



Dr n. med. Monika Sikorska,  
prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii  
i Alergologii Uniwersyteckiego Centrum  
Klinicznego w Gdańsku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Roman  
Nowicki

## Diagnostyka i terapia alergiczných chorób skóry

**Choroby alergiczne stanowią szeroko rozpowszechnioną grupę schorzeń, których objawy dotyczą przede wszystkim układu oddechowego, pokarmowego i skóry. Ze względu na istotny wzrost częstości występowania tych zaburzeń (wiązaný z wieloma czynnikami, m.in. ze zindustrializowaniem środowiska) podjęcie tematu diagnostyki i możliwości terapeutycznych alergicznych chorób skóry jest niezmiernie ważne. Jedną z częstszych chorób skóry o podłożu alergiczným jest atopowe zapalenie skóry, stwierdzane u 1-5% ogólnej populacji europejskiej, a w szczególności wśród dzieci. Dla porównania pokrzywkę diagnozuje się zazwyczaj u ludzi między 30 a 40 r.ż., a wyprysk kontaktowy między 20 a 30 r.ż.**

Do chorób alergicznych skóry należą bardzo zróżnicowane pod względem etiopatogenetycznym i klinicznym schorzenia, takie jak atopowe zapalenie skóry, kontaktowe alergiczne zapalenie skóry, wyprysk alergiczny, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. U podłoża rozwoju wymienionych chorób mogą leżeć również mechanizmy nieimmunologiczne. Najlepszym przykładem jest pokrzywka – niejednorodna grupa chorób charakteryzujących się wysiewem bąbli pokrzywkowych. Typowy objaw skórny (szybko pojawiający się i krótko utrzymujący się, dobrze odgraniczony, intensywnie swędzący bąbel) może być identyczny pomimo odmiennych przyczyn powstawania choroby. Wysiew bąbli pokrzywkowych wywołany jest degranulacją komórek tucznych przez swoiste lub nieswoiste czynniki aktywują-

ce. W I mechanizmie immunologiczným (natchmiastowym) alergeny doprowadzają do uwolnienia istotnych mediatorów na drodze wiązania się ze swoistymi przeciwciałami opłaszczonymi na komórkach tucznych. Dobrze poznany jest również mechanizm związany z powstawaniem kompleksów immunologicznych, na drodze którego dochodzi do wysiewu bąbli pokrzywkowych. Natomiast z drugiej strony stres, ucisk, woda czy niska i wysoka temperatura na drodze nieswoistej mogą wywoływać podobne objawy. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, niezmiernie ważne jest przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki w celu weryfikacji swoistości czynników prowokujących powstawanie zmian skórnych, co ma ogromny wpływ na wdrożenie skutecznego leczenia. Przed omawianiem najbardziej istot-

nych elementów diagnostyki alergicznych chorób skóry warto przypomnieć podstawowe definicje związane z alergią. Alergia jest nabytą zmienioną odpowiedzią immunologiczną na substancje zewnątrzpochodne (alergeny) dobrze tolerowane przez większość populacji. U podłoża reakcji alergicznych mogą leżeć różne mechanizmy immunologiczne, co stało się podstawą do stworzenia przez Gella i Coombsa klasyfikacji tych reakcji i podziału na cztery podstawowe typy nadwrażliwości (tab. 1).

W diagnostyce chorób o podłożu alergicznym wykorzystuje się testy skórne (punktowe testy skórne, testy śródskórne i naskórkowe testy płatkowe) oraz badania laboratoryjne mające na celu oznaczenie poziomu IgE całkowitego i stężeń swoistych dla alergenów IgE. Dla potwierdzenia związku objawów chorobowych z określonymi czynnikami służą również próby prowokacyjne. Dostępne skórne testy alergologiczne służą do wykrywania aler-

genów pokarmowych, powietrzno pochodnych, kontaktowych oraz do diagnostyki alergii na leki i na jad owadów błonkoskrzydłych. Wiarygodność wszystkich testów jest ograniczona ich czułością i swoistością. Podstawą odpowiedniego zaplanowania diagnostyki zmian skórnych jest szczegółowy wywiad z pacjentem, na podstawie którego możemy podejrzewać alergiczne tło schorzenia.

### Punktowe testy skórne

Najczęściej wykonywanymi testami alergologicznymi są punktowe testy skórne, które, podobnie jak testy śródskórne, służą do wykrywania nadwrażliwości natychmiastowej (typ I reakcji nadwrażliwości wg Gella i Coombsa). W wyniku nakłucia kropli roztworu alergenów zaaplikowanych na skórę zostają one wprowadzone do skóry, gdzie po związaniu się z docelowymi komórkami (mastocyty – komórki tucz-

Tabela 1. Reakcje nadwrażliwości wg Gella i Coombsa<sup>[1]</sup>.

