

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Klinika Dermatologii

Anna Sadowska-Przytocka

**Znaczenie wybranych
przeciwciał przeciwtarczycowych
w etiopatogenezie pokrzywki autoimmunologicznej**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor: prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Poznań 2015

*Dziękuję Pani Profesor Magdalenie Czarneckiej-Operacz
za wszechstronną pomoc i życzliwość*

Spis treści

Wykaz najczęściej używanych skrótów	7
1. WSTĘP	9
1.1. Informacje ogólne	9
1.1.1. Definicja	9
1.1.2. Epidemiologia	10
1.1.3. Patomechanizm pokrzywki	10
1.2. Podział i klasyfikacja pokrzywki	12
1.3. Diagnostyka pokrzywki	16
1.4. Pokrzywka autoimmunologiczna	17
1.4.1. Rys historyczny	18
1.4.2. Mechanizm działania autoprzeciwciał	18
1.4.3. Choroby tarczycy a występowanie objawów pokrzywki	19
1.4.4. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto	19
1.4.5. Podział pokrzywki autoimmunologicznej	21
1.4.6. Diagnostyka pokrzywki autoimmunologicznej	21
1.4.7. Obraz kliniczny pokrzywki autoimmunologicznej	24
1.4.8. Leczenie pokrzywki autoimmunologicznej	24
2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	26
3. MATERIAŁ	27
3.1. Podstawowa grupa badana	27
3.2. Grupa kontrolna I	27
3.3. Grupa kontrolna II	27
4. METODYKA	29
4.1. Ogólne zasady diagnostyki pokrzywki przewlekłej zastosowane w projekcie badawczym	29
4.2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe	29
4.3. Diagnostyka pokrzywki na poziomie podstawowym i specjalistycznym	30
4.3.1. Test śródskórny z surowicą autologiczną	30
4.3.2. Test śródskórny z osoczem autologicznym	31
4.3.3. Test śródskórny z penicyliną	31
4.3.4. Odczyt oraz interpretacja wyników testów śródskórnych	31
4.3.5. Oznaczanie surowiczego stężenia przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (aTG)	31
4.3.6. Oznaczanie surowiczego stężenia przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (aTPO)	31
4.3.7. Oznaczenie surowiczego stężenia hormonu tyreotropowego (TSH)	32
4.3.8. Oznaczenie surowiczego stężenia wolnej trijodotyroniny (fT3) i tyroksyny (fT4)	32
4.3.9. Oznaczanie surowiczego stężenia D-dimerów	32
4.4. Analiza statystyczna	33
5. WYNIKI	34
5.1. Wyniki uzyskane na podstawie danych pochodzących z badania podmiotowego i oceny stanu klinicznego pacjentów chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną	34

5.2. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych aTG i aTPO w grupie podstawowej i w grupach kontrolnych	35
5.3. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia hormonów tarczycy TSH, fT3, fT4 w grupie podstawowej oraz w grupach kontrolnych	38
5.4. Wyniki oceny wzajemnych zależności pomiędzy podwyższonymi surowiecznymi stężeniami przeciwciał aTPO i aTG a wiekiem, płcią oraz czasem trwania choroby w grupie podstawowej	41
5.5. Wyniki testów śródskórnych oceniających autoreaktywność u pacjentów w grupie podstawowej i w grupach kontrolnych	43
5.6. Zależność pomiędzy dodatnim wynikiem śródskórnych testów w zakresie autoreaktywności a surowiecznymi stężeniami przeciwciał aTG i aTPO w grupie podstawowej pacjentów	44
5.7. Wyniki oceny wzajemnych zależności pomiędzy częstością występowania dodatnich wyników śródskórnej diagnostyki w zakresie autoreaktywności a surowiecznym stężeniem przeciwciał aTG i aTPO w grupie kontrolnej I	46
5.8. Wyniki oceny zależności pomiędzy nasileniem procesu chorobowego wyrażonego wartością wskaźnika UAS a surowiecznymi stężeniami badanych przeciwciał przeciwtarczycowych w grupie podstawowej	48
5.9. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia poziomów D-dimerów w grupie podstawowej	52
5.10. Wyniki oceny zależności pomiędzy surowiecznym stężeniem D-dimerów a stężeniem przeciwciał aTG i aTPO w grupie podstawowej	52
5.11. Wyniki oceny zależności pomiędzy surowiecznym stężeniem D-dimerów a nasileniem procesu chorobowego wyrażonego wartością wskaźnika aktywności choroby (UAS) w grupie podstawowej	53
5.12. Ocena różnicy pomiędzy surowiecznym stężeniem D-dimerów a występowaniem dodatnich wyników testów śródskórnych w zakresie autoreaktywności w grupie podstawowej	55
5.13. Wyniki oceny czynności tarczycy na podstawie oznaczeń surowiczego stężenia aTG i aTPO w grupie podstawowej i w grupach kontrolnych	56
5.14. Wyniki próby śródskórnych u osób pobierających preparaty L-tyroksyny w grupie podstawowej i w grupie kontrolnej I	57
5.15. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia wybranych przeciwciał przeciwtarczycowych z uwzględnieniem leczenia farmakologicznego (pobieranych preparatów L-tyroksyny) w grupie podstawowej i w grupach kontrolnych	57
5.16. Stężenie ocenianych przeciwciał przeciwtarczycowych z uwzględnieniem pobieranych leków	57
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	59
6.1. Omówienie wyników badania podmiotowego	59
6.2. Omówienie wyników oceny zaburzeń czynności tarczycy i ich znaczenia w przebiegu PPSA	61
6.3. Omówienie wyników prób śródskórnych z surowicą i z osoczem autologicznym	64
6.4. Ocena zależności pomiędzy nasileniem pokrzywki przewlekłej a stężeniem ocenianych przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy pacjentów	67
6.5. Omówienie zależności pomiędzy surowiecznym poziomem D-dimerów a nasileniem objawów pokrzywki	69
7. WNIOSKI	71
8. PODSUMOWANIE	72
9. STRESZCZENIE	73
10. ABSTRACT	75
11. BIBLIOGRAFIA	77
12. SPIS TABEL	82
13. SPIS RYCIN	84

Wykaz najczęściej używanych skrótów

APST	– ang. <i>autologous plasma skin test</i> – próba z osoczem autologicznym
APSTC	– APST z dodatkiem cytrynianu sodu jako antykoagulantu
APSTW	– APST z dodatkiem wersenianu potasu jako antykoagulantu
ASO	– miano antystreptolizyny
ASST	– ang. <i>autologous serum skin test</i> – próba z surowicą autologiczną
anty-TG, aTG	– przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie
anty-TPO, aTPO	– przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie
BHRA	– ang. <i>basophil histamine release assay</i> – test uwalniania histaminy
CANDLE	– ang. <i>chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature</i> – przewlekła atypowa dermatoza przebiegająca z neutrofilią, lipodystrofią i podwyższoną temperaturą
CRP	– ang. <i>C reactive protein</i> – białko C reaktywne
EAACI	– ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> – Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
ECF	– ang. <i>eosinophil chemotactic factor</i> – czynnik chemotaktyczny dla eozynofiliów
ECP	– ang. <i>eosinophil cationic protein</i> – eozynofilowe białko kationowe
ELISA	– ang. <i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
Fcε-R1	– receptor o wysokim powinowactwie dla fragmentu Fc immunoglobuliny E
ft3	– ang. <i>free triiodothyronine</i> – wolna trijodotyronina
ft4	– ang. <i>free thyroxine</i> – wolna tyroksyna
GA2LEN	– ang. <i>Global Allergy and Asthma European Network</i>
GKS	– glikokortykosteroidy
GM-CSF	– ang. <i>granulocyte and macrophage colony stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
H. pylori	– łac. <i>Helicobacter pylori</i>
Ig	– immunoglobulina
IL	– interleukina
INF-α	– interferon α
LP	– leki przeciwhistaminowe
MBP	– ang. <i>eosinophil major basic protein</i> – główne białko zasadowe eozynofiliów
MIP	– ang. <i>macrophage inflammatory protein</i> – makrofagalne proteiny zapalne
NCF	– ang. <i>neutrophil chemotactic factor</i> – czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów
NLPZ	– niesteroidowe leki przeciwzapalne
NTP	– naskórkowe testy płatkowe
OB	– odczyn Biernackiego
PAF	– ang. <i>platelet activating factor</i> – czynnik aktywujący płytki
PAR	– ang. <i>protease activated receptors</i> – aktywacja receptorów proteaz

PO	– pokrzywka ostra
PP	– pokrzywka przewlekła
PPO	– przewlekła pokrzywka ostra
PPS	– przewlekła pokrzywka spontaniczna
STP	– skórne testy punktowe
TGF-β1	– ang. <i>transforming growth factor</i> – transformujący czynnik wzrostu β 1
TNF-α	– ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów α
TSH	– ang. <i>thyroid stimulating hormone</i> – hormon tyreotropowy
UAS	– ang. <i>urticaria activity score</i> – skala nasilenia objawów pokrzywki
WAO	– ang. <i>World Allergy Organization</i> – Światowa Organizacja Alergii

1. WSTĘP

1.1. Informacje ogólne

1.1.1. Definicja

Pokrzywkę, według definicji Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI – ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), *Global Allergy and Asthma European Network* (GA2LEN), Europejskiego Forum Dermatologicznego (EDF – ang. *European Dermatology Forum*) oraz Światowej Organizacji Alergii (WAO – ang. *World Allergy Organization*), stanowi niejednorodna grupa chorób, której charakterystyczną, wspólną manifestacją kliniczną są specyficzne zmiany skórne, czyli bąble pokrzywkowe, którym towarzyszyć mogą objawy obrzęku naczynioruchowego. Z klinicznego punktu widzenia istotnym jest, aby różnicować pokrzywkę od innych chorób, w przebiegu których wysiew bąbli pokrzywkowych lub wystąpienie obrzęku naczynioruchowego stanowić może jeden z wielu, złożonych objawów schorzenia. Dotyczy to przykładowo rozmaitych zapalnych zespołów autoimmunologicznych, takich jak np. przewlekła atypowa dermataza przebiegająca z neutrofilią, lipodystrofią i podwyższoną temperaturą (CANDLE – ang. *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*) zespół Muckle'a-Wellsa, zespół Schnitzlera (1).

Bąble pokrzywkowe są wykwitami płasko-wyniosłymi, barwy porcelanowobiałej do bladoczerwonej, wielkości od kilku milimetrów do kilku centymetrów. Powstają bardzo szybko i ustępują bez pozostawienia śladu w okresie do 24 godzin. Wysiewom zmian skórnych zazwyczaj towarzyszy różnie nasilony świąd lub pieczenie skóry (2). Wykwity mogą mieć zróżnicowaną wielkość: od drobnych bąbli wielkości główki szpilki do rozległych zmian skórnych występujących w przypadku tzw. *urticaria gigantea* (3). W pokrzywce zwykle nie obserwuje się miejsc predykcyjnych i zmiany skórne mogą pojawiać się praktycznie wszędzie. Oczywiście istnieją pewne wyjątki, i tak w przypadku pokrzywki opóźnionej z ucisku bąble pokrzywkowe pojawiają się, przynajmniej w pierwszej fazie rozwoju reakcji, w miejscach narażonych na ucisk. Natomiast w pokrzywce z zimna relatywnie często obserwuje się również reakcję błon śluzowych (4).

Bąblowi pokrzywkowemu towarzyszą obrzęk górnych warstw skóry właściwej oraz poszerzenie postkapilarnych naczyń krwionośnych i naczyń limfatycznych. Jeżeli proces chorobowy umiejscowiony jest w głębszych warstwach skóry właściwej i/lub obejmuje tkankę podskórną, wówczas jest to obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego). Obrzęk naczynioruchowy najczęściej obejmuje twarz (powieki, wargi) oraz narządy płciowe. Proces chorobowy śluzówek gardła lub krtani, skutkujący rozwojem niedrożności dróg oddechowych, może oczywiście stanowić zagrożenie życia chorego. Klasycznymi objawami podmiotowymi obrzęku naczynioruchowego są ból i uczucie

rozpierzania, a objawy kliniczne mogą utrzymywać się do 72 godzin, czyli dłużej niż w pokrzywce (5, 6, 7).

Predyspozycje genetyczne występowania pokrzywki nie zostały jednoznacznie potwierdzone, jednak u pacjentów z pokrzywką zaobserwowano wyższą niż w populacji zdrowych osób częstość występowania antygenów zgodności tkankowej HLA DRB1*04 i związanych z nimi alleli DQB1*0302. HLA-DR4 występuje również u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi. Znaczący związek stwierdzono również w odniesieniu do polimorfizmu genu dla TGF- β 1 (ang. *transforming growth factor*) u osób z rozpoznaniem pokrzywki. Niektórzy badacze uważają, że dużą rolę w etiopatogenezie pokrzywki przewlekłej (PP) może odgrywać też polimorfizm genów dla cyklooksygenazy i 5-lipo-
oksygenazy (8).

1.1.2. Epidemiologia

Uważa się, że u 12–25% populacji całego świata przynajmniej raz w życiu doszło do rozwoju objawów pokrzywki (9). Oczywiście w przypadku dyskretnych objawów klinicznych pokrzywki reakcja nie zostaje zarejestrowana przez pacjentów, stąd też faktyczny odsetek może być wyższy. Wśród dorosłych chorych pokrzywka występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (3 : 2), natomiast w całej populacji pacjentów z objawami pokrzywki postać ostra występuje u ok. 53% osób, pozostały odsetek to pacjenci z objawami PP (10).

Częstość współwystępowania objawów pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego waha się od 30 do 50% przypadków, czyli zjawisko to jest zdecydowanie częste (11).

Uznaje się też, że różne formy pokrzywki dotyczyć mogą ok. 6% dzieci. Odsetek ten jest wyższy w populacji azjatyckiej (do 15%), a generalnie dla tej grupy wiekowej bardziej charakterystyczna jest jednak pokrzywka ostra (PO) (12, 13).

1.1.3. Patomechanizm pokrzywki

Aktywacja mastocytów i uwolnienie z nich mediatorów to wspólna cecha większości typów pokrzywek. Komórki tuczne lokalizują się bezpośrednio w sąsiedztwie naczyń krwionośnych. Mastocyty uwalniają zarówno mediatory preformowane (m.in. histamina, heparyna), jak i mediatory wytwarzane bezpośrednio po aktywacji – *de novo* (m.in. prostaglandyny, leukotrieny) oraz cytokiny (m.in. czynnik martwicy nowotworów α , interleukina-8) (14). Udowodniono też związek pomiędzy komórkami tucznymi a obwodowym układem nerwowym. Neurotransmitery, takie jak m.in. substancja P, również mogą wpływać na uwalnianie histaminy, co tłumaczy wpływ czynników psychosomatycznych na rozwój pokrzywki (15). Substancja P może być dodatkowo jednym z elementów alternatywnej drogi indukowania wysiewów białki pokrzywkowych (16). Również aktywacja komplementu i uwalnianie fragmentu C5a pobudza mastocyty oraz działa chemotaktycznie na neutrofile, granulocyty kwasochłonne i monocyty (17). Jak wiadomo, bodźce i mediatory działają na komórkę tuczną poprzez receptory w błonie komórkowej.

Histamina, która jest jednym z podstawowych mediatorów reakcji pokrzywkowej, może być uwalniana zarówno w mechanizmie immunologicznym, jak i przy udziale mechanizmów niezwiązanych z układem odpornościowym. Dlatego też pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy należą do heterogennej grupy chorób i określenie konkretnej przyczyny występowania objawów klinicznych bywa niejednokrotnie bardzo trudne. Przykładowo: nieswoista degranulacja komórek tłuszcznych może zachodzić pod wpływem leków, pokarmów, alergenów kontaktowych lub rozmaitych bodźców fizykalnych.

W **tabeli 1.** przedstawiono zestawienie mediatorów mogących brać udział w reakcji pokrzywkowej.

Tabela 1. Mediatorzy mogące brać udział w reakcji pokrzywkowej

Komórki uwalniające	Mediatorzy
komórki tłuszczne	histamina, prostaglandyna D2, leukotrieny B4, C4, D4, czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik chemotaktyczny dla eozynofili (ECF) i neutrofilów (NCF), tryptaza, chymaza, interferon α (INF- α), interleukiny (IL): 1, 4, 5, 6, makrofagalne proteiny zapalne (MIP-1 α , MIP-2 α), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF)
komórki endotelialne	prostaglandyna I2
trombocyty	czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik płytkowy 4
eozynofile	<i>major basic protein</i> (MBP), eozynofilowe białko kationowe (ECP), leukotrien C4, czynnik aktywujący płytki (PAF)
neutrofile	leukotrien B4, tryptaza, chymaza
bazofile	histamina, tryptaza, chymaza, leukotrieny C4, D4, czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik chemotaktyczny dla eozynofili (ECF) i neutrofilów (NCF)
neurotycy	neuropeptydy, acetylocholina
komórki naskórka	IL-1, -3, -6, -8, czynnik martwicy nowotworów (TNF- α)
osocze	kininy, produkty degradacji włókniaka, czynnik osoczowy
makrofagi	IL-1, -6, -8, -10, makrofagalne proteiny zapalne (MIP-1 α , MIP-2 α), RANTES, interferony i czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), składniki dopełniacza: C1, C2, C3, C4, C5, enzymy: aktywator plazminogenu, lipazy, cytolityczne proteiny, reaktywne związki tlenowe

W biopsji skórnym pobranym z obszaru bąbla pokrzywkowego stwierdza się obecność mieszanego nacieku okołonaczyniowego złożonego z neutrofilami i/lub eozynofilami, makrofagów i limfocytów T – pomocniczych (Th) (14). W przypadku pokrzywki opóźnionej z ucisku wspomniany naciek komórkowy obejmuje środkowe i dolne warstwy skóry właściwej, czyli lokalizuje się nieco głębiej niż w innych odmianach choroby (16). Nacieki okołonaczyniowe zawierające TNF- α , IL-3, IL-8 stwierdzono również w skórze niezmienionej, otaczającej bąble pokrzywkowe.

Z klinicznego punktu widzenia bąble pokrzywkowe są bardzo charakterystyczne i absolutnie nie wymagają potwierdzenia histologicznego dla potwierdzenia rozpoznania klinicznego. Biopsja

skóry ma natomiast decydujące znaczenie w nietypowych przypadkach, przykładowo w podejrzaniu pokrzywkowego zapalenia naczyń (ang. *urticarial vasculitis*).

1.2. Podział i klasyfikacja pokrzywki

Istnieje kilka odmiennych klasyfikacji pokrzywki, które uwzględniają zarówno czas trwania procesu chorobowego, jak i różnorodne czynniki etiopatogenetyczne. Podstawowy podział odnosi się do czasu trwania objawów. PO charakteryzuje się występowaniem bąbli pokrzywkowych w okresie do 6 tygodni od pierwszego epizodu pokrzywkowego. O PP mówimy wówczas, gdy wysiewy bąbli pokrzywkowych występują w czasie przekraczającym 6 tygodni. U około 20–30% osób z ostrą odmianą pokrzywki schorzenie przechodzi z czasem w postać przewlekłą.

Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy charakteryzują się szerokim spektrum manifestacji klinicznych. Należy podkreślić fakt, że w przypadku konkretnego pacjenta można stwierdzić objawy różnych odmian pokrzywki, co oczywiście jest trudnym aspektem zarówno diagnostycznym, jak i terapeutycznym.

Wspomniana powyżej heterogenność etiopatogenetyczna schorzenia praktycznie uniemożliwia stworzenie klasyfikacji, która zyskałaby powszechną akceptację. Możliwe jest jedynie opracowanie stale modyfikowanych i uaktualnianych wersji uwzględniających nowoczesną wiedzę teoretyczną i praktyczną na temat pokrzywki.

W listopadzie 2012 roku międzynarodowa grupa ekspertów zrzeszonych m.in. w takich towarzystwach jak EAACI, GA2LEN, EDF oraz WAO przedstawiła nową klasyfikację pokrzywek, która została zaprezentowana w **tabeli 2.** (1)

Tabela 2. Klasyfikacja pokrzywki (1)

Typ	Podtyp	
pokrzywka spontaniczna (PS)	I – pokrzywka spontaniczna ostra (PSO)	spontanicznie występujące bąble pokrzywkowe, nawracające w okresie nie dłuższym niż 6 tygodni
	II – pokrzywka przewlekła spontaniczna (PPS)	spontanicznie występujące bąble pokrzywkowe w okresie dłuższym niż 6 tygodni
pokrzywka przewlekła wywołana (PPW)	I – pokrzywka z zimna	wyzwalana przez: zimne przedmioty, powietrze, płyny, wiatr
	II – opóźniona pokrzywka z ucisku	wyzwalana przez pionowy nacisk; bąble powstają po 3–12 godzinach od zadziałania bodźca
	III – pokrzywka z ciepła	wyzwalana przez działanie ciepła
	IV – pokrzywka słoneczna	wyzwalana przez promieniowanie UV lub światło widzialne
	V – pokrzywka dermograficzna	wyzwalana przez siły mechaniczne poprzeczne; bąble powstają po 1–5 minutach
	VI – pokrzywka wibracyjna	wyzwalana przez wibracje
	VII – pokrzywka wodna	wyzwalana przez kontakt z wodą
	VIII – pokrzywka cholinergiczna	wyzwalana przez wzrost temperatury wewnętrznej organizmu
	IX – pokrzywka kontaktowa	wyzwalana przez substancje pokrzywkogenne
	X – pokrzywka indukowana wysiłkiem fizycznym	wyzwalana przez wysiłek fizyczny

Również w 2012 roku, w Berlinie, podczas międzynarodowego sympozjum poświęconego pokrzywce opracowano nową klasyfikację choroby, co przedstawiono w **tabeli 3.** (16)

Tabela 3. Klasyfikacja pokrzywki (16)

Pokrzywka spontaniczna	Pokrzywka indukowana/wywołana
o znanej przyczynie (np. przyczyna autoimmunologiczna lub przyczyna infekcyjna)	<p>pokrzywka fizykalna</p> <ul style="list-style-type: none"> • dermografizm objawowy • pokrzywka z zimna • pokrzywka z ucisku • pokrzywka świetlna • pokrzywka ciepła • wibracyjny obrzęk naczyńnioruchowy
o nieznannej przyczynie	<ul style="list-style-type: none"> • pokrzywka cholinergiczna • pokrzywka kontaktowa • pokrzywka wodna

Uważa się, że u 63% pacjentów z ostrym wysiewem bąbli pokrzywkowych podejrzanym czynnikiem wywołującym są zazwyczaj pokarmy. Jednak w zdecydowanie mniejszym odsetku udaje się potwierdzić faktyczną alergię na podejrzany pokarm (18). Wiadomo też, że leki, zarówno jako alergeny, jak i pseudoalergeny, mogą stymulować pojawianie się objawów. Jedną z najważniejszych grup leków wywołujących objawy pokrzywki i obrzęku naczyńnioruchowego są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz antybiotyki z grupy penicylin. Inną, częstą przyczyną ostrego wysiewu bąbli pokrzywkowych/obrzęku naczyńnioruchowego jest czynnik infekcyjny, a zwłaszcza ostra infekcja górnych dróg oddechowych o etiologii wirusowej. U niektórych pacjentów zażycie z tego powodu NLPZ powoduje wysiew bąbli i/lub wystąpienie obrzęku naczyńnioruchowego. W takich przypadkach infekcja, lek lub oba czynniki wspólnie indukować mogą objawy chorobowe.

W zakresie pokrzywek o podłożu immunologicznym ważną rolę odgrywa I typ reakcji immunologicznej według klasyfikacji Gella i Coombsa (19). Jest to natychmiastowa interakcja antygeny z przeciwciałami IgE związanymi z receptorami FcεRI komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych. Najczęstszymi alergenami odpowiedzialnymi za ten rodzaj reakcji są: lateks, alergeny powietrzno pochodne oraz pokarmowe.

Drugi mechanizm immunologiczny związany jest z udziałem kompleksów immunologicznych (III mechanizm reakcji nadwrażliwości). Ten typ reakcji odpowiedzialny jest za powstanie choroby posurowiczej. Objawy rozwijają się od 4 do 14 dni po ekspozycji na nowy alergen. Na skutek reakcji powstają przeciwciała, które tworzą kompleksy immunologiczne z jeszcze obecnym alergenem. W efekcie zachodzącej reakcji dochodzi do uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych i powstania zmian skórnych, które najczęściej mają charakter bąbli pokrzywkowych oraz zmian plamiczych (20). Dodatkowo mogą rozwinąć się zapalenie nerwów obwodowych, zapalenie błon surowiczych i ostre zapalenie kłębuszków nerwowych.

Pokrzywki nieimmunologiczne są najczęstsze i mają zróżnicowaną etiopatogenezę. Największą grupę stanowią pokrzywki wywołane. Wystąpienie bąbli pokrzywkowych poprzedzone jest

działaniem określonych bodźców fizykalnych. Mechanizm powstawania objawów w tej grupie pokrzywek nie jest do końca poznany, natomiast podkreśla się udział układu dopełniacza, kinin, fibrynolizy, prostaglandyn oraz leukotrienów. Objawy kliniczne pojawiają się w miejscu ekspozycji na określony bodziec fizykalny.

Najczęstszą pokrzywką fizykalną, należącą do grupy PPW, jest **dermografizm**. Proces chorobowy związany jest z obniżonym progiem wrażliwości skóry na ucisk. Po zadziałaniu czynnika sprawczego pojawia się rumień, następnie intensywny świąd, czego skutkiem jest drapanie i w fazie końcowej powstają bąble pokrzywkowe o typowym, liniowym układzie. Ta postać pokrzywki występuje głównie u osób dorosłych, a średni czas trwania choroby to mniej więcej 6 lat (21, 22).

Dla **pokrzywki opóźnionej z ucisku** charakterystyczne jest występowanie głębokiego, niekiedy bolesnego obrzęku tkanki podskórnej. Objawy występują po 3–12 godzinach po epizodzie przedłużonej ekspozycji skóry na ucisk. Objawy występują głównie na dłoniach i podszwach; częściej pojawiają się u mężczyzn. W obrazie histologicznym bioptatu widoczny jest naciek złożony z granulocytów kwasochłonnych oraz podwyższone stężenie IL-6 w badanej tkance (23, 24).

Pokrzywka z zimna występować może w formie wrodzonej lub nabytej. W przypadku postaci wrodzonej dziedziczenie jest autosomalne dominujące. Postać nabyta może być idiopatyczna lub objawowa. Zgodnie z konsensusem EAACI wrodzona postać pokrzywki z zimna nie jest zaliczana do spektrum pokrzywek (1, 25). Za powstanie objawów w postaci idiopatycznej odpowiedzialna jest degranulacja mastocytów na drodze immunologicznej lub nieimmunologicznej najczęściej przy współudziale IgE. Czynnikiem wywołującym jest ekspozycja skóry na niską temperaturę, a zwłaszcza na nagły jej spadek. Postać objawowa występuje stosunkowo rzadko. Pokrzywka z zimna może być spowodowana przez: obecność aktywnych białek surowiczych należących do krioglobulin, ukąszenia owadów błonkoskrzydłych, współistnienie innych chorób, przykładowo takich jak mononukleozę zakaźną, lub stosowanie antykoncepcji bądź też terapii przeciwegzycicznej (26). Pokrzywka z zimna dotyczy zazwyczaj młodych kobiet.

Pokrzywka świetlna rzadko jest spotykana w naszej szerokości geograficznej. Za powstawanie objawów odpowiedzialne jest promieniowanie UVB o długości fali 280–760 nm. Choroba najczęściej występuje u młodych kobiet. Wyróżnia się dwa podtypy pokrzywki świetlnej: podtyp I, przebiegający w mechanizmie IgE-zależnej reakcji na specyficzny fotoalergen powstający specyficznie, tylko u osób prezentujących objawy pokrzywki świetlnej, oraz podtyp II jako reakcja IgE-zależna w odniesieniu do niespecyficznego fotoalergenu, który obecny jest również u osób zdrowych. Pokrzywka świetlna może mieć charakter objawowy w przebiegu takich chorób jak np. porfirię skórna późna (27, 28).

