Rola eozynofila w przewlekłej pokrzywce autoimmunologicznej

The role of eosinophil in chronic autoimmunologic urticaria

lek. Agnieszka Fluder, dr hab. n. med. Anna Wolańczyk-Mędrala
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie: Praca przedstawia zagadnienia dotyczące udziału eozynofilów w patogenezie przewlekłej pokrzywki autoimmunologicznej. Autorzy przedstawili dane na temat migracji tych komórek do miejsc zapalnych w odpowiedzi na szereg bodźców chemotaktycznych oraz uwalnianie wielu mediatorów prozapalnych. Opisano także nowo odkrytą możliwość bezpośredniej aktywacji tych komórek przez autoprzeciwciała anty-FcεRII, a także aktualne i rozważane do zastosowania w przyszłości możliwości terapeutyczne w przewlekłej pokrzywce autoimmunologicznej.

Abstract: This study describes the role of eosinophil in pathogenesis of chronic autoimmunologic urticaria. We present the actual data about migration of this cell into the inflammatory sites in response to the different chemotactic stimuli as well as secretion of wide range of proinflammatory mediators. This study also describes a newly discovered possibility of immediate activation of this cell by anti-FcεRII autoantibodies as well as actual and forthcoming therapeutic possibilities in the treatment of autoimmune urticaria.

Słowa kluczowe: przewlekła pokrzywka autoimmunologiczna, eozynofil
Key words: chronic autoimmunologic urticaria, eosinophil

Pokrzywkę można zdefiniować jako niejednorodny zespół chorobowy, w którym głównym objawem są bąble pokrzywkowe. W zależności od czasu trwania dolegliwości wyróżniamy postać ostrą lub przewlekłą [1]. Niektóre źródła podają, iż 15–30% ludzi miało w ciągu życia ostry epizod pokrzywki, zaś 1–4% populacji doświadcza jej w sposób przewlekły. Zgodnie z definicją za pokrzywkę przewlekłą uznajemy występowanie bąbli pokrzywkowych w czasie dłuższym niż 6 tygodni, pojawiających się przynajmniej 2 razy w tygodniu. Aż 40% osób cierpiących na przewlekłą postać tej choroby, u których objawy utrzymywały się ponad 6 miesięcy, może je zgłaszać nawet przez 10 lat [2]. U 5–10% chorych z przewlekłą pokrzywką można znaleźć czynnik sprawczy, natomiast u większości nie udaje się go wykryć. U ponad 30% pacjentów z przewlekłą pokrzywką schorzenie ma tło autoimmunologiczne [2–4].

W 1986 r. Grattan i wsp. wykazali, iż śródskórna iniekcja surowicy autologicznej wywołuje u pewnej grupy osób cierpiących na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną pojawienie się bąbla i rumienia [3]. W kolejnych latach skórny test z surowicą autologiczną (ASST, *Autologous Serum Skin Test*) stał się uznanym i bardzo przydatnym badaniem w diagnostyce przewlekłej pokrzywki o podłożu autoimmunologicznym [2]. Dodatni wynik testu stwierdza się u osób, u których w surowicy występują autoprzeciwciała anty-IgE lub autoprzeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko podjednostce α receptora o dużym powinowactwie do IgE (anty-FcεRIα-subunit), mające zdolność degranulowania komórki tucznej in vivo [5]. Także u dzieci chorujących na przewlekłą pokrzywkę stwierdzono w surowicy obecność przeciwciał anty-FcεRIα oraz anty-IgE [6]. Zaobserwowano, że u części pacjentów, u których występuje zarówno przewlekła pokrzywka,

Alergoprofil 2008, Vol. 4, Nr 1, 23-26
Pracę nadesłano: 2008-03-07
Zaakceptowano do druku: 2008-03-17

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 05.08.2025; 20:27,09
„Copyright by Medical Education"

jak i zapalenie tarczycy o podłożu autoimmunologicznym utrzymuje się dodatni wynik ASST mimo remisji objawów skórnych [7]. Dodatni wynik skórnego testu z surowicą autologiczną występuje u części chorych z nietolerancją na leki należące do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych [8].

