

URTİKARIJA

NEIRA PUIZINA-IVIĆ, DUBRAVKA VUKOVIĆ, ANA SANADER VUČEMILOVIĆ,
ADELA MARKOTA ČAGALJ, ANA BUBIĆ, MARA DRNAS*

Urtikarija predstavlja skupinu bolesti koja obuhvaća spontane urtikarije (akutne i kronične), inducibilne urtikarije (prethodno nazivane fizikalnim) te ostale rijetke oblike uključivši angioedeme i urtikarijske vaskulitise. U 80% oboljele djece nastaje kao posljedica infekcije, a rjeđi uzrok su hrana i lijekovi. Kronična spontana urtikarija je u dječjoj dobi rijetka pojava, koja zahtjeva kliničku obradu. Brižljivo uzeta anamneza i fizikalni status važni su u razlikovanju urtikarije od drugih bolesti. U liječenju se koriste nesedirajući antihistaminici prve generacije koji pored antihistaminskog imaju i protuupalni učinak. U kroničnim urtikarijama mogu se koristiti u višim dozama uz obaveznu eliminaciju mogućih uzroka bolesti. Ostali modaliteti liječenja primjenjuju se kada nije postignut dobar terapijski odgovor.

Deskriptori: URTIKARIJA, DJECA, ANTIHISTAMINICI, LIJEČENJE

Urtikarija je sistemska bolest s očitovanjem na koži koja se pojavi jednom u životu u 15-20% osoba. Bolest se očituje pojavom prolaznih urtika u vidu oštro ograničenih edematoznih lezija praćenih svrbežom kako na koži tako i na sluznicama. U oko 80% bolesnika bolest prolazi tijekom dva tjedna, a u 95% unutar 3 mjeseca (1).

Urtikarija je tipični predstavnik reakcije tipa I preosjetljivosti. Pri tome se alergen veže za IgE na površini mastoci-

ta što rezultira pojavom degranulacije i otpuštanjem histamina, leukotriena, prostaglandina i drugih posrednika upale. Histamin se vezuje na H1 receptore za histamin koji se nalaze na senzornim živcima i na endotelnim stanicama. To proizvodi povećanu propustljivost kapilara i vazodilataciju. Ovakvu reakciju može proizvesti čestica lateksa ili kikirikija i naziva se alergijski posredovana. No, postoje i urtikarije koje nisu imunološki posredovane. Pri tom dolazi do otpuštanja posrednika upale iz mastocita bez alergijski posredovane reakcije. Primjer za ovakav tip reakcije viđa se nakon uzimanja radiokontrastnih sredstava, acetilsalicine kiseline, nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova te opijata.

Izgled urtika varira od sitnih papula do veličine dlana, ali može zauzimati i velike površine tijela. Središnja regresija rezultira pojavom anularnih ili serpinginoznih oblika koji mogu biti jako slični lezi-

*Klinika za kožne i spolne bolesti kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:

Prim. prof. dr. sc. Neira Puizina-Ivić, dr. med.

Klinika za kožne i spolne bolesti

Klinički bolnički centar i Medicinski fakultet

Sveučilišta u Splitu

21000 Split, Šoltanska 1

E-mail: neira.puizina@kbsplit.hr

jama eksudativnog eritema, pa se preporučao koristiti termin urticaria multiforme. Pored toga, postoje i druga stanja koja se mogu zamijeniti s urtikarijom kao primjere vaskulitis, Henoch-Schönlein purpura, akutni hemoragijski edem dojenčadi, sistemski početak juvenilnog idiopatskog artritisa kao i kriopirinom udružen peridodni sindromi.

Lezije urtika mogu biti locirane na manjim površinama, ali i na čitavoj površini tijela. Supkutano širenje lezija može rezultirati pojavom gigantskih urtika i angioedema. Regresija angioedema je znatno sporija te otok može potrajati čak i do 72 sata (2). U dojenčadi i male djece može biti jako izražen otok distalnih dijelova udova s posljedičnom akrocijanozom i pojavom bulozne komponente u središnjim dijelovima lezija. To se češće viđa na nogama i koži bedara. Karakteristika lezija je da traju kraće od 12-24 sata (1). Svrbež je izraženiji tijekom noći, a dijete radije trlja ili pritišće lezije nego grebe, pa se ekskorijacije rijetko nalaze (2). Važno je katkada naglasiti roditelju da ocrta leziju kako bi se potvrdilo da se lezija izgubi nakon 24 sata. To je važan podatak, jer ako urtike traju duže od 24 sata, onda se vjerojatno radi o urtikarijskom vaskulitisu ili eksudativnom eritemu, a ne o urtikariji (1).

