [17, 29, 115, 186, 200].

1.2.4.5. Kliniczny profil skórnej nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne

Jak wspomniano wcześniej, wiedza dotycząca patomechanizmu pokrzywki z nadwrażliwością na ASA nie jest tak szeroka i usystematyzowana jak w przypadku AIA. Niektórzy autorzy sugerują, że pokrzywka aspirynowa nie dotyczy pacjentów ze szczególnym rodzajem pokrzywki, natomiast rozwija się u chorych cierpiących na ostrą lub przewlekłą pokrzywkę innego typu. Stanowić ma ona w tym wypadku „defekt” skóry, umożliwiający kliniczne ujawnienie się skórnej postaci nadwrażliwości, podobnie jak w przypadku astmy, gdzie nadreaktywność oskrzeli pozwala na kliniczną manifestację oskrzelowej nadwrażliwości na lek.

W 2003 r. Grattan [90, 115] przedstawił 3 profile klinicznej relacji pomiędzy ASA (oraz innymi NLPZ), a objawami pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego:

- **pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy wywoływane przez aspirynę:** wysiew zmian skórnych może wystąpić od 15 minut nawet do 24 godzin (najczęściej po około 4 godzinach) od zastosowania terapeutycznej dawki leku; u niektórych chorych obrzęk naczynioruchowy może być obecny jako objaw izolowany; w niektórych przypadkach może dojść do wstrząsu anafilaktycznego; należy mieć zawsze na uwadze aspirynę i inne NLPZ jako potencjalną przyczynę epizodycznego wysiewu bąbli pokrzywkowych/obrzęku naczynioruchowego, ze względu na ich bardzo szerokie stosowanie w leczeniu (także w wielu przeciwbólowych i przeciwzapalnych preparatach złożonych); częstość występowania ocenia się (po wykluczeniu chorych na nawracającą pokrzywkę, alergiczny nieżyt nosa i przewlekłe dolegliwości płucne) na 0,3% populacji ogólnej
- **pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy nasilające się po aspirynie:** przyjmuje się, że ASA zaostrza przebieg przewlekłej pokrzywki u 20–30% chorych; zaobserwowano, że przynajmniej 22% przypadkowo wybranych hospitalizowanych chorych z objawami pokrzywki, określanej jako idiopatyczna, wykazywało zaostrzenie objawów podczas testu prowokacji aspiryną, a nasilenie objawów u niektórych pacjentów proporcjonalne było do dawki leku; etiopatogeneza tego typu reakcji

nie została do końca wyjaśniona, wydaje się jednak że ta grupa chorych wykazuje wrażliwość na zahamowanie COX-1 przez ASA i inne NLPZ; wiadomo ponadto, że nadmierna produkcja leukotrienów pod wpływem 5-lipooksygenazy wywołuje wzmożoną przepuszczalność naczyń i objawy pokrzywki; w przeciwieństwie do pokrzywki indukowanej aspiryną, w tym przypadku istnieje wyraźna tendencja do reaktywności krzyżowej w odniesieniu do innych NLPZ

- **pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy z aspiryną w roli kofaktora:** u niektórych chorych wysiew bąbli pokrzywkowych, obrzęk naczynioruchowy, a nawet wstrząs anafilaktyczny jest skutkiem przyjęcia ASA w połączeniu z określonym pokarmem, jednak nigdy osobno; ciekawe obserwacje dotyczą zespołu określanego jako anafilaksja, wywołana wysiłkiem, zależna od pokarmów (ang. FDEIA – food-dependent, exercise induced anaphylaxis), w przypadku którego takie czynniki jak wysiłek fizyczny i ASA mogą obniżyć wstępnie próg degranulacji komórek tucznych i uwolnienia histaminy po spożyciu określonego pokarmu – wydaje się, że aspiryna zwiększa uwalnianie histaminy poprzez supresję PGE₂, która z kolei ma właściwości hamujące w stosunku do histaminy uwalnianej w reakcji typu natychmiastowego w odpowiedzi na określony alergen (np. pokarm); jeżeli w przypadku pacjenta z podejrzeniem FDEIA pokarm w połączeniu z wysiłkiem w ramach testu prowokacyjnego nie wywołuje niepożądanego reakcji zaleca się nawet uprzednie podanie choremu aspiryny doustnie; u niektórych chorych aspiryna jest natomiast czynnikiem zastępującym wysiłek fizyczny w przebiegu FDEIA [104, 168].

W 2001 r. Stevenson, Sanchez-Borges i Szczeklik [218] zaproponowali nowy system klasyfikacyjny niepożądanych reakcji na leki hamujące izoenzymy COX. Obok profilu oddechowego (ang. AERD- aspirin-exacerbated respiratory disease) i układowego (objawy ze strony spojówek, nosa, skurcz oskrzeli, nagły rumień, bóle brzucha, w niektórych przypadkach zapaść naczyniowa) autorzy wyróżnili także profil skórny (pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy) i profil mieszany (łączy objawy ze strony układu oddechowego i skóry, dodatkowo z napadami kaszlu, wycieku z nosa i świądu spojówek), obserwowany u około 30% chorych podczas kontrolowanych doustnych prób prowokacyjnych – zwy-

kle chorzy nie prezentują objawów przewlekłej astmy, polipowatości nosa, pokrzywki przewlekłej czy objawów ogólnych, anafilaktycznych [115].

Wyróżniamy zatem:

1. Wzorzec kliniczny I – astma i nieżyt nosa ulegające zaostrzeniu przez wiele NLPZ:
 - może towarzyszyć zapalenie zatok przynosowych i polipy nosa
 - objawy niepożądane mogą wystąpić przy pierwszym kontakcie z ASA
 - chorzy reagują krzyżowo na inne NLPZ
2. Wzorzec kliniczny II: pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy zaostrzane przez wiele NLPZ:
 - objawy występują u chorych reagujących krzyżowo, cierpiących na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną
 - u ok. 1/3 chorych z pokrzywką przewlekłą zaostrzenia pojawiają się po ekspozycji na inhibitory COX-1, ale nie COX-2
3. Wzorzec kliniczny III – pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy indukowane wieloma lekami:
 - występują u, poza tym zdrowych, krzyżowo-reagujących osób prezentujących objawy ostrej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego
 - inhibitory COX-2 mogą wywoływać niepożądane reakcje u krzyżowo reagujących pacjentów
 - wydaje się, że zdolność selektywnych inhibitorów COX-2 do indukowania odczynów skórnych u chorych reagujących krzyżowo może zależeć od ich hamującej aktywności w stosunku do COX-1
4. Wzorzec kliniczny IV – pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy indukowany pojedynczym lekiem:
 - obecne u osób, poza tym zdrowych, prezentujących ostre objawy po ekspozycji na pojedynczy lek (np. acetaminofen, aspiryna, pirazolo-ny, ketorolac)
 - reakcja niepożądana związana jest prawdopodobnie z udziałem IgE w odniesieniu do sprawczego leku
 - praktycznie każdy z NLPZ (włącznie z nowymi inhibitorami COX-2) może być przyczyną reakcji z zaangażowaniem układu immunologicznego.

1.2.4.6. Postępowanie diagnostyczne w nadwrażliwości na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne

Ze względu na możliwe występowanie reakcji krzyżowych pomiędzy ASA i innymi NLPZ oraz wewnątrz grupy, istotnym zadaniem lekarza specjalisty jest prawidłowe zakwalifikowanie chorego jako reagującego na pojedynczy lek ze wspomnianej grupy („single-reactor”), bądź też jako nadwrażliwego na wiele preparatów („cross-reactor”). Ważne jest, ażeby odpowiednio przyporządkować pacjenta do określonego **wzorca klinicznego** choroby i w zależności od uzyskanych wyników badań diagnostycznych zapewnić mu alternatywne przeciwbólowe i przeciwzapalne leczenie [16]. W ramach diagnostyki nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ dysponujemy, w zależności od charakteru reakcji (natychmiastowa, opóźniona) i jej potencjalnego patomechanizmu (hamowanie cyklooksygenazy, reakcja IgE-zależna, reakcja typu komórkowego), następującymi metodami:

- diagnostyka *in vivo*: **skórne testy punktowe (STP), testy śródskórne (TŚ), naskórkowe testy płatkowe (NTP)**
- diagnostyka *in vitro*: **BAT (ang. basophil activation test), CAST 2000-ELISA, FLOW CAST (metoda cystometrii przepływowowej)**
- różne metody prowokacji.

Należy podkreślić, że w odniesieniu do nadwrażliwości natychmiastowej na ASA i inne NLPZ, pomimo ciągłego rozwoju różnych metod diagnostycznych *in vitro*, nie mają one charakteru rozstrzygającego i nie są powszechnie dostępne. Metodykę *in vitro*, głównie w odniesieniu do oceny aktywacji bazo-filów (BAT, CAST), wykorzystuje się w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę, paracetamol, metamizol, diklofenak, przy czym czułość badania ocenia się na 63,3%, a swoistość w granicach 93,3% [115]. Wartość diagnostyczna jak i sens przeprowadzenia testów skórnych muszą zostać dokładnie przeanalizowane, w zależności od podejrzanego przez badacza patomechanizmu reakcji niepożądaney. Wszystko to stwarza najczęściej konieczność poddania chorego próbie prowokacyjnej, oczywiście przy zachowaniu wszelkich środków ostrożności i dokładnym przestrzeganiu wyznaczonych procedur [1].

W przypadku podejrzaney nadwrażliwości na ASA, STP oraz TŚ wykonywane są rzadko i praktycznie nie znajdują one zastosowania. Niektórzy autorzy

donoszą o przeprowadzeniu STP i TŚ z ASA w dostępnej formie związanej z lizyną, jednak brak jest doniesień o uzyskaniu dodatniego wyniku w jakimkolwiek przypadku [175, 258].

STP oraz TŚ zaleca się głównie przy podejrzeniu IgE-zależnej alergii na leki z grupy pirazonów. STP zwykle są ujemne, natomiast częściej uzyskuje się wynik dodatni po wykonaniu TŚ, jako testów odznaczających się większą czułością. Nie ma oczywiście jednolitych zaleceń dotyczących stężeń poszczególnych leków stosowanych w testach. Dane dotyczące różnych NLPZ, uzyskane na podstawie opublikowanych doświadczeń innych ośrodków [115, 156, 175, 179, 183], przedstawiono w tabeli V.

Tabela V. Zalecane stężenia leków z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych stosowane w ramach testów skórnych [115]

Leki	STP	TŚ
Pirazolony		
Metamizol 400mg/ml	1:1	od 1:1000 do 1:10
Propyfenazon	0,25% roztwór	0,25% roztwór
Fenylbutazon	0,5% roztwór	0,5% roztwór
Inne		
Diklofenak	25mg/ml	1mg/ml

Według większości badaczy TŚ z opóźnionym odczytem oraz NTP okazują się przydatne w diagnostyce opóźnionych reakcji na NLPZ. Na przykład dla metamizolu odsetek uzyskanych w jednym z badań dodatnich wyników wyniósł odpowiednio 60 i 36%, co zbliża otrzymaną wartość do wymienionych testów w diagnostyce nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe [25, 26, 31, 40]. Pozostaje jednak około 1/4 chorych, wymagających rozstrzygnięcia za pomocą testu prowokacji, zwykle jednak ponowna reakcja przebiega dość łagodnie, z klinicznym odtworzeniem pierwotnego odczynu. Uważa się zatem, że wymienione testy skórne mogą stanowić wstępny etap procesu diagnostycznego (przy czym TŚ charakteryzują się większą czułością w porównaniu z NTP) i jeżeli uzyskane wyniki okazują się ujemne, poddaje się chorego prowokacji, oczywiście jeśli nie ma ku temu żadnych przeciwwskazań [1] (por. s. 69). Należy pamiętać o wywoływanych przez NLPZ ciężkich reakcjach polekowych

– SJS, TEN, AGEP, w przypadku których późniejsza diagnostyka musi być prowadzona z rozmysłem i ostrożnie, a próby prowokacyjne są przeciwwskazane. W tabeli VI przedstawiono dostępne w literaturze przykładowe stężenia oraz podłoża leków z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych stosowane w ramach NTP.

Tabela VI. Zalecane stężenia NLPZ i podłoża w ramach diagnostyki za pomocą nakórkowych testów płatkowych [60, 115, 179]

Lek	Stężenie	Podłoże	Uwagi
Celekoksyb	5 i 10%	Wazelina biała	– wyższe stężenie leku może być przyczyną fałszywie dodatniego odczynu (podrażnienie)
Diklofenak	1%	Wazelina biała	– opisano przypadek ponownej reakcji anafilaktycznej po nałożeniu NTP z lekiem u pacjentki ze wstrząsem w wywiadzie [117]
Metamizol	1 i 10%	Wazelina biała	– opisano wystąpienie rumieniowo-obrzękowej swędzącej osutki po nałożeniu NTP, zlokalizowanej w miejscu poprzedniej reakcji o podobnym charakterze [152] – badacze zwracają uwagę na konieczne wstępne zastosowanie stężenia 1%, w razie braku reakcji: 10%
Nimesulid	10%	Wazelina biała	
Oksykamy	1 i 10%	Wazelina biała	
Paracetamol	1 i 10%	Wazelina biała	– donoszono o dwukrotnym spowodowaniu przez NTP objawów AGEP u pacjentki z odpowiadającą osutką w wywiadzie, przy czym sam wynik testu z lekiem był w obu przypadkach ujemny [157] – uzyskano dodatnie wyniki NTP z p-aminofenolem (produkt hydrolizy paracetamolu) u 2 pracowników fabryki leków, natomiast NTP z samym lekiem był ujemny [242]

Podstawę diagnostyki nietolerancji ASA stanowi prowokacja. W zależności od drogi podania leku wyróżnia się prowokację doustną, dooskrzelową (wziewną), donosową i dożylną (tę ostatnią wykonuje się niezwykle rzadko). W niniejszej pracy omówiona zostanie tylko próba doustna, jako że jest to rodzaj testu typowo stosowanego przy podejrzeniu nietolerancji ASA u chorych prezentujących objawy pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Próba doust-

na wprowadzona została do praktyki klinicznej na początku lat 70. XX w. i od tego czasu jej schemat był niejednokrotnie modyfikowany i ulepszany. Należy zaznaczyć, że nie istnieje nadal jeden ogólnie przyjęty protokół próby – poniżej, w tabeli VII przedstawiono schemat zalecany przez EAACI [172].

EAACI i GA2LEN zalecają pojedynczą ślepą kontrolowaną placebo doustną próbę prowokacyjną u chorych z podejrzeniem pokrzywki indukowanej przez ASA. Powszechnie zaleca się wykonanie prowokacji doustnej w okresie remisji – najlepiej jeśli pacjent pozostawał bezobjawowy przez 1–2 tygodnie poprzedzające diagnostykę, co niestety w niektórych przypadkach może być trudne do osiągnięcia. Dopuszcza się stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w dawce nieprzekraczającej 10 mg prednizonu na dzień. Przebieg doustnej prowokacji u chorego na pokrzywkę jest analogiczny jak w przypadku pacjenta z objawami AIA. Dodatkowo zaleca się ściśle monitorowanie chorego w trakcie samej próby, a także przez przynajmniej 6 godzin od ostatniej dawki ASA lub placebo. Jeżeli następuje wysiew bąbli pokrzywkowych, obrzęk naczynioruchowy (albo inne objawy nadwrażliwości na aspirynę), należy przerwać procedurę. Należy pamiętać, że u niektórych chorych mogą także wystąpić objawy ze strony dolnych odcinków układu oddechowego, zatem zaleca się także ocenę funkcji tego narządu (pomiar FEV1 przed próbą, następnie co 30 minut aż do 6 godzin po podaniu ostatniej dawki leku) [172].

Przeprowadzenie pojedynczej ślepej kontrolowanej placebo doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną trwa według większości schematów 2 dni, przy czym dnia pierwszego podaje się 4 dawki placebo (mleczan sacharyny) w postaci żelatynowych kapsułek bądź opłatków w odstępie 90–120 minut, natomiast dnia drugiego chory otrzymuje wzrastające dawki aspiryny (w zewnętrznej postaci nieróżniącej się od placebo), w odpowiadającym placebo odstępie czasowym, aż do kumulacyjnej dawki 1000 mg ASA.

Oceny nasilenia stanu klinicznego chorego w trakcie i po zakończeniu próby dokonuje się w oparciu o różne skale. Można na przykład zastosować Urticaria Severity Index (USI) jako system oceny proponowany przez EAACI [260] (tabela VIII) lub też skale proponowane przez innych autorów [148] (tabela IX).

W ramach diagnostyki nadwrażliwości na inne NLPZ próba doustnej prowokacji stanowi nierzadko końcowy i decydujący element diagnostyczny, jednak tak jak i inne próby prowokacji doustnej nie jest pozbawiona ryzyka.

Tabela VII. Pojedyncza ślepa kontrolowana placebo doustna próba prowokacyjna z aspiryną według zaleceń EAACI [172]

Kolejne dawki ASA	Dawka kumulacyjna ASA
71 mg	71 mg
117 mg	188 mg
312 mg	500 mg
500 mg	1000 mg

Tabela VIII. Urticaria Severity Index (USI) [260]

Liczba punktów	Ocena wysiewu bąbli pokrzywkowych	Ocena świądu
0	Brak	Brak
1	Łagodny (< 20 bąbli/czas prowokacji)	Łagodny
2	Umiarkowany (21–50 bąbli/czas prowokacji)	Umiarkowany
3	Nasilony (> 50 bąbli/czas prowokacji lub zlewnie obszary obrzęku naczynioruchowego)	Nasilony
Suma punktów wynosi 0–6		

Tabela IX. Ocena stanu klinicznego pokrzywki wg Lorette i wsp. [148] w skali od 0–11

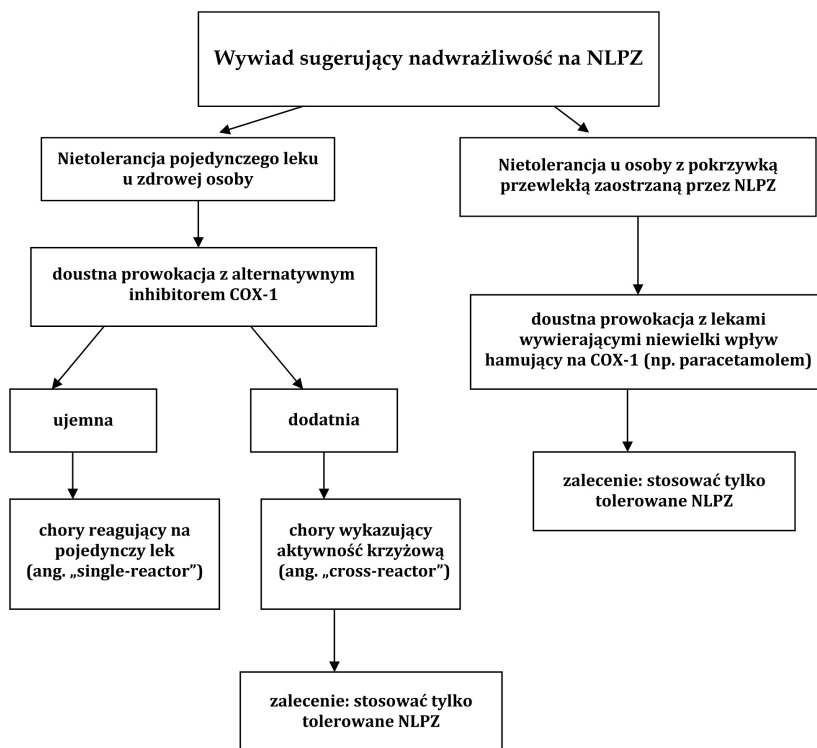
1. Liczba bąbli	
0	brak
1	1–5 bąbli
2	6–15 bąbli
3	16–25 bąbli
4	powyżej 25 bąbli
2. Maksymalna średnica największego bąbla	
0	0
1	≤ 1,5 cm
2	> 1,5 cm ≤ 2,5 cm
3	> 2,5 cm
3. Ocena świądu:	
0	Brak świądu
1	Łagodny świąd: ledwie zauważalny, nieirytujący, niekłopotliwy
2	Umiarkowany świąd: irytujący, kłopotliwy w pewnym stopniu wpływający na aktywność życiową w ciągu dnia oraz wpływający na sen
3	Znaczny świąd: bardzo irytujący, kłopotliwy, istotnie wpływający na aktywność życiową w ciągu dnia oraz wpływający na sen
4	Bardzo znaczny świąd: uzasadniający pójście do lekarza

W tabeli X przedstawiono przykładowe dawki leków stosowane w ramach próby prowokacji doustnej. W odniesieniu do procesu diagnostycznego dorosłego chorego z podejrzeniem nadwrażliwości na NLPZ warto zwrócić uwagę na kilka elementów (Rycina 1). Jeżeli w wywiadzie wystąpiła u chorego reakcja natychmiastowa, unika się ponownej prowokacji sprawczym lekiem. Zwykle zaleca się rozpoczęcie testów prowokacyjnych od próby z aspiryną. Chorzy wykazujący dodatkowo nietolerancję aspiryny uznawani są za reagujących na wiele NLPZ („multiple/cross-reactors”) i wtedy zwykle podejmowane są dalsze testy tolerancji na leki wykazujące niewielki lub żaden hamujący wpływ na COX-1 (np. acetaminofen, nimesulid, tramadol), w celu wyboru alternatywnego leczenia. Niektóre badania wskazują bowiem, że większość (60%) chorych, prezentujących objawy pokrzywki wynikającej z nietolerancji ASA, jest nadwrażliwa także na alternatywne silne inhibitory COX-1 (np. ketoprofen) w prowokacji doustnej, co po raz kolejny wskazuje na istotną rolę tego patomechanizmu w powstawaniu zmian skórnych [1, 14, 16, 18, 21, 162, 172, 218].

Tabela X. Przykładowe protokoły doustnej prowokacji wybranymi NLPZ [18, 115, 186]

Testowany lek	Dawka I [mg]	Dawka II [mg]	Dawka III [mg]	Dawka kumulacyjna	Uwagi
Ketoprofen	20	60		80 mg	według Asero [18]
Nimesulid	25	75		100 mg	według Asero [18]
	25	50	100	175 mg	według Roll i wsp. [186]
Acetaminofen	125	375		500 mg	według Asero [18]
	125	250	500	875 mg	według Roll i wsp. [186]
Rofekoksyb	6	19		25 mg	według Asero [18]
Celekoksyb	25	50	100	175 mg	według Roll i wsp. [186]
Pomiędzy kolejnymi dawkami leku zaleca się 60-minutowy odstęp czasowy; po zakończeniu próby czas obserwacji chorego wynosi 120 minut.					

Z drugiej strony ci sami badacze zauważają, że około 3/4 chorych, podających w wywiadzie ostry epizod pokrzywki/obrzęku naczynioruchowego, po przyjęciu jednego NLPZ innego niż aspiryna, toleruje ten ostatni lek podczas doustnej próby prowokacyjnej, co pozwala zaklasyfikować tę grupę pacjentów jako reagujących na pojedynczy preparat („single-reactors”). Obowiązujące wcześniej zalecenia uwzględniały w takim przypadku ponowne przeprowa-



Rycina 1. Postępowanie z pacjentem o profilu skórnej nadwrażliwości na NLPZ (modyfikacja na podstawie Asero [16]).

dzenie próby prowokacyjnej ze słabymi inhibitorami COX-1 lub selektywnymi inhibitorami COX-2, co nierzadko pozbawiało chorego możliwości leczenia alternatywnym silnym inhibitorem COX-1. Obecnie zaleca się włączenie takiego leku do prowokacyjnych prób diagnostycznych, oczywiście z korzyścią dla pacjenta.

Pomimo, iż doustny test prowokacyjny stanowi tzw. „złoty standard” w zakresie diagnostyki nietolerancji ASA, podejmowane są próby zastosowania różnych technik *in vitro*, których celem ma być przede wszystkim uzupełnienie procesu diagnostycznego.

Wprawdzie podkreśla się zaangażowanie w procesie etiopatogenetycznym pokrzywki komórek tucznych, jednak dotychczas nie udało się potwierdzić roli przeciwciał klasy IgE w nadwrażliwości na ASA. Wprawdzie Krilis i wsp. [134]

stwierdzili u chorego z obrzękiem naczynioruchowym wykrywalne przeciwciała IgE w odniesieniu do ASA-HAS (koniugat aspirynowo-polilizynowy), to jednak późniejsze badania z zastosowaniem techniki RAST (radioallergosorbent test), jak i skórne testy punktowe u chorych na pokrzywkę aspirynową okazały się ujemne.

Według niektórych badaczy [244], zważywszy na istotną rolę sLT w etiopatogenezie pokrzywki aspirynowej, szczególnie przydatna może okazać się ocena uwalniania tych związków u chorych zarówno po przeprowadzeniu próby aspirynowej, jak i w okresie przed ekspozycją. Intensywne badania były w ramach tego zagadnienia prowadzone do tej pory przede wszystkim u chorych na astmę, natomiast niewiele jest danych dotyczących tego problemu w pokrzywce przewlekłej i obrzęku naczynioruchowym. Przykładowo Wedi i wsp. [244] stwierdzili, że u chorych na pokrzywkę przewlekłą z nadwrażliwością na aspirynę następuje wzmożone wydzielanie sLT przez granulocyty zasadochłonne pod wpływem takich czynników, jak C5a, PAF, fMLP, podczas gdy u chorych tolerujących ASA takiej zależności nie stwierdzono.

Bazofile uznaje się za podstawowe komórki efektorowe zapalenia alergicznego. Komórki te wywodzą się ze szpiku (z progenitorów CD34⁺), natomiast w pełni zróżnicowanej formie występują we krwi w niewielkiej ilości, stanowiąc od 0,2% do 1% wszystkich krwinek białych. Ludzkie granulocyty zasadochłonne charakteryzuje ekspresja receptora o wysokim powinowactwie do IgE (FcεRI), który jest jednocześnie głównym receptorem aktywującym dla tych komórek. Bazofile krwi obwodowej oraz tkankowe komórki tłuszczne biorą istotny udział w IgE-zależnej, natychmiastowej reakcji manifestującej się jako nieżyt nosa, astma czy wstrząs anafilaktyczny w odpowiedzi na różnorodne alergeny, w tym także i leki. Aktywacja granulocytów zasadochłonnych może zachodzić pod wpływem substancji endogennych, takich jak aktywowane składniki dopełniacza (anafilatoksyny C3a i C5a), a także w mechanizmie niezależnym od FcεRI, poprzez bezpośrednią degranulację komórek (małe peptydy, opiaty czy jodowe środki kontrastu). Jest zatem całkowicie uzasadnione dążenie badaczy do wykorzystania faktu aktywacji bazofilów w diagnostyce niepożądanych odczynów na leki. Na początku lat 90. ubiegłego wieku udoskonalone techniki badawcze pozwoliły na izolowanie i oczyszczanie bazofilów z krwi obwodowej. Przez wiele lat trudno było jednak uzyskać odtwarzalne wyniki badań, ponie-

Tabela XI. Klasyfikacja NLPZ w oparciu o ich selektywność w odniesieniu do izoenzymów cyklooksigenazy [115]

Selektywność	Lek	Uwagi
Słabe inhibitory COX-1/COX-2	acetaminofen (paracetamol), salsalat	<ul style="list-style-type: none"> – niewielki odsetek chorych nadwrażliwych na aspirynę może reagować krzyżowo na <i>wysokie</i> dawki tych leków (jako bezpieczne uznaje się dawki 500–1000 mg paracetamolu) – do 2% chorych na astmę reaguje jednocześnie na aspirynę i paracetamol
Inhibitory COX-1/COX-2	piroksykam, indometacyna, sulindac, tolmentin, ibuprofen, naproksen, fenoprofen, meklofenamat, kwas mefenamowy, ketoprofen, ketorolak, etodolac, nabumeton, oxaprozin, flurbiprofen, diflunisal, aminopiryryna	<ul style="list-style-type: none"> – możliwe jest wystąpienie reakcji niepożądaney przy pierwszej aplikacji leku w niskiej dawce
Relatywne inhibitory COX-2 i słabe inhibitory COX-1 (preferencyjne inhibitory COX-2)	meloksykam, nimesulid	<ul style="list-style-type: none"> – może występować reaktywność krzyżowa w przypadku wysokich dawek, jednak reakcje nie są nasilone
Selektywne inhibitory COX-2	celekoksyb, rofekoksyb*, valdekoksyb*, etorikoksyb, parekoksyb, lumirakoksyb*	<ul style="list-style-type: none"> – uważa się że leki z tej grupy nie wykazują reaktywności krzyżowej – ta grupa leków jest lepiej tolerowana przez chorych wykazujących reakcje skórne po klasycznych NLPZ – niektórzy chorzy, wybitnie nadwrażliwi na ASA, mogą prezentować objawy r. niepożądaney
Leki nie będące inhibitorami COX-1 i COX-2	tramadol, nefopam	<ul style="list-style-type: none"> – leki przeciwbólowe wywierające działanie na centralny układ nerwowy

* leki wycofane

waż opierano się głównie na oznaczeniach stężenia mediatorów bazofilowych w płynach biologicznych: krwi, moczu czy materiale uzyskanym podczas diagnostycznego płukania drzewa oskrzelowego i nosa. Mediatory i cytokiny bazofilowe nie są dla tych komórek całkowicie swoiste, a po ich uwolnieniu (np.

histaminy, leukotrienów) substancje te są szybko degradowane i trudno jest osiągnąć zadowalającą standaryzację techniki laboratoryjnej [34, 64, 80, 89, 91, 128, 155, 187, 197].

Pierwszym istotnym narzędziem badawczym aktywacji bazofilów stał się test uwalniania histaminy, wprowadzony w latach 60. XX w. Ze względu na niewystarczającą czułość i swoistość, nie zyskał on jednak powszechnego zastosowania klinicznego. Ocena uwalniania histaminy jest aktualnie prowadzona w oparciu o metody fluorometryczne oraz immunologiczne. W odniesieniu do tych ostatnich wykorzystuje się przeciwciała przeciwko histaminie lub jej analogom, dostępne w postaci komercyjnych zestawów.

Diagnostyka reakcji anafilaktycznych obejmuje m.in. analizę uwalniania tryptazy – proteazy obecnej tylko w ludzkich komórkach tucznych oraz, w niewielkich ilościach w granulocytach zasadochłonnych. Tryptaza funkcjonuje w postaci α (monomerycznej), która uwalniana jest konstytutywnie oraz w postaci β (tetramerycznej), przechowywanej w ziarnistościach komórkowych. Tryptaza α służy do oceny liczebności komórek tucznych (np. w mastocytozie), natomiast tryptaza β stanowi marker degranulacji komórek tucznych. Wydzielanie tryptazy przebiega równoległe do uwalniania histaminy, jednak jest to mediator cechujący się znacznie większą niż histamina stabilnością i przez wiele godzin immunoreaktywność w odniesieniu do tryptazy utrzymuje się w surowicy. W niezbyt nasilonej reakcji niepożądaney potrzebne są nierzadko seryjne oznaczenia markera w celu potwierdzenia zaangażowania komórek tucznych w patomechanizm odczynu. Ostatnio pojawiły się doniesienia o użyteczności w diagnostyce reakcji typu anafilaksji (również w odpowiedzi na leki) karboksypeptydazy komórek tucznych – proteazy mastocytarnej, uwalnianej jednocześnie z tryptazą. Badacze brytyjscy stwierdzili, że spośród 110 chorych prezentujących objawy anafilaksji, ale bez wykrywalnej tryptazy w surowicy, 77 pacjentów (70%) wykazywało podwyższone stężenie karboksypeptydazy. Niewątpliwie potrzebne są dalsze badania weryfikujące poczynione do tej pory obserwacje [259].

Minioną dekadę badań nad aktywacją granulocytów zasadochłonnych *in vivo* oraz *in vitro* zdominowała metoda cytometrii przepływowej [63, 64, 65, 66, 80, 89, 126, 203, 244]. Niewątpliwie zalety tej metody to możliwość identyfikowania komórek stanowiących nawet niewielki odsetek badanej populacji

(poniżej 1%), a ponadto zastosowanie wielokolorowych laserów pozwala na jednoczesną analizę wielu markerów powierzchniowych. Pierwszy etap analizy stanowi proces identyfikacji bazofilów za pomocą swoistych przeciwciał anti-IgE, anti-CD123 (receptor dla IL-3), anti-HLA-DR lub anti-CCR3, a następnie detekcja określonych fenotypowych cech błony komórkowej, których pojawienie się jest efektem ekspozycji na lek. Głównym przedmiotem zainteresowania badaczy są obecnie następujące markery granulocytów zasadochłonnych:

- **CD63:** cząsteczka o masie 53-kDa; ulega ekspresji na błonach ziaren bazofilów, monocytów, makrofagów i płytek krwi; fuzja ziarnistości bazofilów z błoną komórkową powoduje wyeksponowanie CD63 (ekspresja CD63 koreluje ze zjawiskiem degranulacji i uwolnieniem histaminy – jest to zatem uznany marker aktywacji granulocytów zasadochłonnych)
- **CD203c:** cząsteczka selektywna dla bazofilów, komórek tucznych i ich progenitorów; niewielkie zmiany w obrębie błony komórkowej wywołują wzmożoną pozakomórkową ekspozycję CD203c; zwiększoną ekspresję CD203c obserwuje się także pod wpływem IL-3, która wykazuje właściwości aktywujące, ale nie stanowi bodźca degranulującego bazofile
- **CD13:** ekspresja tej cząsteczki jest związana z aktywacją bazofilów, ale nie degranulacji
- **CD164:** ekspresja związana z aktywacją bazofilów (ale nie degranulacji)
- **CD107a:** glikoproteina powierzchniowa, zależna od aktywacji i odzwierciedlająca degranulację bazofilów; ekspresję cząsteczki wykazują także PMBC.

Sulfidoleukotrieny (sLT), LTC₄ i LTD₄ stanowią produkty przemiany kwasu arachidonowego w wyniku działania 5-lipooksygenazy oraz transferazy-S-glutationowej. Są syntetyzowane przez wiele komórek: mastocyty, bazofile, makrofagi, eozynofile oraz nerkowe komórki mezangium. Bazofile we krwi krążącej generują sLT oraz histaminę w odpowiedzi na różnorodne alergeny na drodze reakcji natychmiastowej (IgE-zależnej), zwłaszcza po uwrażliwieniu przez cytokiny (IL-3,5, GM-CSF). Należy jednak brać pod uwagę, że uwolnienie sLT nie zawsze równoległe jest z uwolnieniem histaminy. Ze względu na to, iż sLT mogą być uwalniane przez komórki stanu zapalnego inne niż bazofile i komórki tuczne, można oczekiwać, że proces zapalny o innej etiopatogenezie niż zapalenie alergiczne, inne niż IgE-zależne może przyczyniać się do gene-

rowania tych substancji. Jest to niewątpliwie ważny aspekt także do wykorzystania w diagnostyce, ponieważ wiele pseudoalergiczných reakcji, włączając reakcje polekowe, nie jest zależne od IgE.

LTC₄ jest produkowany przez komórki w wyniku ekspozycji na alergen/antygen, a następnie szybko metabolizowany w obrębie płynów fizjologicznych do LTD₄, a następnie do LTE₄ – relatywnie stabilnego metabolitu, tworzącego większość sLT w moczu.

Pomimo, że od wprowadzenia metody CAST 2000-ELISA minęło już szereg lat, znajduje ona coraz to nowe zastosowania. Z drugiej jednak strony badacze (w szczególności z krajów europejskich) nadal nie prezentują jednolitej opinii w odniesieniu do jej przydatności i wiarygodności.

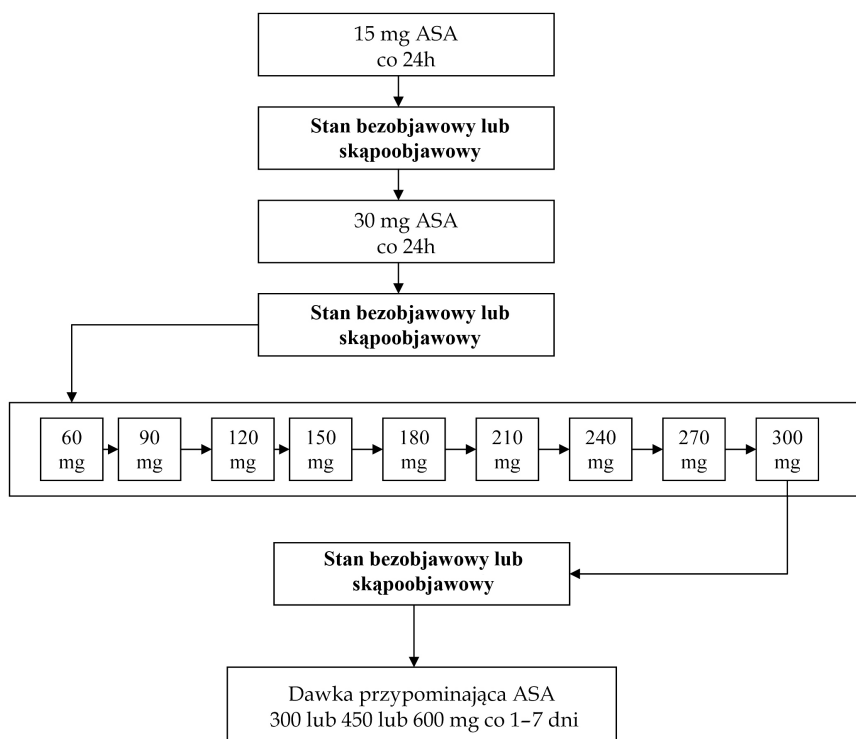
Metoda CAST 2000-ELISA służy do oceny produkcji sLT po wyizolowaniu komórek określonej tkanki (np. leukocytów krwi obwodowej) z następową ekspozycją na alergeny, przeciwciała anti-IgE, przeciwciała przeciwko receptorowi dla IgE, anafilatoksyny, składnik C5a dopełniacza oraz leki. Obecnie wykorzystuje się CAST ELISA jako metodę oceny nadwrażliwości natychmiastowej na alergeny powietrzno pochodne, pokarmowe, alergeny jadu owadów błonkoskrzydłych, niektóre alergeny o charakterze zawodowym oraz leki [67, 137, 140, 171].

Test CAST 2000-ELISA opracowany został na początku lat 90. przez grupę badaczy pod kierownictwem de Wecka [67] w oparciu o postępowanie w poznaniu udziału leukotrienów w etiopatogenezie reakcji alergicznych. Badanie ma aktualnie szereg różnych odmian i umożliwia ocenę produkcji sLT przez stymulowane leukocyty (głównie bazofile) w znacznie prostszy sposób, niż stosowana do tej pory metoda chromatografii wysokociśnieniowej. W zakresie nadwrażliwości na leki metoda zawsze wzbudzała znaczące zainteresowanie, jako że nadal dysponujemy ograniczonym zestawem metod diagnostyki *in vitro*. Początkowo metodę stosowano w badaniach nad IgE-zależną alergią na antybiotyki beta-laktamowe, wkrótce jednak okazało się, że interesujące wyniki potencjalnie uzyskać można także w zakresie nietolerancji NLPZ i leków znieczulających. W literaturze znajduje się obecnie ponad 20 zatwierdzonych publikacji zawierających w ramach metodyki CAST ELISA, obejmujących ponad 600 chorych oraz grupę kontrolną zawierającą ponad 400 osób [67].

Zastosowanie testu CAST ma umożliwiać ocenę fazy efektorowej, tj. udokumentować wystąpienie reakcji alergicznej pod wpływem specyficznego alergenów oraz oceniać reaktywność komórek w nią zaangażowanych.

1.2.4.7. Wywoływanie tolerancji w nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy

Wytwarzanie tolerancji na ASA zachodzi poprzez stopniowe podawanie coraz większych dawek leku według określonego schematu postępowania (Rycina 2). Doniesienia literaturowe o pierwszych próbach wywoływania tolerancji na lek pochodzą z roku 1922. Jest to wartościowa opcja postępowania u chorych cierpiących na przewlekłe dolegliwości bólowe czy dolegliwości sercowo-naczyniowe. Wymaga znacznego zdyscyplinowania chorego (jest on również



Rycina 2. Protokół wytwarzania tolerancji na ASA według doświadczeń Katedry i Kliniki Dermatologii UM w Poznaniu [181].

narażony na występowanie objawów ubocznych, wynikających z przewlekłego podawania relatywnie wysokich dawek leku). Aktualnie dysponujemy oczywiście wieloma lekami alternatywnymi, jednak nie zawsze są one dobrze przez chorych tolerowane, a skuteczność tych preparatów jest niższa niż ASA albo okazuje się, że nawet w połączeniu z ASA korzyści dla chorego byłyby większe [9, 115, 116, 181].

Istotnym problemem jest wartość i przydatność wywoływania tolerancji na ASA u chorych cierpiących na przewlekłą pokrzywkę i obrzęk naczyńioruchowy. Pierwsze raporty dotyczące pozytywnych skutków tej metody pochodzą z lat 80. XX w. Doświadczenia badaczy z Katedry i Kliniki Dermatologii UM w Poznaniu wskazują, iż wywoływanie tolerancji na ASA jest u chorych na pokrzywkę warte rozważenia, tym bardziej, że leczenie za pomocą tzw. **eliminacyjnej diety aspirynowej** jest dość uciążliwe i nierzadko przez chorych zarzucane. Wytwarzanie tolerancji pozwala uzyskać wyraźną poprawę stanu klinicznego nawet u 80% chorych (w tym w ponad 60% przypadków dochodzi do całkowitego ustąpienia wysiewów bąbli pokrzywkowych). Czas, w którym osiągnano stan tolerancji na 300 mg ASA wynosił średnio 24 dni, natomiast dalsza obserwacja chorych trwała średnio nieco ponad 8 miesięcy [115, 181].

2. Założenia i cel pracy

Etiopatogeneza pokrzywki przewlekłej, także tej związanej z nietolerancją ASA nie została w pełni wyjaśniona. Należy po raz kolejny podkreślić, że dane literaturowe są bardzo nieliczne w porównaniu do raportów odnoszących się do tego samego problemu w przebiegu astmy czy polipów nosa. W literaturze brakuje ponadto dokładnych analiz dotyczących problemu nietolerancji NLPZ u chorych na pokrzywkę przewlekłą, uwzględniających zastosowanie połączonej diagnostyki w formie *in vivo* oraz *in vitro*, co uznaje się za najbardziej optymalną formę diagnozowania nadwrażliwości na różne preparaty lecznicze. Ponadto, ze względu na ograniczenia zastosowania próby doustnej prowokacji u niektórych chorych, istnieje stała potrzeba udoskonalania dotychczasowych oraz wdrażania nowych metod diagnostycznych także w formie *in vitro*, które cechują się dużym bezpieczeństwem i mogą stanowić cenne uzupełnienie bądź też w określonych przypadkach nawet alternatywę dla próby prowokacji doustnej.

W niniejszej pracy podjęto zatem próbę uzupełnienia wiedzy i wzbogacenia doświadczeń dotyczących opisanych powyżej zagadnień i sformułowano następujące główne założenia i cele:

- ocena różnorodnych prawdopodobnych przyczyn przewlekłej pokrzywki, ze szczególnym zwróceniem uwagi na tolerancję ASA, przypadki pokrzywki autoimmunologicznej, oraz fakt współwystępowania różnych możliwych czynników etiopatogenetycznych w wywoływaniu zmian skórnych
- analiza klinicznego profilu skórnej nadwrażliwości na ASA w badanej grupie chorych (pokrzywka wywoływana przez aspirynę, nasilająca się po aspirynie, z aspiryną w roli kofaktora)
- ocena nadwrażliwości na inne NLPZ u chorych na pokrzywkę aspirynową
- ocena przydatności testów skórnych w kwalifikacji do określonego profilu nadwrażliwości na NLPZ u chorych na pokrzywkę przewlekłą i obrzęk naczyń ruchowy (chory reagujący na pojedynczy lek – „single-reactor” albo nadwrażliwy na wiele preparatów – „cross-reactor”)

- rola próby prowokacji doustnej w procesie wyboru alternatywnego NLPZ dla chorych nietolerujących ASA i/lub innych preparatów oraz jej zgodność z wynikami testów skórnych
- przeanalizowanie wartości uzupełniającego oznaczenia stężenia sLT, wydzielonych przez stymulowane leukocyty krwi obwodowej metodą CAST-2000 ELISA u chorych na pokrzywkę przewlekłą jako metody alternatywnej do testu prowokacji doustnej, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do przeprowadzenia prowokacji, albo którzy ze względu na stale utrzymujące się wysiewy bąbli pokrzywkowych nie mogą wycofać się z leczenia przeciwalergicznego i przeciwzapalnego przed planowaną próbą ekspozycyjną
- analiza związku zjawisk autoimmunologicznych w pokrzywce przewlekłej z nietolerancją ASA i/lub innych NLPZ.

3. Materiał i metodyka

3.1. Materiał

3.1.1. Grupa badana

Analizie poddano 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą w wieku od 16 do 72 lat, leczonych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnie w Klinice Dermatologii oraz w Ośrodku Diagnostyki Chorób Alergicznych przy Katedrze i Klinice Dermatologii UM w Poznaniu. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 42,7 lat. W badanej grupie chorych 65% było płci żeńskiej (39 osób), a 35% – płci męskiej (21 osób). Wszyscy analizowani chorzy pozostawali bez leczenia (nie pobierali leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów systemowych, leków przeciweleukotrienowych) co najmniej 2 tygodnie przed wykonaniem badań oraz w trakcie prowadzonej diagnostyki.

Chorych podzielono na dwie podgrupy, w zależności od uzyskanego wyniku doustnej próby prowokacyjnej z ASA: 30 chorych prezentujących dodatni wynik próby (podgrupa A) oraz 30 chorych prezentujących ujemny wynik wspomnianej próby (podgrupa B). W obu podgrupach dane demograficzne chorych przedstawiały się następująco: w podgrupie A znajdowało się 19 kobiet (63%) i 11 mężczyzn (37%) w wieku od 21 do 72 lat. Średnia wieku w podgrupie A wynosiła 44,4 lata. W podgrupie B znajdowało się 20 kobiet (67%) i 10 mężczyzn (33%) w wieku od 16 do 64 lat. Średnia wieku w podgrupie B wynosiła 39,3 lat.

3.1.2. Grupa kontrolna

Do badań wybrano grupę kontrolną, złożoną z 30 osób zdrowych w wieku od 26 do 80 lat. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 39,5 roku. 70% pacjentów (23 osoby) było płci żeńskiej, natomiast 30% pacjentów (7 osób) – płci męskiej. Osoby zakwalifikowane do tej grupy nie wykazywały obciążonego wywiadu w kierunku nietolerancji aspiryny i/lub innych NLPZ, nie prezentowały też objawów pokrzywki przewlekłej, ani w dniu rekrutacji, ani też w wywiadzie.

3.2. Metodyka

Wszyscy chorzy na pokrzywkę przewlekłą i obrzęk naczynioruchowy poddani zostali wszystkim etapom procesu diagnostycznego, zalecanym w ramach najnowszych międzynarodowych wytycznych EAACI, ENDA (European Network for Drug Allergy) oraz polskiego zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii [84, 260].

3.2.1. *Badanie podmiotowe i przedmiotowe*

Przeprowadzono dokładny wywiad ze szczególnym zwróceniem uwagi na następujące elementy: czas wystąpienia pierwszego epizodu choroby, współistnienie objawów obrzęku naczynioruchowego, wywiad rodzinny w zakresie pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego, atopii, występowanie różnorodnych zaburzeń internistycznych, stosowane leki, spożywane pokarmy, kierunek kształcenia chorego/pracę zawodową, hobby, obecność implantów chirurgicznych, stomatologicznych, ortopedycznych, związek z cyklem miesięczkowym czy stresem emocjonalnym. Następnie przeprowadzono ogólne lekarskie badanie przedmiotowe oraz badanie dermatologiczne, wraz z oceną nasilenia stanu klinicznego w przebiegu pokrzywki przewlekłej w oparciu o wskaźnik Urticaria Severity Index (USI) [260].

3.2.2. *Diagnostyka pokrzywki przewlekłej na poziomie podstawowym i specjalistycznym*

Wykonano morfologię krwi z rozmazem, OB, miano ASO (antystreptolizyny) oraz badanie ogólne moczu. Badanie **rozmazu krwi obwodowej** ze szczególnym zwróceniem uwagi na odsetek granulocytów zasadochłonnych przeprowadzone zostało z zastosowaniem automatycznego analizatora hematologicznego XT-2000i (Sysmex, Japan). Wykorzystano 2 rodzaje odczynników do barwienia leukocytów: stromatolysy 4DS (pozwala na łączne zliczenie bazocy-

tów i neutrocytów) oraz stromatolizer FB (pozwala na wydzielenie bazocytów od innych leukocytów).

W zależności od wskazań, w surowicy krwi oznaczono miano przeciwciał przeciwdądrowych oraz stężenie hormonów tarczycy i przeciwciał przeciwtarczycowych, a także badanie stężenia krioglobulin. Zależnie od informacji uzyskanych wywiadzie, zalecono **badanie radiologiczne klatki piersiowej i ultrasonogram jamy brzusznej**. W wybranych przypadkach przeprowadzono **badanie kału** na obecność jaj oraz dorosłych postaci pasożytów. W przypadku podejrzenia udziału w procesie etiopatogenetycznym pokrzywki alergenów powietrzno pochodnych i pokarmowych, przeprowadzono **skórne testy punktowe** i oznaczono stężenie całkowitej puli oraz stężenia **antygenowo swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy krwi**.

Wykonano próby fizykalne: na ciepło, zimno, ucisk oraz próbę wysiłkową. Próbę na obecność **dermografizmu pokrzywkowego** przeprowadzono, zarysowując skórę wewnętrznej powierzchni przedramienia szpatułką lekarską. Okolicę poddaną urazowi obserwowano przez 15 minut pod kątem obecności rumienia i liniowego bąbla, z towarzyszącym świądem. Ponownej obserwacji dokonywano jeszcze po 4–6 godzinach i po 24 godzinach w celu wykluczenia ewentualnego dermografizmu opóźnionego.

Diagnostykę pokrzywki przewlekłej i obrzęku naczyńioruchowego uzupełniono o przeprowadzenie śródskórnych prób prowokacyjnych: **próby z surowicą autologiczną (ang. autologous serum skin test – ASST) i osoczem autologicznym (ang. autologous plasma skin test – APST) oraz próby penicylinowej**. Do ASST materiał do badania pozyskano poprzez pobranie od chorego krwi żyłnej w ilości 4,9 ml. Do APST, z dodatkiem wersenianu potasu jako antykoagulantu (APST-WER), materiał do badania otrzymano poprzez pobranie od badanych chorych krwi żyłnej w ilości 2,6 ml, natomiast do próby APST z dodatkiem cytrynianu sodu jako antykoagulantu (APST-CYT) pobrano 3,5 ml krwi żyłnej. Osocze oraz surowicę odwirowywano w aparacie mLWT54 (2500 obrotów/min przez 10 minut). Odwirowane osocze oraz surowicę podawano choremu, wstrzykując 0,1 ml materiału śródskórnego.

Śródskórną próbę penicylinową przeprowadzono zgodnie ze zaktualizowanymi wytycznymi EAACI, stosując stężenie 10 000 IU/ml. Odczyt powyższych prób prowadzono po 15, 30 i 60 minutach, oceniając średnią średnicę

rumienia i bąbla w miejscu założenia próby. Kontrolę ujemną stanowiła sól fizjologiczna, którą podawano śródskórnie także w ilości 0,1 ml. Za istotnie dodatni wynik próby śródskórnej uznawano wystąpienie rumienia i bąbla o średnicy co najmniej 5 mm (pole powierzchni powyżej 20 mm²).

3.2.3. Diagnostyka pokrzywki przewlekłej na poziomie wyspecjalistycznym

3.2.3.1. Diagnostyka nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne – metodyka in vivo

Testy skórne

U wszystkich chorych wykonano zestaw testów skórnych (STP, TŚ, NTP) z wybranymi NLPZ – acetaminofenem (paracetamolem) oraz diklofenakiem. W wyselekcjonowanych przypadkach przeprowadzono test z zadrapania (ang. scratch test). Ponadto w przypadku 10 wybranych chorych przeprowadzono dodatkowo STP z ASA związanym z lizyną (ASA-Lys) w stężeniu 100 mg/ml (Aspirin i.v. firmy Bayer). Stężenia substancji leczniczych, uwzględnionych w ramach wszystkich rodzajów przeprowadzonych testów skórnych, przedstawiono w tabeli XII. Należy podkreślić, że wszystkie testy skórne zostały przeprowadzone w warunkach zgodnych z wytycznymi EAACI, ENDA oraz European Society of Contact Dermatitis, co oznacza, że wszyscy badani chorzy byli hospitalizowani, a w trakcie wykonywania testów zabezpieczono leki i sprzęt do resuscytacji oraz zapewniono nadzór anestezjologiczny.

Skórne testy punktowe z preparatami leczniczymi nakładano na skórę wewnętrznej powierzchni przedramienia, w odległości około 5 cm od nadgarstka oraz 3–5 cm od dołu łokciowego. Nakłucia skóry dokonywano za pomocą wystandardyzowanych lancetów (nożyków) Morrow-Browna, posiadających ostrze o długości 1 mm. Do każdego nakłucia używano osobnego lancetu. Odczyt wyników odbywał się po 20 minutach od momentu nałożenia testów, a ponadto, według zaleceń ENDA [40] po 24 i 72 godzinach, w celu wykluczenia odczynu właściwego dla fazy późnej reakcji nadwrażliwości typu I w odniesieniu do testowanego preparatu leczniczego. Wynik STP zapisywano jako średnicę ru-

mienia i bąbla pokrzywkowego (w milimetrach) oraz w skali pięciopunktowej: od zera do czterech plusów [136]:

- **0** – odczyn alergenny równy odczynowi na płyn kontroli negatywnej
- **jeden plus** – średnia średnica bąbla alergennego większa od odczynu na płyn kontroli negatywnej, ale mniejsza od połowy średniej średnicy bąbla histaminowego
- **dwa plusy** – średnia średnica bąbla alergennego większa od połowy lub prawie równa średniej średnicy bąbla histaminowego
- **trzy plusy** – średnia średnica bąbla alergennego równa lub nieco większa od średniej
- **cztery plusy** – średnia średnica bąbla alergennego co najmniej dwukrotnie większa od średniej średnicy bąbla histaminowego, lub każdy odczyn z nibynózkami.

Za wynik dodatni przyjmowano odczyn od trzech do czterech plusów, natomiast za wynik ujemny odczyn zerowy i jeden plus. Odczyn oceniany na dwa plusy uznawano za wynik wątpliwy. Roztwory kontrolne stanowiły: roztwór histaminy w stężeniu 1:1000 (kontrola dodatnia), zawierający: chlorowodorek histaminy 1,7 mg, chlorek sodu 9 mg, fenol 2 mg, glicerol 563 mg oraz wodę do iniekcji i roztwór soli fizjologicznej (kontrola ujemna), zawierający w 1 ml: chlorek sodu 9 mg, fenol 4 mg, glicerol 563 mg i wodę do iniekcji do 1 ml.

Test z zadrapania wykonywano na wewnętrznej powierzchni przedramienia w odległości około 5 cm od nadgarstka oraz 3–5 cm od dołu łokciowego. Po nałożeniu na skórę wcześniej przygotowanej zawiesiny leku w soli fizjologicznej, dokonywano dwukrotnego zadrapania skóry za pomocą lancetów Morrow-Browna. Roztwory kontrolne, podobnie jak w przypadku STP, stanowiły: roztwór histaminy w stężeniu 1:1000 (kontrola dodatnia), oraz roztwór soli fizjologicznej (kontrola ujemna). Odczytu testu dokonywano po 15 minutach. Jako wynik dodatni testu przyjmowano reakcję w postaci rumienia i bąbli pokrzywkowych.

Do testów śródskórnych stosowano roztwory leków w rozcieńczeniu albo według zaleceń literaturowych – bez rozcieńczenia (acetaminofen). Roztwory w objętości 0,1 ml wstrzykiwano w warstwę skóry właściwej wewnętrznej strony przedramienia, za pomocą jednorazowych strzykawek tuberkulinówek i igieł nr 26 G lub 27 G, w odstępach co najmniej 5 cm, uzyskując w ten spo-

sób pierwotny bąbel o średnicy ok. 3 mm. Kontrolę ujemną stanowił roztwór, w którym rozcieńczono substancje lecznicze – sól fizjologiczna. Za istotnie dodatni wynik próby śródskórnej uznawano wystąpienie rumienia i bąbla o średnicy co najmniej 5 mm (pole powierzchni powyżej 20 mm²).

Odczyt wyników odbywał się po 15–20 minutach od momentu nałożenia testów, przeprowadzono także kolejne odczyty: po 24 h i po 72 h w celu wykluczenia odczynu właściwego dla fazy późnej reakcji nadwrażliwości typu I w odniesieniu do testowanego preparatu. W każdym przypadku zwracano także uwagę na obecność ewentualnego odczynu charakterystycznego dla fazy późnej reakcji nadwrażliwości typu I w postaci nacieczzonego rumienia i obrzęku.

