

} ALERGOLOŠKA IN IMUNOLOŠKA SEKCIJA SZD

} BOLNIŠNICA GOLNIK – KLINIČNI ODDELEK ZA
PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO

**Zbornik
sestanke:
Kronična
urtikarija in
angioedem**

Ljubljana, Medicinska fakulteta
2. februar 2008

Izdajatelj
Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni
in alergijo

Urednik zbornika
Mitja Košnik, predsednik Alergološke in imunološke
sekcije SZD

Organizacija srečanja
Robert Marčun

Ljubljana, Medicinska fakulteta
2. februar 2008

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-056.43(063)
616.514(063)

SESTANEK Kronična urtikarija in angioedem (2008 ;
Ljubljana)

Zbornik sestanka Kronična urtikarija in
angioedem, Ljubljana,
Medicinska fakulteta, 2. februar 2008 / [urednik
zbornika Mitja
Košnik]. - Ljubljana : Bolnišnica Golnik, Klinični
oddelek za
pljučne bolezni in alergijo, 2008

ISBN 978-961-6633-14-7
1. Kronična urtikarija in angioedem 2. Košnik,
Mitja
237199872

**Strokovno srečanje Imunološke in alergološke
sekcije z naslovom *Kronična urtikarija in
angioedem* so omogočili:**

Schering Plough
Medis

Astra Zeneca
AlconLabs
Boehringer Ingelheim
Ewopharma
IRIS
HAL Alergy
Krka
LKB
MSD
Novartis
Nycomed
Sanofi Aventis
Torrex Chiesi

Kronična urtikarija in angioedem Program*

9:00	Kronična urtikarija pri odraslih: epidemiologija, naravni potek, diagnostika in zdravljenje	Mitja Košnik, Katja Adamič, Tjaša Šubic, Aleksander Marin
9:30	KU pri otrocih	Simona Žitnik
9:50	Hrana in kronična urtikarija	Mihaela Zidarn
10:10	SATELITSKI SIMPOZIJ	MEDIS
10:30	ODMOR	
10:50	Tiroiditis	Katja Zaletelj
11:10	Tiroiditis in kronična urtikarija: pogled imunologa in tirologa	Ema Mušič, Sergej Hojker
11:40	Laboratorijska diagnostika avtoimunske kronične urtikarije in hereditanega angioedema	Peter Korošec, Mira Šilar
12:00	Histološka diagnostika kronične urtikarije	Nissera Bajrovič, Izidor Kern, Irena Šarc
12:40	SATELITSKI SIMPOZIJ	SCHERING PLOUGH
13:00	KOSILO	
13:40	Izoliran angioedem	Aleksander Marin, Mihaela Zidarn, Nissera Bajrovič
14:00	Hereditarni angioedem	Luka Camlek, Mitja Košnik
14:20	Gensko svetovanje pri hereditarnem edemu	Borut Peterlin
14:40	V čem se razlikujejo antihistaminiki?	Tina Morgan

*Prispevki niso lektorirani in recenzirani. Prispevki odražajo stališča avtorjev in ne nujno tudi stališč ustanov, kjer so zaposleni.

KRONIČNA URTIKARIJA PRI ODRASLIH: EPIDEMIOLOGIJA, NARAVNI POTEK, DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

Prof. Mitja Košnik, Katja Adamič, mag. Tjaša Šubic, Aleksander Marin
Bolnišnica Golnik-Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Opredelev

Urtika je od nekaj milimetrov do nekaj centimetrov velike rdečkasta ali bleda srbeča kožna sprememba, ki jo povzroči delovanje histamina in drugih mediatorjev na drobne žile v zgornjem sloju kože. Posamezen izpuščaj traja le nekaj ur, redko 1 dan, na pritisk pobledi in ne zapušča vidnih sledi. Angioedem je podoben pojav v globljih plasteh kože, podkožju in sluznicah. Angioedem ne srbi. Če se izpuščaji pojavijo le občasno ali trajajo nekaj dni, bolezen pravimo akutna urtikarija. Če se urtike pojavljajo večino dni dlje kot 6 tednov, jo imenujemo kronična urtikarija. Ocenjuje se, da je prevalenca kronične urtikarije 0.5-1%. Urtikarija se v 50% pojavlja samostojno, v 40% skupaj z angioedemom in v 10% se pojavlja izoliran angioedem.

Kronična urtikarija skoraj nikoli ne poteka po mehanizmu takojšnje preobčutljivosti. Fizikalna urtikarija je posledica delovanja različnih fizikalnih stimulusov. Pri več kot 70 % bolnikov s kronično urtikarijo vzroka ne moremo opredeliti. Govorimo o kronični idiopatski urtikariji.

Klinična slika

Najprej se opredelimo, ali je urtikarija kronična. V anamnezi sprašujemo po poslabševalnih dejavnikih. Bolezen se rada poslabša po uživanju s konzervansi bogate hrane (suhomesnati izdelki) in paradižnika. Vsaj tretjina bolnikov s kronično urtikarijo ne prenaša aspirina, nesteroidnih antirevmatikov, estrogenov in zaviralcev angiotenzinove konvertaze. Praviloma se kronična urtikarija poslabša ob akutnih virusnih okužbah in psihičnih stresih. Iščemo tudi simptome avtoimunskih bolezni.

Laboratorijske preiskave

Pri kronični urtikariji so po navadi vsi laboratorijski izvidi normalni. Kožni testi alergije so pozitivni tako pogosto kot v splošni populaciji. Vendar se za urtikarijo lahko skrivajo sistemske bolezni, ki jih aktivno iščemo. Izmerimo CRP, naredimo krvno sliko, rutinske biokemične preiskave krvi in seča. Poleg tega testiramo delovanje ščitnice, določimo protitelesa proti ščitnični peroksidazi in tiroglobulinu. Določamo tudi protijedrna protitelesa in aktivnost komplementa. Slednjega najlažje ocenimo z meritvijo koncentracije komponente komplementa C4. V ustreznih kliničnih situacijah se odločimo za določitev antigenov in protiteles virusnih hepatitisov ter serologijo za okužbo z virusom Epstein-Barr, ali preiskujemo blato na parazite. Pri tretjini bolnikov s kronično idiopatsko urtikarijo ugotovimo avtoprotitelesa IgG proti α podenoti visokoafinitetnega IgE receptorja na mastocitih ali IgG protitelesa proti IgE vezana na mastocit, katera lahko aktivirajo komplement. C5a nato spodbudi sproščanje vnetnih mediatorjev iz mastocita, Za potrditev prisotnosti avtoprotiteles uporabljamo test z avtolognim serumom ali in vitro aktivacijo donorskih bazofilcev.

Diferencialna diagnoza

Urtikarijski vaskulitis lahko poteka v sklopu sistemskih vaskulitisov, največkrat pa je bolezen omejena le na kožo in je v tem primeru benigna. Pri urtikarijskem vaskulitisu urtike po navadi bolijo in ne izginejo na pritisk. Posamezna urtika traja več kot 1 dan. Urtikarijski vaskulitis dokažemo samo z biopsijo. Svetlobno mikroskopski pregled je

koristno dopolniti z imunohistološkim, pri katerem iščemo depozite imunoglobulinov in komplemента v steni drobnih žil. Patogeneza urtik je podobna kot pri serumski bolezni. Imunski kompleksi aktivirajo komplement, ki po eni strani povzroči vaskulitis, po drugi strani aktivirana C3 in C5 aktivirata mastocite. Pri idiopatičnem urtikarijskem vaskulitisu antihistaminiki niso učinkoviti.

Serumska bolezen se razvije zaradi cirkulirajočih imunskih kompleksov. Poleg urtikarije imajo bolniki povišano telesno temperaturo, bolečine v mišicah in sklepih in povečane bezgavke. Včasih je bil vzrok serumske bolezni zdravljenje z antiserumi. Danes bolezen po navadi nastane zaradi imunske reakcije po zdravljenih ali okužbah.

Sistemska mastocitoza (urtikarija pigmentosa) je posledica hiperplazije mastocitov. Lahko je omejena na kožo, lahko pa prizadene predvsem kostni mozeg. Ugotovimo jo z meritvijo koncentracije triptaze v krvi, ki je pri teh bolnikih povečana. Zaradi velike koncentracije histamina v krvi imajo ti bolniki praviloma ulkusno bolezen prebavil. Nagnjeni so k anafilaksi, ki praviloma poteka zelo dramatično.

Urtikarija in angioedem pri drugih boleznih. Pojavljata se pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih, kjer igrajo vlogo imunski kompleksi in komplement, ter pri limfomih, levkemijah in karcinomih, kjer pride do pridobljenega zmanjšanja koncentracije inhibitorja C1.

Zdravljenje

Nefarmakološko zdravljenje. Bolniku pojasnimo naravo bolezni in ga pomirimo. Bolezen je sicer zoprna, izrazito lahko zmanjša kakovost življenja, praviloma pa ni nevarna. Razloga za kronično urtikarijo ne iščimo v hrani. Po drugi strani pa dieta vendarle pomaga precejšnemu deležu bolnikov.

Bolnika je potrebno opozoriti tudi na ostale poslabševalce KU kot so psihični stres, aspirin, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci angiotenzinove konvertaze, okužbe in estrogeni hormoni.

Farmakološko zdravljenje. Osnovno zdravilo je nesesedativni antihistaminik, ki pa ga je ponavadi treba dati v večjem dnevnem odmerku (2 do 4 tablete). Neredko moramo zagone bolezni zdraviti z imunosupresivnimi zdravili (sistemski glukokortikoidi), refrakterno urtikarijo pa včasih z intermitentnim dajanjem majhnih odmerkov istemskih glukokortikoidov, s ciklosporinom, ciklofosfamidom ali intravenskimi globulini gama. Zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili moramo voditi zelo skrbno, kajti ta zdravila lahko naredijo več škode kot osnovna bolezen. Pogosto nam uspe vzdrževati remisijo z 8 mg metilprednizolona, ki ga bolnik vzame vsak tretji dan. Le redkim bolnikom koristi zdravljenje z zaviralci levkotrienskih receptorjev. Z njimi velja poizkusiti pri urtikariji, ki se poslabša ob jemanju aspirina, NSAR in pri zapozneli od pritiska odvisni urtikariji.

Če poteka kronična urtikarija skupaj z avtoimunskim tiroiditisom, svetujejo zdravljenje z levotiroksinom.

V literature je nekaj študij, ki povezujejo KU z okužbo s *H. pylori*. Metaanaliza teh študij je pokazala, da pri bolnikih s KU, ki so okuženi s *H. pylori*, antibiotično zdravljenje poveča verjetnost remisije iz 21,7 % na 30,9 %, kar je statistično pomembna razlika. Vendar je večina teh študij objavljena v manj strogih revijah, upoštevati pa je treba tudi dejstvo, da je verjetnost publikacij negativnih študij majhna. Ravno tako ni čvrsto pojasnjeno, ali je morebiten ugoden učinek res posledica eradikacije *H. pylori*, ali delovanja antibiotikov na druge mikroorganizme. Pri urtikariji neodzivni na antihistaminike nekateri avtorji svetujejo dodatek antagonista H₂ receptorjev, npr. ranitidina ali triciklični antidepresiv doxepin, ter še druga redkeje uporabljena zdravila. Vendar trenutno ni jasnih dokazov, koliko so ti pristopi dejansko učinkoviti. Kronična urtikarija ima zelo variabilen potek, pogoste so

spontane remisije, zaradi česar je učinkovitost manj preverjenih pristopov tudi težje presoјati.

