

Pokrzywka cholinergiczna – postępowanie i wybrane aspekty etiopatogenezy

Cholinergic urticaria – management and chosen aspects of aetiopathogenesis

Michał J. Kowalczyk, Beata Szramka, Janusz Prokop

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 5: 239–242

Streszczenie

Pokrzywkę cholinergiczną charakteryzuje pojawianie się bąbli, obrzęku i świądu po zwiększeniu się temperatury skóry wskutek np. wysiłku fizycznego. W pracy przedstawiono przypadek 25-letniego mężczyzny, u którego po skutecznym leczeniu objawów nastąpił nawrót choroby. Jego kilkuletnie doświadczenie w walce z chorobą umożliwiło opracowanie wielu dodatkowych rad dla lekarzy i pacjentów, które pozwalają znacznie zredukować uciążliwość choroby. Zwraca się uwagę na synergiczne działanie leków blokujących receptory histaminy H₁ i H₂, występowanie cykli sezonowych i dobowych oraz przede wszystkim wiele zachowań, które pomagają zmniejszyć siłę i częstotliwość wysiewów, takich jak noszenie odpowiedniej odzieży. Przedstawiono także najnowsze wyniki badań molekularnych dotyczących problematyki pokrzywki cholinergicznej, które sugerują odnalezienie alergenu powodującego degranulację komórek tucznych, obecnego w ludzkim pocie.

Słowa kluczowe: pokrzywka cholinergiczna, leczenie, leki antyhistaminowe, nadwrażliwość typu I.

Abstract

Cholinergic urticaria is characterized by the appearance of hives, angioedema and itching triggered by an increase of skin temperature, e.g. after physical exercise. Here we describe a case of a 25-year-old male, who had been considered cured and whose symptoms reappeared. A few years' experience in defying the disease has enabled us to come up with a number of pieces of advice for doctors and patients. Here we point to the synergy of H₁ and H₂ histamine receptor blockers, seasonal and daily cycles, and most important, ways of everyday management of symptoms such as adequate clothing. The newest findings in molecular biology concerning the issue of cholinergic urticaria and pointing to an antigen present in human sweat as the trigger in the process of mast cell degranulation are also described.

Key words: cholinergic urticaria, treatment, antihistamines, type I hypersensitivity.

Wstęp

Pokrzywka cholinergiczna – niekonięcznie słusznie zaliczana do grupy pokrzywek fizykalnych – charakteryzuje się wysiewami bąbli, obecnością obrzęku i świądu, wywołanych degranulacją komórek tucznych po zwiększeniu się temperatury skóry wskutek np. wysiłku bądź gorącej kąpieli. Objawy pojawiają się po kilku minutach od zadziałania bodźca i ustępują po <2 godz. [1].

Pokrzywka cholinergiczna dotyka 11,2% populacji między 16. a 32. rokiem życia, z czego w 80% przypadków objawy są niezbyt nasilone i chorzy nie zgłaszają się do lekarza [2].

Leczenie w większości przypadków polega przede wszystkim na unikaniu wysiłku fizycznego, przy jednoczesnym stosowaniu blokerów receptorów histaminy H₁.

Opis przypadku

Pacjent (mężczyzna, lat 25) zauważył pierwsze zmiany na skórze w maju 2000 r. po doprowadzeniu organizmu do stanu skrajnego wycieńczenia na zawodach sportowych. Kilka miesięcy później na kolejnych zawodach objawy powróciły z większym nasileniem. Chory w wieku 18 lat zgłosił się do lekarza wiosną 2001 r. po gwałtownym

Adres do korespondencji: mgr inż. Michał J. Kowalczyk, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 17 93, e-mail: Michal.Kowalczyk@test-dna.net

zaostreniu objawów. Zmiany skórne w postaci rumienia i bąbli występowały nawet przy kontakcie z ciepłą wodą. Obejmowały całe tułow, kończyny górne, z pominięciem dłoni, oraz kończyny dolne – od kolan w górę.

