Učestalost i etiopatogeneza urtikarije u petogodišnjem razdoblju Klinike za dermatovenerologiju KBC Split

Jurišić, Matko

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:298333

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Matko Jurišić

Učestalost i etiopatogeneza urtikarije u petogodišnjem razdoblju Klinike za dermatovenerologiju KBC Split

Diplomski rad

Akademska godina:

2014/2015

Mentor:

Prof.dr.sc. Neira Puizina-Ivić, dr. med.

Split,lipanj 2015.

1.Uvod **1**

1.1. Definicija **2**

1.2. Epidemiologija **2**

1.3. Patogeneza **3**

1.4. Klinička slika **5**

1.5. Patohistologija **12**

1.6. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza **12**

1.6.4. Urtikarijski vaskulitis **14**

1.6.5. Angioedem bez urtika **15**

1.7. Liječenje **15**

1.7.1. Terapija prve linije **15**

1.7.1.1. Klasični antihistaminici **16**

1.7.1.2. Antihistaminici druge generacije **16**

1.7.1.3. Noviji antihistaminici druge generacije **16**

1.7.1.4. Kombinirana primjena H2 antagonista sa konvencionalnim H1 antihistaminicima **17**

1.7.2. Terapija druge linije **17**

1.7.2.1. Dijeta bez pseudolargena **18**

1.7.3. Terapija treće linije **19**

1.8. Prognoza **20**

2. Cilj istraživanja **21**

3. Materijali i metode **23**

3.1. Ispitanici **24**

3.2. Organizacija studije **24**

3.3. Mjesto studije **24**

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka **24**

3.5. Opis istraživanja **24**

4. Rezultati **25**

5.Rasprava **37**

6. Zaključak **42**

7. Popis citirane literature **44**

8. Sažetak **49**

9. Summary **52**

10. Životopis **55**

Zahvaljujem se mojoj mentorici prof. dr. sc. Neiri Puizini-Ivić, dr. med. na pristupačnosti, strpljenju te stručnim savjetima i vođenju kroz proces izrade diplomskog rada. Također želim zahvaliti svim djelatnicima Klinike za dermatovenerologiju na razumijevanju i pomoći.

Ovaj diplomski rad posvećujem svojoj voljenoj baki Dalji.

1.Uvod

1.1. Definicija

Urtikarija je česta bolest i čest razlog dolaska bolesnika u ordinacije liječnika obiteljske medicine, bolnicu te hitnu pomoć. Glavna karakteristika joj je brzina mijenjanja kliničke slike. Pojedine urtike u većine bolesnika ne traju duže od 24 sata, dok cijela ataka obično traje duže. Urtikarija može biti udružena s angioedemom, a pojava izoliranog angioedema je od velike važnosti zbog toga što se često javlja u bolesnika sa deficitom C1 inhibitora esteraze (C1 inh), te taj rijetki poremećaj koji se javlja obiteljski može završiti fatalno ukoliko se ne liječi. Urtikarijski vaskulitis je sistemska bolest koju karakterizira oštećenje malih krvnih žila. Očituje se s urtikama i angioedemom koje bez biopsije nije moguće razlikovati od ostalih oblika urtikarije. Urtikarija rijetko može progredirati u anafilaksiju čije su karakteristike eflorescencije urtikarije.

Urtikarija se često koristila kao opisni termin za rekurentno crvenilo kože, s tim da se angioedem promatrao kao odvojeni entitet. Međutim, prisutno je sve veće shvaćanje pojma urtikarija kao definicije za spektar bolesti, a klinička prezentacija bolesti je određena dubinom edema. Tako se urtikarija može očitovati s urtikama, angoiedemom ili oboma. Urtike su pruritične, ružičasto ili blijedo crvene eflorescencije nastale zbog eksudacije u površinskom dermisu. Lezije mogu biti promjera nekoliko milimetara ili velike poput dlana te se mogu stapati u veće lezije. Mogu biti brojne ili pojedinačne. Karakteristika urtika je da se pojedine lezije jave i prođu vrlo brzo, po definiciji u roku od 24 sata. Kod angioedema oticanje se nalazi dublje u dermisu te u supkutanom tkivu i u submukozi. Za urtikariju se zna još od doba Hipokrata. Ime datira od 18. stoljeća kada je oticanje i osjećaj peckanja kože kod urtikarije nalikovao onom uzrokovanom kontaktom sa koprivom *(Urtica dioica)* (1).

1.2. Epidemiologija

Procjenjuje se da pojavnost urtikarije varira od manje od 1% do 30% u općoj populaciji ovisno o starosti ispitanika i metodi uzorkovanja, a najvjerojatnije se radi o 1-5% (2). Pojavljuje se u oko 23% populacije u SAD-u te čini 4% od ukupnog broja bolesnika u dermatološkim ambulantama (3). Nema pouzdane literature o prevalenciji u odnosu na rasu, ali procjena je da je u Kini prevalencija viša nego u europskim studijama, te iznosi 23% (2). Urtikarija je bolest raširena po cijelom svijetu i može se pojaviti u bilo kojoj starosnoj dobi. Vrh incidencije ovisi o etiologiji. Općenito urtikarija je češća u žena nego u muškaraca u

omjeru 2:1 za kroničnu urtikariju, ali omjer varira sa raznim fizikalnim urtikarijama. Tako na primjer kod žena je češći dermografizam i urtikarija na hladnoću, a kod muškaraca odgođena urtikarija na pritisak (4).

1.3. Patogeneza

Mastociti su glavne stanice u patogenetskom lancu urtikarije. Većina mastocita u koži i intestinalnoj submukozi sadrže neutralne proteaze, triptazu i kimazu, dok mastociti u mukozi crijeva, zidu alveola i mukozi nosa sadržavaju samo triptazu. Oba tipa mastocita izražavaju IgE receptore visokog afiniteta (FcεRI) te su sposobna sudjelovati u IgE ovisnim alergijskim reakcijama (5). Premoštavanje dva ili više susjednih FcεRI na membrani mastocita će otpočeti lančanu reakciju ovisnu o kalciju i energiji što će dovesti do fuzije unutarstaničnih granula sa membranom te izbacivanja njihovog sadržaja što se naziva degranulacija. Postoji nekoliko poznatih imunoloških degranulacijskih stimulusa koji djeluju preko IgE receptora, kao što su anti-IgE i anti- FcεRI protutijela. Drugi neimunološki stimulusi su opijati, C5a anafilotoksin i neki neuropeptidi (npr. tvar P) mogu uzrokovati degranulaciju mastocita vežući se na specifične receptore neovisne o FcεRI. Granule mastocita sadržavaju prije formirane upalne medijatore od kojih je najvažniji histamin. Mnogo citokina se nalazi u mastocitima, uključujući TNF-α, interleukine IL-3,-4,-5,-6,-8 i -13 i faktor stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF). Sintezu i sekreciju potiče stimulacija FcεRI. Najvažniji eikozanoidi su prostaglandin D_2, leukotrieni C_4, D_4 i E_4 (sporo opuštajuća tvar anafilaksije). Prostaglandin E_2 ima inhibitoran učinak na degranulaciju mastocita te bi zato mogao imati zaštitnu ulogu u urtikariji. Histamin i ostali upalni medijatori koji se otpuštaju za vrijeme degranulacije se vežu za receptore na postkapilarnim venulama u koži, te dovode do vazodilatacije i povećane permeabilnosti za velike proteine plazme, kao što su albumin i imunoglobulini. Nadalje, histamin, TNF-α i IL-8 potiču ekspresiju adhezijskih molekula na stanicama endotela, te tako dovode do migracije cirkulirajućih upalnih stanica iz krvi u urtikarijsku leziju.Važnost humoralnih faktora u krvi bolesnika s urtikarijom biva sve više prepoznata u zadnjem desetljeću. U serumu 30-50% bolesnika sa kroničnom spontanom urtikarijom koristeći *in vitro* testove su pronađena funkcionalna IgG protutijela koja otpuštaju histamin i ostale medijatore iz mastocita i bazofila (6). Većina ovih protutijela se veže za ekstracelularnu α podjedinicu FcεRI. Ona koja se vežu za α_2 domenu se natječu sa IgE za vezno mjesto, dok su nekompetitivna protutijela usmjerena k α_1 domeni i mogu se vezati za

vezno mjesto u prisustvu IgE. Vezivanje protutijela na mastocite može inicirati aktivaciju komplementa sa C5a anafilatoksinom, što olakšava degranulaciju. Za patogenezu urtikarijskog vaskulitisa se misli da uključuje cirkulirajuće imunske komplekse (tip III reakcije preosjetljivosti) iako se antigen teže nalazi osim u slučaju infekcije virusom hepatitisa B i C. Dokaz za bolest imunskih kompleksa uključuje određivanje cirkulirajućih imunskih kompleksa u 30-75% bolesnika s urtikarijskim vaskulitisom, odlaganje komplementa i imunoreaktanata u stijenke krvnih žila i aktivaciju kaskade komplementa sa posljedičnim nakupljanjem anafilotoksina. Važnost leukocita periferne krvi u patogenezi urtikarije biva sve jasnija. Bazofili u bolesnika sa kroničnom spontanom urtikarijom su manje reaktivni na *in vitro* imunološki IgE stimulus i smanjen im je broj (7). Dokazi upućuju na to da bazofili mogu održavati upalni odgovor tako što otpuštaju histamin i ostale medijatore. Broj eozinofila, neutrofila i limfocita u krvi je normalan, ali su ove stanice često prisutne u bioptičkim uzorcima uzetim s urtika. Eozinofili mogu doprinijeti trajanju urtika proizvodeći LTC_4, LTD_4, i LTE_4 i otpuštajući toksične granulirane proteine uključujući glavni bazični protein (MBP) koji može otpustiti histamin iz bazofila. Ispreplitanje Fab dijela specifičnih IgE na mastocitima sa perkutanim ili cirkulirajućim alergenima (tip I reakcije preosjetljivosti) se nedvojbeno ubraja u neke slučajeve akutne ili epizodne urtikarije, ali vjerojatno nikada nije uzrok kronične urtikarije. IgE je uključen u patogenezu simptomatskog dermografizma, urtikarije na hladnoću i solarne urtikarije, ali se ne zna kojim mehanizmom čini mastocite u koži osjetljivijima na fizikalnu stimulaciju (8). Koristeći elektronsku mikroskopiju pokazano je lokalizirano zgrušavanje trombocita u urtikariji na hladnoću. Kolinergična urtikarija se razvija kao odgovor na stimulaciju žlijezda znojnica inerviranih kolinergičnim simpatičkim vlaknima. Događaj koji otpočima običnu urtikariju još nije poznat, ali bi mogao uključivati ekstravazaciju plazme zbog lokalnih faktora kao što je toplina ili pritisak omogućujući izlazak protutijela koja vode do degranulacije mastocita i posljedičnog urtikarijskog odgovora. Popularna hipoteza je da pseudoalergeni iz hrane i lijekova mogu uzrokovati urtikariju tako da preusmjere metabolizam arahidonske kiseline od prostaglandina prema formiranju leukotriena. Nije jasno kako ovo dovodi do urtikarije, ali se zna da LTC_4, LTD_4 i LTE_4 dovode do stvaranja crvenila kada se daju putem intradermalne injekcije direktno djelujući na krvne žile. Postoje dokazi iz studija na peritonealnim mastocitima štakora da PGD_2 i PGE_2 imaju inhibitoran učinak na degranulaciju mastocita (9). Aspirin pogoršava urtikariju kod otprilike 30% bolesnika sa kroničnom bolesti (10), a neke kliničke studije o izbjegavanju pseudoalergena iz hrane su dali ohrabrujuće rezultate (11). Aspirin kao uzrok urtikarije nije čest. Udio bolesnika s urtikarijom uzrokovan samo pseudoalergenima je vjerojatno malen.

Postoji nekoliko slučajeva gdje urtike i angioedemi nastaju mehanizmima koji ne uključuju mastocite. Oni zahtjevaju poseban pristup, jer imaju drugačiju prognozu. Deficijencija C1 inh je obično nasljedna, ali može biti i stečena. Nasljedni angioedem je uzrokovan mutacijom jednog strukturnog gena za C1 inh što dovodi do niske razine C1 inh (85% slučajeva, tip 1) ili smanjene funkcije C1 inh (15% slučajeva, tip 2) (12). Taj nedostatak omogućava aktivaciju C1 komponente komplementa pomoću proteolitičkih enzima, uključujući plazmin i trombin, i nakupljanje bradikinina kao posljedice aktiviranja kalikreina i kininogena. Posljedica je potrošnja komplementa koja dovodi do niske razine C4 u serumu, što je dijagnostički važno za vrijeme i između napada kod neliječenih bolesnika. Stečena deficijencija C1 inh može nastati zbog formiranja inhibitornih protutijela protiv C1 inh ili trajno niske razine aktivacije C1q pomoću anti-idiotipskih protutijela (usmjerenih na paraprotein) kod bolesnika sa limfoproliferativnim bolestima (13).Vjeruje se da urtikarija i angioedem inducirani ACE inhibitorima nastaju zbog sprječavanja degradacije bradikinina što za rezultat ima edem i bronhokonstrikciju. To za rezultat ima često kašljucanje. Ti bolesnici u anamnezi imaju sklonost pojavi angioedema i prije početka uzimanja ACE inhibitora. U ovih bolesnika mora se tada zamijeniti lijek i dati antihipertenziv iz druge skupine lijekova. Prostaglandini su uključeni u patogenetski mehanizam neimunološke kontaktne urtikarije, koji može biti potisnut primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (14).

1.4. Klinička slika

Važno je razlikovati urtikariju od urtikarijskih dermatoza, kao što su eozinofilni celulitis i bulozni pemfigoid. Pojedine urtike kod urtikarije traju kraće od 24 sata, dok kod urtikarijskih dermatoza pojedine lezije traju danima ili duže. Iako je urtikarijski vaskulitis obično uključen u klasifikaciju urtikarija, jer lezije nalikuju onima kod urtikarije zapravo se radi o urtikarijskoj dermatozi. Klinički lezije traju dulje od 24 sata i postoji histološki dokaz da se radi o leukocitoklastičnom vaskulitisu. Najpraktičnija klasifikacija urtikarije počiva na kliničkim karakteristikama a ne na etiologiji, jer je etiologija obično nepoznata za vrijeme prve posjete liječniku. Većina spontanih urtikarija ima fluktuirajući tijek i katakada je praćen angioedemom (u 40%). Ako se ne može pronaći uzrok urtikarije, nazivamo je idiopatskom. Sve urtikarije su u početku akutne, a one koje traju duže od 6 tjedana nazivaju se kronične. Kronična urtikarija ima vršak incidencije u četvrtom desetljeću. Mnogobrojne pruritične urtike različite veličine se jave bilo gdje na tijelu i nestaju u roku 2-24 sata dok angioedem traje duže čak 3-4 dana. Urtikarija se može javiti u bilo koje doba, ali se obično pojavi

navečer ili bude prisutna pri buđenju. Smetnje su najintezivnije noću te može remetiti ili spriječiti san. Kod žena mogu biti pristune premenstrualne egzacerbacije. Sistemski simptomi kao što su mučnina, umor, znojenje, zimica i artralgija su česti kod jačih napada, ali pojava artritisa i povišene temperature bi trebale upozoriti liječnika da se radi o nečem drugom (npr. urtikarijski vaskulitis, Muckle-Wells ili Schnitzlerov sindrom). Kronična urtikarija se dovodi u vezu sa autoimunim bolestima štitnjače (15) i drugim autoimunim bolestima kao što je vitiligo, diabetes ovisan o inzulinu reumatoidni artritis i perniciozna anemija (16). Povezanost između gastritisa uzrokovanog s *Helicobacter pylori* i kronične urtikarije je prikazana sistemskim pregledom terapijskih studija, koje su pokazale veću učestalost remisija nakon izlječenja infekcije (17). Infestacije parazitima kao što je intestinalna strongiloidoza su neuobičajen uzrok urtikarija u razvijenim zemljama, ali mogu biti značajan problem u endemskim područjima. Iako katkada postoje izvješća koja povezuju urtikariju sa malignomima, u velikoj švedskoj studiji nije pronađena statistički značajna povezanost (18).