Naskórkowe testy płatkowe z wybranymi alergenami nakładano na skórę pleców w okolicy międzyłopatkowej i nadłopatkowej. Według zaleceń Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) [136], w uzasadnionych przypadkach dopuszczano również zakładanie NTP na skórę ramion, przedramion i ud. Badane alergeny lekowe nanoszono w postaci specjalnych komór wtopionych w plastry typu Finn Chambers. Wszystkie leki zawieszono w wazelinie białej. W przypadku 33 chorych przeprowadzono NTP nie tylko z acetaminofenem, ale także z jego czynnymi metabolitami: paraaminofenolem (p-aminofenolem) i metolem. Kontrolę ujemną NTP stano-

Tabela XII. Stężenia substancji leczniczych używanych do przeprowadzenia testów skórnych z wybranymi lekami u badanych chorych na pokrzywkę przewlekłą [115]

	Skórny test punktowy	Test z zadrapania	Test śródskórny	Naskórkowy test płatkowy
Diklofenak	25 mg/ml	–	1 mg/ml	1% w wazelinie białej
Kwas acetylosalicylowy (ASA-Lys) 100 mg/ml	0,0001% 0,001% 0,01%	–	–	10% w wazelinie białej
Acetaminofen (paracetamol)	10 mg/ml	–	10 mg/ml	10% w wazelinie białej
Paraaminophenol	–	–	–	1% w wazelinie białej
Metol	–	–	–	1% w wazelinie białej
Nimesulid	–	20% w 0,9% NaCl	–	–
Celekoksyb	–	20% w 0,9% NaCl	–	–

wiła także wazelina biała. Odczytu testów dokonywano po ich zdjęciu, po 48 godzinach, następnie po 72 godzinach, a nawet po 96 godzinach od założenia. W ocenie zmian skórnych dokonywanej po 48, 72 lub 96 godzinach pod uwagę brano wystąpienie:

- rumienia – wówczas wynik oceniano na (+)
- rumienia, grudek – wynik oceniano na (++)
- rumienia, grudek, pęcherzyków – wynik oceniano na (+++)
- znacznego nacieczenia i pęcherzyków – wynik oceniano na (++++)

Próby prowokacyjne

Kolejnym istotnym elementem procesu diagnostycznego były próby prowokacji doustnej z **ASA**, **acetaminofenem (paracetamolem)** oraz **diklofenakiem**. W kwalifikacji do prób uwzględniono zalecenia EAACI. Jako przeciwwskazanie do przeprowadzenia testu uznano [1, 162, 172]:

- reakcję anafilaktyczną w wywiadzie (w odpowiedzi na ASA i inne NLPZ)
- ciężkie schorzenia układu krążenia
- ciężkie schorzenia układu pokarmowego i dróg moczowych
- infekcję dróg oddechowych
- ciążę oraz
- terapię beta-blokerami.

Wszystkie próby miały charakter pojedynczy-ślepy, wykonywane były w różnych dniach i poprzedzone zostały próbą z placebo (ang. SBPCPT – single-blind, placebo-controlled provocation test). Kolejne dawki wymienionych leków podawano w odstępie 30 minut, a następnie prowadzono obserwację chorego w warunkach szpitalnych przez następne 24 godziny w celu wykluczenia ewentualnej opóźnionej reakcji na zastosowany lek. W ramach próby z placebo chory otrzymywał mleczan sacharyny – zawartość 1 płątka rozpuszczano w 10 ml wody do iniekcji, a następnie odmierzano odpowiednią ilość mililitrów (Tabela XIII).

Doustna próba z ASA przeprowadzona została w schemacie przyjętym przez Katedrę i Klinikę Dermatologii UM w Poznaniu [115] (Tabela XIII). W ramach próby 300 mg ASA rozpuszczano w 10 ml wody do iniekcji, podając następnie choremu doustnie kolejno: 1–2–4 i 10 ml roztworu (odpowiednio

Tabela XIII. Schemat doustnej próby z ASA wraz z poprzedzającą próbą z placebo obowiązujący w Katedrze i Klinice Dermatologii UM w Poznaniu [115]

<i>Dzień I</i> Placebo	1 ml roztworu	<i>Dzień II</i> ASA	30 mg (1ml roztworu)
	30 minut obserwacji		30 minut obserwacji
	2 ml roztworu		60 mg (2 ml roztworu)
	30 minut obserwacji		30 minut obserwacji
	4 ml roztworu		120 mg (4ml roztworu)
	30 minut obserwacji		30 minut obserwacji
	10 ml roztworu		300 mg (10 ml roztworu)
Dalsza obserwacja	Dalsza obserwacja		

Dzień I: Zawartość 1 opłątka rozpuścić w 10 ml aqua pro injectione – następnie odmierzyć odpowiednią ilość ml

Dzień II: 300 mg ASA rozpuścić w 10 ml aqua pro injectione – następnie odmierzyć odpowiednią ilość ml

30–60–120 i 300 mg ASA) w odstępach czasowych co 30 minut, uzyskując w ten sposób dawkę kumulacyjną leku równą 510 mg. Ocena nasilenia stanu klinicznego chorego w trakcie i po zakończeniu próby prowadzono w oparciu o przytoczoną wcześniej (por. tabela VIII) skalę USI poddaną modyfikacji – system oceny proponowany przez EAACI.

W ramach doustnej próby prowokacyjnej z paracetamolem, 1 tabletkę leku (Efferalgan 500 mg) rozpuszczano w 20 ml wody do iniekcji, a następnie odmierzano odpowiednią ilość ml (Tabela XIV). Ocena nasilenia stanu klinicznego chorego w trakcie i po zakończeniu próby prowadzono w oparciu o skalę USI.

Tabela XIV. Schemat doustnej próby z paracetamolem obowiązujący w Katedrze i Klinice Dermatologii UM w Poznaniu

Acetaminofen (paracetamol)	100 mg (4 ml roztworu)
	30 minut obserwacji
	250 mg (10 ml roztworu)
	30 minut obserwacji
	500 mg (20 ml roztworu)
	Dalsza obserwacja
Lek aktywny: 1 tabletkę paracetamolu (Efferalgan 500) rozpuścić w 20 ml aqua pro injectione – następnie odmierzyć odpowiednią ilość ml)	

Próba doustna z diklofenakiem (Dicloratio 25, 50) obejmowała podanie 2 dawek leku: 25 mg oraz 50 mg (Tabela XV). Ocenę nasilenia stanu klinicznego chorego w trakcie i po zakończeniu próby prowadzono również w oparciu o skalę USI. Przeprowadzenie próby wymagało zapewnienia odpowiednich warunków i spełnienia wymagań sformułowanych przez EAACI. **W trakcie próby prowokacyjnej zapewniono: osobne pomieszczenie dla hospitalizowanego chorego, obecność anestezjologa i pielęgniarki anestezyjologicznej, dostęp do żyły, monitor kardiologiczny (z pomiarem ciśnienia, tętna i saturacji dokonywanych co 10 minut), zabezpieczenie tlenu, adrenaliny, glikokortykosteroidów, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwhistaminowych, soli fizjologicznej oraz zapewniono dostęp do aspiracji cewnikowania.** Należy podkreślić, że wymienione powyżej warunki nie zawsze są możliwe do spełnienia w ramach rutynowej działalności klinicznej wielu ośrodków i stwarzają ograniczenia w możliwości zastosowania próby prowokacyjnej w ramach diagnostyki nadwrażliwości na leki.

Tabela XV. Schemat doustnej próby z diklofenakiem obowiązujący w Katedrze i Klinice Dermatologii UM w Poznaniu

Diklofenak	25 mg
	30 minut obserwacji
	50 mg
	Dalsza obserwacja

3.2.3.2. Diagnostyka nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne – metodyka *in vitro*

W ramach **diagnostyki *in vitro*** u wszystkich 60 chorych oraz u wszystkich osób zdrowych (należących do grupy kontrolnej) przeprowadzono ocenę uwalniania leukotrienów pod wpływem wybranych NLPZ w ramach metody **CAST-2000 ELISA** [67]. Postępowano według zaleceń producenta (Bühlmann Laboratoires):

I etap – TEST STYMULACJI KOMÓREK – CAST:

- krew żylną pobierano na 0,2 M wersenian sodowy w stosunku objętościowym 20:1
- krew mieszano z dekstranem dostarczonym przez Bühlmann Laboratories AG w stosunku objętościowym 4:1 i inkubowano w temperaturze pokojowej przez 90 minut
- pobierano następnie górną fazę (zawierającą leukocyty i trombocyty) do odrębnych próbek i odwirowywano przez 15 minut przy 130G w temperaturze 20°C
- po odwirowaniu odlewano nadsącz (zawierający do 90% trombocytów) a do osadu dodawano bufor stymulacyjny zawierający IL-3 w objętości równej uprzednio użytej objętości krwi
- porcje zawiesiny komórek pochodzących od badanych chorych (200 µl) stymulowane były z zastosowaniem następujących czynników:
 - **50 µl buforu stymulacyjnego** (ang. **stimulation buffer – STB**) dla oceny spontanicznego wydzielania sLT (tzw. tła – ang. background)
 - **swoistego alergen**u (w tym przypadku NLPZ: ASA, paracetamolu, diklofenaku) w rosnących stężeniach w ilości 50 µl
 - **kontroli stymulacyjnej** (ang. **stimulation control – STCON**)
 - przeciwciało skierowane przeciwko receptorowi o wysokim powinowactwie do IgE (FcεRI)
- alergeny lekowe rozcieńczano w dniu badania w buforze stymulacyjnym (Tabela XVI)
- próbki inkubowano w temperaturze 37°C przez 40 minut i odwirowywano w temperaturze 4°C przez 3 minuty w przeciążeniu 1000 G

Tabela XVI. Rodzaj i stężenia zastosowanych do stymulacji produktów leczniczych (według zaleceń producenta)

Lek	Stężenie I	Stężenie II*
ASA-Lys	500 µg/ml	100 µg/ml
Acetaminofen (paracetamol)	2 µg/ml	0,4 µg/ml
Diklofenak	5µg/ml	1 µg/ml

* stężenie II uzyskiwano poprzez zmieszanie 40 µl roztworu alergen u w stężeniu I z 160 µl buforu stymulacyjnego

- z każdej probówki pobierano nadsącz w celu dalszej oceny stężenia wydzielonych sLT metodą ELISA
- po przeniesieniu do osobnych probówek nadsącze zamrażano w temperaturze minus 20°C

II etap – TEST ELISA:

- do kolejnych mikrostudzienek opłaszczonych przeciwciałami przeciw leukotrienom C₄, D₄ i E₄ dodawano po 100 µl następujących odczynników: wzorca niespecyficznego wiązania, standardu zerowego, standardowych roztworów leukotrienów w 4 stężeniach i nadsączu
- kolejno do wszystkich studzienek dodawano po 50 µl roztworu leukotrienu koniugowanego z alkaliczną fosfatazą oraz 50 µl roztworu przeciwciała skierowanego przeciwko leukotrienom
- po krótkim wymieszaniu inkubowano mikropłytkę przez 24 godziny w temperaturze 4°C, a następnie po opróżnieniu wszystkich studzienek i dwukrotnym przepłukaniu dodawano 200 µl świeżo przygotowanego roztworu substratu i inkubowano przez 20 minut w temperaturze 20°C
- dodawano 50 µl roztworu zatrzymującego reakcję, mieszano i odczytywano absorbancję przy 405 nm (zastosowano aparat RT-2100C Rayto Life and Analytical Science Co, LTD)
- po wykreśleniu krzywej standardowej odczytywano w stosunku do niej stężenie wydzielonych sLT dla każdej z zastosowanych substancji leczniczych
- uzyskane wyniki wyrażano w pg/ml oraz jako współczynnik stymulacji (ang. stimulation index – SI) będący ilorazem wartości sLT wydzielonych pod wpływem leku i wartości sLT wydzielonych pod wpływem obojętnego buforu („tła”); SI ≥ 2 przyjmowano jako dodatni.

3.2.4. Metody statystyczne

Parametry mierzalne opisano średnią arytmetyczną, odchyleniem standardowym, medianą, pomiarem minimalnym i maksymalnym. Sprawdzono zgod-

ność analizowanych parametrów w grupach z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Ponieważ nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym w większości przypadków, do porównań między grupami użyto testów nieparametrycznych.

Test Manna-Whitney'a zastosowano do porównania całej grupy 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą z grupą kontrolną osób zdrowych, natomiast do porównania podgrupy A, podgrupy B i grupy kontrolnej osób zdrowych zastosowano test Kruskala-Wallisa z testem wielokrotnych porównań Dunna. Dla zbadania zależności powyższych parametrów wyznaczono współczynnik korelacji nieparametrycznej Spearmana.

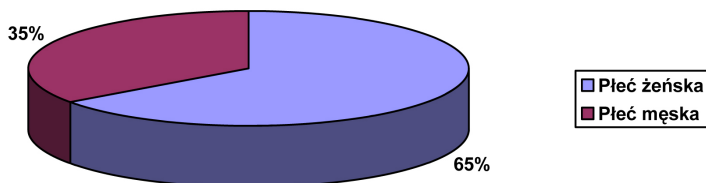
Parametry kategorialne opisano liczebnością i odpowiadającą jej wartością procentową. Do wykazania, czy jest zależność między analizowanymi parametrami zastosowano test χ^2 , test dokładny Fishera lub test Fishera-Freemana-Haltona. Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego **STATISTICA** (data analysis software system), v 8.0. oraz pakietu Cytel Studio – StatXact-8.

4. Wyniki

4.1. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego u chorych na pokrzywkę przewlekłą

W badanej grupie spośród 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą 65% było płci żeńskiej (39 osób), a 35% – płci męskiej (21 osób) (Rycina 3).

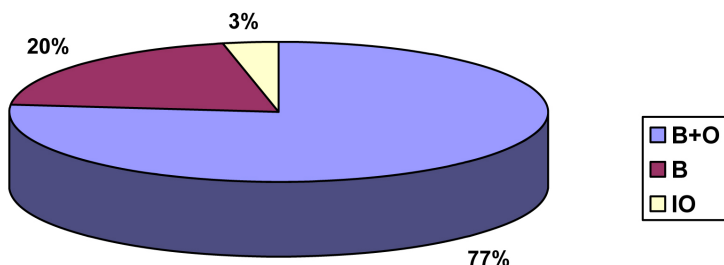


Rycina 3. Płeć badanych chorych na pokrzywkę przewlekłą.

Średni czas trwania pokrzywki w całej badanej grupie 60 chorych wynosił 56 miesięcy (nieco ponad 4,5 roku), w zakresie od 3 miesięcy do 30 lat. W przypadku chorych należących do podgrupy A, średni czas trwania pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego wynosił 58 miesięcy (4,8 lat), w zakresie od 4 miesięcy do 30 lat. Natomiast w przypadku chorych należących do podgrupy B, średni czas trwania choroby wynosił 53,5 miesiąca (4,5 roku) w zakresie od 3 miesięcy do 20 lat.

46 chorych (77%) podawało w wywiadzie epizody obrzęku naczynioruchowego połączone z wysiewami bąbli pokrzywkowych, przy czym dominował obrzęk dotyczący głównie oczodołów i czerwieni wargowej. 5 chorych (8%) podawało obecne w trakcie epizodu obrzęku naczynioruchowego uczucie „pełności” w jamie ustnej i/lub powiększenie języka i/lub uczucie utrudnionego oddychania. W przypadku 2 chorych (3%) występowały izolowane objawy obrzęku naczynioruchowego warg i oczodołów, natomiast w przypadku 12

chorych (20%) wysiewy bąbli pokrzywkowych miały miejsce bez towarzyszącego obrzęku naczynioruchowego (Rycina 4).



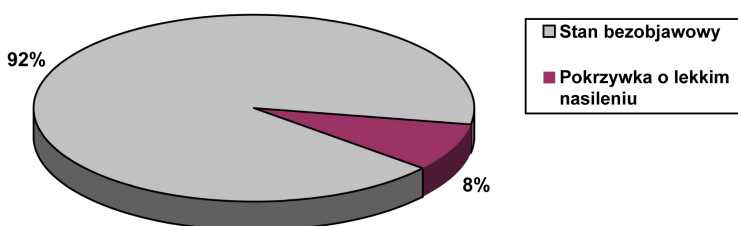
Rycina 4. Charakterystyka kliniczna 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą i przewlekły obrzęk naczynioruchowy (B+O – chorzy z objawami pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego; B – chorzy prezentujący jedynie objawy bąbli pokrzywkowych; IO – chorzy z objawami izolowanego obrzęku naczynioruchowego).

Na podstawie dalszych etapów badania podmiotowego, u 8 chorych (13%) odnotowano przewlekłe choroby układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca), 7 chorych (12%) – patologię tarczycy (nadczynność, niedoczynność, wole guzkowe), 4 osoby (7%) chorowały na astmę, u 1 pacjentki rozpoznano reumatoidalne zapalenie stawów, a także u 1 chorej *miasthenia gravis*. 3 chorych zgłaszało objawy ze strony przewodu pokarmowego (głównie objawy dyspeptyczne), natomiast 2 chorych – nawracające infekcje dróg moczowych. W zakresie innych chorób skóry, w przypadku 7 chorych (12%) stwierdzono wcześniej objawy alergicznego wyprysku kontaktowego, potwierdzonego przez dodatnie wyniki NTP z różnymi alergenami (siarczan niklu, chlorek kobaltu, dwuchromian potasu, parafenylenodwuamina, żywice epoksydowe). U 1 chorej rozpoznano łuszczycę oraz u 1 pacjentki – liszaj płaski.

W zakresie wywiadu dotyczącego nietolerancji leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych w podgrupie A 12 chorych podawało możliwe „uczulenie” na różne NLPZ (ASA – 10 chorych, a ponadto: paracetamol – 1 chory, pozostali chorzy: ketoprofen, ibuprofen i pyralgina). Z kolei w podgrupie B 1 chory po-

dawał możliwą nadwrażliwość na paracetamol, natomiast 5 chorych podawało możliwą nadwrażliwość na inne leki (ketoprofen, ibuprofen, naproksen oraz ASA – 2 chorych). We wszystkich przypadkach zastosowanie wymienionych preparatów wiązało się z wywołaniem lub zaostrzeniem objawów pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Ponadto 8 chorych (13%) podawało jako prawdopodobną przyczynę pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego pokarmy (głównie owoce cytrusowe, czerwone wino, ryby i owoce morza, pomidory, truskawki) i dodatki do żywności (głównie żółty i czerwony barwnik zawarty w słodyczach i napojach oraz konserwanty dodawane do przeróżnych produktów spożywczych). Warto także podkreślić, że w badanej grupie 60 chorych, aż 50 osób (83%) zgłaszało związek zaostrzenia choroby z sytuacją lub procesem stresowym.

W dniu badania chorych na pokrzywkę przewlekłą i obrzęk naczynioruchowy oceniano zarówno zmiany skórne, jak i nasilenie dolegliwości świadomych w oparciu o skalę USI [260]. Uzyskane punkty sumowano. Na podstawie powyższej oceny 55 pacjentów (92%) uzyskało 0 punktów, a ich stan kliniczny określono jako bezobjawowy, natomiast 5 chorych (8%), uzyskało od 1–2 punktów, a ich stan kliniczny określono jako pokrzywkę o łagodnym nasileniu, nie zaburzającym wiarygodnego procesu diagnostycznego (Rycina 5). Żaden z analizowanych chorych nie prezentował objawów obrzęku naczynioruchowego.



Rycina 5. Stan kliniczny chorych na pokrzywkę przewlekłą na podstawie liczby uzyskanych punktów w ramach skali Urticaria Severity Index [260].

4.2. Wyniki diagnostyki pokrzywki przewlekłej na poziomie podstawowym i specjalistycznym

4.2.1. Odsetek bazofilów w rozmazie krwi obwodowej w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą

Dokonano analizy porównawczej odsetka bazofilów w rozmazie krwi obwodowej w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą. Uwzględniono ponadto związek uzyskanych wyników z następującymi elementami:

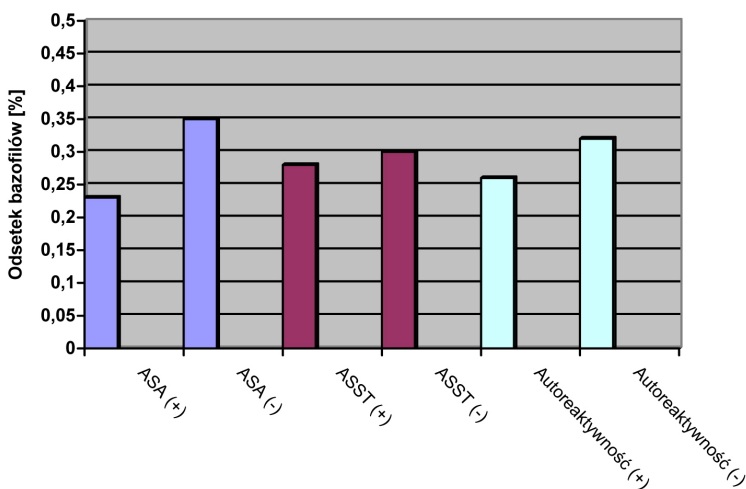
- wynik próby prowokacji doustnej z ASA (podgrupy A i B)
- wynik ASST
- zjawisko autoreaktywności w przebiegu pokrzywki przewlekłej.

W podgrupie A, średni odsetek bazofilów wynosił $0,23 \pm 0,31\%$, mediana $0,2\%$, wartość minimalna – 0% , natomiast wartość maksymalna $1,4\%$. W podgrupie B średni odsetek bazofilów wynosił $0,35 \pm 0,29\%$, mediana $0,3\%$, wartość minimalna – 0% , natomiast wartość maksymalna $1,3\%$. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w zakresie odsetka bazofilów w opisanych podgrupach chorych.

W grupie chorych prezentujących dodatni wynik ASST średni odsetek bazofilów wynosił $0,28 \pm 0,29\%$, mediana – $0,2\%$, wartość minimalna – 0% , zaś wartość maksymalna $1,0\%$, natomiast w grupie chorych z ujemnym wynikiem ASST średni odsetek bazofilów wynosił $0,3 \pm 0,31\%$, mediana – $0,3\%$, wartość minimalna – 0% , a wartość maksymalna $1,4\%$. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wymienionymi grupami. Z kolei w grupie chorych, w przypadku których stwierdzono zjawisko autoreaktywności średni odsetek bazofilów wynosił $0,26 \pm 0,27\%$, mediana – $0,2\%$, wartość minimalna – 0% , natomiast wartość maksymalna $1,0\%$. W grupie pacjentów nieprezentujących zjawiska autoreaktywności w przebiegu pokrzywki przewlekłej średni odsetek bazofilów wynosił $0,32 \pm 0,33\%$, mediana – $0,3\%$, wartość minimalna – 0% , natomiast wartość maksymalna $1,4\%$. I w tym przypadku nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli XVII i na rycinie 6.

Tabela XVII. Wyniki oznaczeń odsetka bazofilów we krwi obwodowej wybranych grup chorych na pokrzywkę przewlekłą

Grupa chorych na pokrzywkę przewlekłą	Średni odsetek bazofilów [%] $x \pm SD$	Mediana [%]	Minimum [%]	Maksimum [%]
Podgrupa A (ASA+)	0,23 ± 0,31 ^a	0,2	0	1,4
Podgrupa B (ASA-)	0,35 ± 0,29 ^b	0,3	0	1,3
Poziom istotności	a/b - p < 0,05			
ASST dodatni	0,28 ± 0,29 ^c	0,2	0	1
ASST ujemny	0,3 ± 0,31 ^d	0,3	0	1,4
Poziom istotności	a/b - NS			
Autoreaktywność (+)	0,26 ± 0,27 ^e	0,2	0	1
Autoreaktywność (-)	0,32 ± 0,33 ^f	0,3	0	1,4
Poziom istotności	a/b - NS			



Rycina 6. Wyniki oznaczeń odsetka bazofilów we krwi obwodowej wybranych grup chorych na pokrzywkę przewlekłą.

4.2.2. Ogólne zestawienie możliwych czynników sprawczych pokrzywki przewlekłej u analizowanych chorych

Na podstawie przeprowadzonych podstawowych i uzupełniających badań laboratoryjnych, obrazowych oraz na podstawie konsultacji specjalistycznych

zwrócono uwagę na następujące możliwe przyczyny pokrzywki przewlekłej w całej analizowanej grupie chorych:

- obecność ukrytych ognisk zapalnych („siejących”) u 26/60 chorych (43% badanych)
- obecność podwyższonego miana przeciwko pasożytom u 30/60 chorych (50% badanych)
- patologia gruczołu tarczowego u 13/60 chorych (22% badanych)
- patologia górnego odcinka przewodu pokarmowego u 5/60 chorych (8% badanych)
- istotne z punktu widzenia etiopatogenezy pokrzywki przewlekłej inne schorzenia towarzyszące u 5/60 chorych (8% badanych)
- autoreaktywność w pokrzywce u 25/56 chorych (45% badanych)
- czynniki fizykalne u 8/60 chorych (13% badanych)
- nadwrażliwość na leki inne niż NLPZ u 1 chorego (2% badanych)

W odniesieniu do wszystkich chorych należących do **podgrupy A**, jako podstawową przyczynę pokrzywki uznano wyjściowo nietolerancję ASA. W przypadku 3 pacjentów była to jedyna uchwytna przyczyna schorzenia (10% badanej grupy). Warto ponadto podkreślić, że z kolei w odniesieniu do **podgrupy B**, w przypadku 2 chorych (7% badanej grupy) nie ustalono żadnej uchwytnych przyczyny przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, klasyfikując powyższe przypadki jako tzw. pokrzywkę idiopatyczną.

W tabeli XVIII poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie możliwych przyczyn pokrzywki przewlekłej, z uwzględnieniem dwóch wyróżnionych podgrup chorych. W kolejnych podrozdziałach dokładniej omówiono wybrane wyniki przeprowadzonych badań i prób prowokacyjnych.

4.2.3. Szczegółowa analiza wyników prób fizykalnych w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą

Przeprowadzone w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą próby fizykalne ujawniły dodatnią próbę uciskową u 4 pacjentów (7%), przy czym dermografizm pokrzywkowy obecny był tylko u 1 chorego z tej grupy. U 1 pacjentki stwierdzono dodatnią próbę z kostką lodu oraz jednocześnie dodatnią próbę

Tabela XVIII. Zestawienie prawdopodobnych przyczyn pokrzywki przewlekłej u 60 chorych poddanych badaniom laboratoryjnym, obrazowym, konsultacjom specjalistycznym i próbom prowokacyjnym

Prawdopodobna przyczyna pokrzywki przewlekłej i obrzęku naczynioruchowego		Liczba chorych	%	Podgrupa A liczba/%	Podgrupa B liczba/%
Ukryte ogniska zapalne	<i>Tonsillitis chronica purulenta</i>	7	12	4/13	3/10
	Ogniska zębopochodne	9	15	5/17	4/13
	Nawracająca infekcja dróg moczowych	4	7	2/7	2/7
	Kamica pęcherzyka żółciowego	2	3	1/3	1/3
	Kamica nerek	2	3	1/3	1/3
	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych	2	3	0	2/7
Podwyższone miano przeciwciał przeciwko pasożytom	<i>Toxoplasma gondii</i>	16	27	8/27	9/30
	<i>Toxocara canis</i>	14	23	4/13	10/33
Patologia gruczołu tarczowego	Wole obojętne	3	5	2/7	1/3
	Wole guzkowe	4	7	2/7	2/7
	Niedoczynność	6	10	5/17	1/3
Patologia górnego odcinka przewodu pokarmowego	Choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy	4	7	2/7	2/7
	Refluks żołądkowo-przełykowy	4	7	2/7	2/7
Inne istotne schorzenia towarzyszące	Reumatoidalne zapalenie stawów	1	2	1/3	0
	<i>Myastenia gravis</i>	1	2	1/3	0
	Cukrzyca insulinozależna	2	3	1/3	1/3
	Guz jajnika	1	2	0	1/3
Autoreaktywność		25	43	12/20	13/22
Czynniki fizykalne	ciepło	1	2	0	1/3
	zimno	1	2	0	1/3
	ucisk	4	7	1/3	3/10
	Wysiętek (pokrzywka cholinergiczna)	4	7	2/7	2/7
Nadwrażliwość na inne leki niż z NLPZ	Penicylina	1	2	0	1/3
Brak uchwytej przyczyny pokrzywki (pokrzywka idiopatyczna)		2	3	0	2/7

wysiłkową. W sumie pokrzywkę cholinergiczną (z dodatnim wynikiem próby wysiłkowej) stwierdzono u 4 osób (7% grupy badanej). U 1 chorej stwierdzono dodatnią próbę na ciepło. Zatem dodatnie próby fizykalne stwierdzono u 9 z 60 analizowanych chorych, co stanowiło 15% badanych – z tego 3 osoby zakwalifikowano do podgrupy A, natomiast 6 osób do podgrupy B.

W analizowanej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą objawy dermatografizmu w próbie fizykalnej stwierdzono u 9 chorych, co stanowiło 15% ogółu badanych. W omawianej grupie chorych dominowały kobiety (7/9 chorych), a średnia wieku wynosiła 43 lata. Większość grupy (6/9 chorych – 67%) stanowili chorzy nietolerujący ASA w próbie doustnej prowokacji. W trakcie wykonywania testów skórnych dermatografizm pokrzywkowy wykazało 4 pacjentów (44%), natomiast u pozostałych 5 diagnostyka *in vivo* przebiegła bez zakłóceń. W 2 przypadkach chorym prezentującym objawy dermatografizmu towarzyszyły inne rodzaje pokrzywek fizykalnych: pokrzywka cholinergiczna

Tabela XIX. Zestawienie cech chorych na pokrzywkę przewlekłą prezentujących objawy dermatografizmu

Lp.	Płeć	Wiek	Dermo-próba*	Dermo-testy**	Próba ASA p.o.	Ogniska utajonego zakażenia	Autoreaktywność	Inne
1.	K	51	tak	tak	dodatnia	tak	***	
2.	K	55	tak	tak	dodatnia	tak	***	
3.	K	24	tak	tak	dodatnia	tak	***	
4.	K	34	tak	tak	ujemna	nie	***	
5.	K	58	tak	nie	ujemna	nie	nie	Dodatnia próba uciskowa
6.	M	37	tak	nie	ujemna	tak	nie	
7.	K	56	tak	nie	dodatnia	nie	tak	
8.	M	31	tak	nie	dodatnia	tak	nie	Pokrzywka cholinergiczna
9.	K	43	tak	nie	dodatnia	nie	nie	

* objawy dermatografizmu powstałe w wyniku próby fizykalnej

** objawy dermatografizmu powstałe jako efekt testów skórnych

*** autoreaktywność nie potwierdzona z powodu dermatografizmu

oraz pokrzywka z ucisku. Podsumowanie cech chorych na pokrzywkę przewlekłą, prezentujących dermatografizm przedstawia tabela XIX.

4.2.4. Autoreaktywność w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą

W analizowanej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą dodatni wynik ASST uzyskano u 18 chorych (32%), ujemny wynik testu – u 38 chorych (68%), natomiast nie przeprowadzono wspomnianej próby u 4 chorych ze względu na nasilony dermografizm pokrzywkowy, uniemożliwiający wiarygodny odczyt próby. Dodatni wynik APST-CYT także uzyskano u 18 chorych (30%), jednak nie we wszystkich przypadkach był to wynik korelujący z dodatnim wynikiem ASST. Ujemny wynik APST-CYT uzyskano u 38 chorych (63%), natomiast u 4 chorych ze względu na objawy dermografizmu odczyt testu był niemożliwy. Dodatni wynik próby APST-WER uzyskano u 15 chorych na pokrzywkę przewlekłą (25%), ujemny wynik testu zaprezentowało 41 chorych (68%), natomiast u 4 chorych odczyt próby był niemożliwy ze względu na dermografizm. W grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą, u których stwierdzono dodatni wynik ASST, jednoczesny dodatni wynik APST-CYT uzyskano u 12 chorych, a ponadto stwierdzono dodatni wynik APST-CYT u 7 pacjentów, którzy prezentowali ujemny wynik ASST. Z kolei porównując wyniki ASST oraz APST-WER, w grupie chorych z dodatnim wynikiem ASST, jednoczesny dodatni wynik APST-WER uzyskano w 11 przypadkach, a ponadto stwierdzono dodatni wynik APST-WER u 7 pacjentów, którzy prezentowali ujemny wynik ASST. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy wynikami ASST oraz APST-CYT (Tabela XX A) i APST-WER (Tabela XX B), jak również pomiędzy wynikami APST-CYT i APST-WER (Tabela XX C).

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki, dokonano zsumowania dodatnich wyników ASST oraz APST-CYT i **zjawisko autoreaktywności w przebiegu pokrzywki przewlekłej rozpoznano łącznie u 25 chorych, co stanowiło 42% badanej grupy**. We wspomnianej grupie 17 chorych było płci żeńskiej (68%), natomiast 8 chorych – płci męskiej (32%). Średni czas trwania pokrzywki przewlekłej wynosił 5,6 lat i był o rok dłuższy niż w przypadku chorych nie prezentujących zjawiska autoreaktywności (średnio 4,6 lat). W przypadku 36% chorych autoreaktywnych objawy pokrzywki utrzymywały się co najmniej 5 lat (w przypadku chorych bez zjawiska autoreaktywności – 29%). Znaczna większość chorych autoreaktywnych (88%), obok wysiewów bąbli pokrzywkowych

Tabela XX. Zestawienie wyników testów z surowicą i osoczem autologicznym u chorych na pokrzywkę przewlekłą

A

ASST	APST-CYT dodatnia	APST-CYT ujemna	Razem
dodatni	12	6	18
[%]	21,4	10,7	32,1
ujemny	7	31	38
[%]	12,5	55,3	67,8
Razem	19	37	56
[%]	33,9	66,1	100

B

ASST	APST-WER dodatnia	APST-WER ujemna	Razem
dodatni	11	7	18
[%]	19,6	12,5	32,1
ujemny	4	34	38
[%]	7,1	60,7	67,8
Razem	15	41	56
[%]	26,8	73,2	100

C

APST-CYT	APST-WER dodatnia	APST-WER ujemna	Razem
dodatni	12	7	19
[%]	21,4	12,5	33,9
ujemny	3	34	37
[%]	5,4	60,7	66,1
Razem	15	41	56
[%]	26,8	73,2	100

doświadcziała regularnych epizodów obrzęku naczyńnioruchowego, natomiast chorzy bez autoreaktywności prezentowali objawy obrzęku naczyńnioruchowego znacznie rzadziej (35%).

Jednocześnie dokonano analizy obecności przeciwciał przeciwtarczycowych (a-TPO, a-TG oraz TRAK) w badanej grupie chorych. Najczęściej wykrywano podwyższone miano przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (15 chorych – 25% badanej grupy), nieco rzadziej przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (10 chorych – 17% badanej grupy), natomiast podwyższone stężenie

przeciwciała TRAK stwierdzono tylko u 2 chorych (3% badanej grupy). Spośród 25 chorych, w przypadku których rozpoznano zjawisko autoreaktywności w przebiegu pokrzywki przewlekłej, podwyższone stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych stwierdzono u 10 chorych (40% analizowanej grupy), przy czym zawsze były to przeciwciała a-TPO (w 4 przypadkach jako jedyny rodzaj przeciwciał), u 5 chorych dodatkowo stwierdzono podwyższone stężenie przeciwciał a-TG, natomiast tylko u 1 chorego – przeciwciał TRAK. Warto zatem podkreślić, iż w odniesieniu do przeciwciał a-TPO i a-TG, ich jednoczesne podwyższone stężenie stwierdzono u 5 chorych, u których wyniki ASST i APST były ujemne. W przypadku 1 chorego dodatkowo występowały przeciwciała TRAK – był to zatem chory, prezentujący podwyższone stężenie wszystkich analizowanych rodzajów przeciwciał, jednak przy ujemnych wynikach ASST i APST. Nie wykazano statystycznie istotnego związku pomiędzy autoreaktywnością w przebiegu pokrzywki przewlekłej a autoimmunizacją gruczołu tarczowego u analizowanych chorych. Powyższe wyniki przedstawiono w tabelach XXI A, B, C i XXII A, B i C.

Rozpatrując powyższe wyniki badań w aspekcie patologii gruczołu tarczowego stwierdzono, że u 6 chorych (11%) z autoreaktywnością w przebiegu pokrzywki występowały także wykładniki niedoczynności tarczycy wraz z obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy, u 4 chorych (7%) obecne były przeciwciała przeciwtarczycowe bez towarzyszących objawów patologii tarczycy, natomiast w przypadku 15 chorych (27%) potwierdzono autoreaktywność (dodatni ASST i/lub APST), bez obecności przeciwciał przeciwtarczycowych i w stanie eutyreozy.

Z analizy osobno **2 podgrup chorych** wynika, że w podgrupie A (dodatni lub wątpliwy wynik próby prowokacyjnej z ASA), dodatni ASST uzyskano w 8 przypadkach, APST-CYT w 9 przypadkach, natomiast z APST-WER – u 8 chorych. Autoreaktywność w przebiegu pokrzywki przewlekłej rozpoznano w przypadku 12 chorych.

W podgrupie B (chorzy tolerujący ASA) dodatni wynik testu ASST uzyskano w 10 przypadkach, dodatni wynik APST-CYT u 8 chorych, APST-WER – u 7 chorych. Autoreaktywność w przebiegu pokrzywki przewlekłej rozpoznano w 13 przypadkach. Ze względu na dermografizm pokrzywkowy, nie była możliwa wiarygodna ocena testów skórnych u 3 chorych z podgrupy A i u 1

Tabela XXI. Przeciwciała przeciwtarczycowe (przeciwko tyreoperoksydazie – A, przeciwko tyreoglobulinie – B oraz typu TRAK – C) u chorych na pokrzywkę przewlekłą prezentujących dodatni lub ujemny wynik ASST

A

ASST	a-TPO dodatnie	a-TPO ujemne	Wiersz
dodatnia	9	9	18
[%] z kolumny	52,9	23,1	
[%]z wiersza	50,0	50,0	
[%] z całości	16,1	16,1	32,1
ujemna	8	30	38
[%] z kolumny	47,1	77,0	
[%]z wiersza	21,0	78,9	
[%] z całości	14,3	53,6	67,9
Razem	17	39	56
[%] z cał	30,4	69,6	100,0

B

ASST	a-TG dodatnie	a-TG ujemne	Wiersz
dodatnia	5	13	18
[%] z kolumny	50	28,3	
[%]z wiersza	27,8	72,2	
[%] z całości	8,9	23,2	32,1
ujemna	5	33	38
[%] z kolumny	50	71,7	
[%]z wiersza	13,2	86,8	
[%] z całości	8,9	58,9	67,9
Razem	10	46	56
[%] z cał	17,7	82,1	100,0

C

ASST	TRAK dodatnie	TRAK ujemne	Wiersz
dodatnia	1	17	18
[%] z kolumny	50	31,5	
[%]z wiersza	5,6	94,4	
[%] z całości	1,8	30,4	32,1
ujemna	1	37	38
[%] z kolumny	50	68,5	
[%]z wiersza	2,4	97,4	
[%] z całości	1,8	66,1	67,9
Razem	2	54	56
[%] z cał	3,6	96,4	100,0

Tabela XXII. Przeciwciała przeciwtarczycowe (przeciwko tyreoperoksydazie – A, przeciwko tyreoglobulinie – B oraz typu TRAK – C) u chorych na pokrzywkę przewlekłą prezentujących lub nieprezentujących zjawiska autoreaktywności

A

Autoreaktywność	a-TPO dodatnie	a-TPO ujemne	Wiersz
tak	10	15	25
[%] z kolumny	58,8	38,5	
[%]z wiersza	40,	60	
[%] z całości	17,9	26,8	44,6
nie	7	24	31
[%] z kolumny	41,2	61,5	
[%]z wiersza	22,6	77,4	
[%] z całości	12,5	42,9	55,4
Razem	17	39	56
[%] z cał	30,4	69,6	100

B

Autoreaktywność	a-TG dodatnie	a-TG ujemne	Wiersz
tak	5	20	25
[%] z kolumny	50	43,5	
[%]z wiersza	20	80,0	
[%] z całości	8,9	35,7	44,6
nie	5	26	31
[%] z kolumny	50	56,5	
[%]z wiersza	16,1	83,9	
[%] z całości	8,9	46,4	55,4
Razem	10	46	56
[%] z cał	17,9	82,1	100

C

Autoreaktywność	TRAK dodatnie	TRAK ujemne	Wiersz
tak	1	24	25
[%] z kolumny	50,0	44,4	
[%]z wiersza	4,0	96,0	
[%] z całości	1,8	42,9	44,6
nie	1	30	31
[%] z kolumny	50,0	55,6	
[%]z wiersza	3,2	96,8	
[%] z całości	1,8	53,6	55,4
Razem	2	54	56
[%] z cał	3,6	96,4	100

chorego z podgrupy B. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności w odniesieniu do częstości występowania autoreaktywności w podgrupach chorych A i B (Tabela XXIII).

Tabela XXIII. Zjawisko autoreaktywności w podgrupach A i B chorych na pokrzywkę przewlekłą

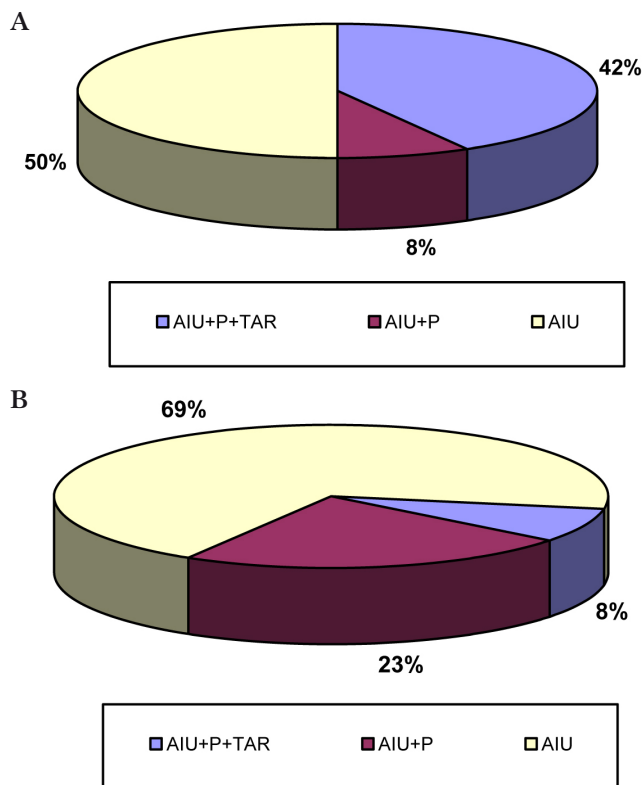
Grupa chorych	Autoreaktywność – TAK	Autoreaktywność – NIE	Wiersz
ASA (+)	12	15	27
[%] z kolumny	48	48,4	
[%]z wiersza	44,4	55,6	
ASA (-)	13	16	29
[%] z kolumny	52	51,6	
[%]z wiersza	44,8	55,2	
Razem	25	31	56

W podgrupie A obecność podwyższonego stężenia przeciwciał a-TPO stwierdzono w sumie w 9 przypadkach (z tego w 6 przypadkach z autoreaktywnością), przeciwciała a-TG występowały w podwyższonym stężeniu u 6 chorych (z tego w 3 przypadkach autoreaktywności), natomiast przeciwciała TRAK u 2 osób (z tego 1 przypadek autoreaktywności i 1 chory z ujemnymi wynikami testów, wspomniany wcześniej). Wśród chorych tolerujących ASA (podgrupa B), obecność podwyższonego miana przeciwciał a-TPO stwierdzono w sumie u 8 chorych (w tym 4 z autoreaktywnością), przeciwciał a-TG u 5 chorych (w tym 2 z potwierdzoną autoreaktywnością), natomiast przeciwciała TRAK w surowicy chorych z podgrupy B nie występowały.

W podgrupie A w przypadku 5 chorych (19%) z autoreaktywnością występowały także wykładniki niedoczynności tarczycy wraz z obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy, u 1 chorego (4%) obecne były przeciwciała przeciwtarczycowe bez towarzyszących objawów patologii tarczycy, natomiast w przypadku 6 chorych (23%) stwierdzono autoreaktywność (dodatni ASST i/lub APST), bez obecności przeciwciał przeciwtarczycowych i w stanie eutyreozy) (Rycina 7).

Natomiast w podgrupie B tylko u 1 chorego (3%) z autoreaktywnością występowały także wykładniki niedoczynności tarczycy wraz z obecnością przeciwciał

ciał przeciwtarczycowych w surowicy, w przypadku 3 chorych (10%) obecne były przeciwciała przeciwtarczycowe bez towarzyszących objawów patologii tarczycy, natomiast u 9 chorych (31%) stwierdzono autoreaktywność (dodatni ASST i/lub APST), bez obecności przeciwciał przeciwtarczycowych i w stanie eutyreozy) (rycina 7). W tabeli XXIV przedstawiono podsumowujące zestawienie prezentowanych przez badanych chorych wykładników autoreaktywności w przebiegu pokrzywki oraz wykładników autoimmunizacji gruczołu tarczowego.



Rycina 7. Częstość występowania przeciwciał przeciwtarczycowych i patologii gruczołu tarczowego u autoreaktywnych chorych z (A) lub bez (B) tolerancji ASA. (AIU – autoreaktywność w przebiegu pokrzywki przewlekłej; P – przeciwciała przeciwtarczycowe; TAR – patologia gruczołu tarczowego)

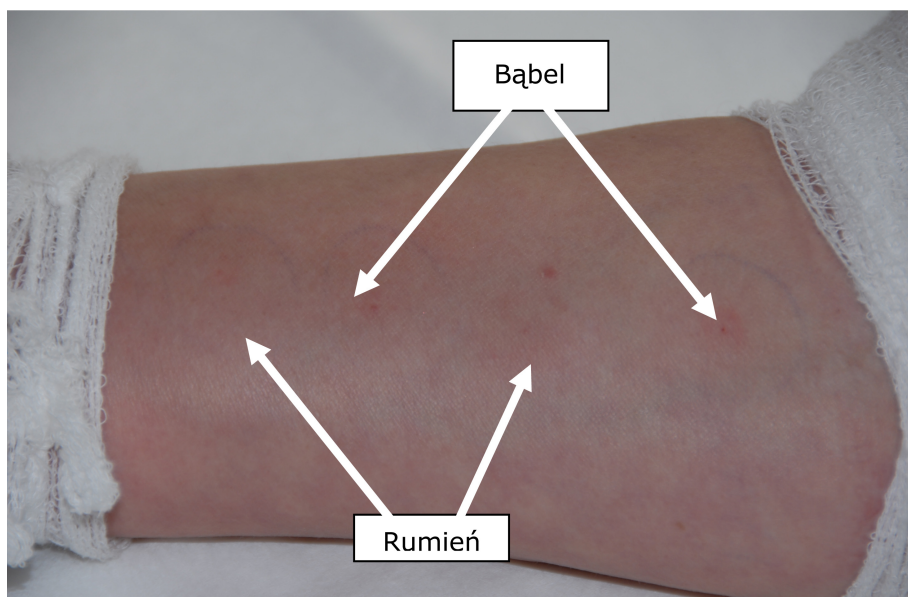
Tabela XXIV. Zestawienie wyników testów śródskórnych z surowicą i osoczem autologicznym oraz oznaczeń surowiczego stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą i obrzęk naczynioruchowy

Lp.	Płeć	Wiek	ASST	OSCYT	OSWER	AIU	a-TPO	a-TG	TRAK
1.	K	40	dodatnia	dodatnia	ujemna	tak	dodatnie	dodatnie	ujemne
2.	M	56	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
3.	K	34	NW	NW	NW	NW	ujemne	ujemne	ujemne
4.	K	28	dodatnia	dodatnia	dodatnia	tak	ujemne	ujemne	ujemne
5.	K	28	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
6.	M	45	dodatnia	ujemna	dodatnia	tak	dodatnie	dodatnie	ujemne
7.	K	21	dodatnia	ujemna	ujemna	tak	ujemne	ujemne	ujemne
8.	K	59	dodatnia	dodatnia	ujemna	tak	ujemne	ujemne	ujemne
9.	M	47	ujemna	dodatnia	dodatnia	tak	ujemne	ujemne	ujemne
10.	K	25	dodatnia	ujemna	dodatnia	tak	dodatnie	ujemne	ujemne
11.	M	64	ujemna	ujemna	ujemna	nie	dodatnie	dodatnie	ujemne
12.	M	33	dodatnia	dodatnia	dodatnia	tak	dodatnie	ujemne	ujemne
13.	M	49	ujemna	ujemna	dodatnia	nie	ujemne	ujemne	ujemne
14.	K	37	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
15.	M	47	ujemna	dodatnia	ujemna	tak	ujemne	ujemne	ujemne
16.	K	58	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
17.	K	37	ujemna	dodatnia	ujemna	tak	ujemne	ujemne	ujemne
18.	K	49	dodatnia	ujemna	ujemna	tak	ujemne	ujemne	ujemne
19.	K	30	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
20.	M	37	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
21.	K	22	dodatnia	dodatnia	ujemna	tak	ujemne	ujemne	ujemne
22.	M	21	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
23.	M	40	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
24.	K	33	ujemna	ujemna	ujemna	nie	dodatnie	dodatnie	ujemne
25.	K	58	ujemna	ujemna	ujemna	nie	dodatnie	ujemne	ujemne
26.	K	61	dodatnia	dodatnia	dodatnia	tak	ujemne	ujemne	ujemne
27.	K	39	ujemna	ujemna	ujemna	nie	dodatnie	dodatnie	ujemne
28.	K	26	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
29.	M	21	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
30.	K	16	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
31.	K	35	dodatnia	ujemna	ujemna	tak	dodatnie	dodatnie	ujemne
32.	M	58	ujemna	ujemna	ujemna	nie	dodatnie	dodatnie	dodatnie
33.	K	54	dodatnia	dodatnia	dodatnia	tak	ujemne	ujemne	ujemne
34.	K	51	NW	NW	NW	NW	ujemne	ujemne	ujemne
35.	K	27	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
36.	M	53	dodatnia	dodatnia	dodatnia	tak	ujemne	ujemne	ujemne
37.	K	21	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
38.	K	55	NW	NW	NW	NW	ujemne	ujemne	ujemne
39.	K	58	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
40.	K	56	dodatnia	dodatnia	dodatnia	tak	dodatnie	ujemne	ujemne
41.	M	55	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne

cd. tabeli XXIV

Lp.	Płeć	Wiek	ASST	OSCYT	OSWER	AIU	a-TPO	a-TG	TRAK
42.	K	57	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
43.	K	54	dodatnia	ujemna	ujemna	tak	dodatnie	ujemne	dodatnie
44.	M	31	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
45.	K	64	dodatnia	dodatnia	dodatnia	tak	dodatnie	dodatnie	ujemne
46.	K	39	ujemna	dodatnia	ujemna	tak	dodatnie	ujemne	ujemne
47.	M	36	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
48.	M	67	ujemna	dodatnia	ujemna	tak	ujemne	ujemne	ujemne
49.	M	41	ujemna	dodatnia	dodatnia	tak	ujemne	ujemne	ujemne
50.	K	43	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
51.	M	37	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
52.	K	26	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
53.	K	56	dodatnia	dodatnia	dodatnia	tak	dodatnie	dodatnie	ujemne
54.	M	59	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
55.	M	72	dodatnia	dodatnia	dodatnia	tak	ujemne	ujemne	ujemne
56.	K	24	NW	NW	NW	NW	ujemne	ujemne	ujemne
57.	K	44	ujemna	dodatnia	dodatnia	tak	ujemne	ujemne	ujemne
58.	K	54	ujemna	ujemna	ujemna	nie	dodatnie	dodatnie	ujemne
59.	M	25	ujemna	ujemna	ujemna	nie	ujemne	ujemne	ujemne
60.	K	30	ujemna	ujemna	ujemna	nie	dodatnie	ujemne	ujemne

Ciekawe zjawisko zaobserwowano u 61-letniej autoreaktywnej chorej (dodatni wynik zarówno ASST, jaki i APST). Po 24 godzinach od wykonania prób śródskórnych nastąpił u pacjentki spontaniczny wysiew bąbli pokrzywkowych. Zaobserwowano wówczas reaktywację bąbli pokrzywkowych w miejscach uprzednio wykonanych testów śródskórnych (Rycina 8).



Rycina 8. Zjawisko reaktywacji bąbli pokrzywkowych w miejscach przeprowadzonych 24 godziny wcześniej testów śródskórnych z surowicą i osoczem autologicznym u 61-letniej chorej z autoreaktywnością w przebiegu pokrzywki przewlekłej.

4.3. Wyniki diagnostyki pokrzywki przewlekłej na poziomie wysokospecjalistycznym

4.3.1. Wyniki postępowania diagnostycznego w formie *in vivo*

4.3.1.1. Wyniki skórnych testów punktowych oraz testów śródskórnych z wybranymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi u chorych na pokrzywkę przewlekłą

Należy ponownie zaznaczyć, że wiarygodny odczyt testów skórnych możliwy był u 56 badanych chorych – w 4 przypadkach nasilony dermografizm pokrzywkowy uniemożliwił ocenę (Rycina 9). Analizując całą grupę chorych na pokrzywkę przewlekłą i obrzęk naczynioruchowy, stwierdzono (Rycina 10):

- u 1 chorego dodatni wynik STP z diklofenakiem (2% badanej grupy) (ze względu na możliwość wystąpienia nasilonej reakcji niepożądaney odstąpiono w tym przypadku od przeprowadzenia testu śródskórnego)

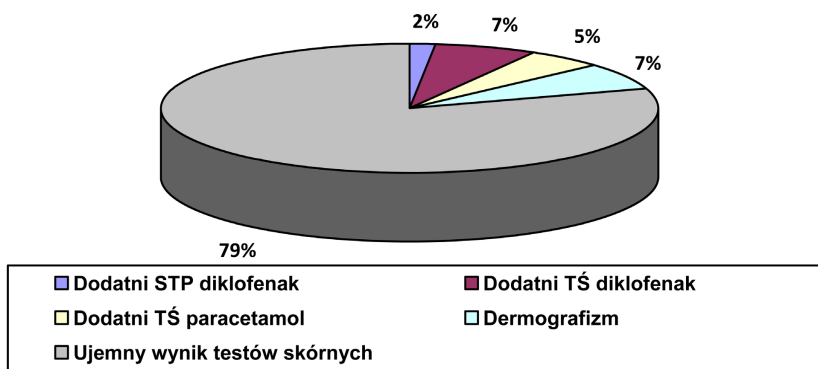


Rycina 9. Objawy dermografizmu pokrzywkowego u 55-letniej chorej uniemożliwiającej wiarygodny odczyt testów skórnych. Widoczny bąbel pokrzywkowy w miejscu testu skórniego punktowego z solą fizjologiczną (kontrola ujemna), diklofenakiem i paracetamolem.

- u 4 chorych dodatnie wyniki TS^z z diklofenakiem (7% badanej grupy)
- u żadnego chorego nie odnotowano dodatniego STP z paracetamolem
- u 3 chorych stwierdzono dodatnie wyniki TS^z z paracetamolem (5% badanej grupy)
- w przypadku 47 chorych (79%) wszystkie przeprowadzone testy skórne okazały się ujemne.

Następnie dokonano analizy uzyskanych wyników w dwóch podgrupach chorych (Tabela XXV, rycina 11 A i B). W podgrupie A stwierdzono:

- u 1 chorego dodatni wynik STP z diklofenakiem (3% badanej grupy)
- u 3 chorych dodatnie wyniki TS^z z diklofenakiem (10% badanej grupy)
- u żadnego chorego nie odnotowano dodatniego STP z paracetamolem
- u 1 chorego dodatni wynik TS^z z paracetamolem (3% badanej grupy)
- w przypadku 22 chorych (74%) wszystkie przeprowadzone testy skórne okazały się ujemne
- u 3 chorych ocena testów skórnych okazała się niemożliwa ze względu na obecność objawów dermografizmu pokrzywkowego (10% badanej grupy).

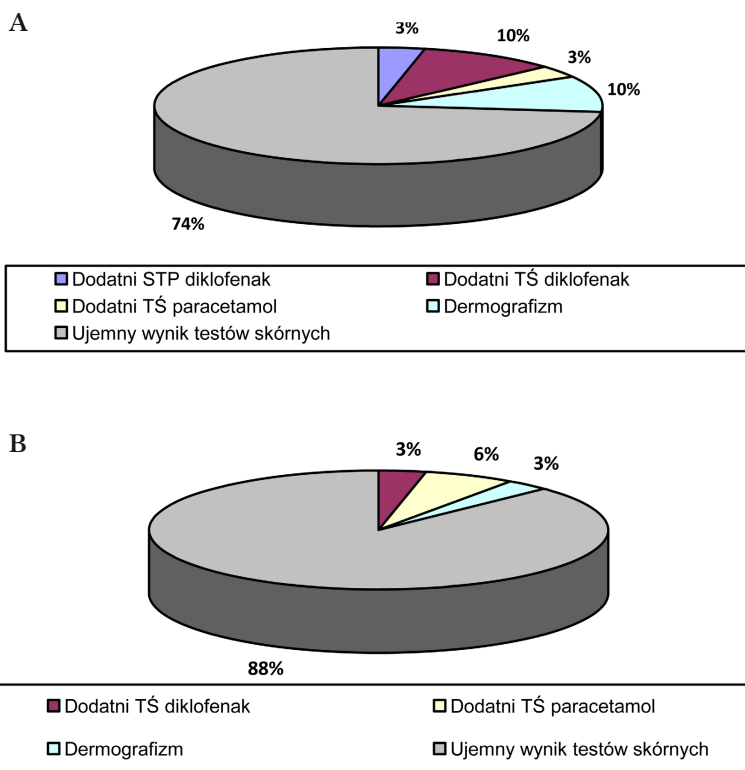


Rycina 10. Wyniki testów skórnych z wybranymi NLPZ u chorych na pokrzywkę przewlekłą i obrzęk naczynioruchowy.

W podgrupie chorych tolerujących ASA (podgrupa B) stwierdzono co następuje:

- u żadnego chorego nie odnotowano dodatniego wyniku STP z diklofenakiem
- u 1 chorego odnotowano dodatni wynik TS z diklofenakiem (3% badanej grupy) (Rycina 12)
- u żadnego chorego nie odnotowano dodatniego STP z paracetamolem
- u 2 chorych stwierdzono dodatni wynik TS z paracetamolem (6% badanej grupy)
- w przypadku 26 chorych (88%) wszystkie przeprowadzone testy skórne okazały się ujemne
- u 1 chorego ocena testów skórnych okazała się niemożliwa ze względu na obecność objawów dermatografizmu pokrzywkowego (3% badanej grupy).

