

# Wybrane parametry kliniczne i immunologiczne u chorych na pokrzywkę przewlekłą – analiza retrospektywna

## Selected clinical and immunological parameters in chronic urticaria – a retrospective analysis

JAGIENKA SZULC-BAGROWSKA<sup>1</sup>, JOANNA ZALESKA<sup>1</sup>, ANNA ZALEWSKA-JANOWSKA<sup>4</sup>,  
MAREK L. KOWALSKI<sup>3,4</sup>, MARCIN KUROWSKI<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Immunologii i Alergii UM w Łodzi

<sup>2</sup> Zakład Psychodermatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup> Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>4</sup> GA2LEN Urticaria Center for Reference and Excellence (UCARE), Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi

### Streszczenie

**Wprowadzenie:** Wiele czynników etiologicznych powinno być branych pod uwagę podczas diagnostyki pacjentów cierpiących na przewlekłą pokrzywkę (CU) z uwzględnieniem stanu zapalnego o różnym podłożu, infekcji, a także reakcji autoimmunologicznych.

**Cel badania:** Ocena obecności wybranych parametrów laboratoryjnych, takich jak: markery systemowych chorób autoimmunologicznych i chorób autoimmunologicznych tarczycy, całkowite stężenie immunoglobuliny E (tIgE), wybrane wskaźniki infekcji oraz zapalenia, u chorych z CU. Wartości parametrów laboratoryjnych analizowano w kontekście danych klinicznych oraz demograficznych.

**Materiały i metody:** Analizowano dokumentację 413 pacjentów (111 mężczyzn) z rozpoznaniem pokrzywki, w wieku od 20 do 88 lat, diagnozowanych w Klinice Immunologii i Alergii UM w Łodzi w latach 2014-2018. Analizowano wyniki następujących badań laboratoryjnych: stężenie przeciwciał ANA, ANCA, RF, anty-CCP, anty-TG, anty-TPO, całkowitych IgE (tIgE), anty-HCV, anty-HbS, IgG przeciw *Helicobacter pylori*; wartości OB; stężenia białka C-reaktywnego (CRP).

**Wyniki:** Badania, które były wykonywane najczęściej u chorych na pokrzywkę to: ANA - u 318 osób (55,97% dodatnich wyników); tIgE - u 244 (44,67% dodatnich wyników); OB - u 216 (34,26% dodatnich wyników); CRP - u 186 (18,26% dodatnich wyników); anty-TPO - u 180 (28,33% dodatnich wyników); anty-TG - u 175 (26,86% dodatnich wyników). Chorobę tarczycy potwierdzono u 17% pacjentów z podwyższonym anty-TG 29, oraz u 34,62% pacjentów z podwyższonym anty-TPO. Częstość podwyższonych stężeń ANA, anty-TPO oraz tIgE różniła się między kobietami a mężczyznami. W całej grupie obserwowano istotne korelacje pomiędzy OB a RF i anty-CCP, anty-TG a IgG przeciw *Helicobacter pylori*, liczbą współwystępujących chorób alergicznych/zapalnych a tIgE oraz między wiekiem a OB, IgG przeciw *Helicobacter pylori*, CRP i anty-CCP.

**Wnioski:** U chorych na pokrzywkę przewlekłą często obserwuje się podwyższone stężenia autoprzeciwciał oraz surowiczych wykładników stanu zapalnego. Analiza odchyleń laboratoryjnych wymaga interpretacji w kontekście klinicznym. Z uwagi na dużą heterogenność przewlekłej pokrzywki wskazane są działania na rzecz ustanowienia standardów postępowania diagnostycznego w tej grupie pacjentów.

**Słowa kluczowe:** *przewlekła pokrzywka, autoprzeciwciała, markery stanu zapalnego*

### Summary

**Introduction:** Many etiologic factors should be considered when diagnosing patients with chronic urticaria (CU), including inflammation of various causes, infections, and autoimmune reactions.

**Aim of study:** To assess retrospectively the presence of selected laboratory parameters, such as: markers of systemic autoimmune diseases, markers of thyroid autoimmune diseases, total immunoglobulin E (tIgE) concentration, markers of selected chronic infections and selected inflammatory indices, in patients with CU. The values of selected laboratory parameters were analyzed in the context of clinical and demographic data.