Urtikarija koja traje kraće od 6 tjedana je karakteristika akutne urtikarije, dok ako traje duže od 6 tjedana, naziva se kronična urtikarija. U 80% djece, akutna urtikarija je rezultat najčešće virusne infekcije, dok u adolescenata imaju značajniju ulogu alergije na lijekove i hranu. Što se tiče hrane, mliječni proizvodi igraju veću ulogu u mlađe djece, dok su u starijih češći uzroci orašasti plodovi, morski plodovi, bobičasto voće i žitarice. Infekcije streptokokom i mikoplazmom su također česti okidači, no infekcija bilo kojeg uzroka može biti udružen sa pojavom urtikarije. U oko 10% urtikarija uzrok je lijek, a tada je tijek jako akutan. Najčešći okidači

su penicilin, premda je samo 10-20% osoba stvarno dokazana preosjetljivost na penicilin u alergijskom testiranju. Od ostalih lijekova češće se navode cefalosporini, sulfonamidi, tetraciklini (naročito minociklin), antiepileptici te monoklonska protutijela uključujući i omalizumab (1).

Kronične urtikarije koje traju duže od 6 tjedana su učestalije u odraslih osoba nego u djece. Ukoliko dijete ima kroničnu urtikariju u 30-47% najčešće se radi o autoimunske (ili autoreaktivne) reakciji. Pri toj se reakciji pojavljuju IgG protutijela na dio IgE receptora ili rjeđe na sam IgE. Najčešće takvi bolesnici imaju autoimunske bolesti štitnjače te rjeđe celijakiju, tip 1 dijabetes, juvenilni idiopatski artritis i sistemski lupus.

Kliničko očitovanje urtikarije može biti različito, a katkada se može u istog bolesnika pojaviti i više tipova urtikarije. U Tablici 1. prikazana je podjela urtikarija (3).

Akutna urtikarija

Dijagnoza akutne urtikarije postavlja se temeljem kliničke slike i podatka da ne traje duže od 6 tjedana (4). Pored promjena na koži u polovine oboljelih postoje smetnje sa strane respiratornog i gastrointestinalnog trakta (5). Najčešći uzrok su infekcije, potom hrana i lijekovi, ali postoji i značajan broj onih kojima se ne može otkriti uzrok (6). Infekcije se nalaze u visokom postotku i to najčešće gornjih dišnih putova, zatim gastrointestinalnog trakta te mokraćnog trakta (6, 7). Neke studije potvrđuju da se u 50% akutnih urtikarija nađe infekcija gornjeg respiratornog trakta i to pretežno virusne etiologije (8, 9). Vršci pojavljivanja akutne urtikarije odgovaraju razdobljima infekcija tijekom zime virusom gripe, adenovirusa, respiratornog sincicijskog virusa, rinovirusa i virusa parainfluence. Tijekom ljeta, češće se javljaju kao rezultat infekcija koronavirusa, adenovirusa i kokseki virusa (10).

Tablica 1.

Podjela urtikarije (3)

Spontana urtikarija	Akutna spontana urtikarija Kronična spontana urtikarija
Inducibilna urtikarija	Dermografizam Urtikarija izazvana pritiskom Urtikarija izazvana hladnoćom Urtikarija izazvana toplineom Solarna urtikarija Urtikarija izazvana vibracijom Urtikarija izazvana vodom (akvagena) Kolinergična urtikarija Kontaktna urtikarija Fizičkim naporom izazvana urtikarija/anaflaksija
Ostali tipovi urtikarije	Urtikarijski vaskulitis Angioedemi

Ukoliko postoje simptomi infekcije beta hemolitičkim streptokokom grupe A ili pak mikoplazmom, treba odmah započeti liječenje (9, 11, 12). Vjerojatni uzrok nastanka urtikarije prilikom infekcija je posljedica aktivacije komplementa.

Drugi po učestalosti uzroka urtikarije u djece je hrana (11-62%) (13). Najčešći alergeni u dojenčadi i male djece su jaja, kravlje mlijeko, kikiriki, soja, pšenica, dok u starije djece su kikiriki i morski plodovi (14).

Od lijekova u dječjoj dobi najčešći uzrok su nesteroidni protuupalni lijekovi i antibiotici. Katkada je teško tijekom liječenja procijeniti što je bilo okidač za urtikariju, budući da brojni lijekovi koji se uzimaju tijekom upale (sirupi za kašalj, antibiotici, vitamini) sadrže konzervanse, umjetne arome i boje (15, 16). Vjerojatni uzrok nastanka urtikarije na hranu i lijekove je alergija posredovana IgE protutijelima, dok na nesteroidne protuupalne lijekove vjerojatni uzrok je poremećaj metabolizma arahidonske kiseline.

Pozitivni anamnestički podaci o sklonosti atopijskom dermatitisu utječu na duže trajanja urtikarije. Inhalacijski alergeni i urtikarija uzrokovana infekcijom

dovode također do dugotrajnijih urtikarija. Dojenčad i adolescenti imaju kraće trajanje urtikarije u usporedbi s djecom predškolske i školske dobi (13).

