

Pokrzywka z ucisku – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie

Pressure urticaria – etiopathogenesis, diagnosis and therapy

ALICJA KASPERSKA-ZAJĄC

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Najbardziej charakterystyczną cechą pokrzywki opóźnionej z ucisku (delayed pressure urticaria, DPU) są bolesne/piekące, głębokie obrzęki z towarzyszącym rumieniem w miejscach narażonych na ucisk, pojawiające się z opóźnieniem od zadziałania bodźca i utrzymujące się długo. Obraz kliniczny jest zróżnicowany, a objawy mogą być słabo nasilone i zmienne w czasie, co utrudnia rozpoznanie szczególnie u chorych z współwystępującą przewlekłą pokrzywką spontaniczną. DPU stanowi bardzo trudny problem kliniczny ze względu na słabo poznany patomechanizm, bardzo dokuczliwe objawy oraz niesatysfakcjonujące wyniki leczenia. Choroba ta często sprawia ogromne trudności w funkcjonowaniu w życiu społecznym, zawodowym i rodzinnym, co przekłada się na bardzo niską jakość życia chorych na DPU.

Słowa kluczowe: pokrzywka z ucisku, etiopatogeneza, diagnostyka, leczenie, jakość życia

Summary

The most characteristic feature of delayed pressure urticaria (DPU), is painful and burning sensation, deep oedema with accompanying erythema in areas exposed to pressure, delayed after the stimulus and persistent. The clinical image is diverse, with symptoms which may be low-intensity or variable in time, which is a diagnostic obstacle, especially in patients with concurrent chronic spontaneous urticaria. Due to poorly recognized pathomechanism, oppressive symptoms and unsatisfying therapies, DPU appears as a highly difficult clinical issue. The disease brings major obstacles to the patients' social, professional and family performance, contributing consequently to very low quality of life of those suffering from DPU.

Keywords: pressure urticaria, etiopathogenesis, diagnosis, therapy, quality of life

© *Alergia Astma Immunologia* 2014, 19 (1): 21-27

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 04.10.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

41-800 Zabrze, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 10

tel: 32 3732323; e-mail: kasperska@plusnet.pl

Ogólna charakterystyka

Pokrzywki stanowią niejednorodną pod względem etiopatogenezy i przebiegu grupę chorób, których wspólnym elementem jest aktywacja komórki tucznej i rozwój odpowiedzi zapalnej. Do aktywacji komórek tucznych może dochodzić pod wpływem różnych czynników zarówno immunologicznych, jak i nieimmunologicznych [1].

Objawy w pokrzywce fizykalnej wyzwalane są przez bodźce fizyczne np. zimno, ciepło, ucisk, promieniowanie – pokrzywka słoneczna (pokrzywka świetlna). Jedną z nich charakteryzuje głęboki i bolesny obrzęk, który rozwija się po kilku godzinach od zadziałania bodźca mechanicznego - ucisku i utrzymuje się długo, czasami do kilku dni jest to tzw. pokrzywka opóźniona z ucisku (*delayed pressure urticaria*, DPU) [2-7].

Pierwszy przypadek tej choroby został opisany w 1929 roku, dotyczył chorego u którego zmiany pojawiały się m.in. na stopach podczas chodzenia. Natomiast w wykonanej próbie prowokacyjnej objawy wystąpiły po 4 godzinach i utrzymywały się do 48 h [6,8].

Etiopatogeneza i obraz histopatologiczny

Przyczyna i patomechanizm tej choroby są słabo poznane. Niewątpliwie przewlekłą pokrzywkę charakteryzuje zwiększona skłonność komórek tucznych do aktywacji pod wpływem różnych bodźców, często nieuchwytnych. W DPU czynnikiem indukującym objawy jest ucisk, ale nie wiadomo co leży u podłoża zwiększonej wrażliwości na czynnik mechaniczny. Rozważano udział różnych mechanizmów m.in. sugerowano, że pod wpływem ucisku dochodzi do powstania endogennych czynników, które bezpośrednio lub pośrednio aktywują komórki tuczne, w tym przy udziale IgE. Co ciekawe, stwierdza się podobieństwo obrazu histopatologicznego do zmian późnych w IgE-zależnej reakcji alergicznej. Jednak jak dotąd takiego czynnika nie zidentyfikowano [2-7].

Ponadto wskazywano na udział zjawisk z autoagresji, ale danych w tym temacie jest niewiele w porównaniu z przewlekłą pokrzywką autoimmunologiczną, gdzie zjawiska z autoagresji są dobrze scharakteryzowane [1].