**Material and methods:** This study is based on a retrospective data analysis of 413 patients (27% male, N=111) with the diagnosis of CSU, aged 20 to 88 years, diagnosed at the Department of Immunology and Allergy, Medical University of Lodz between 2014 and 2018. The results of the following diagnostic tests were analyzed: antinuclear antibodies (ANA); anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA); rheumatoid factor (RF); anti-citrullinated peptide antibodies (anti-CCP); anti-thyroglobulin antibodies (anti-TG); anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO); tIgE; anti-HCV antibodies; anti-HbS antibodies; IgG anti-*Helicobacter pylori* antibodies; red blood cell sedimentation rate (ESR); and C-reactive protein (CRP).

**Results:** Diagnostic tests that were performed most frequently were: ANA - in 318 patients (55.97% positive); tIgE - in 244 (44.67% positive); ESR - in 216 (34.26% positive); CRP - in 186 (18.26% positive); anti-TPO - in 180 (28.33% positive); anti-TG - in 175 (26.86% positive). Among patients with elevated anti-TG, 29.17% had a history of thyroid disease, while among patients with elevated anti-TPO it was 34.62%. Statistically significant differences in the frequency of positive results between men and women were noted for, anti-TPO and tIgE. In the whole group, significant correlations were observed between ESR and RF; ESR and anti-CCP; anti-TG and *Helicobacter pylori* IgG; number of allergic or inflammatory comorbidities and tIgE; age and ESR; age and *Helicobacter pylori* IgG; age and CRP; age and anti-CCP.

**Conclusions:** In patients with chronic urticaria, elevated levels of autoantibodies and serum markers of inflammation are often observed. The analysis of laboratory deviations requires interpretation in a clinical context. Due to the high heterogeneity of chronic urticaria, it is advisable to set standards of diagnostic management in this group of patients.

**Keywords:** *chronic urticaria, autoantibodies, markers of inflammation*

© Alergia Astma Immunologia 2022, 27 (1): 28-34  
www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Andrzej Bożek  
Katedra Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii  
ul. Skłodowskiej 10  
41-800 Zabrze  
email: andrzej.bozek@sum.edu.pl  
tel +48 32 271 31 65

## Wstęp

Przewlekła pokrzywka spontaniczna (*chronic spontaneous urticaria*, CSU) jest częstą chorobą skóry cechującą się występowaniem charakterystycznych wykwitów z towarzyszącym intensywnym świądem, który znacząco obniża jakość życia chorych, szczególnie gdy objawy mają charakter przewlekły bądź nawracający. Patogeneza pokrzywki jest złożona, a w rutynowej diagnostyce nie ma ustalonego jednolitego standardu postępowania [1]. Jedną z częściej obserwowanych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych jest podwyższone stężenie przeciwciał charakterystycznych dla autoimmunologicznych chorób układowych (np. ANA) [2] lub narządowo swoistych (np. przeciwciała przeciwtrądzycowe). Obecność autoprzeciwciał u pacjentów z wykwitami pokrzywkowymi nie zawsze musi wiązać się z rozpoznaniem klinicznie zdefiniowanej choroby z autoagresji. Niemniej jednak, pokrzywka może być pierwszym objawem rozwijającego się procesu autoimmunologicznego układowego bądź narządowo swoistego. Ponadto, przewlekła pokrzywka może towarzyszyć wielu innym stanom patologicznym, na przykład przewlekłemu zapaleniu, infekcjom, atopii, chorobom alergicznym oraz nadwrażliwości o innej niż alergiczna etiologii [1].

## Cel badania

Celem pracy była ocena obecności wybranych parametrów laboratoryjnych, takich jak: markery systemowych chorób autoimmunologicznych, markery chorób autoimmunologicznych tarczycy, całkowite stężenie immunoglobuliny E (tIgE), markery wybranych przewlekłych infekcji oraz wybrane wskaźniki zapalenia, u chorych z objawami pokrzywki. Wartości wybranych parametrów laboratoryjnych analizowano w kontekście danych klinicznych oraz demograficznych.