Prognosa

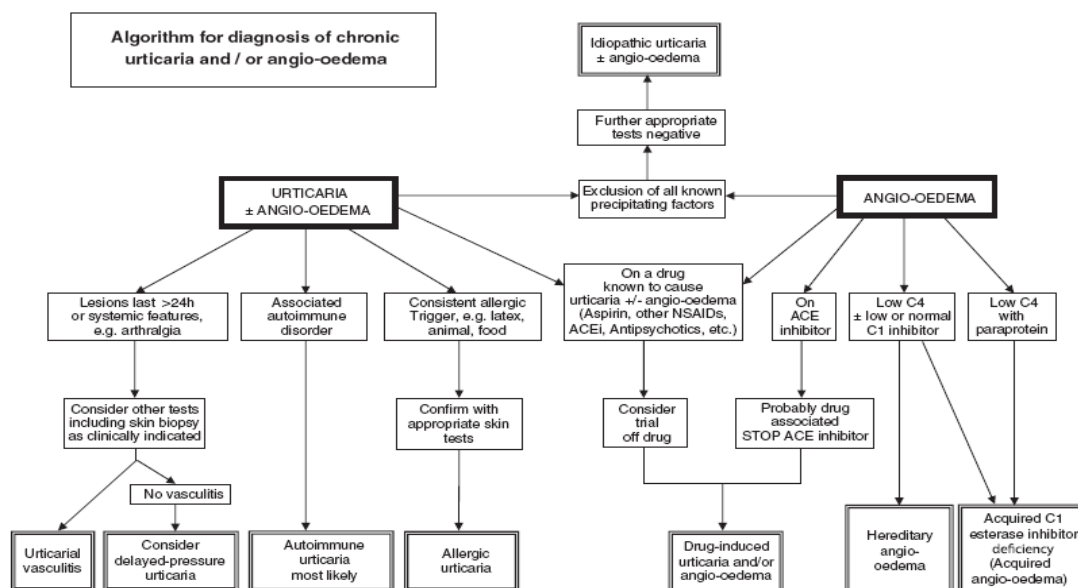
Kronična urtikarija poteka v obliki relapsov in remisij. Pri polovici bolnikov naj bi bolezen trajala več kot 10 let. V Bolnišnici Golnik smo spremljali skupino 80 bolnikov (53 žensk), letos starih 24-76 let (povprečje 47 let), ki jim je bila diagnoza KU postavljena med leti 1998 in 2000. 27 je atopikov, 14 jih ne prenaša aspirina, 13 jih je ob postavitvi diagnoze imelo laboratorijske znake tiroiditisa. V telefonski anketi smo izvedeli sledeče:

Tabela 1: aktivnost urtikarije pri 80 bolnikih, vsaj 8 let po začetku bolezni

Simptomi	30
Ni simptomov, vendar prejemajo antihistaminik	7
Ni simptomov, vendar prejemajo glukokortikoid	2
Popolna remisija	41

Od 30 bolnikov, ki imajo letos simptome, jih leta 2002 10 ni imelo simptomov, 6 jih takrat celo ni potrebovalo nobenih zdravil. Po drugi strani je trenutno v remisiji 6 bolnikov, ki so imeli simptome leta 2002.

Slika 1: algoritem diagnostike kronične urtikarije



BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema

R. J. Powell¹, G. L. Du Toit¹, N. Siddique¹, S. C. Leech¹, T. A. Dixon², A. T. Clark³, R. Mirakian⁴, S. M. Walker⁵, P. A. J. Heber⁶ and S. M. Nasser⁷

Clinical and Experimental Allergy, 37, 631–650

Literatura

1. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina, tretja izdaja. Ljubljana 2005; 1152-4.
2. Košnik M, Mušič E. 43. Tavčarjevi dnevi. 77-83.
3. Powell R.J., Du Toit, Siddique, Leech, Dixon, Clark, Mirakian, Walker, Huber and Nasser. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clinical & Experimental Allergy 2007; Volume 37, Issue 5, Page 631-650.
4. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. JACI 2004; 114: 465-74.
5. Zuberbier T. Urticaria. Allergy 2003; 58: 1224-1234.
6. 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.

KRONIČNA URTIKARIJA PRI OTROCIH

Simona Eva Žitnik

Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika Ljubljana

Izvleček

Največkrat kronično urtikarijo (KU) opredelimo kot idiopatsko, saj vzroka zanjo ne moremo odkriti. Kljub temu se v zadnjem času vse več pozornosti posveča avtoimunim boleznim, katerih pestrost klinične slike lahko zaznamuje prisotnost KU. Pri otrocih se z akutno urtikarijo srečamo velikokrat, predvsem ob prebolevanju akutne okužbe ali zaužitju alergena v prehrani. KU je pri otrocih redek pojav, vzroki zanjo pa največkrat ostanejo neprepoznani. Vse več je dokazov, da ima skoraj 40% odraslih z KU pravzaprav avtoimuno urtikarijo, ki je bila predhodnje opredeljena kot idiopatska. Podatki o številu otrok z avtoimuno urtikarijo s redki, opravljene študije pa kažejo, da naj bi se pojavljala pri 30 % prizadetih otrok.

Uvod

Za kronično urtikarijo so značilni ponavljajoči izbruhi urtik, ki trajajo več kot 6 tednov skupaj. Posamezna lezija izveni v manj kot 24 urah in ne pušča sledi na prizadeti koži (1). Prizadane vsaj 0,1 % odraslih in nekoliko manj otrok (2). Patogeneza KU ni povsem pojasnjena, pomembno vlogo pa naj bi imeli mastociti, ki ob svoji degranulaciji sproščajo histamin (2). Znano je, da vezava antigena (alergena) na specifično protiteleso IgE, ki je vezano na površini mastocita ali bazofilca, sproži celično degranulacijo. Ob tem se v okolico sprošča histamin in drugi vazoaktivni mediatorji. Ta reakcija je značilna za alergijske bolezni, ki so posledica stika pacienta z alergenom. Večina bolnikov z KU nima specifičnega sprožilca degranulacije v obliki alergena ali nekega fizikalnega dejavnika, zaradi česar je urtikarija velikokrat opredeljena kot idiopatska. Pogostnost atopije ter nivo serumskih IgE je pri bolnikih z KU enak kot v splošni populaciji.

Pri nekaterih bolnikih z hudo KU lahko sprožimo nastanek urtikarije in degranulacijo mastocitov, če jim v podkožje vbrizgamo avtologni serum (3,4). Sedaj je jasno, da ima približno ena tretjina bolnikov z KU cirkulirajoča, protitelesa razreda IgG, usmerjena proti epitopom na α verigi visoko afinitetnih receptorjev (F-c ϵ RI) za molekulo IgE, ali kar proti IgE molekuli sami (4,5). Ta avtoprotitelesa so funkcionalno aktivna (6) in so bila dokazana tudi pri 30% otrok z KU (7). Za histopatološko sliko biopsije kože z KU je značilna perivaskularna akumulacija eozinofilcev, mastocitov, nevtrofilcev, monocitov, aktiviranih CD4+ limfocitov in praktična odsotnost limfocitov B. Prisotnost glavnega bazičnega proteina kaže na predhodnjo eozinofilno degranulacijo, čeprav je število eozinofilcev lahko zelo različno glede na biopsijski vzorec (8). Sam celični infiltrat spominja na infiltrat kasne alergijske reakcije, čeprav je pri KU morda delež nevtrofilcev in monocitov višji. Sproščanje mediatorjev iz bazofilcev in mastocitov lahko sproži aktivirana klasična pot komplementa in nastajanje C5a frakcije, ki je sama po sebi kemotaktični faktor za nevtrofilce, eozinofilce in monocite (9). Biopsija kože se praktično ne razlikuje pri bolnikih z avtoimuno in idiopatsko KU, pri akutni urtikariji pa je bistveno manj celičnih infiltratov (10,11).

Paradokсно so bazofilci bolnikov z KU manj odzivni na anti-IgE v in vitro pogojih, kar je povezano tudi z relativno bazopenijo (6,12,13). Po inkubaciji bolnikovih bazofilcev z bolnikovim serumom njihova reaktivnost in sproščanje histamina močno narasteta,

ne glede na to ali ima bolnik idiopatsko ali avtoimuno KU (14). Narava tega potenciranega odziva bazofilcev ni pojasnjena.

Podatkov o povezavi avtoimunih bolezni in KU pri otrocih je malo. Nekaj otrok z celiakijo, diabetesom tipa I, juvenilnim idiopatskim artritisom in KU je opisanih v literaturi.

V prispevku predstavljamo otroka z KU, ki je bila le prvi simptom razvijajočega se avtoimunega obolenja tako imenovanega urtikarija vaskulitisa.

Prikaz primera

14 letni deček je bil sprejet na Alergološki oddelek Pediatrične klinike zaradi ponavljajoče se generalizirane urtikarije, ki se mu je pojavljala od 7 leta starosti. Večkratno alergološko testiranje na najpogostejše alergene je bilo negativno. Mati je preobčutljiva na strup čebele in ose, drugih bolezni v družini ni.

Nekaj dni pred sprejemom je zbolel z vročino, bolečinami v žrelu ter tekočim odvajanjem blata, zaradi česar je pričel zdravljenje z amoksicilinom. Ob sprejemu je bil afebrilen, poleg generalizirane urtikarije in angioedema okrog oči, je imel prisotno tudi otekanje desnega zapestja, desnega kolena in desnega gležnja, prizadeti sklepi so bili občutljivi na palpacijo, koža nad njimi nespremenjena. Saturacija krvi s kisikom v krvi ob sprejemu je bila v mejah normale, krvni tlak 130/55 mmHg. Težav s strani drugih organskih sistemov ni imel. Kljub menjavi antibiotika se je tekom hospitalizacije ponovno pojavila povišana telesna temperatura, ves čas je imel prisotno generalizirano urtikarijo, ki se ni odzvala na zdravljenje s sistemskim antihistaminikom, prehodno pa so urtike izzvenele po subkutani aplikaciji adrenalina. Izvidi laboratorijskih preiskav so bili: SR 52 mm/h, CRP 49, hemogram, jetrni encimi, ionogram, krvni sladkor, testi koagulacije, serumski imunoglobulini, CK, LDH vse v mejah normale. Celokupni IgE 400kU/l. Celokupne beljakovine 52 g/l s prisotnostjo oligoklonalnih frakcij IgG in verjetno prisotnostjo imunskih kompleksov; albumin 27 g/l; urea 10; kreatinin 156 (kontrolne vrednosti v porastu do 259); proteini v 24 urnem urinu 8,17 g; patološki lipidogram z hiperholesterolemijo in visokimi trigliceridi. Mikrobiološki izvidi na markerje virusnega hepatitisa A,B,C ter ant-HIV nereaktivni. Urinokultura sterilna, bris žrela pozitiven na *Streptococcus pyogenes*. UZ trebuha pokaže normalno strukturo in velikost jeter in vranice ter internistično obolenje ledvic brez dilatacije votlega sistema. Imunoserologija (ANA, ENA, anti-DNA, ANCA, antikardiolipinska protitelesa, Anti C1q, anti β 2 mikroglobulin, C1 inhibitor) vse negativno. Klasična pot komplementa močno znižana, alternativna pot komplementa, frakcija C3 in C4 v mejah normale. Biopsija ledvice je pokazala atipično sliko poststreptokoknega glomerulonefritisa. Po antibiotični eradikaciji streptokoka se je klinično stanje bolnika izboljšalo, proteinurija je bila v upadanju. Uvedeno mu je bilo zdravljenje z ACE inhibitorjem.