W przypadku 10 wybranych chorych przeprowadzono dodatkowo STP z ASA związanym z lizyną w stężeniu 100 mg/ml (Aspirin i.v. firmy Bayer). Uzyskano dodatni wynik STP tylko u 1 pacjentki, która jednocześnie zaprezentowała dodatnie wyniki testów skórnych, także w odniesieniu do innych NLPZ (Tabela XXVI, rycina 13).



Rycina 11. A. Wyniki testów skórnych z wybranymi NLPZ u chorych z nietolerancją aspiryny. B. Wyniki testów skórnych z wybranymi lekami z grupy NLPZ u chorych tolerujących ASA.

Tabela XXV. Zestawienie dodatnich wyników testów skórnych z wybranymi NLPZ u chorych tolerujących i nietolerujących ASA

Lp.	Płeć	Wiek	Tolerancja ASA	STP diklofenak	TŚ diklofenak	STP paracetamol	TŚ paracetamol
1.	K	58	nie	ujemny	dodatni	ujemny	ujemny
2.	M	55	nie	ujemny	dodatni	ujemny	ujemny
3.	K	43	nie	ujemny	dodatni	ujemny	dodatni
4.	M	59	nie	dodatni	NW	ujemny	ujemny
5.	K	40	tak	ujemny	ujemny	ujemny	dodatni
6.	K	22	tak	ujemny	ujemny	ujemny	dodatni
7.	K	26	tak	ujemny	dodatni	ujemny	ujemny



Rycina 12. Dodatni wynik testu śródskórnego z diklofenakiem u 55-letniego chorego.

Tabela XXVI. Wyniki skórnych testów punktowych z aspiryną lizylową u wybranych chorych, w zestawieniu z wynikami testów skórnych z innymi lekami z grupy NLPZ

Lp.	Płeć	Wiek	Tolerancja ASA	STP ASA-Lys	STP diklofenak	TŚ diklofenak	STP paracetamol	TŚ paracetamol
1.	K	58	nie	ujemny	ujemny	dodatni	ujemny	ujemny
2.	M	31	nie	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny
3.	K	43	nie	dodatni	ujemny	dodatni	ujemny	dodatni
4.	M	41	nie	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny
5.	M	37	nie	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny
6.	K	26	nie	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny
7.	K	40	tak	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	dodatni
8.	K	49	tak	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny
9.	K	30	tak	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny
10.	M	40	tak	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny

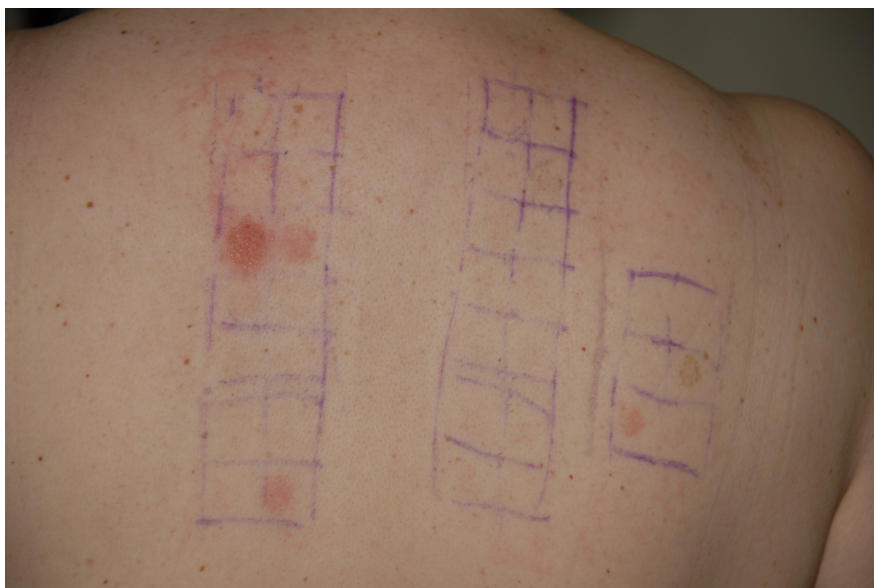


Rycina 13. Dodatni wynik skórnych testów punktowych z aspiryną lizylową u 58-letniej chorej. Widoczny również dodatni wynik testu śródskórnego z diklofenakiem.

4.3.1.2. Wyniki naskórkowych testów płatkowych z wybranymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w grupie chorych na porczywkę przewlekłą

W aspekcie wszystkich przeprowadzonych NTP dodatni wynik (++) z metolem (1% w wazelinie białej) uzyskano tylko u 1 pacjentki – 54-letniej chorej, wykazującej nietolerancję ASA i jednocześnie prezentującą objawy alergii kontaktowej w kierunku żywic epoksydowych i mieszanki zapachowej (Rycina 14). Należy podkreślić, że wyniki pozostałych testów skórnych (w tym także STP i TŚ z paracetamolem) były ujemne i chora przeszła doustną prowokację paracetamolem i diklofenakiem bez powikłań.

Należy również zaznaczyć, że w przypadku 55-letniego chorego, u którego uzyskano dodatni opóźniony wynik TŚ w odniesieniu do diklofenaku (naciek zapalny), NTP z diklofenakiem okazał się ujemny.



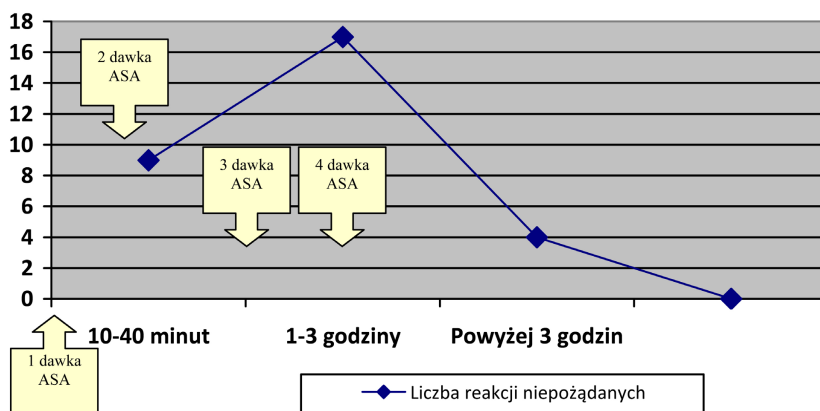
Rycina 14. Dodatni wynik NTP (++) z metalem u 54-letniej chorej. Widoczne także dodatnie wyniki NTP z żywicami epoksydowymi i mieszanką zapachową.

4.3.1.3. Wyniki doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną

Jak wspomniano wcześniej, w ramach grupy analizowanych chorych wydzielono dwie podgrupy (A i B), w zależności od uzyskanego wyniku doustnej próby prowokacyjnej z ASA. 30 osób zatem (podgrupa A) zaprezentowało objawy reakcji niepożądaney, natomiast kolejnych 30 chorych przeszło prowokację bez jakiegokolwiek reakcji. Czas pojawienia się pierwszych objawów reakcji niepożądaney wynosił od 10 minut do 8 godzin od podania pierwszej dawki ASA – średnia wartość w tym przypadku wynosiła 118 minut (prawie 2 godziny). Najczęściej objawy niepożądane rozpoczynały się w czasie od 1 do 3 godzin od podania pierwszej dawki (a zatem pod koniec lub już po zakończeniu próby z ASA) – 17 chorych, nieco rzadziej od 10 minut do 40 minut od początku próby (9 osób), natomiast u 4 chorych do reakcji niepożądaney doszło po upływie 3 godzin od początku próby (Rycina 15).

Oceny klinicznej chorych w trakcie próby prowokacyjnej dokonano w oparciu o zmodyfikowany wskaźnik Urticaria Severity Score (USI) [260]. Spośród 30 chorych zaklasyfikowanych do podgrupy A, u 25 pacjentów (83% badanej

grupy) w przebiegu prowokacji doustnej doszło do wysiewu bąbli pokrzywkowych i obrzęku naczynioruchowego (najczęściej wargi górnej/dolnej, powiek), natomiast w 5 przypadkach (17% badanej grupy) wystąpił jedynie wysiew bąbli pokrzywkowych. Nie odnotowano przypadków izolowanego obrzęku naczynioruchowego. Ponadto spośród 25 chorych, prezentujących objawy pokrzywki połączonej z obrzękiem naczynioruchowym, w 18 przypadkach zgłaszano uczucie „pełności” w jamie ustnej, w 5 przypadkach wystąpiła zmiana zabarwienia głosu, natomiast 1 chora dodatkowo zaprezentowała silny, przejściowy rumień okolicy dekoltu (ang. flush). Jednocześnie wszyscy chorzy ocenili świąd towarzyszący zmianom skórnym jako intensywny. Zatem w oparciu o skalę USI, 25 chorych uzyskało 6 punktów na 6 możliwych, natomiast 5 chorych – 5 punktów na 6 możliwych.



Rycina 15. Czas wystąpienia pierwszych objawów niepożądanych u chorych poddawanych doustnej próbie z ASA.

4.3.1.4. Wyniki doustnej próby prowokacyjnej z diklofenakiem

Należy podkreślić, że do doustnej próby prowokacyjnej z diklofenakiem zakwalifikowano 16 spośród 30 chorych należących do podgrupy A oraz 1 chorego z podgrupy B. Wspomniany 1 chory z podgrupy B tolerował wprowadzenie ASA, jednak zaprezentował objawy wysiewu bąbli pokrzywkowych i obrzęku naczynioruchowego jako efekty doustnej próby prowokacyjnej z paracetamolem. Spo-

śród pozostałych 14 chorych z podgrupy A, 4 pacjentów zostało zdyskwalifikowanych ze względu na obciążony wywiad w zakresie przewlekłych chorób układu krążenia (nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca), w przypadku 4 chorych niemożliwa była wiarygodna ocena testów skórnych z lekiem alternatywnym poprzedzająca prowokację doustną, ze względu na nasilony dermatografizm pokrzywkowy; 6 pacjentów odmówiło poddania się prowokacji doustnej, w tym 3 chorych udokumentowało fakt leczenia diklofenakiem w przeszłości bez reakcji niepożądaney (nie wymagali zatem poszukiwania alternatywnego leku z tej grupy).

Spośród grupy 17 chorych, zakwalifikowanych do doustnej prowokacji, w 14 przypadkach planowano przeprowadzenie próby z diklofenakiem, natomiast w 2 przypadkach z nimesulidem i w 1 przypadku z celekoksybem, ze względu na dodatni wynik uprzednio wykonanego testu śródskórnego z diklofenakiem w stężeniu 2 mg/ml. W rezultacie próbę prowokacji doustnej przeprowadzono u 11 chorych (we wszystkich przypadkach była to próba z diklofenakiem), przy czym wynik próby był ujemny u 9 chorych, natomiast w przypadku 2 chorych wystąpiły objawy obrzęku naczynioruchowego (pacjent nr 9 i pacjentka nr 12 – tabela XXVII), odpowiednio po 6 i 4 godzinach od momentu podania ostatniej dawki leku. W dalszej kolejności przeprowadzono doustną próbę z nimesulidem jako kolejnym alternatywnym lekiem u pacjenta nr 9 – próba okazała się ujemna i lek został uznany jako bezpieczny dla tego chorego. Pacjentka nr 12 odmówiła dalszej diagnostyki, uznając paracetamol jako bezpieczny alternatywny lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Należy podkreślić, że w przypadku pacjenta nr 9 i pacjentki nr 12 testy skórne z diklofenakiem, poprzedzające próbę prowokacji doustnej, były ujemne.

Oceny klinicznej chorych w trakcie próby prowokacyjnej dokonano w oparciu o zmodyfikowany wskaźnik USI [260] – 9 chorych prezentowało stan bezobjawowy (0 punktów wg skali USI), natomiast 2 chorych z objawami obrzęku naczynioruchowego (warga górna, dolna, powieki) uzyskało **4 punkty** na 6 możliwych (3 punkty w związku z obecnością obrzęku naczynioruchowego oraz 1 punkt w związku z łagodnym świądem towarzyszącym obrzękowi).

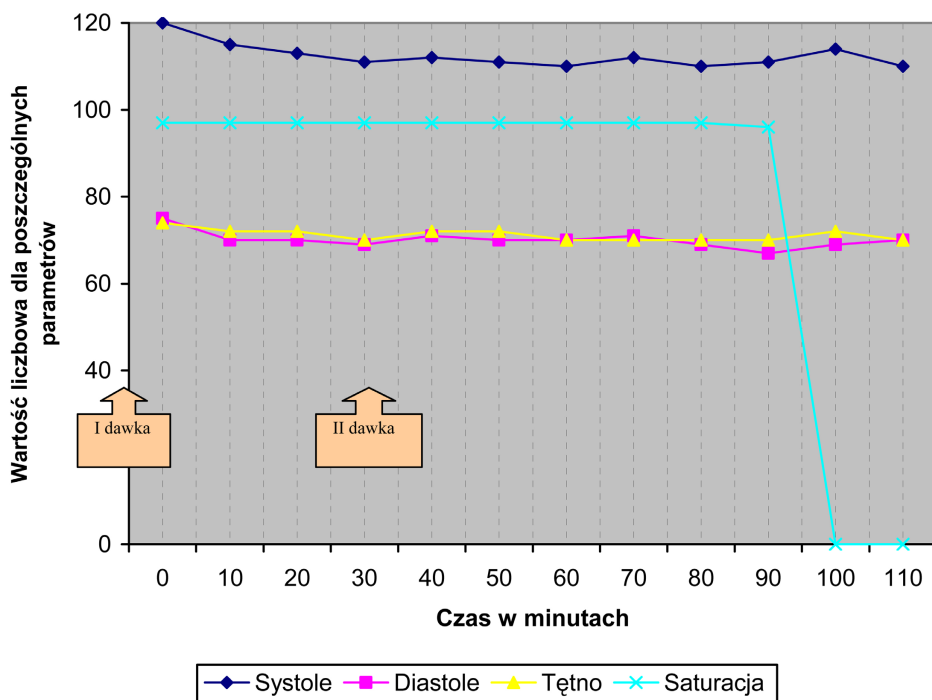
W trakcie próby monitorowano wartości ciśnienia tętniczego, tętna i saturacji w odstępach co 10 minut (ciśnienie tętnicze, czynność serca) i co 15 minut (saturacja). Stwierdzono spadek średniej wartości zarówno ciśnienia skurczowego (o 5 mmHg), jak i ciśnienia rozkurczowego (również o 5 mmHg)

Tabela XXVII. Wyniki doustnych prób prowokacyjnych z NLPZ u wybranych chorych na pokrzywkę przewlekłą

Lp.	Płeć	Wiek	STP diklofenak	TŚ diklofenak	Próba z placebo	Próba prowokacji p.o.	Wynik próby
1.	K	56	ujemny	ujemny	nie wykonano – chora objawowa	diklofenak	nie wykonano – chora objawowa
2.	K	35	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	ujemna
3.	K	64	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	ujemna
4.	K	26	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	ujemna
5.	K	58	ujemny	dodatni	nie wykonano – chora objawowa	nimesulid	nie wykonano – chora objawowa
6.	K	54	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	ujemna
7.	K	43	ujemny	dodatni	nie wykonano	celekoksyb	nie wykonano – dodatni test z zadrapania, chora objawowa
8.	K	57	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	ujemna
9.	M	36	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	dodatnia: obrzęk naczynioruchowy
					ujemna	nimesulid	Ujemna
10.	M	67	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	Ujemna
11.	M	25	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	Ujemna
12.	K	30	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	dodatnia: obrzęk naczynioruchowy
13.	K	54	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	ujemna
14.	M	37	ujemny	ujemny	ujemna	diklofenak	ujemna
15.	K	44	ujemny	dodatni	nie wykonano	nimesulid	nie wykonano – chora objawowa
16.	M	55	ujemny	dodatni	nie wykonano	nimesulid	nie wykonano – chory objawowy
17.	K	39	ujemny	ujemny	nie wykonano	diklofenak	nie wykonano – brak kontaktu z pacjentką

w 10. minucie próby (po pierwszej 25 mg dawce diklofenaku), natomiast średnie wartości tętna i saturacji pozostawały na względnie stabilnym poziomie w trakcie całej próby prowokacji doustnej (Rycina 16).

W przypadku pozostałych 6 chorych, zakwalifikowanych do doustnej próby prowokacyjnej (3 chorych – diklofenak, 2 chorych – nimesulid, 1 chora – celekoksyb), przeprowadzenie powyższej procedury okazało się niemożliwe. W 4 przypadkach chorzy prezentowali objawy masywnego wysiewu bąbli pokrzywkowych w dniu zaplanowanej próby (chorzy nr 1, 5, 15, 16). W przypad-



Rycina 16. Zestawienie średnich wartości ciśnienia tętniczego, tętna i saturacji w trakcie doustnej próby z diklofenakiem u 11 chorych na pokrzywkę przewlekłą.

ku pacjentki nr 7 uzyskano zarówno dodatni wynik testu śródskórnego z paracetamolem, jak i diklofenakiem, a także dodatnie wyniki testów z zadrapania dla nimesulidu i celekoksybu (Rycina 17). Ponadto pacjentka ta stale prezentowała wysiewy bąbli pokrzywkowych przy próbie odstawienia leków przeciwhistaminowych. Z pacjentką nr 17, prawdopodobnie ze względu na zmianę miejsca zamieszkania, nie udało się nawiązać dalszego kontaktu w celu umówienia terminu wykonania próby prowokacji doustnej z diklofenakiem (Tabela XXVII). Analiza statystyczna przedstawionych danych nie wykazała istotnej zależności pomiędzy wynikami testów skórnych oraz wynikiem próby prowokacji doustnej w odniesieniu do diklofenaku.



Rycina 17. Dodatni test z zadrapania z celekoksybem u 43-letniej chorej.

4.3.1.5. Wyniki doustnej próby prowokacyjnej z paracetamolem

Do doustnej próby z acetaminofenem (paracetamolem) zakwalifikowano w sumie 55 chorych na pokrzywkę przewlekłą (26 chorych należących do podgrupy A oraz 29 chorych należących do podgrupy B). W 4 przypadkach, ze względu na nasilony pokrzywkowy dermografizm, niemożliwa była wiarygodna ocena testów skórnych, zatem także i kwalifikacja chorych do próby nie powiodła się. W 1 przypadku chora zaprezentowała dodatni wynik testu śródskórnego z paracetamolem, dodatni wynik testu śródskórnego z diklofenakiem, a ponadto nie tolerowała ASA, zatem odstąpiono od przeprowadzenia próby prowokacji doustnej z paracetamolem. W przypadku 2 chorych przystąpiono do przeprowadzenia próby z paracetamolem pomimo dodatniego wyniku TŚ, jako że pacjentki te udokumentowały wcześniejsze bezpieczne leczenie tym lekiem.

Dodatni wynik próby doustnej uzyskano u 3 chorych, którzy stanowili 5% badanej grupy (2 chorych należących do podgrupy A i 1 chory należący do podgrupy B), przy czym byli to pacjenci, u których wynik TŚ z paracetamolem był ujemny. Wspomniane wcześniej 2 pacjentki prezentujące dodatni wynik TŚ przeszły próbę doustną bez powikłań. Ujemny wynik doustnej próby z pa-

racetamolem zaprezentowało w sumie 52 chorych (95% badanej grupy), w tym 24 osoby z podgrupy A (80%) oraz 28 osób z podgrupy B (93%). Uzyskane wyniki próby doustnej z paracetamolem u wybranych chorych przedstawia poniżej tabela XXVIII.

W odniesieniu do 3 chorych, prezentujących dodatni wynik próby prowokacyjnej z paracetamolem, objawy niepożądane zaobserwowano:

- w **przypadku 1 chorego**: 4 godziny po zakończeniu próby nastąpił masywny wysiew bąbli pokrzywkowych: 6 punktów w 6-punktowej skali USI
- w **przypadku 1 chorej** po 30 minutach od rozpoczęcia próby nastąpił masywny wysiew bąbli pokrzywkowych: 6 punktów w 6-punktowej skali USI
- w **przypadku 1 chorego** po 60 minutach od rozpoczęcia próby pojawił się obrzęk wargi górnej i uczucie „pełności” w jamie ustnej: 3 punkty w 6-punktowej skali USI.

Tabela XXVIII. Zestawienie wyników testów skórnych oraz wyników doustnej prowokacji paracetamolem u wybranych chorych na pokrzywkę przewlekłą

Lp.	Płeć	Wiek	Tolerancja ASA	STP paracetamol	TŚ paracetamol	Wynik doustnej próby z paracetamolem
1.	K	26	nie	ujemny	ujemny	dodatnia
2.	K	40	tak	ujemny	dodatni	ujemna
3.	K	43	nie	ujemny	dodatni	NW
4.	M	37	tak	ujemny	ujemny	dodatnia
5.	K	22	tak	ujemny	dodatni	ujemna
6.	M	36	nie	ujemny	ujemny	dodatnia

Analiza statystyczna przedstawionych danych nie wykazała istotnej zależności pomiędzy wynikami testów skórnych oraz wynikiem próby prowokacji doustnej w odniesieniu do paracetamolu.

4.3.2. Wyniki postępowania diagnostycznego w formie in vitro

4.3.2.1. Wyniki oceny uwalniania leukotrienów przez leukocyty metodą CAST 2000-ELISA pod wpływem wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych u chorych na pokrzywkę przewlekłą

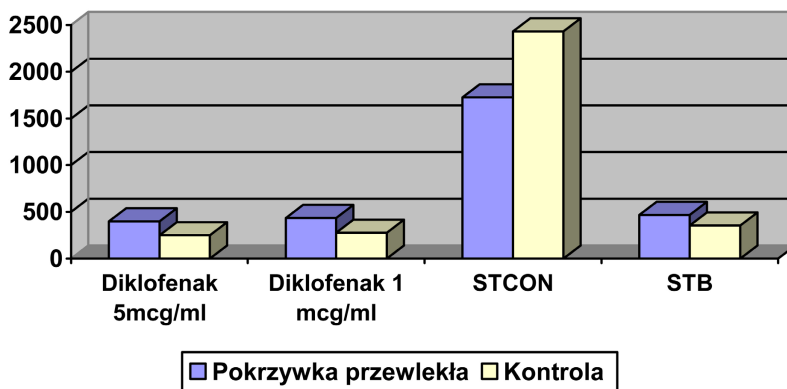
W całej analizowanej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem diklofenaku w stężeniach 5 µg/ml i 1 µg/ml był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej osób zdrowych i wynosił odpowiednio: 400,7 ± 262,2; 436,5 ± 322,8 oraz 250,6 ± 142,3; 277,5 ± 146 pg/ml (Tabele XXIX, XXX – wyniki przedstawione w formie mediany, minimum i maksimum, ryciny 18 i 19). Ponadto średni poziom sLT wy-

Tabela XXIX. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem diklofenaku w różnych stężeniach w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

	sLT – Diklofenak 5 µg/ml [pg/ml]	sLT – Diklofenak 1 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą N = 60	400,7 ± 262,2 ^a	436,5 ± 322,8 ^a	1724,9 ± 1206,3 ^a	466,7 ± 367,7 ^a
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	250,6 ± 142,3 ^b	277,5 ± 146 ^b	2432,3 ± 986,1 ^b	356,6 ± 174,7 ^b
Poziom istotności	a/b – p < 0,01	a/b – p < 0,01	a/b – p < 0,05	a/b – NS

Tabela XXX. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem diklofenaku w różnych stężeniach w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych przedstawione w formie mediany, minimum i maksimum

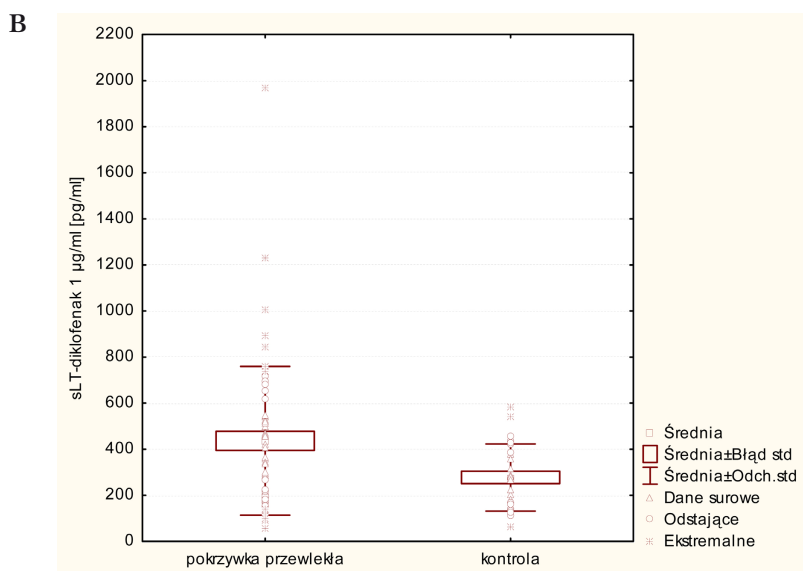
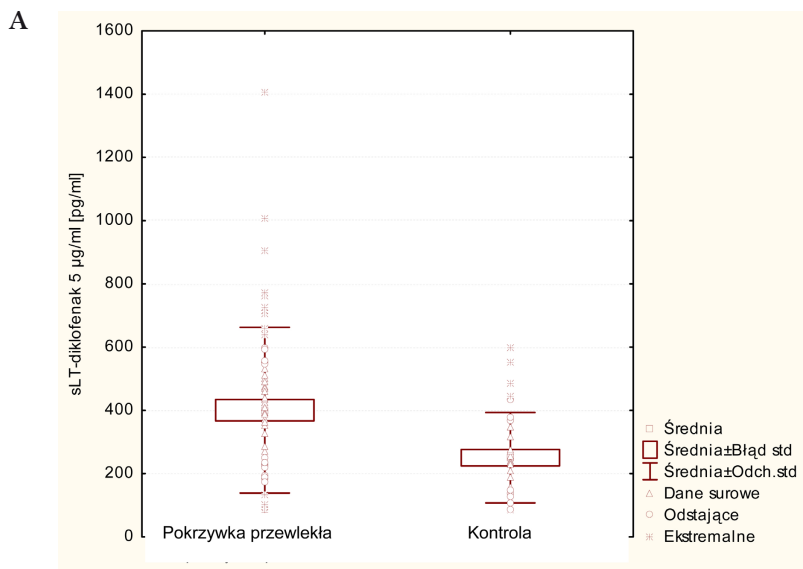
		sLT – Diklofenak 5 µg/ml [pg/ml]	sLT – Diklofenak 1 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą N = 60	mediana	389,1	388,3	1912,8	435,4
	minimum	46,4	59,7	179,8	75,1
	maksimum	1406,9	1970,2	3820,1	2209,4
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	mediana	221,4	248,6	2655,9	338,1
	minimum	66,6	66,1	398,4	87,5
	maksimum	596,5	586,7	3810,0	704,3



Rycina 18. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem diklofenaku w różnych stężeniach w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

dzielonych pod wpływem STCON (por. s. 72) okazał się statystycznie istotnie niższy w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą w porównaniu z grupą osobników zdrowych (odpowiednio $1724,9 \pm 1206,3$ oraz $2432,3 \pm 986,1$ pg/ml). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy w zakresie poziomu wydzielonych sLT w ramach tzw. tła (STB – por. s. 72) w analizowanych grupach chorych (Tabela XXIX).

Natomiast analizując osobno 2 podgrupy chorych (A i B) stwierdzono, że średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem diklofenaku w stężeniach $5 \mu\text{g/ml}$ i $1 \mu\text{g/ml}$ był wyższy w podgrupie A chorych niż w grupie kontrolnej osób zdrowych i wynosił odpowiednio: $374,0 \pm 284,9$; $396,8 \pm 268,9$ oraz $250,6 \pm 142,3$; $277,5 \pm 146$ pg/ml (Tabele XXXI, XXXII – wyniki przedstawione dodatkowo jako mediana, minimum i maksimum oraz ryciny 20 i 21). Nie była to jednak różnica istotna statystycznie. Z kolei w podgrupie B, średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem diklofenaku w stężeniach $5 \mu\text{g/ml}$ i $1 \mu\text{g/ml}$ był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej osób zdrowych i wynosił odpowiednio: $427,4 \pm 239,1$; $476,1 \pm 369,3$ oraz $250,6 \pm 142,3$; $277,5 \pm 146$ pg/ml. Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy w zakresie poziomu sLT wydzielonych pod wpływem diklofenaku pomiędzy podgrupą A i B chorych na pokrzywkę przewlekłą.



Rycina 19. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem diklofenaku w stężeniu 5 µg/ml (A) oraz w stężeniu 1 µg/ml (B) w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

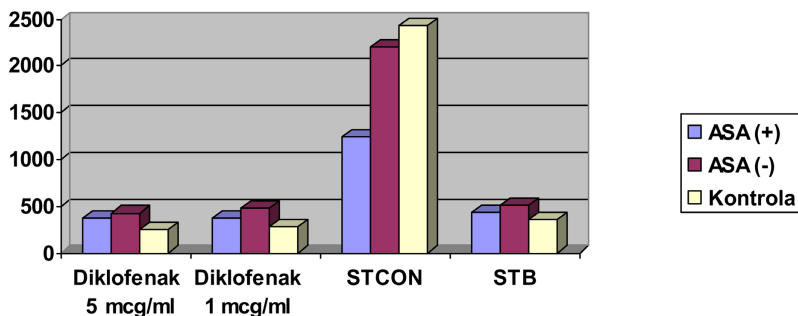
Tabela XXXI. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem diklofenaku w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

	sLT – Diklofenak 5 µg/ml [pg/ml]	sLT – Diklofenak 1 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (+) N = 30	374,0 ± 284,9 ^a	396,8 ± 268,9 ^a	1244,0 ± 1080,5 ^a	428,4 ± 337,8 ^a
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (-) N = 30	427,4 ± 239,1 ^b	476,1 ± 369,3 ^b	2205,9 ± 1146,4 ^b	504,9 ± 397,3 ^b
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	250,6 ± 142,3 ^c	277,5 ± 146 ^c	2432,3 ± 986,1 ^c	356,6 ± 174,7 ^c
Poziom istotności	a/b – NS a/c – NS b/c – p < 0,05	a/b – NS a/c – NS b/c – p < 0,05	a/b – p < 0,01 a/c – p < 0,001 b/c – NS	a/b – NS a/c – NS b/c – NS

Tabela XXXII. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem diklofenaku w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych, przedstawione w formie mediany, minimum i maksimum

		sLT – Diklofenak 5 µg/ml [pg/ml]	sLT – Diklofenak 1 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (+) N = 30	mediana	306,3	340,3	711,0	312,6
	minimum	71,3	59,7	212,8	75,1
	maksimum	1406,9	1232,1	3820,1	1694,0
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (-) N = 30	mediana	444,1	440,6	2495,0	495,9
	minimum	46,4	89,0	179,8	108,7
	maksimum	1007,5	1970,2	3721,9	2209,4
Grupa kontrolna osób zdrowych N=30	mediana	221,4	248,6	2655,9	338,1
	minimum	66,6	66,1	398,4	87,5
	maksimum	596,5	586,7	3810,0	704,3

Średnie stężenie sLT wydzielonych pod wpływem STCON było w przypadku chorych należących do podgrupy A statystycznie istotnie niższe zarówno w porównaniu z podgrupą B, jak i grupą kontrolną osób zdrowych (odpowiednio 1244,0 ± 1080,5; 2205,9 ± 1146,4 oraz 2432,3 ± 986,1 pg/ml). Natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie średniego wydzielania sLT w podgrupach chorych A i B oraz osób zdrowych pod wpływem STB (Tabela XXXI).



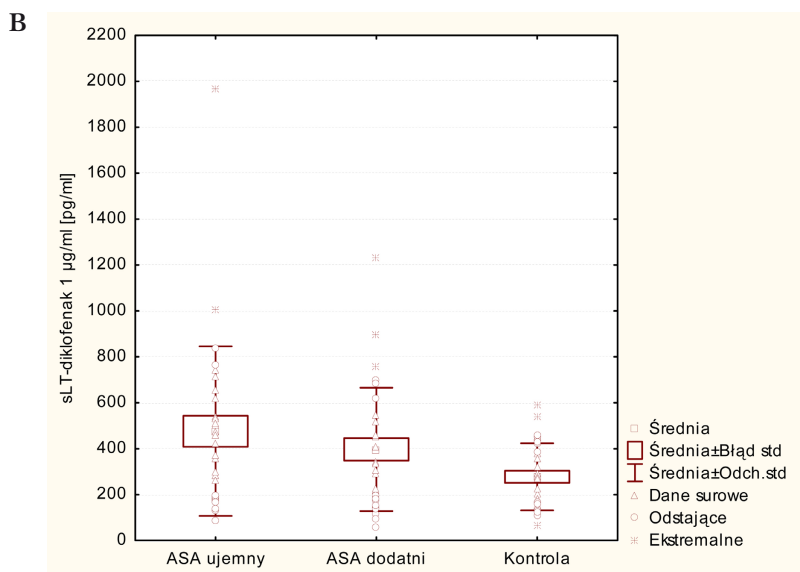
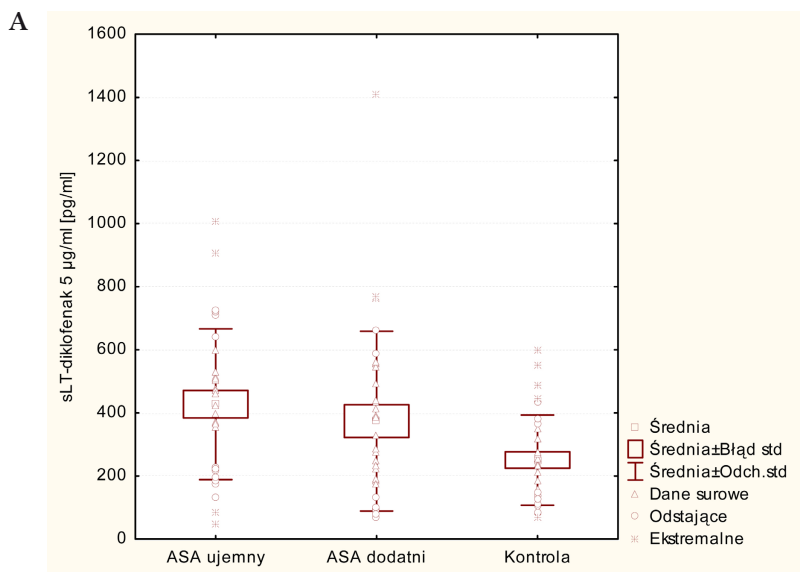
Rycina 20. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem diklofenaku w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

W całej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą średnia wartość współczynnika stymulacji (SI) pod wpływem diklofenaku w stężeniach 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ była statystycznie istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej osób zdrowych (Tabela XXXIII).

Z kolei analizując osobno 2 podgrupy chorych (A i B) stwierdzono statystycznie istotnie wyższą wartość średnią SI w zakresie obu stężeń diklofenaku dla podgrupy A ($0,9 \pm 0,3$; $1 \pm 0,3$) i podgrupy B chorych ($0,9 \pm 0,3$; $1 \pm 0,3$) w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych ($0,7 \pm 0,4$; $0,8 \pm 0,2$). Natomiast statystycznie istotnie nie różniły się pomiędzy sobą podgrupy A i B chorych na pokrzywkę przewlekłą – należy podkreślić, że wartości SI w obu podgrupach były identyczne (Tabela XXXIV).

W całej analizowanej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem paracetamolu w stężeniach 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej osób zdrowych i wynosił odpowiednio: $405,9 \pm 318,2$; $461,2 \pm 386,9$ oraz $218,1,6 \pm 141,6$; $286,3 \pm 137,1$ pg/ml (Tabele XXXV, XXXVI – wyniki dodatkowo przedstawione w formie mediany, minimum i maksimum oraz ryciny 22 i 23).

Z kolei analizując osobno 2 podgrupy chorych (A i B) stwierdzono, że średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem paracetamolu w stężeniach 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ był wyższy w podgrupie A chorych niż w grupie kontrolnej osób zdrowych i wynosił odpowiednio: $355,7 \pm 243,0$; $425,0 \pm 276,9$ oraz $218,1 \pm 141,6$; $286,3 \pm 137,1$ pg/ml (Tabele XXXVII, XXXVIII – wyniki



Rycina 21. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem diklofenaku w stężeniu 5 µg/ml (A) oraz w stężeniu 1 µg/ml (B) w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Tabela XXXIII. Średnia wartość współczynników stymulacji w odniesieniu do diklofenaku w różnych stężeniach w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

	Diklofenak 5 µg/ml	Diklofenak 1 µg/ml
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą N = 60	0,9 ± 0,3 ^a	1 ± 0,3 ^a
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	0,7 ± 0,4 ^b	0,8 ± 0,2 ^b
Poziom istotności	a/b - p < 0,05	a/b - p < 0,001

Tabela XXXIV. Średnia wartość współczynników stymulacji w odniesieniu do diklofenaku w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

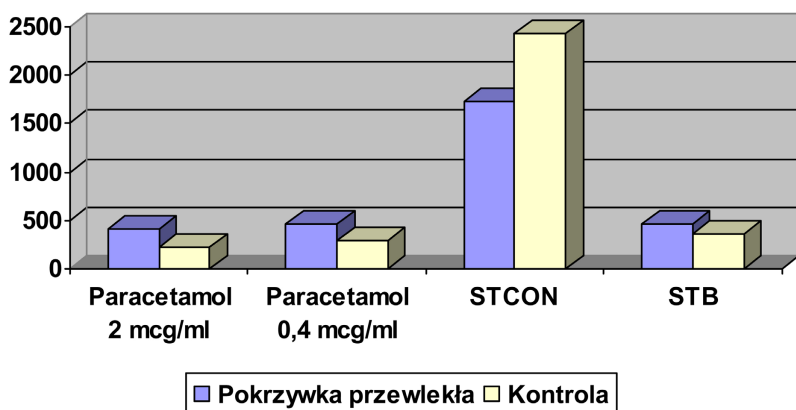
	Diklofenak 5 µg/ml	Diklofenak 1 µg/ml
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (+) N = 30	0,9 ± 0,3 ^a	1 ± 0,3 ^a
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (-) N = 30	0,9 ± 0,3 ^b	1 ± 0,3 ^b
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	0,7 ± 0,4 ^c	0,8 ± 0,2 ^c
Poziom istotności	a/b - NS a/c - p < 0,05 b/c - p < 0,05	a/b - NS a/c - p < 0,05 b/c - p < 0,05

Tabela XXXV. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem paracetamolu w różnych stężeniach w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

	sLT - paracetamol 2 µg/ml [pg/ml]	sLT - paracetamol 0,4 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą N = 60	405,9 ± 318,2 ^a	461,2 ± 386,9 ^a	1724,9 ± 1206,3 ^a	466,7 ± 367,7 ^a
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	218,1 ± 141,6 ^b	286,3 ± 137,1 ^b	2432,3 ± 986,1 ^b	356,6 ± 174,7 ^b
Poziom istotności	a/b - p < 0,01	a/b - p < 0,05	a/b - p < 0,05	a/b - NS

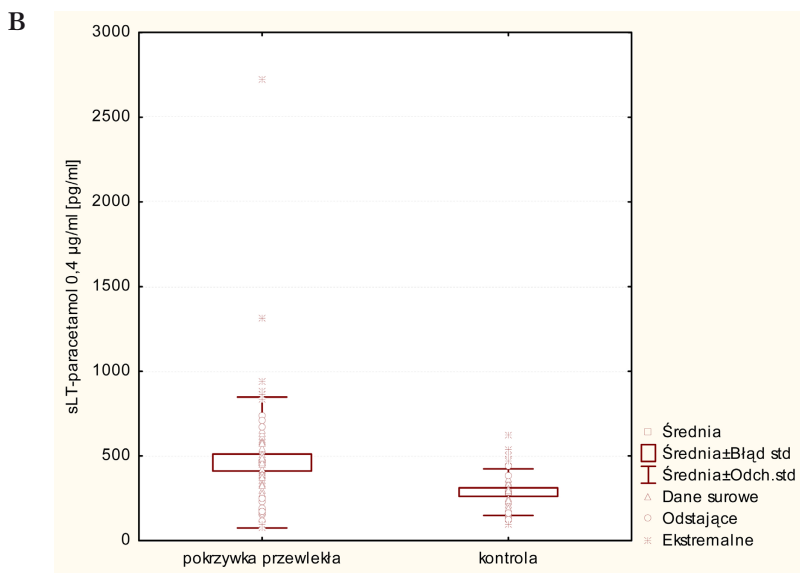
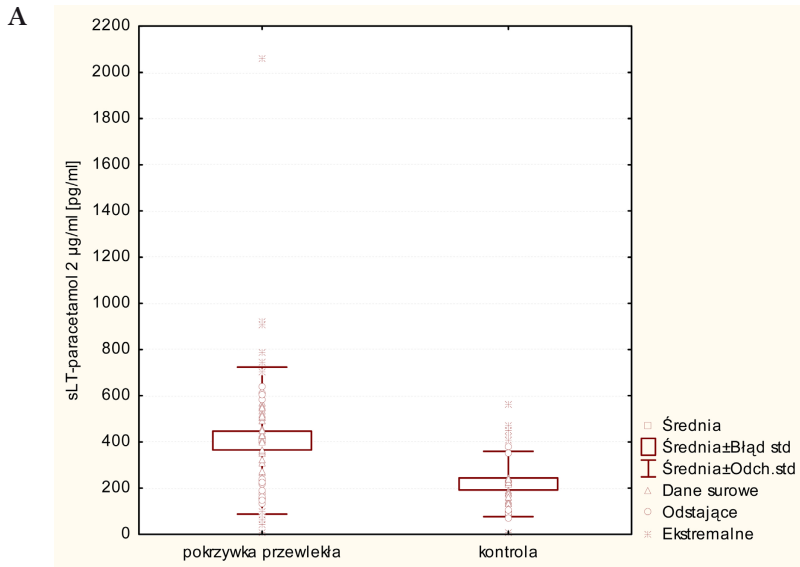
Tabela XXXVI. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem paracetamolu w różnych stężeniach w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych, przedstawione w formie mediany, minimum i maksimum

		sLT – paracetamol 2 µg/ml [pg/ml]	sLT – paracetamol 0,4 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą N = 60	mediana	355,8	405,9	1912,8	435,4
	minimum	10,6	76,3	179,8	75,1
	maksimum	2062,7	2721,2	3820,1	2209,4
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	mediana	178,5	244,6	2655,9	338,1
	minimum	5,0	91,6	398,4	87,5
	maksimum	565,6	625,1	3810,0	704,3



Rycina 22. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem paracetamolu w różnych stężeniach w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

dotąd dodatkowo przedstawione jako mediana, minimum i maksimum oraz ryciny 24 i 25). Nie była to jednak różnica istotna statystycznie. Z kolei w podgrupie B, średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem paracetamolu w stężeniach 2 µg/ml i 0,4 µg/ml był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej osób zdrowych i wynosił odpowiednio: $456,0 \pm 376,5$; $497,5 \pm 474,5$ oraz $218,1 \pm 141,6$; $286,3 \pm 137,1$ pg/ml. Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy w zakresie poziomu sLT wydzielonych pod wpływem paracetamolu pomiędzy podgrupą A i B chorych na pokrzywkę przewlekłą.



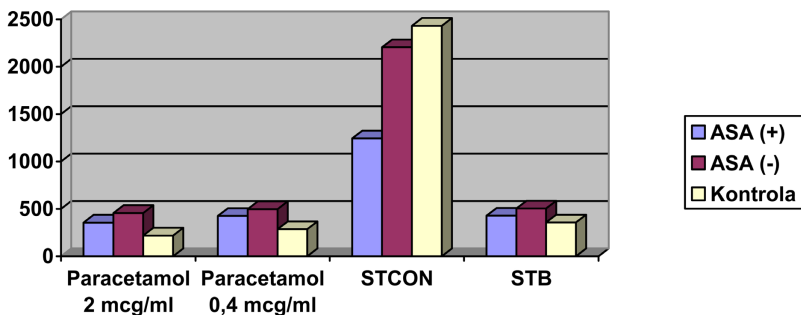
Rycina 23. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem paracetamolu w stężeniu 2 µg/ml (A) oraz w stężeniu 0,4 µg/ml (B) w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Tabela XXXVII. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem paracetamolu w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

	sLT – paracetamol 2 µg/ml [pg/ml]	sLT – paracetamol 0,4 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (+) N = 30	355,7 ± 243 ^a	425 ± 276,9 ^a	1244,0 ± 1080,5 ^a	428,4 ± 337,8 ^a
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (-) N = 30	456,0 ± 376,5 ^b	497,5 ± 474,5 ^b	2205,9 ± 1146,4 ^b	504,9 ± 397,3 ^b
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	218,1 ± 141,6 ^c	286,3 ± 137,1 ^c	2432,3 ± 986,1 ^c	356,6 ± 174,7 ^c
Poziom istotności	a/b – NS a/c – NS b/c – p < 0,05	a/b – NS a/c – NS b/c – p < 0,05	a/b – p < 0,01 a/c – p < 0,001 b/c – NS	a/b – NS a/c – NS b/c – NS

Tabela XXXVIII. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem paracetamolu w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych przedstawione w formie mediany, minimum i maksimum

		sLT – paracetamol 2 µg/ml [pg/ml]	sLT – paracetamol 0,4 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (+) N = 30	mediana	297,2	410,1	711,0	312,6
	minimum	45,2	95,2	212,8	75,1
	maksimum	910,0	1315,8	3820,1	1694,0
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (-) N = 30	mediana	424,9	405,9	2495,0	495,9
	minimum	10,6	76,3	179,8	108,7
	maksimum	2062,7	2721,2	3721,9	2209,4
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	mediana	178,5	244,6	2655,9	338,1
	minimum	5,0	91,6	398,4	87,5
	maksimum	565,6	625,1	3810,0	704,3



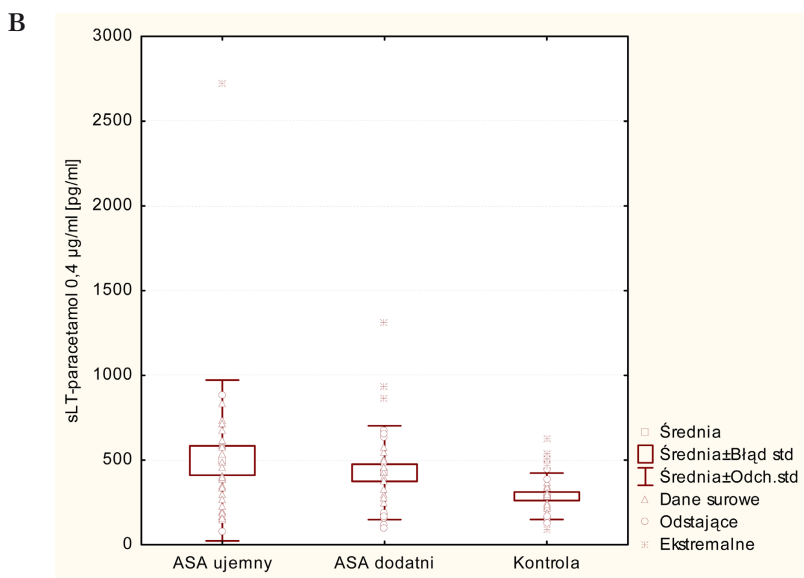
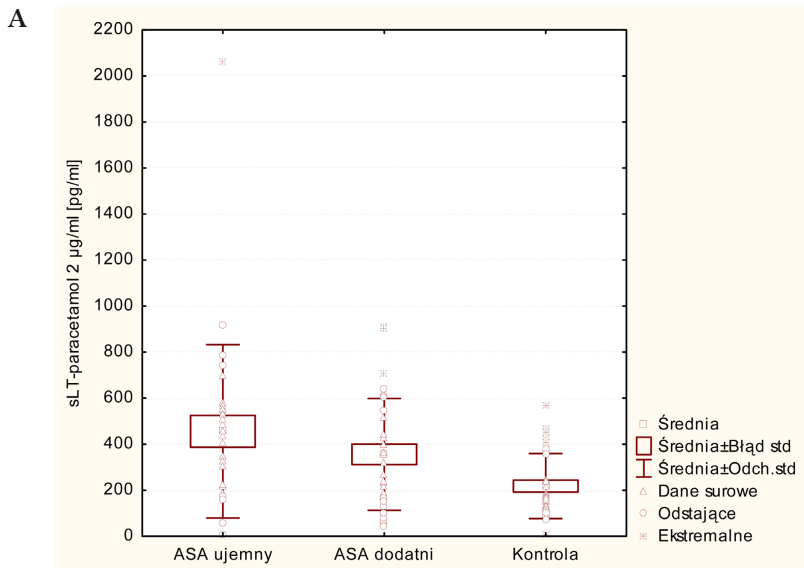
Rycina 24. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem paracetamolu w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

W całej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą średnia wartość współczynnika stymulacji (SI) pod wpływem paracetamolu w stężeniach 2 $\mu\text{g/ml}$ i 0,4 $\mu\text{g/ml}$ była statystycznie istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej osób zdrowych (Tabela XXXIX).

Tabela XXXIX. Średnia wartość współczynników stymulacji w odniesieniu do paracetamolu w różnych stężeniach w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

	Paracetamol 2 $\mu\text{g/ml}$	Paracetamol 0,4 $\mu\text{g/ml}$
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą N = 60	0,9 \pm 0,3 ^a	1 \pm 0,4 ^a
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	0,6 \pm 0,4 ^b	0,8 \pm 0,2 ^b
Poziom istotności	a/b - p < 0,0001	a/b - p < 0,01

Z kolei analizując osobno 2 podgrupy chorych (A i B) stwierdzono statystycznie istotnie wyższą wartość średnią SI w zakresie obu stężeń paracetamolu dla podgrupy A (0,8 \pm 0,2; 1,1 \pm 0,5) w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych (0,6 \pm 0,2; 0,8 \pm 0,2). Należy podkreślić, że dla stężenia paracetamolu 2 $\mu\text{g/ml}$ uzyskano pomiędzy podgrupą B i grupą kontrolną osób zdrowych różnicę o bardzo wysokim statystycznie poziomie istotności (0,9 \pm 0,2; 0,6 \pm 0,2 - p < 0,0001), podczas gdy dla stężenia paracetamolu 0,4 $\mu\text{g/ml}$ pomiędzy



Rycina 25. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem paracetamolu w stężeniu 2 µg/ml (A) oraz w stężeniu 0,4 µg/ml (B) w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

tymi grupami chorych różnicy statystycznie istotnej nie stwierdzono. Ponadto statystycznie istotnie nie różniły się pomiędzy sobą podgrupy A i B chorych na pokrzywkę przewlekłą (Tabela XL).

Tabela XL. Średnia wartość współczynników stymulacji w odniesieniu do paracetamolu w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

	Paracetamol 2 µg/ml	Paracetamol 0,4 µg/ml
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (+) N=30	0,8 ± 0,2 ^a	1,1 ± 0,5 ^a
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (-) N=30	0,9 ± 0,3 ^b	1,0 ± 0,2 ^b
Grupa kontrolna osób zdrowych N=30	0,6 ± 0,2 ^c	0,8 ± 0,2 ^c
Poziom istotności	a/b – NS a/c – p < 0,01 b/c – p < 0,0001	a/b – NS a/c – p < 0,05 b/c – NS

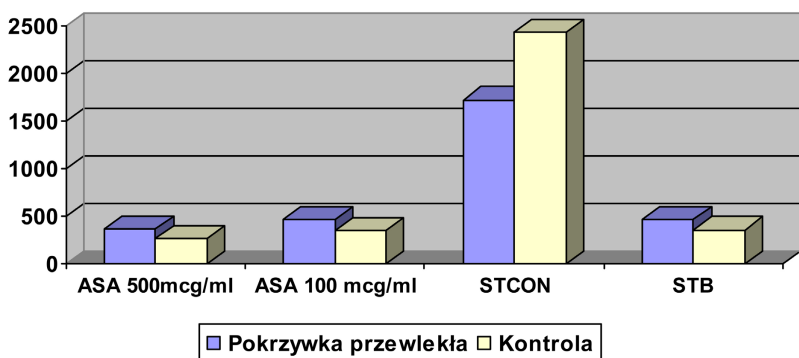
W całej analizowanej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem ASA w stężeniach 500 µg/ml i 100 µg/ml nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych – wynosił odpowiednio 364,6 ± 244,3; 465,9 ± 431,3 oraz 264 ± 125,1; 346,7 ± 144,6 pg/ml (Tabele XLI, XLII – wyniki dodatkowo przedstawione w formie mediany, minimum i maksimum oraz ryciny 26 i 27).

Tabela XLI. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem ASA w różnych stężeniach w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

	sLT – ASA 500 µg/ml [pg/ml]	sLT – ASA 100 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą N = 60	364,6 ± 244,3 ^a	465,9 ± 431,3 ^a	1724,9 ± 1206,3 ^a	466,7 ± 367,7 ^a
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	264 ± 125,1 ^b	346,7 ± 144,6 ^b	2432,3 ± 986,1 ^b	356,6 ± 174,7 ^b
Poziom istotności	a/b – p-NS	a/b – p-NS	a/b – p < 0,05	a/b – NS

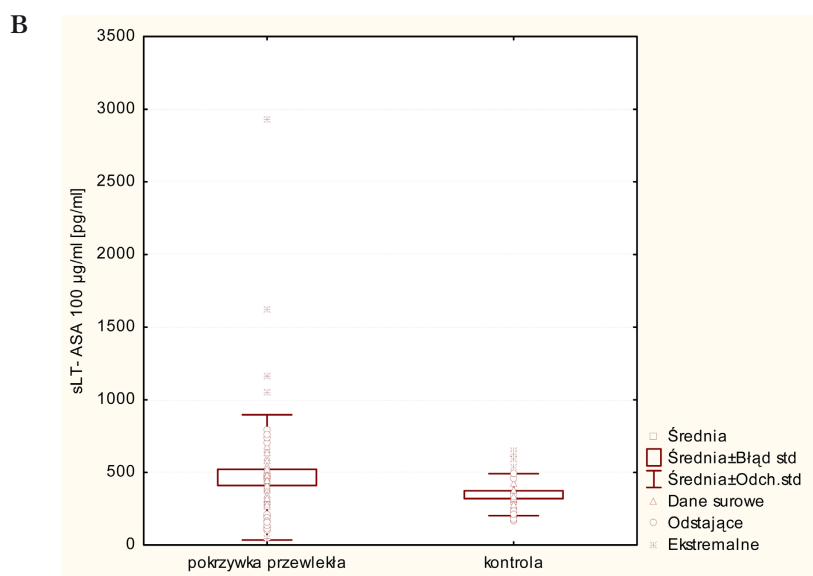
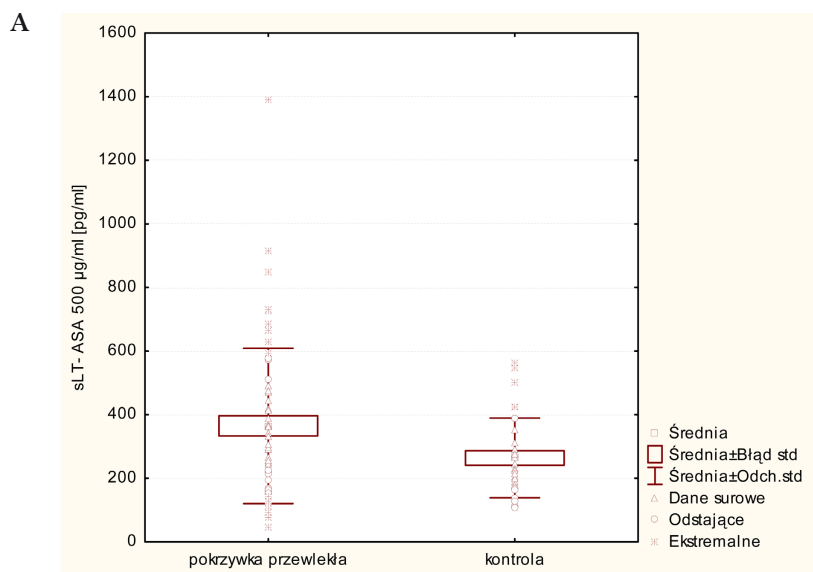
Tabela XLII. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem ASA w różnych stężeniach w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych, przedstawione w formie mediany, minimum i maksimum

		sLT - ASA 500 µg/ml [pg/ml]	sLT - ASA 100 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą N = 60	mediana	321,1	395,7	1912,8	435,1
	minimum	46,6	46,9	179,8	75,1
	maksimum	1390,2	2935,8	3820,1	2209,4
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	mediana	229,8	320,0	2655,9	338,1
	minimum	109,3	170,2	398,4	87,5
	maksimum	562,1	649,2	3810,0	704,3



Rycina 26. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem ASA w różnych stężeniach w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Natomiast analizując osobno 2 podgrupy chorych (A i B) stwierdzono, że średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem ASA w stężeniach 500 µg/ml i 100 µg/ml był wyższy w podgrupie A chorych niż w grupie kontrolnej osób zdrowych i wynosił odpowiednio: $346,5 \pm 228$; $423,9 \pm 330,4$ oraz $264 \pm 125,1$; $346,7 \pm 144,6$ pg/ml (Tabele XLIII, XLIV – wyniki przedstawione także w formie mediany, minimum i maksimum oraz ryciny 28 i 29). Nie była to jednak różnica istotna statystycznie. Podobnie w podgrupie B średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem ASA w stężeniach 500 µg/ml i 100 µg/ml był wyższy niż w grupie kontrolnej osób zdrowych i wynosił odpowiednio: $382,7 \pm 262,2$; $507,8 \pm 515,4$ oraz $264 \pm 125,1$; $346,7 \pm 144,6$ pg/ml; jednak i w tym przy-



Rycina 27. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem ASA w stężeniu 500 $\mu\text{g/ml}$ (A) oraz w stężeniu 100 $\mu\text{g/ml}$ (B) w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą i w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Tabela XLIII. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem ASA w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

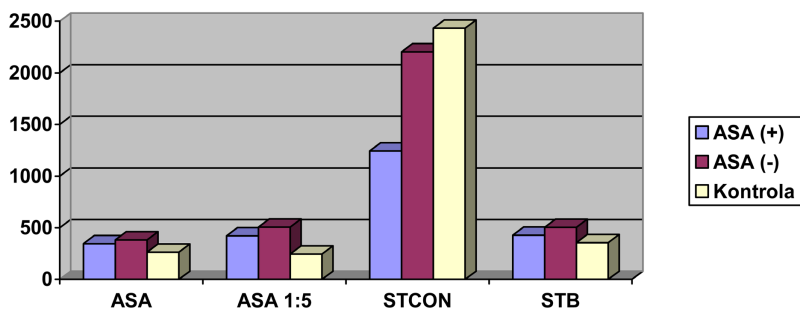
	sLT – ASA 500 µg/ml [pg/ml]	sLT – ASA 100 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (+) N = 30	346,5 ± 228 ^a	423,9 ± 330,4 ^a	1244,0 ± 1080,5 ^a	428,4 ± 337,8 ^a
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (-) N = 30	382,7 ± 262,2 ^b	507,8 ± 515,4 ^b	2205,9 ± 1146,4 ^b	504,9 ± 397,3 ^b
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	264 ± 125,1 ^c	346,7 ± 144,6 ^c	2432,3 ± 986,1 ^c	356,6 ± 174,7 ^c
Poziom istotności	a/b – NS a/c – NS b/c – NS	a/b – NS a/c – NS b/c – NS	a/b – p < 0,01 a/c – p < 0,001 b/c – NS	a/b – NS a/c – NS b/c – NS

Tabela XLIV. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem ASA w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych, przedstawione w formie mediany, minimum i maksimum

		sLT – ASA 500 µg/ml [pg/ml]	sLT – ASA 100 µg/ml [pg/ml]	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (+) N = 30	mediana	299,8	335,1	711,0	312,6
	minimum	46,6	97,0	212,8	75,1
	maksimum	917,4	1616,5	3820,1	1694,0
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (-) N = 30	mediana	378,8	420,5	2495,0	495,9
	minimum	91,6	46,9	179,8	108,7
	maksimum	1390,2	2935,8	3721,9	2209,4
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	mediana	229,8	320,0	2655,9	338,1
	minimum	109,3	170,2	398,4	87,5
	maksimum	562,1	649,2	3810,0	704,3

padku nie była to różnica istotna statystycznie. Ponadto nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie poziomu sLT wydzielonych pod wpływem ASA pomiędzy podgrupą A i B chorych na pokrzywkę przewlekłą.