## Materiały i metody

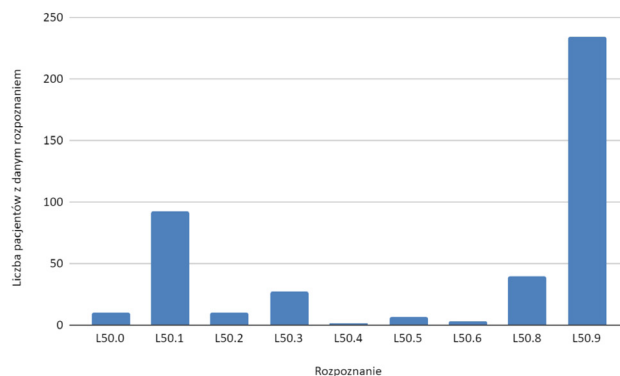
Badanie obejmowało retrospektywną analizę danych 413 pacjentów (27% mężczyzn, N=111) z rozpoznaniem pokrzywki, w wieku od 20 do 88 lat, diagnozowanych w Klinice Immunologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2014-2018. Wyboru pacjentów dokonano w oparciu o wynik przeszukiwania bazy danych poradni przyklinikowej, przyjmując jako kryterium rozpoznanie jakiegokolwiek pokrzywki zgodnie z klasyfikacją ICD-10: L50.0 pokrzywka alergiczna (N=10), L50.1 pokrzywka idiopatyczna (N=92), L50.2 pokrzywka spowodowana zimnem i ciepłem (N=10), L50.3 pokrzywka dermatograficzna (N=27), L50.4 pokrzywka wibracyjna (N=1), L50.5 pokrzywka cholinergiczna (N=7), L50.6 pokrzywka kontaktowa (N=3), L50.8 inne postaci pokrzywki (N=40), L50.9 pokrzywka nieokreślona (N=234) – Rycina 1.

Analizę przeprowadzono w oparciu o dokumentację medyczną pacjentów z uwzględnieniem danych z wywiadów, w tym współistniejące choroby o podłożu alergicznym lub zapalnym (N=127) – brano pod uwagę zaburzenia z kręgu:

- uczuleń na leki, środki farmakologiczne i substancje biologiczne w wywiadzie (Z88);
- niekorzystnych skutków niesklasyfikowanych gdzie indziej (T78);
- naczyńoruchowych i alergicznych nieżytów nosa (J30);
- przewlekłych zapaleń błony śluzowej nosa, nosa i gardła, a także gardła (J31);
- przewlekłych zapaleń zatok (J32);
- polipów nosa (J33);
- przewlekłych chorób migdałków podniebiennych i migdałka gardłowego (J35);
- atopowego zapalenia skóry (L20);
- alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (L23);
- nieokreślonych kontaktowych zapaleń skóry (L25);
- astmy oskrzelowej (J45);
- innych układowych chorób tkanki łącznej (M35).

Wykorzystano również oznaczenia następujących parametrów laboratoryjnych:

- miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA);
- miano przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA);
- stężenie czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy;
- stężenie przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom (anty-CCP) w surowicy;
- stężenie przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (anty-TG) w surowicy;
- stężenie przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) w surowicy;



Rycina 1. Wykres przedstawiający częstość poszczególnych rozpoznania pokrzywek. Objasnienia poszczególnych kodów według klasyfikacji ICD-10 podano w tekście.

- stężenie całkowitych immunoglobulin E (tIgE) w surowicy;
- stężenie przeciwciał anti-HCV w surowicy;
- stężenie przeciwciał anti-HbS w surowicy;
- stężenie przeciwciał IgG przeciw *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w surowicy;
- wartość odczynu opadania krwinek czerwonych (OB);
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy.

Oznaczenia wykonane były w laboratorium Centralnego Szpitala Klinicznego UM w Łodzi, bądź w certyfikowanych laboratoriach współpracujących, zgodnie z rutynową metodologią diagnostyczną. Miana przeciwciał ANA i ANCA oznaczono metodą immunofluorescencji pośredniej z użyciem, odpowiednio: linii komórkowej Hep-2 oraz granulocytów obojętnochłonnych osób zdrowych. Kryteria dodatnich wyników w odniesieniu do poszczególnych parametrów przedstawia Tabela I.

### Analiza statystyczna

W celu porównania częstości występowania podwyż-

Tabela I. Wartości wyników poszczególnych parametrów uznane za przekraczające górne granice normy (GGN).