Štiri mesece pozneje se je pri otroku ponovno pojavila generalizirana urtikarija z Qinckejevim edemom, makrohaturija, porast dušičnih retentov s hipoalbuminemijo, proteinurija je porastla v izrazito nefrotsko območje. Zaradi klinično postavljenega suma na urtikarija vaskulitis so bile ponovno opravljene usmerjene preiskave, ki so bile v mejah normale (imunoserologija, biopsija kože, testi pljučne funkcije vključno z difuzijsko kapaciteto). Kapilaroskopije prstov rok je pokazala sliko možnega vaskulitisa. Zaradi ledvične odpovedi je bila opravljena rebiopsija ledvic, ki je pokazala hudo poslabšanje stanja in sliko lupusnega glomerulonefritisa. Pričeli smo z intenzivnim imunosupresivnim zdravljenjem po protokolu za zdravljenje sistemskega lupusa eritematodesa z ledvično prizadetostjo, po katerem se stanje bolnika postopno izboljšuje, urtikarija je izzvenela.

Diskusija

Večina KU kje opredeljenih kot idiopatskih, saj ne uspemo prepoznati sprožilca. Čeprav mehanizmov nastanka KU ne razumemo popolnoma, vedno več dokazov govori, da so avtoimuni fenomeni pomemben faktor patogeneze KU pri določeni podskupini pacientov. Hide je s sodelavci dokazal, da ima skoraj 60% z KU prisotna avtoprotitelesa usmerjena proti FcεRI podenoti receptorja za IgE (15). Funkcionalnost teh avtoprotiteles je bila dokazana s sproščanjem histamina iz humanih bazofilcev (16). Koncept, da je KU lahko le ena od manifestacij avtoimune bolezni podpirajo dejstva, da je pogosto povezana z eno od avtoimunih bolezni (17,18), neodzivnost na zdravljenje z antihistaminiki in dober odgovor na zdravljenje z imuno-modulatornimi zdravili, kot so sistemski kortikosteroidi, intravenozni imunoglobulini in ciklosporin (19-21).

Čeprav se pri otrocih pogosto srečujemo z urtikarijo, je malo informacij o KU v tej starostni skupini. Volonakis s sod. je pri 226 otrocih z KU razlog nastanka izpuščaja prepoznal le pri 20% (alergeni, okužbe, prehrabeni aditivi, fizikalni dejavniki, zdravila) (22). V drugi študiji, ki je zajela 16 otrok z KU je bil razlog kar v 75% pseudoalergen v obliki barvil in konzervansov v prehrani (23). Nizek odstotek prepoznanih sprožilcev KU pri otrocih je bil dokazan tudi v raziskavi Harrisa in sod. V 16% so bili sprožilci prehrabeni alergeni, mraz in okužba, en otrok je imel juvenilni idiopatski artritis (JIA) in eden pozitiven titer ANA in artralgiije (24).

Razlog nastanka avtoimunih (AI) bolezni še ni poznan, vendar je jasno, da igrajo genetski faktorji v povezavi s sprožilci iz okolja pomembna vlogo. Razlogov za pestrost klinične slike pri določenem bolniku z AI boleznijo je lahko več. Antigen je lahko sprožilec disregulacije imunskega odziva, kar se kaže s patologijo na različnih organih. Tak primer je celiakija, kjer po uvedbi brezglutenske diete simptomatika s strani prebavil izzveni, ravno tako lahko izzveni KU. Podobno velja za AI tiroiditis, kjer lahko po uvedbi zdravljenja z tiroksinom KU izveni. Vendar ne odgovorijo vsi bolniki z AI boleznijo ugodno na zdravljenje in KU lahko persistira kljub kliničnemu in laboratorijskemu izboljšanju osnovne bolezni. Razlog za to je najbrž dejstvo, da je KU le ena od manifestacij AI obolenja pri genetsko predisponiranem človeku in ne le sekundarna manifestacija kroničnega, imunsko pogojenega vnetja na nekem drugem organu.

Prikazan primer dokazuje kako pomembno je pomisliti na AI obolenje pri otroku z KU. Ko izključimo ostale pogostejše sprožilce KU pri otroku, napravimo osnovni skreening na AI obolenja in aktivno iščemo znake in simptome pridružene bolezni. Šele nato lahko zaključimo, da gre pri našem bolniku zares za idiopatsko obliko kronične urtikarije.

Literatura:

1. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332:1767-72.
2. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. 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.
3. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity IgE as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
4. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
5. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Anello V, Kaplan AP. Prevalence of functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90:213-7.
6. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Greaves MW. Anti-Fcε autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:651-8.
7. Brunetti I, Francavilla R, Miniello LV, Platzer MH et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 922-7.
8. Elias J, Boss C, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 914-8.
9. Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C%a in augmenting IgG-dependent histmine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:114-8.
10. Kaplan AP. Urticaria: the relationship of duration of lesion to pathogenesis. *Allergy Proc* 1990;11: 15-18.

11. Mekori YA, Giorno RC, Anderson P, Kohler PF. Lymphocyte subpopulation in the skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 119: 636-40.
12. Kern F, Lichstein LM. Defective histamine release in chronic urticaria. *J Clin Invest* 1976; 57: 1369-77.
13. Grattan CE, Walpole D, Francis DM, Niimi N, Dootson G, Edler S, et al. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp allergy* 1997; 27: 1417-24.
14. Confino-Cohen R, Aharoni D, Goldberg A, Gurevitch I, Buchs A, et al. Evidence for aberrant regulation of the P21 Ras pathway in PBMCs of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 349-56.
15. Hide M, Francis DM, Grattan CE. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993, 328: 1599-1604.
16. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan J, Kinnett JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 461-65.
17. Rumbly JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 901-905.
18. Gallo C, Vighi G, Schroeder J, et al. Chronic urticaria, atopic dermatitis and celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1992, 87. 1684. Letter.
19. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1065-67.
20. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-80.
21. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-106.
22. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Am Allergy* 1992; 69: 61-65.
23. Ehlers I, Niggeman B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998; 53: 1074-77.
24. Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Am Allergy* 1983; 51: 161-65.

HRANA IN URTIKARIJA

Asist. mag. Mihaela Zidarn

Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Povzetek

Bolniki in tudi zdravniki pogosto posumijo, da je vzrok kožnega izpuščaja hrana. Pri urtikariji, ki je ne spremljajo drugi znaki anafilaksije, je pri odraslih hrana le izjemoma etiološko povezana z nastankom izpuščaja. Nekateri avtorji menijo, da pri bolnikih s kronično urtikarijo lahko dosežemo izboljšanje z dieto, ki ne vsebuje psevdoalergenov.

Hrana in akutna urtikarija

Urtikarija je del sistemske preobčutljivostne reakcije. Hrana je vzrok anafilaksije v 35% do 55% pojasnenih anafilaktičnih reakcij (1). Za anafilaksijo je značilno, da so poleg urtikarije in angioedema prisotni tudi simptomi drugih organskih sistemov. Kadar je vzrok hrana se pogosto težave začnejo v ustih, z srbežem ustne votline, otekanjem ustnic. Prisotni so še drugi simptomi in znaki anafilakse, kot je tahikardija, bolečine v trebuhu, napenjanje, bruhanje, driska, občutek cmoka v grlu, spremenjen glas, hripavost, dušenje, kašelj, stiskanje v prsih, omotica, slabost, kolaps. Izjemoma se lahko alergija za hrano kaže samo z urtikarijo z ali brez angioedema. V teh primerih ločimo alergijo za hrano od drugih vzrokov urtikarije predvsem na podlagi časovnega poteka. Pri alergiji za hrano se težave vedno pojavijo po obroku. V teh primerih urtikarija nastane zaradi sproščanja histamina iz mastocitov, ki so jih aktivirala na njih vezana slgE protitelesa, ki so se ob stiku z alergenom navzkrižno povezala. Gre torej za tip I. alergijske reakcije. Pri tem tipu preobčutljivosti se simptomi pojavijo kmalu po izpostavitvi alergenju. Običajno 20 minut po obroku, redko se simptomi pojavijo kasneje, praktično nikoli pa po več kot 60 minutah. Na povezavo urtikarije s hrano torej mislimo samo takrat, ko se simptomi pojavijo vedno znotraj 60 minut po obroku. Če bolnik navaja pojave urtikarije preko noči ali zjutraj, preden zaužije prvi obrok lahko zanesljivo izključimo hrano kot vzrok urtikarije. Bolniki alergični za hrano so običajno alergični za enega ali nekaj sorodnih alergenov in pogosto sami ugotovijo povezavo med pojavom simptomov in zaužito hrano. Akutna urtikarija brez anafilaksije pogosto traja več dni, malo je takšnih hranil, ki jih uživamo vsakodnevno večkrat dnevno. Urtikarija po hrani običajno traja le nekaj ur. Ocenjujejo, da 15-20% oseb vsaj enkrat v življenju doživi epizodo akutne urtikarije, od tega 28 do 62% bolnikov nekaj dni pred začetkom simptomov urtikarije preboleva virusno okužbo, najpogosteje zgornjih dihal (2). V analizi primerov akutne urtikarije je Zuberbier navedel, da je 63% bolnikov sumilo, da je vzrok urtikarije hrana, vendar so le pri enem od 109 bolnikov ugotovili dejansko vzročno povezavo s hrano (3). V drugi epidemiološki študiji Aoki s sodelavci ni našel nobenega primera alergije za hrano pri 50 bolnikih z akutno urtikarijo (4).

Hrana in kronična idiopatska urtikarija

Kronična urtikarija je izjemno redko alergijska. Na alergijski vzrok posumimo iz anamneze, kadar se urtikarija pojavlja vedno znotraj 60 minut (običajno 20 minut) po obroku. Dokončno jo potrdimo z alergološkimi preiskavami. Kronično urtikarijo nekateri avtorji povezujejo z preobčutljivostjo za psevdoalergene. Glede te teme v literaturi med različnimi avtorji ni soglasja. Tudi raziskave na to temo poročajo o precej različnih rezultatih, deloma je to tudi posledica različnih pristopov.(2) Nekateri

avtorji povsem zanikajo možnost alergije za hrano in psevdoalergije za dodatke v hrani kot možen vzrok ali poslabševalec kronične idiopatske urtikarije (5). Zuberbier s sodelavci pa je ugotovil, da se 50% bolnikom urtikarija izboljša z dieto brez psevdoalergenov (6). Podobne ugotovitve je kasneje potrdil še Pigatto s sodelavci (7). Posledično najdemo tudi v smernicah različna navodila. BSACI smernice svetujejo poskus diete brez salicilatov samo pri tistih bolnikih, pri katerih se urtikarija poslabša po nesteroidnih antirevmatikih in so odzivni na zdravljenje z antagonisti levkotrienov. Diete brez drugih aditivov v hrani pa ne svetujejo. Smernice EAACI svetujejo dietni poskus z hrano brez psevdoalergenov za 2-3 tedne. Bolniki, pri katerih s tem dosežemo izboljšanje, naj nadaljujejo z enako dieto 3-6 mesecev (8). Kot najpogostejši psevdoalergen je naveden paradižnik zaradi vsebnosti aromatskih spojin. Drugi možni psevdoalergeni so še aditivi, konzervansi, barvila. Tudi sveže sadje vsebuje aromatske ogljikovodike. Bolnikom s kronično idiopatsko urtikarijo svetujemo dietni poskus. Tri tedne naj se držijo diete brez psevdoalergenov. Če v treh tednih dosežemo pomembno izboljšanje, je potreba nadaljnja obravnava. Sicer lahko naprej uživa običajno hrano. Ker ne gre za tip I. preobčutljivostne reakcije, se ne bojimo anafilaksije. Zaradi tega lahko diagnostiko izvajamo ambulantno. Bolniku svetujemo, da ponovno uvede v prehrano po eno vrsto svežega sadja na teden. Na ta način lahko postopoma izluščimo možen psevdoalergen. Ker je vpliv hrane na pogostnost pojavljanja urtik včasih subjektivno pogojen, lahko dokončno potrdimo psevdoalergijsko preobčutljivost samo z dvojno slepim provokacijskim testom s hrano (DBPCFC). Izvajamo ga s tako obliko hranila, kot je običajni način uživanja (surovo, kuhano) hranila. Kadar je možno, damo bolniku kapsule s hranilom ali konzervansom ter kapsule, ki vsebujejo placebo. Kadar ni možno hranila pripraviti vnaprej, v kapsulah, moramo poskrbeti za ustrezno maskiranje hranila, da bolnik ne prepozna hranila po okusu in teksturi. Za optimalno oceno testa je najbolje izvajati test s tremi placebo in tremi verum provokacijami. Vedno naj bo vmes vsaj dva dni pavze. Bolnik naj vodi dnevnik simptomov. Če je le možno, naj v času izvajanja testa ne jemlje antihistaminika ali drugih protialergijskih zdravil. Kadar to ni mogoče naj vodi dnevnik porabe zdravil, predvsem tistih, ki jih jemlje po potrebi. Kadar dokažemo alergijski vzrok ali psevdoalergijski poslabševalec je seveda osnovni terapevtski ukrep izogibanje alergenom ali psevdoalergenom.