1.4.1. Fizikalne (inducibilne) urtikarije

Fizikalne (ili inducibilne) urtikarije predstavljaju značajnu podgrupu urtikarija koje su inducirane egzogenim fizikalnim stimulusom. Klasificirane su prema predominatnom stimulusu koji izaziva crvenilo, angioedem ili anafilaksiju (19). Ove urtikarije mogu utjecati na kvalitetu života najozbiljnije od svih, naročito odgođena urtikarija na pritisak i kolinergična urtikarija (20). Iako u većine fizikalnih urtikarija lezije nastaju nekoliko minuta nakon provokacije i općenito nestaju u roku 2 sata, nekoliko inducibilnih urtikarija (npr. odgođena urtikarija na pritisak, odgođeni dermografizam) se razvija nakon nekoliko sati i traju 24 sata ili duže. Urtike su obično prisutne na području koje je bilo u kontaktu sa provokacijskim čimbenikom. Međutim ponekad čimbenik mora proizvesti sistemski odgovor, na primjer porast ili pad tjelesne temperature da bi izazvao urtikariju refleksnog tipa. Tako grijanje tijela može izazvati kolinergičnu urtikariju, a hlađenje pojavu urtikarije na hladnoću. Urtike su manje i rasprostranjene po tijelu. Angioedem se može javiti kod svih inducibilnih urtikarija osim kod simptomatskog dermografizma. Angioedem izazvan vibracijom se očituje subkutanim otokom bez urtika. Također u istog bolesnika može biti prisutno više oblika inducibilne urtikarije. Uobičajene kombinacije su simptomatski dermografizam i kolinergična urtikarija, urtikarija na hladnoću i kolinergična urtikarija, te odgođena urtikarija na pritisak i odgođeni dermografizam.

1.4.2. Dermografizam

Dermografizam se dijeli na jednostavni i simptomatski. Jednostavni dermografizam se javlja u otprilike 5% zdravih ljudi kao odgovor na umjereni pritisak na koži i može se promatrati kao pretjerani fiziološki odgovor. Simptomatski dermografizam je najučestalija fizikalna urtikarija (21). Očituje se se kao linearne urtike na područjima grebanja i trenja kao što su ovratnik i završetak rukava odjeće. Bolesnici su najčešće mlađi odrasli i često se žale na svrbež prije pojave urtika te ih ne moraju povezati sa češanjem. Lezije obično nestanu u roku od jednog sata. Sluznice nisu zahvaćene, ali zabilježeni su podatci o edemu vulve nakon spolnog odnosa. Tijek bolesti je općenito nepredvidljiv, ali je obično prisutno postupno poboljšanje kliničke slike. Ova urtikarija nije povezana sa sistemskim bolestima, autoimunskim bolestima i alergijama na hranu. Odgođeni dermografizam se javlja najmanje 30 min nakon djelovanja stimulusa.

1.4.3. Odgođena urtikarija na pritisak

Odgođena urtikarija na pritisak je važna jer može bitno utjecati na kvalitetu života. Teže ju je dijagnosticirati s obzirom na stvarnu učestalost te je teže liječiti (22). Karakterizirana je razvojem dubokog eritematoznog otoka nakon 30 minuta do 12 sati od djelovanja pritiska na kožu. Otok obično svrbi i boli a može biti prisutan nekoliko dana za razliku od urtika kod obične urtikarije. Područja tijela koja su najčešće zahvaćena su struk nakon nošenja tijesne odjeće, gležnjevi kod elastičnih čarapa, stopala kod tijesne obuće, dlanovi nakon manualnog rada, tabani nakon dugotrajna hodanja te genitalije nakon spolnog odnosa. Prognoza varira, a srednje trajanje bolesti je 6-9 godina. Do 37% bolesnika sa kroničnom sponatnom urtikarijom koji su bili primljeni na specijalističku kliniku je imalo pridruženu odgođenu urtikariju na pritisak (23). Međutim gotovo svi bolesnici s odgođenom urtikarijom na pritisak su bolovali od kronične urtikarije.

1.4.4. Angioedem uzrokovan vibracijom

Angioedem uzrokovan vibracijom je veoma rijedak oblik urtikarije u kojem vibracijski stimulus nekoliko minuta nakon djelovanja uzrokuje lokalizirani otok i eritem koji traju oko 30 minuta. Stimulus uključuje jogging, snažno trljanje ručnikom i upotrebu uređaja koji vibriraju kao što su mehaničke kosilice i motocikli. Ukoliko bolesnici izbjegavaju vibracijski stimulus bolest se neće očitovati. Stečeni oblik bolesti je obično blaži i može ga se povezati s ostalim fizikalnim urtikarijama kao što je odgođena urtikarija na pritisak i simptomatski

dermografizam. Obiteljski oblik bolesti se nasljeđuje dominantno, te vibracijski stimulus uzrokuje generalizirani eritem i glavobolju (1).

1.4.5. Kolinergična urtikarija

Kolinergična urtikarija se očituje sa brojnim prolaznim papulama promjera 2-3mm. Javlja se u roku od 15 minuta nakon djelovanja stimulusa koji inducira znojenje, kao što je bilo koji oblik fizičkog napora, vruće kupke ili iznenadni emocionalni stres. Drugi provocirajući čimbenici su premještanje iz hladne u vruću sobu, konzumacija alkohola i začinjene hrane. Javlja se češće u mlađih odraslih s atopijskom dijatezom, a neuobičajena je u starijih. Nakon odgovarajućeg stimulusa javlja se svrbež nakon kojeg slijedi razvoj malih simetrično raspoređenih urtika. Najupadljivije su na gornjoj polovici tijela ali mogu zahvatiti noge i podlaktice te postati generalizirane. Mogu se javiti slabost, glavobolja, abdominalna bol, palpitacije i *wheezing*. Spiromentrijom je zabilježen reducirani FEV bez respiratornih simptoma. Obično postoji postupna tendencija ka poboljšanju, ali stanje može trajati godinama. Teška vježbom izazvana kolinergična urtikarija može ponekad progredirati do anafilaksije (1).

1.4.6. Adrenergična urtikarija

Adrenergična urtikarija se razlikuje od kolinergične prisustvom blijede kože zbog vazokonstrikcije koja okružuje male ružičaste urtike izazvane iznenadnim stresom. Ove lezije se mogu izazvati intradermalnom injekcijom noradrenalina (1).

1.4.7. Urtikarija na toplinu

Urtikarija na toplinu je jedna od najrijeđih oblika urtikarije u kojem se nekoliko minuta nakon kontakta sa bilo kakvim izvorom topline javi svrbež i urtike na mjestu kontakta koji traju do 1 sata.. Promjene se pojavljuju nakon kontakta sa vrućom vodom (npr. pranje suđa) ali i nakon izlaganja sunčevoj svijetlosti.

1.4.8. Urtikarija na hladnoću

Urtikarija na hladnoću predstavlja heterogenu skupinu stanja u kojima urtike nastaju nekoliko minuta nakon što se osoba prethodno izložena hladnoći ugrije (24). Najčešći oblik je primarna (idiopatska) kontaktna urtikarija na hladnoću i na nju otpada 95% slučajeva. Urtikarija na hladnoću može uslijediti nakon respiratornih infekcija te ugriza ili uboda artropoda, a od nedavno se dovodi i u svezu sa HIV infekcijom. Može se javiti u svim

starosnim skupinama, a najčešća je kod mlađih odraslih. Nekoliko minuta nakon zagrijavanja dijela kože koji je bio izložen hladnoći jave se svrbež, osjećaj peckanja i urtike. Obično se javlja za kišna, vjetrovita vremena i nakon kontakta sa hladnim objektima, kao što su kocke leda. Sistemski simptomi poput glavobolje, sinkope i boli u abdomenu se mogu javiti ako je zahvaćeno veće područje. Dužina trajanja bolesti je 6-9 godina, s tim da može trajati kraće ukoliko je nastupila nakon virusne infekcije. Urtike kod sekundarne kontaktne urtikarije na hladnoću nalikuju onima kod primarne, ali traju 24 sata i duže. Kod takvih bolesnika treba mjeriti razinu krioglobulina i kriofibrinogena u serumu te napraviti imunofiksaciju i elektroforezu serumskih proteina i isključiti infekciju virusom hepatitisa B i C, limfoproliferativne bolesti i infektivnu mononukleozu.

Refleksna urtikarija na hladnoću je oblik urtikarije kod kojeg generalizirano hlađenje tijela uzrokuje izbijanje urtika po cijelom tijelu. Bolesnici s ovom bolesti nakon izlaganja hladnoći kao na primjer nakon zarona u hladno jezero mogu završiti letalno. Test kockom leda je negativan, ali ako ostavimo bolesnika u sobi u kojoj je temperatura 4^{o} C pojavit će se lezije na koži (1).

Obiteljska urtikarija na hladnoću je rijetka bolest za koju se sada zna da nastaje zbog mutacije na istim genima kao i Muckle-Wells sindrom. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Nastaje kao rezultat mutacije gena koji kodira protein kriopirin (25). Nakon pada tjelesne temperature dolazi do osjećaja peckanja i pojave plakova koji svrbe te mogu trajati i do 48 sati. Od drugih simptoma mogu biti prisutni glavobolja, vrućica i leukocitoza. Bolest slabo reagira na terapiju antihistaminicima, a test kockom leda je najčešće negativan. Moguća terapija za obiteljsku urtikariju na hladnoću i Muckle-Wells sindrom je antagonist humanog IL-1 receptora anakinra, sugerirajući da je IL-1 glavni citokin za ekspresiju bolesti (26).

1.4.9. Solarna urtikarija

Solarna urtikarija je forma bolesti u kojoj se svrbež i urtike jave u roku od nekoliko minuta nakon izlaganja UV zračenju ili solarnom zračenju specifičnom za bolesnika (27). Solarno zračenje može prodrijeti kroz tanku odjeću, a urtike kod bolesnika traju kraće od 1 sata te u težim oblicima mogu biti prisutne glavobolja i sinkopa. Primarna solarna urtikarija je najvjerojatnije posredovana reakcijom preosjetljivosti tipa I na kutane ili cirkulirajuće zračenjem inducirane neoantigene, dok se sekundarna solarna urtikarija susreće u bolesnika sa porfirijom.

1.4.10. Vodena urtikarija

Vodena urtikarija je oblik urtikarije u kojem kontakt sa vodom bilo koje temperature inducira izbijanje urtika. Lezije najčešće nastaju na gornjem dijelu tijela i traju kraće od 1 sata.

1.4.11. Urtikarijski vaskulitis

Urtikarijski vaskulitis je kliničko-patološki entitet u kojem kutane lezije odgovaraju urtikariji klinički (ali traju duže od 24 sata), a histološki pokazuju znakove leukocitoklastičkog vaskulitisa (28). Incidencija varira između 2% i 20% među bolesnicima sa dijagnozom kronične urtikarije. Urtikarijski vaskulitis se obično javlja u žena srednje dobi. Mogu biti bolne, izazivati osjećaj peckanja te svrbjeti. Često se javljaju na mjestima pritiska i tako nalikuju odgođenoj urtikariji na pritisak. Ponekad lezije završe sa rezidualnom purpurom. Angioedem se javlja u 40% bolesnika kao i u kroničnoj običnoj urtikariji. Najčešća ekstrakutana manifestacija bolesti je artralgija (50%), ali ona je obično prolazna i migrirajuća. U bolesnika sa hipokomplementemijom je veća učestalost sistemskih simptoma. Zahvaćenost gastrointestinalnog sustava (oko 20% bolesnika) se očituje kao abdominalna bol, mučnina, povraćanje i proljev. Sličan postotak, naročito pušači razvije plućnu opstruktivnu bolest. Zahvaćenost bubrega se očituje kao proteinurija i hematurija i javlja se u 5-10% bolesnika, ali ako nema autoimune bolesti vezivnog tkiva rijetko progredira u bubrežno zatajenje. Tijek bolesti je nepredvidljiv, ali općenito bolest ima benigan tijek i traje u prosjeku 3 godine iako može perzistirati godinama. Kod velike većine bolesnika bolest je idiopatska, a u malenog dijela može biti povezana sa SLE, Sjögrenovim sindromom ili infekcijama kao što su hepatitis B i C, lajmska borelioza i infektivna mononukleoza.

1.4.12. Kontaktna urtikarija

Kontaktna urtikarija je definirana razvojem urtika na mjestima kontakta sa kožom i sluznicom, ali definicija nekad obuhvaća i kontaktni eritem i osjećaj peckanja i bockanja bez eritema (14). Perkutana ili mukozna penetracija tvari koja uzrokuje kontaktnu urtikariju može dovesti do akutne urtikarije ili čak anafilaksije. Postoji imunološki i neimunološki tip, ovisno o tome je li kontaktna urtikarija uzrokovana interakcijom alergena sa specifičnim IgE ili je neovisna o IgE. Alergijska kontaktna urtikarija se javlja u djece s atopijskim dermatitisom koja su postala preosjetljiva na alergene iz okoliša kao što su trava, životinje i hrana. U pojedinaca alergičnih na lateks, koji su opetovano izloženi lateksu putem površine sluznica (npr. kateterizacija mokraćnog mjehura) alergijska kontaktna urtikarija može prijeći u

anafilaksiju. Neimunološka (npr. ne-alergijska) kontaktna urtikarija nastaje zbog direktnog učinka na krvne žile uzročnika kao što su askorbinska i benzoična kiselina u otopinama za oči i hrani, aldehidi u kozmetičkim pripravcima ili histamin, acetilkolin i serotonin u koprivi. Također može nastati zbog tvari koje oslobađaju histamin odnosno uzrokuju degranulaciju mastocita, kao što je na primjer dimetilsulfoksid i kobaltklorid. Tijek bolesti, trajanje i odgovor na terapiju antagonistima medijatora će ovisiti o tome koji su medijatori uključeni u patogenezu bolesti. Kontaktna urtikarija uzrokovana degranulacijom mastocita i koprivom nastaje u roku nekoliko minuta i djelomično je inhibirana antihistaminicima, a za pojavu neimunološke kontaktne urtikarije treba 45 minuta te se inhibira nesteroidnim protuupalnim lijekovima (1).

