

} ALERGOLOŠKA IN
IMUNOLOŠKA SEKCIJA SZD

Zbornik sestanka:
Urtikarija v vsakdanji praksi

Ljubljana, Medicinska fakulteta
10. april 2015

Izdajatelj
Alergološka in imunološka sekcij SZD

Uredniki zbornika
Mitja Košnik, Robert Marčun

Organizacija srečanja
Robert Marčun

Program

Urtikarija v vsakdanji praksi

Moderator: Mitja Košnik

16:30	Mihaela Zidarn	Dilema na urgenci: Urtikarija ali anafilaksija?
16:50	Mitja Košnik	Angioedem
17:10	Rupnik Helena	"Alergijski dermatitis": diagnoza, ki je še niso vnesli v Mednarodno klasifikacijo bolezni :)
17:30	Maja Benko	"Alergija na sonce": Ali je sonce res alergogeno?
17:50	Peter Kopač	Naše izkušnje z zdravljenjem kronične urtikarije
18:10	Tomaž Lunder	Satelitski simpozij: Stopenjska obravnava bolnika z urtikarijo: od družinskega zdravnika do specialist in vloga zdravila omalizumab (Xolair)
18:30		Razprava

DILEMA NA URGENCI: URTIKARIJA ALI ANAFILAKSIJA

Mihaela Zidarn, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvod

Iz zapisov obravnav v urgentni službi sklepamo, da se bolnike z akutnimi kožnimi simptomi pogosto zdravi s parenteralnim glukokortikoidom in antihistaminikom. Vendar ta terapija, ki jo nekateri žargonsko poimenujejo kar »standardna antialergijska terapija« ni terapija izbora za akutna stanja. Po drugi strani pa se anafilaksije neredko ne prepozna in premalo intenzivno zdravi. Bayer s sodelavci je ugotovil, da je le 22% bolnikov z anafilaksijo dobilo adrenalin.¹

Terminologija

Zmeda se začne že pri terminologiji. Pri skoraj vseh bolniki z anafilaksijo so na koži prisotne urtike.² Vendar večina bolnikov z urtikarijo nima anafilaksije. Verjetno je vsaj deloma k tej nejasnosti pripomogla tudi razdelitev anafilaksije na več stopenj, ki se je uporabljala tudi v predzadnjih smernicah za zdravljenje anafilaksije, kjer je bila druga stopnja poimenovana urtikarija in angioedem.

Epidemiologija

Anafilaksijo doživi enkrat v življenju 0,3% ljudi.³ Urtikarijo doživi enkrat v življenju 8% ljudi.⁴

Patofiziologija

Pomembna razlika med obema stanjem se začne že pri patofiziologiji. Anafilaksija je sistemska preobčutljivostna reakcija pri kateri je že pri definiciji jasno poudarjeno, da gre za prizadetost več kot enega organskega sistema. Mehanizem anafilaksije je tip I. preobčutljivostne reakcije, ki ga posredujejo specifična IgE protitelesa, možni pa so še drugi imunološki in neimunološki sprožilni dejavniki iz okolja, ki povzročijo nenadno aktivacijo mastocitov. Mehanizem urtikarije ni v celoti pojasnjen. Ločimo inducibilno obliko, ki jo sprožijo različni fizikalni dejavniki in spontano urtikarijo, ki je idiopatska. Pri spontani urtikariji pogosto najdemo elemente avtoimunosti.

Klinična slika

Poleg tega, da gre pri anafilaksiji za prizadetost še drugih organskih sistemov (dihala, prebavila, srčno-žilni sistem), je glavna razlika v poteku bolezni (**Tabela 1**). Anafilaksija začne kmalu po sprožilnem dejavniku, najbolj pogosti sprožilci so piki kožekrilcev, zdravila in hrana. Večinoma simptomi začnejo v minutah do največ 2 uri po izpostavitvi sprožilcu. Tudi potek dogodkov je hiter in dramatičen. V analizi smrtnih primerov anafilaksije so ugotovili, da je do zastoja srca in/ali dihanjav povprečju prišlo v 5 minutah po aplikaciji zdravila, 15 minutah po piku kožekrilca ali 30 minutah po zaužitju alergena v hrani.⁵ Pri anafilaksiji po hrani bolniki pogosto čutijo najprej simptome s strani prebavnega trakta. Anafilaksija lahko poteka bifazično. Simptomi in znaki se 4-12 ur po prvi epizodi ponovijo. Ne pričakujemo pa simptomov več dni zapored.

Spontana koprivnica je lahko akutna, če traja manj kot 6 tednov ali kronična. Simptomi nastajajo postopoma v urah ali dnevih. Težave praviloma trajajo vsaj nekaj dni. Akutna koprivnica je skoraj v 50% povezana s prebolevanjem okužbe (virusne okužbe dihal in prebavil, angina...) ali s stresom. Ob koprivnici bolniki pogosto navajajo še druge simptome, ni pa kliničnih znakov prizadetosti drugih organskih sistemov. Zuberbier s sodelavci je opravil obsežno epidemiološko raziskavo urtikarije.⁴ Ugotavljali so, da ima 33,3% bolnikov tudi angioedem, pri 6,6% bolnikov je bil prisoten le angioedem. Tretjina bolnikov je navajala tudi ekstrakutane simptome, najbolj pogosto je šlo za otekanje v ustni votlini. Manj kot 10% bolnikov je navajalo tudi dispneo, rinorejo ali draženje oči. Redko lahko spontana koprivnica povzroči otekanje jezika ali žrela, ne pride pa do otekanja grla. Ni poročil, da bi kdaj prišlo do zadušitve zaradi spontane koprivnice.

Diagnostika

V akutni fazi je diagnoza povsem klinična. Kadar je bolezen omejena samo na kožo, v anamnezi ni jasnega sprožilca do 2 uri pred začetkom simptomov in se bolezen razvija

postopoma, je delovna diagnoza akutna urtikarija. Če imamo kakršnekoli pomisleke bolnika opazujemo vsaj 1 uro. Po epizodi, ki je sumljiva, ne izpolnjuje pa kliničnih kriterijev za anafilaksijo, si lahko pomagamo z določitvijo serumske triptaze. Vzorec odvezamo od 15 minut do 2 uri po dogodku. Povišana triptaza po dogodku, pri osebi, ki ima sicer normalno bazalno vrednost (več kot 24 ur po dogodku) je značilna za anafilaksijo.