Tabela 1. Vzorec dvojno slepega provokacijskega testa pri sumu psevdoadregijskega vpliva hrane na urtikarijo

Substanca	Datum	Opis težav
A		
B		
C		
D		
E		
F		

Literatura

1. Lieberman P et al The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practise parameter, JACI 2005; 115: 483-523
2. Zuberbier T Urticaria. Allergy 2003;58:1224-1234
3. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Czarnetzki BM. Acute urticaria – clinical aspects and therapeutical responsiveness. Acta Derm Venerol (Stockh)1996;76:295-297.
4. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: hystory and natural course of 50 patients. J Dermatol 1994;21:73-77.
5. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. JACI 2004;114:465-74.
6. Zuberbier T et al Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – A prospective study. Acta Derm Venereol 1995;75:484-487.
7. Pigatto PD, Valescchi RH: Chronic urticaria: A mystery. Allergy 2000;55:306-308.
8. Zuberbier T et al EAACI/GA2LEN guideline: management of urticaria. Allergy 2006;61:321-331

HASHIMOTOV TIROIDITIS

Asist. dr. Katja Zaletel

Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

Hashimotov tiroiditis je najpogostejša avtoimunska ščitnična bolezen, najverjetneje pa tudi ena najpogostejših avtoimunskih boleznih nasploh. Pogosteje se pojavi pri genetsko obremenjenih posameznikih, pomembni dejavniki za nastanek bolezni pa so še ženski spol, poporodno obdobje, vnos joda in določena zdravila, kot so amiodaron, litij ali interferon α (1). Za Hashimotov tiroiditis je značilna limfocitna infiltracija žleze z destrukcijo ščitničnega parenhima in fibrozo ter prisotnost specifičnih protiteles proti ščitničnim antigenom, ki pa so predvsem označevalec bolezni, saj nimajo dokazane pomembnejše vloge v patogenezi bolezni. Več kot 90 % bolnikov ima protitelesa proti encimu tiroidni peroksidazi (protitelesa antiTPO), 40 – 70 % bolnikov pa protitelesa proti tiroglobulinu (2). Protitelesa antiTPO vežejo komplement in so citotoksična, predvsem pa k destrukciji žleze prispevajo citotoksični limfociti T in izrazitejša ekspresija proteinov, ki so vpleteni v apoptozo (3). Hashimotov tiroiditis je torej organsko specifična bolezen, ki klinično največkrat poteka z evtirozo ali hipotirozo, redko pa v poteku bolezni zasledimo tudi kratkotrajna obdobja blage hipertiroze.

Pogostost

Po podatkih obsežne ameriške epidemiološke raziskave NHANES III, ki je zajela področje z jodno preskrbo, podobno trenutni preskrbi v Sloveniji, je imelo zvišana ščitnična protitelesa 18 % belcev vseh starosti in obeh spolov, oziroma 29 % belih žensk nad 60. letom (4). Za Slovenijo podatkov o prevalenci Hashimotovega tiroiditisa in hipotiroze nimamo, v tirološki ambulanti Klinike za nuklearno medicino pa ugotavljamo porast števila bolnikov. V letu 2006 smo tako odkrili 167 novih primerov Hashimotovega tiroiditisa na 100000 prebivalcev, od tega je bilo 41 % bolnikov hipotirotičnih. Pred tem smo v letu 2000 odkrili le 75 novih primerov Hashimotovega tiroiditisa na 100000 prebivalcev.

Obravnavanje bolnikov s Hashimotovim tiroiditisom

Bolnik s Hashimotovim tiroiditisom običajno obišče tirologa zaradi ugotovljene hipotiroze, golše ali lokalnih težav v vratu, ki jih povzroča čvrsta, z limfociti infiltrirana žleza. Diagnozo potrdimo z določitvijo ščitničnih protiteles in ultrazvokom ščitnice, ki je značilno spremenjen. Zdravljenje je odvisno od funkcijskega stanja žleze. Bolnikov v evtirotični fazi ne zdravimo. Tudi v hipertirotični fazi bolnik pogosto ne potrebuje zdravljenja, včasih pa le kratkotrajno tirostatik v nizkih odmerkih. Vsakemu bolniku s hipotirozo pa postopno uvedemo nadomestno zdravljenje s preparatom L-tiroksina, ki ga mora jemati trajno. Odmerek prilagajamo serumski koncentraciji TSH, ki mora ustrezati normalnemu funkcijskemu stanju žleze.

Literatura

1. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedus L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol* 2006;154(1): 29-38.
2. Zaletel K. Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert Review of Clinical Immunology* 2007; 3(2): 217-23.
3. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 1-9.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T₄ and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *JCEM* 2002; 87(2): 489-99.

TIROIDITIS IN KRONIČNA URTIKARIJA : pogled imunologa

Prof. Ema Mušič

Bolnišnica Golnik-Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Kronična urtikarija, zlasti idiopatska oblika le-te (KIU) je vselej trd oreh obravnave v alergološki ambulanti. KIU ni pogostejša pri osebah z atopijo. Kar 30-45% bolnikov s KIU pa ima na mastocitih in bazofilcih v koži prisotna protitelesa proti visokoafinitetnemu receptorju ν ($Fc\epsilon$ -RI), kar dokažemo z izvedbo intradermalnega testa z bolnikovim serumom. **Pri bolnikih s KIU se v 12-29% diagnosticira tudi avtoimuni tiroiditis (AT)**, medtem pa je kar 30-50% KIU avtoimunega porekla. (1,2). Pri bolnikih s kombinacijo KIU +AT je ščitnična funkcija motena v manj od 50% bolnikov, v analizi šestih študij s skupno 1175 bolnikov so češše opazovali hipofunkcijo, kar pri nad polovici primerov pa je bila ščitnična funkcija normalna . Terapija z L-tiroksinom je privedla do remisije KIU pri 71-100% bolnikov s hipofunkcijo ali normalno funkcijo ščitnice. V klinični praksi je kar težko razumeti, da eutireotičnemu bolniku predpisujejo L-thyroksin in po tujih virih pri izbranih primerih tudi mi tako. Proučiti je potrebno vlogo in vrsto mehanizmov avtoimunosti pri teh bolnikih, vlogo receptorjev za TSH na celicah, vlogo samega TSH v imunskem odzivu in pri spremembah imunske tolerance, vlogo protiteles ANA, vlogo $Fc\epsilon$ -RI v koži (3,4). Številna poročila so o vlogi avtoimunega vnetja ščitnice pri KIU, natančne razlage imunskih mehanizmov pri tem pa še ni. Poročila o zdravljenju KIU+AT pri eutireotičnem bolniku z L-tiroksinom so si razdeljena na za/proti v razmerju 40%:60%, ne da bi zagovorniki take terapije mogli točno imunološko in endokrinološko jasno razložiti pozitivne učinke takega pristopa.

VLOGA TSH V IMUNSKEM ODZIVU ?

Med zdravljenjem z L-tiroksinom se zniža količina protiteles proti TPO in proti TgA, klinično že v prvih tednih KIU regredira. Priporoča se vzdrževati ob sicer normalnih vrednostih T3 in T4 vrednost TSH v območju 0,50-2,00mU/L. To je torej relativno nižje območje, saj ima normalna populacija TSH v 95% < 2,50. Imunologi pripisujejo TSH-ju pomembno vlogo v regulaciji imunskega odziva in v spremembah imunske tolerance, to je v poslabšanju le-te. S tem v zvezi govorimo danes o **neuro-immuno-endokrini osi**, v okviru katere se avtoimuni mehanizmi v primeru relativno višjih vrednosti TSH vzburjajo (5,6,7). V takih pogojih so podane podlage za nastanek ali reaktivacijo KIU.

ALERGENOST, AVTOREAKTIVNOST, AVTOIMUNOST

Alergene lastnosti ima beljakovina, ki stimulira limfocite B k produkciji specifičnih IgE in ki more povezati molekule IgE na celični površini mastocitov in bazofilcev, kar dokazujemo s kožnimi testi. Ta druga lastnost alergenov, da naj povežejo molekule IgE in sprožijo alergijski odziv je pri različnih alergenih različno močna, torej ne more vsak alergen, ki snzibilizira k nastajanju IgE sprožiti tudi alergijskega pojava. KIU +AT nista povezana s procesi alergije, saj atopijski status pri tem ni pogostejši kot v normalni populaciji.

Avtoreaktivnost je definirana kot odziv kompleksa antigen-protitelo proti nekemu avtoantigenu, kar pa ne predstavlja obvezno avtoimunega procesa. Podobno kot z IgE posredovanim odzivom v navzkrižnih reakcijah med alergeni v pelodih/hrani, se avtoreaktivnost lahko pojavi med avtoantigeni in strukturno sorodnimi antigeni okolja

in to zaradi molekularne mimikrije. Nasprotno pa **avtoimunost** rezultira iz produkcije avtoantiteles, ki so nastali proti avtoantigenu (4). Znatno število bolnikov s KIU ima avtoprotitelesa tudi proti visokoafinitetnemu receptorju (Fcε-RI), kar dokažemo z izvedbo intradermalnega testa z bolnikovim serumom (7, 8), vendar je ta pojav navzoč tudi pri drugih oblikah KIU, ne le pri AT. Stanje ščitnične funkcije ni pomembno za aktivnost KIU, saj je največ primerov eutireotičnih, in več v hipofunkciji kot v hiperfunkciji. Nekateri poročajo o pomembnejši vlogi aktivacije komplementa pri KIU (7,9).

ZDRAVLJENJE KIU+AT PRI EUTIREOTIČNEM BOLNIKU.

Za bolezen ščitnice v hipofunkciji ali v hiperfunkciji ni dileme. Za eutireotičnega bolnika pa so zagovorniki in skeptiki o indikaciji za zdravljenje z L-tiroksinom. Zagovorniki priporočajo v primerih, ko običajna terapija z antihistaminikom, ev. tudi Medrolom, Cyclosporinom ali celo Methotrexatom ni bila uspešna, v terapijo vključiti L-tiroksin v začetni dozi 1,7μg/kg/dan do vzdrževalne doze 25-50μg/dan za 2-3 mesece oz. za dobo še do 2 mesecev po regresiji koprivnice. Zlasti pri starejših je potrebna kontrola TSH (10, 11,12). Spet drugi, ki se manj poglobljajo v imunsko regulacijo v telesu, pa ne potrjujejo potrebe po vzdrževanju nižjega nivoja TSH v serumu in L-tiroksina pri eutireozii in KIU ne indicirajo (6,13,14).