Pokrzywka cieplna jest rzadką odmianą pokrzywki fizykalnej. Powstaje, gdy skóra jest narażona na bezpośredni kontakt z gorącymi przedmiotami lub gorącym powietrzem o temperaturze od 38 do powyżej 50°C.

Z kolei dla **pokrzywki cholinergicznej** charakterystyczne jest występowanie silnie swędzących, drobnych bąbli pokrzywkowych, najczęściej po gorącej kąpieli, wysiłku, gorączce lub w związku ze stresem. Czynnikiem odpowiedzialnym mogą być również spożycie pikantnych

potraw lub wypicie alkoholu. Wydaje się, że podstawowe znaczenie w tym rodzaju pokrzywki ma nadwrażliwość na acetylocholinę, a zmiany skórne powstają na skutek pobudzenia cholinergicznych włókien aferentnych gruczołów potowych (29, 30). Ta odmiana pokrzywki występuje głównie u osób młodych. Najczęściej nie wywołuje objawów ogólnych i nie wymaga bezpośredniej pomocy medycznej.

Rzadką odmianą pokrzywki fizykalnej jest **pokrzywka wibracyjna**. Objawy pojawiają się po ekspozycji na wibracje. Oprócz bąbli pokrzywkowych obserwuje się czasem rozwój objawów obrzęku naczynioruchowego.

O **pokrzywce kontaktowej** mówimy wtedy, gdy w miejscach eksponowanych na określone substancje chemiczne, pokarmy, rośliny, leki lub kosmetyki pojawiają się bąble pokrzywkowe. Wykwity skórne mogą następnie rozprzestrzeniać się i obejmować okolice ciała, które nie miały kontaktu z substancją sprawczą.

Pokrzywka wodna jest rzadką odmianą choroby. Wydaje się, że sama woda nie jest czynnikiem wywołującym rozwój objawów pokrzywki – odpowiedzialne za to są rozmaite elementy roślinne, zwierzęce, chemiczne itd., które są zawarte w wodzie. W tym przypadku bąble są najczęściej drobne, przypominają te będące objawem pokrzywki cholinergicznej.

Niezwykle istotne z punktu widzenia procesu diagnostycznego i leczenia są przypadki **pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego o charakterze objawowym**. Wysiew bąbli pokrzywkowych może być, jak wiadomo, procesem towarzyszącym w przebiegu toczącego się procesu chorobowego o różnym podłożu etiopatologicznym. Objawy pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego mogą wystąpić w przypadku obecności patologicznych protein, kompleksów immunologicznych oraz w przebiegu różnych autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej, takich jak np.: toczeń układowy, zespół Sjögrena lub reumatoidalne zapalenie stawów. W niektórych przypadkach pokrzywka jest zwiastunem toczącego się procesu nowotworowego (31).

Wśród innych czynników etiologicznych PP wymienia się infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze – zarówno o przebiegu ostrym, jak i przewlekłym. Infestacje pasożytnicze są częstym czynnikiem etiologicznym w populacji dziecięcej, a istotnym parametrem laboratoryjnym w takich przypadkach bywa stwierdzana u chorych eozynofilia obwodowa. U ok. 30% osób z pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym rozpoznaje się infekcję *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Mechanizm prowadzący do powstawania wykwitów nie został do końca wyjaśniony. Niektórzy badacze sugerują możliwy wpływ *H. pylori* na produkcję autoprzeciwciał ze względu na immunogenność polisacharydów komórkowych. Bierze się również pod uwagę, że zużywanie składowych kompleksów może prowadzić do powstania objawów pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego. Wielu badaczy podkreśla możliwość istotnego ograniczenia objawów pokrzywki po przeprowadzeniu eradykacji *H. pylori* (32).

Dane epidemiologiczne wskazują, że pokrzywka spontaniczna o nieznanym przyczynie (CSU – ang. *chronic spontaneous urticaria*) dotyczy od 34 do 90% chorych z PP (33). Wykazano, że klinicznie w 40–90% objawom tej odmiany pokrzywki towarzyszy obrzęk naczynioruchowy (34, 35).

1.3. Diagnostyka pokrzywki

Diagnostyka pokrzywki niejednokrotnie stanowi duży problem kliniczny dla lekarzy praktyków. Skuteczne leczenie chorych jest uzależnione od ustalenia czynnika przyczynowego lub przynajmniej czynnika wywołującego objawy chorobowe i dlatego wymagane jest przeprowadzenie zarówno szczegółowego badania podmiotowego, przedmiotowego, jak też wielu badań dodatkowych i prób prowokacyjnych dobranych indywidualnie dla każdego pacjenta.

Podczas zbierania wywiadu należy zwrócić uwagę na (33):

- czas wystąpienia pierwszego epizodu pokrzywkowego,
- częstotliwość wysiewów bąbli pokrzywkowych,
- okres utrzymywania się zmian skórnych,
- okres trwania stanów bezobjawowych,
- wielkość, kształt i lokalizację zmian skórnych,
- współistnienie objawów obrzęku naczynioruchowego,
- dodatkowe objawy podmiotowe: świąd skóry, ból,
- wywiad rodzinny w zakresie pokrzywki oraz atopii,
- występowanie w przeszłości lub współwystępowanie chorób alergicznych, infekcyjnych, endokrynopatii bądź innych zaburzeń internistycznych,
- związek między występowaniem objawów pokrzywki a ekspozycją na czynniki fizykalne lub wysiłek fizyczny,
- stosowane leki,
- pokarmy,
- rodzaj pracy pacjenta, jego zainteresowania,
- związek między wysiewami zmian skórnych a porą roku,
- obecność implantów chirurgicznych, stomatologicznych, ortopedycznych,
- związek z cyklem miesięczkowym,
- związek z emocjami, stresem,
- zastosowane leczenie i reakcję na terapię.

Dalszym etapem diagnostyki jest wykonanie szeregu badań dodatkowych, które przedstawiono w **tabeli 4**. Wykonanie prób prowokacyjnych wymaga kilkudniowej hospitalizacji i stałego nadzoru lekarza.

Tabela 4. Badania dodatkowe wykonywane w diagnostyce pokrzywki (1)

Typ pokrzywki	Podtyp pokrzywki	Rekomendowane badania diagnostyczne	Rozszerzony program diagnostyczny dla identyfikacji czynników wywołujących
pokrzywka spontaniczna	ostra pokrzywka spontaniczna	brak	brak
	przewlekła pokrzywka spontaniczna	OB, CRP	<ul style="list-style-type: none"> - wykluczenie czynników infekcyjnych - wykluczenie I mechanizmu alergii - określenie funkcjonalnych autooprzeciwciał - oznaczenie hormonów tarczycy i przeciwciał przeciwarczycowych - testy skórne - testy fizykalne - test z surowicą autologiczną - biopsja skóry - dieta z wyłączeniem produktów wyzwalających histaminę prowadzona przez 3 tygodnie
pokrzywka wywołana	pokrzywka kontaktowa z zimna	provokacja zimnem (test z kostką lodu, z zimną wodą)	<ul style="list-style-type: none"> - OB, CRP - oznaczenie krioglobulin - wykluczenie chorób infekcyjnych
	pokrzywka opóźniona z ucisku	test uciskowy (0,2–1,5 kg/cm ² przez 10–20 min)	brak
	pokrzywka kontaktowa z ciepła	provokacja ciepłem (ciepła woda)	brak
	pokrzywka słoneczna	provokacja UV i światłem widzialnym o różnej długości promieni	wykluczenie dermatoz indukowanych promieniami słonecznymi
	pokrzywka dermograficzna/ pokrzywka wywołana	wywołanie dermografizmu	OB, CRP
	pokrzywka wodna	test z mokrym ubraniem o temperaturze ciała przez 20 min	brak
	pokrzywka cholinergiczna	test wysiłkowy i kąpiel w ciepłej wodzie	brak
	pokrzywka kontaktowa	testy skórne, testy naskórkowe, odczytywane po 20 min	brak
	pokrzywka indukowana wysiłkiem fizycznym	test wysiłkowy ze spożyciem lub bez spożycia posiłku, bez kąpeli w ciepłej wodzie	brak

1.4. Pokrzywka autoimmunologiczna

Aktualnie, na podstawie wyników analiz dostępnych badań epidemiologicznych, uważa się, że 25–60% chorych zaliczanych do grupy pacjentów z CSU to osoby chorujące na **pokrzywkę**

autoimmunologiczną (PPSA – przewlekła pokrzywka spontaniczna o podłożu autoimmunologicznym) (36, 37).

1.4.1. Rys historyczny

Pojęcie pokrzywki autoimmunologicznej jest stosunkowo nowe; pierwsze doniesienia na temat ewentualnego udziału krążących we krwi czynników uwalniających histaminę pochodzą z lat 60. XX wieku. Z kolei pierwszy opis testu skórniego z surowicą autologiczną, który przeprowadzono w grupie 956 pacjentów z rozpoznaniem rozmaitych dermatoz, pochodzi z 1946 roku. U 53 z nich (5,5%) uzyskano dodatni wynik, podczas gdy jedynie 6 pacjentów prezentowało w wywiadzie wysiewy bąbli pokrzywkowych (32, 38). W 1962 roku Rorsman stwierdził, że za degranulację leukocytów odpowiedzialna jest konkretnie reakcja antygen–przeciwciało (39), natomiast w roku 1986 Grattan i wsp. zaobserwowali u niektórych chorych na PP reakcję w postaci rumienia i bąbla w miejscu śródskórnego podania surowicy autologicznej (40). Wkrótce po tym Gruber i wsp. zidentyfikowali w surowicy pacjentów z PP i pokrzywką z zimna obecność przeciwciał klasy IgG i IgE niewywołujących degranulacji bazofilów *in vitro* (41). W 1991 roku Grattan i wsp. dokonali odkrycia autoprzeciwciał IgE. Dwa lata później ten sam zespół badaczy stwierdził, że autoprzeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko IgE oraz podjednostce α receptora o wysokim powinowactwie dla fragmentu Fc immunoglobuliny E (Fc ϵ RI) są głównym mediatorem zapalenia i w konsekwencji przyczyną wysiewu bąbli w PP (42, 43). Odkrycie to zostało potwierdzone przez zespoły innych badaczy.

Dodatkowo w latach 80. Leznoff i wsp. stwierdzili, że ponad 14% chorych z PP wykazywało objawy autoimmunizacji w obrębie gruczołu tarczowego (44).

1.4.2. Mechanizm działania autoprzeciwciał

Przeciwciała IgE znajdujące się na powierzchni komórek tucznych i bazofilów są wiązane z antygenem, którym jest przeciwciało IgG anty-IgE, co prowadzi do powstania krzyżowych połączeń między sąsiadującymi receptorami Fc ϵ RI, skutkując uruchomieniem kaskady reakcji i uwolnieniem histaminy oraz innych mediatorów zapalenia. Mechanizm degranulacji wywołany przez przeciwciała anty-Fc ϵ RI jest podobny. Różnica polega na krzyżowym połączeniu przyległych receptorów bez udziału IgE (45). Poprzez działanie autoprzeciwciał skierowanych przeciwko składowym komórek tucznych dochodzi również do aktywacji dopełniacza i uwalniania czynnika C5a, co w efekcie powoduje degranulację. Autoprzeciwciała w klasie IgG są obecne u 35–40% chorych z PP i należą głównie do podklas IgG1, IgG2, IgG3 i w mniejszym stopniu IgG4. Badanie przeprowadzone przez Soundararajan i wsp. wykazało, że zwłaszcza przeciwciała IgG skierowane przeciwko łańcuchowi α receptora dla IgE w podklasach IgG1 i IgG3 mają właściwości aktywujące bazofile (46). Stwierdzono również, że jedynie IgG w surowicy przy obecności dopełniacza mają zdolność uwalniania histaminy ze skórnych komórek tucznych, dlatego degranulacja komórek z udziałem Fc ϵ RI ulega wzmocnieniu poprzez aktywację składników komplementu

(47, 48, 49). Dlatego pod uwagę bierze się też rolę składników osocza w powstawaniu bąbli pokrzywkowych ze względu na wywoływanie odczynów skórnych przy zastosowaniu surowicy pozbawionej IgG. Dodatkowo u chorych na PP stwierdza się podwyższone osocze stężenie D-dimerów, czynnika krzepnięcia VIIa, fragmentu protrombiny 1 + 2, co może być dowodem aktywacji zewnątrzpochodnej kaskady krzepnięcia (49). Wspomniana wcześniej rola *H. pylori* w powstawaniu autoprzeciwciał wymaga nadal jednoznacznego potwierdzenia (50).

1.4.3. Choroby tarczycy a występowanie objawów pokrzywki

Problem udziału przeciwciał przeciwtarczycowych w wywoływaniu zmian skórnych u chorych na PP jest nadal przedmiotem wielu dyskusji. Pierwsze doniesienia na temat związku autoimmunizacji tarczycy z pokrzywką idiopatyczną (PI) pochodzą z lat 50. XX wieku, jednak dopiero w 1983 roku Lenzoff i wsp. opisali zjawisko autoimmunizacji gruczołu tarczowego u osób z PP (44). Stwierdzono, że u ponad 14% pacjentów z PI występują wskaźniki odpowiadające autoimmunizacji tarczycy. W 2001 roku Kandeel i wsp. stwierdzili, że surowice niektórych chorych na zapalenie tarczycy typu Hashimoto powodują degranulację bazofilów przy nieobecności przeciwciał anti-FcεRI. Jednak nie udało się zidentyfikować czynnika prowadzącego do tej reakcji (51). Rottem zwrócił uwagę na możliwy udział przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO, aTPO) w klasie IgE, indukujących degranulację komórek tłuszcznych po ekspozycji na swoiste antygeny krążące, uwalniane jako rezultat zniszczenia gruczołu tarczowego na skutek autoimmunizacji (52). Aktualne badania wykazują obecność procesów autoimmunizacji tarczycy u 12–29% pacjentów z PP (36, 53). Najczęściej obserwuje się występowanie pokrzywki u osób w stanie eutyreozy, w tak zwanej subklinicznej postaci choroby Hashimoto, a także w przypadku jawnej niedoczynności oraz najrzadziej w przypadku nadczynności gruczołu tarczowego. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy zostało po raz pierwszy opisane w 1912 roku przez japońskiego lekarza Hakaru Hashimoto, od którego nazwiska pochodzi nazwa choroby. U pacjentów zaobserwowano zwiększoną spoistość gruczołu tarczowego oraz objawy niedoczynności tarczycy. W 1956 roku Roitt i wsp. stwierdzili występowanie w surowicy chorych z chorobą Hashimoto przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG, aTG). Identyfikacja przeciwciał aTPO nastąpiła w roku 1985.

1.4.4. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto

Schorzenie stwierdzane jest u 2% pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi tarczycy. Zapalenie tarczycy typu Hashimoto rozpoznawane jest 10-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Obserwuje się zwiększenie zachorowalności wraz z wiekiem (54). Pierwszym etapem rozwoju choroby Hashimoto jest aktywacja nieuczulonych limfocytów T CD4+ pod wpływem oddziaływania z komórkami prezentującymi antygen, które są zgromadzone w obrębie gruczołu tarczowego. W prawidłowych warunkach własne antygeny tarczycowe nie wywołują odpowiedzi zapalnej, dlatego uważa się, że u chorych osób istnieją czynniki, które przełamują autotolerancję. Auto-

reaktywne limfocyty, które pokonają pierwszą linię obrony, podlegają supresji na obwodzie przy udziale limfocytów regulatorowych CD25+CD4+ i CD8+CD122+. Innym możliwym mechanizmem, który może prowadzić do powstania autoreaktywnych limfocytów T jest nieprawidłowa ekspresja kompleksów MHC klasy II na powierzchni tyreocytów, co sprawia, że stają się one tzw. nieprofesjonalnymi komórkami prezentującymi antygen i są odpowiedzialne za aktywację limfocytów T (55). Kolejnym etapem jest aktywacja przez pobudzone komórki T CD4+ limfocytów cytotoksycznych CD8+ i limfocytów B, które przekształcają się w komórki plazmatyczne i zaczynają wytwarzać przeciwciała (56).

Tyreoperoksydaza jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 107 kDa. Występuje jako dimer na powierzchni szczytowej komórek pęcherzykowych tarczycy oraz w ich cytoplazmie. Znanych jest wiele epitopów ludzkiej tyreoperoksydazy, które mogą indukować odpowiedź ze strony limfocytów B (57). Uważa się, że przeciwciała aTPO są najlepszym wskaźnikiem procesów autoimmunologicznych toczących się w obrębie tarczycy. Są one stwierdzane w surowicy ok. 80% chorych na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i jak dotychczas scharakteryzowano ok. 180 typów przeciwciał aTPO (58). Przeciwciała te są odpowiedzialne za powstawanie cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, jak również cytotoksyczności komórkowej i działają, jak wiadomo, wiążąc się z receptorami FcγR na powierzchni komórek. Zauważono, że dystrybucja poszczególnych podklas aTPO może mieć związek z przebiegiem choroby. W przypadku osób z wysokim stężeniem aTPO podklasy IgG2 istnieje większe ryzyko rozwinięcia klinicznie wyrażonej (jawnej) niedoczynności tarczycy (59).

Drugimi co do częstości występowania przeciwciałami przeciwko komórkom tarczycy są przeciwciała aTG. **Tyreoglobulina** jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 660 kDa, która zawiera resztki tyrozyny. Do tej pory zostało zidentyfikowanych 40 epitopów antygenowych tyreoglobuliny. Jednak tylko 4–6 epitopów jest rozpoznawanych przez limfocyty B i zaangażowanych w tworzenie autoprzeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (60). Ich rola w diagnostyce choroby Hashimoto jest mniejsza. Przeciwciała aTG można również zaobserwować u osób zdrowych. Uważa się, że podwyższone stężenie aTG w populacji zdrowych osób może być markerem zwiększonego ryzyka zachorowania (61). Tyreoglobulina nie jest białkiem błonowym, co pozwala na udział w zależnej od przeciwciał cytotoksyczności komórkowej. Dodatkowo przeciwciała aTG nie wiążą dopełniacza. Innymi przeciwciałami, o mniejszym znaczeniu, są przeciwciała przeciwko frakcji mikrosomalnej tyreocytów, przeciwciała przeciwko receptorowi TSH, przeciwko tyroksynie, trój-jodotyroninie, przeciwciała stymulujące lub blokujące wzrost tarczycy, przeciwko symporterowi sodowo-jodowemu, megalinie i pendrynie. Wymienione przeciwciała w surowicy chorych występują, jak wiadomo, relatywnie rzadko (54).

Końcową fazą rozwoju choroby Hashimoto jest destrukcja gruczołu tarczowego, która następuje w wyniku rozległego nacieku złożonego z cytotoksycznych limfocytów T, komórek B produkujących przeciwciała i makrofagów. Uważa się, że dominujące znaczenie ma odpowiedź związana z limfocytami Th1, która prowadzi do produkcji cytokin INF-γ, TNF-α i IL-12 (54). Tyreocyty pod wpływem układu dopełniacza uwalniają mediatory reakcji zapalnej, takie jak

np. prostaglandyna E2, IL-1, IL-6, które z kolei odpowiadają za napływ i aktywację limfocytów cytotoksycznych. Limfocyty te, wiążąc się na powierzchni komórek pęcherzykowych tarczycy i uwalniając zawartość ziarnistości o silnym działaniu litycznym, powodują aktywację wewnątrzkomórkowych kaspaz, prowadząc w końcu do apoptozy.

U chorych na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy początkowo obserwuje się objawy subklinicznej niedoczynności, która w miarę niszczenia gruczołu może przejść w klinicznie jawną niedoczynność. U niektórych chorych obserwuje się postępujące włóknienie i zanik tkanki gruczołowej.

Wiadomo jest, że niektóre warianty genów HLA wykazują związek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby Hashimoto. Zalicza się do nich HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQw7 (62). Według jednej z hipotez za predyspozycje do tej choroby odpowiedzialna jest specyficzna sekwencja aminokwasowa kieszeni wiążącej peptyd, a nie określony typ HLA.

Dotychczas nie ustalono dokładnego mechanizmu powstawania bąbli pokrzywkowych u osób z podwyższonymi poziomami przeciwciał przeciw tarczycy. Jednak badania wykazujące remisję objawów pokrzywki u osób pobierających leki ze względu na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz nawrót wysiewów bąbli pokrzywkowych po zaprzestaniu pobierania tych preparatów sugerują istotną rolę autoimmunizacji tarczycy w etiopatogenezie pokrzywki.

1.4.5. Podział pokrzywki autoimmunologicznej

Wiadomo, że w surowicy krwi pacjentów z objawami PPS obecny jest szereg różnorodnych odmian autoprzeciwciał charakterystycznych dla innych jednostek chorobowych, takich jak np.: bielactwo, cukrzyca insulinozależna, reumatoidalne zapalenie stawów, niedokrwistość złośliwa, zespół Sjögrena oraz celiakia (63).

Najczęściej jednak pokrzywkę autoimmunologiczną dzieli się na dwie główne podgrupy:

- 1) pokrzywkę autoimmunologiczną związaną z przeciwciałami klasy IgG, skierowanymi przeciw łańcuchowi α receptora o wysokim powinowactwie do fragmentu Fc immunoglobuliny E (Fc ϵ RI) lub przeciw samej immunoglobulinie E (IgE),
- 2) pokrzywkę autoimmunologiczną związaną z obecnością przeciwciał skierowanych przeciw antygenom gruczołu tarczowego:
 - przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (anty-TG, aTG),
 - przeciwciała przeciw tyreoperoksydazie (anty-TPO, aTPO).

1.4.6. Diagnostyka pokrzywki autoimmunologicznej

Testem, który pozwala na ocenę autoreaktywności (odczyn w postaci rumienia i bąbla w odpowiedzi na podaną surowicę autologiczną), jest test z surowicą autologiczną (ASST – ang. *auto-logous serum skin test*). Autoreaktywność wskazuje na obecność autoprzeciwciał prowadzących do degranulacji komórek tucznych (64, 65). Test po raz pierwszy opisany został przez Grattana i wsp. w 1986 roku (40), chociaż niektórzy badacze uważają, że pierwszym opisem jest ten z 1946 roku (38). Częstość dodatnich wyników ASST u chorych na PP waha się od 4,1 do

76,5% w zależności od zastosowanych kryteriów oceny. Krew do ASST pobiera się na skrzep do suchej probówki i następnie poddaje wirowaniu przez 10 min (wymagane parametry wirowania: wirówki – 450–500 g). Uzyskaną w ten sposób surowicę w ilości 0,05 ml wstrzykuje się śródskórnym w obrębie skóry wolnej od zmian chorobowych, zazwyczaj w obrębie powierzchni zgięciowej przedramienia. Kontrolę ujemną stanowi śródskórne podanie 0,05 ml 0,9% NaCl. Podanie 0,05 ml roztworu histaminy (w stężeniu 1 mg/ml) stanowi natomiast kontrolę dodatnią. Odczyt wyniku ASST dokonywany jest po 30 min. Za wynik dodatni uznaje się stwierdzenie bąbla w miejscu wstrzyknięcia surowicy autologicznej, którego średnica jest większa o 1,5 mm bądź równa średnicy bąbla przy kontroli ujemnej.

Niektórzy autorzy kwestionują swoistość ASST, wskazując na możliwość uzyskania wyników fałszywie dodatnich w związku z uwalnianiem dużych ilości bradykininy podczas procesu krzepnięcia oraz rozpadu czynnika C5. Według Asero i wsp. odsetek autoreaktywności wzrasta, gdy do testu użyje się osocza autologicznego (APST – ang. *autologous plasma skin test*). W ich badaniu aż 86% chorych uzyskało dodatni wynik APST. Co ciekawe, dodatni wynik stwierdzono w przypadku pacjentów, u których wynik ASST był ujemny. Natomiast 98% chorych uzyskało dodatni wynik zarówno ASST jak i APST. Odmienne wyniki uzyskano w innym badaniu wieloosrodkowym, w którym dodatni wynik ASST uzyskało 37,5 %, natomiast dodatni wynik APST – 43% chorych (66, 67). Wydaje się, że w rozwoju dodatniej reakcji skórnej w przypadku APST istotną rolę odgrywają **czynniki krzepnięcia**, a u chorych na PP stwierdza się, jak wiadomo, podwyższone osoczowe stężenie czynnika krzepnięcia VII, fragmentu protrombiny 1 + 2 oraz D-dimerów. Do aktywacji zewnątrzpochođnej kaskady krzepnięcia prowadzić może uwolnienie czynnika tkankowego, natomiast według badań Asero poziomy osoczowych czynników krzepnięcia korelowały z nasileniem procesu chorobowego w momencie pobierania krwi do badań (66, 67). Cytokiny takie jak IL-6 i TNF- α mogą indukować ekspresję wspomnianego czynnika tkankowego, który jest, jak już zaznaczono wcześniej, głównym inicjatorem kaskady krzepnięcia. Na poziomie komórkowym mediatory koagulacji mogą działać na receptory protez (PAR – ang. *protease-activated receptors*), pobudzając ekspresję cytokin prozapalnych. Zatem zjawisko powstawania zapalenia i proces krzepnięcia są ze sobą ściśle powiązane. Aktywację procesu krzepnięcia przy udziale czynnika tkankowego stwierdzono m.in. u pacjentów z rozpoznaniem pemfigoidu pęcherzowego, atopowego zapalenia skóry oraz łuszczycy (68, 69).

Osocze do przeprowadzenia APST uzyskuje się z pobranej krwi z dodatkiem antykoagulantu: wersenianu potasu lub cytrynianu sodu. Ilość podanego materiału jest identyczna jak w przypadku ASST.

Niestety interpretacja wyników ASST i APST zależy od zasad przyjętych w danym ośrodku i doświadczenia badaczy, dlatego wskazuje się na konieczność oceny testów przez przynajmniej dwie osoby, a wysnute przez różne grupy badaczy wnioski bywają w związku z powyższym odmienne.

Wydaje się natomiast, że wykonanie zarówno ASST, jak i APST zapewnia dokładniejszą diagnostykę pokrzywki w odniesieniu do zjawiska autoreaktywności.

Należy też koniecznie pamiętać o poinformowaniu pacjenta o konieczności odstawienia leków przeciwhistaminowych (LP) na przynajmniej trzy dni przed planowanym terminem testów diagnostycznych.

Stwierdzenie zjawiska autoreaktywności wskazuje na obecność u pacjenta autooprzeciwciał aktywujących komórki tuczne. Natomiast aktywność czynnościowa wspomnianych przeciwciał powinna być potwierdzona testem uwalniania histaminy (BHRA – ang. *basophil histamine release assay*), a ich swoistość – metodami *Western Blot* lub przy zastosowaniu testu immunoenzymatycznego (ELISA – ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) (70). Niestety wspomniane metody są badaniami drogimi i trudno dostępnymi – w związku z tym w codziennej praktyce klinicznej nie są one stosowane.

W surowicy chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną stwierdza się niższe poziomy IgE niż u osób, u których nie potwierdzono obecności wspomnianych autooprzeciwciał. Charakterystyczne jest również zjawisko bazopenii w przebiegu pokrzywki autoimmunologicznej (71).

W bioptacie skóry chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną stwierdzono natomiast większe nacieki złożone z granulocytów w porównaniu z materiałem pobranym od pacjentów, u których nie stwierdzono autooprzeciwciał. W badaniu immunohistochemicznym wycinka skóry pacjentów z PPS stwierdzono w miejscu dodatniej reakcji w ASST wyraźną ekspresję IFN- γ , IL-4, IL-5 oraz nacieki bazofilów. W biopacie z bąbla pokrzywkowego (niezależnego od ASST) obserwuje się dominację nacieków neutrofilowych z ekspresją IL-8 (69, 70). Badanie to nie jest jednak wystarczająco swoiste i naturalnie nie jest zalecane w rutynowej diagnostyce specjalistycznej.