Natomiast infekcje są rzadko brane pod uwagę jako czynnik indukujący rozwój objawów w DPU. Opisano przypadek ustąpienia dolegliwości po eradykacji metronidazolem *Blastocystis hominis* [9].

Wskazywano, że mastocyty odgrywają istotną rolę w tej chorobie, ponieważ obserwowano brak rozwoju objawów DPU po degranulacji tych komórek przy użyciu substancji 48/80 [2]. Jakkolwiek obraz kliniczny i histopatologiczny tej choroby oraz słaba odpowiedź na leki przeciwhistaminowe wskazują na dominujący udział innych komórek w rozwoju i/lub podtrzymywaniu reakcji zapalnej, w tym aktywowanych eozynofiliów [10,11].

Obraz histopatologiczny nie jest swoisty dla tej odmiany pokrzywki. Zwraca uwagę obrzęk, rozszerzenie naczyń włosowatych i limfatycznych oraz głębokie okołonaczyniowe nacieki zapalne, bogate w eozynofile obejmujące warstwę siateczkową skóry właściwej i tkankę podskórną [10-12].

W badaniach Winkelmana i wsp. obserwowano różny obraz histopatologiczny zmian skórnych. W początkowej fazie (<5-6 h) stwierdza się głównie neutrofile i eozynofile. Z kolei późne zmiany (>12-24 h) charakteryzuje wokółnaczyniowy naciek zapalny złożony głównie z eozynofiliów i komórek jednojądrzastych (limfocyty CD4+ i CD8+), bez towarzyszących cech uszkodzenia ściany naczyniowej [12]. Co ciekawe zwiększoną liczbę limfocytów obserwowano również w skórze nie objętej procesem chorobowym [3].

Z kolei w badaniach Peters i wsp. stwierdzono obecność wskaźników aktywacji eozynofiliów, przede wszystkim głównego białka zasadowego (*major basic protein*, MBP) i eozynofilowego białka kationowego (*eosinophilic cationic protein*, ECP) w biopatach zmian powstających pod wpływem ucisku indukowanego zarówno w życiu codziennym, jak i podczas próby prowokacyjnej dermatografometrem. Stwierdzana ilość białka była niezależna od ilości eozynofiliów w nacieku zapalnym [10]. Co ciekawe, MBP w badaniach *in vitro* stymuluje uwalnianie histaminy przez bazofile i mastocyty [13] oraz ma zdolność wywoływania reakcji obrzęk-rumień po podaniu śródskórnym, zatem może być jednym z ważnych czynników podtrzymujących reakcję pokrzywkową w DPU. Obserwacje te mogą wskazywać na istotną rolę eozynofiliów w patogenezie tej choroby [6,10].

Zapewne w rozwoju reakcji zapalnej w DPU znaczenie ma wiele różnych mediatorów, ale jak dotąd niewiele jest danych na ten temat. Wskazywano, że istotne znaczenie mogą mieć prozapalne cytokiny jak IL-6, IL-3, czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor*, TNF-alfa) [14,15]. Ich zwiększoną ekspresję stwierdzono w zmianach skórnych w DPU [14,15]. W przypadku TNF-alfa zwiększona ekspresja dotyczyła zarówno miejsc objętych procesem chorobowym, jak i fragmentów skóry niezmienionej chorobowo [14].

Poza tym obserwowano wzrost stężenia IL-6 w osoczu chorych na DPU [16]. Sugerowano, że IL-6 ze względu na wielokierunkowe działanie może odgrywać ważną rolę w procesie chemotaksji leukocytów oraz w innych ważnych zjawiskach istotnych w rozwoju zmian w DPU i innych odmianach pokrzywki [15-17]. Obserwowano również wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych na śródbłonku naczyń [18].

W badaniach własnych stwierdzono zwiększoną aktywację płytek krwi w DPU ze wzrostem stężenia wskaźników ich aktywacji, czynnika płytkowego 4 (PF-4) i beta-tromboglobuliny (beta-TG) w osoczu krwi [19]. Z kolei IL-1 w postaci pęcherzowej DPU może mieć znaczenie w rozwoju pęcherzy [20].

Charakterystyka kliniczna chorych na DPU

Wiek chorych

Choroba rozpoczyna się w różnym wieku, najczęściej pomiędzy 30 a 40 rokiem życia. Według obserwacji Dover i wsp. średni wiek chorych to 33 lata (zakres wieku od 5 do 63 roku życia) [2]. Nieznacznie częściej chorują mężczyźni niż kobiety, jednak nie we wszystkich opracowaniach naukowych są opisywane różnice w zachorowaniach w zależności od płci.