1.4.13. Angioedem bez urtika

Angioedem bez urtika je u mnogo slučajeva idiopatski, ali uvijek treba isključiti reakciju na lijek i mogućnost nedostatka C1 inh. Mnogo lijekova može uzrokovati angioedem bez urtika, a najčešće su to nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i ACE inhibitori (29,30). Intolerancija aspirina se može očitovati samo s angioedemom ili s urtikarijom ili čak anafilaksijom. Može postojati križna rekacija s ostalim NSAID. Povezanost sa terapijom ACE inhibitorima se može previdjeti, jer se početne reakcije mogu javiti i više od godinu dana nakon početka terapije. Iz praktičnih razloga ACE inhibitore bi trebalo zamijeniti drugim antihipertenzivnim lijekovima ukoliko se javi angioedem bez urtika te također treba istaknuti da su ACE inhibitori kontraindicirani kod bolesnika sa deficijencijom C1 inh. Vjerojatnost deficijencije C1 inh kao uzroka rekurentnog angioedema je povećana ukoliko je u obiteljskoj anamnezi prisutan edem larinksa ili abdominalne kolike. Trauma (emocionalna ili fizikalna) može uzrokovati napade. Prosječno trajanje napadaja je 48-72 sata i epizode su često praćene refraktornim razdobljima. Neke obitelji sa nasljednim angioedemom opisuju prolazan eritematozni prodromalni osip, ali ne dolazi do pojave urtika tako da anamnestički podatak o rekurentnim urtikama isključuje dijagnozu. Stečena deficijencija C1 inh se povezuje sa SLE, paraproteinemijom i limfoproliferativnim bolestima (1).

1.4.14. Urtikarijski sindromi

Muckle-Wells sindrom je rijedak autosomno dominantan poremećaj karakteriziran rekurentnom urtikarijom od rođenja, zimicom, visokom temperaturom i malaksalošću. U trećine bolesnika se razvije senzorineuralna gluhoća i amiloidoza. Obiteljska mediteranska

vrućica je bolest koja se nasljeđuje autosomno recesivno sa predilekcijom kod populacije sefardskih Židova, Armenaca i Arapa. Bolesnici mogu imati znake peritonitisa, pleuritisa ili sinovitisa.

Clarksonov sindrom je rijedak stečeni poremećaj karakteriziran epizodama masivne eksudacije plazme iz krvnih žila dovodeći do hipotenzije koja može ugroziti život. Angioedem može biti jedno od svojstava sindroma. Sindrom se povezuje sa IgG paraproteinemijom. Lijekovi, naročito IL-2 mogu uzrokovati ovaj sindrom (1).

1.5. Patohistologija

Patohistologija urtikarije nalikuje dermalnoj reakciji preosjetljivosti i karakterizirana je perivaskularnim infiltratima limfocita, eozinofila i katkada neutrofila. U manjeg broja bolesnika je opisan predominantno neutrofilni infiltrat (31). Prijašnji pregledi bioptičkih uzoraka uzetih od velikog broja bolesnika sa kroničnom urtikarijom su pokazali spektar promjena u rasponu od blage infiltracije limfocitima sa rijetkim neutrofilima do potpuno razvijenog leukocitoklastičnog vaskultisa (32). Direktna imunoflorescencija urtika često pokazuje depozite imnoglobulina i komplementa C3 u krvnim žilama.

1.6. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza urtikarije obuhvaća sva dermatološka stanja sa urtikarijskom komponentom, uključujući reakcije na ugrize insekata (papularna urtikarija), akutnu febrilnu neutrofilnu dermatozu (Sweetov sindrom), urtikarijska faza buloznog pemfigoida, akutni facijalni kontaktni dermatitis i urtikarijske reakcije na lijekove. U svim ovim stanjima urtikarijska komponenta je dio upalnog procesa koji je prolongiran više nego u pravoj urtikariji (1).

Opsežna anamneza je neophodna kod svakog bolesnika s urtikarijom. Trebalo bi ispitati obiteljsku anamnezu, zanimanje i aktivnosti kojima se bavi, trajanje bolesti, učestalost napada, trajanje pojedinih lezija, ostale bolesti od kojih bolesnik boluje, terapija koju uzima, te procijeniti koliko bolest utječe na kvalitetu života. Ustanovljeno je da je upotreba detaljnog upitnika zajedno sa kompletnom krvnom slikom i brznom sedimentacije eritrocita gotovo jednako dobra kao kompletna dijagnostička evaluacija (32). Uvijek bi trebalo napraviti kompletan pregled i dermatološki status, gledajući morfologiju i trajanje urtika, postojanje rezidualnih podljeva, livedo reticularis i znakove sistemske bolesti. Bolesnikove fotografije

lezija su korisne jer se često urtike povuku dok dođe na pregled. Pretrage bi trebalo raditi s obzirom na nalaz kliničkog pregleda, a mogu se raditi krvne pretrage, biopsija kože (uzeta u svih bolesnika sa lezijama koje traju dulje od 24 sata), testove za inducibilne urtikarije, prehrambene aditive, lijekove, kožni alergijski testovi i mjerenje autotijela.Većina bolesnika s urtikarijom koja odgovara na terapiju antihistaminicima ne treba dodatne pretrage (1).

1.6.1. Akutna urtikarija

Reakcije na okolišne alergene posredovane IgE kao uzrok akutne i kontaktne urtikarije mogu biti potvrđene kožnim prick testovima i RAST-om krvi. Rezultat oba testa treba interpretirati u kliničkom kontekstu. Ipak većinu akutnih urtikarija ne testiramo, nego samo u slučaju recidiviranja (1).

1.6.2. Kronična urtikarija

Većini bolesnika sa blagim oblikom bolesti koja odgovara na terapiju antihistaminicima ne treba raditi nikakve pretrage. Bolesnicima koji ne odgovaraju na terapiju antihistaminicima bi trebalo napraviti kompletnu krvnu sliku, diferencijalnu krvnu sliku (npr. da bi detektirali eozinofiliju kod intestinalne parazitoze) i brzinu sedimentacije eritrocita (obično normalna kod kronične urtikarije, a može biti povećana u urtikarijskom vaskulitisu). Test funkcije štitnjače i određivanje prisutnosti tiroidnih protutijela bi trebalo učiniti ukoliko za to postoje indikacije. Prevalencija tiroidnih protutijela u bolesnika sa kroničnom urtikarijom je viša nego u kontrolnim skupinama i može biti indikator autoimunske urtikarije. U bolesnika sa dispepsijom bi trebalo tragati za infekcijom s *Helicobacter pylori*. Iako se termin autoimunska urtikarija sve više koristi kod bolesnika sa dokazom funkcionalnih protutijela u serumu, još nije postignut dogovor kod postavljanja takve dijagnoze zbog nedostatka jednostavnog potvrdnog testa. Pojava urtike nakon apliciranja intradermalne injekcije autolognog seruma (autologous serum skin test;ASST) pruža koristan dokaz funkcionalnih faktora u krvi, ali nije specifičan test za protutijela. Kada se nakon 30 min od apliciranja pojavi ružičasta urtika koja je barem 1.5 mm u promjeru veća od one nastale apliciranjem intradermalne injekcije fiziološke otopine, ASST se smatra osjetljivim i specifičnim *screening* testom (u usporedbi sa testom bazofilne degranulacije) (33). Imunološki testovi za anti-FcεRI i anti-IgE protutijela nisu nužno u korelaciji sa testom degranulacije bazofila zato što su testovima Western blot i ELISA pronađena funkcionalna i

nefunkcionalna protutijela. Većina smatra da su pozitivan ASST i/ili pozitivni funkcionalni testovi (bazofilni i mastocitni test otpuštanja histamina) dovoljan dokaz autoimune etiologije (1).

1.6.3. Inducibilne urtikarije

Postoje međunarodni standardi i provokacijski testovi za dijagnosticiranje inducibilnih urtikarija (23). Simptomatski dermografizam se može testirati laganim pritiskom kože leđa sa zaobljenim rubom drvene špatule. Kalibrirani instrument zvan dermografometar može kvantificirati osjetljivost kože. Odgođena urtikarija na pritisak se potvrđuje ako apliciranje utega težine 2.5 kg /1,5 cm promjera na bedro ili leđa 20 minuta rezultira nastankom palpabilnih urtika nakon 2-8 sati (obično 6 sati). U provokacijske testove za kolinergičnu urtikariju se ubraja vježbanje do početka znojenja u prezagrijanom okolišu i parcijalna imerzija u kupku zagrijanu na 42°C. Posljednji test isključuje vježbom induciranu anafilaksiju. Urtikarija na hladnoću potvrđuje se razvojem urtika na mjestu aplikacije kocke leda u polietilenskoj vrećici ili rukavici u roku 20 minuta (najosjetljivi pojedinci mogu reagirati nakon 30 sekunda). Fototestiranje potvrđuje dijagnozu solarne urtikarije razvojem urtika nekoliko minuta nakon izlaganju prirodnom ili umjetnom zračenju. Dijagnoza vodene urtikarije se postavlja induciranjem urtika nakon kupke ili tuširanja vodom tjelesne temperature ili stavljanja mokre gaze tjelesne temperature 20 minuta. Lokalizirana toplinska urtikarija se potvrđuje apliciranjem ugrijanog cilindra (temperature između 43°C i 56°C) na kožu od 30 sekunda do 5 minuta (1).

1.6.4. Urtikarijski vaskulitis

Za dijagnozu urtikarijskog vaskulitisa je neophodna biopsija lezija i trebalo bi je raditi kod svih lezija koje traju dulje od 24 sata da bi histološki potvrdili prisutstvo ili odsutstvo leukocitoklastičnog vaskulitisa (glavna svojstva su oštećenje endotelnih stanica, leukocitoklazija i fibrinski depoziti). Kod bolesnika sa urtikarijskim vaskulitisom treba napraviti testove serumskog komplementa te isključiti sistemski lupus eritematosus. Procjena sistemske zahvaćenosti obuhvaća kompletnu krvnu sliku, brzinu sedimentacije eritrocita, analizu urina, testove funkcije bubrega i jetre, serumske razine komplementa C3, C4 i CH50 (ako je C4 nizak i anti-C1q) i testovi plućne funkcije. Testovi za povezane bolesti su

serumska protutijela za sistemski lupus eritematosus i Sjögrenov sindrom, serologija za hepatitis B i C i Epstein-Barr virus i test protutijela za *Borrelia* (1).

1.6.5. Angioedem bez urtika

Ispitivanje niske razine C4 je vrlo osjetljiv ali nespecifičan *screening* test za nasljednu i stečenu deficijenciju C1 inh. Ukoliko ima indikacija s obzirom na anamnezu i ako je prisutna niska razina C4 u serumu trebalo bi izmjeriti imunokemijskim testovima količinu C1 inh za tip I deficijencije, a funkciju C1 inh za tip II deficijencije (1).

1.7. Liječenje

Bolesnicima bi trebalo dati savjet i informacije o uobičajenim precipitirajućim čimbenicima, terapiji i prognozi. Za neke može biti dovoljna primjena losiona protiv svrbeža, izbjegavanje agravirajućih faktora, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove, ali većini će trebati dodatne intervencije, uključujući sistemsko liječenje. Terapiju možemo podijeliti na terapiju prve, druge i treće linije. Liječenje urtikarijskog vaskulitisa i deficijencije C1 inh se razmatra odvojeno zato što imaju drugačiju patogenezu i odgovor na terapiju. Bolesnici moraju razumijeti da iako su sistemski kortikosteroidi možda jedina terapija koja potpuno uklanja njihove lezije, dugoročna primjena je neprihvatljiva (1).

1.7.1. Terapija prve linije

Za većinu bolesnika s urtikarijom antihistaminici su osnovna terapija, iako svi neće odgovoriti na terapiju i otprilike samo kod 40% onih koji dođu u tercijarnu zdravstvenu ustanovu će klinička slika potpuno ili gotovo potpuno nestati nakon liječenja. Antihistaminici smanjuju svrbež, smanjuju trajanje i broj urtika, iako možda neće potpuno riješiti urtikariju. Antihistaminike bi trebalo uzimati svaki dan s učestalosti ovisno o vremenu njihova poluživota. Drugim riječima, ne bi ih trebalo uzimati samo kada bolesnik ima simptome. Općenito, antihistaminici su sigurni lijekovi i imaju vrlo malo značajnih nuspojava. Možemo ih grupirati u antihistaminike prve generacije (klasični - sedirajući), antihistaminike druge generacije (nesedirajući ili minimalno sedirajući) i H_2 antagonisti. Kombiniranje lijekova iz različitih skupina može dovesti do bolje kontrole bolesti (1).

1.7.1.1. Klasični antihistaminici

Klasični antihistaminici se danas ne koriste često kao monoterapija zbog toga što sedirajući i antikolinergični učinak ograničavaju dozu primjene. Međutim u kombinaciji sa nesedirajućim antihistaminikom preko dana mogu biti korisni noću ako urtikarija remeti san. Više se preferiraju kratko djelujući antihistaminici kao klorfeniramin (klorfenamin) i hidroksizin nego dugo djelujući koji mogu utjecati na funkcioniranje idućeg dana (upravljanje uređajima i automobilom). Kratko djelujući klasični antihistaminici još imaju mjesto u primarnoj terapiji urtikarije kod djece starosti 1 do 6 godina i tijekom trudnoće. Klorfeniramin se često koristi kod trudnica kada su antihistaminici neizostavni, zato što imaju dugo kumulativno radoblje primjene. Ipak bi ih trebalo izbjegavati u prvom trimestru trudnoće (1).

1.7.1.2. Antihistaminici druge generacije

Antihistaminici druge generacije se obično dobro podnose i imaju jednostavnu primjenu. Uzimaju se jednom dnevno *per os*. Postalo je uobičajeno povećavati dnevnu dozu loratadina i cetirizina na 20 do 30 mg za tešku urtikariju na temelju toga što bi njihov protualergijski i protuupalni učinak mogao biti klinički blagotvoran pri većim dozama. Međutim, ne postoje dokazi o tome. Klinički važne interakcije lijekova nisu česte, ali istovremena uporaba mizolastina sa sistemskim eritromicinom i ketokonazolom je kontraindicirana zbog mogućih srčanih aritmija.Također treba biti oprezan pri istovremenoj uporabi sa inhibitorima jetrenog citokroma P450 3A4, uključujući cimetidin, ciklosporin i nifedipin, koji u određenim okolnostima mogu biti propisani u bolesnika s urtikarijom (1).

1.7.1.3. Noviji antihistaminici druge generacije

Feksofenadin je licenciran za primjenu kod bolesnika s urtikarijom u dnevnoj dozi od 180 mg. On je aktivni metabolit terfenadina. Izgleda da nema potencijal za stvaranja ventrikularnih aritmija ukoliko se primjenju u dozvoljenoj dozi, za razliku od terfenadina. Sada je komercijalno dostupan i desloratadin, aktivni metabolit loratadina sa potentnijim antihistaminskim i protuupalnim učinkom. Primjenjuje se u manjim dnevnim dozama (5mg), dok se u kroničnoj urtikariji mogu primjeniti i u četverostrukoj dozi (1).

1.7.1.4. Kombinirana primjena H2 antagonista sa konvencionalnim H1 antihistaminicima

Primjena H_2 antagonista sa konvencionalnim H_1 antihistaminicima može biti korisna kod nekih bolesnika sa kroničnom urtikarijom, iako ima jako malo dokaza o kombinirajoj primjeni ovih lijekova. H_2 antihistaminici nemaju učinka na svrbež induciran histaminom. Cimetidin ima potencijalne interakcije sa lijekovima koji dijele jetreni oksidativni metabolizam, uključujući varfarin, mizolastine, diazepam i propranolol. Kod muškaraca se mogu pojaviti ginekomastija i azoospermija, ali su reverzibilne i nestaju nakon prestanka upotrebe lijeka. Ranitidin je bolje upotrebljavati od cimetidina, jer ne interferira sa jetrenim metabolizmom i ne veže se na androgene receptore. H_2 antihistaminike ne bi trebalo upotrebljavati kao monoterapiju (1).

