

# Kronična urtikarija

mr. sc. Ines Lakoš-Jukić, prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Svakodnevno ili gotovo svakodnevno izbijanje urtika u razdoblju duljem od 6 tjedana predstavlja kroničnu urtikariju. Etiologija bolesti nije u potpunosti poznata. Unutar ove skupine bolesnika bitno je prepoznati one koji boluju od fizikalnih kroničnih urtikarija s obzirom da izbjegavanje određenih fizikalnih faktora može dovesti do regresije bolesti. Danas se kronična urtikarija dijeli u dvije velike skupine: idiopatsku kroničnu urtikariju i autoimunu kroničnu urtikariju. U liječenju kronične urtikarije koriste se prvenstveno antihistaminici, potom kortikosteroidi u srednjim dozama, a u novije vrijeme i različiti imunosupresivni lijekovi, inhibitori leukotriena, intravenski imunoglobulini, plazmafereza i dr. Prognoza bolesti je neizvjesna s obzirom na podatak da 20% bolesnika s kroničnom urtikarijom istu ima i nakon 20 godina

**U**rtikarija ili koprivnjača je monomorfna dermatoza karakterizirana urtikama – eleviranim, eritematoznim ili blijedim morfama različite veličine i oblika, koje na pritisak nestaju, a subjektivno su praćene izraženim svrbežom. Pojedinačna morfa traje do 24 sata te na koži ne ostavlja tragova (SLIKA 1 i 2).

Urtikarije se prema trajanju mogu podijeliti u akutne i kronične. Urtikarija koja traje do 6 tjedana naziva se akutnom, dok se svakodnevno ili gotovo svakodnevno izbijanje urtika u razdoblju duljem od 6 tjedana klasificira kao kronična urtikarija. U 40-70% slučajeva promjenama na koži povremeno je pridružen i angioedem.<sup>1</sup> Akutna urtikarija češće se javlja u dječjoj i mladoj odrasloj dobi, za razliku od kronične urtikarije koja obično nastaje u odraslih, dva puta češće u žena nego u muškaraca. Prevalencija akutne urtikarije procjenjuje se na 15-23%, a kronične urtikarije na 0,1%.<sup>2,3</sup>

## Klasifikacija kronične urtikarije

Urtikarija može nastati kao posljedica djelovanja različitih faktora koji dovode do degranulacije mastocita pa se stoga i klasifikacija djelomično temelji na mogućem etiološkom čimbeniku.

## Fizikalne kronične urtikarije

Fizikalne kronične urtikarije čine oko 33% slučajeva svih kroničnih urtikarija, a mogu se definirati kao urtikarijela reakcija na djelovanje različitih vanjskih fizikalnih faktora.

**Simptomatski dermografizam** javlja se najčešće u adolescenata i mladih odraslih osoba, a karakteriziran je nastankom urtika nakon trljanja kože uz subjektivno jako naglašen svrbež. Urtike traju vrlo kratko, obično samo nekoliko minuta, a potom nestaju. Ne dolazi do pojave angioedema. Etiologija nije poznata. Bolest prolazi u roku od nekoliko godina.<sup>3</sup>

**Odgodena urtikarija na pritisak** (*delayed pressure urticaria*) karakterizirana je pojavom urtika koje nastaju 4-8 sati nakon pritiska na kožu uz subjektivno izraženu bolnost. Za razliku od drugih tipova urtikarije, pojedinačne morfe obično perzistiraju dulje od 24 sata. Bolest se češće javlja u muškaraca te uobičajeno traje 6-9 godina. Odgodena urtikarija na pritisak javlja se u 40% bolesnika s idiopatskom kroničnom urtikarijom. Obično nastaje na dijelovima tijela jače izloženim pritisku kao što su tabani, dlanovi ili npr. stražnja strana natkoljenica pri sjedenju.<sup>4</sup>