Chory został przyjęty do Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu w kwietniu 2001 r. Przeprowadzona próba wysiłkowa dała wynik pozytywny. Próby penicylinowa, aspirynowa, kaloryczna oraz świetlna były ujemne. Rozpoznano pokrzywkę cholinergiczną.

Najbardziej skutecznymi blokerami receptorów H₁ okazały się feksofenadyna oraz loratadyna. Doraźnie pacjentowi polecono również przyjmowanie blokera H₂ – ranitydyny.

Stosowanie leków przez 2 lata oraz ograniczanie aktywności fizycznej spowodowało, że objawy praktycznie ustąpiły. Od 2003 r. pacjent przyjmował leki tylko wtedy, gdy planował wysiłek. W 2004 r. objawy ustąpiły, a chory w zasadzie przestał przyjmować leki, lecz nadal unikał wysiłku.

W 2005 r. mężczyzna zaczął codziennie podejmować lekki wysiłek (jazda na rowerze), nie stosując leków. Mi-



Ryc. 1. Bąbel pokrzywkowy w okolicy nadgarstka



Ryc. 2. Zmiany skórne w okolicy łokcia

mo że wcześniej duży, chociaż sporadyczny, wysiłek nie powodował już zmian skórnych, tym razem objawy powróciły z dużym natężeniem. Pacjent od drugiej połowy 2005 r. znów regularnie przyjmował feksofenadynę lub loratadynę w dawkach odpowiednio 180 i 10 mg/dobę. Po nawrocie choroby natężenie objawów zmniejszyło się znacznie wolniej niż po pierwszym jej wystąpieniu. Do czasu publikacji niniejszego artykułu wysiłek nadal powodował wysiewy, mimo stosowania leków (ryc. 1., 2.).

W 2006 r. przeprowadzono u pacjenta punktowe testy skórne. Stwierdzono reakcję alergiczną na pleśń *Alternaria*, jednak wynik testu nie był jednoznaczny, ponieważ czas między odstawieniem leków antyhistaminowych a testami skórnymi był stosunkowo krótki (niewielka reakcja na histaminę w kontroli dodatniej). U chorego nigdy nie wystąpiła faktyczna reakcja alergiczna na pleśń, brak więc potwierdzonego związku pleśni *Alternaria* z chorobą.

Podczas choroby u pacjenta występowało i nadal występuje wiele interesujących zależności, takich jak podwyższona podatność na bodziec, gdy odczuwa głód, uczucie kłucia, będące pierwszym symptomem degranulacji, oraz okresowość dzienna i sezonowa nasilenia objawów.

W omówieniu zebrano te obserwacje oraz przedstawiono je w formie wytycznych i wskazówek zarówno dla lekarzy, jak i chorych.

Możliwy przełom w badaniach

Najnowsze badania naukowców japońskich [3, 4] dowodzą, że czynnikiem odpowiedzialnym za zdecydowaną większość przypadków pokrzywki cholinergicznnej jest ludzkie białko obecne w pocie. Wydaje się, że ten sam antygen stymuluje objawy atopowego zapalenia skóry u blisko 75% chorych w badanej grupie [5]. Komórki tuczne uzbrojone w przeciwciała IgE przeciwko temu białku ulegają degranulacji po spoceniu. Białko to nie zostało jeszcze zidentyfikowane, jednak udało się je na tyle oczyścić, żeby opisać podstawowe właściwości oraz przeprowadzić wstępne badania *in vitro* oraz *in vivo*. Wykryto je we frakcjach odpowiadających masie 15–30 kDa białka globularnego i wydaje się być obecne w pocie każdego, nawet zdrowego człowieka. Proteinaza K i trypsyna niwelują jego alergogenne właściwości, podczas gdy glikozylacje, jeśli są obecne, nie mają na niego wpływu. Autorzy tych prac postulują zaliczenie pokrzywki cholinergicznnej do nadwrażliwości typu I. Punktem docelowym tych badań będzie zapewne wytworzenie tego białka w dużych ilościach dla potrzeb swoistej immunoterapii.

Należy wspomnieć, że pokrzywka cholinergicznna może występować równolegle z pokrzywką adrenergiczną, wywołaną stresem. Są to przypadki rzadkie i trudne w diagnozie. W razie braku reakcji na leki antyhistaminowe zaleca się zastosowanie propanonolu [6].