Czas trwania i przebieg choroby

DPU charakteryzuje się różnym obrazem klinicznym i naturalnym przebiegiem. W jej obraz kliniczny wpisane są remisje i zaostrzenia oraz zmieniająca się aktywność (stopień nasilenia objawów). Może trwać latami, czas trwania objawów jest opisywany w szerokim zakresie, od 1 roku do 40 lat (średnio 9 lat) [2,3].

Czynnik wyzwalający

Pod wpływem długotrwałego ucisku powstaje bąbel pokrzywkowy, który charakteryzuje głęboki obrzęk obejmujący skórę właściwą i tkankę podskórną, czasami również głębsze tkanki z towarzyszącym rumieniem. Typowo zmiany pojawiają się z kilkugodzinnym opóźnieniem od zadziałania bodźca (4-8 h) i ustępują stopniowo do 24-48 h, czasami mogą utrzymywać się dłużej (do 3 dni). Odpowiedź na ucisk jest zależna od wielu czynników: 1) miejsca/okolicy ciała na którą działa ucisk, 2) nasilenia/siły ucisku, 3) czasu działania ucisku, 4) aktualnego stopnia aktywności/ciężkości choroby – mała, umiarkowana, ciężka, 5) indywidualnej predyspozycji, 6) być może również stopnia aktywności współwystępującej przewlekłej pokrzywki spontanicznej, 7) czynników środowiskowych np. temperatura otoczenia [2-6].

Charakterystyka objawów

Chorzy zgłaszają różne dolegliwości: ból, pieczenie, dystezje, kłucie, uczucie wzmożonego napięcia skóry i ucieplenia. W tej odmianie pokrzywki świąd jest rzadkim objawem. Jakkolwiek często jest zgłaszany ponieważ DPU zwykle towarzyszy pokrzywka spontaniczna, gdzie bardzo dokuczliwy świąd jest dominującym objawem [3,6]. Ponadto chorzy mogą zgłaszać inne objawy w zależności od lokalizacji zmian, opisywano obrzęki narządów płciowych i trudności w oddawaniu moczu [21] oraz dysfagię [22].

Po epizodzie obrzęku miejsce objęte zmianami staje się niewrażliwe na działanie kolejnego bodźca przez co najmniej 24-48 h [2,6]. Nie jest to cecha wyłącznie DPU, podobnie jest w innych odmianach pokrzywek fizykalnych np. w pokrzywce z zimna.

Lokalizacja objawów

Zmiany chorobowe w przebiegu DPU najczęściej lokalizują się na powierzchniach dłoniowej rąk i podszewkowej stopy, pasie (talia), plecach, pośladkach, ramionach [2-6].

Jakkolwiek każda okolica może być objęta procesem chorobowym, zmiany zwykle dominują w pewnych stałych okolicach u danego pacjenta, co w głównej mierze jest zależne od codziennych zachowań i aktywności. Najczęściej jest to dłuższe chodzenie lub stanie, siedzenie na twardych powierzchniach, noszenie ciasnych ubrań/butów oraz praca dłońmi z użyciem cięższych przedmiotów np. młotka, wałka do ciasta [2-6].

Analiza serii przypadków chorych na DPU wykazała, że najczęściej stwierdza się umiarkowane nasilenie zmian skórnych (około 2/3 chorych), które ograniczają pewne codzienne aktywności. Niestety łagodne nasilenie zmian skórnych, które nie mają wpływu na codzienne funkcjonowanie chorych stwierdza się relatywnie rzadko, tj. u około 16%. U pozostałych chorych choroba ma ciężki przebieg, objawy występują prawie stale i w sposób znaczący wpływają na aktywność chorych w życiu domowym i zawodowym [2].

Zmiany w przebiegu DPU dotyczą przede wszystkim skóry, co dominuje w obrazie klinicznym. Jakkolwiek opisywano również przypadki obejmujące błony śluzowej jako wynik procedur medycznych związanych z uciskiem. Dotyczy to określonych specjalności medycznych – stomatologów, laryngologów, gastroenterologów. Jakkolwiek jest to rzadka sytuacja kliniczna i dotyczy najczęściej ciężkich postaci DPU. Lokalizacja zmian w obrębie górnych dróg oddechowych może stanowić zagrożenie życia. Chorzy na DPU mogą wymagać odpowiedniego farmakologicznego przygotowania przed zabiegami oraz zastosowania technik zabiegowych ograniczających do minimum ucisk [22,23].