1.7.2. Terapija druge linije

Postoji mnogo lijekova druge linije koji dolaze u obzir kada urtikarija ne odgovara dobro na antihistaminike, ali je teško naći kvalitetne studije osnovane na dokazima koje bi poduprle njihovu uporabu. Na ovu terapiju mnogo utječe klinička procjena i iskustvo liječnika. Neobično je da djeca trebaju terapiju druge linije, osim povremene uporabe prednizona za vrlo ozbiljne akutne egzacerbacije kronične urtikarije. Lijekove koji spadaju u terapiju druge linije bi u trudnoći trebalo koristiti s posebnim oprezom i tek nakon što su uzeti u obzir rizici i korist upotrebe.

Doksepin je triciklički antidepresiv sa vrlo potentnim H_1 i H_2 antihistaminskim svojstvima.Iako ima značajan sedirajući učinak doksepin je uobičajena komponenta kombiniranih terapija, naročito u bolesnika sa kroničnom urtikarijom.

Prednizon ili prednizolon je učinkovit kod gotovo svih kroničnih urtikarija, ali ga se često mora koristiti u visokim dozama (30-40 mg dnevno) da bi se postigla dobra inicijalna kontrola teže bolesti. Trebalo bi ga uglavnom koristiti kratkoročno kod kriznih situacija u urtikariji i kod ozbiljnih angioedema, kada će često jedna ili nekoliko dnevnih doza biti dovoljno da se ponovo uspostavi kontrola bolesti sa punom dozom antihistaminika. Redovnu terapiju oralnim kortikosteroidima bi trebalo izbjegavati zbog produženog trajanja kronične urtikarije i njihovih nuspojava (hipertenzija, porast tjelesne težine, intolerancija glukoze, osteoporoza).

Adrenalin (epinefrin) se ne koristi često u kroničnoj urtikariji, gdje je angioedem grla rijetko toliko ozbiljan da bi ugrožavao život, ali je preporučljivo da bolesnici koji su skloni teškim

napadajima sa sobom nose epinefrinsku penkalu koju mogu sami upotrijebiti. Adrenalin je terapija izbora za anafilaksiju, bilo zbog alergije, pseudoalergije ili fizikalne urtikarije. Primjena epinefrina u prahu putem inhalatora za angioedem sluznica može biti korisna za manje epizode, ali ga je obično bolje primijeniti intramuskularno ili subkutano ukoliko je potrebno. Nuspojave epinefrina su tahikardija, anksioznost i glavobolja. Sa posebnim oprezom ga treba koristiti kod bolesnika sa hipertenzijom, ishemijskom bolesti srca, cerebrovaskularnom bolešću i šećernom bolesti. Trebalo bi izbjegavati istovremenu oporabu tricikličkih antidepresiva (uključujući doksepin) i β-blokatore (1).

Antagonist leukotrienskih receptora montelukast može biti koristan kod kronične urtikarije osjetljive na aspirin zbog mogućeg utjecaja leukotriena u patogenezi bolesti (34). Zafirlukast se također koristi. Postoje izvješća da suplementacija tiroksinom suprimira kroničnu običnu urtikariju u biokemijski eutireoidnih bolesnika s antitiroidnim protutijelima. Iako se povremeno postiže uspijeh sa ovakvim pristupom, rezultati su nekonzistentni.

Nifedipin se pokazao korisnim kod kronične urtikarije u nekoliko dvostruko slijepih studija, bilo sam ili u kombinaciji s antihistaminicima, međutim vrlo malo ga se preporučuje. Ipak vrijedi ga primijeniti u bolesnika s urtikarijom i hipertenzijom, jer služi kao terapija za oba stanja.

Sulfasalazin može pomoći kod kronične urtikarije u kojoj predominiraju simptomi odgođene urtikarije na pritisak. Lijek bi trebalo izbjegavati u bolesnika osjetljivih na aspirin i onih sa deficijencijom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Kolhicin može biti koristan kod kronične urtikarije u kojoj se histološki predominantno vide neutrofilni infiltrati ('neutrofilna urtikarija') i kod urtikarijskog vaskulitisa. Nuspojave su mučnina, povraćanje i abdominalna bol. Periferni neuritis, miopatija, alopecija i poremećaji krvne slike se rijetko javljaju kod produžene upotrebe.

Anabolični steroidi, kao što je danazol mogu biti korisni kod teže kolinergične urtikarije, međutim mane su im virilizacija i toksičnost za jetru (1).

1.7.2.1. Dijeta bez pseudolargena

Izostavljanje aditiva i prirodnih salicilata iz prehrane se spominje u mnogim izvješćima.Veliki postotak uspjeha u nekim studijama može biti dijelom zbog prirodne remisije kronične urtikarije, jer manje od 20% bolesnika odgovori na dijetu bez pseudolargena (11). Dijeta i dalje ostaje popularna kod bolesnika sa kroničnom urtikarijom i

uvijek je vrijedi razmotriti kada antihistaminici ne djeluju, a lijekovi terapije druge linije nisu prikladni. Općenito je mišljenje da je alergija na hranu kao uzrok kronične urtikarije izuzetno rijetka i da pretrage o relevantnim reakcijama preosjetljivosti ne bi trebalo raditi ukoliko za to nema čvrstog razloga iz anamneze.

Indukcija tolerancije ponavljanim gradirajućim izlaganjima precipitirajućim faktorima može pomoći kod urtikarije na hladnoću, solarne urtikarije i lokalizirane toplinske kontaktne urtikarije. Terapija zahtijeva mnogo vremena, no usprkos terapiji ne mogu svi bolesnici razviti toleranciju, a svakodnevno izlaganje je potrebno da bi se tolerancija zadržala.

Fototerapija UV zračenjem ili fotokemoterapija (PUVA) se koriste kod kronične urtikarije, ali rezultati su dvojbeni. Nedavna retrospektivna studija sugerira da usko pojasno UVB zračenje može biti učinkovito. PUVA može pomoći kod svrbeža u simptomatskom dermografizmu, iako se crvenilo ne poboljšava (1).

1.7.3. Terapija treće linije

Spoznaja da neki bolesnici sa teškom urtikarijom koja ne odgovara na antihistaminike ima autoimunu etiologiju je otvorila opciju imunoterapije za izabrane slučajeve kronične autoimune urtikarije. Ciklosporini uz plazmaferezu su se uspješno koristili u nekih od najtežih bolesnika sa solarnom urtikarijom.

Plazmafereza je bila uspješna u nekih bolesnika sa kroničnom autoimunom urtikarijom u maloj otvorenoj studiji, ali se ne preporuča kao monoterapija zbog troškova, potencijalnog morbiditeta i ranog relapsa urtikarije (35).

Intravenske infuzije imunoglobulina (2g/kg kroz 5 dana) su imale dobar učinak u većine bolesnika sa kroničnom autoimunom urtikarijom u drugoj maloj otvorenoj studiji, sa remisijom koja je u nekih trajala barem 3 godine (36).Trošak i potencijalni morbiditet morali bi još biti proučeni.

Ciklosporin (3-5mg/kg/dan) izgleda bitno pomaže kod otprilike dvije trećine bolesnika sa kroničnom autoimunom urtikarijom otpornom na liječenje antihistaminicima. Ovaj učinak je potvrđen u dvostruko slijepoj studiji o ciklosporinu davanom u dozi 4mg/kg/dan 4-8 tjedana, te nije bilo teških nuspojava (37).

1.8. Prognoza

Većina bolesnika sa kroničnom urtikarijom može očekivati korist od terapije, ali se prognoza za kompletan oporavak vjerovatno malo promijenila od one iz ispitivanja rađenog prije 30 godina, koje je pokazalo da 50% bolesnika koji posjete tercijarni centar samo sa urtikarijom ulazi u remisiju u roku od godinu dana, a da 20% onih sa angioedemom i urtikarijom ima simptome 20 godina od trenutka prve pojave simptoma (38).

2. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je bilo slijedeće:

1. Istražiti koliki je udio hospitaliziranih bolesnika s urtikarijom u ukupnom broju hospitaliziranih bolesnika u Klinici za dermatovenerologiju u ispitivanom razdoblju
2. Ispitati medijan dobi bolesnika s urtikarijom
3. Ispitati razdiobu bolesnika s urtikarijom prema spolu
4. Istražiti razdiobu vrsta urtikarije u hospitaliziranih bolesnika u ispitivanom razdoblju
5. Ispitati prema anamnestičkim podatcima i podatcima dobijenim nakon obrade bolesnika koji je bio uzročni čimbenik urtikarije
6. Ispitati prisustvo angioedema u hospitaliziranih bolesnika u ispitivanom razdoblju

3. Materijali i metode

3.1. Ispitanici

U istraživanju sudjeluje ukupno 239 ispitanika. Subjekti istraživanja su muškarci i žene s dijagnosticiranom urtikarijom koji su liječeni na Klinici za dermatovenerologiju KBC Split. U kriterij uključenja spadaju bolesnici s urtikarijom koji su liječeni u Klinici za dermatovenerologiju KBC Split u razdoblju od 1.siječnja 2010. do 31.prosinca 2014. godine.
U kriterij isključenja spadaju bolesnici sa svim ostalim bolestima liječeni u Klinici za dermatovenerologiju KBC Split u razdoblju od 1.siječnja 2010. do 31.prosinca 2014. godine.

3.2. Organizacija studije

Povijesna presječna studija. Istraživanje je prema ustroju kvantitativno istraživanje, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tj. opisnog tipa.

3.3. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno u Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog Bolničkog Centra Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

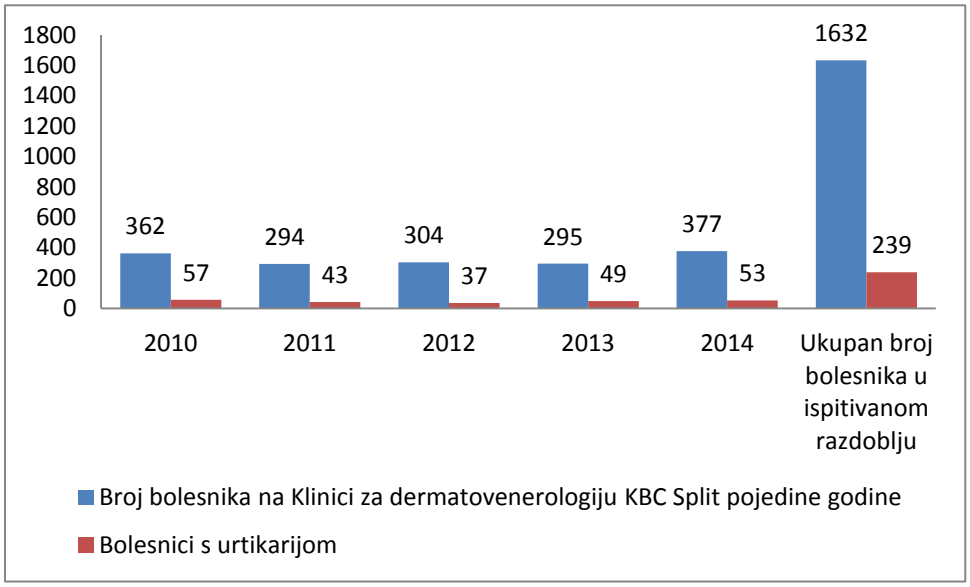
Podatke smo prikupili istraživanjem arhive za povijesti bolesti Klinike za dermatovenerologiju Kliničkog Bolničkog Centra Split. Prikupljeni podatci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradbu teksta te Microsoft Excel za izradbu tabličnog prikaza.

3.5. Opis istraživanja

Predložena studija je retrospektivno istraživanje. Izvor podataka je arhiva za povijesti bolesti Klinike za dermatovenerologiju. Podatci koji su se koristili u istraživanju, a kasnije statistički obradili i analizirali su dob bolesnika u trenutku dijagnoze bolesti, spol bolesnika, tip urtikarije od koje je bolesnik bolovao, uzrok urtikarije s obzirom na podatke iz anamneze i povijesti bolesti, te postojanje angioedema.

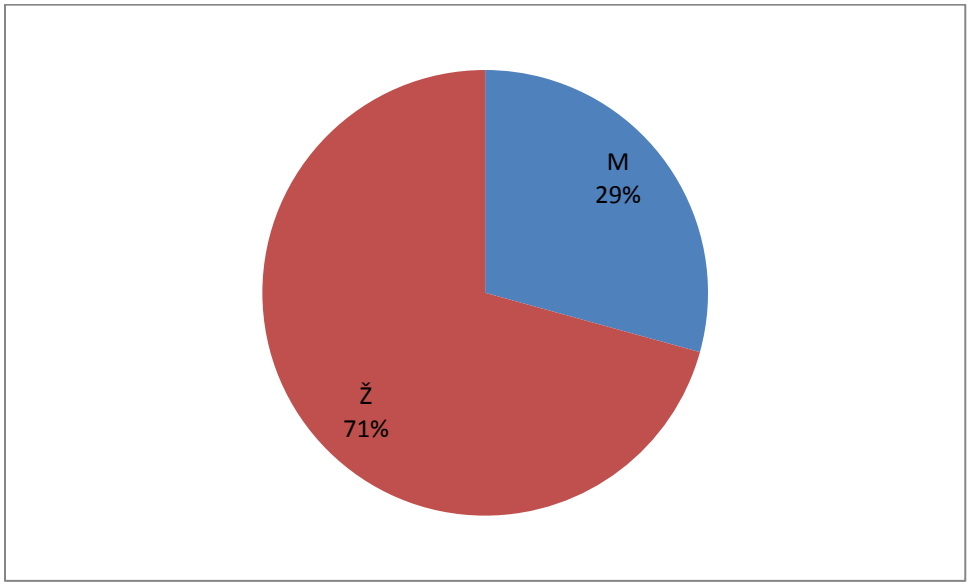
4. Rezultati

U Klinici za dermatovenerologiju KBC Split u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2014. godine liječilo se ukupno 1632 bolesnika od čega je bilo 239 (14,64%) bolesnika s urtikarijom. Medijan dobi svih bolesnika uključenih u istraživanje iznosio je 46.0 godina (raspon od 14 do 85 godina). Medijan dobi svih ženskih bolesnika uključenih u istraživanje je iznosio 46.0 godina (raspon od 17 do 85). Medijan dobi svih muških bolesnika uključenih u istraživanje je iznosio 47 godina (raspon od 14 do 81). Kada u ispitivanom razdoblju promatramo svaku godinu zasebno, dolazimo do podataka da su 2010. godine u Klinici liječena 362 bolesnika od čega 57 (15,75%) bolesnika s urtikarijom. Godine 2011. godine je liječeno 294 bolesnika od čega 43 (14,63%) s urtikarijom, 2012. godine 304 bolesnika od kojih su 37 (12,17%) imala urtikariju. Godine 2013. je liječeno 295 bolesnika od čega s urtikarijom 49 (16,61%) , te 2014. godine od ukupno bolnički liječenih 377 bolesnika, 53 (14,06%) ih je liječeno zbog urtikarije. Može se primijetiti da je najviše bolesnika s urtikarijom u Klinici za dermatovenerologiju KBC Split liječeno 2010. godine njih 57 (15,75%) , dok najveći udio bolesnika, 49 (16,61%) s urtikarijom u ukupnom broju hospitaliziranih nalazimo godine 2013. (Slika 1.)