Niektóre badania kwestionują specyficzność powyższego testu ze względu na możliwość występowania fałszywie dodatnich wyników. Na ich wystąpienie może mieć wpływ proces krzepnięcia, w trakcie którego dochodzi do wytwarzania bradykinin, oraz aktywacji składnika dopełniacza C5 przez tryptazopodobne proteazy wydzielane z ziarnistości neutrofilów [9, 10].

W kolejnych badaniach wykazano, że w surowicy chorych na przewlekłą pokrzywkę autoimmunologiczną występują autoprzeciwciała klasy IgG zdolne do wiązania się z CD23, receptorem dla IgE o niskim powinowactwie – FcεRII, występującym na powierzchni limfocytów i eozynofilów. Autoprzeciwciała te są zdolne do aktywowania eozynofilów, czego efektem jest uwalnianie z ziarnistości tych komórek głównego białka kationowego (MBP, *Major Basic Protein*). Białko to ma zdolność degranulowania bazofilów, co z kolei prowadzi do uwolnienia z nich histaminy [6].

Przeciwciała anty-FcεRIα nieuwalniające histaminy stwierdzono w wielu chorobach o tle autoimmunologicznym: zapaleniu skórno-mięśniowym, pęcherzycy zwykłej, u części osób z pokrzywką fizykalną oraz u części pacjentów cierpiących na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną. Te niefunkcjonalne autoprzeciwciała należą do podklasy immunoglobulin IgG2 i IgG4, w przeciwieństwie do autoprzeciwciał indukujących uwalnianie histaminy należących do immunoglobulin podklasy IgG1 lub IgG3 [11]. Autoprzeciwciała te mogą łączyć się z sąsiadującymi receptorami zarówno o niskim (FcεRII), jak i wysokim (FcεRI) powinowactwie do immunoglobuliny IgE, tym samym prowadząc do zahamowania lub aktywacji degranulacji mastocytów lub bazofilów [12]. Sporadycznie stwierdza się występowanie w surowicy części osób zdrowych autoprzeciwciał anty-FcεRIα [13].

Jedną z użytecznych metod badania in vitro, umożliwiającą wykrycie immunoreaktywnych i funkcjonalnych autoprzeciwciał w surowicy osób cierpiących na przewlekłą pokrzywkę autoimmunologiczną, jest ocena zdolności uwalniania histaminy z bazofilów i komórek tucznych. Wykazano, że surowica 95% chorych z dodatnim testem z surowicą autologiczną posiada zdolność indukowania uwalniania histaminy in vitro [14]. Podczas degranulacji mastocyta do środowiska uwalnianych jest szereg mediatorów o aktywności chemotaktycznej dla neutrofilów, limfocytów CD4+ oraz eozynofilów. Eozynofil jest komórką zapalną współodpowiedzialną za rozwój zapalenia alergicznego m.in. w astmie oskrzelowej, alergicznym zapaleniu nosa i atopowym zapaleniu skóry. Charakterystyczną cechą budowy tej komórki jest obecność dużych ziarnistości w cytoplazmie, zawierających główne białko zasadowe (MBP, *major basic protein*), eozynofilowe białko X, zwane także eozynofilopochodną neurotoksyną (EPX/EDN, *eosinophil protein X/eosinophil derived neurotoxin*), eozynofilową peroksydazę (EPO, *eosinophil peroxidase*) i eozynofilowe białko kationowe (ECP, *eosinophil cationic protein*) [15].

W reakcjach zapalnych ważną rolę odgrywają ponadto metabolity kwasu arachidonowego uwalniane ze struktur błonowych granulocyta kwasochłonnego (prostaglandyna PGE2 i leukotrien LTC4), cytokiny (IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, INF-γ, GM-CSF i RANTES – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) oraz czynnik aktywujący płytki (PAF, *platelet activating factor*) [15].