Parametr	Wartości powyżej GGN
ANA	≥ 1:80
ANCA	> 1:10
RF	> 40 IU/ml
anty-CCP	> 5 RU/ml
anty-TG	> 100 IU/ml lub ≥ 1:20*
anty-TPO	> 34 IU/ml lub ≥ 1:20*
tIgE	> 100 U/ml
anty-HCV	> 1,0 AU/ml
anty-HbS	> 100 mIU/ml
IgG przeciw <i>H. pylori</i>	> 1,1 U/ml
OB	> 10 mm/h lub > 15 mm/h lub > 20 mm/h*
CRP	> 0,5 mg/l lub > 3 mg/l*

\* różnice kryteriów zależne od metody badania i laboratorium wykonującego

ANA - miano przeciwciał przeciwjądrowych; ANCA - miano przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów; anty-CCP - stężenie przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom; anty-HbS - stężenie przeciwciał anty-HbS; anty-HCV - stężenie przeciwciał anti-HCV; anty-TG - stężenie przeciwciał przeciw tyreoglobulinie; anty-TPO - stężenie przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej; CRP - stężenie białka C-reaktywnego; *H. pylori* - *Helicobacter pylori*; OB - wartość odczynu opadania krwinek czerwonych; RF - stężenie czynnika reumatoidalnego; tIgE - całkowite stężenie immunoglobulin E.

szonych parametrów pomiędzy grupą kobiet a grupą mężczyzn, a więc dwóch zmiennych dwukategorialnych, zastosowano test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa. Normalność rozkładu wszystkich badanych parametrów została oceniona testem Shapiro-Wilka. W związku z niespełnieniem kryteriów normalności rozkładu zastosowano test korelacji rang Spearmana dla wszystkich parametrów. Porównań między więcej niż 2 grupami dokonano z użyciem testu Kruskala-Wallisa dla zmiennych niespełniających kryteriów normalności rozkładu oraz testu ANOVA i testu post hoc Tukeya w przypadku spełnienia kryteriów rozkładu normalnego. Wartość  $p < 0,05$  uznano za istotną statystycznie. Analizę statystyczną wykonano za pomocą programów Statistica 13.1PL (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA) oraz GraphPad Prism 7.01 (GraphPad Software, San Diego, Kalifornia, USA).

### Wyniki

Wśród pacjentów włączonych do badania oznaczono: ANA - u 318 osób (w tym 55,97% dodatnich wyników); ANCA - u 77 (w tym 11,69% dodatnich wyników); RF - u 66 (w tym 12,12% dodatnich wyników); anty-CCP - u 37 (w tym 10,81% dodatnich wyników); anty-TG - u 175 (w tym 26,86% dodatnich wyników); anty-TPO

Tabela II. Porównanie częstości wyników poszczególnych parametrów przekraczających górną granicę normy między grupami kobiet i mężczyzn.

Parametr	Częstość dodatniego wyniku u kobiet (%)	Częstość dodatniego wyniku u mężczyzn (%)	p
ANA	61,86	39,02	<0.001
ANCA	11,67	11,76	0.71
RF	12,50	10,00	0.73
anty-CCP	12,50	0,00	-
anty-TG	30,07	12,50	0.09
anty-TPO	33,10	8,57	0.006
tIgE	41,11	54,69	0.02
anty-HbS	27,59	38,46	0.73
IgG przeciw <i>H. pylori</i>	37,37	31,82	0.68
OB	35,15	31,37	0.60
CRP	17,39	20,83	0.65

ANA - miano przeciwciał przeciwjądrowych; ANCA - miano przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów; anty-CCP - stężenie przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom; anty-HbS - stężenie przeciwciał anty-HbS; anty-TG - stężenie przeciwciał przeciw tyreoglobulinie; anty-TPO - stężenie przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej; CRP - stężenie białka C-reaktywnego; *H. pylori* - *Helicobacter pylori*; OB - wartość odczynu opadania krwinek czerwonych; RF - stężenie czynnika reumatoidalnego; tIgE - całkowite stężenie immunoglobulin E.

Tabela III. Istotne korelacje w populacji ogólnej.

Parametry, między którymi obserwowano korelacje	N	p	r
OB – RF	39	0,006	0,433
OB – anty-CCP	27	0,031	0,415
anty-TG – IgG przeciw <i>H. pylori</i>	24	0,034	-0,434
liczba współwystępujących chorób o podłożu alergicznym / zapalnym – tlgE	244	0,0003	0,231
wiek - OB	216	<0,0001	0,426
wiek – IgG przeciw <i>H. pylori</i>	92	0,009	0,272
wiek – CRP	184	0,017	0,175
wiek – anty-CCP	33	0,026	0,388

ANA - miano przeciwciał przeciwjądrowych; anty-CCP - stężenie przeciwciał przeciwko cytrulinowanemu peptydom; anty-TG - stężenie przeciwciał przeciw tyreoglobulinie; CRP - stężenie białka C-reaktywnego; *H. pylori* – *Helicobacter pylori*; OB - wartość odczynu opadania krwinek czerwonych; RF - stężenie czynnika reumatoidalnego; tlgE – całkowite stężenie immunoglobulin E.