**Urtikarija na hladnoću** (*urticaria e frigore*) urtikarijela je reakcija koja nastaje nakon kontakta kože ili sluznice s hladnim predmetima, tekućinama ili zrakom. Često je praćena subjektivnim simptomima kao što su glavobolja, slabost ili, rijetko, šok. Uz urtikariju, može doći i do pojave edema orofarinksa, npr. poslije konzumiranja

sladoleda ili hladnih pića. Urtikarija na hladnoću češće se javlja u žena i prosječno traje oko 4 godine. Unutar ovog oblika bolesti razlikuju se dvije skupine: primarna (esencijalna) urtikarija na hladnoću i sekundarna urtikarija na hladnoću. Primarna urtikarija na hladnoću je idiopatska, bez dosad poznatog etiološkog faktora, dok sekundarna nastaje često kao posljedica različitih infekcija, neoplazmi, krioglobulinemije ili autoimunih bolesti.<sup>4,5</sup>

**Urtikarija na toplinu** (*urticaria e calore*) rijetka je bolest iz skupine fizikalnih urtikarija koja nastaje nakon kontakta kože s toplim predmetima ili zrakom. Temperatura predmeta ili zraka koja dovede do urtikarije je viša od 38°C.<sup>5</sup>

**Solarna urtikarija** je karakterizirana pojavom urtika koje nastaju neposredno nakon izlaganja kože sunčevom svjetlu, a koje obično nestanu u roku od 30 minuta, ako se prekine daljnje izlaganje suncu. Valne duljine koje mogu dovesti do solarne urtikarije najčešće pripadaju ultraljubičastom A i B-spektru (280-400 nm) iako i vidljivi dio spektra može inducirati urtikariju. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti polimorfnu reakciju na svjetlo.<sup>4,5</sup>

**Vibratorna urtikarija ili angioedem** nastaje kao posljedica djelovanja snažne vibracije, npr. pri radu s pneumatskom bušilicom. Do sada je opisano samo nekoliko slučajeva.<sup>5</sup>

Ovdje navodimo i posebne oblike kroničnih urtikarija koje su prethodno bile klasificirane kao fizikalne kronične urtikarije.

**Kolinergijska urtikarija**, prethodno klasificirana kao fizikalna urtikarija, nastaje obično u mladoj populaciji s prevalencijom od 11,2 do 20%, a klinički je karakterizirana nastankom papuloznog i papulourtikarijelnog osipa, uz svrbež. Nastaje poslije tjelovježbe, utopljanja, emocionalnog stresa ili konzumacije ljute hrane i alkoholnih pića. Može biti udružena s angioedemom ili rijetko, anafilaktoidnom reakcijom. Smatra se da ključnu ulogu u nastanku bolesti ima kratkotrajno povišenje tjelesne temperature koje je povezano sa znojenjem, iako je opisana i u anhidrotskih pojedinaca. Postoji povezanost s atopijom. Bolest obično traje nekoliko godina.<sup>5</sup>

Opisane su i kliničke varijante ovog oblika urtikarije: perzistentna kolinergijska urtikarija koja nastaje u mirovanju kao i vježbom – inducirana anafilaksija.<sup>5</sup>

**Urtikarija na vodu** (*aquagenic urticaria*) češće se javlja u mladih ženskih osoba, a nastaje kao posljedica kontakta s vodom. Smatra se da voda dovodi do oslobađanja alergena topivog u vodi iz roznatoga sloja epidermisa, koji potom difuzijom prolazi u dermis, gdje potiče alergijsku reakciju.

## Urtikarija vaskulitis

Kao što i ime bolesti govori, radi se o vaskulitisu koji zahvaća post-

kapilarne venule, a može se klinički manifestirati urtikarijom, s ili bez pridruženog angioedema, koja traje dulje od 6 tjedana. Za razliku od drugih oblika kronične urtikarije, urtike kod urtikarija vaskulitisa obično perzistiraju dulje od 24 sata, bolne su na pritisak, a u regresiji na koži zaostaju rezidualne, hemosiderinske pigmentacije. Bolest je obično praćena općim znakovima bolesti kao što su slabost, povišena tjelesna temperatura i artralgijske. Osim kože, bolest može zahvatiti i bubrege i pluća. U obradi ovih bolesnika svakako je potrebno isključiti sistemski lupus eritematosus, Sjögrenov sindrom, upalnu bolest crijeva, virusne infekcije poput hepatitisa B i C, medikamentoznu reakciju ili paraproteinemiju. U slučaju da se urtikarija vaskulitisa i "obična" kronična urtikarija ne mogu razlikovati klinički, potrebno je učiniti histološku i imunofluorescentnu analizu biopsata kože.<sup>6</sup>