W całej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą średnia wartość współczynnika stymulacji (SI) pod wpływem ASA w stężeniach 500 µg/ml i 100 µg/ml nie różniła się istotnie statystycznie od SI w grupie kontrolnej osób zdrowych (Tabela XLV).



Rycina 28. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem ASA w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

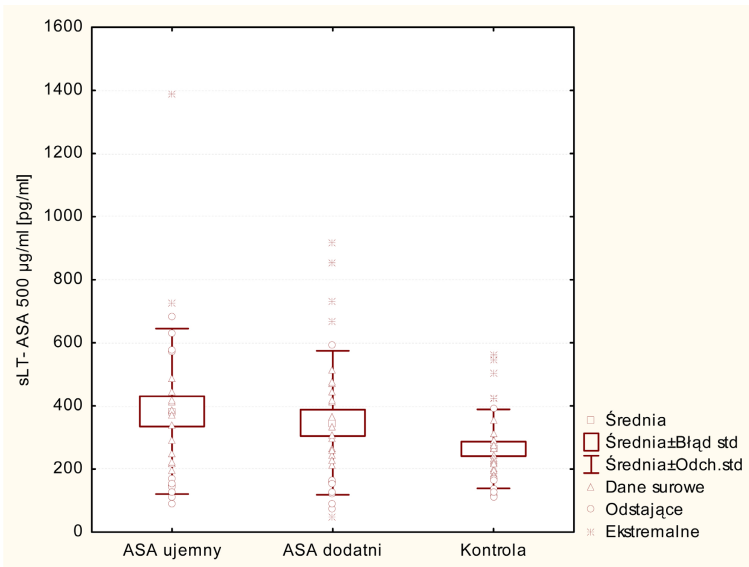
Tabela XLV. Średnia wartość współczynników stymulacji w odniesieniu do paracetamolu w różnych stężeniach w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

	ASA 500 µg/ml	ASA 100 µg/ml
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą N = 60	0,9 ± 0,4 ^a	1 ± 0,4 ^a
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	0,8 ± 0,3 ^b	1,1 ± 0,7 ^b
Poziom istotności	a/b – NS	a/b – NS

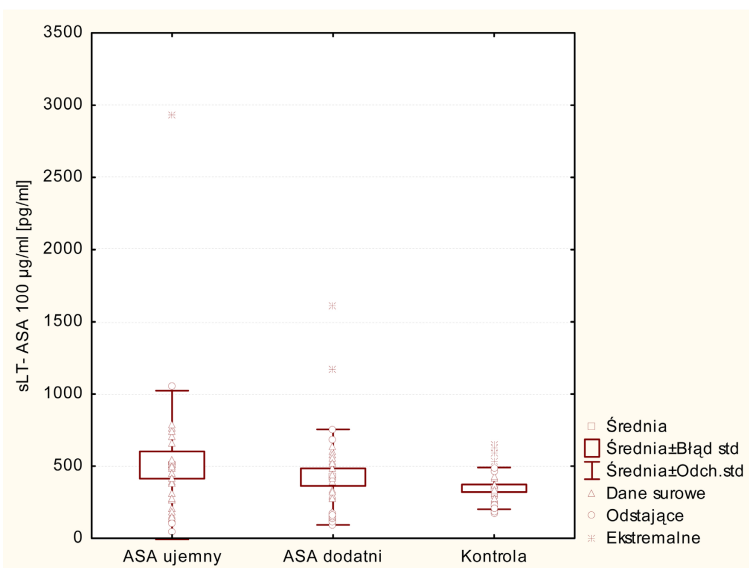
Z kolei analizując osobno 2 podgrupy chorych (A i B) nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie wartości średniej SI dla obu stężeń ASA dla podgrupy A ($0,9 \pm 0,4$; $1,1 \pm 0,4$) w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych ($0,8 \pm 0,3$; $1,1 \pm 0,7$), podobnie dla podgrupy B w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych ($0,8 \pm 0,4$; $1 \pm 0,4$ oraz $0,8 \pm 0,3$; $1,1 \pm 0,7$). Ponadto statystycznie istotnie nie różniły się pomiędzy sobą podgrupy A i B chorych na pokrzywkę przewlekłą (Tabela XLVI).

Jak wspomniano wcześniej, średni poziom sLT wydzielanych pod wpływem przeciwciała przeciwko FcεRI (STCON) okazał się statystycznie istotnie niższy w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą w porównaniu z grupą osobników zdrowych (odpowiednio $1724,9 \pm 1206,3$ oraz $2432,3 \pm 986,1$ pg/ml). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy w zakresie poziomu

A.



B.



Rycina 29. Średnie stężenie sulfidoleukotrienów wydzielanych pod wpływem ASA w stężeniu 500 µg/ml (A.) oraz w stężeniu 100 µg/ml (B.) w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Tabela XLVI. Średnia wartość współczynników stymulacji w odniesieniu do ASA w różnych stężeniach w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

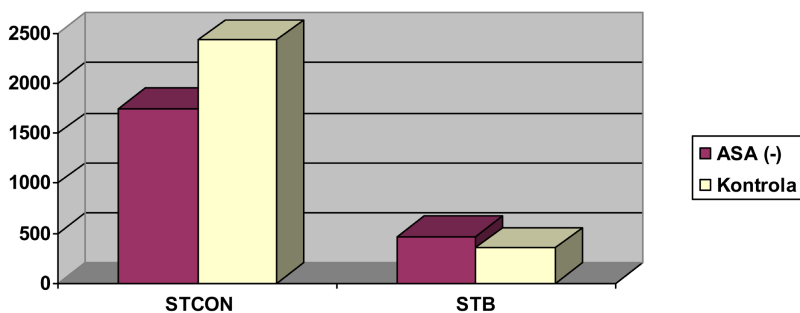
	ASA 500 µg/ml	ASA 100 µg/ml
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (+) N = 30	0,9 ± 0,4 ^a	1,1 ± 0,4 ^a
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (-) N = 30	0,8 ± 0,4 ^b	1 ± 0,4 ^b
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	0,8 ± 0,3 ^c	1,1 ± 0,7 ^c
Poziom istotności	a/b – NS a/c – NS b/c – NS	a/b – NS a/c – NS b/c – NS

sLT wydzielonych pod wpływem buforu stymulacyjnego (STB) w omawianych grupach badanych (Tabela XLVII, ryciny 30 i 31).

Po oddzielnym przeanalizowaniu podgrupy A i podgrupy B chorych stwierdzono, iż wyraźnie niższa średnia wartość wydzielonych sLT dotyczyła przede wszystkim chorych na pokrzywkę przewlekłą, nietolerujących ASA (1244,0 ± 1080,5 pg/ml) – w tym przypadku uzyskano statystycznie znaczącą różnicę w porównaniu z grupą chorych na pokrzywkę przewlekłą wykazujących tolerancję ASA (2205,9 ± 1146,4 pg/ml), jak również grupy kontrolnej osób zdrowych (2432,3 ± 986,1) (Tabela XLVIII, ryciny 32 i 33). Nie wykazano natomiast w analizowanych grupach chorych i w grupie kontrolnej osób zdrowych statystycznie istotnej różnicy w zakresie średniej wartości sLT wydzielonych pod wpływem obojętnego buforu (odpowiednio 428,4 ± 337,8; 504,9 ± 397,3; 356,6 ± 174,7 pg/ml).

Tabela XLVII. Średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem kontroli dodatniej (STCON) i kontroli ujemnej (STB) w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą N = 60	1724,9 ± 1206,3 ^a	466,7 ± 367,7 ^a
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	2432,3 ± 986,1 ^b	356,6 ± 174,7 ^b
Poziom istotności	a/b – p < 0,05	a/b – NS



Rycina 30. Średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem STCON i STB w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Tabela XLVIII. Średni poziom sLT wydzielonych pod STCON i STB w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych

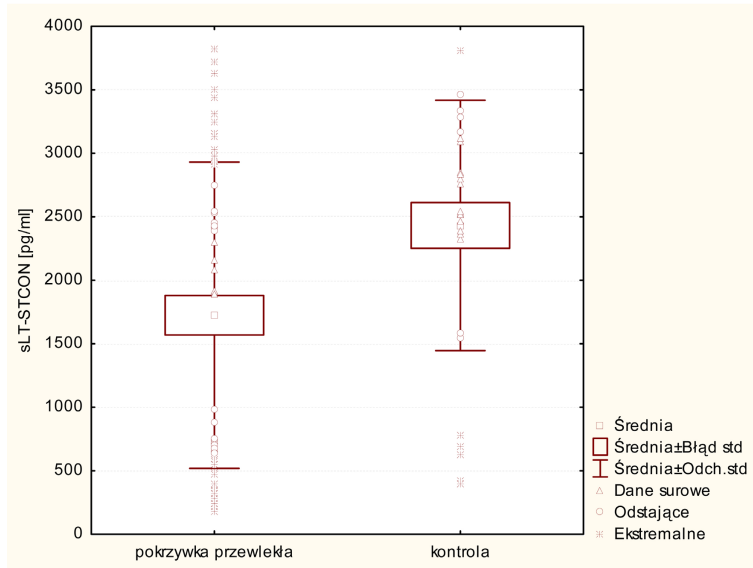
	STCON [pg/ml]	STB [pg/ml]
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (+) N = 30	1244,0 ± 1080,5 ^a	428,4 ± 337,8 ^a
Chorzy na pokrzywkę przewlekłą ASA (-) N = 30	2205,9 ± 1146,4 ^b	504,9 ± 397,3 ^b
Grupa kontrolna osób zdrowych N = 30	2432,3 ± 986,1 ^c	356,6 ± 174,7 ^c
Poziom istotności	a/b – p < 0,01 a/c – p < 0,001 b/c – NS	a/b – NS a/c – NS b/c – NS

4.3.2.2. Analiza zależności pomiędzy stężeniem uwolnionych sulfidoleukotrienów a wynikami testów skórnych

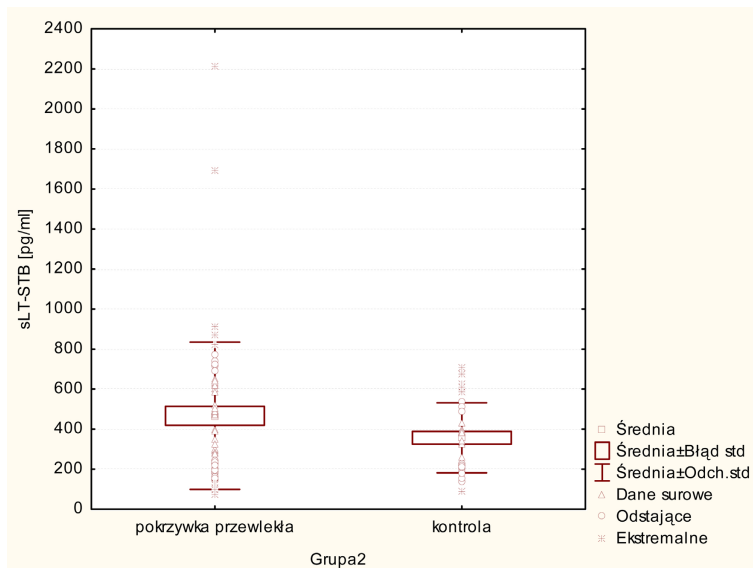
Dokonano analizy statystycznej związku pomiędzy uzyskanymi wynikami testów skórnych w zakresie różnych NLPZ a poziomem sLT uwalnianych pod wpływem tych preparatów w ramach testu CAST ELISA w grupie badanych chorych na pokrzywkę przewlekłą. Uzyskano następujące wyniki:

- nie stwierdzono statystycznie istotnego związku pomiędzy wynikami testów skórnych z diklofenakiem a średnim poziomem sLT wydzielonych pod wpływem diklofenaku w stężeniach 5 µg/ml oraz 1 µg/ml

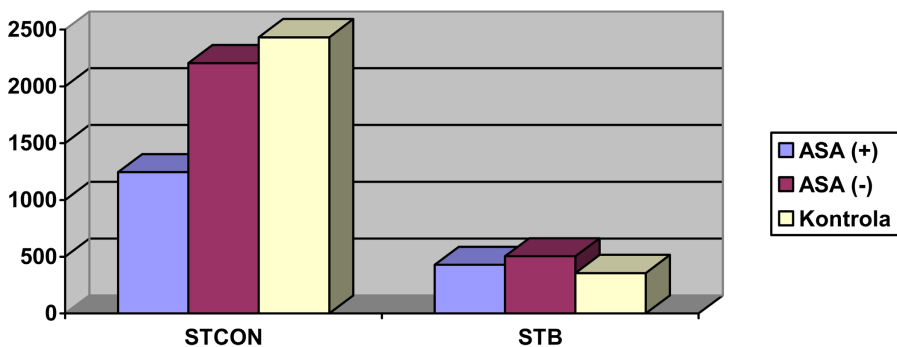
A.



B.



Rycina 31. Średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem STCON A. i STB B. w grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.



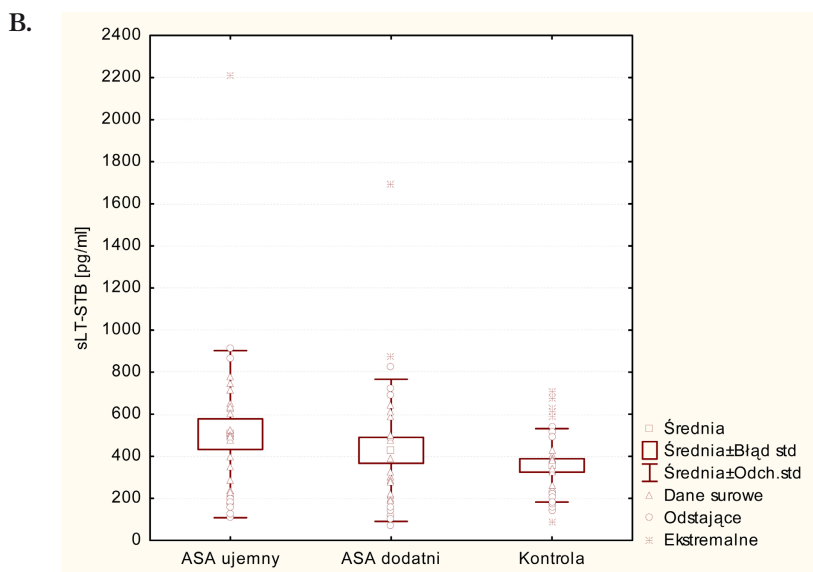
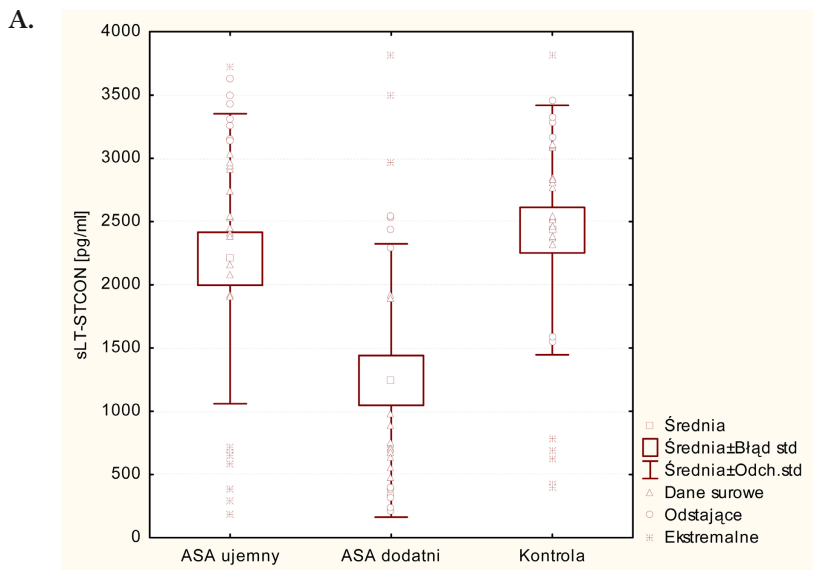
Rycina 32. Średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem STCON i STB w 2 podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

- nie stwierdzono statystycznie istotnego związku pomiędzy wynikami testów skórnych z paracetamolem a średnim poziomem sLT wydzielonych pod wpływem leku w stężeniach 2 $\mu\text{g/ml}$ oraz 0,4 $\mu\text{g/ml}$
- nie stwierdzono statystycznie istotnego związku pomiędzy wynikami STP z ASA-Lys a średnim poziomem sLT wydzielonych pod wpływem leku – uzyskano tylko jeden dodatni wynik STP z lekiem

4.3.2.3. Analiza zależności pomiędzy stężeniem uwolnionych sulfidoleukotrienów a zjawiskiem autoreaktywności w pokrzywce przewlekłej

Dokonano analizy statystycznej związku pomiędzy uzyskanymi wynikami ASST a poziomem sLT uwalnianych pod wpływem wybranych leków oraz wartości współczynników stymulacji w ramach testu CAST ELISA w grupie badanych chorych na pokrzywkę przewlekłą. Nie uzyskano żadnej statystycznie istotnej zależności pomiędzy analizowanymi wartościami (Tabela XLIX).

Dokonano, ponadto, podsumowującej analizy statystycznej związku pomiędzy autoreaktywnością u chorych na pokrzywkę przewlekłą a poziomem sLT uwalnianych pod wpływem wybranych leków z grupy NLPZ oraz wartości współczynników stymulacji w ramach testu CAST ELISA. Nie uzyskano żadnej statystycznie istotnej zależności pomiędzy analizowanymi wartościami.



Rycina 33. Średni poziom sLT wydzielonych pod wpływem STCON A. i STB B. w dwóch podgrupach chorych na pokrzywkę przewlekłą oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych.

4.3.2.4. Analiza zależności pomiędzy stężeniem uwolnionych sulfidoleukotrienów a obecnością ognisk utajonego zakażenia

Tabela XLIX. Średnie wartości sLT wydzielonych pod wpływem różnych stężeń leków z grupy NLPZ w zależności od wyniku ASST u chorych na pokrzywkę przewlekłą

	ASST (+) N = 18	ASST (-) N = 38	Poziom istotności
sLT – diklofenak 5 µg/ml [pg/ml]	348,1 ± 204,6 ^a	435,4 ± 291,2 ^b	a/b – NS
sLT diklofenak 1 µg/ml [pg/ml]	394,1 ± 233,1 ^a	471,9 ± 368,6 ^b	a/b – NS
sLT paracetamol 2 µg/ml [pg/ml]	333,7 ± 210,7 ^a	455,9 ± 363,3 ^b	a/b – NS
sLT paracetamol 0,4 µg/ml [pg/ml]	389,5 ± 225,9 ^a	510,9 ± 454,6 ^b	a/b – NS
sLT ASA 500 µg/ml [pg/ml]	300,6 ± 183,3 ^a	410,8 ± 269,6 ^b	a/b – NS
sLT ASA 100 µg/ml [pg/ml]	379,9 ± 226,9 ^a	520,0 ± 510,8 ^b	a/b – NS
SI diklofenak 5 µg/ml [pg/ml]	0,8 ± 0,4 ^a	0,9 ± 0,3 ^b	a/b – NS
SI diklofenak 1 µg/ml [pg/ml]	1,0 ± 0,4 ^a	0,9 ± 0,2 ^b	a/b – NS
SI paracetamol 2 µg/ml [pg/ml]	0,8 ± 0,4 ^a	0,9 ± 0,2 ^b	a/b – NS
SI paracetamol 0,4 µg/ml [pg/ml]	0,9 ± 0,2 ^a	1,0 ± 0,4 ^b	a/b – NS
SI ASA 500 µg/ml [pg/ml]	0,8 ± 0,6 ^a	0,9 ± 0,3 ^b	a/b – NS
SI ASA 100 µg/ml [pg/ml]	0,9 ± 0,5 ^a	1,0 ± 0,3 ^b	a/b – NS
STCON	1653,8 ± 1238,6 ^a	1822,2 ± 1189,3 ^b	a/b – NS
STB	406,8 ± 236,6 ^a	519,2 ± 422,9 ^b	a/b – NS

Dokonano analizy statystycznej związku pomiędzy występowaniem ognisk utajonego zakażenia a poziomem sLT uwalnianych pod wpływem wybranych NLPZ oraz wartości współczynników stymulacji w ramach testu CAST ELISA w grupie badanych chorych na pokrzywkę przewlekłą. Nie uzyskano żadnej statystycznie istotnej zależności pomiędzy analizowanymi wartościami.

4.3.2.5. Analiza zależności pomiędzy stężeniem uwolnionych sulfidoleukotrienów a wynikami testu prowokacji doustnej z aspiryną

Dokonano analizy statystycznej związku pomiędzy występowaniem ognisk utajonego zakażenia a wynikami testu prowokacji doustnej z ASA w grupie badanych chorych na pokrzywkę przewlekłą. Nie uzyskano żadnej statystycznie istotnej zależności pomiędzy analizowanymi cechami.

4.4. Podsumowanie – kliniczna klasyfikacja chorych w aspekcie nietolerancji aspiryny i innych niesteroido- wych leków przeciwzapalnych

Należy podkreślić, że spośród 30 chorych na pokrzywkę przewlekłą, którzy nie tolerowali ASA w ramach doustnej próby prowokacyjnej we wszystkich przypadkach, wysiewy bąbli pokrzywkowych i/lub epizody obrzęku naczynioruchowego występowały nie tylko po zażyciu leku, ale także „spontanicznie”, niepowiązane przez chorego z jakąkolwiek inną przyczyną. Na podstawie zaleceń ekspertów można zatem zakwalifikować całą podgrupę A chorych jako **przewlekłą pokrzywkę i/lub obrzęk naczynioruchowy zaostrome przez ASA (Tabela L)**. W przypadku 3 chorych z podgrupy A i 1 chorego z podgrupy B diagnostyka była niepełna z uwagi na nasilony dermografizm pokrzywkowy, uniemożliwiający odczyt testów skórnych i w konsekwencji kwalifikację do prób prowokacyjnych. Jedna z chorych prezentujących nasilony dermografizm pokrzywkowy (pacjentka nr 26 – tabela L) wykazywała SI przekraczający 2 w odniesieniu do ASA, jak również SI = 2,6 dla paracetamolu w stężeniu 0,4µg/ml, deklarowała jednak prawidłową tolerancję paracetamolu w warunkach *in vivo*.

Ponadto 4 chorych z podgrupy A i 1 chorego z podgrupy B prezentowali dodatni wynik testu skórniego (STP lub TŚ) z diklofenakiem, co ze względów bezpieczeństwa wykluczyło ich z próby prowokacji doustnej z tym lekiem –nie uzyskano jednak potwierdzenia nadwrażliwości w ramach metody CAST ELISA. Nie przeprowadzono u nich także dalszej diagnostyki pod kątem kolejnych leków alternatywnych z powodu obciążenia innymi chorobami, ciągłych zaostromień pokrzywki przewlekłej lub odmowy chorego.

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki jako **krzyżowo-reagujących (ang. cross-reactors)** uznano w podgrupie A następujących 4 chorych (Tabela L):

- **chory nr 17:** nietolerancja ASA w próbie doustnej i dodatnie próby prowokacyjne z diklofenakiem i paracetamolem (pomimo ujemnych testów skórnych); dobra tolerancja nimesulidu

- **chora nr 20:** nietolerancja ASA w próbie doustnej, dodatnie testy skórne z ASA, diklofenakiem, paracetamolem i celekoksybem, nietolerancja różnych innych NLPZ w wywiadzie
- **chora nr 22:** nietolerancja ASA w próbie doustnej, dodatnia próba prowokacyjna z paracetamolem (pomimo ujemnych testów skórnych); dobra tolerancja diklofenaku
- **chora nr 30:** nietolerancja ASA w próbie doustnej, dodatnia próba prowokacyjna z diklofenakiem (pomimo ujemnych testów skórnych); dobra tolerancja paracetamolu

W podgrupie B chorych na pokrzywkę przewlekłą stwierdzono **wybiórczą nadwrażliwość na paracetamol** u 1 chorego (nr 32), potwierdzoną dodatnią próbą prowokacji doustnej i wywiadem (przy ujemnym wyniku testów skórnych i diagnostyki *in vitro*). W przypadku 2 chorych z podgrupy B (nr 31 i 33) pomimo dodatniego wyniku TS z paracetamolem, przy ujemnym wywiadzie doustna próba prowokacji z lekiem była ujemna, jak również nie potwierdzono nadwrażliwości na paracetamol w ramach diagnostyki *in vitro*. Ponadto zakwalifikowany do podgrupy B chory nr 37, pomimo ujemnej próby z ASA, uzyskał wysokie współczynniki stymulacji dla obu stężeń leku (SI = 3,0 oraz SI = 2,6), natomiast nie wykazano u niego nadwrażliwości na inne leki z grupy NLPZ.

W grupie kontrolnej osób zdrowych stwierdzono wysokie współczynniki stymulacji u badanego nr 38 (SI = 2,4 dla diklofenaku 5 µg/ml oraz SI = 2,1 dla ASA 100 µg/ml) oraz u badanego nr 39 (SI = 4,8 dla ASA 100 µg/ml), przy czym każdy z badanych deklарował wcześniejsze zażywanie diklofenaku i ASA bez żadnej reakcji niepożądaney.

Zatem spośród 10 chorych z podgrupy A, którzy deklарowali w wywiadzie możliwą nietolerancję ASA przeprowadzona doustna próba prowokacyjna potwierdziła ten fakt, a w przypadku 1 chorego potwierdzono także podawaną wcześniej nadwrażliwość na paracetamol (chory nr 17). Natomiast testy skórne wykonane dodatkowo z niektórymi lekami (ketonal, ibuprofen i pyralgina) okazały się ujemne. Z kolei w podgrupie B potwierdzono podawaną przez chorego nr 32 nadwrażliwość na paracetamol, natomiast nie potwierdzono nietolerancji różnych leków z grupy NLPZ, wymienionych przez 5 chorych (w tym 2 chorych – ASA). Należy jednak podkreślić, że wspomniany już wcześniej (por. s. 114) chory nr 37 deklарował wcześniejszą nietolerancję ASA, zaprezentował ujem-

ny wynik próby prowokacyjnej, ale uzyskał wysokie współczynniki stymulacji lekiem w metodzie CAST ELISA.

Tabela L. Zestawienie podsumowujące wyników badań diagnostycznych u wybranych chorych na pokrzywkę przewlekłą

Lp.	Płeć	Wiek	Próba ASA p.o.	STP ASA-Lys	STP dtklo	TŚ dtklo	Próba Dtklo p.o.	sLT - SI Dtklo 5µg/ml	sLT - SI Dtklo 1µg/ml	STP paracet	TŚ paracet	Próba paracet p.o.	sLT - SI paracet 2 µg/ml	sLT - SI paracet 0,4 µg/ml	sLT - SI ASA 500 µg/ml	sLT - SI ASA 100 µg/ml
1.	K	40	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	ujemna	0,5	0,6	ujemny	ujemny	ujemna	0,7	1,2	0,8	0,6
2.	M	56	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	NW	1,2	1,4	ujemny	ujemny	ujemna	0,9	0,9	0,4	0,9
3.	K	54	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	ujemna	0,9	0,9	ujemny	ujemny	ujemna	1,1	0,7	0,2	0,6
4.	K	51	dodatnia	NW	NW	NW	NW	1	1,1	NW	NW	NW	0,9	0,9	0,5	0,9
5.	K	27	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	NW	0,8	1,2	ujemny	ujemny	ujemna	0,5	0,8	1,8	0,8
6.	M	53	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	NW	0,8	1	ujemny	ujemny	ujemna	0,8	0,9	0,6	0,9
7.	K	21	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	ujemna	0,9	0,9	ujemny	ujemny	ujemna	0,7	1,1	1	1
8.	K	55	dodatnia	NW	NW	NW	NW	1,5	1,2	NW	NW	NW	1,4	1,3	0,7	1,96
9.	K	58	dodatnia	ujemny	ujemny	dodatni	NW	1,2	0,8	ujemny	ujemny	ujemna	0,8	2,3	1,6	1,5
10.	K	56	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	NW	0,6	0,9	ujemny	ujemny	ujemna	1,3	0,9	0,9	0,7
11.	M	55	dodatnia	NW	ujemny	dodatni	NW	0,6	0,7	ujemny	ujemny	ujemna	0,8	0,7	0,8	0,7
12.	K	57	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	ujemna	1,1	1	ujemny	ujemny	ujemna	0,8	0,9	0,8	0,9
13.	K	54	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	ujemna	0,8	0,9	ujemny	ujemny	ujemna	0,8	0,9	0,6	0,8
14.	M	31	dodatnia	ujemny	ujemny	ujemny	NW	0,8	1	ujemny	ujemny	ujemna	0,8	0,7	1,3	1,6
15.	K	64	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	ujemna	0,9	0,9	ujemny	ujemny	ujemna	0,8	1	0,8	0,9
16.	K	34	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	NW	1,7	1,1	ujemny	ujemny	ujemna	1,1	1,6	1	1,4
17.	M	36	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	dodatnia	0,4	0,7	ujemny	ujemny	dodatnia	0,5	0,6	0,5	1
18.	M	67	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	ujemna	1	1,1	ujemny	ujemny	ujemna	0,9	1,4	0,9	1,4
19.	M	41	dodatnia	ujemny	ujemny	ujemny	ujemna	1	1,7	ujemny	ujemny	ujemna	1,5	1,1	1,6	1,3
20.	K	43	dodatnia	dodatni	ujemny	dodatni	NW	0,8	0,8	ujemny	dodatni	NW	0,7	0,8	1	0,8
21.	M	37	dodatnia	ujemny	ujemny	ujemny	NW	1,1	0,5	ujemny	ujemny	ujemna	0,9	1,3	0,8	0,8
22.	K	26	dodatnia	ujemny	ujemny	ujemny	ujemna	0,9	0,9	ujemny	ujemny	dodatnia	0,9	0,9	1	0,9
23.	K	56	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	NW	0,8	1,2	ujemny	ujemny	ujemna	1	1,2	1	1,2
24.	M	59	dodatnia	NW	dodatni	NW	NW	0,6	0,9	ujemny	ujemny	ujemna	0,7	0,9	0,7	1
25.	M	72	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	NW	0,6	0,7	ujemny	ujemny	ujemna	0,5	0,7	0,6	0,7
26.	K	24	dodatnia	NW	NW	NW	NW	1,2	1,6	NW	NW	NW	1	2,6	2,1	2
27.	K	44	dodatnia	NW	ujemny	dodatni	NW	1,3	1,4	ujemny	ujemny	ujemna	0,8	2	1,3	1,7
28.	K	54	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	ujemna	0,5	0,7	ujemny	ujemny	ujemna	0,3	0,6	0,6	1,1
29.	M	25	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	ujemna	0,5	1	ujemny	ujemny	ujemna	0,6	1,1	1	1

c.d. Tabeli L.

I.p.	Płeć	Wiek	Próba ASA p.o.	STP ASA-Lys	STP diklo	TŚ diklo	Próba Diklo p.o.	sLT - SI Diklo 5µg/ml	sLT - SI Diklo 1µg/ml	STP paracet	TŚ paracet	Próba paracet p.o.	sLT - SI paracet 2 µg/ml	sLT - SI paracet 0,4 µg/ml	sLT - SI ASA 500 µg/ml	sLT - SI ASA 100 µg/ml
30.	K	30	dodatnia	NW	ujemny	ujemny	dodatnia	0,9	1,1	ujemny	ujemny	ujemna	0,9	1	0,7	1,1
31.	K	40	ujemna	NW	ujemny	ujemny	NW	0,8	0,8	ujemny	dodatni	ujemna	0,1	0,7	0,8	0,4
32.	M	37	ujemna	NW	ujemny	ujemny	ujemna	0,4	0,9	ujemny	ujemny	dodatnia	0,9	1,2	0,6	1,3
33.	K	22	ujemna	NW	ujemny	ujemny	NW	0,3	0,8	ujemny	dodatni	ujemna	0,3	1	0,7	0,9
35.	K	26	ujemna	NW	ujemny	ujemny	dodatni	0,8	1	ujemny	ujemny	ujemna	1	1,2	1	1
36.	K	21	ujemna	NW	ujemny	ujemny	NW	2	2,2	ujemny	ujemny	ujemna	1,6	0,9	1	1
37.	M	33	ujemna	NW	ujemny	ujemny	NW	1	0,9	ujemny	ujemny	ujemna	1	1,2	3	2,6
38.	M	40	NW	NW	NW	NW	NW	2,4	0,9	NW	NW	NW	0,6	1,4	1,7	2,1
39.	M	34	NW	NW	NW	NW	NW	0,8	0,8	NW	NW	NW	0,05	1	1,2	4,8

Legenda

ASA próba p.o.	Doustna próba prowokacyjna z ASA
STP ASA-Lys	Skórny test punktowy z ASA-Lys
STP – diklo	Skórny test punktowy z diklofenakiem
TŚ – diklo	Test śródskórny z diklofenakiem
Próba diklo p.o.	Doustna próba prowokacyjna z diklofenakiem
sLT – SI diklo 5 µg/ml	Współczynnik stymulacji dla diklofenaku w stężeniu 5 µg/ml
sLT – SI Diklo 1 µg/m	Współczynnik stymulacji dla diklofenaku w stężeniu 1 µg/ml
STP paracet	Skórny test punktowy z paracetamolem
TŚ paracet	Test śródskórny z paracetamolem
Próba paracet p.o.	Doustna próba prowokacyjna z paracetamolem
sLT – SI paracet 2 µg/ml	Współczynnik stymulacji dla paracetamolu w stężeniu 2µg/ml
sLT – SI paracet 0,4 µg/ml	Współczynnik stymulacji dla paracetamolu w stężeniu 0,4µg/ml
sLT – SI ASA 500 µg/ml	Współczynnik stymulacji dla ASA w stężeniu 500µg/ml
sLT – SI ASA 100 µg/ml	Współczynnik stymulacji dla ASA w stężeniu 100µg/ml

5. Omówienie i dyskusja

5.1. Omówienie wyników badania podmiotowego

Według najnowszych badań epidemiologicznych, prowadzonych przez autorów niemieckich [249], życiowe ryzyko dla wystąpienia różnych rodzajów pokrzywki w populacji ogólnej (ze średnią wieku 39 lat) wynosi 8,8%, przy czym dominują przypadki pokrzywki ostrej i pokrzywek fizykalnych. Dla pokrzywki przewlekłej życiowe ryzyko oceniono jako niższe (1,8%), w skali 12 miesięcy – na 0,8%, przy czym pokrzywka przewlekła o charakterze nawracającym należała do najczęściej odnotowywanych odmian schorzenia (ryzyko wystąpienia w ciągu 12 miesięcy – 0,6%). W literaturze ogólnoswiatowej powyższe ryzyko określone jest od 0,05% do 3%. Pokrzywkę ocenia się jako częstą w populacji ogólnej chorobę, wywierającą istotny wpływ na jakość życia chorego [165, 217, 247].

W niniejszej pracy zakres wieku badanych chorych wynosił od 16 do 72 lat, ze średnią wieku 42,7 lat. Jest to zgodne z licznymi doniesieniami literaturowymi – podkreśla się, że pokrzywka jest schorzeniem występującym w zróżnicowanych grupach wiekowych i dotyczy zarówno dzieci, młodzieży jak i osób w wieku podeszłym, przy czym początek pokrzywki przewlekłej ma miejsce zwykle pomiędzy 3. i 4. dekadą życia. Autorzy niemieccy zwracają uwagę na nieznaczne obniżenie średniej wieku w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą w ciągu ostatnich 10 lat (z 42,7 na 37,7 lat), jednak obserwacje powyższe nie znajdują potwierdzenia w innych doniesieniach literaturowych [247, 215, 261].

W badanej grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą dominowały kobiety (65%), co także zgodne jest z oceną innych autorów (Tabela LI). Z kolei niektóre zestawienia zawarte w publikacjach, uwzględniające wszystkie rodzaje pokrzywki, w tym także pokrzywki ostrej, prezentują nieco bardziej wyrównane pod względem płci grupy chorych (47:53%, 44:56%).

W odniesieniu do obrazu klinicznego schorzenia w badanym materiale chorych dominowały wysiewy bąbli pokrzywkowych połączone z epizodem obrzęku naczyńnioruchowego (77%), podczas gdy obecność zmian skórnych bez obrzęku obserwowana była rzadziej (20%). Wydaje się, że istotny wpływ

Tabela LI. Zestawienie odsetka mężczyzn/kobiet prezentujących objawy pokrzywki przewlekłej w doniesieniach różnych autorów na przełomie lat

Autor	Rok publikacji	M:K [%]
Juhlin [118]	1983	37:63
Quaranta [184]	1989	44:56
Silny [214]	1992	33:67
Barlow [27]	1993	30:70
Sabroe [195]	1999	38:62
Kozel [131]	2001	40:60
Gaig [77]	2004	20:80
Caproni [46]	2004	32:68
Rosińska [190]	2004	33:67
Zuberbier [261]	2010	30:70
Niniejsze opracowanie	2010	35:65

na uzyskane wartości mogła mieć struktura grupy badanych chorych – 50% stanowili pacjenci wykazujący w ramach próby prowokacji doustnej nietolerancję ASA, co raczej sprzyja epizodom obrzęku naczynioruchowego niż jedynie wysiewom bąbli pokrzywkowych. Z kolei według obserwacji innych autorów, w grupie chorych dobranych przypadkowo częściej występują bąble pokrzywkowe (57%), w porównaniu z przypadkami obrzęku naczynioruchowego połączonego z wysiewami bąbli pokrzywkowych (w badaniach autorów niemieckich 33%). Według obserwacji autorów brazylijskich odsetki chorych prezentujących wysiewy bąbli pokrzywkowych bez i z towarzyszącym obrzękiem naczynioruchowym były nieco bardziej wyrównane (odpowiednio 48,8% i 50,4%), natomiast znacznie rzadziej występował izolowany obrzęk naczynioruchowy [169, 246, 215, 261].

W analizowanej grupie 60 chorych obrzęk naczynioruchowy najczęściej lokalizował się w obrębie twarzy (oczodołów i warg), co potwierdzają także badania innych autorów. Natomiast rzadziej niż w innych doniesieniach występowały objawy pozaskórne – uczucie pełności w jamie ustnej i/lub powiększenie języka i/lub uczucie utrudnionego oddychania podawało 5 chorych (8% badanej grupy), podczas gdy według obserwacji innych autorów uczucie pełności w jamie ustnej miało miejsce w 18% przypadków, natomiast duszność i nieżyt nosa oraz spojówek podawało 9% badanych chorych. W analizowanej grupie

60 chorych nie zaobserwowano żadnego przypadku nieżyty/blokady nosa oraz nieżyty spojówek [246, 215, 261].

Czas trwania schorzenia w całej analizowanej grupie chorych wynosił od 3 miesięcy do 30 lat (średnio nieco ponad 4,5 roku). Należy podkreślić, że w przypadku 32% chorych czas trwania pokrzywki wynosił co najmniej 5 lat, a w przypadku 13% chorych – co najmniej 10 lat. Podobne wyniki badań prezentują autorzy holenderscy (u blisko 50% chorych czas trwania schorzenia przekraczał 5 lat), autorzy niemieccy (ponad 14% chorych podawało czas trwania objawów przez ponad 5 lat) oraz badacze angielscy (u ponad 11% wysiewy bąbli pokrzywkowych trwały ponad 10 lat). Zważywszy na znaczne nasilenie niektórych przypadków ciągłej pokrzywki przewlekłej, gdzie zmiany skórne obecne są praktycznie każdego dnia, można wnioskować o znacznym ograniczeniu jakości życia wspomnianych grup chorych. Obserwacje powyższe wskazują ponadto na uporczywość niektórych przypadków pokrzywki przewlekłej, jej oporność na wdrażane leczenie, a także na stale obecną grupę chorych, w przypadku których nie udaje się potwierdzić istnienia konkretnego czynnika etiopatogenetycznego, możliwego do wyeliminowania [246, 215, 261].

Podobnie jak w przypadku doniesień literaturowych innych autorów, nie zaobserwowano istotnego związku pokrzywki przewlekłej z atopią [6, 23, 169, 190, 214, 252]. Typ I nadwrażliwości według Gella i Coombsa [81] jest rzadko związany z przewlekłą pokrzywką, zwłaszcza jeśli wysiewy zmian skórnych obecne są codziennie albo prawie codziennie. Natomiast można rozważyć udział mechanizmów natychmiastowych IgE-zależnych, jeśli pokrzywka jest przewlekła, ale ma charakter przerywany. W niniejszym opracowaniu, spośród 60 badanych chorych w 8 przypadkach (13%) potwierdzono alergię powietrzno-pochodną za pomocą STP z podstawowym zestawem alergenów, co zgodne jest z częstością występowania atopii w populacji ogólnej. Dominowała nadwrażliwość na roztocze kurzu domowego (5 chorych), sezonowa nadwrażliwość na alergeny pyłków traw (4 chorych) i drzew (2 chorych), natomiast rzadziej – na alergeny sierści zwierząt (1 chory). Przeważały objawy alergicznego sezonowego i całorocznego nieżyty nosa i astmy, natomiast w żadnym przypadku nie obserwowano związku wymienionych alergenów powietrzno-pochodnych z przebiegiem pokrzywki przewlekłej. Autorzy francuscy zwracają uwagę, że chorzy na pokrzywkę przewlekłą dość często podają możliwy związek wysiewów bąbli

pokrzywkowych z różnymi atopeniami (w materiale Augey'a i wsp. [23] 74% chorych na pokrzywkę przewlekłą prezentowało rodzinny i/lub własny wywiad atopowy), jednak odsetek chorych, u których stwierdza się dodatnie wyniki STP w odniesieniu do przynajmniej jednego z alergenów jest znacznie niższy (29,5% chorych). W badaniach Silnego i wsp. [214], na podstawie danych z wywiadu, wyników STP, testów prowokacji i eliminacji oraz surowiczego stężenia IgE, nadwrażliwość na alergeny powietrzno pochodne i pokarmowe stwierdzono u 10,7% chorych na pokrzywkę przewlekłą. Z kolei według doniesień autorów brazylijskich [215], w grupie 125 chorych na pokrzywkę przewlekłą prawie połowa badanych podawała dodatni rodzinny i/lub własny wywiad atopowy, jednak dodatni wynik STP z przynajmniej 1 z alergenów powietrzno pochodnych uzyskano jedynie u 6,7% chorych. Zatem w różnych zbiorach wyucznych STP nie stanowią podstawowego narzędzia diagnostycznego, zalecane są natomiast, jeżeli w przypadku chorego na pokrzywkę przewlekłą wywiad wyraźnie wskazuje na możliwy udział alergii IgE-zależnej w etiopatogenezie schorzenia.

5.2. Omówienie wyników diagnostyki pokrzywki przewlekłej na poziomie podstawowym i specjalistycznym

5.2.1. Omówienie wyników badań laboratoryjnych, obrazowych oraz wyników konsultacji specjalistycznych

Na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych, obrazowych oraz konsultacji specjalistycznych w odniesieniu do większości analizowanych 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą wytypowano przynajmniej jedną możliwą przyczynę schorzenia. Jak wspomniano wcześniej, w wyniku zamierzonej kwalifikacji, 30 badanych chorych (50%) wykazywało nadwrażliwość na ASA w doustnej próbie prowokacji z tym lekiem, ale tylko w 3 przypadkach była to jedyna możliwa przyczyna pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. W grupie chorych tolerujących ASA w znamienitej większości przypadków (93%) stwierdzono przynajmniej jedną prawdopodobną przyczynę schorzenia.

Zwracają niewątpliwie uwagę, jako możliwe przyczyny pokrzywki przewlekłej ukryte ogniska zapalne (43% ogółu badanych) oraz obecność podwyższonego miana przeciwciał przeciwko pasożytom (50% ogółu badanych). Rola infekcji w różnych rodzajach pokrzywki stanowi przedmiot badań od ponad 100 lat – w latach 20. XX w. podejrzewano, że większość przypadków pokrzywki przewlekłej wynika z istnienia tzw. „ośrodków septycznych” (ang. „septic centers”), związanych z zakażeniami gronkowcowymi i paciorkowcowymi [86]. Niejasny pozostawał jednak związek wymienionych drobnoustrojów z procesem aktywacji komórek tłuszczowych. Wytyczne brytyjskie z 2007 r. podkreślają możliwą rolę ukrytych ognisk infekcji (ogniska zębopochodne, przewlekłe ropne zapalenie migdałków, przewlekłe nawracające infekcje dróg moczowych czy przewlekłe zapalenie zatok), jednak według autorów liczba badań jednoznacznie potwierdzających istotność wymienionych czynników jest nadal niewystarczająca – nie zaleca się zatem zbyt „wyczerpujących” badań mających na celu odnalezienie takich ognisk u chorego z pokrzywką przewlekłą [245]. Według najnowszych wytycznych EAACI [260] częstość i znaczenie ukrytych ognisk infekcyjnych istotnie różnią się w poszczególnych grupach chorych na pokrzywkę przewlekłą, zależnie chociażby od szerokości geograficznej. Nadal nie ma także ujednoczonych zaleceń w odniesieniu do elementów postępowania diagnostycznego, uwzględniającego ogniska zapalne u chorych na pokrzywkę przewlekłą. Zestaw badań zależy od doświadczeń i możliwości danego ośrodka. W Klinice Dermatologii UM w Poznaniu dokładna diagnostyka w zakresie ukrytych ognisk zakażenia stanowi (łącznie z konsultacjami: laryngologiczną, stomatologiczną, ginekologiczną) obowiązkowy element procesu diagnostycznego w przypadku chorych na przewlekłą pokrzywkę i obrzęk naczyńioruchowy. W niniejszym opracowaniu, spośród rozmaitych możliwych ognisk utajonego zakażenia, stwierdzono głównie ogniska zębopochodne (9 chorych) i przewlekłe ropne zapalenie migdałków (7 chorych), nieco rzadziej występowały przewlekłe infekcje dróg moczowych, zatok, a także w pojedynczych przypadkach kamica dróg żółciowych i nerek.

Doniesienia innych autorów nie są jednoznaczne [32, 53, 74, 106, 111, 118, 135, 142, 173, 190, 215, 245]. W publikacjach z lat 60. XX w. przewlekłe zapalenie zatok stwierdzono u 32% z 59 chorych na pokrzywkę przewlekłą, natomiast obecność zębowych ognisk infekcyjnych u 29% z 45 chorych. W litera-

turze ogólnoswiatowej opisano wiele przypadków całkowitej remisji pokrzywki przewlekłej w wyniku eliminacji ropni przywierzchołkowych, ekstrakcji zębów, a także leczenia zachowawczego. Z kolei w publikacjach zespołów badaczy francuskich i niemieckich z ostatnich lat nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy obecnością i leczeniem ognisk zapalnych w obrębie zębów a poprawą stanu klinicznego u chorych na pokrzywkę przewlekłą. Natomiast Buss i wsp. [43] w jednym z ostatnich badań potwierdzili objawy ropnego, przewlekłego zapalenia migdałków u prawie 50% chorych na pokrzywkę przewlekłą, inni badacze stwierdzili ponadto podwyższone miano antystreptolizyny i antystafylolizyny odpowiednio u 10–42% i 1–10% chorych prezentujących objawy przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

Na uwagę zasługuje fakt występowania podwyższonego miana przeciwciał w klasie IgG w odniesieniu do pasożytów – *Toxoplasma gondii* oraz *Toxocara canis*, odpowiednio u 27 i 23% ogółu badanych chorych na pokrzywkę przewlekłą. Infestacja pasożytnicza uważana jest za istotny czynnik etiopatogenetyczny różnych rodzajów pokrzywek – w szczególności podkreśla się w tym względzie rolę *Blastocystis hominis* i *Giardia lamblia*. Według niektórych autorów, ukryte ogniska infestacji pasożytów nie są jednak częstym zjawiskiem w populacji europejskiej, zwłaszcza Europy zachodniej, natomiast istotnym znacznikiem jest w tym przypadku eozynofilia obwodowa. W publikacjach z lat 90., pochodzących z Katedry i Kliniki Dermatologii UM w Poznaniu, infestację pasożytami jako pewną przyczynę pokrzywki przewlekłej stwierdzono u 4 spośród 298 chorych, co stanowiło jedynie 1,3% ogółu badanych (w 3 przypadkach – *Giardia lamblia*, w 1 przypadku – *Enterobius vermicularis*). W jednym z nowszych opracowań infestację pasożytniczą stwierdzono u 17 spośród 332 chorych na pokrzywkę przewlekłą (5%), przy czym w przypadku 9 osób możliwym czynnikiem sprawczym była *Toxoplasma gondii*, w przypadku 4 osób – *Toxocara canis* i u pojedynczych chorych także *Enterobius vermicularis*, *Giardia intestinalis* i *Strongyloides stercoralis* [32, 53, 74, 106, 118, 135, 142, 111, 173, 190, 215, 245, 253].

Jak wspomniano wcześniej, w ramach niniejszego opracowania nie potwierdzono u badanych chorych innych oznak infestacji pasożytniczej, poza obecnością przeciwciał w klasie IgG w odniesieniu do *Toxoplasma gondii* oraz *Toxocara canis*. Znaczenie seropozytywności w odniesieniu do wymienionych

Pasożytów w przypadku chorych na pokrzywkę przewlekłą jest zagadnieniem dyskusyjnym [111, 173, 253]. *Toxoplasma gondii* – pasożytniczy pierwotniak po raz pierwszy opisany w 1908 r. przez francuskich badaczy C. Nicolle i L. Manceaux w organizmie północnoafrykańskiego gryzonia *Ctenodactylus gondii* jest gatunkiem kosmopolitycznym. Pomimo dokładnego poznania jego etiologii i patofizjologii nadal stanowi poważny problem diagnostyczny i leczniczy. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia prawie 1/3 ludności świata jest zarażona tym pasożytem. W Polsce liczbę zakażonych szacuje się na 50–70% populacji. Przy prawidłowo funkcjonującym układzie odpornościowym infestacja *Toxoplasma gondii* przebiega najczęściej bezobjawowo, natomiast przechorowanie można potwierdzić poprzez badanie serologiczne. Należy podkreślić, że substancje wydalone przez cysty pasożyta lub uwalniane w czasie ich rozpadu mogą być odpowiedzialne za wieloletnią stymulację antygenową organizmu. W literaturze znajdują się nieliczne doniesienia dotyczące związku aktywnej choroby z pokrzywką, także fizykalną (przykładowo z pokrzywką z zimna). Badanie serologiczne pod kątem infestacji *Toxoplasma gondii* stanowi rutynowy element diagnostyki chorego na pokrzywkę przewlekłą, a stwierdzenie obecności przeciwciał w klasie IgG, w szczególności jeśli miano jest wysokie, powinno skłaniać do przeprowadzenia niektórych konsultacji specjalistycznych, zwłaszcza konsultacji okulistycznej w zakresie ewentualnych zmian na dnie oka.

Z kolei infestacja *Toxocara canis* należy w klimacie umiarkowanym do najczęstszych robaczy odzwierzęcych. Wraz z rosnącą liczbą zwierząt domowych (np. we Francji obecnie szacuje się liczbę kotów domowych na 7,5 milionów, psów – na ponad 10 milionów; w Polsce odpowiednio liczby te wynoszą 6,5 milionów i 8 milionów) można przewidywać wzrost częstości występowania toksokarozy w populacji europejskiej. Toksokaroza przyjmuje 2 zasadnicze postaci – tzw. larwy wędrującej trzewnej i larwy wędrującej ocznej, jednak obecnie coraz częściej odnotowuje się przypadki tzw. „ukrytej toksokarozy”, gdzie jako jedyna manifestacja kliniczna występują objawy skórne – głównie pokrzywka przewlekła oraz izolowany świąd skóry. Autorzy francuscy z różnych ośrodków naukowych stwierdzili obecność podwyższonego miana przeciwciał w klasie IgG w odniesieniu do *Toxocara canis* znamienne statystycznie częściej u chorych na pokrzywkę przewlekłą niż w grupie kontrolnej. Ponadto u 50% tych chorych nastąpiła poprawa stanu klinicznego w zakresie pokrzywki

przewlekłej po leczeniu przeciwpasożytniczym. Należy podkreślić, iż w niektórych przypadkach obserwuje się wyraźne zaostrzenie objawów pokrzywki tuż po rozpoczęciu terapii, co związane jest najpewniej z procesem lizy *Toxocara* [111, 173, 253]. Spośród 14 chorych na pokrzywkę przewlekłą, wykazujących podwyższone stężenie przeciwciał IgG w odniesieniu do *Toxocara canis*, po konsultacji lekarza parazytologa, leczeniu przeciwpasożytniczemu z zastosowaniem albendazolu poddanych zostało 7 chorych, natomiast 2 chorych zostało zakwalifikowanych do hospitalizacji w Klinice Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych UM w Poznaniu. Spośród 7 chorych poddanych farmakoterapii, u 3 zaobserwowano opisane wcześniej zjawisko zaostrzenia przebiegu pokrzywki przewlekłej w postaci masywnego wysiewu bąbli pokrzywkowych, z towarzyszącym epizodem obrzęku naczynioruchowego. Ważne jest zatem, aby wstępny etap leczenia przeciwpasożytniczego u chorego na pokrzywkę przewlekłą odbywał się pod nadzorem lekarskim.

Interesującym zagadnieniem jest niewątpliwie znaczenie współwystępowania czynników infekcyjnych z innymi prawdopodobnymi czynnikami etiopatogenetycznymi pokrzywki przewlekłej, ponieważ w warunkach przewlekłe trwającego procesu zakażenia inne bodźce (np. fizykalne, farmakologiczne) mogą odgrywać rolę tzw. czynnika spustowego, przyczyniającego się do zaostrzenia przebiegu pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. W badanym materiale 60 chorych stwierdzono współistnienie 2 przypadków pokrzywki cholinergicznej z przewlekłą infekcją dróg moczowych oraz przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka (z obecnością infekcji *Helicobacter pylori*). U 2 chorych dermatografizm pokrzywkowy współistniał z obecnością podwyższonego miana przeciwciał przeciwko *Toxocara*, natomiast 1 chory, cierpiący na przewlekłą infekcję dróg moczowych, prezentował jednocześnie dodatnią próbę uciskową. Doniesienia literaturowe na temat związku przewlekłych ukrytych infekcji z pokrzywkami fizykalnymi są nieliczne i podkreślają konieczność szerokich, usystematyzowanych badań dotyczących tego problemu [245, 133]. Niektórzy chorzy podają nasilenie lub początek objawów dermatografizmu pokrzywkowego jako efekt ostrej lub przewlekłej infekcji. Uważa się ponadto, że około 5% przypadków pokrzywki z zimna związanych jest z procesem infekcyjnym (kiła, borelioza, odra, ospa, *hepatitis*, mononukleozą, HIV) [245]. W jednym z badań otwartych, przeprowadzonych przez autorów niemieckich u 20–50% chorych

na pokrzywkę z zimna uzyskano remisję po kuracji antybiotykowej, co może sugerować obecność niezdiagnozowanych ognisk pochodzenia bakteryjnego [245]. Opisywane są również przypadki remisji nabytej pokrzywki z zimna po udanej eradykacji *Helicobacter pylori* oraz we wspomnianym wcześniej przypadku toksokarozy [133].