NAŠI BOLNIKI S KIU+AT

V analizi 19 naših bolnic in 1 moškega bolnika s KIU+AT, stari so bili od 26-65 let, v povprečju pa 38 let, smo ugotovili prisotne nizko pozitivne parametre vnetja: CRP in fibrinogen. Simptomi KIU z ali brez angioedema so se pojavljali ponavljajoče se ali pa so bili stalni v trajanju 1-7 let. KIU je spremljal intenziven srbež in po terapiji je bilo zmanjšanje srbeža vodilni znak izboljšanja. Pri 60 % bolnikov so bili tudi recidivi angioedema. Pri 2 bolnicah je bil pojav angioedema jasno povezan s sočasno aspirinsko intoleranco.

Standardni kožni vbodni testi alergije so bili pri 16 bolnikih negativni. Pet bolnic in en moški bolnikje imelo zvišano C4 komponento komplementa in/ali C1 inaktivator. ANA v krvi so bila navzoča v titru >1:160 pri 9 bolnicah, to je v 87%, pri KIU brez AT pa le v 6%. Kožni test z avtolognim serumom je bil pozitiven pri 18 primerih, to je v 92%, pri drugih KIU pa le v 24%. Ta kožni test ostaja pozitiven tudi, ko dosežemo regresijo simptomov KIU. Ščitnična protitelesa proti TPO smo ugotovili v 85% in proti Tg v 95%, pri drugih KIU brez AT pa le v 22%. Dve bolnici sta imeli nizko pozitiven tudi Revma faktor.

Samo tri bolnice so bile blago hipertireotične, ostali pa so imeli normalno ali mejno znižano ščitnično funkcijo.

Naša terapija je bila najprej antihistaminik, nato antihistaminik v višji dozi. Ob neuspehu tega smo dodali Medrol® začetno 0,5mg/kg/dan, posamič pa le 0,25mg/kg/dan znižujoče do doze 4mg dnevno in enako vsak drugi dan do regresije KIU. Naslednja stopnja je bila le v 3 primerih uvedba Cyclosporina v terapijo ali pa namesto njega v 7 primerih methotrexata (10-15mg/teden). Posamič smo vzporedno predpisali tudi montelukast. Če v 4-6 tednih pod tako terapijo ni bilo uspeha, smo vključili v terapijo L-tiroksin v zgoraj priporočeni dozi in jo zniževali večinoma na 50μg/dan največ še 6-8 tednov po regresiji simptomov KIU. Recidiv KIU je po ponovni uvedbi L-tiroksina 50μg/dan regrediral.

V pripravi je raziskovalna naloga »Vpliv tiroksina na potek KIU« v sodelovanju med KOPA Golnik in Kliničnim oddelkom za nuklearno medicino UKC. V prospektivni študiji bomo obravnavali bolnike s KIU+AT. V dvojno slepem s placebom kontroliranim poizkusu bomo skušali opredeliti vlogo L-tiroksina na potek KIU, posredno pa vlogo nivoja TSH v serumu v imunopatogenezi KIU. Po dosedaj dosegljivih virih se doseže remisija KIU pri AT s pomočjo L-tiroksina v 71-100% (15).

LITERATURA

1. Zauli D, Grassi A, Ballardini G, Contestabile S, Zucchini S, Bianchi B: Thyroid Autoimmunity in Chronic Idiopathic Urticaria. Implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(8): 525-528
2. Heyman WR: Advances in the cutaneous manifestations of thyroid disease. *International Journal of Dermatology* 1997; 36: 641-645.
3. Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL: Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *Clin Immunol* 1995;96:901-905.
4. Zeller S, Glaser A, Wilhelmson M, Rhyner C, Cramer R: Immunoglobuline E- mediated reactivity to Self Antigens: A Controversial Issue. *Int Arch allergy Immunol* 2007;810:1-7.
5. Aversano M, Caiazza P, Iorio G, Ponticiello L, Lagana B, Leccese F: Improvement of Chronic idiopathic urticaria with L-thyroxin: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005;60: 489-493.
6. Monge C, De marco P, Burman DK, Wartofsky L: Autoimmune thyroid disease and chronic urticaria . *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 472-476.
7. Koh CK, Hew FL, Chiu CL: Treatment of Chronic urticaria with Thyroxine in an Euthyroid Patient with Thyroglobulin and Microsomal antibodies. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29:528-530.
8. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L: *Allergy* 2005; 60: 256-258.
9. Dreskin SC, Andrews KY: The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(5): 408-412.
10. Heyman WR, Camden MD: Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 229-232.
11. Dunkley L, Jawad ASM: Thyroid fuction in chronic urticaria and angio-oedema. *Journal of the royal Society of Medicine* 2003; 96: 571-402.
12. Bangash SA, Bahna SL: Resolution of Chronic Urticaria and Angioedema with Thyroxine. *Allergy and Asthma Proc* 2005; 26: 415-417.
13. Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G, Bianchi FB: Thyroid Autoimmunity in Chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22. 93-95.
14. Concha LB, Chang CC, Szema AM, Dattwyler RJ, Carlson HE: IgE Antithyroid Antibodies in Patients with Hashimotos Disease and Chronic Urticaria. *Allergy asthma Proc* 2004; 25: 293-296
15. Lenzoff A, Josse RG, Denburg J, Dolowich J: Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Archives of Dermatology* 1983; 119: 636-640.

HASHIMOTOV TIROIDITIS IN KRONIČNA URTIKARIJA: pogled tirologa

Prof. Sergej Hojker, asist. dr. Katja Zaletel

Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

Zaradi visoke prevalence se avtoimunska bolezen ščitnice pogosto pojavlja skupaj z drugimi boleznimi. Številne objave pričajo o domnevnih povezavah Hashimotovega tiroiditisa z različnimi avtoimunskimi boleznimi, največkrat gre za opise primerov ali za majhne serije bolnikov, ki so bili vključeni v retrospektivne nekontrolirane raziskave, le v nekaterih primerih pa so sledile tudi prospektivne kontrolirane raziskave. Tako so te povezave le v nekaterih primerih jasne, pojasnjujejo pa jih podobni patogenetski mehanizmi, predvsem genetska nagnjenost (1).

Hashimotov tiroiditis in pridružene avtoimunske bolezni

Avtoimunska bolezen ščitnice se lahko pojavi skupaj z drugimi organsko specifičnimi boleznimi v sklopu avtoimunskega poliglandularnega sindroma tipa I ali II. Pozitivna ščitnična protitelesa ima do 80 % bolnikov z avtoimunskim adrenalitisom, 50 – 60 % bolnikov s perniciozno anemijo, do 50 % bolnikov s celiakijo, sistemskim lupusom ali Sjögrenovim sindromom, 30 – 40 % bolnikov s primarno biliarno cirozo, do 30 % bolnikov z vitiligom ali revmatoidnim artritidom in 20-30 % mladih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa I. Manj dokazov se nanaša na povezavo ščitnične bolezni s kronično vnetno črevesno boleznijo, sarkoidozo, ankilozirajočim spondilitidom, prezgodnjo menopavzo, alopecijo areato ali kronično urtikarijo (1).

Hashimotov tiroiditis in kronična urtikarija

Pozitivna ščitnična protitelesa ima po podatkih iz literature do 29 % bolnikov s kronično urtikarijo (2), vendar domnevne vzročne povezave s Hashimotovim tiroiditisom niso potrdili. Zaenkrat ni podatkov, da bi bila ščitnična protitelesa direktno vpletena v patogenezo kronične urtikarije (3). Tudi bioptični vzorci kožnih sprememb se pri bolnikih s kronično urtikarijo niso razlikovali med bolniki z ali brez Hashimotovega tiroiditisa. Zelo verjetno je, da sta kronična urtikarija in Hashimotov tiroiditis dve vzporedni avtoimunski bolezni (4).

Hashimotov tiroiditis v hipotirotični fazi zdravimo z L-tiroksinom. Mnenja glede zdravljenja evtirotičnih bolnikov s Hashimotovim tiroiditisom in kronično urtikarijo s preparati L-tiroksina pa so deljena. Čeprav nekateri opisi posameznih primerov in manjših skupin bolnikov pričajo o učinkovitosti tovrstnega zdravljenja (5), drugi niso ugotovili kliničnega izboljšanja urtikarije po zdravljenju z L-tiroksinom (4). V literaturi zaenkrat ni na voljo randomiziranih kontroliranih raziskav o učinkovitosti zdravljenja z L-tiroksinom, ki pa pri evtirotičnem bolniku lahko povzroči hipertirozo s številnimi kliničnimi manifestacijami (6).

Hipertirozo v sklopu avtoimunske bolezni ščitnice zdravimo s tirostatiki, najpogosteje z metimazolom. Preparat zavira sintezo ščitničnih hormonov in nikakor ni primeren za zdravljenje evtirotičnih bolnikov s Hashimotovim tiroiditisom in kronično urtikarijo, saj povzroča hipotirozo in ima številne stranske učinke. Blagi stranski učinki tirostatikov kot so rdečica, urtikarija, artralgijske slabosti, motnje okusa in vonja, se pojavijo pri 1 – 5 % bolnikov. Hud stranski učinek je agranulocitoza, ki se pojavi pri 0,2 do 0,5 % bolnikov (7).

Literatura

1. Jenkins RC, Weetman A. Disease associations with autoimmune disease. *Thyroid* 2002; 12: 977-88.
2. Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N, Kurtulmus N, Uras AR. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol* 2006; 16(4): 402-05.
3. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autimmune Rev* 2003; 2(2): 69-72
4. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL Jr. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001 Sep;21(5): 335-47.
5. Aversano M, Caiazza P, Iorio G, Ponticiello L, Lagana B, Leccese F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005; 60(4): 489-93.
6. Wedi B, Kapp A. Evidence-based therapy of chronic urticaria. *JDDG* 2007; 5(2): 146-57.
7. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid (A Fundamental and Clinical Text)*. Philadelphia, Baltimore, New York: Lippincott Williams and Wilkins. 2000: 691-715.

LABORATORIJSKA DIAGNOSTIKA AVTOIMUNSKKE KRONIČNE URTIKARIJE IN HEREDITANEGA ANGIOEDEMA

Dr. Peter Korošec, Mira Šilar

Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko, Bolnišnica Golnik - KOPA

Kronična urtikarija kot avtoimunska bolezen

Že leta 1946 je Malmros (1) poročal o bolnikih, ki imajo pozitivno kožno reakcijo po intradermalnem injiciranju lastnega (avtolognega) seruma. Šele leta 1982 so Leznoff in sodelavci (2) poročali o 15-% prevalenci za ščitnična avtoprotitelesa pri bolnikih s kronično urtikarijo, kar je ponovno izpostavilo vprašanje o vlogi avtoimunosti v patogenezi kronične urtikarije (KU). Nekoliko kasnejše študije so kazale, da ima 5-10 % bolnikov s KU funkcionalna anti-IgE protitelesa (3). Prva prelomnica je bila ponovna evalvacija testiranja z avtolognim serumom, ki je bil pozitiven v pomembni skupini bolnikov s KU (4). Druga pa odkritje Greaves in sodelovcev (5), ki so pokazali na prisotnost funkcionalnih IgG avtoprotiteles proti visokoafinitetnemu IgE receptorju (Fc ϵ RI) pri več kot tretjini bolnikov s KU. Kaplan in sod. so pokazali na zmožnost aktivacije Fc ϵ RI preko alfa podenote in potrdili, da se ta funkcionalna IgG protitelesa nahajajo pri približno 40 % bolnikov (6).