Kronična urtikarija

Ukoliko urtikarija traje duže od 6 tjedana, naziva se kroničnom urtikarijom. Češća u odrasloj dobi (1). U dječjoj dobi je rijetka i viđa se u 0,1-3% djece (17). Podaci o utjecaju i važnosti dugotrajnih infekcija (sinusitis, zubni apsecsi, urinarne infekcije) na nastanak urtikarije su dvojbeni, te je danas stanovište da nema opravdanja za opsežnim dijagnostičkim postupcima ukoliko za to nema anamnestičkih podataka. Uloga *Helicobacter pylori* u nastanku kronične urtikarije nije poznata, ali može se pretpostaviti da bakterija inducira proizvodnju IgE protutijela ili pak pojačava propustljivost crijeвне stjenke i tako omogućava resorpciju alergena. Isto tako crijevne infekcije uzrokovane kvasnicom iz porodice *Candida* nisu se mogle povezati s nastankom kronične urtikarije (18, 19). Reakcije na hranu ili aditive u vidu kronične urtikarije opisane su u 9% oboljelih, no aditivi, umjetne arome ili konzervansi češće uzrokuju pseudoalergijsku reakciju. Ona se karakterizira kasnijom pojavom ur-

tika (4-12 sati nakon konzumacije) nego u idiopatskoj urtikariji. Ovaj se tip reakcije ne dokazuje intradermalnim ubodnim testom, nego se preporuča provoditi dijeta bez konzervansa, začina i umjetnih boja i aroma što se pokazalo učinkovitim u nekih bolesnika (20).

Rjeđi uzroci kronične urtikarije su fizikalni uzroci i lijekovi (acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi), cjepiva, ubodi kukaca, inhalacijski alergeni i infekcije (paraziti, *Helicobacter pylori*, *Chlamidia*, apscesi zuba, upale sinusa, otitis te upala mokraćnih putova). Kronična urtikarija praćena povišenom temperaturom mora pobuditi sumnju ne radi li se o kriopirinom posredovanoj autoinflamatornoj bolesti. Kronična urtikarija ima slabiju prognozu ukoliko se radi o djevojčicama starijim od 10 godina. Remisija nakon prve godine viđa se u oko 16-18%; nakon tri godine u 39-54%, a nakon 5 godina u 50-68% oboljelih (1).

Ispitivanja vezana uz kroničnu urtikariju temelje se na anamnestičkim podacima te laboratorijskoj obradi (sedimentacija, kompletna i diferencijalna krvna slika, antinuklearna protutijela, T3, T4, TSH, antitireoglobulinska i antimikrosomalna protutijela, kožni ubodni test na hranu i pregled stolice na parazite. Kožni test s autolognim serumom (Autologous Serum Skin Test - ASST) u vidu intradermalne injekcije bolesnikovog seruma potvrđuje autoreaktivnost (22). Test nije specifičan, ali služi za otkrivanje prisustva histamin-oslobađajućeg čimbenika u serumu oboljelog, premda katkada test može biti pozitivan i u zdravih osoba i to poglavito među djecom te osobama sklonim dišnim alergijama i osoba s intolerancijom na više lijekova. Negativan test ima veliku vrijednost u bolesnika s kroničnom urtikarijom. Uočena je povezanost kronične urtikarije u bolesnika s pozitivnim ASST i autoimunskih bolesti (autoimunska tiroiditis, celijakija, dijabetes tipa 1, reumatoidni artritis,

pozitivna antinuklearna protutijela) (22). U djece s pozitivnim tiroidnim protutijelima, vjerojatno se razvija hiper- ili hipotireoza te se radi o kroničnoj autoimunskej urtikariji (23). U ove skupine bolesnika nađena je povećana učestalost HLA-DR4, a to je HLA genotip koji je općenito povezan s autoimunskim bolestima (24). U djece sa kroničnom urtikarijom i celijakijom uočeno je poboljšanje nakon uvođenja dijeta bez glutena (25).

Protutijela na sastavne dijelove IgE receptora i na samo IgE protutijelo mogu se potvrditi serološkim ELISA testom i to samo u pojedinim europskim centrima. Nalaz protutijela upućuje na kroničnu autoimunskej urtikariju. Učestalost kronične autoimunske urtikarije ista je kao i u odraslih (30-60% kroničnih urtikarija) (26-28).

Inducibilne urtikarije

Inducibilna urtikarija (prethodno poznata kao fizikalna urtikarija) je skupina bolesti u kojoj se urtike javljaju kao odgovor na fizikalni stimulus (1). Ona uključuje dermatografizam, urtikariju na pritisak, kolinergičnu, akvagenu, solarnu te urtikariju na hladnoću. Dermatografizam i kolinergična urtikarija su česte, dok su preostale relativno rijetke.

Dermatografizam se očituje oštro ograničenim edematoznim i urtikarijskim lezijama s okolnim eritemom koji se pojavljuje nakon par sekundi od pritiska ili grebanja kože. Urtike su najjače nakon 6 minuta od početka pritiska, a traju oko 15-30 minuta. Ovaj fenomen poznat kao trostruki Lewisov odgovor viđa se često u dojenčadi, dok se među odraslima vidi u 1%. Dermatografizam je relativno rijedak u djece, ali je ipak jedan od najčešćih inducibilnih urtikarija (29, 30). Treba ga razlikovati od urtikarije na pritisak u koje se urtike javljaju nekoliko sati po pritisku, a traju duže od 24 sata (31). Alergološka testiranja nisu potrebna. Za liječenje koristimo nesedirajuće antihistaminike (23).