### Kronična idiopatska urtikarija

Kronična idiopatska urtikarija (KIU) bolest je karakterizirana svakodnevnom ili gotovo svakodnevnim erupcijom urtika u razdoblju duljem od 6 tjedana, i to u bolesnika u kojeg se odgovarajućim testiranjima i laboratorijskom obradom isključuje postojanje urtikarije vaskulitisa i fizikalnih urtikarija. Bolest obično traje nekoliko godina iako ima i podataka da 40% bolesnika s KIU koja traje dulje od 6 mjeseci istu imaju i nakon 10 godina.<sup>5</sup> Studije o kvaliteti života ukazale su na poremećaje društvenog, profesionalnog i osobnog funkcioniranja u bolesnika s dugotrajnom kroničnom urtikarijom koji se mogu usporediti s poremećajima u bolesnika s ozbiljnom srčanom bolešću.<sup>7</sup>

Etiologija bolesti nije poznata. Postoje mnogobrojni literaturni navodi o eventualnim uzročnim faktorima ili pridruženim bolestima.

**Preosjetljivost na nutritivne alergene, konzervanse i aditive.** Reakcije preosjetljivosti na nutritivne alergene posredovane IgE protutijelima poznati su uzrok akutne urtikarije, osobito u dječjoj dobi. U bolesnika s KIU ove reakcije nemaju bitno značenje. Različiti su literaturni podaci o utvrđenoj preosjetljivosti na nutritivne alergene koja iznosi 2, 5 ili 10%.<sup>5</sup> Najčešće se radi o alergenima koji se često konzumiraju, kao što su npr. mlijeko, riba, brašno ili jaje.

Za razliku od I. tipa alergijske reakcije koja je posredovana IgE protutijelima, pseudoalergijske reakcije imaju veće značenje kod bolesnika s KIU.

Pseudoalergijska reakcija je stanje sa simptomima sličnim ili jednakim klasičnim alergijskim reakcijama, ali različitog patofiziološkog mehanizma. One nisu posljedica interakcije antigena i protutijela.

Morfin i sintetski analgetici kao npr. peptidin izazivaju degranulaciju mastocita, a oslobođeni medijatori dovode do pseudoalergijske reakcije. Do oslobađanja histamina može dovesti i kodein, kvarterne baze tubokurarin i sukcinilkolin, anestetik propanidil, polimiksin B, dekstran i tolazolin. Zbog mogućnosti degranulacije mastocita, kodein i tvar 48/80 koriste se kao pozitivne referentne kontrole pri kožnom testiranju. Ionska kontrastna sredstva visoke osmolalnosti mogu neposredno aktivirati anafilatoksine – C3a i C5a komponente komplementa, koji putem specifičnog receptora na membrani mastocita mogu dovesti do njihove degranulacije. Osim pokretanja alternativnog puta aktivacije komplementa, moguća je i aktivacija klasičnog puta uz istodobno oštećenje endotela kapilara, aktiviranje faktora agregacije trombocita te koagulacijskog faktora XII te kininskog sustava s pojavom intravaskularne koagulacije.<sup>5,8</sup> Acetilsalicilna kiselina i ostali antireumatici dovode do poremećaja u metabolizmu arahidonske kiseline u fosfolipidnoj membrani stanica, inhibirajući enzim ciklooksigenazu. To dovodi do inhibicije sinteze prostaglandina uz povećanje razine metabolita arahidonske kiseline i leukotriena (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> i LTE<sub>4</sub>). Prostaglandini D<sub>2</sub> i E<sub>2</sub> inhibiraju oslobađanje histamina iz aktiviranih peritonealnih mastocita štakora nakon IgE posredovane reakcije pa je moguće da inhibicija njihove sinteze s acetilsalicilnom kiselinom i u čovjeka može dovesti do degranulacije mastocita i oslobađanja histamina.<sup>5</sup> Isti učinak imaju i tartrazin i natrijev benzoat. Leukotrieni se mogu u bolesnika

sa pseudoalergijskim reakcijama dokazati CAST-ELISA (od engl. *cellular antigen stimulation test – enzyme linked immunosorbent assay*) metodom.