Protitelesa proti IgE receptorju in anti-IgE protitelesa aktivirajo bazofilce in kožne mastocite, kar povzroča sproščanje histamina in drugih mediatorjev ter posledično urtikarijo in angioedem. Aktivnost teh avtoprotiteles je povezana tudi z aktivacijo komplementa in sproščanjem C5a, ki poveča nivo aktivacije efektorskih celic in sproščanje vnetnih mediatorjev.

Zmožnost aktivacije bazofilcev in mastocitov lahko potrdimo z avtolognim kožnim testom ali z *in vitro* testi degranulacije teh celice. Laboratorijsko določanje samih avtoprotiteles z ELISO ali WB se ni izkazalo zaradi prevelikega števila lažno pozitivnih in lažno negativnih rezultatov in nezmožnostjo razlikovanja med funkcionalnimi in nefunkcionalnimi protitelesi. Celične *in vitro* teste lahko izvajamo na nivoju sproščanja histamina (BHR; *basophil histamine release assay*), ali pa na nivoju aktivacije bazofilcev, kjer kvantitativno s pretočnim citometrom ugotavljamo njihovo degranulacijo preko aktivacijskih markerjev (CD63 ali CD203). Občutljivost celičnih *in vitro* testov se še dodatno poveča s predpripravo celic z IL-3, ki pa ne vpliva na delež pozitivnih in negativnih rezultatov. Celične *in vitro* teste (CD63) testiramo tudi v naši ustanovi. Sabroe in sodelavci (7) so med seboj primerjali funkcionalne in nefunkcionalne serume in ugotovili, da serumi, ki ne aktivirajo bazofilcev, tudi mastocitov ne aktivirajo. To pomeni, da v *in vitro* sistemu neaktivnost ni povezana s specifično neodzivnostjo bazofilcev, saj ta rezultat sovпада z odzivnostjo mastocitov.

Lahko zaključimo da je pri 40 do 50 % bolnikov zelo verjetno vzrok kronične urtikarije avtoimunski mehanizem s protitelesi proti visokoafinitetnemu IgE receptorju, v manjšem deležu pa proti IgE protitelesom. Večinoma imajo bolniki s funkcionalnimi avtoprotitelesi težji klinični potek in večje potrebe po dodatnih zdravlilih. Ostalih 50 do 60 % bolnikov ima še vedno idiopatski status.

Imunološka diagnostika hereditarnega angioedema

Hereditarni angioedem (HAE) je avtosomna dominantna genetska deficienca C1 inhibitorja - posledica mutacij v C1-INH genu (*SERPING1* mapiran v *11q12-q13.1*) (8). Ločimo tri tipe HAE: Za tip I HAE je značilen nizek plazemski nivo C1-INH, za tip II HAE pa normalen ali povišan nivo nefunkcionalnega C1-INH. Pred kratkim je bil prepoznan tudi tip III HAE, ki pa je v bistvu od estrogena odvisen hereditarni angioedem z normalnim funkcionalnim in kvantitativnim nivojem C1-INH, ki se pojavlja večinoma pri ženskah (9).

C1-INH je multifunkcionalna serinska proteaza, ki se v plazmi nahaja v relativno visoki koncentraciji. Je edini znani plazemski inhibitor C1r in C1s aktiviranih proteaz prve komponente komplementarnega sistema. Je tudi plazemski inhibitor aktiviranega faktorja XII in kalikreina, proteaze kininogena, ki sprošča bradikinin. Čeprav še ni dokončno jasno, kateri vasoaktivni peptid je ključen za klinično manifestacijo angioedema, pa večino direktnih in indirektnih dokazov kaže na pomembno vlogo bradikinina. Pri tipu I in II C1-INH deficienca povzroča avtoaktivacijo C1 in s tem porabo C2 in C4. Pri tipu III pa še ni popolnoma jasna mehanicistična korelacija med estrogenom in angioedemom. Nekateri dokazi kažejo na možni vpliv estrogena na povečano produkcijo bradikinina, drugi pa na mutacijo v faktorju XII, kar vpliva na kininsko kaskado.

Tip I HAE

C1-INH nivo je nizek.
C4 in C2 nivo je nizek.
C1q nivo je normalen.

Tip II HAE

C1-INH nivo je normalen ali visok, vendar nefunkcionalen.
C4 in C2 nivo je nizek.
C1q nivo je normalen.

Tip III HAE

C1-INH I nivo je normalen.
C1-INH je funkcionalen.
C4 nivo je lahko normalen.

Literatura

1. Malmros H. Auto serumtest. *Nordisk Med.* 1946;29:150-1.
2. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol.* 1983;119(8):636-40.
3. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol.* 1988;90(2):213-7.
4. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza BA, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999 Mar;140(3):446-52.
5. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *New Engl J Med.* 1993 Jun 3;328(22):1599-604.
6. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RIalpha (alpha-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 May;101(5):672-6.
7. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Sep;110(3):492-9.
8. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* Jul 1992;71(4):206-15
9. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):213-7.

BIOPSIJA KOŽE PRI KRONIČNI URTIKARIJI (KU)

Asist. Nissera Bajrović, Irena Šarc, Asist. Izidor Kern
Bolnišnica Golnik-Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Uvod

Kronična urtikarija je ena od bolezni, ki je lahko za zdravnika bolj frustrirajoča kot za bolnika. Bolezen ostane v 50 do 70% etiološko nepojasnjena, kar morda vodi zdravnika k opravljanju več preiskav, kot bi bilo nujno potrebno. Ena od preiskav, ki je za opredelitev KU nepovedna, je tudi biopsija kože. Pomembna je lahko v primeru klinično pomembnih znakov urtikarielnega vaskulitisa.

Pri urtikarielnem vaskulitisu so kožne spremembe drugačne kot pri urtikariji: trajajo dlje kot 24h, ne pobledijo na pritisk, za seboj puščajo sledi – hiperpigmentacije; bolniki jih opisujejo kot boleče. Pomembni so tudi sistemski znaki bolezni. Diagnozo potrdimo s kožno biopsijo in imunofluorescenco.

V diagnostičnem postopku KU sta zelo pomembna anamneza in klinični status.

Preiskave, ki jih rutinsko opravimo v alergološki obravnavi so:

- kožni vbodni testi s standardno serijo alergenov
- krvna slika z diferencialno krvno sliko
- CRP
- osnovne biokemične preiskave s hepatogramom
- analiza urina
- ščitnični hormoni in protitelesa
- osnovne imunoserološke preiskave (ANA, RF)
- komponente komplemента (v primeru, da je angioedem v klinični sliki prevladujoč)
- test z avtolognim serumom (v primeru, da KU poteka s težjo klinično sliko oz. je slabo odzivna na terapijo (antihistaminiki).

Namen: Namen analize je bil ugotoviti, kako pogosto izvid biopsije kože v diagnostičnem postopku kronične urtikarije poda pomembno novo informacijo.

Metode: V retrospektivni analizi smo zbrali podatke o bolnikih, ki smo jim v naši ustanovi v času od maja 2005 do julija 2007 opravili kožno biopsijo in so bili vodeni pod šifro bolezni kronična urtikarija (L.50 po MKB). Izključili smo bolnike z izolirano fizikalno urtikarijo, z zdravili povzročeno urtikarijo in dermatografizmom. Iz računalniško dostopne medicinske dokumentacije v programu BIRPIS smo zbrali klinične in laboratorijske parametre, ki so nas zanimali.

Rezultati: V analizo smo vključili 18 bolnikov. Pri vseh je šlo za kronično urtikarijo, vsi so bili v času kožne biopsije (in kožne simptomatike) zdravljeni vsaj z antihistaminiki. V tabeli 1 so zbrani epidemiološki podatki analizirane skupine in najpomembnejši klinični in laboratorijski parametri s pripadajočimi deleži bolnikov.

Tabela 1:

PODATEK	ŠTEVILO BOLNIKOVA
Spol	14 Ž, 4 M 77%Ž, 26%M
Starost	43 +/- 12 (22-67let)
Atopija (+ kožni testi)	7/17 41%
Angioedem	15/18 83%
Trajanje bolezni pred obravnavo	1-6 mes 10/18 55% > 1 leto 6/18 33% akutno 1/18 5%
Trajanje obravnave pred biopsijo	Prvi obisk 6/18 33% < 1 leto 8/18 44% > 1 leto 4/18 22%
Pozitivna ANA	8/18 44%
Komplement (C3, C4 znižana)	2/18 11%
Tiroiditisi	8/18 44%
Sistemske znake (vročina, artralgijske)	5/18 27%
Test z avtolognim serumom	opravljen 8/18 44% pozitiven 4/8 50%
Kožne spremembe sumljive za vaskulitis	4/18 22%

Končna diagnoza (tabela 2) v analizirani skupini je bila v 44% KIU, v 44% KU v sklopu avtoimunega tiroiditisa, 1 primer KU (6%) je bil pripisan osnovnemu limfoproliferativnemu obolenju, v 1 primeru pa smo z biopsijo dokazali urtikarielni vaskulitis.

Tabela 2.:

Histologija	Bolniki	Delež vseh
Normalna slika	4/18	22%
Urtikarielni vaskulitis	1/18	6%
Suspekten vaskulitis	1/18	6%
Mononuklearni perivaskularni vnetni infiltrat	7/18	38%
imunofluorescenca	neznačilna	14/18 78%
	normalna	2/18 11%
	imunski kompleksi	1/18 6%
končna diagnoza		
KIU	8/18	44%
KU ob tiroiditisu	8/18	44%
Urtikarielni vaskulitis	1/18	6%
KU ob MLG	1/18	6%

*imunohistologija: pri 1 bolniku perivaskularen dermatitis z eozinofilci(akutna urtikarija , pri 1 elastoza, pri 1 minimalne perivaskularne vnetne spremembe, pri 1 slabo reprezentativen vzorec, v enem primeru imunohistologija ni bila opravljena

Zaključki

Diagnostični izplen biopsije kože pri KU je v celotni skupini analiziranih bolnikov, ki so bili hkrati tudi vsi neodzivni na antihistaminike, razmeroma majhen (6%). Znotraj skupine tistih bolnikov, ki so imeli sistemske znake bolezni oz. kožne spremembe, ki so bile neznačilne za KU, je bil delež povednih kožnih biopsij večji (20 oz 25%). Iz rezultatov analize je možno zaključiti, da v veliki večini primerov urtikarielnega izpuščaja biopsija kože ne potrdi druge etiologije izpuščaja. V naši analizi je le pri enem bolniku (6% bolnikov) biopsija potrdila sum na vaskulitis, ki je bil v tem primeru tudi klinično zelo verjeten. Glede na rezultate analize je izvid kožne biopsije KU pri tiroiditisu neznačilen, izvid imunofluorescence se ne razlikuje od izvida imunofluorescence pri KIU.

Biopsija kože se zdi smiselna pri atipičnih kožnih spremembah, prisotnosti sistemskih znakov, manj smiselna pa se zdi pri vsakem bolniku, pri katerem so antihistaminiki neučinkoviti oz. pri že ugotovljenem tiroiditisu.

Literatura

1. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy. 2007 May;37(5):631-50.
2. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MM, Maurer M, Merk HF, Schafer T, Simon D, Vena GA, Wedi B; EAACI/GA2LEN/EDF. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy. 2006 Mar;61(3):316-20.
3. Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. Arch Dermatol. 1998 Jan;134(1):41-6.