Urtikarija na pritisak (ili odgođena urtikarija na pritisak) je varijanta dermografizma koja se očituje pojavom edema, urtika i angioedema nakon pritiska odjećom, pojasom, nakitom ili nakon pritiska težine tijela (primjerice koljena i tabani). Može se pojaviti odmah nakon pritiska, ali češće se viđa nakon 4-6 sati (odgođena urtikarija na pritisak). Može trajati i do 24 sata. Zbog kasnije pojave urtika, bolesnik često ne povezuje pritisak s pojavom lezija. Najčešće su zahvaćeni dlanovi i tabani. Bolesnici slabo odgovaraju na liječenje antihistaminicima. Neki imaju dobar terapijski odgovor na antagoniste leukotriena (montelukast) (1). U dječjoj dobi je vrlo često povezana s kroničnom urtikarijom, dok se u odraslih vidi povezanost u 40% oboljelih (32, 33). Dijagnoza se postavlja opterećenjem kože utezima, a rezultat se očitava nakon 4 sata. Diferencijalno-dijagnostički valja u prvom redu isključiti urtikarijski vaskulitis u kojem urtike traju duže od 24 sata (23).

Kolinergična urtikarija (mikropapularna urtikarija) viđa se u 5-7% osoba s urtikarijom. Češće nastaje u adolescenciji i udružena je s toplinom, vježbanjem, konzumacijom začinjene hrane ili emotivnim stresom. Diskretne urtike promjera 1-3 mm nalaze se najčešće na koži vrata, trupa i pregiba udova odnosno na mjestima gdje su znojnice gušće raspoređene. Urtike intenzivno svrbe i pojavljuju se unutar nekoliko minuta nakon početka znojenja i katkada su udružene s bronhospazmom, glavoboljom, gastrointestinalnim smetnjama koji se očituju tijekom vježbanja. Erupcije traje od 30-ak minuta do nekoliko sati, a nakon napada pojavljuje se tzv. refrakternost razdoblje u trajanju od 24 sata. Određeni broj ovih bolesnika ima hipohidrozu ili čak anhidrozu (34). Promjene se mogu pojavljivati tijekom nekoliko mjeseci i godina te potom mogu potpuno nestati. Čini se da acetilkolin ima važnu ulogu u nastanku urtika kao i brzi tip odgovora kože na vlastiti znoj uz rjeđe pozitivan ASST. Takvi bole-

snici imaju češće urtike koje nisu locirane oko folikula i u njihovoj blizini se javljaju tzv. satelitske urtike. Osobe sa pozitivnim ASST imaju češće folikularno smještene urtike bez satelitskih lezija. U terapiji se preporučuju antihistaminici i to poglavito ciproheptadin, hidrosizin, cetirizin uz obaveznu poštedu od tjelesnih vježbi i topline (35). Učestalija je u starije djece i adolescenata nego u male djece (23).

Akvagena urtikarija nalikuje kolinergičnoj urtikariji i češće se viđa u adolescenata. Izuzetno je rijedak oblik urtikarije. Očituje se malim, perifolikularnim papulama s jakim svrbežom. Promjene se ne nalaze na dlanovima i tabanima, a nastaju nakon dodira sa vodom. Vježbanje i drugi kolinergični čimbenici ne utječu na nastanak ove vrste urtikarije. Bolesnici mogu piti vodu bez ikakvih smetnji. Ne zna se mehanizam nastanka, ali se pretpostavlja da voda u rožnatom sloju kože omogućava oslobađanje alergena koji uzrokuje reakciju. U terapiji se koriste antihistaminici, no ne smiruju stanje u potpunosti.

Urtikarija na hladnoću viđa se u oko 3% kroničnih urtikarija, a opisana je u dojenčadi mlađih od 6 mjeseci. Pojavljuje se u vidu urtika ili angiedema, a katkada i anafilaksije koja se pojavljuje nakon nekoliko minuta ili sati po izlaganju hladnom zraku ili vodi. Najčešće se nalazi na mjestu dodira sa hladnoćom, ali može biti generalizirana. U osjetljivih osoba, može se pojaviti i zatajenje respiratornog i kardiovaskularnog sustava poglavito nakon ulaska u vodu. Zbog posljedične pojave hipotenzije, moguće sinkope i nesvijesti, bolesnici se mogu utopiti. Pored toga moguće su i popratne pojave sa strane gastrointestinalnog trakta u vidu poremećaja gutanja i grčeva u trbuhu. Osobe sklone edemu usana ili orofaringealnim simptomima nakon uzimanja hladne vode ili hrane imaju povećan rizik od nastanka sistemske reakcije (36). Urtikarija na hladnoću je u djece i adolescenata najčešće stečena i češće se viđa u djevojči-

ca uz iznenadnu pojavu simptoma. Anafilaksija se javlja u 30% oboljelih. Smetnje traju relativno kratko, a recidivi se javljaju nakon nekoliko mjeseci ili godina. Ovaj se oblik urtikarije može prenijeti serumom, no nije do sada poznat čimbenik koji dovodi to urtikarije (37). Sekundarna urtikarija na hladnoću može se pojaviti u sindromima praćenih pojavom hladnih hemolizina i hemaglutinina u krvi. Ove se forme javljaju u odraslih i praćene su pojavom Raynaudovog fenomena, akrocijanozom i kožnim ulceracijama. Katkada se očituje i sa svrbežom, eritemom, purpurom i atipičnim Raynaudovim fenomenom s ulceracijama kao rezultatom krioglobulinemije. Vrlo rijetko ova vrsta urtikarije može biti rezultat autosomno dominantno naslijeđenog obiteljskog autoinflamatornog sindroma na hladnoću (38).

