

## Što znamo o urtikariji ili koprivnjači i njenom liječenju? Postoji li povezanost između urtikarije i šećerne bolesti?

Prim. dr. sc. Daniela Ledić Drvar, dr. med., specijalist dermatovenerologije uži specijalist dermatološke onkologije Klinika za dermatovenerologiju KBC Zagreb

### UVOD

Urtikarija, u narodnu poznata i kao koprivnjača, heterogena je skupina bolesti kojoj je zajedničko **stvaranje urtikarijalnih lezija na koži** (urtike), koje mogu biti povezane i s nastankom **angioedema**. Tijekom života oko **20%** ljudi razvije akutnu urtikariju, dok je kronična urtikarija rjeđa i javlja se u oko **0,1 – 3%** ljudi.

### PATOFIZIOLOGIJA

Središnju ulogu u nastanku urtikarije imaju stanice mastociti. Njihovom aktivacijom dolazi do oslobađanja brojnih proupalnih čimbenika poput histamina, interleukina i citokina, čijim djelovanjem nastaje vazodilatacija, povećanje vaskularne propusnosti, podražaj živčanih okončina u koži, te posljedičnog nastanka urtika, edema i svrbeža.

### KLINIČKA SLIKA

Obilježena je iznenadnom pojavom urtika, angioedema ili oboje.

**Urtika** se sastoji od tri tipična znaka:

1. Središnji **otok** okružen crvenilom kože
2. Pridruženi **svrbež**, a ponekad i osjećaj pečenja
3. Prolaznog je tijeka, nestaje obično unutar **1-24** sata.
- 4.

Klinička obilježja **angioedema** su:

1. Iznenadni nastanak izraženoga eritematoznog ili **edema** boje kože u dermisu ili subkutisu koji često zahvaća sluznice
2. Ponekad je više izražena **bolnost** nego svrbež
3. Edem nestaje sporije nego urtika i može trajati do **72** sata.

### ETIOLOGIJA (UZROCI NASTANKA URTIKARIJE)

Danas su poznati neki čimbenici koji dovode do nastanka urtikarije. Tako je poznato da kod **kronične spontane urtikarije** u podlozi mogu biti: **autoreaktivnost** (autoimuna urtikarija); intolerancija na određenu hranu (**pseudoalergeni**) ili lijekove; **infektivne** bolesti.

**Kronična inducirana urtikarija** nastaje uslijed djelovanja specifičnih provocirajućih čimbenika, kako je navedeno niže.

**U dječjoj dobi** su vrlo česti provocirajući čimbenici virusne infekcije i određene vrste hrane.

### DIJAGNOZA

Dijagnoza urtikarije postavlja se na temelju:

1. Anamneze  
Potrebno je detaljno uzeti podatke o početku bolesti, pridruženim simptomima, obiteljskoj anamnezi, povezanosti pojave simptoma s uzimanjem određene hrane ili lijekova. Također je važno saznati podatke o prethodno učinjenoj obradi, kao i načinu liječenja (tablica 1).

Tablica 1. Važni anamnestički podatci

1.	Vrijeme nastanka
2.	Oblik, veličina, učestalost/trajanje i distribucija urtika
3.	Pridruženi angioedem
4.	Pridruženi simptomi
5.	Obiteljska i osobna anamneza za urtikariju i angioedem

6.	Nastanak uslijed fizikalnih čimbenika ili vježbanja
7.	Pojavljivanje u odnosu na određeno doba dana, vikend, menstrualni ciklus, godišnji odmor, putovanje u inozemstvo
8.	Povezanost s uzimanjem hrane ili lijekova (npr. NSAR ili ACE-inhibitori)
9.	Povezanost s infekcijama, stresom
10.	Ranije ili sadašnje alergije, infekcije, internističke/autoimune bolesti, gastrični ili crijevni poremećaji ili druge bolesti
11.	Socijalna i profesionalna anamneza, hobiji
12.	Prethodno liječenje i odgovor na liječenje, uključujući dozu i trajanje liječenja
13.	Prethodna obrada i rezultati

1. fizikalnog pregleda
2. laboratorijskih testova i obrade (ovise o tipu urtikarije)

**Akutna urtikarija** obično ne zahtijeva nikakvu posebnu obradu, budući da se radi o samolimitirajućoj bolesti. Izuzetak je sumnja na alergiju tipa I na hranu, infektivnu bolest ili postojanje drugih čimbenika rizika, poput uzimanja lijekova iz skupine NSAR (nesteroidni antireumatici) koji se često koriste za ublažavanje bolova.