Natomiast w aspekcie klinicznego związku pomiędzy lekami, przewlekłą infekcją i objawami pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego należy wspomnieć o postulowanej przez niektórych badaczy możliwości indukowania przez preparaty działające przeciwzapalnie i przeciwdrobnoustrojowo wysiewów zmian skórnych u chorych posiadających ukryte ogniska zapalne (przewlekłe zapalenie migdałków podniebiennych, kamicę pęcherzyka żółciowego, zakażenie *Helicobacter pylori* błony śluzowej przewodu pokarmowego czy lambliozę) [115]. Zatem przyjęcie przez chorego aspiryny, będącej lekiem działającym przeciwzapalnie (w przebiegu leczenia lub w trakcie doustnego testu prowokacji w warunkach szpitalnych), może w tym przypadku powodować masywne uwolnienie produktów rozpadu bakterii albo działać drażniąco na błonę śluzową przewodu pokarmowego, będąc tym samym czynnikiem spustowym dla wysiewu bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęku naczynioruchowego.

Należy zaznaczyć, że hipoteza powyższa jest w aspekcie badawczym trudna do udowodnienia – chociażby w odniesieniu do zakażenia *Helicobacter pylori* wymagałaby przeprowadzenia w pełni skutecznej eradykacji (najlepiej potwierdzonej pobraniem wycinka w trakcie gastroskopii) i dodatkowej korelacji z brakiem objawów przy ponownym obciążeniu aspiryną [115]. W przypadku innych wymienionych powyżej ognisk zapalnych jednoznaczne potwierdzenie związku z działaniem aspiryny byłoby jeszcze trudniejsze. W ramach niniejszego opracowania nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy częstością występowania ukrytych ognisk zapalnych w grupie chorych nadwrażliwych na ASA (podgrupa A) oraz w grupie chorych tolerujących aspirynę (podgrupa B). Zwolennicy opisanej powyżej hipotezy podkreślają, że w przypadku chorych posiadających ukryte ogniska zapalne, kwas acetylosalicylowy podany w warunkach kontrolowanych w trakcie próby wywołuje objawy pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego z opóźnieniem (od kilku nawet do kilkunastu godzin po prowokacji doustnej), tymczasem średni czas wystąpienia pierwszych objawów

niepożądanych w podgrupie A chorych wynosił niecałe 2 godziny, a najczęściej miały one miejsce jeszcze w trakcie trwania próby.

Podsumowując, należy stwierdzić, że pomimo stałego rozwoju metod badawczych, diagnostycznych, a także pomimo rosnącej wiedzy dotyczącej patofizjologii inwazji różnymi drobnoustrojami, znaczenie infekcji w pokrzywce i obrzęku naczynioruchowym nadal pozostaje przedmiotem kontrowersji. Wydaje się, że w przypadku spontanicznej ostrej pokrzywki rola infekcji jako możliwego i częstego czynnika etiopatogenetycznego została powszechnie przyjęta, jednak ze względu na przemijający, jednorazowy charakter tego rodzaju pokrzywki nie ma w tym przypadku istotnych implikacji dla podejmowania wyczerpującej diagnostyki czy leczenia. Natomiast w aspekcie pokrzywki przewlekłej potrzebne są randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. Analizując istniejące doniesienia literaturowe, coraz częściej autorzy podkreślają istotność znaczenia przewlekłego zakażenia w wywoływaniu wysiewów zmian skórnych, jednak, chociażby ze względu na częsty wieloczynnikowy charakter schorzenia, wiarygodna analiza sprawia często znaczne trudności. Wiadomo ponadto, że w przypadku większości infekcji czy infestacji pasożytniczych określenie związku przyczynowo-skutkowego z towarzyszącymi objawami pokrzywki jest niemożliwe ze względu na brak możliwości poddania chorego kontrolowanemu obciążeniu podejrzanym patogenem. Wydaje się jednak, że w świetle obserwacji innych autorów, a także obserwacji własnych, usystematyzowanych w niniejszym opracowaniu, dokładne badanie w zakresie możliwych ukrytych ognisk zapalnych i infekcyjnych u chorych na pokrzywkę przewlekłą pozostaje jednym z podstawowych elementów procesu diagnostycznego, zwłaszcza jeżeli choroba ma charakter uporczywy, ciężki i planowane jest włączenie intensywnego leczenia, łącznie z lekami o działaniu immunosupresyjnym [32, 53, 74, 106, 118, 135, 142, 111, 173, 190, 215, 245].

Pokrzywka przewlekła może towarzyszyć innym schorzeniom ogólnym, przede wszystkim o charakterze autoimmunologicznym, rozrostowym, może także współistnieć z zaburzeniami gospodarki wydzielania wewnętrznego. Powszechnie opisuje się także związek pokrzywki przewlekłej z zaburzeniami pracy przewodu pokarmowego, głównie w aspekcie kolonizacji błony śluzowej żołądka przez *Helicobacter pylori* [22, 96, 133, 154, 208, 211, 246]. W grupie 60 analizowanych chorych na pokrzywkę przewlekłą, spośród istotnych

chorób towarzyszących dominowały schorzenia związane z mechanizmem autoimmunologicznym – głównie niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznego jej zapalenia (10% ogółu badanych), stwierdzono ponadto przypadek reumatoidalnego zapalenia stawów i *myastenia gravis*. W przypadku 2 chorych stwierdzono cukrzycę insulinoniezależną. Związek pokrzywki przewlekłej z cukrzycą stanowi przedmiot badań już od wielu lat, przede wszystkim jednak w aspekcie cukrzycy typu I, związanej z mechanizmami autoimmunologicznymi. W literaturze opisano szereg przypadków współistnienia u jednego chorego kilku schorzeń z kręgu autoagresji – np. autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, pokrzywki przewlekłej autoimmunologicznej oraz cukrzycy typu I, albo pokrzywki przewlekłej autoimmunologicznej i choroby Gravesa [112]. Chorzy często prezentują obecność surowiczych przeciwciał przeciwko insulinie, dekarboksylazie kwasu glutaminowego (ang. anti-glutamic acid decarboxylase antibodies – anti-GAD), a także przeciwko receptorowi dla TSH i przeciwciał anty-FcεRI. Z kolei inni badacze [196] opisują tzw. pokrzywkę hipoglikemiczną, spotykaną szczególnie u chorych leczonych insulinami. Istotną rolę miałyby w tym przypadku odgrywać zjawisko nadnerczowej hyperandrogenemii spotykanej zarówno u chorych na cukrzycę typu I, jak i typu II. Okazuje się bowiem, że kortykoliberyna (ang. corticotropin-releasing hormone, CRH), jako peptyd o właściwościach immunomodulujących, jednocześnie rozszerza naczynia obwodowe, zwiększa przepuszczalność naczyń i degranuluje komórki tuczne w stopniu zależnym od dawki. Stwierdzono, że inkubacja swoistych dla receptora mastocytowego primerów (CRH-RI) wywołuje uwolnienie produktów PCR tożsamyh z degranulacją komórek tucznych. Wiadomo ponadto, że kortykoliberyna jest wydzielana przez pozazwojowe neurony współczulne i przez podwzgórze, które ulegają aktywacji podczas stresu hipoglikemicznego. W aspekcie związku pokrzywki z cukrzycą należy także pamiętać o możliwości występowania tzw. przewlekłej pokrzywki insulinowej, opisanej przez autorów francuskich [164], związanej z III typem nadwrażliwości według podziału Gella i Coombsa. Przedstawiony chory prezentował objawy nadwrażliwości na wszystkie wysoko oczyszczone insuliny zwierzęce, natomiast dobrze tolerował insulinę ludzką. Krążące kompleksy antygen-przeciwciało nie wykazywały patogenności, ponieważ pacjent prezentował jedynie minimalne objawy retinopatii po blisko 22 latach trwania cukrzycy insulinozależnej [196].

W przypadku 1 pacjentki stwierdzono zmianę guzową jajnika, wymagającą dalszej diagnostyki. Problem pokrzywki przewlekłej, będącej objawem nowotworu jest obecnie postrzegany dość kontrowersyjnie przez różnych autorów. Dotychczasowe doniesienia sugerowały, że praktycznie każdy proces rozrostowy może być związany z objawową w tym przypadku pokrzywką [53, 55, 182, 247]. Natomiast według najnowszych wytycznych EAACI [260], w przeciwieństwie do uprzednio publikowanych zaleceń, diagnostyka chorego cierpiącego na przewlekłą, spontaniczną pokrzywkę w aspekcie ogniska nowotworowego nie jest wymagana, jako że brakuje istotnych dowodów na związek pomiędzy wymienionymi schorzeniami. Wielu autorów nadal jednak zwraca uwagę na konieczność wykluczenia szczególnie nowotworów limforetikularnych u osób starszych, cierpiących na pokrzywkę przewlekłą z towarzyszącą utratą masy ciała i limfadenopatią, opierając się przede wszystkim na dostępnych w literaturze opisach przypadków – dużych badań epidemiologicznych na ten temat brakuje. Należy również pamiętać o możliwości wystąpienia pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego związanych z wdrożoną chemioterapią czy leczeniem immunomodulującym albo o rzadkich zespołach chorobowych, z pokrzywką i nowotworem jako elementami zespołu (przykładowo zespół Schnitzlera [146]: atypowa pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy, nawracająca gorączka, bóle stawowe i/lub kostne, limfadenopatia, hepatosplenomegalia oraz monoklonalna gammopatia IgM). Powszechnie znany jest także związek nabytego niedoboru esterazy C1 dopełniacza (w tym przypadku związany najczęściej z rozrostem limforetikularnym) manifestujący się jako izolowany obrzęk naczynioruchowy.

Pomimo wielu już lat badań, rola *Helicobacter pylori* w etiopatogenezie pokrzywki przewlekłej pozostaje niejasna i należy podejrzewać, że ze względu na szalenie złożony i wieloczynnikowy charakter schorzenia niewyjaśnioną pozostanie [22, 96, 133, 154, 208, 211, 246]. *Helicobacter pylori*, będący mikroaerofilną bakterią odkrytą we wczesnych latach 80., kolonizuje żołądek i dwunastnicę, będąc odpowiedzialnym za stan przewlekłego zapalenia. Spośród analizowanych 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą w 4 przypadkach stwierdzono chorobę wrzodową żołądka i/lub dwunastnicy z potwierdzoną w teście ureazowym obecnością *H. pylori*, a ponadto w 4 przypadkach stwierdzono chorobę refluksową przełyku. Dolegliwości ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego podawało zatem w sumie 8 chorych, natomiast

obecność infekcji *Helicobacter pylori* potwierdzono u 4 pacjentów (7% ogółu badanych). Wszyscy 4 chorzy otrzymali czternastodniowe leczenie eradykujące w schemacie: pantoprazol 2×40 mg, metronidazol 2×500 mg oraz klarytromycyna 2×500 mg. W trakcie leczenia wystąpiło przejściowe zaostrzenie pokrzywki u 1 chorego, natomiast spośród wszystkich 4 chorych w 2 przypadkach nastąpiła poprawa stanu klinicznego, trwająca co najmniej 2 miesiące, a 2 pozostałych chorych podawało brak wpływu leczenia eradykującego na przebieg pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego.

Dane dotyczące wpływu leczenia eradykującego bakterię na poprawę stanu klinicznego u chorych na pokrzywkę przewlekłą są niejednoznaczne. W jednym z ostatnich obszernych opracowań literaturowych, dokonanych z zastosowaniem nowoczesnego systemu GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), służącego do oceny jakości dowodów w medycynie dla późniejszego tworzenia wytycznych i zbiorów zaleceń, autorzy z Europy i Stanów Zjednoczonych wskazują na potrzebę przeprowadzenia dużych randomizowanych, podwójnie ślepych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia [208]. Dostępnych jest obecnie co najmniej 10 prób klinicznych wskazujących na korzystny wpływ eradykacji *Helicobacter pylori* na przebieg pokrzywki przewlekłej oraz co najmniej 9 badań wskazujących na brak związku włączonego leczenia na stan kliniczny chorych. Doniesienia z obu grup oparte są jednak często na niewielkich grupach chorych, a niewątpliwym utrudnieniem są także różnice w metodologii, schematach leczenia eradykującego, okresie późniejszej obserwacji chorego (ang. follow-up), a także w różnie pojmowanej i formułowanej definicji odpowiedzi na eradykację. Według autorów nie ma obecnie jednoznacznych dowodów na wpływ rutynowej eradykacji *Helicobacter pylori* na poprawę rokowania w pokrzywce przewlekłej. Ponadto empiryczna eradykacja drobnoustroju u chorego cierpiącego na pokrzywkę przewlekłą, ale nie prezentującego żadnych objawów ze strony przewodu pokarmowego wydaje się według niektórych autorów kontrowersyjna, zwłaszcza w aspekcie doniesień dotyczących ochronnego wpływu kolonizacji *H. pylori* na niektóre schorzenia (przykładowo astmę i inne manifestacje chorób alergicznych) [208].

Wymaga podkreślenia fakt, że znaczna większość chorych na pokrzywkę przewlekłą (50 z 60 ogółu badanych) jako czynnik zaostrzający chorobę poda-

wała stres. Dokładna analiza tego problemu nie była przewidywana w ramach niniejszego opracowania – nie przeprowadzono w związku z tym obiektywnej oceny wpływu sytuacji stresowych na przebieg schorzenia i nasilenie stanu klinicznego, nie planowano ponadto przeprowadzenia oceny jakości życia chorych. Warto jednak podkreślić, że stres emocjonalny uważany jest nie tylko za istotny czynnik zaostrzający chorobę, ale także czynnik spustowy dla rozwoju pierwszych objawów pokrzywki przewlekłej i obrzęku naczynioruchowego. Obserwacje niektórych autorów wskazują, że chorzy na pokrzywkę przewlekłą w ciągu przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem choroby doświadczają statystycznie istotnie więcej istotnych wydarzeń życiowych, różnych objawów somatycznych oraz ciężkiej bezsenności, natomiast statystycznie istotnie mniej otrzymują uwagi i wsparcia rodziny w porównaniu z grupą kontrolną (chorzy na grzybicę stóp) [165, 217, 256].

Z kolei obserwuje się, że praca nad poprawą poczucia własnej wartości, radzenia sobie z trudnościami, a także zwiększenia wsparcia ze strony członków rodziny może wpływać na zmniejszenie nasilenia wysiewów bąbli pokrzywkowych i epizodów obrzęku naczynioruchowego. Należy podkreślić, że wielu badaczy postrzega istotną rolę wielu różnorodnych czynników w etiopatogenezie pokrzywki przewlekłej, jednak związek aspektów fizyczno-emocjonalnych nie jest przez wszystkich akceptowany. W dużej mierze wynika to z poparcia dla dualistycznego modelu ciała i duszy – doktryny utrzymującej, że ciało i umysł są dwiema niezależnymi jednostkami o niewielkim wzajemnym wpływie. Ostatnio publikowane obserwacje wielu badaczy wskazują jednak na wyraźne strukturalne i funkcjonalne interakcje pomiędzy zakończeniami nerwów obwodowych oraz neuropeptydami a komórkami tucznymi, co stanowi zaprzeczenie modelu dualistycznego, nie tylko w aspekcie pokrzywki przewlekłej, ale także innych chorób skóry pozostających po wpływie emocji i stresu (łuszczyca zwykła, atopowe zapalenie skóry) [256].

Rosnącym zainteresowaniem cieszy się w ostatnim czasie model indywidualnego podejścia do chorego na pokrzywkę przewlekłą, gdzie obok oceny badań laboratoryjnych i pracownianych poddaje się wnikliwej i spokojnej analizie „opowieść chorego” (ang. patient’s story), czyli jego nastrój, lęki, obawy, relacje rodzinne i zawodowe. Według autorów będących zwolennikami takiego podejścia, ciągle brakuje wiarygodnych badań porównawczych w zakresie kła-

sycznej farmakoterapii pokrzywki przewlekłej oraz postępowania uwzględniającego ciało i umysł (ang. „mindbody” approach) [42].

5.2.2. Omówienie zjawiska dermografizmu u analizowanych chorych

Dokładniejszego omówienia wymaga zjawisko dermografizmu pokrzywkowego i jego wpływ na cały proces diagnostyczny. Pojęcie dermografizmu oznacza wprost „pisanie na skórze”. Potarcie skóry wyzwała tzw. potrójną reakcję Lewisa, obejmującą początkowy rumień związany z rozszerzeniem naczyń włosniczki skóry, a następnie reakcję aksonowo-odruchową, objawiającą się poszerzającym odczynem rumieniowym (rozszerzenie arterioli) i dalej formowanie liniowego bąbla pokrzywkowego (wzmożenie przepuszczalności naczyń i obrzęk). Dermografizm należy do najczęstszych pokrzywek fizykalnych i może współwystępować z innymi odmianami pokrzywek. Zwiększoną częstość występowania dermografizmu stwierdzono u kobiet w ciąży, w trakcie menopauzy, u dzieci atopowych i u pacjentów cierpiących na chorobę Behçeta. Nie stwierdzono związku dermografizmu pokrzywkowego z rasą, natomiast wydaje się, że częściej jego objawy występują u płci żeńskiej, zwłaszcza w populacji dziecięcej. Dermografizm pokrzywkowy wystąpić może w każdym wieku, chociaż uważa się, że szczytowy okres dotyczy trzeciej dekady życia. Zwykle liniowe bąble pokrzywkowe pojawiają się w ciągu 5–10 minut po zarysowaniu skóry i utrzymują około 15–30 minut. Opisane są opóźnione i pośrednie formy dermografizmu pokrzywkowego. Objawy dermografizmu mogą ulegać zaostreniu przez ciepło (przykładowo gorąca kąpiel), niewielki ucisk (zadrapanie, potarcie skóry rękawiczką), ale także przez ćwiczenia fizyczne, stres i emocje. Dermografizm pokrzywkowy może mieć także charakter objawowy i wtedy najczęściej bywa łączony z infekcją *Helicobacter pylori* oraz intestacją pasożytniczą (świerzbowiec ludzki, *Fasciola hepatica*). Opisano także dermografizm wrodzony jako pierwszy objaw mastocytozy systemowej [28, 56, 125, 254].

Przeprowadzona u wszystkich chorych na pokrzywkę przewlekłą próba fizykalna ujawniła objawy dermografizmu u 9 chorych, co stanowiło 15% ogółu badanych. Należy zaznaczyć, że w żadnym ze wspomnianych przypadków

dermografizm pokrzywkowy nie występował jako izolowany, ale towarzyszył wysiewom bąbli pokrzywkowych i/lub epizodom obrzęku naczynioruchowego. W omawianej grupie chorych dominowały kobiety (7/9 chorych), a średnia wieku wynosiła 43 lata. Większość grupy (6/9 chorych – 67%) stanowili chorzy nie tolerujący ASA w próbie doustnej prowokacji. W trakcie wykonywania testów skórnych dermografizm pokrzywkowy wykazało 4 pacjentów (44%), natomiast u pozostałych 5 diagnostyka *in vivo* przebiegła bez zakłóceń. W 2 przypadkach chorym prezentującym objawy dermografizmu towarzyszyły inne rodzaje pokrzywek fizykalnych: pokrzywka cholinergiczna oraz pokrzywka z ucisku.

Przede wszystkim należy podkreślić, że dermografizm pokrzywkowy, szczególnie objawiający się przy próbie przeprowadzenia diagnostyki *in vivo* (STP oraz TŚ) znacznie utrudnił postępowanie w przypadku 4 pacjentek na pokrzywkę przewlekłą. 3 chore wykazywały w próbie prowokacji doustnej nietolerancję ASA i wymagały oceny pod kątem ewentualnej nadwrażliwości na paracetamol i inny alternatywny lek o aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej; tym bardziej, że jedna z chorych podawała w wywiadzie nieprawidłową tolerancję paracetamolu. Ani jednak ta ocena, ani też ocena pod kątem zjawiska autoreaktywności w przebiegu pokrzywki przewlekłej nie zostały zakończone z uwagi na niemożność wiarygodnego odczytu testów skórnych. W przypadku jednej z pacjentek uzyskano $SI > 2$ dla paracetamolu i ASA metodą CAST 2000-ELISA, co jest uzasadnione w przypadku ASA, ponieważ chora nie tolerowała leku w próbie doustnej, natomiast deklarowała niepowikłane leczenie paracetamolem w przeszłości. Z kolei w przypadku jednej z pacjentek tolerującej ASA, prezentującej objawy nasilonego dermografizmu w trakcie testów skórnych, nie wykazano żadnej uchwytnej przyczyny pokrzywki; jest jednak możliwe, że pełna diagnostyka przyczyniłaby się do jej ujawnienia. Zastanawia ponadto brak objawów dermografizmu w trakcie testów skórnych u pozostałych 5 chorych, u których udało się wywołać linijne bąble pokrzywkowe połączone z rumieniem i świądem w trakcie próby fizykalnej. Jednoznaczne wytłumaczenie tego zjawiska jest trudne, tym bardziej że dokładny patomechanizm dermografizmu nie został do końca wyjaśniony. Według Kiorpelidou i wsp. [125] kluczową rolę odgrywa fizyczna (mechaniczna) aktywacja komórek tucznych, która przebiegać może z zaangażowaniem następujących możliwych dróg etiopatogenetycznych:

- działanie urazu na tkankę powoduje miejscowe uaktywnienie **plazminogenu i kaskady dopełniacza**
- podrażnienie przez uraz skórnych **struktur neuronalnych** wywołuje degranulację otaczających komórek tucznych, przy czym mechaniczna stymulacja nerwów może przebiegać na drodze swoistej (poprzez profesjonalne mechanoreceptory) albo nieswoiście, poprzez lokalną aktywację nocyceptywnych zakończeń nerwowych
- **siły mechaniczne**, będące przyczyną odkształcenia tkanki, wywołują bezpośrednią degranulację komórek tucznych, prawdopodobnie poprzez mechanoreceptory zlokalizowane na powierzchni komórek; nie jest wykluczone, że konstytucjonalna, uogólniona nadmierna wrażliwość komórek tucznych na uraz może być związana z występowaniem dermografizmu pokrzywkowego u wybranych chorych

5.2.3. Omówienie zjawiska autoreaktywności w pokrzywce przewlekłej

Potwierdzenie przez grupy badawcze Kaplana i Greavesa udziału mechanizmów autoimmunologicznych w etiopatogenezie pokrzywki przewlekłej stało się faktem niezwykle ważnym dla sporej grupy chorych, przez dekady diagnozowanych jako „tajemnicza” pokrzywka idiopatyczna [94]. Dowodem na funkcjonalność przeciwciał krążących, skierowanych przeciwko FcεRI albo IgE jest możliwość wyindukowania w warunkach *in vivo* odczynu po śródskórnej iniekcji surowicy własnej chorego, jak również w warunkach *in vitro* w testach uwalniania histaminy z bazofilów. Wiadomo ponadto, iż usunięcie autoprzeciwciał z krążenia za pomocą plazmaferezy pozwala na uzyskanie poprawy klinicznej u chorego na pokrzywkę przewlekłą autoimmunologiczną [92, 122].

Według stanowiska EAACI [128], ASST stanowi podstawowe narzędzie kliniczne, pozwalające na ocenę zjawiska autoreaktywności, definiowanej jako odczyn w postaci rumienia i bąbla w odpowiedzi na podaną śródskórnie surowicę własną, zawierającą czynniki wpływające bądź to pośrednio na uwalnianie mediatorów z komórek tucznych (lub innych komórek procesu zapalnego), bądź też bezpośrednio na układ mikronaczyń skóry. Należy podkreślić, że zde-

finiowana przez EAACI autoreaktywność wskazuje jedynie na obecność auto-przeciwciał aktywujących komórki tuczne chorego na pokrzywkę przewlekłą, prezentującego dodatni wynik ASST. Funkcjonalność wspomnianych przeciwciał powinna być potwierdzona testem uwalniania histaminy (ang. BHRA – basophil histamine release assay), natomiast ich swoistość – metodami Western Blot lub ELISA, o ile są one dla danego ośrodka dostępne [128].

Jak wspomniano wcześniej, dodatni wynik ASST średnio stwierdza się u około 45% chorych na pokrzywkę przewlekłą, jednak zakres uzyskiwanych przez różne ośrodki odsetków jest znaczny: od 4,1 do 76,5% ogółu badanych [128]. Rozbieżność powyższa związana jest najprawdopodobniej z różną charakterystyką grup chorych, nasileniem stanu klinicznego, metodologią i zróżnicowaną interpretacją testu przez różnych badaczy, a także z częstością występowania pokrzywki autoimmunologicznej w określonych populacjach ludzkich [10, 128]. Według raportów większości ośrodków badawczych, dodatnie wyniki ASST u osób zdrowych i chorych nieprezentujących objawów pokrzywki przewlekłej są rzadkością. W literaturze istnieją jednakże doniesienia o dodatnim ASST u 30–50% dorosłych chorych cierpiących na dolegliwości ze strony układu oddechowego (o charakterze alergicznym lub niealergicznym), a w jednym z badań na populacji dziecięcej uzyskano nawet 80-procentową reaktywność w aspekcie ASST. Bez dalszych badań trudno jest ocenić znaczenie wspomnianych doniesień, aczkolwiek interesujące jest, czy w przypadku osób zdrowych, prezentujących dodatni wynik ASST istnieje ryzyko rozwoju pokrzywki przewlekłej w przyszłości i czy surowice tych chorych wykazują w warunkach *in vitro* aktywność w kierunku uwalniania histaminy z bazofilów [128].

Wśród badanych chorych na pokrzywkę przewlekłą (n = 56) uzyskano dodatni wynik ASST u 18 chorych, co stanowiło 32% ogółu badanych i pozostaje w zgodności z większością danych literaturowych.

W podgrupie A dodatni wynik ASST uzyskano w 8 przypadkach, natomiast w podgrupie B – w 10 przypadkach, zatem chorzy nie tolerujący ASA nie różnili się istotnie od chorych z tolerancją leku pod względem autoreaktywności. Jest to również zgodne z obserwacjami innych autorów. Asero i wsp. [11] ocenili częstość występowania nietolerancji ASA i innych NLPZ w różnych grupach chorych na pokrzywkę przewlekłą w zależności od uzyskanego wyniku ASST i BHRA. W grupie ASST (-) i BHRA (-) częstość występowania

nietolerancji leku wynosiła 25%, w grupie ASST (+) i BHRA (-) wynosiła 28%, natomiast w grupie ASST(+) i BHRA (+) – 30%. Warto jednak podkreślić, że dość wysoki odsetek chorych (ponad 90%) z objawami pokrzywki występującej po zażyciu wielu niespokrewnionych chemicznie leków (nie tylko NLPZ, ale także w przypadkach nietolerancji wielu leków przeciwdrobnoustrojowych) prezentuje jednocześnie dodatni wynik ASST. W przebadanej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą zaobserwowano tylko jeden przypadek pacjentki 43-letniej, która prezentowała nadwrażliwość na ASA, a jednocześnie dodatnie wyniki testów skórnych z wieloma innymi lekami z grupy (paracetamol, diklofenak, celekoksyb). Nie stwierdzono jednak wykładników autoreaktywności (ASST ujemny), a poza tym chora doświadczała również spontanicznych wysiewów bąbli pokrzywkowych, należy zatem rozpatrywać jej przypadek jako pokrzywkę przewlekłą zaostrzaną przez aspirynę (tak jak wszystkich pozostałych chorych z podgrupy A), reagującą krzyżowo na inne NLPZ, ale nie jako pokrzywkę indukowaną przez wiele NLPZ u osoby poza tym zdrowej.

Po wielu latach funkcjonowania w praktyce klinicznej okazuje się, że ASST pomimo swej dostępności i łatwości wykonania posiada ograniczenia [128]. Niektórzy autorzy kwestionują swoistość testu, wskazując na możliwość uzyskania wyniku fałszywie dodatniego w związku z uwalnianiem dużych ilości bradykininy podczas procesu krzepnięcia, a także wskutek bezpośredniego rozpadu C5 z udziałem wydzielanych przez granulocyty obojętnochłonne tryptazopodobnych osoczowych proteaz [15]. Wiadomo ponadto, że funkcjonalnie aktywne autoprzeciwciała wykrywalne są tylko u pewnej części chorych prezentujących dodatni wynik ASST. Dodatni wynik ASST uzyskuje się zwykle u około połowy chorych na pokrzywkę przewlekłą – jest zatem obecnie przedmiotem debaty jakie czynniki kluczowe dla patomechanizmu pokrzywki istotne są dla pozostałych 50% chorych. Według obserwacji Asero i wsp. [10, 12, 13, 15] odsetek stwierdzonej autoreaktywności wśród chorych na pokrzywkę przewlekłą znamienne wzrasta, o ile do testu diagnostycznego użyje się nie własnej surowicy chorego, ale własnego osocza. Badacze uzyskali dodatni wynik APST u 61 na 71 chorych na pokrzywkę przewlekłą, co stanowiło 86% ogółu badanych. Co istotne, stwierdzili oni ponadto dodatni wynik APST-CYT u 21 na 30 chorych, w przypadku których ASST był ujemny. Z kolei 98% chorych zaprezentowało zgodność dodatniego wyniku ASST i APST. Autorzy podkre-

ślają, że APST był ujemny u wszystkich osób z grupy kontrolnej, należy zatem rozpatrywać uzyskane wyniki jako swoiste dla pokrzywki przewlekłej.

W przebadanej grupie 56 chorych na pokrzywkę przewlekłą uzyskano wyniki odbiegające od tych prezentowanych przez Asero i wsp. [10, 13]. Dodatni wynik APST uzyskano, tak jak w przypadku ASST u 18 chorych (32% badanej grupy). 12 chorych (66%) zaprezentowało zgodność dodatniego wyniku ASST i APST. Natomiast dodatni wynik APST w grupie 38 chorych prezentujących ujemny wynik ASST stwierdzono u 6 chorych na pokrzywkę przewlekłą (16%). U większości chorych uzyskano zgodność dodatnich wyników obu rodzajów testu, a sumaryczna liczba chorych prezentujących dodatni wynik testu była jednakowa (18 badanych). Pozostaje oczywiście 6 chorych, którzy poprzez dodatni wynik APST także uzyskali status autoreaktywności w przebiegu pokrzywki przewlekłej.

Podobne wyniki uzyskali w swoich badaniach także i inni autorzy. W wielośrodkowym badaniu z ośrodków w Berlinie, Barcelonie i Norwich, dodatni wynik ASST uzyskano u 37,5% spośród 200 chorych na pokrzywkę przewlekłą, natomiast dodatni APST – u 43% ogółu badanych [163]. Autorzy podkreślają, że chorzy na pokrzywkę przewlekłą, prezentujący dodatni wynik ASST, w porównaniu z chorymi z ujemnym wynikiem testu cechowali się cięższym przebiegiem schorzenia i znaczniejszym obniżeniem jakości życia w związku z pokrzywką. Nie zaobserwowano natomiast podobnej różnicy w grupie chorych z dodatnim i ujemnym wynikiem APST. Z kolei Godse [85] uzyskał dodatni wynik zarówno ASST jak i APST u 14 z 30 badanych chorych na pokrzywkę przewlekłą (46%). Wydaje się zatem, że dążenia do zastąpienia ASST przez APST powinny być rozpatrywane z ostrożnością, a najlepszym rozwiązaniem będzie traktowanie ASST i APST jako badania uzupełniające się i stwarzające możliwość dokładniejszej diagnostyki chorych na pokrzywkę pod kątem autoreaktywności.

W ramach niniejszego opracowania, na podstawie przeprowadzonej diagnostyki, dokonano zsumowania dodatnich wyników ASST oraz APST-CYT i zjawisko autoreaktywności w przebiegu pokrzywki przewlekłej rozpoznano łącznie u 25 chorych, co stanowiło 45% badanej grupy.

Warto podkreślić, że średni czas trwania pokrzywki przewlekłej w grupie chorych autoreaktywnych był o rok dłuższy niż w przypadku chorych niepre-

zentujących zjawiska autoreaktywności. W przypadku 36% chorych autoreaktywnych objawy pokrzywki utrzymywały się co najmniej 5 lat (u wielu chorych pomiędzy 10–20 lat) i był to wyższy odsetek niż w odniesieniu do chorych bez zjawiska autoreaktywności (29%). Ponadto znaczna większość chorych autoreaktywnych (88%), obok wysiewów bąbli pokrzywkowych, doświadczała regularnych epizodów obrzęku naczyńioruchowego, natomiast chorzy bez autoreaktywności prezentowali objawy obrzęku naczyńioruchowego znacznie rzadziej (35%). Na podstawie powyższych obserwacji wnioskować można, że chorzy na pokrzywkę przewlekłą, prezentujący zjawisko autoreaktywności, charakteryzują się cięższym przebiegiem schorzenia – objawy są bardziej nasilone, wyraźniej częściej wysiewom bąbli pokrzywkowych towarzyszy obrzęk naczyńioruchowy, a przebieg schorzenia bywa dłuższy i uporczywy. Wymienione cechy pokrzywki przewlekłej przebiegającej z autoreaktywnością potwierdzają także inni autorzy, z drugiej strony istnieją doniesienia niewykazujące z nimi zgodności.

Na przykład Sabroe i wsp. [196] dokonali analizy porównawczej grup chorych na pokrzywkę przewlekłą z wykrywalnymi surowiczymi przeciwciałami anti-FcεRI lub anti-IgE oraz bez autoprzeciwciał. Badacze nie stwierdzili znaczących różnic demograficznych pomiędzy grupami (wiek, iloraz płci, początek choroby), a ponadto w zakresie częstości występowania epizodów obrzęku naczyńioruchowego. Natomiast w grupie chorych prezentujących obecność przeciwciał w surowicy występował bardziej nasilony świąd skóry, częściej wysiewom bąbli towarzyszyły także objawy ogólne (rumień – ang. flush, uczucie pełności w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha). Caproni i wsp. [46] obserwowali zarówno częstsze epizody pokrzywki, jak i większą liczbę bąbli pokrzywkowych u chorych na pokrzywkę przewlekłą autoimmunologiczną w porównaniu z chorymi bez autoimmunizacji. Z kolei Staubach i wsp. [217] stwierdzili wprawdzie zwiększone zapotrzebowanie chorych z autoreaktywnością na leki przeciwhistaminowe, to jednak chorzy prezentujący zjawisko autoreaktywności i bez autoreaktywności nie różnili się znacząco w odniesieniu do stopnia obniżenia jakości życia w przebiegu pokrzywki. Według innych autorów chorzy na pokrzywkę autoimmunologiczną wykazują większą tendencję w kierunku przewlekającego się przebiegu schorzenia, a epizody obrzęku naczyńioruchowego występują u nich częściej w porównaniu do chorych na pokrzywkę przewlekłą bez zjawiska autoreaktywności [128, 232].

Według Asero i wsp. [10, 13, 15], będących zwolennikami APST, wyraźna różnica pomiędzy częstością uzyskanych dodatnich wyników obu rodzajów testu śródskórnego wskazuje na możliwą rolę czynników płytkowych lub czynników krzepnięcia w indukowaniu reakcji skórnej. Autorzy stwierdzili ponadto, że osoczowy poziom F_{1+2} (polipeptydu o masie 34 kD uwalnianego do krążenia podczas aktywacji protrombiny do trombiny z udziałem czynnika Xa kaskady krzepnięcia) korelował z nasileniem procesu chorobowego w momencie pobierania osocza do badań, co sugeruje możliwą zależność pomiędzy ciężkością pokrzywki a ilością generowanej trombiny. Obserwacje innych badaczy wskazują ponadto na wpływ trombiny na wywoływanie obrzęku skóry związanego ze zwiększoną przepuszczalnością naczyń – efekt ten może być w znacznym stopniu ograniczony przez leki przeciwhistaminowe. Trombina ponadto posiada zdolność degranulacji komórek tucznych i łączy się z receptorem tych komórek aktywowanym przez proteazy. W niektórych populacjach komórek tucznych siła aktywacji przez trombinę jest tożsama z efektem pobudzenia $Fc\epsilon RI$. Wydaje się jednak, że ze względu na bardzo krótki czas półtrwania, trombina może być niejedyną substancją odpowiedzialną za reakcję w postaci rumienia i bąbla w trakcie ASST, natomiast F_{1+2} nie prezentuje podobnych właściwości wazoaktywnych [10, 13, 15, 166].

Opisane wcześniej zjawisko reaktywowania bąbli pokrzywkowych w miejscu uprzednio wykonanych ASST i APST u 63-letniej pacjentki (por. rycina 8) jest bardzo ciekawe i nie znaleziono raportu podobnego przypadku w literaturze. Spontaniczny wysiew bąbli pokrzywkowych w ciągu 24 godzin po wykonaniu testów, ocenionych jako dodatnie, spowodował reaktywację bąbli dokładnie w obszarze śródskórnego podania surowicy i osocza własnego. Trudno jest jednoznacznie wytłumaczyć opisaną reakcję, aczkolwiek można by ją rozpatrywać jako rzadko spotykane w przebiegu pokrzywki zjawisko Koebnera. W 1877 r. Heinrich Koebner [127] stwierdził, że chorzy na łuszczycę, w okresie aktywności choroby prezentują typowe zmiany skórne w miejscu, które wcześniej uległo zadrapaniu albo zostało wyeksponowane na inny rodzaj urazu (tatuaż, ugryzienie, zabieg operacyjny, itd.). Różne odmiany tego zjawiska zaobserwować można także w przebiegu innych dermatoz [248].

W 1990 r. Boyd i Nelder [39] przedstawili klasyfikację zjawiska koebneryzacji z uwzględnieniem charakteru zmian skórnych i zgodności z pełną defi-

nicją objawu (Tabela LII). Wydaje się, że przypadek opisany w ramach niniejszego opracowania nie stanowi wprawdzie typowej manifestacji koebneryzacji i powinien zostać zaliczony raczej do kategorii III lub IV, jednak w trakcie uaktywnienia choroby (wysiew bąbli pokrzywkowych) doszło do wystąpienia typowych zmian skórnych w miejscu uprzedniego urazu w postaci iniekcji śródskórnej. Patomechanizm zjawiska Koebnera nie został do końca wyjaśniony. Oczywiście nie każdy rodzaj urazu jest przyczyną określonych zmian skórnych – przykładowo nie obserwowano wysiewu grudek łuszczycowych jako efektu skórnych iniekcji hialuronidazy i chymotrypsyny (silnych stymulatorów stanu zapalnego), elektroforezy histaminy czy implantacji katgut. Wydaje się, że charakter inicjujący dla zjawiska Koebnera ma naruszenie ciągłości naskórka, ale w dalszej kolejności wymaga zaangażowania także warstwy brodawkowatej skóry właściwej. Odstęp czasowy wymagany od zadziałania urazu do wystąpienia zmian skórnych wykazuje znaczne zróżnicowanie, także u tego samego chorego. Przyjmuje się, że typowy dla efektu koebneryzacji jest czas pomiędzy 10 a 20 dni, jednak opisywany w doniesieniach literaturowych zakres wynosi

Tabela LII. Klasyfikacja zjawiska Koebnera autorstwa Boyda-Neldera [39]

	Przykłady dermatoz	Uwagi
Kategoria I (prawdziwa koebneryzacja)	łuszczyca, liszaj płaski, bielactwo	koebneryzacja w zgodności z patogenezą, leczeniem i rokowaniem
Kategoria II (pseudo-koebneryzacja)	brodawki wirusowe, mięczak zakaźny	dermatozy wywołane przez infekcję wirusową; uraz sprzyja autoinokulacji wirusa
Kategoria III (zmiany występujące incydentalnie)	ch. Dariera, rumień wielopostaciowy, ch. Behçeta, mięsak Kaposiego, liszaj twardzinowy	indukcja zmian skórnych przez uraz udokumentowana w literaturze; spełnione niektóre cechy zjawiska Koebnera
Kategoria IV (wątpliwa indukcja zmian skórnych przez uraz)	pęcherzyca zwykła, wyprysk, liszaj łśniący, opryszczkowe zapalenie skóry	pojedyncze opisy przypadków; spełniają cechy zjawiska Koebnera w niewielkim stopniu

od 2 dni do nawet 2 lat. Podkreśla się, że dużą rolę odgrywają w tym przypadku także unikalne cechy konstytucjonalne naskórka i skóry właściwej chorego [248].

Podsumowując, należy stwierdzić, że w aspekcie wyników uzyskanych w niniejszym opracowaniu, a także w ramach przedstawionych powyżej obserwacji innych badaczy wiele aspektów dotyczących diagnozowania i potwierdzania zjawiska autoreaktywności w pokrzywce przewlekłej wymaga dalszej wnikliwej analizy. Przede wszystkim ASST wymaga standaryzacji (być może z zastosowaniem obiektywnych metod oceny bąbla, pomiaru przepływu włósniczkowego oraz oceny zaangażowania komórek procesu zapalnego). Wydaje się, że zarówno w przypadku ASST jak i APST problematyczna jest znaczna różnica w interpretacji wyników w zależności od zasad przyjętych przez określony ośrodek badawczy oraz doświadczenia jego pracowników. Nadal wyjaśnienia wymagać będzie rodzaj i znaczenie mediatorów zaangażowanych w autoreaktywność w pokrzywce przewlekłej, a także fakt i znaczenie występowania dodatknych wyników ASST w populacji chorych bez objawów pokrzywki i u osób zdrowych [10, 13, 15, 128, 163].

Od blisko 20 lat przedmiotem zainteresowania wielu grup badawczych jest związek pokrzywki przewlekłej ze zjawiskiem autoimmunizacji w obrębie gruczołu tarczowego [49, 70, 144, 145, 175, 192, 223, 235, 238, 258]. Obecność podwyższonego stężenia surowiczych przeciwciał tarczycowych u 10–30% chorych na pokrzywkę przewlekłą w porównaniu z 3–5% u osób bez objawów pokrzywki jest zastanawiająca, ale do wyjaśnienia pozostaje problem patogenności wspomnianych autoprzeciwciał. W niniejszym opracowaniu podwyższone miano przeciwciał przeciwtarczycowych stwierdzono u 15 chorych, co stanowiło 25% ogółu badanych. Znaczące jest, że w każdym przypadku były to przeciwciała skierowane przeciwko tyreoperoksydazie (a-TPO), natomiast u 10 chorych (17%) towarzyszyły im przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie. Rzadko występowały u chorych przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi dla hormonu tyreotropowego (TRAK) – ich podwyższone miano stwierdzono jedynie u 2 chorych na pokrzywkę przewlekłą. Dokładne dane literaturowe dotyczące częstości i rodzaju przeciwciał przeciwtarczycowych w pokrzywce przewlekłej są zróżnicowane, jednak większość pozostaje w zgodzie z wynikami uzyskanymi w niniejszym opracowaniu. Collet [49] przebadał 45 chorych na

pokrzywkę przewlekłą – u 8 z nich (wszystkich płci żeńskiej) stwierdził serologiczne wykładniki procesu autoimmunizacyjnego w obrębie tarczycy. W badaniach Gaiga [77] u 25 na 170 chorych (14,7%) wykryto obecność podwyższonego stężenia przeciwciał przeciw tarczycowym, natomiast Ryhal i wsp. [193] wykryli obecność a-TPO statystycznie istotnie częściej u chorych na pokrzywkę przewlekłą (5 na 25 – 20%) niż w grupie kontrolnej. Z kolei Zauli i wsp. [257] stwierdzili obecność przeciwciał przeciw tarczycowym u 35 ze 122 chorych na pokrzywkę przewlekłą (29%). Według badań Farida i wsp. [71], spośród 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą 22 (37%) prezentowało podwyższone stężenie przeciwciał przeciw tarczycowym w surowicy, w przewodzie a-TPO, u niektórych chorych w połączeniu z a-TG.

W ramach niniejszego opracowania dokonano oceny częstości występowania określonych rodzajów patologii gruczołu tarczowego i jego współwystępowania ze zjawiskiem autoreaktywności u chorych na pokrzywkę przewlekłą. Spośród wszystkich 25 chorych wykazujących autoreaktywność, niedoczynność tarczycy stwierdzono w 6 przypadkach (24%). Pozostali chorzy prezentowali wykładniki autoimmunizacji w obrębie gruczołu tarczowego, ale w stanie eutyreozy albo też nie stwierdzono u nich, ani wykładników autoimmunizacji tarczycy, ani objawów zaburzenia pracy gruczołu. Natomiast podgrupy A i B chorych na pokrzywkę przewlekłą okazały się być pod względem powyższych cech zróżnicowane. W podgrupie chorych wykazujących nietolerancję ASA, pacjenci autoreaktywni bez autoimmunizacji tarczycy i w stanie eutyreozy występowały w niemalże równym odsetku co chorzy autoreaktywni, z autoimmunizacją tarczycy i w stanie jej niedoczynności (odpowiednio 50 i 42%), podczas gdy chorzy autoreaktywni z autoimmunizacją tarczycy, ale w stanie eutyreozy stanowili mniejszość (8%). Z kolei w podgrupie B w mniejszości występowały chorzy autoreaktywni, z autoimmunizacją tarczycy, ale w stanie eutyreozy, natomiast zdecydowaną większość stanowili chorzy autoreaktywni, bez autoimmunizacji i patologii tarczycy. Zatem podgrupy A i B nie różniły się istotnie pod względem występowania zjawiska autoreaktywności, ale wśród chorych nie tolerujących ASA częściej obecne były zaburzenia pracy gruczołu tarczowego (niedoczynność), połączone dodatkowo z procesem autoimmunizacji. Trudno jest jednoznacznie ocenić związek tych dwóch zjawisk, tym bardziej, że w literaturze dysponujemy doniesieniami dotyczącymi patologii tarczycy i autoim-

munizacji w obrębie gruczołu tarczowego w niezróżnicowanych pod względem tolerancji ASA grupach chorych. Asero i wsp. [69] przebadali dużą grupę 257 chorych na pokrzywkę przewlekłą i stwierdzili obecność krążących przeciwciał przeciw-tarczycowych u 26% ogółu badanych, z czego większość prezentowała prawidłową funkcję gruczołu tarczowego, natomiast 24% – niedoczynność tarczycy, a jedynie 6% – nadczynność. Z kolei w badaniach Verneuil i wsp. [237] wprawdzie podwyższone miano przeciwciał przeciw-tarczycowych stwierdzono istotnie częściej w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą w porównaniu z osobami zdrowymi, to jednak wszyscy pacjenci prezentujący objawy autoimmunizacji w obrębie tarczycy wykazywali jednocześnie prawidłową czynność gruczołu tarczowego. Podobnie, według badań Palmy-Carlosa i wsp. [174], jako prawidłową oceniono funkcję tarczycy u 52 spośród 56 chorych na pokrzywkę przewlekłą, wykazujących wykładniki autoimmunizacji w obrębie gruczołu.

Nie ma wątpliwości, że chorzy na pokrzywkę przewlekłą, wykazujący jednocześnie dysfunkcję gruczołu tarczowego powinni otrzymywać leczenie – w przypadku nadczynności leki przeciw-tarczycowe lub jod radioaktywny, natomiast w przypadku niedoczynności – tyroksynę. Wyniki leczenia w odniesieniu do objawów pokrzywki przewlekłej są zróżnicowane i niestety znaczna część chorych nadal prezentuje wysiewy bąbli i epizody obrzęku naczynioruchowego. Z kolei niektórzy badacze opisują korzystny wpływ podawania hormonów tarczycy chorym na pokrzywkę przewlekłą w stanie eutyrozy – badania dotyczyły jednak niewielkich grup chorych, a poziom przeciwciał przeciw-tarczycowych nie wykazywał korelacji z poprawą stanu klinicznego chorych. Istnieje w tym zakresie potrzeba dużych badań o charakterze podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Należy ponadto podkreślić, że pokrzywka przewlekła jest schorzeniem wykazującym możliwość samoistnej remisji (według niektórych badaczy nawet do 47% dorosłych chorych), nierzadko zatem trudno jest wiarygodnie ocenić wpływ określonego środka farmakologicznego na jej przebieg [69, 222]. Spośród 6 chorych, cierpiących na niedoczynność tarczycy, 4 chorych stosowało lewotyroksynę już w momencie hospitalizacji, natomiast 2 chorych otrzymało lek po raz pierwszy w trakcie pobytu w klinice. Żaden z 4 chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie nie zauważył jego wyraźnego wpływu na przebieg pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego.

Przedstawione wyniki badań własnych oraz obserwacje innych autorów sugerują, że możliwy i warty uwagi jest związek pomiędzy pokrzywką przewlekłą a zjawiskiem autoimmunizacji gruczołu tarczowego. Wydaje się, że chociaż większość chorych prezentujących podwyższone miana surowiczych przeciwciał przeciwtarczycowych wykazuje prawidłowy poziom hormonów przeciwtarczycowych, to jednak w badanym materiale chorych, o ile dysfunkcja tarczycy była obecna, to w każdym przypadku była to niedoczynność gruczołu, powiązana z autoimmunizacją (prawdopodobnie w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy Hashimoto). Nie istnieją obecnie wiarygodne dane, sugerujące patogenność przeciwciał przeciwtarczycowych w pokrzywce przewlekłej. W niniejszym opracowaniu nie obserwowano także istotnego związku pomiędzy autoreaktywnością w pokrzywce a częstością autoimmunizacji w obrębie gruczołu tarczowego. Wydaje się zatem, że są to zjawiska występujące równoległe, mogące jedynie wskazywać na zwiększoną skłonność chorego do procesów autoimmunizacyjnych w ustroju. Badanie tarczycy pod kątem jej czynności i możliwej autoimmunizacji powinno stanowić rutynowy element diagnostyki chorego na pokrzywkę przewlekłą, ponieważ pozwala na wczesną identyfikację i leczenie potencjalnej patologii gruczołu. Z kolei wpływ wdrożonego leczenia (w szczególności suplementacja hormonów tarczycy) na przebieg pokrzywki przewlekłej jest raczej nieprzewidywalny, wykazuje indywidualne zróżnicowanie i nie należy oczekiwać spektakularnego sukcesu.

5.3. Omówienie wyników diagnostyki pokrzywki przewlekłej na poziomie wysokospecjalistycznym

5.3.1. Omówienie wyników postępowania diagnostycznego w formie *in vivo*

5.3.1.1. Omówienie wyników testów skórnych z wybranymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

W ramach niniejszego opracowania STP przeprowadzono u 56 chorych na pokrzywkę przewlekłą – wyniki dodatnie okazały się w badanej grupie rzadkością. Uzyskano dodatni wynik STP z diklofenakiem tylko u 1 chorego (pacjent jednocześnie nietolerujący ASA), natomiast wyniki STP z paracetamolem były ujemne u wszystkich analizowanych chorych. Ponadto w przypadku 1 pacjentki uzyskano dodatni wynik STP z ASA-Lys.

STP należą do grupy prostych i relatywnie bezpiecznych procedur diagnostycznych, znajdujących zastosowanie przede wszystkim przy podejrzeniu natychmiastowej reakcji niepożądananej z udziałem leku. Najczęściej zaleca się STP z zastosowaniem preparatu leczniczego w formie dostępnej komercyjnie, bez rozcieńczania i w miarę możliwości należy przeprowadzić test osobno z poszczególnymi składnikami preparatu. Jeżeli jednak chory podaje w wywiadzie obrzęk naczynioruchowy, wysiew bąbli pokrzywkowych czy też inną odmianę natychmiastowej reakcji, należy rozważyć zastosowanie w STP początkowo rozcieńczeń leku przygotowanych pod kątem TŚ, a jeśli ich wynik okaże się ujemny, dopiero wtedy przejść do formy nierozcieńczonej preparatu [25, 31, 40, 136].

Według zaleceń zawartych w doniesieniach literaturowych, dla diklofenaku zastosowano rozcieńczenie 1 mg/ml, natomiast paracetamol zastosowano bez rozcieńczenia, w stężeniu 10 mg/ml, w postaci gotowego preparatu *Perfalgan*[®] [156, 175, 179, 183]. Doniesienia literaturowe dotyczące znaczenia STP w diagnostyce nietolerancji ASA nie są jednoznaczne. W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono jedynie 10 STP z ASA-Lys w stężeniu 100 mg/ml (ze względu na ograniczenia w zakresie dostępności preparatu w na-

szym kraju) i, jak wspomniano wcześniej, tylko u 1 chorej uzyskano wynik dodatni z rozcieńczeniem 1:100. Wydaje się, że istotne znaczenie ma w tym przypadku charakter nietolerancji ASA – np. Zembowicz i wsp. [258] przeprowadzili 10 STP z ASA-Lys u chorych na pokrzywkę przewlekłą, ulegającą zaostrzeniu przez ASA i nie uzyskali żadnego dodatniego wyniku. Według badaczy, brak reakcji po miejscowej iniekcji leku jest zgodny z sugerowanym nieimmunologicznym patomechanizmem pokrzywki aspirynowej. Z kolei Palma-Carlos i wsp. [175] przeprowadzili zarówno STP, jak i TŚ z ASA u 215 chorych, prezentujących niepożądane objawy ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, duszność) oraz skóry (pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) wyłącznie po zażyciu różnych leków z grupy i uzyskali dodatnie wyniki STP z ASA u 65 chorych (30,2%), a TŚ – aż u 197 (91,6% ogółu badanych).

Kolejnym etapem diagnostyki były u analizowanych chorych TŚ z wybranymi lekami. Według zaleceń PTD [136] za istotnie dodatnie uznawano wystąpienie rumienia i bąbla o średnicy co najmniej 5 mm. Dodatni wynik TŚ z diklofenakiem uzyskano u 4 chorych, przy czym 3 chorych jednocześnie nie tolerowało ASA w próbie doustnej, natomiast 1 chory wykazał się tolerancją ASA. Dodatni wynik TŚ z paracetamolem prezentowali zarówno chorzy tolerujący, jak i nietolerujący ASA (w sumie 3 pacjentów – 5% całej badanej grupy). Warto zauważyć, że w przypadku wszystkich 4 chorych z dodatnim wynikiem TŚ dla diklofenaku oraz wszystkich 3 chorych prezentujących dodatni wynik TŚ z paracetamolem, poprzedzający STP był ujemny. Podobną sytuację kliniczną obserwowano w trakcie badań własnych nad nietolerancją leków znieczulających miejscowo: dodatnie wyniki TŚ uzyskano u 3 spośród 6 analizowanych chorych, natomiast wszystkie przeprowadzone STP okazały się ujemne (dane niepublikowane). Wydaje się zatem, że jako bezpieczne i proste w wykonaniu STP powinny stanowić wstępny etap diagnostyki nietolerancji na leki, natomiast jako dalszy niezbędny element procesu diagnostycznego służą TŚ.

Według większości autorów, TŚ charakteryzują się większą czułością w porównaniu z STP, jednakże cechuje je większe ryzyko wystąpienia fałszywie dodatniego odczynu (na przykład w wyniku reakcji o charakterze podrażnienia) [25, 31, 40, 136]. Tak czułość, jak i wartość predykcyjna STP oraz TŚ są oceniane przez badaczy rozmaicie, zarówno w zależności od analizowanej grupy leków, jak i typu reakcji polekowej w wywiadzie. W przypadku diklofenaku

faktyczna ocena znaczenia dodatnich i ujemnych wyników TŚ była trudna, ponieważ do weryfikujących prób prowokacyjnych z lekiem zakwalifikowano tylko ograniczoną liczbę pacjentów. Wszyscy chorzy prezentujący dodatni wynik TŚ z diklofenakiem podawali jednocześnie epizody obrzęku naczynioruchowego w odpowiedzi na ASA, zatem ze względów bezpieczeństwa zrezygnowano z prowokacji doustnej z samym diklofenakiem, pomimo że diagnostyka *in vitro* za pomocą metody CAST ELISA nie wykazała w żadnym z przypadków istotnie wzmożonego wydzielania sLT pod wpływem diklofenaku. Chorych zakwalifikowano jednak do dalszych prób z alternatywnymi NLPZ. Nieco inna sytuacja kliniczna dotyczyła diagnostyki nadwrażliwości na paracetamol. W przypadku 49 chorych na pokrzywkę przewlekłą (87,5% ogółu badanych) uzyskano zgodność ujemnego wyniku TŚ z późniejszą ujemną próbą prowokacji doustnej z tym lekiem, natomiast 6 przypadków budziło wątpliwości. 3 chorych (5% ogółu badanych) zaprezentowało ujemny wynik TŚ, jednak próba prowokacji doustnej okazała się dodatnia – można zatem uznać uzyskane wyniki testów jako fałszywie ujemne, tym bardziej, że 2 chorych sugerowało możliwość nadwrażliwości na paracetamol w wywiadzie. Z kolei w przypadku 2 chorych (4% ogółu badanych) dodatni wynik TŚ z lekiem nie znalazł potwierdzenia w ujemnej próbie prowokacyjnej, zatem można uznać uzyskane wyniki testów jako fałszywie dodatnie, zwłaszcza, że prowokację doustną zdecydowano się przeprowadzić z uwagi na podawaną przez chorych wcześniejszą tolerancję leku w wywiadzie. W 1 przypadku (chora nietolerująca ASA, wykazująca reaktywność na różne leki z grupy NLPZ) nie zdecydowano się na weryfikację dodatniego TŚ próbą prowokacji doustnej. Należy podkreślić, że fakt uzyskania dodatnich wyników z testowanymi lekami z grupy może sugerować mechanizm immunologiczny nadwrażliwości na nie, jednak wiarygodna ocena jest utrudniona: w przypadku diklofenaku nie była możliwa weryfikacja za pomocą doustnej próby, natomiast w przypadku paracetamolu uznano wyniki testów za fałszywie dodatnie albo fałszywie ujemne.