Aktywność eozynofila jest związana także z obecnością na powierzchni błony komórkowej receptorów dla szeregu cytokin, m.in. dla IL-5, IL-3, RANTES, TNF-α, IFN-γ, GM-CSF, fragmentów Fc immunoglobulin (np. receptory dla FcIgG, FcεRI i FcεRII), cząstek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1), składowych dopełniacza (C3a, C3b, C5a), histaminy, PAF-u oraz dla produktów kaskady kwasu arachidonowego (LTB4, PGD2) i dla glikokortykosteroidów. Receptory dla interleukin pełnią ważną rolę w powstawaniu, dojrzewaniu i migracji eozynofila [15]. Granulocyt kwasochłonny jest komórką bardzo aktywną, ruchliwą, mogącą w łatwy sposób osiągnąć miejsce, gdzie toczy się skórny proces zapalny. Reaguje chemotaktycznie na wiele związków uwalnianych przez komórki rezydentne i napływowe. Napływ eozynofilów do miejsca reakcji zapalnej jest procesem złożonym, kontrolowanym między innymi przez IL-5, GM-CSF oraz przez chemokiny, takie jak eotaksyna i RANTES [15]. PAF, działając zwrotnie na eozynofile, potęguje ich chemotaksję, powoduje uwolnienie substancji znajdujących się w ziarnistościach eozynofila, zwiększa adhezję tych komórek do miocytów, zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych i tym samym ułatwia migrację eozynofilów do miejsca zapalenia [15]. IL-5 poprzez hamowanie apoptozy eozynofila przedłuża jego życie, a tym samym przedłuża toczący się proces zapalny [16]. Jest odpowiedzialna za wzrost liczby oraz szybsze dojrzewanie i szybszą aktywację granulocytów kwasochłonnych. Umożliwia także szybszą migrację eozynofilów do ogniska zapal-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 05.08.2025; 20:27,09

nego przez zwiększenie ich zdolności do adhezji, diapedezy, migracji i uwalniania mediatorów [17].

Eotaksyna-1 i eotaksyna-2 należą do grupy C-C chemokin i oddziałują w głównej mierze na eozynofile i bazofile przez aktywację receptorów błonowych CCR3 [18]. Przeprowadzono badania, w których wykazano, iż wczesna infiltracja eozynofilów do miejsca procesu zapalnego jest związana ze wzrostem stężenia eotaksyny-1, natomiast napływ granulocytów kwasochłonnych po 24 h jest związany z podwyższonym stężeniem eotaksyny-2 [19]. W porównaniu z chemokinami z grupy eotaksyn IL-5 jest słabszym chemoatraktantem dla eozynofilów, ale synergizm IL-5 i eotaksyny zwiększa liczbę eozynofilów, które z krwi obwodowej mogą aktywniej migrować i przyczyniać się do tkankowej eozynofilii [15].

Tocząca się reakcja alergiczna jest wynikiem interakcji zachodzących między czynnikami pobudzającymi i hamującymi funkcje eozynofilów. Do czynników hamujących napływ eozynofilów do ogniska zapalnego zalicza się IL-12 oraz IL-18 [17, 20]. IL-12 jest produkowana przez komórki prezentujące antygen: komórki dendrytyczne, makrofagi i limfocyty B [21]. IL-12, przesuwając równowagę w kierunku fenotypu Th1, zwiększa produkcję i sekrecję IFN-γ, który, obniżając aktywność komórek fenotypu Th2, wpływa na zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych, a wśród nich IL-5 [15, 22]. W aktualnej literaturze brakuje doniesień dotyczących tych zależności w przewlekłej pokrzywce autoimmunologicznej.