	<b>Typ I</b>	<b>Typ II</b>	<b>Typ III</b>	<b>Typ IV</b>
<b>Rodzaj reakcji</b>	<b>natychmiastowa</b>	<b>cytotoksyczna</b>	<b>kompleksów immunologicznych</b>	<b>opóźniona</b>
Antygeny	pokarmy, pyłki, leki, jady owadów	leki	leki, antygeny mikrobowe, obce białka w chorobie posurowiczej	alergeny kontaktowe – kosmetyki, substancje zawodowe, leki
Przeciwciała	IgE	IgG, IgM	IgG1 lub IgG3	nie biorą udziału
Komórki efektorowe	mastocyty, bazofile, eozynofile	NK, makrofagi, monocyty, limfocyty T, neutrofile, płytki krwi	neutrofile	limfocyty T CD4+ i CD8+
Mediatory	histamina, bradykinina, serotonina	składniki dopełniacza	zaktywowane składniki dopełniacza	limfokiny uwalniane ze swoiście uczulonych limfocytów T po kontakcie z alergenem
Czas wystąpienia reakcji u uczulonych po kontakcie z alergenem	sekundy, minuty	kilka godzin	kilka minut – kilka godzin (wyjątek stanowi choroba posurowicza – 9 dni)	kilka godzin – kilka dni (najczęściej 48 godzin)
Jednostki chorobowe	atopowe zapalenie skóry, pokrzywka (niektóre typy), obrzęk naczyńioruchowy (niektóre typy), uczulenie na jad owadów	choroba hemolityczna noworodków, nadostre odrzucanie przeszczepu	pokrzywka (niektóre typy), choroba posurowicza, reumatoidalne zapalenie stawów	wyprysk, gruźlica, trąd, infekcje grzybicze

ne) doprowadzają do ich degranulacji i uwolnienia mediatorów, głównie histaminy, odpowiedzialnych za miejscową reakcję skóry. Dodatni wynik punktowych testów skórnych potwierdza uczulenie IgE-zależne na badane alergeny. Skład standardowych zestawów służących do diagnostyki uczulenia na alergeny powietrzno pochodne oraz inne zamieszczono w tabeli 2.

Na skórę przedramion (powierzchnia zgina-czy) nakłada się po jednej kropli roztworu z aler-genami po uprzednim ponumerowaniu miejsc nakłuć, co zapobiega błędom podczas odczytu. Każda kropla zostaje nakłuta jednorazowym lan-cetem na głębokość około 0,4 mm. Testy chętnie wykonywane są w warunkach ambulatoryj-nych, ponieważ są one stosunkowo bezpieczne i łatwe do interpretacji. Klinicznym objawem świadczącym o uczuleniu na testowany alergen jest reakcja rumieniowo-obrzękowa (swędzący bąbel) w miejscu wnikięcia alergenu. W przy-padku dodatnich wyników punktowych testów skórnych z poszczególnymi antygenami przy jednoczesnym braku objawów klinicznych po kontakcie z danymi alergenami nie można stwierdzić alergii, natomiast wynik może wska-zywać na zwiększone ryzyko rozwoju alergii w przyszłości. Należy pamiętać, że wyniki testów mogą być fałszywie ujemne (chory przy-

muje leki przeciwhistaminowe) lub fałszywie do-datnie (nadreaktywność skóry – dermatografizm). Oprócz testów z wybranymi alergenami wyko-nuje się każdorazowo testy z roztworem hista-miny (zazwyczaj 10,0 mg/ml) jako kontrolę do-datnią i z roztworem rozpuszczalnika, w którym są zawieszony wszystkie alergeny – kontrola ujemna. Dzięki temu minimalizujemy ryzyko błędów w interpretacji wyników badań<sup>[2]</sup>.

### Testy śródskórne

Testy śródskórne służą przede wszystkim do wykrywania alergii na jad owadów błonkoskrzydłych i niektóre leki, m.in. penicylinę. W skórę przedramienia wstrzykuje się 0,02-0,1 ml wodnego roztworu wyciągu alergenowego, a po 15-20 minutach odczytuje się średnicę bąbla i otaczającego rumienia. Wymiary odpowiednio równe lub większe niż 5 mm i 10 mm świadczą o alergii (wynik dodatni). Podobnie jak w przy-padku punktowych testów skórnych należy wykonać kontrolę dodatnią i ujemną. Testy należy wykonywać w warunkach umożliwiających inter-wencję w przypadku reakcji anafilaktycznej.