Tabela IV. Istotne korelacje według płci.

Parametry, między którymi obserwowano korelacje	N	p	r
<b>KOBIETY</b>			
OB – RF	33	0,016	0,416
OB – anty-CCP	23	0,044	0,424
wiek – OB	165	<0,0001	0,357
wiek – IgG przeciw <i>H. pylori</i>	62	0,009	0,329
tlgE – IgG przeciw <i>H. pylori</i>	37	0,002	-0,375
<b>MĘŻCZYŹNI</b>			
OB – wiek	50	<0,0001	0,574
OB – anty-TG	10	0,031	-0,679
OB – anty-TPO	10	0,013	-0,748

anty-CCP - stężenie przeciwciał przeciwko cytrulinowanemu peptydom; anty-TG - stężenie przeciwciał przeciw tyreoglobulinie; anty-TPO - stężenie przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej; *H. pylori* – *Helicobacter pylori*; OB - wartość odczynu opadania krwinek czerwonych; RF - stężenie czynnika reumatoidalnego; tlgE – całkowite stężenie immunoglobulin E.

- u 180 (w tym 28,33% dodatnich wyników); tlgE - u 244 (w tym 44,67% dodatnich wyników); przeciwciała anty-HCV - u 49 (w tym 6,12% dodatnich wyników); przeciwciała anty-HBs - u 42 (w tym 30,95% dodatnich wyników); IgG przeciwko *H. pylori* - u 143 (w tym 35,66% dodatnich wyników); OB - u 216 (w tym 34,26% dodatnich wyników); CRP - u 186 (w tym 18,26% dodatnich wyników).

Tylko 29,17% pacjentów z podwyższonym stężeniem anty-TG w surowicy miało w wywiadzie chorobę tarczycy. Z kolei u pacjentów z podwyższonym stężeniem anty-TPO, było to 34,62% osób. Najczęstszym obserwowanym zaburzeniem było autoimmunologiczne zapalenie tarczycy - u 25% badanych z dodatnim wynikiem anty-TG oraz u 26,92% badanych z dodatnim wynikiem anty-TPO.

Podwyższone wartości stężeń autoprzeciwciał obserwowano częściej u kobiet niż u mężczyzn (Tabela II), jednak różnice istotne statystycznie odnotowano jedynie w odniesieniu do ANA, anty-TPO oraz tlgE.

Istotne statystycznie korelacje obserwowane pomiędzy poszczególnymi parametrami w populacji ogólnej odnotowano w Tabeli III. Podobne zależności obserwowane były wśród kobiet. Ponadto w tej grupie obserwowano słabą, lecz istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem IgE a poziomem przeciwciał IgG przeciw *H. pylori* (Tabela IV). Natomiast w populacji mężczyzn zwracały uwagę korelacje pomiędzy wartością OB, a następującymi parametrami: wiek, anty-TG, anty-TPO (Tabela IV).

Nie obserwowano istotnych różnic stężeń autoprzeciwciał anty-TG, anty-TPO, RF, jak również tlgE i IgG dla *H. pylori* wśród pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał ANA. Różnice między wartościami OB pomiędzy chorymi z obecnymi ANA w różnych stężeniach były na granicy istotności statystycznej ( $p=0,0496$ , test ANOVA) – Tabela V. Test post hoc wykazał istotność statystyczną w wartościach OB jedynie między pacjentami z ANA obecnymi w mianie 1:80 a pacjentami z ANA w mianie 1:640 (Rycina 2).