Współwystępowanie innych chorób

Pokrzywka opóźniona z ucisku nie jest „samotną” chorobą. W większości przypadków współwystępuje przewlekła pokrzywka spontaniczna o różnym nasileniu. Według różnych danych częstość ta wynosi 62-94% [2,3]. Z drugiej strony, nawet 37% chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną prezentuje objawy DPU [24], jakkolwiek wielu chorych nie jest tego świadoma. Zmiany skórne w DPU w porównaniu z przewlekłą pokrzywką spontaniczną są większe i często bolesne oraz utrzymują się dłużej. Najtrudniejsze jest różnicowanie z obrzękiem naczyń ruchomym szczególnie wtedy gdy lokalizuje się na dłoniach i stopach [2,3]. Z drugiej strony zwracano uwagę, że ucisk może być czynnikiem nasilającym objawy pokrzywki spontanicznej [2].

Poza tym może współwystępować opóźniony dermografizm (opóźniona pokrzywka wywołana), przez niektórych opisywany jako odmiana DPU.

Opisywano rzadkie przypadki DPU z obecnością pęcherzy tzw. pęcherzowa pokrzywka opóźniona z ucisku (*bullous delayed pressure urticaria*). W tej odmianie typowe zmiany obrzękowe są dodatkowo pokryte pęcherzykami/pęcherzami [25]. Cechą nacieku zapalnego w pęcherzowej postaci DPU jest obecność eozynofili i wskaźników ich aktywacji oraz limfocytów CD4+ i CD8+ wykazujących eks-

presję IL-5, co może wskazywać na wzajemne oddziaływanie pomiędzy tymi komórkami w podtrzymywaniu reakcji pokrzywkowej [25].

Udział czynników genetycznych

Nie stwierdza się rodzinnego występowania DPU. Częstość występowania atopii nie różni się od opisywanej w ogólnej populacji [2-4].

Objawy towarzyszące

Tej odmianie pokrzywki mogą towarzyszyć objawy ogólne: a) bóle stawowe uogólnione lub miejscowe w okolicach objętych obrzękiem, b) wzrost temperatury ciała, c) osłabienie, d) bóle głowy, e) objawy grypopodobne (*flu like symptoms*). Stwierdza się je u 1/2-2/3 chorych, najczęściej w okresach dużego nasilenia zmian skórnych [2-6].

Badania laboratoryjne

Poza tym procesowi zapalnemu w przebiegu DPU mogą towarzyszyć zmiany we wskaźnikach reakcji zapalnych:

a) leukocytoza, b) zwiększona liczba neutrofilów we wzorze odsetkowym, c) przyspieszone opadanie krwinek czerwonych, d) wzrost stężenia białka C-reaktywnego, e) wzrost stężenia innych białek związanych z zapalną odpowiedzią ostrej fazy (*acute phase response*), co m.in. wykazano we własnych badaniach [2,3,16,26].

Diagnostyka

Rozpoznanie tej odmiany pokrzywki jest często pomijane szczególnie wtedy gdy w obrazie klinicznym pokrzywki dominuje pokrzywka spontaniczna a nasilenie objawów DPU nie jest mocno dokuczliwe dla chorych. Rutynowo wykonywana próba uciskowa pozwala rozpoznać DPU znacznie częściej niż proces diagnostyczny oparty jedynie na wywiadzie w kierunku DPU. W diagnostyce znaczenie ma wywiad oraz próby prowokacyjne. Zgodnie z zaleceniami EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV stosuje się próby polegające na stosowaniu nacisku na skórę [27].

Próby prowokacyjne

Zastosowanie znalazły próba: a) paskowa, b) klockowa, c) cylindrowa, d) z użyciem dermografometru. Proponuje się różny czas odczytu wyniku testu, w szerokim zakresie: po 30 min, 4, 6, 8, 12, 20, 24 h. Próba z dermografometrem jest uważana za złoty standard w diagnostyce DPU, ponieważ pozwala na wykonywanie powtarzalnych pomiarów oraz wyznaczenie tzw. progu pobudliwości [2,3,27]. Co jest istotne w ocenie stopnia aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie.

Czynniki, które mogą wpłynąć na fałszywie ujemny wynik testu:

- różnice w reaktywności różnych obszarów skóry: dlatego w uzasadnionych sytuacjach klinicznych należy rozważyć powtórne wykonanie testu z uwzględnieniem innego obszaru skóry i/lub przy użyciu większego ciężaru i/lub dłuższego czasu przyłożenia ucisku,
- test wykonany w okresie refrakcji,

- c. przewlekła lub niedawno zakończona systemowa GKS lub inne leczenie przeciwzapalne,
- d. choroba w okresie remisji czy małej aktywności – spontaniczne zmiany w aktywności choroby,
- e. rodzaj wykonanego testu [2-5,27].