Zgodnie z oczekiwaniami wyniki NTP z ASA, paracetamolem i diklofenakiem u wszystkich 60 chorych okazały się ujemne, niezależnie od rezultatu próby prowokacji doustnej z tymi lekami. Należy podkreślić, że sugerowany patomechanizm nietolerancji ASA oraz innych NLPZ w przebiegu pokrzywki przewlekłej nie stwarza warunków dla uzyskania dodatnich wyników NTP [26,

60, 152]. W pojedynczym przypadku chorego 55-letniego dodatni wynik TŚ z diklofenakiem w postaci zapalnego nacieku i rumienia pojawił się dopiero po 5 godzinach, sugerując możliwość wystąpienia reakcji opóźnionej na lek, jednak i tutaj wynik NTP był ujemny. Ciężkie reakcje niepożądane w odpowiedzi na NTP z lekami opisywane są rzadko, przede wszystkim w odniesieniu do antybiotyków beta-laktamowych. Jonker i Bruynzeel [117] opisali jednak reakcję anafilaktyczną u 39-letniej chorej 15 minut po nałożeniu NTP z diklofenakiem (1% w wazelinie białej). Ze względu na szybkość reakcji i jej charakter (duszność, zmiana barwy głosu, ślinotok) autorzy sugerują, że miała ona tło IgE-zależne i związana była z szybką penetracją soli sodowej diklofenaku przez skórę. W miejscu nałożenia testu nie stwierdzono żadnego odczynu skórniego. Jest to wprawdzie jedno z nielicznych doniesień literaturowych, jednak należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia nasilonego odczynu po NTP z NLPZ i dlatego wskazane jest poddanie chorego szczególnie pilnej obserwacji w ciągu pierwszych minut od aplikacji testu, zwłaszcza, jeżeli wywiad wskazuje na silną natychmiastową nadwrażliwość na lek [25, 26, 117].

Zaobserwowano ponadto pojedynczy dodatni wynik NTP z metolem (N-metylo-p-aminofenolem) w przypadku chorej 54-letniej nietolerującej ASA, jednak wykazującej tolerancję paracetamolu w próbie prowokacji doustnej. Czysty suchy paracetamol jest substancją dość stabilną nawet do temperatury 45°, jednak w warunkach o dużej wilgotności może nastąpić zjawisko hydrolizy do paraaminofenolu, ułatwione zwłaszcza w obecności kodeiny, ASA i stearynianu magnezu. Nadwrażliwość opóźniona na paracetamol jest rzadko opisywanym zjawiskiem [242] i w związku z tym zaleca się, aby w diagnostyce uwzględnić nie tylko sam lek podstawowy, ale także jego produkty rozpadu i substancje pokrewne (parafenylenodwuaminę, paraaminofenol, metaaminofenol). Trudno jest jednoznacznie ocenić znaczenie kliniczne uzyskanego wyniku NTP u omawianej chorej. Wydaje się, że czynnikiem sprzyjającym nadwrażliwości na produkty rozpadu paracetamolu (w szczególności paraaminofenolu) może być wcześniejsza ekspozycja na farby do włosów, której chora nie zaprzeczała, jednak w ramach NTP wykazała ona reakcję na żywice epoksydowe i substancje zapachowe, ale nie na parafenylenodwuaminę. Wydaje się ponadto, że nadwrażliwość na wymienione związki ma szczególne znaczenie przede wszystkim dla pracowników przemysłu farmaceutycznego, uczestniczących w produkcji

leków (w tym paracetamolu) i narażonych na kontaktowe oddziaływanie tych haptenów [242].

5.3.1.2. Omówienie wyników prób prowokacyjnych z wybranymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

Od wielu już lat wiadomo, że od 20–50% osób cierpiących na pokrzywkę przewlekłą wykazuje okresowe zaostrzenia choroby po zażyciu ASA oraz innych, niespokrewnionych chemicznie NLPZ [16, 90, 100, 101, 102, 159, 201]. Obserwuje się, że w przypadku tych chorych nasilenie reakcji wywołanej przez NLPZ może być uzależnione zarówno od dawki leku, jak i aktualnego stopnia aktywności pokrzywki przewlekłej. Według zaprezentowanych wcześniej opinii badaczy [102, 159, 201] patomechanizm reakcji związany jest najprawdopodobniej z hamowaniem COX-1 i dlatego nieselektywne NLPZ (hamujące zarówno COX-1, jak i COX-2) mogą być odpowiedzialne za wywoływanie niepożądanych reakcji u chorych na pokrzywkę przewlekłą, podczas gdy selektywne NLPZ uważane są za preparaty cechujące się większym bezpieczeństwem.

Podgrupa A stanowiła 30 chorych, w przypadku których wynik próby prowokacyjnej z ASA oceniono jako dodatni. Najczęściej pierwsze objawy niepożądane występowały pomiędzy pierwszą a trzecią godziną od momentu podania pierwszej dawki leku, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów. Ponadto u zdecydowanej większości pacjentów objawy niepożądane odpowiadały typowym dla nich zaostrzeniom pokrzywki przewlekłej, a wysiew bąbli pokrzywkowych połączony był z obrzękiem naczynioruchowym. U niektórych chorych występowało uczucie „pełności” w jamie ustnej oraz zmiana zabarwienia głosu, co świadczy o umiejscowieniu się obrzęku także w obrębie błon śluzowych jamy ustnej i gardła. W pojedynczym przypadku (chora lat 54) zaobserwowano silny, przejściowy rumień okolicy dekoltu, który opisywany jest jako rzadki objaw skórny związany z nietolerancją ASA i uwzględniony jest w wytycznych formułowanych przez EAACI oraz GA2LEN [172]. Natomiast żaden chory nie zaprezentował objawów nieżyty nosa czy skurczu oskrzeli (włączając 4 pacjentów cierpiących na astmę).

W ramach dalszych etapów badań, podgrupa A chorych stała się przedmiotem kwalifikacji do próby prowokacji doustnej z diklofenakiem, jako alternatywnym lekiem o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym. Z podgrupy B wybrano tylko jednego chorego, który przy tolerancji ASA wykazał nadwrażliwość na paracetamol i wymagał oceny pod kątem ewentualnej reaktywności krzyżowej w zakresie leków z grupy NLPZ. Należy podkreślić, że w wyniku przeprowadzonego procesu kwalifikacyjnego, do próby prowokacyjnej z wybranymi lekami przystąpić mogło nieco ponad 50% chorych z podgrupy A i wspomniany 1 chory z podgrupy B. Nie można było wykluczyć wystąpienia nasilonej natychmiastowej reakcji niepożądanego na lek, także mediowanej immunologicznie z zaangażowaniem antygenowo swoistych przeciwciał IgE i dlatego, ze względów bezpieczeństwa, zdyskwalifikowano chorych cierpiących na ciężkie nadciśnienie i chorobę niedokrwienną serca. Ze względu na dermatografizm pokrzywkowy w przypadku 4 chorych nie była możliwa wstępna ocena za pomocą testów, a zatem doustne obciążenie lekiem stwarzałoby w tej sytuacji zbyt duże ryzyko wystąpienia nasilonej reakcji niepożądanego i stanowiłoby naruszenie zasad prawidłowej diagnostyki alergologicznej. Ponadto 6 chorych, poinformowanych o przebiegu i możliwości wystąpienia reakcji niepożądanego na własną prośbę zrezygnowało z udziału w próbie, przy czym 3 pacjentów z tej grupy deklarowało wcześniejszą dobrą tolerancję diklofenaku i udokumentowało stosowanie leku (szpitalne karty informacyjne, kartoteki poradniane). Ze względu na dodatni wynik TS z diklofenakiem, dla 4 chorych zaplanowano próbę prowokacyjną z nimesulidem, który jako selektywny inhibitor COX-2 stanowić może bezpieczną alternatywę terapeutyczną. W przypadku 3 chorych, pomimo ujemnego testu z zadrapania przeprowadzonego z 20% lekiem zawieszonym z buforowanej soli fizjologicznej próba prowokacyjna okazała się niemożliwa do przeprowadzenia z uwagi na obecne w kolejnych tygodniach wysiewy bąbli pokrzywkowych i niemożliwość odstawienia leków przeciwhistaminowych. Z kolei 1 pacjentka zaprezentowała dodatni wynik testu z zadrapania z lekiem – podjęto zatem decyzję o przeprowadzeniu próby z celekoksybem, również poprzedzonej testem z zadrapania. I w tym przypadku uzyskano dodatni wynik (por. rycina 17).

Powyższe obserwacje są dowodem na dość istotne ograniczenia związane z kwalifikacją chorego (a zwłaszcza chorego na pokrzywkę przewlekłą) do

przeprowadzenia próby prowokacji doustnej z lekiem [16]. Wynikają one ze specyfiki samej choroby podstawowej (dermografizm), jak również z niewątpliwego ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanego związanego z próbą, które pomimo wszelkich działań podjętych dla zapewnienia bezpieczeństwa (hospitalizacja, nadzór anestezjologiczny) nie jest akceptowane przez wszystkich chorych. W rezultacie próbę prowokacji doustnej z diklofenakiem przeprowadzono u 11 chorych na pokrzywkę przewlekłą. Próba przebiegła bez istotnych zakłóceń u 9 chorych, natomiast 2 chorych zaprezentowało objawy obrzęku naczynioruchowego. Należy podkreślić, że w obu tych przypadkach chorzy nie zareagowali na lek w trakcie TS.

W dalszej kolejności zdecydowano o przeprowadzeniu próby doustnej z nimesulidem u jednego z tych chorych (próba przebiegła bez powikłań), natomiast druga pacjentka nie zgodziła się na przeprowadzenie dalszych testów, przyjmując za bezpieczny alternatywny lek przeciwbólowy paracetamol, który w trakcie próby tolerowała prawidłowo. Podsumowując można stwierdzić, że z pomocą wywiadu, testów skórnych i próby prowokacji doustnej potwierdzono bezpieczeństwo diklofenaku i nimesulidu jako leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych, odpowiednio u 9 oraz u 1 chorego – razem u 10 na 31 chorych, co stanowiło 32% ogółu badanych.

Istotnym, niewypełnionym elementem procesu diagnostycznego pozostają próby prowokacyjne z nimesulidem u 3 objawowych chorych na pokrzywkę przewlekłą. Lek ten uznawany jest za relatywnie bezpieczny dla chorych nietolerujących ASA, chociaż należy podkreślić, że dane literaturowe w przeważającej większości dotyczą chorych na pokrzywkę indukowaną przez ASA, a nie chorych na pokrzywkę przewlekłą ulegającą zaostrzeniu przez ASA. W jednej z nielicznych publikacji, Asero [17] potwierdził za pomocą prób prowokacyjnych nietolerancję nimesulidu u 11 spośród 69 chorych na pokrzywkę przewlekłą (16% badanych), nie precyzując jednak, którzy z chorych nie tolerowali jednocześnie ASA. Badacz uznał natomiast fakt nietolerancji ASA jako czynnik ryzyka dla nadwrażliwości na nimesulid, jednak w grupie chorych na pokrzywkę indukowaną przez ASA. Natomiast jako bezpieczne dla chorych nadwrażliwych na ASA uznaje się koksyby, będące selektywnymi inhibitorami COX-2 – i w tym przypadku przeważają jednak badania dotyczące chorych na astmę i chorych na pokrzywkę indukowaną przez ASA. Jedno z nielicznych

opracowań w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą opublikowane zostało ponownie przez Asero [20] i dotyczyło 17 osób podających zaostrzenia choroby po zastosowaniu różnych NLPZ – ASA, diklofenaku, nimesulidu i paracetamolu. Wszyscy chorzy w próbie doustnej dobrze tolerowali etorikoksyb, zatem lek został przez badacza uznany za interesującą i bezpieczną alternatywę terapeutyczną dla chorych na pokrzywkę przewlekłą. Podobnie satysfakcjonujące wyniki uzyskali Sanchez-Borges i wsp. [200] w odniesieniu do rofekoksybu i waldekoksybu, natomiast 33% badanych chorych nie tolerowało celekoksybu, będącego koksybem najmniej selektywnym w zakresie COX-2. Co istotne, w badaniach Asero [17] blisko 50% chorych prawidłowo tolerujących etorikoksyb wykazywało nadwrażliwość na nimesulid (przy czym w 5 przypadkach wynikała ona jedynie z wywiadu, a w 2 przypadkach potwierdzona została w próbie prowokacyjnej). Opisana nieco gorsza tolerancja leku może być związana z mniej korzystnym z punktu widzenia chorego na pokrzywkę przewlekłą współczynnikiem hamowania COX-1/COX-2 w przypadku nimesulidu w porównaniu z etorikoksybem. Zważywszy bowiem na wspomniany już wielokrotnie wcześniej postulowany patomechanizm nadwrażliwości na NLPZ, chorzy na pokrzywkę przewlekłą mogą wykazywać tendencję do nieprawidłowej reaktywności na niespokrewnione leki będące inhibitorami COX-1 i wymagają analizy tolerancji selektywnych inhibitorów COX-2. Obecnie w Polsce jedynym dostępnym koksybem jest celekoksyb i w postępowaniu diagnostycznym w ramach niniejszego opracowania zaplanowano jego zastosowanie w próbie prowokacyjnej w przypadku 43-letniej chorej, która na podstawie wywiadu i testów skórnych nie tolerowała wielu NLPZ, jednak zareagowała i na ten preparat w teście z zadrapania.

W wyborze potencjalnych leków alternatywnych należy mieć na uwadze możliwość ich bezpiecznego zastosowania, nie tylko w zakresie nadwrażliwości na nie (która, pomijając pewne elementy sprzyjające i czynniki ryzyka – jest nieprzewidywalna), ale także w odniesieniu do odnotowanych wcześniej działań ubocznych. Dotyczy to przede wszystkim niektórych koksybów, które wycofano z rynku ze względu na podwyższone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, związanych z ich przyjmowaniem (choćby rofekoksybu i waldekoksybu wspomnianych w publikacji Sanchez-Borges i wsp. [200]). W ostatnim czasie pojawiły się również ostrzeżenia o możliwym silnym hepatotoksycznym

działaniu nimesulidu. Nie jest to dobra wiadomość dla chorych nadwrażliwych na NLPZ, ponieważ istotnie zawęża w niektórych przypadkach możliwość wyselekcjonowania korzystnego i bezpiecznego alternatywnego leku zwalczającego ból, gorączkę i stan zapalny.

Ze względów bezpieczeństwa, w trakcie próby z diklofenakiem przy łóżku chorego obecny był anestezjolog, monitorowano także wartości ciśnienia tętniczego, tętna i saturacji w odstępach co 10 minut (ciśnienie tętnicze, czynność serca) i co 15 minut (saturacja). Zastanawiający był wyraźny spadek wartości średniej zarówno w zakresie ciśnienia skurczowego (o 5 mmHg), jak i ciśnienia rozkurczowego (również o 5 mmHg) w 10 minucie próby (a zatem po podaniu chorym pierwszej dawki diklofenaku 25 mg). Można by rozpatrywać opisaną reakcję jako swoistego rodzaju **efekt *nocebo*** [145]. Reakcja (efekt *nocebo* (łac. będę szkodzić), termin po raz pierwszy zastosowany przez Waltera Kennedy'ego w 1961 r. oznacza różne objawy niepożądane, zarówno obiektywne jak i subiektywne (nudności, wymioty, bóle głowy, senność, tachykardia, zmiany ciśnienia tętniczego, biegunka), najczęściej związane z negatywnym nastawieniem chorego do terapii albo też z nieakceptowanym przez niego wyglądem leku. Jest możliwe, że zarówno obecność lekarza anestezjologa, jak i fakt podłączenia monitora kardiologicznego na czas próby były przyczyną niepewności i negatywnego nastawienia chorych. Należy jednak podkreślić, że poza zaobserwowanym obiektywnym spadkiem średniej wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, badani nie zgłaszali żadnych istotnych subiektywnych dolegliwości, a dodatni wynik próby z lekiem również związany był z obserwowanym, obiektywnym wysiewem bąbli pokrzywkowych i/lub epizodem obrzęku naczynioruchowego. Według Liccardiego i wsp. [145] chorzy, którzy przeszli niepożądaną reakcję na lek są szczególnie podatni na efekt *nocebo*, ponieważ podświadomie obawiają się ponownej reakcji na jakikolwiek preparat, który otrzymują, łącznie z substancją nieczynną (placebo). Badacze zaobserwowali objawy reakcji *nocebo* u 27% chorych nadwrażliwych na leki, poddawanych próbom prowokacyjnym z alternatywnymi lekami – jest to odsetek porównywalny z częstością występowania odwrotnego efektu – placebo. Zwykle objawy reakcji *nocebo* są łagodne i nie mają większego znaczenia, jednak mogą być źródłem dyskomfortu dla chorego, przy czym częściej obserwuje się je u kobiet. Pod względem klinicznym typowe dla efektu *nocebo* są dolegliwości i obja-

wy różne od tych, które chory prezentował w ramach reakcji niepożądanego leku [145].

Acetaminofen (paracetamol) należy do szeroko na świecie stosowanych leków przeciwbólowych, nie wykazuje natomiast aktywności przeciwzapalnej. Nadwrażliwość na paracetamol jest zjawiskiem rzadkim i w literaturze dominują opisy pojedynczych przypadków zarówno reakcji o typie natychmiastowym (pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja), jak i opóźnionym (osutka plamisto-grudkowa, zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona) [115]. Tak jak w przypadku innych analizowanych wcześniej NLPZ, doniesienia literaturowe dotyczące nadwrażliwości na paracetamol w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą są bardzo skąpe, a różni badacze obserwacjom poddawali przede wszystkim chorych z objawami nadwrażliwości na ASA i astmę, jak również chorych na pokrzywkę indukowaną przez ASA i inne NLPZ. Generalnie uznaje się paracetamol za lek bezpieczny i najczęściej poleca się go chorym nietolerującym ASA i innych NLPZ. W niniejszej pracy do doustnej próby prowokacyjnej zakwalifikowano w sumie 55 chorych (26 chorych z podgrupy A i 29 chorych z podgrupy B), a zatem większość badanych. Nie przewidywano wystąpienia istotnych reakcji niepożądanych, tym bardziej, że przeważająca część chorych deklarowała dobrą tolerancję leku w wywiadzie. Rzeczywiście, próba przebiegła bez zakłóceń u 52 chorych, co stanowiło 95% ogółu badanych. Podobnie w badaniach Asero [17] 16 spośród 17 chorych (94%) na pokrzywkę przewlekłą ulegającą zaostrzeniu po zażyciu różnych NLPZ dobrze tolerowało paracetamol.

W aspekcie uzyskanych wyników testów skórnych oraz przebiegu próby prowokacyjnej z paracetamolem, należy bliżej przyjrzeć się 6 przypadkom (por. tabela XXVIII). 3 chorych na pokrzywkę przewlekłą, pomimo ujemnego wyniku TŚ, zaprezentowało objawy reakcji niepożądanej w trakcie doustnej próby z lekiem, przy czym 2 chorych jednocześnie nie tolerowało ASA, natomiast 1 chory wykazywał się tolerancją na aspirynę. Można zatem wnioskować, że ujemny wynik testu związany był z nieimmunologicznym charakterem reakcji niepożądanej na paracetamol – prawdopodobnie uwarunkowany był hamującym wpływem leku na cyklooksigenazę. Zwraca natomiast uwagę brak reakcji na lek w próbie doustnej u 2 chorych, wykazujących tolerancję ASA i jednocześnie prezentujących zaskakujący dodatni wynik TŚ, tym bardziej że wszyscy wymie-

nieni pacjenci deklarowali dobrą tolerancję paracetamolu w przeszłości. Patomechanizm nadwrażliwości na paracetamol stanowi przedmiot debaty już od wielu lat i nadal pozostaje niewyjaśniony. Nieliczne badania dotyczą możliwego zaangażowania reakcji IgE-zależnej, jednak ich wyniki nie są jednoznaczne. Vidal i wsp. [79] nie stwierdzili obecności lekowo-specyficznych IgE w surowicy chorego, który przeszedł wstrząs anafilaktyczny po zażyciu paracetamolu. DeParramo i wsp. [177] uzyskali dodatnie wyniki STP z paracetamolem i za pomocą metody radioimmunoenzymatycznej stwierdzili obecność surowicznych lekowo-swoistych IgE u 2 spośród 4 badanych chorych. Natomiast Kvedariene i wsp. [138] nie stwierdzili antygenowo-swoistych IgE w odniesieniu do paracetamolu w surowicach chorych, wykazujących nadwrażliwość na lek w próbie prowokacji doustnej (dane niepublikowane). Badacze zwracają uwagę na test prowokacji doustnej jako najwartościowszy dla potwierdzenia nadwrażliwości na acetaminofen, podczas gdy testy skórne rzadko okazują się przydatne. Według Settignano i wsp. [208] zawsze należy brać pod uwagę możliwość krzyżowej reaktywności osób nietolerujących NLPZ i dlatego chory z potwierdzoną nadwrażliwością na paracetamol wymaga diagnostyki pod kątem jednoczesnej nietolerancji ASA.

5.3.2. Omówienie wyników postępowania diagnostycznego w formie in vitro

5.3.2.1. Omówienie wyników analizy uwalniania leukotrienów przez leukocyty metodą CAST 2000-ELISA pod wpływem niesteroidowych leków przeciwzapalnych u chorych na pokrzywkę przewlekłą

Analizując całą grupę 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą stwierdzono, że średni poziom sLT wydzielanych przez leukocyty pod wpływem diklofenaku i paracetamolu (w obu przyjętych stężeniach), jak również średnia wartość SI były statystycznie istotnie wyższe w przypadku chorych na pokrzywkę w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Co ważne, nie uzyskano statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do ASA, ani w aspekcie średniego stężenia sLT, ani średnich SI, chociaż obie wartości były wyższe dla chorych na pokrzywkę przewlekłą w porównaniu z osobami zdrowymi. Zwracała uwagę ponadto

średnia wartość stężenia sLT wydzielonych pod wpływem kontroli stymulacyjnej (przeciwciała skierowane przeciwko FcεRI), która okazała się statystycznie istotnie **niższa** w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w obu grupach badanych w zakresie tzw. tła, czyli poziomu sLT wydzielonych pod wpływem obojętnego buforu. Po rozdzieleniu grupy 60 badanych na 2 podgrupy, w zależności od tolerancji ASA, okazało się, że chorzy tolerujący i nietolerujący aspiryny nie różnili się istotnie, ani pod względem średniego poziomu sLT wydzielanych pod wpływem diklofenaku, paracetamolu i samego ASA, ani też w aspekcie średniej wartości SI dla wymienionych preparatów leczniczych. Co więcej, podgrupa B chorych zaprezentowała statystycznie istotnie wyższy poziom sLT dla diklofenaku i paracetamolu (ale nie ASA) w porównaniu z osobami zdrowymi, natomiast istotnej różnicy nie odnotowano dla podgrupy A. W zakresie średnich wartości SI, zarówno w podgrupie A jak i B były one statystycznie istotnie wyższe dla diklofenaku i paracetamolu (ale nie dla ASA) niż w grupie kontrolnej, natomiast podgrupy nie różniły się pomiędzy sobą. W odniesieniu do średniego poziomu sLT wydzielonych pod wpływem STCON okazało się, że chorzy nietolerujący aspiryny zaprezentowali wyraźnie statystycznie istotnie niższą wartość w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$) oraz w porównaniu z chorymi wykazującymi tolerancję ASA. Ta ostatnia grupa nie różniła się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną. Nie było też istotnych różnic pomiędzy podgrupą A, B i grupą osób zdrowych w aspekcie produkcji sLT pod wpływem obojętnego buforu. W odniesieniu do odsetka bazofilów we krwi obwodowej stwierdzono statystycznie istotnie niższą wartość w grupie chorych na pokrzywkę, nietolerujących ASA w porównaniu z chorymi wykazującymi tolerancję leku. Ponadto, wśród chorych z nietolerancją ASA średnia wartość odsetka bazofilów istotnie korelowała ze średnią wartością sLT uwalnianych pod wpływem anti-FcεRI.

W literaturze znajduje się obecnie szereg doniesień dotyczących przydatności metody CAST 2000-ELISA w diagnostyce nadwrażliwości na leki [30, 58, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 126, 137, 140, 161, 180, 192, 203]. Od lat poszukuje się nowych, wartościowych i wiarygodnych metod diagnostyki *in vitro*, ponieważ dostępne obecnie testy skórne charakteryzują się (w zależności od rodzaju leku i reakcji niepożądaney) zbyt małą czułością, a metoda doustnej prowoka-

cji wymaga hospitalizacji pacjenta, jest czasochłonna i wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądaney. W metodzie CAST leukocyty krwi obwodowej, poddane uczuleniu przez IL-3 ulegają następnie stymulacji różnymi alergenami (lekami, alergenami powietrzno pochodnymi, jadami owadów błonkoskrzydłych). W przewodzie to bazoofile wydzielają sLT₄ i jego metabolity: LTD₄ oraz LTE₄. Tworzenie LTC₄ *de novo* może być zależne lub niezależne od IgE i dlatego metoda CAST 2000-ELISA potencjalnie stwarza warunki do diagnostyki reakcji polekowej o zróżnicowanej etiopatogenezie, także tych uwarunkowanych nadwrażliwością na ASA i inne NLPZ [67]. Dane literaturowe dotyczące wartości oceny wydzielania sLT u chorych nietolerujących ASA nie są jednoznaczne i dotyczą w przeważającej części chorych na astmę oraz chorych na pokrzywkę indukowaną przez pojedynczy lub wiele NLPZ [30, 58, 137, 140, 161, 180, 192]. Pierzchalska i wsp. [180] nie stwierdzili istotnej różnicy w zakresie sLT uwalnianych pod wpływem ASA z leukocytów obwodowych chorych na astmę nietolerujących i wykazujących tolerancję na lek. Autorzy zwracają uwagę, że *in vivo* prowokacja większością NLPZ powoduje dramatyczny wzrost poziomu LTE₄ w BAL-u, wydzielinie z nosa i w moczu chorych na astmę z nietolerancją ASA, ale nie u chorych na astmę tolerujących ASA i u zdrowych osób. Jest możliwe, że opisana zróżnicowana reaktywność na ASA wynika ze specyficznego mikrośrodowiska płuc, którego istotnych elementów brakuje w izolowanej mieszaninie leukocytów w warunkach *in vitro*. Ponadto złożoność relacji pomiędzy stymulacją lekiem a nadprodukcją sLT przekracza widocznie stopień obecnej wiedzy dotyczącej tego zagadnienia, nie zaprzecza jednak hipotezie o dominującej roli tych mediatorów w astmie indukowanej przez ASA. Z kolei według zespołu badaczy z ośrodka w Montpellier we Francji [140], CAST 2000-ELISA nie wydaje się być bardziej przydatny w diagnostyce natychmiastowych reakcji na leki (w tym na ASA i paracetamol) niż ocena uwalniania histaminy i charakteryzuje się niską czułością (21%) i swoistością rzędu 88%. Prawdopodobnie niska czułość metody może być związana chociażby z faktem wywoływania nadwrażliwości nie przez rodzimy lek, ale przez jego metabolity. Ponadto według autorów CAST 2000-ELISA stanowić może wartościowe narzędzie diagnostyczne, ale jedynie u wybranych chorych.

C5a – niespecyficzny aktywator granulocytów zasadochłonnych, zastosowany został przez niektórych badaczy w celu wzmocnienia stymulacji tych ko-

mórek przez ASA i inne leki z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych [2, 30, 58, 67, 129, 161]. Czech i wsp. [58] stwierdzili na tej podstawie statystycznie istotnie wyższą produkcję sLT przez leukocyty chorych nietolerujących ASA (chorzy prezentujący objawy ostrej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, astmy i blokady nosa) w porównaniu z osobami zdrowymi (różnica prawie pięciokrotna). Co istotne, preinkubacja leukocytów z ASA nie wpłynęła istotnie, ani na spontaniczną, ani też indukowaną przez C5a produkcję sLT zarówno w grupie chorych, jak i w grupie kontrolnej. Badacze podkreślają, że zjawisko aktywacji dopełniacza może być wywołane zażyciem ASA i innych NLPZ, co obserwowano jako efekt doustnej prowokacji u chorych i w grupie kontrolnej, a ponadto zjawisko konsumpcji dopełniacza przez ASA i inne NLPZ obserwowano w warunkach *in vitro*. Jest możliwe, że składowe dopełniacza, takie jak C5a mogą pełnić istotną rolę w wywoływaniu objawów nietolerancji leku. Nie jest natomiast pewne, czy ASA może wywierać bezpośredni wpływ na składowe komplementu, czy też działanie leku związane jest z blokowaniem inhibitorów enzymów, kontrolujących aktywację dopełniacza. Obserwacje badaczy pozostają w zgodzie z wynikami badań May i wsp. [161], którzy stwierdzili niewielką, ale znaczącą nadprodukcję sLT wywołaną przez ASA, której stopień wzrastał wyraźnie przy obecności C5a u chorych na astmę i pokrzywkę indukowaną przez lek w porównaniu z chorymi cierpiącymi na alergiczny nieżyt nosa i osobami zdrowymi. Warto także podkreślić, że autorzy obserwowali wzrost czułości metody (z 50 do 72%) natomiast brak wpływu na swoistość (99%) po zastosowaniu jako leku stymulującego nie tylko ASA, ale także innych NLPZ, przykładowo diklofenaku. Z kolei Abrahamsen i wsp. [2] nie stwierdzili istotnej różnicy w zakresie produkcji sLT pod wpływem C5a przez chorych na astmę, wrażliwych na ASA w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Według de Wecka i wsp. [67] nie wydaje się, aby C5a (w stężeniu 10^{-8} i niższym) wzmacniał reaktywność prawidłowych, „zdrowych” bazofilów, natomiast jest to możliwe o ile wspomniane komórki na drodze niespecyficzej uzyskują wcześniej status „hyperreaktywności” [149] spotykanej u chorych na pokrzywkę przewlekłą, ciężkie atopowe zapalenie skóry, astmę, w szczególności z towarzyszącą nadwrażliwością na NLPZ. Autorzy nie zalecają stosowania w ramach metody CAST 2000-ELISA C5a jako adiuwantu, jednak uważają

za interesującą możliwość oceny występowania hyperreaktywnych, krążących bazo-filów na podstawie krzywej zależnej od dawki C5a.

W ostatnich latach Sanz i wsp. [203] dokonali analizy przydatności połą-
czonych metod CAST 2000-ELISA oraz cytometrycznej oceny aktywacji bazo-
filów (ang. FAST – flowcytometric basophil activation test) w diagnostyce nad-
wrażliwości na NLPZ u 60 chorych z dobrze udokumentowaną nietolerancją
ASA i innych leków z tej grupy. Odsetek uzyskanych dodatnich wyników FAST
był różny dla poszczególnych NLPZ i wynosił: 41,6% dla ASA, 11,7% dla pa-
racetamolu, 15% dla metamizolu i 45% dla diklofenaku. Analiza reaktywności
chorych na wszystkie leki jednocześnie powodowała wzrost czułości metody
do 66,7%. Dodatkowo wyniki CAST 2000-ELISA odnotowano znacząco rzadziej
niż w przypadku FAST, natomiast dodatkowe użycie CAST 2000-ELISA jako
narzędzia oceny reaktywności bazo-filów przyczyniło się do wzrostu czułości
FAST o 5–15% – w aspekcie klinicznym był to jednak wzrost marginalny.
Warto zatem podkreślić, że inaczej niż w przypadku alergii IgE-zależnej (np.
w odniesieniu do alergenów pyłków roślin, roztocza kurzu domowego, alerge-
nów pokarmowych), w odniesieniu do zjawiska nietolerancji NLPZ korelacja
pomiędzy FAST i CAST jest raczej niska, co wynikać może z innych mecha-
nizmów aktywacji komórek zaangażowanych w reakcję. Jak już kilkakrotnie
wcześniej wspomniano, wszystkie opisane powyżej badania prowadzone były
na materiale chorych z nietolerancją ASA i NLPZ manifestującą się głównie
jako astma i pokrzywka indukowane przez leki, natomiast dane literaturowe
dotyczące chorych na przewlekłą pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy stano-
wią znaczącą mniejszość.

W przytoczonych wcześniej badaniach Zembowicza i wsp. [258], stwier-
dzono istotnie zwiększone wydalanie LTE_4 w moczu chorych na pokrzywkę
przewlekłą w porównaniu z osobami zdrowymi, a ponadto chorzy nietolerujący
ASA wykazywali podwyższone podstawowe stężenie LTE_4 w moczu oraz pod-
wyższony surowiczy poziom tryptazy mastocytowej w porównaniu z chorymi
tolerującymi aspirynę. Co istotne, nasilenie stanu klinicznego oraz czas trwa-
nia pokrzywki pozytywnie korelowały ze stopniem wydalania LTE_4 w moczu.
Wyniki przeprowadzonych przez autorów analiz sugerują, że nadwrażliwość
na NLPZ w przebiegu pokrzywki przewlekłej związana jest z nadprodukcją

sLT i aktywacją komórek tucznych i z dużym prawdopodobieństwem zależy od procesu zahamowania działania COX-1.

W świetle opisanych powyżej interesujących badań można stwierdzić, że zdecydowanie brakuje w literaturze doniesień o wartości metody CAST 2000-ELISA w diagnostyce chorych na pokrzywkę przewlekłą ze zróżnicowaną tolerancją ASA i innych NLPZ. Tym bardziej trudno jest wyczerpująco ocenić wyniki analiz przeprowadzonych w ramach niniejszego opracowania. Z drugiej strony, uzyskane wyniki badań stanowić mogą przyczynek do pogłębienia wiedzy i dyskusji nad modyfikacją postępowania diagnostycznego w zakresie nietolerancji NLPZ u chorych na pokrzywkę przewlekłą, a także zwracają uwagę na dużą wartość postępowania diagnostycznego, łączącego elementy metodyki *in vivo* oraz *in vitro*, co okazuje się przydatne w szczególnie trudnych przypadkach.

Dokładniejszego omówienia wymaga fakt istotnie wyższego uwalniania sLT pod wpływem niektórych NLPZ przez chorych na pokrzywkę przewlekłą w porównaniu z grupą kontrolną, po drugie – znacznie niższej produkcji sLT w odpowiedzi na anty-FcεRI przez chorych na pokrzywkę (w szczególności z towarzyszącą nietolerancją ASA) w porównaniu z osobami zdrowymi. Wydaje się, że powyższe zjawiska w dużym stopniu związane są z określonymi cechami i funkcjonowaniem bazofilów, jako że w ramach metody CAST 2000-ELISA to właśnie granulocyty zasadochłonne odpowiedzialne są za większość sLT wydzielonych pod wpływem różnych alergenów, w tym także i leków.

Na istotne zaangażowanie granulocytów zasadochłonnych w patomechanizm pokrzywki przewlekłej wskazywało już dość dawno opisywane zjawisko bazopenii w przebiegu choroby. Już w 1961 r. Rorsman [188, 189] stwierdził znacząco niższą liczbę bazofilów we krwi obwodowej chorych na pokrzywkę idiopatyczną (średnio 5 na μ l) w porównaniu z osobami zdrowymi (średnio 45 na μ l) oraz w porównaniu z chorymi na pokrzywki fizykalne. Badacze podkreślali wówczas, że opisane zjawisko bazopenii występuje przede wszystkim w okresie zaostrzenia choroby. Obserwacje Rorsmana potwierdzili w 1997 r. Grattan i wsp. [89], którzy dokonali porównania oceny liczby bazofilów klasyczną metodą barwienia ziaren, jak również za pomocą cytometrii przepływowej i uzyskali porównywalne wartości. Los brakujących bazofilów krwi obwodowej nadal do końca nie został wyjaśniony. Prawdopodobnie ulegają one aktywnej rekrutacji do skóry zmienionej chorobowo, co związane jest ze wzmo-

zoną ekspresją śródbłonkowych cząstek przylegania (VCAM-1), która z kolei wynika z degranulacji komórek tucznych zgromadzonych w obrębie bąbli pokrzywkowych [91, 239]. Być może również dlatego czas utrzymywania się bąbla pokrzywkowego indukowanego histaminą u osoby zdrowej jest znacząco krótszy w porównaniu z trwaniem zmian skórnych u chorych na pokrzywkę przewlekłą.

Obok zjawiska bazopenii, kolejnym interesującym i kontrowersyjnym zagadnieniem jest aktywność uwalniająca bazofilów (ang. basophil releasability – BR) zdefiniowana w 1977 r. przez Conroya i wsp. [50] jako zdolność uwalniania przez bazofile histaminy i innych mediatorów w odpowiedzi na różne bodźce. W tym aspekcie bazofile chorych na pokrzywkę przewlekłą posiadają szereg specyficznych cech, odróżniających je od granulocytów zasadochłonnych osób zdrowych oraz atopików. Zwraca uwagę przede wszystkim opisana już wcześniej zmniejszona wartość BR (w tym również w odniesieniu do sLT) pod wpływem anty-IgE, co zaobserwowali różni badacze już w latach 70. XX w., uznając wówczas opisane zjawisko za niewytłumaczalne. Dopiero późniejsze odkrycie funkcjonalnych autoprzeciwciał przeciwko IgE oraz FcεRI umożliwiło wyjaśnienie obniżonego BR faktem desensytyzacji komórek, wynikającej z powtarzalnej stymulacji bazofilów przez autoprzeciwciało. Kolejne badania, prowadzone przez autorów niemieckich i angielskich pod koniec lat 90. XX w. [34, 91], potwierdzały obniżoną reaktywność bazofilów w odpowiedzi na anty-IgE, co w szczególności obserwowano u chorych prezentujących obecność autoprzeciwciał w surowicy.

W przypadku 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą, analizowanych w ramach niniejszego opracowania, obserwowano znaczną redukcję produkcji sLT w odpowiedzi na anty-FcεRI w porównaniu z osobami zdrowymi. Według klasyfikacji autorów amerykańskich [197, 239, 240, 241] blisko połowa chorych na pokrzywkę przewlekłą funkcjonuje jako tzw. non-responders („nie odpowiadający”), reagujący na anty-IgE ograniczonym uwalnianiem histaminy z bazofilów (< 10% zawartości histaminy w ziarnach granulocytów zasadochłonnych). Z kolei w odniesieniu do sLT, uznaje się za non-responders osobników uwalniających w odpowiedzi na anty-IgE < 500 pg/ml mediatora i takich przypadków stwierdzono znamienne więcej w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Warto jednak zauważyć,

że w analizowanej grupie chorych na pokrzywkę nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy zjawiskiem redukcji BR pod wpływem anty-FcεRI a zjawiskiem autoreaktywności wyrażonym dodatnim wynikiem ASST i/lub APST. Rzeczywiście, nowsze publikacje innych autorów potwierdzają powyższe obserwacje. Według Ferrer i Kaplana [72], obniżona odpowiedź na anty-IgE czy anty-Fc RI wydaje się dotyczyć zarówno 45% chorych prezentujących zwykle obecność autoprzeciwciał w surowicy, jak i pozostałych 55% niewykazujących zjawiska autoreaktywności, zatem bazofile chorych na pokrzywkę przewlekłą idiopatyczną muszą być defektywne w podobnym stopniu jak bazofile chorych na pokrzywkę przewlekłą autoimmunologiczną.

Autorzy podkreślają, że zmniejszona reaktywność na stymulację wymienionymi agonistami nie świadczy jednak o uogólnionym defekcie przekazywania sygnałów komórkowych, ponieważ inne czynniki (działające niezależnie od receptora dla IgE), takie jak formyl-met-leu-phe (FMLP), PAF, bradykini-na czy MCP-1 wywołują prawidłową odpowiedź granulocytów, zarówno tych pochodzących od chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną, jak również idiopatyczną. Ponadto według Bischoffa i wsp. [34], dawka agonisty istotnie nie wpływa na BR, jako że wzrost stężenia przeciwciała (anty-IgE) nie powodował zwiększenia wydzielania mediatorów. Obserwacje badaczy sugerują, że BR może być związane z immanentnymi zmianami zachodzącymi w obrębie komórek, indukowanymi w warunkach *in vivo* poprzez uczulenie bazofilów (ang. priming of basophils) albo też z genetycznie uwarunkowaną zdolnością tych komórek do wydzielania określonych substancji pod wpływem różnych czynników aktywujących.

Należy podkreślić, że uwalnianie sLT jako wyznacznik BR znacznie rzadziej było przedmiotem badań w porównaniu z histaminą. Wiadomo jednak, że sLT należą do istotnych dla procesu zapalenia alergicznego mediatorów, w szczególności dla tzw. późnej fazy reakcji nadwrażliwości. Bazofile wydzielają sLT w niewielkich tylko ilościach w odpowiedzi na większość agonistów, jednak proces uwalniania tych substancji może być znacząco wzmocniony poprzez wstępną inkubację badanych komórek z czynnikami wzrostu, np. IL-3 (tak jak ma to miejsce w metodzie CAST 2000-ELISA), co więcej, zależne od IL-3 wzmocnienie BR jest w odniesieniu do sLT znacząco wyższe niż w odniesieniu do histaminy [149, 161]. Być może zatem indukowane IL-3 wzmocnie-

nie BR dla sLT obserwowano właśnie w przypadku 60 analizowanych chorych na pokrzywkę przewlekłą w odpowiedzi na wybrane leki z grupy. Należy również pamiętać o opisanym wcześniej przez deWecka oraz innych autorów [67, 149] statusie „hyperreaktywności” komórek zasadochłonnnych w odpowiedzi na rozmaite bodźce (np. C5a). Dlatego tym bardziej interesującym i wymagającym dalszych badań zjawiskiem jest także zwiększona reaktywność bazofilów chorych na surowice pochodzące zarówno od chorych na pokrzywkę (autoimmunologiczną, idiopatyczną), jak i osób zdrowych. Według niektórych autorów zjawisko powyższe uwarunkowane może być zróżnicowaniem stopnia uwalniania histaminy przez bazofile dawców, jednak Luquin i wsp. [150] podkreślają, że użyli do swoich badań tego samego preparatu granulocytów zasadochłonnnych, inkubowanego z różnymi czynnikami stymulującymi; natomiast porównanie zróżnicowanych preparatów przyniosło podobne wyniki i były one znacząco jednolite dla wszystkich analizowanych bazofilów pochodzących od chorych na pokrzywkę przewlekłą. Obecny w surowicach czynnik wpływający istotnie na BR nie został zidentyfikowany, a nadmierna reaktywność komórek nie wyjaśniona.

Podsumowując należy stwierdzić co następuje: bazofile pochodzące od chorych na pokrzywkę przewlekłą rzeczywiście charakteryzują się pewnymi cechami odróżniającymi je od komórek osób zdrowych. Wykazują one zmniejszoną reaktywność na niektóre bodźce (anty-IgE), a z kolei zwiększoną reaktywność na inne czynniki (np. surowica). Mechanizmy odpowiedzialne za nieprawidłową reaktywność bazofilów w pokrzywce przewlekłej nie zostały do końca poznane, jednak sugeruje się możliwy wpływ zaburzenia w przesyłaniu sygnałów komórkowych z udziałem Ras albo modulujące działanie innych substancji (hematopoetycznych czynników wzrostowych, czynników wzrostu nerwów, chemokin, anty-IgE). Kolejną nieprawidłowością jest spotykana u chorych na pokrzywkę przewlekłą bazopenia, która jest obecnie postrzegana jako zjawisko niezależne od obecności krążących autoprzeciwciał, zatem właściwe zarówno chorym na pokrzywkę autoimmunologiczną, jak i pokrzywkę idiopatyczną, tym bardziej, że obraz histopatologiczny skóry w obu grupach chorych jest uderzająco podobny.

W aspekcie przytoczonych powyżej doniesień literaturowych, skonfrontowanych z własnym materiałem badawczym, należy podkreślić, że zastosowanie

CAST 2000-ELISA, jako metody *in vitro* wykorzystującej zjawisko BR, w diagnostyce nadwrażliwości na leki w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą wymaga zastanowienia i ostrożnego podejścia do uzyskanych wyników. Chory na pokrzywkę przewlekłą, posiadający bazofile o zróżnicowanej reaktywności na rozmaite stymulujące bodźce często wykazujący bazopenię krwi obwodowej, posiadający (lub nie) surowicze autoprzeciwciała, zapalne ogniska siejące, przeciwciała przeciwko pasożytom, stanowić będzie inny przedmiot badań niż pacjent reagujący pokrzywką i/lub obrzękiem naczynioruchowym (a także astmą czy blokadą nosa) na ASA i inne NLPZ, ale poza tym będący osobą zdrową.

5.4. Podsumowanie i omówienie najważniejszych aspektów uzyskanych wyników badań

Najważniejsze wyniki badań, uzyskane w ramach niniejszego opracowania wymagają zebrania, podsumowania i zaakcentowania najistotniejszych elementów. Przede wszystkim należy podkreślić, że przewlekła pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy są schorzeniami charakteryzującymi się znaczną złożonością patomechanizmu, którego wiele elementów nie zostało do końca wyjaśnionych. Większość chorych stanowią kobiety w wieku młodym i średnim, a czas trwania pokrzywki może w niektórych przypadkach przekraczać nawet 10 lat. Najczęściej wysiewom bąbli pokrzywkowych towarzyszą epizody obrzęku naczynioruchowego, lokalizującego się w obrębie twarzy.

Proces diagnostyczny pokrzywki przewlekłej bywa trudny, czasochłonny i frustrujący zarówno dla pacjenta, jak i prowadzącego lekarza specjalisty. Pomimo zróżnicowanych opinii badaczy należy zwracać uwagę na obecność ewentualnych ognisk ukrytego zakażenia i dążyć do ich wyeliminowania. Znaczny odsetek chorych posiada surowicze przeciwciała przeciwko *Toxocara canis*, jednak wydaje się, że dopiero kolejne analizy pozwolą w pełni na ocenę istotności tego zjawiska. Należy jednak brać pod uwagę możliwość zaostrzenia choroby w trakcie leczenia przeciwpasożytniczego. Nadal niewyjaśniony pozostaje udział *Helicobacter pylori* w powstawaniu zmian skórnych. Pewien odse-

tek chorych na pokrzywkę prezentuje objawy dysgastryczne, połączone z kolonizacją błony śluzowej drobnoustrojem, co stanowi wskazanie do leczenia eradykującego. Kontrowersyjnym problemem jest natomiast rutynowa eradykacja *Helicobacter pylori* w każdym przypadku pokrzywki przewlekłej, ponieważ, jak się uważa, obecność bakterii może mieć korzystny wpływ na przebieg innych schorzeń, m.in. astmy. Znaczna część chorych uważa za istotny czynnik zaostrzający chorobę wszechobecny w dzisiejszych czasach stres emocjonalny i dlatego pośród wnikliwych analiz badawczych należy również znaleźć czas na wysłuchanie „opowieści” pacjenta (ang. patient’s story) i podjąć próbę zaradzenia ewentualnym problemom rodzinnym czy zawodowym.

Zgodnie z ogólnie przyjętą opinią, także i wśród badanych chorych prawie połowa wykazywała autoreaktywność w przebiegu pokrzywki przewlekłej na podstawie ASST i/lub APST. Odkrycie autoprzeciwciał, będących istotnym elementem etiopatogenetycznym wielu przypadków pokrzywki przewlekłej, można uznać za jedno z najważniejszych wydarzeń badawczych dotyczących choroby w czasie ostatnich dwóch dekad. Nie wydaje się jednak, aby APST charakteryzował się znaczącą przewagą nad testem z zastosowaniem surowicy i nie posiada on właściwości pozwalających na zastąpienie tego ostatniego. Uwalnianie histaminy mediowane przez autoprzeciwciała krążące w surowicy uznaje się obecnie za główny mechanizm wywoływania zmian skórnych, w szczególności u chorych ze znacznym nasileniem stanu klinicznego. Niewątpliwie jednak przedmiotem dalszych intensywnych badań będzie rola aktywacji zewnętrznej drogi krzepnięcia z powstawaniem trombiny, zdolnej do indukowania degranulacji komórek tucznych i produkcji C5a, co według niektórych badaczy ma miejsce u większości chorych na pokrzywkę przewlekłą. W tym ujęciu przewlekła pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy miałyby stanowić schorzenia mające swoje miejsce na skrzyżowaniu dróg etiopatogenetycznych autoimmunizacji i kaskady krzepnięcia.

W diagnostyce pokrzywki przewlekłej należy uwzględnić ocenę czynności tarczycy oraz zjawisko autoimmunizacji gruczołu. Część chorych wykazuje w surowicy podwyższone stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych, jednak ich obecność nie koreluje istotnie z zaburzeniami pracy gruczołu tarczowego i nadal brakuje wiarygodnych badań dotyczących ich możliwej patogenności w pokrzywce i obrzęku naczynioruchowym.

Głównym przedmiotem niniejszego opracowania był problem nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ chorych z objawami przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Zainteresowanie skórą postacią nadwrażliwości na ASA nastąpiło dopiero około 50 lat po pierwszych publikacjach Hirschberga [110] i po dalszych wielu latach intensywnych badań nadal nie ma jednolitych opinii co do patomechanizmu nietolerancji tej grupy leków. Uznaje się, że ASA może odpowiadać za zaostrzenie pokrzywki nawet u połowy chorych.

Jak już wielokrotnie zaznaczono, należy zdecydowanie odróżniać osoby ogólnie zdrowe, ale doświadczające ostrych wysiewów bąbli pokrzywkowych i epizodów obrzęku naczynioruchowego tylko w efekcie zażycia ASA i/lub innych NLPZ, od chorych na pokrzywkę przewlekłą, obserwujących zaostrzenie schorzenia jako efekt ASA, ponieważ według aktualnych klasyfikacji wymagają oni nieco innego postępowania. Należy również podkreślić, że niniejsza praca stanowi jedno z nielicznych opracowań (w wymiarze europejskim i światowym), wykorzystujących zestawienie testów skórnych, metodę diagnostyki *in vitro* oraz prowokacji doustnej, pozwalające na ocenę nietolerancji NLPZ w tej grupie chorych. Uzyskane wyniki badań świadczą o tym, że jest to najbardziej optymalny sposób postępowania diagnostycznego w nadwrażliwości na leki, także w odniesieniu do ASA i innych leków z grupy NLPZ, pomimo trudnych warunków klinicznych wynikających z klinicznego charakteru pokrzywki przewlekłej (znaczna zmienność nasilenia procesu chorobowego, towarzyszący dermatografizm).

Według Szczeklika i wsp. [224] pokrzywka zaostrzana przez ASA stanowi tzw. pokrzywkowo-obrzękową postać nadwrażliwości na ASA i jest następstwem ingerencji NLPZ w metabolizm kwasu arachidonowego. W grupie tych chorych większość cierpi na różne postacie pokrzywki nieaspirynowej. W tym ujęciu pokrzywka przewlekła nieaspirynowa ma stanowić „defekt tkankowy”, pozwalający na ujawnienie się skórnej postaci nadwrażliwości na lek, a zatem pokrzywkowo-obrzękowa postać nadwrażliwości na ASA wynika u chorego z zaistnienia 2 zjawisk: nadwrażliwości na ASA oraz pokrzywki przewlekłej (nieaspirynowej), decydującej o możliwości klinicznego ujawnienia się nadwrażliwości. Jako złoty standard diagnostyki nietolerancji ASA stale uznaje się próbę prowokacji (doustnej, donosowej, dooskrzelowej), ale istotną rolę przypisuje się przede wszystkim dokładnemu wywiadowi, który według różnych ba-

daczy pozwala na ustalenie nadwrażliwości u 50–95% chorych. W niniejszym materiale badawczym możliwą nadwrażliwość na ASA podawało 12 chorych, co udało się potwierdzić u 10 z nich (por. s. 59).

Powyższe rozbieżności wynikają ze specyfiki samej pokrzywki przewlekłej, która charakteryzuje się zmiennością w zakresie nasilenia stanu chorobowego, nieprzewidywalnymi często epizodami wysiewów bąbli i obrzęku naczynioruchowego i zróżnicowanymi w czasie okresami remisji. Stwarza to znaczne utrudnienia w wiarygodnej interpretacji próby prowokacyjnej, tym bardziej, że jej dokładny schemat i dawka kumulacyjna wynikają w dużej mierze z własnych doświadczeń określonych ośrodków medycznych. Niektórzy badacze zwracają uwagę na konieczność zachowania kilkudniowych odstępów między dawkami ekspozycyjnymi, ponieważ zbyt szybkie podanie leku może wywołać przejściowy stan tolerancji, utrzymujący się do kilkunastu dni i zaburzający prawidłową ocenę próby. Wykonując testy ekspozycyjne, wielokrotnie u tych samych chorych można zaobserwować zmienność dawki progowej, prowokacyjnej dawki leku oraz czasu wystąpienia pierwszych objawów niepożądanych. Wydaje się zatem, że na ewentualne ujawnienie nadwrażliwości na ASA wpływać może w dużym stopniu kliniczna faza pokrzywki przewlekłej. Wykonywanie próby prowokacyjnej w fazie remisji choroby (co jest podstawowym założeniem wszelkich prób diagnostycznych w przewlekłej pokrzywce i obrzęku naczynioruchowym) może być zatem przyczyną uzyskania wyniku fałszywie ujemnego. Podobne wątpliwości diagnostyczne pojawiły się w przypadku przynajmniej 1 analizowanego w ramach niniejszego opracowania chorego (por. tabela L, chory nr 37) i w świetle powyższych obserwacji wymagają oni ponownego przeprowadzenia diagnostyki w innych warunkach klinicznych. Widać zatem, że próba prowokacyjna z ASA jako „złoty standard” charakteryzuje się prostym wykonaniem i jest relatywnie bezpieczna, jednak szczególnie w warunkach diagnostyki u chorego na pokrzywkę przewlekłą nabiera wielu ograniczeń i może stanowić duży problem kliniczny.

7% chorych nie poddano kompleksowym badaniom z powodu dermatografizmu pokrzywkowego, który uniemożliwił wiarygodną ocenę testów skórnych, i który stanowi kolejną specyficzną cechę chorego na pokrzywkę przewlekłą, stwarzającą trudne warunki diagnostyczne. Dermatografizm towarzyszy wysiewom bąbli pokrzywkowych i wydaje się nie być zależnym od ogólnego stanu

klinicznego, ponieważ chorzy poddawani byli testom skórnym i prowokacyjnym w okresie remisji. Niewyjaśniona pozostaje zróżnicowana reaktywność nie tylko na siłę bodźca dotykowego czy urazu, ale także na jego charakter, co obserwowano także w grupie badanych chorych – nie wszystkie osoby wykazujące reaktywność w próbie fizykalnej (por. s. 50), prezentowały następnie dermatografizm w odpowiedzi na ukłucie w ramach STP czy TŚ.

Według najnowszej klasyfikacji reakcji alergicznych i pseudoalergiczych reakcji w odpowiedzi na NLPZ, opublikowanej w 2001 r. przez Stevensona i wsp. [218] wszyscy chorzy należący do podgrupy A zakwalifikowani zostali jako II typ kliniczny (pokrzywka przewlekła/obrzęk naczynioruchowy przewlekły ulegające zaostrzeniu przez przynajmniej 1 lek z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych). Większości chorym, prezentującym ten typ reakcji przypisuje się tendencję do krzyżowego reagowania na wiele różnych leków należących do grupy NLPZ, chociaż według definicji II typu klinicznego charakteryzują się oni nietolerancją na przynajmniej 1 lek z tej grupy. Ponadto (w odróżnieniu od reakcji nadwrażliwości natychmiastowej, mediowanej przez IgE) objawy tego typu nietolerancji mogą występować jako efekt pierwszorazowego zażycia leku, a nasilenie reakcji może zależeć od fazy pokrzywki przewlekłej (remisja, zaostrzenie).

W podgrupie A, stosując dostępne metody diagnostyczne (*in vivo*, *in vitro*) oraz próbę prowokacji doustnej, potwierdzono status krzyżowo-reagujących („multi-reactor” – ASA i paracetamol i/lub diklofenak i/lub celekoksyb i/lub nimesulid) u 4 spośród 27 chorych (15%), natomiast status reagujących na pojedynczy lek („single-reactor” – ASA) u 10 spośród 27 chorych (37%). 4 chorych z podgrupy A (15%) potencjalnie można by zakwalifikować jako krzyżowo-reagujących, ale jedynie na podstawie dodatniego wyniku STP (1 chory) oraz TŚ (3 chorych) z diklofenakiem, bez potwierdzającej próby prowokacji doustnej. W przypadku 3 chorych z podgrupy A wiarygodnej klasyfikacji nie przeprowadzono ze względu na dermatografizm pokrzywkowy, natomiast w przypadku pozostałych 9 chorych (33%) jednoznacznie nie udało się dokonać pełnej klasyfikacji klinicznej. Wyniki testów skórných z diklofenakiem były wprawdzie ujemne, ale nie było możliwe przeprowadzenie doustnej próby prowokacyjnej z lekiem (z powodu obciążeń internistycznych, odmowy). Jak zaobserwowano na przykładzie niektórych chorych, ujemny test z diklofenakiem nie gwarantował jednocześnie braku reakcji na lek w próbie doustnej,

a wyników diagnostyki *in vitro* metodą CAST 2000-ELISA nie uznaje się za weryfikujące. Co jednak istotne, w ogólnym ujęciu najlepiej tolerowanym lekiem przez chorych z podgrupy A był paracetamol (24 spośród 27 chorych, co stanowiło 89% ogółu badanych).

Jednym z najważniejszych elementów diagnostyki chorego, prezentującego objawy pokrzywki/obrzęku naczynioruchowego w odpowiedzi na NLPZ jest ustalenie typu klinicznego nadwrażliwości i jednocześnie statusu krzyżowo-reagującego albo reagującego tylko na 1 lek. Wydaje się, że dokładny wywiad i doustna próba prowokacyjna są w tym przypadku wystarczające, jednak szczególnie to ostatnie narzędzie diagnostyczne stwarza szereg trudności i ograniczeń. W odniesieniu do chorych podających w wywiadzie reagowanie pokrzywką na pojedynczy lek (np. ASA, diklofenak, naproksen, piroksykam, ibuprofen), ale poza tym zdrowych, zaleca się w pierwszej kolejności przeprowadzenie próby doustnej z alternatywnym, chemicznie odległym inhibitorem COX-1. Jeżeli chory wykaże brak reaktywności, klasyfikuje się go jako reagującego na pojedynczy lek z grupy i diagnostyka zostaje na tym etapie zakończona. Reaktywność na badany lek wskazuje na reaktywność krzyżową i stanowi wskazanie do kolejnej próby prowokacyjnej z lekiem charakteryzującym się niewielką albo brakiem aktywności hamującej COX-1.