Omówienie

Chory zaobserwował wyraźny wzrost podatności na bodziec w czasie, gdy jest głodny. Potwierdza to pośrednio związek mechanizmów regulacji histaminozależnych w żołądku i skórze w pokrzywce, chociaż nie jest on poznany. Ponieważ chorzy nie mogą aktywnie ćwiczyć, muszą bardzo uważać na ilość spożywanych pokarmów, by nie przytyć. Sytuacje, w których chorzy na pokrzywkę cholinergiczną są głodni, np. w czasie odchudzania, są częste. Istotne znaczenie ma więc odpowiednia dieta, zwłaszcza w okresach nasilania się objawów. Pacjent skutecznie zniwelował negatywny wpływ odczucia głodu przez zwiększenie liczby posiłków do 5 dziennie, przy jednoczesnym zmniejszeniu ich wartości energetycznej oraz znacznym zwiększeniu liczby pokarmów niskokalorycznych, takich jak warzywa i owoce.

Pacjent zauważył, że wysiewy zawsze są poprzedzane delikatnym uczuciem wielopunktowego klucia skóry. W tym momencie nie można już zapobiec pojawieniu się objawów, jednak można zniwelować ich nasilenie dzięki nagłemu schłodzeniu organizmu przez rozebranie się lub wzięcie zimnego prysznica. Czas, w którym pacjent ma wpływ na obfitość wysiewów, jest niestety bardzo krótki, do ok. 3 min od pojawienia się uczucia klucia. To moment kluczowy i – co bardzo ważne – wyczuwalny. Jest on w zasadzie równoznaczny ze stanem, do którego doprowadza się przez tzw. rozgrzewkę. Odpowiada on stanowi po kilku minutach lekkiego wysiłku. Ćwiczenia wykonywane przed osiągnięciem tego stanu nie powodują wysiewów, wymagają natomiast wzmożonej samokontroli.

W przypadku, gdy pacjent wykonuje czynności mogące doprowadzić do wysiewów, powinien starać się wyczuć ten moment i odpowiednio szybko się schłodzić oraz – co równie ważne – obserwować skórę w miejscach, gdzie wysiewy pojawiają się najszybciej. Pojawienie się nawet najmniejszych zmian powinno skutkować natychmiastowym przerwaniem czynności powodujących wysięk.

Istnieje bardzo wyraźna tendencja do wzrostu objawów w okresach zimowych. Niska temperatura powietrza powoduje wzrost częstotliwości i obfitości zmian skórnych. Z kolei w okresach letnich pacjent może sporadycznie podejmować nawet wzmożony wysięk, bez większych konsekwencji. Opalanie się, mimo obecności potu i wysokich temperatur, nie powoduje zmian skórnych. Wynika z tego, że tylko nagła zmiana temperatury powoduje wysiew, natomiast aklimatyzacja skóry do ciepła ma właściwości lecznicze. W opinii przedstawionego w pracy pacjenta działanie to jest silniejsze niż stosowanie leków antyhistaminowych. Niskie temperatury, chociaż bezpośrednio nie powodują zmian skórnych, prowadzą do podwyższonej czułości skóry na bodziec, jakim jest jej nagły wzrost temperatury. W ekstremalnych sytuacjach zaleca się nawet wyjazd chorych na stałe w rejony ciepłe. Zależność tę opisano już wiele lat temu również w piśmiennictwie [7]. Niestety, prezentowany chory nie został właściwie poinformowany i musiał sam dojść do tych wniosków.

Zmiany pojawiają się przede wszystkim w sytuacjach, w których wysięk, taki jak długi marsz, ma miejsce na zewnątrz w niskiej temperaturze, a następnie chory przechodzi do ogrzewanego pomieszczenia. Wysiew następuje w momencie, gdy zimne powietrze nie schładza już skóry. Nagłe zwiększenie temperatury otoczenia po wysiłku w zasadzie gwarantuje wysiew, niezależnie od podania wcześniej leków. Z obserwacji pacjenta wynikało, że jeżeli, znajdując się w niskiej temperaturze, wychłodzi skórę po wysiłku – jeszcze przed wejściem do ogrzewanego pomieszczenia – objawy są mniejsze.