Zdravljenje

Spontano koprivnico zdravimo s peroralnimi antihistaminiki. Začetni odmerek je 1 tableta dnevno, v primeru, da ni zadovoljivega učinka, se odmerek lahko poveša na 4 tablete dnevno.⁶ V primeru zelo dramatične klinične slike lahko v urgentni ambulanti damo 2 tableti antihistaminika hkrati in nadaljujemo na 12h. Bolnika ob prvem pojavu simptomov vsaj še eno uro opazujemo. Če je prisoten kakršenkoli dejavnik, ki bi lahko govoril za to, da se pri bolniku morda razvija anafilaksija naj opazovanje traja 4 ure.⁵

Zdravilo izbora za zdravljenje anafilaksije je adrenalin, ki ga damo v anterolateralno stran stegna intramuskularno. Začetni odmerek je 0,5 mg, lahko ga ponavljamo na 5 minut do učinka. Pomemben je položaj bolnika, med anafilaksijo bolnik ne sme vstajati, primeren je trendelburgov položaj. V primeru težkega dihanja polsedeci položaj, pri bruhanju položaj na boku. Bolnik naj dobi intravenske tekočine v odmerku 20 ml/kg in kisik. Ker za zdravljenje anafilaksije ne obstajajo dvojno slepe s placebom kontrolirane raziskave se v smernicah ohranjajo tudi priporočila za aplikacijo antihistaminikov in kortikosteroidov kot tretja linija zdravljenja. Vendar se je potrebno zavedati, da antihistaminiki ne učinkujejo na tiste učinke histamina, ki so že izraženi. Kortikosteroidi pa potrebujejo več ur za začetek delovanja.

Zaključek

Urtike so eden od kliničnih znakov anafilaksije, ki je sistemska preobčutljivostna reakcija. Urtikarija je bolezen omejena na kožo pogosto avtoimune etiologije. Mehanizem anafilaksije je preobčutljivost, urtikarije pa avtoimunost. Anafilaksijo zdravimo z adrenalinom, urtikarijo s per os antihistaminiki.

Tabela 1. Klinični kriteriji za postavitev diagnoze anafilaksija⁵

Anafilaksija je zelo verjetna, če je izpolnjen katerikoli od treh naslednjih kriterijev:
1. Nenaden začetek bolezni (v minutah ali urah) s prizadetostjo kože, sluznic ali obeh (npr. generalizirana urtikarija, srbenje, rdečica, otečene ustnice, jezik ali uvula), tahikardija in še vsaj eden izmed naslednjih: a. Prizadetost dihal (npr. dispnea, bronhospazem, stridor, hipoksija). b. Prizadetost kardiovaskularnega sistema (npr. hipotenzija, kolaps).
2. Dva ali več od naštetih, ki nastanejo hitro po izpostavi za bolnika verjetnem alergenu (v minutah do urah): a. Prizadetost kože ali sluznic (npr. generalizirana urtikarija, srbenje, rdečica, otekanje). b. Prizadetost dihal (npr. dispnea, bronhospazem, stridor, hipoksija). c. Prizadetost kardiovaskularnega sistema (npr. hipotenzija, kolaps). d. Perzistentni gastrointestinalni simptomi (količne bolečine v trebuhu, bruhanje).
3. Hipotenzija po izpostavitvi bolnika znanemu alergenu (v minutah do urah). Hipotenzija je za otroke definirana kot vrednost sistolnega krvnega pritiska <70 mmHg od 1 meseca do 1 leta, <70 mmHg + (2-krat leta) za otroke od 1 do 10 let in < 90 mmHg od 11 do 17 let.

Reference:

- Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting - Elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(11):1451-1456.
- Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3 SUPPL. 2):483-523.
- Panesar SS, Javad S, De Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: A systematic review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68(11):1353-1361.
- 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.
- Muraro a, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868-87.

ANGIOEDEM

Mitja Košnik^{1,2}, Eva Cafuta², Cita Zupanc², Erik Rupnik³

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik;

²Medicinska fakulteta, Ljubljana

³SB Izola

Uvod

Namen prispevka je opisati diagnostični in terapevtski pristop k bolniku, ki se mu ponavljajo epizode angioedema brez urtik.

Patogeneza

Angioedem je nevtisljiva oteklina podkožja ali submukoze, ki nastane zaradi lokalnega povečanja prepustnosti kapilar in postkapilarnih venul s posledično ekstravazacijo plazme (1). Angioedem se največkrat pojavi tam, kjer je tkivo mehko, torej obraz, grlo, spolovila, okončine. Histamin, levkotrieni in bradikinin so mediatorji, ki povzročijo povečano prepustnost kapilar.

Histamin se sprošča iz mastocitov in bazofilcev, ki so ključne celice v patogenezi takojšnje preobčutljivosti, kronične spontane urtikarije in fizikalne urtikarije. Kadar je poglavitni mediator histamin, prvenstveno nastajajo urtike, le redko nastane samo angioedem. Tudi pri boleznih, ki sprožijo hiperprodukcijo sulfidolevkotrienov (neprenašanje zaviralcev ciklooksigenaze), angioedem praviloma spremljajo urtike. Bradikinin pa povzroča zgolj angioedem in ne tudi urtik. Za razliko od histaminskega angioedema, ki razen v okviru anafilaksije ne prizadene grla, ima bradikininški angioedem večjo predilekcijo do lokacije v grlu.

Ker je angioedem lokaliziran v podkožju, ne srbi. Bolnik lahko navaja bolečino, ščemenje ali občutek napetosti. Če bolnik navaja srbež, potem gre za angioedem v sklopu urtikarije, torej histaminski ali sulfidotrienski angioedem. Bradikininški angioedem ne srbi.

Seveda vsaka oteklina ni angioedem. Diferencialno diagnostično moramo misliti na celulitis, dermatomiozitis, limfedem, sindrom zgornje votle vene, kronično ledvično bolezen, sindrom Melkersson-Rosenthal (granulomatozni heilitis).

Epidemiologija

Izoliran recidivni angioedem ima okrog 1 na tisoč oseb (2). Pogostost angioedema se je v zadnjih 10 letih podvojila (3). Porast prevalence je vzporeden s širjenjem indikacij za prejetje zaviralcev angiotenzinove konvertaze (ACE) (4).

Histaminski angioedem Približno polovica izoliranih angioedemov sodi v to kategorijo.

Največkrat so idiopatski, ne ugotovimo klinično pomembne alergije. Včasih je razlog preobčutljivost za fizikalne dejavnike, na primer holinergijska urtikarija in angioedem, ki se pojavita ob pregretju kože oziroma stimulih, ki izzovejo znojenje ali pa zakasnela od pritiska odvisna urtikarija in angioedem.