Różnicowanie

Duże trudności diagnostyczne może stwarzać różnicowanie pomiędzy obrzękiem - związanym z uciskiem charakterystycznym dla DPU, a spontanicznym obrzękiem naczynioruchowym, który może lokalizować się podobnie i utrzymywać się równie długo.

Obrzęk naczynioruchowy spontaniczny lokalizuje się najczęściej na twarzy, a DPU w typowych okolicach związanych z uciskiem. Jakkolwiek określone sytuacje kliniczne wymagają szczególnej uwagi np. obrzęk na twarzy po spoczynku nocnym może być spontaniczny gdyż często objawy pojawiają się w nocy. Z kolei w DPU ucisk twarzy przy spaniu na twardy posłaniu również może spowodować obrzęk, jakkolwiek jest to zdecydowanie rzadsza sytuacja kliniczna. Odwrotnie obrzęk na dłoniach i stopach najczęściej występuje w przebiegu DPU, ale czasami w tych okolicach może również lokalizować się obrzęk naczynioruchowy.

Jakość życia chorych na DPU

DPU ma istotny negatywny wpływ na jakość życia chorych, ze znacznym stopniem niesprawności. Jakości życia chorych na DPU i pokrzywkę cholinergiczną jest istotnie niższa niż u chorych na inne odmiany pokrzywki i podobna do obserwowanego u chorych na ciężkie atopowe zapalenie skóry [28]. Poza tym stopień niesprawności był wyższy niż u chorych na łuszczycę, trądzik, bielactwo, czy zespół Behceta [28].

Wiele czynników może wpływać na niską jakość życia chorych na DPU: 1) objawy są bardzo uciążliwe; zmiany często bolesne i ograniczające codzienną aktywność 2) unikanie bodźców mechanicznych jest zwykle trudne lub nawet niemożliwe, 3) podłoże choroby nie jest znane, 4) leczenie jest niesatysfakcjonujące i obciążone działaniami niepożądanymi, 5) czas trwania objawów trudny do przewidzenia, w wielu przypadkach choroba trwa latami, 6) współwystępująca pokrzywka spontaniczna jest dodatkowym czynnikiem obciążającym [28,29].

Postępowanie z chorym na DPU

Profilaktyka

Zapobieganie jest bardzo trudne, gdyż czynnik ją wywołujący - ucisk zwykle jest związany z codziennym funkcjonowaniem chorych. Niestety mimo przestrzegania wszystkich zaleceń nie zawsze udaje się uniknąć objawów DPU zwłaszcza u chorych z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem choroby. Najtrudniejsze są sytuacje gdy zmiany pojawiają się w związku z wykonywaniem czynności zawodowych. Opisywano różne przypadki chorych, którzy pomimo dużych dawek GKS i innych leków przeciwzapalnych/immunosupresyjnych mieli bardzo duże trudności w wykonywaniu zawodu np. rzeźbiarze i lekarze specjalności zabiegowych

[30]. Postępowanie nefarmakologiczne jest stałym elementem leczenia, u niektórych chorych pozwala znacząco zmniejszyć objawy choroby i dawki stosowanych leków.

Farmakoterapia

W zakresie leczenia DPU niewiele jest randomizowanych badań klinicznych, które stanowią złoty standard dla uzyskania wiarygodnych dowodów naukowych (*evidence based medicine*). Poza tym ich słabą stroną jest mała liczba chorych i brak długoterminowego *follow-up*. Leczenie DPU jest trudne i często niesatysfakcjonujące. Z jednej strony nie znamy przyczyny tej choroby, z drugiej strony leczenie objawowe jest zwykle mało skuteczne i długotrwałe.

W wielu przypadkach nie udaje się osiągnąć odpowiedniej kontroli objawów, które pozwolą na normalne funkcjonowanie w życiu codziennym i wykonywanie zawodu. Poza tym leczenie czasami polega na długotrwałym stosowaniu doustnych GKS, co niesie za sobą poważne konsekwencje pod postacią licznych działań niepożądanych. Niestety jest to tylko leczenie objawowe, próba odstawienia tych leków czy nawet redukcji dawek wiąże się zwykle z nasileniem objawów DPU. Poza tym inne leki o działaniu przeciwzapalnym i immunomodulującym nie zawsze stanowią dobrą alternatywę zarówno pod względem skuteczności, jak i spektrum działań niepożądanych. Dlatego każda próba oceny skuteczności nowych leków w badaniach klinicznych w tej trudnej chorobie jest niezwykle cenna.

