

Objawy obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki w przebiegu endokrynopatii

The symptoms of angioedema and urticaria in the course of endocrinopathy

Andrzej Bożek¹, Jolanta Krajewska², Ewa Hadas¹, Barbara Filipowska¹, Jerzy Jarząb¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrzu, kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. med. Jerzy Jarząb

²Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach, kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Barbara Jarząb

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 5: 244–247

Streszczenie

W pracy przedstawiono 4 przypadki nawracającego obrzęku naczynioruchowego i/lub przewlekłej pokrzywki skojarzonej z zaburzeniami hormonalnymi. Opisano 2 chorych z objawami nadczynności tarczycy, u których współistniejące objawy pokrzywki ustąpiły po przyczynowym leczeniu tyreotoksykozy. Obecność autoprzeciwciał przeciw-tarczycowych oraz wpływ hormonów tarczycy na zwiększoną degranulację mastocytów może tłumaczyć to zjawisko. U kolejnego chorego obserwowano współistnienie gruczolaka nadnerczy z ciężkim obrzękiem naczynioruchowym, niereagującym na typowe leczenie. Operacyjne usunięcie gruczolaka spowodowało całkowite wyleczenie pacjenta. U kolejnej chorej obecność czynnego hormonalnie rakowiaka w jelicie współistniała z przewlekłą, uporczywą pokrzywką. Prowadzona chemioterapia oraz terapia ¹³¹I MIGB spowodowała ustąpienie objawów skórnych. Wydzielanie amin biogennych, białkowych hormonów i innych substancji w dwóch ostatnich endokrynopatiach może mieć potencjalny wpływ na generowanie objawów pokrzywki.

Słowa kluczowe: pokrzywka, rakowiak, nadczynność tarczycy.

Abstract

The study presents four cases of recurrent angioneurotic oedema and/or chronic urticaria with the concomitant following endocrine disorders: hyperthyroidism, adrenal adenoma and carcinoid. In two patients thyrotoxicosis was associated with urticaria which disappeared completely after antithyroid drug therapy. This phenomenon can be explained by the influence of antithyroid antibodies and thyroid hormones which may increase mastocyte degranulation. In another patient with adrenal adenoma, a serious angioneurotic oedema resistant to routine treatment was observed. Surgical removal of the adrenal tumour caused complete regression of all symptoms. The next patient with hormonal active intestinal carcinoid accompanied by chronic urticaria was stated. All dermatological signs receded after chemotherapy and ¹³¹I MIBG therapy. In these two endocrinopathies biogenic amines and peptide hormones may cause urticaria.

Key words: urticaria, carcinoid, hyperthyroidism.

Wstęp

Pokrzywki stanowią trudny problem diagnostyczny, wymagający interdyscyplinarnego myślenia lekarskiego. Wynika to z faktu, że ich etiopatogeneza jest często bardzo złożona, co utrudnia prawidłową diagnozę. Prawdziwą osobliwością pokrzywki są jej odmiany, takie jak występujące częściej pokrzywka aspirynowa, opóźniona z ucisku, z zimna, cholinergiczna czy idiopatyczna oraz rzadziej występujące, jak postać z towarzyszącym obrzękiem na-

czynioruchowym, pokrzywka naczyniowa lub pokrzywki objawowe – towarzyszące innym chorobom ogólnoustrojowym. Szczególnie ta ostatnia grupa etiopatogenetyczna budzi zrozumiałe zainteresowania wśród lekarzy. Wynika to z faktu, że udane poszukiwanie czynnika sprawczego pozwala wyeliminować często trwające latami uporczywe wysiewy bąbli pokrzywkowych. Aktualne doniesienia naukowe w tym zakresie potwierdzają wpływ przeciwciał przeciw-tarczycowych na stymulowanie autoimmunolo-

Adres do korespondencji: dr med. Andrzej Bożek, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Dermatologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. M. Skłodowskiej-Curie 10, 41-800 Zabrze, tel./faks +48 32 271 31 65, e-mail: andrzejbozek@o2.pl

gicznych, skórnych odczynów bąblowych u chorych z przewlekłym zapaleniem tarczycy najczęściej w przebiegu hipotyreozy. Zdecydowanie mniej informacji dotyczy obecności pokrzywki w przebiegu innych chorób ogólnoustrojowych, w tym innych endokrynopatii. W nielicznych pracach podkreśla się rolę niektórych hormonów białkowych czy wpływ systemowego zapalenia naczyń na generowanie pokrzywki [1–4].