## Dyskusja

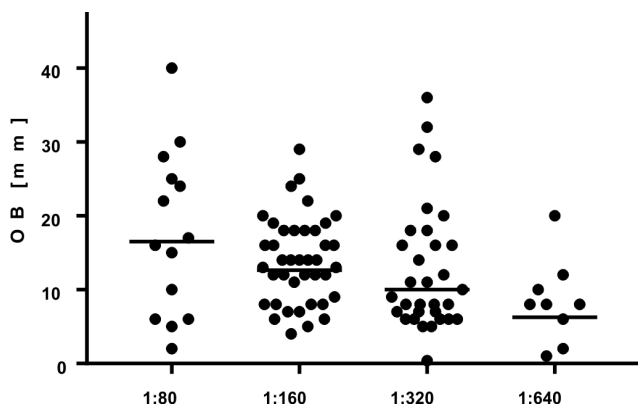
Jednym z najczęściej obserwowanych odchyień w badaniach laboratoryjnych pacjentów z CSU jest wzrost miana ANA, który może dotyczyć średnio 15–29% chorych [2, 3]. Chociaż rola tych przeciwciał w etiopatogenezie pokrzywki nie została w pełni wyjaśniona, zauważono większą oporność na standardowe leczenie przeciwhistaminowe w tej grupie pacjentów, niezależnie od towarzyszących chorób autoimmunologicznych [3]. W świetle znanych szeroko danych epidemiologicznych wyniki uzyskane w badanej przez nas grupie nie są poniekąd zaskakujące w odniesieniu do istotnie częstszej obecności ANA u kobiet. Ograniczeniem dla szerszej interpretacji tych wyników jest fakt, że przedmiotem analizy była jedynie obecność przeciwciał ANA bez umiejscawiania wyniku (dodatniego bądź ujemnego) w kontekście klinicznym uwzględniającym ewentualne rozpoznanie układowej choroby tkanki łącznej.

Nie wydają się także zaskakujące dodatnie korelacje wartości OB z wiekiem zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn. Zależności te wytłumaczone mogą być wzrastającą z wiekiem częstością przewlekłych schorzeń współistniejących, w patogenezie których proces zapalny odgrywa niejednokrotnie istotną rolę.

Tabela V. Surowicze stężenia auto przeciwciał, parametrów zapalenia, całkowitych IgE oraz przeciwciał klasy IgG swoistych dla *H. pylori* u pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał ANA. Podano wartości mediany z odstępami międzykwartylowymi.

	ANA 1:80	ANA 1:160	ANA 1:320	ANA 1:640	p
anty-TPO [IU/ml]	77,15 [5,75 – 619,8]	5,0 [0,45 – 28,85]	4,4 [0,5 – 139,3]	2 [0,4 – 98,8]	0,21 *
anty-TG [IU/ml]	140,7 [6,518 – 324,7]	8,25 [1,8 – 19,35]	8,41 [1,68 – 28,87]	29,55 [9,72 – 82,78]	0,12 *
RF [U/ml]	12,5 [8,75 – 15,5]	8,0 [8,0 – 10,0]	8,0 [8,0 – 20,0]	13,0 [8,5 – 22,38]	0,13 *
tIgE [kU/l]	83,15 [4,79 – 130,8]	56,14 [24,6 – 167,0]	76,05 [16,3 – 250,0]	67,6 [20,68 – 116,8]	0,94 *
OB [mm/h]	16,5 [6,0 – 25,75]	14 [8,25 – 18,0]	9,5 [6,25 – 17,5]	8,0 [4,0 – 11,0]	0,0496 #
CRP [mg/l]	6,0 [3,0 – 18,61]	3,0 [1,55 – 4,23]	3,0 [2,98 – 6,68]	3,0 [1,55 – 6,08]	0,25 *
<i>H. pylori</i> IgG [U/ml]	3,7 [2,13 – 47,61]	10,11 [2,06 – 57,5]	64,27 [3,24 – 108,5]	3,12 [2,15 – 11,5]	0,29 *

\* test Kruskala-Wallis # ANOVA



Rycina 2. Wartości OB u pacjentów z obecnymi przeciwciałami ANA w różnych mianach.  $P=0,0496$  (test ANOVA). Istotną różnicę obserwowano porównując grupy z ANA w mianie 1:80 vs. 1:640.  $*p=0,03$  (test post hoc Tukeya). Jeden punkt oznacza wynik u jednego pacjenta.

U pacjentów w naszym badaniu obserwowano istotnie większą częstość obecności podwyższonych stężeń przeciwciał anty-TPO u kobiet oraz całkowitych IgE u mężczyzn. Podwyższone stężenia anty-TPO u chorych z przewlekłą pokrzywką spontaniczną obserwowane są znacznie częściej niż ma to miejsce w przypadku innych przeciwciał przeciw antygenom tarczycowym [4]. Co więcej, ryzyko zaburzeń czynności tarczycy związanych z reakcją autoimmunologiczną także jest istotnie większe u kobiet [5]. Nasze wyniki potwierdzają więc publikowane wcześniej obserwacje. Podwyższone stężenia przeciwciał anty-TG, anty-TPO czy całkowitego IgE u badanych pacjentów mogą być związane z rolą przeciwciał klas IgG i IgE w patogenezie przewlekłej pokrzywki spontanicznej [4]. Wyróżnia się dwa typy odpowiedzi autoimmunologicznej w przebiegu CSU: typ I związany jest z obecnością przeciwciał klasy IgE przeciwko wybranym antygenom własnym (m.in. przeciwko TPO czy