Oceniając bioptaty skórne uzyskane od osób cierpiących na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, wykazano, że w okolicy okołonaczyniowej gromadzą się nie tylko limfocyty CD4+, neutrofile, monocyty, ale także eozynofile. U osób chorujących na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną z pozytywnym wynikiem śródskórnego testu z surowicą autologiczną stwierdzono nacieki złożone z limfocytów CD4+, neutrofilów oraz eozynofilów. W wycinkach skórnych oceniano ekspresję receptorów dla chemokin (CCR3, CXCR3, IL-8), ekspresję molekuł adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1), stężenie wybranych cytokin (IL-4, IL-5, IL-8 oraz IFN-γ) i porównywano je ze skórnymi bioptatami uzyskanymi od osób zdrowych. Zaobserwowano znaczny wzrost ekspresji IL-4 i IL-5 w bioptatach uzyskanych od osób chorujących na przewlekłą pokrzywkę autoimmunologiczną [23]. W badaniu Sabroe i wsp. wykazano większą ilość aktywowanych eozynofilów w bioptatach skórnych pobranych od osób chorujących na przewlekłą pokrzywkę bez obecności w surowicy autoprzeciwciał anty-FcεRIα w porównaniu z wycinkami skórnymi pobranymi od osób cierpiących na przewlekłą pokrzywkę z obecnością tych przeciwciał [24].

Ze względu na niesatysfakcjonujące efekty leczenia konwencjonalnego przewlekłej pokrzywki autoimmunologicznej próbowano zastosować leczenie przyczynowe, takie jak: plazmafereza, dożylne wlewy immunoglobulin i leczenie cyklosporyną. W jego wyniku u części chorych odnotowano uzyskanie poprawy klinicznej [24–27].

Obecnie rozważa się wprowadzenie leczenia antyeozynofilowego: przeciwciał anty-IL-5 lub anty-eotaksynowych w astmie oskrzelowej. Działanie przeciwciała monoklonalnego anty-IL-5 zmniejsza infiltrację eozynofilów w miejscu procesu zapalnego poprzez hamowanie aktywności cytokin wydzielanych z limfocytów Th2 [22, 28, 29]. Przeprowadzono również badania z użyciem przeciwciała skierowanego przeciwko eotaksynie, w których wykazano hamujący wpływ na chemotaksję eozynofilów indukowaną tą chemokiną [30]. Być może terapia zwrócona przeciwko cytokinom prozapalnym znajdzie w przyszłości miejsce w terapii przewlekłej pokrzywki autoimmunologicznej.

Piśmiennictwo:

1. *Rosińska A., Łopińska P., Karpisiewicz M. et al.: Prawdopodobne przyczyny pokrzywki przewlekłej u chorych hospitalizowanych w Klinice Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu w latach 1997-2003. PDiA 2004, 21: 128-135.*
2. *Bernstein J.A.: Chronic urticaria: an evolving story. Isr. Med. Assoc. J. 2005, 7: 774-777.*
3. *Grattan C.E., Wallington T.B., Warin R.P. et al: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria - a clinical, immunological and histological evaluation. Br. J. Dermatol. 1986, 114: 583-590.*
4. *Caproni M., Volpi W., Macchia D. et al.: Infiltrating cells and related cytokines in lesional skin of patients with chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test. Exp. Dermatol. 2003, 12: 621-628.*
5. *Hide M., Francis D.M., Grattan C.E.H. et al.: Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N. Engl. J. Med. 1993, 328: 1599-1604.*
6. *Brunetti L., Francavilla R., Miniello V.L. et al.: High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. J. Allergy Clin. Immunol. 2004, 114: 922-927.*