Včasih se ugotovi neka druga bolezen, ki spodbuja nastanek angioedema. To so lahko kronične okužbe, kot na primer obzobni granulomi, kronični sinuzitis, labialni herpes. Ozdravljenje teh okužb včasih ozdravi ali vsaj izboljša tudi epizode angioedema. Pri nekaterih bolnikih ugotovimo avtoimunske bolezni. Angioedem lahko povzročijo tudi nekatera zdravila, ki neposredno aktivirajo kožne mastocite, to so v glavnem opijati, redko tudi radiokontrastna sredstva ali vankomicin. Opiati povzročijo angioedem praviloma le, kadar se jih prejema v kombinaciji z drugim zdravilom, ki tudi dela angioedem, to so zaviralci ACE ali zaviralci COX-1 (5).

Angioedem zaradi sulfidolevkotrienov Bolniki, ki ne prenašajo zaviralcev ciklooksigenaze 1 (COX-1), to so aspirin, nesteroidni antirevmatiki, pirazoloni, lahko dobijo angioedem nekaj minut do dve uri po zaužitju tega zdravila. Ponavadi poleg angioedema dobijo tudi urtike. Diagnoze ni težko postaviti.

Bradikininski angioedem Med bradikininske angioedema sodita angioedem zaradi pomanjkanja inhibitorja C1 esteraze (C1-INH) in angioedem zaradi prejetanja zaviralcev ACE. V prvem primeru je povečana tvorba bradikinina, v drugem pa njegova razgradnja (1).

Hereditarni angioedem

Hereditarni angioedem je avtosomno dominantna bolezen. Nastane zaradi pomanjkanja ali zmanjšane aktivnosti inhibitorja C1 esteraze (6,7). Inhibitor C1 esteraze (C1-INH) zavira aktivacijo številnih encimskih kaskadnih reakcij v plazmi (kaskada komplementa, fibrinoliza, koagulacija, kininska pot). Zmanjšana količina ali funkcija tega proteina med drugim zaradi nezavrte kininske poti poveča tvorbo bradikinina (1).

Klinična slika Čeprav je bolezen prirojena, se pri večini bolnikov manifestira šele v adolescenci (8). Edemi se največkrat pojavijo na okončinah. Večina bolnikov ima tudi epizode močnih krčevitih bolečin v trebuhu, ki so posledica otekanja sluznice črevesja. Polovica bolnikov ima v življenju vsaj eno epizodo otekanja grla. Včasih je zaradi zadušitve umrla tretjina bolnikov.

Epizodo otekanja ponavadi sproži lokalna poškodba. Zelo predvidljiv sprožilec so zobozdravstveni posegi, na primer ekstrakcija zoba, injekcija lokalnega anestetika, zadostuje pa že brušenje zob. Pogost povod otekanja so okužbe, pa tudi čustveni stres in menzes.

Postavitev diagnoze Presejalni test za HAE je določitev koncentracije četrte komponente komplementa (C4). Ta je znižana pri vseh bolnikov s HAE, tudi v stabilni fazi bolezni (9). Če je C4 znižana, določimo koncentracijo in funkcijo C1-INH.

Zdravljenje HAE Pomembno je vedeti, da pri HAE adrenalin ne učinkuje. Seveda ne učinkujeta niti antihistaminik niti glukokortikoid. Kot **preventiva** se mora bolnik izogibati sprožilnim dejavnikom. Kontraindicirani za zaviralci ACE, odsvetovan estrogeni (hormonska kontracepcija) (8).

Za **akutno zdravljenje** epizod angioedema uporabljamo inhibitor C1 esteraze ali pa zaviralec bradikininskih receptorjev ikatiband (10).

Dolgotrajna preventiva je smiselna pri bolnikih, ki so že doživeli edem zgornjih dihal in pri bolnikih s pogostimi epizodami otekanj (10). Za dolgotrajno preventivo se največ uporabljajo atenuirani androgeni (danazol). Zdravilo spodbuja sintezo C1-INH, pa tudi encimov, ki razgrajujejo bradikinin, na primer aminopeptidazo. Neželeni učinki danazola so povečana telesna teža, virilizacija, motnje menstrualnega cikla, glavobol, depresija, poraščenost in/ali jetrni adenomi. Njegova uporaba je kontraindicirana pri nosečih in doječih ženskah ter pri otrocih in mladostnikih, dokler rastejo.

Antifibrinolitiki so zdravilo izbora za nosečnice in otroke ter bolnike, ki ne prenašajo atenuiranih androgenov.

Pri bolnikih, ki potrebujejo dolgotrajno preventivo, vendar je pri njih zgoraj opisana peroralna preventivna terapija neučinkovita ali kontraindicirana, je možna dolgotrajna preventiva z intravenskim C1-INH, ki ga je treba dajati do dvakrat tedensko.

Kratkotrajna preventiva - priprava na poseg: pri načrtovanih posegih, ki pomenijo tveganje za edeme zgornjih dihal, lahko damo danazol v odmerku 10 mg/kg TT/ dan, maksimalno 600 mg, pet dni pred posegom in nato v enakem odmerku še 2-5 dni po posegu. Pri bolnikih, ki jemljejo atenuirane androgene že kot dolgotrajno preventivo, lahko odmerek povečamo. Kratkotrajna preventiva z atenuiranimi androgeni pred posegi je v izjemnih primerih dovoljena tudi pri otrocih in nosečnicah v zadnjem trimesečju (7). Kot kratkotrajno preventivo, zlasti pri urgentnih posegih in posegih v splošni anesteziji, svetujejo tudi uporabo C1-INH.

Angioedem zaradi zaviralcev angiotenzinove konvertaze (ACE)

ACE je encim, ki med drugim razgradi bradikin (1). Ob zavori ACE se bradikinin kopiči. Sicer obstajajo tudi drugi encimi, ki razgrajujejo bradikinin, ampak njihov učinek je veliko manjši od

učinka ACE. Karboksipeptidaza odcepi le eno aminokislino in des-arginin-bradikinin je še vedno sposoben aktivirati bradikininške receptorje B1.

Uporaba ACE zaviralcev za sedemkrat poveča verjetnost nastanka angioedema. Angioedem po ACE zaviralcih se pojavi pri 0,2% bolnikov, ki prejemajo to zdravilo. V danski analizi so ugotovili, da je bilo v začetku tisočletja približno četrtnina angioedemov posledica prejetja zaviralcev ACE, ta delež pa se je zaradi čedalje pogostejšega predpisovanja tega zdravila do leta 2010 povečal na polovico (4).

Epizode angioedemov so bile posebej hude pri bolnikih, ki so poleg zaviralca ACE prejeli tudi aspirin oziroma nesteroidno protivnetno zdravilo. ACE zaviralec sam ali v kombinaciji z aspirinom ali opiatom je daleč najpogostejši razlog za angioedem, ki ga je treba zdraviti z intubacijo.