interleukinie 24), natomiast typ IIb – z obecnością przeciwciał klasy IgG aktywowanych przez komórki tuczne [6]. Przeciwciała anty-TPO w klasie IgE prawdopodobnie biorą udział w patogenezie CSU, ze względu na ich obwodowe działanie i możliwość wywoływania degranulacji bazofilów [7]. Interesujące są obserwacje pochodzące z badań populacji chińskiej. Obserwowano w niej istotnie mniejsze stężenie całkowitych IgE u tych chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną, u których stwierdzano podwyższone stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych anty-TPO zarówno w klasie IgE, jak i IgG. Ponadto wykazano zwiększoną częstość współwystępowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów z pokrzywką (9,8% w porównaniu do 0,6% w populacji ogólnej) [8]. Pacjenci chorujący na przewlekłą pokrzywkę w stanie eutyreozy są dodatkowo bardziej narażeni na wykształcenie się autoimmunologicznego zapalenia tarczycy [7].

Zważywszy na dodatnią korelację pomiędzy poziomem tIgE oraz ilością współistniejących chorób o podłożu alergicznym lub zapalnym, warto wziąć pod uwagę, że alergia i atopia są niezależnymi czynnikami przyczyniającymi się do wzrostu stężenia tIgE [9]. Niemniej jednak, 30% do 50% przypadków CSU może mieć związek z obecnością auto przeciwciał powodujących uwalnianie histaminy po reakcji z epitopami IgE lub z receptorem o wysokim powinowactwie dla IgE (FcεRI) [10]. Ostatnie badania [6, 9, 11, 12] pokazały, że CSU może przebiegać także z obniżonym poziomem tIgE, co jednak wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie. W badaniu Zhang i wsp. predyktorami gorszej odpowiedzi na leczenie przeciwhistaminowe CSU była obecność podwyższonych stężeń anty-TPO w klasie IgG oraz niskich stężeń tIgE (poniżej 40 IU/ml) [12].

Uważa się, że rozpowszechnienie infekcji *H. pylori* obejmuje nawet 50% światowej populacji, wywołując nie tylko choroby żołądkowe, ale także schorzenia o podłożu autoimmunologicznym [13]. Przeciwciała przeciwko *H. pylori* mogą stymulować uwalnianie histaminy w skórze, a w konsekwencji promować powstawanie zmian pokrzywkowych

[13]. Pomimo że udział infekcji *H. pylori* w etiopatogenezie CSU pozostaje kwestią sporną, wielu badaczy zwraca uwagę na poprawę w zakresie objawów pokrzywkowych po eradykacji zakażenia [13,15]. Co więcej, pacjentom z CSU często towarzyszą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą sugerować infekcję *H. pylori* [13]. W naszej grupie pacjentów dodatni wynik badania przeciwciał IgG przeciw *H. pylori* odnotowano u około 35% pacjentów. W całej grupie obserwowano istotną dodatnią korelację *H. pylori* IgG z wiekiem, natomiast u kobiet istotną była ujemna korelacja stężenia *H. pylori* IgG ze stężeniami tIgE. Dane na temat wzajemnych związków zakażenia *H. pylori* i występowania atopii są skąpe, jednak wskazują na zależności podobne do obserwowanej w badanej przez nas grupie. Zakażenie *H. pylori* u dzieci greckich wiązało się z rzadszym występowaniem astmy [16], natomiast w badaniu przeprowadzonym w populacji etiopskiej [17] ekspozycja na *H. pylori* we wczesnym dzieciństwie wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju atopii bądź klinicznych objawów alergii. Z kolei w retrospektywnym badaniu dorosłych i dzieci pochodzenia latynoskiego nie stwierdzono związku między obecnością IgG dla *H. pylori* a występowaniem przewlekłej pokrzywki [18].