Dijagnoza urtikarije na hladnoću zahtjeva pažljivo uzetu anamnezu te otkrivanje mogućih uzročnih čimbenika. Dijagnoza se može potvrditi stavljanjem kocke leda, koja se stavlja u vodonepropusnu vrećicu, na kožu tijekom 2-10 minuta i potom pregleda nakon 10 minuta po uklanjanju. Najbolje je test izvoditi na koži lica, vrata i ruku. Neki bolesnici ne moraju odgovoriti na test kockom leda, ali imaju odgovor na dodir hladnom vodom ili nakon hlađenja tijela. Razina temperaturnog praga ima obrnutu povezanost sa težinom i aktivnosti bolesti što je važna činjenica prilikom odluke o terapiji (39).

Urtikariju na hladnoću treba razlikovati od hladnoćom izazvane kolinergične urtikarije koja se javlja tijekom vježbanja u hladnoj sredini i ne može se izazvati stavljanjem kocke leda na kožu. Podležeće bolesti u djece su rijetke kao primjerice krioglobulinemija, krio-fibrinogenemija i pojava hladnih aglutinina u krvi koji se češće nalaze u odraslih koji imaju miješanu krioglobulinemiju, hepatitis, autoimunske bolesti ili limfom. Urtikarija na hladnoću može biti izazvana i infektivnim

agensima (toksoplazmoza, Epstein-Barrov virus), *Helicobacter pylori*, hepatitisom C, virusom humane imunodeficiencije te autoimunskim bolestima i to naročito lupus eritematozusom ili celijakijom (40). Bolesnici s urtikarijom na hladnoću moraju uvijek imati epinefrin i biti svjesni od mogućih posljedica plivanja u hladnoj vodi u vidu gubitka svijesti. Pored toga, bolesnici moraju dobiti antihistaminike i to nesedirajuće H1 tipa koji se mogu dati u četverostrukoj dozi. Kao dodatna terapija, mogu se propisati sedirajući ciproheptadin i antagonist leukotrienskih receptora (montelukast). U bolesnika otpornih na liječenje antihistaminicima, a imaju povišene vrijednosti IgE, primjena omalizumaba može imati povoljan učinak (41).

Hiposenzibilizacija putem postupnog izlaganja hladnoj vodi svakog dana po 5-10 minuta uz postupno povećanje vremena izlaganja i snižavanja temperature danas se rijetko izvodi, a ishod i nije tako povoljan. Pored toga mora se biti svjestan opasnosti sistemske reakcije kojoj se bolesnik izlaže. Bolesnici s urtikarijom na hladnoću kao manifestacijom autoinflamatornog sindroma obično se moraju liječiti blokatorima IL-1 (npr. Anakinra) (42, 43).

Solarna urtikarija je rijetka u odraslih, a u djece je još rjeđa (44). Nakon 1-2 minute po izlaganju suncu, pojavljuju se crvenilo, urtike i svrbež bez općih simptoma. Promjene nestaju nakon 30 minuta do sat vremena. Ne postoji određeni dio sunčevog spektra koji je odgovoran za ove promjene. U terapiji se preporučaju antihistaminici i izbjegavanje izlaganje sunčevim zrakama uz obaveznu primjena zaštitnih preparata za kožu s UVA i UVB filterima kao i filterima za vidljivi spektar (23).

Urtikarija izazvana toplinom izaziva se kontaktom kože sa toplim predmetom ili zrakom. Obično je potrebna temperatura viša od 38°C (23). Treba je razlikovati od kolinergične urtikarije.

Urtikarija/angioedem izazvan vibracijama je rijetka vrsta koja se javlja u odraslih koji rade na uređajima s vibracijama (npr. pneumatske bušilice) (23).

Kontaktna urtikarija se očituje pojavom urtika na mjestima kontakta kože s kemijskim tvarima, biljkama, tekstilom i kozmetičkim preparatima.

Anafilaksija

Anafilaksija je reakcija ranog tipa koja može imati fatalni ishod, a nastaje kao posljedica kontakta s alergenom na koji je osoba preosjetljiva. Očituje se unutar minute ili jednog sata od konzumiranja ili parenteralne primjene alergena. Prvi simptomi su svrbež dlanova, tabana i vlasišta, urtikarija s ili bez angioedema i sistemski znaci u vidu slabosti, dispneje, hipotenzije s posljedičnim cirkulatornim kolapsom. Zahvaćanje sluznice probavnog trakta očituje se edemom i opstrukcijom pa se mogu pojaviti kolike, povraćanje i proljevi. Učestalost među djecom i adolescentima je 10,5 epizoda na 100.000 osoba godišnje. Većina djece ima u anamnezi podatke o atopiji. Anafilaksija se može pojaviti u dojenačkom razdoblju, ali najviša prevalencija je ipak tijekom ranog djetinjstva, a potom polagano pada. Katkada se viđa dvofazni tijek pri čemu se druga epizoda pojavljuje nakon 8 sati od prve pojave. Javlja se najčešće u djece nakon konzumiranja hrane i to naročito kikirikija, kravljeg mlijeka i jaja. U adolescenata su na prvom mjestu žitarice i morski plodovi te lijekovi i otrovi kukaca. Anafilaktična reakcija na kikiriki i lateks čestice mogu biti fatalne, a činjenica da tih čestica ima svugdje u našem okruženju pogoršava prognozu.