Izoliran angioedem

Asist. Nissera Bajrović, Aleksander Marin, asist. mag. Mihaela Zidarn
Bolnišnica Golnik-Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Angioedem je lokalizirana oteklina podkožja ali sluznice. O izoliranem angioedemu govorimo kadar otekanja ne spremlja koprivnica. Angioedem ločimo od drugih oblik otekanja po tem, da gre običajno za epizode otekanja, ki nastanejo relativno hitro (nekaj minut do nekaj ur). Otekline so nesimetrične in izginejo tudi spontano najkasneje v nekaj dneh. Otekline se ne razporejajo po principu težnosti. Angioedem nastane zaradi sprostitve vnetnih mediatorjev, ki povzročajo povečano vazodilatacijo in permeabilnost kapilar ter venul. Angioedem s koprivnico je lahko del anafilakse. Glede na patofiziološki mehanizem nastanka ločimo angioedem v dve veliki skupini:

- angioedem povezan z sprostitvijo mediatorjev iz mastocitov (mastocitni ali histaminergični angioedem)
- angioedem povezan z bradikininom in komplementom (kininski angioedem)

Pri z mastociti pogojenem angioedemu gre v osnovi za enak patomorfološki substrak kot pri kronični urtikariji, le da se dogaja v globljih plasteh kože. Praviloma se pri teh bolnikih vsaj občasno pojavljajo tudi urtike in srbež kože. Izoliran angioedem pa večinoma poteka po mehanizmu povečanja vaskularne permeabilnosti zaradi bradikina in komplementa.

Pri angioedemu povezanem z bradikininom in komplementom bolniki nimajo urtikarije, koža tudi ne srbi, včasih se predvsem ob začetku otekanja pojavi rdečina. Gre za motnje v kininskem metabolizmu.

Kinini so družina peptidov, ki se sprostitjo kot posledica encimske aktivnosti kalikreina na kininogene. Bradikinin je eden najbolj potentnih vazodilatatorjev, poveča tudi žilno permeabilnost.(1)

Podtipi kininskega angioedema

Angioedem zaradi jemanja inhibitorjev angiotenzinske konvertaze (ACE)

Encim angiotenzin konvertaza katalizira pretvorbo angiotenzina I. v angiotenzin II, ki je močan vazokonstriktor. Zaviranje tega encima z ACE inhibitorji zmanjša tvorbo angiotenzina II. in posledično zniža krvni tlak. Druga vloga istega encima je razgradnja bradikina. Obstajajo še druge poti za razgradnjo bradikina, zaradi tega večina ljudi normalno prenaša ACE inhibitorje. Pri nekaterih osebah so alternativne poti manj aktivne in te osebe so nagnjene k pojavu angioedema ob jemanju ACE inhibitorjev do katerega pride ob epizodični akumulaciji bradikina v krvi. (2)

Angioedem se pojavi le pri 0,1 do 0,7 % oseb, ki jemljejo ACE inhibitorje.(3) Ker pa se ta zdravila uporabljajo zelo pogosto, so ACE inhibitorji na prvem mestu med vzroki izoliranega angioedema.

Običajno se pojavi otekanje ustnic, jezika, žrela, grla in subglotičnega tkiva.

Praviloma urtikarija ni prisotna. Razvije se lahko edem prebavil, ki se kaže z bolečinami v trebuhu, drisko, bruhanjem. Večinoma se otekanje pojavi kmalu po začetku jemanja zdravila, v nekaj tednih, vendar se lahko prvič pojavi šele po več letih jemanja. Pri angioedemu po ACE inhibitorju odsvetujemo vse ACE inhibitorje. Čeprav blokatorji receptorjev angiotenzina II. (sartani) načeloma ne delujejo preko metabolizma kininov, je možen pojav angioedema tudi ob jemanju teh zdravil.

Angioedem zaradi drugih zdravil

Aspirin in nesteroidni antirevmatiki (NSAR) pri nekaterih bolnikih povzročajo akutno urtikarijo in/ali angioedem. Lahko tudi poslabšajo kronično urtikarijo in angioedem. Mehanizem nastanka teh pojavov je inhibicija ciklooksigenaze v mastocitih. Ciklooksigenaza pretvarja arahidonsko kislino v prostaglandine, kadar je ta pot zavrta nastane več provnetnih cistenil levkotrienov.

Tudi antibiotiki in antiepileptiki lahko sprožijo angioedem. (4,5)

Angioedem zaradi pomanjkanja C1 inhibitorja

Najpogostejša oblika angioedema zaradi pomanjkanja C1inh je hereditarni angioedem. Obravnava ga poseben prispevek.

Obstajata še dve obliki pridobljenega angioedema zaradi pomanjkanja C1inh. Pri prvi podvrsti gre za povečano aktivacijo komplementa in je najpogosteje povezana z limfoproliferativnimi boleznimi in drugimi malignimi obolenji. Pri drugi podvrsti pa nastajajo avtoprotitelesa proti C1 inh. Za obe pridobljeni obliki je značilno, da je znižan C1 inh in C4.

Drugi vzroki

Eozinofilija

Bolniki z hipereozinofilnim sindromom lahko imajo epizode angioedema.

Najverjetneje nastanejo zaradi sproščanja vnetnih mediatorjev iz eozinofilcev.

Diagnostični in terapevtski algoritem

Diagnostiko angioedema brez urtikarije začnemo na podoben način kot diagnostiko urtikarije z angioedemom. Predvsem z anamnezo izključimo morebiten alergijski vzrok in jemanje zdravil, ki so lahko povezana z angioedemom (ACE inhibitorji, NSAR, antiepileptiki, antibiotiki). Kadar angioedem po ukinitvi zdravil ali izogibanju stika z alergenom perzistira, iščemo druge vzroke angioedema. Najpogostejši vzrok izoliranega angioedema, pa še vedno včasih neprepoznan, so ACE inhibitorji. Pri bolniku, ki se zdravi z ACE inhibitorjem, ob pojavu angioedema vedno ukinito to terapijo in jo doživljensko odsvetujemo. Najbolje je, da ACE inhibitorja sprva ne zamenjamo s sartani. Angioedemi se lahko pojavljajo še več mesecev po ukinitvi ACE inhibitorja. Pri nekaterih bolnikih angioedem tudi več mesecev po ukinitvi še perzistira. Pri večini od teh bolnikov gre za idiopatski angioedem. V primeru, da pride do popolne umiritve simptomatike po ukinitvi ACE inhibitroja in gre za pomembno indikacijo za sartan (npr. srčno popuščanje, st. po miokardnem infarktu, arterijska hipertenzija, ki potrebuje večtirno terapijo, ledvična insuficienca ob sladkorni bolezni) le tega uvedemo v terapijo. Pogostnost angoedema po sartanih je bistveno nižja kot po ACE inhibitorjih. V raziskavi so ugotavljali, da se je angioedem izzvan z ACE inhibitorjem ponovil pri 2 od 26 bolnikov tudi ob jemanju sartanov in je prišlo po ukinitvi sartana do umiritve simptomatike angioedema. (6)

Bolnikom s hereditarnim angioedemom odsvetujemo ACE inhibitorje, oz. jih je potrebno uporabljati izredno previdno.

V primeru, da ne najdemo sprožilca ali povezane bolezni izmerimo C1inak in C4 komponento komplementa. Predvsem C4 je dober presejalni test za hereditarni in pridobljeni angioedem. Če je v času napada C4 normalen, je angioedem zaradi pomankanja C1inak praktično izključen. Več o diagnostiki in zdravljenju angioedema zaradi pomanjkanja C1inak najdete v prispevku o hereditarnem angioedemu.

Iščemo druge bolezni, ki so lahko povezane z angioedemom in jih zdravimo. Iščemo okužbo, sistemsko vezivno tkivno bolezen ali povezano avtoimuno obolenje. Če se

ob zdravljenju simptomatika umiri, zaključimo, da gre za angioedem v povezavi z drugo boleznijo, sicer nadaljujemo z diagnostično terapevtskim protokolom. Pri normalni vrednosti C4 začnemo zdravljenje z antihistaminiki. Če nismo uspešni, lahko zvišamo odmerek antihistaminika. Če dosežemo izboljšanje lahko zaključimo, da gre za mastocitni ali histaminergični angioedem. Pri neuspehu gre bodisi za kininski ali idiopatski angioedem. Kot terapevtski poskus lahko uvedemo traneksemično kislino. Nekaj poročil navaja precejšnje uspehe s tem zdravilom. (7) Vendar obstaja povečano tveganje za intravaskularno trombozo, ki ni podrobneje opredeljeno.

Literatura

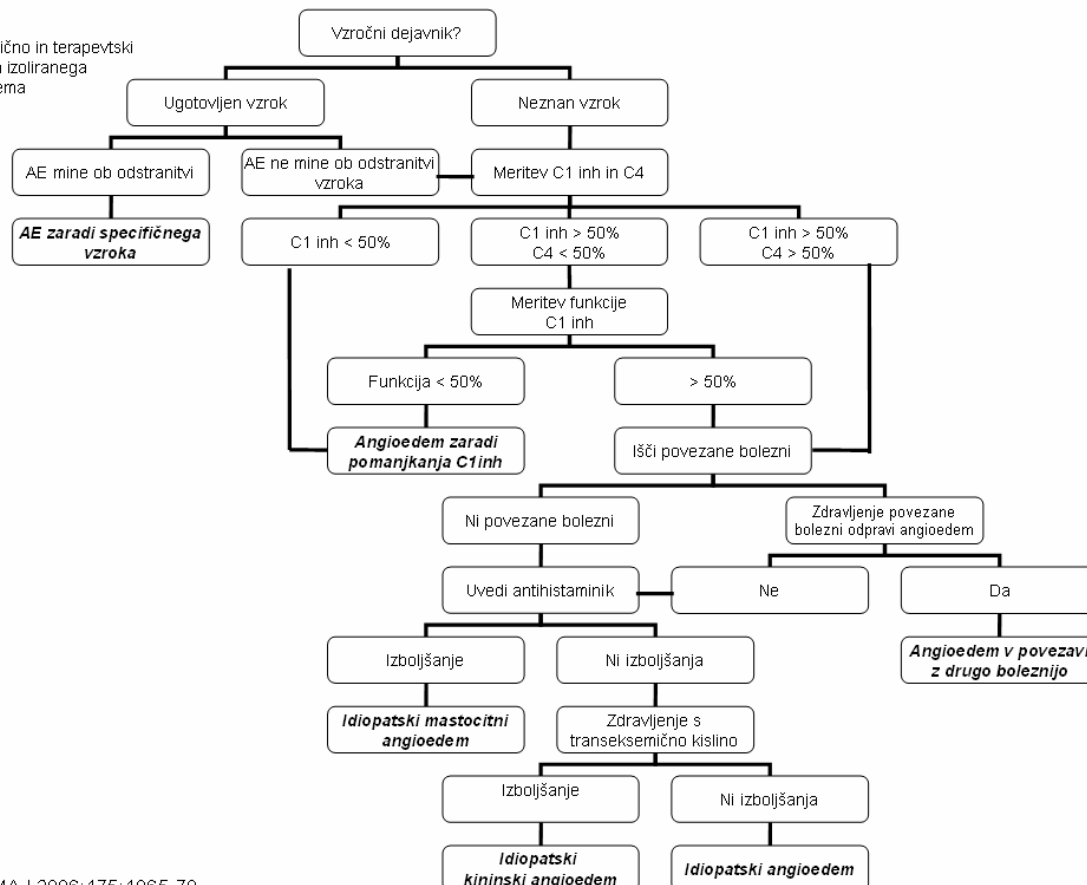
1. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007;62:842-856
2. Adam A, Cugno M, Molinaro G et al. Aminopeptidase P in individuals with a history of angioedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002;359:2088-9
3. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angioedema. *Br J Dermatol* 1997;136:153
4. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug saf* 2001;24:599-606.
5. Lee A. Adverse drug reactions, 2nd Edn. London Pharmaceutical Press, London and Chiago, 2006
6. Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin- converting enzyme inhibitors: new insight into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:267
7. Zingale LC et al. Angioedema without urticaria. a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175:1065-70.