Rycina 1. Testy śródskórne z surowicą i z osoczem autologicznym u pacjentki chorującej na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną

1.4.7. Obraz kliniczny pokrzywki autoimmunologicznej

Na podstawie wieloletnich obserwacji klinicznych uznaje się, że chorzy z PPS, u których wykazano obecność autoprzeciwciał, charakteryzują się większą liczbą bąbli pokrzywkowych, większą częstotliwością wysiewów zmian skórnych oraz zdecydowanie bardziej nasilonym świadem skóry niż pacjenci z innymi odmianami choroby. Dodatkowo w grupie pacjentów z PPS, jak już wspomniano wcześniej, znacznie częściej występują inne choroby o podłożu autoimmunologicznym, takie jak: bielactwo nabyte, cukrzyca insulinozależna, reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunologiczne zapalenie wątroby oraz autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto. Spadoni i wsp. opisali natomiast przypadki pokrzywki autoimmunologicznej jako zwiastuna tocznia rumieniowatego (72).

Pacjenci z pokrzywką autoimmunologiczną często wymagają stosowania wysokich dawek LP lub modyfikacji leczenia i wprowadzenia preparatów z innych grup, w tym leków immunosupresyjnych (36).

1.4.8. Leczenie pokrzywki autoimmunologicznej

Szczegółowe określenie rzeczywistej przyczyny lub przyczyn wysiewów bąbli pokrzywkowych ma kluczowe znaczenie w ustaleniu skutecznej terapii PP. Niejednokrotnie konieczna jest współpraca lekarzy różnych specjalności. Tradycyjne leczenie preparatami blokującymi receptory histaminowe oraz glikokortykosteroidami ogólnymi (GKS) w wielu przypadkach jest nieskuteczne, a jeśli chodzi o GKS – ich stosowanie obarczone jest szczególnie ryzykiem wystąpienia rozmaitych działań niepożądanych.

U chorych z niedoczynnością tarczycy w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia tego gruczołu uzyskuje się dobre efekty po wprowadzeniu preparatów L-tyroksyny. Rumbyrst i wsp. opisali przypadek 7 chorych na PPS i autoimmunologiczne zapalenie tarczycy będących w stanie eutyreozy. W leczeniu tej grupy pacjentów zastosowano L-tyroksynę w dawce 25–100 µg/dzień. U wszystkich chorych zaobserwowano zauważalną poprawę stanu klinicznego. Grupę kontrolną stanowili chorzy na PPS bez objawów autoimmunizacji tarczycy. W tej grupie pacjentów nie uzyskano po włączeniu L-tyroksyny kontroli procesu pokrzywkowego (73, 74, 75). Aby uznać, że terapia pokrzywki przy zastosowaniu egzogennych hormonów może być skuteczna, badania kliniczne powinny być jednak poszerzone o weryfikację w warunkach próby podwójnie ślepej.

W terapii pokrzywki autoimmunologicznej skuteczna okazała się też być cyklosporyna A. Boubouka i wsp. wykazali, że nawet niskie dawki tego leku mogą zapobiegać wysiewom bąbli pokrzywkowych. Początkowa dawka cyklosporyny A wynosiła 1,5–2,5 mg/kg, a następnie była redukowana w miesięcznych odstępach w zależności od nasilenia objawów chorobowych przez 5 miesięcy. Najniższą, kontrolującą proces chorobowy dawką leku było 0,55 mg/kg. Wyniki okazały się bardzo obiecujące, gdyż u 76,7% chorych zaobserwowano wyraźne ograniczenie objawów pokrzywki. Skuteczność cyklosporyny A porównywalną ze skutecznością prednizonu udokumentowali natomiast Lori i wsp., podkreślając tym samym szczególne znaczenie tej alter-

natywnej metody terapeutycznej u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania GKS (76).

Innym lekiem, który może być skuteczny w leczeniu chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną, jest mykofenolan mofetilu. Oceniana dawka leku mieściła się w zakresie od 1000 do 6000 mg/dzień. Średni czas leczenia wynosił 14 tygodni, a co ważne – poprawę kliniczną zaobserwowano aż u 91% badanych chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną (77, 78).

Zastosowanie w terapii pokrzywki autoimmunologicznej znalazły też leki biologiczne. Przykładowo: omalizumab prowadzi zarówno do obniżenia surowiczego stężenia IgE, jak też ograniczenia ekspresji FcεRI na komórkach tucznych oraz bazofilach (79). Omalizumab wydaje się być wręcz idealnym rozwiązaniem dla wielu pacjentów z PPS, w tym PPS o podłożu autoimmunologicznym, u których leczenie pierwszej i drugiej linii zgodnie z aktualnymi wytycznymi jest nieskuteczne. Efekt całkowitej kontroli procesu chorobowego jest szybki, a zalecana dawka to zakres 150–300 mg omalizumabu podawanego podskórnym w odstępach od 4 do 6 tygodni. Oczywiście ze względu na szeroki panel różnorodnych przeciwwskazań do terapii biologicznej kwalifikacja chorych do leczenia powinna być bardzo rzetelna i ostrożna. W polskich warunkach jest to leczenie relatywnie drogie i obecnie niestety trudno dostępne.

Reeves i wsp. opublikowali z kolei wyniki badań potwierdzających skuteczność hydroksychlorochiny oraz palzmaferez w terapii autoimmunologicznej odmiany PPS (80).

Innymi lekami immunomodulującymi, stanowiącymi pewną alternatywę terapeutyczną, są dożylnie immunoglobuliny, metotreksat, takrolimus, interferon, dapson oraz sulfasalazyna. Ich skuteczność kliniczna podawana jest w różnych zakresach i oczywiście powinna być w pełni udokumentowana oraz potwierdzona dalszymi badaniami na większych populacjach pacjentów (36). Nie ma również wystarczających danych potwierdzających przydatność leków przeciwrzepliwych w leczeniu autoimmunologicznej odmiany PPS.

Generalnie uznać należy, że w przypadkach potwierdzonego autoimmunologicznego podłoża PPS zastosowanie leczenia immunosupresyjnego przynosi zdecydowanie korzystniejsze efekty kliniczne niż terapia konwencjonalna.

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Obecnie w piśmiennictwie znajdują się liczne doniesienia o współistnieniu objawów klinicznych PPS z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy. Wydaje się, że zastosowanie dodatkowej, celowanej terapii endokrynologicznej może zwiększyć skuteczność leczenia PPS o podłożu autoimmunologicznym i daje większą możliwość uzyskania całkowitej remisji klinicznej.

Celami niniejszej pracy były:

- 1) ocena częstości występowania wybranych przeciwciał przeciwtarczycowych u chorych na PPS o podłożu autoimmunologicznym,
- 2) ocena zależności pomiędzy klinicznym nasileniem objawów (szczególnie świądu skóry) PPS o podłożu autoimmunologicznym a stężeniem ocenianych przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy pacjentów,
- 3) porównanie stężeń wybranych przeciwciał przeciwtarczycowych u chorych na PPS o podłożu autoimmunologicznym ze stężeniami tych przeciwciał w populacji chorych na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto bez objawów pokrzywkowych oraz w grupie zdrowych ochotników,
- 4) ocena współistnienia podwyższonych stężeń przeciwciał przeciwtarczycowych z dodatnimi wynikami prób śródskórnych z surowicą i z osoczem autologicznym u chorych na PPS o podłożu autoimmunologicznym,
- 5) ocena zależności pomiędzy surowiczym stężeniem D-dimerów a nasileniem objawów (szczególnie świądu skóry) PPS o podłożu autoimmunologicznym,
- 6) podjęcie próby analizy znaczenia przeciwciał przeciwtarczycowych w etiopatogenezie wybranej populacji chorych na PPS.

3. MATERIAŁ

3.1. Podstawowa grupa badana

Do badań zakwalifikowano 60 chorych diagnozowanych i leczonych w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, u których stwierdzono zjawisko autoreaktywności, czyli uzyskano dodatni wynik ASST lub APST. Wcześniej u pacjentów rozpoznawano PP. Pacjentów z PPSA wyselekcjonowano z grupy 200 pacjentów z PP, co stanowiło 30% chorych. Po przeprowadzeniu całego panelu badań diagnostycznych w grupie pacjentów z PPSA nie stwierdzono innych przyczyn lub czynników wywołujących objawy pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego.

Wiek pacjentów mieścił się pomiędzy 13. a 84. rokiem życia, a średnia wieku wynosiła 42,4 roku (mediana 45). W badanej grupie chorych znalazło się 76,7% osób płci żeńskiej (46 pacjentek) i 23,3% osób płci męskiej (14 pacjentów). Wszyscy chorzy pozostawali bez leczenia (nie pobierali leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów ogólnych, leków przeciwleukotriemowych, leków immunosupresyjnych itd.) co najmniej 2 tygodnie przed wykonaniem badań oraz w trakcie prowadzonej diagnostyki.

Średni czas trwania choroby wynosił 42,8 miesiąca (mediana 24).

U 47 osób (78,3%) podczas procesu badawczego stan kliniczny był objawowy (występowały bąble pokrzywkowe), ale nie wymagało to wdrażania leczenia i nie uniemożliwiało przeprowadzenia zaplanowanej diagnostyki. W czasie prowadzonego badania 13 pacjentów (21,6%) nie prezentowało żadnych objawów pokrzywki ani obrzęku naczynioruchowego.

3.2. Grupa kontrolna I

Grupę kontrolną I stanowiło 35 kobiet w wieku od 23 do 78 lat z rozpoznany wcześniej autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 46,4 roku (mediana 47). W wywiadzie osób zakwalifikowanych do tej grupy nie stwierdzono obciążenia innymi chorobami autoimmunologicznymi; osoby te nie prezentowały też objawów pokrzywki w dniu rekrutacji, jak również wywiad w tym zakresie był ujemny. Średni czas trwania choroby wynosił 3,3 miesiąca (mediana 2,0).

3.3. Grupa kontrolna II

Grupę kontrolną II stanowiło 35 zdrowych ochotników w wieku od 23 do 67 lat. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 38,7 roku (mediana 33). Kobiety stanowiły 62,9% (22 osoby) badanej

grupy, natomiast mężczyźni stanowili 37,1% (13 osób). W wywiadzie zakwalifikowanych do badań ochotników nie stwierdzono obciążenia pokrzywką i chorobami tarczycy, jak również wszelkimi chorobami autoimmunologicznymi.

Charakterystykę poszczególnych badanych grup przedstawiono w **tabelach 5., 6.** oraz **7.**

Tabela 5. Liczebność poszczególnych grup

Grupa badanych	Liczba badanych (n)	Kobiety	Mężczyźni
podstawowa	60	46 (76,7%)	14 (23,3%)
kontrolna I	35	35 (100%)	0 (0%)
kontrolna II	35	22 (62,9%)	13 (37,1%)

Tabela 6. Wiek badanych osób w poszczególnych grupach

Grupa badanych	Liczba badanych (n)	Wiek (lata)				
		średnia	mediana	minimum	maksimum	odchylenie standardowe (SD)
podstawowa	60	42,4	45,0	13,0	84,0	15,6
kontrolna I	35	46,4	47,0	23,0	78,0	12,8
kontrolna II	35	38,7	33,0	23,0	67,0	13,6

Tabela 7. Czas trwania choroby w grupie podstawowej oraz w grupie kontrolnej I

Grupa badanych	Liczba badanych (n)	Czas trwania choroby (miesiące)				
		średnia	mediana	minimum	maksimum	odchylenie standardowe (SD)
podstawowa	60	42,8	24,0	3,0	240,0	47,2
kontrolna I	35	3,3	2,0	1,0	10,0	2,8

4. METODYKA

4.1. Ogólne zasady diagnostyki pokrzywki przewlekłej zastosowane w projekcie badawczym

Wszyscy chorzy na PPS o podłożu autoimmunologicznym zostali wcześniej poddani poszczególnym etapom procesu diagnostycznego, zgodnym z wytycznymi EAACI oraz polskiego zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii (1, 81). Proces diagnostyczny trwał od 4 do 5 dni. W dniu przyjęcia przeprowadzano badanie podmiotowe i przedmiotowe (z oceną nasilenia choroby – UAS – ang. *urticaria activity score*) (1) oraz wykonywano próbę placebo (w ramach próby aspirynowej kontrolowanej placebo). Osobom mającym wskazania wynikające z danych uzyskanych z badania podmiotowego zakładano w pierwszej lub w drugiej dobie hospitalizacji naskórkowe testy płatkowe (NTP). Krew do badań laboratoryjnych oraz do prób śródskórnych (z surowicą i z osoczem autologicznym) pobierano następnego dnia w godzinach porannych. Próby śródskórne z surowicą autologiczną (ASST – ang. *autologous serum skin test*) oraz z osoczem autologicznym (APST – ang. *autologous plasma skin test*) przeprowadzano tego samego dnia. Próba aspirynowa (przeprowadzana w schemacie ustalonym w Klinice Dermatologii UM w Poznaniu zazwyczaj była wykonywana trzeciego dnia hospitalizacji, natomiast próby fizykalne wykonywano najczęściej w czwartej dobie pobytu na oddziale. Skórne testy punktowe (STP) wykonywano zwykle trzeciego dnia diagnostyki.

4.2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

U wszystkich pacjentów objętych badaniami przeprowadzono dokładny wywiad ze szczególnym uwzględnieniem następujących elementów: czasu wystąpienia pierwszych objawów choroby, obciążenia rodzinnego pokrzywką i/lub obrzękiem naczynioruchowym, chorób atopowych, występowania schorzeń internistycznych, chorób autoimmunologicznych, stosowanych leków, spożywanych pokarmów, wykonywanego zawodu oraz zainteresowań. Następnie przeprowadzono klasyczne badanie przedmiotowe oraz ocenę stanu dermatologicznego wraz z oceną nasilenia choroby, której dokonano na podstawie wskaźnika UAS (1).

Tabela 8. Skala nasilenia choroby (UAS – ang. *urticaria activity score*)

Nasilenie objawów pokrzywki w skali 0–3	Liczba bąbli pokrzywkowych (skala I)	Nasilenie świądu (skala II)
0 – brak objawów klinicznych	0 – brak	0 – nieobecny
1 – łagodne	1 – < 20 bąbli/24 godziny	1 – występuje, ale nie jest dokuczliwy
2 – umiarkowane/średnie	2 – 21–50 bąbli/24 godziny	2 – jest dokuczliwy, ale nie zaburza normalnej dziennej aktywności oraz snu
3 – duże/intensywne	3 – > 50 bąbli/24 godziny	3 – zaburza normalną dzienną aktywność lub sen

Skala:

1–2 pkt. – przebieg łagodny,
3–4 pkt. – przebieg średnio ciężki,
5–6 pkt. – przebieg ciężki.

4.3. Diagnostyka pokrzywki na poziomie podstawowym i specjalistycznym

U wszystkich pacjentów w badanej grupie przeprowadzono podstawowy zakres badań laboratoryjnych obejmujący: morfologię krwi obwodowej wraz z rozmazem i wskaźnikiem opadania erytrocytów (OB – odczyn Biernackiego), oznaczono miano antystreptolizyny (ASO), wskaźniki czynności wątroby i nerek oraz badanie ogólne moczu. Wykonano też badania parazytologiczne obejmujące dwukrotne badanie kału na obecność jaj i dorosłych postaci pasożytów, wymaz okołoodbytniczy w kierunku owsicy, badania serologiczne w odniesieniu do toksoplazmozy oraz toksokarozy. W zależności od informacji uzyskanych w badaniu podmiotowym zlecano zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej oraz badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, STP, NTP, oznaczono stężenie całkowitej puli surowiczego IgE (cIgE) oraz antygenowo swoistych przeciwciał klasy IgE (asIgE) w odniesieniu do wybranych na podstawie wywiadu alergenów środowiskowych (patrz podrozdział 4.1.). Wykluczono potencjalne ogniska utajonego zakażenia, konsultując chorych stomatologicznie i laryngologicznie, a w przypadku kobiet również ginekologicznie.

Sprawdzając czynność tarczycy, oznaczono w surowicy krwi badanych miano przeciwciał przeciwtarczycowych: aTPO, aTG oraz stężenia hormonów tarczycy: fT3, fT4, TSH.

Stosując metodykę zgodną z wytycznymi EAACI, przeprowadzono też próby fizykalne: na ciepło, zimno, ucisk oraz próbę wysiłkową. Diagnostykę PP i obrzęku naczynioruchowego uzupełniono o wykonanie próby śródskórnej z penicyliną.

Zasadniczym elementem diagnostyki było wykonanie prób śródskórnych z surowicą – ASST, i z osoczem autologicznym – APST. Próby z osoczem autologicznym wykonano z dodatkiem dwóch różnych antykoagulantów: wersenianu potasu (APSTW) i cytrynianu sodu (APSTC).

4.3.1. Test śródskórny z surowicą autologiczną

Do badania wykorzystano pobraną od pacjenta krew żylną w ilości 4,9 ml. Surowicę odwirowano w aparacie mLWT54 (2500 obrotów/min przez 10 min). Po odkażeniu przedramienia pa-

cjenta płynem antyseptycznym podawano chorym śródskórnym w obrębie zgięciowej powierzchni przedramienia 0,05 ml odwirowanej surowicy.

4.3.2. Test śródskórny z osoczem autologicznym

Materiał do badania stanowiła krew żylna chorego: 2,6 ml pobrano do probówki z dodatkiem wersenianu potasu jako antykoagulantu (APSTW), a 3,5 ml – do probówki z dodatkiem cytrynianu sodu jako antykoagulantu (APSTC). Osocze odwirowano w aparacie mLWT54 (2500 obrotów/min przez 10 min). Odwirowane osocze w objętości 0,05 ml podawano śródskórnym w obrębie powierzchni zgięciowej przedramienia.

4.3.3. Test śródskórny z penicyliną

Śródskórną próbę z penicyliną przeprowadzano zgodnie z przyjętymi standardami: stosując stężenie 10 000 IU/ml, podano 0,05 ml w obrębie zgięciowej powierzchni przedramienia.

4.3.4. Odczyt oraz interpretacja wyników testów śródskórnych

Odczytu wyników powyższych testów śródskórnych dokonywano po 15 i 30 min, oceniając średnią średnicę bąbla i rumienia w miejscu przeprowadzonej próby. Kontrolę ujemną stanowiła sól fizjologiczna, którą również podawano śródskórnym w objętości 0,1 ml. Za istotnie dodatni wynik próby śródskórnej uznawano wystąpienie rumienia i bąbla o średnicy co najmniej 5 mm.

4.3.5. Oznaczanie surowiczego stężenia przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (aTG)

Stężenie przeciwciał aTG w surowicy oznaczano metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawów firmy BRAHMS Diagnostica GmbH. Metoda polega na kompetycyjnym wiązaniu auto-przeciwciał w badanych surowicach i przeciwciał unieruchomionych na wewnętrznej powierzchni probówek ze znakowaną jodem I-125 tyreoglobuliną. Przeciwciała obecne w surowicy związane ze znacznikiem są usuwane podczas płukania. Pomiar radioaktywności przeprowadzany był przy zastosowaniu automatycznego urządzenia zliczającego. Stężenia przeciwciał odczytywano z krzywej standardowej wyznaczanej na podstawie radioaktywności każdej próbki. Za wartości podwyższone uznawane były stężenia powyżej 60 U/ml.

4.3.6. Oznaczanie surowiczego stężenia przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (aTPO)

Stężenie przeciwciał aTPO w surowicy zostało oznaczone przy zastosowaniu testu radioizotopowego RIA firmy BRAHMS Diagnostica GmbH. Podczas fazy inkubacji monoklonalne przeciwciała aTPO związane w fazie stałej i enzymatycznie aktywna tyreoglobulina tworzą kompleksy ze znakowanym jodem I-125 przeciwciałami aTPO. Autoprzeciwciała z badanych surowic konkurują

z monoklonalnymi przeciwciałami aTPO unieruchomionymi na wewnętrznej ścianie próbki o miejsca wiązania na cząsteczce tyreoperoksydazy. Po inkubacji tyreoperoksydaza i radioaktywnie znakowane aTPO niezwiązane z próbówką są usuwane poprzez aspirację lub dekantację fazy płynnej. Następnie mierzona jest radioaktywność związanego w próbówce znacznika. Poziom radioaktywności jest odwrotnie proporcjonalny do stężenia przeciwciał obecnych w badanej próbówce. Stężenie przeciwciał jest odczytywane na krzywej. Za wartości podwyższone przyjmowane były stężenia powyżej 60 U/ml.

4.3.7. Oznaczenie surowiczego stężenia hormonu tyreotropowego (TSH)

Stężenie TSH oznaczano, wykorzystując metodę elektrochemiluminescencji przy użyciu zestawów firmy Roche Diagnostics (Szwajcaria). Początkowo do badanej surowicy zostaje dodany roztwór zawierający opłaszczone przeciwciała anti-TSH. Podczas inkubacji następuje wiązanie się TSH z mikrocząsteczkami opłaszczającymi przeciwciała. Po wypłukaniu dodawany jest koniugat zawierający znakowane przeciwciała anti-TSH. Stężenie hormonu jest wprost proporcjonalne do emitowanej chemiluminescencji. Wynik pomiaru zostaje odczytany na krzywej standardowej. Za wartości referencyjne przyjęto poziomy w przedziale 0,27–4,2 uIU/ml.

4.3.8. Oznaczenie surowiczego stężenia wolnej trijodotyroniny (fT3) i tyroksyny (fT4)

Stężenie fT3 i fT4 oznaczono przy zastosowaniu metody elektrochemiluminescencji, używając zestawów firmy Roche Diagnostics (Szwajcaria). Początkowo do surowicy pacjenta zostaje dodany roztwór zawierający opłaszczone przeciwciała skierowane przeciwko badanym hormonom. Podczas inkubacji następuje wiązanie się wolnej postaci hormonu z przeciwciałami. Następnie, po wypłukaniu, do badanej próbki dodany jest znakowany hormon. Pomiar chemiluminescencji zostaje dokonany przy zastosowaniu systemu optycznego. Stężenie danego hormonu jest odwrotnie proporcjonalne do emitowanej chemiluminescencji. Wynik pomiaru zostaje odczytywany z krzywej standardowej. W przypadku fT3 za wartości referencyjne przyjęto 3,95–6,8 pmol/l, natomiast dla fT4 prawidłowymi poziomami były wartości zawarte w przedziale 11,5–21 pmol/l.

4.3.9. Oznaczenie surowiczego stężenia D-dimerów

Próbie oceny tego wskaźnika podjęto ze względu na dane z piśmiennictwa na temat podwyższonego osocznego stężenia D-dimerów u chorych na PP (125).

Stężenie D-dimerów w surowicy krwi oznaczono metodą immunoturbidymetryczną, stosując test Tina-quant firmy Roche Diagnostics (Szwajcaria). Wspomniana metoda polega na reakcji przeciwciał monoklonalnych anti-D, zlokalizowanych na podłożu lateksowym, z D-dimerami zawartymi w badanym osoczu. Dodanie zawiesiny cząstek lateksowych opłaszczonych przeciwciałami surowicy z D-dimerami powoduje aglutynację objawiającą się zmętnieniem. Następnie w badanym roztworze mierzy się absorbancję fali o długości 540 nm. Aglutynaty powstałe

wskutek reakcji immunologicznej mają większą średnicę niż długość fali, stąd wzrost absorpcji fali proporcjonalny do wzrostu stężenia D-dimerów w badanej surowicy. Cząstki lateksu z przeciwciałami, które nie są połączone z antygenem, mają mniejszą średnicę niż długość fali przechodzącej przez roztwór i nie wpływają na wynik oznaczenia. Za wartość referencyjną przyjęto stężenie D-dimerów 0–0,5 mg/l.

4.4. Analiza statystyczna

Cechy ilościowe zostały opisane przez podanie wartości: średniej, mediany, minimalnej, maksymalnej i odchylenia standardowego. Ponieważ większość z tych cech w rozpatrywanych grupach pacjentów nie miała rozkładu normalnego, w opracowaniu statystycznym użyte zostały testy nieparametryczne. Do weryfikacji różnicy między grupami pod względem cech wyrażonych w skali co najmniej porządkowej użyty został test Manna-Whitneya. Ten sam test był wykorzystany też do weryfikacji zależności między cechą dychotomiczną a cechą ilościową. Zależności między dwiema cechami wyrażonymi w skali co najmniej porządkowej oceniane były z użyciem współczynnika korelacji rang Spearmana i testu jego istotności. Zależności między dwiema cechami dychotomicznymi były weryfikowane dokładnym testem Fishera, a różnice między częstościami – testem dla dwóch wskaźników struktury. Wyniki testów z poziomem p mniejszym od 0,05 uznawane były za istotne statystycznie. Obliczenia zostały wykonane przy użyciu pakietu STATISTICA firmy StatSoft.

5. WYNIKI

5.1. Wyniki uzyskane na podstawie danych pochodzących z badania podmiotowego i oceny stanu klinicznego pacjentów chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną

Jak już wspomniano wcześniej, w badanej podstawowej grupie chorych (n 60) 76,7% (46 osób) było płci żeńskiej, a 23,3% (14 osób) – płci męskiej. Średni wiek pacjentów wynosił 42,4 roku, natomiast średni czas trwania choroby 42,8 miesiąca. Zestawienie tych danych zawarto w **tabelach 5., 6., 7.**

W badaniu podmiotowym 5 chorych (8,3%) podało, że wystąpiły u nich dysfunkcje gruczołu tarczowego (niedoczynność), co było powodem wcześniejszych konsultacji endokrynologicznych i włączenia leczenia preparatami L-tyroksyny. O występowaniu w przeszłości objawów wyprysku kontaktowego mówiło 10 chorych (16,6%), natomiast 7 osób (11,6%) zgłosiło, że miało okresowy nieżyt nosa i spojówek. W tej grupie pacjentów diagnostykę poszerzono odpowiednio o wykonanie NTP (europejski zestaw standardowy firmy Chemotechnique Diagnostics (Szwecja)) i STP (panel powietrzno-pochodny firmy Allergopharma Joachim Ganzer KG (Niemcy)). W żadnym przypadku nie zarejestrowano dodatniego wyniku przeprowadzonej celowanej diagnostyki alergologicznej. O występowaniu towarzyszących wysiewom błębi pokrzywkowych epizodów obrzęku naczynioruchowego mówiło 32 pacjentów (53,3%), jednak w okresie prowadzonych badań nie zarejestrowano żadnych objawów obrzęku naczynioruchowego. Nie odnotowano też wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych innych chorób skóry oraz schorzeń ogólnoustrojowych.

Ocenę stanu klinicznego chorych na pokrzywkę przeprowadzono przy zastosowaniu wskaźnika UAS, biorąc pod uwagę liczbę błębi pokrzywkowych, jak również nasilenie świądu zarejestrowanego w okresie ostatnich 24 godzin. Uzyskane punkty zsumowano, uzyskując średnią wartość wskaźnika UAS 2,72. Średnia liczba błębi pokrzywkowych wynosiła 1,25, natomiast średnia wartość wskaźnika nasilenia świądu wynosiła 1,47. Chorych zakwalifikowano następnie na podstawie liczby punktów uzyskanych w ocenie klinicznej przeprowadzonej w skali UAS do 4 grup.