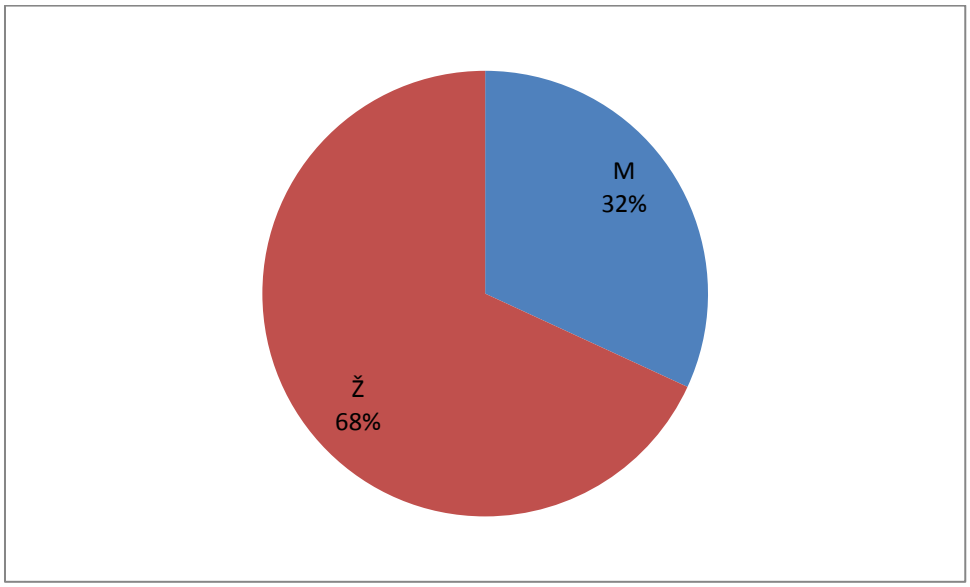
Slika 1. Prikaz udjela hospitaliziranih bolesnika s urtikarijom u ukupnom broju hospitaliziranih bolesnika u Klinici za dermatovenerologiju KBC Split u razoblju od 1. siječnja 2010 do 31. prosinca 2014.

Ispitivanjem je utvrđeno da od ukupno 239 bolesnika s urtikarijom, 70 (29%) su bili muškaraci te 169 (71%) žene. (Slika 2.)



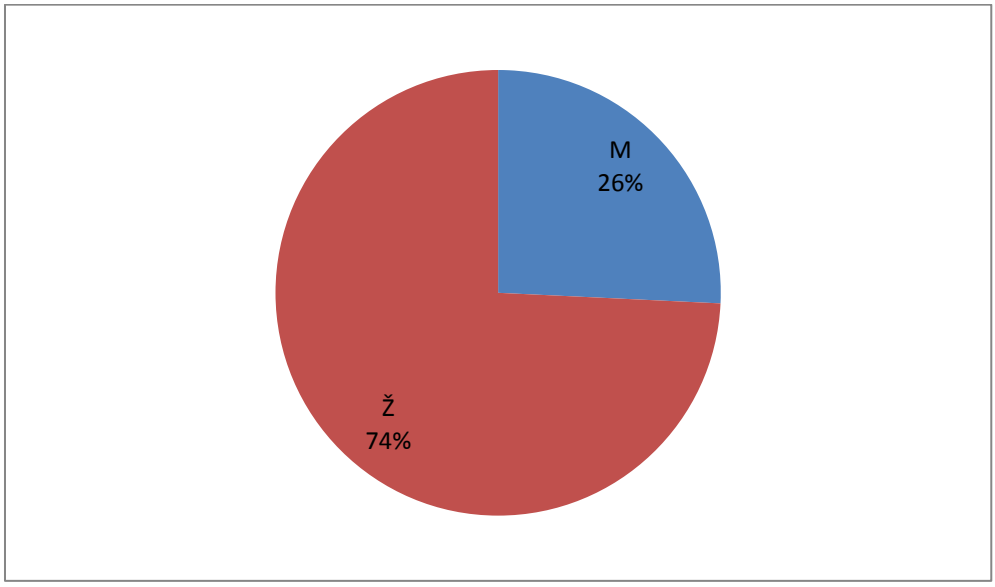
Slika 2. Raspodjela bolesnika prema spolu u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Ispitivanjem razdiobe akutne urtikarije prema spolu, nalazimo da je ona zastupljenija među ženama (109 odnosno 68%), nego među muškarcima (51 odnosno 32%). (Slika 3.)



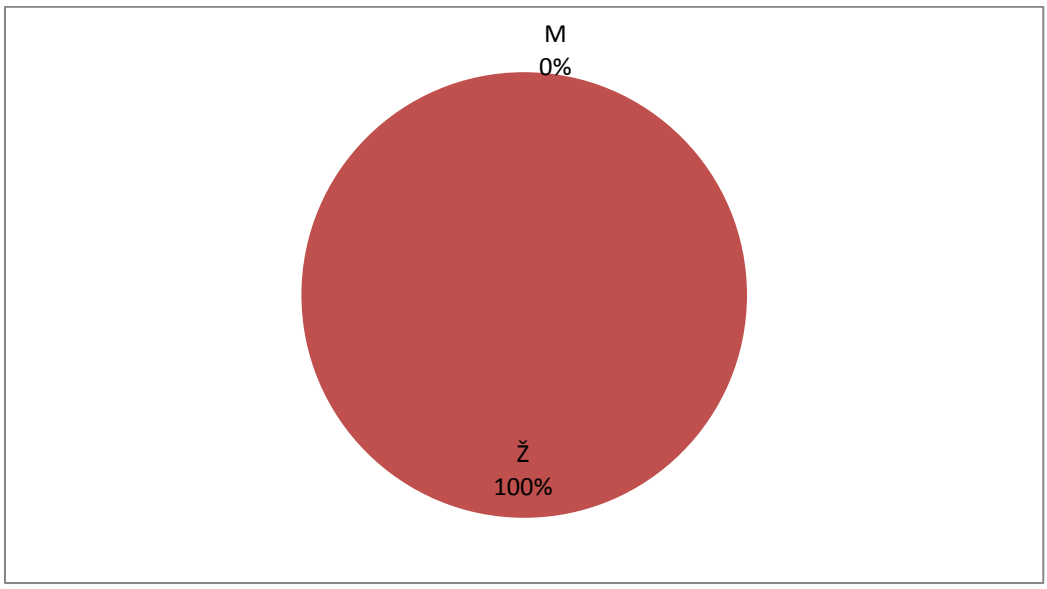
Slika 3. Raspodjela bolesnika s akutnom urtikarijom prema spolu u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Istraživanjem je utvrđeno da je od kronične urtikarije bolovalo 17 (26%) muškaraca i 49 (74%) žena. (Slika 4.)



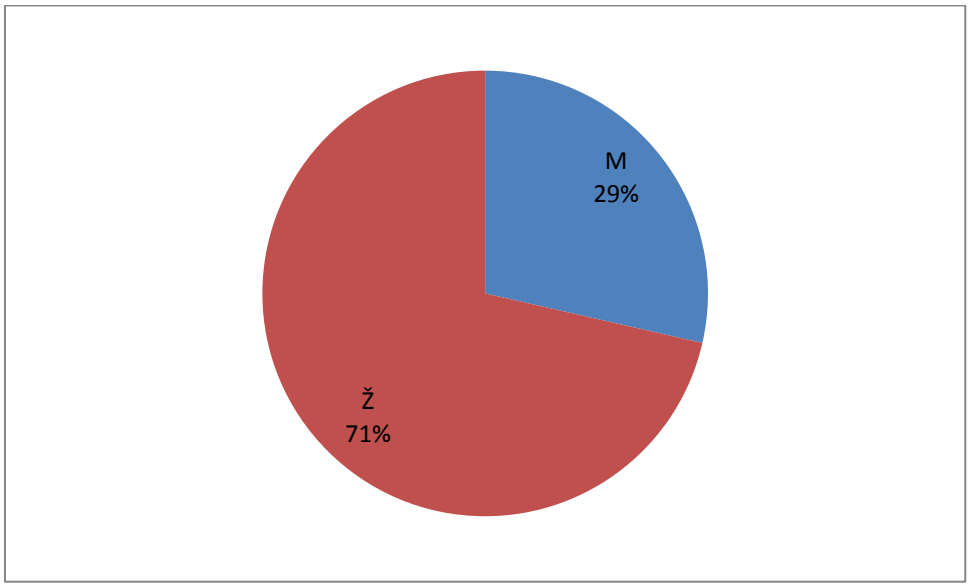
Slika 4. Raspodjela bolesnika s kroničnom urtikarijom prema spolu u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Urtikarijski vaskulitis u ovom istraživanju bio je zastupljen u svim slučajevima samo među ženama. (Slika 5.)



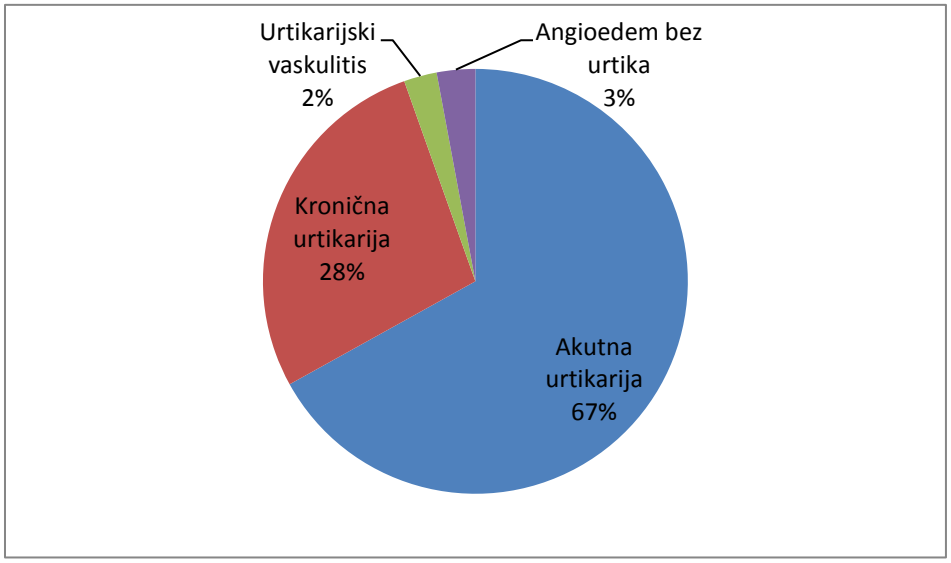
Slika 5. Raspodjela bolesnika s urtikarijskim vaskulitisom prema spolu u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Angioedem bez urtika se u ispitivanju našao u 2 (29%) muškarca i 5 (71%) žena. (Slika 6).



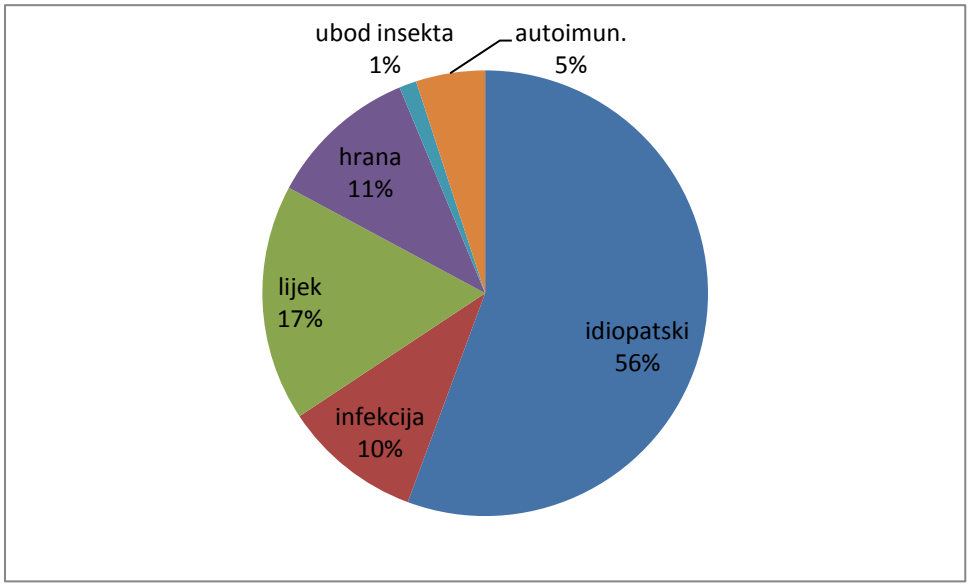
Slika 6. Raspodjela bolesnika s angioedemom bez urtika prema spolu u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Najveći udio među bolnički liječenim bolesnicima s urtikarijom čine bolesnici s akutnom urtikarijom, njih 160 (67%). Potom slijedi kronična urtikarija sa 66 bolesnika (28%), pa bolesnici s angioedemom bez urtika (7 bolesnika tj. 3%) te 6 bolesnika (2%) s urtikarijskim vaskulitisom. (Slika 7.)



Slika 7. Raspodjela urtikarije prema vrsti u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

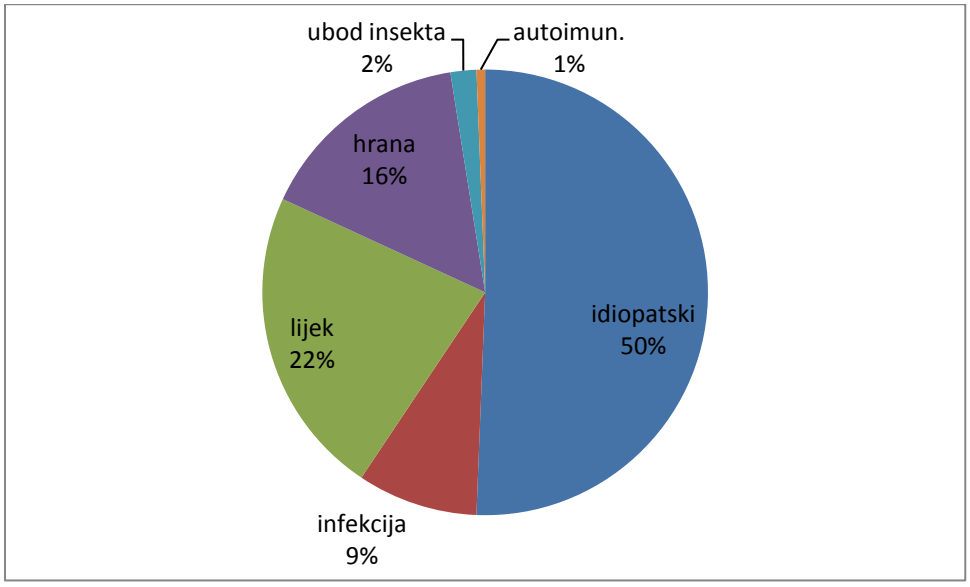
Ispitivanjem se nastojao dobiti anamnestički podatak o uzroku urtikarije. Izdvojeni uzročni čimbenici su infekcija, lijek, hrana, ubod insekta, autoimuni čimbenici te ukoliko se ne može pronaći uzročni čimbenik urtikariju imenujemo kao idiopatsku. U istraživanju je prikazana raspodjela urtikarije s obzirom na navedene uzročne čimbenike u bolesnika liječenih u Klinici za dermatovenerologiju KBC Split u ispitivanom razdoblju (Slika 8.). U bolesnika s urtikarijom infekcija je bila uzrok u 24 (10%) slučaja, lijek u 41 (17%) slučaja, hrana u 26 (11%), ubod insekta u tri (1%), autoimuni čimbenik u 12 (5%) slučajeva, dok je u 133 (56%) bolesnika uzrok bio nepoznat te su imenovane kao idiopatska urtikarija.