Pseudoalergijske reakcije se djelomično mogu i klinički razlikovati od klasičnih alergijskih reakcija. Obično se urtike ili papulourtike pojavljuju nakon perioda latencije od 4 ili više sati za razliku od tipa I alergijske reakcije kada simptomi nastaju ili neposredno nakon konzumiranja određenog alergena ili unutar 120 minuta. Urtikarije u sklopu pseudoalergijskih reakcija imaju tendenciju spore regresije (10–14 dana) za razliku od urtika u sklopu alergijske reakcije koje prolaze u roku od nekoliko sati do nekoliko dana.<sup>9</sup> U brojnim studijama koje su koristile jednostruko slijepi placebo kontrolirani ili dvostruko slijepi placebo kontrolirani pokus dobiveni su različiti podaci o učestalosti pseudoalergijskih reakcija na konzervanse i aditive – od 19 pa sve do 88,2%.<sup>5,10</sup>

**Infekcije i infestacije.** Bakterijske i virusne infekcije gornjeg respiratornog trakta najčešći su uzrok akutnih urtikarija s prevalencijom od 28 do 62%.<sup>5</sup> Unatrag 30-ak godina različite infekcije i infestacije smatrale su se i bitnim etiološkim čimbenikom kronične urtikarije. Crijevna kandidoza je niz godina smatrana bitnim provocirajućim čimbenikom kronične urtikarije, no studije nisu uspjele dokazati značajnu povezanost. Danas se smatra da su infekcije i infestacije uzrok kronične urtikarije samo u 2% bolesnika.<sup>4,5,11</sup> Pritom se razlikuju podaci iz različitih zemljopisnih područja jer je i epidemiološka slika različita. Infekcije koje se dovode u vezu s kroničnom urtikarijom su bakterijske infekcije gornjeg respiratornog trakta, hepatitis C, infektivna mononukleoza, HIV infekcija i druge.<sup>5,12</sup> Paraziti koji mogu uzrokovati kroničnu urtikariju, osobito u zemljama gdje je prevalencija bolesti koje oni uzrokuju veća, su: *Ascarus*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Echinococcus* i *Trichinella*. U novije vrijeme bilo je i mnogo literaturnih podataka o ulozi *Helicobacter pylori* u kroničnoj urtikariji, ali se danas smatra da ne postoji uzročno-posljedična veza između ove bakterije i kronične urtikarije.<sup>5,13,14</sup>

**Kronične upalne bolesti.** Kronične neinfektivne upalne bolesti, koje su opisane kao etiološki čimbenik KIU su gastritis, refluksni ezofagitis, upala žučnog mehura ili žučnih kanala.<sup>5</sup>

**Preosjetljivost na lijekove.** Reakcije preosjetljivosti na lijekove rijetko su uzrok KIU, za razliku od akutne urtikarije. Pseudoalergijske reakcije opisane su prethodno. Ipak, postoje opisi pojedinačnih slučajeva, npr. pojava kronične urtikarije kod liječenja hipotireoze supstitucijskim lijekom koja po ukidanju istog prolazi.<sup>5</sup>

### Kronična autoimuna urtikarija

Autoimuno podrijetlo kronične urtikarije u posljednje je vrijeme predmet brojnih istraživanja. Rorsman i sur. su još 1962. godine smatrali da bazopenija u bolesnika s kroničnom urtikarijom nastaje kao posljedica reakcije antigen-protutijelo.<sup>15</sup> Prvi dokaz cirkulirajućeg faktora koji dovodi do degranulacije mastocita objavili su Grattan i sur. 1986. godine.<sup>5</sup> Gruber i sur. su 1988. godine predložili koncept kronične urtikarije kao autoimune bolesti.<sup>16</sup> Naime, nakon intradermalne injekcije autolognog seruma bolesnika s KIU u 30–70% bolesnika dolazi do stvaranja urtike na mjestu aplikacije.<sup>5,17</sup> Serum ovih bolesnika dovodi i do oslobađanja histamina iz bazofila zdravih pojedinaca ili bazofila stanične linije bazofilne leukemije štakora u 48–52% slučajeva.<sup>5,18</sup> Istraživanja su pokazala da serum jednog dijela bolesnika s KIU sadrži protutijela na receptor velikog afiniteta za IgE na površini mastocita i bazofilnih leukocita koja mogu biti funkcionalna (dovode do oslobađanja histamina) i nefunkcionalna (imunoreaktivna). Ova protutijela usmjerena su prema  $\alpha$ -podjedinici receptora velikog afiniteta za IgE (Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ).