Astma i naporom inducirana anafilaksija također doprinose pojačanom imunološkom odgovoru. Postoje dvije vrste napora inducirane anafilaksije; jedna koja nije vezana uz alergiju na hranu, već sama činjenica da se vježba sa punim želucem

dovodi do kliničke manifestacije. Druga vrsta obuhvaća stanja u kojima se razvijaju specifična IgE protutijela na hranu i to najčešće na žitarice, te se tek u kombinaciji sa vježbom pojavljuje klinička slika (45).

Angioedem

Termin angioedema (ili Quinkeov edem) podrazumijeva edem vjeda, usana, jezika, dlanova, tabana i perigenitalne regije kao i sluznica dišnog i probavnog trakta. Pri pojavi angioedema i urtikarije, angioedem je dio kliničke slike urtikarije. Oko 50% bolesnika s angioedemom imaju i urtikariju, a 10% dojenčadi i male djece s urtikarijom imaju i znake blagog angioedema. Angioedem može biti komponenta anafilaktične reakcije.

Angioedem bez urtika se prema smjernicama Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju dijeli u četiri stečene i tri nasljedne varijante. Angioedem se označava kao nasljedni ako:

- postoje pozitivni anamnestički podaci u prvom ili drugom koljenu nasljeđivanja;
- postoji mutacija SERPING1 (kodira C1 inhibitor) ili FXII (kodira faktor XII koagulacijske kaskade);
- postoji obiteljsko nasljeđe manjka C1 inhibitora.

Iako je manjak faktora XII rjeđi uzročni čimbenik nego manjak C1 inhibitora, klinička slika je vrlo slična te samo laboratorijska obrada može omogućiti razlikovanje ovih dvaju autosomno dominantno naslijeđenih stanja. Dvije od tri naslijeđene forme bolesti (uključujući inducirane ACE inhibitorima i nenasljedni manjak C1 inhibitora), obično se javljaju u odraslih. Većina stečenih angioedema je histamin ovisna, a kao najčešći uzrok spominju se acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, alergeni i fizikalni agensi (1).

Dijagnostička obrada

Prije liječenja urtikarije u djeteta, treba imati vrlo detaljnu anamnezu; podaci o vremenu pojave simptoma, učestalost i trajanje urtika, dnevna varijacija intenziteta, oblik i veličina te lokalizacija urtika, jačina svrbeža, prisutnost angioedema i infekcije te gastrointestinalnih i dišnih smetnji. Znakovi anafilaksije se moraju prepoznati i potom dijete treba hospitalizirati. Važno je dobiti podatke o uzimanju lijekova, poglavito nesteroidne protuupalne lijekove, dodatke ishrani, vitamine ili prethodno cijepljenje. Važno je imati podatke o naporima, izlaganju određenoj hrani, hladnoći, pritisku i sunčevom svjetlu kao i podacima o atopijskom dermatitisu.

Fizikalni pregled mora uključivati pregled na mogući dermatografizam te određene testove koji mogu potvrditi neku od inducibilnih urtikarija. U akutnih formi bolesti se obično ne koristi nikakva obrada, nego se nakon brižno uzete anamneze preporuča terapija.

Laboratorijska obrada u slučaju kronične urtikarije svodi se na temeljne laboratorijske i biokemijske nalaze, nalaze mogućih bakterijskih, virusnih ili parazitskih bolesti. U slučaju povišene temperature valja isključiti infektivne agense kao što su streptokok i mikoplazma. Nadalje, serologija na viruse hepatitis A, B i C indicira se ukoliko postoje poremećaji jetrenih enzima. Važno je također učiniti pretragu na tireoidna protutijela i hormone štitnjače, protutijela na tkivnu transglutaminazu, endomizijska IgA protutijela u cilju isključenja glutenske enteropatije. Nalaz pozitivnog ASST upućuje na autoreaktivnost odnosno na autoimunu etiologiju. Antinuklearna protutijela se određuju u cilju isključenja autoimunske bolesti, a biopsijom se nastoji isključiti vaskulitična komponenta ukoliko urtike traju duže od 24 sata. Vrijednost triptaze više su u kroničnoj urtikariji autoimunske etiologije. Uko-

liko bolesnik ima urtikariju i angioedem, tada nema potrebe raditi C1 inhibitor nego samo u slučaju pojave angioedema bez urtika kada se može još provjeriti vrijednost C4 komponente komplementa. Korisno je preporučiti eliminacijsku dijetu te potom ekspozicijske testove u cilju pronalaženja alergena.