Priloga 1

Diagnostično terapevtski algoritem izoliranega angioedema

Priloga 1

Diagnostično in terapevtski algoritem izoliranega angioedema



Ref: CMAJ 2006; 175: 1065-70

HEREDITARNI ANGIOEDEM

Luka Camlek, prof. Mitja Košnik
Bolnišnica Golnik-Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Hereditarni angioedem (HAE) je redka bolezen povzročena z okvaro ene izmed serinskih proteaz. Okvarjena je proteaza zaviralec komponente komplemента C1 (zC1). Podatki o epidemiologiji so redki, ocene variirajo od incidence od 1 na 10 000 do 1 na 150 000 ljudi. Po teh ocenah naj bi bilo v Sloveniji od 13 do 200 bolnikov s HAE.

Opisani sta bili dve različici HAE:

- Tip 1: Zanj je značilna zmanjšana sinteza zaviralca C1, kar vodi v zmanjšano koncentracijo zC1 v krvi in tkivih. Približno 80% do 85% bolnikov s HAE ima to različico HAE.
- Tip 2: Zanj je značilna normalna ali celo zvišana koncentracija zC1, ki pa je funkcionalno okvarjen. Približno 15% do 20% bolnikov s HAE ima to različico HAE.

Angioedem pri HAE povzroči bradikinin, ki je le eden izmed velike družine kininov. Kinini so nizkomolekularni peptidi, ki aktivirajo endotelne celice, kar pripelje do povečane sinteze dušikovega oksida, vazodilatacije, povečane prepustnosti žil in tvorbo proste arahidonske kisline za tvorbo mediatorjev.

Kontaktni sistem koagulacije sestavljajo faktor XII, prekalikrein in kininogen z visoko molekulsko maso (HMWK). *In vitro* se sistem aktivira ob kontaktu faktorja XII z negativno nabitimi površinami, tako da nastane aktivirani faktor XII (XIIa). Ta nato aktivira faktor XI in kalikrein, ki sta v plazmi oba vezana s HMWK. Kalikrein cepi HMWK v bradikinin in HMWK. Nonapeptid bradikinin deluje vazodilatatorno in vazopermeabilno. V aktivacijsko kaskado bradikinina se vpleta zC1. Ta se namreč se veže z dvema proteazama - XIIa in kalikreinom ter jih inaktivira. V primeru pomanjkanja oziroma motene funkcije zC1 le ta ne zavre faktorja XIIa in kalikreina, kar ima a posledico povečano nastajanje bradikinina.

Z aktivacijo bradikinina s koagulacijsko kaskado nastane lokaliziran angioedem. Bradikinin je sicer zelo potenten vazodilatator, ki bi lahko povzročil hudo hipotenzijo in obsežen generaliziran angioedem. Razvoj take dramatične klinične slike pa preprečujejo številne karboksipeptidaze, ki razgrajujejo bradikinin, tako da angioedem deluje le lokalno, na mestu nastanka bradikinina.

Klinična slika

Simptomi se iz neznanega razloga večinoma prvič pojavijo šele v drugem desetletju življenja, le redko pa že v prvem desetletju ali zgodnjem otroštvu. Oba tipa angioedema imata enake simptome, to je edem enega ali več organskih sistemov. Najpogosteje so prizadeti koža, prebavila in dihala. Večina epizod je povezana s poškodbo, medicinskimi posegi, čustvenim stresom, menstruacijo, oziroma z aktivacijo koagulacijskega sistema.

Epizode otekanja se pojavljajo povsem nepredvidljivo. Intervali med otekanji so lahko le nekaj dni, lahko pa tudi tednov ali celo let.

Dignostične preiskave

Ob značilni klinični sliki je potrditev diagnoze laboratorijska. Za oba tipa HAE je značilna znižana koncentracija komponente C4 komplemента. Funkcija je pri HAE 1 minimalna in je komaj merljiva, pri HAE 2 pa je do 30% normalne. Plazemska

koncentracija zC1 je pri HAE 1 do 30% normalne, pri HAE 2 pa je le normalna ali celo zvišana.

tip angioedema	začetek	etiologija	Dedovanje	nivo zC1	funkcija zC1	nivo C4	nivo C1q
Hereditarni angioedem tip 1	drugo desetletje	kvantitativno pomanjkanje zC1	Avtosomno dominantno	5-30% norm.	zm.	zm.	norm.
Hereditarni angioedem tip 2	drugo desetletje	kvalitativno pomanjkanje zC1	Avtosomno dominantno	norm ali zv	5-30% norm.	zm.	norm.
Pridobljeni angioedem tip 1	ni podatka	Antiidiotipska protitelesa proti Ig na B limfocitih	ni podatka	zm.	zm.	zm.	zm.
Pridobljeni angioedem tip 2	ni podatka	avtoprotitelesa proti zC1	ni podatka	norm. ali zm.	zm.	zm.	zm.
Hereditarni angioedem varianta Bork	zgodnja odrasla doba	neznana: domnevno neznani vazoaktivni peptid v povezavi z estrogenom	najverjetneje X vezano dominantno	norm.	norm.	norm.	norm.
Hereditarni angioedem varianta Binkley in Davis	zgodnja odrasla doba	Neznana: domnevna povezava z nosečnostjo ali eksogenim estrogenom	Najverjetneje avtosomno dominantno	norm.	norm.	norm.	ni podatka

Zdravljenje hereditarnega angioedema

Pri zdravljenju HAE imamo tri cilje:

- zdravljenje akutne epizode otekanja
- preprečevanje novih epizod otekanja
- preprečevanje novih epizod v času sprožilnih dejavnikov (npr. operativni poseg).

Bolniki s HAE v Sloveniji

V KOPA Golnik imamo registriranih 9 bolnikov, ki smo jim tudi potrdili diagnozo HAE (7 bolnikov ima tip 1, 2 bolnika pa tip 2) Znanih je še 8 svojcev teh bolnikov z verjetnim HAE, od katerih jih je 5 še živih in imajo blage težave z otekanjem, 3 svojci pa so zaradi otekanja v preteklosti umrli.

Za preprečevanje epizod otekanja bolnikom svetujemo izogibanje sprožilnim dejavnikom, pri bolnikih s pogostimi otekanji pa predpišemo androgene, ki naj bi stimulirali sintezo zC1 v jetrih (Danoval®). Za zdravljenje epizod otekanja pa uporabljamo zC1 izoliran iz plazme dajalcev (Beriner®). Kadar se sprožilnim dejavnikom ne da izogniti, je potrebna predhodna priprava bolnika z večjimi odmerki androgenov in zaviralcem C1.

Od devetih bolnikov s HAE smo pri štirih bolnikih zaradi pogostih otekanj uvedli zdravljenje z androgeni. S tem zdravljenjem nam je uspelo bistveno zmanjšati pogostnost otekanj, ki so zahtevala hospitalizacijo in aplikacijo zC1. Pred uvedbo zdravljenja so namreč taki bolniki potrebovali hospitalizacijo večkrat letno, večinoma so bili vodeni kot alergijski angioedem neznane etiologije. Po uvedbi zdravljenja z androgeni pa se je interval med hospitalizacijami podaljšal na več let, močno pa so ti intervali odvisni od samih sprožilnih dejavnikov (stresne situacije pri nekaterih) in reakcij bolnikov nanje.

V Sloveniji je potrebno vzpostaviti register vseh bolnikov s HAE in ga vključiti v evropski register bolnikov s HAE. Bolezen je namreč izjemno redka in le izmenjava izkušenj ter multicentrične študije lahko izboljšajo poznavanje mehanizmov bolezni in zdravljenja ter s tem tudi zdravljenje in kvaliteto življenja teh bolnikov.

LITERATURA

1. Agostoni A et al. *Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond.* J Allergy Clin Immunol 2004; Vol 114, No 3; s50-s127.
2. Bowen T et al. *Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema.* J Allergy Clin Immunol 2004; Vol 114, No 3; 629-637.

GENETSKO SVETOVANJE PRI HEREDITARNEMU ANGIOEDEMU

Prof. Peterlin Borut

Inštitut za medicinsko genetiko, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Hereditarni angioedem (HAE) je avtosomno dominantna genetska bolezen, zato je genetsko svetovanje indicirano v različnih kliničnih situacijah. Bolnike ali njihove sorodnike lahko zanima narava bolezni, ogroženost družinskih članov, možnost medicinske in socialne pomoči oziroma pomoč pri prilagoditvi na življenje z boleznijo. Najpomembnejši indikaciji za genetsko svetovanje sta genetsko testiranje in načrtovanje potomstva.

Genetsko testiranje

HAE je genetsko heterogena bolezen, obstajajo vsaj tri oblike. Največkrat je HAE posledica mutacij v *SERPING* genu in posledično pomanjkanja količine ali funkcije C1-inhibitorskega proteina. HAE tip 1 je tako povezan z zmanjšano količino proteinskega produkta (posledica npr. delecij v *SERPING* genu), po drugi strani je pri HAE tip 2 količina C1-inhibitorskega proteina v normalnih mejah, okrnjena je funkcija proteina (posledica drugačepomenskih mutacij). Tudi pri HAE tipu 3 je količina C1-inhibitorskega proteina v normalnih mejah, značilno zanj je, da se pojavlja bistveno pogosteje pri ženskah (HAE povezan z estrogenom). HAE tip 3 je posledica mutacij v genu za koagulacijski factor XII (Hagemanov factor). Opisali so tudi družine s HAE, ki niso povezane z mutacijami v omenjenih dveh genih.

Laboratorijska diagnostika HAE temelji na določanju koncentracij za C4, C1-inh in C1q ter na določanju funkcije C1-inh. Ob pozitivni družinski anamnezi omenjen pristop največkrat zadošča za opredelitev bolezni. Genetsko testiranje je smiselno v sporadičnih primerih, mutacija v *SERPING* genu nastane na novo namreč v okoli 50% primerov. Ugotovljena mutacija pomeni potrditev diagnoze, omogoča pa tudi pristop k testiranju drugih družinskih članov (predisptomatsko testiranje). Genetsko testiranje je smiselno tudi v primeru interesa bolnika/družine za predrojstno diagnostiko.

Načrtovanje potomstva

Ker je HAE povezan z avtosomno dominantno genetsko nagnjenostjo, imajo nosilci genetske nagnjenosti 50% možnosti, da obolijo tudi njihovi potomci. V primeru ugotovljene genetske spremembe pri bolniku v družini lahko taki družini ponudimo možnost predrojstne diagnostike, bodisi klasične prenatalne diagnostike s pristopom preko biopsije horionskih resic ali amniocenteze, bodisi možnost predimplantacijske genetske diagnostike s katero se starši lahko izognejo prekinitvam nosečnosti.

Genetsko svetovanje je torej medicinsko indicirano predvsem v primeru genetskega testiranja in v kontekstu predrojstne diagnostike oziroma ob potrebi bolnikov / družine za informacije povezane z življenjem z boleznijo. V sodelovanju z bolnišnico Golnik ponujamo možnost genetskega testiranja in svetovanja tudi v Sloveniji.