Dla osób ogólnie zdrowych, ale reagujących pokrzywką na NLPZ warunki diagnostyki są w ujęciu klinicznym i praktycznym bardziej sprzyjające niż w przypadku chorych na pokrzywkę przewlekłą. Przede wszystkim nie ma potrzeby dostosowywania diagnostyki do nasilenia stanu klinicznego i zakładamy, że reaktywność bazofilów w odpowiedzi na bodźce stymulujące jest prawidłowa, przez co zastosowanie metod *in vitro* (choćby CAST 2000-ELISA) potencjalnie może dać wyniki charakteryzujące się wyższą wiarygodnością. Nie jest również tak istotny aspekt psychogeny, który jak wiadomo stanowi istotny czynnik pogarszający przebieg przewlekłej pokrzywki i może zaburzać wynik prób prowokacyjnych. Dlatego też w przypadku osób nietolerujących NLPZ, ale poza tym zdrowych, próby doustne z lekami mogą być prowadzone w formie otwartej, natomiast chorzy na pokrzywkę przewlekłą wymagają raczej próby pojedynczej ślepej, kontrolowanej placebo. Jest to niewątpliwie zagadnienie warte uwagi, należy podkreślić, że pomimo, iż badani chorzy na pokrzywkę przewlekłą identyfikowali stres i emocje jako zaostrzające chorobę, to jednak

w żadnym przypadku nie odnotowano jakichkolwiek dolegliwości sygnalizowanych w trakcie próby z placebo.

Lekarz specjalista, zajmujący się chorym na pokrzywkę przewlekłą z towarzyszącą nietolerancją ASA, na jednym z etapów procesu diagnostycznego będzie musiał podjąć próbę poinstruowania chorego co do dalszych możliwości stosowania leków na ból, gorączkę i zapalenie. Jak wynika z przeprowadzonych badań, specyfika pokrzywki przewlekłej jako choroby pozwoli na udzielenie jednoznacznej takiej instrukcji tylko części badanych (w niniejszym opracowaniu 47%). Zdecydowana większość chorych z nadwrażliwością na ASA wprowadzie dobrze toleruje paracetamol (89%), jednak w porównaniu z koksymbami jego działanie przeciwbólowe, jak również dodatkowe działanie przeciwzapalne innych leków w niewielkim stopniu hamujących COX-1 (nimesulid, meloksikam) jest słabsze i może okazać się niewystarczające w kontroli przewlekłych chorób zapalnych (np. zwyrodnienia czy reumatoidalnego zapalenia stawów). Z drugiej strony, wraz z upływem czasu kolejne preparaty koksymbów znikają z rynku w związku z poważnymi działaniami niepożądanymi i lista tzw. „bezpiecznych” leków dla osób nietolerujących ASA z roku na rok niepokojąco się zawęża.

Wyniki badań uzyskanych w ramach niniejszej pracy wskazują, że wybór postępowania diagnostycznego i ocena kolejnych jego etapów stanowią w odniesieniu do chorego na pokrzywkę przewlekłą trudny problem kliniczny i wymagają indywidualnej analizy każdego przypadku. Niewątpliwie istotnym utrudnieniem jest nieliczność publikacji literaturowych dotyczących zagadnienia nietolerancji NLPZ w omawianej grupie chorych.

Tym bardziej należy podkreślić aspekt praktyczny niniejszego opracowania, wskazujący na konieczność odpowiedniej selekcji leków wchodzących w skład zestawu diagnostycznego dla chorego na pokrzywkę przewlekłą. Pomimo powszechnego klasyfikowania chorych na pokrzywkę przewlekłą typowo jako krzyżowo-reagujących, pewna część badanych (w niniejszym opracowaniu na podstawie testów skórnych i prób prowokacyjnych nawet 37%) okazuje się wybiórczo nie tolerować ASA i może przyjmować inne leki hamujące COX-1 (np. diklofenak). Analizując każdy przypadek chorego na pokrzywkę przewlekłą, który nie toleruje ASA należy dążyć do potwierdzenia za pomocą próby doustnej dobrej tolerancji paracetamolu (co jest właściwe większości badanych), natomiast nie należy zapominać o potencjale tych chorych w za-

kresie prawidłowego tolerowania także leków hamujących COX-1, co udaje się potwierdzić za pomocą prowokacji doustnej u części z nich. Wyniki prezentowanego opracowania wskazują również na możliwość występowania wybiórczej nietolerancji paracetamolu u chorych na pokrzywkę przewlekłą, dobrze tolerujących ASA. Ze względu na to, że testy skórne z paracetamolem mogą dawać wyniki zarówno fałszywie dodatnie jak i fałszywie ujemne, decydujące znaczenie będzie miał w tym przypadku dokładnie zebrany wywiad i przebieg próby prowokacyjnej z lekiem.

6. Wnioski

1. Każdy przypadek chorego na pokrzywkę przewlekłą, ulegającą zaostrzeniu przez kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ powinien być rozpatrywany indywidualnie, a plan postępowania diagnostycznego i dobór substancji testowych należy uzależnić od wywiadu i od wyników kolejnych etapów diagnostyki łączącej metody *in vivo* oraz *in vitro*.
2. Doustna próba prowokacyjna z kwasem acetylosalicylowym jako złoty standard diagnostyczny jest w warunkach klinicznych powszechnie dostępna, jednak w przypadku niektórych chorych na pokrzywkę przewlekłą jej właściwa interpretacja może być utrudniona ze względu na zależność od nasilenia stanu chorobowego i szybkość osiągnięcia dawki kumulacyjnej.
3. Chorzy na pokrzywkę przewlekłą niewykazujący tolerancji oraz tolerujący kwas acetylosalicylowy nie różnią się istotnie w zakresie cech demograficznych, autoreaktywności oraz charakteru i częstości występowania ukrytych ognisk zapalnych jako potencjalnych przyczyn schorzenia.
4. Charakterystyczne cechy pokrzywki przewlekłej (znaczna dynamika zmienności nasilenia procesu chorobowego, dermatografizm) sprawiają, że kliniczna klasyfikacja nietolerancji NLPZ oraz wybór bezpiecznych leków alternatywnych mogą stanowić problem przynajmniej u połowy chorych.
5. W grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą, ulegającą zaostrzeniu przez aspirynę najlepiej tolerowanym alternatywnym lekiem jest paracetamol, cechujący się aktywnością przeciwbólową, natomiast nie wykazujący działania przeciwzapalnego.
6. Wprawdzie chorzy na pokrzywkę przewlekłą z nadwrażliwością na NLPZ zgodnie z obowiązującą klasyfikacją postrzegani są przeważnie jako krzyżowo-reagujący, to jednak przeprowadzone badania sugerują wybiórczą nietolerancję ASA u blisko 40% chorych – oznacza to możliwość alternatywnego bezpiecznego stosowania w tej grupie pacjentów

także chemicznie odległych inhibitorów COX-1 (diklofenak) o silnym działaniu przeciwzapalnym.

7. Lekowy zestaw diagnostyczny dla chorego na pokrzywkę przewlekłą powinien uwzględniać nie tylko kwas acetylosalicylowy, ale także paracetamol oraz inhibitor COX-1 (przykładowo diklofenak) – pozwala to uniknąć niepotrzebnych ograniczeń w zakresie stosowania dopuszczalnych NLPZ i ułatwia wykrycie przypadków selektywnej nietolerancji wymienionych preparatów leczniczych.
8. Ze względu na postulowane nieprawidłowości cechujące bazofile chorych na pokrzywkę przewlekłą, zarówno w odniesieniu do liczby jak i niektórych funkcji, należy z ostrożnością podchodzić do wyników diagnostyki *in vitro*, opartej o zjawisko uwalniania przez te komórki mediatorów pod wpływem różnych agonistów (leków, anty-IgE).

7. Literatura

- [1] Aberer W, Bircher A., Romano A. et al.: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*, 2003; 58: 854-863.
- [2] Abrahamsen O., Haas H., Schreiber J. et al.: Differential mediator release from basophils of allergic and non-allergic asthmatic patients after stimulation with anti-IgE and C5a. *Clin. Exp. Allergy*, 2001; 31: 368-378.
- [3] Agostoni A., Aygoren-Pursun E., Binkley K.E. et al.: Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114, S51-131.
- [4] Agostoni A., Cicardi M.: Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Safety*, 2001; 24: 599-606.
- [5] Alcántara Villar M., Pagan J.A., Palacios L. et al.: Allergic contact dermatitis to etofenamate. Cross-reaction to other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contact Dermatitis*, 2008; 58: 118-119.
- [6] Amsler E.: Allergy in chronic urticaria. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2003; 130: 105-120.
- [7] Anderson B.: Paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action. *Ped. Anesth.*, 2008; 18: 915-921.
- [8] Arikawa J., Okabe S., Kaneko T.: Allergic contact dermatitis with spreading over extensive regions due to topical use of 5% bufexamac ointment. *J. Dermatol.*, 2004; 31: 136-138.
- [9] Asad S.I., Youlten L.J., Lessof M.H.: Specific desensitization in 'aspirin-sensitive' urticaria; plasma prostaglandin levels and clinical manifestations. *Clin. Allergy*, 1983, 13: 459-466.
- [10] Asero R., Cugno M., Tedeschi A.: Chronic idiopathic urticaria: what is the meaning of skin reactivity to autologous serum? *JEADV*, 2008; 22: 135-136.

- [11] Asero R, Lorini M., Suli C, Tedeschi A.: NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria: a study of its relationship with histamine-releasing activity of patients' sera. *Allergol., et Immunopathol.*, 2001; 29: 119-122.
- [12] Asero R, Tedeschi A., Lorini M.: Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2002; 5: 468-472.
- [13] Asero R, Tedeschi A., Riboldi P. i wsp: Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117: 1113-1117.
- [14] Asero R: Chronic urticaria with multiple NSAID intolerance: is tramadol always a safe alternative analgesic? *J. Investig. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 13: 56-59.
- [15] Asero R: Chronic urticaria: a disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun. Rev.*, 2007; 7: 71-76.
- [16] Asero R: Clinical management of adult patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema: update. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 2007; 3:24-30.
- [17] Asero R: Etoricoxib challenge in patients with chronic urticaria with NSAID intolerance. *Clin. and Exp. Dermatol.*, 2007; 32: 661-663.
- [18] Asero R: Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Exp. Allergy*, 2005; 35: 713-716.
- [19] Asero R: Predictive value of autologous plasma skin test for multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2007; 144: 226-230.
- [20] Asero R: Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1999; 82: 554-558.
- [21] Asero R: Use of ketoprofen oral challenges to detect cross-reactors among patients with a history of aspirin-induced urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2006; 97: 187-189.

- [22] Atta A.M., Rodrigues M.A., Sousa C.P. et al.: Autoantibody production in chronic idiopathic urticaria is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Brazilian. J. Medical Biol. Res.*, 2004; 37: 13-17.
- [23] Augey F., Goujon-Henry C., Berard F.: Is there a link between chronic urticaria and atopy? *Eur J. Dermatol.*, 2008; 18: 348-349.
- [24] Banerji A., Sheffer A.L.: The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc.*, 2009; 30: 11-16.
- [25] Barbaud A., Gonçalves M., Bruynzeel D. et al.: Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*, 2001; 45: 321-328.
- [26] Barbaud A.: Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*, 2005; 209: 209-216.
- [27] Barlow R.J., Warburton F., Watson K. et al.: Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 29: 954-958.
- [28] Bator-Wegner M., Czarnecka-Operacz M.: Pokrzywki fizykalne. Podział, obraz kliniczny i postępowanie diagnostyczne. *Nowiny Lekarskie*, 1998; 11: 1163-1170.
- [29] Bavbek S., Celik G., Ozer F.: Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J. Asthma*, 2004; 41: 67-75.
- [30] Bavbek S., Dursun A.B., Birben E. et al.: Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid – Lysine is not a useful test discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid hypersensitivity. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2009; 149: 58-64.
- [31] Bernstein I.L., Li J.T., Bernstein D.I. et al.: Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2008; 100: S1-S148.
- [32] Biedermann T., Hartmann K., Sing A. et al.: Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic urticaria cures by treatment of *Blastocystis hominis* infection. *Br. J. Dermatol.*, 2002; 146: 1112-1113.

- [33] Bircher AJ: Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE-mediated pathomechanisms. *Eur. J. Dermatol.*, 1999; 8: 657-663.
- [34] Bischoff S.C., Zwahlen R., Stucki M. et al.: Basophil histamine release and leukotriene production in response to anti-IgE and anti-IgE receptor antibodies. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1996; 110: 261-271.
- [35] Borbolla J.M., Tapias S., Mbongo C. et al.: Cold urticaria: its importance in the operating room. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2010; 20: 446-447.
- [36] Bork K., Barnstedt S., Kock P. et al.: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*, 2000, 356: 213-217.
- [37] Botting R.M.: Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J. Phys. Pharmacol.*, 2006; 57: 113-124.
- [38] Boussetta K., Ponvert C., Karila M. et al.: Hypersensitivity to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy*, 2005; 60: 1174-1177.
- [39] Boyd A.S., Nelder K.H.: The isomorphic response of Koebner. *Int. J. Dermatol.*, 1990, 29: 401-410.
- [40] Brockow K., Romano A., Blanca M. et al.: General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*, 2002; 57: 45-51.
- [41] Brodell L.A., Beck L.A., Saini S.S.: Pathophysiology of chronic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2008; 100: 291-297.
- [42] Broom B.C.: A reappraisal of the role of 'mindbody' factors in chronic urticaria. *Postgrad. Med. J.*, 2010; 86: 365-370.
- [43] Buss Y.A., Garrelfs U.C., Sticherling M.: Chronic urticaria--which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2007; 5: 22-9.
- [44] Byerly F.L., Nelson K.C., Granko R.P. et al.: Valdecoxib-associated acute generalized exanthematous pustulosis. *Burns*, 2005; 31: 383-387.
- [45] Campi P., Manfredi P., Severino M.: IgE-mediated allergy to pyrazolones, quinolones and other non-beta-lactam antibiotics. [In:] Pichler W.J. (ed.): Drug hypersensitivity. Basel, Karger 2007; 216-232.

- [46] Caproni M., Volpi W., Giomi B. et al.: Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunological features of 68 subjects. *Acta Derm. Venereol.*, 2004; 84: 288-290.
- [47] Carugati A., Pappalardo E., Zingale L. et al.: C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Molecular Immunology*, 2001; 38:161-173.
- [48] Cassano N., Mastrandrea V., Vestita M.: An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. *Dermatol. Ther.*, 2009; 22: S22-S26.
- [49] Collet E., Petit J.M., Lacroix M. et al.: Chronic urticaria and autoimmune thyroid diseases. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1995; 122: 413-416.
- [50] Conroy M.C., Adkinson N.F. Jr, Lichtenstein L.M.: Measurement of IgE on human basophils: relation to serum IgE and anti-IgE-induced histamine release. *J. Immunol.*, 1977; 118: 1317-1321.
- [51] Cousin F., Phillips K., Larbre J.P.: Drug-induced urticaria. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2001; 128: 1166-1173.
- [52] Cugno M., Nussberger J., Cicardi M. et al.: Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int. Immunopharmacology*, 2003; 3: 311-317.
- [53] Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D.: Diagnostyka i leczenie pokrzywki. *Alergia*, 2008; 2: 5-10.
- [54] Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D.: Obrzęk naczynioruchowy. *Dermatologica*, 2007; 6: 24-34.
- [55] Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D.: Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy u dzieci – aktualny stan wiedzy. *Post. Neonat.*, 2005; 2: 143-151.
- [56] Czarnecka-Operacz M., Silny W.: Rozpoznawanie i leczenie pokrzywek fizykalnych. *Alergia Astma Immunologia*, 2001; 6: 90-94.
- [57] Czarnecka-Operacz M.: Obrzęk naczynioruchowy – nadal aktualny problem kliniczny, *Alergia*, 2000; 4: 27-31.
- [58] Czech W., Schöpf E., Kapp A.: Release of sulfidoleukotrienes in vitro: its relevance in the diagnosis of pseudoallergy to acetylsalicylic acid. *Inflamm. Res.*, 1995; 44: 291-295.
- [59] Davis A.E.: The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin. Immunol.*, 2005; 114: 3-9.

- [60] deGroot A.C.: Patch testing test concentrations and vehicles for 3700 chemicals. Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier 1994.
- [61] Demoly P., Lebel B., Arnoux B.: Allergen-induced mediator release tests. *Allergy*, 2003; 58: 553-558.
- [62] deWeck A.L., Gamboa P.M., Esparza R.: Hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Curr. Pharm. Des.*, 2006; 12: 3347-3358.
- [63] deWeck A.L., Sanz M.L. Gamboa P.M. et al.: Diagnostic tests on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. II. Technical issues. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2008; 18: 143-155.
- [64] deWeck A.L., Sanz M.L. Gamboa P.M. et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnostics. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2009; 19: 355-369.
- [65] deWeck A.L., Sanz M.L. Gamboa P.M. et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. II. Basophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its impact on pathogenesis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2009; 20: 39-57.
- [66] deWeck A.L., Sanz M.L., Gamboa P.M. et al.: Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2008; 146: 177-189.
- [67] deWeck A.L., Sanz M.L.: Cellular allergen stimulation test (CAST) 2003; a review. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2004; 14: 253-273.
- [68] Donaldson V.H., Evans R.R.: A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am. J. Sci.*, 1963; 31: 37-44.
- [69] Doutre M.S.: Chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2006; 30: 31-37.
- [70] Eyerich K., Traidl-Hoffmann C., Albert A. et al.: Lipomatous metaplasia after severe and chronic cutaneous inflammation. *Dermatology*, 2008; 217: 52-5.
- [71] Farid R., Ghaffari J., Taghavi M. et al.: Thyroid autoantibodies in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 115: S177.
- [72] Ferrer M., Kaplan A.P.: Progress and challenges in the understanding of chronic urticaria. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2007; 1: 31-35.

- [73] Ferrer M., Luquin E., Sanchez-Ibarrola A. et al.: Secretion of cytokines, histamine and leukotrienes in chronic urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002; 129: 254-260.
- [74] Foti C., Nettis F., Cassano N. et al.: Acute allergic reactions to *Anisakis simplex* after ingestion of anchovies. *Acta Derm. Venerol.*, 2002; 82: 121-123.
- [75] Frank M.M.: Hereditary angioedema: a half century of progress. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 626-627.
- [76] 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.
- [77] Gaig P., Olona M., Muñoz L.D. et al.: Epidemiology of urticaria in Spain. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2004; 14: 214-220.
- [78] Gala G., Blanco R., Quirce S. et al.: Diclofenac-induced urticaria with aspirin tolerance. *Allergy*, 1998; 53: 623-624.
- [79] Galindo P.A., Borja J., Mur P. et al.: Anaphylaxis to paracetamol. *Allergol. et Immunopathol.*, 1998; 26: 199-200.
- [80] Gamboa P.M., Sanz M.L., Caballero M.R. et al.: Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy*, 2003; 58: 312-317.
- [81] Gell P.G.H., Coombs R.R.A.: Clinical aspects of immunology. Oxford, Blackwell 1963: 200-250.
- [82] Glińska O., Kasperkowicz A., Gliński W.: Niezwykły przypadek opóźnionej pokrzywki z ucisku. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2005; 2: 61-64.
- [83] Gliński W., Rudzki E.: Alergologia dla lekarzy dermatologów. Czelej, Lublin, 2003; 324-354.
- [84] Gliński W., Silny W., Czarnecka-Operacz M., Jutel M., Płusa T., Placek W.: Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce. Konsensus zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2007; 1: 1-10.
- [85] Godse K.V.: Autologous serum skin test v/s autologous plasma skin test. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2008; 74: 496-497.
- [86] Goodwin-Tomkinson J.: Aetiology of urticaria. *Br. J. Dermatol.*, 1923; 35: 209-218.

- [87] Goring H.D., Bork K., Spath P.J. et al.: Hereditary angioedema in the German-speaking region. *Hautarzt*, 1998; 49: 114-122.
- [88] Grattan C.E., Wallington T.B., Warin R.P. et al.: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histological evaluation. *Br. J. Dermatol.*, 1986; 114: 583-590.
- [89] Grattan C.E., Walpole D., Francis D.M. et al.: Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin. Exp. Allergy*, 1997; 27: 1417-1424.
- [90] Grattan C.E.H.: Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2003; 28: 123-127.
- [91] Grattan C.E.H.: Basophils in chronic urticaria. *Journal Investig. Dermatol. Symp. Proc.*, 2001; 6: 139-140.
- [92] Greaves M.: Autoimmune urticaria. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2002; 23: 171-183.
- [93] Greaves M.W., Hussein S.H.: Drug-induced urticaria and angioedema: pathomechanisms and frequencies in a developing country and in developed countries. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002; 128: 1-7.
- [94] Greaves M.W., O'Donnell B.F.: Not all chronic urticaria is “idiopathic”! *Exp. Dermatol.*, 1998; 7: 11-13.
- [95] Greaves M.W., Tan K.T.: Chronic urticaria: recent advances. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2007; 33: 134-143.
- [96] Greaves M.W.: Chronic idiopathic urticaria (CIU) and *Helicobacter pylori*. *Allergy Clin. Immunol. Int.*, 2001; 13: 23-26.
- [97] Greaves M.W.: Patophysiology of chronic urticaria. *Int. Arch. All. Immunol.*, 2002; 1: 3-9.
- [98] Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J. et al.: Prevalence and functional role of anti-IgE antibodies in urticarial syndromes. *J. Invest. Dermatol.*, 1988; 90: 213-217.
- [99] Grzelewska-Rzymowska I., Schmidt M., Roźniecki J.: Pokrzywka z nadwrażliwością na aspirynę; studium kliniczne. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 1993; 61, 1-2: 24-28.
- [100] Grzelewska-Rzymowska I., Zagdańska R.: Patogeneza przewlekłej pokrzywki. *Pol. Merk. Lek.*, 2000; 8: 55-57.

- [101] Grzelewska-Rzymowska I.: Nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Pediatr. Med. Rodz.*, 2006; 2: 7-14.
- [102] Grzelewska-Rzymowska I.: Pokrzywkowo-obrzękowa postać nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy. *Pol. Merk. Lek.*, 1998; 23: 233-237.
- [103] Halpern G.M., Levy C.: Estimation of the level of blocking antibodies in patients suffering from reagin allergy. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 1975; 169: 1455-1458.
- [104] Harada S., Horikawa T., Ashida M.: Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br. J. Dermatol.*, 2001; 145: 336-339.
- [105] Heinzerling L., Raile K., Rochlitz H. et al.: Insullin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy*, 2008; 63: 148-155.
- [106] Hellgren L., Hersle K.: Acute and chronic urticaria. A statistical investigation on clinical and laboratory data in 1204 patients and matched healthy controls. *Acta Allergol.*, 1964; 19: 406-420.
- [107] Henriques C.C.: Acetaminophen sensitivity and fixed dermatitis. *JAMA*, 1970; 246: 2336.
- [108] Hide M., Francis D.M., Grattan C.E. et al.: Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *NEJM*, 1993; 328: 1599-1604.
- [109] Hilty M.D., Romshe C.A., Delamater P.V.: Reye's syndrome and hyperaminoacidemia. *J. Pediatr.*, 1974; 84: 362-5.
- [110] Hirschberg: Mittheilung uber einen Fall von Nebenvirkung des Aspirin. *Deutsch. Med. Wschr.*, 1902; 28: 416.
- [111] Humbert P., Niezborala M., Salembier R. et al.: Skin manifestations associated with toxocariasis: a case-control study. *Dermatology*, 2000; 201: 230-234.
- [112] Hyman S., Shreffler W.G., Rappaport R.: Type I diabetes, autoimmune thyroiditis and chronic urticaria. *Pediatr. Diab.*, 2008; 9: 508-511.
- [113] Jakóbiśiak M., Gołąb J., Lasek W.: Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2002; 390-392.
- [114] Jeffreys D.: Aspirin: the remarkable history of a wonder drug. Bloomsbury USA, 2005; 73.

- [115] Jenerowicz D., Czarnecka-Operacz M, Silny W: Skórne objawy nadwrażliwości na leki. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań, 2009; 11-71.
- [116] Jenneck C, Juergens U, Buecheler M. et al.: Pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin intolerance. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2007; 99: 13-21.
- [117] Jonker M.J, Bruynzeel D.P.: Anaphylactic reaction elicited by patch testing with diclofenac. *Contact Dermatitis*, 2003; 49: 114-115.
- [118] Juhlin L.: Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br. J. Dermatol.*, 1981, 104: 369-381.
- [119] Kandeel A.A., Zeid M., Helm T. et al.: Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J. Clin. Immunol.*, 2001; 21: 335-347.
- [120] Kaplan A.P.: Chronic urticaria-pathogenesis and treatment. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 2004;114:465-473.
- [121] Kaplan A.P., Greaves M.W.: Angioedema. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005; 53: 373-388.
- [122] Kaplan A.P., Greaves M.W.: Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin. Exp. Allergy*, 2009; 39: 777-787.
- [123] Kasperska-Zajac A., Zamlynski J.J.: Chronic urticaria and irregular menstrual cycle: a case report of effective therapy with oral contraception. *Dermatolog Treat* 2010 (early online).
- [124] Kern F., Lichtenstein L.M.: Defective histamine release in chronic urticaria. *J. Clin. Invest.*, 1976; 57: 1369-1377.
- [125] Kiorpelidou D., Gaitanis G., Bassukas I.D.: Darier's sign: a model for studying dermographism. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2008; 74: 271-272.
- [126] Kleine-Tebbe J., Erdmann S., Knol E.F. et al.: Diagnostic tests based on human basophils: potentials, pitfalls and perspectives. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2006; 141: 79-90.
- [127] Köbner H.: Zur aetiologie psoriasis. *Vjschr. Dermatol.*, 1876; 3: 559.
- [128] Konstantinou G.N., Asero R, Maurer M. et al.: EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*, 2009; 64: 1256-1268.

- [129] Korosec P., Subic T., Adamic K. et al.: C5a-induced in vitro basophil activation in patients with chronic urticaria: a pilot study. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2009; 121: 339-343.
- [130] Kowalzick L., Ziegler H.: Photoallergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. *Contact Dermatitis*, 2006; 54: 348-9.
- [131] Kozel M., Mekkes J., Bossuyt P. et al.: Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001; 45: 387-391.
- [132] Kozel M., Sabroe R.A.: Chronic urticaria. *Drugs*, 2004; 64: 2515-2536.
- [133] Kränke B., Mayr-Kanhäuser S., Aberer W.: Helicobacter pylori in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis*, 2001; 44: 57-58.
- [134] Krilis S., Gregson R.P., Basten A. et al.: Investigation of the possible involvement of IgE anti-salicyloyl antibodies in patients with urticaria. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1981; 64: 293-301.
- [135] Krishnamurthy A., Naguwa S.M., Gershwin M.E.: Pediatric angioedema. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2008; 34: 250-259.
- [136] Kruszewski J., Silny W., Mazurek H. et al.: Testy skórne. [W:] Standardy w alergologii. Część I. The UCB Institute of Allergy, Belgium 2003; 9-29.
- [137] Kubota Y., Imayama S., Toshihara A. et al.: Sulfidoleukotriene release test (CAST) in hypersensitivity to NSAIDs. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1997; 114: 361-366.
- [138] Kvedariene V., Bencherioua AM, Messaad D et al.: The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin. Exp. Allergy*, 2002; 32: 1366-1369.
- [139] Lafont O.: From the willow to aspirin. *Rev. Hist. Pharm.*, 2007; 55: 209-216.
- [140] Lebel B., Messaad D., Kvedariene V. et al.: Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy*, 2001; 56: 688-692.
- [141] Leenutaphong V., Holzle E., Plewig G.: Pathogenesis and classification of solar urticaria. A new concept. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989; 21: 237-240.

- [142] Leiste A., Skaletz-Rorowski A., Venten I. et al.: Urticaria associated with Norovirus infection: report of 2 cases. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2007; 17.
- [143] Leznoff A., Josse R.G., Denburg J. et al.: Association of chronic urticaria and angioedema and thyroid autoimmunity. *Arch. Dermatol.*, 1983; 119: 636-640.
- [144] Leznoff A., Sussman G.L.: Syndrome of idiopathic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989; 84: 66-71
- [145] Liccardi G., Senna G., Russo M. et al.: Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J. Investig. Allergol Clin. Immunol.*, 2004; 14: 104-107.
- [146] Lipsker D.: The Schnitzler syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2010; 8: 38.
- [147] Liutu M., Kalimo K., Uksila J. et al.: Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int. J. Dermatol.*, 1998; 37: 515-519.
- [148] Lorette G., Gianetti A., Pereira R.S. et al.: One-year treatment of chronic urticaria with mizolastine: efficacy and safety. *JEADV*, 2000; 14:83-90.
- [149] Lourenço F.D., Azor M.H., Santos J.C. et al.: Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *Br. J. Dermatol.*, 2008; 158: 979-986.
- [150] Luquin E., Kaplan A.P., Ferrer M.: Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin. Exp. Allergy*, 2005; 35: 456-460.
- [151] MacElligott S., Perlroth M., Raish L.: Angioedema after substituting lisinopril for captopril. *Ann. Intern. Med.*, 1992; 116: 426-427.
- [152] Macias E., Ruiz A., Moreno E. et al.: Usefulness of intradermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metamizol. *Allergy*, 2007; 62: 1462-1464.
- [153] Mahmoudi M.: Cold-induced urticaria. *JAOA*, 2001; 5: 1-5.
- [154] Malfertheiner P., Mergaud F., O'Morain C. et al.: Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007; 56: 772-781.

- [155] Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzarella B: Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 1993; 12: 116-25.
- [156] Martin E, Gomez A, Hinojosa B. et al.: Diclofenac-induced reactions: a clinical study of 32 patients. *Alergol. Immunol. Clin.*, 2001; 16: 202-208.
- [157] Mashiah J, Brenner S: A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch. Dermatol.*, 2003; 139: 1181-1183.
- [158] Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M. et al.: Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 113: 771-775.
- [159] Mastalerz L, Setkowicz M, Szczeklik A: Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2005; 5: 277-283.
- [160] Mathelier-Fusade P: Drug-induced urticarias. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2006; 30: 19-23.
- [161] May A, Weber A, Gall H. et al.: Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance. *Clin. Exp. Allergy*, 1999; 29: 1402-1411.
- [162] Messaad D, Sahla H, Benahmed S. et al.: Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 140: 1001-1006.
- [163] Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzowa E. et al.: Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123: 705-706.
- [164] Mirouze J, Monnier L, Rodier M. et al.: Chronic insulin urticaria. Therapeutic efficacy and good tolerability of human insulins. *Nouv. Presse Med.*, 1982; 11: 3121-3124.
- [165] Młynek A, Magerl M, Hanna M. et al.: The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy*, 2009; 64: 927-36.
- [166] Młynek A, Maurer M, Zalewska A: Update on chronic urticaria: focusing on mechanisms. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 8: 433-437.

- [167] Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A. et al.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J. Invest. Dermatol.*, 2008; 128: 35-44.
- [168] Morita E., Kunie K., Matsuo H.: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J. Dermatol. Sci.*, 2007; 47: 109-117.
- [169] Nettis E., Pannofino A., D'Aprile C. et al.: Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Br. J. Dermatol.*, 2003; 148: 501-506.
- [170] Niimi N., Francis D.M., Kermani F. et al.: Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in CU. *J. Invest. Dermatol.*, 1996; 106: 1001-1006.
- [171] Nittner-Marszalska M., Małolepszy J., Mędrala W. i wsp.: Zastosowanie testu ilościowej oceny sulfidoleukotrienów produkowanych przez leukocyty stymulowane jadem owadów (CAST-ELISA) w diagnostyce alergii na jad os i pszczoł. *Alergia Astma Immunologia*, 1997; 2: 235-238.
- [172] Nizankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Mastalerz L. et al.: EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*, 2007; 62: 1111-1118.
- [173] Oberholzer C., Nüesch R., Häusermann P.: Urticaria and parasites: case report and general view over the most common pathogens of chronic urticaria. *Praxis (Bern 1994)*, 2007; 96: 865-870.
- [174] Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L.: Chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Allerg. Immunol. (Paris)*, 2005; 37: 143-146.
- [175] Palma-Carlos A.G., Medina M., Palma-Carlos M.L.: Skin tests in NSAIDS hypersensitivity. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 38: 182-185.
- [176] Panaszek B.: Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. [W:] Choroby alergiczne i astma. Małolepszy J. (red.), Volumed, Wrocław, 1996; 729-770.
- [177] Paramo de B.J., Gancedo S.Q., Cuevas M. et al.: Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2000; 85: 508-511.
- [178] Philpott H., Kette F., Hissaria P. et al.: Chronic urticaria: the autoimmune paradigm. *Intern. Med. J.*, 2008; 38: 852-857.
- [179] Pichler W.J.: Drug hypersensitivity. Karger, Basel 2007; 340.

- [180] Pierzchalska M., Mastalerz L., Sanak M. et al.: A moderate and unspecific release of cysteinyl leukotrienes by aspirin from peripheral blood leucocytes precludes its value from aspirin sensitivity testing in asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2000; 30: 1785-1791.
- [181] Piotrowski M., Silny W., Czarnecka-Operacz M.: Wywoływanie tolerancji na kwas acetylosalicylowy jako metoda leczenia pokrzywki aspirynowej. *Przegl. Dermatol.*, 1996; 5: 447-452.
- [182] Poonawalla T., Kelly B.: Urticaria: a review. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2009; 10: 9-21.
- [183] Pozo del M.D., Lobera T., Blasco A.: Selective hypersensitivity to diclofenac. *Allergy*, 2000; 55: 418-419.
- [184] Quaranta J., Rohr A., Rachelefsky G. et al.: The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann. Allergy*, 1989; 62: 421-424.
- [185] Rastogi S., Modi M., Dhawan V.: Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP) caused by ibuprofen. A Case Report. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2009; 47: 132-134.
- [186] Roll A., Wütrich B., Schmid-Grendelmeier P. et al.: Tolerance to celecoxib in patients with a history of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Swiss Med. Weekly*, 2006; 136: 684-690.
- [187] Romano A., Demoly P.: Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 7: 299-303.
- [188] Rorsman H.: Basopenia in urticaria. *Acta. Allergol.*, 1961; 16: 185-215.
- [189] Rorsman H.: Studies on basophil leucocytes with special reference to urticaria and anaphylaxis. *Acta Derm. Venereol.*, 1962; 42: 1-20.
- [190] Rosińska A., Łopińska P., Karpisiewicz M. i wsp.: Prawdopodobne przyczyny pokrzywki przewlekłej u chorych hospitalizowanych w Klinice Dermatologii AM w Poznaniu w latach 1997-2003. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2004; 3: 128-135.
- [191] Rottem M.: Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoim. Rev.*, 2003; 2: 69-72.
- [192] Rudolf M., Milavec-Puretic V., Lipozencic J. et al.: Clinical usefulness of cellular antigen stimulation test in detection of aspirin allergy. *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 2005; 13: 93-96.

- [193] Ryhal B., DeMera R.S., Shoenfeld Y. et al.: Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2001; 11: 16-20.
- [194] Sabroe R., Francis D.M., Barr R.M. et al.: Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998; 102: 651-658.
- [195] Sabroe R., Seed P.T., Stat C. et al.: Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE antibodies. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999; 40: 443-450.
- [196] Sacerdote A.S.: Hypoglycemic urticaria revisited. *Diab. Care*, 1999; 5: 861-862.
- [197] Saini S.S.: Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2009; 9: 286-290.
- [198] Sakaguchi M., Nakayama T., Inouye S.: Cases of systemic immediate-type urticaria associated with acellular diphtheria-tetanus-pertussis vaccination. *Vaccine*, 1998; 16: 1138-1140.
- [199] Samter M., Beers R.F.: Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann. Intern. Med.*, 1968; 68: 975-979.
- [200] Sanchez-Borges M., Caballero-Fonseca F., Capriles-Hulett A.: Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2005; 94: 34-38.
- [201] Sánchez-Borges M., Capriles-Hulett A., Caballero-Fonseca F.: NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2002; 3: 599-607.
- [202] Sanchez-Borges M., Capriles-Hulett A., Caballero-Fonseca F.: The multiple faces of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2004; 14: 329-334.
- [203] Sanz M.L., Gamboa P., deWeck A.L.: A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2005; 136: 58-72.

- [204] Sawada Y., Nakamura M., Bito T.: Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J. Invest. Dermatol.*, 2010; 130: 2683-2686.
- [205] Schiavino D., Nucera E., Milani A. et al.: The aspirin disease. *Thorax*, 2000, 55: 66-69.
- [206] Senna G.E., Passalacqua G., Andri G.: Nimesulide in the treatment of patients intolerant of aspirin and other NSAIDs. *Drug Saf.*, 1996; 14: 94-103.
- [207] Settignano R.A., Schrank P.J., Simon R.A. et al.: Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995; 96: 480-485.
- [208] Shakouri A., Compalati E., Lang D.M. et al.: Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 10: 362-369.
- [209] Sharma D.B., Lahori U.C., Gupta R.C.: Acute acetaminophen hypersensitivity in infancy. *Indian Pediatr.*, 1979; 16: 1139-1141.
- [210] Sharma P.K., Yium J.J.: Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonist losartan. *South Med.*, 1997; 90: 552-553.
- [211] Shiotani A., Kamada T., Kusunoki H. et al.: Helicobacter pylori infection and allergic diseases. *Nippon Rinsho*, 2009; 67: 2352-2356.
- [212] Shipley D., Ormerod A.D.: Drug-induced urticaria. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2001; 2: 151-158.
- [213] Silny W., Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D i wsp.: Leksykon alergicznych chorób skóry i reakcji polekowych. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań, 2009; 54-74.
- [214] Silny W., Piotrowski M., Czarnecka-Operacz M.: Wyniki badań diagnostycznych w pokrzywce przewlekłej. *Postępy Dermatologii*, 1992, 9: 231-238.
- [215] Silvaes M.R., Coelho K.I., Dalben I. et al.: Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. *Sao Paulo Med. J.*, 2007; 125: 281-285.

- [216] Spinelli A: Irritable bowel syndrome. *Clin. Drug Investig.*, 2007; 27: 15-33.
- [217] Staubach P, Eckhardt-Henn A., Dechene M. et al.: Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br. J. Dermatol.*, 2006; 154: 294-298.
- [218] Stevenson D.D., Sanchez-Borges M., Szczeklik A.: Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2001; 87: 177-80.
- [219] Stevenson D.D., Szczeklik A.: Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 118: 773-86.
- [220] Stevenson D.D.: Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.*, 2004; 24: 491-505.
- [221] Stevenson D.D.: Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984; 74: 617-622.
- [222] Sycz R, Wolańczyk-Mędrala A., Mędrala W.: Autoimmunologiczne aspekty pokrzywki przewlekłej. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2007; 16: 135-139.
- [223] Szczeklik A., Gryglewski R.J., Czerniawska-Mysik G.: Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin sensitive patients. *Br. Med. J.*, 1975; 11: 67-69.
- [224] Szczeklik A., Nizankowska-Mogilnicka E., Sanak M.: Hypersensitivity to aspirin and other NSAIDs: mechanisms, clinical presentation and management. [In:] Pichler W.J. (ed.): *Drug hypersensitivity*. Basel, Karger 2007; 340-349.
- [225] Szczeklik A., Sanak M.: The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006; 8: 145-155.
- [226] Szczeklik A., Stevenson D.D.: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 111: 913-921.
- [227] Szczeklik A.: Analgesics, allergy and asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1980; 10: 401-405.
- [228] Szczeklik A.: Analgesics. *Chem. Immunol. Allergy*, 2010; 95: 170-179.

- [229] Tan K.T., Greaves M.W.: Angioedema and urticaria due to drugs. *SGH Proceedings*, 2005; 14: 75-80.
- [230] Teixeira M., Silva E., Selores M.: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by nimesulide. *Dermatol. Online J.*, 2006; 31: 20-21.
- [231] Torresani C., Bellafiore S., De Panfilis G.: Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome. *Acta Derm. Venereol.*, 2009; 4: 389-92.
- [232] Toubi E., Kessel A., Avshovich N. et al.: Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*, 2004; 59: 869-873.
- [233] Tsujino Y., Okamoto N., Morita E.: Acetaminophen-induced urticaria without aspirin intolerance. *J. Dermatol.*, 2007; 34: 224-226.
- [234] Turktas I., Gokcora N., Demirsoy S. et al.: The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int. J. Dermatol.*, 1997; 36: 187-190.
- [235] Vane J.: Aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Thorax*, 2000; 55: 3-9.
- [236] Verbeiren S., Morant C., Charlanne H. et al.: Celecoxib-induced toxic skin reaction with positive patch test. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2002; 129: 203-205.
- [237] Verneuil L., Leconte C., Ballet J.J. et al.: Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology*, 2004; 208: 98-103.
- [238] Viola M., Quarantino D., Gaeta F. et al.: Cross-reactive reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr. Pharm. Des.*, 2008; 14: 2826-2832.
- [239] Vonakis B.M., Saini S.S.: Basophils and mast cells in chronic idiopathic urticaria. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2005; 5: 270-276.
- [240] Vonakis B.M., Saini S.S.: New concepts in chronic urticaria. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008; 20: 709-716.
- [241] Vonakis B.M., Vasagar K., Gibbons S.P. et al.: Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 119: 441-448.

- [242] Walker S.L., Ead R.D., Shackleton D.B.: Two cases of occupational allergic contact dermatitis to p-aminophenol in pharmaceutical workers manufacturing paracetamol. *Contact Dermatitis*, 2005; 52: 290-291.
- [243] Webb L.M., Mikita C.P.: Solar urticaria. *Allergy Asthma Proc.*, 2009; 30: 563-565.
- [244] Wedi B., Novacovic V., Koerner M., Kapp A.: Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production and basophil CD63 surface expression – inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 105: 552-560.
- [245] Wedi B., Raap U., Kapp A.: Urticaria and infections. *Allergy, Asthma and Clinical Immunol.*, 2009; 5: 10-22.
- [246] Wedi B., Wagner S., Werfel T. et al.: Prevalence of Helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1998; 116: 288-294.
- [247] Wedi B.: Urticaria. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2008; 6: 306-317.
- [248] Weiss G., Shemer A., Trau H.: The Koebner phenomenon: review of the literature. *JEADV*, 2002; 16: 241-248.
- [249] Weller K., Altrichter S., Ardelean E. et al.: Chronische urtikaria. *Hautarzt*, 2010; 9: 750-757.
- [250] Wierzuchowski M.: Dożylne stosowanie peptonu w dychawicy oskrzelowej. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1925; 2: 42-76.
- [251] Wilson H.T.: A fixed drug eruption due to paracetamol. *Br. J. Dermatol.*, 1975; 92: 213-214.
- [252] Wojnerowicz-Grajewska M., Bowszyc J., Silny W. i wsp.: Aspirin-induced urticaria (data of the Dermatologic Clinic in Poznań). *Przegl. Dermatol.*, 1986; 73: 115-119.
- [253] Wolfrom E., Chene G., Lejoly-Boisseau H. et al.: Chronic urticaria and toxocara canis infection. A case-control study. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1996; 123: 240-246.
- [254] Wu J.J., Huang D.B., Murase J.E., Weinstein G.D.: Dermographism secondary to trauma from a coral reef. *JEADV*, 2006; 20: 1337-1338.
- [255] Yang C.C., Lee J.Y., Chen W.C.: Acute generalized exanthematous pustulosis caused by celecoxib. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2004; 103: 555-557.

8. Streszczenie

Wprowadzenie

Według najnowszej, uaktualnionej definicji Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (ang. EAACI – European Academy of Allergology and Clinical Immunology), pokrzywkę stanowi niejennorodna grupa chorób, gdzie zróżnicowane typy i podtypy schorzenia cechują się wspólną manifestacją kliniczną w postaci bąbla pokrzywkowego i/lub obrzęku naczynioruchowego. W zależności od czasu trwania choroby klasyfikuje się pokrzywkę jako ostrą (czas trwania objawów do 6 tygodni) oraz przewlekłą (objawy trwające powyżej 6 tygodni). Pokrzywka dotyczy w zasadzie wszystkich grup wiekowych, chociaż ostra forma schorzenia jest bardziej charakterystyczna dla dzieci, młodzieży oraz młodych dorosłych, natomiast pokrzywka przewlekła spotykana jest częściej u kobiet w wieku średnim. W etiopatogenezę pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego zaangażowane są mechanizmy immunologiczne, jednak istotną rolę odgrywają także czynniki niezwiązane wyraźnie z udziałem układu odpornościowego. Fakt ten przyczynia się do ogromnej heterogenności pokrzywek i obrzęku naczynioruchowego i sprawia, że często poszukiwanie czynnika sprawczego jest żmudne, długotrwałe i angażuje zastosowanie wielu różnorodnych metod diagnostycznych.

W niektórych przypadkach potwierdzenie przyczyny schorzenia okazuje się niemożliwe i wówczas pokrzywkę określa się jako idiopatyczną. W latach 60. XX w. zaczęto postrzegać objawy pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego także jako możliwy wynik działania krążących we krwi czynników uwalniających histaminę. Sugerowano wówczas, że przyczyną degranulacji granulocytów zasadochłonnych u chorych na pokrzywkę może być „reakcja typu antygen-przeciwciało”. Wkrótce potem stwierdzono, że u chorych na pokrzywkę przewlekłą występuje reakcja w postaci rumienia i bąbla po śródskórnym podaniu ich własnej surowicy.

W latach 90. XX w. pojawiły się kolejne doniesienia o możliwości udziału zjawisk autoagresji w etiopatogenezie pokrzywki i wkrótce potem dokonano zi-

dentyfikowania autoprzeciwciał w klasie IgG skierowanych przeciwko IgE oraz przeciwko podjednostce α receptora o wysokim powinowactwie dla fragmentu Fc immunoglobuliny E (Fc ϵ RI). Wiadomo, że wymienione autoprzeciwciała ulegają związaniu na powierzchni komórek tucznych lub bazofilów, co prowadzi do degranulacji tych komórek i wydzielania histaminy oraz innych mediatorów zapalenia, będąc w konsekwencji przyczyną wysiewu bąbli pokrzywkowych. Autoprzeciwciała skierowane przeciw składowym komórek tucznych mogą również inicjować aktywację dopełniacza i uwalnianie anafilatoksyny C5a, prowadząc do degranulacji – można je zatem uznać jako funkcjonalne, uwalniające histaminę. Obecnie panuje pogląd, że blisko połowa chorych, zaliczanych uprzednio do grupy przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, to w istocie pacjenci cierpiący na pokrzywkę autoimmunologiczną.

Stosunkowo nowy i stale rozwijający się kierunek badań nad patomechanizmem pokrzywki i pośrednio rolą procesów autoimmunizacyjnych stanowi **problem zaburzenia prawidłowego funkcjonowania granulocytów zasadochłonnych**. Wiadomo bowiem, że u chorych na pokrzywkę przewlekłą występuje zjawisko bazopenii, zależne od nasilenia stanu chorobowego i zaostrzeń pokrzywki, a związane prawdopodobnie z aktywną rekrutacją tych komórek do tkanek docelowych. Należy również brać pod uwagę możliwość niszczenia lub sekwestracji bazofilów. Już w latach 70. XX w. różne zespoły badaczy sugerowały, że bazofile chorych na idiopatyczną pokrzywkę przewlekłą charakteryzują się zmniejszoną reaktywnością (wyrażoną ograniczoną zdolnością do degranulacji) na agonistów w postaci anty-IgE oraz anty-Fc ϵ RI. Obecnie wiadomo, że opisana desensytyzacja granulocytów zasadochłonnych, połączona ze zjawiskiem wspomnianej wcześniej bazopenii, przynajmniej w części może być spowodowana obecnością funkcjonalnych, krążących autoprzeciwciał uwalnających histaminę. Ponadto wydaje się, że bazofile chorych na pokrzywkę przewlekłą charakteryzują zaburzenia w przesyłaniu sygnałów poprzez receptory dla IgE, co spowodowane może być wadliwą ekspresją cząstek za to zjawisko odpowiedzialnych.

Leki zarówno w swojej postaci doustnej, parenteralnej, jak również i miejscowej mogą być przyczyną zarówno pokrzywki ostrej, jak i przewlekłej. Uważa się, że pokrzywka jest przykładem drugiej co do częstości (po osutce plamisto-grudkowej) skórnej manifestacji nadwrażliwości na leki. Narastający problem

stanowi polekowa pokrzywka kontaktowa, która może mieć charakter zawodowy (szczególnie dla pracowników służby zdrowia i farmaceutów). Morfologia i rozmieszczenie zmian skórnych nie są wysoce charakterystyczne i nie są pomocne w ustaleniu rodzaju leku odpowiedzialnego za wystąpienie reakcji, zatem tym większe znaczenie ma dokładnie zebrany wywiad chorobowy, nie-rzadko kilkakrotnie powtarzany i uzupełniany, ponieważ ustalenie właściwej chronologii wydarzeń może sprawiać choremu trudność.

Jedną z istotnych grup leków, związanych z przewlekłą pokrzywką i obrzękiem naczyńnioruchowym, są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Obok niewątpliwych korzyści związanych z odkryciem i upowszechnieniem NLPZ, nieuniknione były (tak jak w przypadku każdej grupy leków) przypadki różnych objawów nadwrażliwości. Wkrótce po wprowadzeniu na rynek kwasu acetylosalicylowego (aspiryny), zaczęły pojawiać się doniesienia o wywoływanych przez lek objawach niepożądanych. Pierwszy raport na ten temat przypisuje się poznańskiemu lekarzowi Hirschbergowi, który w 1902 r. opublikował doniesienie o wystąpieniu obrzęku naczyńnioruchowego u chorego po zażyciu właśnie tabletki aspiryny. W 1911 r. opisano odmianę duszności astmatycznej uwarunkowanej leczeniem za pomocą kwasu acetylosalicylowego, a nieco ponad 10 lat później Widal wraz ze współpracownikami zaobserwowali wzajemny związek pomiędzy polipowatością nosa, astmą i nadwrażliwością na aspirynę. Wszystkie trzy objawy w 1968 r. zebrane zostały pod nazwą klasycznej „triady aspirynowej”, albo „triady Samtera”. Chorzy cierpiący na dolegliwości związane ze wspomnianą triadą w ciągu 3 godzin po przyjęciu ASA prezentowali objawy ostrego ataku astmatycznego, często z towarzyszącymi objawami wycieku z nosa, podrażnienia spojówek, napadowego rumienia okolicy głowy i szyi, a nawet niedokrwienia mięśnia serca. Z kolei w latach 60. XX w. pojawiły się pierwsze doniesienia o możliwych działaniach niepożądanych paracetamolu. W latach 70. badacze zaczęli donosić o licznych przypadkach rumienia trwałego związanego z terapią tym lekiem, odnotowywano również polekowe reakcje typu natychmiastowego (łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym).

Obecnie częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę różni autorzy oceniają od 0,3 do 0,9%, ale także od 0,6 do 2,5% populacji ogólnej. Nie wydaje się, żeby występowały w tym zakresie jakieś różnice rasowe, natomiast uwagę zwraca przewaga płci żeńskiej. U dzieci poniżej 10. roku życia zjawisko

nietolerancji występuje rzadziej, co związane jest z przeciwwskazaniem stosowania leku w tej grupie wiekowej ze względu na zagrożenie zespołem Reye'a, czyli ostrej encefalopatii i niewydolności wątroby wskutek nagłej dysfunkcji mitochondriów.

Występowanie nietolerancji NLPZ tylko w wybranych przypadkach próbowano za pomocą szeregu hipotez wyjaśnić od wielu lat. W latach 70. XX w. stwierdzono, że aspiryna oraz te NLPZ, które w warunkach *in vitro* działały hamująco na syntezę prostaglandyn, jednocześnie powodowały objawy reakcji niepożądaney u chorych na astmę indukowaną aspiryną. Badacze uznali uzyskane wyniki badań jako wysoce sugestywne dla związku pomiędzy występowaniem objawów astmy indukowanej aspiryną a hamowaniem biosyntezy prostaglandyn przez NLPZ. Z kolei w 2001 r. grupa badaczy japońskich wysunęła hipotezę, że konsekwencją hamowania przez kwas acetylosalicylowy drogi cyklooksigenazowej jest uruchomienie drogi 5-lipooksygenazowej, przemieszczającej kierunek metabolizmu od produkcji ochronnych prostaglandyn ku leukotrienom cysteinylowym, będących istotnymi mediatorami astmy indukowanej aspiryną. Głównym źródłem tych związków są komórki tuczne, chociaż nie można także wykluczyć udziału granulocytów kwasochłonnych. Według kolejnej hipotezy aspiryna może wywoływać zmianę struktury COX-2, co prowadzi do przesunięcia równowagi w kierunku produkcji mediatorów na drodze lipooksygenazowej. Aktywność syntazy LTC₄ jest u chorych na astmę aspirynową blisko pięciokrotnie większa niż w przypadku pacjentów cierpiących z powodu astmy, ale niewykazujących nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, natomiast w porównaniu z osobami zdrowymi jest to różnica nawet dziesiętnastokrotna.

Etiopatogeneza pokrzywki aspirynowej, jak dotąd, nie została poznana tak dokładnie jak w przypadku astmy, jednak wyniki badań wskazują, że obydwa te schorzenia dzielają zaangażowanie metabolizmu eikozanoidów w patomechanizm powstawania bąbli pokrzywkowych. Podanie miejscowe aspiryny lizylowej zwykle nie powoduje u chorych z nadwrażliwością na aspirynę odczynu skórnyego, co świadczyłoby o nieimmunologicznym charakterze nietolerancji NLPZ. Zaobserwowano, że selektywne inhibitory COX-2 typowo nie wywołują wysiewów bąbli pokrzywkowych ani też objawów obrzęku naczynioruchowego u chorych cierpiących na pokrzywkę przewlekłą

i nietolerancję aspiryny. Brak reaktywności krzyżowej w grupie „koksyków” może wskazywać na hamowanie COX-1 jako na wiodący mechanizm zaostreń pokrzywki po ekspozycji na aspirynę, jednak nie można wykluczyć udziału niedawno opisanej trzeciej izoformy enzymu (COX-3) bądź też jeszcze nie opisanych kolejnych izoform. Podobnie jak w odniesieniu do astmy, także i w pokrzywce aspirynowej stwierdza się podwyższone wyjściowe stężenie leukotrienów w moczu w porównaniu z osobami zdrowymi, co świadczy o wzmożonej ogólnej produkcji tych związków w przebiegu schorzenia. Ekspozycja na aspirynę dodatkowo powoduje masywny wzrost stężenia leukotrienów w moczu, co więcej koreluje ono z natężeniem i czasem trwania niepożądanego reakcji.

W 2003 r. przedstawiono klasyfikację, uwzględniającą 3 profile klinicznej relacji pomiędzy kwasem acetylosalicylowym i innymi NLPZ a objawami pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego – wyróżniono: pokrzywkę/obrzęk naczynioruchowy wywoływane (indukowane) przez aspirynę, pokrzywkę/obrzęk naczynioruchowy nasilające się po aspirynie oraz pokrzywkę/obrzęk naczynioruchowy z aspiryną w roli kofaktora.

Z kolei w 2001 r. zaproponowany został nowy system klasyfikacyjny niepożądanych reakcji na leki hamujące izoenzymy COX. Obok profilu oddechowego i układowego autorzy klasyfikacji wyróżnili także profil skórny (pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy) i profil mieszany, łączący objawy ze strony układu oddechowego i skóry. Wyróżniono zatem: pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy zaostreżone przez wiele NLPZ (wzorzec kliniczny II), pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy indukowane wieloma NLPZ (wzorzec kliniczny III) oraz pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy indukowany pojedynczym lekiem z tej grupy (reakcja niepożądana związana prawdopodobnie z udziałem IgE w odniesieniu do sprawczego leku).

Założenia i cele pracy

Etiopatogeneza pokrzywki przewlekłej, także tej związanej z nietolerancją kwasu acetylosalicylowego nie została w pełni wyjaśniona. Niektórzy badacze sugerują, że pokrzywka aspirynowa nie dotyczy pacjentów ze szczególnym

rodzajem pokrzywki, ale rozwija się u chorych cierpiących na ostrą lub przewlekłą pokrzywkę innego typu. Stanowić ma ona w tym wypadku „defekt” skóry, umożliwiającą kliniczne ujawnienie się skórnej postaci nadwrażliwości, podobnie jak w przypadku astmy, gdzie nadreaktywność oskrzeli pozwala na kliniczną manifestację oskrzelowej nadwrażliwości na lek.

Należy wyraźnie podkreślić, że dane literaturowe dotyczące pokrzywki aspirynowej są bardzo nieliczne w porównaniu do raportów odnoszących się do tego samego problemu w przebiegu astmy czy polipów nosa. W literaturze brakuje ponadto dokładnych analiz dotyczących problemu nietolerancji leków z grupy NLPZ u chorych na pokrzywkę przewlekłą, uwzględniających zastosowanie połączonej diagnostyki w formie *in vivo* oraz *in vitro*, co uznaje się za najbardziej optymalną formę diagnozowania nadwrażliwości na różne preparaty lecznicze. Ponadto, ze względu na ograniczenia zastosowania próby doustnej prowokacji u niektórych chorych, istnieje stała potrzeba udoskonalania dotychczasowych oraz wdrażania nowych metod diagnostycznych także w formie *in vitro*, które cechują się dużym bezpieczeństwem i mogą stanowić cenne uzupełnienie bądź też w określonych przypadkach nawet alternatywę dla próby prowokacji doustnej.