Leki przeciwhistaminowe

Leki te są skuteczne w kontroli objawów współwystępującej pokrzywki spontanicznej, ale zwykle stosowane w monoterapii i/lub w dawkach standardowych nie pozwalają w zadawalającym stopniu złagodzić objawy DPU, zwłaszcza jej postaci umiarkowanych i ciężkich. Należy rozważyć zastosowanie dawek wyższych niż standardowe (*off-label*). Jakkolwiek informacje w tej kwestii oparte są głównie na doświadczeniach klinicznych różnych ośrodków. Brak jest badań prospektywnych, jakkolwiek uwzględniając rzadkie występowanie tej odmiany pokrzywki uzyskanie takich danych może być trudne.

Terapia drugiego rzutu

Należy mieć świadomość, że wielu chorych na DPU może wymagać innych leków. Badano różne leki o działaniu przeciwzapalnym i immunomodulującym celem ich ewentualnego zastosowania w leczeniu DPU.

Glikokortykosteroidy

Niestety, w przypadku nieskuteczności leków przeciwhistaminowych, w wielu przypadkach GKS pozostają jedyną powszechnie stosowaną formą terapii pozwalającą kontrolować/złagodzić objawy u chorych na DPU. Chorzy mogą wymagać przewlekłej lub okresowej terapii GKS celem złagodzenia dolegliwości. Jakkolwiek należy mieć na względzie liczne działania niepożądane tej grupy leków, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu [5].

Opisywano skuteczność miejscowych GKS stosowanych zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu objawowym zmian

skórnych w DPU [31]. W 4 tygodniowym badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym z zastosowaniem placebo propionian klobetazolu stosowany miejscowo istotnie zmniejszał nasilenie zmian skórnych indukowanych uciskiem [32]. Wskazywano, że przewlekłe stosowanie miejscowych GKS może wpłynąć na zimniejsze liczby komórek tucznych w skórze [33].

Leki antyleukotrienowe

Atrakcyjną opcją leczenia DPU wydaje się zastosowanie innych leków o działaniu przeciwzapalnym, w tym antyleukotrienów w celu uniknięcia terapii GKS czy zmniejszenia ich dawki. Opisywano korzystne działanie terapii skojarzonej lekami przeciwhistaminowymi i antyleukotrienowymi w DPU [34]. Jakkolwiek doświadczenia w tym zakresie są nieliczne.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Z dobrym efektem terapeutycznym stosowano również inne leki, w tym NLPZ. Jakkolwiek nie wszystkie obserwacje kliniczne potwierdzają skuteczność takiego postępowania. W podwójnie zaślepionym (*double blinded*) badaniu w schemacie grup naprzemiennych (*crossover*) indometacyna 75 mg/24 h nie zmniejszała w istotny sposób nasilenia objawów indukowanych uciskiem w teście z dermatografometrem [2]. Natomiast w innym badaniu stwierdzono, że leczenie tej choroby przy użyciu ketotifenu i nimesulidu w różnych schematach terapeutycznych powodowało znaczące zmniejszenie dolegliwości [35]. Jakkolwiek należy pamiętać o możliwości nasilenia objawów współwystępującej pokrzywki spontanicznej oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ.

Dapson

Dotychczas skuteczność dapsonu poza trądem została opisana w różnych chorobach zapalnych [36]. Wskazywano na skuteczność i dobrą tolerancję dapsonu w leczeniu DPU. Na podstawie retrospektywnej analizy 32 przypadków, bardzo dobre i dobre efekty obserwowano u 2/3 chorych [37]. Jakkolwiek dłuższe trwanie objawów i współwystępowanie przewlekłej pokrzywki spontanicznej może wiązać się z mniejszą skutecznością tego typu terapii. Sugerowano, że w przypadku nawrotu objawów można ponowić terapię tym lekiem [37]. Jakkolwiek taki schemat leczenia ciężkiej DPU wymaga dalszej oceny w wielośrodkowych dużych, randomizowanych badaniach klinicznych. Nie jest znany mechanizm działania dapsonu w DPU, ale wydaje się że istotną rolę może odgrywać jego działanie przeciwzapalne. Jakkolwiek należy mieć na względzie działania niepożądane przy stosowaniu tego leku, przede wszystkim zależną od dawki hemolizę i methemoglobinemię. Przed zastosowaniem tej terapii może istnieć konieczność oznaczenia aktywności glukozy-6-fosforanowej dehydrogenazy [36,37].