Celem pracy było przedstawienie zjawiska współistnienia objawów pokrzywki w przebiegu wybranych zaburzeń hormonalnych oraz wpływu odpowiedniej terapii przyczynowej na remisję zmian skórnych. Autorzy chcieliby zwrócić tym samym uwagę na interdyscyplinarny problem pokrzywek, często niedostrzegany z perspektywy innych specjalności medycznych, czego dowodem są nieliczne wcześniejsze doniesienia dotyczące tego zagadnienia.

Przypadek 1.

Pacjentka, lat 38, zgłosiła się do poradni alergologicznej z objawami uogólnionej pokrzywki, z towarzyszącymi epizodami obrzęku dolnej wargi trwającymi od ok. 34 mies. Chora podawała dodatkowo uczucie przemijającej blokady gardła, występujące średnio raz w miesiącu. Nie obserwowano remisji ww. objawów po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych. W wywiadzie zwracały uwagę objawy nadczynności tarczycy, rozpoznane jeszcze przed pojawieniem się pokrzywki, które jednak nie były leczone przez chorą mimo zaleceń lekarskich. Dodatkowo potwierdzono nadciśnienie tętnicze, które było leczone indapamidem. Kontrolne badania hormonów tarczycy: TSH=0,06 mIU/L (norma 0,2–4,20), frakcja wolnej T3 (fT3)=12,16 pMol/L (norma: 3,95–6,80) oraz frakcja wolnej T4 (fT4) 52 pMol/L (norma: 12–22). Na podstawie wyników badań oraz obrazu USG i scyntygrafii tarczycy rozpoznano wole guzkowe nadczynne zamostkowe. Ujemne punktowe testy skórne z podstawowymi aeroalergenami oraz pokarmami, prawidłowe stężenie IgE całkowitej (27,09 U/l), a także alergenowo-swoistych IgE przy wątpliwym wywiadzie dotyczącym chorób alergicznych pozwoliły na wykluczenie alergicznego IgE-zależnego tła pokrzywki. Analizowane alergeny zarówno w testach skórnych, jak i w doborze alergenowo-swoistych IgE dobrano na podstawie wywiadu z chorym i jego obserwacji co do czynników mogących nasilać przebieg pokrzywki (kurz domowy, sierść psa i kota, mleko krowie, jajo kurze, owoce, warzywa). Tym samym wykluczono IgE-zależne tło choroby. Dodatni był jedynie wynik testu z surowicą autologiczną.

Po uzyskaniu eutyreozy i wykonaniu strumektomii u chorej uzyskano m.in. całkowite ustąpienie objawów obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki bez konieczności dalszego jej leczenia.

Przypadek 2.

Pacjent MF, lat 37, od roku zgłaszał objawy uogólnionej pokrzywki. Diagnostyka dermatologiczna i alergologiczna,

obejmująca punktowe testy skórne dobrane w oparciu o wywiad z chorym (wyniki ujemne), ocenę stężenia IgE (30,2 U/l) i dopetniacza (w granicach normy) oraz test z surowicą autologiczną (wynik negatywny), nie pozwoliła na ustalenie przyczyny zmian skórnych. Dodatkowo chory podawał istotny spadek masy ciała (9 kg w ciągu 5 mies.) oraz wzmożoną potliwość. Jakiegokolwiek próby leczenia przeciwalergicznego nie spowodowały dłuższej poprawy. Diagnostyka przeprowadzona na oddziale chorób wewnętrznych (USG, scyntygrafia tarczycy) potwierdziła obecność wola guzkowego nadczynnego ze stężeniami hormonów tarczycy: TSH=0,0005 mIU/L (norma 0,2–4,20), fT4=26,43 pMol/L (norma: 3,95–6,80) oraz fT4 30,2 pMol/L (norma: 12–22).

W wyniku zastosowania tyreostatyków (tiamazol od dawki 60 mg na dobę) obserwowano stopniową poprawę stanu klinicznego chorego, a po 6 mies. leczenia całkowite ustąpienie objawów pokrzywki.

Przypadek 3.