Z obserwacji tych można wyciągnąć kilka wniosków. Po pierwsze, chorzy wykazujący sezonową zmienność objawów powinni jeszcze bardziej zwracać uwagę na swój stan w okresie zimowym oraz ograniczyć wysięk możliwości do zera. Po drugie, powinni oni – w miarę możliwości – schładzać się przed wejściem do ciepłego pomieszczenia, by uniknąć nagłego przegrzania, np. przez częściowe rozebranie się, będąc jeszcze na zewnątrz. Pociąga to za sobą konieczność takiego ubierania się, aby szybko – a co najważniejsze – bez wysiłku można było się rozebrać. Po trzecie, u chorych z niewielkimi objawami określenie skali choroby lub towarzyszących alergii przez testy skórne powinno następować zimą, gdy objawy są najbardziej widoczne, a odstawienie leków gwarantuje nawrót wysiewów. Ewentualnie można przeprowadzić diagnostykę *in vitro*, która nie wymaga odstawienia leków.

Zdecydowana większość zmian skórnych u opisanego chorego pojawia się w ciągu 3 godz. od przebudzenia. Może być to spowodowane kilkoma czynnikami. Po pierwsze, pacjent zażywa leki na czczo, zaraz po przebudzeniu, dlatego stężenie leku w tym czasie jest jeszcze stosunkowo małe. Po drugie, rano następuje wyraźny wzrost wydatku energii na ogrzanie skóry, gdyż – będąc przykrytym – ciało wydatkuje jej znacznie mniej, po czym po wstaniu z łóżka nagle musi się ogrzać.

Wieczorem pacjent może w zasadzie bez obaw podejmować lekki wysięk lub sporadycznie większy. Poza wspomnianymi czynnikami istotny wydaje się fakt, że większość wysiewów następuje przed południem, skutecznie blokując pojawienie się następnych przez kolejne kilkanaście godzin. Pacjent świadomie przesunął wszystkie czynności mogące nagle podwyższyć temperaturę skóry, takie jak kąpiel, na wieczór oraz wydłużył okres poranny, by przejść go spokojnie.

Należy zwrócić uwagę chorym na możliwość występowania takiego cyklu zaraz po stwierdzeniu choroby, gdyż odpowiednie zaplanowanie czynności w czasie dnia może znacząco zniwelować pojawianie się objawów.

Pacjent zauważył, że stosowanie ubrań dla sportowców z poliestru (materiału używanego m.in. w trykotach kolarskich) znacząco obniża siłę wysiewów w porównaniu z odzieżą bawełnianą. Zaczął ubierać podkoszulki oraz bieliznę poliestrową, zwłaszcza zimą. Odzież poliestrowa charakteryzuje się lepszymi właściwościami termicznymi niż bawełniana, odciąga pot od ciała i nie nasiąka nim.

Jeśli założyć prawdziwość teorii antygeny w pocie, taka właściwość tkanin ma ogromne znaczenie. Odzież poliestrowa jest droższa od bawełnianej i nie zatrzymuje nieprzyjemnego zapachu potu. Skutecznie natomiast obniża objawy choroby i w przypadku braku przeciwwskazań, powinna być zalecana.

Istotny jest także właściwy dobór odzieży bawełnianej. Tkaniny powinny być przewiewne, a bluzy rozpinane. Zaleca się rezygnację z bawełnianych swetrów na rzecz dwóch rozpinanych elementów z cieńszej tkaniny czy też zastąpienie grubej bawełny polarem.

Dodatkowo zimą pacjent na noc ubiera piżamę z długim rękawem i długimi spodniami. Pomaga to w regulacji temperatury po przebudzeniu, gdyż ciało nie jest wychłodzone i nie musi się nagrzewać.