#### **Kronična urtikarija**

Obrada ima 3 važna cilja:

- 1) Isključiti postojanje drugih bolesti poput mastocitoze, urtikarija vaskulitisa, nasljednog angioedema ili urtikarije/angioedema uzrokovanog lijekovima iz skupine ACE-inhibitora, te fotodermatoza (bolesti koje su uzrokovane ili se pogoršavaju pod djelovanjem UV zraka).
- 2) Procijeniti aktivnost bolesti.
- 3) Otkriti moguće čimbenike rizika ili druge bolesti u podlozi.

#### **Test autolognim serumom (*Autologous serum skin testing, ASST*)**

Test autolognim serumom koristi se za potvrdu/isključivanje autoimune urtikarije. Pomoću ovog testa otkrivaju se cirkulirajuća autoantitijela. Negativni nalaz testa isključuje autoimunu urtikariju, dok pozitivni nalaz ukazuje na prisutnost autoreaktivnosti u serumu bolesnika. Prije donošenja zaključka da se radi o funkcionalnim autoantitijelima test se potvrđuje *in vitro*.

Test se zasniva na činjenici da normalna imunoglobulin-E antitijela (IgE) aktiviraju IgE receptore (FcεRI) na mastocitima i bazofilima. Te stanice potom oslobađaju histamin. U autoimunoj urtikariji dolazi do vezanja autoantitijela na IgE receptor ili IgE antitijela, što dovodi do neadekvatne aktivacije mastocita i bazofila i posljedičnog oslobađanja histamina.

#### **DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

U diferencijalnoj dijagnozi u prvome je redu potrebno isključiti: mastocitozu, urtikarija vaskulitis, hereditarni angioedem i ACE-inhibitorima induciranu urtikariju.

#### **KLASIFIKACIJA (PODJELA, VRSTE URTIKARIJE)**

**Prema duljini trajanja** urtikarija se dijeli na: akutnu (do 6 tjedana) i kroničnu (dulje od 6 tjedana) (tablica 2).

**Kronična urtikarija** se dalje dijeli na: kroničnu spontanu, koja može nastati uslijed poznatih ili nepoznatih uzroka, te induciranu urtikariju (tablica 2).

**Inducirana urtikarija** može nastati pod djelovanjem poznatih provocirajućih čimbenika poput: hladnoće, pritiska, izlaganja suncu, toplini, kontaktu s određenim tvarima, vodi, vibracijama (tablica 2).

**Solarna urtikarija** pripada u skupinu induciranih urtikarija, nastaje pod djelovanjem UV i/ili vidljivog svjetla i karakterizirana je nastankom tipičnih promjena na koži – urtika. Treba je razlikovati od solarnog dermatitisa (opelikine od sunca), koji nastaje uslijed pretjeranog izlaganja sunčevim zrakama. Obilježen je pojavom crvenila, mjehura, a potom i ljuštenja kože. Kod osoba sa solarnom

urtikarijom preporučuje se izbjegavanje izlaganja suncu, osobito u razdoblju najveće insolacije (10 – 17 h), provoditi striktno mjere fotozaštite (UVA i UVB) kao i nošenje odjeće sa fotozaštitom. Iste mjere važe i za prevenciju opeklina od sunca.

Tablica 2. Klasifikacija urtikarije prema smjernicama EAACI/GA2LEN/EDF/WAO

Grupa/podgrupa	Obilježja
<i>Spontana urtikarija</i>	<i>Definicija</i>
Akutna urtikarija	Spontane urtike < 6 tjedana
Kronična urtikarija	Spontane urtike > 6 tjedana
<i>Inducirana urtikarija</i>	<i>Uzročni čimbenici</i>
Stečena urtikarija na hladnoću	Hladni zrak/voda/vjetar/hrana/predmeti
Ogođena urtikarija na pritisak	Vertikalni pritisak (urtike nakon latencije od 3 – 8 h)
Urtikarija na toplinu	Lokalizirana toplina
Solarna urtikarija	UV i/ili vidljivo svjetlo
Urtikarijski dermografizam/ <i>urticaria factitia</i>	Mehaničko povlačenje (urtike nastaju nakon 1 – 5 min)
Vibracijska urtikarija/angioedem	Vibracija, npr. pneumatski čekić
Akvagena urtikarija	Voda
Kolinergička urtikarija	Povišenje tjelesne temperature
Kontaktna urtikarija	Kontakt s kontaktnim alergenom

## LIJEČENJE

*Ciljevi liječenja bolesnika s urtikarijom su:*

- 1) ukloniti provocirajući čimbenik ili uzrok
- 2) blokirati aktivaciju mastocita i oslobađanje proupalnih citokina
- 3) indukcija tolerancije (urtikarija na hladnoću, kolinergička, solarna).