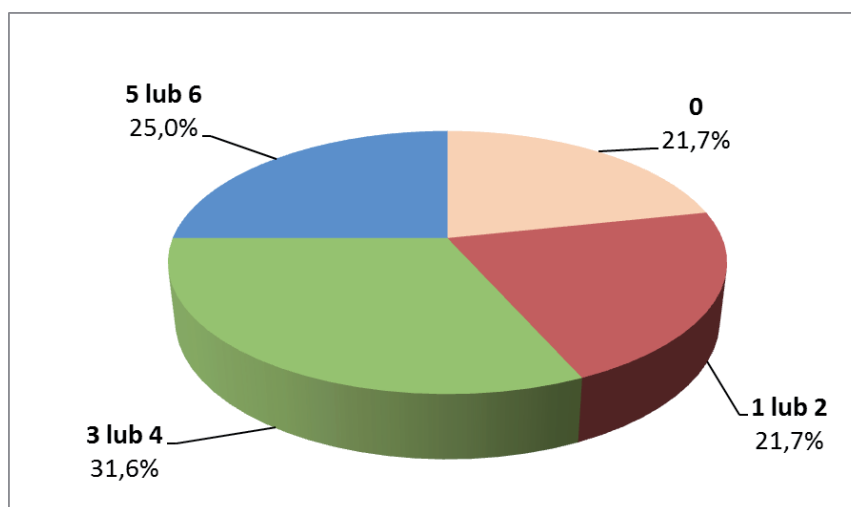
U 47 osób (78,3%) stan kliniczny w odniesieniu do pokrzywki był objawowy, czyli obecne były błęble pokrzywkowe. Nie wymagało to jednak włączenia leczenia i nie uniemożliwiało przeprowadzenia zaplanowanej diagnostyki. W stanie bezobjawowym w odniesieniu zarówno do pokrzywki, jak i obrzęku naczynioruchowego było 13 pacjentów (21,7%). Zostało to przedstawione w **tabeli 9.** oraz na **rycinie 2.**

Tabela 9. Charakterystyka i kliniczna klasyfikacja pacjentów w grupie podstawowej w zależności od liczby punktów uzyskanych w ocenie w skali UAS

Wartość punktowa w skali UAS (pkt.)	Liczba pacjentów (n)	Odsetek pacjentów (%)
0	13	21,7
1 lub 2	13	21,7
3 lub 4	19	31,6
5 lub 6	15	25,0

Skala:

1–2 pkt. – przebieg łagodny,
 3–4 pkt. – przebieg średniociężki,
 5–6 pkt. – przebieg ciężki.



Rycina 2. Charakterystyka i kliniczna klasyfikacja pacjentów w grupie podstawowej w zależności od liczby punktów uzyskanych w ocenie w skali UAS

Skala:

1–2 pkt. – przebieg łagodny,
 3–4 pkt. – przebieg średniociężki,
 5–6 pkt. – przebieg ciężki.

5.2. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych aTG i aTPO w grupie podstawowej i w grupach kontrolnych

W grupie podstawowej stężenie przeciwciał aTG mieściło się w przedziale 5,0–2700 U/ml. Średnie stężenie aTG to 199,85 U/ml (mediana 46,5). Zakres stężeń przeciwciał aTPO w tej grupie wynosił od 0,72 do 2700 U/ml. Średnie stężenie wynosiło 269,91 U/ml (mediana 52). W grupie kontrolnej I średnie stężenie aTG wynosiło 225,10 U/ml (mediana 75), natomiast średnie stężenie aTPO wynosiło 356,10 U/ml (mediana 317,6). Natomiast zdecydowanie niższe stężenia przeciwciał zarejestrowano w grupie kontrolnej II. Średnie stężenie aTG wynosiło 13,49 U/ml (mediana 12), średnie stężenie aTPO wynosiło 9,6 U/ml (mediana 8).

Analiza statystyczna wykazała wysoce znamiennej różnicę w zakresie stężeń aTG i aTPO pomiędzy grupą podstawową a grupami kontrolnymi I i II, co przedstawiono w **tabeli 13**.

Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania podwyższonych (tj. ponad przyjętą normę w laboratorium, w którym prowadzono oznaczenia – powyżej 60 U/ml) wartości poszczególnych przeciwciał przeciwarczycowych (aTG oraz aTPO) w grupie głównej, gdyż podwyższone wartości stężeń aTG i aTPO dotyczyły takiego samego odsetka chorych w grupie podstawowej, a mianowicie 31,7 %.

Różnicę w częstości występowania stężeń poszczególnych przeciwciał powyżej przyjętej normy zarejestrowano natomiast w grupie kontrolnej I. U 100% chorych na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto stwierdzono podwyższone wartości aTPO, natomiast podwyższone stężenie aTG zaobserwowano u 60% badanych. Wykazano też istotną statystycznie różnicę w częstości występowania podwyższonych wartości aTPO pomiędzy grupą podstawową a grupą kontrolną II ($p < 0,001$). Zestawienie tych wyników przedstawiono w **tabeli 14.** oraz na **rycinie 4.**

Tabela 10. Surowicze stężenia (U/ml) przeciwciał aTG i aTPO w grupie podstawowej

Grupa podstawowa (n 60)	Średnia (U/ml)	Mediana	Minimum (U/ml)	Maksimum (U/ml)	Odchylenie standardowe (SD)
aTG	199,85	46,50	5,00	2700,00	478,81
aTPO	269,91	52,00	0,72	2700,00	594,06

Tabela 11. Surowicze stężenia (U/ml) przeciwciał aTG i aTPO w grupie kontrolnej I

Grupa kontrolna I (n 35)	Średnia (U/ml)	Mediana	Minimum (U/ml)	Maksimum (U/ml)	Odchylenie standardowe (SD)
aTG	225,10	75,00	21,00	2000,00	392,13
aTPO	356,10	317,60	65,00	825,40	221,80

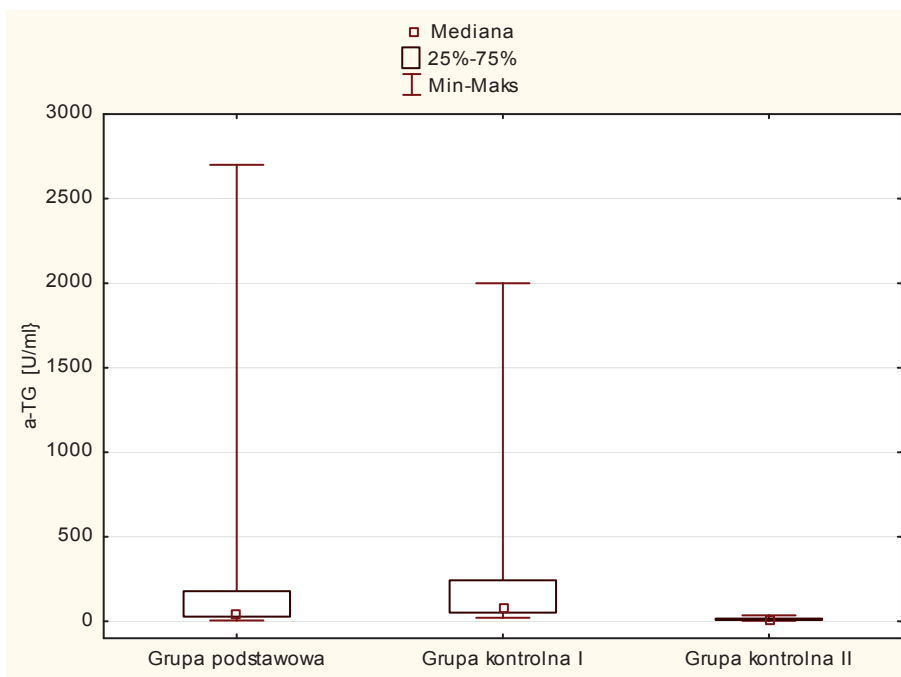
Tabela 12. Surowicze stężenia (U/ml) przeciwciał aTG i aTPO w grupie kontrolnej II

Grupa kontrolna II (n 35)	Średnia (U/ml)	Mediana	Minimum (U/ml)	Maksimum (U/ml)	Odchylenie standardowe (SD)
aTG	13,49	12,00	3,00	35,00	7,21
aTPO	9,60	8,00	2,00	21,00	5,51

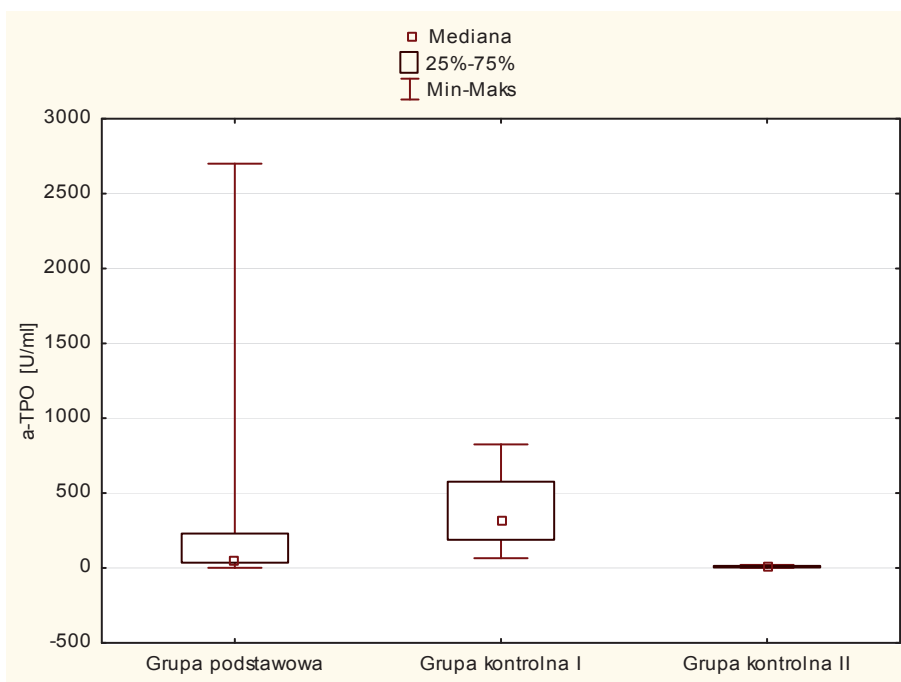
Tabela 13. Porównanie surowiczych stężeń aTPO i aTG w grupie podstawowej ze stężeniami tych przeciwciał w grupach kontrolnych

Typ przeciwciała	Poziomy statystycznej istotności różnicy pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów		
	grupa podstawowa vs grupa kontrolna I	grupa podstawowa vs grupa kontrolna II	grupa kontrolna I vs grupa kontrolna II
aTG	$p = 0,005$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
aTPO	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Różnica statystyczna oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.



Rycina 3. Surowicze stężenia (U/ml) przeciwciał aTG w poszczególnych badanych grupach

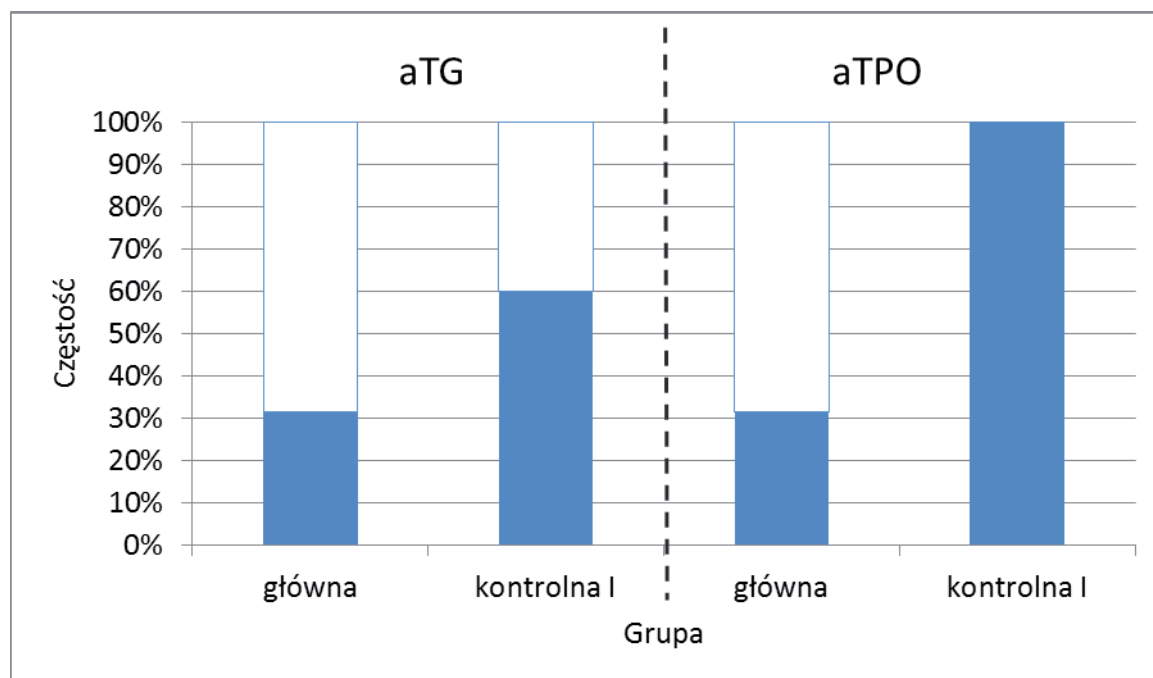


Rycina 4. Surowicze stężenia (U/ml) przeciwciał aTPO w poszczególnych badanych grupach

Tabela 14. Porównanie częstości występowania podwyższonych wartości surowiczych stężeń przeciwciał aTG i aTPO w grupie podstawowej oraz w grupie kontrolnej I

Typ przeciwciała	Grupa		Poziom różnicy statystycznej (p)
	podstawowa (n 60)	kontrolna I (n 35)	
aTG	19 (31,7%)	21 (60,0%)	0,007
aTPO	19 (31,7%)	35 (100,0%)	< 0,001

Różnica statystyczna oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.



Rycina 5. Odsetkowa częstość występowania podwyższonych wartości surowiczego stężenia przeciwciał aTG i aTPO w grupie podstawowej oraz w grupie kontrolnej I

5.3. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia hormonów tarczycy TSH, fT3, fT4 w grupie podstawowej oraz w grupach kontrolnych

W grupie podstawowej średnie stężenie wolnej trijodotyroniny wynosiło 4,89 pmol/l (mediana 4,9) i mieściło się w przedziale 2,01–6,51 pmol/l. Średnie stężenie wolnej tyroksyny wynosiło 15,10 pmol/l (mediana 14,90) i obejmowało zakres od 8,79 do 19,82 pmol/l. Wartości w odniesieniu do hormonu tyreotropowego (TSH) wahały się od 0,56 do 7,93 uIU/ml. Średnia wartość wyniosła 2,61 uIU/ml (mediana 1,93).

Średnia wartość fT3 w grupie kontrolnej I wynosiła 5,14 pmol/l (mediana 5,06), natomiast średnie stężenie fT4 wynosiło 15,61 pmol/l (mediana 15,63). Średnia wartość TSH w grupie kontrolnej I wyniosła 1,63 pmol/l.

W grupie kontrolnej II średnie stężenie fT3 wynosiło 4,55 pmol/l (mediana 4,52), natomiast średnie stężenie fT4 wynosiło 15,25 pmol/l (mediana 14,87). Średnia wartość TSH w tej grupie wynosiła 1,55 pmol/l (mediana 1,44).

Statystycznie istotne różnice surowiczych stężeń TSH stwierdzono pomiędzy grupą podstawową oraz obiema grupami kontrolnymi. Takiej różnicy nie zaobserwowano natomiast, porównując obie grupy kontrolne. Znamienne statystycznie była również różnica w odniesieniu do surowiczego stężenia fT3 pomiędzy grupą podstawową i grupą kontrolną II oraz pomiędzy obiema grupami kontrolnymi. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie uzyskanych wartości fT4 pomiędzy porównywanymi grupami.

Zbiorcze zestawienie zaprezentowanych wyników przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 15. Surowicze stężenia (pmol/l) hormonów tarczycy TSH, fT3, fT4 w grupie podstawowej

Grupa podstawowa (n 60)	Średnia (pmol/l)	Mediana	Minimum (pmol/l)	Maksimum (pmol/l)	Odchylenie standardowe (SD)
TSH	2,61	1,93	0,56	7,93	1,96
fT3	4,89	4,90	2,01	6,51	0,82
fT4	15,10	14,90	8,79	19,82	1,99

Tabela 16. Surowicze stężenia (pmol/l) hormonów tarczycy TSH, fT3, fT4 w grupie kontrolnej I

Grupa kontrolna I (n 35)	Średnia (pmol/l)	Mediana	Minimum (pmol/l)	Maksimum (pmol/l)	Odchylenie standardowe (SD)
TSH	1,63	1,39	0,02	4,52	1,07
fT3	5,14	5,06	3,95	6,70	0,76
fT4	15,61	15,63	4,65	20,28	3,59

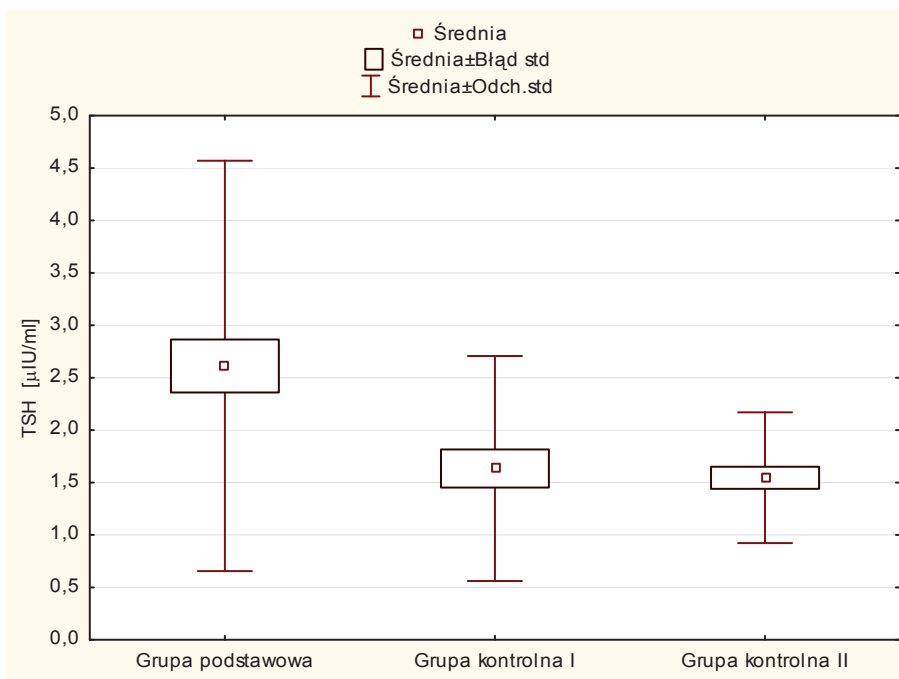
Tabela 17. Surowicze stężenia (pmol/l) hormonów tarczycy TSH, fT3, fT4 w grupie kontrolnej II

Grupa kontrolna II (n 35)	Średnia (pmol/l)	Mediana	Minimum (pmol/l)	Maksimum (pmol/l)	Odchylenie standardowe (SD)
TSH	1,55	1,44	0,30	3,54	0,62
fT3	4,55	4,52	3,95	5,74	0,51
fT4	15,25	14,87	12,29	19,80	1,75

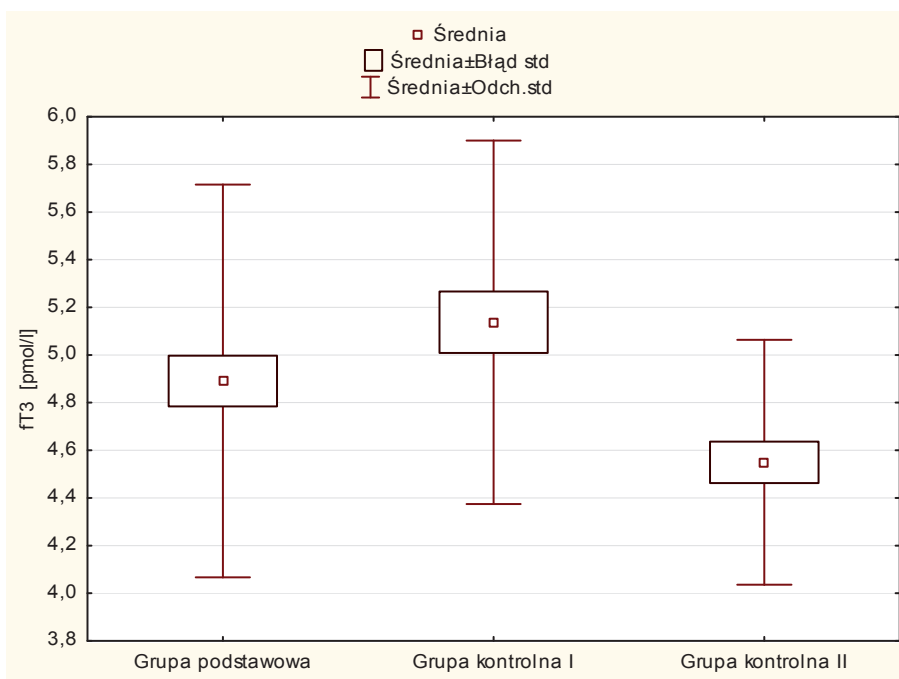
Tabela 18. Porównanie wartości stężeń fT3, fT4 i TSH pomiędzy grupą podstawową i grupami kontrolnymi

	Poziomy istotności różnicy pomiędzy grupami		
	grupa podstawowa vs grupa kontrolna I	grupa podstawowa vs grupa kontrolna II	grupa kontrolna I vs grupa kontrolna II
TSH	p = 0,021	p = 0,016	p = 0,939
fT3	p = 0,280	p = 0,006	p = 0,001
fT4	p = 0,507	p = 0,835	p = 0,614

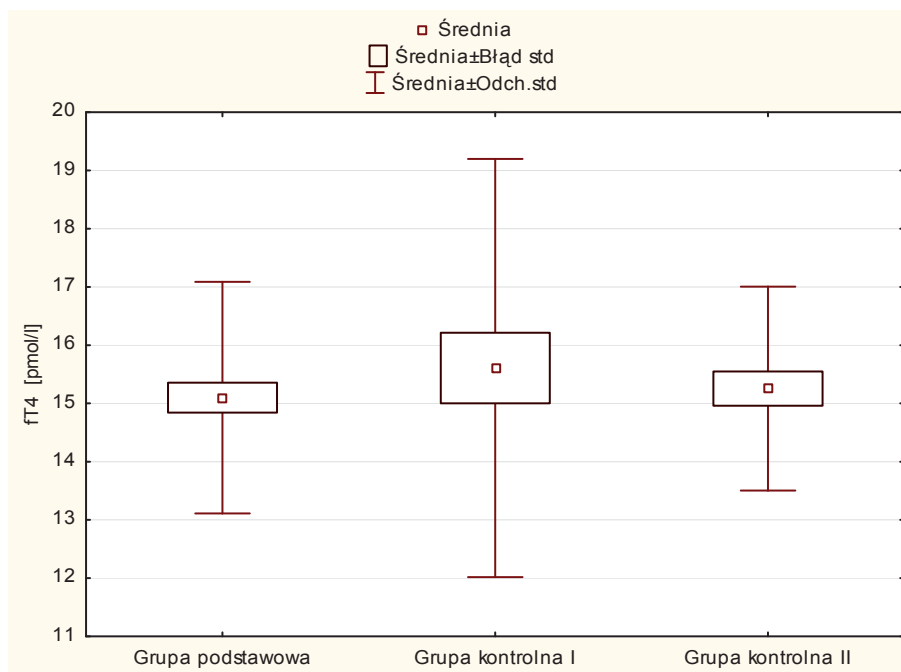
Różnica statystyczna oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.



Rycina 6. Wartości surowiczych stężeń (pmol/l) TSH w poszczególnych badanych grupach



Rycina 7. Wartości surowiczych stężeń (pmol/l) fT3 w poszczególnych badanych grupach



Rycina 8. Wartości surowiczych stężeń (pmol/l) fT4 w poszczególnych badanych grupach

5.4. Wyniki oceny wzajemnych zależności pomiędzy podwyższonymi surowiczymi stężeniami przeciwciał aTPO i aTG a wiekiem, płcią oraz czasem trwania choroby w grupie podstawowej

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wiekiem, płcią i czasem trwania choroby a podwyższonymi surowiczymi stężeniami przeciwciał aTPO i aTG i stężeniami w zakresie normy.

Tabela 19. Porównanie wieku pacjentów w grupie podstawowej z podwyższonym stężeniem aTG i stężeniem aTG w zakresie normy

Stężenie aTG (U/ml)	Wiek (lata)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
w granicach normy (n 41)	42,6	44,0	13,0	84,0	15,2
powyżej normy (n 19)	41,8	46,0	21,0	77,0	16,7

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,911$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 20. Porównanie wieku pacjentów w grupie podstawowej z podwyższonym stężeniem aTPO i stężeniem aTPO w zakresie normy

Stężenie aTPO (U/ml)	Wiek (lata)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
w granicach normy (n 41)	40,9	40,0	13,0	84,0	16,2
powyżej normy (n 19)	45,7	50,0	21,0	64,0	14,0

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,137$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 21. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTG a płcią chorych w grupie podstawowej

Stężenie aTG (U/ml)	Płeć: liczba pacjentów		Razem
	M	K	
w granicach normy	9 (22,0%)	32 (78,0%)	41 (100,0%)
powyżej normy	5 (26,3%)	14 (73,7%)	19 (100,0%)
razem	14 (23,3%)	46 (76,7%)	60 (100,0%)

Zależność statystycznie nieistotna ($p = 0,750$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 22. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTPO a płcią chorych w grupie podstawowej

Stężenie aTPO (U/ml)	Płeć: liczba pacjentów		Razem
	M	K	
w granicach normy	9 (22,0%)	32 (78,0%)	41 (100,0%)
powyżej normy	5 (26,3%)	14 (73,7%)	19 (100,0%)
razem	14 (23,3%)	46 (76,7%)	60 (100,0%)

Zależność statystycznie nieistotna ($p = 0,750$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 23. Porównanie czasu trwania choroby u pacjentów w grupie podstawowej z podwyższonym stężeniem aTG i stężeniem aTG w zakresie normy

Stężenie aTG (U/ml)	Czas trwania choroby (miesiące)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
w granicach normy (n 41)	43,3	24,0	4,0	240,0	49,4
powyżej normy (n 19)	41,5	12,0	3,0	156,0	43,4

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,751$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 24. Porównanie czasu trwania choroby u pacjentów w grupie podstawowej z podwyższonym stężeniem aTPO i stężeniem aTPO w zakresie normy

Stężenie aTPO (U/ml)	Czas trwania choroby (miesiące)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
w granicach normy (n 41)	38,5	24,0	4,0	240,0	44,8
powyżej normy (n 19)	51,9	24,0	3,0	156,0	52,0

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,409$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

5.5. Wyniki testów śródskórnych oceniających autoreaktywność u pacjentów w grupie podstawowej i w grupach kontrolnych

U wszystkich badanych pacjentów z grupy podstawowej stwierdzono przynajmniej jeden dodatni wynik prowokacyjnej próby śródskórnej. W grupie tej 44 osoby (73,3%) uzyskały dodatni wynik ASST. U 22 chorych (36,6%) dodatni wynik ASST był jedynym dodatnim wynikiem diagnostyki śródskórnej.

Izolowane, dodatnie wyniki APST (APSTW lub APSTC) stwierdzono u 16 badanych osób. Dodatni wynik APSTC zarejestrowano u 24 osób (40%). U 8 pacjentów dodatni wynik APSTC współwystępował z dodatnim wynikiem ASST (13,3%). Również dodatni wynik APSTW zaprezentowało 11 osób (18,3%) z dodatnim wynikiem APSTC.

Dodatni wynik APSTW zanotowano w przypadku 25 chorych (41,7%); w żadnym przypadku nie stwierdzono izolowanego dodatniego wyniku APSTW (występowanie z dodatnim wynikiem ASST lub APSTC). U 5 pacjentów (8,3%) stwierdzono dodatnie odczyny wszystkich przeprowadzonych testów śródskórnych w zakresie autoreaktywności.

W grupie kontrolnej I dodatnie wyniki testów śródskórnych zarejestrowano u 17 osób (48,5%). U 12 osób (34,3%) wynik ASST był dodatni, w 7 przypadkach (20%) uzyskano dodatni wynik APSTC, a u 2 osób (5,7%) dodatni wynik APSTW.

W grupie kontrolnej II dodatnie wyniki testów śródskórnych uzyskano u 6 osób (17,1%). W 4 przypadkach (11,4%) był to dodatni wynik ASST, natomiast w 2 przypadkach (5,7%) – dodatni wynik APSTW.