Liječenje

Učinkovito liječenje ovisi o prepoznavanju uzročnog čimbenika te njegove pravovremene eliminacije. To se naročito odnosi na lijek. U slučaju infektivnog uzroka, neophodna je antibiotska terapija. Pri sumnji na inducibilnu urtikariju, preporuča se izbjegavati okidač (hladnoća, toplina, pritisak itd.). Alergeni hrane s posljedičnim razvojem IgE protutijela, češće će biti razlog akutne nego kronične urtikarije u djece. Stoga se preporuča obavezno uklanjanje alergena iz hrane pa se smetnje povlače u roku od 24-48 sati. Pseudoalergijske reakcije koje nisu posredovane IgE protutijelima mogu biti okidač za razvoj simptoma kronične urtikarije, pa se savjetuje ishrana bez pseudoalergena u vidu umjetnih boja, aroma i začina. Rezultati ovakvog dijetetskog režima bit će vidljivi tek za 3 tjedna, pa se savjetuje provođenje dijeta tijekom 3-6 mjeseci (23).

Prva linija liječenja su nesedirajući H1 antihistaminici kao primjerice cetirizin, loratadin, desloratadin, feksofenadin ili levocetirizin. Oni imaju pored antihistaminskog djelovanja i protuupalno, pa su dobar izbor kako za akutnu, tako i za kroničnu urtikariju. Doze antihistaminika mogu se povećavati za dva do četiri puta (46-52). Noću se može dodati i sedirajući antihistaminik kao hidroksizin ili difenhidramin, ali oni ne služe kao zamjena za nesedirajući antihistaminik. Sedirajuće antihistaminike preporuča se uzeti sat vremena prije odlaska na spavanje kako bi se smanjio osjećaj pospanosti tijekom dana. U neke djece uočava se nakon primjene

difenhidramina hiperaktivnost i razdražljivost zbog čega treba prekinuti liječenje. Za djecu do 6. mjeseca života odobreni su antihistaminici druge generacije cetirizin, levocetirizin, desloratadin i feksofenadin. Za djecu mlađu od 6 mjeseci nema odobrenog antihistaminika, no može se propisati antihistaminik prve generacije (dimetinden maleat) ili pak druge generacije koji su već dugo u upotrebi (23). Doksepin, triciklički anidepresiv sa H1 i H2 antihistaminskim djelovanjem može se primijeniti u liječenju kronične urtikarije, no može dovesti do jake pospanosti. Oko 80% bolesnika odgovori na terapiju antihistaminicima. Istovremeno davanje H2 blokatora (ranitidin ili cimetidin) ima skroman učinak, no davanje antagonista leukotrienskih receptora (montelukast) dovodi do poboljšanja u slučaju kada antihistaminici nisu dovoljni. Nakon nestanka lezija, preporuča se nastaviti liječenje antihistaminicima tijekom nekoliko tjedana uz postupno snižavanje doze. Savjetuje se izbjegavati nesteroidne protuupalne lijekove i acetalicilnu kiselinu budući da ovi lijekovi mogu dovoditi do egzacerbacije kronične urtikarije. U adolescenata i odraslih može se u slučaju kronične urtikarije primijeniti jednom mjesečno omalizumab u dozama od 150-300 mg ili ciklosporin (50). Dapsone, ciklosporin, metotreksat, mikofenolat mofetil, ciklofosfamid, hidroksiklorokin, sulfasalazin, intravenski imunoglobulini i plazmafereza su lijekovi koji se mogu primijeniti u slučajevima kronične urtikarije, premda su slabije djelotvorni od omalizumaba i ciklosporina (53). Supkutana primjena epinefrina u dozi 0,1-0,5 ml u razrijeđenju 1:1000 indicirana je pri pojavi angioedema ili u slučaju teške urtikarije. Valja naglasiti da je njegovo djelovanje izrazito kratkotrajno. Sistemska primjena kortikosteroida tijekom najviše 10-ak dana rezervirana je samo u akutnim stanjima i onima koji su otporni na liječenje. Zbog poznatih nuspojava, valja ih izbjegavati (1). Katkada se u kroničnoj urtikariji nalazi u histološkom

preparatu obilan infiltrat upalnim stanicama te se u tim slučajevima preporuča kratkotrajna terapija kortikosteroidima (23).

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Hurwitz S. Clinical Pediatric Dermatology. Elsevier; 2016; 20: 467-94.
2. Legrain V, Taieb A, Sage T. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 101-7.
3. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2018; 4 (18): 304-20.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Gimenez-Arnau A i sur. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-26.
5. Mortureux P, Leaute-Labreze C, Legrain-Lifermann V. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 319-23.
6. Tzu-Hsuan L, Yan-Ren L, Kuo-Chia Y, Chu-Chung C, Yu-Jun C, Han-Ping W. First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. *Pediatr Neonatol* 2008; 49: 58-64.
7. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 102-8.

8. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1224-34.
9. Bilbao A, Garcia IM, Pocheville I, Gutierrez C, Corral JM, Samper A i sur. Roundtable: urticaria in relation to infection. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999; 27: 73-85.
10. Hass N, Birkle-Berlinger W, Krone B, Henz BM. Seasonal variations in the incidence of acute urticaria in children-possible implications regarding pathogenesis. *Allergologie* 2004; 27: 35-9.
11. Schuller DE, Elvey SM. Acute urticaria associated with streptococcal infection. *Pediatrics* 1980; 65: 592-6.
12. Kano Y, Mitsuyama Y, Hirahara K, Shiohara T. *Mycoplasma pneumoniae* infection-induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura and acute urticaria in a single family. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 33-5.
13. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Tsai YG, Fu YC, Wu TK, Wu HP. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1043-51.
14. Bailey E, Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 425-30.
15. Huang SW, Borum PR. Study of skin rashes after antibiotic use in young children. *Clin Pediatr* 1998; 37: 601-8.
16. Huang SW. Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 85-7.
17. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-9.
18. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-74.
19. Ergon MC, Iknur T, Yucesoy M, Ozkan S. *Candida* spp. colonisation and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 40-3.
20. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65: 78-83.
21. GN Konstantinou, R Asero, M Maurer et al.: EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009; 64: 1256-8.
22. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 16-20.
23. Murat-Susic S, Husar K, Kotrulja L, Puizina-Ivic N, Skerlev M. Enigma urtikarije u dječjoj dobi. *Pediatr Croat* 2011; 55: 263-9.
24. Oztas P, Onder M, Gonen S, Oztas MO, Soylemezoglu O. Is there any relationship between human leukocyte antigen class II and chronic urticaria? (Chronic urticaria and HLA class II) *Yonsei Med J* 2004; 45: 392-5.
25. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, Comisi F, Vita D, Barberio G i sur. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 428-32.
26. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML i sur. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 922-7.
27. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, Johar A, Brown G, Weinberg EG i sur. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 341-4.
28. Kilic G, Guler A, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 837-42.
29. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992; 69: 61-5.
30. Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983; 51: 161-5.
31. Murphy GM, Zollman PE, Greaves MW, Winkelmann RK. Symptomatic dermographism (factitious urticaria); passive transfer experiments from human to monkey. *Br J Dermatol* 1987; 116: 801-4.
32. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000; 55: 309-20.
33. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. The diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Ac Dermatol* 1993; 24: 954-8.
34. T Bito, Y Sawada, Y Tokura: Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int.* 2012; 61: 539-44.

35. S Altrichter, K Wosny, M Maurer: Successful treatment of cholinergic urticaria with methanthelinium bromide. *J Dermatol.* 2015; 42: 422-4.
36. AA Alangari, FJ Twarog, MC Shih et al.: Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics.* 2004; 113: 313-17.
37. Misch K, Black AK, Greaves MW, Almosauri T, Stanworth DR. Passive transfer of cold urticaria to monkeys. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63: 163-4.
38. C Gandhi, C Healy, AA Wanderer et al.: Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: 1245-50.
39. A Mlynek, M Magerl, F Siebenhaar et al.: Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 198-200.
40. F Siebenhaar, F Degener, T Zuberbier et al.: High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 672-9.
41. JA Boyce: Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 1415-8.
42. SM O'Connell, GM O'Regan, T Bolger et al.: Response to IL-1-receptor antagonist in a child with familial cold autoinflammatory syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24: 85-9.
43. A Claudy: Cold urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001; 6: 141-2.
44. Harris A, Burge SM, George SA. Solar urticaria in an infant. *Br J Dermatol* 1997; 136: 105-7.
45. Chong SU, M Worm, T Zuberbier: Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 129: 19-26.
46. KB Zitelli, KM Cordoro: Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28: 629-39.
47. FE Simons: H1-antihistamines in children. *Clin Allergy Immunol.* 2002; 17: 437-64.
48. L Neverman, M Weinberger: Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2: 434-8.
49. H Pite, B Wedi, LM Borrego et al.: Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013; 93: 500-8.
50. T Zuberbier, W Aberer, R Asero et al.: The EAA-CI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014; 69: 868-87.
51. T Zuberbier, M Maurer: Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87: 196-205.
52. AP Oranje: Management of urticaria and angioedema in children: new trends. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010; 145: 771-4.
53. A Perez, A Woods, CE Grattan: Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 191-4.

Summary

URTICARIA

*Neira Puizina-Ivić, Dubravka Vuković, Ana Sanader Vučemilović,
Adela Markota Čagalj, Ana Bubić, Mara Drnas*

Urticaria represents a group of diseases involving a spontaneous urticaria, inducible urticaria (formerly called physical) and the remaining group comprising angioedema and urticarial vasculitis. In 80% of the children urticaria is result of an infection, and the less common is the food and the medication. Chronic spontaneous urticaria is not common occurrence in children but when it occurs clinical examination is necessary. Carefully taken up anamnesis and physical status are important in distinguishing urticaria from other diseases. The first generation of antihistaminics that have antihistaminic and the anti-inflammatory effect are used in the treatment. In chronic urticaria antihistaminics can be used in higher doses with mandatory elimination of possible causes of the disease. Other treatment modalities are recommended when therapeutic response has been failed to produce good therapeutic result.

Descriptors: URTICARIA, CHILDREN, ANTIHISTAMINES, THERAPY