Chorzy powinni być informowani przez lekarza prowadzącego o wadze problemu właściwego ubioru. W przypadku braku wysiłku fizycznego, przegrzanie skóry następuje najczęściej z powodu nieodpowiedniej odzieży. Ubiór powinien zapewniać możliwość szerokiej regulacji temperatury. Tkaniny powinny być przewiewne, a elementy odzieży uszyte tak, by w razie potrzeby umożliwić szybkie schłodzenie przegrzewającego się ciała.

U pacjenta stwierdzono synergiczne działanie leków blokujących receptory histaminy H_1 i H_2 . Zjawisko to opisano już w piśmiennictwie ponad 20 lat temu [8, 9]. Jednoczesne stosowanie 150 mg ranitydyny oraz 180 mg feksofenadyny jest zdecydowanie bardziej skuteczne od podawania samej feksofenadyny. Ranitydyna przyjmowana bez jednoczesnego podawania blokera receptora H_1 nie zmniejsza nasilenia objawów. Nie powinna być stosowana przez dłuższy czas, jeśli nie jest to konieczne. Mimo braku jednoznacznych doniesień o poważnych skutkach ubocznych długotrwałego stosowania ranitydyny [10], zaburza ona równowagę trawienia. Okazuje się natomiast doskonałym doraźnym sposobem na zniwelowanie efektów planowanego wysiłku. Taka pozytywna reakcja na blokery receptorów H_2 zależy od indywidualnych predyspozycji pacjenta, dlatego w każdym przypadku dermatolog powinien, jeśli brak przeciwwskazań, zasugerować stosowanie blokera receptorów H_2 i sprawdzić jego skuteczność u chorego.

Podsumowanie

W niniejszym artykule przedstawiono wiele rozważań nad problematyką poprawy jakości życia osób dotkniętych pokrzywką cholinergiczną na podstawie m.in. wieloletnich obserwacji jednego z pacjentów. Poniżej podsumowano wytyczne, którymi powinni kierować się zarówno lekarze, jak i chorzy. Należy:

- właściwie dobrać skuteczny typ i dawkę blokera receptorów H_1 , a także sprawdzić skuteczność blokera receptorów H_2 jako leku doraźnego,
- starać się unikać bodźca w postaci przegrzania skóry przez unikanie wysiłku,

- starać się schładzać skórę przed wejściem do pomieszczenia, w którym panuje wyższa temperatura,
- dobrać ubiór tak, by zminimalizować możliwość przegrzania,
- zwracać uwagę na tkaniny, z której wykonana jest bielizna,
- obserwować wpływ pór dnia oraz roku na nasilenie objawów i indywidualnie planować czynności na podstawie zebranych w ten sposób informacji,
- jeśli występuje taka zależność, unikać uczucia głodu, przy zachowaniu właściwej dziennej wartości energetycznej spożywanych pokarmów,
- starać się wyczuwać moment, w którym rozpoczyna się wysiew, co pozwoli uniknąć ich w przyszłości,
- regularnie kontrolować miejsca, w których najszybciej pojawia się wysiew, oraz przy pierwszych zmianach zaprzestać wysiłku i schłodzić skórę.

Piśmiennictwo

1. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angiooedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 631-50.
2. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1224-34.
3. Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, et al. Cholinergic urticaria successfully treated by immunotherapy with partially purified sweat antigen. *Arerugi* 2007; 56: 54-7.
4. 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.
5. Tanaka A, Tanaka T, Suzuki H, et al. Semi-purification of the immunoglobulin E-sweat antigen acting on mast cells and basophils in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2006; 15: 283-90.
6. Mihara S, Hide M. Adrenergic urticaria in a patient with cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 2008; 158: 629-31.
7. Shoenfeld Y, Harari Z, Sheonfeld Y, Keren G. Cholinergic urticaria. A seasonal disease. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1029-30.
8. Paul E, Bödeker RH. Treatment of chronic urticaria with terfenadine and ranitidine. A randomized doubleblind study in 45 patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 277-80.
9. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized doubleblind study. *Br J Dermatol* 1987; 117: 8-18.
10. Vial T, Goubier C, Bergeret A, et al. Side effects of ranitidine. *Drug Saf* 1991; 6: 94-117.