Angioedem se začne pojavljati po daljšem času prejetja terapije. V italijanski raziskavi so ugotovili, da se pri petini bolnikov angioedem pojavi v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE, mediana pa je leto dni prejetja zdravila (6). Pri polovici bolnikov se manifestira z otekanjem v ustni votlini ali zgornjih dihalih, 3% bolnikov pa ima zaradi otekanja sluznice črevesa trebušne bolečine (12). Epizoda otekanja traja 24 do 48 ur. Slabo se odzove na antihistaminik in glukokortikoid. Tudi učinek adrenalina je vprašljiv (11). Pač pa so v prospektivni študiji dokazali dober odziv na zaviralec bradikininških receptorjev ikatibant (13).

Dejavnika tveganja za angioedem ob prejetju ACE sta kajenje in višja starost, manj pogost pa je ta angioedem pri sladkorni bolezni. To povezujejo z manjšo oziroma večjo koncentracijo dipeptidaze pri teh stanjih (14).

Zanimivo je, da tudi diagnostika angioedema zaradi zaviralcev ACE traja dolgo časa. Mediani čas od prvega angioedema do ukinitve ACE zaviralca je bil tudi približno eno leto. Kar pri 85% bolnikov, ki imajo angioedem ob prejetju zaviralcev ACE, ta izgine po ukinitvi zdravila, čeprav se pri nekaterih bolnikih pojavlja še več tednov po ukinitvi zaviralca ACE. Angioedem se ponovi pri večini bolnikov, če se jim uvede drug zaviralec ACE. Zaviralci angiotenzinskih receptorjev se ne vpletajo v razgradnjo bradikinina in jih lahko predpišemo bolnikom, ki ne prenašajo zaviralcev ACE. Zanimiva pa je, da se angioedem rad pojavlja pri bolnikih, ki prejemajo antagoniste reninskih receptorjev (15). Čeprav tudi bolj poznan stranski učinek zaviralcev ACE, to je suh dražeč kašelj, povezujejo s povečano koncentracijo bradikinina in substance P, pa v nobeni študiji niso pokazali, da bi bil angioedem pogostejši med bolniki, ki po zaviralcih ACE kašljajo.

V naši raziskavi bolnikov z angioedemi smo pokazali, da je zaviralec ACE razlog za 18-25% izoliranih angioedemov. V letu dni smo v eni regionalni bolnišnici intubirali dva bolnika zaradi angioedema po zaviralcu ACE.

Sklep

- Pri bolniku s ponavljajočimi angioedemi se najprej prepričamo, ali ima bolnik res angioedem, ali so otekline kakšnega drugega razloga.
- Potem se pozanimamo, ali epizode angioedema spremljajo urtike. Če ima bolnik tudi urtike, potem iščemo v smeri kronične urtikarije, ki je ponavadi idiopatska. Včasih se najde vzročni (hrana, avtoimuna bolezen, kronična okužba, neprenašanje zaviralcev ciklooksigenaze), večkrat pa poslabševalni dejavnik.
- Kadar angioedema ne spremljajo urtike, potem je najprej smiselno bolnika povprašati, če morda prejema zaviralce ACE in jih ukiniti.
- Če bolnik ne prejema zaviralcev ACE, potem določimo koncentracijo C4 v krvi, da izključimo angioedem zaradi pomanjkanja C1-INH.
- Če diagnoza še vedno ni jasna in se bolniku angioedema ponavljajo, potem uvedemo antihistaminik, lahko v odmerku, ki je 4X večji od standardnega. Če je terapija uspešna, govorimo o idiopatskem histaminergičnem angioedemu, sicer pa o idiopatskem

nehistaminergičnem angioedemu. Pri slednjem včasih koristi prejetje traneksemične kisline.

Literatura

1. Allen P, Kaplan, MD,a and Malcolm W. Greaves. Angioedema. *Am Acad Dermatol* 2005;53:373-88.
2. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clinical and Experimental Dermatology*, 35, 869–873.
3. Lin RY, Levine RJ, Lin H. Adverse drug effects and angioedema hospitalizations in the United States from 2000 to 2009. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:65–71.
4. Peter J, Holm Y, Ovesen T. Increasing rate of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related upper airway angio-oedema. [Dan Med J](#). 2012;59:A4449.
5. Banerji A, Oren E, Hesterberg P, Hsu Y, Camargo CA, Wong JT. Ten-year study of causes of moderate to severe angioedema seen by an inpatient allergy/immunology consult service. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:88-92.
6. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, Cicardi M. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175:1065-70.
7. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010. 6: 24.
8. [Caballero T](#), [Farkas H](#), [Bouillet L](#), [Bowen T](#), [Gompel A](#), [Fagerberg C](#), et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 308-20.
9. Rijavec M, Korošec P, Šilar M, Zidarn M, Miljković J, [Košnik M](#). Hereditary Angioedema Nationwide Study in Slovenia Reveals Four Novel Mutations in SERPING1 Gene. *PLoS ONE* 2013;8(2): e56712.
10. [Cicardi M](#), [Bork K](#), [Caballero T](#), [Craig T](#), [Li HH](#), [Longhurst H](#), et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012;67:147-57.
11. [Dean DE](#), [Schultz DL](#), Powers [RH](#). Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. [J Forensic Sci](#) 2001;46:1239-43.
12. Smet BS, De Kock I, De Backer AI, Verstraete K. Angioedema of the small bowel caused by angiotensin converting enzyme inhibitor. *JBR–BTR* 2013; 96: 41.
13. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N et al. A Randomized Trial of Icatibant in ACE-Inhibitor–Induced Angioedema. *N Engl J Med* 2015;372:418-25.
14. Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angioedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2009;40:50–61.
15. Campoa P, Fernandez TD, Cantoc G, Mayorgaa C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:337–344.

"Alergijski dermatitis": diagnoza, ki je še niso vnesli v Mednarodno klasifikacijo bolezni 😊

Helena Rupnik, Asrderma

UVOD

V ambulantno osebne zdravnika, dermatologa in alergologa prihaja veliko bolnikov, ki povedo, da jih koža srbi. Srbenje pogosto spremljajo kožne spremembe, ni pa vedno tako. Bolniki so pogosto prepričani, da imajo alergijo, največkrat sumijo hrano in želijo alergološko testiranje.

V resnici srbenje kože še ne pomeni, da ima bolnik alergijo. Srbenje lahko spremlja številne bolezni kože, lahko pa je tudi simptom sistemske bolezni.

Kakšen diagnostični pristop bi bil najučinkovitejši? Žal v literaturi ni diagnostičnega algoritma, ki bi bil splošno uveljavljen; nam pa natančna anamneza, pregled kožnih sprememb in poznavanje diferencialne diagnostike tako pruritusa brez kožnih sprememb, kot tudi srbečih dermatoz močno olajša delo.