Leki biologiczne

Biorąc pod uwagę badania wskazujące na znaczenie prozapalnych cytokin, w tym TNF-alfa w patogenezie tej choroby, ciekawą opcją terapeutyczną może być zastosowanie

leków biologicznych [14]. Jednym z nich jest rekombinowane białko receptorowe o nazwie etanercept, który wiąże i hamuje działanie TNF-alfa.

Magerl i wsp. opisali przypadek chorego leczonego etanerceptem z powodu łuszczycy, u którego ustąpiły objawy współwystępującej od 14 lat DPU [38]. Jest to ciekawa obserwacja w kontekście danych wskazujących na zwiększoną ekspresję TNF-alfa na komórkach śródbłonna naczyń i nacieku zapalnego w zmianach skórnych w DPU [14].

Kolejny lek biologiczny to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko immunoglobulinie E o nazwie omalizumab, które z powodzeniem jest stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej. Podejmowano próby zastosowania tej terapii w różnych odmianach pokrzywek, w tym w pokrzywce fizykalnej. W badaniu Metz i wsp. omalizumab zastosowany w leczeniu DPU u jednego chorego pozwolił na uzyskanie szybkiej kontroli objawów. Jakkolwiek mechanizm działania omalizumabu w pokrzywce nie jest jasny [39]. Sugerowano, że skuteczność tego leku w terapii pokrzywki fizykalnej może wskazywać na udział IgE w etiopatogenezie niektórych przypadków tej choroby. Jakkolwiek dotychczasowe obserwacje są zachęcające, to bez dalszych badań taka terapia nie znajdzie szerszego zastosowania w leczeniu DPU i innych pokrzywek fizykalnych [39]. Obecnie trwają badania nad szerszym zastosowaniem tego leku w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Inne leki

Inne leki o potencjalnym korzystnym działaniu w DPU to teofilina, kwas traneksamowy, chloroquine [40-42]. Jakkolwiek nie kontynuowano dalszych badań klinicznych nad ich zastosowaniem w DPU.

Opisywano skuteczność dużych dawek immunoglobulin stosowanych dożylnie u pojedynczych chorych z ciężkimi objawami DPU. Jakkolwiek istniejące badania ze względu na małą liczbę chorych nie pozwalają na rutynowe zastosowanie takiego leczenia. Wynik testu z surowicą autologiczną nie był czynnikiem predykcyjnym co do skuteczności tej terapii. Korzystny efekt u większości chorych obserwowano już po jednym lub dwóch podaniach leku [43].

Podejmowano również próby leczenia ciężkiej steroidozależnej DPU przy użyciu sulfasalazyny. Engler i wsp. opisali dobre efekty takiej terapii w długoterminowej obserwacji (6 i 12 miesięcy) u dwóch chorych na DPU [44].

Podsumowanie

DPU stanowi trudny problem zarówno pod względem klinicznym, jak i terapeutycznym. W najcięższych przypadkach choroba doprowadza do niesprawności i znaczącego pogorszenia jakości życia. Należy liczyć się z wieloletnim trwaniem objawów. Jakkolwiek zwykle nie jest to choroba na całe życie. Zawsze jeżeli jest to możliwe należy unikać/ograniczać czynniki które wywołują/nasilają objawy. Tak jak w innych odmianach pokrzywki należy zrobić wszystko, aby choroba nie zdominowała życia chorego.

Rozpoznanie DPU nie zawsze jest łatwe, łagodną/umiarkowaną postacią choroby można przeoczyć, szczególnie wtedy gdy w obrazie klinicznym dominuje współistnie-

jąca pokrzywka spontaniczna. Dlatego w procesie diagnostycznym istotne znaczenie ma właściwie ukierunkowany wywiad oraz próby prowokacyjne. Leczenie DPU lekami przeciwhistaminowymi przy znacznie nasilonych objawach może być problematyczne. Zwykle stopień złagodzenia objawów nie jest satysfakcjonujący. Wówczas znajdują

zastosowanie leki drugiego rzutu, głównie GKS. Osobiście nie obserwowałam korzystnego wpływu leków antyleukotrienowych, NLPZ czy metyloksantyn na przebieg DPU. W swojej praktyce lekarskiej w trudnych przypadkach często korzystam z konsultacji dermatologów, którzy w tej kwestii mają największe doświadczenie praktyczne.