Slika 8. Prikaz razdiobe urtikarije prema uzročnim čimbenicima u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

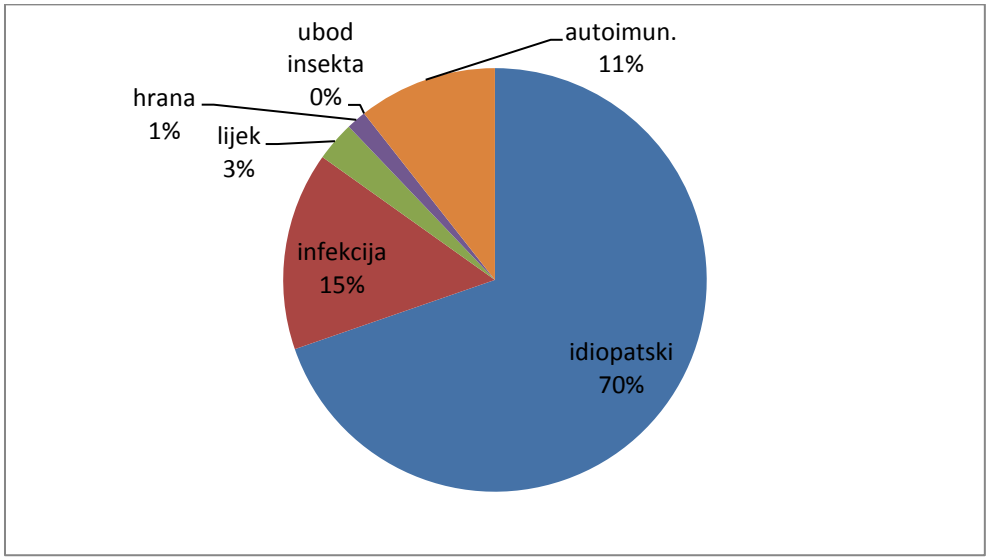
Predmet interesa istraživanja je također bilo prikazati kretanje uzročnih čimbenika u pojedinom tipu urtikarije te proučiti razlike među njima.

U akutnoj urtikariji izuzevši idiopatske kojih je bilo 81 (50%), najčešći uzrok je lijek i on se javlja u 36 (22%) bolesnika. Svi bolesnici, odnosno njih troje u kojih je uzrok bio ubod insekta pripadaju akutnoj urtikariji, te oni čine 2% svih uzroka akutne urtikarije. Gotovo svi bolesnici kod kojih je uzrok urtikarije bio hrana pripadaju akutnoj urtikariji. Njih u akutnoj urtikariji ima 25 te čine 16% svih uzroka akutne urtikarije. Samo jedan (1%) bolesnik u akutnoj urtikariji je kao uzrok imao autoimuni čimbenik.



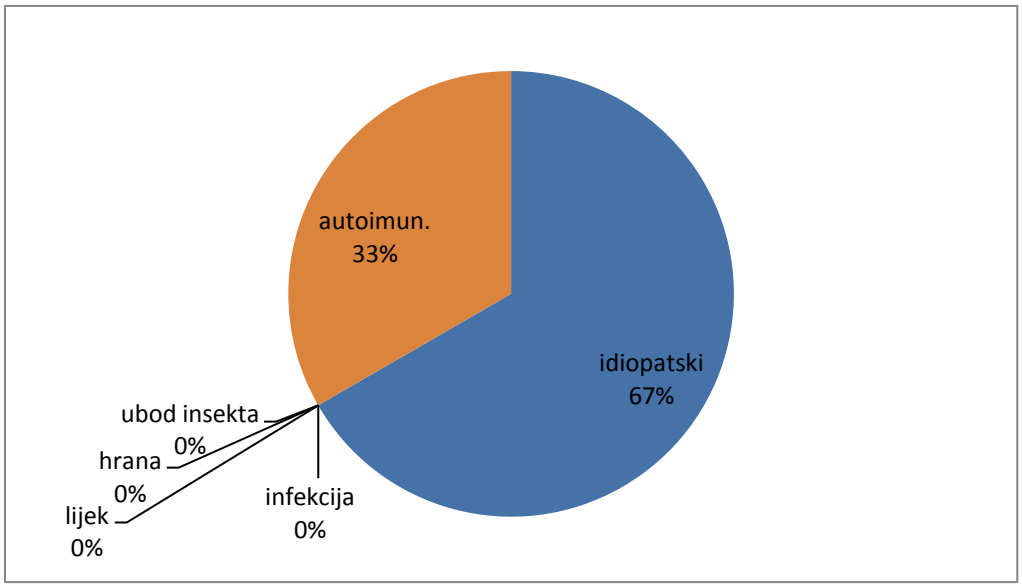
Slika 9. Raspodjela akutne urtikarije s obzirom na uzročni čimbenik u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Bolesnici s kroničnom urtikarijom imaju najveći postotak idiopatskih, čak njih 46 bolesnika (70%), te infekcija 10 bolesnika (15%) kao uzročnog čimbenika. Preostalih 7 bolesnika (11%) je kao uzročni čimbenik imalo autoimunski uzrok te je u jednog bolesnika (1%) uzrok povezan s hranom (Slika 10.)



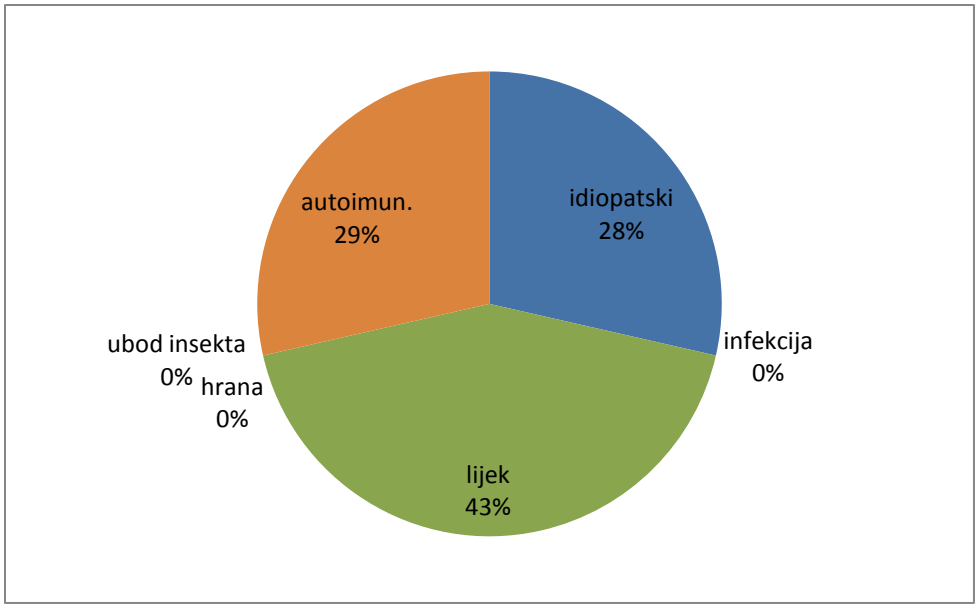
Slika 10. Razdioba uzročnih čimbenika u kroničnoj urtikariji u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Kod urtikarijskog vaskulitisa su postojala samo dva uzročna čimbenika u ovom istraživanju. Radilo se o dvije bolesnice (33%) s autoimunim uzročnim čimbenikom te četiri bolesnice (67%) s idiopatskim urtikarijskim vaskulitisom (Slika 11.)



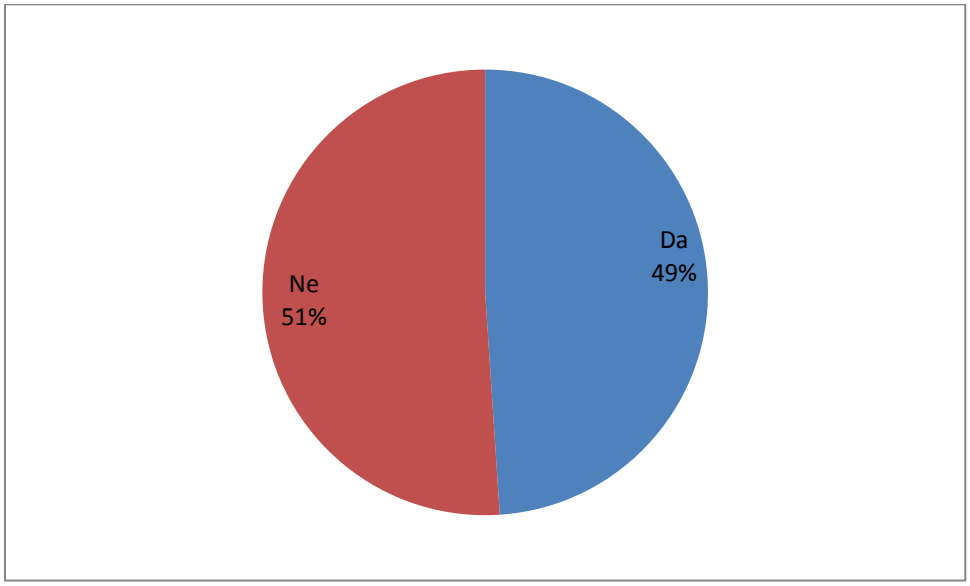
Slika 11. Raspodjela urtikarijskog vaskulitisa s obzirom na uzročni čimbenik u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

U bolesnika s angioedemom bez urtika bila su prisutna tri različita uzročna čimbenika u ovom istraživanju. Najčešći uzrok je bio lijek i to u tri bolesnika (43%), dok je u dva bolesnika (29%) nađen autoimuni uzročni čimbenik. U dva 2 bolesnika (28%) nije se uspio naći uzrok.
(Slika 12.)



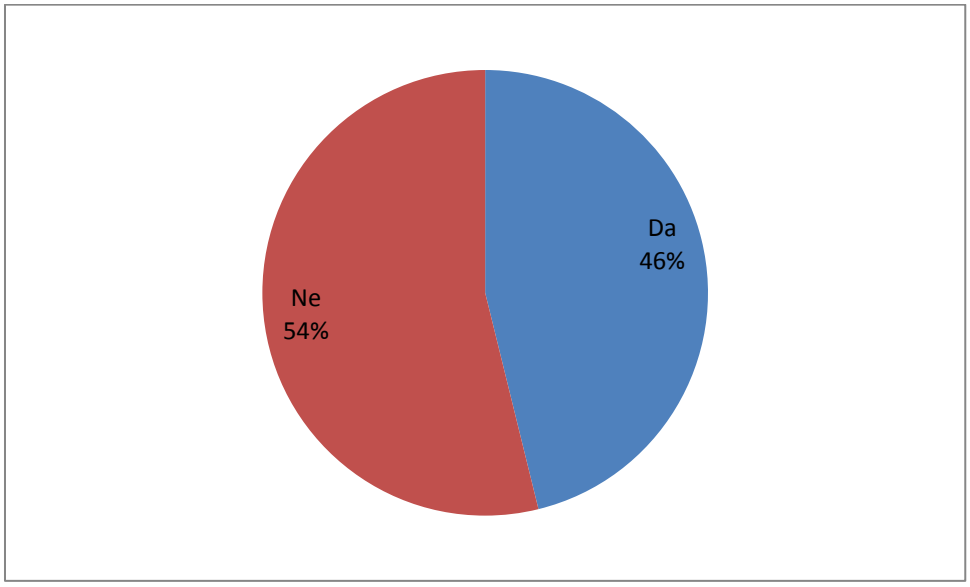
Slika 12. Raspodjela angioedema bez urtika s obzirom na uzročni čimbenik u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

U istraživanju je ispitivana i prisutnost angioedema u svakom od pojedinih tipova urtikarije, te pojavnost angioedema prema spolu. Prisutnost angioedema u bolesnika s urtikarijom je prikazana na Slici 13. Angioedem je imalo 117 bolesnika (49%), dok 122 bolesnika (51%) nisu imali znake angioedema.



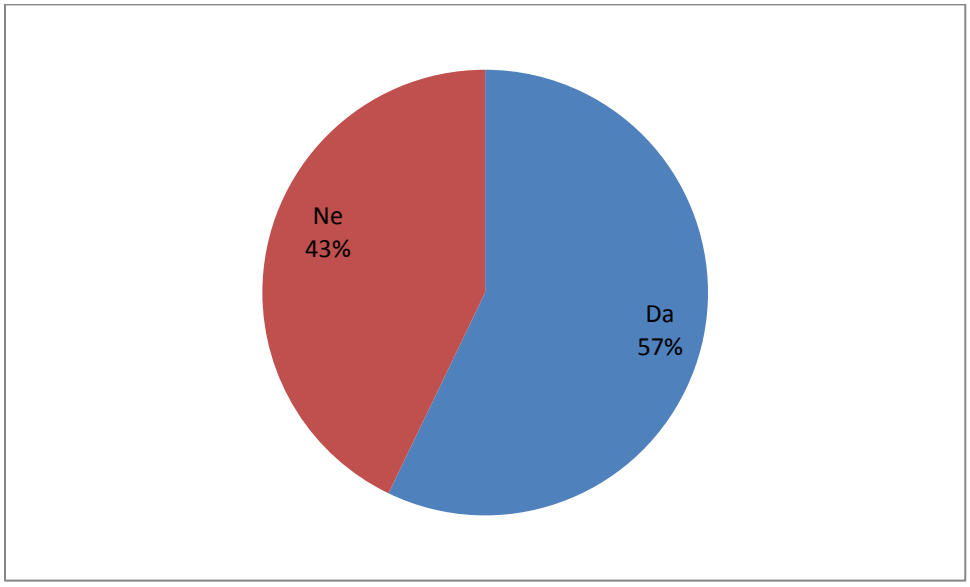
Slika 13. Prisutnost angioedema u bolesnika s urtikarijom u hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Od ukupno 169 žena uključenih u istraživanje njih 78 (46%) je imalo angioedem. (Slika 14.)



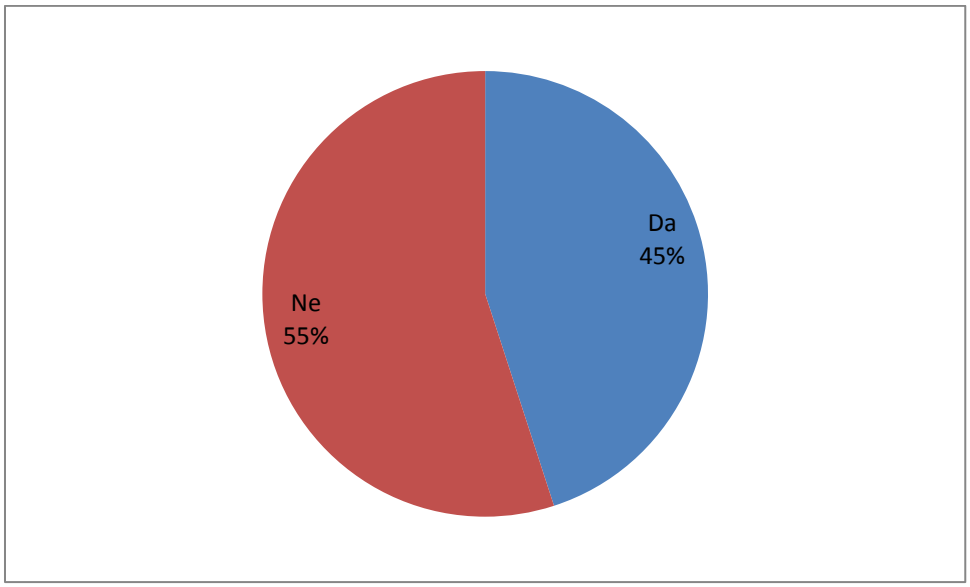
Slika 14. Prikaz raspodjele angioedema u ženskih bolesnika hospitaliziranih u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Od ukupno 70 muških bolesnika njih 40 (57%) je imalo angioedem. (Slika 15.)