SRBENJE ali PRURITUS

Srbenje je najpogostejši dermatološki simptom. Lahko izvira v kožnih spremembah, ki se pojavljajo v sklopu dermatološke bolezni ali pa je simptom sistemskega obolenja.

Srbenje kot simptom sistemskega obolenja

Srbenje se pojavlja se pri 60-80% bolnikov na hemodializi, pri 30-50% bolnikov s policitemijo rubro vero, kot primarni simptom se pogosto pojavi pri primarni biliarni cirozi ali Hodgkinovi bolezni. Lahko spremlja tudi metabolne ali maligne bolezni, okužbo s HIV ali HCV, nevropsihiatrične bolezni ali pa je neželeni učinek zdravil.

Pri večini naštetih bolezni kožne spremembe sprva niso prisotne. Kasneje, ko srbenje že traja nekaj časa, se lahko pojavijo sekundarne kožne spremembe, ki so posledica praskanja (eritem, erozije, papule, ekscoriacije, kruste). Sekundarne spremembe so navadno izražene na predelih, ki jih bolnik doseže z roko, na osrednjem delu hrbta pa jih praviloma ne najdemo.

Pruritus, ki je simptom sistemskega obolenja, je kroničen, generaliziran in se sčasoma stopnjuje. Kadar je pruritus lokaliziran, praviloma ni posledica sistemske bolezni. Nočni pruritus, ki ga spremlja potenje in povišana temperatura lahko napoveduje Hodgkinovo bolezen. Psihogeni pruritus se redko pojavlja ponoči.

Srbenje kot simptom kožne bolezni

Med najpogostejše vzroke srbenja kože, posebno pri starejših ljudeh, sodi suha koža. Sicer srbenje spremlja številne kožne bolezni (**Tabela 1**), le redke med njimi so alergijske: urtikarija, ki se pojavlja v sklopu anafilaksije in je povezana z alergijo na hrano, zdravila ali pike kožekrilcev, medikamentozni eksantemi, atopijski dermatitis in alergijski kontaktni dermatitis.

KAKO DO DELOVNE DIAGNOZE PRI BOLNIKU, KI GA SRBI KOŽA?

Zelo pomembna je natančna anamneza o trajanju, časovnem poteku bolezni, lokalizaciji srbenja in/ali eflorescenc, provokacijskih dejavnikov, dosedanjih in morebitnih kroničnih bolezni, zdravljenih, znanih alergijah, domačih živalih, potovanjih ter poklicna, socialna in družinska anamneza. Zelo pomemben je tudi podatek o dosedanjem zdravljenju, tudi o samozdravljenju.

Priporočljivo je opraviti pregled vse kože in vidnih sluznic. Ocenimo vrsto eflorescenc, če so prisotne (eritem, papule, plaki, vezikule, pustule, urtike...) in njihovo razporeditev. Pozorni smo na znake suhe kože, praskanja, lihenifikacijo, ev. znake sistemskih bolezni. Skušamo oceniti, ali gre za primarne ali sekundarne kožne spremembe, ki so nastale zaradi praskanja. Bolniki pred pregledom pogosto uporabljajo različna mazila, ki so jih kupili v lekarni ali jih dobili od sorodnikov, kar lahko spremeni ali zabriše klinično sliko. Kadar so kožne spremembe neznačilne, ukinemo vso lokalno terapijo in bolnika naročimo na kontrolni pregled. Velikokrat se zgodi, da kožne spremembe pred pregledom delno ali v celoti

izzvenijo. Takrat bolnika prosimo, da jih ob ponovnem poslabšanju fotografira in ga prav tako naročimo na kontrolni pregled.

Pri bolnikih s pruritusom brez kožnih sprememb ne priporočajo obsežnih presejalnih preiskav, ki bi jih izvajali rutinsko, vedno pa opravimo laboratorijske in druge preiskave usmerjeno, na podlagi anamneze.

Alergološko testiranje je smiselno opraviti, kadar je naša delovna diagnoza ena izmed alergijskih bolezni. Namen alergološkega testiranja je opredelitev sprožilnih ali poslabševalnih dejavnikov bolezni. Praviloma alergološko testiranje opravimo, ko smo z zdravljenjem ze popolnoma ali vsaj delno umirili kožne spremembe.

Srbenje brez kožnih sprememb ali neopredeljene srbeče kožne spremembe niso indikacija za alergološko testiranje. Takšnega bolnika je bolj smiselno poslati k dermatologu, ki bo kožne spremembe najprej opredelil.

Tabela 1. Dermatološke bolezni, ki jih spremlja srbenje

Vnetne	Atopijski dermatitis Alergijski in iritativni kontaktni dermatitis Hipostatski dermatitis Lichen simplex chronicus Urtikarija Psoriza Prurigo nodularis Preobčutljivostne reakcije na zdravila Mastocitoza Bulozne dermatoze Pityriasis rubra pilaris Fotodermatoze Eozinofilni pustulozni folikulitis Dermatoze v nosečnosti (PUPPP)
Okužbe	Glivične okužbe, npr. tinea Bakterijske okužbe, npr. folikulitis, impetigo Virusne okužne, npr. norice
Maligne	Kožni T-celični limfom
Prirojene	Bolezen Darier Bolezen Hailey-Hailey ILVEN (Inflammatory linear verrucous epidermal nevus)
Druge	Suha koža, asteatotični dermatitis Anogenitalni pruritus Srbenje v brazgotinah Notalgia paresthetica Primarna kožna amiloidoza Srbenje po opeklinah in udarcih Akvageni pruritus

Literatura:

1. Weisshaar E et al. Pruritus and Dysesthesia. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP eds. Dermatology 1st ed. Elsevier 2007: 85-124.
2. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. Dermatology (1st ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2006.

»ALERGIJA NA SONCE«: ALI JE SONCE RES ALERGOGENO?

Maja Benko, Univerzitetna dermatološka klinika, UKC Ljubljana

Sonce je nujno potrebno za številne biološke procese kot npr. sintezo vitamina D. Normalni neželjeni učinki so posledica UV sevanja. Ob teh »normalnih« pa poznamo tudi veliko skupino kožnih bolezni, ki nastanejo zaradi nenormalnega odgovora kože na sonce - UV sevanje in jih s skupnim imenom imenujemo

»NORMALNI« NEŽELJENI UČINKI SONCA

Do normalnih neželjenih učinkov UV sevanja pride pri vseh ljudeh, ki so zadosti izpostavljeni: akutno vnetje z rdečino – sončna opekline, porjavlost, epidermalna hiperplazija, spremembe imunosti. Kronična neželjena učinka sonca – UV sevanja sta fotostarjanje kože in fotokarcinogeneza.