### Naskórkowe testy płatkowe

Naskórkowe testy płatkowe wykonuje się w celu wykrycia nadwrażliwości opóźnionej (typ IV reakcji nadwrażliwości wg Gella i Coombsa) na alergeny kontaktowe (hapteny), będące przy-czyną alergicznego wyprysku kontaktowego. Na skórę pleców okolicy międzyopatkowej nakleja się standardowe zestawy alergenów w komo-rach okluzyjnych. Uciążliwością dla pacjenta w trakcie diagnostyki jest duża dyspozycyjność wynikająca z konieczności dwukrotnego odczytu testów: zdjęcie przyłepców wraz z przylegają-cymi do skóry alergenami po 48 godzinach (wstępny odczyt) i po kolejnych 24 godzinach (w przypadkach wątpliwych dodatkowo po 48 godzinach). Przykładowy zestaw alergenów kontaktowych stosowanych w testach płatkowych przedstawiono w tabeli nr 3<sup>[3]</sup>.

Tabela 2. Punktowe testy naskórkowe<sup>[1]</sup>.

Zestaw powietrzno pochodny	Inne alergeny
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	pokarmowe
<i>Dermatophagoides farinae</i>	lateks
sierść kota	jad owadów błonkoskrzydłych
sierść psa	
leszczyna	
olsza	
brzoza	
trawy i zboża	
bylica	
<i>Cladosporium herbarum</i>	
<i>Alternaria tenuis</i>	

**Tabela 3.** Alergeny kontaktowe wykorzystywane w diagnostyce naskórkowych testów płatkowych<sup>[2]</sup>.

dwuchromian potasu	kalafonia
4-fenyldwuamina	parabeny
mieszanka tiuramów	N-izopropyl-N-fenyl-4-fenylenodwuamina
siarczan neomycyny	alkohole wełny
chlorek kobaltu	mieszanka merkaptanów
benzokaina	żywica epoksydowa
siarczan niklu	żywica drzewa <i>Myroxylon pereirae</i> (balsam peruwiański)
kliochinon	żywica 4-tert-butuloformaldehydowa
merkaptobenzotiazol	mieszanka laktonów seskwiterpenowych
formaldehyd	primina
mieszanka zapachowa	chlorometyloizitiazolinon (Kathon CG)
Quaternium-15	budezonid
mieszanka zapachowa II	piwalan tiksokortolu
lyral	metylodwubromoglutaronitryl

### Stężenie IgE całkowitego (cIgE) i IgE alergenowi swoistych (sIgE)

Podwyższony poziom cIgE występuje w wielu różnych stanach chorobowych niezwiązanych z alergią, dlatego jego wartość w diagnostyce chorób alergicznych jest niska. Wykrycie alergenowo swoistych IgE wskazuje na uczulenie na konkretne alergeny. Metodę tę stosuje się zazwyczaj do wykrywania alergii na jady, na alergeny pokarmowe, powietrzno pochodne i leki. Omawiana metoda diagnostyczna jest szczególnie wskazana u osób z ciężkim zaostrzeniem choroby, przy braku możliwości wykonania testów skórnych ze względu na zły stan skóry i niemożliwość odstawienia leków doustnych<sup>[4]</sup>. W przypadkach wątpliwych oznaczenie poziomu swoistych IgE jest badaniem pomocnym podczas kwalifikacji pacjenta do immunoterpii swoistej.

### Terapia chorób alergicznych

W terapii schorzeń alergicznych skóry główną rolę odgrywa unikanie alergenów wywołujących objawy skórne lub innych czynników zaostrzających przebieg choroby. Każda z ważniejszych chorób o podłożu alergicznym, m.in. atopowe zapalenie skóry i pokrzywki, le-

czymy zgodnie z ustalonym konsensusem. W niniejszym artykule skupimy się na najważniejszych aspektach terapii bez wskazywania na szczegółowe wytyczne.

### Unikanie czynników zaostrzających przebieg choroby

Wiedza na temat uczulających alergenów (wywiad, testy skórne, swoiste IgE) umożliwiła podjęcie odpowiednich środków zmniejszających ryzyko ekspozycji. W przypadku alergenów pokarmowych należy wykluczyć z diety konkretne alergeny. Unikanie ekspozycji na alergeny powietrzno pochodne nie jest takie łatwe, szczególnie jeśli alergenem są wszechobecne roztocza kurzu domowego lub sezonowe pyłki. Poza alergenami do czynników zaostrzających przebieg chorób alergicznych należą: stres, mikroorganizmy, hormony, czynniki drażniące (mydła, detergenty), używki i niekorzystne warunki atmosferyczne.