Zestawienie zbiorcze uzyskanych dodatnich wyników prób śródskórnych zamieszczono w tabeli 25.

Tabela 25. Dodatkowo wyniki diagnostyki śródskórnej w zakresie autoreaktywności (ASST, APSTC i APSTW) w grupie podstawowej oraz w grupach kontrolnych

Dodatni wynik testu	Grupa podstawowa (n 60)	Grupa kontrolna I (n 35)	Grupa kontrolna II (n 35)
ASST	44 (73,3%)	12 (34,3%)	4 (11,4%)
APST (APSTC + APSTW)	11 (18,3%)	2 (5,7%)	0 (0,0%)
APSTC	24 (40,0%)	7 (20,0%)	0 (0,0%)
APSTW	25 (41,7%)	2 (5,7%)	2 (5,7%)
ASST + APSTC	8 (13,3%)	2 (5,7%)	0 (0,0%)
ASST + APSTW	19 (31,7%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)
ASST + APSTC + APSTW	5 (8,3%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)

Różnica w zakresie częstości uzyskiwania dodatnich wyników diagnostyki śródskórnej pomiędzy grupą podstawową i grupami kontrolnymi była statystycznie istotna. Istotną statystycznie różnicę we wspomnianym zakresie zanotowano również w przypadku porównania obu grup kontrolnych. Wyniki porównania pomiędzy grupami kontrolnymi zostały przedstawione w **tabeli 26**.

Tabela 26. Porównanie częstości zarejestrowanych dodatnich wyników testów śródskórnych w zakresie autoreaktywności pomiędzy grupami kontrolnymi

Dodatni wynik	Grupa kontrolna I (n 35)	Grupa kontrolna II (n 35)	Istotność statystyczna różnicy pomiędzy grupami p
ASST	12 (34,3%)	4 (11,4%)	0,023
APST (APSTC + APSTW)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	< 0,001
APSTC	7 (20,0%)	0 (0,0%)	< 0,001
APSTW	2 (5,7%)	2 (5,7%)	--

Różnica oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

5.6. Zależność pomiędzy dodatnim wynikiem śródskórnych testów w zakresie autoreaktywności a surowiczymi stężeniami przeciwciał aTG i aTPO w grupie podstawowej pacjentów

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy surowiczymi stężeniami ocenianych przeciwciał przeciwtarczycowych a dodatnim lub ujemnym wynikiem testów śródskórnych w zakresie autoreaktywności (zależność oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$). Wyniki tej oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 27. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy podstawowej z wynikami ASST

Wyniki ASST	Surowicze stężenie aTG (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 44)	154,1	46,5	15,0	2500,0	383,5
wynik ujemny (n 16)	325,7	50,0	5,0	2700,0	676,1

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,336$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 28. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy podstawowej z wynikami ASST

Wynik ASST	Surowicze stężenie aTPO (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 44)	221,2	47,5	0,7	2700,0	523,6
wynik ujemny (n 16)	403,9	56,0	12,0	2500,0	759,0

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,646$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 29. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy podstawowej z wynikami APST

	Sum. rang uj.	Sum. rang dod.	p
aTG	1545,500	284,5000	0,334548

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,334$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 30. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy podstawowej z wynikami APST

	Sum. rang dod.	Sum. rang uj.	p
aTPO	1144,000	686,0000	0,823940

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,823$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 31. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy podstawowej z wynikiem APSTC

Wynik APSTC	Surowicze stężenie aTG (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 24)	238,8	49,0	5,0	2700,0	561,8
wynik ujemny (n 36)	173,9	45,5	17,0	2500,0	421,1

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,862$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 32. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy podstawowej z wynikiem APSTC

Wynik APSTC	Surowicze stężenie aTPO (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 24)	284,0	53,0	12,0	2500,0	637,0
wynik ujemny (n 36)	260,5	47,0	0,7	2700,0	572,7

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,474$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 33. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy podstawowej z wynikiem APSTW

Wynik APSTW	Surowicze stężenie aTG (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 25)	109,5	51,0	5,0	540,0	145,5
wynik ujemny (n 35)	264,4	46,0	15,0	2700,0	610,4

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,976$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 34. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy podstawowej z wynikiem APSTW

Wynik APSTW	Surowicze stężenie aTPO (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 25)	340,9	51,0	12,0	2700,0	703,3
wynik ujemny (n 35)	219,2	53,0	0,7	2300,0	506,8

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,631$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

5.7. Wyniki oceny wzajemnych zależności pomiędzy częstością występowania dodatnich wyników śródskórnej diagnostyki w zakresie autoreaktywności a surowiczym stężeniem przeciwciał aTG i aTPO w grupie kontrolnej I

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy surowiczym stężeniem badanych przeciwciał przeciwtarczycowych a częstością występowania dodatnich oraz ujemnych wyników śródskórnej diagnostyki w zakresie autoreaktywności u pacjentów w grupie kontrolnej I.

Ze względu na niską liczebność pacjentów z dodatnim wynikiem APSTW (n 2) nie można było ocenić statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 35. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikiem ASST

Wynik ASST	Surowicze stężenie aTG (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 12)	92,16	70,25	40,50	330,50	78,11
wynik ujemny (n 23)	294,46	78,00	21,00	2000,00	468,95

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,487$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 36. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikiem ASST

Wynik ASST	Surowicze stężenie aTPO (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 12)	328,24	331,30	65,00	706,40	187,19
wynik ujemny (n 23)	370,63	304,00	66,00	825,40	240,56

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,794$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 37. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikami APST

	Sum. rang dod.	Sum. rang uj.	p
aTG	139,0000	491,0000	0,606160

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,606$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 38. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikami APST

	Sum. rang uj.	Sum. rang dod.	p
aTPO	514,5000	115,5000	0,680030

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,606$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 39. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikiem APSTC

Wynik APSTC	Surowicze stężenie aTG (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 7)	481,26	78,00	30,70	2000,00	761,21
wynik ujemny (n 28)	161,06	72,75	21,00	934,45	208,81

Zależność statystycznie nieistotna ($p = 0,614$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 40. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikiem ASST

Wynik APSTC	Surowicze stężenie aTPO (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 7)	346,04	207,90	66,00	706,40	291,83
wynik ujemny (n 28)	358,61	319,65	65,00	825,40	207,35

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,672$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 41. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikami APSTW

Wynik APSTW	Surowicze stężenie aTG (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 2)	1035,00	1035,00	70,00	2000,00	1364,72
wynik ujemny (n 33)	176,02	75,00	21,00	1035,80	248,38

Z powodu niskiej liczebności grupy osób z dodatnim APSTW nie porównano surowiczego stężenia aTG z wynikami APSTW w grupie kontrolnej I.

Tabela 42. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy podstawowej z wynikiem APSTW

Wynik APSTW	Surowicze stężenie aTPO (U/ml)				
	średnia (U/ml)	mediana	minimum (U/ml)	maksimum (U/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 2)	653,20	653,20	600,00	706,40	75,24
wynik ujemny (n 33)	338,09	304,00	65,00	825,40	215,04

Ze względu na niską liczebność pacjentów z dodatnim wynikiem APSTW w grupie kontrolnej II (n 2) i w grupie kontrolnej I nie można było ocenić statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami.

5.8. Wyniki oceny zależności pomiędzy nasileniem procesu chorobowego wyrażonego wartością wskaźnika UAS a surowiczymi stężeniami badanych przeciwciał przeciwtarczycowych w grupie podstawowej

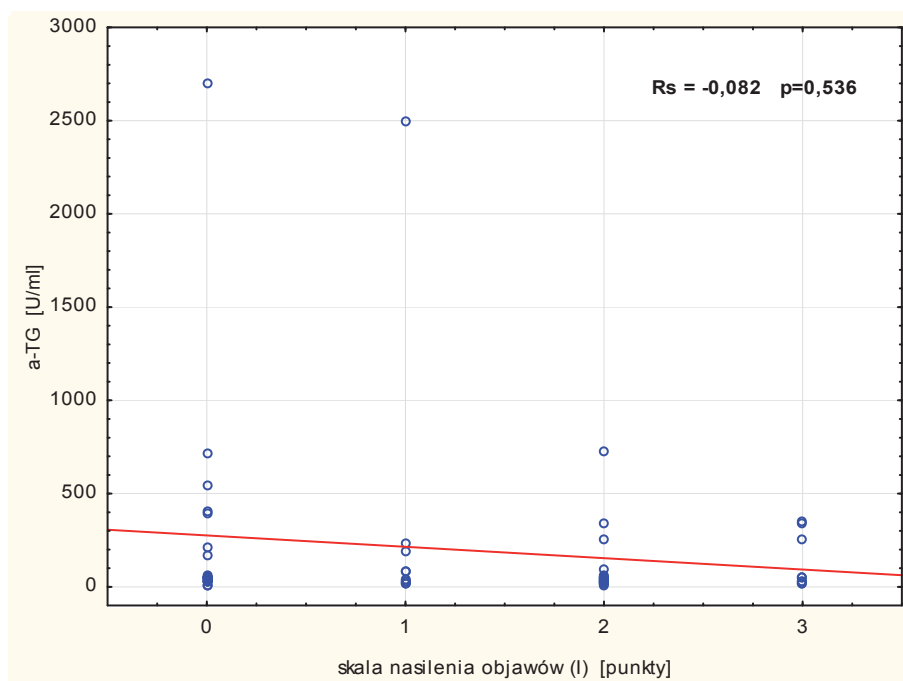
Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że statystycznie istotna, dodatnia zależność występuje jedynie pomiędzy nasileniem procesu chorobowego, wyrażonego wartością punktową wskaźnika UAS oraz nasileniem świądu skóry, a surowiczym stężeniem przeciwciał

aTPO. Współczynniki korelacji rang Spearmana i poziomy istotności statystycznej przedstawiono w poniższych tabelach i na rycinach.

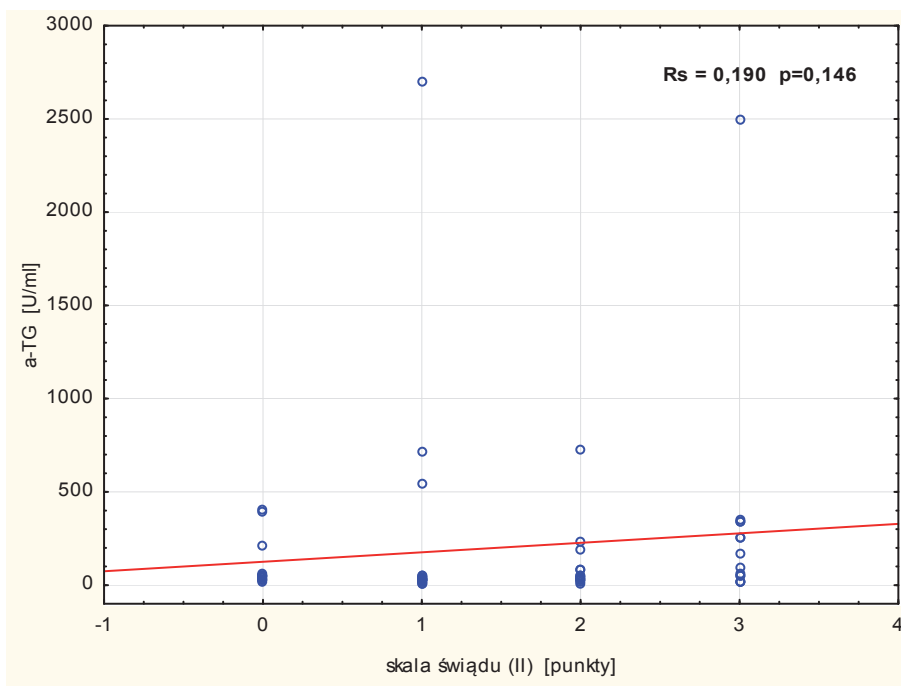
Tabela 43. Zależność pomiędzy stanem klinicznym pacjentów z PPS o podłożu autoimmunologicznym a surowiczym stężeniem badanych przeciwciał przeciwtarczycowych w grupie podstawowej

Oceniana zależność pomiędzy następującymi parametrami	Współczynnik korelacji nieparametryczny R Spearmana	Statystyczna istotność zależności oznaczana na poziomie istotności $p < 0,05$
stężenie aTPO a nasilenie objawów pokrzywki (I)	0,281	0,030
stężenie aTPO a nasilenie świądu (II)	0,317	0,014
stężenie aTPO a globalna wartość wskaźnika UAS	0,312	0,015
aTG i skala nasilenia objawów (I)	-0,082	0,536
aTG i skala świądu (II)	0,190	0,146
aTG i suma I + II (wskaźnik UAS)	0,057	0,667

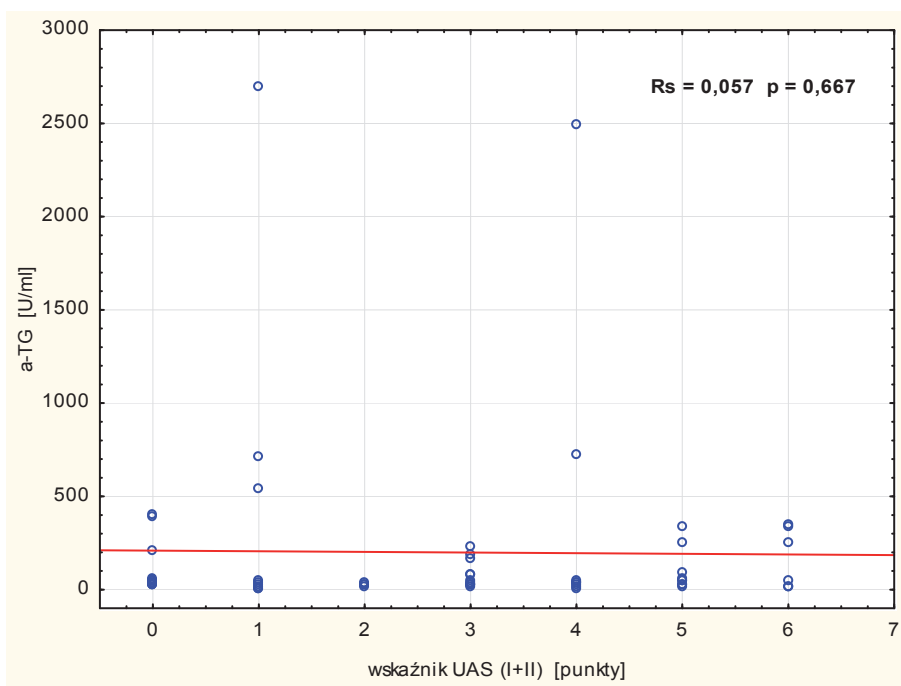
I – liczba bąbli pokrzywkowych,
 II – nasilenie świądu,
 I + II – wskaźnik UAS.



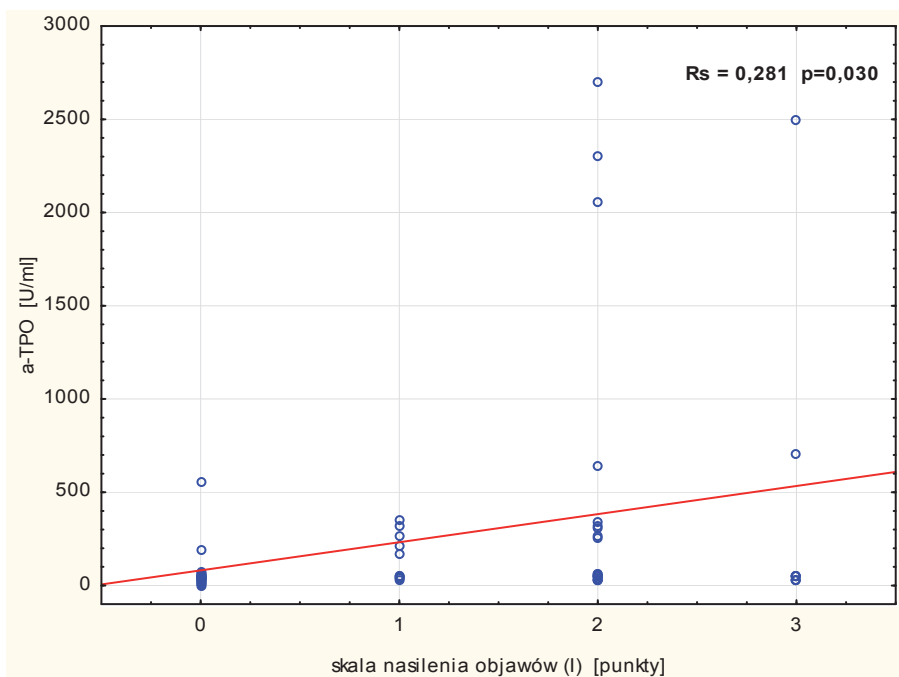
Rycina 9. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTg a nasileniem objawów (skala nasilenia objawów – I) u pacjentów z grupy podstawowej



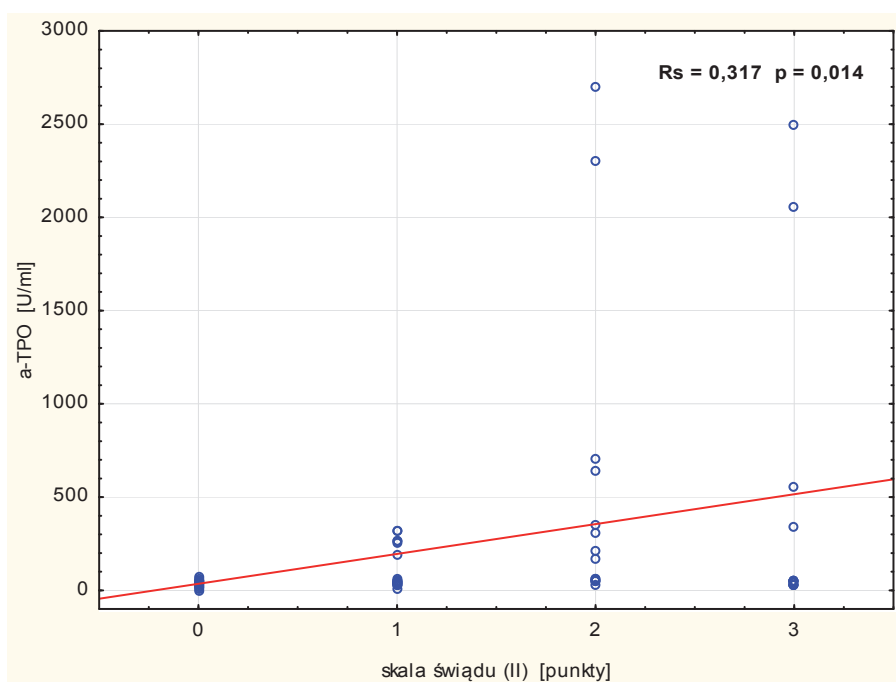
Rycina 10. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTg a nasileniem świądu (skala nasilenia świądu – II) u pacjentów z grupy podstawowej



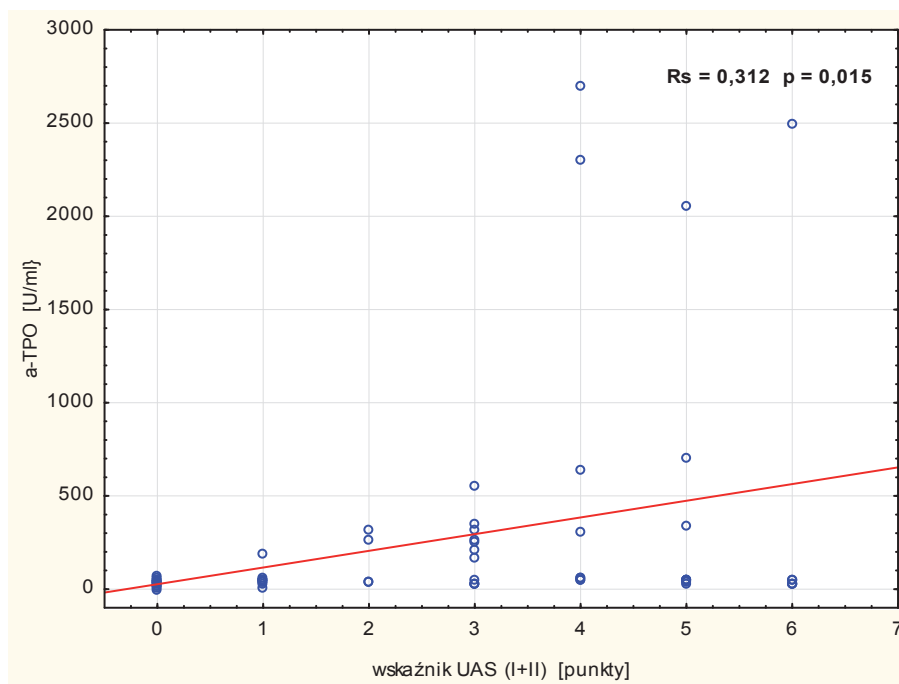
Rycina 11. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTg a wskaźnikiem UAS u pacjentów z grupy podstawowej



Rycina 12. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTPO a nasileniem objawów (skala nasilenia objawów – I) u pacjentów z grupy podstawowej



Rycina 13. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTPO a nasileniem świądu (skala nasilenia świądu – II) u pacjentów z grupy podstawowej



Rycina 14. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTPO a wskaźnikiem UAS u pacjentów z grupy podstawowej

5.9. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia poziomów D-dimerów w grupie podstawowej

Oznaczone surowicze stężenia D-dimerów znajdowały się w przedziale 0,1–4,4 mg/l. Średni poziom wynosił 0,97 mg/l (mediana 0,47). Wyniki przedstawiono w **tabeli 44**.

Tabela 44. Surowicze stężenie D-dimerów w grupie podstawowej

Liczebność grupy	Surowicze stężenie D-dimerów (mg/ml)				
	średnia (mg/ml)	mediana	minimum (mg/ml)	maksimum (mg/ml)	odchylenie standardowe (SD)
60	0,97	0,47	0,10	4,40	1,09

5.10. Wyniki oceny zależności pomiędzy surowiczym stężeniem D-dimerów a stężeniem przeciwciał aTG i aTPO w grupie podstawowej

Nie wykazano statystycznie istotnej zależności pomiędzy stężeniem D-dimerów a stężeniem przeciwciał aTG i aTPO. Wyniki przedstawiono w **tabeli 45**.

Tabela 45. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem D-dimerów a stężeniami aTG i aTPO w grupie podstawowej

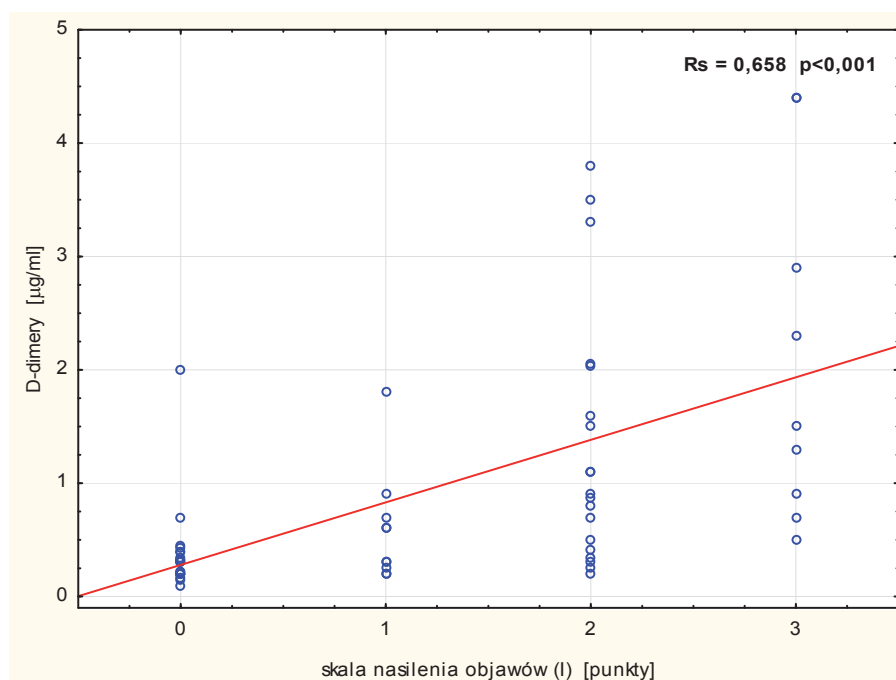
Zależność pomiędzy surowiczymi parametrami	Współczynnik korelacji nieparametryczny R Spearmana	P
stężenie D-dimerów a stężenie aTPO	-0,023	0,860
D-dimery i aTG	0,186	0,154

5.11. Wyniki oceny zależności pomiędzy surowiczym stężeniem D-dimerów a nasileniem procesu chorobowego wyrażonego wartością wskaźnika aktywności choroby (UAS) w grupie podstawowej

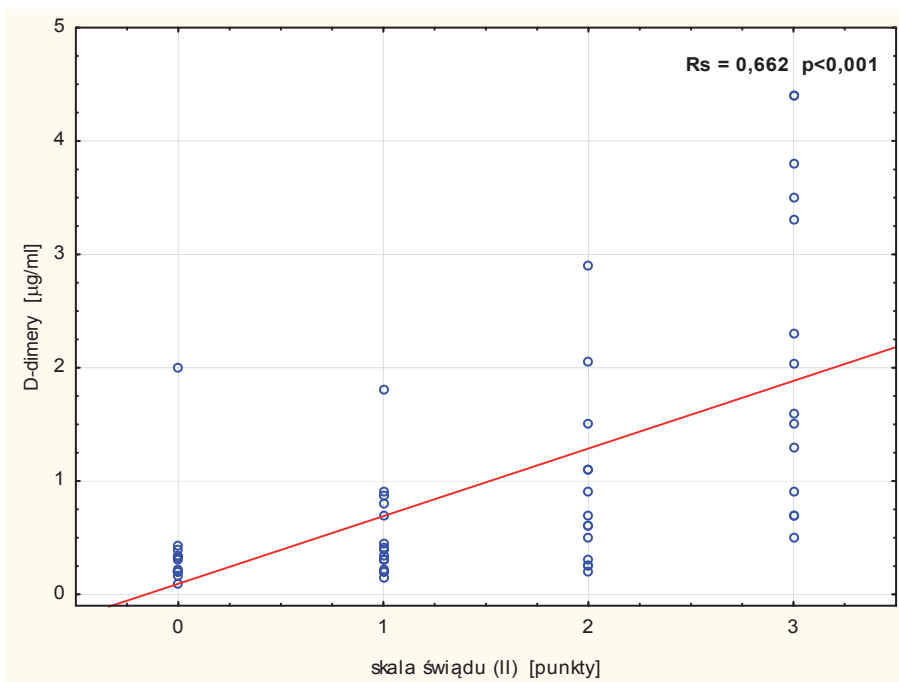
Wykazano istotne statystycznie, dodatnie, wysokie korelacje pomiędzy surowiczym stężeniem D-dimerów a nasileniem objawów pokrzywki, nasileniem świądu oraz wartością wskaźnika aktywności choroby, co przedstawiono w **tabeli 46**.