FOTODERMATOZE

Klasifikacija in poimenovanje fotodermatoz še zmeraj ni enotno (**Tabela 1**). Lahko jih razdelimo na primarne in sekundarne. Med primarne uvrščamo fototoksični in fotoalergijski dermatitis, pri katerih je fotosenzibilizator znan ter idiopatske z neznanim fotosenzibilizatorjem.

Sekundarne fotodermatoze so nekatere sistemske in kožne bolezni, ki jih sončna svetloba sproži oziroma poslabša. Sem spadajo lupus eritematosus, xeroderma pigmentosum, dermatomiozitis, porfirija, pellagra, morbus Darier.

Tabela 1.

PRIMARNE		SEKUNDARNE
IDIOPATSKE Z NEZNANIM FOTOSENZIBILIZATORJEM	Z ZNANIM FOTOSENZIBILIZATORJEM	Xeroderma pigmentosum Cockayne sindrom
Polimorfna fotodermatoza	Fototoksični dermatitis (kontaktni in sistemski)	Lupus eritematosus
Solarna urtikarija	Fotokontaktni dermatitis (kontaktni in sistemski)	Dermatomiozitis
Hydroa vacciniforme		Porfirije
Aktinični prurigo		Pellagra
Kronični aktinični dermatitis		Morbus Darier

Od vseh fotodermatoz jih je le manjši odstotek posledica pravega alergijskega odgovora na sonce.

PRIMARNE IDIOPATSKE FOTODERMATOZE BREZ ZNANEGA FOTOSENZIBILIZATORJA

Polimorfna fotodermatoza je najpogostejša med idiopatskimi imunološko povzročenimi fotodermatozami. Nepravilno jo imenujemo alergija na sonce, oziroma zastrupitev s soncem. Najpogosteje prizadene svetlopolte ženske v prvih treh dekadah življenja. Pogostost pojavljanja je odvisna od zemljepisne širine (1% v Singapurju do 20 % v Skandinaviji). Bolniki s polimorfno fotodermatozo bi naj podedovali nagnjenost k tej bolezni, v 15 – 46 % je pozitivna družinska anamneza. Zaenkrat še niso našli odgovornega gena.

Polimorfna fotodermatoza ima številne podobnosti s poznim tipom preobčutljivosti kože iz česar lahko sklepamo, da je za bolezen odgovoren celični imunski odgovor na neznan fotoinduciran antigen v koži. Večja prevalenca pri mlajših ženskah, kaže na pomembnost hormonskih faktorjev, ki so vpleteni v patogenezo.

Polimorfno fotodermatozo sproži sončna svetloba in sicer njen UVA In UVB spekter kot tudi vidna svetloba.

Kožne spremembe se pojavijo spomladi ali zgodaj poleti na soncu izpostavljenih mestih (dekolte, ramena, nadlahti) v nekaj minutah, urah do dneh po izpostavitvi soncu. Normalno izpostavljeni deli telesa obraz, hrbtišča rok, večinoma niso prizadeti. Spremembe izzvenijo brez brazgotin, posledic v nekaj dneh po prenehanju izpostavljanju soncu. Bolniki razvijejo toleranco in imajo poleti manj težav.

Polimorfna fotodermatoza se lahko kaže z različnimi srbečimi eflorescencami, lahko so eritematozne ali kožne barve, ki so simetrično razporejene na soncu izpostavljeni koži. Lahko vidimo makule, papule, vezikule, bule, plake ali urtikarijne plake. Pri posamezniku so kožne spremembe vedno samo ene vrste (monomorfne). Bolnik ima lahko sicer redko tudi sistemske težave v smislu glavobola, vročine, mrzlice in slabosti. Izredno redko se bolniki pritožujejo le nad srbežem kože.

Bolezen lahko vztraja celo življenje, vendar se sčasoma pojavlja v blažji obliki ali popolnoma izzveni.

Diagnozo postavimo glede na anamnestične podatke, tipično klinično sliko, dokažemo pa jo s provokacijskim fototestiranjem (štiri zaporedne dni izpostavimo kožo dekolteja, nadlahti suberitematozni dozi UVA in UVB žarkov).

Najboljše je preprečevati bolezen z izogibanjem soncu, zaščito kože pred soncem s pokrivali, oblačili in širokospektralnimi kremami. Glede uporabe oralnih nadomestkov karotenoidov in antioksidantov še nimamo dovolj dokazov, da bi jih lahko svetovali.

Bolezen pravtako preprečujemo s fotoutrjevanjem: s katerim dosežemo povečano toleranco za sončno svetlobo in ga izvajamo pred sončnimi meseci. To dosežemo z UVB 311. Začnemo s 50 – 70 % MED (minimalna eritematozna doza) 2-3x na teden 4-6 tednov. Ko dosežemo utrditev, bolnikom svetujemo 15-20 minutno izpostavljanje opoldanskemu soncu enkrat na teden.

Blage oblike zdravimo z lokalnimi glukokortikosteroidnimi kremami. Za zmanjšanje srbeža svetujemo peroralni antihistaminik. Preventivno jemanje antihistaminika pred odhodom na morje NE preprečuje pojavljanja bolezni.

V primeru hujših izbruhov posežemo po sistemske zdravilju s peroralnim metilprednisolonom <math>< 0.5 \text{ mg /kg}</math> za 5 -7 dni in v izredno hudih primerih posežemo po azatioprinu oziroma ciklosporinu.

Diferencialno diagnostično moramo ob spremembah na koži izpostavljeni soncu pomisliti na: lupus eritematosus, porfirije, dermatoze, ki jih sonce poslabša (atopijski dermatitis, seboroični dermatitis, akne, rosacea), solarna urtikarija.

Solarna urtikarija je izredno redka, a resna oblika urtikarije (0.08% vseh urtikarij).

Pogostejša pri ženskah med 4 in 5 desetletjem.

5 do 10 minut po izpostavitvi najpogosteje UVA žarkom ali vidni svetlobi, redko UVB žarkom se pojavijo na izpostavljenih delih (dekolte, zg. okončine) srbeče urtike, ki izzvenijo v 24 urah, najpogosteje v 1-2 urah. Lahko se kažejo le s srbežem kože brez sprememb ali le z eritemom. Po izpostavitvi celega telesa lahko pride celo do anafilaktičnega šoka, pojavi se slabost, vrtoglavica, bronhospazem in sinkopa.

Bolezen spontano izzveni v 15% v 5 letih.

Diagnozo postavimo na podlagi anamneze, klinične slike in z ugotovitvijo minimalne urtikarijne doze ob izpostavitvi različnim valovnim dolžinam svetlobe. (UV- B, UV-A, vidni svetlobi)

Diferencialno diagnostično je potrebno pomisliti na porfirijo, urtikarijsko fototoksično reakcijo po zdravljenju, druge fizikalne urtikarije in polimorfno svetlobno erupcijo.