Pacjentka, lat 48, zgłosiła się do poradni alergologicznej po pierwszym epizodzie wysiewu bąbli pokrzywkowych, z towarzyszącym obrzękiem naczynioruchowym w obrębie dolnej wargi oraz uczuciem przeszkody w gardle. W tym samym czasie chora rozpoczęła leczenie onkologiczne z powodu rozpoznania rakowiaka jelita grubego (kątnica). Rozpoznanie postawiono na podstawie badania histopatologicznego i po wnikliwej diagnostyce onkologicznej. W badaniach dodatkowych zwracały uwagę niskie poziomy hemoglobiny (5,2 mmol/l), limfocytów (2,8 G/l) oraz odczyn opadania krwinek (142 mm/godz.). W trakcie 3-letniej obserwacji chorej zanotowano liczne uogólnione wysiewy pokrzywki do kilku razy w miesiącu, pomimo typowego leczenia lekami przeciwhistaminowymi i okresowo doustnymi glikokortykosteroidami. U pacjentki obserwowano także objawy nieatopowej, przewlekłej, umiarkowanej astmy oskrzelowej, wymagającej przewlekłej aerozoloterapii (salmeterol 50 µg oraz propionian flutikazonu 500 µg). W trakcie leczenia rakowiaka jelita grubego i jego przerzutów do wątroby, na które składały się: zabieg chirurgiczny (laparotomia zwiadowcza + wytworzenie zespolenia między jelitem krętym i poprzecznicą), chemioterapia, terapia ¹³¹I MIBG, a następnie syntetycznym analogiem somatostatyny (oktreotydy), poza ustępowaniem objawów typowych dla rakowiaka (w tym napadowego rumienia na twarzy) obserwowano stopniowe ustępowanie pokrzywki. Trzy lata po rozpoczęciu leczenia onkologicznego objawy pokrzywki ustąpiły całkowicie bez typowego leczenia. Pomimo nawrotu choroby nowotworowej nie zaobserwowano powrotu pokrzywki.

Przypadek 4.

Pacjent, lat 65, zgłosił się do poradni alergologicznej z powodu utrzymujących się uporczywych wysiewów pokrzywki na tułowiu oraz pojedynczych epizodów obrzęku naczynioruchowego okolicy ust, gardła oraz języka. Wy-

wiad w kierunku chorób alergicznych wskazywał na niewielkie objawy nieżyty nosa w sezonie pylenia traw, jednak diagnostyka alergologiczna wykazała negatywne wyniki punktowych testów skórnych, a także testu z surowicą autologiczną. Stężenie całkowitej IgE w surowicy krwi było równe 24,2 U/l. Nie uzyskano poprawy po leczeniu lekami przeciwhistaminowymi. Chory skarżył się na narastające objawy zmęczenia, narastającą otyłość pomimo przestrzegania diety i obrzęki kończyn dolnych. Od roku leczył się na nadciśnienie tętnicze. W badaniu podmiotowym zwracały uwagę cechy zespołu Cushinga: twarz księżycowata, bawoli kark oraz rozstępki skórne. Z tego powodu chorego skierowano do Kliniki Endokrynologii, gdzie przeprowadzono badania, które wykazały obecność guza w lewym nadnerczu (na podstawie tomografii komputerowej). Diagnostyka hormonalna w zakresie kory nadnerczy ujawniła podwyższone dobowe wydalenie 17-hydrokosteroidów (45 $\mu\text{mol/d}$) oraz 17-ketosteroidów (235 $\mu\text{mol/d}$), niereagujące na podawanie dużych dawek deksametazonu. Na podstawie wykonanych badań rozpoznano aktywny hormonalnie gruczolak i skierowano pacjenta do zabiegu operacyjnego. W okresie okołozabiegowym obserwowano nasilenie wysiewów pokrzywki, obrzęk języka i gardła z koniecznością użycia dużych dawek glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych. W okresie półrocznej rekonwalescencji obserwowano ogólną poprawę stanu chorego i całkowite ustąpienie objawów pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

Omówienie przypadków

W ostatnich latach podnosi się szczególnie wpływ autoimmunologicznego zapalenia tarczycy pod postacią wola Hashimoto na występowanie pokrzywki [5–8]. Próby diagnostyczne, tj. oznaczanie stężenia przeciwciał przeciw tarczycowym, a w szczególności przeciw tyreoglobulinie i peroksydazie oraz test z surowicą własną pacjenta, dążące do wyjaśnienia wzajemnego związku tych dwóch chorób, nie zawsze kończyły się powodzeniem.

Wydaje się, że przeciwciała przeciw tarczycowe klasy IgG nie są odpowiedzialne bezpośrednio za degranulację komórki tucznej oraz za patogenezę przewlekłej pokrzywki, a są tylko istotnym wskaźnikiem autoimmunizacji [9]. Zjawisko to jest szczególnie zauważalne u dorosłych pacjentów z przewlekłą pokrzywką, a obecność podwyższonego miana przeciwciał przeciw tarczycowym wyprzedza często na kilka lat pojawienie się objawów pokrzywki [8, 9]. U znacznej części tego typu chorych patogenezą przewlekłej pokrzywki jest wiązana ze zjawiskiem uwalniania histaminy pod wpływem obecności autoprzeciwciał przeciwko łańcuchowi alfa receptora IgE o wysokim powinowactwie. W istotnej podgrupie tych chorych zanotowano skojarzenie obecności przeciwciał przeciw tarczycowym antymikrosomalnych z dodatnim testem z surowicą autologiczną.