Protutijela koja se vežu za  $\alpha_2$  domenu Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  nazivaju se kompetitivnima jer se vežu za isto vezno mjesto kao i IgE, za razliku od nekompetitivnih protutijela koja su usmjerena na  $\alpha_1$  domenu Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  koja ne vežu IgE. Prethodno vezanje IgE za Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  onemogućava djelovanje kompetitivnih protutijela (SLIKA 3). Ova protutijela mogu dovesti i do oslobađanja histamina iz bazofila zdravih pojedinaca *in vitro* i do stvaranja urtike nakon injekcije autolognog seruma *in vivo*.<sup>5,11,19</sup>



Slika 1. i 2. Tipična klinička slika urtikarije

Funkcionalna protutijela danas se smatraju glavnim etiološkim faktorom u barem jednog dijela bolesnika s kroničnom urtikarijom te njihova vrijednost u serumu korelira s aktivnošću bolesti. Nefunkcionalna protutijela mogu se utvrditi i u bolesnika s bolestima vezivnog tkiva, autoimunim buloznim dermatozama i u bolesnika s fizikalnim urtikarijama, ali ne i u zdravih pojedinaca. Za razliku od funkcionalnih protutijela, imunoreaktivna protutijela ne dovode do oslobađanja histamina iz bazofilnih leukocita. Nefunkcionalna protutijela pripadaju IgG klasi humanih imunoglobulina, ali se radi o IgG2 i IgG4 izotipovima, za razliku od IgG1 i IgG3 izotipova koji se nađu u bolesnika s kroničnom urtikarijom.

U manjeg broja bolesnika s kroničnom urtikarijom utvrđena su protutijela usmjerena prema Fc fragmentu IgE protutijela. U prilog autoimunog podrijetla kronične urtikarije govori i česta udruženost kronične urtikarije s autoimunim bolestima, osobito autoimunim bolestima štitnjače.<sup>5,20</sup>

Leznoff i sur. su još 1983. godine uočili da bolesnici s kroničnom idiopatskom urtikarijom imaju veću prevalenciju autoimunih bolesti štitnjače. Ispitivanje je obuhvatilo 140 bolesnika s KIU. U 17 (12,1%) bolesnika, 15 žena i 2 muškarca, utvrđen je povišen titar mikrosomalnih protutijela u odnosu na 27 (5,6%) od 477 bolesnika u kontrolnoj skupini. Razlika je bila statistički značajna.<sup>21</sup> U drugoj studiji, koja je obuhvaćala 624 bolesnika s KIU, utvrđen je autoimuni poremećaj štitnjače u 14,4% slučajeva.<sup>22</sup> Incidencija poremećene funkcije štitnjače u smislu povišene ili snižene razine tiroksina (T4) odnosno tireoidno-stimulirajućeg hormona (TSH) dijagnosticirana je u 12-19% bolesnika s KIU. Opisani su slučajevi regresije kronične urtikarije u eutiroidnih bolesnika s antitiroidnim protutijelima poslije terapije levotiroksinom.<sup>5</sup> Mehanizam povezanosti KIU i autoimunih poremećaja štitnjače nije poznat. Smatra se da antitiroidna protutijela nisu patogena, ali mogu biti pokazatelj autoimunosti odnosno autoimunog podrijetla KIU u jednog dijela bolesnika.