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 05.08.2025; 20:27,09

7. *Fusari A., Colangelo C., Bonifazi F. et al.: The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. Allergy 2005, 60: 256-258.*
8. *Erbagci Z.: Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. J. Dermatol. 2004, 31: 376-382.*
9. *Kaplan A.P., Joseph K., Shibayama Y. et al.: Bradykinin formation: plasma and tissue pathways and cellular interactions. W: Inflammation: basic principles and clinical correlates. Gallin J., Snyderman R. (red.). Wyd. 3, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 1999: 331-347.*
10. *Ward P.A., Hill J.H.: C5 chemotactic fragments produced by an enzyme in lysosomal granules of neutrophils. J. Immunol. 1970, 104: 535-543.*
11. *Fiebiger E., Hammerschmid F., Stingl G. et al.: Anti-FceRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure–function relationship. J. Clin. Invest. 1998, 101: 243-251.*
12. *Tam S.W., Demissie S., Thomas D. et al.: A bispecific antibody against human IgE and human FcgammaRII that inhibits antigen-induced histamine release by human mast cells and basophils. Allergy 2004, 59: 772-780.*
13. *Horn M.P., Pachlopnik J.M., Vogel M. et al.: Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc(epsilon)RIalpha autoantibodies? FASEB J. 2001, 15: 2268-2274.*
14. *Asero R., Lorini M., Chong S.U. et al.: Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. Clin. Exp. Allergy 2004, 34: 1111-1114.*
15. *Giembycz M.A., Lindsay M.A.: Pharmacology of the eosinophil. Pharm. Rev. 1999, 51: 213-340.*
16. *Tavernier J. H., Plaetinck G., Guisez Y. et al.: The role of interleukin-5 in the production and function of eosinophils. W: Hematopoietic Cell Growth Factors and Their Receptors. Whetton and Gordon (red.). Plenum Press, New York 1996: 321-361.*
17. *Sur S., Lam J., Bouchard P.: Immunomodulatory effects of IL-12 on allergic lung inflammation depend on timing of doses. J. Immunol. 1996, 157: 4173-4180.*
18. *Forssmann U., Uguccioni M., Loetscher P. et al: Eotaxin-2, a novel CC chemokine that is selective for the chemokine receptor CCR3 and acts like eotaxin on human eosinophil and basophil leukocytes. J. Exp. Med.1997, 185: 2171-2176.*
19. *Ying S., Robinson D.S., Meng Q. et al.: C-C chemokines in allergen-induced late-phase cutaneous responses in atopic subjects: association of eotaxin with early 6-hour eosinophils, and eotaxin-2 and monocyte chemoattractant protein-4 with the later 24-hour tissue eosinophilia, and relationship to basophils and other C-C chemes (monocyte chemoattractant protein-3 and RANTES). J. Immunol.1999, 163: 3976-3984.*
20. *Keane-Myers A., Wysocka M., Trinchieri G. et al.: Resistance to antigen-induced airway hyperresponsiveness requires endogenous production of IL-12. J. Immunol. 1998, 161: 919-926.*
21. *Trinchieri G.: Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. Ann. Rev. Immunol. 1995, 13: 251-276.*
22. *Jonkers R.E., van der Zee J.S.: Anti-IgE and other new immunomodulation-based therapies for allergic asthma. Neth. J. Med. 2005, 63: 121-128.*
23. *Caproni M., Volpi W., Macchia D. et al.: Infiltrating cells and related cytokines in lesional skin of patients with chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test. Exp. Dermatol. 2003, 12, 621-628.*
24. *Sabroe R.A., Poon E., Orchard G.E. et al.: Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. J. Allergy Clin. Immunol. 1999, 103: 484-493.*
25. *O'Donnel B.F., Barr R.M., Black A.K. et al.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. Br. J. Dermatol. 1998, 138: 101-106.*
26. *Grattan C.E., Francis D.M., Slater N.G.: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. Lancet 1992, 2(8801): 1078-1080.*
27. *Grattan C.E., O'Donnell B.F., Francis D.M. et al.: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. Br. J. Dermatol. 2000, 143: 365-372.*
28. *Płusa T.: Strategia leczenia chorób alergicznych. PDiA 2003, 20: 66-72.*
29. *Leckie M.J., Ten Brinke A., Khan J. et al.: Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet 2000, 356(9248): 2144-2148.*
30. *Dent G., Hadjicharalambous C., Yoshikawa T. et al.: Contribution of eotaxin-1 to eosinophil chemotactic activity of moderate and severe asthmatic sputum. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004, 169: 1110-1117.*

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Anna Wolańczyk-Mędrala
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii
Akademia Medyczna we Wrocławiu
50-417 Wrocław, ul. Traugutta 57
tel.: (071) 733-24-15

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 05.08.2025; 20:27,09