## DIJETA KOD URTIKARIJE

Danas se ne preporučuje striktna dijeta kod bolesnika s urtikarijom, budući se zna da je IgE-posredovana alergija na hranu ekstremno rijetka.

U manjeg broja bolesnika s dokazanom preosjetljivosti na hranu, konzervanse ili aditive isključenje potvrđenog alergena dovodi do nestanka simptoma unutar manje od 24 h. Dijeta se provodi 3 – 6 mjeseci.

U bolesnika s kroničnom urtikarijom i svakodnevnim izbijanjem urtika ima smisla pokušati s dijetom bez pseudoalergena i s niskim udjelom histamina. Provodi se tijekom 2 – 3 tjedna i učinkovita je u oko trećine bolesnika.

## ALGORITAM ZA LIJEČENJE URTIKARIJE

Osnova farmakološkog liječenja urtikarije jesu moderni antihistaminici druge generacije: cetirizin, desloratidin, fexofenadin, levocetirizin, bilastin, loratadin.

*Akutna urtikarija s angioedemom* predstavlja stanje opasno po život bolesnika zbog opasnosti od zatvaranja dišnih puteva. Bolesnika je potrebno zbrinuti u zdravstvenoj ustanovi, pod nadzorom liječnika, te provesti liječenje sukladno algoritmu za zbrinjavanje takvih bolesnika.

*Prva linija* u liječenju urtikarije, kao što je gore navedeno, jesu moderni antihistaminici druge generacije u propisanoj dozi. Lijekovi se uzimaju kontinuirano, svakodnevno. Kod nekih oblika inducirane urtikarije antihistaminik se može uzeti prema potrebi dva sata prije očekivanog izlaganja (npr. hladnoći, vježbanju i sl.).

Ukoliko ne dođe do poboljšanja, u drugoj liniji se preporučuje povišenje do četverostruke doze antihistaminika druge generacije.

Kod bolesnika kod kojih ne postignemo zadovoljavajući učinak prethodnom linijom, preporučuje se u trećoj liniji liječenja dodati omalizumab ili ciklosporin A.

U akutnoj egzacerbaciji urtikarije moguće je kratkotrajno (3 – 10 dana) dodati kortikosteroide sustavno.

## LIJEČENJE POSEBNIH POPULACIJA

### DJECA

Ista prva linija liječenja preporučuje se i kod djece. Potreban je oprez kod povišenja doze te sljedećih linija terapije, budući da nema studija kod djece. Antihistaminici druge generacije dobro su proučeni u dječjoj populaciji, dugoročna sigurnost. Pitanje je samo dostupnosti modernih antihistaminika druge generacije na tržištu u obliku prikladnom za djecu. Treba naglasti da se odobrenje za uporabu odnosi na djecu stariju od 6 mjeseci života.

### TRUDNICE I DOJILJE

Općenito se izbjegava sustavno liječenje, osobito u prvom trimestru trudnoće.

Ukoliko je neophodno primijeniti sustavnu terapiju, prednost se daje loratadinu s mogućom ekstrapolacijom na desloratadin, te cetirizinu s mogućom ekstrapolacijom na levocetirizin.

Svi H1-antihistaminici se izlučuju u mlijeku. Potreban je oprez kod povišenja doze. Savjetuje se izbjegavati antihistaminike prve generacije. Ciklosporin je embriotoksičan te stoga kontraindiciran u trudnoći i dojenju.

### PRAĆENJE BOLESNIKA S URTIKARIJOM

Kod bolesnika s kroničnom urtikarijom potrebne su redovite kontrole i praćenje svakih 3 – 6 mjeseci radi procjene potrebe za nastavkom ili promjenom liječenja. Moguće su spontane remisije bolesti.

### KVALITETA ŽIVOTA U BOLESNIKA S URTIKARIJOM

Snižena je, osobito u bolesnika s CSU, usporediva s kvalitetom života bolesnika s koronarnom bolesti. Procjenu kvalitete života potrebno je učiniti prije početka liječenja te tijekom liječenja u redovitim intervalima.