### Emolienty

Sucha skóra osób chorych na atopowe zapalenie skóry wymaga regularnych, codziennych aplikacji emolientów, przywracających

prawidłową funkcję bariery naskórkowej. Preparaty nawilżające należy aplikować co najmniej 2-3 razy dziennie (250-500 g w ciągu tygodnia), optymalnie co 4 godziny, nie zapominając o ich stosowaniu w okresach remisji<sup>[5]</sup>. Skład emolientów oparty jest przede wszystkim o ceramidy, cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe oraz różne humektanty, takie jak mocznik, glicerol i aminokwasy, które poprawiają funkcję bariery skórnej<sup>[6]</sup>. Emolienty nowej generacji wywierają działanie przeciwzapalne, antymitotyczne i przeciwświądowe<sup>[7]</sup>. Właściwa terapia emolientowa redukuje suchość skóry oraz zmniejsza ryzyko zaostrzeń i nawrotów choroby poprzez przywrócenie funkcji bariery naskórkowej.

### Miejscowe glikokortykosteroidy

Zmiany wypryskowe pojawiające się w przebiegu ostrych faz chorób alergicznych często wymagają włączenia miejscowych leków przeciwzapalnych, jakimi są glikokortykosteroidy. Preparaty te pozwalają na uzyskanie szybkiej remisji zmian skórnych w przypadkach o łagodnym i średnio ciężkim przebiegu choroby. Dobór preparatu zależy od lokalizacji i nasilenia stanu zapalnego (maści, kremy lub lotiony sterydowe o słabej do bardzo silnej mocy działania). Z powodu dużej skuteczności i niskiej ceny miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) często są nadużywane, to zaś może prowadzić do dalszej destrukcji bariery naskórkowej oraz rozwoju objawów niepożądanych, tzw. szkód posterydowych, takich jak rozszerzenia naczyń krwionośnych (teleangiektazje), atrofia skóry, rozstępy, nadkażenia bakteryjne, hipertrychozę, dyspigmentację, zaostrzenie zmian skórnych po odstawieniu leku i zjawisko tachyfilaksji, czyli osłabienie działania mGKS. Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych jest mniejsze, jeśli stosujemy tzw. terapię naprzemienną, czyli miejscowy preparat sterydowy aplikujemy co drugi lub trzeci dzień, a w międzyczasie skórę intensywnie natłuszczamy emolientami<sup>[8]</sup>.

### Miejscowe inhibitory kalcyneuryny

Zmiany skórne na twarzy, szyi, dekolcie, okolicy pach, pachwin i fałdów skórnych należy leczyć preparatami o właściwościach immunomodulujących (inhibitorami kalcyneuryny), które pozbawione są niepożądanych objawów charakterystycznych dla mGKS – takrolimusem i pimekrolimusem. Takrolimus (maść 0,03%) i pimekrolimus zalecane są od 2 roku życia w przypadkach o średnim i ciężkim przebiegu AZS, natomiast takrolimus w stężeniu 0,1% może być stosowany u chorych w wieku powyżej 16 lat<sup>[9]</sup>. Terapia miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (mlk) jest bezpieczną metodą leczenia skórnych chorób alergicznych. W związku z dużą masą cząsteczkową, lipofilnością i rozległym powinowactwem do skóry powyżej opisane leki w minimalnym stopniu przenikają do krążenia ogólnego i nie mają ogólnoustrojowych implikacji immunosupresyjnych. Omawianymi preparatami nie powinny być leczone osoby z upośledzoną odpornością. Celem utrzymania remisji zmian skórnych zaleca się długoterminowe stosowanie leków miejscowych na wcześniej zmienione miejsca chorobowe – terapia proaktywna. Ideą takie postępowania jest hamowanie subklinicznego stanu zapalnego skóry. Koszt terapii proaktywnej jest niższy niż reaktywnej, a jakość życia chorych stosujących tę metodę leczenia ulega poprawie<sup>[10]</sup>.

### Leki przeciwhistaminowe

W terapii chorób alergicznych skóry zastosowanie znalazły również leki przeciwhistaminowe skierowane przeciw receptorom H1 (anty-H1), których zadaniem jest leczenie objawów związanych z degranulacją komórek tucznych i uwalnianiem histaminy w takich chorobach jak atopowe zapalenie skóry, wyprysk alergiczny, pokrzywka, obrzęk Quinckego i innych dermatozach związanych ze świądem.