Tabela 46. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem D-dimerów a wartością wskaźnika UAS i nasileniem świądu w grupie podstawowej

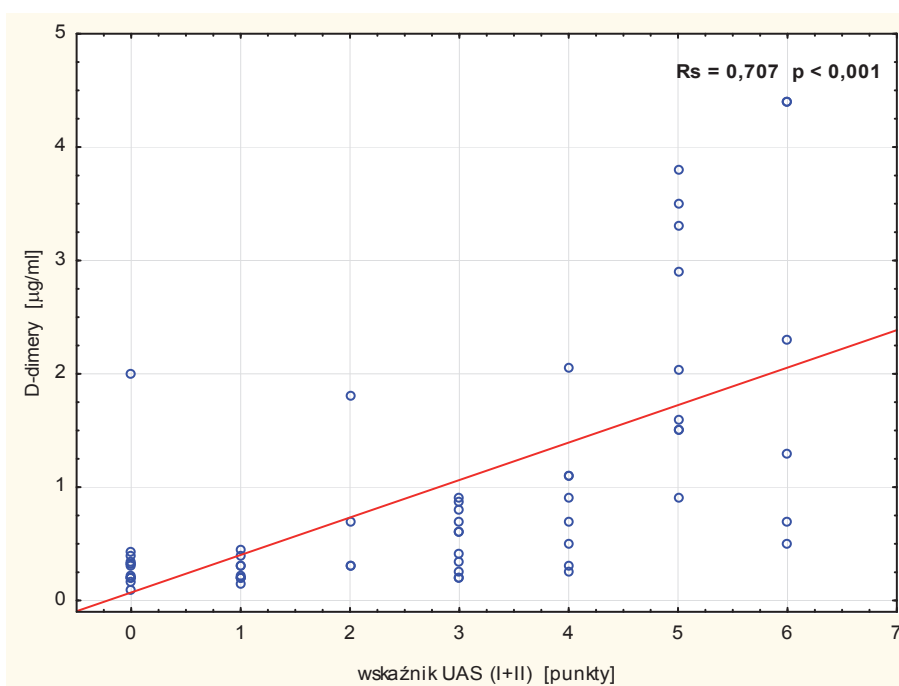
	Współczynnik korelacji nieparametryczny R Spearmana	p
D-dimery i skala świądu I	0,658	< 0,001
D-dimery i skala świądu II	0,662	< 0,001
D-dimery i suma I + II	0,707	< 0,001



Rycina 15. Zależność pomiędzy stężeniem D-dimerów a nasileniem objawów (skala nasilenia objawów – I) u pacjentów w grupie podstawowej



Rycina 16. Zależność pomiędzy stężeniem D-dimerów a nasileniem świądu (skala nasilenia świądu – II) u pacjentów w grupie podstawowej



Rycina 17. Zależność pomiędzy stężeniem D-dimerów a wskaźnikiem UAS u pacjentów w grupie podstawowej

5.12. Ocena różnicy pomiędzy surowiczym stężeniem D-dimerów a występowaniem dodatnich wyników testów śródskórnych w zakresie autoreaktywności w grupie podstawowej

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy występowaniem dodatnich wyników testów śródskórnych a surowiczym stężeniem D-dimerów w grupie podstawowej. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 47. Porównanie surowiczego stężenia D-dimerów z wynikami ASST w grupie podstawowej

Wynik ASST	Surowicze stężenie D-dimerów ($\mu\text{g/ml}$)				
	średnia (mg/ml)	mediana (mg/ml)	minimum (mg/ml)	maksimum (mg/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 44)	1,06	0,48	0,10	4,40	1,22
wynik ujemny (n 16)	0,71	0,47	0,15	2,04	0,57

Różnica nieistotna statystycznie ($p = 0,694$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 48. Porównanie surowiczego stężenia D-dimerów z wynikami APST w grupie podstawowej

	Sum. rang uj.	Sum. rang dod.	p
D-dimery	1578,500	251,5000	0,109963

Różnica nieistotna statystycznie ($p = 0,109$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 49. Porównanie surowiczego stężenia D-dimerów z wynikami APSTC w grupie podstawowej

Wynik APSTC	Surowicze stężenie D-dimerów (mg/ml)				
	średnia (mg/ml)	mediana	minimum (mg/ml)	maksimum (mg/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 24)	0,91	0,42	0,10	4,40	1,09
wynik ujemny (n 36)	1,01	0,55	0,20	4,40	1,10

Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,319$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 50. Porównanie surowiczego stężenia D-dimerów z wynikami APSTW w grupie podstawowej

Wynik APSTW	Surowicze stężenie D-dimerów (mg/ml)				
	średnia (mg/ml)	mediana	minimum (mg/ml)	maksimum (mg/ml)	odchylenie standardowe (SD)
wynik dodatni (n 25)	0,89	0,30	0,10	4,40	1,13
wynik ujemny (n 35)	1,02	0,50	0,17	4,40	1,07

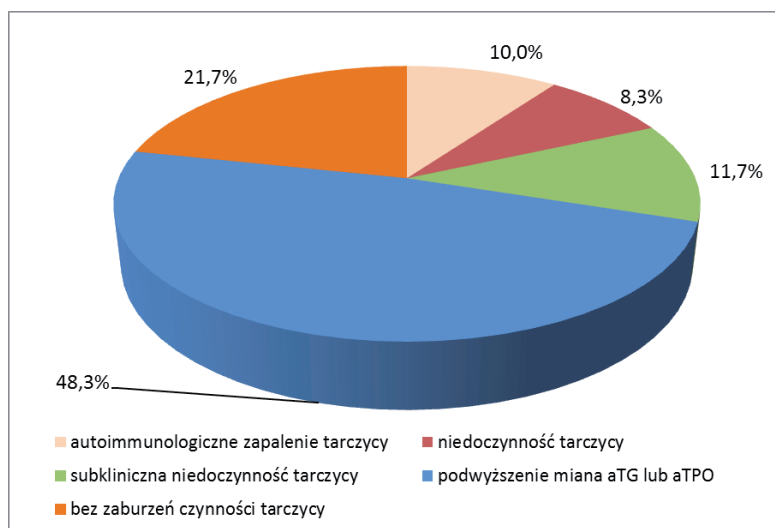
Różnica statystycznie nieistotna ($p = 0,104$), oceniana na poziomie istotności $p < 0,05$.

5.13. Wyniki oceny czynności tarczycy na podstawie oznaczeń surowiczego stężenia aTG i aTPO w grupie podstawowej i w grupach kontrolnych

W **grupie podstawowej** u 29 pacjentów (48,3%) surowicze stężenie ocenianych przeciwciał przeciwtarczycowych przekraczało górną granicę przyjętej przez laboratorium normy. U 19 pacjentów (31,6%) stwierdzono stężenie aTPO powyżej normy oraz u takiego samego odsetka chorych – podwyższone stężenie aTG. U 6 pacjentów (10%) z grupy podstawowej stwierdzono autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto. Rozpoznanie zostało ustalone przez konsultującego specjalistę endokrynologa na podstawie podwyższonego stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych i odchyleń w badaniu ultrasonograficznym gruczołu tarczowego – obraz hypoechogeniczny. U 1 osoby stwierdzono dodatkowo podwyższony poziom TSH, jednak bez odchyleń w zakresie fT3 i fT4. W grupie podstawowej subkliniczną niedoczynność tarczycy rozpoznano u 7 pacjentów (11,7%). U tych osób stwierdzono podwyższony poziom TSH. Poziomy fT3 i fT4 były w zakresie normy. Niedoczynność gruczołu tarczowego stwierdzono u 5 pacjentów (8,3%). Obniżony poziom fT3 miało 5 pacjentów, natomiast 2 osoby prezentowały obniżony poziom fT4. U pacjentów tych rozpoznanie było ustalone już przed przyjęciem do Kliniki Dermatologicznej. Osoby te pobierały preparaty L-tyreoksyny. Podział zaburzeń czynności tarczycy u osób z grupy podstawowej przedstawiono na **rycynie 17**.

Wszystkie osoby z **grupy kontrolnej I** były, pod względem czynności gruczołu tarczowego, w stanie eutyreozy. W tej grupie we wszystkich przypadkach surowicze stężenie przynajmniej jednego z ocenianych przeciwciał przeciwtarczycowych (aTG lub aTPO) przekraczało górną granicę przyjętego zakresu normy. W 33 przypadkach (94,2%) zarejestrowano stężenie aTPO powyżej normy, natomiast u 21 pacjentów (60%) – aTG. U 1 osoby stwierdzono dodatkowo podwyższony poziom TSH, jednak bez odchyleń w zakresie fT3 i fT4. W grupie kontrolnej I 28 pacjentów (80%) pobierało preparat L-tyroksyny.

We wszystkich przypadkach w **grupie kontrolnej II** surowicze stężenia ocenianych przeciwciał przeciwtarczycowych oraz hormonów tarczycy mieściły się w zakresie normy.



Rycina 18. Podział zaburzeń czynności tarczycy u osób z grupy podstawowej

5.14. Wyniki próby śródskórnych u osób pobierających preparaty L-tyroksyny w grupie podstawowej i w grupie kontrolnej I

W grupie podstawowej 5 pacjentów ze względu na rozpoznanie niedoczynności gruczołu tarczowego stosowało preparaty L-tyroksyny, zgodnie z zaleceniami endokrynologa. U 2 z nich stwierdzono dodatni wynik ASST, w 3 przypadkach – dodatni wynik APTC, a u 1 chorego – dodatni wynik APSTW.

Zaobserwowano, że w przypadku 7 badanych w grupie kontrolnej I, którzy pozostawały bez leczenia, wyniki ASST lub APST były dodatnie. W 5 przypadkach dotyczyło to ASST, natomiast u 2 pacjentów – APSTC.

5.15. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia wybranych przeciwciał przeciwtarczycowych z uwzględnieniem leczenia farmakologicznego (pobieranych preparatów L-tyroksyny) w grupie podstawowej i w grupach kontrolnych

Na podstawie wyników analizy statystycznej nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy stosowaniem leczenia farmakologicznego a surowiczymi stężeniami przeciwciał przeciwtarczycowych u pacjentów w grupie podstawowej i w grupie kontrolnej I; różnica ta została oceniona na poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$.

Ze względu na zbyt małą ($n = 1$) liczbę pacjentów leczonych doustnie w grupie podstawowej, nie było możliwości wykonania testu weryfikującego.

5.16. Stężenie ocenianych przeciwciał przeciwtarczycowych z uwzględnieniem pobieranych leków

Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pomiędzy stosowaniem leczenia farmakologicznego a stężeniami przeciwciał przeciwtarczycowych u pacjentów z grupy podstawowej i z grupy kontrolnej I.

Ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów przyjmujących leki w grupie podstawowej, nie było możliwości wykonania testu weryfikującego.

Tabela 51. Porównanie stężenia aTG w zależności od pobieranego preparatu L-tyroksyny u osób z grupy podstawowej

Grupa podstawowa – leki	Liczba pacjentów (n)	aTG				
		średnia	mediana	minimum	maksimum	odchylenie standardowe (SD)
TAK	5	680,8	235,0	30,0	2700,0	1135,7
NIE	55	156,1	45,0	5,0	2500,0	362,7

Różnica statystycznie nieistotna, oceniana na poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$.

Tabela 52. Porównanie stężenia aTPO w zależności od pobieranego preparatu L-tyroksyny u osób z grupy podstawowej

Grupa podstawowa – leki	Liczba pacjentów (n)	aTPO				
		średnia	mediana	minimum	maksimum	odchylenie standardowe (SD)
TAK	5	992,0	320,0	32,0	2500,0	1188,6
NIE	55	204,3	49,0	0,7	2700,0	477,8

Różnica statystycznie nieistotna, oceniana na poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$.

Tabela 53. Porównanie stężenia aTG w zależności od pobieranego preparatu L-tyroksyny u osób z grupy kontrolnej I

Grupa kontrolna I – leki	Liczba pacjentów (n)	aTG				
		średnia	mediana	minimum	maksimum	odchylenie standardowe (SD)
TAK	28	229,4	72,8	21,0	2000,0	404,7
NIE	7	207,9	79,0	30,7	1035,8	366,1

Różnica statystycznie nieistotna, oceniana na poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$.

Tabela 54. Porównanie stężenia aTPO w zależności od pobieranego preparatu L-tyroksyny u osób z grupy kontrolnej I

Grupa kontrolna I – leki	Liczba pacjentów (n)	aTPO				
		średnia	mediana	minimum	maksimum	odchylenie standardowe (SD)
TAK	28	388,7	333,4	65,0	825,4	229,2
NIE	7	225,5	265,0	66,0	372,0	132,6

Różnica statystycznie nieistotna, oceniana na poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$.

6. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

6.1. Omówienie wyników badania podmiotowego

Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące częstości faktycznego występowania pokrzywki, w tym przewlekłej pokrzywki spontanicznej, w Europie i na świecie są bardzo skąpe i niejednoznaczne. Niedawno w Polsce zakończone zostało, przeprowadzone pod kierownictwem prof. Bolesława Samolińskiego, wielośrodkowe, ankietowe badanie epidemiologiczne, w którego tworzeniu i realizacji czynny udział brał ośrodek poznański (82). Generalnie uznaje się, że pokrzywka jest częstą w populacji ogólnej chorobą, która zdecydowanie wywiera istotny wpływ na jakość życia pacjenta. Choroba może występować praktycznie w każdym wieku i dotyczyć może populacji obu płci i wszystkich ras. Według dostępnych danych epidemiologicznych pokrzywka dotyczy może około 10% ogólnej populacji świata, chociaż niektórzy autorzy podają wyższy odsetek, nawet osiągający 25% badanych populacji (9). Jednak jak wiadomo, badania epidemiologiczne różnią się zdecydowanie w wielu aspektach metodologicznych, zatem publikowane dane bywają niezwykle rozbieżne. Nie wszyscy badacze posługiwali się jednakową definicją pokrzywki, tymi samymi kryteriami rozpoznania choroby, nie uwzględniali tych samych podziałów pokrzywki, a rozpoznanie kliniczne opierało się zwykle jedynie na informacjach ankietowych. A zatem wyniki przez nich uzyskane niejednokrotnie są bardzo trudne do interpretacji, co może niestety prowadzić do mylnego wnioskowania. Poza tym dostępne publikacje epidemiologiczne dotyczą najczęściej przypadków rejestrowanych w specjalistycznych ośrodkach klinicznych, a jak wiadomo, objawy kliniczne pokrzywki (szczególnie ostrej, o łagodnym nasileniu klinicznym) bywają na tyle dyskretne i ustępują samoistnie w krótkim czasie, że nie wymagają nawet konsultacji specjalistycznej. Cała, z pewnością liczna populacja takich właśnie pacjentów nie podlega automatycznie analizie statystycznej. Dlatego właśnie uwzględniając dokładnie sprecyzowaną definicję choroby i przykładowe obrazy kliniczne pokrzywki populacyjne badania ankietowe, jakie przeprowadzono w Polsce, wydają się mieć szczególną wartość oraz charakteryzować się dużą wiarygodnością.

Uznaje się, że u ok. 50% pacjentów z rozpoznaniem PP nie udaje się ustalić czynnika etiologicznego pomimo rzetelnego przeprowadzenia pełnego panelu zalecanych badań diagnostycznych. W tej grupie pacjentów, zgodnie z obowiązującą terminologią, rozpoznajemy PPS o nieustalonej przyczynie, przy czym wiadomym jest, że w przypadku 30–40% PPS można potwierdzić autoimmunologiczne wykładniki procesu chorobowego.

W niniejszym projekcie badawczym zakres wieku chorych w głównej grupie badanej, czyli chorych na PPS o podłożu autoimmunologicznym, wynosił od 13 do 84 lat, ze średnią wieku 42,4 roku. Wiek ten pozostaje w zgodności z obserwacjami innych autorów, gdyż generalnie uznaje się, że najczęściej objawy PPSA pojawiają się u osób w wieku ok. 40 lat (9, 83).

W badanej populacji chorych na PPSA zdecydowanie większą grupę stanowiły kobiety (76,7%), co jest również zgodne z obserwacjami innych autorów. Przykładowo badanie przeprowadzone przez egipskich badaczy wykazało, że w grupie pacjentów prezentujących dodatni wynik ASST kobiety stanowiły 71,7% (83). Podobnie w badaniu przeprowadzonym w ośrodku włoskim spośród 167 pacjentów z dodatnim wynikiem ASST 143 były to kobiety (76%) (84).

Czas trwania PPSA wynosił od 3 miesięcy do 20 lat, średnio 3,5 roku, co również pozostaje w zgodności z obserwacjami innych badaczy (85). Powyższe dane są dowodem na dużą uporczywość schorzenia i częsty brak reakcji na zastosowane klasyczne metody leczenia, co naturalnie może być m.in. spowodowane istnieniem czynnika etiopatogenetycznego, którego nie udaje się scharakteryzować ani wyeliminować.

Część pacjentów (53,3%) z PPSA (grupa podstawowa) zgłosiła występowanie w przeszłości epizodów obrzęku naczynioruchowego towarzyszących wysiewom bąbli pokrzywkowych. Osoby te nie podały, że istnieje związek między wystąpieniem objawów pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego a zażyciem leków lub konkretnym czynnikiem wywołującym, takim przykładowo jak lek, pokarm, stres. W badaniu przeprowadzonym przez Tedeschi i wsp. współwystępowanie wysiewów bąbli pokrzywkowych z obrzękami naczynioruchowymi u osób z autoreaktywnością stwierdzono w wyższym odsetku, a mianowicie u 76,3% badanych osób (86).

W prezentowanym badaniu własnym 10 osób przyznało, że w przeszłości wystąpiły u nich objawy mogące odpowiadać wypryskowi kontaktowemu. W przeprowadzonym badaniu przedmiotowym poza obecnością bąbli pokrzywkowych w żadnym przypadku nie stwierdzano jednak objawów odpowiadających morfologicznie czynnemu procesowi wypryskowemu, jak również przebarwień pozapalnych, które mogłyby świadczyć o nawrotowych epizodach wyprysku kontaktowego. W tej grupie pacjentów diagnostykę alergologiczną poszerzono o wykonanie NTP z europejskim zestawem standardowym alergenów kontaktowych – w żadnym przypadku nie potwierdzono współistnienia alergii kontaktowej w szerokim zakresie badanych alergenów.

Oczywiście w niektórych przypadkach wyprysk kontaktowy w ostrej fazie rozwoju procesu chorobowego może mieć postać grudek obrzękowych, przypominających bąble pokrzywkowe. Wówczas zaleca się oczywiście przeprowadzenie diagnostyki pod kątem alergii kontaktowej. Dotyczy to również chorych na PP, którzy podali w wywiadzie informacje o dodatkowym występowaniu zmian skórnych o morfologii wyprysku w okolicach skóry narażonej na kontakt z potencjalnymi alergenami kontaktowymi, gdyż oba procesy chorobowe (pokrzywka i wyprysk kontaktowy) mogą ze sobą współistnieć (87).

W grupie chorych na PPSA 11,6% osób stwierdziło w wywiadzie, że występuje u nich okresowy nieżyt nosa i spojówek. Jednak przeprowadzona diagnostyka w zakresie alergii atopowej (STP z zestawem alergenów powietrzno pochodnych, odpowiednio dobranych do sezonu pojawiania się objawów klinicznych) nie potwierdziła w żadnym przypadku IgE-zależnego uczulenia na środowiskowe alergeny powietrzno pochodne.

Uważa się, że typ I nadwrażliwości według Gella i Coombsa jest relatywnie rzadko związany z PP. Badanie przeprowadzone przez ośrodek poznański potwierdziło IgE-zależne uczulenie na

alergeny powietrzno pochodne i pokarmowe u 10,7% chorych na PP (88), podczas gdy autorzy brazylijscy opisali wspomniane zjawisko u 6,7% analizowanej populacji chorych na PP (89). Oczywiście należy zwrócić uwagę na dwa ważne aspekty w odniesieniu do alergii atopowej u chorych na PP, a mianowicie na możliwość współistnienia zupełnie niezależnych od siebie procesów chorobowych oraz na możliwości występowania u chorych na PP z alergią powietrzno-pochodną IgE-zależną objawów OAS (ang. *oral allergy syndrome*), który może wynikać z reakcji krzyżowych pomiędzy alergenami powietrzno-pochodnymi i pokarmowymi. Jednak w przebadanej w zakresie niniejszego projektu populacji chorych na PPSA nie zarejestrowano żadnego z powyższych zjawisk.

Oczywiście zarówno NTP, jak i STP zalecane są w zakresie badań diagnostycznych u chorych na PP jedynie wówczas, gdy wywiad lub/i stwierdzone objawy kliniczne sugerują potencjalny związek pomiędzy występowaniem lub nasilaniem objawów chorobowych z ekspozycją na potencjalne alergeny środowiskowe.

6.2. Omówienie wyników oceny zaburzeń czynności tarczycy i ich znaczenia w przebiegu PPSA

W ostatnich latach zainteresowanie związkiem między występowaniem objawów PPSA a chorobami tarczycy, zwłaszcza z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, zdecydowanie wzrosło. Ze względu na szczególne trudności terapeutyczne tej odmiany PP dąży się do szczegółowej identyfikacji potencjalnego, autoimmunologicznego czynnika etiologicznego i zastosowania leczenia celowanego.

Jak wiadomo, aktywne czynnościowo przeciwciała przeciwtarczycowe uznawane są przez wielu badaczy za jedną z możliwych przyczyn pokrzywki autoimmunologicznej. Związek między rozwojem błabli pokrzywkowych a autoimmunizacją tarczycy pozostaje jednak nadal relatywnie niejasny. Uważa się, że przeciwciała przeciwtarczycowe poprzez działanie na receptory IgE zlokalizowane na mastocytach stymulują uwalnianie histaminy (90). Badanie Leznoff i wsp. było praktycznie pierwszym, które wykazało obecność autoimmunizacji tarczycy u chorych na PP i zależność taką stwierdzono u 14% badanych pacjentów (44). Kolejni autorzy opisywali występowanie podwyższonych surowicznych stężeń przeciwciał przeciwtarczycowych nawet w większym odsetku pacjentów prezentujących wysiewy błabli pokrzywkowych. Przykładowo w 2005 roku Caproni i wsp. wykazali obecność przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy krwi aż 53,6% badanych pacjentów z rozpoznaniem PPI (przewlekłej pokrzywki idiopatycznej – termin podano zgodnie z poprzednią klasyfikacją terminologiczną pokrzywki) (69). Wyniki badań w tym zakresie, o czym już wspomniano, nie są jednoznaczne. Levy i wsp. w badaniu, które objęło grupę 187 pacjentów z PPI, potwierdzili obecność przeciwciał przeciwtarczycowych jedynie u 4,3% badanych (91). W opisywanym badaniu udział wzięły, co ważne, dzieci i młodzież w wieku od 7 do 17 lat. Jednym z wniosków nasuwających się z powyższych analiz jest to, że pomimo iż autoimmunizację tarczycy udaje się potwierdzić w bardzo różnym, czasem nawet niskim odsetku badanej

populacji, istnieje konieczność oznaczania swoistych parametrów autoreaktywności u wszystkich pacjentów, w tym również u dzieci i młodzieży chorych na PPS o nieustalonej przyczynie. Podobne wyniki opisali w swojej pracy Gangemi i wsp., rejestrując występowanie podwyższonego stężenia przynajmniej jednego rodzaju przeciwciał przeciwarczycowych u 33% pacjentów z rozpoznaniem PPI, natomiast w odniesieniu do postaci ostrej nieprawidłowe wskaźniki czynności tarczycy w aspekcie autoimmunologicznym obserwowano u 12,2% badanych chorych (92).

Według aktualnych danych u pacjentów z objawami PPI częściej stwierdza się autoprzeciwciała aTG i aTPO niż inne przeciwciała skierowane przeciwko komórkom tarczycy (przeciwko receptorowi TSH – anty-TSHR) W tym zakresie obserwacje badaczy są również zróżnicowane i niespójne. Cebeci i wsp. opisali występowanie podwyższonego stężenia aTG u 12,85% pacjentów z PP, natomiast nieprawidłowe wartości aTPO stwierdzono u 10% badanych. W grupie kontrolnej zdrowych osób podwyższone miana przeciwciał przeciwarczycowych (aTG i aTPO) zarejestrowano w 5,5% przypadków (93). Gaig i wsp. udokumentowali podwyższone surowicze stężenia przeciwciał przeciwarczycowych (aTG i aTPO) u 14,7% badanych osób z PPI (94). Ryhal i wsp. również zarejestrowali podwyższone stężenia aTPO w surowicy krwi 20% badanych chorych na PPI. Uzyskana różnica pomiędzy wynikami badań w grupie chorych na PPI a wynikami otrzymanymi w grupie kontrolnej osób zdrowych była, co ważne, istotna statystycznie (95). Aamir i wsp. w swojej pracy wykazali obecność aTG u 42,6% oraz aTPO u 57,4% pacjentów z pokrzywką PPI (96).

Peroxydaza tarczycowa (TPO) jest głównym enzymem biorącym udział w hormonogenezie tarczycy. Przeciwciała są produkowane głównie przez limfocyty infiltrujące gruczoł tarczowy oraz w niewielkim stopniu przez węzły chłonne i/lub szpik kostny. W przeciwieństwie do aTG przeciwciała aTPO są zdolne do indukowania układu dopełniacza oraz komórkowej cytotoksyczności. Przeciwciała aTPO mają charakter poliklonalny, heterogenny i skierowane są ku różnym częściom cząsteczki TPO. Przeciwciała te są obecne również u pacjentów chorych na cukrzycę typu I i na inne choroby autoimmunizacyjne: chorobę Addisona, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, SLE, twardzinę, fibromialgię. Występują u 97% pacjentów z chorobą Hashimoto i w ok. 50% przypadków choroby Gravesa-Basedowa oraz przemijająco u 10–20% pacjentów z podoстрыm zapaleniem tarczycy (chorobą de Quervaine'a) (62).

Zatem podsumowując dostępne dane z piśmiennictwa, stwierdzić należy, że zakres odsetkowy określający w badanych populacjach chorych na PPS współwystępowanie pokrzywki z autoimmunizacją gruczołu tarczowego jest dosyć szeroki i obejmuje od 11,7 do 57,4% chorych na PP (36). W prowadzonych dyskusjach podkreśla się, że na tak istotne rozbieżności uzyskiwanych wyników mogą mieć wpływ zróżnicowane warunki środowiskowe poszczególnych rejonów geograficznych, a w tym zwłaszcza zawartość jodu w powietrzu. Wyniki badań opublikowanych przez wielu autorów wskazują jednak jednoznacznie na istotny związek autoimmunizacji tarczycy z powstawaniem objawów pokrzywki, potwierdzając, że największe znaczenie mają przeciwciała aTG i aTPO.

W niniejszym projekcie badawczym podwyższone stężenia wybranych surowiczych przeciwciał przeciwarczycowych stwierdzono u 29 pacjentów z grupy podstawowej (chorzy na PPSA),

co stanowiło 48,3% badanej populacji. Nie stwierdzono natomiast różnicy w częstości występowania podwyższonego stężenia poszczególnych typów przeciwciał przeciwarczycowych, a mianowicie pomiędzy aTG i aTPO. W grupie kontrolnej osób z rozpoznaniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy we wszystkich przypadkach zanotowano podwyższone miano autoprzeciwciał przeciwko gruczołowi tarczowemu, i takiego wyniku należało się spodziewać. Zdecydowanie częściej obserwowano jednak wysokie surowicze stężenia aTPO – 100% w porównaniu z aTG – 60%. Różnica była istotna statystycznie. Porównując surowicze stężenia przeciwciał przeciwarczycowych u chorych na PPSA z tymi stężeniami w grupie chorych na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, stwierdzono, że istotnie wyższe stężenia wspomnianych wskaźników autoreaktywności występowały w grupie pacjentów z rozpoznaną chorobą Hashimoto. W grupie kontrolnej osób zdrowych surowicze stężenia przeciwciał przeciwarczycowych nigdy nie przekraczały normy.

Co ciekawe, u 6 pacjentów (10%) z PPSA rozpoznano autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto: podwyższone surowicze stężenia przeciwciał przeciwarczycowych, typowy, hypoechogeny obraz ultrasonograficzny gruczołu, natomiast tylko w 1 przypadku przy wysokich stężeniach aTG i aTPO dodatkowo podwyższony był poziom TSH (jednak bez odchyień w zakresie fT3 i fT4).

Należy podkreślić, że do rozpoznania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy nie wystarczy stwierdzenie podwyższonego stężenia przeciwciał przeciwarczycowych – koniecznymi badaniami rozstrzygającymi są oczywiście ultrasonograficzna ocena tarczycy i/lub ocena materiału biopsyjnego.

Subkliniczną niedoczynność tarczycy rozpoznano u 7 pacjentów (11,6%) z PPSA. W przypadku tych osób poziom TSH był podwyższony, natomiast poziomy fT3 i fT4 mieściły się w zakresie normy.