Dość częstą korelacją podwyższonego stężenia przeciwciał przeciw tarczycowym i przewlekłej pokrzywki ob-

serwuje się dla przeciwciał przeciw peroksydazie oraz tyreoglobulinie. Dotyczy to 14–33% dorosłych oraz w mniejszym stopniu dzieci [9]. Ostatnio taką właśnie zależność przedstawił Levy i wsp., którzy opisali u dzieci występowanie wola Hashimoto z podwyższonym mianem przeciwciał przeciw tarczycowym na kilka lat przed wysiewami przewlekłej pokrzywki [9]. Efekt leczenia procesu autoimmunologicznego nie zawsze wiązał się jednak z remisją pokrzywki. U większości opisywanych chorych obserwowano kliniczną hipotyreozę wymagającą leczenia. U niektórych osób, w tym dzieci zanotowano skojarzenie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy i pokrzywki z obecnością autoprzeciwciał przeciw jądrowym czy przeciwciał przeciw wyspom trzustkowym [9].

Zdecydowanie mniej danych dotyczy współwystępowania pokrzywki z klasyczną tyreotoksykozą [10], w której farmakologiczne obniżenie poziomu tyroksyny spowodowało ustąpienie zmian skórnych.

W opisanych 2 pierwszych przypadkach uzyskano całkowite wyleczenie chorych. Zarówno w odniesieniu do funkcji tarczycy (eutyreoza), jak i objawów skórnych uzyskano trwałą remisję pokrzywki bez konieczności stosowania leków antyhistaminowych i steroidów. Jest to zgodne z sugestią, że przypuszczalny mechanizm wzajemnego związku obydwu chorób to modulujący wpływ hormonów tarczycy na cykliczny cAMP w mastocytach skóry [10]. Uzyskanie obniżenia stężenia tyroksyny ograniczałoby najpewniej stymulację mastocytów i uwalnianie histaminy. Z drugiej strony być może sama nadprodukcja hormonów tarczycy mogłaby wpływać na zmiany w zakresie produkcji białek ustrojowych, co mogłoby generować odczyny autoimmunologiczne. Problem nadal pozostaje otwarty.

Tak jak 2 opisane powyżej przypadki pokrzywki towarzyszącej nadczynności tarczycy można włączyć do dość dużej już grupy doniesień zapoczątkowanych w latach 60. (Barrows, 1966), to zdecydowanie rzadziej obserwowane są zmiany pokrzywkowe w innych endokrynopatiach, czego odzwierciedleniem jest mniejsza liczba publikacji.

Opisane przez autorów 2 kolejne przypadki dotyczą rakowiaka jelita grubego oraz gruczolaka nadnercza.

Rzadkie występowanie rakowiaka jest przyczyną tego, że w przypadku obrzęku naczynioruchowego i/lub pokrzywki o niewyjaśnionej etiologii nie prowadzi się najczęściej diagnostyki w tym kierunku. Pojedyncze doniesienia [11–14] potwierdzają jednak sens takiego postępowania. Hormonalnie aktywny rakowiak wydziela do układu krążenia aminy biogenne, takie jak histamina, serotonina, kalikreina, substancja P, prostaglandyny i katecholaminy, które z jednej strony odpowiadają za typowy obraz tej endokrynopatii (rumień, napadowe skoki ciśnienia tętniczego, biegunki itd.), a z drugiej – szczególnie w przypadku histaminy mogą wyzwać objawy obrzęku naczynioruchowego czy pokrzywki. Szczególnie interesujący jest fakt, że w przypadku rakowiaka umiejscowionego w przewodzie pokarmowym objawy pokrzywkowe występują tylko w przypadku obecnych już przerzutów do wątroby, co jest związane najpewniej z ominięciem krążenia wątrobowe-

go przez produkowane aminy biogenne [11, 12]. Podobna sytuacja zaistniała w opisywanym powyżej przypadku chorej. Może to pośrednio dowodzić tego, że w momencie zgłoszenia się do alergologa chora miała już przerzuty rakiowiaka do wątroby. Wydaje się również, że niedostateczna dostępność do nowoczesnych metod diagnostycznych, w tym obrazowania powoduje, że część tego typu chorych pozostaje bez prawidłowego rozpoznania choroby.