Osim autoimunih bolesti ili poremećaja štitnjače opisana je i češća pojava drugih autoimunih bolesti kao što su npr. inzulin-ovisni dijabetes, perniciozna anemija, vitiligo i reumatoidni artritis. U bolesnika s kroničnom urtikarijom čiji serum može dovesti do oslobađanja histamina iz bazofila zdravih ljudi utvrđena je češća prisutnost

antigena HLA-DR4 i njemu pridruženog DQ8 alela.<sup>5</sup> Bazopenija se danas smatra jednim od pokazatelja autoimunog zbivanja kod kronične urtikarije.<sup>23</sup>

### Klinička slika

Urtike mogu nastati pojedinačno ili generalizirano po koži trupa, glave i ekstremiteta. Mogu biti različite veličine i oblika, svijetlo-crvene (*urtica rubra*) ili bjelkaste boje (*urtica alba, porcelanea*), a tvrde su konzistencije. Nakon regresije urtika, koja obično nastupi u roku 24 sata, koža ostaje nepromijenjena, bez tragova. U slučaju dermatografizma ili odgođene urtikarije na pritisak, urtike se nalaze samo na mjestu djelovanja fizikalnog faktora. Iako je urtikarija praćena subjektivno jako naglašenim svrbežom, znakovi grebanja u smislu ekzorijacija se obično ne nalaze jer bolesnici kožu trljaju, a ne grebu. U slučaju pridruženog angioedema nade se otok vjeđa, usana, jezika, ždrijela, glasnica, a ponekad i vanjskih spolnih organa. Naglašeni edem jezika, ždrijela ili grkljana može dovesti do smetnji disanja i/ili gutanja. Za angioedem je karakteristično da se povlači sporije od urtika, obično u roku 2-3 dana.

### Liječenje

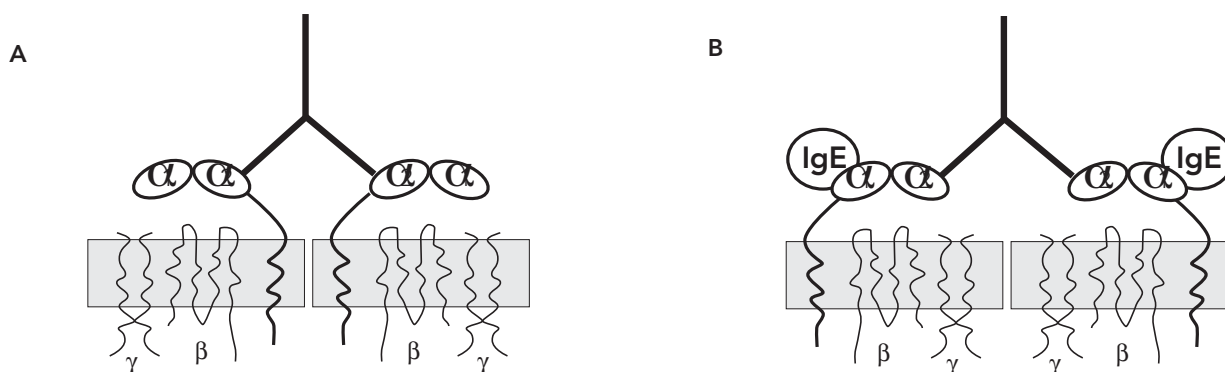
U slučaju fizikalnih kroničnih urtikarija bolesnika treba upozoriti na izbjegavanje provocirajućih fizikalnih faktora. Bolesnike koji boluju od kronične idiopatske urtikarije potrebno je savjetovati da izbjegavaju acetilsalicilnu kiselinu i druge nesteroidne protuupalne lijekove jer isti dovode do agravacije bolesti u oko 30% bolesnika. Isto vrijedi i za opijate. Inhibitori angiotenzin konvertaze mogu kao nuspojavu imati angioedem s ili bez urtikarije koji može perzistirati i mjesecima nakon ukidanja terapije te stoga i njih treba izbjegavati.

Antihistaminici predstavljaju prvi lijek izbora i temelj liječenja kronične urtikarije. H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> antagonisti su visokospecifični te se najčešće za vezno mjesto s histaminom. Danas se kao prva linija liječenja preporučuju nesedirajući (feksofenadin, loratadin, desloratadin) ili minimalno sedirajući (cetirizin) antihistaminici. U slučaju nedovoljnog učinka, može se u večernjim satima dodati i sedirajući antihistaminik (npr. difenhidramin). Izbor antihistaminika temelji se na njegovoj učinkovitosti, načinu uzimanja (jednokratno ili više-kratno) te nuspojavama.