Jawną klinicznie niedoczynność gruczołu tarczowego stwierdzono u 5 pacjentów (8,3%) chorych na PPSA. Obniżony poziom fT35 prezentowało pacjentów, natomiast u 2 osób zaobserwowano dodatkowo obniżony poziom fT4. U osób tych niedoczynność tarczycy rozpoznano już przed hospitalizacją diagnostyczną w Klinice Dermatologii i wdrożono leczenie preparatami L-tyroksyny.

Współwystępowanie u osób chorych na PPSA z dodatnim wynikiem ASST objawów choroby Hashimoto według danych literaturowych dotyczyć może 25–56%, subklinicznej niedoczynności tarczycy – 15%, klinicznych objawów niedoczynności gruczołu tarczowego – 6,76% przypadków. Wyniki uzyskane w niniejszym projekcie badawczym są zbliżone do podawanych w piśmiennictwie, gdyż podwyższone surowicze stężenie przeciwciał przeciwarczycowych stwierdzono u 29 pacjentów (48,3%) chorych na PPSA. U 19 osób (31,6%) zaobserwowano podwyższone miano aTPO i w takim samym odsetku zanotowano podwyższone stężenie aTG. Jak już wcześniej wspomniano, u wszystkich badanych z grupy kontrolnej I (rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy) surowicze stężenia przeciwciał przeciwarczycowych były podwyższone. W tej grupie chorych w 33 przypadkach (94,2%) stwierdzono podwyższone stężenie aTPO, natomiast 21 osób (60%) miało podwyższone miano aTG. Różnica pomiędzy częstością występowania podwyższonego stężenia poszczególnych autoprzeciwciał była statystycznie istotna, co wydaje się być szczególnie interesującym aspektem. Być może, są to dwa odmienne typy autoimmuno-

logicznego zapalenia tarczycy i w tym właśnie zakresie planowane jest przeprowadzenie dalszych badań wraz z partnerami z Katedry i Kliniki Endokrynologii UM w Poznaniu. Wszystkie osoby z grupy kontrolnej I były pod względem hormonalnej funkcji gruczołu tarczowego w stanie eutyreozy, przy czym 28 pacjentów (80%) leczono preparatami L-tyroksyny.

Co wydaje się bardzo interesujące, żaden z pacjentów z grupy kontrolnej I nie prezentował objawów PPSA. A zatem pomimo obecności autoprzeciwciał przeciw-tarczycowych w surowicy krwi proces chorobowy koncentrował się jedynie w tkance gruczołu tarczowego i nie dochodziło do rozwoju klinicznych manifestacji ze strony skóry. Natomiast, jak wiadomo z piśmiennictwa, i co wykazano również w niniejszej pracy, w przypadku PPSA z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto) występuje relatywnie często (10% badanych). Wskazuje to na ewidentne, o istotnym znaczeniu klinicznym, odmienności immunologiczne pomiędzy porównywanymi procesami chorobowymi.

Natomiast niewątpliwie współwystępowanie zjawisk autoimmunologicznych dotyczących tarczycy może wskazywać na pewne znaczenie nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej w mechanizmie pokrzywki i/lub wspólne podłoże (przynajmniej w niektórych aspektach etiopatogenetycznych) obu analizowanych chorób (97). Co więcej, u chorych zarówno z niedoczynnością, jak i z prawidłową czynnością tego gruczołu, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych aTG i aTPO, obserwowano ustępowanie objawów klinicznych PPSA w efekcie leczenia tyroksyną. Korzystny wpływ takiego leczenia mógłby wynikać m.in. ze zmniejszania przez tyroksynę wrażliwości mastocytów na działanie różnych bodźców będących aktywatorami komórek tucznych.

U wszystkich osób w grupie kontrolnej II (zdrowi ochotnicy) stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych oraz poziomy hormonów tarczycy były w zakresie normy. A zatem w badanej populacji osób zdrowych nie stwierdzono przypadków autoimmunizacji „klinicznie niemej”. Według różnych źródeł obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych stwierdzana jest u 12–26% zdrowych osób, które nie wykazują żadnych objawów choroby tarczycy. Uważa się, że stanowi to czynnik ryzyka ujawnienia się niedoczynności tarczycy w przyszłości (98). Nie badano dotychczas – choć jest to temat, który takich badań wymaga – ewentualnego ryzyka rozwoju PPSA u zdrowych osób, u których stwierdzono podwyższone stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych.

6.3. Omówienie wyników prób śródskórnych z surowicą i z osoczem autologicznym

ASST jest podstawowym testem śródskórnym stosowanym w celu oceny autorekatywności, która manifestuje się klinicznie rozwojem miejscowego odczynu rumieniowego oraz bąbla w miejscu śródskórnego podania surowicy autologicznej. Zjawisko autorekatywności wskazuje na obecność w surowicy autoprzeciwciał, które są odpowiedzialne za lokalną degranulację komórek tucznych (99). Częstość występowania dodatnich wyników ASST waha się w przedziale od 4,1 do 76,5%

w generalnej populacji osób chorych na pokrzywkę. Rozbieżności te wynikają z braku standaryzacji w zakresie interpretacji wyników oraz metodologii wykonywania testu.

Zestawienie wybranych badań zawarto w **tabeli 55**.

Tabela 55. Częstość występowania dodatnich wyników śródskórnego testu z surowicą autologiczną według różnych autorów

Autorzy, źródło piśmiennicze	Populacja badanych pacjentów	Kryteria uznania wyniku testu za dodatni (średnica bąbla w mm)	Odsetek dodatnich wyników testu (%)	Czas odczytu wyniku testu (min)
Niimi i wsp. 1996 (100)	163	≥ 2	60,1	30
Grattan CE i wsp. 1997 (101)	24	≥ 2	43,5	30
Sabroe i wsp. 1999 (64)	155	$\geq 0,5$	66,5	30
Sabroe i wsp. 2002 (103)	78	$\geq 1,5$	34,6	30
Caproni i wsp. 2004 (35)	68	$\geq 1,5$	33,8	30
Gimenez i wsp. 2004 (101)	43	$\geq 1,5$	41,9	30
De Swertd i wsp. 2005 (103)	61	$\geq 2,5$	36,1	20 i 30
Tedeschi i wsp. 2005 (104)	117	$\geq 1,5$	74,4	30
Pachlopnik i wsp. 2004 (45)	50	≥ 9	76,5	30

Na podstawie przedstawionych powyżej danych stwierdzić można, że częstość występowania dodatnich wyników ASST wzrasta wraz z podwyższeniem progu średnicy bąbla po podaniu surowicy. Przykładowo w badaniu Pachlopnik i wsp. 76,5% badanych chorych na PPS zakwalifikowano do PPSA, przyjmując za wynik dodatni ASST średnicę bąbla ≥ 9 mm.

Oczywiście niektórzy autorzy kwestionują swoistość ASST, uważając, że możliwe jest uwalnianie dużych ilości bradykininy podczas procesu krzepnięcia i rozpadu składnika C5 dopełniacza (71) i jest to całkowicie zrozumiałe.

Z kolei Asero i wsp. zaobserwowali, że odsetek potwierdzonej autoreaktywności wzrasta, jeżeli do testów śródskórnych zastosuje się osocze autologiczne (APST). W swoich badaniach zarejestrowali dodatni wynik APST aż u 86% badanych chorych na PPS. Dodatkowo, co ważne, wynik APST był dodatni u 21 chorych, u których odnotowano ujemny wynik ASST. U wszystkich osób z grupy kontrolnej (zdrowi ochotnicy) wynik APST był ujemny. W opisanym badaniu użyto cytrynianu sodu jako antykoagulantu do próby z APST (66).

W niniejszym projekcie badawczym dodatni wynik ASST stwierdzono u 44 chorych na PPSA (73,3%), izolowany dodatni wynik ASST dotyczył jedynie 36,6% badanych. Dodatkowo wyniki APST stwierdzono u 38 chorych na PPSA (63,3%), a izolowany dodatni wynik zarejestrowano u 16 pacjentów (26,6%). Jeśli chodzi o zastosowany antykoagulant, częściej obserwowano dodatni odczyn przy użyciu APSTW (41,7%). U 8 osób (13,3%) dodatni wynik ASST współwystępował z dodatnim wynikiem APSTC, natomiast u 19 osób (31,7%) – APSTW. U 5 osób (8,3%) stwierdzono dodatnie wyniki we wszystkich próbach. Podczas wykonywania APSTW pacjenci zgłaszali niejednokrotnie uczucie pieczenia w miejscu iniekcji, co wskazuje na właściwości draż-

niące wersenianu potasu. Zatem można uznać, że przynajmniej częściowo warunkować to może istotnie częstsze występowanie dodatniego wyniku w tej właśnie próbie.

W grupie chorych z rozpoznaniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy dodatnie wyniki testów śródskórnych zarejestrowano w 17 przypadkach (48,5%). U 12 osób (34,3%) zanotowano dodatni wynik ASST. Nie stwierdzono izolowanego, dodatniego odczytu w przypadku ASST. U wszystkich badanych dodatni wynik ASST towarzyszył dodatnim wynikiem APST. Jeśli chodzi o APST, częściej występował dodatni wynik APSTC (20%) niż APSTW (5,7%).

Z kolei w grupie kontrolnej osób zdrowych dodatnie wyniki testów śródskórnych zanotowano w 6 przypadkach (17,1%). U 4 osób (11,4%) stwierdzono dodatni wynik ASST, natomiast u 2 badanych (5,7%) – dodatni wynik APSTW. W grupie zdrowych ochotników wynik APSTC był ujemny we wszystkich przypadkach.

Uzyskane wyniki są w dużej mierze podobne do tych opublikowanych przez innych badaczy. W 2012 roku Tedeschi i wsp. uzyskał dodatni wynik ASST w 76,3% przypadków osób z PPI (86). Autorzy nie przeprowadzili jednak prób z osoczem autologicznym. Natomiast analiza przeprowadzona przez Turkoglu i wsp. wykazała dodatnie wyniki ASST u 60,4% osób z chorobą Hashimoto, której nie towarzyszyły objawy pokrzywki. Różnica była istotna statystycznie w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie zdrowych ochotników (97). Jest to wyższy odsetek pacjentów w porównaniu z wynikiem otrzymanym w niniejszej pracy badawczej (34,3%). W dotychczas opublikowanych pracach zdecydowanie częściej niż doświadczenia z użyciem APST opisywane są badania ze stosowaniem ASST w diagnostyce pokrzywki. Asero i wsp. uważają, że różnica w częstości występowania dodatnich wyników ASST i APST spowodowana jest wpływem czynników płytkowych oraz czynników krzepnięcia na powstawanie dodatnich odczynów. Istotna wydaje się być również rola trombiny w degranulacji komórek tucznych i w zwiększeniu przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych (49).

W prezentowanych badaniach własnych nie zaobserwowano w żadnej analizowanej grupie istotnych zależności pomiędzy dodatnimi wynikami testów a surowiczym stężeniem wybranych przeciwciał przeciwtarczycowych. Nie stwierdzono też istotnych zależności pomiędzy dodatnimi wynikami testów śródskórnych a poziomami hormonów tarczycy.

W literaturze spotykamy się z wynikami badań mówiącymi o dodatnich wynikach ASST u 30–50% pacjentów z dolegliwościami ze strony układu oddechowego (zastrzenie astmy, przewlekła obturacyjna choroba płuc), u 30–40% pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (toczeń rumieniowaty, twardzina), a również, co ciekawe, u ok. 30% pacjentów z nietolerancją NLPZ (105, 106). Interesujące jest, czy osoby takie, u których w momencie badania nie stwierdza się objawów pokrzywki, a w przypadku których wyniki testów śródskórnych są dodatnie, charakteryzuje swoista predyspozycja do rozwoju objawów pokrzywki w przyszłości. Wymaga to oczywiście dalszych, szczegółowych badań. Ich celem powinno być określenie swoistego czynnika powodującego degranulację mastocytów w tej grupie pacjentów, a także opracowanie możliwości działania prewencyjnego. Istnieją dowody, że włączenie u chorych na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy preparatów L-tyroksyny hamuje rozwój procesu zapalnego w obrębie gruczołu

tarczowego, co uniemożliwia oddziaływanie autoprzeciwciał na komórki tuczne i w rezultacie nie dopuszcza do ich degranulacji.

W grupie chorych na PPSA 5 pacjentów poddanych było ze względu na rozpoznanie niedoczynności gruczołu tarczowego leczeniu preparatami L-tyroksyny. U 2 chorych uzyskano dodatni wynik ASST, w 3 przypadkach – dodatni wynik APTC, natomiast w 1 przypadku wynik APSTW był dodatni. Leczenie L-tyroksyną rozpoczęto przed hospitalizacją w Klinice Dermatologii. Według pacjentów włączenie leczenia (L-tyroksyny) miało wpływ na przebieg kliniczny pokrzywki – zmniejszenie objawów. Z uwagi na brak oceny wskaźnika UAS przed rozpoczęciem leczenia L-tyroksyną nie można jednoznacznie tego potwierdzić.

Zaobserwowano, że 7 osób z grupy kontrolnej I, u których nie podjęto leczenia endokrynologicznego, prezentowało dodatnie wyniki ASST lub APST. W 5 przypadkach był to dodatni wynik ASST, natomiast u 2 pacjentów – APSTC.

Badanie Magen i wsp. wykazało znaczące ograniczenie objawów pokrzywki (wskaźnika UAS) u pacjentów z niedoczynnością tarczycy pobierających preparaty L-tyroksyny. Nie stwierdzono natomiast znaczenia wspomnianej terapii w przypadku pokrzywki u pacjentów bez rozpoznania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (107). Milchert i wsp. zaobserwowali po włączeniu L-tyroksyny zdecydowaną poprawę (zmniejszenie objawów PPSA) stanu pacjenta dodatkowo chorującego na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i zapalenie stawów (108), natomiast Gaig i wsp. zasugerowali, że TSH bierze udział w etiopatogenezie pokrzywki autoimmunologicznej i zalecili utrzymanie poziomu hormonu w dolnej granicy normy (94). Dotychczas opublikowane wyniki badań wskazują na istotną rolę specjalisty endokrynologa w diagnostyce i leczeniu pacjentów z PPSA z towarzyszącą dysfunkcją gruczołu tarczowego.

Podsumowując: można stwierdzić, że zarówno ASST, jak i APST wydają się być wartościowe w zakresie diagnostyki PPS. Przeprowadzanie obu testów (ASST i APST) stwarza możliwość dokładniejszej, bo pod kątem autoreaktywności, diagnostyki chorych na pokrzywkę. Różnica między częstością uzyskanych dodatnich wyników obu rodzajów testu może wskazywać na możliwą rolę czynników płytkowych i/lub czynników krzepnięcia w powstawaniu reakcji skórnej.

6.4. Ocena zależności pomiędzy nasileniem pokrzywki przewlekłej a stężeniem ocenianych przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy pacjentów

W piśmiennictwie światowym zaznacza się, że u chorych na PPSA, u których stwierdzono obecność różnych autoprzeciwciał w surowicy, przebieg choroby zazwyczaj jest zdecydowanie cięższy. W badaniu Caproni i wsp. wykazano częstsze epizody pokrzywki oraz większą liczbę bąbli pokrzywkowych u osób z pokrzywką autoimmunologiczną w porównaniu z pacjentami, u których nie udokumentowano autoimmunizacji (35). Analizowanymi przeciwciałami we wspomnianej publikacji były anty-FcεRI lub anty-IgE. Z kolei Sabroe i wsp. analizowali, jednak tym razem pod kątem świądu i występowania objawów ogólnych, grupę chorych na pokrzywkę przewlekłą,

u których stwierdzono obecność tych samych przeciwciał. Okazało się, że chorzy z autoimmunizacją zgłaszali bardziej nasilony świąd skóry, a także częściej niż u osób, u których nie stwierdzono wskaźników autoimmunizacji, wysiewom bąbli u chorych z autoimmunizacją towarzyszyły objawy ogólne, takie jak biegunka czy bóle brzucha (102). Staubach i wsp. zaobserwowali natomiast, że zapotrzebowanie na LP w przypadku pacjentów z PPSA jest większe niż u chorych na PP. Co ciekawe, w badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie ograniczenia jakości życia osób z pokrzywką autoimmunologiczną w porównaniu z osobami bez stwierdzonej autoreaktywności (109). Inne badania z kolei sugerują, że chorzy na pokrzywkę autoimmunologiczną wykazują większą tendencję do procesu chorobowego o przewlekającym się charakterze. Z klinicznego punktu widzenia wydaje się też ważne, że w grupie tej częściej obserwuje się również epizody obrzęku naczynioruchowego (1).

U osób z rozpoznaniem pokrzywki autoimmunologicznej tradycyjne leczenie preparatami blokującymi receptory histaminowe oraz GKS ogólnymi w wielu przypadkach jest nieskuteczne. Wymaga to włączenia alternatywnych metod leczenia, takich jak cyklosporyna A, leki antyleukotrienowe czy omalizumab (1).

W polskich warunkach włączenie leczenia biologicznego (omalizumab) u osób z PPSA jest bardzo trudne, a niejednokrotnie praktycznie niemożliwe ze względu na wysoki koszt terapii i nadal brak stosownego programu terapeutycznego. Prowadzone są w tym zakresie szeroko zakrojone działania i zarówno lekarze klinicyści, jak i chorzy na PPSA mają nadzieję na poprawę możliwości terapeutycznych wynikających ze stosowania omalizumabu. Jeśli chodzi o ewentualne włączenie leków immunosupresyjnych, często przeszkodą są działania niepożądane. Aktualnie, na podstawie uzyskanych wyników badań klinicznych, pewną nadzieję pokłada się w zastosowaniu L-tyroksyny u osób z PPSA oraz autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (128).

W dotychczasowych publikacjach dostępne są dane na temat wpływu przeciwciał przeciwko anty-FcεRI lub anty-IgE (omalizumab) na nasilenie objawów pokrzywki (79).

Natomiast niewiele wiemy na temat wpływu samego obniżenia surowiczego stężenia auto-przeciwciał przeciw-tarczycowych na nasilenie klinicznych objawów pokrzywki.

W grupie chorych na PPSA przeanalizowanej w badaniu zaprezentowanym w niniejszej pracy średnia wartość wskaźnika UAS oceniona została na 2,72. Średnia liczba bąbli pokrzywkowych wynosiła 1,25, natomiast średnia wartość wskaźnika nasilenia świądu – 1,47. Badania diagnostyczne w zakresie autoreaktywności (ASST i APST) u chorych na PPSA przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami, po uprzednim odstawieniu doustnych LP. Warto podkreślić, że w większości przypadków chorzy podczas badania podmiotowego zgłaszali nawroty objawów pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego już w okresie redukcji dawki LP nowej generacji.

Stwierdzono, że tylko pomiędzy stężeniem aTPO a nasileniem zarówno objawów pokrzywki, jak i natężenia świądu występuje istotna statystycznie, dodatnia zależność.

Natomiast badanie Altrichter i wsp. nie wykazało statystycznie istotnych zależności pomiędzy wartością wskaźnika UAS u osób z pokrzywką, u których stwierdzono podwyższone stężenie aTPO, a wartością wskaźnika UAS u osób z pokrzywką, ale bez obecności aTPO. Stwierdzono na-

tomiast, że w przypadku pacjentów z wyższymi surowiczymi stężeniami aTPO przebieg choroby jest istotnie dłuższy (98).

Również Fusari i wsp. poddali analizie surowicze stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych i wyniki ASST u chorych na PPSA. Zauważyli zdecydowanie cięższy przebieg pokrzywki u pacjentów z podwyższonymi stężeniami autoprzeciwciał przeciwtarczycowych z towarzyszącymi dodatnimi wynikami ASST (110) w porównaniu z osobami, u których nie stwierdzono podwyższonych stężeń przeciwciał przeciwtarczycowych. Statystyczna analiza wyników uzyskanych w niniejszej pracy nie wykazała istotnej statystycznie korelacji pomiędzy surowiczym stężeniem wybranych autoprzeciwciał a wynikami testów śródskórnych.

6.5. Omówienie zależności pomiędzy surowiczym poziomem D-dimerów a nasileniem objawów pokrzywki

Złożona patogeneza pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego jest również związana z aktywacją układu krzepnięcia. Stwierdzono mianowicie, że mastocyty mogą wykazywać aktywność profibrinolityczną. Są również odpowiedzialne za konwersję plazminogenu do plazminy. W swoich badaniach Schwartz i wsp. wykazali, że to właśnie tryptaza zawarta w mastocytach ma właściwości fibrynolityczne (111). Inne badania udowodniły z kolei wpływ komórek tucznych na wydłużenie czasu krwawienia i hamowanie tworzenia się trombiny (117). W aspekcie terapeutycznym interesujące są wyniki badania wykazującego skuteczność kliniczną warfaryny w leczeniu chorych na PP (112). Co ważne, zaobserwowano również hamowanie przez heparynę tworzenia się dodatniego odczynu skórniego w procedurze ASST (113). Okazuje się, że pacjenci z rozpoznaniem rozmaitych chorób autoimmunologicznych cechuje podwyższony poziom D-dimerów, co wynika z jednoczesnej aktywacji koagulacji i fibrynolizy. Podwyższone poziomy D-dimerów są związane ze zwiększonym przetwarzaniem fibryny przez plazminę. Co istotne, D-dimery są odpowiedzialne też za uwalnianie histaminy z komórek tucznych.

Wydaje się, że markery hemostazy mogą być przydatne w monitorowaniu aktywności procesu chorobowego w przebiegu PPS oraz efektów jej leczenia (120). Asero i wsp. wykazali, że poziomy D-dimerów są podwyższone u pacjentów niereagujących na zastosowanie LP w maksymalnych, 4-krotnych dawkach. Taką zależność stwierdzono u 18 spośród 23 pacjentów, u których nie zaobserwowano poprawy po włączeniu cetyryzyny w dawce 10 mg/dzień. U osób, u których nie stwierdzono poprawy, dawkę zwiększano 2- lub 3-krotnie. Następnie pacjenci oceniani byli według skali UAS (114, 115).

W prezentowanym badaniu własnym poziomy D-dimerów znajdowały się w przedziale 0,1–4,4 mg/l. Średni ich poziom wynosił 0,97 mg/l. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy podwyższonymi wartościami D-dimerów a poziomami przeciwciał przeciwtarczycowych w grupie chorych na PPSA, co jest zgodne z wynikami badań innych autorów (115). Wykazano natomiast istotne statystycznie zależności pomiędzy poziomami D-dimerów a nasileniem objawów klinicznych (wartość wg skali nasilenia objawów pokrzywki), jak również

nasileniem świądu i aktywnością procesu chorobowego (wartość wskaźnika aktywności choroby), co również pokrywa się z danymi z piśmiennictwa. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie zależności pomiędzy poziomem D-dimerów a dodatnimi wynikami prób śródskórnych.

Na podstawie wyników przeprowadzonych w tym zakresie badań można zatem stwierdzić, że podwyższone poziomy D-dimerów, podobnie jak inne wskaźniki ostrej fazy stanu zapalnego, pozostają w istotnej zależności z nasileniem objawów pokrzywki, jednak ich faktyczne znaczenie w patogenezie pokrzywki pozostaje nadal kontrowersyjne.

7. WNIOSKI

Uzyskane wyniki stanowiły podstawę do sformułowania następujących wniosków:

- 1) u chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną o podłożu autoimmunologicznym obserwuje się zwiększoną tendencję do produkcji przeciwciał przeciwarczycowych – aTG i aTPO,
- 2) obecność przeciwciał przeciwarczycowych, zwłaszcza aTPO, wpływa na nasilenie objawów pokrzywki, w tym również na świąd skóry,
- 3) surowicze stężenia aTG i aTPO wydają się nie mieć wpływu na wyniki testów śródskórnych z surowicą i z osoczem autologicznym,
- 4) podwyższone poziomy D-dimerów, podobnie jak innych wskaźników ostrej fazy, korelują z nasileniem objawów pokrzywki, jednak na chwilę obecną trudno jest jednoznacznie ocenić ich faktyczne znaczenie w patogenezie pokrzywki,
- 5) u osób z przewlekłą pokrzywką spontaniczną wskazane jest monitorowanie funkcji tarczycy; istotna jest również ocena stężenia przeciwciał przeciwarczycowych ze względu na ryzyko istnienia autoimmunologicznego zapalenia tarczycy u tych pacjentów.

8. PODSUMOWANIE

Mimo postępu wiedzy na temat etiopatogenezy pokrzywki diagnostyka schorzenia jest dużym wyzwaniem dla lekarzy. Specjaliści różnych dziedzin medycyny niejednokrotnie diagnozują i konsultują pacjentów chorych na pokrzywkę. Mimo wykonania szeregu badań pozostaje grupa pacjentów, u których rozpoznaje się PPS o nieustalonej przyczynie.

Bez wątplenia duże trudności terapeutyczne stwarza pokrzywka o podłożu autoimmunologicznym. Na autoimmunologiczne tło tej choroby wskazują:

- 1) współistnienie z chorobami z autoagresji (m.in. choroby tarczycy),
- 2) obecność różnych autoprzeciwciał zdolnych do degranulacji mastocytów i bazofili. Z klinicznego punktu widzenia ta grupa chorych charakteryzuje się większym nasileniem zmian chorobowych oraz słabszą odpowiedzią na leczenie.

U chorych na PPS częściej niż w ogólnej populacji obserwuje się obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych. Autoprzeciwciała skierowane przeciwko komórkom tarczycy oraz dysfunkcja gruczołu mogą nie być obecne na początku choroby, natomiast często pojawiają się w późniejszym jej okresie.

Współwystępowanie zjawisk autoimmunologicznych tarczycy u osób z pokrzywką może wskazywać na istotne znaczenie zaburzonej odpowiedzi immunologicznej w mechanizmie choroby. Trzeba zaznaczyć, że u wszystkich chorych na PP poza oceną hormonalną należy oznaczyć stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych, zwłaszcza anty-TPO, co często pozwala na wczesne rozpoznanie współistniejącej choroby Hashimoto i włączenie leczenia hamującego stan zapalny gruczołu tarczowego.

Wyniki prezentowanych badań własnych potwierdziły, że u chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną, u których uzyskano dodatnie próby z surowicą i z osoczem autologicznym, istnieje zwiększona tendencja do produkcji przeciwciał przeciw-tarczycowych, a obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych, zwłaszcza aTPO, wpływa na nasilenie objawów pokrzywki, w tym również na świąd.

Potwierdza to złożony patomechanizm pokrzywki przewlekłej i obrzęku naczynioruchowego, co wymaga dalszych wielokierunkowych badań.

9. STRESZCZENIE

Według nowej klasyfikacji przewlekła pokrzywka idiopatyczna (PPI) określana jest jako przewlekła pokrzywka spontaniczna (PPS) o nieznanym przyczynie (CSU – ang. *chronic spontaneous urticaria of unknown etiology*). Pojęcie to odnosi się do tych przypadków pokrzywki przewlekłej (PP), w których mimo wykonania szeregu badań diagnostycznych nie udaje się ustalić czynnika sprawczego. Dane epidemiologiczne wskazują, że ten rodzaj pokrzywki dotyczy od 34 do 90% chorych z PP. Wykazano, że klinicznie w 40–90% objawom tej odmiany pokrzywki towarzyszy obrzęk naczynioruchowy. Aktualnie, na podstawie wyników szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych, uważa się, że 25–60% chorych zaliczanych do grupy CSU to pacjenci chorujący na pokrzywkę autoimmunologiczną.

Zazwyczaj pokrzywkę autoimmunologiczną dzieli się na dwie główne podgrupy:

- 1) pokrzywkę autoimmunologiczną związaną z przeciwciałami klasy IgG, skierowanymi przeciw łańcuchowi α receptora o wysokim powinowactwie do fragmentu Fc immunoglobuliny E (Fc ϵ RI) lub przeciw samej immunoglobulinie E (IgE),
- 2) pokrzywkę autoimmunologiczną związaną z obecnością przeciwciał skierowanych przeciw komórkom gruczołu tarczowego:
 - przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (anty-TG, aTG),
 - przeciwciała przeciw tyreoperoksydazie (anty-TPO, aTPO).