Przypadek 4. dotyczy wprawdzie częstszego niż carcinoid problemu endokrynologicznego, jednak koincydencja gruczolaka nadnerczy z pokrzywką nie była przedmiotem publikacji.

Obecność samego guza, a w związku z tym indukcji reakcji immunologicznej przez układ odporności gospodarza (autoprzeciwiactwa?) lub wydzielanego białka hormonalnego o zmienionej budowie może tłumaczyć stymulowanie reakcji naczyniowo-skinnej pod postacią wysiewów bąbli pokrzywkowych.

Dobra reakcja pokrzywki na leczenie tej endokrynopatii może być dowodem na skojarzenie tych dwóch chorób.

Pokrzywka przewlekła stanowi bardzo trudny problem kliniczny i terapeutyczny, ponieważ ok. 40% chorych dolegliwości towarzyszą przez wiele lat, a stosowane leczenie tylko w niewielkim stopniu łagodzi objawy choroby. Przyczyny pokrzywki przewlekłej, takie jak reakcja na alergeny pokarmowe, powietrzno pochodne (np. alergeny sierści zwierząt, pyłków roślin, a nawet roztoczy kurzu domowego), leki, obca surowica, jady owadów, obecność *Helicobacter pylori*, mononukleozą zakaźną, wirusowe zapalenie wątroby, niedobór składników dopełniacza, choroby nowotworowe, czynniki psychogenne oraz różnorodne czynniki fizyczne udaje się ustalić u 10–30% pacjentów. Mimo szerokiej gamy potencjalnych czynników sprawczych wg niektórych autorów aż u ponad 80% chorych czynnika odpowiedzialnego za tę chorobę nie udaje się jednak wykryć [1, 7, 9]. W opisywanych przypadkach endokrynopatii poza określeniem pokrzywki jako objawowej musimy się liczyć z różnymi mechanizmami immunologicznymi i nieimmunologicznymi, o których wspomniano wcześniej. Wymaga to również żmudnego procesu diagnostycznego (diagnostyka immunologiczna, badania obrazowe, hormonalne próby czynnościowe), wykraczającego poza typowy w dermatologii. Pomimo stosunkowo rzadkiego występowania tego typu pokrzywek należy pamiętać, że często są one sygnałem istotnego problemu internistycznego, wymagającego wnikliwej diagnostyki i często pilnej interwencji terapeutycznej.

Piśmiennictwo

- Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 315-31.
- Silva ME, Mendes MJ, Ursich MJ, et al. Human insulin allergy-immune and late type III reactions in a long-standing IDDM patient. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36: 67-70.
- Akiyama M, Sasaki Y, Takahashi S, et al. Coexistent urticaria pigmentosa, acromegaly and acanthosis nigricans. *Dermatologica* 1991; 182: 52-5.
- Perricone R, De Carolis C, Giacomello F, et al. Impaired human ovarian follicular fluid complement function in hereditary angioedema. *Scan J Immunol* 2000; 51: 104-8.
- Amoroso A, Garzia P, Pasquarelli C, et al. Hashimoto's thyroiditis associated with urticaria and angio-oedema: disappearance of cutaneous and mucosal manifestations after thyroidectomy. *J Clin Pathol* 1997; 50: 254-6.
- Rumbyrt JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 215-23.
- Vermeulen C, Mathelier-Fusade P, Rouquette AM, et al. Chronic urticaria, thyroiditis and autologous serum test. *Ann Dermatol Venerol* 2003; 130: 1115-8.
- Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004; 208: 98-103.
- Levy Y, Segal N, Weintrob N, et al. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003; 88: 517-9.
- Henderson CA, Highet AS. Urticaria associated with thyrotoxicosis. *Clin Experiment Dermatology* 1995; 20: 173-4.
- Rodriguez Trabado A, Reisco Miranda JA, Porcel Carreno E, et al. Angioedema as a single manifestation of carcinoid syndrome in a bronchial carcinoid tumor. *Allergologia et Immunopathologia* 2004; 32: 235-7.
- Feldman JM, Jones RS. Carcinoid syndrome from gastrointestinal carcinoids without liver metastasis. *Ann Surg* 1982; 196: 33-7.
- Haq AU, Yook CR, Hiremath V, et al. Carcinoid syndrome in the absence of liver metastasis. A case report and review of literature. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 221-3.
- Wymenga AN, de Monchy JG, de Vries EG. The carcinoid syndrome and angioedema. *Ann Intern Med* 1995; 123: 636.