Najboljše je bolezen preprečevati s širokospektralno zaščito pred soncem oziroma s fotoutrjevanjem z UVA ali PUVA.

Poizkušamo z rednim jemanjem oralnih neseedativnih antihistaminikov v visokih odmerkih do 2x2 tbl na dan redno, oziroma vsaj eno uro pred izpostavitvijo, ki so učinkoviti v 50 %.

Pri hudih oblikah se lahko poizkusi s plazmaferezo, Omalizumabom, iv. Imunoglobulini.

PRIMARNE FOTODERMATOZE Z ZNANIM FOTOSENZIBILIZATORJEM

Fototoksični dermatitis. Fototoksična reakcija nastane zaradi direktne tkivne ali celične okvare v koži, ki jo povzroči fotoaktivacija fotosenzibilizatorja, katerega lahko uvedemo sistemske ali lokalno.

Fototoksična reakcija se zgodi lahko pri vsakem posamezniku pri katerem je presežen prag tolerance v odvisnosti od koncentracije kemikalije ali zdravila.

Fotosenzibilizator je lahko:

- endogenega izvora (porfirini),
- iatrogeno sistemske vnese snovi – zdravila (amiodaron, ciprofloksacin, tetraciklini, furosemid, fenotiazini, furokumarini, griseofulvin, psoralen, NSAIDS –naproksen, piroxicam),
- lokalno nanešene na kožo (furokumarini v zeleni, petršilju, rmanu, metoksipsoralen pri lokalni PUVA, katran).

Reakcija izgleda kot pretirana sončna opekline. V nekaj minutah do urah po izpostavljanju soncu se na soncu izpostavljeni koži pojavi eritem, edem, vezikule in mehurji. Spremlja jih zbadajoč pekoč občutek. Spremembe so ostro omejene in imajo ponavadi monomorfen izgled. Posledično lahko ostanejo grde hiperpigmentacije.

Posebna klinična slika je fitofotodermatitis (trakasti, ostro omejen, linearno potekajoči eritem, ki je posledica stika s travami) in Berloque dermatitis (posledica nanosa eteričnega olja bergamotke)

Diagnozo postavimo na podlagi natančne anamneze jemanja zdravil in nanašanja snovi na kožo ter na podlagi tipične klinične slike. Lahko opravimo, če je to potrebno tudi fotoprovokacijo ali fotoepikutano testiranje.

Za zdravljenje je najpomembnejše takojšnja prekinitev jemanja zdravila ali kozmetike s fototoksičnim delovanjem. Takojšnje prenehanje izpostavljanja soncu in pomembna je zaščita pred soncem s pokrivali, oblačili in sončnimi kremami s širokim spektrom.

Zdravimo kot sončno opekline, s hlajenjem, emolienzi in oralnimi analgetiki.

Fotoalergijski dermatitis je veliko redkejši v primerjavi s fototoksičnim dermatitisom, kajti potrebna je predhodna specifična senzibilizacija na točno določen antigen. Predstavlja 1-2% vseh kontaktnih alergij.

Fotosenzibilizator je lahko

- iatrogeno sistemske vnese snov – zdravila (benzodiazepini, sulfonamidi, tiazidi, fenotiazidi, ketoprofen, kinin, kinidin, kinoloni),
- lokalno na kožo nanešena snov (ketoprofen, diclofenac, dišave, klorheksidin, sončne kreme – benzofenon, paraaminobenzojska kislina).

Fotoalergijska reakcija je tipično izredno srbeča, ekcematoidna erupcija na soncu izpostavljenih mestih, ki se pojavi v 24 do 48 urah po izpostavitvi soncu. Vidni so znaki alergijskega kontaktnega dermatitisa z eritemom, papulami in vezikulami.

Tako kot fototoksične tudi fotoalergijske reakcije povzročajo večino izpostavitvev UVA sevanju. Diagnozo postavimo na podlagi anamnestičnih podatkov in klinične slike. Diagnozo potrdimo s fotoepikutanim testiranjem.

Za zdravljenje je najpomembnejše takojšnje izogibanje fotosenzibilizatorju in takojšnje prenehanje izpostavljanja soncu. Pomembna je zaščita pred soncem s pokrivali, oblačili in sončnimi kremami s širokim spektrom.

Zdravimo enako kot kontaktni alergijski dermatitis z lokalnim nanosom glukokortikosteroidov. Včasih je reakcija tako huda, da je potrebno dodati sistemske glukokortikosteroide.

Literatura

1. Lehman P., Schwarz T.: Photodermatoses: Diagnosis and Treatment. Dtsch Arztebl Int; 2011; 108(9): 135-41.
2. Burgdorf W.H.C., Plewig G., Landthaler M., Wolff H. H.: Braun-Falco's Dermatology, Ch. 41 Photodermatoses. 3rd Edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009.
3. Bologna J. L., Jorizzo J. L., Schaffer J. V. et al.: Dermatology: Ch. 87 Photodermatologic Disorders. 3rd Edition. Elsevier 2012.
4. Osmola-Manokowska A., Silny W., Danczak-Pazdrowska A., Olek-Hrab K, Mankowski B, Osmola K. et al.: The sun – our friend or foe?. Ann Agric Environ Med. 2012, Vol 19, No4, 805-809.
5. Mervic L.: Fotosenzitivnostne reakcije, Delavnica o alergijskih kožnih boleznih AKB; Zbornik predavanj strokovnega srečanja Zg. Brnik, 21.september 2012. Združenje slovenskih dermatovenerologov.
6. Millard T. P., Bataille V., Snieder H., Spector T. D., McGregor J. M.: The Heritability of Polymorphic Light Eruption. J Invest Dermatol 115:467-470, 2000.
7. Maverakis E., Miyamura Y., Bowen M. P., Correa G., Ono Y., Goodarzi H.: Light, Including Ultraviolet. J Autoimmun.2010 May; 34(3): J247-J257.

NAŠE IZKUŠNJE Z ZDRAVLJENJEM KRONIČNE URTIKARIJE

Peter Kopač, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Urtikarija (koprivnica) je na kožo omejena bolezen za katero je značilen pojav urtik (koprivk) in / ali angioedema. Potrebno jo je razlikovati od drugih bolezni, kjer so tudi prisotne urtike: sistemska alergijska reakcija, anafilaksija, avtoinflamatorni sindromi, hereditarni angioedem. Urtikam podobne spremembe so vidne tudi pri urtikarielnem vaskulitisu in pri kožni obliki mastocitoze.

Glede na čas trajanja delimo urtikarijo na akutno (< 6 tednov) in kronično (> 6 tednov). Kronično urtikarijo lahko razdelimo glede na vzroke ki sprožajo nastanek urtik na spontano kronično urtikarijo (urtike se pojavljajo brez znanega zunanjšega vzroka) in na inducibilno kronično urtikarijo (Tabela 1).