Testem, który pozwala na wstępną ocenę autoreaktywności (odczyn w postaci rumienia i bąbla w odpowiedzi na podaną surowicę autologiczną), jest śródskórny test z surowicą autologiczną (ASST – ang. *autologous serum skin test*). Według niektórych autorów odsetek potwierdzonej autoreaktywności wzrasta, gdy do testu użyje się osocza autologicznego (APST – ang. *autologous plasma skin test*), co wskazuje na potencjalną rolę czynników krzepnięcia w indukowaniu reakcji skórnej. Wydaje się, iż wykonywanie zarówno ASST, jak i APST stwarza możliwość dokładniejszej, pod kątem autoreaktywności, diagnostyki chorych na pokrzywkę.

Problem udziału przeciwciał przeciwtarczycowych w wywoływaniu zmian skórnych u chorych na PP jest nadal przedmiotem sporów i dyskusji, stąd też w prezentowanej pracy podjęto próbę oceny znaczenia obecności przeciwciał przeciwtarczycowych w powstawaniu zmian u chorych na pokrzywkę autoimmunologiczną.

Do badań zakwalifikowano 60 chorych diagnozowanych i leczonych w Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, u których stwierdzono zjawisko autoreaktywności, czyli dodatni odczyn na podaną śródskórnie surowicę autologiczną lub osocze autologiczne. U tych pacjentów, po wcześniejszym przeprowadzeniu całego panelu badań diagnostycznych, nie stwierdzono innych przyczyn rozwoju objawów pokrzywkowych i obrzęku naczynioruchowego.

Grupę kontrolną I stanowiło 35 kobiet z rozpoznaniem wcześniej autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto. W wywiadzie osób zakwalifikowanych do tej grupy nie stwierdzono obciążenia innymi chorobami autoimmunologicznymi; osoby te nie prezentowały też objawów pokrzywki w dniu rekrutacji, jak również wywiad w tym zakresie był ujemny.

Grupę kontrolną II stanowiło 35 zdrowych ochotników. Zakwalifikowane osoby nie miały obciążonego wywiadu w odniesieniu do pokrzywki i chorób tarczycy, jak również chorób autoimmunologicznych.

Wszyscy chorzy na PP zostali wcześniej poddani poszczególnym etapom procesu diagnostycznego. Zasadniczym elementem diagnostyki było wykonanie prób śródskórnych z surowicą – ASST, i z osoczem autologicznym – APST. Próby z osoczem autologicznym wykonano z dodatkiem dwóch różnych antykoagulantów: wersenianu potasu (APSTW) i cytrynianu sodu (APSTC). Na podstawie wyników prób śródskórnych pacjentów zakwalifikowano do grupy osób z rozpoznaniem PPS o podłożu autoimmunologicznym. Elementem diagnostyki było również oznaczenie stężeń przeciwciał przeciw-tarczycowych w surowicy krwi osób z PP.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że tylko pomiędzy stężeniem aTPO a nasileniem objawów pokrzywki i natężeniem świądu występuje istotna statystycznie, dodatnia zależność. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie zależności pomiędzy podwyższonymi wartościami aTPO i aTG a wiekiem, płcią i czasem trwania choroby w grupie podstawowej. Wykazano natomiast wysoce znaczącą różnicę pomiędzy stężeniami aTG i aTPO w grupie podstawowej i w grupach kontrolnych I i II. W grupie podstawowej 48,3% pacjentów prezentowało podwyższone surowicze stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych. W przypadku 31,6% było to podwyższone stężenie aTPO. U takiego samego odsetka badanych osób stwierdzono podwyższone stężenie aTG. U większości pacjentów (78,3%) z grupy podstawowej stwierdzono zaburzenia czynności tarczycy: podwyższone miano przeciwciał przeciw-tarczycowych, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, subkliniczną niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy.

Natomiast nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy stężeniami badanych przeciwciał przeciw-tarczycowych a występowaniem dodatnich prób śródskórnych.

10. ABSTRACT

According to the new classification of urticaria, chronic idiopathic urticaria (CIU) is now defined as chronic spontaneous urticaria of unknown origin (CSU – chronic spontaneous urticaria). This term refers to those cases of chronic urticaria, in which a causative factor remains unknown despite the whole series of diagnostic procedures performed. Epidemiological data indicate that this type of urticaria refers to 34 up to 90% of patients with chronic urticaria. In addition it has been shown that in case of 40–90% of urticarial patients angioedema may occur. Currently it seems that 25–60% of patients classified as CSU, are those suffering from autoimmune urticaria.

In general autoimmune urticaria may be classified into two major subgroups:

- 1) autoimmune urticaria related to IgG autoantibodies directed against the α chain of the receptor of high affinity to IgE (Fc ϵ RI) or against immunoglobulin E (IgE) molecule itself,
- 2) autoimmune urticaria related to the presence of autoantibodies directed against thyroid gland antigens:
 - anti-thyroglobulin (anti-TG – aTG),
 - anti-peroxidase (anti-TPO – aTPO).

An autologous serum skin test (ASST) is regarded to be the basic diagnostic tool for screening of autoreactivity (erythema and wheal in response autologous serum intradermal injection). Some authors believe that for better autoreactivity evaluation autologous plasma skin test (APST) should be used, as the possible role of clotting factors in inducing skin reaction seems to be of certain importance. And finally including both tests in the screening procedure (APST and ASST) may provide higher diagnostic accuracy.

The possible role of thyroid autoantibodies in the pathogenesis of chronic urticaria is still a matter of discussion, and therefore the aim of my project was to analyze it again in terms of possible involvement in both induction of skin lesions as well as modulation of the clinical characteristics of the disease.

60 patients with autoimmune urticaria (positive results of ASST and/or APST), treated at the Department of Dermatology of the Medical University of Poznan have been investigated. In this group of patients the whole panel of diagnostic tests have been previously performed according to the European Guideline on diagnostics in chronic urticaria. Therefore no other possible origin of the disease have been characterized and autoreactivity remained the only possible cause.

The control group I consisted of 35 women with previously diagnosed autoimmune Hashimoto's thyroiditis and with negative history for other autoimmune diseases and urticarial.

The control group II consisted of 35 healthy volunteers with a negative history and no signs or symptoms of any thyroid or autoimmune diseases.

ASST and APST were the essential element of diagnosis for screening of autoreactivity. APST has been performed with two different anticoagulants: EDTA potassium and sodium citrate. Positive results of intradermal tests mentioned above were crucial for diagnosing autoimmune urticaria.

Serum concentration of aTPO significantly correlated with the clinical score of urticaria and intensity of pruritus. No statistically significant relationships between elevated serum concentrations of autoantibodies (aTPO and aTG) and age, gender and duration of the disease have been recorded. In the group of patients with autoimmune urticaria 48.3% presented elevated serum concentrations of autoantibodies. In case of 31.6% aTPO and at the same percentage aTG. The majority of patients (78.3%) concluded certain thyroid dysfunction: elevated titer of antibodies, autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, and/or hypothyroidism.

There was no statistically significant correlation between the serum concentrations of selected autoantibodies and results of intradermal tests.

Final conclusions are as follows:

- 1) in patients with chronic spontaneous autoimmune urticarial there is a noticeable tendency for aTG and aTPO hyperproduction,
- 2) aTPO autoantibodies serum concentration correlates with severity of the disease and intensity of pruritus,
- 3) serum concentrations of aTG i aTPO seem to have no significant impact on results of intradermal screening tests for autoreactivity,
- 4) elevated levels of D-dimer, as well as other acute phase indicators correlate with the severity of the symptoms of urticaria, however, their role in the pathogenesis of urticarial remains unclear.

In patients with chronic spontaneous urticaria thyroid gland function should be monitored, including serum concentration of the main thyroid autoantibodies, as the risk of autoimmune thyroiditis seems to be of significant importance.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69: 868–887.
2. Szulczyńska-Gabor J, Czarnecka-Operacz M. Przewlekła pokrzywka o podłożu autoimmunologicznym – możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. *Pol Merk Lek*. 2003; 14: 82–85.
3. Gliński W, Rudzki E. *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. Lublin: Czelej; 2003. 324–354.
4. Graeves MW. Chronic urticaria. *J Allerg Clin Immunol*. 2000; 105: 664–672.
5. Banerji A, Sheffer AL. The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2009; 30: 11–16.
6. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Obrzęk naczynioruchowy. *Dermatologica*. 2007; 6: 24–34.
7. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 373–388.
8. Di Lorenzo G, Pacor ML, Candore G, Listi F et al. Polymorphisms of cyclo-oxygenases and 5-lipoxygenase-activating protein are associated with chronic spontaneous urticaria and urinary leukotriene E4. *Eur J Dermatol*. 2011; 21: 47–52.
9. Rudzki E, Rebandel P. Częstość występowania poszczególnych odmian pokrzywki przewlekłej. *Alergia Astma Immunol*. 2006; 11 supl. I: 246.
10. Shankar Krupa DS, Mukesh R, Rajouria EA. Etiological approach to chronic urticaria. *Ind J Derm*. 2010; 55: 33–38.
11. Obtulowicz K, Obtulowicz A. Obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka. *Alergia Astma Immunol*. 2002; 7, supl. 2: 101–107.
12. Church MK, Weller K, Stock P et al. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22: 1–8.
13. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy u dzieci – aktualny stan wiedzy. *Post Neonat*. 2005; 2: 143–151.
14. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10: 9–21.
15. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH et al. *Dermatologia*. Lublin: Czelej; 2011.
16. Barlow RJ, Ross EL, MacDonald D et al. Adhesion molecule expression and the inflammatory cell infiltrate in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol*. 1994; 131: 341–347.
17. Taneda K, Tominaga M, Tengara S et al. Neurotrophin inhibits both capsaicin-induced substance P release and growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35: 73–77.
18. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*. 1996; 76: 295–297.
19. Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell; 1963. 200–250.
20. Jakóbsiak M, Gołąb J, Lasek W. *Immunologia*. Warszawa: PWN; 2002. 390–392.
21. Bator-Wegner M, Czarnecka-Operacz M. Pokrzywki fizykalne. Podział, obraz kliniczny i postępowanie diagnostyczne. *Nowiny Lekarskie*. 1998; 11: 1163–1170.
22. Kiorpelidou D, Gaitanis G, Bassukas ID. Darier's sign: a model for studying dermatographism. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2008; 74: 271–272.
23. Barlow RJ, 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.
24. 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.
25. Mahmoudi M. Cold-induced urticaria. *JAOA*. 2001; 5: 1–5.

26. Borbolla JM, Tapias S, Mbongo C et al. Cold urticaria: its importance in the operating room. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20: 446–447.
27. Webb LM, Mikita CP. Solar urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2009; 30: 563–565.
28. Leenutaphong V, Holzle E, Plewig G. Pathogenesis and classification of solar urticaria. A new concept. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21: 237–240.
29. 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.
30. 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: 2683–2986.
31. Zweiman B. Chronic urticaria and systemic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003; 3: 455–457.
32. Stitt JM, Dreskin SC. Urticaria and Autoimmunity: Where Are We Now? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13: 555–562.
33. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2006; 61: 316–320.
34. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39: 777–787.
35. Caproni M, Volpi W, Gromi B et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 Subjects. *Acta Derm Venerol*. 2004; 84: 288–290.
36. Sadowska-Przytocka A, Czarnecka-Operacz M, Łącka K, Jenerowicz D. Autoimmune urticaria. *Centr Eur J Immunol*. 2013; 38: 265–270.
37. Goh CL, Tan KT. Chronic autoimmune urticaria: where we stand? *Indian J Dermatol*. 2009; 54: 269–274.
38. Malmros H. Autoserumtest (A.S.T.). *Nordisk Med*. 1946; 29: 150–151 [abstract].
39. Rorsman H, Slatkin MW, Harber LC, Baer RL. The basophile leukocyte in urticarial hypersensitivity to physical agents. *J Invest Dermatol*. 1962; 39: 493–499.
40. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol*. 1986; 114: 583–590.
41. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V et al. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*. 1988; 90: 213–217.
42. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21: 695–704.
43. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993; 3, 328: 1599–1604.
44. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983; 119: 636–640.
45. Pachlopnik JM, Horn MP, Fux M et al. Natural anti-FcεpsilonR1alpha autoantibodies may interfere with diagnostic tests for autoimmune urticaria. *J Autoimmun*. 2004; 22: 43–51.
46. Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, Kaplan AP. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 815–821.
47. Staubach P, Onnen K, Vonend A et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology*. 2006; 212: 150–159.
48. Sabroe RA et al. Chronic idiopathic urticaria. Comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 443–450.
49. Asero R. Chronic urticaria: A disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun Rev*. 2007; 7: 71–76.
50. Magen E, Delgado JS. Helicobacter pylori and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol*. 2014; 14, 20: 1510–1516.

51. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL Jr. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol.* 2001; 21: 335–347.
52. Rottem M. Allergy and systemic diseases: the case of chronic urticaria and thyroid disease. *Isr Med Assoc J.* 2002; 4 (11 Suppl): 889–890.
53. Sadowska-Przytocka A, Czarnańska-Operacz M, Łącka K, Jenerowicz D. Autologous intradermal skin tests in women with Hashimoto's thyroiditis. *Post Derm Alergol.* 2013; 3: 131–133.
54. Łącka K, Maciejewski A. Współczesne poglądy na temat etiopatogenezy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (choroby Hashimoto). *Pol Merk Lek.* 2011; 176: 132–138.
55. McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN et al. The link between Grave's disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. *Endocrinology.* 2007; 12: 5724–5733.
56. Aloisi F, Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2006; 3: 205–217.
57. Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem.* 2006; 43: 173–183.
58. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis.* 2005; 1: 1–21.
59. Xie L, Gao Y, Li M et al. Distribution of immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clin Exp Immunol.* 2008; 2: 172–176.
60. Okosieme OE, Parkes AB, Premawardhana LD et al. Thyroglobulin: current aspects of its role in autoimmune thyroid disease and thyroid cancer. *Minerva Med.* 2003; 94: 319–330.
61. Ban Y, Greenberg DA, Davies TF et al. Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 9: 3589–3596.
62. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 641–649.
63. Cho CB, Stutes SA, Altrich ML, Ardoin SP et al. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110: 29–33.
64. Sabroe RA et al. The autologous serum skin test, a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999; 3: 446–452.
65. Greaves MW. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 4: 664–672.
66. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P et al. 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.
67. Asero R, Cugno M, Tedeschi A. Chronic idiopathic urticaria: what is the meaning of skin reactivity to autologous serum? *JEADV.* 2008; 22: 135–136.
68. Caproni M, Gionti B, Melani L et al. Cellular infiltrate and related cytokines, chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules in chronic autoimmune urticaria: comparison between spontaneous and autologous serum skin test induced wheal. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006; 19: 507–515.
69. Caproni M, Giomi B, Volpi W et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum – induced wheals. *Clin Immunol.* 2005; 114: 284–292.
70. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ et al. Prevalence and functional role of anti-IgE antibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol.* 1998; 20: 213–217.
71. 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.
72. Spadoni M, Jacob C, Aikawa N, Jesus A et al. Chronic autoimmune urticaria as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011; 20: 763–766.

73. Rumblyrt JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24: 215–223.
74. Ertel NH. Hyperthyroidism and urticaria. *JAMA.* 1985; 254: 2553–2554.
75. Aversano M, Caiazza P, Iorio G et al. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy.* 2005; 60: 486–493.
76. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D et al. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91: 50–54.
77. Raghavendran RR, Humphreys F, Kaur MR. Successful use of mycophenolate mofetil to treat severe chronic urticaria in a patient intolerant to ciclosporin. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39: 68–69.
78. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66: 767–770.
79. Labrador-Horrillo M, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 25, 9: 4909–4915.
80. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P et al. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J.* 2004; 34: 182–186.
81. Gliński W, Silny W, Czarnecka-Operacz M et al. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce. Konsensus zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *Post Dermatol Alergol.* 2007; 1: 1–10.
82. Epidemiologia pokrzywki w Polsce – raport z badania (praca oddana do druku).
83. Abd El-Azim M, Abd El-Azim S. Chronic autoimmune urticaria: frequency and association with immunological markers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21: 546–550.
84. Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 425–426.
85. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 869–873.
86. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV et al. Different rates of autoreactivity in patients with recurrent idiopathic angioedema associated or not with wheals. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012; 22: 87–91.
87. Guerra L, Rogokakou A, Massacane P et al. Role of contact sensitization in chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 88–90.
88. Silny W, Piotrowski M, Czarnecka-Operacz M. Wyniki badań diagnostycznych w pokrzywce przewlekłej. *Post Dermatol.* 1992; 9: 231–238.
89. Silveiras MR, Coelho KI, Dalben I, Lastória JC et al. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. *Sao Paulo Med J.* 2007; 6, 125: 281–285.
90. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev.* 2003; 2: 69–72.
91. Levy Y, Segal N, Weintrob N et al. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 517–519.
92. Gangemi S, Saitta S, Lombardo G, Patafi M et al. Serum thyroid autoantibodies in patients with idiopathic either acute or chronic urticaria. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32: 107–110.
93. Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol.* 2006; 16: 402–405.
94. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000; 10: 342–345.
95. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y et al. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2001; 11: 16–20.

96. Aamir IS, Tauheed S, Majid F, Atif A. Frequency of autoimmune thyroid disease in chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010; 20: 158–161.
97. Turkoglu Z, Zindanci I, Turkoglu O, Can B et al. Skin autoreactivity in Hashimoto's thyroiditis patients without urticaria: autologous serum skin test positivity correlation with thyroid antibodies, sonographical volume and grading. *Eur J Dermatol*. 2012; 22: 345–350.
98. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011; 12; 6: e14794.
99. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009; 64: 1256–1268.
100. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol*. 1996; 106: 1001–1006.
101. Grattan CE, Winkelmann RK, Leiferman KM. Eosinophil major basic protein in autologous serum and saline skin tests in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 1997; 136: 141–142.
102. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D et al. Classification of anti-FcεpsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 492–499.
103. De Swerd A, Van Den Keybus C, Kasran A, Cadot P et al. Detection of basophil-activating IgG autoantibodies in chronic idiopathic urticaria by induction of CD 63. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 662–667.
104. Tedeschi A, Lorini M, Asero R. No evidence of increased serum substance P levels in chronic urticaria patients with and without demonstrable circulating vasoactive factors. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30: 171–175.
105. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88: 468–472.
106. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Markers of autoreactivity, coagulation and angiogenesis in patients with nonallergic asthma. *Allergy*. 2011; 66: 1339–1344.
107. Magen E, Mishal J. The effect of L-thyroxine treatment on chronic idiopathic urticaria and autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol*. 2012; 51: 94–97.
108. Milchert M, Fliciński J, Ostanek L, Brzosko M. Chronic urticaria and mild arthritis associated with autoimmune thyroid disease: successful treatment with L-thyroxine. *Acta Derm Venereol*. 2007; 87: 263–264.
109. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz 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.
110. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2005; 60: 256–258.
111. Schwartz LB, Bardford TR, Littman BH, Wintroub BU. The fibrinolytic activity of purified tryptase from human lung mast cells. *J Immunol*. 1985; 135: 2762–2767.
112. Mahesh PA, Pudupakkam VK, Holla AD, Dande T. Effect of warfarin on chronic idiopathic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75: 187–189.
113. Fagiolo U, Cancian M, Bertollo L, Peserico A et al. Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 1143–1147.
114. Asero R. D-dimer: A biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 983–986.
115. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z. Increased D-dimer concentration in plasma of patients with severe acute urticaria. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 1409–1410.

12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Mediatory mogące brać udział w reakcji pokrzywkowej	11
Tabela 2.	Klasyfikacja pokrzywki (1)	12
Tabela 3.	Klasyfikacja pokrzywki (122)	13
Tabela 4.	Badania dodatkowe wykonywane w diagnostyce pokrzywki (1)	17
Tabela 5.	Liczebność poszczególnych grup	28
Tabela 6.	Wiek badanych osób w poszczególnych grupach	28
Tabela 7.	Czas trwania choroby w grupie podstawowej oraz w grupie kontrolnej I	28
Tabela 8.	Skala nasilenia choroby (UAS – ang. <i>urticaria activity score</i>)	30
Tabela 9.	Charakterystyka i kliniczna klasyfikacja pacjentów w grupie podstawowej w zależności od liczby punktów uzyskanych w ocenie w skali UAS	35
Tabela 10.	Surowicze stężenia (U/ml) przeciwciał aTG i aTPO w grupie podstawowej	36
Tabela 11.	Surowicze stężenia (U/ml) przeciwciał aTG i aTPO w grupie kontrolnej I	36
Tabela 12.	Surowicze stężenia (U/ml) przeciwciał aTG i aTPO w grupie kontrolnej II	36
Tabela 13.	Porównanie surowiczych stężeń aTPO i aTG w grupie podstawowej ze stężeniami tych przeciwciał w grupach kontrolnych	36
Tabela 14.	Porównanie częstości występowania podwyższonych wartości surowiczych stężeń przeciwciał aTG i aTPO w grupie podstawowej oraz w grupie kontrolnej I	38
Tabela 15.	Surowicze stężenia (pmol/l) hormonów tarczycy TSH, fT3, fT4 w grupie podstawowej	39
Tabela 16.	Surowicze stężenia (pmol/l) hormonów tarczycy TSH, fT3, fT4 w grupie kontrolnej I	39
Tabela 17.	Surowicze stężenia (pmol/l) hormonów tarczycy TSH, fT3, fT4 w grupie kontrolnej II	39
Tabela 18.	Porównanie wartości stężeń fT3, fT4 i TSH pomiędzy grupą podstawową i grupami kontrolnymi	39
Tabela 19.	Porównanie wieku pacjentów w grupie podstawowej z podwyższonym stężeniem aTG i stężeniem aTG w zakresie normy	41
Tabela 20.	Porównanie wieku pacjentów w grupie podstawowej z podwyższonym stężeniem aTPO i stężeniem aTPO w zakresie normy	42
Tabela 21.	Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTG a płcią chorych w grupie podstawowej	42
Tabela 22.	Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTPO a płcią chorych w grupie podstawowej	42
Tabela 23.	Porównanie czasu trwania choroby u pacjentów w grupie podstawowej z podwyższonym stężeniem aTG i stężeniem aTG w zakresie normy	42
Tabela 24.	Porównanie czasu trwania choroby u pacjentów w grupie podstawowej z podwyższonym stężeniem aTPO i stężeniem aTPO w zakresie normy	43
Tabela 25.	Dodatknie wyniki diagnostyki śródskórnej w zakresie autoreaktywności (ASST, APSTC i APSTW) w grupie podstawowej oraz w grupach kontrolnych	44
Tabela 26.	Porównanie częstości zarejestrowanych dodatnich wyników testów śródskórnych w zakresie autoreaktywności pomiędzy grupami kontrolnymi	44
Tabela 27.	Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy podstawowej z wynikami ASST	45

Tabela 28. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy podstawowej z wynikami ASST	45
Tabela 29. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy podstawowej z wynikami APST	45
Tabela 30. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy podstawowej z wynikami APST	45
Tabela 31. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy podstawowej z wynikiem APSTC	45
Tabela 32. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy podstawowej z wynikiem APSTC	46
Tabela 33. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy podstawowej z wynikiem APSTW	46
Tabela 34. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy podstawowej z wynikiem APSTW	46
Tabela 35. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikiem ASST	47
Tabela 36. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikiem ASST	47
Tabela 37. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikami APST	47
Tabela 38. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikami APST	47
Tabela 39. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikiem APSTC	47
Tabela 40. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikiem ASST	48
Tabela 41. Porównanie surowiczego stężenia aTG u pacjentów z grupy kontrolnej I z wynikami APSTW	48
Tabela 42. Porównanie surowiczego stężenia aTPO u pacjentów z grupy podstawowej z wynikiem APSTW	48
Tabela 43. Zależność pomiędzy stanem klinicznym pacjentów z PPS o podłożu autoimmunologicznym a surowiczym stężeniem badanych przeciwciał przeciwtarczycowych w grupie podstawowej	49
Tabela 44. Surowicze stężenie D-dimerów w grupie podstawowej	52
Tabela 45. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem D-dimerów a stężeniami aTG i aTPO w grupie podstawowej	53
Tabela 46. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem D-dimerów a wartością wskaźnika UAS i nasileniem świądu w grupie podstawowej	53
Tabela 47. Porównanie surowiczego stężenia D-dimerów z wynikami ASST w grupie podstawowej	55
Tabela 48. Porównanie surowiczego stężenia D-dimerów z wynikami APST w grupie podstawowej	55
Tabela 49. Porównanie surowiczego stężenia D-dimerów z wynikami APSTC w grupie podstawowej	55
Tabela 50. Porównanie surowiczego stężenia D-dimerów z wynikami APSTW w grupie podstawowej	55
Tabela 51. Porównanie stężenia aTG w zależności od pobieranego preparatu L-tyroksyny u osób z grupy podstawowej	57
Tabela 52. Porównanie stężenia aTPO w zależności od pobieranego preparatu L-tyroksyny u osób z grupy podstawowej	58
Tabela 53. Porównanie stężenia aTG w zależności od pobieranego preparatu L-tyroksyny u osób z grupy kontrolnej I	58
Tabela 54. Porównanie stężenia aTPO w zależności od pobieranego preparatu L-tyroksyny u osób z grupy kontrolnej I	58
Tabela 55. Częstość występowania dodatnich wyników śródskórnego testu z surowicą autologiczną według różnych autorów	65

13. SPIS RYCIN

Rycina 1. Testy śródskórne z surowicą i z osoczem autologicznym u pacjentki chorującej na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną	23
Rycina 2. Charakterystyka i kliniczna klasyfikacja pacjentów w grupie podstawowej w zależności od liczby punktów uzyskanych w ocenie w skali UAS	35
Rycina 3. Surowicze stężenia (U/ml) przeciwciał aTG w poszczególnych badanych grupach	37
Rycina 4. Surowicze stężenia (U/ml) przeciwciał aTPO w poszczególnych badanych grupach	37
Rycina 5. Odsetkowa częstość występowania podwyższonych wartości surowiczego stężenia przeciwciał aTG i aTPO w grupie podstawowej oraz w grupie kontrolnej I	38
Rycina 6. Wartości surowiczych stężeń (pmol/l) TSH w poszczególnych badanych grupach	40
Rycina 7. Wartości surowiczych stężeń (pmol/l) fT3 w poszczególnych badanych grupach	40
Rycina 8. Wartości surowiczych stężeń (pmol/l) fT4 w poszczególnych badanych grupach	41
Rycina 9. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTg a nasileniem objawów (skala nasilenia objawów – I) u pacjentów z grupy podstawowej	49
Rycina 10. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTg a nasileniem świądu (skala nasilenia świądu – II) u pacjentów z grupy podstawowej	50
Rycina 11. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTg a wskaźnikiem UAS u pacjentów z grupy podstawowej	50
Rycina 12. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTPO a nasileniem objawów (skala nasilenia objawów – I) u pacjentów z grupy podstawowej	51
Rycina 13. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTPO a nasileniem świądu (skala nasilenia świądu – II) u pacjentów z grupy podstawowej	51
Rycina 14. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem przeciwciał aTPO a wskaźnikiem UAS u pacjentów z grupy podstawowej	52
Rycina 15. Zależność pomiędzy stężeniem D-dimerów a nasileniem objawów (skala nasilenia objawów – I) u pacjentów w grupie podstawowej	53
Rycina 16. Zależność pomiędzy stężeniem D-dimerów a nasileniem świądu (skala nasilenia świądu – II) u pacjentów w grupie podstawowej	54
Rycina 17. Zależność pomiędzy stężeniem D-dimerów a wskaźnikiem UAS u pacjentów w grupie podstawowej	54
Rycina 18. Podział zaburzeń czynności tarczycy u osób z grupy podstawowej	56