Jedan od alata za procjenu kvalitete života bolesnika jest i zbroj sedmodnevne aktivnosti bolesti (*Urticaria activity score 7*, UAS 7). Temelji se na procjeni ključnih simptoma: broju urtika i intenzitetu svrbeža. Bolesnici ispunjavaju 24-satni obrazac o aktivnosti bolesti. Dnevni zbrojevi (0 – 6) zbrajaju se tijekom 7 uzastopnih dana kako bi se kreirao UAS 7. Maksimalni zbroj je 42. Detalji su prikazani u tablici 3.

Tablica 3. *Urticaria activity score 7* (UAS 7)

Zbroj	Urtike	Svrbež
0	Bez urtika	Bez svrbeža
1	Blago (<20 u/24h)	Blag (prisutan, podnošljiv)
2	Srednje (20-50 u/24h)	Srednje izražen (podnošljiv, ne ometa dnevne aktivnosti niti spavanje)
3	Jako izražene (> 50u/24h ili veliki areali konfluirajućih urtika)	Jako izražen (ometa dnevne aktivnosti ili spavanje)

### POSTOJI LI VEZA IZMEĐU URTIKARIJE I ŠEĆERNE BOLESTI?

Postoje studije koje ukazuju na povećanu učestalost kronične urtikarije u bolesnika s nekim drugim autoimunim bolestima poput autoimunog tireoiditisa, Gravesove bolesti i šećerne bolesti tipa I (*diabetes mellitus* tip I – DMT1).

Confino-Cohen i suradnici u svojoj su studiji na 12.778 bolesnika s kroničnom urtikarijom utvrdili da su ženske bolesnice s kroničnom urtikarijom imale značajno veću incidenciju nekih drugih autoimunih bolesti, uključujući i DMT1.

Studija Lin i suradnika utvrdila je povećani rizik nastanka urtikarije u djece sa šećernom bolesti tipa I u usporedbi s njihovim vršnjacima koji ne boluju od DMT1. Autori svoj nalaz objašnjavaju na slijedeći način:

- 1) već je ranije pokazano da je DMT1 autoimuna bolest povezana s aberantnim imunim odgovorom na  $\beta$ -stanice pankreasa, te da djeca s DMT1 mogu razviti i druge organ-specifične vidove autoimunosti;
- 2) fluktuacija u razinama glukoze u krvi može dovesti do aktivacije mastocita u koži i posljedičnog oslobađanja histamina;
- 3) djeca s DMT1 češće odlaze liječniku, što također može biti razlog učestalijeg dijagnosticiranja urtikarije u odnosu na njihove vršnjake koji ne boluju od DMT1.

Literatura:

1. Ledić Drvar D. Što je urtikarija ili koprivnjača i kako se liječi? Objavljeno 29.05.2018. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/31224/Sto-je-urtikarija-ili-koprivnjača-i-kako-se-liječi.html/>
2. Zuberbier T *et al.* Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria; *Allergy*. 2009;64:1417-26.
3. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:196-205.
4. <https://dermnetnz.org/topics/autologous-serum-skin-testing/>
5. Zuberbier *et al.* The EAACI/GA2LEN/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update; *Allergy* 2018.
6. Maurer M *et al.* Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *JDDG* 2013.
7. Zuberbier T *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.
8. Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2010, str. 105-121.
9. Basta-Juzbašić A. i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 108-112.
10. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Reis VM. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb;90(1):74-89. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153509. PMID: 25672302; PMCID: PMC4323701.
11. Khan S. Urticaria in patients with diabetes: Adverse drug reaction or relapse of underlying autoimmune urticaria? *Indian J Med Res*. 2019 Mar;149(3):423-425. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1060\_17. PMID: 31249210; PMCID: PMC6607826.
12. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1307-13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.043. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22336078.
13. Lin SY, Lin CL, Lin CC, Hsu WH, Hsu CY, Kao CH. Risk of Urticaria in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: A Nationwide Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 25;17(1):176. doi: 10.3390/ijerph17010176. PMID: 31881760; PMCID: PMC6982336.

Izvor: [https://issuu.com/dijabetes/docs/casopis\\_dijabetes-slatki\\_zivot\\_4-2021](https://issuu.com/dijabetes/docs/casopis_dijabetes-slatki_zivot_4-2021)