Tabela 1: Podtipi kronične urtikarije

		Sprožilec za nastanek urtik	
Kronična spontana urtikarija		spontano	
Kronična izzvana urtikarija	<i>Fizikalna urtikarija</i>	Simptomatski dermografizem	Dotik kože
		Urtikarija zaradi pritiska	pritisk na kožo
		Solarna urtikarija	UV svetloba
		Urtikarija zaradi toplote	stik s toploto
		Urtikarija zaradi mraza	mraz
	Vibratorna urtikarija	vibracije	
	<i>Holinergijska urtikarija</i>		pregrevanje telesa
<i>Kontaktna urtikarija</i>		alergen	
<i>Akvagena urtikarija</i>		v vodi topni alergeni	

Incidenca kronične urtikarije v splošni populaciji je ocenjena na 0.5-1%. Za kronično urtikarijo dva do štirikrat pogosteje zbolijo ženske, nekatere študije pa so pokazale enako razporeditev pri obeh spolih. Pri odraslih se najpogosteje se težave začnejo v starosti 20-40 let, samo 10% bolnikov z kronično urtikarijo pa je starejših od 65 let. Pogostost kronične urtikarije pri otrocih je ocenjena na 0.1-0.3%.

Natančnih podatkov o pogostnosti različnih oblik kronične urtikarije ni na voljo, statistična analiza več raziskav pokazala, da ima 66–93% bolnikov z neakutno urtikarijo kronično spontano urtikarijo, 4–33% fizikalno urtikarijo in 1–7% holinergijsko urtikarijo. Glede na dostopne podatke ima 33-67% bolnikov z kronično spontano urtikarijo urtike in angioedem, 29-65% samo urtike in 1-13% samo angioedem.

Kronična urtikarija je samoomejujoča bolezen. Večinoma traja 1-5 let, 10% bolnikov pa imajo težave več kot 5 let. Pri otrocih kronična urtikarija izzveni v več kot polovici primerov v 16 mesecih.

Pri zdravljenju kronične urtikarije se je najprej potrebno izogibati sprožilcu, kar pa velikokrat ni možno. Prav tako odsvetujemo uporabo nesteroidnih antirevmatikov, ki lahko poslabšajo klinično sliko. Kot možen vzrok kronične urtikarije se pogosto omenjajo okužbe, predvsem okužba s *Helicobacter Pylori* (HP), kar pa v novejših študijah ni bilo dokazano. Obstaja pa vedno več dokazov o tem, da je urtikarija povezana s stresom. Pogosto je začetek bolezni povezan s stresnim dogodkom. Teža bolezni je povezana z bolnikovo sposobnostjo za obvladovanje stresa

Pri kronični urtikariji ne priporočamo posebne diete. V obsežni epidemiološki raziskavi na katero se je odzvalo več kot 4000 oseb, je bilo ugotovljeno da je senzibilizacija z vsaj enim alergenom prisotna pri 39,1% oseb z urtikarijo. Pozitivni testi alergije so bili povezani z alergijskim rinitisom ali oralnim alergijskim sindromom. Niti pri enem bolniku pa senzibilizacija ni bila vzrok kronične urtikarije, kar je bilo potrjeno z dvojno slepimi provokacijskimi testi s hrano.

Zdravila prvega izbora so nesedativni H1 antihistaminiki prve generacije, ki jih predvsem pri kronični spontani urtikariji priporočamo jemati stalno in ne samo po potrebi. Če v 2 tednih ne dosežemo zadovoljivega izboljšanja lahko zvišamo odmerek na 2x ali 4x standardni odmerek. Pomemben stranski učinek pri nekaterih pacientih je sedacija. V kolikor tudi z 4x odmerkom v 4 tednih ne dosežemo remisije lahko posežemo po dodatnih zdravilih: ciklosporin A, montelukast, kot najbolj učinkovito pa se je izkazalo monoklonsko protiteleso omalizumab ki je bil v letu 2014 uvrščen v smernice za zdravljenje kronične urtikarije. Sistemski glukokortikoid uporabljamo redko in le za kratko obdobje.

Ker se kronična urtikarija kot bolezen ne vodi v posebnem skupnem registru in ker jo lahko vodijo zdravniki različnih specialnosti (dermatologi, alergologi) nimamo natančnih podatkov o pojavnosti kronične urtikarije v Sloveniji.

Opravili smo analizo vseh odraslih pacientov ki so bili v letu 2013 napoteni v terciarno alergološko ambulanto Klinike Golnik z napotno diagnozo urtikarija. Skupno je bilo napoteno v enem letu 323 bolnikov. Od tega je bilo 66% žensk 34% moških. Bolniki so bili stari od 18-91 let, povprečna starost 39 let.

51% napotnih bolnikov v terciarnih center je imelo eno ali več epizod akutne urtikarije. V petini primerov je šlo za alergijski vzrok urtikarije (zdravila, hrana, piki žuželk) torej za sistemsko preobčutljivostno reakcijo. V ostalih primerih pa je šlo za fizikalno urtikarijo, urtikarijo ob okužbi in ostale vzroke. Vzrok je v tretjini primerov ostal neopredeljen.

49% pacientov pa je izpolnjevalo kriterije za kronično urtikarijo. Med njimi je bilo 65% žensk in 34% moških, starih 18-82 let, povprečna starost 37 let. 41% teh pacientov so imeli težave samo občasno in so bili kožni simptomi zadovoljivo urejeni z jemanjem sistemskega antihistaminika po potrebi. 26% pacientov je potrebovalo redni vsakodnevni odmerek sistemskega antihistaminika, 18% pa je za ureditev simptomov potrebovalo štirikratni odmerek sistemskega antihistaminika. 15% pacientov je imelo kljub štirikratnem odmerku antihistaminika še vedno moteče vsakodnevne simptome, moteno je bilo tudi spanje. Pri teh pacientih je bilo potrebno poseči po dodatnih zdravilih ki vplivajo na imunski sistem (sistemski steroidi, ciklosporin, metotrexat, omalizumab)

Trenutno se 16 naših bolnikov zdravi z omalizumabom (15 žensk, 1 moški, starost 32-65 let). Kriteriji za uvedbo omalizumaba so bili zdravljenje z sistemskim steroidom ali intenzivnost komponente srbeža ocenjeno z UAS7 \geq 8. Najprej smo začeli z odmerkom 150 mg, odmerek in interval smo prilagajali glede na klinični odgovor. Trenutno 6 pacientov prejema odmerek 150 mg/8 tednov, 3 pacienti 150 mg/4 tedne in 7 pacientov 300 mg/4 tedne.