Piśmiennictwo

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C i wsp. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-43.
- Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1289-98.
- Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther* 2009; 22 (Suppl 1): S22-6.
- Kobza-Black A. Delayed pressure urticaria. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 148-9.
- Sussman GL, Harvey RP, Schocket AL. Delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 337-42.
- Lawlor F, Black AK. Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 247-58.
- Mekori YA, Dobozi BS, Schocket AL i wsp. Delayed pressure urticaria histologically resembles cutaneous late-phase reactions. *Arch Dermatol* 1988; 124: 230-5.
- Urbach E, Fasal P. Mechanische spaturticaria ein weit enger Beitrag zur physikalischen allergie in den haut. *Klin Wschr* 1929; 8: 2368.
- Cassano N, Scoppio BM, Loviglio MC, Vena GA. Remission of delayed pressure urticaria after eradication of *Blastocystis hominis*. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 357-8.
- Peters MS, Winkelmann RK, Greaves MW i wsp. Extracellular deposition of eosinophil granule major basic protein in pressure urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(3 Pt 1): 513-7.
- Morioka S, Takahagi S, Iwamoto K i wsp. Pressure challenge test and histopathological inspections for 17 Japanese cases with clinically diagnosed delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 613-7.
- Winkelmann RK, Black AK, Dover J, Greaves MW. Pressure urticaria - histopathological study. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11: 139-47.
- O'Donnell MC, Ackerman SJ, Gleich GJ, Thomas LL. Activation of basophil and mast cell histamine release by eosinophil granule major basic protein. *J Exp Med* 1983; 157: 1981-91.
- Hermes B, Prochazka AK, Haas N i wsp. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 307-14.
- Lawlor F, Bird C, Camp RD i wsp. Increased interleukin 6, but reduced interleukin 1, in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1993; 128: 500-3.
- Kasperska-Zajac A, Jasinska T, Grzanka A, Kowalik-Sztylc A. Markers of systemic inflammation in delayed pressure urticaria. *Int J Dermatol* 2013; 52: 309-1.
- Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1386-91.
- Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 210-4.
- Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Increased concentration of platelet-derived chemokines in serum of patients with delayed pressure urticaria. *Eur Cytokine Netw* 2008; 19: 89-91.
- Shelley WB, Shelley ED. Delayed pressure urticaria syndrome: a clinical expression of interleukin 1. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1987; 67: 438-59.
- Poon E, Kodza-Black A. Delayed pressure urticaria causing obstruction of urinary flow. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 394.
- Czeczor E, Grzanka A, Kurak J i wsp. Late Dysphagia and dyspnea as complications of esophagogastroduodenoscopy in delayed pressure urticaria: case report. *Dysphagia* 2012; 27: 148-50.
- Paxton WH Jr. Anesthetic management of delayed pressure urticaria: a case report. *AANA J* 2011; 79: 106-8.
- Barlow RJ, Warburton F, Watson K i wsp. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 954-8.
- Kerstan A, Rose C, Simon D i wsp. Bullous delayed pressure urticaria: pathogenic role for eosinophilic granulocytes? *Br J Dermatol* 2005; 153: 435-9.
- Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 665-72.
- Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A i wsp. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1715-21.
- Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999; 140: 667-71.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J i wsp. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197-201.
- Engler RJ, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 155-9.
- Barlow RJ, Macdonald DM, Kobza Black A, Greaves MW. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 285-8.
- Vena GA, Cassano N, D'Argento V, Milani M. Clobetasol propionate 0.05% in a novel foam formulation is safe and effective in the short-term treatment of patients with delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 353-6.
- Lavker RM, Schechter NM. Cutaneous mast cell depletion results from topical corticosteroid usage. *J Immunol* 1985; 135: 2368-73.
- Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL i wsp. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1279-82.
- Vena GA, D'Argento V, Cassano N, Mastrodonardo M. Sequential therapy with nimesulide and ketotifen in delayed pressure urticaria. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 304-5.

36. Wozel VE. Innovative use of dapsone. *Dermatol Clin* 2010; 28: 599-610.
37. Grundmann SA, Kiefer S, Luger TA, Brehler R. Delayed pressure urticaria - dapsone heading for first-line therapy? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 908-12.
38. Magerl M, Philipp S, Manasterski M i wsp. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 752-4.
39. Metz M, Altrichter S, Ardelean E i wsp. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 177-80.
40. Kalogeromitros D, Kempuraj D, Katsarou-Katsari A i wsp. Theophylline as "add-on" therapy in patients with delayed pressure urticaria: a prospective self-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 595-602.
41. Shedden C, Hight AS. Delayed pressure urticaria controlled by tranexamic acid. *Clin Exp Dermatol* 2006; 3: 295-6.
42. Kulthanan K, Thumpimukvatana N. Positive impact of chloroquine on delayed pressure urticaria. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 445-6.
43. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A i wsp. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149: 836-40.
44. Engler RJ, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 155-9.