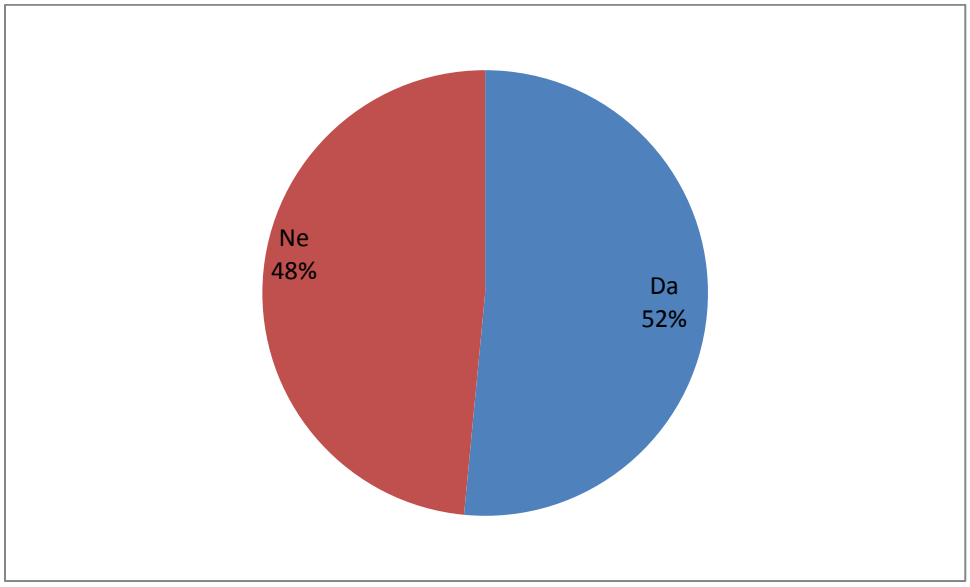
Slika 15. Prikaz raspodjele angioedema u muških bolesnika hospitaliziranih u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

U bolesnika s akutnom urtikarijom angioedem je bio prisutan u 72 bolesnika (45%), a 88 bolesnika je (55%) bilo bez angioedema (Slika 16.)



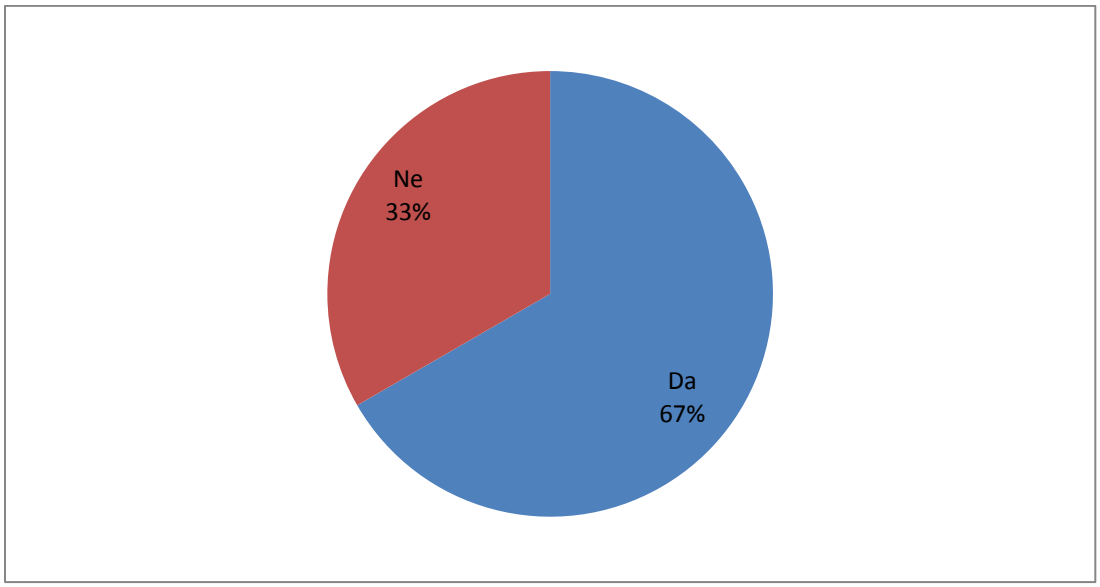
Slika 16. Prisutnost angioedema u bolesnika s akutnom urtikarijom hospitaliziranih u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

U bolesnika s kroničnom urtikarijom angioedem je bio prisutan u njih 34 (52%), dok su 32 bolesnika (48%) bila bez angioedema (Slika 17.)



Slika 17. Prisutnost angioedema u bolesnika s kroničnom urtikarijom hospitaliziranih u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Angioedem je u najvećem postotku bio prisutan u bolesnika s urtikarijskim vaskulitisom. Njih četiri (67%) je imalo angioedem, a dva bolesnika (33%) u kliničkoj slici nisu imali angioedem (Slika 18.)



Slika 18. Prisutnost angioedema u bolesnika s urtikarijskim vaskulitisom hospitaliziranih u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

5.Rasprava

Urtikarija je česta bolest i čest razlog dolaska bolesnika u ordinacije liječnika obiteljske medicine, bolnice i hitnu pomoć. Kliničku sliku obilježava pojava urtika. Radi se o pruritičnim ružičastim ili blijedo crvenim eflorescencijama nastalim zbog eksudacije u površinskom dermisu. Karakteristične eflorescencije su glatke i izdignute iznad razine kože. Pojavljuju se pojedinačno, generalizirano ili konfluiraju u većim arealima, te najčešće nestaju tijekom 24 sata i ne ostavljaju ožiljke.

Patogenetski se prema klasifikaciji po Coombs-u i Gell-u radi o reakciji preostjetljivosti tipa I. Ova reakcija se sastoji od faze ranog i kasnog odgovora. U fazi ranog odgovora antigen kojeg imunosni sustav sreće po prvi puta prezentiraju antigen-prezentirajuće stanice i dolazi do reakcije Th_2 limfocita koji proizvode citokin IL-4. Ove Th_2 stanice stupaju u interakciju sa B limfocitima čija je uloga proizvodnja protutijela. Uz pomoć IL-4 ova interakcija stimulira B limfocite na proizvodnju velike količine protutijela poznatih kao imunoglobulin E. Proizvedena protutijela kolaju cirkulacijom i vežu se za IgE specifične receptore zvane FcεRI na površini drugih imunih stanica kao što su mastociti i bazofili, koji su također uključeni u patogenezu urtikarije. Imunosne stanice s vezanim IgE su senzibilizirane na alergen. Ako kasnije dođe do ekspozicije na isti alergen, alergen se može vezati na IgE na površini mastocita i bazofila. Križna reakcija IgE i Fc receptora se dogodi kada više od jednog IgE-receptor kompleksa stupi u interakciju s istim alergenom te aktivira senzibiliziranu stanicu. Aktivirani mastociti i bazofili prolaze kroz proces degranulacije tijekom kojeg otpuštaju histamin i ostale upalne medijatore (citokine, interleukine, leukotriene i prostanglandine) iz svojih granula u okolno tkivo uzrokujući nekoliko sistemskih učinaka, kao što su vazodilatacija, sekrecija sluzi, živčana stimulacija i kontrakcija glatkih mišića. Degranulaciju mogu izazvati i neimunološki stimulusi kao što su opijati, anafilatoksin C5a, neki neuropeptidi (npr. supstanca P). Oni uzrokuju degranulaciju mastocita vezivanjem za specifične receptore koji nisu povezani sa FcεRI. Ovo rezultira rinorejom, pruritusom, dispnejom te anafilaksijom. Ovisno o pojedincu, alergenu te načinu ekspozicije alergenu simptomi mogu biti sistemski (klasična anafilaksija) ili lokalizirani na određeni organski sustav (39).

Faza kasnog odgovora zapravo počinje kada i faza ranog odgovora, međutim da bi vidjeli njene učinke treba više vemena. Učinke obično možemo vidjeti 3-10 sati nakon faze ranog odgovora, a oni nastaju zbog migracije neutrofila, limfocita, makrofaga i naročito eozinofila.

Postoje različiti epidemiološki podatci o zastupljenosti bolesti u populaciji. Procjenjuje se da pojavnost urtikarije varira od manje od 1% do 30% u općoj populaciji ovisno o starosti ispitanika i metodi uzorkovanja, a najvjerojatnije se radi o 1-5% (2). Prevalencija urtikarije u studiji koju su radili Zuberbier i Balke iznosi 8.8% (40). Urtikarija je bolest raširena po cijelom svijetu i može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. U našem istraživanju medijan dobi bolesnika je bio 46 godina. Uspoređujući ga sa drugim istraživanjima, Zaraa i Sliti su u svom ispitivanju našli medijan dobi 36 godina (41), a u studiji Sánchez-Borges i Caballero-Fonseca medijan dobi iznosi 38 godina (42). Studija Humphreysa i Huntera navodi da je medijan dobi bolesnika iznosio 40 godina (43). Epidemiološki podatci vezani za urtikariju se razliku i s obzirom na rasu bolesnika. U kineskoj studiji koju su proveli Zhong i Song medijan dobi bolesnika iznosio je 34,7 a bolest se češće pojavljivala među ženama (muško ženski omjer bolesnika 1:1,46) (44). Raspodjela urtikarije prema spolu se nešto razlikuje s obzirom na tip urtikarije. Općenito, bolest je učestalija u žena nego u muškaraca. U našem istraživanju 71% bolesnika su bile žene, a 29% muškarci. Humphrey i Hunter u svojoj studiji prikazuju nešto manju zastupljenost žena (61%), nego u našem istraživanju (71%) te višu zastupljenost muškaraca (39%) nego u našem ispitivanju (29%) (41). Ispitujući raspodjelu prema spolu s obzirom na tip urtikarije, ženski je spol češće zastupljen u kroničnoj urtikariji. Tako u našem istraživanju 74% bolesnika su žene, slično kao u ispitivanju koje su proveli Colgecen i Ozyurt u kojoj na žene otpada 70,2% (45).

Kod urtikarijskog vaskulitisa, u našem istraživanju su bile samo zastupljene žene (100%). U studiji koju su radili Loricera i Calvo-Rio zastupljenost žena iznosila je 57% (46).

Urtikarija može ozbiljno narušiti kvalitetu bolesnikova života. Zato treba liječenju pristupiti ozbiljno i sustavno. Liječnik mora uzeti detaljnu anamnezu i učiniti sve potrebne pretrage ne bi li pronašao uzrok urtikarije te na taj način izliječio bolesnika te spriječio moguće recidive. U ovom diplomskom radu smo pokušali ustanoviti zastupljenost najčešćih etioloških čimbenika urtikarije s obziroma na podatke dostupne iz povijesti bolesti obrađivanih bolesnika. Istraživali smo zastupljenost infekcija, lijekova, hrane, uboda insekta i autoimunih čimbenika. Ukoliko iz povijesti bolesti nije bilo podataka o uzročnom čimbeniku urtikariju smo klasificirali kao idiopatsku. Kod akutne urtikarije u studiji koju su proveli Losappio i Heffler lijekovi su bili uzrok urtikarije u 20,7% bolesnika, ubodi insekta u 10,2%, hrana u 7,4 % dok se u 61,7% bolesnika radilo o idiopatskoj akutnoj urtikariji (47). Naši podatci se nešto razlikuju s obzirom da smo istraživali i zastupljenost infekcije i autoimunskih čimbenika. Tako su u našoj studiji kod akutne urtikarije lijekovi uzrok u 22% bolesnika, hrana

u 16%, infekcija u 9%, ubod insekta u 2%, , te autoimunski čimbenici u 1% bolesnika. Uzročni čimbenik nije se mogao pronaći u 50% bolesnika. Ispitivanje koju su proveli Zuberbier i Iffler pokazuje infekciju gornjeg respiratornog trakta kao najučestaliji etiološki čimbenik u 39,5% bolesnika, potom slijede lijekovi (9,2%), hrana (0,9%), te idiopatska akutna urtikarija u nešto više od 50% bolesnika (48). Kod kronične urtikarije se još rijeđe uspije pronaći uzročni čimbenik, pa se najčešće radi o kroničnoj idiopatskoj urtikariji. Studija koju su proveli Fernando i Broadfoot tražeći uzročne čimbenike kod bolesnika s kroničnom urtikarijom pokazuje da se kod 80% bolesnika čimbenik ne može pronaći. U našoj studiji se kod 70% bolesnika radilo o kroničnoj idiopatskoj urtikariji, kod 15% bolesnika je uzrok bio infekcija, kod 11% autoimuni čimbenik, kod 3% bolesnika je uzrok bio lijek te kod 1% hrana. Kliničku sliku urtikarije često prati angioedem. Angioedem je oteklina dermisa, supkutanog tkiva, mukoze i submukoznog tkiva. Nastaje kao posljedica imunološke rekacije tipa I po Coombs-u i Gell-u. Ukoliko je lokaliziran orofacijalno te rapidno napreduje može uzrokovati opstrukciju dišnih putova i dovesti do gušenja te predstavlja životno ugrožavajuće stanje koje treba promptno riješavati. U našoj studiji smo ispitivali prisutnost angioedema u bolesnika s urtikarijom, te došli do podataka da 49% bolesnika s urtikarijom ima pridruženi angioedem. Kod bolesnika s akutnom urtikarijom u našem istraživanju njih 45% je imalo angioedem. U studiji koju su proveli Losappio i Heffler 30,3% bolesnika je imalo angioedem (47). Angioedem je u još većem postotku bio prisutan kod bolesnika s kroničnom urtikarijom u našem istraživanju, točnije bio je prisutan u 52% bolesnika što se razlikuje od podataka iz studije koju su proveli Sanchez-Borges i Caballero-Fonseca u kojoj je angioedem bio prisutan u 38,4% bolesnika s kroničnom urtikarijom (42).

Postoje tri linije liječenja urtikarije. U terpiju prve linije spadaju antihistaminici i oni su za većinu bolesnika s urtikarijom osnovna terapija. Antihistaminci smanjuju svrbež, smanjuju trajanje i broj urtika, iako možda neće potpuno riješiti urtikariju. Antihistaminike bi trebalo uzimati svaki dan s učestalosti ovisno o vremenu njihova poluživota. Možemo ih grupirati u antihistaminike prve generacije (klasični - sedirajući), antihistaminike druge generacije (nesedirajući ili minimalno sedirajući) i antagoniste H_2 receptora. Kombiniranje lijekova iz različitih skupina može dovesti do bolje kontrole bolesti. Klasični antihistaminici se danas ne koriste često kao monoterapija zbog toga što sedirajući i antikolinergični učinak ograničavaju dozu primjene. Ako se koriste, onda su to oni kratko djelujući kao klorfeniramin (klorfenamin) i hidroksizin. Dugo djelujući mogu utjecati na kognitivne i psihičke funkcije idućeg dana (upravljanje uređajima i automobilom, učenje, rješavanje zadataka). Antihistaminici druge generacije se obično dobro podnose i imaju jednostavnu

primjenu. Predstavnici druge generacije antihistaminika su loratadin i cetirizin. Dostupni su i noviji antihistaminci druge generacije, kao što su desloratadin, levocitirizin i feksofenadin koji je aktivni metabolit terfenadina.