Warto wspomnieć, że występowanie podwyższonych mian bądź stężeń autoprzeciwciał – bez istotnego znaczenia klinicznego – opisywane jest w populacji ogólnej. Dillon i wsp. [19] obserwowali podwyższone miana następują-

cych przeciwciał wśród ludności amerykańskiej: anty-TG (u 12,1% badanych w latach 1988-1994; u 7,7% - w latach 2007-2012), anty-TPO (u 13,9% badanych w latach 1988-1994; u 11,7% - w latach 2007-2012), RF (3,1% badanych), ANA (14,2% badanych). Z kolei Deshpande i wsp. [20] opisali wykrywalność podwyższonych mian ANCA (5.1% badanych), ANA (8.6% badanych), anty-CCP (1% badanych), anty-TPO (8,6% badanych) wśród ludności australijskiej. Inne badania dowodzą, że w populacji ogólnej u około 25% osób przeciwciała ANA mogą być dodatnie, pomimo braku współistniejących chorób autoimmunologicznych [21, 22].

## Wnioski

Korelacje między parametrami zapalenia a niektórymi autoprzeciwciałami wydają się logiczne i uzasadnione. W badanym materiale obserwowaliśmy jednak także zależności i istotne statystycznie różnice, które nie znajdują oczywistego wytłumaczenia i wymagają potwierdzenia w badaniach przeprowadzonych w bardziej licznych grupach. Ponadto, z uwagi na dużą heterogenność i zmienność zaburzeń klinicznych i laboratoryjnych towarzyszących objawom przewlekłej pokrzywki wskazane są działania na rzecz ustanowienia standardów postępowania diagnostycznego w tej grupie pacjentów.

## Piśmiennictwo

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393–414.
2. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Dec;16(12):1196–208.
3. Magen E, Waitman D-A, Dickstein Y, Davidovich V, Kahan NR. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. *Allergy asthma Proc*. 2015;36(2):138–44.
4. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017 Oct;72(10):1440–60.
5. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012 Oct;42(2):252–65.
6. Sauer M, Scheffel J, Frischbutter S, Kolkhir P, Xiang Y-K, Siebenhaar F, et al. Lower IgA Levels in Chronic Spontaneous Urticaria Are Associated With Lower IgE Levels and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:657211.
7. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.
8. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1307–13.
9. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021 Mar;13(2):206–18.
10. Alen Coutinho I, Regateiro FS, Fernandes RA, Pita JS, Gomes R, Coelho C, et al. Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 Nov 11;16(1):97.
11. de Montjoye L, Darrigade AS, Giménez-Arnau A, Herman A, Dumoutier L, Baeck M. Correlations between disease activity, autoimmunity and biological parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar;53(2):55–66.
12. Zhang L, Qiu L, Wu J, Qi Y, Wang H, Qi R, et al. IgE and IgG Anti-Thyroid Autoantibodies in Chinese Patients With Chronic Spontaneous Urticaria and a Literature Review. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022 Jan;14(1):131–42.
13. Gu H, Li L, Gu M, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:486974.
14. AlBalbeesi A, Alsalman H, Alotaibi H, Halawani M, Almkhadeb E, Alsaif F, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection Among Rosacea and Chronic Spontaneous Urticaria Patients in a Tertiary Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*. 2021 Aug;13(8):e17617.
15. Qazi N, Samadani AJ, Jamali S, Begum S, Shah M. Chronic idiopathic Urticaria and *Helicobacter pylori* infection: Effect of eradication therapy on the relief of symptoms. *J Liaquat Univ Med Heal Sci*. 2013;12(3):172–6.
16. Tsigalou C, Konstantinidis TG, Cassimos D, Karvelas A, Grapsa A, Tsalkidis A, et al. Inverse association between *Helicobacter pylori* infection and childhood asthma in Greece: a case-control study. *Germes*. 2019 Dec;9(4):182–7.
17. Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, Amberbir A, Medhin G, Fogarty A, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and atopy in young Ethiopian children: A longitudinal study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;47(10):1299–308.
18. Mogica-Mogica JD, Gómez-López VM. [Association between *Helicobacter pylori* and allergic and non-allergic chronic urticaria]. *Rev Alerg Mex*. 2013;60(4):161–3.
19. Dillon CF, Weisman MH, Miller FW. Population-based estimates of humoral autoimmunity from the U.S. National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960-2014. *PLoS One*. 2020;15(1):e0226516.

20. Deshpande P, Lucas M, Brunt S, Lucas A, Hollingsworth P, Bundell C. Low level autoantibodies can be frequently detected in the general Australian population. *Pathology*. 2016 Aug;48(5):483–90.
21. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing - misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Aug;13(8):495–502.
22. Solow EB, Vongpatanasin W, Skaug B, Karp DR, Ayers C, de Lemos JA. Antinuclear antibodies in the general population: positive association with inflammatory and vascular biomarkers but not traditional cardiovascular risk factors. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6):1031–7.