Kortikosteroidi su indicirani u liječenju KIU zbog svog protuupalnog i imunosupresivnog djelovanja, i to tek kada antihistaminska terapija nije postigla zadovoljavajući učinak. Zbog brojnih nuspojava dugotrajne sistemske terapije ne preporučuje se trajna terapija, već samo njezina primjena u izrazitim pogoršanjima. Početna doza obično iznosi 0,5mg/kg/TT.

Inhibitori kalcijevih kanala opisani su kao djelotvorni u dva bolesnika s kroničnom urtikarijom. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja je blokiranje ulaska kalcija iz intercelularnog prostora u mastocite, što onemogućava degranulaciju.<sup>5</sup>

Ciklosporin *in vitro* inhibira stvaranje IgG protutijela te se tako

Slika 3. Shematski prikaz kompetitivnih protutijela koja se vežu za  $\alpha_2$  domenu Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$ , i nekompetitivnih protutijela koja su usmjerena na  $\alpha_1$  domenu Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$ .

A. Protutijela koja se vežu na vezno mjesto za IgE (kompetitivna); B. Protutijela koja se ne vežu na vezno mjesto za IgE (nekompetitivna)

Preuzeto iz: Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002;46:645-57.

objašnjava i njegova primjena kod autoimune kronične urtikarije.<sup>5,24</sup>

Intravenski imunoglobulini (IVIG) vjerojatno blokiraju Fc fragment IgG protutijela te na taj način djeluju kod autoimune kronične urtikarije.<sup>25</sup>

Plazmafereza dovodi do prolaznog poboljšanja u bolesnika s protutijelima na receptor velikog afiniteta za IgE ili protutijelima na Fc-IgE jer ubrzo dolazi do reakumulacije istih.<sup>26</sup>

Zafirlukast (inhibitor leukotriena) opisan je kao djelotvoran u kombinaciji s antihistaminicima.<sup>27</sup>

Sulfasalazin, dapson, kromolin ketotifen navode se u pojedinačnim opisima slučajeva bolesnika.<sup>28</sup>

Takrolimus, primijenjen peroralno, doveo je do regresije u značajnog dijela bolesnika u jednoj studiji.<sup>29</sup> **M**

#### LITERATURA

- Greaves MW, Sabroe RA. Allergy and the skin. *Urticaria*. *Br Med J* 1998; 316:1147-50.
- Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332:1767-72.
- Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:147-69.
- Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 4:664-72.
- Lakoš Jukić I. *Helicobacter pylori* i preosjetljivost na hranu u kroničnoj urtikariji. Magistarski rad. Zagreb: Medicinski fakultet, 2004.
- Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:24-31.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J. The impact of urticaria on quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136:197-201.
- Čvorišćec B, Stipić-Marković A. Alergijske i pseudoalergijske reakcije. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2003; 1353-8.
- Dekaris D, Rabatić S. *Imunologija*. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2003; 52-69.
- Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, et al. Aromatic components of food as a novel eliciting factor of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:343-8.
- Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:645-57.
- Siddique N, Pereira BN, Hasan Arshad S. Hepatitis C and urticaria: cause and effect. *Allergy* 2004; 59:668.
- Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Derm* 2003; 49:861-4.
- Dauden E, Jimenez-Alonso I, Garcia-Diez. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000; 39:446-52.
- Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergol* 1962; 17:168-84.
- Gruber BC, Thaeza MC, Marchase MJ. Autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90:213-7.
- Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58:1224-34.
- Greaves MW. Chronic urticaria as a new autoimmune disease? U: Hertl M. *Autoimmune diseases of the skin*. Wien, New York: Springer Verlag, 2001; 283-302.
- Greaves MW. Pathophysiology of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127:3-9.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 3:465-74.
- Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66-71.
- Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Derm* 1999; 40:229-32.
- Grattan CE, Down G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil number in chronic ordinary urticaria and healthy donors: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:337-41.
- Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM. Randomised double-blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143:365-72.
- O'Donnell BF, Barr BM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138:101-6.
- Grattan CE, Francis DM, Slater NGP, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1993; 339:1078-80.
- Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous skin test result. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:134-40.
- Hartmann K, Hani N, Hinrichs R, Hunzelmann N, Scharfetter-Kochanek K. Successful sulfasalazine treatment of severe chronic idiopathic urticaria associated with pressure urticaria. *Acta Derm Venereol* 2001; 81:71.
- Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: An open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:145-8.