U terapiju druge linije spadaju doksepin, triciklički antidepresiv sa vrlo potentnim H_1 i H_2 antihistaminskim svojstvima koji se obično koristi kao komponenta kombiniranog liječenja, te prednizon, adrenalin, montelukast, nifedipin i sulfasalazin. Prednizon bi uglavnom trebalo koristiti kratkoročno kod kriznih situacija u urtikariji i kod ozbiljnih angioedema, kada će često jedna ili nekoliko dnevnih doza biti dovoljno da se ponovo uspostavi kontrola bolesti sa punom dozom antihistaminika. Redovnu terapiju oralnim kortikosteroidima bi trebalo izbjegavati zbog njihovih nuspojava (hipertenzija, porast tjelesne težine, intolerancija glukoze, osteoporoza). Adrenalin se koristi u situaciji kada je angioedem grla toliko ozbiljan da ugrožava život, te se bolesnicima sa rizikom za pojavu takvog stanja preporuča sa sobom nositi epinefrinsku penkalu. Antagonist leukotrienskih receptora montelukast može biti koristan kod kronične urtikarije osjetljive na aspirin zbog mogućeg utjecaja leukotriena u patogenezi bolesti (34). Nifedipin se pokazao korisnim kod kronične urtikarije u nekoliko dvostruko slijepih studija, bilo sam ili u kombinaciji s antihistaminicima, međutim vrlo malo ga se preporučuje. Sulfasalazin može pomoći kod kronične urtikarije u kojoj predominiraju simptomi odgođene urtikarije na pritisak. Lijek bi trebalo izbjegavati u bolesnika osjetljivih na aspirin i onih sa nedostatkom enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. U terapiju urtikarije spada i dijeta bez pseudoalergena, odnosno izostavljanje aditiva i prirodnih salicilata iz prehrane, te fototerapija UV zračenjem ili fotokemoterapija (PUVA) koje se koriste kod kronične urtikarije, ali rezultati su dvojbeni (1).

Terapija treće linije obuhvaća ciklosporine, plazmaferezu i primjenu imunoglobulina. Plazmafereza je bila uspješna u nekih bolesnika sa kroničnom autoimunom urtikarijom u maloj otvorenoj studiji, ali se ne preporuča kao monoterapija zbog troškova, potencijalnog morbiditeta i ranog relapsa urtikarije (35).

6. Zaključak

1. Na Klinici za dermatovenerologiju KBC Split u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2014. godine liječilo se ukupno 1632 bolesnika od čega je bilo 239 bolesnika s urtikarijom što čini 14,64% od ukupno hospitaliziranih bolesnika u ispitivanom razdoblju.
2. Medijan dobi 239 bolesnika uključenih u istraživanje iznosio je 46.0 godina (raspon 14 – 85).
3. U istraživanju je bilo uključeno ukupno 239 bolesnika s urtikarijom, od čega su 70 (29%) bili muškaraci i 169 (71%) žena.
4. U hospitaliziranih bolesnika u ispitivanom razdoblju nađeno je da je 160 bolesnika (67%) imalo akutnu urtikariju, 66 bolesnika (28%) kroničnu urtikariju, 7 bolesnika (3%) imalo je angioedem bez urtika, te 6 (2%) bolesnika je imalo urtikarijski vaskulitis.
5. Pomoću anamnestičkih podataka i onih dobijenih nakon obrade nastojao se pronaći uzročni čimbenik. Ubod insekta je bio uzročni čimbenik u 3 (1%) bolesnika, autoimuni čimbenik u 12 (5%) bolesnika, infekcija u 24 (10%) bolesnika, hrana u 26 (11%) bolesnika, lijek u 41 (17%) bolesnika te u 133 (56%) bolesnika se uzrok nije mogao odrediti te su svrstane kao idiopatske.
6. Angioedem je nađen u 117 bolesnika (49%).

7. Popis citirane literature

1. Jean L Bolognia, Joseph L Jorizzo, Ronald P Rapini. Dermatology, 2nd ed. Mosby Elsevier; 2008. p. 261-275.
2. Schäfer T, Ring J. Epidemiology of urticaria. Monogr Allergy. 1993:31:49-60
3. Basta-Juzbašić A, Bradamante M, Lipozenčić J i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 262-272.
4. Henz BM. Physical urticaria. In: Henz BM, Zubervier T, Grabbe J, Monroe E (eds). Urticaria. Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects. Berlin: Springer, 1998:55-89.
5. Church M, Lichtenstein LM, Simon H-U, et al. Effector Cells of Allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM (eds). Allergy, 2nd edn. London: Mosby, 2001:303-24.
6. Grattan CEH. Autoimmune urticaria. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:163-81.
7. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, et al. Anti FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 1998;102:651-8.
8. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Kaplan AP (ed.) Allergy, 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders, 1997:573-92.
9. Chan CL, Jones RL, Lau HYA. Characterisation of prostanoid receptors mediating inhibition of histamine release from anti-IgE-activated rat peritoneal mast cells. Br J Pharmacol. 2000;129:589-97.
10. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. Br J Dermatol. 1975;93:135-43.
11. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. Acta Dermatol Venerol (Stockh). 1995;75:484-7.
12. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, et al. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. Clin Imunol. 2001;98:157-63.
13. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyliky RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. Ann Intern Med. 2000;132:144-50.
14. Wakelin S. Contact urticaria. Clin Exp Deramtol. 2001;26:132-6.
15. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol. 1989;84:66-71.

16. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol. 1999;40:443-50-
17. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. J Am Acad Dermatol. 2003;49:861-4.
18. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. Br J Dermatol. 1990;123:453-6.
19. Kontou-Fili K, Borici Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. Allergy. 1997;52:504-13.
20. 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.
21. Breathnach SM, Allen R, Milford-Ward A, Greaves MW. Symptomatic dermographism: natural history, clinical features, laboratory investigations and response to therapy. Clin Exp Dermatol. 1983;9:463-7.
22. Kobza Black A. delayed pressure urticaria. J Invest Dermatol. 2001;6:148-9.
23. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Kobza Black A, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. J AM Acad Dermatol. 1993;29:954-8.
24. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and managment. J Allergy Clin Immunol. 1990;85:965-81.
25. Hoffman HN, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet. 2001;29:241-2.
26. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, genotpe, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. Arch Dermatol. 2006;142:1591-7.
27. Uetsu N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H, Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. Br J Dermatol. 2000;142:32-8.
28. Kobza Black A. Urticarial vasculitis. Clin Dermatol. 1999;17:565-9-

29. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds). Allergy. Principles and Practice, 4th edn. Chicago: Mosby, 1993:1747-65.
30. Sabroe RA, Kobza Black A. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. Br J Dermatol. 1997;136:153-8.
31. Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. Br J Dermatol. 1998;138:248-53.
32. Russell Jones R, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. Br J Dermatol. 1983;108:695-703.
33. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol. 1999;140:446-52.
34. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. Clin Exp Allergy. 2001;31:1607-14.
35. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. Lancet. 1992;339:1078-80.
36. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. Br J Dermatol. 1998;138:101-6.
37. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomised double-blind study cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. Br J Dermatol. 2000;143:365-72.
38. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. Br J Dermatol. 1969;81:588-97.
39. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology, 5th edition. New York and London: Garland Science; 2001 pp. e-book
40. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol. 2010;35(8):869-73.
41. Zaraa I, Sliti N, Ben Kheder Z, El Euch D, Trojjet S, Mokni M, Ben Osman A. Chronic urticaria: a report of 233 cases. Tunis Med. 2010;88(11):794-8.
42. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Subtypes of chronic urticaria in patients attending allergy clinics in Venezuela. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2014;46(6):210-5.

43. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. Br J Dermatol. 1998;138(4):635-8.
44. Zhong H, Song Z, Chen W, Li H, He L, Gao T, Fang H, Guo Z, Xv J, Yu B, Gao X, Xie H, Gu H, Luo D, Chen X, Lei T, Gu J, Cheng B, Duan Y, Xv A, Zhu X, Hao F. Chronic urticaria in Chinese population: a hospital-based multicenter epidemiological study. Allergy. 2014;69(3):359-64.
45. Colgecen E, Ozyurt K, Irfan Gul A, Utas S. Acta Dermatovenereol Croat. 2015;23(1):36-42.
46. Loricera J, Calvo-Río V, Mata C, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Alvarez L, González-Vela MC, Armesto S, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, González-Gay MA, Blanco R. Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. Medicine (Baltimore). 2014;93(1):53-60.
47. Losappio L, Heffler E, Bussolino C, Cannito CD, Carpentiere R, Raie A, Di Biase M, Bugiani M, Rolla G. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. Eur J Intern Med. 2014;25(2):147-50.
48. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz Bm. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta Dermatol Venereol (Stockh). 1996;76:295-7.

8. Sažetak

Cilj istraživanja: Istražiti koliki je udio hospitaliziranih bolesnika s urtikarijom u ukupnom broju hospitaliziranih bolesnika u Klinici za dermatovenerologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca. Ispitati medijan dobi i razdiobu prema spolu bolesnika s urtikarijom. Istražiti razdiobu vrsta urtikarije u hospitaliziranih bolesnika u ispitivanom razdoblju. Ispitati prema anamnestičkim podatcima i podatcima dobijenim nakon obrade bolesnika koji je bio uzročni čimbenik urtikarije. Ispitati prisustvo angioedema u hospitaliziranih bolesnika u ispitivanom razdoblju.

Materijali i metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje u Klinici za dermatovenerologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014. godine. Podatci koji su se koristili u istraživanju, a kasnije i statistički obradili i analizirali su dob bolesnika u trenutku dijagnoze bolesti, spol bolesnika, vrsta urtikarije od koje je bolesnik bolovao, uzročni čimbenik urtikarije s obzirom na dostupne podatke iz anamneze i povijesti bolesti te postojanje angioedema.

Rezultati: Na Klinici za dermatovenerologiju KBC Split u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2014. godine liječilo se ukupno 1632 bolesnika od čega je bilo 239 bolesnika s urtikarijom što čini 14,64% od ukupno hospitaliziranih bolesnika u ispitivanom razdoblju. Medijan dobi 239 bolesnika uključenih u istraživanje iznosio je 46.0 godina (raspon 14 – 85). U istraživanju je bilo uključeno ukupno 239 bolesnika s urtikarijom, od čega su 70 (29%) bili muškaraci i 169 (71%) žena. U hospitaliziranih bolesnika u ispitivanom razdoblju nađeno je da je 160 bolesnika (67%) imalo akutnu urtikariju, 66 bolesnika (28%) kroničnu urtikariju, 7 bolesnika (3%) imalo je angioedem bez urtika, te 6 (2%) bolesnika je imalo urtikarijski vaskulitis. Pomoću anamnestičkih podataka i onih dobijenih nakon obrade nastojao se pronaći uzročni čimbenik. Ubod insekta je bio uzročni čimbenik u 3 (1%) bolesnika, autoimuni čimbenik u 12 (5%) bolesnika, infekcija u 24 (10%) bolesnika, hrana u 26 (11%) bolesnika, lijek u 41 (17%) bolesnika te u 133 (56%) bolesnika se uzrok nije mogao odrediti te su svrstane kao idiopatske. Angioedem je nađen u 117 bolesnika (49%).

Zaključci: Ovo istraživanje je prikazalo raspodjelu bolesnika s urtikarijom prema spolu, medijan dobi bolesnika s urtikarijom, razdiobu vrsta urtikarije i usporedilo ih sa podatcima iz drugih studija te tako pokazalo neke epidemiološke karakteristike ove bolesti. Ispitani su uzročni čimbenici urtikarije općenito i svakog tipa urtikarije

posebno nastojeći razjasniti etiologiju bolesti u praksi. Najčešće se radilo o idiopatskoj urtikariji, a nakon nje najčešći uzročni čimbenik je bio lijek. Angioedem se često pojavljuje zajedno s urtikarijom. Ovo istraživanje je pokazalo učestalost pojave u svakom od proučavanih tipova urtikarije te posebno kod muških i posebno kod ženskih bolesnika.

9. Summary

Diploma thesis title: Prevalence and etiopathogenesis of urticaria in a 5 year period at the Clinic of Dermatovenerology, Clinical Hospital Split.

Objectives: To find out how many patients hospitalised at the Clinic of Dermatovenerology, Clinical Hospital Split from 1st of January 2010. until 31st of December 2014. were patients with urticaria. To calculate median of age and gender prevalence of patients with urticaria. To investigate prevalence of certain subgroups of urticaria in hospitalised patients with urticaria in the investigated period of time. To analyze causes of urticaria and coexistence of angioedema using the data from patient's history.

Material and methods: From 1st of January 2010 until 31st of December 2014 case records of 239 patients with urticaria were retrospectively reviewed. Each patient was analyzed for following parameters: age of the patient at the moment urticaria was diagnosed, sex of the patient, diagnosed subgroup of urticaria, cause of urticaria and coexistence of angioedema.

Results: There were total of 1632 patients hospitalised at the Clinic of Dermatovenerology, Clinical Hospital Split from 1st of January 2010 until 31st of December 2014, 239 patients (14,64%) were patients with urticaria. Median of age was 46.0 years (from 14 to 85). Out of 239 patients with urticaria included in study, 70 (29%) were males and 169 (71%) were females. There were 160 patients (67%) with acute urticaria, 66 patients (28%) with chronic urticaria, 7 patients (3%) had angioedema without wheals and 6 patients (2%) with urticarial vasculitis. Using the data from patient's history and laboratory test results we tryed to find out what was the cause of urticaria in each patient. Insect bite was cause in 3 (1%) patients , autoimmune cause was found in 12 (5%) patients , infection in 24 (10%) patients , food in 26 (11%) patients , drugs in 41 (17%) patient and 133 (56%) patients there was no detectable cause and they were classified as idiopathic. Angioedema was found in 117 (49%) patients.

Conclusions: This study has shown median of age, gender prevalence of patients with urticaria, prevalence of urticaria subgroups and compared them with the ones from other studies and shown some epidemiological characteristics of disease by doing that. Causes for urticaria and subgroups of urticaria have been investigated to clarify the etiology of disease. As expected in the most cases urticaria was idiopathic and the most common cause in this study were drugs. Angioedema and urticaria often go together. This study has shown gender

prevalence of angioedema and prevalence of angioedema in patients with urticaria and subgroups of urticaria.

10. **Životopis**

OSOBNI PODATCI

IME I PREZIME: Matko Jurišić
DATUM I MJESTO ROĐENJA: 01. listopada 1989. godine, Split, Hrvatska
DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko
ADRESA STANOVANJA: Riječka 1, Split
TELEFON: +385-99-636-4379
E-ADRESA: majurisic@gmail.com

OBRAZOVANJE

1996. – 2004. Osnovna škola „Manuš“, Split
2004. – 2008. Opća gimnazija „Vladimir Nazor“, Split
2008. – 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

OSTALI JEZICI

Engleski jezik: napredna razina
Njemački jezik: osnovna razina
Talijanski jezik: osnovna razina