Wyróżnia się leki przeciwhistaminowe I i II generacji. Pierwsze z nich poza blokowaniem receptorów H1 blokują również receptory adrenergiczne, cholinergiczne, dopaminergiczne i serotonergiczne, co generuje dużą liczbę działań niepożądanych (zawroty głowy, szumy w uszach, suchość w jamie ustnej, zaburzenia oddawania moczu i ze strony przewodu pokarmowego). Do przedstawicieli tej grupy leków należą: hydroksyzyna, klemastyna, prometazy-na i ketotifen. Dla leków przeciwhistaminowych II generacji typowe jest swoiste działanie na receptory H1. Ta grupa leków charakteryzuje się właściwościami przeciwalergicznymi, szybkim początkiem działania, utrzymującym się przez wiele godzin, dobrym wchłanianiem z przewodu pokarmowego, a co ważne przy długoterminowym leczeniu – znacznym profilem bezpieczeństwa. Kilka przykładów leków przeciwhistaminowych II generacji – cetyryzyna, terfenadyna, loratadyna, desloratadyna, lewocetyryzyna i feksofenadyna<sup>[1]</sup>. Do grupy tej zaliczyć można także jeden z nowszych leków, jakim jest bilastyna, która jest nową molekułą, a nie modyfikacją dotychczas już istniejących.

### Leczenie przeciwdrobnoustrojowe

Zmieniona zapalnie sucha skóra z obecnością licznych nadzerek stanowi wrota dla drobnoustrojów, co sprzyja rozwojowi miejscowych infekcji skóry. Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze bardzo często zaostrzają przebieg chorób alergicznych skóry. W przypadku lokalnych infekcji skóry wystarczające jest wdrożenie miejscowych środków niszczących patogen, natomiast rozległe zakażenia wymagają włączenia ogólnej antybiotykoterapii celowanej, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych, w zależności od stwierdzonych mikroorganizmów<sup>[2]</sup>.

### Immunoterapia swoista

Jedyną opcją terapeutyczną, która leczy przyczynę, a nie objawy, jest immunoterapia swoista.

W przypadku pacjentów, u których udowodniono silną reakcję IgE-zależną na alergeny powietrzno-pochodne jako przyczynę zaostrzenia objawów choroby o podłożu atopowym, należy rozważyć swoistą immunoterapię (SIT)<sup>[12]</sup>.

### Leki biologiczne

Obiecującą metodą leczenia schorzeń alergicznych skóry są coraz szerzej stosowane w wielu chorobach o podłożu immunologicznym leki biologiczne. Opisywano przypadki skutecznego leczenia atopowego zapalenia skóry etanerceptem i infliksimabem (antagoniści TNF- $\alpha$ ), omalizumabem (anty-IgE), efalizumabem (anty-CD-11a), mepolizumabem (anty-IL-5) i rytuksimabem (anty-CD-20)<sup>[13]</sup>. Dużą nadzieję pokłada się w leczeniu biologicznym chorób alergicznych, dlatego każde nowe doniesienie na ten temat, a w szczególności wyniki dużych badań klinicznych są bardzo szczegółowo analizowane.

#### Piśmiennictwo:

1. Alergologia – kompendium. Pod red. R. Pawliczaka. Wyd. med. Termedia, Poznań 2013.
2. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C i wsp. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18-24.
3. White J.M. Patch tests: what allergists should know. *Clin Exp Allergy* 2011; 42: 180-5.
4. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff i wsp. *Dermatologia*. Braun-Falco. Tom 1. Wyd. Czelej, Lublin 2010.
5. Udompataikul M., Srisatwaja W.: Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25, 660-5.
6. Darmstadt G. L. i wsp.: Effect of skin barrier therapy on neonatal mortality rates in preterm infants in Bangladesh: a randomized, controlled, clinical trial. *Pediatrics* 2008, 121, 522-9.
7. Proksch E. i wsp.: Bathing in magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005, 44, 151-7.
8. Ring J., Alomar A., Bieber T. i wsp.: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012, 26, 1045-60.
9. Kalavala M., Dohil M. A.: Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a review of current evidence. *Am J Clin Dermatol* 2011, 12, 15-24.
10. Wollenberg A., Bieber T.: Proactive therapy of atopic dermatitis-an emerging concept. *Allergy* 2009, 64, 276-8.
11. Współczesna terapia dermatoz alergicznych, pod red. R. Nowickiego. Leki przeciwhistaminowe w dermatologii. Zespół Poligraficzny GRAWIPOŁ, Gdańsk 2008, 143-50.
12. Ring J., Alomar A., Bieber T. i wsp.: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012, 26, 1176-93.
13. Bremner M.S., Bremner S.F., Baig-Lewis S. i wsp. Are biologics safe in the treatment of atopic dermatitis? A review with a focus on immediate hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61, 666-76.