W niniejszej pracy podjęto zatem próbę uzupełnienia wiedzy i wzbogacenia doświadczeń dotyczących opisanych powyżej zagadnień. Podjęto zatem ocenę różnorodnych prawdopodobnych przyczyn przewlekłej pokrzywki (tolerancja aspiryny, przypadki pokrzywki autoimmunologicznej, fakt współwystępowania różnych możliwych czynników etiopatogenetycznych). Analizie poddano ponadto kliniczny profil skórnej nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy w badanej grupie chorych, a także dokonano oceny nadwrażliwości na inne leki z grupy NLPZ u chorych na pokrzywkę aspirynową. Przedmiotem badań była ponadto przydatność testów skórnych w kwalifikacji do określonego profilu nadwrażliwości na NLPZ u chorych na pokrzywkę przewlekłą i obrzęk naczyńioruchowy (chory reagujący na pojedynczy lek – „single-reactor” albo nadwrażliwy na wiele preparatów – „cross-reactor”), a także ocena próby prowokacji doustnej w procesie wyboru alternatywnego leku z grupy NLPZ dla chorych nietolerujących ASA i/lub innych preparatów oraz jej zgodność z wynikami testów skórnych. Przeanalizowano wartość uzupełniającego oznaczenia stężenia sulfidoleukotrienów wydzielonych przez stymulowane leukocyty krwi

obwodowej metodą CAST-2000 ELISA jako metody alternatywnej do testu prowokacji doustnej, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do przeprowadzenia prowokacji, albo którzy ze względu na stale utrzymujące się wysiewy bąbli pokrzywkowych nie mogą wycofać się z leczenia przeciwalergicznego i przeciwzapalnego przed planowaną próbą ekspozycyjną. Dokonano także analizy związku zjawisk autoimmunologicznych w pokrzywce przewlekłej z nietolerancją NLPZ.

Materiał i metodyka

Analizie poddano 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą w wieku od 16 do 72 lat, leczonych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnie w Klinice Dermatologii oraz w Ośrodku Diagnostyki Chorób Alergicznych przy Katedrze i Klinice Dermatologii UM w Poznaniu. Chorych podzielono na dwie podgrupy w zależności od uzyskanego wyniku doustnej próby prowokacyjnej z ASA: 30 chorych prezentujących dodatni wynik próby (podgrupa A) oraz 30 chorych prezentujących ujemny wynik wspomnianej próby (podgrupa B). Spośród 30 chorych na pokrzywkę przewlekłą, którzy nie tolerowali aspiryny, we wszystkich przypadkach wysiewy bąbli pokrzywkowych i/lub epizody obrzęku naczynioruchowego występowały nie tylko po zażyciu leku, ale także „spontanicznie”, nie powiązane przez chorego z jakąkolwiek inną przyczyną. **Na podstawie zaleceń ekspertów zakwalifikowano całą podgrupę A chorych jako przewlekłą pokrzywkę i/lub obrzęk naczynioruchowy, zaostrzane przez kwas acetylosalicylowy.**

W obu podgrupach dane demograficzne chorych przedstawiały się następująco: w podgrupie A znajdowało się 19 kobiet (63%) i 11 mężczyzn (37%) w wieku od 21 do 72 lat. Średnia wieku w podgrupie A wynosiła 44,4 lata. W podgrupie B znajdowało się 20 kobiet (67%) i 10 mężczyzn (33%) w wieku od 16 do 64 lat. Średnia wieku w podgrupie B wynosiła 39,3 lat. Do badań wybrano grupę kontrolną, złożoną z 30 osób zdrowych w wieku od 26 do 80 lat. Osoby zakwalifikowane do tej grupy nie wykazywały obciążonego wywiadu

w kierunku nietolerancji aspiryny i/lub innych NLPZ, nie prezentowały też objawów pokrzywki przewlekłej, ani w dniu rekrutacji, ani też w wywiadzie.

Wszyscy chorzy na pokrzywkę przewlekłą i obrzęk naczynioruchowy poddani zostali wszystkim etapom procesu diagnostycznego, zalecanym w ramach najnowszych międzynarodowych wytycznych Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej oraz polskiego zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii. Przeprowadzono diagnostykę na poziomie podstawowym i specjalistycznym, a także badania wysokospecjalistyczne (diagnostyka nadwrażliwości na leki: testy skórne, próby prowokacyjne oraz metodykę *in vitro*). W ramach diagnostyki *in vitro* u wszystkich 60 chorych oraz w grupie kontrolnej przeprowadzono ocenę uwalniania leukotrienów pod wpływem wybranych NLPZ (kwas acetylosalicylowy, paracetamol, diklofenak) z zastosowaniem metody CAST-2000 ELISA. Uzyskane wyniki wyrażano w pg/ml oraz jako współczynnik stymulacji (ang. stimulation index – SI) będący ilorazem wartości sulfidoleukotrienów wydzielonych pod wpływem leku i wartości sulfidoleukotrienów wydzielonych pod wpływem obojętnego buforu („tła”); $SI \geq 2$ przyjmowano jako dodatni.

Należy podkreślić, iż przeprowadzenie prób prowokacyjnych wymagało stworzenia **specyficznych warunków przewidzianych przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej**. Jako przeciwwskazania do przeprowadzenia próby uznano: reakcję anafilaktyczną w wywiadzie, ciężkie schorzenia układu krążenia, ciężkie schorzenia przewodu pokarmowego i dróg moczowych, infekcję dróg oddechowych, ciążę oraz terapię beta-blokerami. Istotnym elementem kwalifikacyjnym były wyniki testów skórnych.

Wszystkie próby miały charakter pojedynczy-ślepy, wykonywane były w różnych dniach i poprzedzone zostały próbą z placebo. Kolejne dawki leków (kwas acetylosalicylowy, diklofenak, paracetamol, w wybranych przypadkach nimesulid) podawano w odstępie 30 minut, a następnie prowadzono obserwację chorego w warunkach szpitalnych przez następne 24 godziny w celu wykluczenia ewentualnej opóźnionej reakcji na zastosowany lek.

W trakcie prób prowokacyjnych zapewniono: osobne pomieszczenie dla hospitalizowanego chorego, obecność anestezjologa i pielęgniarki anestezjologicznej, dostęp do żyły, monitor kardiologiczny (z pomiarem ciśnienia, tętna i saturacji), zabezpieczenie tlenu, adrenaliny, glikokortykoi-

steroidów, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwhistaminowych, soli fizjologicznej oraz zapewniono dostęp do aspiracji cewnikowania. Należy podkreślić, że wymienione powyżej warunki nie zawsze są możliwe do spełnienia w ramach rutynowej działalności klinicznej wielu ośrodków i stwarzają ograniczenia w możliwości zastosowania próby prowokacyjnej w ramach diagnostyki nadwrażliwości na leki.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA (data analysis software system), v 8.0. oraz pakietu Cytel Studio – StatXact-8.

Najważniejsze wyniki badań

Średni czas trwania pokrzywki w całej badanej grupie 60 chorych wynosił 56 miesięcy (nieco ponad 4,5 roku), w zakresie od 3 miesięcy do 30 lat. W przypadku chorych należących do podgrupy A, średni czas trwania pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego wynosił 58 miesięcy (4,8 lat), w zakresie od 4 miesięcy do 30 lat. Natomiast w przypadku chorych należących do podgrupy B, średni czas trwania choroby wynosił 53,5 miesiąca (4,5 roku), w zakresie od 3 miesięcy do 20 lat. 77% chorych podawało w wywiadzie epizody obrzęku naczynioruchowego połączone z wysiewami bąbli pokrzywkowych, przy czym dominował obrzęk dotyczący głównie oczodołów i czerwieni wargowej.

W ramach diagnostyki *in vivo* (testy skórne) uzyskano następujące wyniki: w podgrupie A stwierdzono: u 1 chorego dodatni wynik skórniego testu punktowego z diklofenakiem (3% badanej grupy), u 3 chorych dodatnie wyniki testów śródskórnych z diklofenakiem (10% badanej grupy), u żadnego chorego nie odnotowano dodatniego skórniego testu punktowego z paracetamolem, u 1 chorego dodatni wynik testu śródskórniego z paracetamolem (3% badanej grupy), w przypadku 22 chorych (74%) wszystkie przeprowadzone testy skórne okazały się ujemne, natomiast u 3 chorych ocena testów skórnych okazała się niemożliwa ze względu na obecność objawów dermatografizmu pokrzywkowego (10% badanej grupy). W podgrupie chorych tolerujących aspirynę (podgrupa B) stwierdzono co następuje: u żadnego chorego nie

odnotowano dodatniego wyniku skórniego testu punktowego z diklofenakiem, u 1 chorego odnotowano dodatni wynik testu śródskórniego z diklofenakiem (3% badanej grupy), u żadnego chorego nie odnotowano dodatniego skórniego testu punktowego z paracetamolem, u 2 chorych stwierdzono dodatni wynik testu śródskórniego z paracetamolem (6% badanej grupy), w przypadku 26 chorych (88%) wszystkie przeprowadzone testy skórne okazały się ujemne, **u 1 chorego ocena testów skórnych okazała się niemożliwa ze względu na obecność objawów dermografizmu pokrzywkowego** (3% badanej grupy). W przypadku 10 wybranych chorych przeprowadzono dodatkowo testy skórne z kwasem acetylosalicylowym związanym z lizyną. Uzyskano dodatni wynik skórniego testu punktowego tylko u 1 pacjentki, która jednocześnie zaprezentowała dodatnie wyniki testów skórnych także w odniesieniu do innych NLPZ.

W ramach doustnej próby prowokacyjnej z kwasem acetylosalicylowym pierwsze objawy niepożądane występowały u chorych w ciągu 10 minut do 8 godzin od podania pierwszej dawki leku – średnia wartość w tym przypadku wynosiła 118 minut (prawie 2 godziny).

Do doustnej próby prowokacyjnej z diklofenakiem zakwalifikowano 16 spośród 30 chorych należących do podgrupy A oraz 1 chorego z podgrupy B. Spośród grupy 17 chorych zakwalifikowanych do doustnej prowokacji w 14 przypadkach planowano przeprowadzenie próby z diklofenakiem, natomiast w 2 przypadkach z nimesulidem i w 1 przypadku z celekoksybem, ze względu na dodatni wynik uprzednio wykonanego testu śródskórniego z diklofenakiem w stężeniu 2 mg/ml. W konsekwencji próbę prowokacji doustnej przeprowadzono u 11 chorych (we wszystkich przypadkach była to próba z diklofenakiem), przy czym wynik próby był ujemny u 9 chorych, natomiast w przypadku 2 chorych wystąpiły objawy obrzęku naczynioruchowego. W dalszej kolejności przeprowadzono doustną próbę z nimesulidem jako kolejnym alternatywnym lekiem u 1 pacjenta – próba okazała się ujemna i lek został uznany jako bezpieczny dla tego chorego. Jedna chora odmówiła dalszej diagnostyki, uznając paracetamol jako bezpieczny alternatywny lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy.

Do doustnej próby z acetaminofenem zakwalifikowano w sumie 55 chorych na pokrzywkę przewlekłą (26 chorych należących do podgrupy A oraz 29 chorych należących do podgrupy B). Dodatni wynik próby doustnej uzyskano u 3 chorych, którzy stanowili 5% badanej grupy (2 chorych należących

do podgrupy A i 1 chory należący do podgrupy B), przy czym byli to pacjenci, u których wynik testu śródskórnego z paracetamolem był ujemny. Dwie pacjentki prezentujące dodatni wynik testu śródskórnego przeszły próbę doustną bez powikłań. Ujemny wynik doustnej próby z paracetamolem zaprezentowało w sumie 52 chorych (95% badanej grupy), w tym 24 osoby z podgrupy A (80%) oraz 28 osób z podgrupy B (93%).

W ramach diagnostyki *in vitro* uzyskano następujące wyniki badań:

- w całej analizowanej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą średni poziom sulfidoleukotrienów, wydzielonych pod wpływem diklofenaku i paracetamolu był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej osób zdrowych, natomiast analizując osobno 2 podgrupy chorych (A i B) stwierdzono, że średni poziom sulfidoleukotrienów wydzielonych pod wpływem leku był wyższy w podgrupie A chorych niż w grupie kontrolnej osób zdrowych, natomiast w podgrupie B - statystycznie istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej osób zdrowych; nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy w zakresie poziomu leukotrienów wydzielonych pod wpływem diklofenaku i paracetamolu pomiędzy podgrupą A i B chorych na pokrzywkę przewlekłą
- w całej analizowanej grupie 60 chorych na pokrzywkę przewlekłą średni poziom sulfidoleukotrienów wydzielonych pod wpływem kwasu acetylosalicylowego nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych; podobnie, analizując osobno 2 podgrupy chorych (A i B) stwierdzono, że średni poziom sulfidoleukotrienów wydzielonych pod wpływem leku był wyższy w podgrupie A oraz B chorych niż w grupie kontrolnej osób zdrowych, jednak nie była to różnica istotna statystycznie; nie stwierdzono ponadto statystycznie istotnej różnicy w zakresie poziomu sulfidoleukotrienów wydzielonych pod wpływem kwasu acetylosalicylowego pomiędzy podgrupą A i B chorych na pokrzywkę przewlekłą
- średni poziom sulfidoleukotrienów wydzielanych w odpowiedzi na przeciwciało przeciwko FcεRI (STCON) okazał się statystycznie istotnie niższy w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą w porównaniu z grupą osobników zdrowych, nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy w zakresie poziomu sulfidoleukotrienów wydzielonych

pod wpływem buforu stymulacyjnego (STB) w omawianych grupach badanych; po oddzielnym przeanalizowaniu podgrupy A i podgrupy B chorych stwierdzono, iż wyraźnie niższa średnia wartość wydzielonych sulfidoleukotrienów dotyczyła przede wszystkim chorych na pokrzywkę przewlekłą, nietolerujących aspiryny (uzyskano statystycznie znamiennej różnicę w porównaniu z grupą chorych na pokrzywkę przewlekłą wykazujących tolerancję leku), jak również grupy kontrolnej osób zdrowych; nie wykazano natomiast w analizowanych grupach chorych i w grupie kontrolnej osób zdrowych statystycznie istotnej różnicy w zakresie średniej wartości sulfidoleukotrienów, wydzielonych pod wpływem obojętnego buforu (STB)

– dodatnie współczynniki stymulacji ($SI \geq 2$) uzyskano w sumie u 6 badanych, w tym u 4 chorych na pokrzywkę przewlekłą i u 2 osób z grupy kontrolnej; analizowana grupa obejmowała: 1 pacjentkę prezentującą dodatni wynik próby prowokacyjnej z kwasem acetylosalicylowym (SI dla aspiryny: 2,1 oraz 2,0), 1 pacjentkę prezentującą dodatni wynik próby prowokacyjnej z kwasem acetylosalicylowym i diklofenakiem (SI dla paracetamolu 2,0, próba prowokacyjna z lekiem ujemna), 1 chorego prezentującego ujemny wynik próby prowokacyjnej z kwasem acetylosalicylowym (SI dla diklofenaku 2,0 oraz 2,2, testy skórne z lekiem ujemne), 1 chorego prezentującego ujemny wynik próby prowokacyjnej z kwasem acetylosalicylowym (SI dla aspiryny 3,0 oraz 2,6 – chory podawał nietolerancję kwasu acetylosalicylowego w wywiadzie); 2 osoby z grupy kontrolnej, które uzyskały dodatnie SI dla aspiryny i diklofenaku podawały dobrą tolerancję wyżej wymienionych leków w wywiadzie.

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* jako krzyżowo-reagujących (ang. cross-reactors) uznano w podgrupie A 4 chorych: chory lat 36 (nietolerancja ASA w próbie doustnej i dodatnie próby prowokacyjne z diklofenakiem i paracetamolem – pomimo ujemnych testów skórnych; dobra tolerancja nimesulidu), chora lat 43 (nietolerancja ASA w próbie doustnej, dodatnie testy skórne z ASA, diklofenakiem, paracetamolem i celekoksybem, nietolerancja różnych innych NLPZ w wywiadzie), chora lat 26 (nietolerancja ASA w próbie doustnej, dodatnia próba prowokacyjna z paracetamolem – pomimo ujemnych testów skórnych; dobra tolerancja diklofenaku) oraz chora lat 30 (nietolerancja ASA w próbie doustnej, dodatnia pró-

ba prowokacyjna z diklofenakiem – pomimo ujemnych testów skórnych, dobra tolerancja paracetamolu). W podgrupie B chorych na pokrzywkę przewlekłą stwierdzono wybiórczą nadwrażliwość na paracetamol u 1 chorego, potwierdzoną dodatnią próbą prowokacji doustnej i wywiadem (przy ujemnym wyniku testów skórnych i diagnostyki *in vitro*). W przypadku 2 chorych z podgrupy B, pomimo dodatniego wyniku TŚ z paracetamolem, przy ujemnym wywiadzie doustna próba prowokacji z lekiem była ujemna, jak również nie potwierdzono nadwrażliwości na paracetamol w ramach diagnostyki *in vitro*. Ponadto zakwalifikowany do podgrupy B chory, pomimo ujemnej próby z ASA, uzyskał wysokie współczynniki stymulacji dla obu stężeń leku (SI = 3,0 oraz SI = 2,6), natomiast nie wykazano u niego nadwrażliwości na inne leki z grupy NLPZ.

Wśród 10 chorych z podgrupy A, którzy deklarowali w wywiadzie możliwość nietolerancję aspiryny przeprowadzona doustna próba prowokacyjna potwierdziła ten fakt, a w przypadku 1 chorego potwierdzono także podawaną wcześniej nadwrażliwość na paracetamol. Testy skórne wykonane dodatkowo z niektórymi lekami (ketonal, ibuprofen i pyralgina) okazały się ujemne. Z kolei w podgrupie B potwierdzono podawaną przez jednego z badanych chorych nadwrażliwość na paracetamol, natomiast nie potwierdzono nietolerancji różnych leków z grupy NLPZ, wymienionych przez 5 chorych (w tym 2 chorych – aspiryny).

Podsumowanie i wnioski

Wyniki badań przeprowadzonych w ramach niniejszego opracowania potwierdzają, że należy zdecydowanie odróżniać osoby ogólnie zdrowe, ale doświadczające ostrych wysiewów bąbli pokrzywkowych i epizodów obrzęku naczyńioruchowego tylko w efekcie zażycia aspiryny i/lub innych NLPZ, od chorych na pokrzywkę przewlekłą, obserwujących zaostrzenie schorzenia jako efekt kwasu acetylosalicylowego. **Należy również podkreślić, że niniejsza praca stanowi jedno z nielicznych opracowań (w wymiarze europejskim i światowym), wykorzystujących zestawienie testów skórnych, metodę diagnostyki *in vitro* oraz prowokacji doustnej, pozwalające na ocenę nie-**

tolerancji NLPZ w tej grupie chorych. Uzyskane wyniki badań świadczą o tym, że jest to najbardziej optymalny sposób postępowania diagnostycznego w nadwrażliwości na leki, także w odniesieniu do ASA i innych leków z grupy NLPZ, pomimo trudnych warunków klinicznych wynikających z klinicznego charakteru pokrzywki przewlekłej (znaczna zmienność nasilenia procesu chorobowego, towarzyszący dermatografizm).

Spośród wszystkich analizowanych chorych, 4 osób nie poddano kompleksowym badaniom z powodu dermatografizmu pokrzywkowego, który uniemożliwił wiarygodną ocenę testów skórnych, i który stanowi kolejną specyficzną cechę chorego na pokrzywkę przewlekłą, stwarzającą trudne warunki diagnostyczne. Dermatografizm towarzyszy wysiewom bąbli pokrzywkowych i wydaje się nie być zależnym od ogólnego stanu klinicznego, ponieważ chorzy poddawani byli testom skórnym i prowokacyjnym w okresie remisji. Niewyjaśniona pozostaje zróżnicowana reaktywność nie tylko na siłę bodźca dotykowego czy urazu, ale także na jego charakter, co obserwowano także w grupie badanych chorych (nie wszystkie osoby wykazujące reaktywność w próbie fizykalnej prezentowały następnie dermatografizm w odpowiedzi na ukłucie w ramach testów skórnych).

Według najnowszej klasyfikacji reakcji alergicznych i pseudoalergicznych reakcji w odpowiedzi na NLPZ z 2001 r. wszyscy chorzy należący do podgrupy A zakwalifikowani zostali jako II typ kliniczny (pokrzywka przewlekła/obrzęk naczyńioruchowy przewlekły ulegające zaostrzeniu przez przynajmniej 1 lek z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych). Większości chorym, prezentującym ten typ reakcji przypisuje się tendencję do krzyżowego reagowania na wiele różnych leków należących do grupy NLPZ, chociaż według definicji II typu klinicznego charakteryzują się oni nietolerancją na przynajmniej 1 lek z tej grupy. Ponadto (w odróżnieniu od reakcji nadwrażliwości natychmiastowej, mediowanej przez IgE) objawy tego typu nietolerancji mogą występować jako efekt pierwszorazowego zażycia leku, a nasilenie reakcji może zależeć od fazy pokrzywki przewlekłej (remisja, zaostrzenie).

Dla osób ogólnie zdrowych, ale reagujących pokrzywką na NLPZ warunki diagnostyki są w ujęciu klinicznym i praktycznym bardziej sprzyjające niż w przypadku chorych na pokrzywkę przewlekłą. Przede wszystkim nie ma potrzeby dostosowywania diagnostyki do nasilenia stanu klinicznego i zakłada-

my, że reaktywność bazofilów w odpowiedzi na bodźce stymulujące jest prawidłowa, przez co zastosowanie metod *in vitro* (choćby CAST 2000-ELISA) potencjalnie może dać wyniki charakteryzujące się wyższą wiarygodnością. Nie jest również tak istotny aspekt psychogeny, który jak wiadomo stanowi istotny czynnik pogarszający przebieg przewlekłej pokrzywki i może zaburzać wynik prób prowokacyjnych. Dlatego też w przypadku osób nietolerujących NLPZ, ale poza tym zdrowych, próby doustne z lekami mogą być prowadzone w formie otwartej, natomiast chorzy na pokrzywkę przewlekłą wymagają raczej próby pojedynczej ślepej, kontrolowanej placebo. Jest to niewątpliwie zagadnienie warte uwagi, należy podkreślić, że pomimo, iż badani chorzy na pokrzywkę przewlekłą identyfikowali stres i emocje jako zaostrzające chorobę, to jednak w żadnym przypadku nie odnotowano jakichkolwiek dolegliwości sygnalizowanych w trakcie próby z placebo.

Analizując każdy przypadek chorego na pokrzywkę przewlekłą z towarzyszącą nietolerancją ASA, należy na jednym z etapów procesu diagnostycznego podjąć próbę poinstruowania chorego co do dalszych możliwości stosowania leków na ból, gorączkę i zapalenie. Jak wynika z przeprowadzonych badań, **specyfika pokrzywki przewlekłej jako choroby pozwoli na udzielenie jednoznacznej takiej instrukcji tylko części badanych (w niniejszym opracowaniu 47%)**. Zdecydowana większość chorych z nadwrażliwością na ASA wprawdzie dobrze toleruje paracetamol (89%), jednak w porównaniu z koksymbami jego działanie przeciwbólowe, jak również dodatkowe działanie przeciwzapalne innych leków w niewielkim stopniu hamujących COX-1 (nimesulid, meloksikam) jest słabsze i może okazać się niewystarczające w kontroli przewlekłych chorób zapalnych (np. zwyrodnienia czy reumatoidalnego zapalenia stawów). Z drugiej strony, wraz z upływem czasu kolejne preparaty koksymbów znikają z rynku w związku z poważnymi działaniami niepożądanymi i lista tzw. „bezpiecznych” leków dla osób nietolerujących ASA z roku na rok niepokojąco się zawęża.

Wyniki badań uzyskanych w ramach niniejszej pracy wskazują, że wybór postępowania diagnostycznego i ocena kolejnych jego etapów stanowią w odniesieniu do chorego na pokrzywkę przewlekłą trudny problem kliniczny i wymagają indywidualnej analizy każdego przypadku. Niewątpliwie istotnym

utrudnieniem jest nieliczność publikacji literaturowych dotyczących zagadnienia nietolerancji NLPZ w omawianej grupie chorych.

Tym bardziej należy podkreślić aspekt praktyczny niniejszego opracowania, wskazujący na konieczność odpowiedniej selekcji leków wchodzących w skład zestawu diagnostycznego dla chorego na pokrzywkę przewlekłą. Pomimo powszechnego klasyfikowania chorych na pokrzywkę przewlekłą typowo jako krzyżowo-reagujących, pewna część badanych (w niniejszym opracowaniu na podstawie testów skórnych i prób prowokacyjnych nawet 37%) okazuje się wybiórczo nie tolerować ASA i może przyjmować inne leki hamujące COX-1 (np. diklofenak). Analizując każdy przypadek chorego na pokrzywkę przewlekłą, który nie toleruje ASA należy dążyć do potwierdzenia za pomocą próby doustnej dobrej tolerancji paracetamolu (co jest właściwe większości badanych), natomiast nie należy zapominać o potencjale tych chorych w zakresie prawidłowego tolerowania także leków hamujących COX-1, co udaje się potwierdzić za pomocą prowokacji doustnej u części z nich. Wyniki niniejszego opracowania wskazują również na możliwość występowania wybiórczej nietolerancji paracetamolu u chorych na pokrzywkę przewlekłą, dobrze tolerujących ASA. Ze względu na to, że testy skórne z paracetamolem mogą dawać wyniki zarówno fałszywie dodatnie jak i fałszywie ujemne, decydujące znaczenie będzie miał w tym przypadku dokładnie zebrany wywiad i przebieg próby prowokacyjnej z lekiem.

Na podstawie przeprowadzonych analiz sformułowano następujące wnioski:

- wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że **każdy przypadek chorego na pokrzywkę przewlekłą, ulegającą zaostrzeniu przez kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ powinien być rozpatrywany indywidualnie**, a plan postępowania diagnostycznego i dobór substancji testowych należy uzależnić od wywiadu i od wyników kolejnych etapów diagnostyki łączącej metody *in vivo* oraz *in vitro*
- doustna próba prowokacyjna z kwasem acetylosalicylowym jako złoty standard diagnostyczny jest w warunkach klinicznych powszechnie dostępna, **jednak w przypadku niektórych chorych na pokrzywkę przewlekłą jej właściwa interpretacja może być utrudniona** chociażby ze względu na zależność od nasilenia stanu chorobowego, a także szybkość osiągnięcia dawki kumulacyjnej

- charakterystyczne cechy pokrzywki przewlekłej (znaczna dynamika zmienności nasilenia procesu chorobowego, dermografizm) sprawiają, że **kliniczna klasyfikacja nietolerancji NLPZ oraz wybór bezpiecznych leków alternatywnych mogą stanowić problem przynajmniej u połowy chorych**
- w grupie chorych na pokrzywkę przewlekłą, ulegającą zaostrzeniu przez aspirynę **najlepiej tolerowanym alternatywnym lekiem jest paracetamol**, cechujący się aktywnością przeciwbólową, natomiast nie wykazujący działania przeciwzapalnego
- wprawdzie chorzy na pokrzywkę przewlekłą z nadwrażliwością na NLPZ zgodnie z obowiązującą klasyfikacją postrzegani są przeważnie jako krzyżowo-reagujący, to jednak **przeprowadzone badania sugerują wybiórczą nietolerancję aspiryny u blisko 40% chorych** – oznacza to **możliwość alternatywnego bezpiecznego stosowania w tej grupie pacjentów także chemicznie odległych inhibitorów COX-1 (diklofenak) o silnym działaniu przeciwzapalnym**
- uzyskane wyniki diagnostyki w formie *in vivo* oraz *in vitro* sugerują, że **lekowy zestaw diagnostyczny dla chorego na pokrzywkę przewlekłą powinien uwzględniać nie tylko kwas acetylosalicylowy, ale także paracetamol oraz inhibitor COX-1 (przykładowo diklofenak)**, ponieważ pozwala to uniknąć niepotrzebnych ograniczeń w zakresie stosowania dopuszczalnych NLPZ i ułatwia wykrycie przypadków selektywnej nietolerancji wymienionych preparatów leczniczych,
- ze względu na postulowane przez wielu badaczy nieprawidłowości cechujące bazofile chorych na pokrzywkę przewlekłą (zarówno w odniesieniu do liczby jak i niektórych funkcji), **należy z ostrożnością podchodzić do wyników diagnostyki *in vitro*, opartej o zjawisko uwalniania przez te komórki mediatorów pod wpływem różnych agonistów (leków, anty-IgE)**

9. Summary

Introduction

According to the recent, updated definition of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), urticaria involves a non-homogenous group of diseases, in which various types and subtypes of the disease manifest a common clinical manifestation in the form of a wheal and/or an angioneurotic oedema. Depending on duration of the disease urticaria is classified as acute (duration of signs/symptoms up to 6 weeks) or chronic (signs/symptoms persisting for more than 6 weeks). Urticaria affects all age groups of patients although the acute form of the disease is more typical of children, youth and young adults while chronic urticaria is encountered more frequently in middle-aged women. Etiopathogenesis of urticaria and angioneurotic oedema involves immune mechanisms but a significant role is played also by factors not clearly linked to immune system. The fact promotes the extreme heterogeneity of urticarias and angioneurotic oedema and causes that frequently the search for a causal factor is difficult, time consuming and engages a variety of several diagnostic techniques.

In certain cases identification of the causal factors proves to be impossible and in such cases urticaria is termed idiopathic. In the 60-ties signs/symptoms of urticaria and angioneurotic oedema began to be potentially related to effects of circulating in blood histamine-releasing factors. At the time the cause for degranulation of basophils in urticaria patients was suggested to be potentially related to antigen-antibody type reaction. Shortly afterwards it was found that in patients with chronic urticaria intradermal administration of their own serum was followed by development of erythema and a wheal.

In the 90-ties consecutive reports appeared on potential involvement of autoreactivity in etiopathogenesis of urticaria and shortly afterwards autoantibodies of IgG class were identified which were specific for IgE and for alpha subunit of high affinity receptor for Fc fragment of immunoglobulin E (Fc ϵ RI). The listed above autoantibodies are known to be trapped at the surface of mast cells

or basophils, which leads to degranulation of the cells with release of histamine and other inflammation mediators, representing the cause for manifestation of urticarial wheals. Autoantibodies directed to components of mast cells also may initiate complement activation and release of C5a anaphylotoxin, leading to degranulation and, thus, they also may be thought to be functional, histamine-releasing factors. Currently the opinion prevails that close to every other patient, previously classified as suffering from chronic idiopathic urticaria, in fact suffers from autoimmune urticaria.

The relatively new and still developing trend in studies on pathomechanism of urticaria and, indirectly, on the role of autoimmune processes involves **the problem of disturbances in the normal function of basophilic granulocytes**. The patients suffering from chronic urticaria are known to develop the phenomenon of basopenia, depending of intensity of the disease and exacerbations of urticaria, probably linked to recruitment of the cells to target tissues. The potential for destruction or sequestration of basophils should also be taken into account. Already in the 70-ties various teams of investigators suggested that basophils in patients with idiopathic chronic urticaria manifest lowered reactivity (expressed by their restricted capacity of degranulation) to agonists in the form of anti-IgE or anti-FcεRI. At present, the described desensitization of basophilic granulocytes, linked to the mentioned earlier basopenia, is known to be at least in part caused by presence of functional, circulating autoantibodies which release histamine. Moreover, basophils of patients with chronic urticaria seem to manifest disturbances in transmission of signals through IgE receptors, which may result from erroneous expression of particles responsible for the phenomenon.

Drugs both in their oral, parenteral or topical forms may represent the cause of either acute or chronic urticaria. Urticaria is thought to represent the second in frequency (next to macular/papular eruption) dermal manifestation of hypersensitivity to drugs. An aggravating problem is posed by the post-drug contact urticaria, which may be of professional character (particularly in staff of health service and pharmacies). Morphology and distribution of skin lesions are not particularly characteristic and provide no help in determining the type of drug responsible for the reaction and, therefore, much more important is an accurately collected anamnesis, frequently repeated a few times and supple-

mented anamnesis, since determination of an appropriate chronology of events may be difficult for a patient.

One of significant drug groups linked to chronic urticaria and angioneurotic oedema involves non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Aside from the undoubted advantages linked to discovery and dissemination of NSAIDs cases of various signs/symptoms of hypersensitivity could not be avoided (similarly to every other group of drugs). Soon after introduction to the market of acetylsalicylic acid (aspirin) reports began to appear on undesirable signs induced by the drug. The first report on the topic is ascribed to a Poznań physician, Hirschberg, who in 1902 published a report on manifestation of angioneurotic oedema in a patient following swallowing of an aspirin tablet. In 1911 a variety of asthmatic dyspnoea was described, which resulted from treatment with acetylsalicylic acid and slightly over ten years later Vidal and collaborators observed a reciprocal relationship between nasal polyposis, asthma and hypersensitivity to aspirin. All the three signs in 1968 were termed the classical aspirin triad or Samter's triad. Patients suffering from the triad within three hours after aspirin administration developed an acute asthmatic attack, frequently accompanied by rhinorrhoea, irritation of conjunctivae, spells of erythema in head and neck regions and even myocardial ischaemia. In the 60-ties, in turn, the first reports appeared on possible undesirable effects of paracetamol. In the 70-ties investigators began to report numerous cases of permanent erythema linked to therapy with the drug, also the post-drug reactions of the immediate type were detected (including those with anaphylactic shock).

At present, incidence of hypersensitivity to aspirin is estimated by various authors at 0.3–0.9%, but also involving 0.6 to 2.5% of general population. No racial differences seem to be manifested in the incidence but prevalence of female gender patients is worth noting. In children below 10 years of age the intolerance phenomenon is less frequent, which is linked to contraindications to using the drug in this age group due to the risk of Reye's syndrome or acute encephalopathy and liver insufficiency due to sudden dysfunction of mitochondria.

The manifestation of NSAIDs intolerance in selected cases only was attempted to be clarified for several years. In the 70-ties, aspirin and those NSAIDs which in vitro inhibited prostaglandin synthesis were found to induce

in parallel signs of an undesirable reaction in patients with aspirin-induced asthma. The investigators took the results as highly suggestive for a relationship between manifestation of aspirin-induced asthma signs and inhibition of prostaglandin biosynthesis by NSAIDs. In turn, in 2001 a group of Japanese investigators advanced the hypothesis that inhibition of cyclooxygenase pathway by acetylsalicylic acid mobilizes the 5-lipoxygenase pathway, which re-directs direction of turnover from production of protective prostaglandins to cysteinyl leukotrienes, representing the significant mediators of aspirin-induced asthma. The main source of the compounds involves mast cells although participation of acidophilic granulocytes cannot be excluded. According to another hypothesis, aspirin may induce a change in COX-2 structure, which shifts the balance toward production of mediators along the lipoxygenase pathway. Activity of LTC₄ synthase in patients with aspirin asthma is almost five-fold higher than in asthma patients manifesting no hypersensitivity to acetylsalicylic acid while in comparison to healthy individuals an even nineteenfold difference is noted.

Etiopathogenesis of aspirin urticaria has not been recognized in such details as it was in the case of asthma but results of studies indicate that both diseases share involvement of eicosanoid metabolism in a pathomechanism of urticarial wheal development. Local administration of **lysyl-aspirin** usually induces no skin reaction in patients with hypersensitivity to aspirin, which would indicate a non-immune character of intolerance to NSAIDs. Selective COX-2 inhibitors were typically found to induce no urticarial wheals or signs of angioneurotic oedema in patients suffering from chronic urticaria and aspirin intolerance. Lack of cross-reactivity in the “coxib” group may point to COX-1 inhibition as the leading mechanism of urticaria exacerbation following exposure to aspirin but involvement of the recently described third isoform of the enzyme (COX-3) or subsequent, not described yet isoforms cannot be excluded. Similarly to asthma, also in aspirin urticaria original concentration of leukotrienes in urine is elevated, as compared to healthy individuals, which proves that general production of the compounds is increased in course of the disease. Exposure to aspirin provides an additional boost resulting in a massive increase in leukotrienes concentration in urine, which correlates with intensity and duration of the undesirable reaction.

In 2003 a classification was presented which takes into account three profiles of clinical relations between acetylsalicylic acid and other NSAIDs on one hand and signs/symptoms of urticaria and angioneurotic oedema on the other: the urticaria/angioneurotic oedema provoked (induced) by aspirin, urticaria/angioneurotic oedema, which are aggravated by aspirin and urticaria/angioneurotic oedema in which aspirin plays role of a co-factor.

In turn, in 2001 a new classification system was suggested for undesirable reactions to drugs inhibiting COX isoenzymes. In parallel to the respiratory and the systemic profiles the authors of classification distinguished the dermal profile (urticaria and angioneurotic oedema) and the mixed profile, with parallel signs/symptoms from respiratory system and the skin. Therefore, the distinguished patterns included urticaria and angioneurotic oedema exacerbated by several NSAIDs (clinical pattern II), urticaria and angioneurotic oedema induced by several NSAIDs (clinical pattern III) and urticaria and angioneurotic oedema induced by a single drug in the group (the undesirable reaction probably reflecting production of IgE antibodies to the causative drug).

Aims of study

Etiopathogenesis of chronic urticaria, including urticaria linked to intolerance of acetylsalicylic acid, has not been fully clarified. Some investigators suggest that aspirin urticaria does not affect patients with a specific type of urticaria but it develops in patients suffering from acute or chronic urticaria of another type. It is supposed to represent a specific dermal defect, which allows for clinical manifestation of the dermal hypersensitivity reaction, similarly to asthma, in which bronchial hypersensitivity allows for clinical manifestation of bronchial hypersensitivity to a drug.

It should be accentuated that literature data related to aspirin urticaria are scarce, as compared to reports related to the same problem in the course of nasal polyposis or asthma. Moreover, no references are available with accurate analysis of intolerance of NSAIDs group drugs in patients with chronic urticaria, which would include application of joint

***in vivo* and *in vitro* diagnosis, regarded to be the most reliable form of diagnosing hypersensitivity to various therapeutic preparations.** Moreover, due to restrictions in application of oral provocation tests in some patients a continuous need exists for improvement of till now existing and introduction of novel diagnostic methods also in the *in vitro* form, which exhibit high safety and may provide a valuable supplementation or, in certain cases, even an alternative to oral provocation tests.

Therefore, in this study an attempt was made to supplement knowledge and to broaden experience related to the above mentioned problems. The evaluated variables included various probable causes of chronic urticaria (aspirin tolerance, cases of autoimmune urticaria, co-existence of various possible etiopathogenic factors). The analysis included also clinical profile of dermal hypersensitivity to acetylsalicylic acid in the studied group of patients and hypersensitivity to other NSAIDs was tested in patients with aspirin urticaria. The investigations included also evaluation of usefulness of skin tests in qualification of urticaria/angioneurotic oedema patients to a specific profile of hypersensitivity to NSAIDs (single reactors vs cross-reactors) and evaluation of oral provocation tests in the process of selecting an alternative NSAID drug for patients who do not tolerate ASA and/or other preparations and for evaluation of oral provocation test compatibility with results of skin tests. Value of supplementary determination of sulphidoleukotriene concentrations, secreted by stimulated peripheral blood leukocytes, using CAST-2000 ELISA technique was analysed as a potential alternative technique to oral provocation test, particularly in cases of patients with contraindications to perform provocation or patients who due to persisting spread of urticarial wheals cannot withdraw themselves from anti-allergic and anti-inflammatory treatment before the planned exposure tests. An analysis was also performed of the relationship between autoimmune phenomena in chronic urticaria and intolerance of NSAIDs.

Material and Methods

The analysis included 60 patients with chronic urticaria, 16 to 72 years of age, treated in the hospital or outpatient clinic in the Department of Dermatology and in the Centre for Diagnosis of Allergic Diseases, Chair and Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences. The patients formed two groups differing in the result of oral provocation test with ASA: a group of 30 patients with positive result of the test (subgroup A) and a group of 30 patients with negative result of the test (subgroup B). In the 30 patients with chronic urticaria who did not tolerate aspirin in all the cases dissemination of urticarial wheals and/or episodes of angioneurotic oedema developed not only after administration of the drug but also spontaneously, not linked by the patient with any other cause. **In line with recommendations of experts the entire subgroup A was qualified as patients with chronic urticaria and/or angioneurotic oedema exacerbated by acetylsalicylic acid.**

Demographic data related to the patients were as follows: subgroup A contained 19 women (63%) and 11 men (37%), 21 to 72 years of age with the mean age of 44.4 years. Subgroup B contained 20 women (67%) and 10 men (33%), aging between 16 and 64 years with the mean age of 39.3 years. Control group consisted of 30 healthy persons aging 26 to 80 years. Members of the control group in anamnesis did not manifest aspirin intolerance and/or intolerance of other NSAIDs, they presented signs/symptoms of chronic urticaria neither in the day of recruitment nor in anamnesis.

All patients with chronic urticaria and angioneurotic oedema were subjected to all stages of the diagnostic process, recommended by the latest international guidelines of EAACI and by the Polish team of specialists in dermatology, venerology and allergology. The diagnosis was conducted on the basic level and specialist level, including also highly specialised tests (diagnosis of drug hypersensitivity using skin tests, provocation exposures and *in vitro* methods). Within the *in vitro* diagnosis in all 60 patients and in the control group members leukotriene release evaluation was conducted under effect of selected NSAIDs (acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac) using the CAST-2000 ELISA technique. The obtained results were expressed in pg/ml and as a stim-

ulation index (SI), representing a quotient of sulphidoleukotrienes released under effect of a drug and values of sulphidoleukotrienes released under effect of a neutral buffer (background); $SI \geq 2$ was accepted as a positive result.

It should be stressed that performance of provocation tests required that **specific conditions were arranged, foreseen by EAACI**. Contraindications to performing the tests were accepted to include anaphylactic reaction in anamnesis, severe diseases of circulatory system, severe diseases of alimentary system and urinary tract, infection in respiratory tract, pregnancy and therapy with beta-blockers. A significant qualifying element involved results of skin tests.

All the tests were of a single and blind character, they were performed in various days and preceded with the test with placebo. Consecutive doses of drugs (acetylsalicylic acid, diclofenac, paracetamol, in selected cases nimesulide) were administered at the time distance of 30 min and, then, the patient was observed in hospital conditions for the subsequent 24 h to exclude a possible delayed reaction to the applied drug.

In the course of provocation tests a separate room for the hospitalized patient was assured, presence of an anesthesiologist and anesthesiological nurse, vein access, cardiological monitor (monitoring blood pressure, pulse and saturation), access to oxygen, adrenalin, glucocorticoids, bronchodilating drugs, anti-histaminic drugs, physiological saline and aspiration catheters. It should be stressed that the conditions are not always available within a routine clinical practice of several centres and this restricts the potential to use provocation tests in diagnosis of drug hypersensitivity.

The obtained results were subjected to statistical analysis using STATISTICA data analysis software system, v 8.0. and the Cytel Studio – StatXact-8 system.

Main results

In the entire group of 60 patients the mean duration of urticaria amounted to 56 months (slightly over 4.5 years), ranging from 3 months to 30 years. In subgroup A the mean duration of urticaria and/or angioneurotic oedema was

58 months (4.8 years) ranging from 4 months to 30 years. On the other hand, in patients of subgroup B the mean duration of the disease was 53.5 months (4.5 years), ranging from 3 months to 20 years. In anamnesis 77% patients reported episodes of angioneurotic oedema linked to dissemination of urticarial wheals, with prevalent oedema of eye-lids and lips.

Within the *in vivo* diagnosis (skin tests) the following results were obtained: in subgroup A one patient demonstrated positive result of point skin test with diclofenac (3% of the group), three patients demonstrated positive results of intradermal tests with diclofenac (10% of the group), none of the patients showed a positive point skin test with paracetamol, one patient manifested a positive intradermal skin test with paracetamol (3% of the group), in 22 patients (74%) all the performed skin tests proved to be negative, while in **3 patients evaluation of skin tests proved to be impossible due to signs of urticarial dermatographism** (10% of the group). In the subgroup of patients who tolerated aspirin (subgroup B) none of the patients yielded a positive point skin test with diclofenac, one patient showed a positive intradermal test with diclofenac (3% of the group), none of the patients manifested a positive point skin test with paracetamol, in two patients (6% of the group) intradermal test with paracetamol was detected, in 26 patients (88%) all the skin tests yielded negative results and **in one patient evaluation of skin tests proved to be impossible due to the presence of urticarial dermatographism** (3% of the group). In ten selected patients additional skin tests were performed with lysine-linked acetylsalicylic acid. Positive result was obtained in only a single female patient who, on addition, presented positive results of skin tests also using the other NSAIDs.

In oral provocation tests with acetylsalicylic acid the first undesirable symptoms developed in patients in 10 min to 8 hours following administration of the first dose of the drug (mean: 118 min or almost 2 hrs).

Sixteen out of 30 patients of subgroup A and a single patient of subgroup B were qualified to oral provocation test with diclofenac. In the group of 17 patients qualified to the oral provocation test in 14 cases the provocation test was planned to be performed with diclofenac, in 2 cases with nimesulide and in a single case with celecoxib, due to positive result of the earlier performed intradermal test with diclofenac, at the concentration of 2 mg/ml. As a result,

the oral provocation test was performed in 11 patients (in all the cases the test employed diclofenac). The test was negative in 9 patients while in two patients signs/symptoms of angioneurotic oedema developed. Subsequently, the oral test was performed with nimesulide as another alternative drug in one patient, the test proved to be negative and the drug was accepted as safe for the patient. One female patient rejected further diagnosis, regarding paracetamol as a safe alternative of an analgetic and anti-pyretic drug.

To the oral test with acetaminophen the total of 55 chronic urticaria patients were qualified (26 patients of subgroup A and 29 patients of the subgroup B). Positive result of the oral test was obtained in 3 patients (5%), including two patients of subgroup A and one patient of subgroup B) and the patients proved to yield negative result of the intradermal test with paracetamol. Two female patients who yielded positive result of the intradermal test passed the oral provocation test with no complications. Negative result of oral provocation test with paracetamol was obtained in the total of 52 patients (95% of the studied group), including 24 patients of subgroup A (80%) and 28 patients of subgroup B (93%).

Within the *in vitro* diagnostic efforts the following results were obtained:

- in the entire analysed group of 60 patients suffering from chronic urticaria, mean level of sulphidoleukotrienes released under effect of diclofenac and paracetamol was significantly higher than in the control group of healthy individuals but upon a separate analysis of the two subgroups of patients (A and B) the mean level of sulphidoleukotrienes released under effect of drugs proved to be higher if patients of subgroup A than in control healthy individuals while in patients of subgroup B it was significantly higher than in healthy individuals of the control group. No significant difference could be disclosed in levels of leukotrienes released under effect of diclofenac and paracetamol between subgroups A and B of chronic urticaria patients
- in the entire analysed group of 60 chronic urticaria patients mean level of sulphidoleukotrienes released under effect of acetylsalicylic acid did not significantly differ from that in control group of healthy individuals. Similarly upon separate analysis of the two subgroups of patients (A and B) the mean level of sulphidoleukotrienes released under effect

of drug was higher in the subgroups A and B of patients than in the control group of healthy individuals but the difference was insignificant. Moreover, no significant difference could be noted between the subgroups A and B of chronic urticaria patients in the level of sulphidoleukotrienes released under effect of acetylsalicylic acid

- mean level of sulphidoleukotrienes released in response to anti-FcεRI antibodies (STCON) proved to be significantly lower in the group of chronic urticaria patients as compared with healthy individuals but no significant differences in sulphidoleukotriene levels released under effect of the stimulation buffer (STB) could be noted between the studied groups. Upon separate analysis of subgroup A and subgroup B patients, clearly lower mean value of the released sulphidoleukotrienes characterised first of all chronic urticaria patients who did not tolerate aspirin (a significant difference compared to chronic urticaria patients who tolerated the drug) and healthy individuals of the control group. On the other hand, no significant difference could be noted between the analysed groups of patients and healthy individuals of the control group in the mean value of sulphidoleukotrienes released under effect of the neutral buffer (STB)
- positive stimulation indices ($SI \geq 2$) were obtained in the total number of 6 examined individuals, including 4 patients with chronic urticaria and 2 persons of the control group; the analysed group consisted of a single female patient presenting positive result of provocation test with acetylsalicylic acid (SI for aspirin: 2.1 and 2.0), a single female patient with positive result of provocation test with acetylsalicylic acid and diclofenac (SI for paracetamol 2.0, provocation test with the drug: negative), a single patient presenting negative result of provocation test with acetylsalicylic acid (SI for diclofenac 2.0 and 2.2, skin tests with the drug: negative), a single patient presenting negative result of provocation test with acetylsalicylic acid (SI for aspirin 3.0 and 2.6 – the patient mentioned intolerance of acetylsalicylic acid in anamnesis); two persons of the control group, who manifested positive SI for aspirin and diclofenac but in anamnesis quoted good tolerance of the drugs

On the basis of both *in vivo* and *in vitro* diagnosis four patients of subgroup A were considered to represent cross-reactors: a patient of 36 years in age (intolerance of ASA in the oral test and positive provocation tests with diclofenac and paracetamol – despite negative skin tests; good tolerance of nimesulid), female patient of 43 years in age (intolerance of ASA in oral test, positive skin tests with ASA, diclofenac, paracetamol and celecoxib, intolerance of various other NSAIDs in anamnesis), female patient of 26 years in age (intolerance of ASA on the oral test, positive provocation test with paracetamol – despite negative skin tests; good tolerance of diclofenac) and a female patient of 30 years in age (intolerance of ASA in the oral test, positive provocation test with diclofenac – despite negative skin tests, good tolerance of paracetamol). In subgroup B of chronic urticaria patients a selective hypersensitivity to paracetamol was noted in a single patient, confirmed by positive oral provocation test and anamnesis (accompanied by negative skin tests and negative *in vitro* diagnosis). In cases of two patients of subgroup B, a positive result of T_S with paracetamol and negative anamnesis were accompanied by negative oral provocation test with the drug and hypersensitivity to paracetamol could not be confirmed in *in vitro* diagnosis. Moreover, a patient qualified to represent subgroup B despite a negative test with ASA manifested high stimulation indices for both concentrations of the drug (SI = 3.0 and SI = 2.6), but no hypersensitivity to other NSAID drugs.

Among 10 patients of subgroup A who in anamnesis declared possible intolerance of aspirin, the suspicion was confirmed by the oral provocation test and in the case of a single patient a suspected earlier hypersensitivity to paracetamol was also confirmed. Additional skin tests with some drugs (ketonal, ibuprofen and pyralgin) proved to be negative. In subgroup B, in turn, the provided in anamnesis hypersensitivity to paracetamol was confirmed but intolerance of other NSAID group drugs quoted in anamnesis by 5 patients (including two complaining of aspirin intolerance) could not be confirmed.

Summary and conclusions

Results of the studies confirmed individuals generally healthy but experiencing acute dissemination of urticarial wheals and episodes of angioneurotic oedema due to administration of aspirin and/or other NSAIDs should be definitely distinguished from chronic urticaria patients noting exacerbations of the disease due to acetylsalicylic acid. **It should also be stressed that this study represents one of very few investigations, both in Europe and all over the world which took advantage of a spectrum of skin tests, *in vitro* diagnosis and oral provocation tests, allowing to evaluate intolerance of NSAIDs in patients of the group. The obtained results indicate that this represents the best diagnostic approach to diagnosis of drug hypersensitivity, also as related to ASA and other drugs of NSAID group, despite difficult clinical conditions reflecting clinical character of chronic urticaria (a significant variability in intensity of the morbid process, the accompanying dermatographism).**

Among all the analysed patients, four patients were not subjected to the comprehensive studies due to urticarial dermatographism, which made reliable evaluation of skin tests impossible and which constitutes an additional specific character of chronic urticaria patients, which provides additionally difficult diagnostic conditions. Dermatographism accompanies dissemination of urticarial wheals and seems to be independent of a general clinical condition of the patient, since the patients were subjected to skin and provocation tests in periods of remission. The variable reactivity not only to the size of the tactile stimulus or trauma but also to the type of the stimulus, noted also in the examined group of patients, remains unexplained (not all the persons manifesting reactivity in the physical test demonstrated subsequently dermatographism in response to prick in skin tests).

According to the newest classification of allergic and pseudoallergic reactions in response to NSAIDs of 2001, all patients belonging to subgroup A were qualified as representing the IInd clinical type (chronic urticaria/chronic angioneurotic oedema ,which underwent exacerbation under effect of at least one drug of NSAID group). Most of the patients who present this type of re-

action are thought to manifest a tendency of cross-reactivity to various other drugs of NSAID group, even if –according to definition of the IInd clinical type – they manifest intolerance to at least a single drug of the group. Moreover, (in contrast to the immediate hypersensitivity reactions, mediated by IgE), signs/symptoms of this type intolerance may develop as an effect of the first exposure to the drug and intensity of the reaction may depend on the chronic urticaria phase (remission, exacerbation).

For generally healthy individuals who react to NSAIDs by urticaria, diagnostic conditions in their clinical and practical aspects are more favourable than those for chronic urticaria patients. First of all, on the former group there is no need to adapt diagnostic procedures to intensity of clinical condition and it is assumed that reactivity of basophils to stimuli is normal, due to which application of *in vitro* techniques (e.g. CAST 2000-ELISA) may potentially yield results manifesting higher reliability. Also, in the former group the psychogenic factor is not so significant; the factor which is known to deteriorate chronic urticaria course and which may disturb results of provocation tests. Therefore, in persons who do not tolerate NSAIDs but otherwise are healthy oral tests with drugs may be conducted in an open way which the patients with chronic urticaria require rather a single, blind and placebo-controlled test. This is undoubtedly worth attention and it should be stressed that even if the examined chronic urticaria patients identifies stress and emotions as circumstances which exacerbated the disease, in none of the cases could any complaints be noted during tests with placebo.

In analysis of every patient with chronic urticaria accompanied by intolerance of ASA at one of the stages of the diagnostic process an attempt should be undertaken to instruct the patient on his/her subsequent potential of using analgetic, anti-pyretic and anti-inflammatory drugs. The performed studies indicate that **specific character of urticaria as a disease allows to provide such an unambiguous instruction only in a fraction of the patients (in this study in 47%)**. Definitely even if most of the patients with hypersensitivity to ASA well tolerate paracetamol (89%), its analgetic effect, as compared to the effect of coxibs as well as additional anti-inflammatory reaction of other drugs, which only slightly inhibit COX-1 (nimesulid, meloxicam) are less pronounced and may prove insufficient to control chronic inflammatory processes

(e.g., joint degeneration or rheumatoid arthritis). On other hand, with elapsing time consecutive coxib preparations vanish from the market due to their serious undesirable effects and the list of „safe” drugs for ASA-intolerant patients becomes distressingly abbreviated.

Results of this study indicate that selection of diagnostic procedures and evaluation of their consecutive stages constitute if chronic urticaria patients a difficult clinical problem, which requires an individual analysis of every case. An additional difficulty is posed by the few available literature references related to intolerance of NSAIDs in the discussed group of patients.

Even more so, the practical aspect of present study should be accentuated, pointing to the need for an appropriate selection of drugs, which compose the diagnostic kit to be applied in chronic urticaria patients. Despite the common classification of chronic urticaria patients as cross-reactors, certain proportion of the patients (in this study in view of skin tests and provocation tests as many as 37% patients) prove to selectively intolerate ASA and may take other COX-inhibiting drugs (e.g. diclofenac). In analysis of every chronic urticaria patient who does not tolerate ASA, good tolerance of paracetamol (which characterizes most of the patients) should be confirmed using the oral test and a potential of the patient to tolerate COX-inhibiting drugs should not be forgotten, which in proportion of the patients can be confirmed using oral provocation. Results of this study point also to the potential of selective paracetamol intolerance on chronic urticaria patients who well tolerate ASA. Since skin tests with paracetamol may yield both falsely positive and falsely negative results a decisive role in such cases is played by accurately collected anamnesis and the course of provocation test with the drug.

The performed analysis allows to draw the following conclusions:

- results of the studies suggest that **every case of chronic urticaria patient which becomes exacerbated by acetylsalicylic acid and other NSAIDs should be individually analysed**, and the plan of diagnostic procedures and selection of test substances should depend on anamnesis and results of consecutive stage of diagnosis, involving both *in vivo* and *in vitro* techniques
- oral provocation test with acetylsalicylic acid is generally accessible in clinical conditions as a gold diagnostic standard, **but in cases of some**

chronic urticaria patients its appropriate interpretation may be difficult, among other, by its dependence on intensity of the disease and the rate at which the cumulative dose is attained

- typical signs/symptoms of chronic urticaria (the particular dynamic variability of intensity, dermographism) cause that **clinical classification of NSAIDs intolerance and selection of safe alternative drugs may provide a problem in at least every other patient**
- in the group of chronic urticaria patients manifesting exacerbation under effect of aspirin **the best tolerated alternate drug involves paracetamol**, which exhibits analgetic activity but no anti-inflammatory effects
- even if chronic urticaria patients with hypersensitivity to NSAIDs are thought to be (in line with the binding classification) cross-reacting, **the obtained results suggest selective intolerance of aspirin in almost 40% of the patients – this indicates a potential for an alternate safe application in this group of patients also of chemically distinct COX-1 inhibitors (diclofenac) of a strong anti-inflammatory activity**
- the obtained results of diagnosis in its *in vivo* and *in vitro* forms suggest that **a drug kit for diagnosis in chronic urticaria patients should include not only acetylsalicylic acid but also paracetamol and an inhibitor of COX-1 (e.g. diclofenac)**, since this allows to avoid unnecessary restrictions in application of NSAIDs and to detect cases of selective intolerance of the mentioned therapeutic preparations
- due to the postulated by several investigators abnormalities manifested by basophils in chronic urticaria patients (both in their number and some functions), **results of *in vitro* diagnosis, based on the phenomenon of the agonist (drugs, anti-IgE) induced release by the cells of mediators should be approached with caution**